

COMISIÓN NACIONAL DE
EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE
SALUD (CONETEC)

Olaparib en mantenimiento de cáncer de ovario epitelial.

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°20

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre 2021.

Fecha de publicación: Abril de 2022.



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 20

Olaparib en mantenimiento de cáncer de ovario epitelial.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS):

Andrea Alcaraz, Fernando Argento, Carlos Rojas, Luciano Cermignani, Lucas Perelli, Verónica Alfie.

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales - Lucas González.

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económica y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

Las neoplasias epiteliales de origen ovárico, de las trompas de Falopio y peritoneo presentan características clínicas similares denominándose cáncer de ovario epitelial (COE). El cáncer de ovario seroso de alto grado (COSAG) representa entre el 75% y el 90% de todos los COE. Aproximadamente el 17% son atribuibles a mutaciones germinales de los genes BRCA 1 y 2. Los síntomas más comunes de la patología son molestias gastrointestinales y ascitis, distensión o dolor abdominal y fatiga. Debido a que los síntomas suelen aparecer tardíamente o ser atribuidos a otras patologías, aproximadamente el 75% de los COE son diagnosticados en estadios avanzados siendo la sobrevida a 5 años de aproximadamente 46%.

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad y el impacto presupuestario de la utilización de olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario epitelial, que hayan respondido a una primera línea de tratamiento de quimioterapia a base de platino.

En pacientes con COE seroso o endometroide de alto grado avanzado con respuesta completa o parcial tras una primera línea de quimioterapia en base a platino, y sean portadoras de mutaciones en los genes BRCA ½ evidencia de moderada calidad sugiere que olaparib como terapia de mantenimiento no modificaría la sobrevida global o la calidad de vida mientras que evidencia de alta calidad muestra que produce un beneficio mayor en la sobrevida libre de progresión. Su utilización también produciría una mayor cantidad de efectos adversos severos y graves. En mujeres recaídas cuya enfermedad se haya manifestado como sensible a la quimioterapia en base a platino evidencia de alta calidad muestra que olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con COE de alto grado, genera un impacto mayor en la sobrevida global y libre de progresión con una mayor cantidad de efectos adversos severos y graves. Los beneficios clínicos parecen ser limitados aquellas pacientes portadoras de mutaciones deletéreas en los genes BRCA 1/2. Evidencia de muy baja calidad proveniente de evidencia indirecta no permite concluir sobre la eficacia y seguridad comparativa de olaparib frente a niraparib.

De las políticas de cobertura relevadas Alemania, Estados Unidos, Francia y el Reino Unido cubren olaparib como terapia de mantenimiento luego de la primera línea de tratamiento, mientras que países como Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia y Uruguay no mencionan su cobertura. En el caso de pacientes recaídas sensibles al tratamiento de quimioterapia en base a platino, Brasil, Canadá y Francia contemplan su cobertura en pacientes con mutaciones deletéreas en los genes BRCA, mientras que Estados Unidos y Reino Unido consideran su cobertura sin discriminar el estado de la mutación.

No se hallaron estudios de costo-efectividad en nuestra región. Estudios realizados para Singapur y Estados Unidos mostraron que la tecnología es considerada costo-efectiva tras la primera línea de tratamiento, pero no en el tratamiento de pacientes recaídas. Dos análisis de impacto presupuestario realizados en España y Estados Unidos sugieren que el impacto de la tecnología sería moderado. El impacto presupuestario estimado para Argentina fue alto para olaparib como terapia de mantenimiento luego de la primera línea de quimioterapia al igual que en pacientes recaídas y sensibles a platino.

No se espera que características propias de la tecnología generen un impacto en la equidad, aunque por ser una tecnología de "alto costo" podría generar un impacto negativo. En cuanto a la prioridad en el sistema de salud, si bien las consecuencias de la enfermedad son graves, debido a su baja prevalencia la carga de enfermedad es baja.

La Mesa Técnica de manera global concluyó que con evidencia es de moderada certeza, para olaparib respecto al cuidado estándar en la indicación y subpoblación evaluada. La incorporación de olaparib respecto al cuidado estándar en la indicación evaluada conllevaría a un gasto de moderado a extenso según una evaluación económica de baja certeza. Finalmente, se concluyó que según la subpoblación evaluada, la incorporación de esta tecnología podría no tener impacto sobre la equidad y que el impacto en la salud pública sería probablemente negativo. La Mesa de Recomendación definió brindar cobertura condicional sujeta a aspectos clínicos y económicos específicos.

CONSULTA PÚBLICA

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO.....	4
CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	7
INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.....	8
DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS.....	8
OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA.....	10
METODOLOGÍA.....	11
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	11
PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	12
CALIDAD DE LA EVIDENCIA.....	12
ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	13
RESULTADOS.....	16
EVIDENCIA CLÍNICA.....	17
CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA.....	20
EVIDENCIA ECONÓMICA.....	22
RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA.....	30
APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA.....	34
PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES.....	34
PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS.....	35
PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD.....	35
PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA.....	36
CONCLUSIONES.....	37
PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN.....	38
MESA TÉCNICA.....	38
MESA DE RECOMENDACIONES.....	41
REFERENCIAS.....	43

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer de ovario es el octavo cáncer más frecuente en mujeres en Argentina, representando el 3,5% de todos los cánceres en este género. A su vez, ocupa el sexto lugar en mortalidad en esta población, representando el 4,1% de las muertes por cáncer en mujeres, con una tasa bruta de cerca del 5 por cada 100.000 habitantes.

Debido a la demora en la aparición de los síntomas, aproximadamente el 75% son diagnosticados en etapas avanzadas, con una supervivencia del 46% a los 5 años. Si bien la mayoría de las mujeres responden bien a la primera línea de tratamiento, las recurrencias suelen ser frecuentes y cuando suceden el éxito del tratamiento subsiguiente disminuye. Esto genera la necesidad de nuevas terapéuticas para mejorar la respuesta a largo plazo en esta población. Se postula al olaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario, que hayan respondido a una primera línea de tratamiento de quimioterapia a base de platino, o pacientes con enfermedad recurrente, que hayan respondido al tratamiento de quimioterapia a base de platino, para la prevención y/o retraso de recurrencias.

El surgimiento de diferentes opciones terapéuticas para mejorar la evolución clínica de los pacientes con cáncer de ovario podría generar un alto impacto para los sistemas de salud a nivel mundial debido a la elevada carga de enfermedad de esta patología y que poseen un elevado costo respecto al tratamiento habitual. Olaparib en las indicaciones aquí mencionadas fue una de las tecnologías priorizadas en 2021 para ser evaluadas por CONETEC. Debido a esto, y de acuerdo con el alcance de las funciones de CONETEC y del Manual Operativo, se procedió a la realización de un informe de evaluación de tecnologías sanitarias sobre esta opción terapéutica en el marco de cobertura del sistema de salud argentino.

INTRODUCCIÓN

En mujeres las neoplasias malignas de origen epitelial ovárico, de las trompas de Falopio y el peritoneo presentan características clínicas y comportamiento similares.¹ Debido a esto, suelen combinarse estas entidades y se definen conjuntamente como cáncer de ovario epitelial (COE). El cáncer de ovario seroso de alto grado (COSAG) representa aproximadamente entre el 75% y 90% de todos los COE.²

Aproximadamente el 17% de los cánceres de ovario son atribuibles a mutaciones germinales deletéreas de los genes BRCA 1 y 2 (gBRCAm).³ A su vez, se presentan mutaciones somáticas de estos genes hasta en un 7% y entre un 41-50% presentan deficiencia de la recombinación homóloga que afecta los mecanismos de reparación y replicación del ADN.⁴

Los síntomas más comunes de la patología son molestias gastrointestinales y ascitis, aunque también pueden presentarse otros síntomas al inicio de la patología como la distensión abdominal, dolor abdominal o pélvico, y fatiga.^{5,6} Debido a que los síntomas suelen aparecer tardíamente o ser atribuidos a otras enfermedades, aproximadamente

el 75% de los COE son diagnosticados en estadios avanzados (III y IV), siendo la sobrevivida a 5 años del diagnóstico de aproximadamente 46%.²

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El cáncer de ovario es el octavo cáncer más frecuente en mujeres en Argentina, representando el 3,5% de todos los cánceres en este género. A su vez, ocupa el sexto lugar en mortalidad en esta población. En 2.020 se estimaron 1.393 muertes por cáncer de ovario en Argentina, siendo aproximadamente seis muertes cada 100.000 habitantes por año, representando el 4,1% de las muertes por cáncer en mujeres.^{7,8} A su vez, se estima que de todas las neoplasias, el cáncer de ovario representa la quinceava causa de pérdida de años de vida ajustados a discapacidad (AVAD) con una estimación de 100,4 AVAD cada 100.000 habitantes.⁹

El tratamiento para los estadios avanzados es la cirugía citorrreductora completa u óptima (siempre que esta fuera posible) seguida por poliquimioterapia en base a sales de platino (cisplatino o carboplatino) y taxanos (paclitaxel o docetaxel).^{5,10} Si bien la mayoría de los COSAG suelen responder bien a este abordaje, se estima que el 80% de los casos avanzados sufrirán una recaída, las cuales en general son incurables.⁵ En parte, la severidad de la recurrencia está determinada por la sensibilidad al tratamiento con quimioterapia a base de platinos, dividiéndose a los pacientes en sensibles o resistentes dependiendo si la recaída ocurre después o antes de los 6 meses respectivamente.

Actualmente se postula el uso de terapias de mantenimiento orientadas a prolongar la vida, retrasar la progresión y mejorar la calidad de vida del paciente.⁵ Dentro de las terapias de mantenimiento se encuentran los inhibidores de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP). Esta familia está compuesta por olaparib, rucaparib, niraparib y veliparib. Su rol es la inhibición de la reparación de las células tumorales, conduciéndolas a la muerte.

DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS

Olaparib es un inhibidor de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), que incluye PARP1, PARP2 y PARP3. Los PARP son enzimas que se relacionan con la transcripción y la reparación del ADN. Los inhibidores de PARP (PARPi) evitan la reparación del ADN de las células mutadas, lo que conduce a una alteración de la homeostasis celular, generando la muerte en las células tumorales con una alteración de los genes BRCA1/2.¹¹

Olaparib se encuentra autorizado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drugs Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).^{12,13,14} Si bien las tres agencias contemplan la indicación para mantenimiento en pacientes con COE de alto grado avanzado (estadios III-IV) con mutación deletérea (somática o germinal) en los genes BRCA 1/2 con respuesta parcial o completa al tratamiento quimioterápico en base a platino (carboplatino, cisplatino)

como primer línea de tratamiento; difieren levemente en la indicación para el mantenimiento en caso de recurrencias. Para estos casos, la ANMAT y EMA especifican que se debe utilizar sólo en pacientes platino sensible, no así, la FDA. Las tres agencias tienen una aprobación similar en el caso de pacientes con COE seroso de alto grado, recurrentes y platino sensibles.

La dosis recomendada de olaparib es de 300 mg dos veces por día por vía oral. El tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o haber completado los dos años, lo que ocurra primero. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben interrumpir el tratamiento.¹² En argentina es comercializado por la empresa AstraZeneca S.A. bajo el nombre de Lynparza® (Certificado N°: 58.049).

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe será evaluar la eficacia, seguridad y el impacto presupuestario de olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario epitelial.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Es olaparib más efectivo y seguro que placebo para mantenimiento en pacientes con COE de alto grado avanzado (estadios III- IV) con mutación (somática o germinal) BRCA 1/2 con respuesta parcial o completa luego del tratamiento quimioterápico a base de platino (carboplatino, cisplatino) como primera línea de tratamiento?
- ¿Es olaparib más efectivo y seguro que placebo para mantenimiento en pacientes con COE de alto grado, recaídas, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino?
- ¿Es olaparib más efectivo y seguro que niraparib para mantenimiento en pacientes con COE de alto grado, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino?

PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de olaparib para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con COE de alto grado avanzado (estadios III- IV) con mutación (somática o germinal) BRCA 1/2 con respuesta parcial o completa luego del tratamiento quimioterápico a base de platino (carboplatino, cisplatino) como primera línea de tratamiento?
- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de olaparib para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con COE de alto grado, recaídas, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino?
- ¿Cuáles son las políticas de cobertura en los diferentes sistemas de salud para el uso de estos tratamientos en la población objetivo?
- ¿En el caso que se decida implementar el uso de la tecnología, en qué condiciones se debería prestar cobertura en la indicación evaluada?

METODOLOGÍA

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETSAs, CRD (del inglés, *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), Cochrane; en “buscadores genéricos de internet” y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: Base de datos internacional para las ETS de INHATA (su sigla del inglés, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), NICE (del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido; PBAC (del inglés, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia; CADTH (del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de Canadá y CONITEC (del portugués, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS*) de Brasil.

Se buscó en Pubmed hasta el 10 de octubre del 2021 con la siguiente estrategia de búsqueda:

(Ovarian Neoplasms[Mesh] OR Ovarian Neop*[tiab] OR Ovarian Tumo*[tiab] OR Ovarian Cancer[tiab] OR Ovarian Carcinom*[tiab] OR Ovary Neop*[tiab] OR Ovary Tumo*[tiab] OR Ovary Cancer[tiab] OR Ovary Carcinom*[tiab]) AND **(Olaparib[Supplementary Concept]** OR Olaparib*[tiab] OR Lynparza[tiab] OR AZD2281[tiab]).

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

El presente reporte de evidencia se basó en las preguntas PICO definidas por los siguientes criterios:

Tabla 1: pregunta PICO.

Población	<p>Pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadio FIGO III y IV) trompa de Falopio, o peritoneal primario con mutación deletérea en los genes BRCA1/2 (germinal o somática), con respuesta parcial o completa a una primera línea de tratamiento quimioterápico a base de platino (carboplatino, cisplatino)</p> <p>Pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, recaídas, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.</p>
Intervención y comparadores	<p>Intervención: Olaparib.</p> <p>Comparadores: Placebo; Niraparib.</p>
Puntos finales relevantes	<p>Eficacia: Sobrevida global, calidad de vida, sobrevida libre de progresión ajustada a la calidad, sobrevida libre de progresión, náuseas.</p> <p>Seguridad: Efectos adversos severos o moderados, efectos adversos que discontinúan el tratamiento, náuseas, dolor.</p>
Diseño de estudios	<p>Revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, políticas de cobertura y evaluaciones económicas.</p>
Criterios de Exclusión	<p>Ninguno.</p>

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>.

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario (AIP) de novo en Microsoft Office Excel® con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de olaparib en el mantenimiento de pacientes con COE. El modelo se desarrolló con un horizonte temporal de tres años y desde la perspectiva del sistema de salud global de Argentina.

Con base a las diversas indicaciones de olaparib en COE se plantearon tres escenarios posibles:

- Escenario A en pacientes con COE de alto grado avanzado con mutación BRCA1/2, con respuesta parcial o completa a una primera línea de tratamiento quimioterápico a base de platino;
- Escenario B en pacientes con COE de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino;
- Escenario C en la misma población que el escenario B, pero sólo tratando a las pacientes con mutación BRCA 1/2.

En el escenario A se comparó un mundo con olaparib vs un mundo sin olaparib. En los escenarios B y C se contempló un mundo con olaparib y la inclusión de niraparib vs un mundo sin olaparib ni niraparib.

El tamaño de la población objetivo en el escenario A se estimó utilizando la información de la población total femenina del país, la incidencia de cáncer de ovario de GLOBOCAN estimada en Argentina, la prevalencia de COE, la prevalencia de cáncer de ovario de alto grado, la proporción de cáncer de ovario avanzado, la prevalencia de cáncer de ovario BCRA ½ y el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento.^{8,15} Para el estimar el tamaño de la población objetivo en el escenario B y el escenario C se utilizó la misma información para estimar la población objetivo del escenario A más el porcentaje de pacientes recurrentes y el porcentaje de pacientes sensibles al tratamiento con platino. Para el escenario A se estimó un uso de bevacizumab en el 68% de los pacientes para ambas ramas, con y sin olaparib.¹⁶ Para el escenario C, donde se estima solo tratar a las pacientes con mutaciones deletéreas de los genes BRCA, se plantea testeo y seguimiento de las pacientes sin mutaciones para el escenario con olaparib.

Las cuotas de mercado de cada una de las drogas analizadas, para cada escenario fueron estimadas mediante estudios de mercado cuyos resultados fueron provistos por los laboratorios productores de las drogas olaparib y niraparib. Las cuotas de mercado fueron posteriormente validadas con un experto clínico oncólogo a nivel local.

Los principales costos incluidos en el modelo fueron los costos del testeo BCRA (que incluyó la secuenciación completa BCRA 1 y 2), de adquisición y administración de los fármacos, y los asociados al tratamiento farmacológico de las recaídas. Este no incluyó otros eventos adversos debido a su baja frecuencia de ocurrencia (menor a 2%), no representando un consumo de recursos sanitarios importante. Todos los costos se

ponderaron de acuerdo a la cobertura de cada una de las perspectivas de salud de Argentina (pública, seguridad social y privada).¹⁷ Todos los costos se expresan en pesos argentinos (ARS) de diciembre 2021 (1 USD = 101 ARS).¹⁶ Para estimar el costo de las adquisiciones farmacológicas, se identificó el precio de venta al público de cada droga a partir de la información publicada en la página web de precios de medicamentos Kairos y Alfa Beta.^{18,19} Los costos de las drogas fueron considerados como precio de salida de laboratorio, estimado a partir de la división de cada precio de venta al público por el factor 1,7545.²⁰

Los resultados se expresaron como costo incremental anual y costo por paciente en pesos argentinos (ARS), y se pusieron en perspectiva con parámetros de presupuesto sanitario para el sistema de salud argentino. Finalmente, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, presupuesto sanitario estimado para innovación tecnológica y gasto en salud per cápita). Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación de enero 2021 (<https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-coste-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>).

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino actualizadas a Diciembre de 2022 (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Enero 2021, <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-coste-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>).

La estimación de la reducción de precio propuesta, en caso que se acuerde la incorporación de la tecnología, se basa en que el gasto total de adquisición del fármaco para el tratamiento de la población objetivo no supere en umbral de alto impacto presupuestario. Se tomó el umbral de 0,016% del gasto total en salud sugerido en la nota técnica publicada en 2021 por el Banco Interamericano de Desarrollo (Pichón-Rivière y cols. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina, 2021. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Aplicacion-de-la-evidencia-economica-en-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-y-la-toma-de-decisiones-sobre-asignacion-de-recursos-sanitarios-en-America-Latina-siete-temas-clave-y-una-propuesta-preliminar-de-implementacion.pdf>). Para este umbral, al cambio oficial del Banco de la Nación (diciembre/2022), el umbral queda definido en ARS \$ 597.140.472,43. El gasto en salud fue definido como el 9,4% del PBI del año 2020 (¿Cuánto gasta Argentina en salud?; 2020. Disponible en: <https://economyygestiondelasalud.finance.blog/2020/01/31/cuanto-gasta-argentina-en-salud/>). Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (ARS \$ 80.721,13. Equivalente al 9,4% PBI del 2020 proyectado al 2022 dividido por la población de dicho

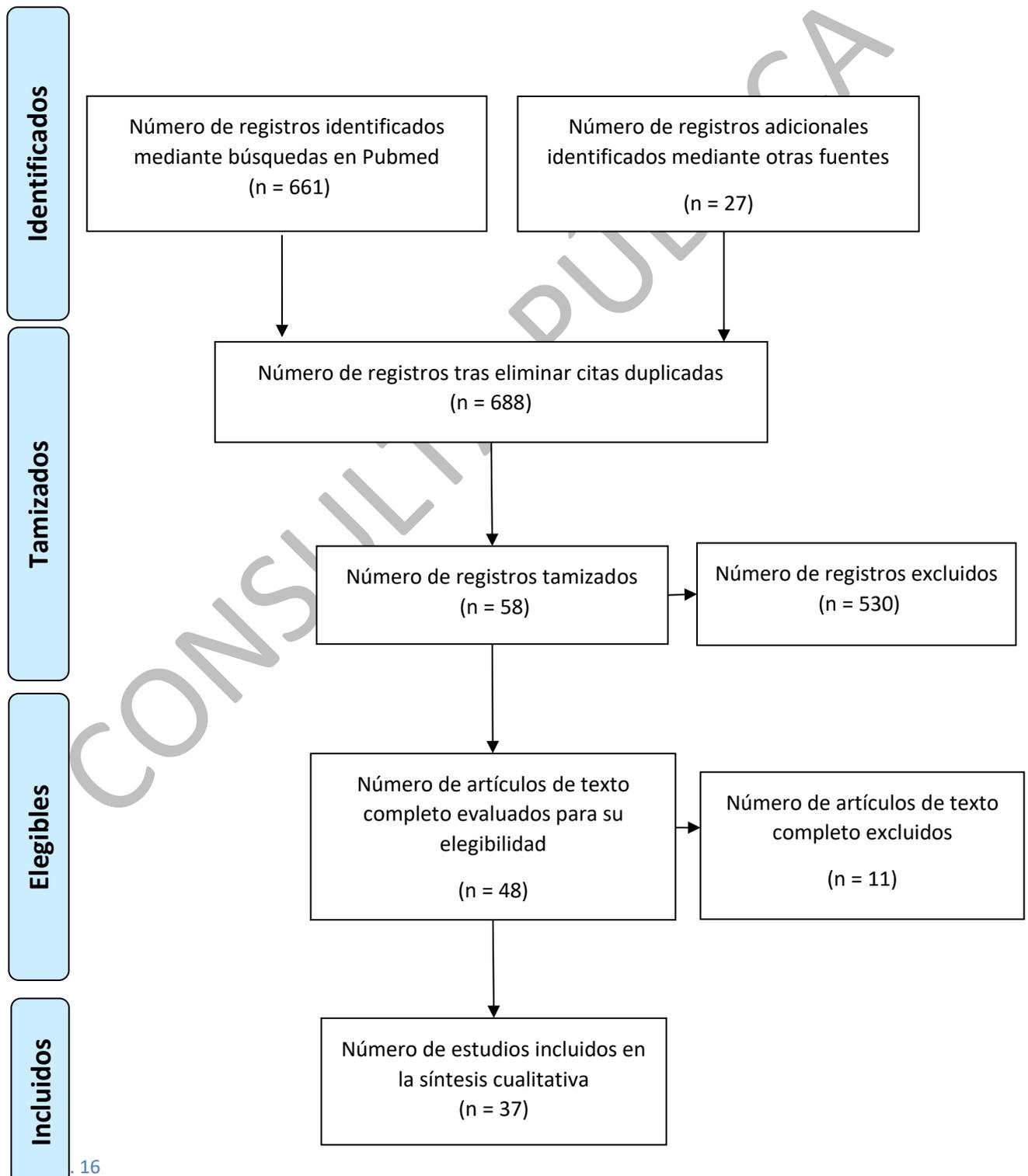
año) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (ARS \$ 336.991,46 - Septiembre 2021 Resolución 178/2021).

Para la definición de la población objetivo, se tomaron las participaciones de mercado de utilización de la tecnología promedio en tres años, expresadas en el análisis de impacto presupuestario; y para definir el costo total de adquisición del fármaco se tomó el promedio de los tres años para el tratamiento de la población objetivo. Ese monto se lo comparó con el umbral de alto impacto presupuestario y se estimó la reducción sobre el precio de venta al público (PVP) para que la cobertura del tratamiento de esa cantidad de personas no supere dicho umbral. De esta forma se busca que la incorporación de la tecnología sea asequible para todos los financiadores y que se eviten procesos de demanda judicial que son poco beneficiosos para los y las pacientes, de modo que la reducción de precio sugerida permitiría no poner en riesgo financiero a las instituciones que otorgan cobertura.

RESULTADOS

Con la estrategia de búsqueda mencionada, se identificaron tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados (siete registros) y tres revisiones sistemáticas (RS) que evaluaron la efectividad de olaparib en cáncer de ovario, cinco informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), tres guías de práctica clínica (GPC), 12 políticas de cobertura y 7 evaluaciones económicas. El flujograma puede observarse en la Figura 1.

Gráfico N°1. Flujograma de estudios incluidos en este informe:



EVIDENCIA CLÍNICA

Olaparib como mantenimiento luego de la primera línea de tratamiento de COE avanzado con mutación BRCA 1/2.

Moore y cols. publicaron en 2018 un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, doble ciego fase III (estudio denominado SOLO1; NCT01844986) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de olaparib como mantenimiento en mujeres con cáncer de ovario seroso o endometrioide de alto grado avanzado (estadio III o IV) recién diagnosticado. Las mujeres debían ser portadoras de mutaciones deletéreas en los genes BRCA 1/2 mutado, y haber alcanzado una respuesta completa o parcial a una primera línea de tratamiento de quimioterapia a base de platino.²¹ Se incluyeron 391 pacientes que fueron aleatorizados 260 al grupo olaparib y 130 al grupo placebo. La intervención en el grupo olaparib consistió en la administración de olaparib (300 mg) dos comprimidos diarios. Tanto la sobrevida global como la sobrevida libre de progresión fueron medidas a los 3 años. El primer análisis interino no mostró diferencias en sobrevida global aunque fue considerada un análisis interino al contar con solo un 21% de eventos (HR: 0,95; IC 95%: 0,6 a 1,53). La mediana de sobrevida libre de progresión mostró una mejoría en el grupo de olaparib con (51,8 vs 15,1 meses; HR: 0,28; IC 95%: 0,2 a 0,39). En cuanto a la seguridad, el grupo de olaparib mostró mayor proporción de pacientes con efectos adversos moderados-severos y efectos adversos que generaron la interrupción del tratamiento (39,2% vs 18,5% y 11,5% vs 2,3%, respectivamente). Dentro de los efectos adversos grado 3-4, la prevalencia de dolor abdominal y náuseas fue baja tanto en el grupo olaparib como en el placebo (2% vs 1%, y 1% y 0%, respectivamente).

Friedlander y cols. publicaron en 2021 los resultados centrados en las pacientes del estudio SOLO1.²² En el mismo reportaron el cambio en la calidad de vida relacionada con la salud medida con el instrumento EQ5D-5L index (Escala de -0,594 a 1, de la que suele contemplarse un cambio mínimo importante de 0,1). No se encontró diferencia en la calidad de vida entre ambos grupos (diferencia de medias: 0,002; error estándar: 0,005). A su vez, evaluaron la calidad de vida ajustada por la sobrevida libre de progresión (CV-SLP), variable creada mediante el producto de ambas variables que fue medida en meses. La media de CV-SLP fue de 29,75 meses (IC 95%: 28,2 a 31,36) para el grupo olaparib y de 17,58 meses (IC 95%: 15,05 a 20,18) para el grupo placebo, con una diferencia a favor de olaparib de 12,17 meses (IC 95%: 9,07 a 15,11; p < 0,0001).

Olaparib en mantenimiento en COE de alto grado, recaídas, platino-sensible, con respuesta parcial o completa al tratamiento de quimioterapia a base de platino.

Ledermann y cols. publicaron un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, doble ciego fase II (estudio denominado STUDY19; NCT00753545) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de olaparib como mantenimiento en mujeres con COE de alto grado recaídas, platino sensible, con una respuesta completa o parcial al tratamiento con quimioterapia a base de platino.²³²⁴ El estudio enrolo pacientes independientemente del estado de los genes BRCA 1 y 2, incluyendo mujeres estudiadas pero sin mutaciones y no estudiadas. Incluyeron 265 pacientes, 136 en el grupo olaparib, tratado con 400 mg dos veces al día, y 129 en el grupo placebo. De la totalidad de los pacientes enrolados

el 51,3% (136/265) tenían mutaciones deletéreas en los genes BRCA, 74 recibieron olaparib y 62 placebo. Los resultados fueron analizados considerando la población general y posteriormente según el estado mutacional de los genes BRCA. Al considerar la población por intención de tratamiento y luego de una mediana de seguimiento de 5,6 meses no existió diferencias en la sobrevida global entre ambos grupos de tratamiento (29,8 vs 27,8 meses; HR: 0,88; IC 95%: 0,64 a 1,21). La sobrevida libre de progresión fue superior en el grupo que recibió olaparib (8,4 vs 4,8 meses; HR: 0,35; IC 95%: 0,25 a 0,49; $p < 0,01$). Al realizar el análisis por subgrupos, en aquellas pacientes portadoras de mutaciones BRCA se observó un incremento en la SLP (11,2 versus 4,3 meses; HR: 0,18; IC 95%: 0,10 a 0,31) pero no en SG (34,9 versus 31,9; HR 0,73; IC 95% CI 0,45 a 1,17). En este análisis tampoco existió diferencias con el uso de olaparib en las pacientes sin mutaciones en los genes BRCA al evaluar la SG (HR: 0,99; IC 95%: 0,63 a 1,55); pero sí en SLP (7,4 versus 5,5; HR: 0,54; IC 95%: 0,34 a 0,85). En cuanto a la seguridad, olaparib mostró una mayor cantidad tanto de efectos adversos moderados-graves como efectos adversos que generaron la interrupción del tratamiento (35,3% vs 20,3% y 5,9% vs 1,6%, respectivamente).

Friedlander y cols. publicaron en 2018 el seguimiento del STUDY19.²⁵ En el mismo estimaron la sobrevida global a los seis años de seguimiento, donde encontraron un beneficio a favor de olaparib (HR: 0,73; IC 95%: 0,55 a 0,95). Sin embargo, los autores dicen que no alcanzó el umbral establecido previamente para la significancia estadística (umbral de $p < 0,0095$).

Ledermann y cols. publicaron en 2016 los resultados de calidad de vida relacionada con la salud del estudio STUDY19²⁶, incluyendo aproximadamente el 80% de los pacientes. Evaluaron la calidad de vida con diversas escalas dentro de las cuales se encuentra el Índice de resultados de los ensayos (TOI, por sus siglas en inglés Trial Outcome Index), escala que va de 0 a 104, donde a mayor puntaje mayor calidad de vida. La proporción de pacientes que mostraron mejoría fue del 20% (23/115) en el grupo olaparib y 18% (20/111) en el grupo placebo, sin diferencias significativas entre ambos grupos (OR: 1,14; IC 95%: 0,58 a 2,24).

Olaparib en mantenimiento en COE de alto grado, recaídas, platino-sensible con mutación BRCA 1/2, con respuesta parcial o completa al tratamiento de quimioterapia a base de platino.

Pujade-Lauraine y cols. publicaron en 2017 un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico doble ciego fase III (estudio denominado SOLO2; NCT01874353) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de olaparib como mantenimiento en mujeres con COE de alto grado, BRCA 1/2 mutado, con una respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia a base de platino. Incluyeron 295 pacientes, aleatorizados (2:1) 196 en el grupo olaparib, tratado con 300 mg dos veces al día, y 99 en el grupo placebo. Los datos de sobrevida global y sobrevida libre de progresión fueron incluidos en la revisión sistemática de Ma y cols. Tanto los efectos adversos moderados-severos como los que llevaron a una interrupción del tratamiento fueron mayores en el grupo de olaparib (36,4% vs 18,2% y 10,8% y 2%; respectivamente). El 3% de los pacientes del grupo olaparib presentaron náuseas grado 3. Ningún paciente presentó dolor abdominal grado 3-4 ni náuseas grado 4.

Ma y cols. publicaron en 2019 una revisión sistemática con metaanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de olaparib en pacientes con COE, recaídas, platino-sensible con mutación BRCA. El mismo incluyó cuatro ECAs. Para el análisis contra placebo incluyeron dos estudios (el STUDY19, donde analizaron solamente la subpoblación específica, y el SOLO2) con un total de 430 pacientes. Los análisis de sobrevida global y sobrevida libre de progresión mostraron un beneficio a favor de olaparib en comparación a placebo (HR: 0,69; IC 95%: 0,51 a 0,95; I²: 0% para sobrevida global; y HR: 0,23; IC 95%: 0,17 a 0,31; I²: 0% para sobrevida libre de progresión). Los autores de este documento consideraron ambos estudios de bajo riesgo de sesgo.

Friedlander y cols publicaron en 2021 los resultados centrados en los pacientes y la calidad de vida relacionada con la salud del estudio SOLO2. A los 12 meses el TOI disminuyó -2,9 puntos (IC 95%: -4,3 a -1,6) en el grupo olaparib y -2,87 (IC 95%: -4,64 a -1,1) en el grupo placebo, con una DM: -0,03 (IC 95%: -2,19 a 2,13; p = 0,98). La calidad de vida ajustada a sobrevida libre de progresión fue mayor en el grupo de olaparib siendo de 13,96 meses (DS: 10,96) versus 7,28 meses (DS:5,22) en el grupo placebo con una DM de 6,68 meses (IC95%: 4,98 a 8,54; p < 0,01).

Olaparib vs Niraparib en COE de alto grado, platino-sensible, con respuesta parcial o completa al tratamiento de quimioterapia a base de platino.

Xu y cols. publicaron en 2020 una revisión sistemática con metaanálisis en red con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los PARPi en el mantenimiento de pacientes con COE, recaídas, platino sensible.²⁷ Incluyeron cinco estudios, tres estudios que evaluaron olaparib (entre los que se incluyeron el SOLO2 y el STUDY19) y un estudio que evaluó niraparib. La evidencia de la comparación entre olaparib vs niraparib proviene de evidencia indirecta, por lo cual no se puede evaluar la transitividad de la misma. Se incluyeron 4 estudios para la comparación de la sobrevida libre de progresión, tres estudios que evaluaron olaparib (sumando 94 pacientes para la rama correspondiente) y un estudio que evaluó niraparib (138 pacientes para la rama correspondiente). No existió diferencias en la sobrevida libre de progresión (HR: 0,9; IC95%: 0,63 a 1,39). El análisis para efectos adversos moderados-severos y efectos adversos que llevaron a una interrupción del tratamiento fue en base a 5 y 4 estudios respectivamente. El riesgo para ambos efectos adversos fue menor en el grupo olaparib (RR: 0,625; IC 95%: 0,4 a 0,91 para EA moderados-severos y RR: 0,71; IC 95%: 0,16 a 3,3 para EA que llevaron a una interrupción del tratamiento).

Stemmer y cols. publicaron en 2020 una revisión sistemática con metaanálisis en red donde buscaron evaluar la eficacia y seguridad de distintos PARPi en el mantenimiento de pacientes con COE platino sensible.²⁸ Incluyeron seis estudios (en siete reportes), de los mismos tres estudios evaluaron olaparib y uno niraparib. Ningún estudio evaluó la comparación entre niraparib vs olaparib. Los autores refieren no haber encontrado disminución en la mortalidad global entre ambos tratamientos para la comparación general (dos estudios analizados) ni en la subpoblación BRCA mutados (se asume dos estudios, pero no está especificado); sin embargo, no presentan una estimación y/o sus respectivos IC para dichas comparaciones.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA.

Tabla 2. Olaparib como mantenimiento luego de una primera línea de tratamiento comparado con la observación en pacientes con COE avanzado con mutaciones deletéreas en los genes BRCA 1/2.

Paciente o población: pacientes con cáncer de ovario con mutaciones deletéreas en los genes BRCA 1/2

Intervención: Olaparib.

Comparación: placebo.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Olaparib (Lynparza™)				
Sobrevida Global (SG) seguimiento: mediana 41 meses	36 meses		HR 0.95 (0.60 a 1.53)	391 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Olaparib probablemente no incrementa la supervivencia global.
	20 por 100	19 por 100 (13 a 29)				
Sobrevida libre de progresión (SLP) evaluado con: RECIST 1.1 seguimiento: mediana 41 meses	36 meses		HR 0.28 (0.20 a 0.39)	391 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Olaparib incrementa la supervivencia libre de progresión.
	27 por 100	69 por 100 (60 a 77)				
Eventos adversos severos evaluado con: CTCAE 4.0 seguimiento: media 41 meses	18 por 100	39 por 100 (27 a 58)	RR 2.13 (1.44 a 3.14)	390 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Olaparib incrementa la incidencia de eventos adversos severos.
Discontinuación del tratamiento por EA	2 por 100	12 por 100 (4 a 37)	RR 5.00 (1.66 a 16.08)	390 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Olaparib probablemente incrementa la tasa de discontinuación del tratamiento por la aparición de eventos adversos.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es amplio, e incluso cruza la línea de no efecto.

Tabla 3. Olaparib comparado con placebo en pacientes con cáncer de ovario de alto grado recaídas con enfermedad platino sensible y con respuesta parcial o completa al tratamiento de quimioterapia a base de platino (independientemente del estado mutacional del BRCA).

Paciente o población: pacientes con cáncer de ovario recaídas con enfermedad platino sensible independientemente del estado mutacional del BRCA.

Intervención: olaparib.

Comparación: placebo.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con olaparib				
Sobrevida Global (SG) seguimiento: mediana 37 meses	36 meses		HR 0.73 (0.55 a 0.95)	265 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Olaparib incrementa supervivencia Global levemente.
	35 por 100	47 por 100 (37 a 56)				
Sobrevida libre de progresión (SLP) evaluado con : RECIST 1.1	6 meses		HR 0.35 (0.25 a 0.49)	258 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b	Olaparib incrementa supervivencia libre de progresión .
	30 por 100	65 por 100 (55 a 74)				
	12 meses					
	13 por 100	48 por 100 (36 a 60)				
Eventos adversos moderados a severos (EA) evaluado con : CTCAE 4.0	20 por 100	48 por 100 (30 a 73)	RR 2.35 (1.46 a 3.60)	264 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Olaparib da como resultado un gran incremento en el eventos adversos moderados a severos.
Discontinuación del tratamiento por eventos adversos	2 por 100	6 por 100 (1 a 28)	RR 3.88 (0.84 a 17.92)	265 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Olaparib da como resultado un gran incremento en el discontinuación del tratamiento por eventos adversos.

Tabla 4. Olaparib comparado con placebo en pacientes recaídas con enfermedad platino sensible portadoras de mutaciones deletéreas en los genes BRCA 1/2.

Paciente o población: pacientes recaídas con enfermedad platino sensible portadoras de mutaciones deletéreas en los genes BRCA 1/2 .

Intervención: Olaparib

Comparación: placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Olaparib				
Sobrevida Global (SG) seguimiento: mediana 22 meses	12 meses		HR 0.74 (0.54 a 1.00)	295 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Olaparib da como resultado una diferencia pequeña a ninguna diferencia en el sobrevida Globa.
	23 por 100	34 por 100 (23 a 45)				
Sobrevida libre de progresión (SLP) evaluado con: RECIST 1.1 seguimiento: mediana 22 meses	12 meses		HR 0.25 (0.18 a 0.35)	295 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Olaparib incrementa sobrevida libre de progresión .
	23 por 100	69 por 100 (60 a 77)				
Eventos adversos moderados a severos (EA) evaluado con: CTCAE 4.0 seguimiento: mediana 22 meses	18 por 100	36 por 100 (23 a 57)	RR 2.00 (1.27 a 3.16)	298 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Olaparib incrementa eventos adversos moderados a severos (EA).
Discontinuación del tratamiento por eventos adversos seguimiento: mediana 22 meses	2 por 100	11 por 100 (3 a 44)	RR 5.22 (1.25 a 21.80)	298 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Olaparib da como resultado un gran incremento en el discontinuación del tratamiento por eventos adversos.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

EVIDENCIA ECONÓMICA

Se identificaron siete evaluaciones económicas en países de altos ingresos que evaluaron el uso de olaparib en cáncer de ovario.

Olaparib como mantenimiento luego de la primera línea de tratamiento.

Tan y col. publicaron en 2021 un análisis de costo-efectividad donde evaluaron el uso de olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con COE avanzado con mutación BRCA que respondieron a una primera línea de quimioterapia a base de platino para Singapur.²⁹ Se estipuló el horizonte temporal a 50 años y se comparó el uso de olaparib vs seguimiento de rutina. La perspectiva utilizada fue la de los financiadores de salud. La razón de costo-efectividad incremental (RCEI) fue de USD 14.470 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. La variable que más afectó el modelo fue la tasa de descuento de los resultados clínicos. El análisis de sensibilidad mostró que olaparib tiene un 87% de probabilidad de ser costo-efectivo a un umbral de USD 43.800.

Muston y cols. publicaron en 2020 un análisis de costo-efectividad donde evaluaron olaparib en monoterapia para el mantenimiento luego de una primera línea de tratamiento en mujeres con COE BRCA mutadas para EEUU.³⁰ Se comparó contra la vigilancia con un horizonte temporal de 50 años. La perspectiva utilizada fue la del tercer pagador. Los resultados mostraron que la RCEI fue de USD 42.032/ AVAC y USD 51.986/AVAC. El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que, a un umbral de USD 100.000, olaparib sería costo-efectiva en un 99% de los casos.

Olaparib como mantenimiento en cáncer de ovario epitelial platino sensible (recurrente).

Cheng y cols. publicaron en 2021 un análisis de costo-efectividad para el uso de olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con COE platino sensible en Singapur.³¹ Plantearon tres escenarios, tratar a todos los pacientes con olaparib, testear a los pacientes para la mutación BRCA 1/2 y tratar a las pacientes con mutación, o seguimiento. Plantearon un horizonte temporal de 15 años con un descuento del 3% y contemplaron costos directos del tratamiento. Los resultados mostraron que tratar a todas las pacientes con olaparib fue la estrategia más efectiva, son embargo la más costosa seguida por el tratamiento selectivo de pacientes con mutación BRCA. La RCEI para ambas estrategias en comparación a el seguimiento fue de USD 100.926 y USD 87.566/AVAC respectivamente. En el análisis de sensibilidad los factores que más influenciaban el análisis fueron el costo de olaparib, el tiempo del horizonte y el descuento del tratamiento, sin embargo, siempre mantuvo una RCEI mayor a USD 69.607 por AVAC. Los autores concluyen que al precio actual de olaparib, el mismo no es costo-efectivo independientemente del escenario. Cabe mencionar que, si bien los autores establecen que no existe un umbral, los fármacos utilizados para tratar el cáncer que han sido recomendados previamente para su cobertura en Singapur se sitúan generalmente por debajo de los USD 34.047 por AVAC ganado.

Zhong y cols. publicaron en 2018 un análisis de costo-efectividad donde evaluaron la implementación de olaparib y niraparib en pacientes con COE platino sensible en EEUU. El horizonte temporal fue hasta la progresión de la enfermedad o la muerte.³² Los costos considerados fueron los costos de los medicamentos, del seguimiento de la enfermedad y el tratamiento de los efectos adversos. El ICER para niraparib y olaparib en comparación a placebo fueron de USD 235.000 y USD 287.000 por año de vida libre de progresión respectivamente. Ambos tratamientos mostraron una RCEI menor en pacientes con mutación de BRCA en comparación a pacientes sin mutación de BRCA (USD 226.000 y USD 328.000 para niraparib, y USD 197.000 y USD 253.000 en olaparib). El análisis de sensibilidad mostró que el costo de los tratamientos y la efectividad para la sobrevida libre de progresión podrían afectar considerablemente la RCEI. Los autores concluyen que, si bien ambos tratamientos prolongarían la sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario platino sensible, ambos se

asocian con altos costos de adquisición del fármaco. A su vez, mencionan que si bien no hay un umbral de costo-efectividad en EE. UU. con una voluntad de pago de referencia de USD 100.000 por año de vida de SLP, los inhibidores de la PARP pueden no ser opciones costo-efectivas.

Guy y cols. publicaron en 2018 un análisis de costo-efectividad de niraparib comparado con olaparib, rucaparib o seguimiento de pacientes con cáncer de ovario recurrente en EEUU.³³ Los costos incluidos fueron los diversos tratamientos, el monitoreo, los tratamientos de EA y los cuidados paliativos. La perspectiva adoptada fue del usuario. En comparación a olaparib, niraparib mostró ser costo-ahorrativo y generar mayor beneficio, medidos en AVAC. Siendo el costo total de USD 396.802 para niraparib y USD 405.601 para olaparib y los AVAC totales de 7.212 y 6.532 respectivamente.

Wu y cols. publicaron en 2018 un análisis de impacto presupuestario de niraparib y olaparib para el mantenimiento de COE recurrente platino sensible en EEUU.³⁴ Utilizaron una perspectiva del tercer pagador, donde contemplaron los costos de los tratamientos farmacológicos y médicos (incluidos los del seguimiento y los asociados con el tratamiento de los EA). El horizonte temporal fue de un año donde se asumió que las pacientes fueron tratadas hasta la progresión o muerte. El costo estimado por paciente/mes, con una tasa de mercado del 10% para cada droga, fue de USD 0,169 para niraparib y USD 0,156 para olaparib (siendo de USD 0,325 de forma conjunta). El análisis de sensibilidad determinístico mostró que la tasa de mercado, la proporción de pacientes platino-sensibles luego de la primera línea de tratamiento y el costo de olaparib fueron los tres factores que más impactan en el modelo. Los autores concluyen que, si bien el costo del tratamiento es caro, los pacientes elegibles son pocos, por lo que el impacto económico de estos tratamientos es moderado para los primeros doce meses.

Delgado-Ortega y cols. publicaron en 2018 un análisis de impacto presupuestario donde evaluaron el impacto de la implementación de olaparib para el mantenimiento de pacientes con COE platino sensible y mutación de BRCA en España. Realizaron un análisis desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud con un horizonte temporal de cinco años.³⁵ Las opciones de tratamiento fueron olaparib, no tratar o bevacizumab. Consideraron para el análisis los costos directos (farmacológicos, de administración, efectos adversos y test genéticos). Los resultados mostraron un aumento en los costos al tercer año de EUR 5.000.000, el cual se mantuvo hasta el quinto año. El resultado del análisis de sensibilidad mostró que la mayor variabilidad en los resultados del caso base se produjo en el cálculo de la población objetivo. Los autores concluyen que el uso de olaparib en esta población tendría un impacto económico moderado y razonable en el Sistema Nacional de Salud ya que el costo adicional de la introducción de olaparib representaría un 0,28% del gasto en fármacos para cáncer a los cinco años estimado en base a los gastos de 2016.

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

El análisis de impacto presupuestario (AIP) de la incorporación de olaparib como terapia de mantenimiento en cáncer de ovario epitelial de alto grado, se confeccionó, con un horizonte temporal de tres años y desde la perspectiva del sistema de salud argentino. Se planteo la incidencia población objetivo para cada uno de los escenarios en base a la evidencia disponible, siendo de 215 para el escenario A (ver tabla 5) y de 635 y 153 para los escenarios B y C respectivamente (ver tabla 6).

Tabla 5. Estimación de incidencia para población COE de alto grado avanzado con mutación BRCA 1/2 y respuesta total o parcial una primera línea de quimioterapia en base a platino (Escenario A).

Población A. Cáncer de ovario primera línea BCRA 1/2	Población estimada
Población femenina argentina total ¹⁵	23.315.929
Incidencia de cáncer ovario ⁸	2199 (0,00009%)
Prevalencia de cáncer de ovario epitelial ⁵	1979 (90%)
Prevalencia de cáncer de ovario de alto grado ²	1484 (75%)
Proporción cáncer ovario avanzado ²	1113 (75%)
Prevalencia de cáncer de ovario BCRA 1/2 ³⁶	268 (24,1%)
Porcentaje de pacientes que responden al tratamiento ³⁷	215 (80%)
Incidencias de la población objetivo A.	215

Tabla 6. Estimación de incidencia para población COE de alto grado recurrente, platino sensible, con respuesta total o parcial al tratamiento de quimioterapia en base a platino (Escenario B), y con mutación BRCA 1/2 (Escenario C)

Población B. Cáncer de ovario platino sensible	
Población femenina argentina total ¹⁵	23.315.929
Incidencia de cáncer ovario ⁸	2199 (0,00009%)
Prevalencia de cáncer de ovario epitelial ⁵	1979 (90%)
Prevalencia de cáncer de ovario de alto grado ²	1484 (75%)
Porcentaje de pacientes que responden al tratamiento ³⁷	1187 (80%)
Recurrentes ³⁸	891 (75%)
Platino sensible ³⁸	635 (71%)
Incidencias de la población objetivo B.	635
Población C. Cáncer de ovario platino sensible (con mutaciones en los genes BRCA)	
Población B.	635
Prevalencia de cáncer de ovario BCRA 1/2 ³⁶	153 (24,1%)
Incidencias de la población objetivo C.	153

La población de cada año se estimó en base a la incidencia esperada del escenario más los pacientes sin recurrencias estimados de los años anteriores. La estimación de las recurrencias por rama proviene de los artículos principales de cada una de las indicaciones. De esta forma, se estimó una población total para el escenario A en el mundo sin olaparib de 215, 340 y 386 pacientes para los años 1, 2 y 3 respectivamente, mientras para el mundo con olaparib la población estimada fue 215, 348 y 421

respectivamente. En el caso del escenario B, pacientes platino sensible, la población estimada para el mundo sin olaparib fue 635, 640 y 640 para los 1, 2 y 3, mientras que en el mundo con olaparib y niraparib fue de 635, 660 y 676 respectivamente. En el escenario C, es estimó para el mundo sin olaparib una población de 635, 640 y 640 pacientes, al igual que en el mundo sin olaparib del escenario B. En el mundo con olaparib la estimación de la población, se consideró la incidencia de pacientes con mutaciones deletéreas en los genes BRCA 1-2 y se adicióno la proporción de pacientes sin mutaciones solo como seguimiento, quedando un total de 635, 763 y 811 para los tres años. El cálculo detallado de las poblaciones puede observarse en el Anexo I.

En la tabla 7 se presentan los costos anuales para cada tratamiento. En el AIP los costos anuales fueron ponderados en base a la cantidad de recurrencias y el momento en que ocurren las mismas para la estimación del costo anual para el primer año para cada rama. Estos costos fueron adaptados en relación a la cantidad de recurrencias para los subsiguientes años en los casos que correspondiera. El costo de olaparib se contempló durante dos años, niraparib durante tres años y bevacizumab durante un solo año de tratamiento máximo.

Tabla 7. Costos estimados por tipo de intervención.						
						Costo estimado*
Secuenciación completa BRCA 1 y BRCA 2						ARS 70.200 (USD 695)
Tratamiento (costos expresados en precio salida de laboratorio y en pesos argentinos de octubre 2021)						
	Presentación	PSL**	Dosis por ciclo	Costo por ciclo	Ciclos al año	Costo del tratamiento paciente año
Bevacizumab	400 mg/16 ml a.x 1	245.737	15 mg por kg***	669.202	15	ARS 10.038.029 (USD 99.386)
Olaparib	150 mg comp. x 56	284.854	600 mg diarios	20.347	365	ARS 7.426.560 (USD 73.530)
Niraparib	100 mg comp.x 56	97	300 mg diarios	29.140	365	ARS 10.636.231 (USD 105.309)
Eventos adversos (costos en pesos argentinos de octubre 2021)						
Recaídas						Costo estimado*
Platino resistente (recaída <6 meses)						ARS 914.187 (USD 9.051)
Platino sensible (recaída =>6 meses)						ARS 653.170 (USD 6.467)

* Costos ponderados de acuerdo a la cobertura de cada una de las perspectivas de salud en Argentina (pública, seguridad social y privada).

** Precio de salida de laboratorio (PSL) obtenido de dividir el precio de venta al público entre un factor de ajuste igual a 1.7545.

*** Calculado a partir de una mujer de 73 kg de peso (1 USD = 101 ARS).

El costo total del abordaje completo incluyó los costos de los medicamentos ponderados según lo mencionado previamente, los costos de las recurrencias tanto platinos sensibles como platino resistentes y los costos del testeo BRCA en los escenarios A y C para los mundos con olaparib. La tasa de mercado de olaparib, y de olaparib y niraparib fueron crecientes durante los tres años y pueden visualizarse en la Tabla 8.

Tabla 8. Tasa de mercado para los tres años en cada uno de los escenarios.			
Escenario A: mundo con olaparib	2022	2023	2024
Olaparib monoterapia o Olaparib + bevacizumab	30%	55%	70%
Bevacizumab o seguimiento	70%	45%	30%
Escenario A: mundo sin olaparib			
Seguimiento	32%	32%	32%
Bevacizumab	68%	68%	68%
Escenario B: mundo sin olaparib			
Seguimiento	100%	100%	100%
Escenario B: mundo con olaparib			
Seguimiento	75%	65%	55%
Niraparib	5%	10%	15%
Olaparib monoterapia	20%	25%	30%
Escenario C: mundo sin olaparib			
Seguimiento	100%	100%	100%
Escenario C: mundo con olaparib			
Seguimiento	60%	55%	50%
Niraparib	9%	11,2%	14%
Olaparib monoterapia	31%	33,8%	36%

Los resultados mostraron que para los escenarios A y B el impacto presupuestario promedio de los tres años fue superior al umbral de alto impacto (USD 10.507.114 y 10.493.648 respectivamente), con un impacto presupuestario total calculado para los tres años de ARG 3.183.655.679 (USD 31.521.343) para el escenario A y ARG 3.179.575.414 (USD 31.480.945) para el escenario B. Solo el escenario A mostraron un impacto presupuestario inferior al umbral durante el primer año, pero superior en los años siguientes para ambos escenarios. La información detallada puede observarse en la tabla 8 para el escenario A y en la tabla 9 para el escenario B.

Tabla 8. Estimación del impacto presupuestario para los tratamientos en la población A, en pesos argentinos de octubre de 2021.

Sin olaparib	Costo promedio por paciente en año 1	Costo en pesos argentinos de octubre de 2021		
		2022	2023	2024
Seguimiento	431.725	29.789.022	37.120.291	45.669.445
Bevacizumab	9.168.302	1.338.572.146	1.381.893.899	1.399.303.961
Total		1.368.361.167	1.419.014.190	1.444.973.406
Con olaparib	Costo promedio por paciente en año 1	Costo en pesos argentinos de octubre de 2021		
		2022	2023	2024
Seguimiento	431.725	20.722.798	18.349.817	18.676.497
Bevacizumab	9.168.302	935.166.841	635.222.127	435.115.216
Olaparib monoterapia	7.283.844	152.960.729	400.640.740	572.408.741
Olaparib + bevacizumab	16.045.999	706.023.971	1.480.907.376	2.039.809.588
Total		1.814.874.339	2.535.120.060	3.066.010.041
Impacto presupuestario en pesos argentinos de octubre 2021		446.513.172	1.116.105.871	1.621.036.636
Impacto presupuestario en dólares (1 USD = 101 ARS)		4.420.922	11.050.553	16.049.868
Total de impacto presupuestario a 3 años En pesos argentinos de octubre 2021		3.183.655.679		
En dólares (1 USD = 101 ARS)		31.521.343		
Proporción del umbral neto de alto impacto presupuestario		0,83	2,07	3,00
Proporción media durante los 3 años del umbral neto de alto impacto presupuestario		1,97		

Tabla 9. Estimación del impacto presupuestario para los tratamientos en la población B, en pesos argentinos de octubre de 2021.

Sin olaparib	Costo promedio por paciente en año 1	Costo en pesos argentinos de octubre de 2021		
		2022	2023	2024
Seguimiento	862.585	547.741.701	551.007.550	551.007.550
Total		547.741.701	551.007.550	551.007.550
Con olaparib y niraparib	Costo promedio por paciente en año 1	Costo en pesos argentinos de octubre de 2021		
		2022	2023	2024
Seguimiento	862.585	410.590.629	358.860.431	303.001.799
Niraparib	8.833.051	300.323.739	720.113.608	1.140.639.149
Olaparib monoterapia	3.167.100	395.887.442	539.817.426	660.097.990
Total		1.106.801.811	1.618.791.466	2.103.738.939
Impacto presupuestario en pesos argentinos de octubre 2021		559.060.110	1.067.783.916	1.552.731.388
Impacto presupuestario en dólares (1 USD = 101 ARS)		5.535.249	10.572.118	15.373.578
Total de impacto presupuestario a 3 años En pesos argentinos de octubre 2021		3.179.575.414		
En dólares (1 USD = 101 ARS)		31.480.945		

Proporción del umbral neto de alto impacto presupuestario	1,04	1,98	2,88
Proporción media durante los 3 años del umbral neto de alto impacto presupuestario		1,96	

Los resultados del escenario C mostraron un impacto presupuestario para los tres años de 2.086.212.657 (USD 20.655.571). Solo el primer año estuvo por debajo del umbral de alto, siendo el impacto presupuestario anual promedio de USD 6.885.190 (ver Tabla 10).

Tabla 10. Estimación del impacto presupuestario para los tratamientos en la población C, en pesos argentinos de octubre de 2021. El precio de adquisición de las drogas está considerado como precio de salida de laboratorio.

Sin olaparib	Costo promedio por paciente en año 1	Costo en pesos argentinos de octubre de 2021		
		2022	2023	2024
Seguimiento	862.585	547.741.701	551.007.550	551.007.550
Total		547.741.701	551.007.550	551.007.550
Con olaparib	Costo promedio por paciente en año 1	Costo en pesos argentinos de octubre de 2021		
		2022	2023	2024
Seguimiento BRCAM negativo	932.786	449.602.638	452.081.597	452.081.597
Seguimiento BRCAM positivo	810.274	74.545.217	74.186.492	71.215.088
Niraparib	9.900.542	128.707.052	242.812.702	321.620.701
Olaparib monoterapia	6.852.327	328.911.720	543.701.548	596.503.105
Total		981.766.627	1.312.782.339	1.441.420.491
Impacto presupuestario en pesos argentinos de octubre 2021		434.024.926	761.774.789	890.412.941
Impacto presupuestario en dólares (1 USD = 101 ARS)		4.297.276	7.542.325	8.815.970
Total de impacto presupuestario a 3 años En pesos argentinos de octubre 2021		2.086.212.657		
En dólares (1 USD = 101 ARS)		20.655.571		
Proporción del umbral neto de alto impacto presupuestario		0,80	1,41	1,65
Proporción media durante los 3 años del umbral neto de alto impacto presupuestario			1,29	

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

En la siguiente tabla, se resumen las guías de práctica clínica y la recomendación correspondiente:

Evaluación de Tecnología Sanitaria

El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de Reino Unido publicó en 2020 y en 2019 dos ETS donde evaluaron el uso de olaparib como terapia de mantenimiento en COE de alto grado, platino sensible, y en COE avanzado con mutación BRCA 1/2 con respuesta parcial o completa al tratamiento de quimioterapia a base de platino, respectivamente.^{39,40} En las mismas, NICE recomendó el uso de olaparib en el Fondo de Medicamentos contra el Cáncer como opción para el tratamiento del cáncer de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal avanzado con mutación BRCA positiva luego de una primera línea de tratamiento que hayan respondido a la quimioterapia basada en el platino, mientras se recopilan más datos de supervivencia global. A su vez, contemplan olaparib como opción para el tratamiento de mantenimiento del COE de alto grado, sensible al platino y recidivante, en adultos cuya enfermedad haya respondido a la quimioterapia basada en el platino, sólo si tienen una mutación BRCA1 o BRCA2, han recibido 3 o más ciclos de quimioterapia con platino y la empresa proporciona olaparib con un posible descuento de precio.

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), de Perú, realizó en 2019 una ETS donde evaluó la evidencia disponible hasta la fecha de olaparib como tratamiento de cáncer de ovario.⁴¹ En la misma establecen que la evidencia disponible, el perfil de costo-oportunidad de olaparib es poco ventajoso para sistemas públicos de servicios de salud dado que no se ha encontrado un efecto en la calidad de vida ni se ha podido determinar aún cual es su beneficio neto frente a placebo en desenlaces clínicamente relevantes como la sobrevida global. Esto, sumando a un perfil de eventos adversos desventajoso, hace que no se pueda sustentar técnicamente una recomendación favorable para el uso de este medicamento. Por lo cual no aprueban el uso de olaparib en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario platino-sensible y mutaciones BRCA 1 o 2 que presentan respuesta a quimioterapia basada en platino luego de recaída.

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), de Argentina, realizó en 2017 una ETS donde evaluó la evidencia disponible hasta la fecha sobre la efectividad, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de olaparib como tratamiento de cáncer de ovario.⁴² En la misma concluyen que evidencia de baja calidad mostró que el uso de olaparib en cáncer de ovario no evidenció cambios en la sobrevida global. A su vez, establecen que, en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado, el uso de olaparib como terapia de mantenimiento luego del tratamiento de una recaída platino sensible, podría mejorar la sobrevida libre de progresión, sobre todo en pacientes con presencia de mutaciones en genes BRCA.

El Instituto de Cáncer Nacional de Argentina (INC) publicó en 2016 una ETS donde evalúa diversos tratamientos farmacológicos de alto costo para el abordaje de cáncer de ovario avanzado, dentro de las que incluye olaparib.³⁷ Dentro de sus

recomendaciones se encuentra el uso de olaparib en pacientes COE, de alto grado y presencia de mutaciones en los genes BRCA 1 o 2 como tratamiento de mantenimiento de mujeres recaídas y platino sensible.

Guías de Práctica Clínica

La Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC) realizó recomendaciones el 2020-2021 para el tratamiento de diversos trastornos oncológicos, dentro de los cuales se encuentra el COE.⁴³ En el mismo recomiendan el uso de olaparib en pacientes BRCA mutado como mantenimiento posterior a primera línea y posterior a recaída platino sensible. Sin embargo, determinan que si bien el beneficio en la sobrevida libre de progresión está establecido, no así el beneficio en la sobrevida global.

La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés *American Society of Clinical Oncology*) realizó en 2020 una guía para la utilización de PARPi en pacientes con COE.⁴⁴ En la misma recomienda el uso de PARPi en pacientes con mutación BRCA y respuesta completa o parcial a una primera línea de tratamiento de quimioterapia a base de platino y en pacientes platino sensibles, independientemente de la mutación, que hayan respondido completa o parcialmente a el tratamiento con quimioterapia a base de platino.

La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés *National Comprehensive Cancer Network*) actualizaron sus guías para el tratamiento de cáncer de ovario el 2021.⁴⁵ En las mismas recomiendan con un grado de recomendación 1 el uso de olaparib como tratamiento de mantenimiento de pacientes con COE avanzado (estadios II – IV) con mutación de BRCA 1/2 y respuesta completa o parcial a una primera línea de quimioterapia a base de platino. A su vez, recomiendan el uso de PARPi en pacientes con recurrencia con respuesta parcial o completa a quimioterapia a base de platino independientemente del estado de la mutación, y establecen que es una recomendación grado 1 para pacientes con BRCA mutado.

Políticas de Cobertura

Para complementar la información, se realizó una búsqueda en los distintos Ministerios de Salud y organizaciones no gubernamentales de diferentes países en el mundo, para conocer la postura a la hora de cubrir el uso de olaparib en las indicaciones que son motivo de análisis en este documento. Su resumen se puede ver tabla 11.

El Programa Médico Obligatorio (2004) y el Sistema Único de Reintegro (2021) de Argentina no mencionan la cobertura de olaparib ni ningún PARPi.^{46,47}

El Ministerio de Salud de Chile no incorporó olaparib en el listado de prestaciones específicas del 2011, el Fondo Nacional de Recursos de Uruguay al 2021 y el Plan de beneficios en Salud de Colombia (2021) tampoco mencionan su cobertura^{48,49}

La Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías (CONITEC, por sus siglas en portugués, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías*) recomendó en 2019 su incorporación en pacientes platino sensible con mutación BRCA 1/2.⁵⁰

El Centro de servicios de Medicare y Medicaid de Estados Unidos (CMS, por sus siglas en inglés *Centers for Medicare & Medicaid Services*), en su última revisión al 2021, cubren el uso de olaparib.⁵¹

La Alta Autoridad de Salud de Francia (HAS, por sus siglas en francés, *Haute Autorité de Santé*) desde 2015 cubre olaparib como monoterapia para el mantenimiento en pacientes con COE de alto grado, platinos sensibles, con mutación BRCA con respuesta completa o parcial a quimioterapia a base de platino, y desde 2019 como monoterapia en pacientes con COE cáncer de ovario avanzado que hayan respondido a una primera línea de quimioterapia.^{52,53}

Como se comentó en la sección de ETS, el NICE en el 2019 y 2020 realizó recomendaciones para ambas indicaciones.^{39,40}

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) determinó en 2021 que existe un claro beneficio clínico neto general para prolongar la sobrevida libre de progresión utilizando olaparib de mantenimiento con un perfil de toxicidad favorable en pacientes con cáncer de ovario, peritoneal primario y/o de trompa de Falopio en estadio avanzado (estadio FIGO III-IV) sensibles al platino (respuesta completa o parcial a la quimioterapia de primera línea basada en el platino) con mutaciones somáticas o de la línea germinal del BRCA.⁵⁴

El Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos de Australia (PBAC, por sus siglas en inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) al 2021 cubre olaparib para el mantenimiento de pacientes con COE recurrente, platino sensible, con mutación BRCA 1/2 con respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia a base de platino.⁵⁵

El Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) determinó en su última actualización en 2021 que olaparib como mantenimiento luego de una primera línea de quimioterapia tiene el potencial de generar un beneficio adicional considerable en pacientes sin tumor detectable después de la cirugía primaria y pacientes sin tumor detectable, con respuesta completa después de la quimioterapia, y un beneficio menor en pacientes sin tumor detectable tras cirugía de intervalo y pacientes con respuesta parcial.⁵⁶

Tabla 11: Resumen de documentos referentes a políticas de cobertura.

País/Institución/región	Año	Olaparib en mantenimiento en primera línea	Olaparib en mantenimiento pacientes recaídas platino sensible
Argentina/ Ministerio de Salud. Programa Médico Obligatorio/ Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro - S.U.R. - Resolución No 465/202	2004 y 2021	No menciona su cobertura	No menciona su cobertura
Alemania/Der Gemeinsame Bundesausschuss	2021	Sí	No menciona su cobertura
Australia/Pharmaceutical Benefits Advisory 2021 Committee	2021	No menciona su cobertura	Sí
Brasil/Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS	2019	No menciona su cobertura	Sí (con mutación BRCA)
Canadá/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	2019	No menciona su cobertura	Sí (con mutación BRCA)
Chile/Garantías Explícitas en Salud	2011	No menciona su cobertura	No menciona su cobertura
Colombia/Plan de Beneficios en Salud	2020	No menciona su cobertura	No menciona su cobertura
Estados Unidos/Centers for Medicare and Medicaid Services	2021	Sí	Sí
Francia/ Haute Autorité de Santé	2015 y 2019	Sí	Si (con mutación BRCA)
Reino Unido/ National Institute for Health and 2021 Care Excellence	2019 y 2020	Sí	Sí
Uruguay/Fondo Nacional de Recursos	2021	No menciona su cobertura	No menciona su cobertura

APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (cuatro) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes).
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

Se recibieron los aportes de la Mesa de pacientes de CONETEC sobre la pregunta PICO. La misma priorizó las variables de resultado: alivio del dolor, sobrevida y calidad de vida; y en cuanto a los EA: náuseas (paciente que estuvo internada por ese motivo) y cansancio. En base a dichos aportes se realizaron modificaciones a la PICO.

Se confeccionó el formulario de evaluación de tecnologías para organizaciones de pacientes el cual fue enviado a la LALCEC - Liga Argentina Contra el Cáncer, a Asociación Sostén y a Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico – ACIAPO. Se recibió de la Asociación Civil Sostén la respuesta al cuestionario para pacientes de dos individuos. Dentro de la descripción de la percepción de vivir con la enfermedad se destacan que, si bien en parte depende de diversos factores personales del individuo, tiene un gran impacto traumático a nivel emocional. Las esferas más afectadas fueron la ansiedad, dolor y la participación, seguido por la movilidad y un menor impacto en el autocuidado. Los desenlaces priorizados en base a su importancia fueron la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, seguido por los EA graves y el dolor, y por último la calidad de vida y otros efectos adversos como náuseas, vómitos y fatiga.

El formulario web de acceso abierto y directo fue completado por pacientes que no recibieron tratamiento con Olaparib. Una de ellas manifiesta que luego de la cirugía y la quimioterapia no ha presentado síntomas y lleva una vida normal. La otra vio afectada su calidad de vida, principalmente en las esferas del autocuidado y las actividades

habituales (trabajo, familia, vida social). Además, esta paciente expresa que siente mucho dolor e incomodidad.

Ambas desean que el tratamiento farmacológico detenga la progresión de la enfermedad y mejore los síntomas. Finalmente, integrantes de la mesa de pacientes estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas).
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica.
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto).

Se recibieron los aportes de la Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC) para el enfoque de la evaluación y la pregunta PICO. La AAOC propuso incluir niraparib como comparador, incluir pacientes platino-sensibles y pacientes con deficiencia de recombinación homóloga. En base a los aportes se generaron modificaciones en la PICO inicial, incluyendo las dos primeras indicaciones.

Se desarrolló el Formulario de evaluación de tecnologías para organizaciones de profesionales. El 12 de octubre se envió la consulta formal en la fase de **enfoque** de la evaluación del Olaparib en el tratamiento del Cáncer de Ovario a las siguientes entidades: Asociación Argentina de Oncología Clínica, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires – SOGIBA y la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia – FASGO. En cuanto a los factores de la patología que más afectan la calidad vida resaltaron diversas comorbilidades que pueden tener un gran impacto en la calidad de vida. A su vez, en los pacientes con mutación de BRCA el impacto que tiene esta información en la posibilidad de padecer una segunda neoplasia y la carga genética de estas mutaciones para sus descendencias. En cuanto los beneficios clínicos y la evidencia relacionada con el uso de olaparib compartieron opiniones en sintonía a la evidencia relevada. Finalmente, integrantes de AAOC estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

El Instituto Nacional del Cáncer colaboró con la definición de la pregunta de investigación y la priorización de desenlaces relevantes. Finalmente, integrantes del Instituto estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- C. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

Se pautó un encuentro para el viernes 22 de octubre con los productores de la tecnología donde aportaron datos de tasa de mercado de la tecnología. A su vez, se interactuó con la industria mediante diversos correos electrónicos para el intercambio de información de relevancia para la evaluación, entre la que se encontraban artículos sobre la tecnología y documentación generada por los productores sobre el mercado de cáncer de ovario en Argentina. Por otra parte, se interactuó con los productores de Niraparib quienes brindaron información sobre la tecnología y la tasa de mercado estimada por los mismos.

CONCLUSIONES

En pacientes con COE avanzado con respuesta completa o parcial tras una primera línea de quimioterapia en base a platino, evidencia de baja calidad sugiere que olaparib como terapia de mantenimiento podría tener un impacto mayor en la sobrevida global mientras que evidencia de alta calidad muestra que produce un beneficio mayor en la sobrevida libre de progresión, así como mayor cantidad de efectos adversos severos y graves.

Evidencia de alta calidad muestra que olaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con COE de alto grado, platino sensibles recaídas genera un impacto mayor en la sobrevida y la sobrevida libre de progresión con una mayor cantidad de efectos adversos severos y graves. Los beneficios clínicos parecen ser mayores en las pacientes con mutación BRCA 1/2. Evidencia de muy baja calidad proveniente de evidencia indirecta no permite concluir sobre los efectos de olaparib en comparación con niraparib.

No se hallaron evaluaciones económicas para nuestro país o Latinoamérica. Estudios realizados para Singapur y EEU mostraron que la tecnología es costo-efectiva tras la primera línea de tratamiento, pero no en el tratamiento de pacientes platino sensible recurrentes. Dos análisis de impacto presupuestario realizados en España y EEU sugieren que el impacto de la tecnología sería moderado.

El impacto presupuestario estimado fue alto para la implementación de olaparib como terapia de mantenimiento luego de la primera línea de quimioterapia al igual que en pacientes platino sensibles recaídas. Ambos escenarios mostraron un costo promedio al tercer año que supera el umbral de alto impacto utilizado en aproximadamente un 25%. El impacto presupuestario promedio de los tres años estimado para la población platino sensible, sólo tratando a la subpoblación BRCAm fue un 18% menor al umbral utilizado.

Guías de práctica clínica de Argentina, Estados Unidos y la Red Nacional Integral del Cáncer recomiendan el uso de olaparib como terapia de mantenimiento tanto en pacientes platino sensible recurrentes como tras una primera línea de tratamiento. De las políticas de cobertura relevadas Alemania, EEU, Francia y el Reino Unido cubren olaparib como terapia de mantenimiento luego de la primera línea de tratamiento, mientras que países como Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia y Uruguay no mencionan su cobertura. En el caso de pacientes platino sensible. Brasil, Canadá y Francia contemplan su cobertura en pacientes con mutación BRCA, mientras que EEU y Reino Unido consideran su cobertura sin discriminar el estado de la mutación.

PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor. Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 11 representantes para la tecnología en la población evaluada. Los resultados de la comparativa se muestran a continuación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	Olaparib en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), trompa de Falopio, o peritoneal primario, con respuesta parcial o completa a una primera línea de tratamiento quimioterápico a base de platino (carboplatin, cisplatin) en comparación a cuidado estándar	Olaparib en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino en comparación a cuidado estándar.	Olaparib en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino en comparación a niraparib.
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MODERADA	MODERADA	MUY BAJA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	MODERADO	MODERADO	INSIGNIFICANTE
MAGNITUD DEL RIESGO	GRANDE	GRANDE	PEQUEÑO
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO EXTENSO	GASTO MODERADO	GASTO EXTENSO/MODERADO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR	FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR	SIN DIFERENCIA INTERVENCIÓN VS COMP.
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	BAJA	BAJA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD	SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD	SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO	IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO	SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Certeza de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó la calidad evidencia global para olaparib en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado en comparación a cuidado estándar como MODERADA. Mientras que en comparación con niraparib se clasificó como MUY BAJA.

La evidencia incluida proviene de ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlado con olaparib en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado en comparación a cuidado estándar. Sin embargo, para concluir sobre la valoración global en la certeza de la evidencia en comparación a cuidado estándar se tomó en cuenta la amplitud del intervalo de confianza para el desenlace crítico evaluado, la sobrevida global. Para la comparación con niraparib se tomó en cuenta la certeza que aporta la evidencia indirecta.

Magnitud del beneficio y riesgo

Para la comparación de olaparib frente al cuidado estándar olaparib en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado, y en base a la clasificación propuesta por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania, la Mesa Técnica frente al cuidado estándar clasificó la magnitud del beneficio global como MODERADO y la magnitud del riesgo de MODERADO a GRANDE. Mientras que en comparación con niraparib como INSIGNIFICANTE para la magnitud del beneficio y como PEQUEÑO la magnitud del riesgo.

El cuerpo de la evidencia incluida reportó mejoras relevantes sobre la sobrevida global al largo plazo, siendo estos beneficios aún mayores para la sobrevida libre de progresión, en personas con cáncer de ovario epitelial de alto grado en recaída y sensible a platino (sobre todo en personas con mutación BRCA1/2). Mientras que con olaparib en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado con respuesta parcial o completa a una primera línea de tratamiento quimioterápico a base de platino, no se observó una mejora en la sobrevida global. Sin embargo, también demostró tener más eventos adversos serios y eventos que llevan a la discontinuación del tratamiento en comparación al cuidado estándar. La evidencia indirecta relevada no muestra diferencias importantes entre olaparib y niraparib para ninguno de los desenlaces estudiados.

Impacto económico

Para evaluar el impacto económico, en base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica clasificó la certeza de la evaluación económica de BAJA conllevando a un GASTO de MODERADO a EXTENSO la incorporación olaparib frente al cuidado estándar que FAVORECE PROBABLEMENTE AL COMPARADOR. Mientras que en comparación con niraparib se clasificó como GASTO de MODERADO a EXTENSO y SIN DIFERENCIAS ENTRE LA INTERVENCIÓN Y EL COMPARADOR.

Para la valoración de este dominio se tomaron en cuenta los precios de adquisición incluidos en este informe y el tamaño de la población objetivo dependiendo el subgrupo evaluado.

Impacto en la equidad

La Mesa Técnica, a partir de la evidencia evaluada y las percepciones de cada representante en función de las características de este atributo, concluyó que la incorporación de olaparib

en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado en comparación a cuidado estándar y niraparib como SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD.

Además de los beneficios mostrados en los desenlaces priorizados en la evidencia incluida, la mesa no encontró otros atributos que puedan favorecer este dominio para olaparib en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado en comparación a cuidado estándar y niraparib.

Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de la Naciones Unidas (ONU) en 2015, y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina, probablemente estas tecnologías colaboren con alcanzar dichas metas. Sin embargo, el impacto en la salud pública se clasificó como **PROBABLEMENTE NEGATIVO** teniendo en cuenta los beneficios clínicos sobre los desenlaces críticos priorizados y la costo oportunidad negativa.

MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función del número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final. Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la documentación aportada por el Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

RECOMENDACIÓN:

En adultos con cáncer de ovario para la indicación y estadio de la enfermedad evaluados, se puede optar por la observación o por dos tratamientos disponibles (olaparib y, recientemente, niraparib), según las recomendaciones relevadas. La evidencia incluida no nos permite concluir si existen diferencias para olaparib y niraparib en los desenlaces evaluados. También, para olaparib en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadio FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), trompa de Falopio, o peritoneal primario, con respuesta parcial o completa a una primera línea de tratamiento quimioterápico a base de platino no se observaron diferencias para la sobrevida global comparación a cuidado estándar. En cambio, para olaparib en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino en comparación a cuidado estándar, se observó una mayor sobrevida global, libre de progresión y calidad de vida en la población con mutación BRCA1/2.

La incorporación de la tecnología respecto al cuidado estándar no tendría impacto sobre la equidad y sería probablemente negativo para la salud pública según la matriz de CONETEC. También, al precio de venta al público y según las poblaciones objetivos estimadas en el modelo económico, la inclusión de olaparib impactaría en gastos de moderado a extensos

Implementar el uso de olaparib en adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado recaído sensible a platino y que están en respuesta luego del uso de quimioterapia basada en platino y que presenten una mutación deletérea en los genes BRCA1/2, al momento de la evaluación económica realizada para este informe, implicaría superar sensiblemente los umbrales de referencia considerados por la CONETEC:

- incrementaría 0,2 veces porcentuales el límite de aumento porcentual de gasto sanitario global (0,016% del PBI del 2020) del país disponible para incorporación de innovación tecnológica
- esto sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud (\$80.721,13) de 8.615 personas, o bien necesitando incorporar la misma cantidad de personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología.
- a nivel individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a dejar de cubrir el gasto anual de salud de 167 personas o requerir la incorporación de 167 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio.
- financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 2.064 haberes mínimos jubilatorios anuales (\$ 336.991,46).

En el marco actual, la CONETEC recomienda una COBERTURA CONDICIONAL para olaparib, sujeta a la aplicación conjunta de los siguientes términos:

- Adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado recaído sensible a platino y que están en respuesta luego del uso de quimioterapia basada en platino.
- Presenten una mutación deletérea en los genes BRCA1/2.
- Presenten un estado funcional aceptable clasificado según la escala ECOG como 0-1.
- Continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable con un máximo de administración de dos (2) años.
- Debe ser prescripto por un especialista en oncología en centros de referencia en la patología.
- Se debe garantizar una reducción del precio de VENTA AL PÚBLICO de al menos 31,5% respecto al utilizado en este informe para no ser considerado de alto impacto presupuestario.

REFERENCIAS

1. Birrer M, Fujiwara K. Medical treatment for relapsed epithelial ovarian, fallopian tubal, or peritoneal cancer: Platinum-resistant disease. *UpToDate*. Published online 2014:1-11.
2. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019;393(10177):1240-1253. doi:10.1016/S0140-6736(18)32552-2
3. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):353-357. doi:10.1016/J.YGYNO.2011.01.020
4. Bonadio R da CC, Fogace R, Miranda V, MDPE Diz. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1). doi:10.6061/CLINICS/2018/E450S
5. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16061. doi:10.1038/NRDP.2016.61
6. Chase DM, Wenzel L. Health-related quality of life in ovarian cancer patients and its impact on clinical management. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(4):421. doi:10.1586/ERP.11.41
7. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Estadísticas - Incidencia | Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
8. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Incidence, mortality and prevalence by cancer site, 5-years prevalence (all ages). Marzo de 2021.
9. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) | GBD Compare .
10. Thomas J Herzog, Deborah K Armstrong. First-line chemotherapy for advanced (stage III or IV) epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *UpToDate*.
11. Olaparib: Drug information - *UpToDate*.
12. Food and Drugs Administration (FDA). Food and Drugs Administration (FDA) | Lynparza® (olaparib). Published online 2020:1-43.
13. European Medicines Agency (EMA). Lynparza | Olaparib. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
14. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Olaparib (Lynparza®) | EX-2020-75421293-APN-DGA#ANMAT.
15. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. Población estimada al 1 de julio de cada año calendario por sexo. Años 2010-2040.
16. Odetto D, Cortez J, Saadi J, et al. Tratamiento de tumores malignos epiteliales de ovario en estadios avanzados. Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires.
17. Rubinstein A, Zerbino MC, Cejas C, López A. Making universal health care effective in

- Argentina: a blueprint for reform. *Heal Syst Reform*. 2018;4(3):203-213.
18. Clyna S.A. Buscador de precios de Medicamentos y Drogas - Kairos Web Argentina. Accessed November 29, 2020. <https://ar.kairosweb.com/>
 19. Grupo Alfa Beta. Precios de medicamentos. <https://www.alfabeta.net/precio/srv>
 20. Ministerio de Hacienda y Finanzas Públicas. Informes de cadenas de valor. Salud, farmacia y equipamiento médico. Ministerio de Hacienda y Finanzas Públicas, Secretaría de Política Económica y Planificación del Desarrollo; 2016.
 21. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>. 2018;379(26):2495-2505. doi:10.1056/NEJMoa1810858
 22. Friedlander M, Moore K, Colombo N, et al. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):632-642. doi:10.1016/S1470-2045(21)00098-X
 23. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105535>. 2012;366(15):1382-1392. doi:10.1056/NEJMoa1105535
 24. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852-861. doi:10.1016/S1470-2045(14)70228-1
 25. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer*. 2018;119(9):1075-1085. doi:10.1038/S41416-018-0271-Y
 26. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2016;115(11):1313-1320. doi:10.1038/BJC.2016.348
 27. Xu Y, Ding L, Tian Y, Bi M, Han N, Wang L. Comparative Efficacy and Safety of PARP Inhibitors as Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:573801. doi:10.3389/FONC.2020.573801
 28. Stemmer A, Shafran I, Stemmer SM, Tsoref D. Comparison of Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPis) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):1-12. doi:10.3390/CANCERS12103026
 29. Tan DSP, Chan JJ, Hettle R, Ghosh W, Viswambaram A, Yu CC. Cost-effectiveness of olaparib versus routine surveillance in the maintenance setting for patients with brca-mutated advanced ovarian cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy in Singapore. *J Gynecol Oncol*. 2021;32(2):1-14. doi:10.3802/jgo.2021.32.e27

30. Muston D, Hettle R, Monberg M, et al. Cost-effectiveness of olaparib as a maintenance treatment for women with newly diagnosed advanced ovarian cancer and BRCA1/2 mutations in the United States. *Gynecol Oncol.* 2020;159(2):491-497. doi:10.1016/j.ygyno.2020.08.013
31. Cheng LJ, Wong G, Chay WY, et al. Cost-effectiveness of olaparib maintenance therapy when used with and without restriction by BRCA1/2 mutation status for platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2021;21(3):441-448. doi:10.1080/14737167.2021.1890587
32. Zhong L, Tran AT, Tomasino T, Nugent E, Smith JA. Cost-effectiveness of niraparib and olaparib as maintenance therapy for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(12):1219-1228. doi:10.18553/jmcp.2018.24.12.1219
33. Guy H, Walder L, Fisher M. Cost-Effectiveness of Niraparib Versus Routine Surveillance, Olaparib and Rucaparib for the Maintenance Treatment of Patients with Ovarian Cancer in the United States. *Pharmacoeconomics.* 2019;37(3):391-405. doi:10.1007/s40273-018-0745-z
34. Wu L, Zhong L. Budget impact analysis of niraparib and olaparib for maintenance treatment of platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer in the US. *J Med Econ.* 2019;22(2):187-195. doi:10.1080/13696998.2018.1557199
35. Delgado-Ortega L, Rubió JG, Del Carmen Garcías De España M, Carcedo D, Puentes LC, De Alarcón CM. Economic impact of olaparib on maintenance treatment of patients with BRCA-mutation positive, platinum-sensitive relapsing high-grade serous epithelial ovarian cancer in Spain. *Farm Hosp.* 2018;42(3):95-102. doi:10.7399/fh.10904
36. Cardoso FC, Goncalves S, Mele PG, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations and clinical interpretation in 398 ovarian cancer patients: Comparison with breast cancer variants in a similar population. *Hum Genomics.* 2018;12(1). doi:10.1186/S40246-018-0171-5
37. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Terapias de Alto Costo en Cáncer de Ovario Avanzado. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/terapias-de-alto-costo-en-cancer-de-ovario-avanzado>
38. Bois A Du, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzin. *Cancer.* 2009;115(6):1234-1244. doi:10.1002/CNCR.24149
39. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy Technology appraisal guidance. Technology appraisal guidance Published: 28 August 2. Published online 2019.
40. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Olaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer Technology appraisal guidance. Technology appraisal guidance Published: 15 January 2020 www.nice.org.uk/guidance/ta620. Published online 2020.
41. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Eficacia y

- seguridad del uso de olaparib como terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, platino sensible y con mutación BRCA. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 00. Published online 2019.
42. Larrea N, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A CA. Olaparib en cáncer de ovario. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 542, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2017. Disponib. Published online 2017.
 43. Cayol F, Lastiri JM, Losco F. Recomendaciones actuales para el tratamiento oncológico. Asociación Argentina de Oncología Clínica. Published online 2020.
 44. Tew W, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(30):647-655. doi:10.1200/JCO.20.01924
 45. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer.
 46. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Resolución 465/2021 - Sistema Unico de Reintegro (SUR).
 47. Ministerio de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO).
 48. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Tratamientos con Medicamentos.
 49. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Plan de Beneficios en Salud. <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
 50. Ministério da Saúde C. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia maligna epitelial de ovário.
 51. Medicare Benefit Policy Manual | Payment for Medicare Part B Services Furnished by Certain IHS Hospitals and Clinics.
 52. Haute Autorité de Santé. LYNPARZA (olaparib).
 53. Haute Autorité de Santé (HAS). LYNPARZA (olaparib), inhibiteur de l'enzyme PARP.
 54. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report Olaparib (Lynparza) for Newly Diagnosed Ovarian Cancer 2019.
 55. Australian Government. Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) |. <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
 56. [A20-111] Olaparib (ovarian cancer; first-line maintenance in combination with bevacizumab) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V.