

**Dossiê ANS – Lynparza TM(olaparibe) para
terapia de manutenção de pacientes adultas
com carcinoma epitelial de ovário recém
diagnosticado, seroso e endometrióide, de
alto grau (grau 2 ou maior), avançado
(estágios III ou IV), com mutação BRCA e
resposta (completa ou parcial) à quimioterapia
em primeira linha, baseada em platina.**

AstraZeneca do Brasil Ltda.

São Paulo

2019

**Análise de impacto orçamentário –
Lynparza™ (olaparibe) para terapia de manutenção de
pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário
recém diagnosticado, seroso e endometrióide, de alto
grau (grau 2 ou maior), avançado (estágios III ou IV),
com mutação BRCA e resposta (completa ou parcial) à
quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.**

Análise de Impacto Orçamentário apresentada à
Agência Nacional de Saúde Suplementar como
requisito para incorporação de olaparibe para o
tratamento de carcinoma epitelial de ovário com
mutação BRCA e recém diagnosticado.

São Paulo

2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS.....	5
SUMÁRIO EXECUTIVO	6
1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	7
1.1. População elegível	7
1.2. Custo de tratamento	9
1.3. Participação de mercado (market-share)	10
1.4. Análise de impacto orçamentário.....	11
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	13
3. REFERÊNCIAS	15

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

CO	Câncer de ovário
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SSS	Sistema suplementar de saúde

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fluxo para definição da população elegível.....	8
Tabela 2. Projeção da população elegível (2020-2024).	9
Tabela 3. Custos totais de tratamento (ano 1 a 5).	10
Tabela 4. <i>Market-share</i> : Cenário de referência.	10
Tabela 5. <i>Market-share</i> : Cenário de projetado.	10
Tabela 6. Resultados da análise de impacto orçamentário (em reais).	11
Tabela 7. Resultados da análise de impacto orçamentário com a inclusão do teste BRCA (em reais).	12

SUMÁRIO EXECUTIVO

Sumário Executivo

Título/pergunta: Qual o impacto orçamentário para a Saúde Suplementar de Lynparza™ (olaparibe) no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário recém diagnosticado, de alto grau, avançado, com mutação em *BRCA*, e que respondem à quimioterapia em primeira linha à base de platina?

População-alvo: Pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado, com mutação *BRCA*, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha à base de platina.

Tecnologia: Lynparza™ (olaparibe).

Comparadores: Bevacizumabe ou placebo.

Tipo de análise apresentada: Análise de impacto orçamentário.

Perspectiva da Análise: Sistema Suplementar de Saúde (SSS)

Síntese de informações econômicas: A análise de impacto orçamentário, considerando uma participação inicial de 10% no primeiro ano e 50% no quinto ano, apresentou um impacto incremental de aproximadamente, R\$ 1,6 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a um valor acumulado R\$ 54,8 milhões em cinco anos. Ao considerar-se um cenário projetado que inclui o custo do teste *BRCA*, chega-se a um impacto incremental de aproximadamente, R\$ 2,5 milhões no primeiro ano após a incorporação e um acumulado de R\$ 59,4 milhões em cinco anos.

1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de Lynparza™ (olaparibe) como opção para o tratamento de carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, avançado (estágio III ou IV), de alto grau (grau 2 ou maior), com mutação em BRCA, e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha à base de platina, sob perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS).

1.1. População elegível

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com Lynparza™ (olaparibe).

Para cálculo da população elegível, partiu-se da população feminina adulta coberta pelo SSS. (10) A partir desta população, aplicou-se a incidência de câncer de ovário de 5,79 por 100.000 habitantes, relatadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o biênio de 2018/2019, e o percentual de pacientes com doença avançada (estágio III e IV) também relatadas pelo INCA. (4) Após isso, aplicou-se o percentual de pacientes com câncer de ovário seroso ou endometrióide de 80%, segundo o relatório da CONITEC. Ao final, considerou-se que 21% dos pacientes apresentam a mutação BRCA, segundo os dados coletados no estudo SOLO2. (11)

O fluxo de utilizado para a determinação desta população está descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Fluxo para definição da população elegível.

Fluxo de pacientes	2018	Pacientes	Referência
População feminina >18 anos coberta pelo SSS	100,00%	19.860.830	ANS, jun 2018 (10)
Pacientes com câncer de ovário	0,006%	1.150	INCA, 2018 (4)
Pacientes com CO em estágio avançado (Est. III e IV)	75,00%	862	INCA, 2018 (4)
Pacientes com CO seroso ou endometriode	80,00%	690	MS, 2018
Pacientes <i>BRCAm</i>	15,00%	103	SOLO1 (11)

SSS: Sistema Suplementar de Saúde; CO: Câncer de ovário; BRCAm: mutação BRCA1/2.

Assim sendo, para o cálculo de população projetada, partiu-se de 103 pacientes elegíveis, aplicando-se a expectativa de crescimento populacional segundo a Projeção Populacional, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (26)

A projeção de população elegível está descrita na Tabela 2.

Tabela 2. Projeção da população elegível (2020-2024).

Projeção de pacientes	2020	2021	2022	2023	2024
Crescimento populacional	0,71%	0,68%	0,64%	0,62%	0,59%
Pacientes com cobertura ao SSS	20.148.201	20.284.21	20.415.047	20.540.650	20.660.928
Pacientes elegíveis ao teste BRCA	700	705	709	714	718
Total de pacientes elegíveis	105	106	106	107	108

1.2. Custo de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados os custos globais de tratamento, ano a ano, para o período compreendido entre o primeiro e o quinto ano de tratamento. Estes custos contemplam apenas o tratamento medicamentoso, sendo ponderado pela sobrevida livre de progressão e sobrevida global de cada comparador provenientes da análise econômica de custo-efetividade desenvolvida e anexada separadamente neste pleito. A Tabela 3 apresenta os custos ano a ano por braço de tratamento.

Tabela 3. Custos totais de tratamento (ano 1 a 5).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Lynparza™	R\$ 365.802,57	R\$ 309.338,91	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Watch and wait	R\$ 53.517,47	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Bevacizumabe	R\$ 372.623,75	R\$ 47.420,63	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00

1.3. Participação de mercado (market-share)

A Tabela 4 e Tabela 5 apresentam as participações de mercado no cenário referência (sem incorporação de olaparibe) e projetado (após a incorporação de olaparibe).

Tabela 4. Market-share: Cenário de referência.

	2020	2021	2022	2023	2024
Lynparza™	0%	0%	0%	0%	0%
Watch and wait	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Bevacizumabe	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%

Tabela 5. Market-share: Cenário de projetado.

	2020	2021	2022	2023	2024
Lynparza™	10%	20%	30%	40%	50%

	2020	2021	2022	2023	2024
Watch and wait	45,0%	40,0%	35,0%	30,0%	25,0%
Bevacizumabe	45,0%	40,0%	35,0%	30,0%	25,0%

1.4. Análise de impacto orçamentário

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos totais de tratamento de cada comparador e do *market-share* estimado, apresentados nas tabelas anteriores, foi possível se estimar o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento com Lynparza™ (olaparibe) para o tratamento de carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, avançado (estágio III ou IV), de alto grau (grau 2 ou maior), com mutação em BRCA, e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha à base de platina. A Tabela 6 apresenta os resultados da análise de impacto orçamentário.

Tabela 6. Resultados da análise de impacto orçamentário (em reais).

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	23.974.3	31.238.8	36.085.9	40.983.8	45.928.9	178.211.9
	35	59	23	78	86	81
Referência	22.370.7	25.011.1	25.173.2	25.328.8	25.477.9	123.362.0
a	68	93	56	78	44	38
Incremental	1.603.56	6.227.66	10.912.6	15.655.0	20.451.0	54.849.94
al	8	6	66	00	43	2

A análise de impacto orçamentário para população com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, avançado (estágio III ou IV), de alto grau (grau 2 ou maior), com mutação em BRCA, e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia

em primeira linha à base de platina apresentou um impacto incremental de R\$ 1,6 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a um total acumulado de aproximadamente R\$ 54,8 milhões em 5 anos.

Em um cenário alternativo, inclui-se o custo do teste BRCA, sendo considerado que o teste BRCA seria aplicado em todos os pacientes com câncer de ovário avançado (estágio III e IV), seroso ou endometriode, cerca de 700 pacientes por ano. Vale ressaltar que o custo do teste (custo estimado por opinião de especialista em R\$ 1.300,00) foi incluído apenas no cenário projetado, uma vez que apenas as pacientes elegíveis ao tratamento com olaparibe apresentem tal restrição.

Tabela 7. Resultados da análise de impacto orçamentário com a inclusão do teste BRCA (em reais).

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	24.884.2	32.154.9	37.007.9	41.911.5	46.862.0	182.820.7
	68	35	07	35	75	20
Referênci	22.370.7	25.011.1	25.173.2	25.328.8	25.477.9	123.362.0
a	68	93	56	78	44	38
Increment	2.513.50	7.143.74	11.834.6	16.582.6	21.384.1	59.458.68
al	1	2	51	57	31	2

A análise de impacto orçamentário para população de interesse apresentou um impacto incremental de R\$ 2,5 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a um total acumulado de aproximadamente R\$ 59,4 milhões em 5 anos.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O benefício clínico apresentado pelo olaparibe em terapia de manutenção para pacientes com câncer de ovário recém diagnosticado, BRCA mutado, é reconhecido pelas sociedades médicas, tanto *versus* não tratar, mensurado por comparação direta a partir do estudo SOLO1 (11), quanto *versus* bevacizumabe como comparador ativo, mensurado por comparação indireta – vide Avaliação Econômica integrada a este dossiê de submissão.

Atualmente, o padrão de tratamento do câncer de ovário recém-diagnosticado envolve cirurgia citorrredutora seguida de quimioterapia baseada em platina ou quimioterapia neoadjuvante seguida por cirurgia de citorredução de intervalo. (12–17) Estas intervenções alcançam efetividade inicial, mas com alta frequência de recaída. Adicionalmente, sabe-se que a cada recaída, a SLP é reduzida. (18–22) Para evitar a recaída e a toxicidade de regimes seguidos de quimioterapia baseada em platina, novos fármacos como os agentes antiangiogênicos e os inibidores da PARP, vêm sendo estudados. O bevacizumabe, um angiogênico, e o olaparibe, um inibidor da PARP que apresentou bons resultados para SLP em pacientes com câncer de ovário recorrente e sensíveis a composto de platina (5,12,25), sendo recentemente aprovado para o tratamento de pacientes com carcinoma epitelial de ovário recém diagnosticado, já são indicados por alguns *guidelines* locais e internacionais para certos grupos de pacientes. (13,15,16,23,24)

Considerando-se atualmente uma população estimada de apenas 103 mulheres adultas na Saúde Suplementar com carcinoma epitelial de ovário e BRCA mutadas, e projetando-se um crescimento populacional conforme dados do IBGE (26) para os próximos cinco anos, a análise ora apresentada demonstra, considerando ainda uma participação inicial de olaparibe de 10% no primeiro ano atingindo 50% no quinto ano, um impacto incremental de aproximadamente R\$ 1,6 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a um valor acumulado de R\$ 54,8 milhões em cinco anos. Se incluído no custo de tratamento o teste BRCA, chega-se a um impacto incremental de aproximadamente, R\$ 2,5 milhões no primeiro ano após a incorporação e um acumulado de R\$ 59,4 milhões em cinco anos.

Sendo olaparibe uma terapia alvo inovadora no tratamento de pacientes com câncer de ovário, tanto no cenário recém diagnosticado como em cenário recorrente, relacionada à Medicina de Precisão, e levando-se em conta o reduzido número de pacientes

elegíveis ao tratamento de manutenção pós quimioterapia de primeira linha, a incorporação do medicamento ao rol da ANS configura uma nova opção terapêutica importante e de impacto orçamentário limitado a este pequeno grupo de pacientes recém diagnosticadas e BRCA mutadas, já que, atualmente, para elas, não existe alternativa disponível que ofereça benefício desta magnitude e melhore consideravelmente o seu prognóstico.

3. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativas - Câncer de Ovário [Internet]. 2016. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/ovario>
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
3. American Cancer Society. Facts & Figures 2019. American Cancer Society. Atlanta, Ga. 2019. p. 76.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2017. 128 p.
5. Crafton SM, Bixel K, Hays JL. PARP inhibition and gynecologic malignancies: A review of current literature and on-going trials. *Gynecol Oncol*. 2016;142(3):588–96.
6. Joharah A, Areej A, Hannah A, Sarah A, Qadheeb A, Alghofaili L. High prevalence of deleterious BRCA1 and BRCA2 germline mutations in arab breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;(0123456789).
7. Helpman L, Zidan O, Friedman E, Kalfon S, Perri T, Ben-baruch G, et al. Young Israeli women with epithelial ovarian cancer : prevalence of BRCA mutations and clinical correlates. 2017;28(5):1–11.
8. Høberg-Vetti H, Bjorvatn C, Fiane BE, Aas T, Woie K, Espelid H, et al. BRCA1/2 testing in newly diagnosed breast and ovarian cancer patients without prior genetic counselling: the DNA-BONus study. *Eur J Hum Genet*. 2016 Jun;24(6):881–8.
9. AstraZeneca do Brasil Ltda. Lynparza (olaparibe) [Bula]. 2019. p. 36.
10. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Como Participar da Atualização do Rol [Internet]. 2019. Available from: <http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/como-participar-da-atualizacao-do-rol>
11. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;NEJMoa1810858.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 01 de 07 de janeiro de 2019: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

- de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
13. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. 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.
 14. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Carcinoma De mama. SBOC; 2017. 66 p.
 15. Manual de Oncologia Clínica (MOC). Câncer de Ovário Epitelial - Estadiamento (FIGO, 2014)/TNM (AJCC, 2017) [Internet]. 2018. Available from: <https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/cancer-ginecologico/15-ovario-epitelial/>
 16. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3460–73.
 17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Olaparib for maintenance treatment of ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer that has a BRCA germline mutation after response to first-line platinum-based chemotherapy [1124] [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10257/documents>
 18. Lorusso D, Tripodi E, Maltese G, Lepori S, Sabatucci I, Bogani G, et al. Spotlight on olaparib in the treatment of BRCA-mutated ovarian cancer: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018 May;Volume 12:1501–9. Available from: <https://www.dovepress.com/spotlight-on-olaparib-in-the-treatment-of-brca-mutated-ovarian-cancer-peer-reviewed-article-DDDT>
 19. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2018 Jan 16;81(1):17–38. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-017-3501-8>
 20. Pepa C Della, Tonini G, Pisano C, Di Napoli M, Cecere SC, Tambaro R, et al. Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives? *Chin J Cancer* [Internet]. 2015 Jan 5;34(1):17–27. Available from: <http://www.cjcsysu.cn/abstract.asp?fr=doi&idno=21273>
 21. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel

- in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3194–200.
22. Hanks LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2605–12.
 23. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Câncer de Ovário. SBOC; 2017. 42 p.
 24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer v. 5.2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). NCCN; 2018. p. 124.
 25. Khalique S, Hook JM, Ledermann J a. Maintenance therapy in ovarian cancer. Vol. 26, *Current Opinion in Oncology*. 2014. p. 521–8.
 26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. 2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>