

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 30-2024

Diciembre, 2024

Olaparib como terapia de mantenimiento para mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previas, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento y ECOG 0-1.

**Red Nacional de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias -
RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD



Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Subdirectora II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional "Carlos Alberto Seguí Escobedo" (HNCASE) perteneciente a EsSalud.

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

Diana Fiorela Sanchez Velazco. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Stefanny Huamán Camacho. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud

Revisores

Naysha Yamilet Becerra Chauca. Obstetra, Maestra en Salud Pública y Salud Global. Metodóloga. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 Internacional. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Olaparib para mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previas, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento y ECOG 0-1.** Elaborado por Diana F. Sánchez-Velazco y Stefanny Huamán Camacho. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 30-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	6
MENSAJES CLAVE	8
RESUMEN EJECUTIVO	9
I INTRODUCCIÓN	16
I.1 Cuadro clínico.....	16
I.2 Tecnología sanitaria	17
I.3 Justificación de la evaluación.....	19
II OBJETIVOS	20
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC.....	20
III.1 Formulación de pregunta PICO	20
III.2 Graduación de los desenlaces.....	21
IV METODOLOGÍA	22
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	22
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	26
IV.3 Recursos necesarios (Costos)	27
IV.4 Costo-efectividad	29
IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.....	30
V RESULTADOS	31
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	31
V.2 NECESIDAD CLÍNICA.....	31
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)	32
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA.....	45
V.5 BALANCE DE EFECTOS	45
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN.....	48
V.7 EQUIDAD	48
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS).....	49
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	51
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS.....	51
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....	52
VIII CONCLUSIONES	53
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	55
X DECLARACIÓN DE INTERESES	56
XI FINANCIAMIENTO.....	56
XII REFERENCIAS.....	57
XIII ANEXOS	61

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
AVD	Años de Vida Vividos con Discapacidad
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
COE	Cáncer de Ovario Epitelial
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CONOSCE	Portal de Datos Abiertos del Observatorio Supervisor de las Contrataciones del Estado
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DALY	Disability Adjusted Life Years o Años de Vida Ajustados por Discapacidad
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ENGOT	European Network for Gynaecological Oncological Trial groups
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decisión / recommendation”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HNCASE	Hospital Nacional “Carlos Alberto Seguín Escobedo”
HRQoL	Health-related Quality of Life
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS	Instituto Nacional de Salud



IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Libre de Progresión
TEAEs	Treatment-Emergent Adverse Events
TRAEs	Treatment-Related Adverse Events
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria
YLD	Years of healthy Life lost due to Disability
YLL	Years of Life Lost due to premature mortality

MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del (CFT) del Hospital Nacional “Carlos Alberto Seguí Escobedo” mediante Oficio N.º091-GRAAR-ESSALUD-2024.
- El olaparib es un inhibidor de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP1, 2, y 3) humanas. En Perú, cuenta con registro sanitario vigente (EE07568), bajo el nombre de Lynparza®, aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** Mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1; **I:** olaparib como terapia de mantenimiento; **C:** Observación; **O:** Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.
- La evidencia para responder a la pregunta PICO se obtuvo de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 295 participantes. Los resultados del uso de olaparib en la sobrevida global, eventos adversos serios, eventos adversos de grado 3 y 4, y discontinuación por eventos adversos fueron inciertos debido a que la certeza de evidencia fue muy baja.
- El grupo de trabajo consideró que no existe una necesidad clínica, los efectos deseables se desconocen y los indeseables son grandes, por lo que el balance de los efectos deseables e indeseables se valoró como probablemente favorece al comparador. Adicionalmente, no es una tecnología innovadora, sus costos son extensos y se desconoce su impacto en la equidad, así como su costo-efectividad.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de olaparib como terapia de mantenimiento en mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con ECOG 0-1.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El cáncer de ovario, junto con el cáncer de trompas de falopio y el carcinoma peritoneal primario, se considera como un grupo de enfermedades relacionadas, por ende, su estadificación y tratamiento son similares de acuerdo con la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Este cáncer ocupa el octavo lugar en frecuencia entre mujeres y es la principal causa de mortalidad por tumores ginecológicos en Occidente. En 2022, a nivel mundial, se reportaron más de 324,603 nuevos casos y casi 207,000 muertes por cáncer de ovario, una incidencia de 6.7 y mortalidad de 4.0 por 100,000 habitantes.

En Perú, ocupa el tercer lugar en tumores ginecológicos, con una prevalencia con tendencia creciente. Por ejemplo, entre los asegurados del Seguro Social de Salud del Perú, la prevalencia aumentó de 26.59 a 57.39 por 100,000 habitantes entre 2019 y 2022.

A pesar de que la enfermedad recurrente sigue siendo incurable, los pacientes con alta sensibilidad al platino y que reciben cirugía citorreductora, muestran mejores tasas de supervivencia a cinco años. El intervalo libre de platino es crucial para predecir la supervivencia tras la recaída, siendo el factor más determinante en los modelos pronósticos. Asimismo, las mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2 estarían asociadas a una mejor respuesta a quimioterapia y a inhibidores de PARP, lo que llevaría a una mejor supervivencia, según diversos estudios.

Actualmente, investigaciones han conducido al desarrollo de los inhibidores PARP como olaparib para el tratamiento de pacientes con esta condición siendo una opción en las guías internacionales.

Tecnología sanitaria

El olaparib es un inhibidor selectivo de las poli(ADP-ribosa)polimerasas(PARP). En Perú, olaparib tiene registro sanitario vigente EE07568, bajo el nombre de Lynparza®, aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), para el tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA; tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente; y cáncer de mama metastásico

negativo a HER2 con mutación BRCA de línea germinal. Actualmente, olaparib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional “Carlos Alberto Segúin Escobedo” mediante Oficio N.º091-GRAAR-ESSALUD-2024, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de olaparib en mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de olaparib.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre olaparib considerando diez criterios: Carga de enfermedad, Necesidad Clínica, Efectos deseables, Efectos indeseables, Balance de efectos, Certeza de evidencia, Nivel de Innovación, Equidad, Recursos Necesarios y Costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos *Evidence to decisión* (EtD).

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se

revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, Cochrane Library, Scopus y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 19 de octubre de 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables, se tomó en cuenta la metodología IQWiG. Los umbrales según esta metodología permitieron diferenciar entre no efecto, y magnitudes de efecto pequeño, moderado y grande. Siempre que la evidencia tuviera como mínimo certeza baja según la metodología GRADE, se procedió a evaluar la magnitud de efecto.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de

PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “DALY”).

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron guías de práctica clínica (GPC) para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en el del PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 31 de octubre de 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia. Se plantearon dos variantes clínicas según presenten dos complicaciones comunes: obstrucción intestinal y ascitis abdominal.

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (EITS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 31 de octubre de 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la entidad solicitante, de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) Seguro Integral de Salud (SIS) y Seguro Social del Perú (ESSALUD). El equipo metodológico de INS/CETS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por el grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO fue la siguiente, **P:** Mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1. **I:** Olaparib como terapia de mantenimiento **C:** Observación; **O:** Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.

Necesidad clínica: Actualmente, la población de interés se mantiene en observación siguiendo lineamientos de guías internacionales. Por otro lado, Olaparib, que no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), también es recomendado como mantenimiento en las mismas guías. Por lo tanto, el grupo de trabajo votó, por mayoría simple, que este criterio se clasifica como “existe alternativa”.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de olaparib procede del ECA denominado SOLO2. Se encontró que los efectos en la mortalidad (efectos deseables) al brindar olaparib en lugar de observación son inciertos (certeza de la evidencia muy baja), lo que impide determinar la magnitud del efecto; HR: 0.74 [IC 95%: 0.54 a 1.00] (diferencia absoluta de riesgos de -11.0% [IC 95%: -21.8% a 0%]). La calidad de vida no fue evaluable. En cuanto a los efectos indeseables, los eventos adversos serios al brindar olaparib en lugar de mantener observación tienen una certeza de la evidencia alta y se pudo determinar la magnitud del efecto como grande; RR: 3.17 [IC 95%: 1.57 a 6.43] (diferencia absoluta de riesgos de +17.5% [IC 95 %: +4.6% a +43.9%]).

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los efectos deseables fueron catalogados como desconocidos, los indeseables como grandes y la certeza global de la

evidencia como muy baja, el grupo de trabajo, por mayoría simple se acordó que el balance de efectos probablemente favorecería al comparador.

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. Por lo tanto, se consideró a olaparib como una tecnología sanitaria no innovadora.

Equidad: No se encontraron estudios que evaluaran el impacto del uso de olaparib en la equidad en salud para la condición clínica en evaluación. Se conoce que olaparib se administra por vía oral, con un régimen de hasta por cuatro tabletas diarias y podría requerir un monitoreo más frecuente que si la paciente se mantuviera en observación. Esto implicaría visitas más contantes al centro de salud. Sin embargo, dado que no se halló evidencia sobre este criterio, el grupo de trabajo, por mayoría, consideró que el impacto sobre la equidad era desconocido.

Recursos necesarios (costos): Olaparib es considerado un producto farmacéutico de alto costo. Según el análisis de costos, su uso en lugar de placebo en mujeres adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia basada en platino y que se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG de 0-1, implica un incremento anual mínimo en los costos por paciente de 407,161.45 soles. Con base en esta información, el grupo de trabajo determinó que olaparib genera costos extensos.

Costo-efectividad: No se hallaron estudios de costo efectividad para añadir al debate.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, no se recomienda el uso de olaparib como terapia de mantenimiento (**recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Comentarios: Esta recomendación fue tomada por mayoría. Cuatro de los siete miembros del grupo de trabajo indicaron que no se recomienda la TS, basándose en que los beneficios son desconocidos, los daños son grandes y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, señalaron que los costos son elevados, que se trata de una tecnología no innovadora y que se desconoce su impacto en la equidad en salud. Por otro lado, tres miembros del grupo

votaron a favor de recomendar la TS, a pesar de la baja certeza de la evidencia y los efectos indeseables grandes.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	En las mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, el balance de los beneficios y daños de brindar olaparib en lugar de placebo fue probablemente a favor del comparador.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. La certeza general de la evidencia fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos fueron desenlaces finales son: Sobrevida global y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se hallaron estudios de costo-efectividad para la PICO de la ETS-EMC.

PALABRAS CLAVES: Olaparib, Cáncer de Ovario, Evaluación de la Tecnología Biomédica.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer de ovario, el cáncer de las trompas uterinas (o de Falopio) y el cáncer peritoneal primario se agrupan y se tratan como una única entidad clínica. Según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO por sus siglas en inglés), la estadificación y clasificación de estos cánceres se realizan de manera conjunta y el enfoque terapéutico para dichas neoplasias es similar (1,2).

El cáncer de ovario es la octava neoplasia ginecológica más frecuente, en países desarrollados como América del Norte, Europa y Australia, y siendo el subtipo histológico epitelial, el más letal, con tasas de incidencia y mortalidad de 5.7 y 3.6 por 100,000 habitantes en Latinoamérica y el Caribe (3–5). En Perú, al primer trimestre de 2024, se reportaron 106 casos, ocupando el tercer lugar entre los tumores ginecológicos más frecuentes. Según datos de EsSalud, se evidencia un incremento en la prevalencia de 26.59 a 57.9 por 100,000 habitantes entre 2019 y 2022 (6,7) . En contraste, el cáncer de trompas de falopio y el peritoneal primario son menos frecuentes, pero comparten características clínicas y patrones de diseminación con el carcinoma epitelial de ovario (8–10).

El cáncer de ovario epitelial se clasifica , según histopatología, en tumores de alto y bajo grado. Los tumores epiteliales de alto grado, como el carcinoma seroso, endometriode e indiferenciado, representan los tipos más agresivos al ser de crecimiento rápido. De ellos, el más común el de tipo seroso (11,12).

Los factores de riesgo del cáncer de ovario incluyen aspectos reproductivos, como la nuliparidad, que duplica el riesgo, mientras que el primer embarazo temprano, la menopausia precoz y el uso de anticonceptivos orales reducen su probabilidad. Sin embargo, estas asociaciones con el cáncer de trompas de falopio no está definida. (9).

La mediana de sobrevida del cáncer de ovario tratado es de 40-50 % a los 10 años, con tasas de sobrevida por estadio del 73-92 % en estadio I a menos del 6 % en estadio IV (13). Aunque la enfermedad recurrente es incurable, un 25.4 % de los pacientes sobrevive más de 5 años tras la recaída, en especial aquellos con alta sensibilidad al platino y sometidos a cirugía citorrreductora, que presentan una sobrevida global a 5 años del 32.4% y del 34.7% en cáncer de ovario de subtipo seroso y endometriode respectivamente (3,13,14).

El intervalo libre de platino, tiempo entre el fin de la quimioterapia inicial y la recaída, es uno de los factores más importantes en la sobrevida tras la recurrencia del cáncer de ovario, aportando cerca del 85 % de la información en modelos pronósticos (17).

Adicionalmente, diferentes estudios indican que las mutaciones germinales en los genes BRCA1 o BRCA2 estarían asociadas con una mayor sobrevida global y sobrevida libre de progresión, atribuida a su sensibilidad a la quimioterapia con platino y a los inhibidores de las enzimas poli(ADP-ribosa) polimerasas (PARP) (18–20).

Los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) reflejan la carga del cáncer de ovario. En 2019, se reportaron 5.36 millones de AVAD globales, con un aumento en regiones de bajos índices sociodemográficos, aunque las tasas estandarizadas por edad se mantuvieron estables desde 1990 (21). Desde 1990 al 2017, se reportó un incremento del 78% en los AVAD; sin embargo, las tasas estandarizadas por edad mostraron una tendencia decreciente, con un cambio porcentual anual estimado de -0.10% en la incidencia, -0.33% para las muertes y -0.38% para los DALYs (22). Estos datos reflejan un aumento absoluto en la carga de la enfermedad, aun cuando las tasas estandarizadas por edad sugieren una tendencia global de disminución.

En Perú, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú (CDC-Perú) reportó en 2019 un total de 11,827 AVISA para cáncer de ovario, de los cuales 10,891 fueron AVP y 935 AVD (23). En el 2021, se reportó 126.47 AVISA por 100,000 personas y 3.65 AVD por 100,000 personas (24).

En el manejo actual del cáncer de ovario recurrente y sensible a platino en mujeres con mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, se mantiene a las pacientes en observación tras una respuesta completa o parcial a la quimioterapia. Sin embargo, se recibió una solicitud para evaluar el uso de olaparib como terapia de mantenimiento, alternativa mencionada en guías internacionales para pacientes que no han recibido previamente inhibidores de PARP (25,26). Actualmente, el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) no dispone de ningún otro fármaco para los pacientes con esta condición.

I.2 Tecnología sanitaria

El olaparib es un inhibidor de las enzimas poli(ADP-ribosa) polimerasas PARP1, PARP2 y PARP3, las cuales desempeñan un rol en la reparación del daño en el ADN. Este

fármaco se une al dominio catalítico de dichas enzimas, bloqueando su actividad a concentraciones nanomolares bajas, lo que inhibe el proceso de PARilación, esencial para la reparación de rupturas en el ADN. Además de su efecto inhibitorio, el olaparib inhibe la actividad enzimática de PARP en el ADN, formando complejos tóxicos PARP-ADN que promueven un aumento de rupturas de doble hebra (DSBs). Estas rupturas, junto con la incapacidad de reparar adecuadamente el ADN, conducen a una acumulación de daño en las células cancerosas, impidiendo su crecimiento y provocando su muerte. Al interferir con estos mecanismos, el olaparib tiene una acción anticancerígena, dificultando la supervivencia de las células tumorales que dependen de la reparación del ADN para proliferar (27).

Según la *Food and Drug Administration* (FDA), con información actualizada al 2023, olaparib en su presentación de tabletas recubiertas está aprobado para el tratamiento de cáncer de ovario, páncreas, mama y próstata. Se utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial recurrente, trompa de falopio o peritoneal primario con mutaciones BRCA, que han mostrado una respuesta completa o parcial. También se emplea en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado, trompa de falopio o peritoneal primario, con mutaciones BRCA que han respondido de manera completa o parcial a la primera línea de quimioterapia basada en platino. Además, en combinación con bevacizumab, se utiliza en pacientes que han respondido a la primera línea de quimioterapia y que presentan una deficiencia en la recombinación homóloga (HRD), definida por la presencia de mutaciones BRCA o inestabilidad genómica (29).

Según la *European Medicines Agency* (EMA), con información actualizada al 2024, olaparib se presenta en comprimidos recubiertos y está indicado para diferentes tipos de cáncer como ovario, páncreas, próstata y endometrio. En el caso del cáncer de ovario, está indicado como monoterapia de mantenimiento en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de falopio o peritoneal primario en recaída, sensible a platino, que se encuentran en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino. También se utiliza en pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado con mutación BRCA1/2, de trompa de falopio o peritoneal, que han respondido (completa o parcialmente) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino, y en combinación con bevacizumab en este grupo si está asociado a deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) (30).

El olaparib o Lynparza® es un fármaco que cuenta con registro sanitario N°EE07568 vigente hasta el 2029 por parte de Dirección General de Medicamentos Insumos y

Drogas (DIGEMID) indicado para tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompa de falopio o peritoneal primario con mutación BRCA; mantenimiento de adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente, trompa de falopio o cáncer peritoneal primario, que presentan respuesta completa o parcial a la quimioterapia a base de platino; y está indicado en cáncer de mama metastásico negativo a HER2 con mutación BRCA de línea germinal (28).

Según la ficha técnica de DIGEMID, olaparib se brinda a 300 mg (2 tabletas recubiertas de 150 mg) por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, para una dosis diaria total de 600 mg y refiere continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (28).

La ficha técnica reporta como reacciones adversas neumonitis, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda. Y para controlarlas, sugiere interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. La ficha técnica no refiere ninguna contraindicación para su uso. Sin embargo, menciona la toxicidad embriofetal. En el caso de la lactancia, no hay suficiente evidencia (28).

Tabla 2. Costo anual por paciente de olaparib en el Perú para el cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento.

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Olaparib 150 mg Tabletas recubiertas	281.65	Fase de mantenimiento Olaparib 300mg cada 12 horas diaria.	1,440	405,576

*El precio fue obtenido del Portal de Datos Abiertos del Observatorio Supervisor de las Contrataciones del Estado (CONOSCE) con información actualizada al periodo 2024. Disponible en <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key>

**Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de olaparib aprobado por DIGEMID.

1.3 Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Hospital Nacional "Carlos Alberto Seguí Escobedo", perteneciente a EsSalud y ubicado en la provincia de Arequipa, Perú. Esta solicitud fue realizada mediante Oficio N.º091-GRAAR-ESSALUD-2024, en el marco del artículo 13,

numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA (31).

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de olaparib para mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previas, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, y ECOG 0-1.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de olaparib.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del Hospital Nacional “Carlos Alberto Seguí Escobedo” (HNCASE) se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del HNCASE

Población	Pacientes mujeres con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de falopio o peritoneal primario, en recaída platino-sensible, que han tenido una respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con mutación BRCA1 o BRCA2, confirmada por un test genético. ECOG 0-1.
Intervención	Olaparib 150 mg cada 12 horas vía oral
Comparador	No se cuenta con terapia alternativa.
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mayor supervivencia libre de progresión ▪ Mayor tasa de respuesta ▪ Mejor calidad de vida ▪ Retrasar la necesidad de líneas de quimioterapia

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre

el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición.

Se pudo contactar al paciente que motivó la solicitud de iniciales Y.E.R. para realizarle una entrevista vía telefónica; sin embargo, no brindó su consentimiento para participar de la entrevista con el fin de determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

La evidencia se presentó en una reunión técnica, que tuvo como objetivo ajustar la pregunta PICO, con la participación del médico especialista en oncología y el equipo metodológico de la CETS del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de la literatura y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible*, que han recibido dos o más líneas ⁺ de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial** a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1.
Intervención	Olaparib como terapia de mantenimiento [†]
Comparador	Observación [‡]
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos grado 3 y 4 • Descontinuación por eventos adversos

* Definido como recaída \geq 6 meses después de completar la quimioterapia basada en platino previa según NCCN v3.2024

+ Definiendo el número de líneas de quimioterapia basada en platino desde el diagnóstico de la enfermedad.

** Definido según el RECIST 1.1, la respuesta completa es cuando todas las lesiones han desaparecido o todas las lesiones han desaparecido y toda la enfermedad ganglionar es $<$ 10 mm cada una y la respuesta parcial es cuando hay una disminución en la suma de los diámetros de las lesiones diana \geq 30%.

† Según la ficha técnica EE07568: La dosis recomendada es de 300 mg (2 tabletas recubiertas de 150 mg) por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, para una dosis diaria total de 600 mg. Hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

‡ Según la NCCN v3.2024.

III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció la graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo GRADE (32). Este proceso se llevó a cabo a través de una reunión con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta

PICO. Así, mediante diálogo deliberativo, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada.

Para el caso de los potenciales desenlaces subrogados, se indicó que estos debían estar adecuadamente validados para ser considerados como tales, precisando además que los desenlaces intermedios no podían calificar como desenlaces críticos. Para esto último, se presentó la mejor evidencia disponible respecto a la validez de los desenlaces subrogados planteados en la solicitud inicial. Y, es importante mencionar que el desenlace de tasa de respuesta no se consideró para la gradación dado que la población de la pregunta PICO ya se encuentra con respuesta completa o parcial. **(Anexo 1a).**

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

Tabla 5. Gradación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos grado 3 y 4	Importante
Descontinuación por eventos adversos	Importante
Sobrevida libre de progresión	Importancia limitada

IV METODOLOGÍA

IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de olaparib en adultas con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, Scopus, *Cochrane Library* y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 19 de octubre de 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de

inserción de cada base de datos hasta el 19 de octubre de 2024. Asimismo, se realizó una búsqueda a través de la plataforma del clinicaltrials.gov el 23 de octubre de 2024 con los términos “Olaparib” y “Ovarian Cancer Recurrent”.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1b**.

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase III, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor de forma independiente y conducido en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección correspondiente a “efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)”.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso: *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-

2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (33) y *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (34). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Por motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (35) y fue revisada por una revisora metodológica. La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta, y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (36).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se

consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ...”</i>
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ...”</i>
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ...”</i>
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ...”</i>
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (37). Según esta metodología, la magnitud se evalúa si los resultados son estadísticamente significativos.

Además, se estableció que la magnitud de los efectos deseables e indeseables se evaluará únicamente si la certeza de la evidencia, medida por la metodología GRADE es, al menos baja. Cuando el nivel de certeza de evidencia es muy bajo, los desenlaces no son tomados en cuenta para la determinación de la magnitud debido a que los efectos son muy inciertos y se categoriza como magnitud no cuantificable.

Para los desenlaces numéricos reportados por los pacientes, se medirá la magnitud solo si, además de cumplir con los criterios mencionados anteriormente, el puntaje reportado proviene de un instrumento validado. También se realizará una búsqueda de estudios que informen al menos un umbral de relevancia clínica para dicho instrumento (**Anexo 1c**). Si se encuentra dicho umbral y es mayor al 15% del rango de la escala de medición, se usará como primer umbral (U1) para distinguir entre una magnitud trivial y pequeña. El segundo umbral (U2), entre pequeña y moderada, se calculará multiplicando U1 por 2.5; y el tercer umbral (U3), entre moderada y grande, se calculará multiplicando U1 por 4.

En caso de no encontrar umbrales de relevancia clínica y si los datos disponibles lo permiten, se transformará la diferencia de los puntajes finales entre los grupos de intervención y control reportados por el estudio en diferencias de medias estandarizadas (DME). Se utilizarán los umbrales descritos por la metodología IQWiG (37) para desenlaces numéricos que no son reportados por los pacientes.

IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 28 de octubre del 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron

información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación seguridad de olaparib en adultas con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSa e INEN y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSa e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el

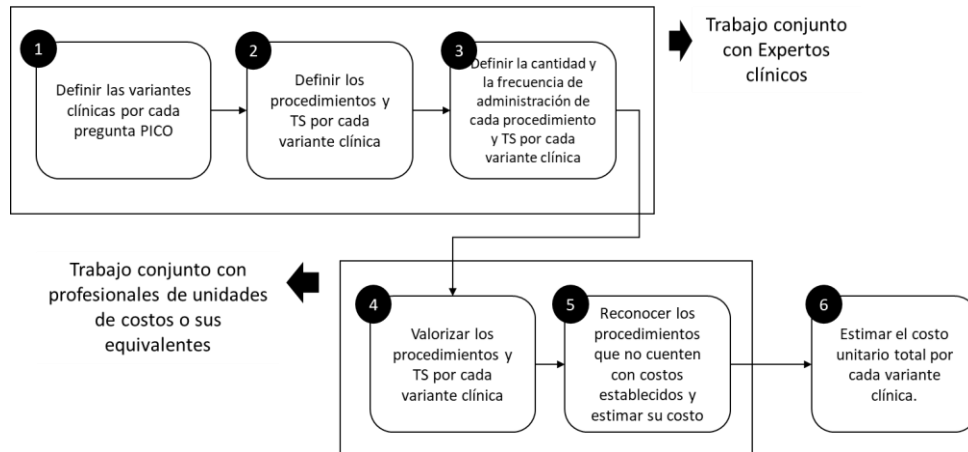
diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSa, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSa, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otro.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de olaparib en mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

Además, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias de ovario desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento.

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de olaparib para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 31 de octubre de 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad, con filtros para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1e**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD)(25), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para la evaluación de la necesidad clínica de seguridad de olaparib en adultas con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2024 (26), del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, versión 3) del 2024 (25), de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2020 (38) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2020 (39) con el objetivo de determinar si había alguna alternativa actualmente disponible en PNUME que era considerada opción de tratamiento para los pacientes con esta condición.

Para informar el impacto en la equidad en salud de olaparib, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias del ovario desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para

estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 31 de octubre de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1f**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Para determinar la necesidad clínica y emitir juicios para cada criterio de la ETS-EMC se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 21 de noviembre de 2024 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS, el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la IPRESS solicitante – Hospital Nacional "Carlos Alberto Seguí Escobedo" (HNCASE), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Integral de Salud (SIS) y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Social del Perú (ESSALUD).

Actualmente, en el sistema de salud peruano, la población de mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, se les mantiene en observación.

Las guías de práctica clínica del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, versión 3) del 2024 (25) la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2024 (26), la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2020 (38) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2020 (39) sobre la base de los resultados del ECA de fase III SOLO2 (NCT01874353) indican que el tratamiento de mantenimiento en pacientes mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que

han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento sea olaparib aunque no detallan la justificación de dichas recomendaciones. Adicionalmente la guía de la NCCN del 2024 (25) considera la observación como una alternativa en esta población.

En el Perú, el Documento técnico “Guía de Práctica Clínica para el Cáncer de Ovario” realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas está desactualizado dado que fue publicado en el 2013 y no tiene mención sobre el tratamiento durante el periodo después de la recaída, por lo que no incluye la terapia de mantenimiento entre sus opciones (40). De igual manera, la guía de EsSalud sobre el cáncer de ovario no lo detalla (41).

En base a la información debatida, se llevó a cabo una ronda de votación. Cinco de los siete miembros del grupo de trabajo concluyeron que existe una alternativa (la observación) para esta población, que se encuentra en respuesta completa o parcial, y que, además, está mencionada en la guía NCCN v3. 2024, lo que indica que la necesidad clínica está cubierta. Sin embargo, el representante de RON y el de la IPRESS solicitante discreparon, argumentando que no existe una alternativa terapéutica adecuada y que hay una necesidad clínica farmacológica específica para esta condición. Fundamentaron su posición en que los pacientes de la PICO con mutación BRCA tendrían mayor riesgo de recaída y mortalidad, aunque no se presentaron datos al respecto. Según su opinión, considerar la observación como alternativa significaría estar a la espera de la progresión de la enfermedad, sin ofrecer un tratamiento alternativo que evite dicha progresión. Finalmente, por mayoría simple, se determinó que "existe alternativa".

V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 1,587 artículos procedentes de 5 bases de datos y 56 estudios identificados de la plataforma del clinicaltrials.gov, de los cuales 9 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 9 artículos, 4 de ellos fueron incluidos como cuerpo de evidencia (3 artículos y 1 reporte actualizado del clinicaltrials.gov) por brindar información que permite responder a la pregunta PICO de interés. Los artículos y el reporte del clinicaltrials.gov corresponden a los resultados de un solo ECA fase 3 denominado SOLO2. El diagrama de flujo de selección de los estudios y las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se disponen en el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

SOLO2/ENGOT Ov-21

SOLO2 (ENGOT Ov-21, NCT01874353) es un ECA de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico que se desarrolló en 123 centros en 16 países (Alemania, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, China, España, Estados Unidos, Federación de Rusia, Francia, Israel, Italia, Japón, Reino Unido, República de, Países Bajos y Polonia), cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de olaparib como terapia de mantenimiento en comparación con la observación para mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1. Este estudio está registrado en el ClinicalTrials.gov (42).

El periodo de reclutamiento de los pacientes inició el 3 de septiembre de 2013 hasta el 21 de noviembre de 2014. Un total de 295 pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente a olaparib o placebo.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 2 a 1 al grupo de olaparib o al grupo de placebo. La asignación del tratamiento a los pacientes se realizó mediante un esquema de aleatorización cargado en la base de datos del sistema de respuesta interactiva de voz o web (IVRS/IWRS). Este esquema de aleatorización fue generado por el software GRand (*AZ Global Randomisation system*), que utilizó un procedimiento estándar para crear números aleatorios. Se empleó una aleatorización en bloques, lo que permitió que todos los centros utilicen la misma lista de asignación para minimizar posibles desequilibrios en el número de pacientes asignados a cada grupo de tratamiento. Los pacientes y los investigadores estuvieron cegados a la asignación del tratamiento debido a que fue un ECA doble ciego con enmascaramiento cuádruple (participante, proveedor de atención, investigador y evaluador de resultados).

El grupo de intervención recibió olaparib (600 mg), los cuales se administraron dos tabletas de 150 mg por vía oral dos veces al día. El grupo control recibió tabletas de placebo idénticas y en el mismo envase para igualar la intervención, con una dosis de dos veces al día por vía oral. Este tratamiento se brindó hasta la progresión radiológica objetiva de la enfermedad según RECIST según lo evaluado por el investigador o hasta que se cumplieron otros criterios de interrupción. Además, el estudio refirió que se

permitió la reducción de la dosis a 250 mg y, posteriormente, a 200 mg tras la confirmación de la toxicidad.

Para ser incluidas en el ECA SOLO2, las pacientes cumplieron con varios criterios. Estas debieron ser mujeres mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer de ovario seroso de alto grado recidivante (incluyendo cáncer primario de peritoneo y/o trompas de falopio) o bien cáncer endometriode de alto grado. Asimismo, debieron contar con una mutación documentada en los genes BRCA1 o BRCA2, la cual se preveía deletérea o se sospechaba que podría serlo, ya que se sabe o se predice que estas mutaciones pueden ser perjudiciales o causar pérdida de función. Adicionalmente, las pacientes debieron haber recibido al menos dos líneas previas de tratamiento con agentes a base de platino antes de su aleatorización en el estudio. Para el último ciclo de quimioterapia inmediatamente antes de la aleatorización en el estudio, los pacientes debieron estar, en opinión del investigador, en respuesta (respuesta radiológica parcial o completa) o podían no tener evidencia de enfermedad si se realizó una cirugía citorrreductora óptima antes de la quimioterapia, y no debían tener evidencia de un aumento de CA-125 después de completar este ciclo de quimioterapia. Además, el paciente debía haber recibido un régimen de quimioterapia a base de platino (p. ej., carboplatino o cisplatino) y haber recibido al menos 4 ciclos de tratamiento. Era importante que los pacientes hayan sido aleatorizados dentro de las 8 semanas posteriores a su última dosis de quimioterapia. Finalmente, se permitió haber recibido tratamiento previo de mantenimiento al final del penúltimo régimen de platino, incluido el bevacizumab, pero no debían haberlo recibido en el último régimen previo a la aleatorización.

Se excluyeron a los que han participado en la organización del estudio (esto incluye tanto al personal de AstraZeneca como al del sitio de estudio); presentan mutaciones BRCA1/2 sin riesgo significativo; han tenido drenaje de ascitis recientemente durante los últimos dos ciclos de su última quimioterapia antes de la inclusión; han participado en otro estudio clínico recientemente; o si han recibido tratamiento previo con inhibidores de PARP o tienen hipersensibilidad a olaparib. También se excluyeron aquellos con otras malignidades en los últimos cinco años (excepto ciertos cánceres tratados sin recaída), alteraciones cardíacas significativas (ECG en reposo con QTc > 470 ms en dos o más momentos en un periodo de 24 horas o tener antecedentes familiares de síndrome de QT largo), toxicidades persistentes graves por tratamientos previos (mayores al grado, 2 según CTCAE derivadas de tratamientos previos, exceptuando alopecia), síndrome mielodisplásico o metástasis cerebrales no controladas. Además, se excluyeron pacientes que hubieran tenido cirugías mayores

en las últimas dos semanas, presentado enfermedades graves no controladas, dificultades para absorber medicación oral, estuvieran inmunocomprometidos o en periodo de lactancia.

El desenlace primario fue la sobrevida libre de progresión definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica objetiva o muerte, utilizando la herramienta RECIST modificada versión 1.1. Los desenlaces secundarios fueron la sobrevida global, el tiempo hasta la primera progresión según RECIST o CA-125 o muerte, el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión, el tiempo hasta la primera terapia posterior o muerte, el tiempo hasta la segunda terapia posterior o muerte, el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento o la muerte del estudio, la mejor respuesta general de RECIST, seguridad y tolerabilidad.

Los desenlaces exploratorios incluyeron varios objetivos. En primer lugar, se buscó determinar la frecuencia y describir la naturaleza de las mutaciones BRCA en muestras tumorales, comparándolas con el estado de mutación BRCA germinal. Asimismo, se exploró el impacto del tratamiento y el estado de la enfermedad en las utilidades en salud, evaluado mediante el instrumento EuroQoL de cinco dimensiones y cinco niveles (EQ-5D-5L), así como el uso de recursos sanitarios. Por otro lado, se evaluaron los efectos de la monoterapia de mantenimiento con olaparib para calidad de vida relacionada a la salud (HRQoL) a través de los dominios individuales del índice de desenlaces del ensayo clínico (TOI, por sus siglas en inglés) de la herramienta *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian* (FACT-O). Además, se exploró la eficacia de olaparib ajustando la sobrevida global (SG) según el impacto de la transición espontánea a inhibidores de PARP u otros agentes potencialmente activos en investigación. También se buscó identificar mecanismos de resistencia a olaparib mediante el análisis de muestras tumorales y sanguíneas, incluidas muestras tumorales archivadas, biopsias tumorales y muestras de sangre, tanto al inicio como al momento de la progresión.

Considerando los desenlaces priorizados para la pregunta PICO, se seleccionó la evidencia para sobrevida global, eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 y 4, y discontinuación del tratamiento por eventos adversos. No se consideró lo presentado en calidad de vida. Esto debido a que el estudio no brindó los resultados promedios con sus desviaciones estándares de la puntuación de calidad de vida (TOI) al final del seguimiento a los 12 meses de ningún grupo de estudio y, por ende, no se puede evaluar la certeza de esa evidencia.

La sobrevida global se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de muerte. Los eventos adversos (serios y de grado 3 y 4) se monitorearon durante todo el ECA y se clasificaron de acuerdo con los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE versión 4.0). Esto se informó desde la primera dosis hasta 30 días después de la última dosis del tratamiento.

Los análisis de eficacia se realizaron por intención a tratar, es decir, todos los pacientes que fueron aleatorizados. Por otro lado, los análisis de seguridad incluyeron a quienes hayan recibido al menos una dosis de tratamiento.

Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Características de los estudios incluidos.

	ESTUDIO SOLO2/ENGOT Ov-21
Registro	NCT01874353
Diseño / fase	Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase III
Lugar / periodo de enrolamiento	Multicéntrico (123 centros en 16 países: Alemania, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, China, España, Estados Unidos, Federación de Rusia, Francia, Israel, Italia, Japón, Reino Unido, República de, Países Bajos y Polonia) Enrolamiento → desde 3 septiembre de 2013 hasta 21 de noviembre de 2014 se inscribieron 295.
Participantes	<p>Total de pacientes aleatorizados: n=295</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los pacientes debían tener ≥ 18 años. ▪ Pacientes femeninas con diagnóstico histológico de cáncer de ovario seroso de alto grado recidivante (incluyendo cáncer primario de peritoneo y/o de trompas de falopio) o cáncer de endometrioides de alto grado. ▪ Mutación documentada en BRCA1 o BRCA2 que se predice que es deletérea o se sospecha que es deletérea (se sabe o se predice que es perjudicial o que conduce a la pérdida de la función). ▪ Pacientes que hayan recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento con platino antes de la aleatorización. <p>Para el penúltimo ciclo de quimioterapia antes de la inscripción en el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paciente definido como sensible al platino después de este tratamiento; definida como la progresión de la enfermedad más de 6 meses después de completar la última dosis de quimioterapia con platino. <p>Para el último ciclo de quimioterapia inmediatamente antes de la aleatorización en el estudio:</p>

ESTUDIO SOLO2/ENGOT Ov-21	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los pacientes debían estar, en opinión del investigador, en respuesta (respuesta radiológica parcial o completa), o pueden no tener evidencia de enfermedad (si se realizó una cirugía citoreductora óptima antes de la quimioterapia), y no deben tener evidencia de un aumento de CA-125, después de completar este ciclo de quimioterapia ▪ El paciente debió haber recibido un régimen de quimioterapia a base de platino (p. ej. carboplatino o cisplatino) y han recibido al menos 4 ciclos de tratamiento ▪ Los pacientes debieron ser aleatorizados dentro de las 8 semanas posteriores a su última dosis de quimioterapia ▪ Se permite el tratamiento de mantenimiento al final del penúltimo régimen de platino, incluido el bevacizumab. <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mutaciones BRCA que no se consideran perjudiciales, como: "variante de significado clínico incierto", "variante de significado desconocido", "variante que favorece el polimorfismo", "polimorfismo benigno, entre otras. ▪ Pacientes que hayan recibido drenaje de ascitis durante los dos últimos ciclos de su quimioterapia previa. ▪ Cualquier tratamiento previo con un inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), incluyendo olaparib, antes de su inclusión en el estudio. ▪ Metástasis en el sistema nervioso central o enfermedad autoinmune y uso de glucocorticoides o inmunosupresores. ▪ Tratamiento sistémico previo con VEGF o terapia dirigida al receptor de VEGF (incluidos, sunitinib, pazopanib, axitinib, tivozanib y bevacizumab) ▪ Tratamiento previo con un anticuerpo anti-muerte programada (PD)-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o antiantígeno de linfocitos T citotóxico 4 (CTLA-4), o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a la coestimulación de las células T o a las vías de los puntos de control. <p><u>Grupo olaparib n=196:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad: 56 [51-63] años • ECOG: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 162/196 (82.7%) ▪ 1: 32/196 (16.3%) ▪ Datos faltantes: 2/196 (1%) • Localización de tumor primario: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ovario: 164/196 (83.7%) ▪ Trompa de falopio o peritoneal primario: 31/196 (15.8%) ▪ Datos faltantes: 1/196 (0.5%) • Presencia de mutación BRCA: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1: 132/196 (67%) ▪ 2: 58/196 (30%) ▪ Datos faltantes: 6/196 (3%) • Régimen platino previo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2: 110/196 (56%) ▪ 3: 60/196 (31%) ▪ 4: 18/196 (9%) ▪ ≥5: 7/196 (4%) • Respuesta a la terapia de platino: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Completa: 91/196 (46%) ▪ Parcial: 105/196 (54%) <p><u>Grupo comparador con placebo n=99:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad: 56 [49-63] años

ESTUDIO SOLO2/ENGOT Ov-21	
	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 77/99 (77.8%) ▪ 1: 22/99 (22.2%) • Localización de tumor primario: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ovario: 86/99 (86.9%) ▪ Trompa de falopio o peritoneal primario: 13/99 (13.1%) • Presencia de mutación BRCA: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1: 61/99 (62%) ▪ 2: 35/99 (35%) ▪ Datos faltantes: 3/99 (3%) • Régimen platino previo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2: 62/99 (63%) ▪ 3: 20/99 (20%) ▪ 4: 12/99 (12%) ▪ ≥5: 5/99 (5%) • Respuesta a la terapia de platino: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Completa: 47/99 (47%) ▪ Parcial: 52/99 (53%)
Intervención	Olaparib de 300 mg en tabletas tomados por vía oral dos veces al día hasta la progresión radiológica objetiva de la enfermedad según RECIST según lo evaluado por el investigador (o siempre que, en opinión del investigador, se beneficien del tratamiento y no cumplan con ningún otro criterio de interrupción). Se permitió la reducción de la dosis a 250 mg y, posteriormente, a 200 mg tras la confirmación de la toxicidad.
Comparador	Placebo en tabletas dos veces al día vía oral
Desenlaces reportados (seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global (75 meses) • Calidad de vida (12 meses) • Eventos adversos serios (30 días posteriores al final del tratamiento) • Eventos adversos grado 3 y 4 (30 días posteriores al final del tratamiento) • Descontinuación por eventos adversos (30 días posteriores al final del tratamiento)
Financiamiento	AstraZeneca

Abreviaturas empleadas: **ECA:** ensayo controlado aleatorizado; **VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.

El ECA SOLO2/ENGOT Ov-21 realizó su análisis para el desenlace de sobrevida libre de progresión en septiembre del 2016 y para sobrevida global en febrero 2020.

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

La calidad metodológica se evaluó mediante los criterios de GRADE y la evaluación de riesgo de sesgo del ECA se realizó por cada desenlace siguiendo la herramienta *Risk of Bias* de Cochrane.

En relación con la sobrevida global, se consideró la evidencia de la evaluación más reciente del ECA SOLO2 de Poveda et al., 2021 (43), en la cual la certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo debido a que

presentaba sesgo de realización y otros sesgos como reporte de los datos poco claros y análisis secuencial no detallado. Además, se disminuyó dos niveles por imprecisión.

En cuanto al riesgo de sesgo, el ECA fue un estudio de fase III, doble ciego, controlado con placebo y con enmascaramiento cuádruple, sin embargo, existe un posible riesgo de sesgo de realización. Según el protocolo, aunque no se debía abrir el ciego de forma rutinaria antes del análisis final, los investigadores podían solicitarlo si era necesario para definir la terapia más adecuada posterior a la discontinuación. Además, se debe considerar que, si bien los pacientes del grupo comparador del estudio inician con “placebo”, aquellos que presentan progresión de la enfermedad pueden recibir tratamientos adicionales, según el criterio de los investigadores del estudio. Esto implica que una proporción de pacientes del grupo con placebo podría haber recibido también quimioterapia basada en platino u otras alternativas de tratamiento inductivo, incluido otros inhibidores PARP, después de haber discontinuado el tratamiento. Esta posible apertura del ciego podría llevar a diferencias en los comportamientos e intervenciones no protocolizadas entre los grupos de estudio, afectando la comparación de olaparib versus placebo.

Además, el ECA presenta limitaciones en su enfoque del análisis secuencial, ya que no se realizaron ajustes adecuados para los análisis intermedios llevados a cabo en relación con la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión (SLP2). Asimismo, no se justifica la elección de los puntos de corte para los valores P, que determinan la progresión de un análisis al siguiente, lo cual puede influir en la interpretación del desenlace. Es importante destacar que la supervivencia global fue el tercer objetivo evaluado, después de la supervivencia libre de progresión 1 (SLP1) y la supervivencia libre de progresión 2 (SLP2), a pesar de que se recomienda priorizar desenlaces clínicamente relevantes, como la mortalidad, sobre los subrogados. Al requerir que SLP1 sea significativo para avanzar con los análisis posteriores, existe el riesgo de pasar por alto datos relevantes si no es significativo, y un beneficio en SLP1 podría predisponer a interpretar favorablemente los desenlaces siguientes, aun cuando la evidencia sea limitada. Asimismo, no se especifica en el protocolo el número exacto de eventos requeridos para alcanzar un poder estadístico adecuado, ni se justifica la elección de un umbral de madurez final del 60% para el análisis final. A esto se suma que el estudio y los autores fueron financiados por AstraZeneca y, en el protocolo, se menciona que el financiador estuvo involucrado en el análisis de los datos, lo cual podría generar un potencial conflicto de intereses en la interpretación de los resultados. En cuanto a la imprecisión, se disminuyeron dos niveles de certeza de

evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza cruzó dos umbrales en 0.85 y 0.95, preestablecidos por IQWiQ.

Para el desenlace de calidad de vida, la certeza de la evidencia no pudo ser evaluada completamente, ya que no se reportó el puntaje de calidad de vida al final del seguimiento (12 meses), lo que impidió valorar el criterio de imprecisión. Sin embargo, se identificó pérdida de datos injustificados, pues los motivos de estas pérdidas no fueron explicados ni si se trataron de eventos aleatorios. Además, hubo un reporte inadecuado, ya que el análisis no especifica si se realizó por ITT, como indicaba el protocolo. Aunque se menciona que un grupo de pacientes fue excluido debido a incumplimiento con el cuestionario FACT-O, no se aclara si estos fueron considerados en el análisis ITT. La tasa de cumplimiento del cuestionario FACT-O fue del 22.9% a las 60 semanas y del 40.0% a las 84 semanas en las pacientes tratadas con olaparib, y se menciona que no se implementaron métodos para manejar los datos faltantes, como la imputación de estos, lo que podría afectar la validez del análisis. Por último, el enfoque metodológico del ECA no detalla el análisis estadístico específico empleado para la evaluación de las diferencias en calidad de vida; sin embargo, se menciona que el desenlace a evaluar fue de la diferencia entre la calidad de vida a los 12 meses y los valores basales. Al utilizar la información únicamente en un punto temporal, se perdió información relevante de otros momentos evaluados. Sin embargo, dado que no se podía evaluar el criterio de imprecisión porque no se reportaron los puntajes de cada grupo al final de seguimiento, no se pudo valorar completamente la certeza de la evidencia de este desenlace.

En relación con los eventos adversos serios, grado 3 y 4, y discontinuación por eventos adversos, la certeza de la evidencia se consideró alta. Es importante señalar que los resultados presentados para los eventos adversos de grado 3 y 4 corresponden a eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs), los cuales son aquellos que se presentan o empeoran después de iniciado el tratamiento en el estudio, sin importar si están o no relacionados con el tratamiento. Esto difiere de los eventos adversos relacionados con el tratamiento (TRAEs), que fueron considerados específicamente para reportar las discontinuaciones debidas a efectos adversos.

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4a**.

D. Principales resultados

Pujade-Lauraine et al., 2017 (44) realizaron la primera publicación sobre el ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, SOLO2/ENGOT Ov-21, sin embargo, presentaron

una información con datos inmaduros, alrededor de 24% para sobrevida global. Poveda et al., 2021 (43) realizaron la publicación más reciente del ECA donde presentaron el análisis final de los datos. Y, Friedlander et al., 2018 (45) reportó el desenlace de calidad de vida del ECA.

El equipo metodológico utilizó el software Revman para realizar los cálculos de las medidas relativas y el GRADEpro para calcular la diferencia absoluta.

1. Sobrevida global a los 75 meses

Para este desenlace, se consideró la evidencia con el mayor periodo de seguimiento reportado del estudio SOLO2 que fue a los 75 meses (43).

Poveda et al., 2021 (43) presentaron el análisis final de sobrevida global con un 61% de madurez de datos, tras 181 (61%) muertes del total de incluidos (n=295), que abarca 116 (59%) de los 196 pacientes del grupo de olaparib y 65 (66%) de los 99 pacientes en el grupo placebo, HR: 0.74 [IC 95%: 0.54 a 1.00, p=0.054]. La diferencia absoluta entre el grupo que recibió olaparib y el grupo comparador fue de -11.0% [IC 95%: -21.8% a 0%].

2. Calidad de vida a los 12 meses

Para el reporte de este desenlace se tomó en cuenta el estudio de Friedlander et al., 2018 (45). El FACT-O es un instrumento confiable y validado para evaluar la calidad de vida (QOL) en mujeres con cáncer de ovario, reflejando el impacto de los efectos adversos de tratamientos farmacológicos. Su índice TOI resume el bienestar físico y funcional y los síntomas específicos del cáncer de ovario, con puntajes que varían de 0 a 100, donde valores más altos indican una mejor calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL). En este ECA, el cambio desde el valor inicial en el puntaje TOI del FACT-O fue el análisis primario preespecificado de HRQOL, evaluado durante los primeros 12 meses.

Los puntajes medios de TOI al inicio del estudio fueron de 75.26 (SD: 13.78) en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de olaparib y de 77.12 (SD: 11.35) en los pacientes asignados al grupo placebo. No se reportaron los puntajes medios de TOI a los 12 meses para cada grupo asignado. El cambio de la media ajustada del puntaje de TOI desde el inicio durante los primeros 12 meses fue de -2,90 (IC 95%: -4,13 a -1,67) con olaparib (n=185) y de -2,87 [IC 95%: -4,64 a -1,10] con placebo (n=94), con una diferencia estimada de -0,03 [IC 95%: -2,19 a 2,13; p=0,98].

Olaparib no modificó significativamente el puntaje medio de TOI durante los primeros 12 meses del estudio.

3. Eventos adversos serios con un seguimiento de 30 días después de la última dosis del medicamento del estudio

Para este desenlace, se tomó en cuenta los datos reportados en el portal Clinicaltrial.gov en los que se presentan los eventos adversos al 6 de noviembre del 2024 (42).

La incidencia de eventos adversos serios fue 25.64% (50/195) en quienes recibieron olaparib y 8.08% (8/99) en quienes recibieron placebo. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 3.17 [IC 95%: 1.57 a 6.43] y la diferencia de riesgos absolutos de los eventos adversos serios fue de +17.5% [IC 95%: +4.6% a +43.9%].

4. Eventos adversos grado 3 y 4 con un seguimiento de 30 días después de la última dosis del medicamento del estudio:

La incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 fue 46.2% (90/195) en quienes recibieron olaparib y 19.2% (19/99) en quienes recibieron placebo (43). El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 2.40 [IC 95%: 1.56 a 3.70] y la diferencia de riesgos absolutos entre el grupo de intervención con el comparador fue de +26.9% [IC 95%: +10.7% a +51.8%].

5. Descontinuación por eventos adversos con un seguimiento de 30 días después de la última dosis del medicamento del estudio:

La incidencia de la descontinuación del tratamiento por eventos adversos grado 3 y 4 fue 13% (26/195) en quienes recibieron olaparib y 1% (1/99) en quienes recibieron placebo (43). El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 13.20 [IC 95%: 1.82 a 95.85] y la diferencia de riesgos absolutos entre ambos grupos fue de +12.3% [IC 95%: +0.08% a +95.8%].

E. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE

<p>Población: Mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1.</p> <p>Intervención: Olaparib como terapia de mantenimiento</p> <p>Comparador: Observación</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sobrevida global a los 5 años: ECA SOLO2 reportado en Poveda et al. (2021) ➤ Calidad de vida: ECA SOLO2 reportado en Friedlander et al. (2018) ➤ Eventos adversos serios a 30 días después de finalizado el tratamiento: ECA reportado en clinicaltrials.gov como NCT01874353. ➤ Eventos adversos grado 3 y 4: ECA SOLO2 reportado en Poveda et al. (2021) ➤ Descontinuación por eventos adversos: ECA SOLO2 reportado en Poveda et al. (2021) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Olaparib	Comparación: Observación	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación**
Sobrevida global [mortalidad global] (hasta 75 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III Población total del estudio (n=295)	(n=196) Porcentaje de mortalidad: 116/196 (59.1%)	(n=99) Porcentaje de mortalidad: 65/99 (65.6%)	HR: 0.74 (0.54 a 1.00)	110 menos por 1,000 (de 218 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b}	Los efectos en la mortalidad al brindar olaparib en lugar de observación en adultos con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, son inciertos.
Calidad de vida (media de TOI score del FACT-O score ajustado) (hasta 12 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III Población total del estudio (n=279)	(n=185) -2.90 (IC95: -4.13 a -1.67)	(n=94) -2.87 (IC95: -4.64 a -1.10)	-	MD - 0.03 puntos (- 2.19 a + 2.13)	No evaluable	-
Eventos adversos serios (a 30 días después de finalizado el tratamiento)	CRÍTICO	1 ECA fase III Población total del estudio (n=294)	50/195 (25.64%)	8/99 (8.08%)	RR: 3.17 [1.57, 6.43] (*)	175 más por 1,000 (de 46 más a 439 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Los efectos en los eventos adversos serios al brindar olaparib en lugar de observación en adultos con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, son 175 más por 1000 pacientes.

Eventos adversos grado 3 y 4 (Treatment-emergent adverse events - TEAs) (a 30 días después de finalizado el tratamiento)	IMPORTANTE	1 ECA fase III Población total del estudio (n=294)	90/195 (46.2%)	19/99 (19.2%)	RR: 2.40 [1.56, 3.70] (*)	269 más por 1,000 (de 107 más a 518 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Los efectos en los eventos adversos grado 3 y 4 al brindar olaparib en lugar de observación en adultos con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, son 269 más por 1000 pacientes.
Descontinuación por eventos adversos (Treatment-related adverse events - TRAEs) (a los 30 días de descontinuado el tratamiento)	IMPORTANTE	1 ECA fase III Población total del estudio (n=294)	26/195 (13%)	1/99 (1%)	RR: 13.20 [1.82, 95.85] (*)	123 más por 1,000 (de 8 más a 958 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Los efectos en la discontinuación por eventos adversos al brindar olaparib en lugar de observación en adultos con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, son 123 más por 1000 pacientes.

Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; RR: Riesgo Relativo; MD: Diferencia de medias

*Calculado por el equipo metodológico del CETS

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se decide disminuir un nivel por riesgo de sesgo debido a que presenta un posible sesgo de realización y alto riesgo en otros sesgos.

b. Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza los umbrales de 0.85 y 0.95, preestablecidos por IQWiG.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los diferentes desenlaces críticos, la certeza de evidencia para sobrevida global y eventos adversos severos fue muy baja. Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo”, cuando la certeza de evidencia difiere entre los diferentes desenlaces, la menor certeza de evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global. En este caso al tener un nivel de certeza de evidencia para sobrevida global muy baja y una certeza de evidencia para eventos adversos serios alta, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.

Se realizaron las comunicaciones con el paciente con la condición según el contacto brindado por el especialista. Sin embargo, la paciente no consintió participar de la entrevista.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para los pacientes. No se identificaron estudios sobre las preferencias de la población específica (Mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento). En ese sentido, se optó por ampliar la selección de estudios a adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado recurrente, considerando que se podría esperar preferencias similares. Sin embargo, no se encontró evidencia.

Los resultados de esta sección y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 5** del presente informe.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (37).

Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG son los siguientes:

- Para desenlaces dicotómicos

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.9	0.8
Pequeña	1.00	1.00	0.9
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia clínica		<0.9

- Para desenlaces numéricos no reportados por el paciente

Magnitud de DME	Tipo de desenlace con certeza al menos baja	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.5	No aplica
Moderada	0.3	0.4
Pequeña	0.2	0.2
Nula (Sin diferencia)	<0.2	<0.2

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

En base a la evidencia sobre la eficacia y seguridad de olaparib en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, presentado en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, a los umbrales de relevancia clínica propuestos por la metodología IQWiG (37) y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 8**).

Tabla 8. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global (75 meses) [CRÍTICO]	HR: 0.74 (0.54 a 1.00) Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia muy baja . Magnitud de efectos no cuantificable .

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Eventos adversos serios (a 30 días después de finalizado el tratamiento) [CRÍTICO]	RR: 3.17 [1.57, 6.43] Alta ⊕⊕⊕⊕	Certeza de evidencia alta . Magnitud de efectos grande .

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

En mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, el efecto de olaparib en la supervivencia global (mortalidad) en comparación con placebo, a los 75 meses de seguimiento, tiene una certeza de la evidencia muy baja por lo que no es posible cuantificar la magnitud de dichos efectos. Con respecto a la calidad de vida, no fue posible evaluar la certeza de la evidencia, por lo que no se incluyó en la evaluación. Por lo tanto, cuatro miembros del grupo de trabajo refirieron que los efectos deseables eran desconocidos. Mientras tres instituciones (RON, IPRESS solicitante y DPCAN) refirieron que los potenciales efectos beneficiosos eran pequeños, dado que el objetivo de la intervención era retrasar la progresión de la enfermedad. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue “no lo sé” o efectos beneficiosos desconocidos.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, el efecto de los daños (eventos adversos severos) de olaparib en comparación con placebo, a los 30 días después de finalizado el tratamiento, tienen una certeza de la evidencia alta, por lo que se cuantificó la magnitud de dichos efectos como grande. Por lo tanto, cinco miembros del grupo de trabajo refirieron que los efectos indeseables eran grandes. Por otro lado, dos miembros del grupo de trabajo (representante de RON y de la IPRESS solicitante) consideraron que los efectos indeseables eran pequeños, dado que, en su opinión, dichos efectos

podían ser manejables. Finalmente, el juicio global para el efecto indeseable, por mayoría simple, fue “grande”.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Tomando en cuenta que los beneficios fueron desconocidos, los daños fueron catalogados como grandes y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se solicitó al grupo de trabajo que respondiera a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Cuatro miembros del grupo de trabajo consideraron que el balance entre los efectos deseables e indeseables “probablemente favorece al comparador”, y dos miembros del grupo (representante de RON y de la IPRESS solicitante) opinaron que “probablemente favorece a la intervención”, mientras que un miembro del grupo de trabajo consideró que el balance “se desconoce” por la certeza de la evidencia muy baja.

Finalmente, por mayoría simple, se acordó que el balance de efectos deseables e indeseables “probablemente favorece al comparador”.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Para valorar este criterio, el grupo de trabajo tomó en cuenta que la magnitud de los efectos deseables es desconocida y con una certeza de la evidencia muy baja, por lo tanto, se determinó que olaparib es una tecnología sanitaria no innovadora.

V.7 EQUIDAD

No se identificaron estudios que evalúen el impacto del uso de olaparib en la equidad en salud para las mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1.

Se conoce que olaparib se administra por vía oral 4 tabletas diarias (dos tabletas dos veces al día). Asimismo, el monitoreo continuo de las pacientes está presente en ambas

intervenciones (olaparib y observación), sin embargo, para el grupo de intervención se tiene una frecuencia de evaluación más frecuente por lo que los pacientes deben movilizarse más seguido a sus centros de salud, programar sus citas para control.

Se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador?

Tres de los siete miembros del grupo de trabajo consideraron que se desconocía el impacto del olaparib en la equidad en salud. Un miembro del grupo de trabajo (DIGEMID) consideró que probablemente no haya ningún impacto y otro (IAFAS ESSALUD) consideró que la equidad podría verse reducida debido a los efectos indeseables grandes que genera la intervención. Por último, dos miembros del grupo (RON y la IPRESS solicitante) consideraron que la equidad probablemente se vería aumentada debido a que el uso de olaparib tiene un beneficio sobre la sobrevida libre de progresión, un desenlace no evaluado. Argumentaron que este beneficio sería importante para los pacientes con esta condición, quienes presentan la mutación BRCA, la cual los hace vulnerables a desarrollar cáncer. Actualmente, no hay otra terapia farmacológica disponible, por lo que consideran que esta intervención podría mejorar el acceso a un tratamiento y, con ello, la equidad en salud.

Por mayoría simple, se determinó que se desconoce el impacto de olaparib en la equidad en salud.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO se plantearon dos variantes clínicas según la presentación de obstrucción o ascitis (**Anexo 5**). Se calculó los costos de cada una de las variantes siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa. A continuación, se presentan los resultados (consultar el **Anexo 5** para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas):

Tabla 9. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de mujer adulta diagnosticada con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que ha recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino y que actualmente se encuentra en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1.

Variante clínica		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Pacientes adultos con COvario - con obstrucción intestinal (Observación)	HNCASE	17 172.71	0.59	17 173.30
Pacientes adultos con COvario - con ascitis abdominal (Observación)	HNCASE	10 774.71	0.59	10 775.30
Pacientes adultos con COvario - con obstrucción intestinal (Olaparib)	HNCASE	13 088.47	411 246.28	424 334.76
Pacientes adultos con COvario - con ascitis abdominal (Olaparib)	HNCASE	12 693.46	411 246.28	423 939.74

La diferencia de los costos unitarios de cada una de las variantes clínicas con el uso de la tecnología sanitaria que será evaluada versus el comparador se muestra en la **Tabla 13**.

Tabla 10. Diferencia de costos entre olaparib y observación

Variante clínica		Observación	Olaparib	Diferencia
Pacientes adultos con COvario - con obstrucción intestinal	HNCASE	17 173.30	424 334.76	407 161.45
Pacientes adultos con COvario - con ascitis abdominal	HNCASE	10 775.30	423 939.74	413 164.44

La diferencia de costos con el precio mínimo según el portal de datos abiertos del observatorio supervisor de las contrataciones del estado (CONOSCE) para un año de tratamiento con olaparib frente a la observación en una mujer adulta diagnosticada con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que ha recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino y que actualmente se encuentra en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, es de S/. 407,161.45 para pacientes con obstrucción intestinal y de S/. 413,164.44 para aquellas con ascitis abdominal.

En este sentido, los resultados del análisis de costos reportaron que el uso de olaparib en mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que ha recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino y que actualmente se encuentra en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1,

genera un incremento en los costos por paciente, al año, de 407,161.45 soles más, considerando los precios mínimos de cada esquema de tratamiento reportados hasta octubre de 2024 en el CONOSCE. Tomando en cuenta dicha información, por mayoría, seis de los siete miembros del grupo de trabajo consideraron que el uso de olaparib generaba costos extensos. Sin embargo, el representante de la IPRESS solicitante consideró como costos y ahorros mínimos, argumentando que, en un tiempo de seguimiento mayor, los efectos indeseables en el grupo comparador serían más costosos, pero sin mostrar datos que lo sustenten.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda no arrojó estudios de costo-efectividad sobre el uso de olaparib en las mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento.

El grupo de trabajo consideró que no hay estudios incluidos para valorar este criterio.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa		
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balace de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé

Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En las mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, no recomendamos el uso de olaparib como terapia de mantenimiento **(recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza global de la evidencia muy baja).**

Comentarios: Esta recomendación fue tomada por mayoría. Cuatro de los siete miembros del grupo de trabajo indicaron que no se recomienda la TS, basándose en que los beneficios son desconocidos, los daños son grandes y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, señalaron que los costos son elevados, que se trata de una tecnología no innovadora y que se desconoce su impacto en la equidad en salud. Por otro lado, tres miembros del grupo votaron a favor de recomendar la TS, a pesar de la baja certeza de la evidencia y los efectos indeseables grandes.

b. Justificación

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es desfavorable para la intervención.	En las mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, el balance de los beneficios y daños de brindar olaparib en lugar de placebo fue probablemente a favor del comparador.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. La certeza general de la evidencia fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Todos fueron desenlaces finales son: Sobrevida global y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad para la PICO de la ETS-EMC.

VIII CONCLUSIONES

- En Perú, al primer trimestre del 2024, hubo 106 casos registrados de cáncer de ovario, ocupando y el tercer lugar de los tumores ginecológicos. Además, el cáncer de ovario evidenció una tendencia creciente, con una prevalencia que fue de 26.59 por cada 100,000 habitantes en 2019, a 57.9 en 2022 entre los asegurados en el Seguro Social de Salud del Perú.
- El olaparib, un inhibidor selectivo de PARP, cuenta con registro sanitario en Perú bajo el nombre Lynparza® y está aprobado por DIGEMID para varios usos en cáncer con mutación BRCA, incluido el mantenimiento en cáncer de ovario avanzado y recurrente, y en cáncer de mama metastásico HER2 negativo.
- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar olaparib, en comparación con la observación, como tratamiento de mantenimiento en mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, bajo 10 criterios: carga de enfermedad,

necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.

- Respecto al criterio de carga de enfermedad, en 2019, el *Global Burden of Disease* reportó 5.36 millones de AVAD globales. En el Perú, en el 2021, las cifras se estimaron en 126.47 AVISA y 3.65 AVD por cada 100,000 personas.
- El grupo de trabajo determinó, por mayoría simple, que no existe necesidad clínica, dado que la alternativa (mantener a la paciente en observación) es considerada por algunas guías internacionales y la población de interés se encuentra en respuesta completa o parcial.
- Se identificó un ECA (SOLO2) que evaluó la eficacia y seguridad de olaparib, en comparación con placebo, como tratamiento de mantenimiento para mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1.
- Los efectos deseables al brindar olaparib en lugar de la observación son inciertos (certeza de la evidencia muy baja), lo que impide determinar la magnitud del efecto. En cuanto a los efectos indeseables, se consideró que los eventos adversos serios al brindar olaparib en lugar de observación son grandes (certeza de la evidencia alta). Con los resultados de dicho estudio y en función de los umbrales de significancia clínica establecidos según la metodología IQWiG, la magnitud global de los efectos deseables se consideró como desconocida, mientras que los efectos indeseables como grandes. Con una certeza global de la evidencia muy baja, se concluyó que el balance de efectos probablemente favorece al comparador. Así mismo, olaparib fue considerada como TS no innovadora.
- Para el criterio de equidad, no se identificaron estudios que evaluaron el impacto de olaparib en la equidad en salud, por ende, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que se desconoce el impacto en la equidad del uso de olaparib.
- El análisis de recursos necesarios (costos) reportó que el uso de olaparib en lugar de la observación en mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, genera un incremento anual mínimo en los costos por paciente de 407,161.45 soles, valorándose el uso de olaparib como “costos extensos”.
- Sobre el criterio de costo-efectividad, no se identificaron estudios de costo-efectividad válidos, por lo que consideraron que ningún estudio había sido incluido.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Diana Fiorela SANCHEZ VELAZCO	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Naysha BECERRA CHAUCA	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Stefanny HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad
Luis MAS LOPEZ	Representante de RON	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Luis Alberto PUMA VILLANUEVA	Médico especialista, IPRESS solicitante Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
María Luisa MERMA POLANCO	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Blanca LUQUE CHAUCA	Representante de IAFAS SIS Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Veronica PERALTA AGUILAR	Representante de IAFAS EsSalud Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Adriana YATACO CALLA	Representante de DGAIN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Equipo de gestión de la ETS EMC	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.



X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento técnico.

XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XII REFERENCIAS

1. National Cancer Institute (NIH). Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer [Internet]. 2024 [citado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/ovarian>
2. Prat J. Abridged republication of FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Cancer*. 1 de octubre de 2015;121(19):3452-4.
3. Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Umezumi T, Suzuki S, Yamamoto E, et al. Long-term clinical outcome of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma: Is it the same for each histological type? *International Journal of Gynecological Cancer*. marzo de 2012;22(3):394-9.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Los iPARP han cambiado el paradigma de tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario [Internet]. 2024 [citado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: https://seom.org/images/07.05.2024_Actualizacion_NdP_Avances_cancer_ovario.pdf
5. GLOBOCAN. Ovary [Internet]. 2022 [citado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/25-ovary-fact-sheet.pdf>
6. CDC-Perú. Sala Situacional de Cáncer en el Perú [Internet]. 2024 [citado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2024/SE24/cancer.pdf>
7. Beltrán Gárate BE, Soto-Becerra P, Osada-Liy J. Epidemiología del cáncer en el Seguro Social de Salud del Perú: Un análisis descriptivo del período 2019- 2022. Reporte de Resultados de Investigación 09-2023. *EsSalud* [Internet]. 2023 [citado 16 de octubre de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.essalud.gob.pe/handle/20.500.12959/5021>
8. Albalat R, Jiménez J, Márquez F, Lizarralde C. Carcinoma de las trompas de Falopio. *Clin Invest Ginecol Obstet*. marzo de 2012;39(2):86-8.
9. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 1 de octubre de 2021;155(S1):61-85.
10. Medina-Villaseñor E, Quezada-Adame I, Aboites-Lucero JI, Jiménez-Becerra S, Neyra-Ortiz E, Vega-Reyes Be. Cáncer primario de peritoneo. Generalidades quirúrgicas para una neoplasia relativamente reciente. *GAMO* [Internet]. 2009 [citado 27 de octubre de 2024];8(1). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-cancer-primario-peritoneo-generalidades-quirurgicas-X1665920109501847>
11. Serman F, Saavedra M. Cáncer serosopélvico de alto grado: evidencia sobre su origen en la trompa de Falopio. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2015;80(5):414-20.
12. Hernández D, González Y. Carcinomas Epiteliales del Ovario de Alto y Bajo Grado. *Repert.med.cir*. 2015;24(2):105-12.
13. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. Vol. 384, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 1376-88.
14. Iwase H, Takada T, Iitsuka C, Nomura H, Abe A, Taniguchi T, et al. Clinical features of long-term survivors of recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2015 [citado 27 de octubre de 2024];20(1):143-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24664306/>
15. Chan JK, Tian C, Teoh D, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, et al. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1 de marzo de 2010 [citado 16 de octubre de 2024];116(3):307-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.074>
16. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, DeFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian ovarian cancer study group. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 20 de julio de 2012 [citado 27 de octubre de 2024];30(21):2654-63. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.8545>

17. Rose PG, Java JJ, Salani R, Geller MA, Secord AA, Tewari KS, et al. Nomogram for Predicting Individual Survival after Recurrence of Advanced-Stage, High-Grade Ovarian Carcinoma. *Obstetrics and Gynecology*. 1 de febrero de 2019;133(2):245-54.
18. Xu K, Yang S, Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2016 [citado 1 de diciembre de 2024];8(1):285. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5352118/>
19. Majdak EJ, Debniak J, Milczek T, Cornelisse CJ, Devilee P, Emerich J, et al. Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 1 de septiembre de 2005;104(5):1004-12.
20. Huang YW. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 1 de diciembre de 2024];97(2):e9380. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5943891/>
21. Zhang S, Cheng C, Lin Z, Xiao L, Su X, Zheng L, et al. The global burden and associated factors of ovarian cancer in 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Public Health*. 30 de julio de 2022;22(1):1455.
22. Zhou Z, Wang X, Ren X, Zhou L, Wang N, Kang H. Disease Burden and Attributable Risk Factors of Ovarian Cancer From 1990 to 2017: Findings From the Global Burden of Disease Study 2017. *Front Public Health* [Internet]. 17 de septiembre de 2021 [citado 17 de octubre de 2024];9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34604147/>
23. Ministerio de Salud (MINSa). Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019 [Internet]. 2023 may [citado 17 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/CargaEnfermedad2019.pdf>
24. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBC Compare: University of Washington [Internet]. 2023 [citado 2 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
25. NCCN. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer v3.2024 [Internet]. 2024 jul. Disponible en: www.nccn.org/patients
26. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, Concin N, Davidson B, Fotopoulou C, et al. ESGO–ESMO–ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. En: *Annals of Oncology*. Elsevier Ltd; 2024. p. 248-66.
27. Bochum S, Berger S, Martens UM. Olaparib. En: *Recent Results in Cancer Research* [Internet]. Springer New York LLC; 2018 [citado 15 de octubre de 2024]. p. 217-33. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8_15
28. ASTRAZENECA. Proyecto de Ficha Técnica LYNPARZA 100 mg Tabletas Recubiertas LYNPARZA 150 mg Tabletas Recubiertas [Internet]. 2018 dic [citado 15 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07568_FT_V01.pdf
29. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: LYNPARZA [Internet]. 2020 [citado 11 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf
30. European Medicines Agency (EMA). SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: LYNPARZA [Internet]. 2024 [citado 11 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza#product-info>
31. Ministerio de Salud (MINSa). Ley Nacional del Cáncer. Decreto Supremo N°004-2022-SA [Internet]. 2022 [citado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa>
32. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011;64(4):395-400. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435610003318>

33. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evidencia - actualización en la práctica ambulatoria [Internet]. 1 de abril de 2018;21(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6834>
34. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* (Online). 29 de octubre de 2011;343(7829).
35. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 [citado 27 de octubre de 2024];64(4):401-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/>
36. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. 1 de marzo de 2020;119:126-35.
37. Care I for Q and E in H. IQWiG Methods Resources. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) [Internet]. 2013 [citado 2 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315832/>
38. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de octubre de 2020 [citado 11 de agosto de 2024];38(30):3468. Disponible en: </pmc/articles/PMC8942301/>
39. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 1 de mayo de 2021;23(5):961-8.
40. INEN. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE OVARIO [Internet]. 2013 [citado 3 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072014_GU%C3%8DAS_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_C%C3%81NCER_DE_OVARIO.pdf
41. EsSalud. Guía de práctica clínica de cáncer de ovario [Internet]. 2011 [citado 3 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.essalud.gob.pe/handle/20.500.12959/661>
42. National Library of Medicine. Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy: NCT01874353 [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01874353?term=NCT01874353&rank=1#study-plan>
43. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 de mayo de 2021;22(5):620-31.
44. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 de septiembre de 2017;18(9):1274-84.
45. Friedlander M, Gebski V, Gibbs E, Davies L, Bloomfield R, Hilpert F, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 1 de agosto de 2018;19(8):1126-34.
46. Ruiz-Schutz VC, Gomes LM, Mariano RC, de Almeida DVP, Pimenta JM, Dal Molin GZ, et al. Risk of fatigue and anemia in patients with advanced cancer treated with olaparib: A meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 141, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 163-73.



47. Liu J, Yin R, Wu L, Zhu J, Lou G, Wu X, et al. Olaparib maintenance monotherapy in Chinese patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: China cohort from the phase III SOLO2 trial. *Asia Pac J Clin Oncol*. 1 de diciembre de 2022;18(6):714-22.
48. Frenel JS, Kim JW, Aryal N, Asher R, Berton D, Vidal L, et al. Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with BRCA1/2-mutated recurrent epithelial ovarian cancer progressing on olaparib versus placebo maintenance: post-hoc analyses of the SOLO2/ENGOT Ov-21 trial. *Annals of Oncology*. 1 de octubre de 2022;33(10):1021-8.
49. National Library of Medicine. Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392676> [Internet]. 2015; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01505091/full>
50. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer*. 15 de junio de 2016;122(12):1844-52.

XIII ANEXOS**ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA****Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados**

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		10 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 10 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Ovarian cancer"[TIAB] OR "Ovary Neoplasm"[TIAB] OR "Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh] OR "Ovarian Epithelial Cancer"[TIAB] OR "Epithelial Ovarian Carcinoma"[TIAB] OR "Epithelial Ovarian Cancer"[TIAB])	121,773
Objetivo del estudio	2	(correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR regression[TIAB]) AND (surrogate*[TIAB] OR surrogac*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point*" [TIAB] OR relation*[TIAB])	690,206
Desenlace	3	("Progression-Free Survival"[Mesh] OR "Progression Free Survival"[TIAB] OR PFS[TIAB] OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[TIAB] OR "DFS"[TIAB] OR Post-Progression Survival[TIAB])	193,584
Final		#1 AND #2 AND #3	420

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		10 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 10 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Ovarian cancer"[TIAB] OR "Ovary Neoplasm"[TIAB] OR "Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh] OR "Ovarian Epithelial Cancer"[TIAB] OR "Epithelial Ovarian Carcinoma"[TIAB] OR "Epithelial Ovarian Cancer"[TIAB])	121,773
Objetivo del estudio	2	(correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR regression[TIAB]) AND (surrogate*[TIAB] OR surrogac*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point*" [TIAB] OR relation*[TIAB])	690,206
Desenlace	3	(RR[TIAB] OR "Relapse Rate" OR relaps*)	347,801
Final		#1 AND #2 AND #3	115

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		19 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 19 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh]) OR ((Ovarian[TIAB] OR Ovary[TIAB]) AND (Cancer[TIAB] OR Neoplasm[TIAB])))	142,066
Intervención	2	(olaparib[TIAB] OR "AZD 2281"[TIAB] OR "AZD-2281"[TIAB] OR AZD2281[TIAB] OR AZD221[TIAB] OR Lynparza[TIAB])	3,092
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms])))	1,883,093
Revisión sistemática (RS)	4	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	621,094
Final para ECA	5	#1 AND #2 AND #3	240
Final para RS	6	#1 AND #2 AND #4	46

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		19 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 19 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('Ovarian Neoplasms'/exp OR 'Carcinoma, Ovarian Epithelial'/exp OR ((Ovarian:ti,ab OR Ovary:ti,ab) AND (cancer:ti,ab OR neoplasm:ti,ab OR carcinoma:ti,ab)))	242,316
Intervención	2	(olaparib:ti,ab OR lynparza:ti,ab)	6,254
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	('randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR 'cross-over':ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR (((singl* OR doubl*) NEAR/1 blind*):ab,ti)) NOT (('animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de) NOT (('animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de) AND 'human'/de))	2,898,424
Revisión sistemática (RS)	4	('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))	873,426
Final para ECA	5	#1 AND #2 AND #3	564
Final para RS	6	#1 AND #2 AND #4	100

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		Scopus	
Plataforma		Scopus	
Fecha de búsqueda		19 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 19 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(INDEXTERMS ("Ovarian Neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY ("Ovarian cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("Ovary Neoplasm") OR INDEXTERMS ("Carcinoma, Ovarian Epithelial") OR TITLE-ABS-KEY ("Ovarian Epithelial Cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("Epithelial Ovarian Carcinoma") OR TITLE-ABS-KEY ("Epithelial Ovarian Cancer"))	125,357
Intervención	2	(TITLE-ABS (olaparib) OR TITLE-ABS ("AZD 2281") OR TITLE-ABS (azd-2281) OR TITLE-ABS (azd2281) OR TITLE-ABS (azd221) OR TITLE-ABS (lynparza))	3,202
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	TITLE-ABS("randomized controlled trial") OR TITLE-ABS("controlled clinical trial") OR TITLE-ABS("randomized") OR TITLE-ABS("placebo") OR TITLE-ABS("clinical trials as topic") OR TITLE-ABS("randomly") OR TITLE-ABS("trial") OR TITLE-ABS("Random*")	4,161,415
Revisión sistemática (RS)	4	(TITLE-ABS ("Meta-Analysis as Topic") OR TITLE-ABS ("meta analy*") OR TITLE-ABS (metaanaly*) OR TITLE-ABS (meta-analysis) OR TITLE-ABS ("Systematic Review") OR TITLE-ABS ("Systematic Reviews as Topic") OR TITLE-ABS ("systematic review*") OR TITLE-ABS ("systematic overview*") OR TITLE-ABS ("Review Literature as Topic") OR TITLE-ABS (cochrane) OR TITLE-ABS (embase) OR TITLE-ABS (psychlit) OR TITLE-ABS (psyclit) OR TITLE-ABS (psychinfo) OR TITLE-ABS (psycinfo) OR TITLE-ABS (cinahl) OR TITLE-ABS (cinhal) OR TITLE-ABS ("science citation index") OR TITLE-ABS (bids) OR TITLE-ABS (cancerlit) OR TITLE-ABS ("reference list*") OR TITLE-ABS (bibliograph*) OR TITLE-ABS (hand-search*) OR TITLE-ABS ("relevant journals") OR TITLE-ABS ("manual search*") OR TITLE-ABS ("selection criteria") OR TITLE-ABS ("data extraction") AND TITLE-ABS (review))	548,917
Final para ECA	5	#1 AND #2 AND #3	442
Final para RS	6	#1 AND #2 AND #4	25

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		Cochrane Library	
Plataforma		Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		19 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 19 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Ovarian Epithelial] explode all trees #2 ("Ovarian Epithelial Cancer"):ti,ab,kw #3 ("Epithelial Ovarian Cancer"):ti,ab,kw #4 ("Epithelial Ovarian Carcinoma"):ti,ab,kw #5 MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	6,348
Intervención	2	#6 (Olaparib):ti,ab,kw #7 (Lynparza):ti,ab,kw #8 (AZD 2281):ti,ab,kw #9 (AZD221):ti,ab,kw #10 (AZD-2281):ti,ab,kw	1,035
Final	3	((#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) AND (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10))	169

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		19 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 19 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población e intervención	1	(Olaparib OR Lynparza)	1

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para identificar diferencias mínimas importantes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		28 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 28 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh]) OR ((Ovarian[TIAB] OR Ovary[TIAB]) AND (Cancer[TIAB] OR Neoplasm[TIAB])))	142,233
Diferencia mínima importante	2	("Minimal Clinically Important Difference"[MeSH Terms] OR "minimally important difference*" [Text Word] OR "minimal important difference*" [Text Word] OR "minimal clinically important difference*" [Text Word] OR "minimally clinically important difference*" [Text Word] OR "minimal clinically significant difference*" [Text Word] OR "minimal clinically important improvement" [Text Word] OR "clinically important difference*" [Text Word])	8,896
Final	3	#1 AND #2	18

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		28 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 28 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh]) OR ((Ovarian[TIAB] OR Ovary[TIAB]) AND (Cancer[TIAB] OR Neoplasm[TIAB])))	142,233
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	(((((((((((((((((("Attitude to Health" [MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR]) OR ("Patient Preference"[MAJR]) OR (preference*[tiab]) OR (choice[Title]) OR (choices[Title]) OR (value*[Title]) OR (health state values[tiab]) OR (valuation*[ti]) OR (expectation*[tiab]) OR (attitude*[tiab]) OR (acceptab*[tiab]) OR (knowledge[tiab]) OR (point of view[tiab]) OR (user participation[tiab]) OR (users participation[tiab]) OR (users' participation[tiab]) OR (user's participation[tiab]) OR (patient participation[tiab]) OR (patients participation[tiab]) OR (patients' participation[tiab]) OR (patient's participation[tiab]) OR (patient perspective*[tiab]) OR (patients perspective*[tiab]) OR (patients' perspective*[tiab]) OR (patient's perspective*[tiab]) OR (patient perce*[tiab]) OR (patients perce*[tiab]) OR (patients' perce*[tiab]) OR (patient's perce*[tiab]) OR (health perception*[tiab]) OR (user view*[tiab]) OR (users view*[tiab]) OR (users' view*[tiab]) OR (user's view*[tiab]) OR (patient view*[tiab]) OR (patients view*[tiab]) OR (patients' view*[tiab]) OR (patient's view*[tiab]) OR (((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*" [Title/Abstract] OR "decisions mak*" [Title/Abstract]) AND ("patient*" [Title/Abstract] OR "user*" [Title/Abstract] OR "men" [Title/Abstract] OR "women" [Title/Abstract]) OR ((("discrete choice*" [Title/Abstract] OR "decision board*" [Title/Abstract] OR "decision analy*" [Title/Abstract] OR "decision-support" [Title/Abstract] OR "decision tool*" [Title/Abstract] OR "decision aid*" [Title/Abstract] OR "discrete choice*" [Title/Abstract]) AND ("patient*" [Title/Abstract] OR "user*" [Title/Abstract] OR "men" [Title/Abstract] OR "women" [Title/Abstract]))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*" [Title]) OR "gamble*" [Title/Abstract] OR "prospect theory" [Title/Abstract] OR "preference score" [Title/Abstract] OR "preference elicitation" [Title/Abstract] OR "health utilit*" [Title/Abstract] OR "utility value*" [Title/Abstract] OR "utility score*" [Title/Abstract] OR "utility estimate*" [Title/Abstract] OR "health state" [Title/Abstract] OR "feeling thermometer*" [Title/Abstract] OR "best worst scaling" [Title/Abstract] OR "standard gamble" [Title/Abstract] OR "time trade off" [Title/Abstract] OR "TTO" [Title/Abstract] OR "probability trade off" [Title/Abstract] OR "utility score" [Title/Abstract] OR "preference based" [Title/Abstract] OR "preference score*" [Title/Abstract] OR "multiattribute" [Title/Abstract] OR "multi attribute" [Title/Abstract] OR "euroqol 5d" [Title/Abstract] OR "EuroQol5D" [Title/Abstract] OR "EQ5D" [Title/Abstract] OR	2,335,484



		"EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])	
Revisión sistemática	3	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB] OR ("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	622,905
Final	4	#1 AND #2 AND #3	563

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		31 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 31 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh]) OR ((Ovarian[TIAB] OR Ovary[TIAB]) AND (Cancer[TIAB] OR Neoplasm[TIAB])))	142,283
Intervención	2	(olaparib[TIAB] OR "AZD 2281"[TIAB] OR "AZD-2281"[TIAB] OR AZD2281[TIAB] OR AZD221[TIAB] OR Lynparza[TIAB])	3,111
Costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	279,780
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR	1,219,548



		"mexico"[All Fields] OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields] OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields] OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields] OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields] OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields] OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields] OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields] OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields] OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	2

Base de datos o repositorio		Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/	Olaparib	2
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	https://repositorio/digemid.minsa.gob.pe/home	Olaparib	1
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	https://www.nice.org.uk/	"Olaparib" AND "ovarian cancer"	1
Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	"Olaparib" AND "ovarian cancer"	2
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&tipold=1	Olaparib	0
EVID@EASEY	https://bvsalud.org/evideasy/	"Olaparib" Filtros: Contexto en salud: ODS3-Meta3.4 Reducir las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles. Problema de salud: neoplasia de ovario y avaluaciones_tecnologias_saude	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	https://www.cda-amc.ca/search?s=olaparib%20AND%20ovarian%20cancer&op=OR	Olaparib AND "ovarian cancer"	2
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Alemania	https://www.iqwig.de/en/projects/projects-results/#searchQuery=query=&page=1&rows=10&sortBy=score&sortOrder=desc&facet.filter.language=en	Olaparib AND "ovarian cancer"	1
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	https://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/	Olaparib	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	Olaparib	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conitec/publicaciones-ets	Olaparib	1
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	https://ets.iecs.org.ar/home	Olaparib	1
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Olaparib	0

Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		31 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 31 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh] OR ((Ovarian[TIAB] OR Ovary[TIAB]) AND (Cancer[TIAB] OR Neoplasm[TIAB])))	142,283
Intervención	2	(olaparib[TIAB] OR "AZD 2281"[TIAB] OR "AZD-2281"[TIAB] OR AZD2281[TIAB] OR AZD221[TIAB] OR Lynparza[TIAB])	3,111
Equidad	3	<p>((((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp] OR ("Environment design"[Mesh:NoExp]) OR ("Marital status"[Mesh]) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhoood*[tiab]) OR ("residential environment"*[tiab]) OR (rural*[tiab]) OR (innercity[tiab]) OR ("housing instability"[tiab]) OR ("housing insecurity"[tiab]) OR ("housing strain"[tiab]) OR ("housing security"[tiab]) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3]) OR (foreclosure[tiab]) OR (eviction*[tiab]) OR ("housing loss"[tiab]) OR ("home ownership"[tiab]) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab]) OR (("mortgage debt"*[tiab] AND ("mortgage debt"*[tiab])) OR (overcrowding[tiab]) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1]) OR ("household size"[tiab:~2]) OR ((("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent"*[tiab] OR "live alone"[tiab])) OR</p> <p>((((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp] OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp]) OR ("Culture"[Mesh:NoExp]) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp]) OR ("Language"[Mesh:NoExp]) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp]) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh]) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp]) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp]) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp]) OR ("Racism"[Mesh:NoExp]) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp]) OR ("Race Relations"[Mesh]) OR ("Ethnicity"[Mesh]) OR ("Racial Groups"[Mesh]) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp]) OR (minorit*[tiab]) OR ("migration background"[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR (hispanic*[tiab]) OR (whites[tiab]) OR (caucasian*[tiab]) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab]) OR (aboriginal[tiab]) OR ("first nation"*[tiab]) OR (indigenous[tiab]) OR ("english as a second language"[tiab]) OR ("foreign language"[tiab]) OR</p>	2,446,638



	<p>("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp] OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab])))) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*[tiab] OR "sex difference*[tiab])) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*[tiab] OR "women role*[tiab])) OR ("man role*[tiab] OR "men role*[tiab])) OR ("gender role*[tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR (("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])))) OR (((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social class*[tiab])) OR ("social determinants"[tiab])) OR ("social status"[tiab])) OR ("social position"[tiab])) OR ("social background"[tiab])) OR ("social circumstance*[tiab])) OR (socio-economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR (sociodemographic[tiab])) OR (socio-demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab])) OR (poverty[tiab])) OR ("economic level"[tiab])) OR ("assets index"[tiab])) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community</p>	
--	--	--



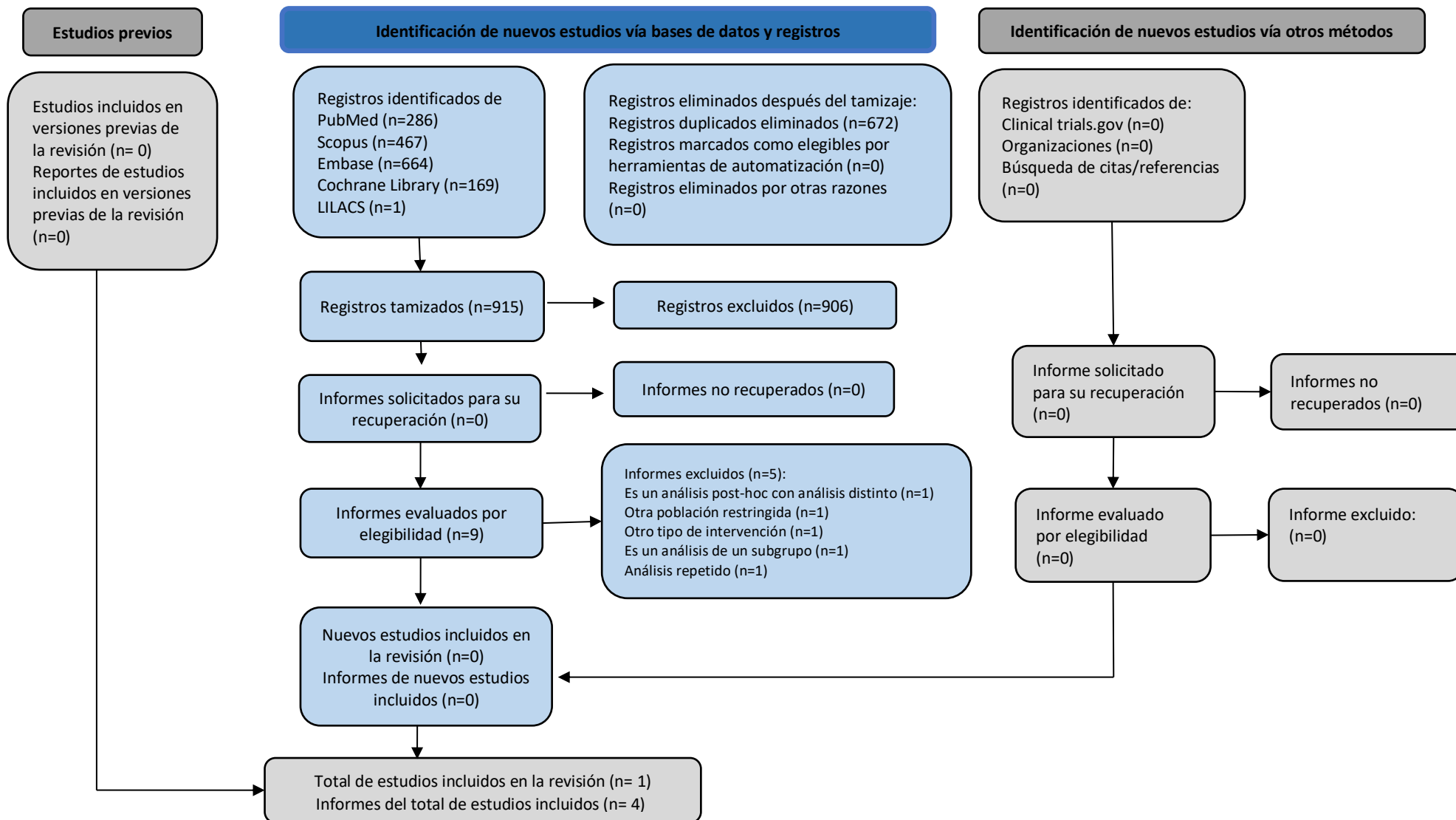
		<p>participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*" [tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*" [tiab] OR "health-care disparit*" [tiab])) OR ("health status disparit*" [tiab])) OR ("health disparit*" [tiab])) OR ("health inequalit*" [tiab])) OR ("health inequit*" [tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))</p>	
<p>Latinoamérica y el Caribe</p>	<p>4</p>	<p>((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR</p>	<p>1,219,548</p>

		"suriname"[All Fields] OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1

Estrategia de búsqueda en EVID@EASY

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
EVID@EASEY	OLAPARIB AND db:("BRISA") AND tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_ovary_cancer") AND evideasy_perguntas:("politicas_programas") AND instance:"lilacsplus"	0

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



**ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO DE LAS RS**

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Viviane C. Ruiz-Schutz, et al. 2019 (46)	Solo incluye 1 ECA de interés que ya está incluido.

ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO DE LOS ECA

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Liu J. et al.2022 (47)	Es un análisis de un subgrupo del ECA incluido
2	Frenel. J.S. et al. 2022 (48)	Es un estudio post-hoc que evalúa un objetivo distinto al de interés.
3	NCT02392676. 2018 (49)	Es un estudio en una población distinta.
4	Matulonis, U.A. et al. 2016 (50)	Es un estudio que evalúa una dosis y presentación distinta de la intervención.

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Anexo 4a. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace	ECA y/o estudio de ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida hasta 75 meses	Poveda (2021)	+	+	+/- ^a	+	+	+	- ^{b,c,d}
Calidad de vida hasta 12 meses	Friedlander (2018)	+	+	+	+	- ^e	+	- ^{b,d}
Eventos adversos serios <i>Hasta dentro de los 30 días posteriores al final del tratamiento</i>	NCT01874353	+	+	+	+	+	+	+/- ^d
Eventos adversos grado 3 y 4 <i>Hasta dentro de los 30 días posteriores al final del tratamiento</i>	Poveda (2021)	+	+	+	+	+	+	+/- ^d

Desenlace	ECA y/o estudio de ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Descontinuación por eventos adversos <i>Hasta dentro de los 30 días posteriores al final del tratamiento</i>	Poveda (2021)	+	+	+	+	+	+	+/- d

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

a: Posible apertura del ciego cuando en el seguimiento hay pérdidas y eventos adversos. Sin embargo, no queda explícito.

b: **Sesgo de Reporte Inadecuado:** La forma del reporte en el protocolo y el artículo no deja clara la forma del análisis de los resultados presentados.

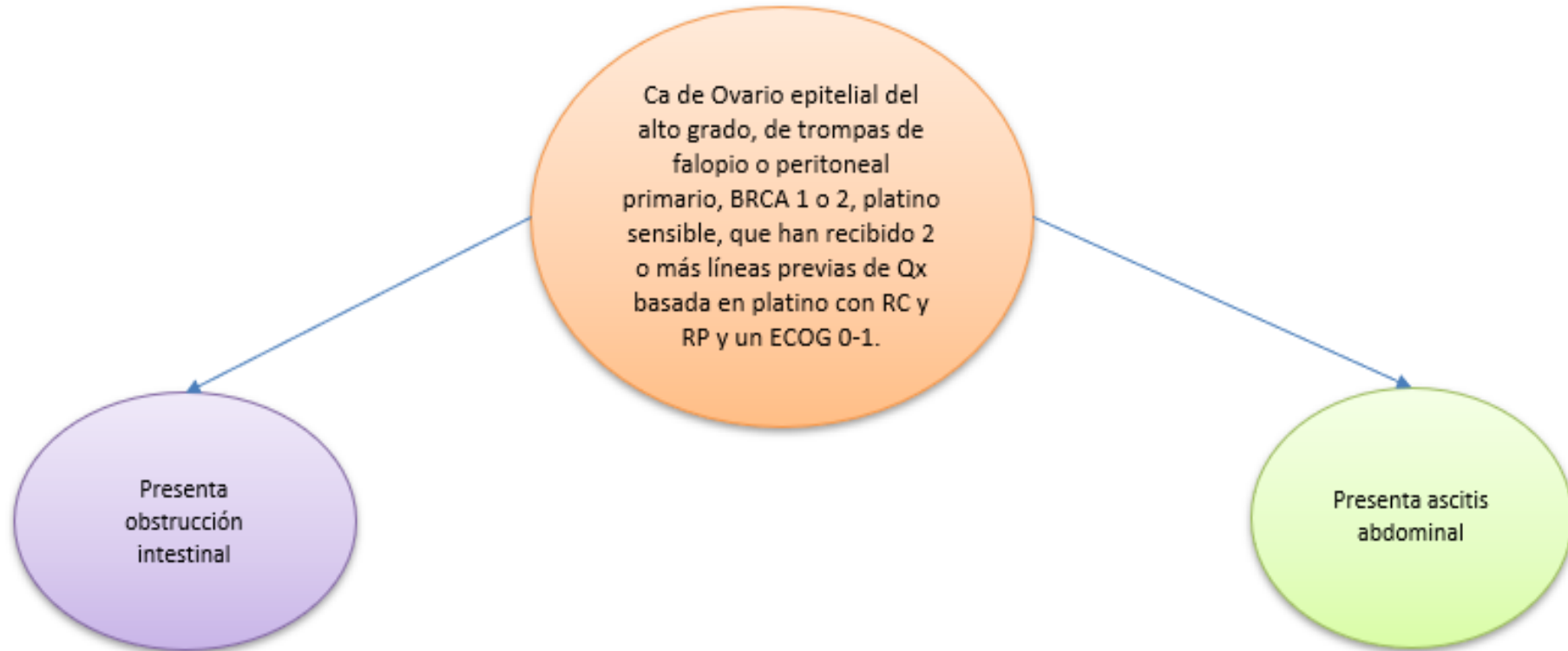
c: **Sesgo de Análisis Secuencial:** La secuencialidad del análisis (PFS, luego PFS2 y después OS) puede hacer que la interpretación de un desenlace influya en los siguientes. Al exigir que PFS sea significativo para analizar PFS2 y OS, se corre el riesgo de omitir datos relevantes si PFS no es significativo, y un beneficio en PFS podría predisponer a interpretar favorablemente PFS2 y OS, aunque la evidencia sea limitada.

d. **Sesgo de Involucramiento de la industria:** Dado que AstraZeneca es quien maneja los datos de la investigación y también es el financiador del fármaco en evaluación.

e. **Sesgo de Pérdidas de Datos:** Hubo participantes que salieron del estudio y refieren que no se realizó imputaciones por pérdida de la data.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos Totales por Variante Clínica

Esquema: Olaparib

PATOLOGIA					
Cáncer Ovario - Presenta Obstrucción intestinal					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	13	100%	42.00	546.00
103001	DIURNA	13	100%	53.00	689.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	27.00	351.00
402164	UREA	13	100%	15.00	195.00
402050	CREATININA	13	100%	15.00	195.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	13	100%	16.00	208.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	13	100%	12.00	156.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	13	100%	12.00	156.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	29.00	377.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	17.00	221.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	13	100%	17.00	221.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	17.00	221.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	39.00	507.00
403020	ANTIGENO CA 125	5	100%	40.00	200.00
1010215	LAPAROSCOPIA QUIRURGICA	1	100%	943.00	943.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
292603	ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA	1	100%	49.00	49.00
210102	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
210782	DETECCIÓN POR SECUENCIAMIENTO DE VARIANTE FAMILIAR DEL GEN BRCA1	1	100%	644.00	644.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1,840.00

810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1,870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2,200.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	1	15%	297.00	44.55
1005310	TORACOCENTESIS DIAGNOSTICADA EVACUADORA O TERAPEUTICA	2	15%	346.00	103.80
901001	ABDOMEN COMPLETO	1	100%	189.00	189.00
301024	COLOCACION DE SONDA NASOGASTRICA	1	100%	34.00	34.00
301002	CATETERISMO VENOSO CENTRAL.(INCLUYE CATETER)	1	100%	467.00	467.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	1	100%	297.00	297.00
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	4.10%	130.00	10.66
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	4.10%	27.00	1.11
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	4.10%	297.00	24.35
Subtotal					13,088.47

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
52754	Olaparib	150mg	TAB		1460	100%	281.65	411,209.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100%	5.46	32.76
02642	Dexametasona fosfato (como sal sódica)	4mg/2mL	INY	2mL	3	100%	0.34	1.02
04743	Metoclopramida clorhidrato	5mg/mL	INY	2mL	8	100%	0.20	1.60
37855	Ferroso sulfato	300mg	TAB		1	42.56%	0.06	0.03
02891	Dimehidrinato	50mg	TAB		4	75.90%	0.01	0.03
05161	Ondansetron	8mg	TAB		12	39.49%	0.39	1.85
Subtotal								411,246.28
Total								424,334.76

PATOLOGIA

Cáncer Ovario - Presenta ascitis con intervención

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO

Procedimientos médicos

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
--------	--------------	----	--------------------------	----------------	-----------------------

101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	13	100%	42.00	546.00
103001	DIURNA	13	100%	53.00	689.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	27.00	351.00
402164	UREA	13	100%	15.00	195.00
402050	CREATININA	13	100%	15.00	195.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	13	100%	16.00	208.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	13	100%	12.00	156.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	13	100%	12.00	156.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	29.00	377.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	17.00	221.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	13	100%	17.00	221.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	17.00	221.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	39.00	507.00
403020	ANTIGENO CA 125	5	100%	40.00	200.00
1010215	LAPAROSCOPIA QUIRURGICA	1	100%	943.00	943.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
292603	ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA	1	100%	49.00	49.00
704002	BIOPSIA QUIRURGICA CON PIEZA OPERATORIA	1	100%	258.00	258.00
210782	DETECCIÓN POR SECUENCIAMIENTO DE VARIANTE FAMILIAR DEL GEN BRCA1	1	100%	644.00	644.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1,840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1,870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2,200.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	1	15%	297.00	44.55
1005310	TORACOCENTESIS DIAGNOSTICADA EVACUADORA O TERAPEUTICA	2	15%	346.00	103.80
301006	PARACENTESIS.	3	100.00%	116.00	348.00
401108	DOSAJE FACTOR X COAGULACION (STUART- PROWER)	1	100.00%	89.00	89.00
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	1	4.10%	130.00	5.33
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	4.10%	27.00	1.11
401078	RECUESTO DE PLAQUETAS	1	4.10%	12.00	0.49
201001	CUARTO INDIVIDUAL	1	4.10%	297.00	12.18
Subtotal					12,693.46
Medicamentos					

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
52754	Olaparib	150mg	TAB		1460	100%	281.65	411,209.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100%	5.46	32.76
02642	Dexametasona fosfato (como sal sódica)	4mg/2mL	INY	2mL	3	100%	0.34	1.02
04743	Metoclopramida clorhidrato	5mg/mL	INY	2mL	8	100%	0.20	1.60
37855	Ferroso sulfato	300mg	TAB		1	42.56%	0.06	0.03
02891	Dimehidrinato	50mg	TAB		4	75.90%	0.01	0.03
05161	Ondansetron	8mg	TAB		12	39.49%	0.39	1.85
Subtotal								411,246.28
Total								423,939.74

Esquema: Observación

PATOLOGIA						
Cáncer Ovario – Presenta obstrucción intestinal						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	13	100%	42.00	546.00	
103001	DIURNA	13	100%	53.00	689.00	
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	27.00	351.00	
402164	UREA	13	100%	15.00	195.00	
402050	CREATININA	13	100%	15.00	195.00	
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	13	100%	16.00	208.00	
402024	BILIRRUBINA TOTAL	13	100%	12.00	156.00	
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	13	100%	12.00	156.00	
402081	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	29.00	377.00	
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	17.00	221.00	

402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	13	100%	17.00	221.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	17.00	221.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	39.00	507.00
403020	ANTIGENO CA 125	5	100%	40.00	200.00
1010215	LAPAROSCOPIA QUIRURGICA	1	100%	943.00	943.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
292603	ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA	1	100%	49.00	49.00
704002	BIOPSIA QUIRURGICA CON PIEZA OPERATORIA	1	100%	258.00	258.00
210782	DETECCIÓN POR SECUENCIAMIENTO DE VARIANTE FAMILIAR DEL GEN BRCA1	1	100%	644.00	644.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1,840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1,870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2,200.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	1	15%	297.00	44.55
1005310	TORACOCENTESIS DIAGNOSTICADA EVACUADORA O TERAPEUTICA	2	15%	346.00	103.80
901001	ABDOMEN COMPLETO	5	100%	189.00	945.00
301024	COLOCACION DE SONDA NASOGASTRICA	5	100%	34.00	170.00
301002	CATETERISMO VENOSO CENTRAL.(INCLUYE CATETER)	5	100%	467.00	2,335.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	100%	297.00	1,485.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	6	0.02%	297.00	0.36

Subtotal **17,172.71**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		6	0.02%	0.07	0.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	18	0.02%	5.46	0.02
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		18	0.02%	0.07	0.00
02657	Dexametasona	4mg	TAB		15	0.02%	0.01	0.00
02657	Dexametasona	4mg	TAB		15	35.35%	0.01	0.05
03215	Escopolamina n-butylbromuro	10mg	TAB		6	31.31%	0.28	0.52

Subtotal **0.59**

Total **17,173.30**

PATOLOGIA					
Cáncer Ovario – Presenta ascitis abdominal					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	5	100%	42.00	210.00
103001	DIURNA	5	100%	53.00	265.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	5	100%	27.00	135.00
402164	UREA	5	100%	15.00	75.00
402050	CREATININA	5	100%	15.00	75.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	5	100%	16.00	80.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	5	100%	12.00	60.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	5	100%	12.00	60.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	5	100%	29.00	145.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	5	100%	17.00	85.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	5	100%	17.00	85.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	5	100%	17.00	85.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	5	100%	39.00	195.00
403020	ANTIGENO CA 125	5	100%	40.00	200.00
1010215	LAPAROSCOPIA QUIRURGICA	1	100%	943.00	943.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
292603	ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA	1	100%	49.00	49.00
704002	BIOPSIA QUIRURGICA CON PIEZA OPERATORIA	1	100%	258.00	258.00
210782	DETECCIÓN POR SECUENCIAMIENTO DE VARIANTE FAMILIAR DEL GEN BRCA1	1	100%	644.00	644.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1,840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1,870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2,200.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	1	15%	297.00	44.55
1005310	TORACOCENTESIS DIAGNOSTICADA EVACUADORA O TERAPEUTICA	2	15%	346.00	103.80



PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto Nacional
de SaludCentro de Evaluación
de Tecnologías en Salud*Investigar para proteger la salud*

301006	PARACENTESIS.				5	100%	116.00	580.00
401108	DOSAJE FACTOR X COAGULACION (STUART- PROWER)				5	100%	89.00	445.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL				6	0.02%	297.00	0.36
Subtotal								10,774.71
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		6	0.02%	0.07	0.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	18	0.02%	5.46	0.02
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		18	0.02%	0.07	0.00
02657	Dexametasona	4mg	TAB		15	0.02%	0.01	0.00
02657	Dexametasona	4mg	TAB		15	35.35%	0.01	0.05
03215	Escopolamina n-butilbromuro	10mg	TAB		6	31.31%	0.28	0.52
Subtotal								0.59
Total								10,775.30

ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Diana SANCHEZ VELAZCO	Médico cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Stefanny HUAMÁN CAMACHO	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Naysha Yamilet BECERRA CHAUCA	Obstetra, Maestra en Salud Pública y Salud Global.	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico cirujano	INS/CETS	Coordinador metodológico
5	Luis Alfredo PUMA VILLANUEVA	Médico, especialista en materia oncológica	HNCASE	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo
6	Luis Alberto MAS LÓPEZ	Médico, especialista en materia oncológica	RON	Representante de la Red Oncológica Nacional Integrante del Grupo de Trabajo
7	Juana GOMEZ MORALES	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
8	María Luisa MERMA POLANCO	Químico Farmacéutico	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Blanca LUQUE CHAUCA	Médico cirujano	IAFAS SIS	Integrante del Grupo de Trabajo
10	Verónica PERALTA AGUILAR	Médico cirujano	IAFAS EsSalud	Integrante del Grupo de Trabajo
11	Adriana YATACO CALLA	Médico cirujano	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo
12	Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Médico, especialista en gestión	INS/CETS	Coordinadora del grupo de trabajo

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

Se presenta el análisis los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Diana SANCHEZ VELAZCO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefanny HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Naysha Yamilet BECERRA CHAUCA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Luis Alfredo PUMA VILLANUEVA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Luis MAS LÓPEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana GOMEZ MORALES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
María Luisa MERMA POLANCO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Blanca LUQUE CHAUCA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Verónica PERALTA AGUILAR	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Adriana YATACO CALLA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinadora del grupo de trabajo	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)**PREGUNTA:**

¿Debería usarse Olaparib como terapia de mantenimiento en lugar de la observación para el tratamiento de las mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1?

Población:	Mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1.
Intervención:	Olaparib como terapia de mantenimiento
Comparador:	Observación
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos grado 3 y 4 • Descontinuación por eventos adversos
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta). - <u>Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta).</u>	- En el PNUME no se cuenta con ningún otro fármaco para cubrir la necesidad de esta población. - Este régimen de observación es una opción terapéutica recomendada por guías internacionales.	Cinco miembros del grupo de trabajo consideraron que existe una alternativa de tratamiento para esta población. Pero, dos miembros (Ron e IPRESS solicitante) consideraron que no existe alternativa dado que no consideran la observación como una alternativa terapéutica. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue el “ existe alternativa ”.
Efectos deseables	Sobrevida Global (% de muertes)	Cuatro miembros del grupo de trabajo consideraron que los efectos deseables eran

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p><i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - <u>No sé</u> 	<p>Certeza muy baja, magnitud no cuantificable HR: 0.74 (IC 95%: 0.54 a 1.00)</p> <p>Efecto deseable: No cuantificable</p>	<p>desconocidos debido a que los resultados eran inciertos por el nivel de la certeza de la evidencia muy baja. Por otro lado, tres miembros del grupo de trabajo (DPCAN, RON e IPRESS solicitante) refirieron que los potenciales efectos beneficiosos eran pequeños, en base a su experiencia clínica, pese a que la certeza de la evidencia era muy baja. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue el “no lo sé”.</p>
<p>Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Grande</u> - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No sé 	<p>Eventos adversos serios (% de eventos) Certeza alta, magnitud grande RR: 3.17 (IC 95%: 1.57, 6.43)</p> <p>Efecto indeseable: Grande</p>	<p>De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, cinco miembros del grupo de trabajo consideraron que la evidencia sobre los potenciales efectos indeseables era grande con un nivel de certeza de la evidencia alta. Por otro lado, dos miembros del grupo de trabajo (RON e IPRESS solicitante) refirieron que los potenciales efectos indeseables eran pequeños, dado que podían ser manejables en la vida real, pese a que se mostró el valor de los EAs. Finalmente, el juicio global para el efecto indeseable, por mayoría simple, fue el “grande”.</p>
<p>Certeza de la evidencia <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Muy baja</u> - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido 	<ul style="list-style-type: none"> - La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados es muy baja para efectos deseables y alta para efectos indeseables. <p>Certeza global de la evidencia: MUY BAJA</p>	
<p>Balance de efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - <u>Probablemente favorece al comparador</u> - No favorece a la intervención ni al comparador 	<p>El balance de la magnitud de los efectos deseables (desconocido) en comparación con la magnitud de los efectos indeseables (grande); y la certeza global de la evidencia (muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue:</p> <p>Probablemente favorece al comparador</p>	<p>Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como desconocidos “no lo sé”, los efectos indeseables (daños) como grandes y la certeza global de la evidencia como muy baja, cuatro miembros del grupo de trabajo consideraron que probablemente favorece a la comparación, un miembro del grupo de trabajo (IAFAS SIS) consideró desconocido por el nivel de certeza de la evidencia y</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé 		<p>dos miembros del grupo de trabajo (RON e IPRESS solicitante) consideraban que probablemente favorece a la intervención al ser una alternativa clínica de manejo. Pero se decidió por mayoría que el balance de efectos entre los beneficios y daños era probablemente favorece al comparador.</p>
<p>Nivel de innovación - TS no innovadora - TS innovadora</p>	<p>El grupo de trabajo acordó: En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología no es innovadora</p>	
<p>Equidad <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé 	<p>El grupo de trabajo deliberó sobre los siguientes argumentos: No se hallaron estudios que reporten el impacto del uso de olaparib en la equidad en salud. La administración de olaparib es por vía oral dos veces al día y hasta por cuatro tabletas al día. Esto supondría un impacto en la equidad ya que los pacientes tendrían que ir a su centro de salud para el monitoreo de eventos adversos que puede ocurrir en los pacientes que reciben olaparib.</p>	<p>Tres de los miembros del grupo de trabajo consideraron que la equidad era desconocida por no haber información. Un miembro del grupo de trabajo (DIGEMID) consideró que probablemente no cause ningún impacto y otro miembro del grupo de trabajo (IAFAS ESSALUD) consideró que probablemente reducida al ser los eventos adversos grandes. Por otro lado, dos miembros del grupo de trabajo (RON e IPRESS solicitante) consideraban que era probablemente aumentada por el acceso que no tendrían a la intervención las pacientes con esta mutación BRCA que las predispone a mayor riesgo. Por mayoría, el grupo de trabajo consideró que se desconoce la equidad en salud del tratamiento en evaluación, olaparib.</p>
<p>Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que la diferencia en uso de recursos entre olaparib y la observación es 407,161.45 soles. El grupo de trabajo valoró el costo de olaparib como costos extensos.</p>	<p>Seis miembros del grupo de trabajo consideraron que existían costos extensos, sin embargo, un miembro del grupo de trabajo (IPRESS solicitante) consideró que existía costos y ahorros mínimos, peso a la evidencia mostrada.</p>
<p>Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador 	<p>No se hallaron estudios de costo efectividad en Perú o la región sobre el impacto de olaparib en la población estudiada.</p> <p>Ningún estudio incluido</p>	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - Ningún estudio incluido		

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa		
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA

No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, no se recomienda el uso de olaparib como terapia de mantenimiento

(recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza global de la evidencia muy baja).

Comentarios:

Esta recomendación fue tomada por mayoría. Cuatro de los siete miembros del grupo de trabajo indicaron que no se recomienda la TS, basándose en que los beneficios son desconocidos, los daños son grandes y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, señalaron que los costos son elevados, que se trata de una tecnología no innovadora y que se desconoce su impacto en la equidad en salud. Por otro lado, tres miembros del grupo votaron a favor de recomendar la TS, a pesar de la baja certeza de la evidencia y los efectos indeseables grandes.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables desfavorece a la intervención.	En las mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompas de falopio o peritoneal primario, BRCA 1 o 2, platino-sensible, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino previa, y que actualmente se encuentran en respuesta completa o parcial a la última línea de tratamiento, con un ECOG 0-1, el balance de los beneficios y daños de brindar olaparib en lugar de placebo fue probablemente a favor del comparador.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. La certeza general de la evidencia fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Todos fueron desenlaces finales son: Sobrevida global y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad para la PICO de la ETS-EMC.