

Julio 2023

Olaparib en adyuvancia en cáncer de mama triple negativo

■ El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.¹

■ AUTORES

- Dra. Elena Lazo
- Dr. Federico Augustovski
- Dra. Verónica Alfie
- Dr. Lucas Perelli
- Lic. Stefany Fernández
- Dr. Agustín Ciapponi
- Dr. Ariel Bardach
- Dr. Sebastián García Martí
- Dra. Andrea Alcaraz
- Dr. Andrés Pichón-Riviere

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios

Para citar este informe: Lazo, E; Augustovski, F; Alfie, V; Perelli, L; Fernández, S; Ciapponi, A; Bardach, A; García Martí, S; Alcaraz, A; Pichon Riviere, A. **Olaparib en adyuvancia en cáncer de mama triple negativo**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 932, Buenos Aires, Argentina. Julio 2023. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar

Agradecimiento: Dra. Jesica Coelli - Esp. en Clínica Médica y Oncología - Servicio de Oncología del Hospital Luisa C. de Gandulfo, Sanatorio Juncal de Lomas de Zamora en la Provincia de Buenos Aires.

Olaparib versus cuidado usual en cáncer de mama triple negativo temprano, de alto riesgo de recurrencia, con mutaciones de línea germinal BRCA que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante

EVIDENCIA

- ☒ Alta
- ☐ Moderada
- ☐ Baja
- ☐ Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- ☐ Mayor
- ☒ Considerable
- ☐ Menor
- ☐ Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- ☐ Favorable
- ☒ Incierto
- ☐ No favorable



La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores.

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Conclusiones

Evidencia de alta calidad muestra que el olaparib versus cuidado usual en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo temprano de alto riesgo de recurrencia con mutaciones de línea germinal BRCA que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, produce un beneficio neto considerable porque produce un aumento de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. No se observaron diferencias relevantes en la calidad de vida, pero sí se evidenció un aumento en los efectos adversos. Es importante señalar que no se encontró ningún estudio que comparara el olaparib con la capecitabina.

Todas de las guías de práctica clínica relevadas, incluida la argentina, recomiendan olaparib para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo negativo para receptor HER2 (incluyendo el subtipo cáncer de mama triple negativo) con mutaciones de línea germinal BRCA que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

La mayoría de los financiadores en países de altos ingresos ofrecen cobertura para el uso de olaparib como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo temprano y alto riesgo de recurrencia que ya hayan recibido neoadyuvancia o adyuvancia. En el caso de los financiadores latinoamericanos, no se menciona o no se especifica la indicación o cobertura específica de este medicamento para dicho grupo de pacientes.

En lo que respecta a las evaluaciones económicas, un estudio que incluyó pacientes con cáncer de mama triple negativo en Estados Unidos mostró que el tratamiento adyuvante con olaparib resultó costo efectivo para mujeres con cáncer de mama en estadio temprano y mutación BRCA. No se encontró otra evidencia económica en el mundo ni en Argentina, por lo que la costo efectividad y el impacto presupuestario local de este tratamiento son inciertos.

Olaparib as Adjuvant Therapy for Triple-Negative Breast Cancer.

Conclusions

High-quality evidence shows that olaparib as adjuvant therapy for adult patients with early stage triple-negative breast cancer at high risk of recurrence with germline BRCA mutations, who received treatment with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, may yield a significant net benefit, when compared with standard of care, because it increases overall survival and progression-free survival. No significant differences were observed regarding quality of life, but there was an increase in adverse events. It is worth mentioning that no study comparing olaparib with capecitabine has been found.

All the clinical practice guidelines analyzed, including those from Argentina, recommend olaparib as adjuvant therapy for adult patients with early stage, HER2-receptor negative (including the triple-negative breast cancer subtype), high risk breast cancer with germline BRCA mutations who received treatment with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.

Most health funders from high-income countries cover olaparib as adjuvant therapy for patients with early stage triple-negative breast cancer and at high risk of recurrence who received neoadjuvant or adjuvant therapy. Latin-American health funders do not mention or specify the indication, or the specific coverage of this drug for this group of patients.

Regarding economic evaluations, one study which included patients with triple-negative breast cancer in the United States showed that adjuvant therapy with olaparib was cost-effective for women with early stage breast cancer and BRCA mutation. No other economic evidence was found for Argentina or the rest of the world; therefore its cost-effectiveness and local budget impact are uncertain.

To cite this document in English Lazo, E; Augustovski, F; Alfie, V; Perelli, L; Fernández, S; Ciapponi, A; Bardach, A; Garcia Marti, S; Alcaraz, A; Pichon Riviere, A.. **Olaparib as Adjuvant Therapy for Triple-Negative Breast Cancer**. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 932, Buenos Aires, Argentina. July 2023. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar

Acknowledgments: Dra. Jesica Coelli, Medical Clinic and Oncology Specialist - Oncology Department at Luisa C. de Gandulfo Hospital, Juncal de Lomas de Zamora Sanatorium in the Buenos Aires Province.

1. Contexto clínico

El cáncer de mama continúa siendo una carga significativa para la salud, con consecuencias importantes en términos de enfermedad y mortalidad a nivel mundial.² En la actualidad, ha superado al cáncer de pulmón como el tipo de cáncer más diagnosticado y ocupa el quinto lugar como causa de mortalidad relacionada con el cáncer. Se estima que en 2020 hubo alrededor de 2,3 millones de casos nuevos (11,7% de todos los cánceres) y 685.000 muertes debido a esta enfermedad.³ En los últimos años, la tasa de incidencia ha aumentado, estimándose que para el año 2040 aumentará en más del 40%, alcanzando aproximadamente tres millones de casos nuevos y un millón de muertes anuales.^{3,4} En Argentina, los datos de 2020 reflejan una incidencia en mujeres mayores de 15 años de 105,9 por 100.000 habitantes.⁵

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un subtipo agresivo que representa aproximadamente el 15-20% de todos los casos de cáncer de mama. Se caracteriza por la falta de expresión de los receptores de estrógeno, progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, su sigla del inglés human epidermal growth factor receptor 2). A diferencia del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, el CMTN se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres jóvenes premenopáusicas menores de 40 años.^{6,7}

La presencia de una mutación hereditaria en los genes BRCA también es un factor de riesgo importante. Alrededor del 75% de las pacientes con una mutación BRCA1 están predispuestas al CMTN.⁸ En contraste, aproximadamente el 5% de todos los casos de cáncer de mama están asociados con una mutación en BRCA.^{7,9} Dado este hallazgo, se recomienda que cualquier paciente con enfermedad triple negativa sea referida a un asesor genético para considerar la prueba de mutación en la línea germinal de BRCA. Además, se sugiere que cualquier paciente de 60 años o menos con CMTN se someta a la prueba de mutación en la línea germinal de BRCA.⁷ Hasta la fecha, las recomendaciones para la terapia sistémica en el cáncer de mama temprano han sido principalmente independientes del estado de las mutaciones en los genes BRCA1/2. Las pruebas genéticas se han utilizado principalmente para personalizar el manejo local y regional del cáncer, así como para implementar estrategias de detección y reducción de riesgos. Sin embargo, persisten incertidumbres en cuanto al manejo sistémico del cáncer de mama temprano asociado con mutaciones en BRCA.¹⁰

En la actualidad, el enfoque preferido para el CMTN en etapa temprana y de alto riesgo es el uso de pembrolizumab (inmunoterapia) en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante. Posteriormente, el pembrolizumab continúa como agente único en el tratamiento adyuvante después de la cirugía.¹¹ En ausencia de la inmunoterapia, se administra únicamente quimioterapia en ambas instancias. En pacientes con mutaciones de BRCA, una vez completada la totalidad de la terapia local, incluida la radioterapia, se recomienda ofrecer olaparib adyuvante en las siguientes situaciones: a) Si ya han recibido tratamiento adyuvante y tienen enfermedad positiva en los ganglios axilares o un tumor primario invasivo que mida al menos 2 cm en el análisis patológico; b) Si ya han recibido tratamiento con neoadyuvancia y aún presentan cáncer de mama invasivo residual en la mama o ganglios linfáticos

extirpados (es decir, sin respuesta patológica completa a la terapia neoadyuvante). Antes de la introducción de olaparib, para estos pacientes se utilizaba capecitabina en aquellos con enfermedad residual. En otros casos, se seguía una conducta expectante sin administrar tratamientos adicionales.¹⁰

Sin embargo, es importante destacar que, entre todos los medicamentos disponibles, el olaparib es el único que ha recibido aprobación específica para el tratamiento de pacientes con mutaciones de línea germinal en BRCA.¹² Debido a su relevancia en el manejo de pacientes con estas mutaciones, se postula el uso de olaparib como una opción terapéutica en adyuvancia para el cáncer de mama triple negativo.

2. Tecnología

El olaparib es un medicamento perteneciente a la clase de inhibidores la poli-adenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP). Se encuentra disponible en forma de comprimidos con dosis de 100 y 150 mg, y se comercializa bajo el nombre comercial Lynparza®.¹³

Este medicamento funciona bloqueando la capacidad de la PARP para reparar el ácido Desoxirribonucleico (ADN) dañado, lo que resulta en una acumulación de daño en las células cancerosas. En el caso de las mutaciones en BRCA, que ya presentan deficiencias en la reparación del ADN, la inhibición de PARP aumenta aún más la acumulación de daño y finalmente induce la muerte de las células cancerosas.^{10,13}

Actualmente, se encuentra aprobado en Argentina por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo, negativo para receptor HER2 (incluyendo el subtipo CMTN) con mutaciones de línea germinal BRCA que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.¹⁴

De igual forma, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicine Agency) aprueban olaparib para la misma indicación.^{12,15} Según las recomendaciones de la FDA, se sugiere una dosis de 300 mg de olaparib por vía oral, dos veces al día, durante un período de hasta un año.¹²

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de olaparib adyuvante para el tratamiento de CMTN de alto riesgo de recurrencia.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de

tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), Tripdatabase y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.	
Población	Adultos con cáncer de mama triple negativo en etapa temprana con alto riesgo de recurrencia* y mutación de BRCA en la línea germinal que han sido tratados con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante
Intervención	Olaparib (adyuvancia)
Comparador	Placebo Capecitabina
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, calidad de vida, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

*Aquellos que se sometieron inicialmente a cirugía y tienen un tamaño tumoral mayor a 2 cm o ganglios axilares afectados, así como a aquellos que recibieron quimioterapia neoadyuvante y aún tienen presencia de cáncer residual.

5. Resultados

Se incluyeron: un ECA, un estudio de métodos mixtos, una ETS, una EE, cuatro GPC y 13 políticas de cobertura.

5.1 Eficacia y seguridad

Hasta la fecha, no se han realizado estudios comparativos que evalúen directamente la eficacia del olaparib en adyuvancia en comparación con capecitabina en pacientes con CMTN en etapa temprana y alto riesgo de recurrencia con mutación de BRCA en la línea

germinal. El único estudio relevante que ha investigado el uso de olaparib en el entorno adyuvante es el estudio OlympiA, que lo compara con placebo.

Geyer y cols. publicaron en 2022 los resultados de sobrevida global de OlympiA, un ECA fase III, doble ciego, en el cual se randomizaron 1836 pacientes con cáncer de mama en estadios II-III, HER2-negativo y mutación de líneas germinales BRCA1/2 en una proporción de 1:1 para recibir olaparib adyuvante o placebo durante 1 año.¹⁶ Se requería que los pacientes hubieran completado el tratamiento local y recibido al menos seis ciclos de quimioterapia (neo)adyuvante. Es importante destacar que el manejo axilar para pacientes con enfermedad ganglionar positiva incluía disección axilar o radioterapia, de acuerdo con los algoritmos contemporáneos. Solo los pacientes de alto riesgo eran elegibles y los criterios de inclusión diferían según el entorno terapéutico y el subtipo tumoral. La población incluida era relativamente joven, con una mediana de edad de 42 años. La mayoría de los pacientes tenían una mutación BRCA1 (72,3% frente al 27,7% de mutaciones BRCA2) y CMTN (82% frente al 18% de receptores de estrógeno positivos). La proporción de pacientes tratados con medicación neoadyuvante y adyuvante fue equivalente en los dos grupos, y el 26,4% de los pacientes recibieron previamente platino. El primer paciente con cáncer de mama temprano receptor de estrógeno positivo fue inscrito un año después, de que los reguladores aceptaran la combinación de olaparib y terapia endocrina, lo que podría explicar parcialmente la mayor proporción de pacientes con CMTN y portadores de mutaciones BRCA1. El seguimiento tuvo una mediana de 3,5 años [rango intercuartílico (RIC) 2,5 a 4,5 años] en la población por intención a tratar, y 3,6 años (RIC 2,5 a 4,7 años) en la cohorte de CMTN. En el segundo análisis intermedio de la sobrevida global, se demostró una mejora significativa en el grupo tratado con olaparib en comparación con el grupo placebo [cociente de riesgos (OR, su sigla del inglés odds ratio) 0,68; intervalo de confianza (IC) 98,5%: 0,47 a 0,97; p: 0,009]. La sobrevida global a los cuatro años fue del 89,8% en el grupo de olaparib y del 86,4% en el grupo placebo (diferencia de 3,4%, IC 95%: -0,1% a 6,8%). La sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI) a los cuatro años para el grupo de olaparib versus grupo placebo fue del 82,7% frente al 75,4% (diferencia de 7,3%, IC 95% 3,0% a 11,5%), y la sobrevida libre de enfermedad distante (SLED) a los 4 años fue del 86,5% frente al 79,1% (diferencia de 7,4%, IC 95%: 3,6% a 11,3%), respectivamente.

Los análisis por subgrupos para la sobrevida global, SLEI y SLED demostraron beneficios en los principales subgrupos. De estos análisis, cabe destacar los resultados específicos para la subpoblación de cáncer de mama triple negativo. En este subgrupo, la sobrevida global a los cuatro años fue del 90,1% en el grupo de olaparib y del 86,3% en el grupo placebo (OR 0,64; IC 95%: 0,46 a 0,88). La SLEI a los cuatro años fue del 83,1% en el grupo de olaparib y del 75,2% en el grupo placebo (OR 0,62; IC 95%: 0,49 a 0,79); mientras que la SLED a los cuatro años fue del 87,3% en el grupo de olaparib y del 79,4% en el grupo placebo (OR 0,59; IC 95%: 0,45 a 0,77). En relación a los efectos adversos (EA) que requirieron la discontinuación permanente del medicamento del ensayo ocurrieron en 98 pacientes (10,8%) en el grupo de olaparib y 42 (4,6%) en el grupo de placebo. Los EA más frecuentes que llevaron a la interrupción de olaparib fueron náuseas (2,2%), anemia (1,8%), fatiga (1,6%) y neutropenia (1%). Los EA de cualquier grado se presentaron en 836 (91,8%) de los pacientes con olaparib y en 758 (83,8%) pacientes con placebo. Los EA de grado 3 o superior que ocurrieron en más del 1% de los pacientes fueron anemia (8,7%), neutropenia (4,9%), leucopenia (3,0%), fatiga (1,8%) y

linfopenia (1,3%), todos en el grupo de olaparib. Se registraron EA graves en 79 pacientes (8,7%) que recibieron olaparib y 78 (8,6%) que recibieron placebo. Los EA que llevaron a la muerte fueron paro cardíaco en un paciente que recibió olaparib y leucemia mieloide aguda y cáncer de ovario en un paciente que recibió placebo.

Ganz y cols. publicaron en 2022 el resumen de un estudio de métodos mixtos con los análisis de los resultados informados por el paciente (PRO, su sigla del inglés Patient-Reported Outcome) especificados en el protocolo completo del OlympiA.¹⁷ Este ECA también buscó recopilar datos PRO de todos los pacientes elegibles antes de la aleatorización, durante el tratamiento (6 y 12 meses), y después del tratamiento (18 y 24 meses) utilizando cuestionarios validados disponibles en múltiples idiomas. La fatiga, el punto final PRO principal, se midió con la Escala de Fatiga (FACIT-Fatigue, su sigla del inglés Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) en la que una diferencia clínicamente importante (DCI) es ≥ 3 puntos. Los puntos finales secundarios PRO incluyeron síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos, diarrea) y varios dominios de calidad de vida (QOL, su sigla del inglés Quality of Life) evaluados con el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer - Núcleo 30 (EORTC QLQ-C-30, su sigla del inglés European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30) con diferencias DCI: pequeñas 5-10 puntos, moderadas 10-20 puntos. De los 1,836 pacientes aleatorizados, 1,751 (quimioterapia neoadyuvante: 875 [olaparib: 440, placebo: 435], quimioterapia adyuvante: 876 [olaparib: 436, placebo: 440]) fueron incluidos en el subestudio PRO. Las puntuaciones de QOL y síntomas basales no diferían entre olaparib y placebo. La gravedad de la fatiga fue significativamente mayor en los pacientes tratados con olaparib que con placebo a los 6 meses (dif olaparib vs. placebo: quimioterapia neoadyuvante -1.3 [IC 95%: -2.4 a -0.2], $p=0.02$; quimioterapia neoadyuvante -1.3 [-2.3 a -0.2], $p=0.017$) y 12 meses (quimioterapia neoadyuvante -1.5 [-2.8 a -0.2] $p=0.025$; quimioterapia neoadyuvante -1.3 [-2.4 a -0.1] $p=0.027$); sin embargo, las diferencias no cumplieron el criterio preespecificado para DCI con la Escala de Fatiga FACIT. No hubo diferencias significativas en la gravedad de la fatiga a los 18 y 24 meses. La gravedad de los síntomas de náuseas y vómitos fue peor en los pacientes tratados con olaparib que con placebo, con pequeñas diferencias a los 6 meses (quimioterapia neoadyuvante: 6.0 [4.0, 8.0], $p<0.001$, quimioterapia adyuvante: 5.3 [3.4 a 7.2], $p<0.001$) y 12 meses (quimioterapia neoadyuvante: 6.3 [4.4 a 8.2], $p<0.001$, quimioterapia neoadyuvante: 4.5 [2.8 a 6.2], $p<0.001$), y ninguna diferencia a los 18 y 24 meses. En general, no hubo diferencias significativas entre olaparib y placebo en términos de otros síntomas y subescalas QOL con mejoras en la funcionalidad con el tiempo.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto de Calidad y Efectividad en el Cuidado de la Salud (IQWiG, su sigla del alemán, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) publicó un informe de ETS en 2022 sobre el uso de olaparib como monoterapia o en combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante en pacientes adultos con cáncer de mama en estadio temprano que presentan mutaciones germinales de BRCA y son HER2 negativos, con alto riesgo de recurrencia después de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.¹⁸ Según el informe, el olaparib demostró un beneficio adicional menor en comparación con los cuidados

usuales. Además, se estimó que el costo de este tratamiento es de 59.905,20 €.

5.3 Costos de la tecnología

El costo de olaparib de 100 y 150 mg (56 comprimidos) para la venta al público es de ARS 1,478,555.11 (pesos argentinos julio/2023), equivalentes a aproximadamente USD 5,629.58 (dólares estadounidenses mayo/2022). En cambio, el costo de la capecitabina 500 mg (120 comprimidos) es de ARS 211,523.15 (pesos argentinos julio/2023) equivalentes a aproximadamente USD 805.37 (dólares estadounidenses mayo/2022). Tasa de cambio: 262.64 pesos por dólar oficial, julio 2023).¹⁹

Zettler y cols. publicaron en 2022 una EE con el objetivo de evaluar la costo efectividad del olaparib adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano con mutación BRCA.²⁰ Utilizaron un modelo de análisis de decisiones para comparar los resultados del tratamiento con y sin un año de olaparib oral después de la finalización de la terapia sistémica en mujeres de 42 años con cáncer de mama en estadio temprano con mutación BRCA. La eficacia del olaparib se basó en el ensayo OlympiA, y otros parámetros del modelo se obtuvieron de la literatura. Calibraron el modelo para reflejar la SLED y la sobrevida global a 1, 2 y 3 años observadas en el ensayo OlympiA, y asumieron que el olaparib redujo el riesgo de recurrencia a distancia solo en los primeros 3 años. Se estimó que el olaparib costaba \$14.523 por mes. Los costos promedio de por vida se estimaron desde la perspectiva del sistema de atención médica en 2021 en dólares estadounidenses, y se estimaron las tasas de costo-efectividad incremental (ICER, su sigla del inglés incremental cost-effectiveness ratio) en dólares por año de vida ajustado por calidad (QALY, su sigla del inglés quality adjusted life year) ganado. Los costos, años de vida y QALY se descontaron anualmente en un 3%. Simulando el ensayo OlympiA, la SLED para el grupo de olaparib fue del 94.3% a los 12 meses, del 90% a los 24 meses y del 87.5% a los 36 meses, en comparación con placebo con una SLED del 90.2%, 83.9% y 80.4%, respectivamente. De manera similar, la sobrevida global para el grupo de olaparib fue del 98.1%, 94.8% y 92.0%, en comparación con el 96.9%, 92.3% y 88.3% con placebo a los 12, 24 y 36 meses, respectivamente. En el caso base, el olaparib adyuvante se asoció con un aumento de 1.21 años en la esperanza de vida y un aumento de 1.15 QALY a un costo incremental de \$131,167 en comparación con placebo. El ICER resultante fue de aproximadamente \$114,500/QALY ganado. Con un umbral de disposición a pagar de USD\$150,000/QALY, el olaparib fue costo efectivo a su precio actual. Los resultados fueron sensibles a suposiciones sobre la eficacia del olaparib y su impacto en la calidad de vida. El olaparib adyuvante es costo efectivo para mujeres con cáncer de mama en estadio temprano con mutación BRCA al precio actual de olaparib en Estados Unidos y con un umbral de disposición a pagar de \$150,000.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Los financiadores de salud pública latinoamericanos relevados, no hacen mención a la cobertura de olaparib para el tratamiento de CMTN en sus políticas. Sin embargo, en los países de altos ingresos, la situación es diferente. La mayoría de los financiadores ofrecen cobertura para el uso de olaparib como tratamiento adyuvante en pacientes con CMTN y alto riesgo de recurrencia que ya hayan recibido neoadyuvancia o adyuvancia.

En relación a las GPC, la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, su sigla del inglés National Comprehensive Cancer Network) en sus últimas recomendaciones de 2023, sugiere considerar el uso de olaparib en pacientes con mutaciones germinales en BRCA1/2 que presenten CMTN y cumplan alguno de los siguientes criterios: a) enfermedad tamaño del tumor primario mayor a 2 cm o presencia de ganglios linfáticos positivos después de la quimioterapia adyuvante; b) presencia de enfermedad residual después de la quimioterapia preoperatoria.²¹

La Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC) en sus últimas recomendaciones para el periodo 2022-2023, indica el uso de olaparib adyuvante en pacientes con tumores luminales HER2 negativo y mutación germinal en los genes BRCA1/2 con alto riesgo de recaída (≥ 4 ganglios comprometidos o persistencia de enfermedad residual post quimioterapia neoadyuvante y el puntaje CPS + EG ≥ 3). En pacientes con CMTN, con persistencia de enfermedad luego de realizar la quimioterapia neoadyuvante o en las que realizan adyuvancia por tumores de alto riesgo (ganglios comprometidos o tamaño mayor de 2 cm). El olaparib debe iniciarse después de completar la terapia local, incluyendo la radioterapia, que interactúa con la inhibición PARP.²²

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, su sigla del inglés American Society of Clinical Oncology) en su última actualización de la guía del cáncer de mama hereditario en 2021, establece recomendaciones específicas para los pacientes con CMTN. En el caso de aquellos que se sometieron a cirugía como primera opción de tratamiento, se recomienda ofrecer un año de tratamiento adyuvante con olaparib a aquellos pacientes con CMTN y un tamaño de tumor mayor a 2 cm, así como a aquellos que presenten afectación de los ganglios axilares. Por otro lado, para los pacientes que optaron por recibir quimioterapia neoadyuvante, se debe ofrecer un año de tratamiento adyuvante con olaparib a aquellos pacientes con CMTN que presenten cualquier evidencia residual de cáncer. Estas recomendaciones específicas se basan en la presencia de variantes patogénicas o probablemente patogénicas de los genes BRCA1/2 en la línea germinal, junto con el alto riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y negativo para el receptor HER2.²³

De igual forma, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés European Society for Medical Oncology) recomienda el olaparib adyuvante para el CMTN.²⁴

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

POLÍTICAS DE COBERTURA			
Financiador o Institución	País	Año	Olaparib adyuvante en CMTN
ARGENTINA			
Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SURGE) (#) ^{25,26}	Argentina	2002/2023	NM*/NM*
OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ²⁷	Brasil	2022	NM
Agência Nacional de Saúde Suplementar ²⁸	Brasil	2023	NM
Garantías Explícitas en Salud (#) ²⁹	Chile	2023	NM*
Plan de Beneficios en Salud PBS (#) ³⁰	Colombia	2023	NM*
Compendio Nacional de Insumos para la Salud (#) ³¹	México	2023	NM*
Fondo Nacional de Recursos (#) ³²	Uruguay	2023	NM*
OTROS PAÍSES			
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ³³	Alemania	2023	Sí
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ³⁴	Australia	2023	NM
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³⁵	Canadá	2023	Sí
Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁶	Francia	2023	Sí
Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁷	EE.UU.	2022	Sí
Aetna ³⁸	EE.UU.	2022	Sí
Anthem ³⁹	EE.UU.	2022	Sí
Cigna ⁴⁰	EE.UU.	2023	Sí
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁴¹	Reino Unido	2023	Sí
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA			
Red Nacional Integral de Cáncer ²¹	EE.UU.	2023	Sí
Asociación Argentina de Oncología Clínica ²²	Argentina	2022-2023	Sí
Sociedad Americana de Oncología Clínica ²³	EE.UU.	2021	Sí
Sociedad Europea de Oncología Médica ²⁴	Europa	2023	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Financiamiento

Esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés

Los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida

Este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública

Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: AstraZeneca, Tuteur, Asociación Argentina de Oncología Clínica -AAOC, Sociedad Argentina de Cancerología - SAC, Sociedad Platense de Cancerología, Asociación de Oncólogos Clínicos de Córdoba - AOCC, Instituto de Oncología A. Roffo, Sociedad Argentina de Mastología, Movimiento Ayuda Cáncer de Mama (MACMA). Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Olaparib en adyuvancia en cáncer de mama triple negativo

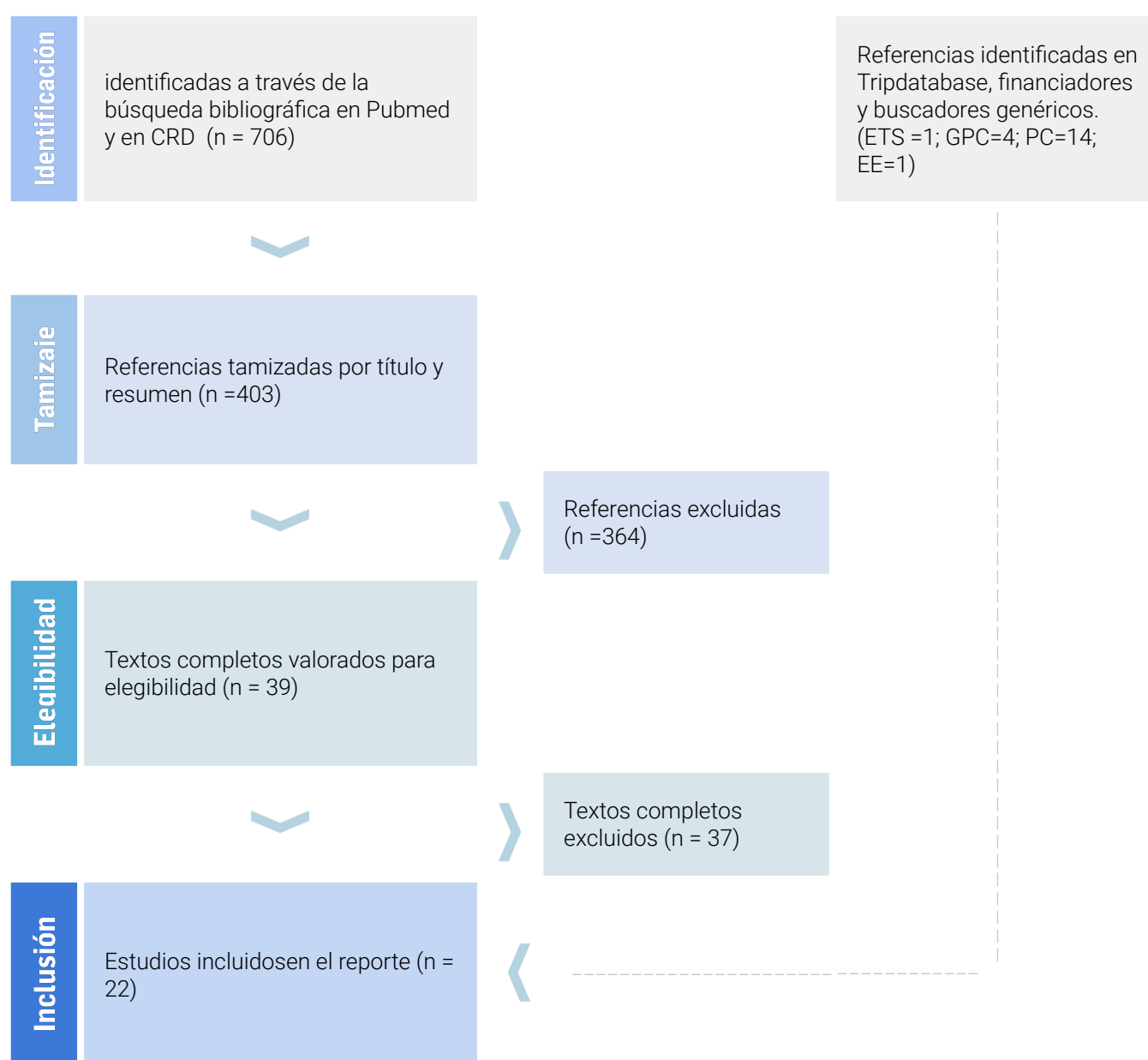
Fecha de realización: Julio del 2023 / ISSN 1668-2793

- Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>
- IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I: METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 11 de julio de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Olaparib[Supplementary Concept] OR Olaparib*[tiab] OR Lynparza[tiab] OR AZD2281[tiab]) AND (Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab] OR HER2[tiab] OR Triple-Negative[tiab])

Figura 1: ■ ■ ■ Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Eficacia y seguridad**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 3.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



En ocasiones los documentos pueden no estar acompañados de una recomendación. Esta situación es decisión del grupo de investigación, basándose en características de la tecnología, indicación y/o población destinataria

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta
La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.	
B) Beneficio neto	
Mayor	■ Sobrevida ($RR \leq 0,85$) ó ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida ($RR \leq 0,75$)
Considerable	■ Sobrevida ($RR > 0,85$ y $\leq 0,95$) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida ($RR > 0,75$ y $\leq 0,90$) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios ($RR \leq 0,80$)
Menor	■ Sobrevida ($RR > 0,95$ y < 1) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida ($RR > 0,90$ y < 1) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios ($RR > 0,80$ y $\leq 0,90$) ■ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	■ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención. La clasificación fue realizada por IECS en base a la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG <i>Methods Resources</i>. IQWiG <i>General Methods</i>. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.	

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario§ ó ■ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado¥, 2) la población afectada es pequeña£, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario§.
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ■ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

Anexo II: EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA

Olaparib en cáncer de mama triple negativo

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Para la terapia adyuvante del cáncer de mama triple negativo en etapa temprana de alto riesgo cuando se cumplen todos los siguientes criterios:

- Adulto ≥ 18 años de edad
- Tiene cáncer de mama positivo para mutación BRCA en línea germinal
- Tiene cáncer de mama negativo para el receptor HER2, de igual forma tienen que estar negativos los receptores hormonales.
- Ha recibido terapia neoadyuvante o adyuvante



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

La dosis recomendada de olaparib adyuvante es de 300 mg por vía oral, dos veces al día, con o sin alimentos, durante un período de hasta un año.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para recibir cobertura para olaparib, el paciente deberá contar con los resultados confirmados mediante pruebas de inmunohistoquímica y genéticas que demuestren la negatividad del receptor HER2 y la presencia de mutación BRCA, respectivamente. También se requerirá un diagnóstico basado en la valoración clínica, los resultados de exámenes imagenológicos y/o estudios anatomopatológicos, así como exámenes hematológicos completos. Estos requisitos aseguran que el tratamiento con olaparib se administre de manera adecuada y segura para el paciente.

Referencias

1. Bardach E, Patashnik EM. *A Practical Guide for Policy Analysis: The Eightfold Path to More Effective Problem Solving*. CQ Press; 2019.
https://play.google.com/store/books/details?id=Bip_DwAAQBAJ
2. Huang J, Chan PS, Lok V, et al. Global incidence and mortality of breast cancer: a trend analysis. *Aging* . 2021;13(4):5748-5803. doi:10.18632/aging.202502
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
4. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022;66:15-23. doi:10.1016/j.breast.2022.08.010
5. Cancer today. Accessed May 17, 2023.
https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=32&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=3&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1
6. Yao H, He G, Yan S, et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? *Oncotarget*. 2017;8(1):1913-1924. doi:10.18632/oncotarget.12284
7. Carey K Anders LAC. ER/PR negative, HER2-negative (triple-negative) breast cancer. UpToDate. Published January 18, 2023. Accessed July 16, 2023.
https://www.uptodate.com/contents/er-pr-negative-her2-negative-triple-negative-breast-cancer/print?search=olaparib%20c%C3%A1ncer%20de%20mama%20triple%20negative&source=search_result&selectedTitle=1~86&usage_type=default&display_rank=1
8. De Talhouet S, Peron J, Vuilleumier A, et al. Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Sci Rep*. 2020;10(1):7073. doi:10.1038/s41598-020-63759-1
9. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428-439. doi:10.1056/NEJMoa1913948
10. Morganti S, Bychkovsky BL, Poorvu PD, et al. Adjuvant Olaparib for Germline BRCA Carriers With HER2-Negative Early Breast Cancer: Evidence and Controversies. *Oncologist*. 2023;28(7):565-574. doi:10.1093/oncolo/oyad123
11. Center for Drug Evaluation, Research. FDA approves pembrolizumab for high-risk early-stage triple-negative breast cancer. U.S. Food and Drug Administration. Published August 11, 2021. Accessed July 31, 2023.
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer>
12. Center for Drug Evaluation, Research. FDA approves olaparib for adjuvant treatment of

- high-risk early breast cancer. U.S. Food and Drug Administration. Published March 11, 2022. Accessed July 23, 2023.
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-adjuvant-treatment-high-risk-early-breast-cancer>
13. Pop L, Suciú I, Ionescu O, Bacalbasa N, Ionescu P. The role of novel poly (ADP-ribose) inhibitors in the treatment of locally advanced and metastatic Her-2/neu negative breast cancer with inherited germline BRCA1/2 mutations. A review of the literature. *J Med Life*. 2021;14(1):17-20. doi:10.25122/jml-2020-0132
 14. ANMAT. Disposición: DI-2023-3434-APN-ANMAT#MS. Published online May 16, 2023.
 15. EMA. Lynparza. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed July 31, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
 16. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1250-1268. doi:10.1016/j.annonc.2022.09.159
 17. Ganz PA, Bandos H, Spanic T, et al. Abstract GS4-09: Quality of life results from OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)-adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER-2 negative early breast cancer. *Cancer Res*. 2022;82(4_Supplement):GS4-GS09. doi:10.1158/1538-7445.SABCS21-GS4-09
 18. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-, BRCA1/2-Mutation, vorbehandelt, hohes Rezidivrisiko, Adjuvant, Monotherapie oder Kombination mit endokriner Therapie). Accessed July 20, 2023. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/873/>
 19. Banco de la Nación Argentina. Accessed April 11, 2023. <https://www.bna.com.ar/>
 20. Zettler C, De Silva D, Blinder VS, Robson ME, Elkin EB. Cost effectiveness of adjuvant olaparib for BRCA-mutated, early-stage breast cancer. *J Clin Orthod*. 2022;40(16_suppl):6593-6593. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6593
 21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2023. Published online March 23, 2023. Accessed July 14, 2023.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf
 22. Guías AAOC - Recomendaciones actuales para el tratamiento oncológico 2022 – 2023. Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC). Accessed July 8, 2023.
<https://www.aaoc.org.ar/guias-aaoc/>
 23. Tung NM, Zakalik D, Somerfield MR, Hereditary Breast Cancer Guideline Expert Panel. Adjuvant PARP Inhibitors in Patients With High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(26):2959-2961. doi:10.1200/JCO.21.01532
 24. ESMO. ESMO-MCBS for Solid Tumours. Accessed July 31, 2023.
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-s>

https://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2021/Destination/Lynparza_1810-A_SGM_P2021a.html

39. Rx Prior Authorization. Accessed July 17, 2023.
<https://www.anthem.com/ms/pharmacyinformation/drugsalerts.html>
40. Cigna. Prior Authorization Oncology – Lynparza® (olaparib tablets). Published April 1, 2023.
https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/cnf/cnf_527_coveragepositioncriteria_oncology_lynparza_pa.pdf
41. Olaparib for adjuvant treatment of BRCA mutation-positive HER2-negative high-risk early breast cancer after chemotherapy | Guidance | NICE. Accessed July 10, 2023.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta886>