

Análise de impacto orçamentário dos inibidores de PARP no tratamento de manutenção em primeira linha de pacientes com câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Budget impact analysis of PARP inhibitors in the first line maintenance treatment of patients with advanced, gBRCA mutated, ovarian cancer, from the perspective of the Brazilian supplementary health system

Pamela Santana¹, Larissa Rodrigues¹, Vanessa Fabrício¹, Tatiana Lanças¹, Graziela Bernardino¹

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p72-9

Palavras-chave:

inibidores de PARP, câncer de ovário, impacto orçamentário

Keywords

PARP inhibitors, ovarian cancer, budget impact

RESUMO

Objetivo: O presente artigo visa disponibilizar aos gestores da saúde dados sobre o impacto orçamentário da incorporação dos inibidores de PARP (iPARPs) para o tratamento de primeira linha de manutenção de câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar. **Métodos:** Adotou-se o método epidemiológico, tendo como comparador a vigilância ativa em um horizonte temporal de cinco anos. Foram considerados apenas os custos de tratamento medicamentoso na análise, utilizando o pressuposto conservador de que os custos da vigilância ativa são nulos. Além disso, construiu-se uma análise de sensibilidade determinística. **Resultados:** O impacto orçamentário dos iPARPs na população-alvo em todo o sistema foi de R\$ 78,1 milhões em cinco anos acumulados. A análise de sensibilidade apontou que o resultado do impacto orçamentário varia de R\$ 54,6 milhões a R\$ 101,6 milhões. A taxa de difusão da tecnologia e os parâmetros epidemiológicos foram os que exerceram a maior influência na variabilidade dos resultados. **Conclusão:** Os dados sugerem que a incorporação dos iPARPs na população selecionada gera um impacto orçamentário gerenciável.

ABSTRACT

Objective: The objective was to calculate the budget impact of PARP inhibitors (iPARPs) incorporation for the first-line maintenance treatment of advanced mutated gBRCA ovarian cancer from the perspective of the supplementary health system. **Methods:** We adopted the epidemiological method, with active surveillance as the comparator in a time horizon of five years. We considered only drug treatment's cost, using a conservative approach in which the costs with active surveillance are null. In addition, we developed a deterministic sensitivity analysis. **Results:** The budget impact of iPARPs on the target population was R\$ 78.1 million in five years. The sensitivity analysis showed that the result of the budget impact ranges from R\$ 54.6 million to R\$ 101.6 million. The market share evolution and the epidemiological parameters had the highest impact on the result's variability. **Conclusion:** These data suggest that the incorporation of iPARPs in the selected population generates a manageable budget impact

Recebido em: 07/02/2022. Aprovado para publicação em: 21/02/2022.

1. GlaxoSmithKline (GSK), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Financiamento: Este trabalho foi inteiramente financiado pela GlaxoSmithKline (GSK).

Autor correspondente: Pamela Santana. Av. dos Bandeirantes, 8.464, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22783-110. Telefone: (21) 2141-6770. E-mail: pamelax.santana@gsk.com

Introdução

O câncer de ovário é uma doença cujo tumor resulta da transformação maligna do epitélio da superfície do ovário (González-Martín *et al.*, 2019) e representa o câncer de maior letalidade entre os tumores ginecológicos (Momenimovahed *et al.*, 2019). De acordo com dados do GLOBOCAN, as taxas mundiais de incidência e mortalidade por câncer de ovário em 2018 foram de 6,6 e 3,9 por 100 mil mulheres, respectivamente. No Brasil, os dados apontam 6.650 novos casos de câncer de ovário por ano para o triênio de 2020-2022, de acordo com a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (Inca) (Brasil. Instituto Nacional do Câncer, 2020), e 5.064 óbitos em 2019, de acordo com os registros do Datasus (Brasil. Ministério da Saúde, 2020).

Entre as principais características do câncer de ovário, estão o crescimento silencioso, a sintomatologia inespecífica e a falta de triagem adequada. Por conta disso, o câncer de ovário é uma doença com diagnóstico tardio e de múltiplas recidivas; a maioria das pacientes em casos avançados recidiva em até dois anos (Foley *et al.*, 2013; Lorusso *et al.*, 2012). Portanto, o tratamento efetivo logo em primeira linha é essencial para o melhor prognóstico da doença.

O estadiamento do câncer de ovário é determinado de maneira cirúrgica, e a classificação mais frequentemente empregada é a estabelecida pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Essa classificação varia de I a IV, em que o estágio aumenta de acordo com a extensão da doença. Tumores com estádios III e IV são considerados casos avançados (Armstrong *et al.*, 2021; Ledermann *et al.*, 2013).

A mutação no gene BRCA 1/2 (do inglês, *Breast Cancer gene*) exerce um papel importante no câncer de ovário. Esses genes atuam nos mecanismos de reparo do DNA lesado, portanto uma mutação em tais genes prejudica a reparação adequada do dano ao DNA. Dessa forma, pessoas com mutações no gene BRCA 1/2 estão mais propensas a desenvolver câncer de ovário. Em contrapartida, evidências demonstram que, quando essa mutação está presente, o prognóstico dessas pacientes é mais favorável (Xu *et al.*, 2017). A cobertura do teste de identificação do *status* de mutação BRCA do tipo germinativo (gBRCA) é obrigatória no sistema de saúde suplementar para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de ovário em qualquer idade e independentemente da história familiar (Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2021a).

A base do tratamento inicial para novos casos de câncer de ovário consiste na avaliação da elegibilidade da paciente à cirurgia citorrredutora primária (Elattar *et al.*, 2011). Após a cirurgia, o padrão de tratamento mais comumente empregado é a quimioterapia (QT) à base de platina, com o objetivo de remover qualquer vestígio microrresidual da doença. Ao fim dos ciclos de QT, a conduta historicamente adotada era a vigilância ativa, ou seja, manter a paciente apenas em

observação para o controle da doença (Lheureux *et al.*, 2019; Tsubulak *et al.*, 2019). Entretanto, essa conduta não se mostra efetiva, uma vez que 85% das pacientes com casos avançados apresentam recorrência do tumor (Lorusso *et al.*, 2012; Tsubulak *et al.*, 2019).

Nesse cenário, surge a terapia de manutenção, que visa evitar ou retardar a progressão da doença. O tratamento de manutenção também possui o potencial de estender o intervalo entre as linhas de QT, reduzindo, assim, a toxicidade cumulativa desses regimes e preservando a qualidade de vida das pacientes (Lheureux *et al.*, 2019). Atualmente, as opções terapêuticas no cenário de manutenção são os medicamentos inibidores de PARP (iPARPs). Existem dois iPARPs disponíveis para o tratamento de câncer de ovário no Brasil: olaparibe, aprovado em 2017, e niraparibe, aprovado em 2020 (Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021).

Na primeira linha de tratamento, ambos os medicamentos estão indicados para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), avançado de alto grau (estágios III e IV – FIGO), que responderam completamente ou em parte à QT baseada em platina. Entretanto, há diferenças de indicações com relação aos biomarcadores: enquanto a indicação de olaparibe em monoterapia está restrita à subpopulação com mutação BRCA, a de niraparibe é mais abrangente, não tendo restrições em relação ao *status* de biomarcador (Astrazeneca, 2021; Glaxosmithkline, 2021).

Devido a uma clara necessidade médica não atendida para esse perfil de pacientes, esse trabalho tem como objetivo realizar uma análise de impacto orçamentário da incorporação dos iPARPs para o tratamento de primeira linha de manutenção de câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar.

Métodos

Realizou-se uma análise de impacto orçamentário dos iPARPs para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), avançado de alto grau (estágios III e IV – FIGO), com mutação gBRCA, que responderam completamente ou em parte à QT de primeira linha baseada em platina. A metodologia foi conduzida segundo as regras estabelecidas pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Comparador

Considerou-se que no cenário atual todas as pacientes elegíveis estariam sob vigilância ativa e no cenário de incorporação essas pacientes utilizariam os iPARPs.

Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de cinco anos, considerando o período de 2022 a 2026, conforme recomendado pelas diretrizes do Ministério da Saúde (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Estimativa populacional

Utilizou-se o método epidemiológico para a estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento com os iPARPs. Esse método busca prever o comportamento de uma determinada população, a partir de dados oficiais de incidência, prevalência e/ou mortalidade (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

O cálculo foi iniciado a partir da estimativa de pacientes novas entrantes no primeiro ano da análise. Para tal, utilizou-se o dado da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) que aponta 25.599.852 beneficiárias do sexo feminino (53% do total de 48.265.563) (Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2021b). Posteriormente, aplicou-se a taxa de incidência do Inca (6,18 em 100.000 mulheres) ao número de beneficiárias (Brasil. Instituto Nacional do Câncer, 2020). A partir de dados da literatura, considerou-se que 67% das pacientes são diagnosticadas nos estádios III ou IV (Paulino *et al.*, 2020), 92% dessas são elegíveis para o tratamento com QT de primeira linha à base de platina (Giornelli *et al.*, 2021), 75% são respondedoras a esse tratamento (Kemp & Ledermann, 2013) e 15% das pacientes possuem mutação gBRCA (Konstantinopoulos *et al.*, 2020). Para o cálculo de pacientes novas nos anos seguintes, utilizou-se a taxa de crescimento da população feminina estabelecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): 0,70%, 0,67%, 0,64% e 0,61%, para os anos 2.023, 2.024, 2.025 e 2.026, respectivamente (Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021).

Por fim, estimou-se quantas pacientes permanecem em tratamento em cada ano a partir dos dados da curva de descontinuação de tratamento apresentados no estudo clínico PRIMA para ambos os tratamentos (González-Martín *et al.*, 2019). O total de pacientes consistiu na soma das pacientes novas em cada ano com as pacientes dos anos anteriores que permaneceram em tratamento.

Participação de mercado e difusão da tecnologia

Uma análise de padrão de tratamento de pacientes com câncer de ovário tratadas na saúde suplementar foi realizada utilizando a base de dados Orizon. Essa análise apontou que 5,5% (69/1.253) das pacientes com câncer de ovário utilizaram olaparibe após o tratamento com QT à base de platina.

Como essa análise é referente aos dados de 2019, não foram observadas pacientes sendo tratadas com niraparibe, pois esse período é anterior à sua aprovação sanitária no Brasil (Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021).

Dessa forma, assumiu-se que a participação de mercado dos iPARPs no cenário atual é de 5,5%. A partir disso, simulou-se que, após a incorporação dos iPARPs, essa participação dobraria no primeiro ano (11%) e a difusão teria um incremento de 10% ao ano, chegando, portanto, a 51% no quinto ano (Quadro 1), com cada medicamento possuindo parcelas equivalentes.

Custos de tratamento

No cenário atual, adotou-se uma abordagem em que, de forma conservadora, se considerou que os custos com a vigilância ativa são nulos. No cenário alternativo, foram considerados os custos de tratamento medicamentoso com niraparibe e olaparibe.

Para o cálculo do custo de tratamento, foram utilizados os regimes posológicos estabelecidos nas bulas de cada medicamento e o preço de fábrica estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) com 12% de PIS/Cofins e 18% de ICMS, alíquota utilizada pela maioria dos estados brasileiros: R\$ 20.307,03 e R\$ 10.153,52 para niraparibe nas apresentações de 56 cápsulas de 100 mg e 28 cápsulas de 100 mg, respectivamente, e R\$ 15.230,27 para olaparibe em ambas apresentações de 56 comprimidos de 150 mg e 56 comprimidos de 100 mg (Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), 2021).

Ambos os medicamentos são utilizados continuamente em ciclos de 28 dias. O regime estabelecido em bula para o olaparibe é de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) administrados duas vezes ao dia, equivalente a uma dose diária total de 600 mg (Astrazeneca, 2021). Para o niraparibe, existem duas possibilidades de regime previstas em bula no tratamento de primeira linha: i. 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) uma vez ao dia; ii. 300 mg (3 comprimidos de 100 mg) uma vez ao dia. A dose inicial de 200 mg é indicada para pacientes com peso < 77 kg ou contagem plaquetária basal < 150.000/ μ L (perfil 1), enquanto a dose de 300 mg é indicada para pacientes com peso \geq 77 kg e uma contagem plaquetária basal \geq 150.000/ μ L (perfil 2) (Glaxosmithkline, 2021).

Para ambos os medicamentos, existe a possibilidade de redução de dose devido à intolerância a eventos adversos. No caso de olaparibe, a redução de dose recomendada é de 250 mg (1 comprimido de 150 mg e 1 comprimido de

Quadro 1. Participação de mercado e difusão dos iPARPs no sistema de saúde suplementar

| Participação de Mercado | 1º ano | 2º ano | 3º ano | 4º ano | 5º ano |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Total iPARPs | 11% | 21% | 31% | 41% | 51% |
| Niraparibe | 5,5% | 10,5% | 15,5% | 20,5% | 25,5% |
| Olaparibe | 5,5% | 10,5% | 15,5% | 20,5% | 25,5% |

100 mg), duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 500 mg). Se uma redução adicional de dose for necessária, recomenda-se a redução para 200 mg (2 comprimidos de 100 mg), duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 400 mg) (Astrazeneca, 2021). Para niraparibe, em pacientes do perfil 1, a dose diária pode ser reduzida para 100 mg (1 cápsula de 100 mg) uma vez ao dia; em pacientes do perfil 2, pode ser reduzida para 200 mg (2 cápsulas de 200 mg) e, posteriormente, caso necessário, para 100 mg (1 cápsula de 100 mg) (Glaxosmithkline, 2021), conforme descrito no quadro 2.

No caso-base, assumiu-se que o regime posológico de niraparibe será de 200 mg, baseado nas evidências de literatura que indicam que a dose mediana utilizada para esse medicamento em primeira linha é abaixo de 200 mg (178,6) (Mirza *et al.*, 2020). Para olaparibe, dados da literatura apontam que, no estudo SOLO-1, 64,2% das pacientes receberam a dose de 600 mg e 17%, a dose de 500 mg no 24º mês (Colombo *et al.*, 2021). Considerando que o restante das pacientes recebeu a dose de 400 mg, a dose média ponderada seria de 545 mg, portanto assumiu-se o regime posológico de 500 mg.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade é uma forma de analisar a incerteza dos resultados. Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada com os seguintes parâmetros:

1. Duração do tratamento:
 - a. Caso-base: considerou-se que as pacientes utilizam o tratamento seguindo a curva de descontinuação do estudo PRIMA (González-Martín *et al.*, 2019).
 - b. Limite inferior: considerou-se que as pacientes seguem a curva de descontinuação do estudo PRIMA até interromperem o tratamento após dois anos, no caso de olaparibe, ou após três anos, no caso de niraparibe, conforme indicado por algumas diretrizes clínicas (Calabrich *et al.*, 2020; Colombo & Ledermann, 2021).
 - c. Limite superior: equivalente ao caso-base.

2. Dose de niraparibe:
 - a. Caso-base: considerou-se a dose de 200 mg, conforme bula e apontada em literatura como dose média (Mirza *et al.*, 2020).
 - b. Limite inferior: dose real em cada ciclo de tratamento do estudo PRIMA (González-Martín *et al.*, 2019).
 - c. Limite superior: considerou-se a dose máxima de 300 mg de niraparibe, conforme bula (Glaxosmithkline, 2021).
3. Dose de olaparibe:
 - a. Caso-base: considerou-se a dose de 500 mg, devido à dose média ponderada de 545 mg, calculada a partir de dados descritos por Colombo *et al.* (Colombo *et al.*, 2021).
 - b. Limite inferior: dose mínima de 400 mg descrita em bula (Astrazeneca, 2021).
 - c. Limite superior: dose máxima de 600 mg descrita em bula (Astrazeneca, 2021).
4. Preço dos medicamentos:
 - a. Caso-base: considerou-se o preço fábrica estabelecido pela CMED.
 - b. Limite inferior: considerou-se o preço publicado pelo Brasíndice: R\$ 13.571,49 para olaparibe (150 mg com 56 comprimidos) e R\$ 20.307,03 para niraparibe (100 mg com 56 cápsulas). No caso de niraparibe, o preço do Brasíndice é equivalente ao preço da CMED.
 - c. Limite superior: igual ao caso-base, uma vez que utiliza o preço máximo.
5. Alíquota de ICMS:
 - a. Caso-base: ICMS 18%.
 - b. Limite inferior: ICMS 0%.
 - c. Limite superior: ICMS 20%.
6. Difusão da tecnologia:
 - a. Caso-base: considerou-se um incremento de 10% ao ano, iniciando com 11% e chegando a 51% no quinto ano.

Quadro 2. Dose total diária de niraparibe e olaparibe de acordo com as possibilidades de redução de dose, conforme esquemas posológicos indicados nas bulas dos produtos

| | Dose inicial | 1ª redução de dose | 2ª redução de dose |
|--------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Niraparibe | | | |
| Pacientes perfil 1 | 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) | 100 mg (1 cápsula de 100 mg) | - |
| Pacientes perfil 2 | 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) | 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) | 100 mg (1 cápsula de 100 mg) |
| Olaparibe | | | |
| Todas as pacientes | 600 mg (4 comprimidos de 150 mg) | 500 mg (2 comprimidos de 150 mg + 2 comprimidos 100 mg) | 400 mg (4 comprimidos de 100 mg) |

Perfil 1: pacientes com peso < 77 kg ou contagem plaquetária basal < 150.000/ μ .

Perfil 2: pacientes com peso \geq 77 kg e uma contagem plaquetária basal \geq 150.000/ μ .

- b. Limite inferior: considerou-se um incremento de 5% ao ano, iniciando com 11% e chegando a 31% no quinto ano.
 - c. Limite superior: considerou-se um incremento de 15% ao ano, iniciando com 11% e chegando a 71% no quinto ano.
7. Parâmetros epidemiológicos:
- a. Foram utilizados os intervalos de confiança apresentados nos estudos, e para aqueles que não possuíam, variou-se em $\pm 25\%$, conforme indicado pela Diretriz do Ministério da Saúde (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Resultados

População elegível

A população de pacientes com câncer de ovário gBRCA mutado elegíveis para a primeira linha de tratamento de manutenção com iPARPs em todo o sistema de saúde suplementar é de 110 pacientes.

Custo por ciclo de tratamento

A partir das premissas estabelecidas, observou-se que o número de cápsulas por ciclo de tratamento com niraparibe é de 56 unidades, enquanto para o olaparibe seriam necessários 112 comprimidos para suprir o ciclo de 28 dias. Dessa forma, o custo do ciclo de tratamento por paciente com olaparibe é de R\$ 30.460,54 e com niraparibe é de R\$ 20.307,03.

Impacto orçamentário dos iPARPs

A adoção dos iPARPs para o tratamento de manutenção em primeira linha de pacientes com câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, em todo o sistema de saúde suplementar, comparado à vigilância ativa, geraria um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 3,7 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 29,3 milhões no último ano. No total acumulado do período de cinco anos, o impacto chegaria a cerca de R\$ 78,1 milhões (Tabela 2).

Análise de sensibilidade

Ao realizar as análises de sensibilidade, observa-se que, com as modificações dos parâmetros, o impacto orçamentário dos iPARPs no período acumulado de cinco anos varia de aproximadamente R\$ 54,6 milhões a R\$ 101,6 milhões. Os parâmetros que mais impactaram os resultados foram a taxa de difusão da tecnologia, os parâmetros epidemiológicos de taxa de incidência e a proporção de mulheres no sistema de saúde suplementar. A dose de olaparibe e o preço dos medicamentos foram os parâmetros de menor influência nos resultados (Figura 1 e Tabela 3).

Discussão

Atualmente, além de avaliar a eficácia e a segurança das tecnologias em saúde disponíveis para determinada condição, questões econômicas, sociais e de factibilidade de implementação e difusão também são consideradas nas decisões

Tabela 1. Estimativa da população com câncer de ovário gBRCA elegível ao tratamento de primeira linha de manutenção com iPARPs

| Parâmetros | Número de pacientes |
|---|---------------------|
| População total do sistema de saúde suplementar | 48.265.563 |
| 53% mulheres | 25.599.852 |
| 6,18 por 100 mil mulheres de taxa de incidência | 1.582 |
| 67% de casos avançados | 1.063 |
| 92% elegíveis à quimioterapia à base de platina | 978 |
| 75% de resposta à quimioterapia à base de platina | 734 |
| 15% com mutação BRCA | 110 |

Tabela 2. Impacto orçamentário (R\$) da incorporação dos iPARPs no tratamento de manutenção em primeira linha de pacientes com câncer de ovário avançado, BRCA mutado, em todo o sistema de saúde suplementar

| Ano | Impacto Orçamentário | | |
|--------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| | Niraparibe | Olaparibe | Total |
| 1º ano | 1.347.416 | 2.021.124 | 3.368.540 |
| 2º ano | 3.431.741 | 5.147.610 | 8.579.351 |
| 3º ano | 5.962.430 | 8.943.644 | 14.906.074 |
| 4º ano | 8.762.428 | 13.143.641 | 21.906.069 |
| 5º ano | 11.727.677 | 17.591.512 | 29.319.189 |
| Total | 31.231.692 | 46.847.530 | 78.079.222 |

Tabela 3. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário acumulado em cinco anos (R\$) da incorporação dos iPARPs no tratamento de primeira linha de manutenção de pacientes com câncer de ovário gBRCA mutado em todo sistema de saúde suplementar

| Parâmetros | Limite inferior | | | Limite superior | | |
|--------------------------------------|-----------------|------------|-------------------|-----------------|------------|--------------------|
| | Niraparibe | Olaparibe | Total | Niraparibe | Olaparibe | Total |
| Dose de Olaparibe | 31.231.692 | 46.847.530 | 78.079.222 | 31.231.692 | 46.847.530 | 78.079.222 |
| Preço de Olaparibe | 31.231.692 | 41.745.208 | 72.976.900 | 31.231.692 | 46.847.530 | 78.079.222 |
| Preço de Niraparibe | 31.231.692 | 46.847.530 | 78.079.222 | 31.231.692 | 46.847.530 | 78.079.222 |
| % de respondedores à QT com platina | 29.149.579 | 43.724.362 | 72.873.941 | 33.313.805 | 49.970.699 | 83.284.504 |
| Dose de Niraparibe | 25.204.512 | 46.847.530 | 72.052.042 | 46.847.538 | 46.847.530 | 93.695.068 |
| Interrupção do tratamento | 30.255.307 | 41.097.611 | 71.352.918 | 31.231.692 | 46.847.530 | 78.079.222 |
| % de pacientes em estágios avançados | 28.164.294 | 42.246.434 | 70.410.727 | 32.997.770 | 49.496.647 | 82.494.417 |
| ICMS | 24.923.321 | 37.384.989 | 62.308.310 | 32.135.913 | 48.203.870 | 80.339.783 |
| Proporção elegível à QT com platina | 23.423.769 | 35.135.648 | 58.559.417 | 33.947.491 | 50.921.229 | 84.868.720 |
| Proporção de mulheres no SSS | 23.423.769 | 35.135.648 | 58.559.417 | 39.039.615 | 58.559.413 | 97.599.028 |
| Incidência | 23.423.769 | 35.135.648 | 58.559.417 | 39.039.615 | 58.559.413 | 97.599.028 |
| Difusão da tecnologia | 21.837.283 | 32.755.919 | 54.593.202 | 40.626.101 | 60.939.142 | 101.565.243 |

QT: quimioterapia; SSS: sistema de saúde suplementar.

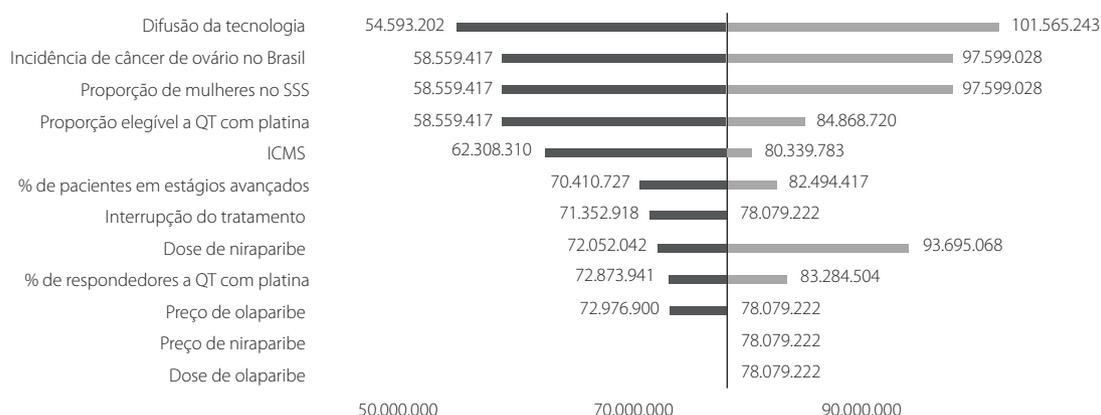


Figura 1. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário acumulado em cinco anos (R\$) da incorporação dos iPARPs no tratamento de primeira linha de manutenção de pacientes com câncer de ovário gBRCA mutado em todo o sistema de saúde suplementar

de reembolso. Entre os aspectos econômicos, a análise de impacto orçamentário é um dos itens que pode prover alguma previsibilidade para a tomada de decisão em relação ao custo da nova tecnologia.

Os resultados apresentados nessa análise demonstram que a introdução dos iPARPs para o tratamento de manutenção em primeira linha de pacientes com câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, geraria um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 78,1 milhões em cinco anos, se fossem incorporados em todo o sistema de saúde suplementar. Esses dados contribuem com o processo de planejamento e gestão da incorporação de tecnologias não só no panorama amplo, pensando na totalidade do sistema, mas também com o processo decisório individual de cada operadora de saúde.

Apesar de importante, a análise de impacto orçamentário é apenas uma das etapas de um processo de avaliação de tecnologias e idealmente deve ser conduzida sempre após uma avaliação de custo-efetividade. Após uma breve revisão na literatura, não foi identificada nenhuma publicação de análise de custo-efetividade de iPARPs na perspectiva do sistema de saúde suplementar. Existem apenas publicações internacionais de análises de custo-efetividade dos iPARPs isoladamente comparados com a vigilância ativa.

Análises comparativas entre os iPARPs nessa perspectiva também não foram encontradas, provavelmente devido à dificuldade de realização delas, limitadas pela grande heterogeneidade dos parâmetros dos estudos clínicos. Lorusso *et al.* realizaram uma análise de factibilidade na qual demonstram que as diferenças consideráveis entre as características das

pacientes incluídas, definição dos desfechos e dos subgrupos de biomarcadores impossibilitam até mesmo a utilização de uma comparação indireta (Lorusso *et al.*, 2020).

De todo modo, o objetivo desta análise é demonstrar o custo e número de pacientes elegíveis a essa classe terapêutica, trazendo informação em relação ao incremento econômico gerado no sistema. Assim, os resultados aqui apresentados devem ser interpretados com cautela e não devem ser considerados de forma isolada para a tomada de decisão.

Assim como qualquer análise econômica, esse estudo apresenta incertezas a respeito dos parâmetros e pressupostos adotados. Essas variáveis foram modeladas na análise de sensibilidade que demonstrou a robustez do modelo, sendo o parâmetro de taxa de difusão da tecnologia o que mais exerceu influência no resultado. Considera-se que a taxa adotada é próxima à realidade, visto que foi baseada em evidências de mundo real. Os parâmetros epidemiológicos também foram um dos que mais exerceram influência no resultado. É importante ressaltar que tais parâmetros foram baseados em fontes oficiais, como o Inca e a ANS, portanto tratam-se de dados validados.

Os parâmetros que menos impactaram a análise de sensibilidade foram a dose de olaparibe e o preço dos medicamentos. Sabe-se que nesse tipo de análise a abordagem metodológica recomendada é utilizar o preço lista estabelecido pela CMED, entretanto, como o preço publicado de olaparibe no Brasília difere do da CMED, o que é permitido em legislação, é importante saber o impacto dessa diferença nos resultados do modelo. No caso da dose de olaparibe, a ausência de qualquer alteração nos resultados ocorre pelo fato de os comprimidos de 100 mg possuírem o mesmo preço dos de 150 mg, portanto, independentemente da dose escolhida, o custo de tratamento permanece o mesmo. Tal fato já não ocorre com niraparibe, que possui variações de custo de tratamento de acordo com a dose. Foi observado que, caso a dose por ciclo no estudo PRIMA seja considerada, o impacto orçamentário é reduzido para aproximadamente R\$ 77,1 milhões e, caso a dose máxima de 300 mg seja aplicada, o impacto aumenta para R\$ 93,7 milhões. Entretanto, é importante ressaltar que no limite superior foi utilizado um cenário extremo e, para que ele ocorra e a dose média seja de 300 mg, seria necessário que todas as pacientes possuíssem o perfil 2 (peso ≥ 77 kg e uma contagem plaquetária basal $\geq 150.000/\mu\text{L}$) e que não houvesse redução de dose. Dados de mundo real indicam que apenas 21% das pacientes brasileiras com câncer de ovário possuem peso ≥ 77 kg (Santana *et al.*, 2021). Além disso, uma análise realizada no próprio estudo PRIMA demonstrou uma dose mediana de 179 mg/diários, o que mais uma vez reforça que o cenário de 300 mg/diários como dose média é pouco provável. Deve-se pesar, entretanto, que tais dados foram publicados apenas como resumos de congresso, o que enfraquece a qualidade da evidência.

Por fim, é importante reconhecer que nesta análise foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. Entretanto, como são medicamentos orais e da mesma classe terapêutica, não é esperada uma variação significativa em termos de manejo do tratamento. De forma conservadora, foram considerados custos nulos para a vigilância ativa, o que provavelmente superestima os resultados já que se sabe que na prática clínica, mesmo nesse tipo de conduta de observação, são empregados recursos de saúde para fins de monitoramento.

Conclusão

Atualmente, há claramente uma necessidade médica não atendida das pacientes com câncer de ovário beneficiárias do sistema de saúde suplementar após o tratamento com QT. No mercado brasileiro, temos atualmente dois medicamentos da classe dos iPARPs com potencial para evitar e/ou postergar a progressão da doença e consequentemente os custos associados a essas progressões.

Uma análise de impacto orçamentário com as alternativas existentes no Brasil para o tratamento de manutenção de câncer de ovário é essencial para trazer uma visão clara e dar previsibilidade ao sistema de saúde suplementar. Esta análise sugere que a incorporação dos iPARPs na população selecionada vai gerar um impacto orçamentário que pode ser considerado gerenciável devido ao número de pacientes acometidas.

Referências bibliográficas

- Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Feb 2;19(2):191-226.
- Astrazeneca. Lynparza (niraparibe) comprimidos. Bula para Profissionais de Saúde. 2021.
- Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. 2021a.
- Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). TABNET – Informações em Saúde Suplementar. ANS – Dados e Indicadores do Setor. 2021b. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_br.def. Accessed on: Jan 11, 2022.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta a Medicamentos Registrados. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>. Accessed on: Jan 11, 2022.
- Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de Preços de Medicamentos. 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Accessed on: Dec 20, 2021.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2021. Projeção da População. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>. Accessed on: Jan 11, 2022.
- Brasil. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Accessed on: Feb 21, 2022.

- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Accessed on: Mar 7, 2022.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM). Departamento de Informática do SUS (Datasus). 2020. Available from: <https://dados.gov.br/dataset/sistema-de-informacao-sobre-mortalidade>. Accessed on: Mar 7, 2022.
- Calabrich A, et al. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. 2020. Available from: <https://mocbrasil.com/>. Accessed on: Feb 21, 2022.
- Colombo N, Ledermann JA; ESMO Guidelines Committee. Updated Treatment Recommendations for Newly Diagnosed Epithelial Ovarian Carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1300-3.
- Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, et al. "Tolerability of Maintenance Olaparib in Newly Diagnosed Patients with Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation in the Randomized Phase III SOLO1 Trial. *Gynecol Oncol*. 2021;163(1):41-9.
- Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal Primary Surgical Treatment for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD007565.
- Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: An Update on Treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27(4):288-94, 298.
- Giornelli G, Gallardo D, Hegg R, Abuin GG, La Vega M, Lim-Law M, et al. FLABRA, Frontline Approach for BRCA Testing in an Ovarian Cancer Population: A Latin America Epidemiologic Study. *Future Oncol*. 2021;17(13):1601-9.
- Glaxosmithkline. Zejula (niraparibe). Bula para Profissionais de Saúde. 2021.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-402.
- Kemp Z, Ledermann J. Update on First-Line Treatment of Advanced Ovarian Carcinoma. *Int J Womens Health*. 2013;5:45-51.
- Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1222-45.
- Ledermann Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
- Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial Ovarian Cancer: Evolution of Management in the Era of Precision Medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):280-304.
- Lorusso D, Guy H, Hamilton J, Samyshkin Y, Travers K, Hawkes C, et al. Feasibility Study of a Network Meta-Analysis and Unanchored Population-Adjusted Indirect Treatment Comparison of Niraparib, Olaparib, and Bevacizumab as Maintenance Therapies in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. Presented at European Society of Gynaecological Oncology State of the Art (ESGO-SOA) Conference 2020 (Virtual Meeting). 2020.
- Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, Fontanelli R, Raspagliesi F. The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:613980.
- Mirza MR, Martin AG, Graybill W, O'Malley DM, Gaba L, Yap OW, et al. Evaluation of an Individualized Starting-Dose of Niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 Suppl):6050.
- Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian Cancer in the World: Epidemiology and Risk Factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287-99.
- Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL, Maciel LF, Thuler LCS, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:1617-30.
- Santana P, Alemar M, Queiroz J, Nogueira T, Abreu G, Soares C, et al. Perfil clínico de pacientes com câncer de ovário em primeira linha de tratamento no sistema de saúde suplementar do Brasil. Fórum Brasileiro sobre Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia (FAFF). 2021. Available from: <https://www.assistenciafarmaceutica.com.br/trabalho/>. Accessed on: Feb 21, 2022.
- Tsibulak I, Zeimet AG, Marth C. Hopes and Failures in Front-Line Ovarian Cancer Therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;143:14-9.
- Xu K, Yang S, Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(1):285-302.