

03/08/2020

ENC: PL 6330/19 - Jacqueline de Souza Alves da Silva

ENC: PL 6330/19

Presidência

seg 03/08/2020 08:49

Para: Jacqueline de Souza Alves da Silva <JACQUES@senado.leg.br>;

2 anexos

2020_07_31 NOTA TECNICA PL 6330.pdf; 2020_07_30 PL - 6330 - Estudo Atuarial.pdf;

De: raquelmarimon@gmail.com [mailto:raquelmarimon@gmail.com]

Enviada em: domingo, 2 de agosto de 2020 17:22

Para: Presidência <presidente@senado.leg.br>

Cc: Leticia Doherty <letydoherthy.iba@yahoo.com>; iba@atuarios.org.br

Assunto: ENC: PL 6330/19



Ao

Presidente do Senado Federal

Senador Davi Alcolumbre

E-mail: davi.alcolumbre@senador.leg.brpresidente@senado.leg.br

Ref.: Projeto Lei nº 6.330/2019 – Análise de impacto atuarial sobre o setor de saúde suplementar

O IBA – Instituto Brasileiro de Atuária é uma Sociedade civil sem fins lucrativos que tem por objetivo:

- Incentivar e proporcionar a pesquisa, o desenvolvimento e o aperfeiçoamento da ciência atuarial;
- Colaborar com as instituições de seguros, resseguros, previdência, organizações bancárias e congêneres;
- **Cooperar com o Estado**, no campo de atuação do profissional de atuária e na implementação da técnica atuarial.

O Instituto é pautado na atividade dos atuários, regulamentada pelo **Decreto-Lei nº 806/1969** e **Decreto nº 66.408, de 03 de abril de 1970** e mantém em sua estrutura Comitês Técnicos e Grupos de Trabalho, formados por membros do instituto, todos bacharéis em Ciências Atuariais.

O presente documento se apresenta com o objetivo de cooperar com o Estado especificamente na elucidação dos impactos econômicos e atuariais sobre o setor de saúde suplementar em razão da hipótese de aprovação do Projeto de Lei 6330/19.

Este Instituto, através do Grupo de Trabalho composto pelos membros que assinam o presente, submete à apreciação de vossas senhorias, os impactos que a aprovação do PL 6330/2019 poderá ocasionar para os mais 47 milhões de brasileiros que atualmente tem planos privados de saúde, tais como:

- Risco de aumento dos custos estimado em cerca de 6,2 bilhões ao ano, conforme estudo anexo, relativos à atenção a saúde dos planos privados, que acarreta o aumento de seus preços e maiores reajustes;
- Redução do número de pessoas com acesso a planos privados de saúde em razão do aumento dos preços, ocasionado pela inclusão da cobertura de qualquer medicação oncológica oral, inclusive aquelas sem comprovação de custo-efetividade
- Risco de encerramento de atividades de operadoras de planos de saúde que por não possuir capacidade econômico-financeira para suportar tratamentos que, como restará demonstrado, poderão extrapolar R\$ 5 milhões por paciente, valor esse superior ao faturamento bruto mensal de 360 Operadoras, atingindo 3 milhões de beneficiários (7% do setor de saúde suplementar) e milhares de empregos diretos e indiretos;
- Esse risco se vê agravado em regiões em que há baixa oferta de planos de saúde, como pequenas cidades do interior, onde há apenas uma ou duas operadoras locais, de pequeno porte. Para essas operadoras o risco de arcar com tratamentos de alta monta pode significar o encerramento de suas atividades, diminuindo ainda mais a regionalização/interiorização do acesso à saúde suplementar;

03/08/2020

ENC: PL 6330/19 - Jacqueline de Souza Alves da Silva

- Com a diminuição de acesso à saúde privada e o consequente aumento da população a ser atendida exclusivamente pelo SUS, haverá inevitavelmente a diminuição do recurso *per capita* pelo Sistema Único de Saúde na atenção à saúde da população.

No documento anexo, intitulado "ESTUDO ATUARIAL - IMPACTOS ECONÔMICOS DO PROJETO DE LEI 6.330/2019" apresentamos o detalhamento técnico que nos permitiram chegar a tais conclusões. Entendemos que atenção à saúde é um aspecto sensível para toda a população e no intuito de contribuir com a sociedade, nos colocamos à disposição para debater o teor do presente documento, prestando os devidos esclarecimentos ou mesmo para aprofundar o entendimento dos impactos esperados.

Cordialmente,

Letícia Doherty
Presidente do IBA
MIBA 950

Raquel Marimon da Cunha
Diretor Técnico de Saúde
MIBA 950

Membros do Grupo de Trabalho

| | |
|----------------------|-----------|
| João Longo | MIBA 2648 |
| José Nazareno Junior | MIBA 1286 |
| Mateus Salles | MIBA 3360 |
| Pedro Souza | MIBA 2901 |
| Rafael Sobral | MIBA 1572 |

ANEXOS:

ESTUDO ATUARIAL - IMPACTOS ECONÔMICOS DO PROJETO DE LEI 6.330/2019
NOTA TÉCNICA



Raquel Marimon
Diretora Saúde
☎ (11) 3195-6400 | (11)
9.8532-5000
✉
raquel@prosperabr.com
🌐 www.atuarios.org.br



ESTUDO ATUARIAL

IMPACTOS ECONÔMICOS DO PROJETO DE LEI 6.330/2019

30/07/2020

Para o desenvolvimento do presente documento contamos com a contribuição do conhecimento e expertise de dois profissionais médicos¹, especializados em oncologia, que fizeram a gentileza de registrar os preceitos relativos aos tratamentos decorrentes do PL 6330/19 no documento disponibilizado em anexo intitulado: "NOTA TÉCNICA". Tal documento foi preponderante para a qualidade técnica da análise atuarial.

Ratificamos que nosso intuito como Instituto Brasileiro de Atuária (IBA) é a realização de uma análise exclusivamente atuarial, trazendo à discussão os seus impactos no sentido de contribuir com a sociedade a partir do conhecimento que é de domínio das ciências atuariais.

I. Da Essência Proposta pelo PL 6330/2019

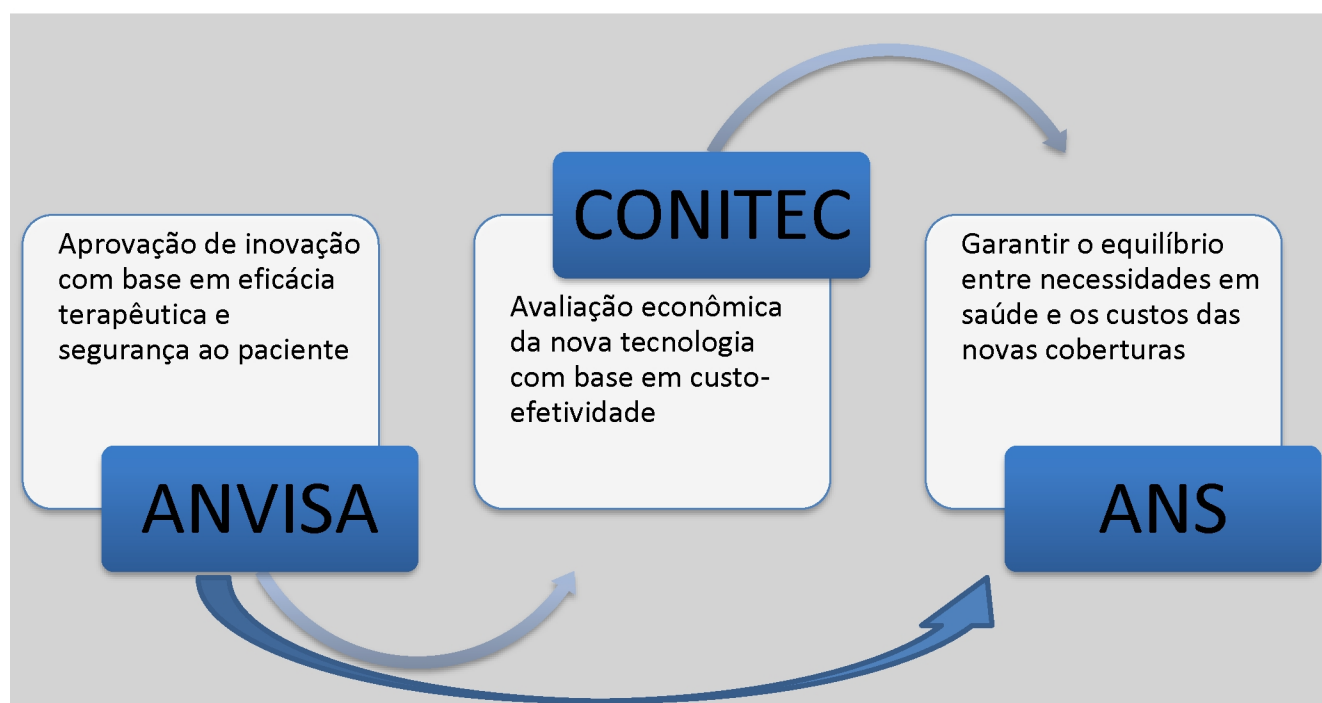
Identificamos no Projeto de Lei 6330/19 pontos de risco para o equilíbrio atuarial e consequente geração de impacto econômico para o setor de saúde suplementar, a saber:

1. Incorporação de antineoplásicos orais, incluindo medicamentos para o controle de efeitos adversos relacionados ao tratamento e adjuvantes;
2. Incorporação de Hemoterapia; e

¹ Dr. Alexandre Santos de Almeida Gomes: médico (CRMPE - 17.407), Oncologista (RQE – 5045) e Dr. Gabriel Fontenele de Oliveira, Médico (CRMCE – 16.084), Especialização em Saúde da Família – Universidade Federal do Ceará

3. Incorporação da Radioterapia.

O PL propõe não apenas uma ampliação de cobertura para o segmento de saúde suplementar, mas também deixar de respeitar o atual ciclo de análise de incorporação de novas tecnologias em saúde que atualmente é baseado em:²



A existência do processo atual reflete o grau de complexidade da tomada de decisão sob os aspectos de segurança para a população brasileira assim como o cuidado na construção participativa das regras que regem os planos de saúde, como um grande pacto social. A partir da invalidação desse modelo passaríamos a vivenciar o seguinte contexto:

² ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde
ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

- a. Inserção de drogas já aprovadas pela ANVISA sem a avaliação pelo CONITEC ou qualquer outra Avaliação de Tecnologias em Saúde pela ANS ou sociedade, tornando cobertura obrigatória, sem qualquer critério ou DUT³.
- b. Anulação dos efeitos das atuais DUTs, que representam um acordo social entre segmento de saúde suplementar e beneficiários, visto que ambas partes contribuem no processo regulatório no âmbito da ANS;
- c. Incorporação de novas coberturas relativas a tratamentos com antineoplásicos orais sem qualquer análise sobre o impacto que tal tratamento traria para a sociedade e para os indivíduos pertencentes aos planos de saúde privados, seja sob o aspecto de qualidade assistencial quanto o aspecto econômico.

II. Dos Efeitos Práticos e Cobertura Efetiva de Tratamentos Antineoplásicos

Conforme passamos a compreender a partir do documento anexo, denominado NOTA TÉCNICA, foram identificados 28 (vinte e oito) novas drogas já aprovadas pela ANVISA que seriam imediatamente inseridas na cobertura dos planos de saúde com segmentação Ambulatorial caso o PL seja aprovado.

Dentre estas, focamos em estudar os medicamentos que tratam as neoplasias malignas com maior incidência, ou seja, o estudo abrange os tratamentos para câncer de mama, próstata, cólon e reto, rim, pulmão e ovário; tais neoplasias malignas representam 48% da estimativa de novos casos para 2020, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), conforme demonstrado na Tabela 1.

³ DUT: Diretriz de Utilização de procedimentos, materiais ou medicamentos, estabelecida para as coberturas previstas no rol de procedimentos cobertos pelos planos de saúde

Tabela 1 – Representatividade das Patologias

| REPRESENTATIVIDADE DO Nº DE CASOS DE CâNCER AVALIADOS EM ESTUDO | REPRESENTATIVIDADE DAS PATOLOGIAS DENTRE TODOS OS CâNCER'S | | |
|---|--|----------|--------|
| | MASCULINO | FEMININO | TOTAL |
| Mama Feminina | 0,00% | 20,96% | 10,59% |
| Próstata | 21,26% | 0,00% | 10,52% |
| Cólon e Reto | 6,63% | 6,47% | 6,55% |
| Traqueia, Brônquio e Pulmão | 5,73% | 3,93% | 4,82% |
| Outras Localizações (Mieloma) | 15,52% | 13,40% | 14,45% |
| Ovário | 0,00% | 2,10% | 1,06% |
| Total | 49,14% | 46,87% | 47,99% |

Dessa forma, a análise dos impactos mensuráveis foi realizada comparando a despesa por beneficiário de plano de saúde, por mês, relativa ao ano de 2019 em relação a uma estimativa de custo adicionais, considerando as 15 medicações analisadas.

Para a realização desse estudo foram realizadas as seguintes etapas:

- Identificar o número de novos casos de câncer por tipo de patologia, por ano, conforme as estatísticas do INCA;
- Identificar as indicações clínicas dos medicamentos não previstos e mapeados os princípios ativos que atualmente estão previstos no rol de procedimentos da ANS que seriam utilizados para tratamento dos pacientes.

Estimar o custo do tratamento com base na posologia expressa nas bulas profissionais e considerado um período de utilização de acordo com o tempo esperado em que a droga faz efeito no organismo de um indivíduo, isto é, de acordo com a “Sobrevida Livre de Progressão”.

Importante salientar, inicialmente, que o presente estudo apenas analisa o impacto da incorporação automática de 15 medicamentos antineoplásicos de uso oral, não considerando aqueles advindo da incorporação dos medicamentos para o controle de

efeitos adversos relacionados ao tratamento e adjuvantes, da Hemoterapia e da Radioterapia. Ou seja, trata-se de incremento dos custos assistenciais atinentes apenas aos medicamentos antineoplásicos de uso oral, isoladamente. Não foram assim considerados o impacto oriundo da incorporação das demais tecnologias em saúde previstas no projeto de lei em análise.

Destaca-se que para alguns tipos de câncer há mais de uma opção de medicamento, sendo assim a probabilidade de se optar por um desses princípios ativos foi distribuído uniformemente, em razão de não ter sido encontrado dado que possa ser utilizado como premissa para o presente estudo.

Aplicando os procedimentos acima descritos, estimamos um aumento médio mensal imediato sobre o custo das mensalidades de planos de saúde de R\$ 12,18, valor esse que certamente será refletido nos próximos reajustes e nas tabelas de vendas de novos planos. Assim, com esse valor temos um aumento na despesa média de cada beneficiário por mês de cerca de 4%. Em grandes números, essa ampliação de cobertura imediata implica em aumento de mais de R\$ 6,2 bilhões por ano, o que corresponde um aumento de 198,62% desta categoria de despesas com atenção a saúde. Na tabela 2 apresentamos os impactos mencionados, bem como os resultados por cada tipo de patologia:

Tabela 2 - Resumo dos Resultados

| PATOLOGIA | CUSTO ESTIMADO ATUAL | CUSTO INCLUSÃO NOVAS DROGAS | IMPACTO | |
|---|----------------------|-----------------------------|---------------|-----------|
| Neoplasia maligna da mama | 2.781.642.373 | 7.000.385.784 | 4.218.743.410 | 151,66% |
| Neoplasia maligna da próstata | 34.413.172 | 384.734.934 | 350.321.762 | 1.017,99% |
| Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões | 145.414.075 | 140.037.476 | -5.376.598 | -3,70% |
| Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal | 118.640.491 | 194.339.589 | 75.699.098 | 63,81% |

| PATOLOGIA | CUSTO ESTIMADO ATUAL | CUSTO INCLUSÃO NOVAS DROGAS | IMPACTO | |
|-------------------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------|-----------|
| Neoplasia maligna do cólon | 727.685 | 326.134 | -401.551 | -55,18% |
| Neoplasia maligna variada (Mieloma) | 70.371.654 | 1.687.668.772 | 1.617.297.118 | 2.298,22% |
| Neoplasia maligna do ovário | 1.542.058 | 2.723.459 | 1.181.402 | 76,61% |
| TOTAL | 3.152.751.508 | 9.410.216.148 | 6.257.464.641 | 198,48% |

Podemos observar na tabela 2 que o tratamento de câncer de mama é aquele que resulta no maior impacto econômico em razão de ser o tipo de câncer com maior potencial de tratamento por meio de antineoplásicos orais. Entretanto, o tratamento de Mieloma é aquele que representa o maior aumento percentual do custo do tratamento por indivíduo.

É importante ressaltar que a expansão do leque de princípios ativos para algumas neoplasias malignas apresenta resultado negativo, isto é, foi estimada uma redução no custo total, conforme observado para o tratamento de neoplasia no cólon. Contudo, mesmo com reduções pontuais, a tendência geral observada é para um aumento significativo dos custos.

Há que se destacar que os impactos estimados são apenas para 15 dos antineoplásicos orais aprovados ANVISA. Contudo, sabe-se que existe uma quantidade imensurável de novas medicações que podem ser criadas pela indústria, e que nesse processo seriam automaticamente incorporada aos planos de saúde, incrementando seus custos de forma instantânea, correndo o risco de tornar o sistema insustentável no longo prazo.

Limitações do Estudo

Com relação a retirada da DUT – Diretriz de Utilização, constante do rol de procedimentos dos planos de saúde, não foi possível a mensuração dos impactos dado a complexidade na análise de alteração dos tratamentos ora já realizados por outros hipotéticos.

Já a estimativa do impacto da aprovação de novas drogas pela ANVISA é algo intangível, inviável de qualquer estimativa atuarial, devido ao não conhecimento dos valores no mercado das novas medicações que estão em avaliação pela ANVISA, outras já autorizadas por outros órgãos internacionais, tal com o FDA, e ainda as que estão em fase de pesquisa.

III. Metodologia de precificação

Poderíamos explanar sobre diversas metodologias de precificação em planos de saúde, contudo, para este documento, realizaremos apenas uma breve apresentação sobre os modelos mais básicos. O preço de um plano de saúde é obtido pelas características abaixo:

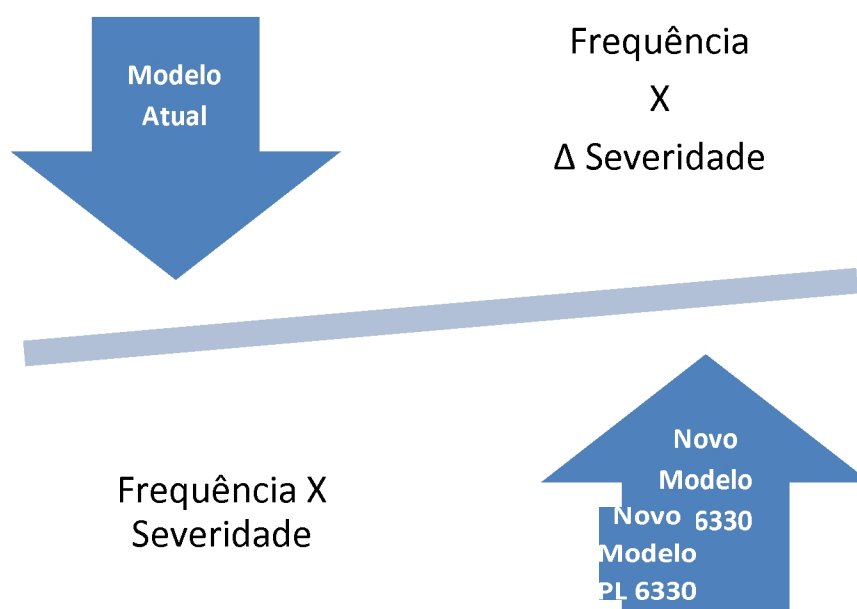
- Custo de atenção à saúde esperado;
- Margem de segurança estatística;
- Carregamentos operacionais:
 - Administrativo;
 - Impostos;
 - Comerciais;

- Lucro.

Tanto para a definição dos custos assistenciais esperados quanto para a margem de segurança estatística devemos estudar o comportamento dos dois itens abaixo:

- Frequência: variável aleatória que indica a incidência de ocorrência de um determinado evento; e
- Severidade: variável aleatória que indica o valor monetário decorrente dessa incidência.

O PL não traz impacto na incidência do evento, dado que as patologias vinculadas aos tratamentos elencados estão cobertas pelos planos de saúde, não afetando assim a Frequência. Contudo, onera diretamente a Severidade, que representa o custo dos respectivos tratamentos.



A partir do momento em que começa a ter a inclusão de novos tratamentos, desrespeitando os trâmites de avaliação da ANS, como é o caso proposto pela PL 6.330/19 para os antineoplásicos orais, o grande desafio dos atuários seria mensurar o “delta” necessário para agregar o preço da variação, relativa à desconhecida criação/aprovação futura de novas tecnologias assistenciais.

A única forma existente que não alteraria o valor seria se o “delta” fosse zero. Para isso, os custos das novas medicações/tratamentos deveriam oscilar dentro dos parâmetros existentes dos custos com os tratamentos. Tanto no tocante a média como na variância.

No contexto do PL 6.330/19, como o custo dos medicamentos em voga são, em sua maior parte, maiores que os utilizados nos tratamentos atuais e os que virão a ser aprovados pela ANVISA, não é possível definir, dado as regras de livre mercado, que esse “delta” será obrigatoriamente maior que zero, sendo estimado nesse estudo um aumento mínimo nos custos de atenção à saúde de 4%.

IV. Possíveis Consequências para as Partes Envolvidas

Em razão dos elevados valores das medicações, destacamos o risco de insolvência das Operadoras, em especial para aquelas de pequeno porte, que hoje representam em muitas situações, a única alternativa ao Sistema Único de Saúde em determinadas localidades.

Operadoras de Planos de Saúde

Um exemplo prático do impacto das novas medicações orais é o Citrato de Ixazomibe para o tratamento de mieloma múltiplo, um câncer de um tipo de células da medula óssea chamadas de plasmócitos, responsáveis pela produção de anticorpos que combatem vírus e bactérias. A droga tem custo de tratamento de mais de 5 milhões de

reais de um único paciente, um valor acima do faturamento bruto mensal de mais de 360 Operadoras, que assistem a mais de 3 milhões de beneficiários (7% do setor de saúde suplementar).

Entre as medicações da neoplasia de mama feminina, mais comum para sociedade, a Palbociclib tem o custo de tratamento de R\$ 429.373,06 em um único tratamento, cuja cifra é maior que o faturamento mensal de mais 60 operadoras, que são responsáveis por mais de 100 mil pessoas, segundo as informações extraídas do TABNET da ANS.

Tais números mostram que apenas uma parcela dos impactos previstos com a aprovação do PL pode trazer alterações significativas na sustentabilidade do ecossistema da saúde suplementar no Brasil.

Apesar de não ter sido objeto deste estudo, vale destacar que as operadoras fomentam outros elos do ecossistema, impulsionando hospitais, laboratórios e clínicas; e que a liquidação de uma operadora expõe, também, toda essa cadeia de fornecedores, além do aumento no desemprego, diminuição na arrecadação de impostos, criação de passivos trabalhistas e, por fim, aumento da quantidade de pessoas que utilizam exclusivamente o SUS.

Enfim, a insolvência de uma operadora de plano de saúde gera um impacto social expressivo, abalando a confiança do consumidor no sistema privado, deixando milhares de cidadãos desassistidos quando ocorre em localidades com poucas ou nenhuma opção de plano alternativo, onerando o SUS, ainda mais.

Para o Consumidor

A eventual implementação do texto proposto pelo PL 6330/19 também impactará no aumento nos custos com assistência à saúde provida pelas operadoras de planos aos seus beneficiários, de forma imediata, crescentemente, em razão da expectativa das futuras aprovações da ANVISA.

Na definição de preços dos planos de saúde, os atuários deverão considerar, além de todo o cenário regulatório existente, esse novo aspecto. Apenas 15 drogas são responsáveis por um aumento de mais de 6 bilhões de reais, que serão repassados para todos os beneficiários através do princípio fundamental do mutualismo, e a cada incremento de medicação ou expectativa mencionada pelo mercado, os acréscimos serão repassados.

O impacto no preço dos planos poderá ser exponencial, pois:

- Quanto menor a operadora, maior deverá ser o carregamento estatístico para reduzir o risco de insolvência da mesma;
- Haverá projeções para novas medicações no futuro;
- Os contratos vigentes têm regras específicas sobre a recomposição de preços, de maneira que para tais contratos os preços irão aumentar com base nos custos observados pelas operadoras.

O aumento do valor dos planos de saúde poderá ter efeito exatamente oposto ao desejado: expulsar do sistema privado parcela significativa da população, onerando mais ainda o sistema público de saúde.

V. Considerações Finais

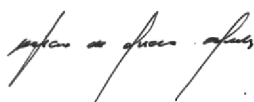
Considerando os pontos apresentados, esperamos que os dados e informações por nós trazidos sejam suficientes para despertar no legislador o desejo de produzir ato normativo que busque o bem maior, que vai além de atender demandas específicas de um ou outro setor da sociedade, mas atender o interesse do cidadão brasileiro. É entendimento deste Instituto Brasileiro de Atuária que o melhor interesse do cidadão resta na sobrevivência do ecossistema de saúde suplementar, em especial na fiscalização e no rigor técnico quanto a incorporação de novos medicamentos e procedimentos em saúde, que também contemplem o aspecto custo-benefício, almejando o equilíbrio entre as partes.

Ponderamos ainda os impactos que a implementação de ato normativo como o PL 6330/19 poderá ocasionar para os mais 47 milhões de brasileiros que atualmente tem planos privados de saúde, tais como:

- Risco de aumento dos custos estimado em cerca de 6,2 bilhões ao ano, conforme estudo anexo, relativos à atenção a saúde dos planos privados, que acarreta o aumento de seus preços e maiores reajustes;
- Redução do número de pessoas com acesso a planos privados de saúde em razão do aumento dos preços, ocasionado pela inclusão da cobertura de qualquer medicação oncológica oral, inclusive aquelas sem comprovação de custo-efetividade
- Risco de encerramento de atividades de operadoras de planos de saúde que por não possuir capacidade econômico-financeira para suportar tratamentos que, como restará demonstrado, poderão extrapolar R\$ 5 milhões por paciente, valor esse superior ao faturamento bruto mensal de 360 Operadoras, atingindo 3 milhões de beneficiários (7% do setor de saúde suplementar) e milhares de empregos diretos e indiretos;

- Esse risco se vê agravado em regiões em que há baixa oferta de planos de saúde, como pequenas cidades do interior, onde há apenas uma ou duas operadoras locais, de pequeno porte. Para essas operadoras o risco de arcar com tratamentos de alta monta pode significar o encerramento de suas atividades, diminuindo ainda mais a regionalização/interiorização do acesso à saúde suplementar;
- Com a diminuição de acesso à saúde privada e o consequente aumento da população a ser atendida exclusivamente pelo SUS, haverá inevitavelmente a diminuição do recurso *per capita* pelo Sistema Único de Saúde na atenção à saúde da população.

Entendemos que atenção à saúde é um aspecto sensível para toda a população e no intuito de contribuir com a sociedade, nos colocamos à disposição para debater o teor do presente documento, prestando os devidos esclarecimentos ou mesmo para aprofundar o entendimento dos impactos esperados.



Letícia Doherty
Presidente do IBA
MIBA 950



Raquel Marimon da Cunha
Diretor Técnico de Saúde
MIBA 950

Membros do Grupo de Trabalho

| | |
|----------------------|-----------|
| João Longo | MIBA 2648 |
| José Nazareno Junior | MIBA 1286 |
| Mateus Salles | MIBA 3360 |
| Pedro Souza | MIBA 2901 |
| Rafael Sobral | MIBA 1572 |

NOTA TÉCNICA

Assunto: Projeto de Lei 6330/2019 e seu provável impacto econômico na saúde suplementar.

1 – INTRODUÇÃO

Trata-se de esclarecimentos sobre o provável impacto econômico dada a aprovação do Projeto de Lei 6330/2019. A ratificação do projeto tornará obrigatória, pelos planos de saúde, a cobertura de medicamentos quimioterápicos orais sem a atual regulação técnica promovida pela Agência Nacional de Saúde (ANS) e registrada na Diretriz de Utilização (DUT).

Esta nota tem como objetivo aferir o impacto financeiro causado pela aprovação do Projeto de Lei 6330 na saúde suplementar através da:

- Identificação dos pontos do texto da PL 6330 que possam levar a impactos nas despesas dos planos de saúde.
- Identificação dos quimioterápicos orais que possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e que não possuem cobertura obrigatória nos planos de saúde regulamentados pela ANS.
- Identificação dos principais medicamentos (agentes antineoplásicos), de acordo com sua possível incidência de uso, que possam elevar os custos assistenciais na saúde suplementar.
- Aferição, com base em dados epidemiológicos atuais, os custos anuais dos tratamentos com os agentes antineoplásicos identificados.
- Avaliação dos incrementos financeiros nas despesas do sistema de saúde suplementar com a inclusão da cobertura obrigatória destes medicamentos.

2 – Da análise

2.1 – Regulamentação e Incorporação de Tecnologias em Saúde

No Brasil, a regulamentação da Saúde Suplementar é atribuída à ANS. Por meio de atualizações periódicas, esta entidade determina quais tratamentos e eventos em saúde possuem cobertura obrigatória, contemplando-os ao Rol de Procedimentos. O atual texto que embasa a regulação dos quimioterápicos orais está contido na Resolução Normativa (RN) 428/17. Nesta Resolução, especificamente no ANEXO II, constam listados todos os medicamentos com suas respectivas indicações clínicas que viabilizam a cobertura obrigatória do tratamento.

As incorporações de novas tecnologias ao Rol, atualmente regidas pela RN 439/2018, são realizadas mediante ciclos sucessivos de atualizações com intervalos de dois anos. Algumas etapas são exigidas para o cumprimento da incorporação, como identificação do tema que necessita regulamentação/incorporação, análise da Diretoria Colegiada, discussões com grupos técnicos compostos por entidades representativas do setor e especialistas no assunto e consulta pública. O objetivo desta análise mais profunda é garantir o equilíbrio entre as necessidades em

saúde da população com os custos oriundos das novas inclusões, mantendo o desenvolvimento sustentável da Saúde Suplementar.

Durante o ciclo de atualização do Rol de Procedimentos há uma etapa importante onde, por meio de entidades privadas e públicas, como a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC), é feita a avaliação econômica da nova tecnologia. Através de metodologias embasadas em conceitos epidemiológicos e financeiros chega-se à conclusão do custo-minimização, onde intervenções são comparadas e consideradas equivalentes, do custo-efetividade, onde o custo é representado por uma medida de desfecho clínico (exemplo: ganho em mmHg de pressão arterial), do custo-utilidade, onde o desfecho clínico é representado por “anos de vida ajustados pela qualidade” (AVAQ ou QALY) e do custo-benefício, neste são apresentados o agravo ou economia líquida atingida pela nova tecnologia.

Os estudos de impacto econômico são de extrema importância para a análise global e sustentável das incorporações e não fazem parte do escopo da ANVISA. Esta tem como atribuição investigar e determinar se aquela tecnologia em saúde possui eficácia terapêutica e segurança em seu uso pela população. Desta forma a análise executada pela ANVISA apresenta apenas o desfecho clínico, não considerando o custo-benefício.

2.2 – Efetividade Terapêutica das Novas Medicações e Custos Relacionados

No âmbito das medicações liberadas ANVISA para uso e comercialização em nosso país, existem exemplos que, apesar de apresentarem resultados desejados dentro dos ensaios clínicos, do ponto de vista técnico e prático, pouco acrescentam à qualidade de vida ou sobrevida do paciente oncológico. Observamos que nestes medicamentos, apesar dos ganhos tímidos, temos custos muito elevados.

Como exemplo, podemos citar o Esilato de Nintedanibe, indicada para câncer de pulmão. O estudo *LUME-Lung 1* demonstrou um aumento de sobrevida livre de progressão de doença de 21 dias em comparação com o grupo placebo, com um custo médio mensal previsto de aproximadamente 11,5 mil reais por paciente, podendo levar a um incremento de 77 milhões de reais à Saúde Suplementar ao ano. Outro exemplo que ilustra a discrepância entre custos e benefícios clínicos pode ser evidenciado na droga Erdafitinibe (BLC2001 *Study Group*), indicada para câncer de bexiga. Estudos demonstram um ganho de sobrevida sem progressão de doença de 5,5 meses, com um custo mensal por paciente de 94 mil reais.

2.3 – Análise dos Custos Diretos dos Novos Agentes Quimioterápicos

Analisamos os dados no documento denominado “Lista De Preços De Medicamentos - Preços Fábrica E Máximos Ao Consumidor” disponibilizado pelo portal da ANVISA. Neste documento constam as substâncias atualmente registradas pela Agência, com seus respectivos nomes comerciais, posologias, classes terapêuticas, preços, impostos, registros, laboratórios, entre outras informações. Através dos descritores “antineoplásicos”, “citostáticos” e “imunossupressores”, filtramos as classes terapêuticas dos medicamentos e em seguida excluímos todos os que não possuíam via de administração oral, restando setenta e duas drogas. Dessas, identificamos que vinte e oito não possuem, até o momento, incorporação ao Rol de Procedimentos. Para o presente estudo selecionamos dezoitos desses medicamentos, priorizando os relacionados às patologias de maior incidência em território nacional e os de maior custo por unidade terapêutica (exemplo: comprimidos sólidos, drágeas, mg/ml).

Realizamos o levantamento de dados epidemiológicos atuais, em fontes nacionais e internacionais, como o Instituto do Câncer (INCA), diretrizes oncológicas publicadas nacionalmente, *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *Nature*, *Uptodate.com*. Priorizamos dados de incidência para uma melhor aferição do risco. Os preços dos medicamentos utilizados no cálculo foram obtidos no documento que consta no portal da ANVISA, já citado anteriormente. Dentre os preços descritos no documento optamos por utilizar os registrados no campo “PF 18%”, o qual corresponde ao “Preço de Fábrica” com acréscimo de 18% de ICMS (Imposto Sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e Comunicação), pois é a alíquota mais praticada em todo o território nacional.

Para deduzir os números de casos elegíveis ao uso de determinada droga, utilizamos as estimativas de incidência das doenças para o ano de 2020 realizadas pelo INCA, prioritariamente. Além disso aplicamos fatores de correção a esses dados, tendo como base as indicações terapêuticas registradas em bula e os dados epidemiológicos referentes aos quadros clínicos que indicam a aplicabilidade dos antineoplásicos.

A análise visa a previsão dos custos anuais, desta forma a duração terapêutica máxima utilizada por paciente foi de um ano. Para melhor adequação à realidade do tempo de uso dos medicamentos, utilizamos os dados de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) que constam nos estudos clínicos que embasam as investigações da ANVISA. Este corresponde ao tempo médio de tratamento onde a doença permaneceu estável, traduzindo o período em que a droga oferece eficácia terapêutica.

Através do número de casos elegíveis para utilização de cada medicamento, dos tempos médios de tratamento e dos preços, obtivemos o custo direto anual relacionado as despesas com a compra dos medicamentos. Consideramos a média aritmética, para cálculo de custo total, nos casos de antineoplásicos com indicações terapêuticas semelhantes, evitando duplicidades de agravo. O detalhamento deste estudo encontra-se nos anexos desta nota técnica.

Concluimos que os custos diretos dos 21 medicamentos estudados podem alcançar cifras de 4,2 bilhões de reais nos próximos 12 meses após a aprovação do PL 6330. Ressaltamos que os custos reais, provavelmente, serão maiores, pois no presente levantamento não consideramos todos os medicamentos com potencial cobertura obrigatória, não consideramos custos indiretos ou intangíveis relacionados à inclusão dos tratamentos incorporados.

3 – Conclusão

O sistema de saúde suplementar está inserido dentro de uma conjuntura mutualística, ou seja, os que utilizam o serviço são financiados pelos que não utilizam. Logo, para manutenção do equilíbrio, com o advento de custos extras, haverá necessidade de compensação de receita por meio do aumento da massa não utilizadora (crescimento orgânico das operadoras), que é pouco provável, ou através de reajustes na contraprestação de todos os utilizadores. Dessa forma, em um cenário de incremento financeiro significativo por incorporações de novas tecnologias, onde não há análise de sustentabilidade, todos os beneficiários podem ser impactados.

Conforme a ANS, em 2019 foram gastos em despesas assistenciais aproximadamente 173 bilhões de reais e em terapias (total de atendimento utilizando métodos de tratamento, em regime ambulatorial, de caráter eletivo, urgência ou emergência, incluindo honorários profissionais, medicamentos, materiais e taxada) 14,5 bilhões de reais. Considerando o impacto

calculado no presente levantamento, temos que os custos diretos com a compra de 21 medicamentos que já possuem registro na ANVISA e não constam no Rol de Procedimentos, podem agravar 2,5% de toda a despesa assistencial e 29% das terapias na Saúde Suplementar. Para equalização desse provável custo extra, tendo como base o *ticket médio* calculado pela ABRAMGE (Associação Brasileira de Planos de Saúde) em 2019 de R\$377,06, seriam necessários aportes mensais de mais de 700 mil novos beneficiários.

O PL 6330 apresenta proposta de alteração da Lei 9656/98, tornando obrigatória a cobertura de antineoplásicos orais em detrimento ao registro na ANVISA, dispensando a atual previsão regulamentar realizada pelas diretrizes formuladas pela ANS. O texto tem como argumento principal que o intervalo entre o registro do medicamento na ANVISA e a sua contemplação na DUT é prolongado, prejudicando os tratamentos dos pacientes. Por certo, no contexto das terapias oncológicas, cada ganho de sobrevida, por menor que seja, deve ser comemorado. No entanto considerando o alto custo dos quimioterápicos orais a serem incluídos, o provável incremento bilionário nas despesas assistenciais e as incertezas que compõe o cenário proposto, é de extrema importância, para manutenção da sustentabilidade da Saúde Suplementar, que a etapa de avaliação econômica seja mantida e que outras soluções focadas na redução do intervalo entre a análise da ANVISA e da ANS sejam apresentadas. Desta forma manteremos a segurança econômica e a efetividade terapêutica.

Disponíveis aos esclarecimentos,

Alexandre Santos de Almeida Gomes

Médico (CRMPE - 17.407)

Oncologista (RQE – 5045)

Medicina - Universidade de Pernambuco

Residência em Clínica Médica – Universidade de São Paulo

Residência em Oncologia – Hospital Sírio Libanês

Pós-graduação em Câncer de Pulmão e Cabeça e Pescoço – MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas)

Pós-graduação em Gestão Hospitalar – Hospital Albert Einstein

Gabriel Fontenele de Oliveira

Médico (CRMCE – 16.084)

Medicina – Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte

Especialização em Saúde da Família – Universidade Federal do Ceará

Especialização em Ultrassonografia – Instituto São Carlos (Fortaleza-CE)

Pós-graduando em MBA Gestão em Saúde - FGV

4 - ANEXOS

4.1 - Anexo 1: Antineoplásicos para Tratamento do Câncer De Mama

Incidência do Câncer de mama para 100.000 mulheres (Estimativa INCA - 2020): 61,61

População sob risco: 23.556.719 (ANS – Março de 2020)

I) Abemaciclibe

| APRESENTAÇÃO | POSOLOGIA (BULÁRIO ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (por ano) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|---------------------------------------|---|-----------------|--|-------------------------------------|--|
| 150MG | 1 comprimido de 150mg 2x ao dia | R\$ 279,16 | 60 | 16,4 | 12 | R\$ 200.997,12 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Câncer de mama avançado ou metastático, com receptor hormonal (RH) positivo e HER2 negativo:

- em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial.
- em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina.
- como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática.

Dados epidemiológicos relacionados:

- 20% a 25% das pacientes com neoplasias luminais progridem à terapia hormonal¹.
- 20 a 30% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial, apresentarão recidiva a distância².
- 5% a 10% dos casos de câncer de mama são diagnosticados com a presença de metástases².
- 75% dos cânceres de mama apresentam receptor hormonal positivo².
- Aproximadamente 20% dos cânceres de mama com RH positivo também apresentam HER-2 positivo².

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível A: Pacientes resistentes à terapia hormonal e que possuem RH positivo e HER2 negativo.

Perfil elegível B: Pacientes que apresentaram recidiva a distância e que possuem RH positivo e HER2 negativo.

Perfil elegível C: Pacientes com câncer de mama metastático e que possuem RH positivo e HER2 negativo.

Consideramos a soma dos três perfis na composição aproximada dos casos elegíveis ao uso do medicamento.

Conforme indicado em bula o tratamento deve ser acompanhado com terapia endócrina. Portando adicionamos ao custo o uso de Letrozol. São 30 comprimidos por mês, onde cada unidade custa R\$15,92.

Previsão de casos elegíveis (ano): 4567

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 918.003.285,35

Referências:

1. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S.E., Im S-A, Gelmon K.A., et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2– advanced breast cancer (ABC). Journal of Clinical Oncology. 2016.
2. Corrêa TS, Andrade AM, Rocha CH, et al. Diretrizes Oncológicas: Câncer de Mama Metastático In: Marcos Santos, Tatiana Strava, Luiza Faria. (Org.). Diretrizes Oncológicas. 3 ed. São Paulo: ELSEVIER, 2019.
3. Matthew P. G., Masakazu T., Mario C., et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology 2017 35:32, 3638-3646.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro : INCA, 2019.
5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>

II) Alpelisibe

| APRESENTAÇÃO | POSOLOGIA (BULÁRIO ANVISA) | Preço por comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (por ano) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|--|---|-----------------|--|-------------------------------------|--|
| 150MG | 2 comprimidos via oral de 150mg 1x ao dia | R\$ 335,62 | 60 | 11,0 | 11 | R\$ 221.509,08 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Câncer de Mama avançado ou metastático com receptor PIK3CA positivo e HER2 negativo em combinação com Fulvestranto após progressão da doença que tenha ocorrido durante ou após o uso de terapia inicial de base endócrina.

Dados epidemiológicos relacionados:

- 20% a 25% das pacientes com neoplasias luminais progridem à terapia hormonal¹.
- 20 a 30% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial, apresentarão recidiva a distância².
- 5% a 10% dos casos de câncer de mama são diagnosticados com a presença de metástases².
- 75% dos cânceres de mama apresentam receptor hormonal positivo².
- Aproximadamente 20% dos cânceres de mama com RH positivo têm apresentam HER-2 superexpresso².
- Mutações PIK3CA são encontradas em aproximadamente 40% das pacientes com RH positivo e HER2 negativo³.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível A: Pacientes resistentes a terapia hormonal e que possuem PIK3CA positivo e HER2 negativo.

Perfil elegível B: Pacientes que apresentaram recidiva a distância e que possuem RH positivo e HER2 negativo.

Perfil elegível C: Pacientes com câncer de mama metastático e que possuem RH positivo e HER2 negativo.

Consideramos a soma dos três perfis na composição aproximada dos casos elegíveis ao uso do medicamento.

Conforme indicado em bula o tratamento deve ser acompanhado com terapia Fulvestranto coma posologia de 500 mg por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29, e uma vez por mês a partir de então. Cada ampola de 250mg de Fulvestranto custa R\$3.706,48, gerando um total de R\$ 96.368,35 em 11 meses de tratamento.

Previsão de casos elegíveis (ano): 2088

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 402.252.276,02

Referências:

1. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S.E., Im S-A, Gelmon K.A., et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). Journal of Clinical Oncology. 2016.
2. Corrêa TS, Andrade AM, Rocha CH, et al. Diretrizes Oncológicas: Câncer de Mama Metastático In: Marcos Santos, Tatiana Strava, Luiza Faria. (Org.). Diretrizes Oncológicas. 3 ed.São Paulo: ELSEVIER, 2019.
3. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(20):1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro : INCA, 2019.
5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>

III) Olaparibe

| APRESENTAÇÃO | POSOLOGIA (BULÁRIO ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (por ano) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|-------------------------------------|---|-----------------|---|-------------------------------------|--|
| 150mg | 2 comprimidos de 150mg 2x ao dia | R\$ 254,68 | 120 | 7,0 | 7 | R\$ 213.928,35 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Adultos com câncer de mama metastático HER2 negativo e com mutação germinativa no gene BRCA previamente tratados com quimioterapia.

Dados epidemiológicos relacionados:

- 2,1% das mulheres com BRCA1 positivo apresentam HER2 negativo, aumentando para 6,8% BRCA2 mutado¹.
- Mutações no BRCA são encontradas em aproximadamente 10% de todos os pacientes portadores de câncer de mama².
- 20 a 30% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial, apresentarão recidiva a distância³.
- 5% a 10% dos casos de câncer de mama são diagnosticados com a presença de metástases³.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil Elegível A: Pacientes metastáticos com HER2 negativo e BRCA positivo

Perfil Elegível B: Pacientes com recidiva à distância com HER2 negativo e BRCA positivo.

Consideramos a soma dos dois perfis na composição aproximada dos casos elegíveis ao uso do medicamento.

Previsão de casos elegíveis (ano): 429

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 91.835.631,16

Referências:

1. Evans, D.G., Lalloo, F., Howell, S. et al. Low prevalence of HER2 positivity amongst BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and in primary BRCA screens. *Breast Cancer Res Treat* 155, 597–601 (2016).
2. Palmero, E.I., Carraro, D.M., Alemar, B. et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Sci Rep* 8, 9188 (2018)
3. Corrêa TS, Andrade AM, Rocha CH, et al. Diretrizes Oncológicas: Câncer de Mama Metastático In: Marcos Santos, Tatiana Strava, Luiza Faria. (Org.). Diretrizes Oncológicas. 3 ed. São Paulo: ELSEVIER, 2019.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>

IV) Palbociclib

| APRESENTAÇÃO | POSOLOGIA (BULÁRIO ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos /Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (por ano) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|---|--|------------------|---|-------------------------------|---|
| 125mg | 1 comprimido de 125mg por 21 dias, seguidos de 7 dias de intervalo para compor um ciclo de 28 dias. | R\$ 801,71 | 21 | 24,8 | 12 | R\$ 202.029,96 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Câncer de mama avançado ou metastático Receptor Hormonal (RH) positivo e HER2 negativo, em combinação com terapia endócrina

Dados epidemiológicos relacionados:

- 20% a 25% das pacientes com neoplasias luminais progridem à terapia hormonal¹.
- 20 a 30% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial, apresentarão recidiva a distância².
- 5% a 10% dos casos de câncer de mama são diagnosticados com a presença de metástases².
- 75% dos cânceres de mama apresentam receptor hormonal positivo².
- Aproximadamente 20% dos cânceres de mama com RH positivo têm também HER-2 superexpresso².

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível A: Pacientes resistentes a terapia hormonal e que possuem RH positivo e HER2 negativo.

Perfil elegível B: Pacientes que apresentaram recidiva a distância e que possuem RH positivo e HER2 negativo.

Perfil elegível C: Pacientes com câncer de mama metastático e que possuem RH positivo e HER2 negativo.

Consideramos a soma dos três perfis na composição aproximada dos casos elegíveis ao uso do medicamento.

Conforme indicado em bula o tratamento deve ser acompanhado com terapia endócrina. Portando adicionamos ao custo o uso do medicamento Letrozol. São 30 comprimidos por mês, onde cada unidade custa R\$15,92.

Previsão de casos elegíveis (ano): 4567

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 948.890.395,68

Referências:

1. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S.E., Im S-A, Gelmon K.A., et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2– advanced breast cancer (ABC). Journal of Clinical Oncology. 2016.
2. Corrêa TS, Andrade AM, Rocha CH, et al. Diretrizes Oncológicas: Câncer de Mama Metastático In: Marcos Santos, Tatiana Strava, Luiza Faria. (Org.). Diretrizes Oncológicas. 3 ed.São Paulo: ELSEVIER, 2019.
3. Gabriel N. Hortobagyi, Salomon M. Stemmer, Howard A. Burris, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society. Nov 3, 2016. 375:1738-1748 DOI: 10.1056/NEJMoa1609709
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro : INCA, 2019.
5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>

V) Ribociclib

| APRESENTAÇÃO | POSOLOGIA (BULÁRIO ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (por ano) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|---|--|-----------------|---|-------------------------------|---|
| 200mg | 3 comprimidos 1x ao dia por 21 dias, seguidos de 7 dias de intervalo para compor um ciclo de 28 dias. | R\$ 259,22 | 63 | 25,3 | 12 | R\$ 195.969,12 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Câncer de mama avançado ou metastático RH positivo e HER2 negativo, em combinação com terapia endócrina

Dados epidemiológicos relacionados:

- 20% a 25% das pacientes com neoplasias luminais progridem à terapia hormonal¹.
- 20 a 30% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial, apresentarão recidiva a distância².
- 5% a 10% dos casos de câncer de mama são diagnosticados com a presença de metástases².
- 75% dos cânceres de mama apresentam receptor hormonal positivo².
- Aproximadamente 20% dos cânceres de mama com RH positivo têm também HER-2 superexpresso².

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível A: Pacientes resistentes a terapia hormonal e que possuem RH positivo e HER2 negativo.

Perfil elegível B: Pacientes que apresentaram recidiva a distância e que possuem RH positivo e HER2 negativo.

Perfil elegível C: Pacientes com câncer de mama metastático e que possuem RH positivo e HER2 negativo.

Consideramos a soma dos três perfis na composição aproximada dos casos elegíveis ao uso do medicamento.

Conforme indicado em bula o tratamento deve ser acompanhado com terapia endócrina. Portanto adicionamos ao custo o uso de Letrozol. São 30 comprimidos por mês, onde cada unidade custa R\$15,92.

Previsão de casos elegíveis (ano): 4567

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 921.209.221,47

Referências:

1. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S.E., Im S-A, Gelmon K.A., et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). Journal of Clinical Oncology. 2016.

2. Corrêa TS, Andrade AM, Rocha CH, et al. Diretrizes Oncológicas: Câncer de Mama Metastático In: Marcos Santos, Tatiana Strava, Luiza Faria. (Org.). Diretrizes Oncológicas. 3 ed. São Paulo: ELSEVIER, 2019.
3. Gabriel N. Hortobagyi, Salomon M. Stemmer, Howard A. Burris, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society. Nov 3, 2016. 375:1738-1748 DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro : INCA, 2019.
5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>

4.2- Anexo 2: Antineoplásicos para Tratamento do Câncer De Próstata

Incidência do câncer de próstata para 100.000 homens (Estimativa INCA - 2020): 62,95

População sob risco: 23.533.685 (ANS – Março de 2020)

I) Apalutamida

| Apresentação | Posologia (Bulário ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/ Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (por ano) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|----------------------------------|---|---------------------|--|-------------------------------------|---|
| 60mg | 4 comprimidos 60mg dia | R\$ 96,38 | 120 | 12,0 | 12 | R\$ 138.789,12 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

- Câncer de próstata não metastático resistente à castração (CPRC).
- Câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSC).

Dados epidemiológicos relacionados:

- 80 a 90% dos pacientes com câncer de próstata respondem à terapia inicial antiandrogênica¹.
- O CPRC apresenta um continuum que vai desde a elevação assintomática do PSA até o desenvolvimento de lesões metastáticas difusas e importante debilidade clínica. Cerca de 84% destes pacientes têm metástases ósseas nesta fase da doença².
- No momento do diagnóstico 78% dos pacientes possuem doença local e 6% possuem metástase³.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil Elegível A: Pacientes com câncer de próstata não metastático resistentes à castração.

Perfil Elegível B: Pacientes com câncer de próstata metastático sensíveis à castração.

Previsão de casos elegíveis (ano): 2193

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 304.300.593,09

Referências:

1. Dawson N.A., Ryan C.J. Castration-resistant prostate cancer: Treatments targeting the androgen pathway. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
2. Sadi M.V., Ferreira U., Clark O., et al. Câncer da próstata resistente à castração (CPRC). Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia. Ed. Planmark 2011.
3. Kantoff P.W., Taplin M.E., Smith J.A., et. al. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro : INCA, 2019.

5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>

II) Darolutamida

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (por ano) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|----------------------------------|--|-----------------|---|-------------------------------|---|
| 300mg | 2 comprimidos de 300mg 2x ao dia | R\$ 96,38 | 120 | 36,8 | 12 | R\$ 138.789,12 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

- Câncer de próstata não metastático resistente à castração (CPRC).

Dados epidemiológicos relacionados:

- 80 a 90% dos pacientes com câncer de próstata respondem a terapia inicial antiandrogênica¹.
- O CPRC apresenta um continuum que vai desde a elevação assintomática do PSA até o desenvolvimento de lesões metastáticas difusas e importante debilidade clínica. Cerca de 84% destes pacientes têm metástases ósseas nesta fase da doença².
- No momento do diagnóstico 78% dos pacientes possuem doença local e 6% possuem metástase³.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil Elegível: Pacientes com câncer de próstata não metastático resistentes à castração.

Previsão de casos elegíveis (ano): 1299

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 180.255.393,27

Referências:

1. Dawson N.A., Ryan C.J. Castration-resistant prostate cancer: Treatments targeting the androgen pathway. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
2. Sadi M.V., Ferreira U., Clark O., et al. Câncer da próstata resistente à castração (CPRC). Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia. Ed. Planmark 2011.
3. Kantoff P.W., Taplin M.E., Smith J.A., et. al. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>

4.3- Anexo 3: Antineoplásicos para Tratamento do Câncer De Pulmão

Incidência do câncer de pulmão para 100.000 habitantes (Estimativa INCA - 2020): 14,3

População sob risco: 47.067.369 (ANS – Março de 2020)

I) Alectinibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos /Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|----------------------------------|--|------------------|---|-----------------------------|---|
| 150mg | 4 comprimidos de 150mg 2x ao dia | R\$ 119,72 | 240 | 19,9 | 12 | R\$ 344.798,74 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

1. Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK) localmente avançado ou metastático.
2. Tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para ALK que tenham progredido durante o uso de Crizotinibe, ou que sejam intolerantes a ele.

Dados epidemiológicos relacionados:

- A mutação do gene ALK está presente em 2 a 7% dos pacientes com CPNPC¹.
- CPNPC somam a maioria dos cânceres de pulmão, compondo 85% dos casos².
- 51% dos cânceres de pulmão são diagnosticados após evolução metastática³.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: Pacientes com CPNPC ALK+ localmente avançado ou metastático.

Previsão de casos elegíveis (ano): 200

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 68.920.541,86

Referências:

1. Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B., et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. J Thorac Oncol 2013; 8:823.
2. Thomas K.W., Gould, M.K., Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
3. Ettinger, D. S., Akerley, W., Bepler, G. et al. Non–Small Cell Lung Cancer, Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw, 8(7), 740-801.
4. Camidge D.R., Dziadziuszko R., Peters S, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-

Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. Journal of Thoracic Oncology 2019 Vol. 14 No. 7: 1233-1243.

5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
6. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

II) Nintedanibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos /Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|--|--|------------------|---|-----------------------------|---|
| 100mg | 200 mg duas vezes ao dia administrados em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos dias 2 a 21 de um ciclo de tratamento padrão de 21 dias com docetaxel. | R\$ 143,24 | 80 | 3,4 | 4 | R\$ 45.837,87 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Indicado em combinação com o Docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma, após primeira linha de quimioterapia à base de platina.

Dados epidemiológicos relacionados:

- CPNPC somam a maioria dos cânceres de pulmão, compondo 85% dos casos¹.
- Aproximadamente 50% dos cânceres de pulmão são adenocarcinoma².
- 51% dos cânceres de pulmão são diagnosticados após evolução metastática³.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: Pacientes com CPNPC localmente avançado, metastático ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma

Previsão de casos elegíveis (ano): 1680

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 76.994.631,56

Referências:

1. Thomas K.W., Gould, M.K., Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
2. Ettinger, D. S., Akerley, W., Bepler, G. et al. Non–Small Cell Lung Cancer, Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw, 8(7), 740-801.

3. Tazelaar H.D. Pathology of lung malignancies. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
4. Reck M., Kaiser R., Mellemaard A., et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. Volume 15, Issue 2, P143-155, 2014.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
6. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

III) Osimertinibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos /Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|--------------------------------|--|------------------|---|-----------------------------|---|
| 80mg | 1 comprimido de 80mg 1x ao dia | R\$ 1.054,69 | 30 | 18,9 | 12 | R\$ 379.689,60 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

1. Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).
2. tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase dos EGFRs.

Dados epidemiológicos relacionados:

- 15 a 30% dos não asiáticos com adenocarcinoma possuem mutação do EGFR¹.
- Mutações no EGFR são encontradas em 15% dos pacientes com adenocarcinoma CPNPC².
- CPNPC somam a maioria dos cânceres de pulmão, compondo 85% dos casos³.
- 51% dos cânceres de pulmão são diagnosticados após evolução metastática⁴.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).

Previsão de casos elegíveis (ano): 428

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 162.631.598,31

Referências:

1. Midthun D.E., Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
2. Lilenbaum R.C., Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
3. Thomas K.W., Gould, M.K., Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
4. Ettinger, D. S., Akerley, W., Bepler, G. et al. Non–Small Cell Lung Cancer, Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw, 8(7), 740-801.
5. Soria J., Ohe Y., Vansteenkiste J., et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 378:113-125; 2018
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
7. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

4.4- Anexo 4: Antineoplásicos para Tratamento do Câncer de Rim

Incidência do câncer de rim para 100.000 habitantes (Estimativa INCA - 2020): 8,5

População sob risco: 47.067.369 (ANS – Março de 2020)

I) Axitinibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/ Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|----------------------------|--|------------------|---|-----------------------------|---|
| 5mg | 1 comprimido 5mg 2x ao dia | R\$ 338,63 | 60 | 6,7 | 7 | R\$ 142.223,48 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado de células claras após insucesso do tratamento sistêmico prévio com Sunitinibe ou citocina.

Dados epidemiológicos relacionados:

- 75-85% dos cânceres renais são de células claras¹.
- 36% dos cânceres renais de células claras são avançados¹.
- Sobrevida livre de doença por 5 anos com Sunitinibe é de 47,7%².
- 66% dos pacientes apresentam efeitos adversos grau III que podem interromper o uso do Sunitinib².

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: Pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado de células claras após insucesso da terapia com Sunitinibe.

Previsão de casos elegíveis (ano): 727

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 103.423.211,82

Referências:

1. Atkins M.B., Choueiri T. K. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
2. Haas N.B., Manola J., Dutcher J.P., et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. JAMA Oncol. 2017;3(9):1249–1252.
3. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019; 380:1116-1127
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

II) Cabozantinibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/ Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|-----------------------------|--|------------------|---|-----------------------------|---|
| 60mg | 1 comprimido 60mg 1x ao dia | R\$ 1.173,24 | 30 | 7,4 | 8 | R\$ 281.577,44 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado:

- Em adultos não tratados previamente com risco intermediário ou alto;
- Em adultos após tratamento prévio com inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Dados epidemiológicos relacionados:

- A doença avançada é caracterizada pela invasão da fáscia de Gerota, extensão para glândula adrenal ipsilateral ou metástase. Esses achados compõem o estágio IV do CCR¹.
- Cirurgia é curativa na maioria dos pacientes com CCR que não possuem metástase, sendo este o tratamento preferido para os estágios I, II e III¹.
- A extensão do CCR pode ser classificada em: doença localizada (65% dos pacientes), regional (17%), metastática (16%) e não classificada (3%)².

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: Pacientes não tratados previamente com risco intermediário ou alto;

Previsão de casos elegíveis (ano): 1440

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 405.545.143,68

Referências:

1. Atkins M.B. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
2. Atkins M.B., Choueiri T. K.. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
3. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120(6):163-4.
4. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L., et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol 35:591-597. 2017.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
6. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

III) Lenvatinibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|---|---|---------------------------------|---|-----------------------------|---|
| 10 e 4mg | 18 mg (uma cápsula de 10 mg e duas cápsulas de 4 mg), uma vez por dia, em combinação com 5 mg de Everolimo, uma vez ao dia. | 10mg: R\$289,45 4mg: R\$117,49 Everolimo 5mg: R\$140,45 | 30x10mg + 60x4mg + 30xEverolimo | 14,6 | 12 | R\$ 239.356,80 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Indicado em combinação com Everolimo para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado (CCR) após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica.

Dados epidemiológicos relacionados:

- A doença avançada é caracterizada pela invasão da fáscia de Gerota, extensão para glândula adrenal ipsilateral ou metástase. Esses achados compõem o estágio IV do CCR.
- Cirurgia é curativa na maioria dos pacientes com CCR que não possuem metástase, sendo este o tratamento preferido para os estágios I, II e III.
- A extensão do CCR pode ser classificada em: doença localizada (65% dos pacientes), regional (17%), metastática (16%) e não classificada (3%).

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: Pacientes não tratados previamente com risco intermediário ou alto;

Previsão de casos elegíveis (ano): 1440

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 344.736.381,74

Referências:

- Atkins M.B. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
- Atkins M.B., Choueiri T. K.. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
- Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120(6):163-4.
- Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L., et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol 35:591-597. 2017.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

4.5- Anexo 5: Antineoplásicos para Tratamento de Cânceres Variados

População sob risco: 47.067.369 (ANS – Março de 2020)

I) Ixazomibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Com primidos/ Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|---|--|-------------------|---|-----------------------------|---|
| 4mg | Uma cápsula de 4 mg administrada por via oral, uma vez por semana nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de tratamento de 28 dias. A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg, administrada diariamente nos Dias 1 até 21 de um ciclo de tratamento de 28 dias. | R\$ 8.027,38 | 3 | 20,6 | 12 | R\$ 507.109,44 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Em combinação com lenalidomida e dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento anterior.

Dados epidemiológicos relacionados:

Incidência do mieloma múltiplo: 7:100.000 habitantes¹.

A maioria dos pacientes respondem ao tratamento inicial com regimes combinados, no entanto a terapia não é curativa, causando, em grande parte dos casos, a progressão da doença².

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: Pacientes com mieloma múltiplo que receberam tratamento anterior.

Previsão de casos elegíveis (ano): 659

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 334.156.299,90

Referências:

1. Laubach J.P. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
2. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: Treatment of relapsed or refractory disease. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
3. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

II) Erdafitinibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|-------------------------|--|-----------------|---|-----------------------------|---|
| 4mg | 2cp de 4mg 1x ao dia | R\$ 1.567,74 | 60 | 5,5 | 6 | R\$ 564.384,86 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), que apresentam progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

Dados epidemiológicos relacionados:

- Incidência do câncer de bexiga no Brasil: 5:100.000 habitantes⁵.
- Em nosso meio, mais de 90% dos tumores de bexiga são carcinomas uroteliais¹.
- Aproximadamente 25% dos pacientes terão doença invasiva e desenvolverão metástases².
- Aumento de sinal no FGFR3 pode ser encontrado em mais de 40% dos cânceres de bexiga invasivos (alto grau)³.
- Mais de 20% dos pacientes com carcinoma vesical de alto grau possuem aumento de expressão do FGFR⁴.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: Pacientes com carcinoma urotelial avançado ou metastático, apresentando alterações no FGFR com progressão de doença após primeira linha.

Previsão de casos elegíveis (ano): 159

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 89.922.833,98

Referências:

1. Nardozza A. Jr, Zerati M. Filho, Reis R. B. Urologia Fundamental. Sociedade Brasileira de Urologia. Ed. Planmark. Cap. 17, p158. 2010.
2. Bellmunt J. Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
3. Lamont, F., Tomlinson, D., Cooper, P. et al. Small molecule FGF receptor inhibitors block FGFR-dependent urothelial carcinoma growth in vitro and in vivo. Br J Cancer 104, 75–82 (2011).
4. Lortot Y., Necchi A., Park S. H., et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2019; 381:338-348.
5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

III) Olaparibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/ Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|--|--|------------------|---|-----------------------------|---|
| 150mg | 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) administrada duas vezes ao dia | R\$ 254,68 | 120 | 15,0 | 12 | R\$ 366.734,31 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

- Manutenção adultas com carcinoma de ovário de alto grau (grau II ou maior), avançado, com mutação BRCA, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.
- Manutenção adultas com carcinoma de ovário seroso ou endometrióide, de alto grau (grau II ou maior), recidivado (recorrente), sensível à platina

Dados epidemiológicos relacionados:

- Incidência do câncer de bexiga no Brasil: 5:100.000 habitantes⁶.
- População sob risco: 23.533.685 (ANS – Março de 2020)
- Aproximadamente 80% das pacientes com câncer de ovário recém diagnosticado são sensíveis à platina¹.
- Aproximadamente 13 a 15% dos cânceres de ovário são atribuídos a mutações no BRCA².
- Carcinoma de ovário de alto grau compõe 70 a 80% das neoplasias malignas de ovário³.
- Estudos moleculares identificaram mutações no BRCA em aproximadamente 10% das mulheres com carcinoma ovariano de alto grau³.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: pacientes portadoras de carcinoma ovariano de alto grau, com mutação no gene BRCA e sensíveis à platina.

Previsão de casos elegíveis (ano): 92

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 33.593.094,54

Referências:

1. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med 2012; 366:1382-1392.
2. Moore K. M., Markham M. J. Management of ovarian cancer associated with BRCA and other genetic mutations. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
3. Rendi M.H. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Histopathology. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
4. Fleming G., DiSilvestro P.A. Adjuvant treatment of high-risk endometrial cancers. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).

5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

IV) Regorafenibe (no carcinoma hepatocelular)

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Compridos/ Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|--|--|----------------|---|-----------------------------|---|
| 40mg | 4 comprimidos 40mg 1x ao dia por 21 dias com 7 dias de repouso | R\$ 182,81 | 84 | 3,1 | 4 | R\$ 61.422,72 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Carcinoma hepatocelular (CHC) que tenham sido previamente tratados com sorafenibe.

Dados epidemiológicos relacionados:

- Incidência do carcinoma hepatocelular: 6,2:100.000 habitantes³.
- Aproximadamente 15 a 30% dos pacientes com carcinoma hepatocelular apresentam indicação para tratamento cirúrgico¹.
- Em um estudo de fase II de 137 pacientes ainda não tratados com quimioterapia, portadores de CHC inoperável e cirrose de Child-Turcotte-Pugh A ou B tratados com sorafenibe (400 mg duas vezes ao dia), houve apenas três (2,2 por cento) respostas objetivas, oito (5,8 por cento) respostas menores e 46 (34%) com doença estável por pelo menos 16 semanas. A sobrevida global mediana foi de 9,2 meses².

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: pacientes portadores de carcinoma hepatocelular que tenham sido previamente tratados com Sorafenibe.

Previsão de casos elegíveis (ano): 2001

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 122.960.259,84

Referências:

1. Curley S.A., Barnett C.C. Jr., Abdalla E.K. Surgical management of potentially resectable hepatocellular carcinoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
2. Stuart K.E. Systemic treatment for advanced hepatocellular carcinoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
3. Carvalho A., Macedo G., Marinho R. T. Carcinoma Hepatocelular - Uma década 2007-2017. Ed. Permanyer Portugal. 1, p2. 2017.
4. Grothey A., Cutsem E.V., Sobrero A., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. V. 381, 303-312. 2013.
5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

V) Regorafenibe (Tumores estromais gastrintestinais - GIST)

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos /Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|--|--|------------------|---|-----------------------------|---|
| 40mg | 4 comprimidos 40mg 1x ao dia por 21 dias com 7 dias de repouso | R\$ 182,81 | 84 | 4,8 | 5 | R\$ 76.778,40 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

GIST metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com Imatinibe e Sunitinibe.

Dados epidemiológicos relacionados:

- Incidência do GIST em 19 países (revisão bibliográfica) é de 10 a 15 casos por milhão de habitantes⁵.
- Os GISTs são tumores raros e correspondem a 1-3% dos tumores do trato gastrointestinal¹.
- Em aproximadamente metade dos pacientes, a ressecção completa não foi possível e a sobrevida média variou de 10 a 23 meses².
- Dos 200 pacientes, 46% apresentavam doença primária sem metástase, 47% apresentavam metástase e 7% apresentavam recidiva local isolada³.
- O Imatinibe foi bem tolerado pela maioria dos pacientes. O medicamento foi descontinuado por causa de reações adversas em 16% versus 5% do grupo placebo⁴.
- Na atualização mais recente, em um acompanhamento médio de 5,1 anos, as taxas de sobrevida estimadas em cinco anos, livres de progressão e específicas da doença, para pacientes com doença primária localizada foram de 57 e 77%, respectivamente; as taxas correspondentes foram de 30 e 68 por cento naqueles com doença recorrente ou metastática⁴.
- 6,8% dos pacientes com GIST respondem ao Sunitinib³.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: pacientes portadores de GIST metastáticos ou não ressecáveis com progressão de doença após o uso de Imatinibe e Sunitinibe.

Previsão de casos elegíveis (ano): 8

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 552.904,86

Referências:

1. Pracucho E. M. et al. Perfil de pacientes portadores de tumores estromais gastrintestinais (GIST). ABCD, arq. bras. cir. dig., São Paulo, v. 28, n. 2, p. 124-127, June 2015.

2. Morgan J., Raut C.P. Local treatment for gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, and leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
3. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-58.
4. Morgan J., Raut C.P. Adjuvant and neoadjuvant imatinib for gastrointestinal stromal tumors. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020). "<https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.
5. Santos M., Faria L.D.B., et al. Diretrizes Oncológicas: Tumores Estromais Gastrointestinais (Gist) In: Marcos Santos, Tatiana Strava, Luiza Faria. (Org.). Diretrizes Oncológicas. 3 ed. São Paulo: ELSEVIER, 2019.
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
7. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

VI) Larotrectinibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|------------------------------|--|-----------------|---|-----------------------------|---|
| 100mg | 1 comprimido 100mg 2x ao dia | R\$ 982,11 | 60 | 33,4 | 12 | R\$ 707.121,96 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Tumores sólidos NTRK positivos.

Dados epidemiológicos relacionados:

- Incidência de tumores sólidos malignos no Brasil: 211,5 casos por 100.000 habitantes.
- Fusões NTRK são observadas em 0,31% dos adultos com tumores sólidos e 0,34% dos pediátricos.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: pacientes portadores tumores sólidos com NTRK positivo.

Previsão de casos elegíveis (ano): 309

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 218.215.860,34

Referências:

1. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018:10.1200/PO.18.00183.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
3. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

VII) Vismodegibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|----------------------------|--|-----------------|---|-----------------------------------|---|
| 150mg | 1 comprimido 1x ao dia | R\$ 841,74 | 30 | 12,9 | 12 | R\$ 303.024,99 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Tratamento de pacientes adultos com carcinoma basocelular (CBC) avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia.

Dados epidemiológicos relacionados:

- Incidência de neoplasias de pele não-melanoma no Brasil: 83,39 casos por 100.000 habitantes.
- O CBC é curável na maioria dos casos, mas pode ser localmente invasivo e muito raramente metastizar (0,0028%-0,55% dos casos)¹.
- As estimativas, dentre as neoplasias da pele, das neoplasias de pele não-melanoma no Brasil são cerca de 70% para o CBC e 25% para o carcinoma espinocelular².

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: pacientes portadores CBC avançado ou metastático que não sejam candidatos à cirurgia.

Previsão de casos elegíveis (ano): 151

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 46.656.299,81

Referências:

1. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):729-736.
2. Gameiro A., Gouveia M., Brinca A., et al. Vismodegib no Tratamento do Carcinoma Basocelular Avançado – Experiência de 3 Casos. *Revista SPDV* 74(1) 2016.
3. Silva R.D., Dias M.A.I. Incidência do carcinoma basocelular e espinocelular em usuários atendidos em um hospital de câncer. *REFACS.* v. 5, n. 2 (2017)
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
5. <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

VIII) Lenalidomida (Mieloma Múltiplo)

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/ Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|----------------------------------|--|------------------|---|-----------------------------|---|
| 25mg | Variável a depende da indicação. | R\$ 1.062,45 | 21 | >12 | 12 | R\$ 267.736,14 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

- I) Em terapia combinada, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis a transplante.
- II) Em combinação com bortezomibe e dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio.
- III) Em monoterapia é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco.
- IV) Em combinação com dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário/recidivado que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento.

Dados epidemiológicos relacionados:

- Não encontramos dados atualizados referentes a incidência ou prevalência em território nacional.
- Incidência do mieloma múltiplo nos Estados Unidos é de 6 a 7 casos para cada 100.000 habitantes.
- O tratamento dos pacientes com idade inferior ou igual a 70 anos geralmente consiste em uma poliquimioterapia (esquemas tríplexes preferíveis aos duplos) seguida, após 4 a 6 ciclos, de um transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH autólogo).
- Em média, 22,4% dos pacientes com mieloma múltiplo fizeram uso de lenalidomida, seja em primeira, segunda, terceira ou quarta linha de tratamento.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: Conforme as indicações em bula o medicamento pode ser utilizado em múltiplos cenários, tornando-se bastante versátil no tratamento do mieloma múltiplo. Estando prescrito tanto primariamente em pacientes virgens de tratamento, como em recidivas ou progressões de doença. Consideramos para o cálculo que a medicação pode ser usada para todos os casos de mieloma múltiplo, exceto quando há indicação de transplante de medula óssea.

Previsão de casos elegíveis (ano): 3295

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 882.114.498,72.

Utilizamos para cálculo de impacto máximo a dose de 25mg por 21 dias em ciclos de 28 dias, não estando inclusos os custos com as medicações associadas, como o Bortezomibe e a Dexametasona.

Referências:

1. Myeloma Recent Trends in SEER Age - Adjusted Incidence Rates, 2000-2017. Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER) 2017.
2. Fatores Que Contribuem para a Não Realização do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas no Mieloma Múltiplo. Souza J.H., Silva H.F, Kaufman J., et al. 2018. Anais SBTMO.
3. Protocolo de Tratamento do Mieloma Múltiplo: Serviço de Hematologia Hospital Universitário Walter Cantídio, abril 2019. Sousa JH, Silva HF, Gurgel LA, et al. Protocolo de Conduta – Rev Med UFC. 28 agosto 2019.
4. Epidemiologia Do Mieloma Múltiplo E Distúrbios Relacionados No Brasil. Nelson Correa. Observatório de Oncologia. Março de 2019. <https://observatoriodeoncologia.com.br/epidemiologia-do-mieloma-multiplo-e-disturbios-relacionados-no-brasil/>
5. Mohty M, Terpos E, Mateos MV, et al. Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. Elsevier Inc. 2018
6. Yusuf AA, Natwick T, Felici D, Werther W. Treatment Regimens and Duration of Lines of Therapy in Medicare-Enrolled Patients With Multiple Mieloma. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3–7, 2016; Chicago, IL.

IX) Cobimetinibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/ Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|-------------------------|--|------------------|---|-----------------------------|---|
| 20 mg | 60 mg 1x ao dia | R\$ 284,73 | 90 | 10 | 10 | R\$ 256.252,86 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Em combinação com vemurafenibe, é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF V600 irresssecável ou metastático.

Dados epidemiológicos relacionados:

- Dados americanos (SEER) referem uma incidência de 7 casos de mieloma múltiplo para cada 100.000 habitantes.
- Mutações ativadoras do gene BRAF, que é um componente a montante da via MAPK promotora de crescimento, são encontradas em aproximadamente 40 a 60% dos pacientes com melanoma metastático.
- Aproximadamente metade dos melanomas cutâneos possui uma mutação V600 no gene BRAF.

- Em uma série de 912 pacientes com um primeiro melanoma primário diagnosticado em 2000 e um acompanhamento médio de 7,6 anos, as mutações BRAF e NRAS foram identificadas em 30 e 13% dos casos.
- Custo médio do vemurafenibe na terapia combinada, por paciente, por 10 meses, é de R\$ 184.613,57. Esse custo foi adicionado ao estudo para previsão de impacto.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: pacientes portadores de melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF v600.

30 a 50% dos pacientes com melanoma possuem BRAF mutado. Não encontramos dados consistentes que retratem a quantidade ou risco de desenvolvimento de doença avançada ou metastática. Consideramos, empiricamente, 50% de risco para doença avançada ou metastática.

Previsão de casos elegíveis (ano): 375

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 165.380.655,94

Referências:

1. HEPNER, Adriana et al. Treatment of advanced melanoma - A changing landscape. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 63, n. 9, p. 814-823, 2017.
2. Sosman JA, Atkins MB, Shah S. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 26 de julho de 2020).
3. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. JAMA Oncol. 2015;1(3):359.
4. Guerra, R. L., Corrêa, F. de M., Fernandes, R. R. A., & Zimmerman, I. R. (2019). Custo-utilidade de terapias-alvo comparadas à dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático no Sistema Único de Saúde do Brasil. Value in Health Regional Issues, 20, 103–109.

X) Vandetanibe

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/ Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|-------------------------|--|------------------|---|-----------------------------|---|
| 100 e 300mg | 300mg 1x ao dia | R\$ 716,16 | 30 | >12 | 12 | R\$ 257.816,16 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático.

Dados epidemiológicos relacionados:

- O carcinoma medular da tireoide (CMT) é um tumor neuroendócrino raro, e representa cerca de 3 a 10% dos carcinomas de tireoide.

- Entre 2000 e 2014, foram identificados 39.580 pacientes em acompanhamento hospitalar para tratamento de câncer de tireoide em todo o Brasil. No mesmo período, identificaram-se 799 pacientes com CMT em tratamento hospitalar, o que representa 2,0% das neoplasias de tireoide no Brasil.
- Ao diagnóstico, 50% dos pacientes apresentam metástases cervicais. Metástases em linfonodos cervicais são detectadas em cerca de 50% dos pacientes ao diagnóstico, enquanto metástases distantes ocorrem em 20% dos casos.
- Metástases a distância são detectadas em 7-17% dos casos ao diagnóstico e frequentemente envolvem múltiplos sítios.
- A resposta incompleta, a qual pode ser observada em 45-70% dos pacientes, é caracterizada por evidência de doença persistente, remanescente local ou a distância, após a terapia inicial.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: Pacientes com CMT irresssecável ou metastático.

Previsão de casos elegíveis (ano): 25

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 6.546.200,55

Referências:

1. 15 anos de morbidade hospitalar do carcinoma medular da tireoide a partir do Registro Hospitalar de Câncer no Brasil. Sermoud LM, Brochini MM, Rodrigues HC, Gai MF, Lobo MS. Braz J Oncol. 2018;14(47):1-9.
2. Lang M; Willi L; Neves DF, et al. Uso de Sorafenibe em Carcinoma Medular da Tireoide Metastático: Relato de Caso. Revista Brasileira de Cancerologia 2017; 63(2): 111-116
3. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MAV, et al. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58/7
4. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009;19:565-612.

XI) Lenvatinibe (Tireóide)

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/ Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|---|--|--------------------------|---|-----------------------------|---|
| 4 e 10 mg | 24 mg (duas cápsulas de 10 mg e uma cápsula de 4 mg) uma vez ao dia | R\$289,45 (10mg) e 117,49 (4mg) | 60cp 10mg + 30 cp de 4mg | 18,0 | 12 | R\$ 250.700,40 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) (papilífero, folicular ou célula de Hürthle) localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a radioiodoterapia (RIT).

Dados epidemiológicos relacionados:

- INCA estima incidência de 6,7 casos por 100.000 habitantes em 2020.
- Metástases à distância ocorrem em 10 a 15% dos pacientes com câncer folicular, mesmo naqueles com pequenos tumores primários, embora tumores com tamanho <2 cm não tenham sido associados à doença metastática.
- Até 12% de todos os cânceres de tireóide são foliculares, enquanto 85% são papilares.
- Os cânceres epiteliais foliculares da tireoide são divididos em três categorias: câncer papilar (85%); Câncer folicular (12%); Câncer anaplásico (não diferenciado) (<3%).
- Os benefícios e limites de dose da terapia com iodo-131 (¹³¹I) para doença metastática foram avaliados em uma análise retrospectiva de 444 pacientes tratados entre 1953 e 1994 (análise de varreduras de iodo no corpo inteiro e radiografias convencionais). 43% dos 295 pacientes com captação de rádio-iodo alcançaram a resolução de metástases ávidas por rádio-iodo na varredura de iodo e radiografias convencionais negativas.
- De 2 a 10% dos pacientes apresentam metástases além do pescoço no momento do diagnóstico de carcinoma papilar de tireóide.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: Pacientes com doença metastática refratários a radioiodoterapia.

Não encontramos dados suficientes para deduzir o universo de pacientes, bem como o risco relacionado a doença avançada ou progressiva. Portanto, o número de casos deste levantamento pode estar subestimado.

Previsão de casos elegíveis (ano): 118

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 29.564.325,13

Referências:

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. Tuttle RM, Ross DS, Mulder JE. Follicular thyroid cancer (including Hürthle cell cancer). ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 26 de julho de 2020).
3. Tuttle RM, Ross DS, Mulder JE. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 26 de julho de 2020).
4. Tuttle RM, Ross DS, Mulder JE. Differentiated thyroid cancer: Radioiodine treatment. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 26 de julho de 2020).
5. Tuttle RM, Ross DS, Mulder JE. Papillary thyroid cancer: Clinical features and prognosis. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 26 de julho de 2020).

XII) Regorafenibe (Colorretal)

| Apresentação | Posologia (Bula ANVISA) | Preço por Comprimido (ANVISA - PF 18%) | Comprimidos/Mês | Sobrevida Livre de Progressão - SLP (meses) | Tempo de Tratamento (meses) | Custo Provável do Tratamento (por ano por paciente) |
|--------------|---|--|-----------------|---|-----------------------------|---|
| 40 mg | 160 mg de regorafenibe ingeridos via oral uma vez ao dia durante 2 semanas, seguido de 1 semana sem terapia para compreender um ciclo de 4 semanas. | R\$ 182,81 | 84 | 2 | 3 | R\$ 46.067,04 |

Indicação clínica (Bula - ANVISA):

Câncer colorretal (CCR) metastático que tenham sido previamente tratados com, ou não sejam considerados candidatos para, as terapias disponíveis. Estas incluem quimioterapia à base de fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF e terapia anti-EGFR.

Dados epidemiológicos relacionados:

- INCA estima incidência de 19,3 casos por 100.000 habitantes em 2020.
- Estudo americano realizado entre 2006 e 2012 apontou que, em média, 18 a 22% dos pacientes apresentam metástase.
- Aproximadamente 20% dos pacientes nos Estados Unidos têm doença metastática distante no momento do diagnóstico.

Mapeamento de casos elegíveis:

Perfil elegível: Pacientes com diagnóstico de carcinoma colorretal metastático.

Previsão de casos elegíveis (ano): 1820

Previsão de impacto máximo (ano): R\$ 83.846.396,50

Referências:

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA. Colorectal cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:177–193. American Cancer Society .
3. Macrae FA, Bendell J. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 26 de julho de 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Projeto de Lei nº 6330, de 2019
<https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/140096>
2. Lei dos Planos de Saúde Lei 9656/98
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9656.htm
3. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Rio de Janeiro: INCA, 2019.
5. Dados Gerais - Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil – 2010-2020) - <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>
6. Reck M., Kaiser R., Mellemaard A., et al. Docetaxel Plus Nintedanib Versus Docetaxel Plus Placebo In Patients With Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (LUME-Lung 1): A Phase 3, Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*. Volume 15, Issue 2, P143-155, 2014.
7. Loriot Y., Necchi A., Park S. H., et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 381:338-348; 2019.
8. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S.E., Im S-A, Gelmon K.A., et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2– advanced breast cancer (ABC). *Journal of Clinical Oncology*. 2016.
9. Corrêa TS, Andrade AM, Rocha CH, et al. Diretrizes Oncológicas: Câncer de Mama Metastático In: Marcos Santos, Tatiana Strava, Luiza Faria. (Org.). Diretrizes Oncológicas. 3 ed. São Paulo: ELSEVIER, 2019.
10. Matthew P. G., Masakazu T., Mario C., et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:32, 3638-3646.
11. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940.
12. Evans, D.G., Lalloo, F., Howell, S. et al. Low prevalence of HER2 positivity amongst BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and in primary BRCA screens. *Breast Cancer Res Treat* 155, 597–601 (2016).
13. Palmero, E.I., Carraro, D.M., Alemar, B. et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Sci Rep* 8, 9188 (2018).
14. Gabriel N. Hortobagyi, Salomon M. Stemmer, Howard A. Burris, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society. Nov 3, 2016. 375:1738-1748
15. Dawson N.A., Ryan C.J. Castration-resistant prostate cancer: Treatments targeting the androgen pathway. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
16. Sadi M.V., Ferreira U., Clark O., et al. Câncer da próstata resistente à castração (CPRC). Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia. Ed. Planmark 2011.
17. Kantoff P.W., Taplin M.E., Smith J.A., et. al. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
18. Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B., et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the

- College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8:823.
19. Thomas K.W., Gould, M.K., Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
 20. Ettinger, D. S., Akerley, W., Bepler, G. et al. Non–Small Cell Lung Cancer, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*, 8(7), 740-801.
 21. Camidge D.R., Dziadziuszko R., Peters S, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2019 Vol. 14 No. 7: 1233-1243.
 22. Tazelaar H.D. Pathology of lung malignancies. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
 23. Midthun D.E., Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
 24. Lilenbaum R.C., Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
 25. Atkins M.B., Choueiri T. K. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
 26. Haas N.B., Manola J., Dutcher J.P., et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1249–1252.
 27. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1116-1127
 28. Atkins M.B. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
 29. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. *Sao Paulo Medical Journal.* 2002;120(6):163-4.
 30. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L., et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 35:591-597. 2017.
 31. Laubach J.P. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
 32. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: Treatment of relapsed or refractory disease. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
 33. Nardozza A. Jr, Zerati M. Filho, Reis R. B. *Urologia Fundamental. Sociedade Brasileira de Urologia.* Ed. Planmark. Cap. 17, p158. 2010.
 34. Bellmunt J. Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
 35. Lamont, F., Tomlinson, D., Cooper, P. et al. Small molecule FGF receptor inhibitors block FGFR-dependent urothelial carcinoma growth in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 104, 75–82 (2011).
 36. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1382-1392.

37. Moore K. M., Markham M. J. Management of ovarian cancer associated with BRCA and other genetic mutations. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
38. Rendi M.H. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Histopathology. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
39. Fleming G., DiSilvestro P.A. Adjuvant treatment of high-risk endometrial cancers. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
40. Curley S.A., Barnett C.C. Jr., Abdalla E.K. Surgical management of potentially resectable hepatocellular carcinoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
41. Stuart K.E. Systemic treatment for advanced hepatocellular carcinoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
42. Carvalho A., Macedo G., Marinho R. T. Carcinoma Hepatocelular - Uma década 2007-2017. Ed. Permanyer Portugal. 1, p2. 2017.
43. Grothey A., Cutsem E.V., Sobrero A., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. V. 381, 303-312. 2013.
44. Pracucho E. M. et al. Perfil de pacientes portadores de tumores estromais gastrointestinais (GIST). ABCD, arq. bras. cir. dig., São Paulo, v. 28, n. 2, p. 124-127, June 2015.
45. Morgan J., Raut C.P. Local treatment for gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, and leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
46. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg. 2000;231(1):51-58.
47. Morgan J., Raut C.P. Adjuvant and neoadjuvant imatinib for gastrointestinal stromal tumors. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 06 de julho de 2020).
48. Santos M., Faria L.D.B., et al. Diretrizes Oncológicas: Tumores Estromais Gastrointestinais (Gist) In: Marcos Santos, Tatiana Strava, Luiza Faria. (Org.). Diretrizes Oncológicas. 3 ed. São Paulo: ELSEVIER, 2019.
49. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. JCO Precis Oncol. 2018;2018:10.1200/PO.18.00183.
50. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. Lancet Oncol. 2015;16(6):729-736.
51. Gameiro A., Gouveia M., Brinca A., et al. Vismodegib no Tratamento do Carcinoma Basocelular Avançado – Experiência de 3 Casos. Revista SPDV 74(1) 2016.
52. Silva R.D., Dias M.A.I. Incidência do carcinoma basocelular e espinocelular em usuários atendidos em um hospital de câncer. REFACS. v. 5, n. 2 (2017)
53. Myeloma Recent Trends in SEER Age - Adjusted Incidence Rates, 2000-2017. Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER) 2017.
54. Fatores Que Contribuem para a Não Realização do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas no Mieloma Múltiplo. Souza J.H., Silva H.F, Kaufman J., et al. [Anais 2018. Sociedade Brasileira de Transplante Medula Óssea.](#)

55. Protocolo de Tratamento do Mieloma Múltiplo: Serviço de Hematologia Hospital Universitário Walter Cantídio, abril 2019. Sousa JH, Silva HF, Gurgel LA, et al. Protocolo de Conduta – Rev Med UFC. 28 agosto 2019.
56. Epidemiologia Do Mieloma Múltiplo E Distúrbios Relacionados No Brasil. Nelson Correa. Observatório de Oncologia. Março de 2019.
<https://observatoriodeoncologia.com.br/epidemiologia-do-mieloma-multiplo-e-disturbios-relacionados-no-brasil/>
57. Mohty M, Terpos E, Mateos MV, et al. Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. Elsevier Inc. 2018
58. Yusuf AA, Natwick T, Felici D, Werther W. Treatment Regimens and Duration of Lines of Therapy in Medicare-Enrolled Patients With Multiple Myeloma. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3–7, 2016; Chicago, IL.
59. HEPNER, Adriana et al . Treatment of advanced melanoma - A changing landscape. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo , v. 63, n. 9, p. 814-823, 2017.
60. Sosman JA, Atkins MB, Shah S. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 26 de julho de 2020).
61. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. JAMA Oncol. 2015;1(3):359.
62. Guerra, R. L., Corrêa, F. de M., Fernandes, R. R. A., & Zimmerman, I. R. (2019). Custo-utilidade de terapias-alvo comparadas à dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático no Sistema Único de Saúde do Brasil. Value in Health Regional Issues, 20, 103–109.
63. 15 anos de morbidade hospitalar do carcinoma medular da tireoide a partir do Registro Hospitalar de Câncer no Brasil. Sermoud LM, Brochini MM, Rodrigues HC, Gauri MF, Lobo MS. Braz J Oncol. 2018;14(47):1-9.
64. . Lang M; Willi L; Neves DF, et al. Uso de Sorafenibe em Carcinoma Medular da Tireoide Metastático: Relato de Caso Revista Brasileira de Cancerologia 2017; 63(2): 111-116
65. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MAV, et al. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58/7
66. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009;19:565-612.
67. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA. Colorectal cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:177–193. American Cancer Society .
68. Macrae FA, Bendell J. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acessado em 26 de julho de 2020).



SENADO FEDERAL
Secretaria-Geral da Mesa

DESPACHO Nº 13/2020

Junte-se à página oficial da tramitação das proposições legislativas as cópias eletrônicas de manifestações externas, conforme listagem a seguir exposta:

1. PEC nº 65 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.178550/2019-23
2. PL nº 34 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.107933/2020-51
3. PL nº 3204 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.107929/2020-92
4. PL nº 1985 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.100913/2020-59
5. PL nº 1712 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.100846/2020-72
6. PL nº 1354 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.100849/2020-14
7. PL nº 4691 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.100860/2020-76
8. PL nº 6576 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.100864/2020-54
9. PL nº 880 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.100873/2020-45
10. PL nº 6330 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.100881/2020-91
11. PLS nº 40 de 2015. Documento SIGAD nº 00100.100884/2020-25
12. PLC nº 143 de 2018. Documento SIGAD nº 00100.100918/2020-81
13. PLC nº 72 de 2012. Documento SIGAD nº 00100.100920/2020-51
14. PL nº 3740 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.108847/2020-65
15. PL nº 3364 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.110973/2020-80
16. MPV nº 922 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.060615/2020-19
17. VET nº 19 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.059878/2020-85
18. PL nº 2630 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.061625/2020-71
19. PL nº 2630 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.061309/2020-08
20. MPV nº 927 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.064990/2020-38
21. MPV nº 959 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.068156/2020-11
22. PEC nº 95 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.066949/2020-04
23. MPV nº 959 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.066220/2020-20



24. PL nº 2018 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.058511/2020-44
25. PLS nº 31 de 2015. Documento SIGAD nº 00100.032408/2020-74
26. PEC nº 65 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.032412/2020-32
27. PL nº 34 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.041897/2020-55
28. PL nº 2788 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.181211/2019-24
29. PL nº 772 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.035054/2020-10
30. PL nº 772 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.041562/2020-37
31. PL nº 772 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.041651/2020-83
32. PL nº 391 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.045139/2020-14
33. PL nº 34 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.040444/2020-10
34. PL nº 2564 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.072294/2020-03
35. PEC nº 65 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.041857/2020-83
36. PEC nº 65 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.040433/2020-87
37. PL nº 3749 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.101039/2020-77
38. PL nº 6330 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.101032/2020-55
39. PL nº 6204 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.068442/2020-87
40. PL nº 6330 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.070275/2020-34
41. PL nº 2360 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.075445/2020-77
42. PL nº 6209 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.105489/2020-39
43. PEC nº 110 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.022651/2020-84
44. PEC nº 18 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.041502/2020-14
45. PEC nº 110 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.023240/2020-14
46. PL nº 2790 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.109552/2020-14
47. PL nº 2787 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.109552/2020-14
48. PL nº 2788 de 2019. Documento SIGAD nº 00100.109552/2020-14
49. PL nº 487 de 2020. Documento SIGAD nº 00100.177913/2019-11

Secretaria-Geral da Mesa, 15 de dezembro de 2020.

(assinado digitalmente)
JOSÉ ROBERTO LEITE DE MATOS
Secretário-Geral da Mesa Adjunto

