

Dados de mundo real: o impacto econômico da inclusão de antineoplásicos orais para as operadoras de saúde no Sistema de Saúde Suplementar do Brasil

Real world data: the economic impact of including oral antineoplastic agents for health care providers in the Brazilian Supplementary Health System

Luciana Vasconcelos¹, Bernardo Pires², Bruna Rosa³, Luciano Paladini³, Marina Gaffo¹, Renato Picoli⁴, Juarez Bianco⁵

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p21-33

Palavras-chave:

terapia oral antineoplásica, saúde suplementar, custo incremental, ANS, câncer

Keywords:

oral antineoplastic therapies, private health, incremental costs, ANS, cancer

RESUMO

Objetivo: Avaliar o incremento mensal do custo por beneficiário da incorporação das terapias antineoplásicas orais se aprovado o PL nº 6.330/2019. **Métodos:** As características clínicas e dos medicamentos utilizados em pacientes em tratamento oncológico foram coletadas da base de dados de mundo real Auditron®, plataforma de avaliações de solicitações de pré-autorização de procedimentos médicos. Com base nas características dos pacientes, foram avaliadas as possibilidades de uso dos medicamentos antineoplásicos orais, conforme as diretrizes da NCCN e ESMO. O cálculo do custo incremental foi realizado utilizando o número total de pacientes diagnosticados com uma neoplasia específica e o número de pacientes aptos a receber antineoplásicos orais. Foi utilizada lista de preços CMED para cálculo dos custos de aquisição de medicamentos. **Resultados:** O custo incremental da incorporação de 34 drogas antineoplásicas orais em 2019 foi de R\$ 5.362.642.580 (R\$ 3.944.321.786-R\$ 6.483.413.466), representando impacto mensal de R\$ 9,50 por beneficiário. O custo incremental da incorporação de 21 drogas antineoplásicas orais em 2021 era de R\$ 2.028.538.791 (R\$ 1.485.919.710-R\$ 3.016.407.794), representando impacto mensal de R\$ 3,59 por beneficiário. **Conclusão:** A incorporação das drogas antineoplásicas orais acarretariam um baixo incremento mensal por beneficiário.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the monthly increase in the cost per member of incorporating all oral neoplastic therapies if approved the bill 6,330/2019. **Methods:** The clinical characteristics and medications used by patients undergoing cancer treatment were collected from the real-world Auditron® database, a platform for evaluating requests for pre-authorization of medical procedures. Based on the characteristics of each patient, the possibility of using oral antineoplastic drugs according to the NCCN and ESMO guidelines was evaluated. The incremental cost calculation was performed using the total number of patients diagnosed with a specific neoplasm and the number of patients eligible to receive oral anticancer drugs. CMED price list was used to calculate drug acquisition costs. **Results:** The incremental cost of incorporating 34 neoplastic drugs in 2019 was R\$ 5,362,642,580 (R\$ 3,944,321,786-R\$ 6,483,413,466), representing a monthly impact of R\$ 9.50 per member. The incremental cost of incorporating 21 neoplastic drugs in 2021 was R\$ 2,028,538,791 (R\$ 1,485,919,710-R\$ 3,016,407,794), representing a monthly impact of R\$ 3.59 per beneficiary. **Conclusion:** The incorporation of oral anticancer drugs in the coverage of health plans following international and national treatment guidelines would result in a low monthly increase in the cost per beneficiary.

Recebido em: 25/11/2021. Aprovado para publicação em: 17/03/2022.

1. Cerner Enviza, São Paulo, SP, Brasil.

2. Kantar Health, Unidade de HEOR, São Paulo, SP, Brasil.

3. Kantar Health/Cerner Enviza, Unidade de Inteligência Médica, São Paulo, SP, Brasil.

4. Kantar Health/Cerner Enviza, Unidade de HEOR, São Paulo, SP, Brasil.

5. Kantar Health/Cerner Enviza, Unidade de RWE e Pesquisa Clínica, São Paulo, SP, Brasil.

Financiamento: Interfarma.

Autor correspondente: Luciana Vasconcelos. Kantar Health/Cerner Enviza. Avenida das Nações Unidas, 14.171, Torre Marble, 15º andar, Morumbi, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04794-000. Telefone: +55 (11) 9767-6869. E-mail: luciana.vasconcelos@cernerenviza.com

Introdução

Durante as últimas décadas, testemunhamos um rápido crescimento no desenvolvimento de terapias contra o câncer de administração por via oral, que hoje compreendem cerca de um terço de todos os agentes antineoplásicos (Jacob *et al.*, 2019; Murphy *et al.*, 2019).

A disponibilidade da terapia antineoplásica oral traz consigo potenciais vantagens em relação ao tratamento intravenoso, como menor desconforto causado pela necessidade de repetidos acessos venosos, diminuição do risco de complicações associadas à permanência de dispositivos de infusão implantáveis de longa permanência e menor perturbação na vida cotidiana do paciente, devido ao deslocamento aos serviços de infusão e ao tempo dispendido para a administração de medicamentos injetáveis realizada nesses centros especializados. Tais vantagens mostram a preferência dos pacientes pelo uso de terapias orais em detrimento de medicamentos injetáveis (Eek *et al.*, 2016). Além dos benefícios percebidos pelos pacientes, outro aspecto fundamental da terapia antineoplásica oral é o fato de ela compreender variados agentes com mecanismo de ação único (Schlichtig *et al.*, 2019). Como exemplo para o tratamento do câncer de pulmão (Ramalingam *et al.*, 2020; Hird *et al.*, 2020), há os inibidores de tirosina quinase (do inglês, TKI), como: inibidores de receptores de fatores de crescimento epidérmico (do inglês, EGFR) e inibidores de quinase de linfoma anaplásico (do inglês, ALK). Outro exemplo para pacientes com câncer de mama avançado são os inibidores de quinases dependentes de ciclina (do inglês, CDKi) (Giuliano *et al.*, 2019). Por seu mecanismo único, muitas vezes, as terapias orais apresentam resultado de eficácia superior aos tratamentos convencionais; um exemplo é o uso de CDKi para pacientes com câncer de mama avançado com expressão de receptores hormonais e negativas para Her-2 (*human epidermal growth factor receptor* ou receptor do fator de crescimento epidérmico humano), que resulta em uma redução proporcional de cerca de 60% no risco de progressão de doença ao longo do tempo, na comparação com o uso de hormonioterapia isolada (Giuliano *et al.*, 2019).

Devido às vantagens das terapias antineoplásicas orais, elas são recomendadas por diretrizes clínicas internacionais para diferentes neoplasias (Cardoso *et al.*, 2018; Coit *et al.*, 2019; Ettinger *et al.*, 2018; Gradishar *et al.*, 2020; Haddad *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2017; Mohler *et al.*, 2019; Moreau *et al.*, 2017; Planchard *et al.*, 2018; Radich *et al.*, 2018, Wierda *et al.*, 2019).

No âmbito do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro, os antineoplásicos orais eram excluídos de cobertura contratual mínima obrigatória até o ano de 2014. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), determinou, pela primeira vez, a inclusão de alguns medicamentos antineoplásicos orais no rol de procedimentos e eventos em saúde, por meio da Resolução Normativa (RN) nº 338, de 21 de outubro

de 2013, que foi alterada pela RN nº 349, em maio de 2014 (ANS, 2014). Essas RNs estabelecem que esses medicamentos devem ser disponibilizados mediante diretrizes de utilização (DUTs) determinados pela Lei nº 12.880, de 2013.

Desde a promulgação da Lei nº 12.880 em 2013, o número de antineoplásicos orais de cobertura mínima obrigatória vem crescendo, assim como as suas respectivas indicações clínicas (Figura 1).

Visando à ampliação do acesso aos tratamentos antineoplásicos de uso oral pelos usuários de planos de assistência à saúde, criou-se o recente Projeto de Lei (PL) nº 6.330/2019, aprovado pelo Senado em 3 de junho de 2020 (PL nº 6.330, de 2019). O texto altera a Lei dos Planos de Saúde (Lei nº 9.656, de 1998) para tornar obrigatória a cobertura para tratamentos antineoplásicos ambulatoriais e domiciliares de uso oral, procedimentos radioterápicos para o tratamento do câncer e hemoterapia registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sem necessidade de autorização por meio dos processos de atualização do rol de procedimentos da ANS.

Diante do horizonte exposto quanto à cobertura dos medicamentos antineoplásicos orais no Sistema de Saúde Suplementar, este artigo propõe avaliar qual o impacto orçamentário, para as operadoras de saúde do sistema suplementar do Brasil, caso haja a obrigatoriedade de cobertura de todos os medicamentos antineoplásicos orais registrados na Anvisa. O período de análise compreende as duas últimas atualizações do ROL, junho de 2019 e junho 2021.

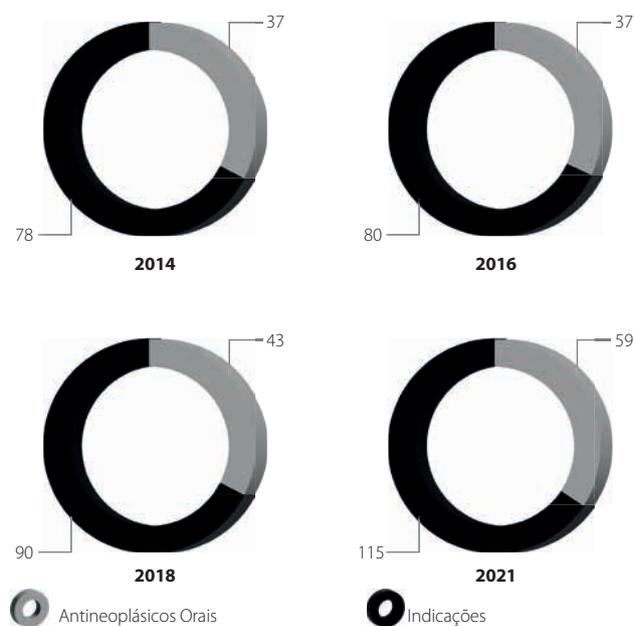


Figura 1. Progressão do número de antineoplásicos orais e indicações de uso nas DUTs (diretrizes de utilização).

Métodos

Descrição da base de dados

Foram utilizados dados de mundo real da base de dados de Auditoron®, uma plataforma de avaliações de solicitações de pré-autorização de procedimentos médicos odontológicos no âmbito da saúde suplementar. A plataforma é de propriedade da Cerner Enviza, cujos clientes são operadoras de saúde de diversas modalidades e que compreendem aproximadamente 7% dos indivíduos cobertos por planos de saúde em todas as regiões do Brasil. A base conta com mais de 100.000 análises de procedimentos oncológicos ao longo de mais de uma década, seguindo as recomendações estabelecidas pela Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), incluindo os aspectos relacionados ao sigilo do usuário/operadora e operadora/gestor da base de dados. Algumas operadoras imputam a totalidade dos incidentes das solicitações de seus tratamentos oncológicos medicamentosos, incluindo relatórios médicos descrevendo tratamentos já realizados e plano terapêutico proposto. Isso permite a avaliação da jornada do paciente ao longo da sua linha de cuidado.

Descrição do modelo de cálculo

Foram acessadas as informações relativas às solicitações de tratamento medicamentoso oncológico e respectivos dados de relatórios médicos, efetuadas por três operadoras de planos de saúde de perfis diversos, incluindo autogestão e cooperativa médica, ao longo do ano de 2019. Entre as solicitações de tratamento medicamentoso oncológico, foram selecionados os pacientes com neoplasias elegíveis para receber algum antineoplásico oral ainda não contemplado pelo rol de procedimentos da ANS. Pacientes cuja primeira solicitação de tratamento para a condição clínica em avaliação tenha ocorrido anteriormente ao ano de 2019 também tiveram todas as solicitações anteriores coletadas. A partir desses registros, foi construído um fluxo contendo toda a jornada de tratamento de cada paciente. As operadoras selecionadas somavam um total de 467.438 beneficiários, em 31 de maio de 2020, segundo dados da ANS (DIDES/ANS, 2020).

Para o cálculo do valor incremental por paciente em todo o Sistema de Saúde Suplementar, utilizamos a prevalência por tipo de câncer com base na população de beneficiários nas operadoras analisadas. Para a homogeneização dos cálculos incrementais, a prevalência de cada patologia foi extrapolada para 100.000 beneficiários, e o total do incremento foi dividido pela população geral de todos os beneficiários de planos de saúde no Brasil, que no momento da análise eram 47.039.012 (Figura 2) (ANS, 2021).

O impacto orçamentário considerou todo o período durante 12 meses após a introdução simultânea de todas as novas terapias antineoplásicas orais potencialmente indicadas, assumindo-se um cenário em que essas terapias estivessem acessíveis sem restrições desde 1º de janeiro de 2019.



Figura 2. Descrição da metodologia para análise do impacto orçamentário.

Em relação ao tumor estromal gastrointestinal (GIST) avançado, apesar de terem sido identificados pacientes com essa neoplasia, não foram identificados pacientes elegíveis ao tratamento oral na base Auditoron®; para o cálculo de incremento do tratamento dessa neoplasia, a prevalência dos pacientes elegíveis foi baseada naquela encontrada na literatura para o Brasil. O carcinoma basocelular não foi encontrado na base Auditoron®, por isso o incremento de custos foi considerado nulo.

Os custos das medicações foram baseados em uma média aritmética das apresentações registradas na Anvisa, separadas por princípio ativo, dosagem e forma farmacêutica. Foi adotado o preço fábrica com ICMS de 18%, conforme publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em setembro de 2020 (CMED, 2020), para todos os cálculos, de forma a evitar incertezas derivadas de negociação por operadora e prestador.

Não foram considerados custos relativos aos honorários médicos ou à realização dos testes mutacionais e demais custos laboratoriais (exames de imagem e hematológicos), assim como custos derivados do uso de antieméticos ou de outras terapias/intervenções utilizadas para manejo de eventos adversos.

Descrição dos critérios clínicos de inclusão dos pacientes

A duração de tratamento das terapias de fato realizadas, identificadas na base de dados Auditoron®, foi considerada conforme solicitações presentes nessa base. Já para a simulação da introdução das novas terapias orais propostas, a duração dos tratamentos, bem como sua posologia, foi baseada nos dados dos estudos clínicos pivotais e na descrição em bula. Quando a duração mediana/média de tratamento não estava descrita nos estudos clínicos, foram utilizados, como substituto para determinação de duração de tratamento, o tempo para a progressão de doença ou a sobrevida livre de progressão.

Os pacientes elegíveis ao uso de tratamentos orais identificados no Auditor[®] tiveram seus protocolos de tratamento estimados com base em um cenário de utilização permissivo e sem restrições de terapias, ou seja, foi considerado o cenário mais oneroso sob a perspectiva de custo de tratamento em caso de haver mais de uma alternativa de terapia substitutiva ou aditiva. Nessa estimativa, para cada paciente, o tratamento não oral poderia ser substituído ou adicionado por um tratamento oral sempre que houvesse indicação.

As indicações de tratamentos antineoplásicos orais com potencial uso para cada paciente foram identificadas a partir das diretrizes clínicas internacionais, incluindo a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* e a *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, e de uma revisão focal da literatura dirigida para cada condição clínica. A partir dos medicamentos identificados nas recomendações, foram selecionados aqueles com registro aprovado pela Anvisa, e, entre esses, aqueles que têm as indicações respectivas constantes em bula.

Em alguns casos, as novas terapias orais não contempladas pelo rol de procedimentos vigente foram utilizadas pelos pacientes conforme verificado na base do Auditor[®] (sua cobertura se deu ou por judicialização ou por iniciativa própria da operadora após solicitação do médico assistente). Nessa situação, a fim de se manter a perspectiva do cenário mais oneroso, foi adotado neste estudo, o tratamento oral realizado foi substituído por uma imputação de terapia conforme as solicitações mais prevalentes na base de dados para a linha de tratamento correspondente. Além de responder à análise do cenário mais oneroso, essa estratégia aumenta a possibilidade de extrapolação dos resultados para os cenários em que as terapias de fato utilizadas são estritamente as cobertas pelo rol.

Entre os antineoplásicos considerados como “novos” nas simulações realizadas, alguns exigem testes adicionais que

não são utilizados de forma ampla na prática clínica brasileira atual. Assim, assumimos a prevalência das mutações/alterações genéticas, conforme dados de literatura, da seguinte forma:

- BRCA 1/2:
 - Mama – 15,6% dos pacientes com tumores RH (-)/Her-2(-) (Rosa *et al.*, 2020);
 - Ovário – 20% entre pacientes em primeira linha de tratamento e 25% entre pacientes em segunda linha de tratamento (Bell *et al.*, 2011; Alsop *et al.*, 2012; Dann *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2011);
 - PIK3CA – 40% das pacientes com neoplasia de mama RH (+)/Her-2(-) (André *et al.*, 2019);
- BRAF V600E:
 - Pulmão (não pequenas células) – 1,24% dos pacientes (Vanderbilt-Ingram Cancer Centre, 2020);
 - Melanoma – 40% dos pacientes (Long *et al.*, 2011);
- FGFR: 20% dos pacientes com carcinoma urotelial (Knowles *et al.*, 2015);
- FLT3: 30% dos pacientes com leucemia mieloide aguda (Kindler *et al.*, 2010).

Todas as análises foram realizadas sob a perspectiva do pagador inserido no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Resultados

Identificação de pacientes elegíveis a terapias orais não contempladas no Sistema de Saúde Suplementar

Até junho de 2020, foram identificadas 18 neoplasias para as quais havia 34 antineoplásicos orais com registro válido em território nacional e não listados no rol de procedimentos da ANS naquele ano e para um total de 59 indicações, clínicas conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Terapias antineoplásicas orais não contempladas pelo rol de procedimentos da ANS (2018) e suas indicações

Substância	Localização	Indicação
Abemaciclibe	Mama	Em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto
Abiraterona	Próstata	Metastático e hormônio-sensível
Acalabrutinibe	Linfoma do manto	Que receberam pelo menos uma terapia anterior
Alectinibe	Pulmão	Não pequenas célulasALK positivo em 1ª linha de tratamento
Alpelisibe	Mama	2ª linha de tratamento ou posterior e com mutação de PIK3CA
Apalutamida	Próstata	Metastático e hormônio-sensível Não metastático e resistente à castração
Brigatinibe	Pulmão	Não pequenas célulasALK positivo em 2ª linha de tratamento
Cobimetinibe	Melanoma	BRAF V600* mutado em doença avançada
Cabozantinibe	Rim	Não tratados previamente* com risco intermediário ou alto Avançado após falha ao tratamento sistêmico prévio com terapia antiangiogênica

Substância	Localização	Indicação
Dabrafenibe	Pulmão	Não pequenas células BRAF V600 mutado em combinação com trametinibe em 1ª linha de tratamento
		BRAF V600 mutado em combinação com trametinibe em 2ª linha de tratamento
Darolutamida	Próstata	Não metastático resistente à castração
Enzalutamida	Próstata	Metastático e hormônio-sensível
		Não metastático e resistente à castração
Erdafitinibe	Carcinoma urotelial	Localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) e que apresentem progressão de doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante
Everolimo	Rim	Avançado após falha ao tratamento sistêmico prévio com inibidores de tirosina quinase de VEGFR, quimioterápicos ou imunoterápicos
		Avançado após falha ao tratamento sistêmico prévio com terapia antiangiogênica
Ibrutinibe	Linfoma do manto	Que receberam pelo menos uma terapia anterior contendo Rituximabe
	Leucemia linfocítica crônica (LLC)	Sem restrição de linha terapêutica
Ixazomibe	Mieloma múltiplo	Em combinação com lenalidomida e dexametasona em doença refratária/recidivada com pelo menos um esquema prévio de tratamento
Lenalidomida	Linfoma do manto	Recidivados ou refratários
	Mieloma múltiplo	Em combinação com bortezomibe e dexametasona sem tratamento prévio
		Em combinação com dexametasona em doença refratária/recidivada com pelo menos um esquema prévio de tratamento
		Em combinação com ixazomibe e dexametasona em doença refratária/recidivada com pelo menos um esquema prévio de tratamento
		Associada a dexametasona e em regimes de combinação com bortezomibe ou carfilzomibe ou daratumumabe ou elotuzumabe em doença refratária/recidivada com pelo menos um esquema prévio de tratamento
		Associada a dexametasona e em regimes de combinação com bortezomibe ou carfilzomibe ou daratumumabe em pacientes sem tratamento prévio e ineligíveis ao transplante de medula óssea (TMO)
		Em monoterapia para manutenção pós-TMO
Em monoterapia para pacientes ineligíveis a TMO em terapia de manutenção após terapia inicial		
Lenvatinibe	Tireoide	Localmente avançado ou metastático, refratário a radioiodoterapia
	Rim	Em combinação com everolimo em doença avançada após falha ao tratamento sistêmico prévio com terapia antiangiogênica
	Carcinoma hepatocelular (CHC)	Sem terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável
Lorlatinibe	Pulmão	Neoplasia de não pequenas células ALK positivo, em 2ª linha de tratamento
Midostaurina	LMA	Adultos com mutação FLT3
Nintedanibe	Pulmão	Neoplasia de não pequenas células 2ª linha de tratamento após quimioterapia baseada em platina
Olaparibe	Mama	Doença avançada Her-2 negativo e BRCA mutado
	Pâncreas	Metastático com mutação germinativa no gene BRCA cuja doença não progrediu com quimioterapia em primeira linha baseada em platina
	Ovário	Terapia de manutenção em carcinoma de ovário avançado de alto grau, com mutação de BRCA e com resposta completa ou parcial com quimioterapia baseada em platina

Substância	Localização	Indicação
Osimertinibe	Pulmão	Neoplasia de não pequenas células com mutação de EGFR em 1ª linha de tratamento
	Pulmão	Neoplasia de não pequenas células com mutação de EGFR T790M, em 2ª linha de tratamento
Palbociclibe	Mama	RH(+) Her-2(-) 1ª linha em combinação com um inibidor de aromatase de 3ª geração (letrozol, anastrozol, exemestano)
		RH(+) Her-2(-) 2ª linha em combinação com fulvestranto
Pazopanibe	Sarcoma de partes moles	Avançado que receberam terapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após terapia neoadjuvante ou adjuvante
Regorafenibe	Colorretal	Avançada em 3ª linha de tratamento (ou linha posterior) ou em linhas iniciais em pacientes não candidatos a terapias com fluoropirimidinas
	CHC	Previamente tratado com sorafenibe
	Tumor estromal gastrointestinal (GIST)	Avançado ou irrissecável, que tenha progredido ou experimentado intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe
Ribociclibe	Mama	RH(+) HER-2(-) – 1ª linha em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto
		RH(+) HER-2(-) – 2ª linha ou + em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto
Sorafenibe	Tireoide	Localmente avançado ou metastático, refratário a radioiodoterapia
Trametinibe	Pulmão	Neoplasia de não pequenas células avançada, BRAF V600 E mutado, em 1ª linha de tratamento em combinação ao dabrafenibe
		Neoplasia de não pequenas células avançada, BRAF V600 E mutado, em 2ª linha de tratamento em combinação com dabrafenibe
	Melanoma	Estágio clínico III ressecado com mutação de BRAF V600 em combinação ao dabrafenibe
Trifluridina/tripiracila	Colorretal	Avançada em 3ª linha de tratamento (ou linha posterior) ou em linhas iniciais em pacientes não candidatos a terapias com fluoropirimidinas
Vandetanibe	Tireoide	Carcinoma medular localmente avançado (irrissecável) ou metastático
Vemurafenibe	Melanoma	Avançado com mutação de BRAF V600* em combinação ao cobimetinibe
Venetoclax	LMA	Em adultos inelegíveis para quimioterapia intensiva
	LLC	Sem restrição quanto à linha terapêutica
Vismodegibe	Carcinoma basocelular	Avançado não passível de cirurgia ou radioterapia curativas

Um total de 1.103 pacientes portadores das 18 neoplasias elencadas foi identificado na base Auditron®, de acordo com os critérios de elegibilidade para a análise, conforme descrito na metodologia. A busca por pacientes com carcinoma basocelular não derivou nenhum paciente. Seus dados demográficos e clínicos podem ser visualizados na Tabela 2.

Impacto orçamentário

Considerando os dados das operadoras na análise e o total de 467.438 beneficiários, foram identificados 1.103 pacientes na base Auditron®, sendo 460 pacientes considerados elegíveis ao tratamento com antineoplásicos orais não cobertos pelo rol de procedimentos da ANS, correspondendo a 42% dos pacientes identificados. Sob esse alicerce, estimou-se um impacto total de R\$ 53.170.469 para o primeiro ano após a inclusão de todas as terapias antineoplásicas

orais naquele momento aprovadas para comercialização na amostra estudada. Esse impacto representa um valor médio de R\$ 9,50 ao mês por beneficiário (Figura 3).

Quando extrapolado para o número total de beneficiários de planos de saúde, o incremento anual total seria de R\$ 5.362.642.580, variando entre R\$ 3.944.321.786 e R\$ 6.483.413.466, de acordo com a variabilidade encontrada entre as operadoras em 2019. Esse impacto representaria, sem considerarmos a prevalência de cada indicação e a incidência de pacientes elegíveis para cada uma delas, R\$ 0,46 por antineoplásico incorporado (total de 34 drogas) ou R\$ 0,52 por indicação apresentada (total de 18 indicações analisadas).

Quando analisada a relação entre prevalência de pacientes elegíveis a terapia por 100.000 beneficiários *versus* a porcentagem de pacientes elegíveis entre aqueles com

Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos pacientes identificados na base de dados Auditron®

Indicação	Número de pacientes	Idade mediana (mínima e máxima)	Data de solicitação do primeiro tratamento sistêmico na base de dados	Perfil molecular
Carcinoma de mama avançado	206	60 anos (28 a 93)	36% em 2019 64% anterior a 2019	67% RH(+) 27% HER-2(+) 6% triplo negativo
Adenocarcinoma de próstata	369	73 anos (42 a 96)	20% em 2019 80% anterior a 2019	Não disponível
Câncer de pulmão de não pequenas células avançado	113	69 anos (30 a 87)	52% em 2019 48% anterior a 2019	23% EGFR(+) 4% ALK(+)
Carcinoma colorretal	125	64 anos (21 a 89)	46% em 2019 54% anterior a 2019	Não disponível
Carcinoma hepatocelular	10	70 anos (41 a 73)	70% em 2019 30% anterior a 2019	Não disponível
Melanoma	14	58 anos (25 a 75)	43% em 2019 57% anterior a 2019	Não disponível
Carcinoma de tireoide	4	72 anos (66 a 77)	Não disponível	Não disponível
Carcinoma de ovário	47	54 anos (32 a 82)	49% em 2019 51% anterior a 2019	Não disponível
Adenocarcinoma de pâncreas	45	67 anos (17 a 86)	Não disponível	Não disponível
Carcinoma urotelial avançado	8	65 anos (45 a 92)	62% em 2019 38% anterior a 2019	Não disponível
Linfoma de células do manto	2	65 anos (47 a 8)	50% em 2019 50% anterior a 2019	Não disponível
Tumor estromal gastrointestinal avançado	4	65 anos (34 a 78)	Não disponível	Não disponível
Sarcoma de partes moles	9	53 anos (5 a 76)	33% em 2019 67% anterior a 2019	Não disponível
Mieloma múltiplo	98	66 anos (34 a 92)	26% em 2019 74% anterior a 2019	Não disponível
Carcinoma de células renais	15	61 anos (38 a 86)	53% em 2019 47% anterior a 2019	Não disponível
Leucemia mieloide aguda	23	62 anos (9 a 79)	56% em 2019 44% anterior a 2019	Não disponível
Leucemia linfocítica crônica	11	72 anos (52 a 89)	27% em 2019 73% anterior a 2019	Não disponível
Carcinoma basocelular	0	Não disponível	Não disponível	Não disponível

indicação para terapia oral, encontramos uma média de incremento de custo de R\$ 3,90 para carcinoma de mama avançado, R\$ 1,53 para adenocarcinoma de próstata, R\$ 0,53 para câncer de pulmão de não pequenas células, R\$ 0,06 para carcinoma colorretal, R\$ 0,04 para carcinoma hepatocelular, R\$ 0,20 para melanoma, R\$ 0,75 para carcinoma de tireoide, R\$ 0,13 para carcinoma de ovário, R\$ 0,01 para adenocarcinoma de pâncreas, R\$ 0,02 para carcinoma urotelial avançado, R\$ 0,09 para linfoma de células

do manto, R\$ 0,02 para tumor gastrointestinal avançado, R\$ 0,02 para sarcoma de partes moles, R\$ 1,13 mieloma múltiplo, R\$ 0,26 para carcinoma de células renais, R\$ 0,16 para leucemia mieloide aguda e R\$ 0,67 para leucemia linfocítica crônica. A avaliação de todas as indicações e de seu incremento apresentou um resultado variando entre R\$ 6,99 e R\$ 11,49 ao mês por beneficiário entre as operadoras analisadas, e a média se estabeleceu em R\$ 9,48 (Tabela 3).



Figura 3. Impacto da inclusão de antineoplásicos orais no rol de cobertura da ANS.

Tabela 3. Resultados de impacto orçamentário estimado da inclusão de antineoplásicos orais por indicação

Indicação	Prevalência observada (porcentagem elegível a novas terapias orais)	Impacto orçamentário por beneficiário (mensal) (mínimo e máximo estimados)
Carcinoma de mama avançado	44,07/100.000 beneficiários (72% elegível)	R\$ 3,90 (2,86; 5,36)
Adenocarcinoma de próstata	78,94/100.000 beneficiários (27% elegível)	R\$ 1,53 (1,14; 1,90)
Câncer de pulmão de não pequenas células	24,17/100.000 beneficiários (30% elegível)	R\$ 0,53 (0,41; 0,61)
Carcinoma colorretal	26,70/100.000 beneficiários (19% elegível)	R\$ 0,06 (0,02; 0,13)
Carcinoma hepatocelular	2,14/100.000 beneficiários (40% elegível)	R\$ 0,04 (0,00; 0,12)
Melanoma	3,00/100.000 beneficiários (71% elegível)	R\$ 0,20 (0,00; 0,42)
Carcinoma de tireoide	0,85/100.000 beneficiários (100% elegível)	R\$ 0,75 (0,00; 2,87)
Carcinoma de ovário	10,05/100.000 beneficiários (30% elegível)	R\$ 0,13 (0,09; 0,18)
Adenocarcinoma de pâncreas	9,63/100.000 beneficiários (27% elegível)	R\$ 0,01 (0,00; 0,14)
Carcinoma urotelial avançado	1,71/100.000 beneficiários (25% elegível)	R\$ 0,02 (0,00; 0,04)
Linfoma de células do manto	0,43/100.000 beneficiários (50% elegível)	R\$ 0,09 (0,00; 0,20)
Sarcoma de partes moles	1,93/100.000 beneficiários (33% elegível)	R\$ 0,02 (0,01; 0,03)
Mieloma múltiplo	20,97/100.000 beneficiários (71% elegível)	R\$ 1,13 (0,98; 1,27)
Carcinoma de células renais	3,21/100.000 beneficiários (47% elegível)	R\$ 0,26 (0,09; 0,58)
Leucemia mieloide aguda	4,92/100.000 beneficiários (65% elegível)	R\$ 0,16 (0,05; 0,46)
Leucemia linfocítica crônica	2,35/100.000 beneficiários (100% elegível)	R\$ 0,67 (0,38; 1,26)
Total		R\$ 9,48 (6,99; 11,49)

*Na amostra estudada, nenhum paciente foi identificado com carcinoma basocelular avançado não passível de terapia local curativa.

Especificamente para o GIST, foi estimado que há 404 pacientes com GIST avançado no universo de beneficiários da saúde suplementar brasileira [47.039.012 beneficiários de planos com assistência médica (ANS, 2019)] e assumiu-se que 33% (133 pacientes) deles receberiam uma terceira linha terapêutica com regorafenibe. O impacto anual derivado da

incorporação desse agente foi estimado em R\$ 11.639.090, correspondendo a um custo de R\$ 0,02 ao mês por beneficiário (Tabela 4).

Quanto ao carcinoma basocelular avançado, dado o universo de 467.438 beneficiários contemplados neste estudo, não foram encontrados pacientes elegíveis para o uso de

terapia antineoplásica oral para essa indicação, e uma alternativa foi considerar o custo decorrente da incorporação de vismodegibe para essa indicação como desprezível, segundo o valor global das incorporações de novos antineoplásicos orais, que são objeto desta simulação (Tabela 4).

Utilizando a mesma coorte de pacientes de 2019 e após a incorporação de novas terapias antineoplásicas orais em 2020, a mesma análise de impacto orçamentário foi realizada para 2020-2021. Nessa análise, o impacto representou um valor médio de R\$ 3,59 ao mês por beneficiário entre as operadoras

selecionadas (Tabela 5). Quando extrapolado para o número total de beneficiários de planos de saúde, o incremento anual total seria de R\$ 2.028.538.791, variando entre R\$ 1.485.919.710 e R\$ 3.016.407.794, de acordo com a variabilidade encontrada entre as operadoras em 2021. Esse impacto representaria, sem considerarmos a prevalência de cada indicação e a incidência de pacientes elegíveis para cada uma delas, R\$ 0,17, em média, por antineoplásico incorporado (total de 21 medicamentos) ou R\$ 0,23 por indicação apresentada (total de 15 indicações).

Tabela 4. Custo incremental total relativo a tumor estromal gastrointestinal avançado (GIST) e carcinoma basocelular

Indicação	Prevalência observada (porcentagem elegível a novas terapias orais)	Impacto orçamentário por beneficiário (mensal) (mínimo e máximo estimados)
Tumor estromal gastrointestinal avançado	0,86/100.000 beneficiários (0% elegível)	R\$ 0,02 (0,00; 0,02)
Carcinoma basocelular	<0,21/100.000 beneficiários (não disponível)	R\$ 0,00 (0,00; 0,00)

Tabela 5. Impacto orçamentário após 2021 considerando as mesmas drogas e perfis de pacientes avaliados em 2019

Indicação	Medicamentos avaliados em 2019 fora do rol	Medicamentos avaliados em 2021 fora do rol	Saúde Suplementar (1º ano)	
			Impacto orçamentário (R\$/beneficiário)	Mínimo e máximo identificados
Mama	Abemaciclibe Alpelisibe Olaparibe Palbociclibe Ribociclibe	Olaparibe Alpelisibe	R\$ 0,44/mês	(0,22; 0,72)
Próstata	Abiraterona Apalutamida Darolutamida Enzalutamida	Darolutamida	R\$ 0,38/mês	(0,00; 1,14)
CPNP	Alectinibe Brigatinibe Dabratinibe Lorlatinibe Nintedanibe Osimertinibe Trametinibe	Brigatinibe Dabratinibe Lorlatinibe Nintedanibe Trametinibe	R\$ 0,57/mês	(0,46; 0,69)
Colorretal	Regorafenibe Trifluridina/ Tripiracila	Regorafenibe Trifluridina/Tripiracila	R\$ 0,07/mês	(0,02; 0,14)
Hepatocarcinoma	Lenvatinibe Regorafenibe		R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
Melanoma*	Cobimetinibe Trametinibe Vemurafenibe		R\$ 0,15/mês	(0,00; 0,28)
Tireoide	Lenvatinibe Sorafenibe Vandetanibe	Lenvatinibe Sorafenibe Vandetanibe	R\$ 1,04/mês	(0,00; 3,07)
Ovário	Olaparibe	Olaparibe	R\$ 0,14/mês	(0,10; 0,21)
Pâncreas	Olaparibe	Olaparibe	R\$ 0,01/mês	(0,00; 0,03)
Bexiga	Erdafitinibe	Olaparibe	R\$ 0,01/mês	(0,00; 0,02)

Indicação	Medicamentos avaliados em 2019 fora do rol	Medicamentos avaliados em 2021 fora do rol	Saúde Suplementar (1º ano)	
			Impacto orçamentário (R\$/beneficiário)	Mínimo e máximo identificados
Linfoma do manto	Acalabrutinibe Ibrutinibe Venetoclax	Acalabrutinibe Venetoclax	R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
GIST	Regorafenibe	Regorafenibe	R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
Sarcoma	Pazopanibe	Pazopanibe	R\$ 0,02/mês	(0,01; 0,03)
Mieloma	Ixazomibe Lenalidomida	Ixazomibe	R\$ 0,07/mês	(0,00; 0,20)
Renal	Cabozantinibe Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe	R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
LMA	Midostaurina Venetoclax		R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
LLC	Ibrutinibe Venetoclax	Acalabrutinibe*	R\$ 0,69/mês	(0,39; 1,28)
CBC	Vismodegibe	Vismodegibe	R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
Total			R\$ 3,59/mês	(2,63; 5,34)

* Para melanoma, apesar de incorporação das drogas citadas, alguns regimes de tratamento, sejam em combinação ou não, não foram contemplados na incorporação (colocar legenda das indicações).

CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; GIST: tumor estromal gastrointestinal; LMA: leucemia mieloide aguda; LLC: leucemia linfóide crônica; CBC: carcinoma basocelular.

Discussão

O impacto da ampliação do acesso aos tratamentos antineoplásicos de uso oral para usuários de planos de assistência à saúde, por meio da obrigatoriedade para a cobertura de tratamentos antineoplásicos ambulatoriais e domiciliares de uso oral, procedimentos radioterápicos para o tratamento do câncer e hemoterapia registrados na Anvisa, nas condições descritas no Projeto de Lei (PL) nº 6.330/2019, seria, em média, de R\$ 5.362.642.580 no sistema suplementar para o ano de 2019, representando um impacto por mês de R\$ 9,50 por beneficiário. Esse valor acarreta aumento de 3% nas despesas assistenciais das operadoras de saúde em relação a 2019, que foi de R\$ 174.539.061.631 (ANS, 2021). Para o ano de 2021, nas mesmas condições analisadas em 2019, porém com drogas já incorporadas retiradas do cálculo, o incremento total do custo da incorporação seria, em média, de R\$ 2.028.538.791, variando entre R\$ 1.485.919.710 e R\$ 3.016.407.794, de acordo com a variabilidade encontrada entre as operadoras no sistema suplementar para o ano de 2021, representando um impacto por mês de R\$ 3,59 por beneficiário.

A análise realizada em 2021 levou em consideração que a incorporação no rol da ANS parte das 34 drogas antineoplásicas apresentadas em 2019. Em 2020, 13 drogas antineoplásicas orais foram incorporadas no Sistema de Saúde Suplementar (rol da ANS), para 10 indicações, portanto a análise de 2021 desconsiderou o impacto econômico que já havia sido absorvido pelo sistema de saúde complementar.

Não foram consideradas para este trabalho atualizações do rol posteriores a agosto de 2021.

Em 2009, outra análise havia estimado um resultado de USD 0,23 por beneficiário ao mês ou R\$ 0,45 por beneficiário ao mês, conforme a cotação média de 2008, de R\$ 1,97 por USD (Bacen, 2020; Clark *et al.*, 2009). Uma atualização deste trabalho em 2013 chegou ao valor de USD 0,25 por beneficiário ao mês ou R\$ 0,49 por beneficiário ao mês, conforme a cotação média de 2008, de R\$ 2,15 por USD (Clark *et al.*, 2013).

Em valores corrigidos para o presente momento, os incrementos mensais de 2009, 2013 e 2019 estão presentes na Tabela 6. Quando comparados o impacto orçamentário na relação total de antineoplásicos a serem incorporados *versus* o impacto econômico (impacto dividido pelo número total de drogas), sem levar em consideração a prevalência da indicação e o número de pacientes elegíveis, encontramos, em 2019, um incremento de R\$ 0,39 por droga a ser incorporada e, em 2021, de R\$ 0,17. Em uma comparação com os anos de 2009 e 2013 com 2019 e 2021, encontramos um acréscimo de R\$ 0,16 por droga comparado com 2009 com 2019, e de R\$ 0,07 quando comparado por indicação no mesmo período (Tabela 6). A comparação entre 2009 e 2013 revelou acréscimos de R\$ 0,23 e R\$ 0,21 por droga e de R\$ 0,15 e R\$ 0,14 por indicação, respectivamente.

A diferença no incremento entre os anos, tomando por exemplo a comparação entre 2019 e 2021, é explicada pelo número de incorporações realizadas no período, não obstante as incorporações no período terem sido realizadas em indicações com grande prevalência, como câncer de mama

Tabela 6. Comparação do custo incremental dos antineoplásicos orais em 2009, 2013 e 2019 com os valores atualizados pelos índices econômicos (IPCA-BR, IPC-USA) e desvalorização do real em relação ao dólar (Banco Central)

Ano	Valor do incremento em USD atualizado	Valor do incremento atual em BRL	Droga x indicação	Por droga	Por indicação
2009	0,35	1,84	8 x 12	0,23	0,15
2013	0,32	1,64	8 x 12	0,21	0,14
2019	2,55	13,27	34 x 59	0,39	0,22

(44,07/100.000 beneficiários), câncer de próstata (78,94/100k beneficiários), câncer de pulmão de não pequenas células (24,17/100k), mieloma múltiplo (20,97/100k beneficiários) e câncer de ovário (10,05/100k beneficiários).

Há várias limitações na comparação entre a análise atual e a desenvolvida naquele período, uma inflação significativa no período no Brasil (102% no IPCA saúde entre 2008 e 2019, 61,7% entre 2013 e 2019 e 11,6% entre 2019 e 2021) (SNIPC, 2020) e, adicionalmente, mudanças na dinâmica econômica do país e entrada de novas tecnologias no mercado. O uso do IPCA como índice para ajustar no valor presente os gastos de 2013 e 2019 pode superestimar os valores de impacto orçamentário quando esses períodos são comparados, pois existem diferenças superiores entre os valores de IPCA e inflação CMED; como exemplo, nos anos de 2021, 2020, 2019 e 2018, tivemos IPCA de 10,06%, 4,52%, 4,31% e 3,75% (IBGE, 2022), enquanto para CMED tivemos 10,08%, 5,21%, 4,33% e 2,84% (CMED, 2022). Na análise de 2009 e 2013, a maior parte das terapias era substitutiva de algum tratamento injetável, portanto de cobertura obrigatória, e tinha custos de tratamento muitas vezes inferiores aos custos das alternativas injetáveis (como o uso de gefitinibe ou erlotinibe em alternativa ao pemetrexede em segunda linha de tratamento para carcinoma de pulmão avançado ou o emprego de sunitinibe ou sorafenibe em alternativa ao tratamento com interferon e bevacizumabe em carcinoma de células renais avançado). Também vale ser ressaltado que a base de beneficiários foi de aproximadamente 470 mil em 2019 e 2021, o que representa aproximadamente 10% de todos os beneficiários no Brasil. Apesar de representar pacientes de diferentes regiões do Brasil, esse é um limitante para o entendimento regional da saúde suplementar brasileira. Além disso, esta análise não contempla diferenças orçamentárias por tipo ou porte de operadoras de saúde. Assim, ao extrapolar os dados para todos os beneficiários da ANS, assume-se uma contribuição média, podendo existir variações quando se considera uma operadora de pequeno porte.

Outro fator que deve ser considerado neste estudo é o advento de terapias orais como agentes com mecanismo de ação único, como várias terapias com alvo molecular específico, e que estão disponíveis apenas na formulação para administração oral, além do melhor entendimento dos mecanismos moleculares das doenças neoplásicas que geram o desenvolvimento e a utilização de novos fármacos (Schlichtig

et al., 2019). Como exemplo, o uso associado de inibidores de quinases dependentes de ciclina (CDKi) para pacientes com câncer de mama avançado com expressão de receptores hormonais e negativas para Her-2 resulta em uma redução proporcional de cerca de 60% no risco de progressão da doença ao longo do tempo, na comparação com o uso de hormonioterapia isolada (Giuliano *et al.*, 2019). Benefícios de magnitude extremamente relevante também são observados com o uso de terapias antineoplásicas orais em uma vasta gama de outras neoplasias, como câncer de pulmão e câncer de próstata (Hird *et al.*, 2020). Por esses motivos, é observado um aumento de 8 para 34 drogas antineoplásicas avaliadas por este grupo nos períodos de 2009/2013 e 2019/2021, respectivamente.

Assumindo-se um mesmo impacto por beneficiário para a população beneficiária de planos de saúde com assistência médica, estima-se que o valor total do impacto orçamentário no primeiro ano após a inclusão da cobertura a antineoplásicos orais seja de R\$ 5.362.642.580 (entre R\$ 3.944.321.786 e R\$ 6.483.413.466, de acordo com a variabilidade encontrada entre as operadoras).

Ainda, é fundamental contextualizar o impacto orçamentário estimado nesta análise em relação ao momento do desenvolvimento tecnológico no tratamento do câncer. Durante as últimas duas décadas, testemunhamos um rápido crescimento no desenvolvimento de terapias antineoplásicas de administração por via oral, que hoje compreendem cerca de um terço de todos os agentes antineoplásicos (Jacobs *et al.*, 2019; Murphy *et al.*, 2019).

Apesar do incremento ligado diretamente à incorporação de novos fármacos orais para o tratamento de neoplasias, devem ser considerados outros fatores de custo associados ao tratamento do paciente. A disponibilidade da terapia antineoplásica oral traz consigo diversas potenciais vantagens em relação ao tratamento intravenoso, como diminuição do desconforto causado pela necessidade de repetidos acessos venosos, menor risco de complicações associadas à permanência de dispositivos de infusão implantáveis de longa permanência (como trombose e infecção), mais privacidade ao paciente e menor perturbação na sua vida cotidiana, devido ao deslocamento aos serviços de infusão e ao tempo dispendido para a administração de medicamentos injetáveis realizada nesses centros especializados; além disso, quanto maior a prevalência da indicação dos antineoplásicos orais,

maior será seu custo para o Sistema de Saúde Suplementar do que a média apresentada, no entanto a redução de custos associados decresce na mesma proporção ou supera o incremento da incorporação da droga oral (Eek *et al.*, 2016). Tais vantagens são destacadas em diversos estudos que mostram clara preferência, por parte dos pacientes, pelo uso de terapias orais, em detrimento das injetáveis, quando as primeiras são uma opção de tratamento (Eek *et al.*, 2016).

Uma alternativa à adoção instantânea após o registro na Anvisa seria o processo de avaliação de tecnologia em saúde para todas as medicações, sejam elas orais ou não. Esse processo minimizaria as incertezas decorrentes das mudanças no uso dos tratamentos nos anos subsequentes. Nesse sentido, um exemplo que visa à adoção de tal procedimento é o Projeto de Lei dos Planos de Saúde (Lei nº 9.656, de 1998), que objetiva tornar obrigatória a cobertura para tratamentos antineoplásicos ambulatoriais e domiciliares de uso oral, procedimentos radioterápicos para o tratamento do câncer e hemoterapia registrados na Anvisa, sem necessidade de autorização por meio dos processos de atualização do rol de procedimentos (Projeto de Lei nº 6.330, de 2019), desburocratizando a sua cobertura e facilitando o acesso dos pacientes a esses medicamentos e procedimentos após o registro concedido pela Anvisa.

Referências bibliográficas

- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, *et al.* BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654-63.
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, *et al.* Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-40.
- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). Avanços da oncologia na saúde suplementar. Rio de Janeiro; 2014.
- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). Relatório de Dados. Extraído em agosto/2021.
- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). Taxa de cobertura (%) por planos privados de saúde (Brasil – 2009-2019). 2019. Available from: <http://ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.
- Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer DW, Dao F, *et al.* Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609-15.
- Brasil. Informações de Saúde (TABNET): Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS; 2020. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>.
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, *et al.* 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
- Clark O, Alves AF, Castro AP, Santos F, Faleiros E, Clark L, *et al.* Budgetary impact of oral chemotherapy incorporation in Brazil: a real world data analysis from the private payer perspective. *J Bras Econ Saúde.* 2013;5(1):10-4.
- CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. CMED autoriza ajuste de preços de medicamentos para 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/cmед>
- autoriza-ajuste-de-precos-de-medicamentos-para-2021. Accessed on: Mar 11, 2022.
- CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de preços de medicamentos – preços fábrica e máximos de venda ao governo. In: Secretaria Executiva, editor. setembro de 2020 ed2020.
- Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, *et al.* Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(4):367-402.
- Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, Zorn KK, Potter J, Flake DD 2nd, *et al.* BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):677-82.
- DIDES – Informações consolidadas de Beneficiários [Internet]. Diretoria de Desenvolvimento Setorial (DIDES/ANS). 2020 [cited 2020]. Available from: <http://www.dados.gov.br/dataset/informacoes-consolidadas-de-beneficiarios>.
- Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, *et al.* Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1609-21.
- Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(7):807-21.
- Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, *et al.* Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1360-9.
- Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, *et al.* Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(4):452-78.
- Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(12):1429-40.
- Hird AE, Magee DE, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Goldberg H, *et al.* A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2020;18(5):343-50.
- IBGE. Estatísticas. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidoramplo.html?edicao=20932&t=series-historicas>. Accessed on: Mar 11, 2022.
- Jacobs JM, Ream ME, Pensak N, Nisotel LE, Fishbein JN, MacDonald JJ, *et al.* Patient Experiences With Oral Chemotherapy: Adherence, Symptoms, and Quality of Life. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(3):221-8.
- Kindler T, Lipka DB, Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood.* 2010;116(24):5089-102.
- Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(1):25-41.
- Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, *et al.* Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(2):230-69.
- Lei nº 12.880, de 12 de novembro de 2013. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/lei/12880.htm#:~:text=Lei%20n%C2%BA%2012.880%2C%20DE%2012%20DE%20NOVEMBRO%20DE%202013.&text=Altera%20a%20Lei%20n%C2%BA%209.656,tratamentos%20entre%20as%20coberturas%20obrigat%C3%B3rias.

- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, *et al.* Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1239-46.
- Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, *et al.* Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5):479-505.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, *et al.* Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28 Suppl 4:iv52-iv61.
- Murphy CC, Lee SJC, Gerber DE, Cox JV, Fullington HM, Higashi RT. Patient and provider perspectives on delivery of oral cancer therapies. *Patient Educ Couns.* 2019;102(11):2102-9.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
- Projeto de Lei (PL) nº 6.330/2019.
- Rosa DD, Bines J, Werutsky G, Barrios CH, Cronemberger E, Queiroz GS, *et al.* The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat.* 2020;183(3):749-57.
- Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, *et al.* Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(9):1108-35.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, *et al.* Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50.
- Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF. New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(46):775-82.
- SNIPC – Sistema Nacional de Índices de Preços ao Consumidor – SNIPC [Internet]. IBGE. 2020. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/snipc/ipca/tabelas>.
- Vanderbilt-Ingram Cancer Center. Genetically Informed Cancer Medicine 2020. Available from: <https://www.mycancergenome.org/>.
- Vieira PM. Planos de saúde: o rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS [monografia]. Brasília: Centro Universitário de Brasília; 2014.
- Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bilgrami SF, Bociek G, Brander D, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(1):12-20.
- Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, *et al.* Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):353-7.