

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 02-SDETS/CETS-2025

Abril, 2025

Olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA 1 o BRCA2

**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. Diego Rolando Venegas Ojeda
Presidente Ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

Dr. David Victorino Jumpa Armas
Subdirector 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 Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Centro (IREN - CENTRO).

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 Técnico Especializado 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

Jean Franco Rodriguez Alarcon. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Stefany Sandra Fernández Ortiz. Economista de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Revisores

Naysha Becerra Chauca. 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.

Grupo de trabajo

Panel colegiado, encargado de formular la recomendación de uso de la tecnología sanitaria evaluada.

Conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas-Centro (IPRESS solicitante), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) del MINSA, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de la Fuerza Aérea del Perú (IAFAS-FAP) y de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN).

Agradecimientos

Agradecemos a Cristhian Marlon Yupanqui Bautista por su contribución en el proceso de búsqueda y selección de la evidencia en el proceso de esta ETS-EMC.

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 International. 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 en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, MO, triple negativo (HR-/HER2-), clasificados como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA 1 o BRCA 2. Elaborado por Jean Franco Rodriguez Alarcon y Stefany Sandra Fernandez Ortiz. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, abril de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-SDETS/CETS-2025.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| SIGLAS Y ABREVIATURAS | 7 |
| MENSAJES CLAVE | 9 |
| RESUMEN EJECUTIVO | 11 |
| I INTRODUCCIÓN | 18 |
| I.1 Cuadro clínico | 18 |
| I.2 Tecnología sanitaria | 20 |
| I.3 Justificación de la evaluación | 21 |
| II OBJETIVOS | 21 |
| III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC | 22 |
| III.1 Formulación de pregunta PICO | 22 |
| III.2 Graduación de los desenlaces | 23 |
| IV METODOLOGÍA | 24 |
| IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad) | 24 |
| IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés | 28 |
| IV.3 Recursos necesarios (Costos) | 28 |
| IV.4 Costo-efectividad | 30 |
| IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad | 31 |
| V RESULTADOS | 32 |
| V.1 CARGA DE ENFERMEDAD | 32 |
| V.2 NECESIDAD CLÍNICA | 32 |
| V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) | 33 |
| V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA | 36 |
| V.5 BALANCE DE EFECTOS | 36 |
| V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN | 38 |
| V.7 EQUIDAD | 38 |
| V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) | 39 |
| V.9 COSTO-EFECTIVIDAD | 41 |
| VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS | 42 |
| VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN | 43 |
| VIII CONCLUSIONES | 44 |
| IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC | 46 |
| X DECLARACIÓN DE INTERESES | 46 |
| XI FINANCIAMIENTO | 47 |
| XII REFERENCIAS | 47 |
| XIII ANEXOS | 52 |

SIGLAS Y ABREVIATURAS

| | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AYA | Adolescents and Young Adults |
| AVAD | Años de Vida Ajustados por Discapacidad |
| AVISA | Años de Vida Saludables Perdidos |
| AVP | Años de Vida Perdidos por muerte prematura |
| BRISA | Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas |
| CENARES | Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud |
| CDC-Perú | Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú |
| CFT | Comité Farmacoterapéutico |
| COI | Cost of Illness |
| 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 Year |
| 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 |
| EMA | European Medicines Agency |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| ESSALUD | Seguro Social de Salud del Perú |
| EtD | Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés "Evidence to decision / recommendation") |
| EMR | Enfermedad Mínima Residual |
| ETS | Evaluación de Tecnología Sanitaria |
| ETS-EMC | Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FFAA | Fuerzas Armadas |
| 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 |
| HR | Hazard Ratio |
| 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 |
| IQWIG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| INEN | Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas |
| INS | Instituto Nacional de Salud |
| IPRESS | Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud |



| | |
|---------|------------------------------------------------------|
| MINSA | Ministerio de Salud |
| MINSAL | Ministerio de Salud de Chile |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PCR | Proteína C Reactiva |
| PNP | Policía Nacional del Perú |
| PNUME | Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales |
| RC | Remisión Completa |
| RC1 | Primera Remisión Completa |
| RC2 | Segunda Remisión Completa |
| RENETSA | Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias |
| RoB | Risk of Bias |
| RR | Riesgo relativo |
| RS | Revisión sistemática |
| RTI | Razón de Tasa de Incidencias |
| SIS | Seguro Integral de Salud |
| SLR | Sobrevida Libre de Recaída |
| SG | Sobrevida Global |
| TS | Tecnología Sanitaria |
| CMTN | Cáncer de mama triple negativo |
| UIT | Unidad Impositiva Tributaria |

MENSAJES CLAVE

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN CENTRO), mediante el Oficio N° 1334-2024/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG.
- El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa entre el 10% y el 15% de los casos de cáncer de mama a nivel mundial y es el subtipo más común en mujeres menores de 40 años, en aquellas con ascendencia africana e hispana, y en portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2. En América Latina, los estudios sobre su prevalencia son limitados; sin embargo, en México se ha estimado una prevalencia de CMTN de 9.6% aproximadamente, una cifra inferior a las reportadas a nivel global. En Perú, se ha reportado una prevalencia del 35%, con mayor frecuencia en poblaciones con acceso restringido a la atención médica.
- El olaparib es un inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), clasificado dentro de las terapias dirigidas. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las enzimas PARP1 y PARP2, las cuales participan en la reparación del ADN mediante la vía de escisión de bases (BER). En células con mutaciones BRCA1 y BRCA2, que presentan defectos en la recombinación homóloga, el bloqueo de PARP impide la reparación del ADN, lo que provoca acumulación de daño genético y muerte celular selectiva en células tumorales, un fenómeno conocido como letalidad sintética. Por esta razón, está indicado en pacientes con cáncer de mama y ovario portadoras de estas mutaciones. En Perú, olaparib cuenta con los números de registro sanitario EE04843, EE07568, EE07569, EE12771 y EE12956, autorizados para el tratamiento de estas neoplasias.
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P**: mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, ≥ N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA1 y BRCA2, **I**: olaparib 300 mg cada 12 horas; **C**: capecitabina 1000 – 1250 mg/m² por vía oral, **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), recurrencia (importante), eventos adversos 3 y 4 (importante), y síndrome mielodisplásico/leucemia (importante).
- No se identificaron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de olaparib en comparación con capecitabina en la población definida en la pregunta PICO validada.

En consecuencia, no fue posible determinar los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria, el balance de efectos, ni la certeza de la evidencia.

- El resumen de los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: **existe alternativa**; efectos deseables: **no lo sé**; efectos indeseables: **no lo sé**; certeza de la evidencia: **ningún estudio incluido**; balance de efectos: **no lo sé**; nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; impacto en la equidad: **no lo sé**; recursos necesarios: **costos extensos**; y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Dados los juicios emitidos, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y con respuesta patológica incompleta en tratamiento adyuvante, y con mutación germinal BRCA 1 y BRCA 2 (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

En Perú, el *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) reportó, en 2022, que la incidencia de cáncer de mama fue de 39.3 casos por 100,000 habitantes y la mortalidad fue de 9.4 por 100,000 habitantes (1). Asimismo, el *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) estimó que, hasta 2021, la carga de enfermedad de esta neoplasia representó 184.89 años de vida saludable ajustados por incapacidad (AVISA) por 100,000 habitantes (rango: 133.92–246.51) y 10.48 años vividos con discapacidad por 100,000 habitantes (rango: 6.66–15.86) (2). En tanto, el *Ministerio de Salud del Perú* (MINSA) reportó, en 2021, una incidencia de 28 casos por 100,000 habitantes, con Lima, Callao, Tumbes, Piura, Lambayeque y La Libertad como las regiones más afectadas (3).

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa entre el 10% y el 15% de los casos de cáncer de mama a nivel mundial (4) y es el subtipo de cáncer más común en mujeres menores de 40 años, en aquellas con ascendencia africana e hispana, y en portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 (5,6). En América Latina, los estudios sobre su prevalencia son limitados; sin embargo, en México se ha estimado una prevalencia de CMTN aproximadamente de 9.6 %, una cifra inferior a las reportadas a nivel global (7). En Perú, se ha reportado una prevalencia del 35%, una de las más altas de la región, con mayor frecuencia en poblaciones con acceso restringido a la atención médica (8).

Tecnología sanitaria

El olaparib es un inhibidor de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), clasificado dentro del grupo de terapias dirigidas (9). Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la actividad de las enzimas PARP1 y PARP2, las cuales participan en la reparación del ADN a través de la vía de reparación por escisión de bases (BER) (10). En células con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, que presentan defectos en la recombinación homóloga, la inhibición de PARP impide la reparación adecuada del ADN, lo que conduce a la acumulación de daños genéticos y a la muerte celular selectiva en células tumorales, un fenómeno conocido como letalidad sintética (11). Por esta razón, se encuentra indicado en pacientes con cáncer de mama y ovario que presentan estas mutaciones. En el Perú, olaparib cuenta con los números de registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) EE04843, EE07568, EE07569, EE12771 y EE12956, con indicación para neoplasias de mama y ovario (12).

Justificación de la evaluación

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN CENTRO), mediante el Oficio N° 1334-2024/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG.

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 los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios, y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento adyuvante, y con mutación germinal BRCA1 y BRCA2.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento adyuvante, y con mutación germinal BRCA1 y BRCA2.

METODOLOGÍA

Se realizó una Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) sobre olaparib, basada en una pregunta clínica específica y considerando diez criterios: carga de la enfermedad, necesidad clínica, efectos beneficiosos, efectos adversos, balance de los efectos, certeza de la evidencia, grado de innovación, equidad, recursos requeridos y costo-efectividad.

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

La pregunta clínica fue validada y se asignó una clasificación de importancia a los desenlaces con la participación de los profesionales de la institución solicitante y el equipo metodológico responsable de la ETS-EMC. Asimismo, se llevó a cabo una entrevista con la paciente que presenta la condición evaluada para recabar su perspectiva sobre los desenlaces considerados en la pregunta formulada en la solicitud.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, Cochrane Library (CENTRAL), Scopus y LILACS, abarcando desde la fecha de inclusión de los estudios hasta el 17 de febrero de 2025. El proceso de selección de estudios se realizó por pares de forma independiente, fue supervisado por un revisor y gestionado mediante la plataforma electrónica Rayyan. La calidad metodológica o riesgo de sesgos de los estudios se planificó evaluar utilizando las herramientas Risk of Bias 1.0 (RoB 1.0) de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados, *A Measurement Tool to Assess Systematic Review – 2 (AMSTAR-2)* para revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, y la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales. La certeza de la evidencia se clasificó según la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)* en los niveles "muy baja", "baja", "moderada" o "alta". Los efectos de cada desenlace se resumieron en una tabla de evidencia (SoF), utilizando descripciones estandarizadas conforme a la metodología GRADE.

La evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables se llevó a cabo considerando tanto los efectos relativos en los desenlaces críticos como la certeza de la evidencia para dichos desenlaces. Para este propósito, se utilizaron los umbrales de magnitud de efecto establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, mediante los cuales se clasificó la magnitud del efecto en nula, pequeña, moderada o grande, siempre que la certeza de la evidencia fuera al menos "baja".

Con respecto al balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación se determinó en función de la magnitud de los efectos relativos de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de la evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia en esta recomendación se estableció con base en el nivel más bajo de certeza entre los desenlaces relevantes necesarios para fundamentar la decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para la determinación de la carga de la enfermedad, se recopilaron datos del *Global Burden of Disease (GBD)*, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú (CDC-Perú).

La evaluación de la necesidad clínica se llevó a cabo mediante la revisión del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y la lista complementaria de medicamentos para el manejo de enfermedades neoplásicas, además de la consulta de Guías

de Práctica Clínica (GPC) pertinentes para la condición de estos pacientes. Este análisis tuvo como propósito determinar si las opciones terapéuticas disponibles en el PNUME eran consideradas tratamientos adecuados para esta población.

Con el objetivo de evaluar el impacto en la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 6 de marzo de 2025, aplicando filtros específicos para identificar investigaciones de alcance local o regional.

Recursos necesarios (costos)

Se realizó un análisis de costos de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador, incorporando los gastos asociados a procedimientos médicos, fármacos e insumos. Para este propósito, se empleó un modelo estático con un horizonte temporal de un año, aplicando una estimación de costos mediante el enfoque "*bottom-up*" y un enfoque epidemiológico basado en la prevalencia.

El cálculo de los costos de los procedimientos se realizó siguiendo la metodología de costeo establecida en 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 Prestadoras de Servicios de Salud".

Costo-efectividad

Para evaluar la costo-efectividad, se llevó a cabo una búsqueda manual de evaluaciones económicas elaboradas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se diseñó una estrategia de búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed) con el objetivo de identificar estudios económicos pertinentes al contexto local o regional, incluyendo publicaciones disponibles hasta el 6 de marzo de 2025.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo integrado por representantes de la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) solicitante (Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN), la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de la Fuerza Aérea del Perú (IAFAS FAP), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) y la Red Oncológica Nacional (RON). El equipo metodológico del CETS-

INS presentó la evidencia para respaldar la evaluación de los diez criterios establecidos. Las decisiones sobre cada criterio fueron adoptadas por los representantes del grupo de trabajo mediante consenso o, en su defecto, por mayoría simple a través de votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P:** mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA 1 y BRCA 2, **I:** olaparib 300 mg cada 12 horas; **C:** capecitabina 1000 – 1250 mg/m² por vía oral, **O:** supervivencia global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), recurrencia (importante), eventos adversos 3 y 4 (importante), y síndrome mielodisplásico/leucemia (importante).

Necesidad clínica: La versión 1.2025 de la guía *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) establece recomendaciones específicas para pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN). En estadios tempranos, tras quimioterapia neoadyuvante, considera capecitabina como una opción de tratamiento adyuvante indicada para pacientes en estadios I-III que hayan recibido previamente taxanos, antraciclinas y agentes alquilantes. Además, la guía NCCN no menciona una restricción en su uso según la presencia o no de mutación en los genes BRCA. La capecitabina cuenta con registros sanitarios vigentes y está incorporada en el sistema de salud peruano. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró que **existía alternativa** para este grupo de pacientes.

Efectos deseables e indeseables: No se identificaron estudios que evaluaran la seguridad y eficacia de olaparib en comparación con capecitabina en la población definida en la pregunta PICO. En consecuencia, no fue posible determinar los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria evaluada. Por consiguiente, los juicios para los criterios de efectos deseables e indeseables fueron “**no lo sé**”.

Certeza de la evidencia: La certeza de la evidencia no pudo determinarse debido a la falta de estudios que respondieran a la pregunta **PICO**. En consecuencia, el juicio para este criterio fue “**ningún estudio incluido**”.

Balance de efectos deseables e indeseables: Los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria son desconocidos debido a la falta de evidencia para la pregunta PICO validada. En consecuencia, no fue posible establecer el balance de estos efectos. Por ello, el juicio para este criterio fue “**no lo sé**”.

Nivel de innovación: Los representantes del grupo de trabajo determinaron que olaparib no cumplía con la definición operacional de tecnología sanitaria innovadora establecida en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”. En consecuencia, fue clasificada como **“tecnología sanitaria no innovadora”**.

Equidad: No se encontraron estudios que analizaran el impacto de olaparib en la equidad en salud dentro de la población de interés. En consecuencia, los representantes del grupo de trabajo concluyeron que no era posible determinar su efecto en este aspecto. Por ello, el juicio para este criterio fue **“no lo sé”**.

Recursos necesarios (costos): El costo de utilizar capecitabina en la población evaluada, con un horizonte temporal de un año, fue de S/. 11,308.04, mientras que el costo de olaparib para el mismo periodo fue de S/. 420,387.61. La diferencia entre ambos tratamientos ascendió a S/. 409,079.57. Con base en esta información, el grupo de trabajo emitió el juicio **“costos extensos”** para este criterio.

Costo-efectividad: No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad de olaparib en la población de interés. En consecuencia, los representantes del grupo de trabajo determinaron que no disponían de información sobre su costo-efectividad en el contexto peruano, debido a la ausencia de estudios nacionales o regionales que abordaran este aspecto. Por consiguiente, el juicio para este criterio fue **“ningún estudio incluido”**.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA1 o BRCA2, no recomendamos el uso de olaparib (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso, por mayoría simple, concluyendo en contra del uso de la TS evaluada por la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada.

| Criterio | Resultado de valoración (juicios emitidos) | Comentario |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura? | No se pudo determinar. | No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO. |
| Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS | No se pudo determinar. | No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO. |
| Tipo de desenlace evaluado | Ningún desenlace final conto con información | No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO. |
| Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva? | Ningún estudio incluido | No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés. |
| Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS – EMC. | | |

PALABRAS CLAVES: Cáncer de mama, Cáncer de mama triple negativo, recurrencia, Olaparib, Capecitabina (DeCS).

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes en mujeres a nivel mundial, representando el 26% de los cánceres femeninos (13). Según la *Organización Mundial de la Salud* (OMS), en 2022 se diagnosticaron 2.3 millones de casos, con 670,000 muertes relacionadas (14). La carga de la enfermedad varía según el nivel de desarrollo: en países con alto *Índice de Desarrollo Humano* (IDH), una de cada 12 mujeres recibe el diagnóstico y una de cada 71 fallece por esta causa; mientras que en aquellos con bajo IDH, la incidencia es de una en 27 y la mortalidad de una en 48 (15). Además, el riesgo de desarrollar la enfermedad es mayor en mujeres caucásicas y de ascendencia judía ashkenazí (16,17), mientras que la mortalidad es más alta en mujeres de ascendencia africana (18).

En Perú, el *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) reportó, en 2022, que el cáncer de mama tuvo una incidencia de 39.3 casos por 100,000 habitantes y una mortalidad de 9.4 por 100,000 habitantes (1). Asimismo, el *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) estimó que, hasta 2021, la carga de enfermedad del cáncer de mama representó 184.89 años de vida saludable ajustados por incapacidad (AVISA) por 100,000 habitantes (rango: 133.92–246.51) y 10.48 años vividos con discapacidad por 100,000 habitantes (rango: 6.66–15.86) (2). En tanto, el *Ministerio de Salud del Perú* (MINSA) reportó, en 2021, una incidencia de 28 casos por 100,000 habitantes, con Lima, Callao, Tumbes, Piura, Lambayeque y La Libertad como las regiones más afectadas (3).

El manejo del cáncer de mama depende de su clasificación, la cual guía el pronóstico y las decisiones terapéuticas. El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) establece el estadiaje clínico y patológico según el tamaño tumoral (T), el compromiso linfático (N) y la presencia de metástasis (M) (19). Paralelamente, la OMS clasifica los tumores en carcinomas *in situ*, carcinomas invasivos, y tipos histológicos favorables (20). Junto con estas clasificaciones, la *St. Gallen International Breast Cancer Conference* (21) agrupa los tumores según la expresión de receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) (22). La ausencia de estos receptores define al cáncer de mama triple negativo (CMTN) (23), un subtipo agresivo asociado con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 (24). Estas alteraciones genéticas incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad (25), con una probabilidad del 55% a 72% para BRCA1, vinculada principalmente para CMTN (26), y del 45% a 69% para BRCA2 (27).

El CMTN representa entre el 10% y el 15% de los casos de cáncer de mama a nivel mundial (4) y es el subtipo más común en mujeres menores de 40 años, en aquellas con ascendencia africana e hispana, y en portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 (5,6). En América Latina, los estudios sobre su prevalencia son limitados; sin embargo, en México se ha estimado una prevalencia de CMTN aproximadamente de 9.6%, una cifra inferior a las reportadas a nivel global (7). En Perú, se ha reportado una prevalencia del 35%, cifra superior al promedio regional, con mayor frecuencia en poblaciones con acceso restringido a la atención médica (8).

El CMTN es clínicamente relevante por su alta agresividad y riesgo de recurrencia temprana, con metástasis frecuentes en órganos viscerales y el sistema nervioso central (28,29). La ausencia de receptores hormonales (HR) y HER2 limita las opciones terapéuticas, siendo la quimioterapia la principal estrategia estándar, aunque con una respuesta variable (30).

La tasa de recaída del CMTN alcanza el 30% en los primeros 3 a 5 años (31). Además, la *American Cancer Society* (ACS) ha reportado una tasa de supervivencia a cinco años del 91% para CMTN localizado, del 65% en enfermedad regional y del 12% en enfermedad metastásica (32). Por ello, el tratamiento en estadios iniciales se enfoca en estrategias terapéuticas intensivas para minimizar el riesgo de recurrencia (33). La quimioterapia neoadyuvante, basada en antraciclinas, taxanos y agentes de platino es la primera línea de tratamiento. Posteriormente, se indica mastectomía unilateral o bilateral, según el criterio del cirujano y el perfil de riesgo de la paciente (34).

La respuesta al tratamiento se clasifica en respuesta patológica completa (sin evidencia de enfermedad y menor riesgo de recurrencia) o respuesta patológica incompleta (persistencia de células tumorales, lo que incrementa significativamente la probabilidad de recurrencia) (35). En pacientes con CMTN y respuesta patológica incompleta tras neoadyuvancia, las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (36) y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (37) recomiendan tratamiento adyuvante con capecitabina. En presencia de mutaciones en BRCA1 o BRCA2, el inhibidor de PARP olaparib constituye otra opción terapéutica. Aunque olaparib es la opción preferida en pacientes con mutaciones en BRCA, la presencia de la mutación no excluye el uso de capecitabina.

Por lo tanto, se ha solicitado evaluar el uso de olaparib en comparación con capecitabina en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y con respuesta patológica incompleta en

tratamiento adyuvante, y con mutación germinal en BRCA1 o BRCA2, mediante una Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC).

I.2 Tecnología sanitaria

Olaparib

El olaparib, comercializada bajo el nombre *Lynparza®*, es un inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), clasificado dentro de las terapias dirigidas (9). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las enzimas PARP1 y PARP2, las cuales participan en la reparación del ADN mediante la vía de escisión de bases (BER) (10). En células con mutaciones BRCA1 y BRCA2, que presentan defectos en la recombinación homóloga, el bloqueo de PARP impide la reparación del ADN, lo que provoca acumulación de daño genético y muerte celular selectiva en células tumorales, un fenómeno conocido como letalidad sintética (11). Por esta razón, su uso está indicado en pacientes con cáncer de mama y ovario portadoras de estas mutaciones. En Perú, olaparib cuenta con los números de registro sanitario por parte de la DIGEMID EE04843, EE07568, EE07569, EE12771 y EE12956, autorizados para su uso en estos tipos de cáncer (12).

La *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de olaparib en 2017 para cáncer de ovario con mutaciones en BRCA ampliando su indicación en 2018 a pacientes con cáncer de mama metastásico con estas alteraciones. En 2022, se extendió su uso a estadios tempranos de alto riesgo en adyuvancia (38). De manera similar, la *European Medicines Agency* (EMA) aprobó olaparib en 2014 para cáncer de ovario, y posteriormente amplió su indicación a pacientes con cáncer de mama metastásico o temprano de alto riesgo con mutaciones en BRCA (39).

Según la ficha técnica de DIGEMID, la dosis recomendada de olaparib es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) administradas por vía oral dos veces al día con una dosis total de 600 mg diarios. El tratamiento debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos adversos que requieran su interrupción. Los principales efectos adversos reportados incluyen síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda, neumonitis y toxicidad embrio-fetal (40).

Tabla 1. Costo anual por paciente de olaparib en el Perú como tratamiento en adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y con respuesta patológica incompleta en tratamiento adyuvante, y con mutación BRCA1 y BRCA2.

| Nombre de la tecnología sanitaria y presentación | Costo unitario (S/)* | Dosis recomendada | Cantidad anual por paciente | Costo estimado anual por paciente (S/) |
|--------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
| Olaparib (Tableta) 150 mg | 230.75 | 300 mg por vía oral dos veces al día. Dosis máxima diaria de 600 mg. | 1460 | 336,895 |

* El precio se estimó a partir de los valores registrados en el Observatorio de Precios de DIGEMID.

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN CENTRO), mediante el Oficio N° 1334-2024/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG, en el marco del Artículo 13, numeral 13.8, y de la Décimo Quinta Disposición Complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer, aprobada mediante el Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

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 los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA1 y BRCA2.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA1 y BRCA2.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO formulada en la solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN CENTRO) se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por IREN - CENTRO.

| | |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Población | Paciente con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER-2 negativo con gBRCAm. |
| Intervención | Olaparib |
| Comparador | Placebo |
| Desenlaces | <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de enfermedad invasivo. • Sobrevida global. • Tasa de respuesta. • Calidad de vida. • Perfil de seguridad. |

Tras la recepción de la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO. Para ello, se revisaron guías nacionales e internacionales con el fin de definir la población beneficiaria de la tecnología en evaluación. Asimismo, se consultaron las fichas técnicas para determinar la dosis e indicaciones de la Tecnología Sanitaria (TS) olaparib, verificando su uso en este grupo de pacientes. Posteriormente, el equipo metodológico realizó una revisión de la literatura para identificar los desenlaces clínicamente relevantes (*core outcome set*). Se identificaron desenlaces subrogados en la solicitud, por lo que se buscó evidencia que respaldara su validez como predictores de desenlaces finales.

Con el objetivo de integrar la perspectiva de la paciente que motivo la solicitud, se llevó a cabo una entrevista telefónica de la paciente identificada con las iniciales MJRA. Durante la comunicación, realizada el 13 de febrero de 2025, informó que había sido diagnosticada con cáncer de mama triple negativo en estadio III. Como parte de su tratamiento, recibió cirugía después de terapia neoadyuvante, tras lo cual fue clasificada con respuesta patológica incompleta. En el momento de la entrevista, mencionó estar en tratamiento con capecitabina, administrada en la mañana y en la noche. Respecto a los beneficios esperados de la TS evaluada, expresó interés en “vivir más años” y “evitar la reaparición de la enfermedad”. Además, al ser consultada sobre los eventos adversos que le generaban mayor preocupación, señaló “...el miedo de desarrollar leucemia...”.

Se identificó que sus prioridades eran la sobrevida, la reducción del riesgo de recurrencia y la prevención de malignidades secundarias.

Con esta información, se convocó a una reunión técnica para el ajuste de la pregunta PICO, con la participación de un médico especialista en oncología del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN CENTRO), un representante del Comité Farmacoterapéutico de la misma institución y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En esta reunión, y en base a la propuesta, se identificaron desenlaces subrogados que requerían validación para su inclusión en el conjunto de desenlaces priorizados. Sin embargo, no se encontró evidencia que respaldara la “sobrevida libre de enfermedad invasiva” como un desenlace subrogado válido. La versión final validada se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC

| | |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Población | Mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo* y que presentaron una respuesta patológica incompleta [†] , en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA1 o BRCA2. |
| Intervención | Olaparib 300 mg cada 12 horas [‡] |
| Comparador | Capecitabina 1000 – 1250 mg/m ² por vía oral** |
| 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"> • Recurrencia. • Eventos adversos 3 y 4. • Síndrome mielodisplásico/leucemia. |

* Pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) que no presentaron respuesta patológica completa (non-pCR) tras al menos seis ciclos de quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas, taxanos o una combinación de ambos, seguida de cirugía.

† Todas aquellas pacientes que sean clasificadas ypTis, ypT1mic, y ypN+, se consideran como respuesta patológica incompleta.

‡ 300 mg (dos cápsulas de 150 mg) administradas por vía oral dos veces al día con una dosis total diaria de 600 mg.

** Dos veces al día en días 1 – 14. Ciclo cada 21 días por 6 – 8 ciclos.

III.1.1 Graduación de los desenlaces

Al definir la pregunta PICO, se estableció la clasificación de los desenlaces según su relevancia para la toma de decisiones, siguiendo las recomendaciones propuestas por el grupo de trabajo Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) (41). Este proceso se llevó a cabo con la participación del grupo

de trabajo involucrado en la validación de la pregunta PICO. Los desenlaces fueron categorizados en críticos, importantes, o de importancia limitada.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS-EMC, se seleccionaron desenlaces críticos e importantes. No se encontró evidencia que validara la supervivencia libre de enfermedad invasiva como predictor de supervivencia global, por lo que no se incluyó en la clasificación de desenlaces. Sin embargo, dado que en este grupo de pacientes las terapias tienen como objetivo principal prevenir la recurrencia, se consideró que la recurrencia era un desenlace clave para un análisis adecuado, por lo que fue clasificado como desenlace importante.

Tabla 4. Gradación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

| Desenlace | Importancia |
|-----------------------------------|-------------|
| Sobrevida global | Crítico |
| Calidad de vida | Crítico |
| Eventos adversos serios | Crítico |
| Recurrencia | Importante |
| Eventos adversos 3 y 4 | Importante |
| Síndrome mielodisplásico/leucemia | Importante |

IV METODOLOGÍA

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

A. Métodos de búsqueda

Para identificar evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de Olaparib como terapia en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA1 o BRCA2 se diseñó una estrategia de búsqueda específica en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, Cochrane Library, Scopus y LILACS, utilizando términos en lenguaje controlado y términos libres, adaptados a los tesauros de cada base de datos. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en *ClinicalTrials.gov*. El período de búsqueda abarcó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 17 de febrero de 2025. Asimismo, se revisaron las listas de referencias de los estudios identificados para incluir aquellas fuentes potencialmente relevantes para la evaluación de la evidencia.

El detalle de las estrategias de búsqueda empleadas para cada criterio de este informe se encuentra disponible en el **Anexo 1b**.

B. Criterios de elegibilidad

Fueron considerados para su inclusión las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, con o sin metaanálisis, y ensayos clínicos aleatorizados de fase III que respondieran a la pregunta PICO de la presente evaluación, conforme a las directrices del Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” (42). Se consideraron estudios publicados en inglés o español, sin restricción de fecha de publicación. No obstante, se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos y otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

La selección de estudios se llevó a cabo por pares, de forma independiente, mediante la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) y fue supervisada por un revisor. Las referencias obtenidas en cada base de datos fueron transferidas a la plataforma en formato RIS, tras lo cual se realizó la eliminación de duplicados. Posteriormente, se llevó a cabo el tamizaje inicial mediante la revisión de títulos y resúmenes. Los estudios con potencial de inclusión fueron evaluados a texto completo. En caso de identificar investigaciones que respondieran a la pregunta PICO, los datos fueron extraídos según lo reportado por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión en la fase de lectura a texto completo se encuentran en los **Anexos 3 y 4**, respectivamente.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La calidad metodológica o riesgo de sesgo en los estudios considerados para su inclusión en el cuerpo de la evidencia se evaluó según el diseño del estudio. En el caso de las revisiones sistemáticas, se aplicó la herramienta AMSTAR-II (43), mientras que los ensayos clínicos aleatorizados fueron evaluados mediante la herramienta RoB 1.0 (*Risk of Bias 1.0 Tool*) de la colaboración Cochrane (44). Para esta ETS-EMC, y en consonancia con el enfoque GRADE, la evaluación del riesgo de sesgo se realizó para cada desenlace considerado en la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para cada desenlace considerado en la toma de decisiones fue determinada por pares, de forma independiente, según la metodología GRADE (45), con supervisión de un revisor. Siguiendo este enfoque, la evaluación se realizó en función de cinco aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Tras este análisis, la certeza de la evidencia se clasificó en alguno de los siguientes cuatro niveles: alta, moderada, baja o muy baja.

Además, la valoración de la certeza de la evidencia tuvo en cuenta el tipo de estudio que se consideró como cuerpo de evidencia. Cuando la evidencia correspondía a un ECA, podía iniciar con un nivel alto y podía reducirse en función de las limitaciones identificadas en los siguientes aspectos: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación (45). En cambio, si la evidencia procedía de un estudio observacional, comenzaba con un nivel bajo y podía aumentar si no presentaba limitaciones en los aspectos mencionados y cumplía con al menos uno de los siguientes criterios: magnitud del efecto, gradiente dosis-respuesta o control de factores de confusión (46).

Con el propósito de resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y el efecto de cada desenlace, se empleó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo recomendado para comunicar la certeza de los resultados, conforme a lo indicado por el grupo GRADE (47).

Al estimar el nivel de certeza de la evidencia para cada desenlace de interés, se procedió a asignar la certeza global de la evidencia para la recomendación. Cuando la certeza de la evidencia fue la misma para todos los desenlaces, esta se consideró como la certeza global de la recomendación. No obstante, si existieron diferencias en la certeza de la evidencia entre los desenlaces, se tomó en cuenta la menor calificación de certeza de cualquier desenlace relevante para la consideración global de la recomendación. La interpretación de los niveles de certeza de la evidencia de los desenlaces, así como de la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo empleado para comunicar los resultados, se presentó en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de la 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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ... ” |
| 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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ... ” |
| 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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ... ” |
| 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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ... ” |
| 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

El juicio sobre la magnitud de los efectos consideró la magnitud relativa de cada efecto, tanto en términos de beneficio como de daño, para los desenlaces críticos e importantes, junto con su respectiva certeza de la evidencia. En este contexto, la magnitud de los efectos se determinó con base en los umbrales de magnitud de efecto establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania (48).

El tamaño del efecto se determinó utilizando medidas de efecto relativas, como el riesgo relativo (RR), la razón de riesgos (HR) o la razón de tasas de incidencia (RTI),

con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Se establecieron tres umbrales clínicos para diferenciar las magnitudes del efecto como “nulo”, “pequeño”, “moderado” o “grande” para un desenlace. La inclusión en alguna de estas categorías requirió que el límite superior del intervalo de confianza fuera menor al umbral correspondiente. Además, cada umbral se definió considerando las características de los desenlaces evaluados, diferenciando entre desenlaces críticos e importantes, así como el nivel de certeza de la evidencia. En los casos en los que la certeza de la evidencia fue “muy baja”, no se pudo determinar la magnitud del efecto debido a la incertidumbre en los resultados, por lo que esta se denominó “no cuantificable”.

Para revisar en detalle los umbrales fijos establecidos por IQWiG, se puede consultar el **Anexo 1c**.

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

Con el propósito de determinar si los desenlaces de la pregunta PICO guardaban relación con los valores y preferencias de los pacientes, además de la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible sobre la importancia relativa que la población de interés asignaba a los desenlaces priorizados para esta evaluación. Para ello, se formuló una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La búsqueda abarcó desde la fecha de inserción de la base de datos hasta el 6 de marzo de 2025. Esta estrategia se registró en el **Anexo 1d**.

Se incluyeron estudios que proporcionaran información cualitativa o cuantitativa sobre el valor asignado por los pacientes a los desenlaces de interés. Además, se priorizaron revisiones sistemáticas o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

La estimación de los recursos necesarios para la incorporación de olaparib como terapia en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), con mutación germinal en BRCA1 o BRCA2, en tratamiento adyuvante y con respuesta patológica incompleta, se desarrolló mediante un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador, incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Para ello, se utilizó un modelo estático con un horizonte temporal de 365 días, con estimación de costos

“bottom-up” y un enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron índices inflacionarios ni tasa de descuento, y tampoco se realizó un análisis de sensibilidad. De manera que, se llevaron a cabo los siguientes pasos:

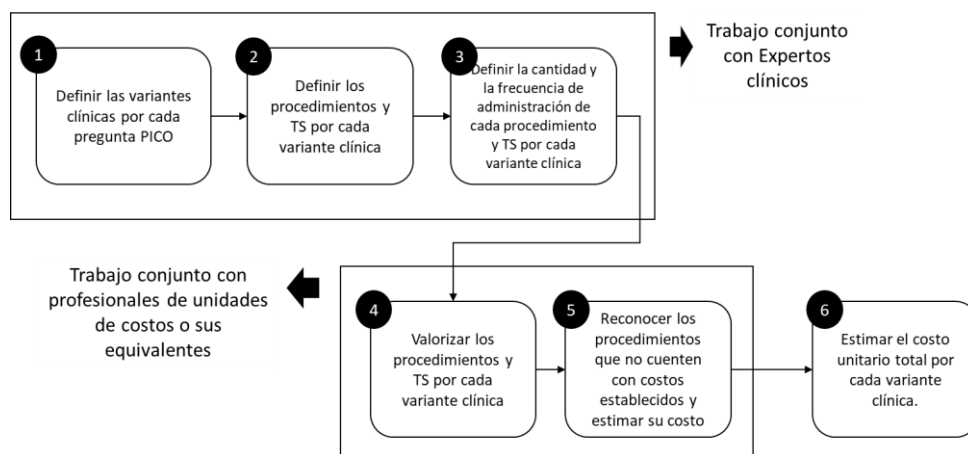
- **Paso 1:** Los distintos estados de la enfermedad en la población de la PICO se conceptualizaron a partir de la revisión de guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias y otros documentos técnicos vigentes emitidos por el Ministerio de Salud (MINSa) y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), complementándose con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Finalmente, se discutió con el experto que solicitó la ETS el mapa conceptual del modelo de enfermedad con el propósito de ajustarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se revisaron las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias y otros documentos vigentes emitidos por el MINSa y el INEN con el propósito de identificar los procedimientos, insumos y medicamentos necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Finalmente, esta revisión se complementó con la consulta al experto que solicitó la ETS, a fin de validar y precisar la información sobre los procedimientos, insumos y medicamentos requeridos.
- **Paso 3:** Con el apoyo del experto que solicitó la ETS, se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos y medicamentos necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas establecidas.
- **Paso 4:** Se realizó la valorización de cada procedimiento clínico, insumo o medicamento necesario para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas establecidas. Primero, se llevó a cabo una revisión de los costos en fuentes públicas oficiales, como el MINSa y el SIS, seguida de la consulta de costos en la IPRESS u organización que solicitó la ETS. En los casos en los que el modelo de enfermedad incluyó una prestación no costada por la fuente principal consultada, se utilizó el costo de otra fuente oficial pública, según disponibilidad.
- **Paso 5:** En los casos en que el procedimiento médico, insumo o medicamento no estuviera costado, se determinó su costo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSa, que aprobó el Documento Técnico “Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos

Sanitarios en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud”, y con los precios del mercado.

- Paso 6:** En esta etapa se estimó el producto de los costos unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, así como la suma de todos los valores obtenidos en la valoración de estos componentes, con el propósito de determinar el costo unitario total estimado para cada variante clínica.

Los datos recopilados para el COI se obtuvieron en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otros profesionales de la organización que solicitó la ETS. Además, se recopiló información de fuentes secundarias provenientes de páginas oficiales del MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otras.

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

Con el propósito de obtener datos sobre los resultados de costo-efectividad a nivel local en Perú para el uso de olaparib como terapia mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA1 y BRCA2, se llevó a cabo una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por DIGEMID.

Además, se realizó una consulta en las páginas web de agencias regionales dedicadas a la evaluación 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 (CONECTEC) 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).

Como último proceso, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de olaparib como terapia en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), con mutación germinal en BRCA1 o BRCA2, en tratamiento adyuvante y con respuesta patológica incompleta. La búsqueda se realizó el 6 de marzo de 2025 e incluyó términos relacionados con la intervención, la población, la costo-efectividad y filtros para estudios en Latinoamérica. La estrategia de búsqueda respectiva se encuentra en el **Anexo 1e**. Se incluyeron los estudios que cumplían con los criterios de la PICO de esta evaluación.

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

Con el propósito de obtener evidencia sobre el criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (2), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú) (49). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) utilizando términos relacionados con la población y la carga de enfermedad, como "*burden of disease*" y "*DALY*".

Para evaluar la necesidad clínica y la seguridad de olaparib como terapia en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), con mutación germinal en BRCA1 o BRCA2, en tratamiento adyuvante y con respuesta patológica incompleta, se revisó el PNUME aprobado mediante la Resolución Ministerial 633-2023-MINSA, así como la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Además, se consultaron las guías de práctica clínica (GPC) internacionales, como las de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (50) y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (51), así como las GPC nacionales elaboradas por el MINSA, con el objetivo de determinar si las alternativas disponibles en el PNUME eran consideradas opciones de tratamiento para estos pacientes.

Con respecto al impacto en la equidad en salud del uso de olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA1 y BRCA2, se llevó a cabo una búsqueda de estudios sobre equidad en MEDLINE (a través de PubMed), considerando términos relacionados con la población objetivo, la intervención y la equidad, y aplicando filtros para estudios locales o regionales. La búsqueda se realizó el 6 de marzo de 2025. La estrategia de búsqueda se encuentra en el **Anexo 1f**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información recopilada para este criterio se encuentra en la introducción de este informe, en la sección “I.1 Cuadro clínico”.

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

La presente evaluación de ETS-EMC abordó la terapia en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA1 y BRCA2.

La guía NCCN, en su versión 1.2025, establece recomendaciones específicas para pacientes clasificadas como CMTN. En este contexto clínico, señala que en estadios tempranos, tras quimioterapia neoadyuvante, la primera opción terapéutica en el tratamiento adyuvante puede ser capecitabina. Su indicación en CMTN en estadios I - III está dirigida a pacientes que, antes de la cirugía, hayan recibido esquemas con taxanos, antraciclinas y agentes alquilantes. La capecitabina cuenta con registros sanitarios vigentes y esta incorporada en el sistema de salud peruano. En adición, la guía no restringe el uso de capecitabina únicamente a pacientes sin las mutaciones germinales mencionadas (36).

La guía ESMO también establece recomendaciones para este grupo de pacientes. En aquellas mujeres con CMTN que recibieron quimioterapia neoadyuvante, la guía diferencia las indicaciones según la respuesta patológica. En pacientes con respuesta patológica incompleta, la guía distingue entre aquellas con mutación BRCA y aquellas con BRCA *wild-type*. Para el primer grupo, recomienda olaparib; para el segundo, capecitabina. Sin embargo, no especifica si cada tratamiento debe limitarse exclusivamente al grupo indicado o si puede considerarse en otros casos, en particular

con respecto a capecitabina (51). No obstante, el uso de capecitabina en pacientes con mutación en BRCA se justifica en la evidencia obtenida en ensayos clínicos, donde ha mostrado eficacia frente al placebo o la observación activa al prolongar la supervivencia global (52).

Por otro lado, en el contexto adyuvante, el principal objetivo de las terapias es reducir la recurrencia. Se ha propuesto que la mutación BRCA incrementa este riesgo, lo que justificaría el uso prioritario de terapias dirigidas. Sin embargo, se encontraron dos estudios que no han encontrado una asociación entre la mutación BRCA y un mayor riesgo de recurrencia, lo que sugiere que, en esta fase de la enfermedad, dicho riesgo podría depender principalmente de la carga de la enfermedad residual y no de la presencia de la mutación (53–55).

Finalmente, la paciente reportó estar recibiendo capecitabina sin eventos adversos serios ni afectación de su capacidad funcional. Considerando estos elementos y el hecho de que el comparador en la pregunta PICO fue la terapia con capecitabina, los representantes del grupo de trabajo, por mayoría, valoraron que **“existía alternativa”**.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

En la búsqueda de Revisiones Sistemáticas (RS) y Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), se identificaron 1457 artículos en cinco bases de datos: MEDLINE/Pubmed, EMBASE, CENTRAL, Scopus y LILACS. Tras eliminar 967 duplicados, se examinaron 490 artículos por título y resumen, de los cuales 466 fueron excluidos. Se evaluaron 24 artículos en texto completo, pero ninguno de ellos cumplió los criterios de inclusión. En esta búsqueda se identificó el estudio “OlimpiA”, que comparaba olaparib con placebo (56). Sin embargo, no se incluyó en el análisis, ya que el comparador no coincidía con el agente activo validado para esta pregunta PICO (capecitabina).

Ante la ausencia de RS y ECA, se diseñó una estrategia de búsqueda para estudios observacionales comparativos. Se identificaron 221 artículos en 2 bases de datos (MEDLINE/Pubmed y EMBASE), de los cuales 10 fueron eliminados por duplicación. Posteriormente, se evaluaron 16 artículos en texto completo, pero ninguno cumplió con los criterios de inclusión. El diagrama de flujo que describe el proceso de selección de los estudios y las razones de exclusión tras la evaluación a texto completo se encuentra en los **Anexos 3 y 4**.

B. Características de los estudios identificados

No se identificaron estudios que respondan a la pregunta PICO de interés para la presente evaluación de tecnología sanitaria.

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

No se identificaron estudios que respondan a la pregunta PICO de interés para la presente evaluación de tecnología sanitaria.

D. Principales resultados

1. **Sobrevida Global:** No se encontraron estudios para este desenlace.
2. **Calidad de vida:** No se encontraron estudios para este desenlace.
3. **Eventos Adversos Serios:** No se encontraron estudios para este desenlace.
4. **Recurrencia:** No se encontraron estudios para este desenlace.
5. **Eventos Adversos 3 y 4:** No se encontraron estudios para este desenlace.
6. **Síndrome Mielodisplásico/Leucemia:** No se encontraron estudios para este desenlace.

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

Población: Mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, ≥ N1, M0, triple negativo (HER-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA 1 o BRCA 2.

Intervención: Olaparib 300 mg cada 12 horas.

Comparador: Capecitabina 1000 – 1250 mg/m² por vía oral.

Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:** No se encontró información para este desenlace.
- **Calidad de vida:** No se encontró información para este desenlace.
- **Eventos adversos serios:** No se encontró información para este desenlace.
- **Recurrencia:** No se encontró información para este desenlace.
- **Eventos adversos 3 y 4:** No se encontró información para este desenlace.
- **Síndrome mielodisplásico/leucemia:** No se encontró información para este desenlace.

| Desenlaces (tiempo de seguimiento) | Importancia | Número y Tipo de estudios (muestra) | <u>Intervención:</u> Olaparib | <u>Comparación:</u> Capecitabina | Efecto relativo (IC 95%) | Diferencia absoluta (IC 95%) | Certeza de la evidencia | Interpretación** |
|---------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|
| Sobrevida Global | CRITICO | | | | | | | No se encontró información para este desenlace. |
| Calidad de Vida | CRITICO | | | | | | | No se encontró información para este desenlace. |
| Eventos Adversos Serios | CRITICO | | | | | | | No se encontró información para este desenlace. |
| Recurrencia | IMPORTANTE | | | | | | | No se encontró información para este desenlace. |
| Eventos adversos 3 y 4 | IMPORTANTE | | | | | | | No se encontró información para este desenlace. |
| Síndrome mielodisplásico/Leucemia | IMPORTANTE | | | | | | | No se encontró información para este desenlace. |

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

No se pudo establecer la certeza global de la evidencia, ya que no se identificaron estudios que respondieran a la pregunta PICO de interés. Con base en esta información, el grupo de trabajo decidió calificar este criterio como **“ningún estudio incluido”**.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

No se identificaron estudios que reporten información sobre el valor o importancia relativa de los desenlaces priorizados por parte de la población de interés.

B. Determinación de los umbrales

No se evaluaron los umbrales clínicos establecidos por IQWiG para ningún desenlace, ya que no se identificaron estudios que reportaran información sobre los efectos en los desenlaces especificados en la pregunta PICO validada.

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

La magnitud de los efectos deseables e indeseables de olaparib en comparación con capecitabina, así como la evaluación del balance de efectos en el tratamiento de mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA 1 o BRCA 2, se analizó en una reunión de dialogo deliberativo el 21 de marzo de 2025 (en adelante, reunión de deliberación). En esta reunión participaron el equipo metodológico del CETS-INS y representantes de DIGEMID, EsSalud, el Fondo Intangible de Salud (FISSAL), la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), el Fondo de Aseguramiento en Salud e Intercambio Prestacional (DGAIN), la Red Oncológica Nacional (RON) y la IPRESS solicitante.

Si se hubieran identificado estudios sobre la eficacia y seguridad de olaparib en comparación con Capecitabina que respondieran a la pregunta PICO, dicha evidencia se habría considerado junto con los umbrales clínicos definidos según la metodología IQWiG (**Tabla 6**). No obstante, en esta evaluación de tecnología sanitaria multicriterio, no se encontraron estudios que abordaran los desenlaces especificados en la pregunta PICO, lo que no permitió determinar la magnitud del efecto para cada uno.

Tabla 6. 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 umbrales clínicos establecidos |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Sobrevida global [CRÍTICO] | No se encontraron estudios | |
| Calidad de vida [CRÍTICO] | No se encontraron estudios | |
| Eventos adversos serios [CRÍTICO] | No se encontraron estudios | |
| Recurrencia [IMPORTANTE] | No se encontraron estudios | |
| Eventos adversos 3 y 4 [IMPORTANTE] | No se encontraron estudios | |
| Síndrome mielodisplásico/Leucemia [IMPORTANTE] | No se encontraron estudios | |

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

Durante la evaluación de los efectos deseables, la mayoría del grupo de trabajo optó por la categoría “**no lo sé**”, debido a la ausencia de estudios que evaluaran desenlaces críticos como supervivencia global, calidad de vida y recurrencia. No obstante, tres integrantes expresaron opiniones divergentes: dos consideraron que existía un efecto moderado y uno, un efecto grande. Su argumento se basó en el estudio “OlympiA”, el cual no fue incluido en el análisis por no cumplir con los criterios de inclusión. Se recordó al grupo que la pregunta PICO planteada consideraba como comparador un tratamiento activo, capecitabina, que sí había demostrado eficacia en esta población (52), a diferencia del grupo control del estudio “OlympiA” (placebo) (56).

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En la evaluación de los efectos indeseables, los representantes del grupo de trabajo decidieron, de forma unánime, seleccionar la opción “**no lo sé**”, dado que

no se identificaron estudios que analizaran los desenlaces críticos de eventos adversos serios, eventos adversos 3 y 4, y síndrome mielodisplásico/leucemia.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Debido a la ausencia de estudios que proporcionaran información sobre los efectos deseables e indeseables, los representantes del grupo de trabajo optaron por la opción “**no lo sé**” de forma unánime.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Se consideró que una tecnología sanitaria era innovadora si mostraba una mejora significativa en desenlaces finales relevantes para la salud de los pacientes, reflejada en una mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, y respaldada por evidencia de al menos certeza moderada.

Los representantes del grupo de trabajo decidieron, por mayoría simple, calificar esta tecnología sanitaria como “**tecnología sanitaria no innovadora**”, dado que no cumplía con la definición operacional establecida en el documento técnico titulado “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” (42). Sin embargo, tres representantes consideraron que la tecnología si resultaba ser innovadora a pesar de no cumplir con la definición operativa descrita en el documento técnico.

V.7 EQUIDAD

Se evaluó el impacto potencial de la tecnología en la equidad en salud, considerando sus efectos diferenciados en poblaciones vulnerables o con características asociadas a desventajas o disparidades (42). Sin embargo, la búsqueda realizada no identificó estudios en Perú ni en otros países de América Latina que analizaran el impacto del uso de Olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA1 o BRCA2.

Los representantes del grupo de trabajo decidieron, por mayoría simple, la opción de “**no lo sé**” para este criterio, debido a la falta de estudios que evaluaran el impacto de la intervención en términos de equidad en Perú o en otros países de América Latina. No

obstante, tres representantes, consideraron, que el uso de olaparib en comparación a capecitabina. A criterio de los tres representantes, el uso de olaparib aumentaba la equidad en salud, a pesar de que no se encontraron estudios regionales, y que la vía de administración era similar (por vía oral).

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y de la reunión con expertos clínicos no se planteó variantes clínicas. Además, los costos del total de medicamentos e insumos se listan a continuación:

Tabla 7. Costos de Medicamentos e insumos utilizados en todas las variantes clínicas identificadas.

| Código SISMED | Principio Activo | Concentración | Forma Farmacéutica | Presentación | Precio CATPREC | Período |
|---------------|-----------------------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|----------------|---------|
| 52754 | OLAPARIB | 150mg | TAB | - | 281.65 | Dic-24 |
| 04752 | METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO | 10 mg | TAB | - | 0.01 | Dic-24 |
| 02891 | DIMENHIDRINATO | 50mg | TAB | - | 0.01 | Dic-24 |
| 04478 | LOPERAMIDA | 2mg | TAB | - | 0.09 | Set-24 |
| 05873 | SODIO CLORURO (0.9%) | 900 mg/100 mL | INY | 1l | 0.01 | Dic-24 |
| 05598 | SOLUCION POLIELECTROLITICA | 1L | SOL | - | 0.21 | Dic-24 |
| 00750 | AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) | 500 mg + 125 mg | TAB | - | 0.29 | Set-24 |
| 01682 | CEFTAZIDIMA | 1G | INY | - | 0.81 | Jun-24 |
| 06231 | TRAMADOL CLORHIDRATO | 50mg/mL | INY | 1 mL | 0.06 | Dic-24 |
| 01513 | CAPECITABINA | 500 mg | TAB | - | 0.64 | Dic-24 |
| 05106 | NITROGLICERINA (GLICEROLTRINITRATO) | 5 mg/mL | INY | 5 mL | 5.00 | Dic-24 |
| 02881 | DILTIAZEM CLORHIDRATO | 60 mg | TAB | - | 0.05 | Dic-24 |
| 00408 | ALTEPLASA | 50mg | INY | - | 2035.00 | Dic-24 |
| 47285 | CLORURO DE SODIO | 0.90% | SOL | 100 mL | 1.81 | Jul-24 |
| 01205 | BETAMETASONA (COMO DIPROPIONATO) | 50 mg/100 g (0.05 %) | CREM | 20 g | 0.25 | Dic-24 |
| 05335 | PARACETAMOL | 500 mg | TAB | - | 0.02 | Dic-24 |

| | | | | | | |
|-------|-------------------------------------|-----------------------|------|---------|-------|--------|
| 02157 | CLORHEXIDINA | 5 g/100 mL | SOL | 1 L | 9.50 | Nov-24 |
| 05151 | OMEPRAZOL (COMO SAL SODICA) | 40 mg | INY | - | 0.04 | Dic-24 |
| 05443 | PIPERACILINA + TAZOBACTAM | 4 g + 500 mg | INY | - | 1.18 | Set-24 |
| 05877 | SODIO CLORURO | 900 mg/100 mL (0.9 %) | INY | 20 mL | 0.44 | Dic-24 |
| 03568 | FILGRASTIM | 300 ug/mL | INY | 1 mL | 10.63 | Dic-24 |
| 04805 | METRONIDAZOL | 500 mg | TAB | | 0.02 | Dic-24 |
| 24707 | SODIO CLORURO | 0.90% | INY | 1000 mL | 2.50 | Jul-24 |
| 00226 | ACIDO URSODESOXICOLICO | 250 mg | TAB | - | 0.96 | Dic-24 |
| 00072 | ACETILCISTEINA | 300 mg | INY | 3 mL | 1.81 | Dic-24 |
| 03710 | FUROSEMIDA | 10mg/mL | INY | 2mL | 0.01 | Dic-24 |
| 31515 | SOLUCION SALINA ESTERIL | 1L | SOL | - | 6.00 | Dic-24 |
| 03709 | FUROSEMIDA | 20 mg | INY | 1 mL | 0.16 | Dic-24 |
| 03944 | HIDROCORTISONA (COMO ACETATO) | 1 g/100 g (1 %) | CREM | 20 g | 1.73 | Dic-24 |
| 04514 | LORATADINA | 10 mg | TAB | - | 0.02 | Dic-24 |
| 03215 | ESCOPOLAMINA BROMHIDRATO TRIHIDRATO | 10 mg | TAB | - | 0.01 | Dic-24 |
| 04289 | LACTULOSA | 3.33 g/5 mL | SOL | 120 mL | 8.50 | Dic-24 |
| 06127 | TIAMINA CLORHIDRATO | 100 mg | TAB | - | 0.01 | Dic-24 |
| 03718 | GABAPENTINA | 300 mg | TAB | - | 0.08 | Dic-24 |

Los detalles de los costos unitarios se pueden consultar en el **Anexo 5**.

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento de una paciente mujer adulta con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificado como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA 1 o BRCA 2 con olaparib vs capecitabina es de S/. 409,079.57.

Tabla 8. Costos desgregados por comparador y tecnología sanitaria.

| Tecnología Sanitaria | Variante Clínica | | Procedimientos | Costos (S/.) Medicamentos e Insumos | Costo total Variante |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|-------------------------------------|----------------------|
| Comparador: Capecitabina | Cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥ N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificado como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA 1 o BRCA 2 | IREN CENTRO | 10 616.87 | 691.87 | 11 308.04 |
| Tecnología Sanitaria: Olaparib | | IREN CENTRO | 9 176.49 | 411 211.12 | 420 387.61 |

Tabla 9. Diferencia de costos del comparador y la tecnología sanitaria.

| Variante Clínica | | Costos Unitarios (S/.) | | Diferencia de Costos (S/.) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | | Comparador: Capecitabina | Tecnología Sanitaria: Olaparib | |
| Cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥ N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificado como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA 1 o BRCA 2 | IREN CENTRO | 11 308.04 | 420 387.61 | 409 079.57 |

Los representantes del grupo de trabajo valoraron la información económica presentado y votaron, por unanimidad, por “**costos extensos**”.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La revisión no identifico estudios que evaluaran la relación costo-efectividad de Olaparib en comparación con Capecitabina en mujeres adultas con CMTN en estadios tempranos y con respuesta patológica incompleta. El grupo de trabajo considero que “**ningún estudio incluido**” era la opción adecuada 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 7.**

Tabla 10. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

| Criterios | Juicios | | | | | | |
|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|
| | 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**RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN****a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA1 o BRCA2, no recomendamos el uso de olaparib (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso, por mayoría simple, concluyendo en contra del uso de la TS evaluada por la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada.

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 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura? | No se pudo determinar. | No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO. |
| Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS | No se pudo determinar. | No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO. |
| Tipo de desenlace evaluado | Ningún desenlace final conto con información | No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO. |
| Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva? | Ningún estudio incluido | No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés. |
| Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS – EMC. | | |

VIII CONCLUSIONES

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN CENTRO), mediante el Oficio N° 1334-2024/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG.
- El CMTN representa entre el 10% y el 15% de los casos de cáncer de mama a nivel mundial y es el subtipo más común en mujeres menores de 40 años, en aquellas con ascendencia africana e hispana, y en portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2. En América Latina, los estudios sobre su prevalencia son limitados; sin embargo, en México se ha estimado una prevalencia de CMTN aproximadamente de 9.6 %, una cifra inferior a las reportadas a nivel global. En Perú, se ha reportado una prevalencia del 35%, con mayor frecuencia en poblaciones con acceso restringido a la atención médica.
- El Olaparib es un inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), clasificado dentro de las terapias dirigidas. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las enzimas PARP1 y PARP2, las cuales participan en la reparación del ADN mediante la vía de escisión de bases (BER). En células con mutaciones BRCA1 y BRCA2, que presentan defectos en la recombinación homóloga, el bloqueo de PARP impide la reparación del ADN, lo que provoca acumulación de daño genético y muerte celular selectiva en células tumorales, un fenómeno conocido como letalidad sintética.
- El objetivo de esta ETS – EMC fue 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 los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de Olaparib en pacientes adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y con respuesta patológica incompleta en tratamiento adyuvante, y con mutación BRCA1 y BRCA2.
- El resumen de los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: **existe alternativa**; efectos deseables: **no lo sé**; efectos indeseables: **no lo sé**; certeza de la evidencia: **ningún estudio incluido**; balance de efectos: **no lo sé**; nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; impacto en la equidad: **no lo sé**; recursos necesarios: **costos extensos**; y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.



- Finalmente, considerando los juicios emitidos para los criterios de la evaluación, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y con respuesta patológica incompleta en tratamiento adyuvante, y con mutación BRCA1 y BRCA2 (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

| Nombres y Apellidos | Rol | Contribución |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jean Franco RODRIGUEZ ALARCON | Equipo metodológico | Búsqueda, selección y evaluación del riesgo de sesgo, así como síntesis y determinación de la certeza de la evidencia. Apoyo en la elaboración de marcos para la evaluación multicriterio en la formulación de recomendaciones. Redacción del informe ETS-EMC. |
| Naysha BECERRA CHAUCA | Equipo metodológico | Coordinación y apoyo metodológico en la búsqueda, selección, evaluación del riesgo de sesgo, síntesis y determinación de la certeza de la evidencia. |
| Steffany FERNANDEZ ORTIZ | Equipo metodológico | Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad. |
| MJRA | Paciente solicitante | Entrevista, y descripción de la condición de salud. Además, priorización de desenlaces según interés particular. |
| Meyer Life HELIZALDE CCAMA | Coordinador del grupo de trabajo | Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC. |
| Guillermo Arturo VALENCIA MESÍAS | Grupo de trabajo- Representante de RON | Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación. |
| José María FONSECA AGUIRRE | Grupo de trabajo- Médico especialista, IPRESS solicitante | 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 | Grupo de trabajo- Representante de DPCAN | Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación. |
| María Emilia LEDEZMA CARBAJAL | Grupo de trabajo- Representante de DIGEMID | Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación. |
| Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI | Grupo de trabajo- Representante de FISSAL | Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación. |
| Rebeca Azucena SERRA JARAMILLO | Grupo de trabajo- Representante de IAFAS FAP | Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación. |
| Adriana Milagros YATACO CALLA | Grupo de trabajo- Representante de DGAIN | Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación. |

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. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN. 2022 [citado 10 de marzo de 2025]. Cancer Today. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
2. Institute for Health Metrics and Evaluation. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [citado 9 de marzo de 2025]. GBD Compare. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
3. Ministerio de Salud. Gob.pe. 2022 [citado 10 de marzo de 2025]. Cáncer de mama: si se detecta a tiempo tiene un 90% de probabilidades de curación. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/662077-cancer-de-mama-si-se-detecta-a-tiempo-tiene-un-90-de-probabilidades-de-curacion>
4. Won KA, Spruck C. Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *Int J Oncol.* 2020;57(6):1245-61.
5. Prakash O, Hossain F, Danos D, Lassak A, Scribner R, Miele L. Racial Disparities in Triple Negative Breast Cancer: A Review of the Role of Biologic and Non-biologic Factors. *Front Public Health* [Internet]. 2020 [citado 10 de marzo de 2025];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2020.576964/full>
6. Ye F, Bian L, Wen J, Yu P, Li N, Xie X, et al. Additional capecitabine use in early-stage triple negative breast cancer patients receiving standard chemotherapy: a new era? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2022;22:261.
7. Hernández-Álvarez C, Romo-Aguirre C, Ortiz-de Iturbide C. Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2017;15(4):269-74.
8. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *The Oncologist.* 2013;18(12):1298-306.
9. Bochum S, Berger S, Martens UM. Olaparib. En: Martens UM, editor. *Small Molecules in Oncology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 10 de marzo de 2025]. p. 217-33. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8_15
10. Li H, Liu ZY, Wu N, Chen YC, Cheng Q, Wang J. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications. *Mol Cancer.* 2020;19(1):107.

11. O'Neil NJ, Bailey ML, Hieter P. Synthetic lethality and cancer. *Nat Rev Genet.* 2017;18(10):613-23.
12. DIGEMID. DIGEMID. 2025 [citado 10 de marzo de 2025]. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos - Olaparib. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
13. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 2019;5(1):1-31.
14. Kim J, Harper A, McCormack V, Sung H, Houssami N, Morgan E, et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med.* 2025;1-9.
15. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):790-801.
16. Walsh T, Mandell JB, Norquist BM, Casadei S, Gulsuner S, Lee MK, et al. Genetic Predisposition to Breast Cancer Due to Mutations Other Than BRCA1 and BRCA2 Founder Alleles Among Ashkenazi Jewish Women. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1647-53.
17. Martínez ME, Gomez SL, Tao L, Cress R, Rodriguez D, Unkart J, et al. Contribution of clinical and socioeconomic factors to differences in breast cancer subtype and mortality between Hispanic and non-Hispanic white women. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(1):185-93.
18. Newman LA, Kaljee LM. Health Disparities and Triple-Negative Breast Cancer in African American Women: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(5):485-93.
19. Kim JY, Lim JE, Jung HH, Cho SY, Cho EY, Lee SK, et al. Validation of the new AJCC eighth edition of the TNM classification for breast cancer with a single-center breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(3):737-45.
20. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020;77(2):181-5.
21. Falck AK, Fernö M, Bendahl PO, Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases - aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumours: results from a prospective randomised trial. *BMC Cancer.* 2013;13:558.
22. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1):27.
23. Mahtani R, Kittaneh M, Kalinsky K, Mamounas E, Badve S, Vogel C, et al. Advances in Therapeutic Approaches for Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(5):383-90.

24. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nature*. 2004;(4):665-76.
25. Chen CC, Feng W, Lim PX, Kass EM, Jasin M. Homology-Directed Repair and the Role of BRCA1, BRCA2, and Related Proteins in Genome Integrity and Cancer. *Annu Rev Cancer Biol*. 2018;2:313-36.
26. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J*. 2021;27(1):8.
27. Viansone A, Pellegrino B, Omarini C, Pistelli M, Boggiani D, Sikokis A, et al. Prognostic significance of germline BRCA mutations in patients with HER2-POSITIVE breast cancer. *The Breast*. 2022;65:145-50.
28. Sukumar J, Gast K, Quiroga D, Lustberg M, Williams N. Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development. *Expert Rev Anticancer Ther*. 21(2):135-48.
29. Shenoy S, Shenoy SN. Progeny in an Inhospitable Milieu—Solitary Intraventricular Metastasis From a Triple-Negative Breast Cancer Mimicking Central Neurocytoma: Case Report and Review of Diagnostic Pitfalls and Management Strategies. *World Neurosurg*. 2020;135:309-15.
30. Marra A, Trapani D, Viale G, Criscitiello C, Curigliano G. Practical classification of triple-negative breast cancer: intratumoral heterogeneity, mechanisms of drug resistance, and novel therapies. *Npj Breast Cancer [Internet]*. [citado 10 de marzo de 2025];6(54). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41523-020-00197-2>
31. Cai SL, Liu JJ, Liu YX, Yu SH, Liu X, Lin XQ, et al. Characteristics of recurrence, predictors for relapse and prognosis of rapid relapse triple-negative breast cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1119611.
32. American Cancer Society. Triple-negative Breast Cancer [Internet]. 2023 [citado 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html>
33. Medina MA, Oza G, Sharma A, Arriaga LG, Hernández Hernández JM, Rotello VM, et al. Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Conventional and Advanced Therapeutic Strategies. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):2078.
34. Diana A, Carlino F, Franzese E, Oikonomidou O, Criscitiello C, De Vita F, et al. Early Triple Negative Breast Cancer: Conventional Treatment and Emerging Therapeutic Landscapes. *Cancers*. 2020;12(4):819.
35. Alhesa A, Awad H, Bloukh S, Al-Balas M, El-Sadoni M, Qattan D, et al. PD-L1 expression in breast invasive ductal carcinoma with incomplete pathological response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022;36:03946320221078433.

36. National Cancer Institute. NCCN. 2025 [citado 10 de marzo de 2025]. NCCN Guidelines. Breast Cancer. Version 1.2025. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
37. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-82.
38. Food and Drug Administration. FDA. 2025 [citado 10 de marzo de 2025]. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs - Olaparib. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=208558>
39. European Medicines Agency. EMA. 2015 [citado 10 de marzo de 2025]. Lynparza | European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
40. DIGEMID. Ficha Técnica - Lynparza [Internet]. DIGEMID; 2019. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07568_FT_V01.pdf
41. 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.* 2011;64(4):395-400.
42. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” [Internet]. INS; 2022 [citado 7 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://redetsa.bvsalud.org/documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo/>
43. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
44. 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.* 18 de octubre de 2011;343:d5928.
45. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151-7.
46. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311-6.

47. 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*. 2020;119:126-35.
48. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *General Methods*. Alemania: IQWiG;
49. CDC MINSA. Estudio de Carga de Enfermedad [Internet]. CDC MINSA. 2020 [citado 9 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/inteligencia-sanitaria/carga-de-enfermedad-y-analisis-de-la-demanda/>
50. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2024;22(5):331-57.
51. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2024;35(2):159-82.
52. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-59.
53. Toss A, Venturelli M, Civallero M, Piombino C, Domati F, Ficarra G, et al. Predictive factors for relapse in triple-negative breast cancer patients without pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Front Oncol*. 2022;12:1016295.
54. Bayraktar S, Gutierrez-Barrera AM, Liu D, Tasbas T, Akar U, Litton JK, et al. Outcome of triple-negative breast cancer in patients with or without deleterious BRCA mutations. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(1):145-53.
55. Xie Y, Gou Q, Wang Q, Zhong X, Zheng H. The role of BRCA status on prognosis in patients with triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(50):87151-62.
56. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-405.

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 | | 17 de febrero de 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Inicio de los tiempos al 17 de febrero de 2025 | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | ("Breast Neoplasms"[mesh] OR "Breast Neopl*" [tw] OR (Neopl*[tw] OR Breast[tw] OR "Breast Tumo*" [tiab] OR (Tumor[tw] AND Breas*[tw]) OR "Breast Canc*" [tw] OR (Canc*[tw] AND Breas*[tw]) OR "Cancer of the Breast" [tiab] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [tiab] OR "Breast Malignant Neopl*" [tiab] OR (Breas*[tw] AND Malig*[tw] AND Neoplas*[tw]) OR "Malignant Tumor of Breast" [tw] OR "Breast Malignant Tumo*" [tiab] OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Canc*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Mamm*[tw] AND Neopl*[tw] AND Huma*[tw]) OR "Human Mammary Neopl*" [tiab] OR (Neopl*[tw] AND Huma*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Breast Carcino*" [tw] OR (Carcino*[tw] AND Breas*[tw]) OR (Mamm*[tw] AND Carcino*[tw] AND Huma*[tw]) OR (Carcino*[tw] AND Huma*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab] OR (Mamm*[tw] AND Carcino*[tw] AND Huma*[tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab] AND ("early" [tiab]) | 3,812,381 |
| Intervención | 2 | ("Olaparib" [Supplementary Concept] OR "Lynparza" [tiab]) | 1,569 |
| Desenlace | 3 | ("progression free survival"[MeSH Terms] OR "progression free survival"[Title/Abstract] OR "PFS"[Title/Abstract] OR "Disease-Free Survival"[MeSH Terms] OR "Disease-Free Survival"[Title/Abstract] OR "DFS"[Title/Abstract] OR "invasive disease free survival" [Title/Abstract] OR "IDFS" [Title/Abstract]) AND ("surrogate*" [Title/Abstract] OR "surrogac*" [Title/Abstract] OR "endpoint" [Title/Abstract] OR "end point*" [Title/Abstract] OR "relation*" [Title/Abstract]) | 48,448 |
| Final | | #1 AND #2 AND #3 | 80 |
| Base de datos | | Scopus | |
| Plataforma | | PubMed | |
| Fecha de búsqueda | | 17 de febrero de 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Inicio de los tiempos al 17 de febrero de 2025 | |

| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
|----------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Población | 1 | (INDEXTERMS("Breast Neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY("Breast Neopl*") OR (TITLE-ABS-KEY(Neopl*) OR TITLE-ABS-KEY(Breast)) OR TITLE-ABS("Breast Tumo*") OR (TITLE-ABS-KEY(Tumor) AND TITLE-ABS-KEY(Breas*)) OR TITLE-ABS-KEY("Breast Canc*") OR (TITLE-ABS-KEY(Canc*) AND TITLE-ABS-KEY(Breas*)) OR TITLE-ABS("Cancer of the Breast") OR TITLE-ABS("Malignant Neoplasm of Breast") OR TITLE-ABS("Breast Malignant Neopl*") OR (TITLE-ABS-KEY(Breas*) AND TITLE-ABS-KEY(Malig*) AND TITLE-ABS-KEY(Neoplas*)) OR TITLE-ABS-KEY("Malignant Tumor of Breast") OR TITLE-ABS("Breast Malignant Tumo*") OR TITLE-ABS("Mammary Canc*") OR (TITLE-ABS-KEY(Canc*) AND TITLE-ABS-KEY(Mamm*)) OR TITLE-ABS("Mammary Canc*") OR (TITLE-ABS-KEY(Mamm*) AND TITLE-ABS-KEY(Neopl*) AND TITLE-ABS-KEY(Huma*)) OR TITLE-ABS("Human Mammary Neopl*") OR (TITLE-ABS-KEY(Neopl*) AND TITLE-ABS-KEY(Huma*) AND TITLE-ABS-KEY(Mamm*)) OR TITLE-ABS-KEY("Breast Carcino*") OR (TITLE-ABS-KEY(Carcino*) AND TITLE-ABS-KEY(Breas*)) OR (TITLE-ABS-KEY(Mamm*) AND TITLE-ABS-KEY(Carcino*) AND TITLE-ABS-KEY(Huma*)) OR (TITLE-ABS-KEY(Carcino*) AND TITLE-ABS-KEY(Huma*) AND TITLE-ABS-KEY(Mamm*)) OR TITLE-ABS("Human Mammary Carcino*") OR (TITLE-ABS-KEY(Mamm*) AND TITLE-ABS-KEY(Carcino*) AND TITLE-ABS-KEY(Huma*)) OR TITLE-ABS("Human Mammary Carcino*")) | 3,951,216 |
| Objetivo del estudio | 2 | (CHEM(term) OR TITLE-ABS(Lynparza)) | 68 |
| Desenlace | 3 | (INDEXTERMS("progression free survival") OR TITLE-ABS("progression free survival") OR TITLE-ABS(PFS) OR INDEXTERMS("Disease-Free Survival") OR TITLE-ABS("Disease-Free Survival") OR TITLE-ABS(DFS) OR TITLE-ABS("invasive disease free survival") OR TITLE-ABS(IDFS)) AND (TITLE-ABS(surrogate*) OR TITLE-ABS(surrogac*) OR TITLE-ABS(endpoint) OR TITLE-ABS("end point*") OR TITLE-ABS(relation*)) | 43,315 |
| Final | | #1 AND #2 AND #3 | 43 |

| Base de datos | Embase | | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Plataforma | Embase | | |
| Fecha de búsqueda | 17 de febrero de 2025 | | |
| Rango de fecha de búsqueda | Inicio de los tiempos al 17 de febrero de 2025 | | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | ('Breast Neoplasms'/exp OR 'Breast Neopl*' OR (Neopl* OR Breast) OR 'Breast Tumo*':ti,ab OR (Tumor AND Breas*) OR 'Breast Canc*' OR (Canc* AND Breas*) OR 'Cancer of the Breast':ti,ab OR | 2,483,536 |

| | | | |
|----------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| | | 'Malignant Neoplasm of Breast':ti,ab OR 'Breast Malignant Neopl*':ti,ab OR (Breas* AND Malig* AND Neoplas*) OR 'Malignant Tumor of Breast' OR 'Breast Malignant Tumo*':ti,ab OR 'Mammary Canc*':ti,ab OR (Canc* AND Mamm*) OR 'Mammary Canc*':ti,ab OR (Mamm* AND Neopl* AND Huma*) OR 'Human Mammary Neopl*':ti,ab OR (Neopl* AND Huma* AND Mamm*) OR 'Breast Carcino*' OR (Carcino* AND Breas*) OR (Mamm* AND Carcino* AND Huma*) OR (Carcino* AND Huma* AND Mamm*) OR 'Human Mammary Carcino*':ti,ab OR (Mamm* AND Carcino* AND Huma*) OR 'Human Mammary Carcino*':ti,ab) | |
| Objetivo del estudio | 2 | (Olaparib:tn OR Lynparza:ti,ab) | 175 |
| Desenlace | 3 | ('progression free survival'/exp OR 'progression free survival':ti,ab OR PFS:ti,ab OR 'Disease-Free Survival'/exp OR 'Disease-Free Survival':ti,ab OR DFS:ti,ab OR 'invasive disease free survival':ti,ab OR IDFS:ti,ab) AND (surrogate*:ti,ab OR surrogac*:ti,ab OR endpoint:ti,ab OR 'end point*':ti,ab OR relation*:ti,ab) | |
| Final | | #1 AND #2 AND #3 | 84 |

| | | | |
|-----------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Base de datos | | Cochrane | |
| Plataforma | | CENTRAL | |
| Fecha de búsqueda | | 17 de febrero de 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Inicio de los tiempos al 17 de febrero de 2025 | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | ([mh "Breast Neoplasms"] OR ("Breast" NEXT Neopl*):ti,ab,kw OR (Neopl*):ti,ab,kw OR Breast:ti,ab,kw) OR ("Breast" NEXT Tumo*):ti,ab OR (Tumor:ti,ab,kw AND Breas*):ti,ab,kw) OR ("Breast" NEXT Canc*):ti,ab,kw OR (Canc*):ti,ab,kw AND Breas*):ti,ab,kw) OR "Cancer of the Breast":ti,ab OR "Malignant Neoplasm of Breast":ti,ab OR ("Breast Malignant" NEXT Neopl*):ti,ab OR (Breas*):ti,ab,kw AND Malig*):ti,ab,kw AND Neoplas*):ti,ab,kw) OR "Malignant Tumor of Breast":ti,ab,kw OR ("Breast Malignant" NEXT Tumo*):ti,ab OR ("Mammary" NEXT Canc*):ti,ab OR (Canc*):ti,ab,kw AND Mamm*):ti,ab,kw) OR ("Mammary" NEXT Canc*):ti,ab OR (Mamm*):ti,ab,kw AND Neopl*):ti,ab,kw AND Huma*):ti,ab,kw) OR ("Human Mammary" NEXT Neopl*):ti,ab OR (Neopl*):ti,ab,kw AND Huma*):ti,ab,kw AND Mamm*):ti,ab,kw) OR ("Breast" NEXT Carcino*):ti,ab,kw OR (Carcino*):ti,ab,kw AND Breas*):ti,ab,kw) OR (Mamm*):ti,ab,kw AND Carcino*):ti,ab,kw AND Huma*):ti,ab,kw) OR (Carcino*):ti,ab,kw AND Huma*):ti,ab,kw AND Mamm*):ti,ab,kw) OR ("Human Mammary" NEXT Carcino*):ti,ab OR (Mamm*):ti,ab,kw AND Carcino*):ti,ab,kw AND Huma*):ti,ab,kw) OR ("Human Mammary" NEXT Carcino*):ti,ab) | |

| | | | |
|----------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Objetivo del estudio | 2 | (Olaparib:kw OR "AZD 2281 "AZD-2281"" :ti,ab OR AZD2281:ti,ab OR Lynparza:ti,ab) | |
| Desenlace | 3 | ([mh "progression free survival"] OR "progression free survival":ti,ab OR PFS:ti,ab OR [mh "Disease-Free Survival"] OR "Disease-Free Survival":ti,ab OR DFS:ti,ab OR "invasive disease free survival":ti,ab OR IDFS:ti,ab) AND (surrogate*:ti,ab OR surrogac*:ti,ab OR endpoint:ti,ab OR ("end" NEXT point*):ti,ab OR relation*:ti,ab) | |
| Final | | #1 AND #2 AND #3 | |

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

| Base de datos | | MEDLINE | |
|-----------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Plataforma | | PubMed | |
| Fecha de búsqueda | | 17 de febrero de 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Desde inicio de los tiempos hasta el 17 de febrero de 2025 | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | ("Breast Neoplasms"[mesh] OR "Breast Neopl*" [tw] OR (Neopl* [tw] OR Breast [tw]) OR "Breast Tumo*" [tiab] OR (Tumor [tw] AND Breas* [tw]) OR "Breast Canc*" [tw] OR (Canc* [tw] AND Breas* [tw]) OR "Cancer of the Breast" [tiab] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [tiab] OR "Breast Malignant Neopl*" [tiab] OR (Breas* [tw] AND Malig* [tw] AND Neoplas* [tw]) OR "Malignant Tumor of Breast" [tw] OR "Breast Malignant Tumo*" [tiab] OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Canc* [tw] AND Mamm* [tw]) OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Mamm* [tw] AND Neopl* [tw] AND Huma* [tw]) OR "Human Mammary Neopl*" [tiab] OR (Neopl* [tw] AND Huma* [tw] AND Mamm* [tw]) OR "Breast Carcino*" [tw] OR (Carcino* [tw] AND Breas* [tw]) OR (Mamm* [tw] AND Carcino* [tw] AND Huma* [tw]) OR (Carcino* [tw] AND Huma* [tw] AND Mamm* [tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab] OR (Mamm* [tw] AND Carcino* [tw] AND Huma* [tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab]) | 3,814,210 |
| Intervención | 2 | "Olaparib"[Supplementary Concept] OR "Lynparza" [tiab] OR "AZD 2281" [tiab] OR AZD-2281 [tiab] OR AZD2281 [tiab] | 1,605 |
| 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]) NOT ("animals" [MeSH Terms] NOT "humans" [MeSH Terms]) | 1,546,909 |
| 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]) | 640,969 |

| | | | |
|---------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| | | 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]))) | |
| Final para ECA y RS | 5 | #1 AND #2 AND (#3 OR #4) | 288 |

| | | | |
|-----------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Base de datos | | EMBASE | |
| Plataforma | | Embase | |
| Fecha de búsqueda | | 17 de febrero de 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Desde inicio de los tiempos hasta el 17 de febrero de 2025 | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | 'breast neoplasms'/exp OR 'breast neopl*' OR neopl* OR breast OR 'breast tumor*:ti,ab OR (tumor AND breas*) OR 'breast canc*' OR (canc* AND breas*) OR 'cancer of the breast':ti,ab OR 'malignant neoplasm of breast':ti,ab OR 'breast malignant neopl*:ti,ab OR (breas* AND malig* AND neoplas*) OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor*:ti,ab OR (canc* AND mamm*) OR 'mammary canc*:ti,ab OR (mamm* AND neopl* AND huma*) OR 'human mammary neopl*:ti,ab OR (neopl* AND huma* AND mamm*) OR 'breast carcino*' OR (carcino* AND breas*) OR (carcino* AND huma* AND mamm*) OR (mamm* AND carcino* AND huma*) OR 'human mammary carcino*:ti,ab | 2,483,536 |
| Intervención | 2 | olaparib:ti,ab OR lynparza:ti,ab OR 'azd 2281':ti,ab OR azd2281:ti,ab | 6,611 |
| 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)) | 1,790,156 |
| 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))) | 900,632 |

| | | | |
|---------------------|---|--------------------------|-----|
| Final para ECA y RS | 5 | #1 AND #2 AND (#3 OR #4) | 554 |
|---------------------|---|--------------------------|-----|

| | | | |
|-----------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Base de datos | | Cochrane Library | |
| Plataforma | | CENTRAL | |
| Fecha de búsqueda | | 17 de febrero de 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Desde inicio de los tiempos hasta el 17 de febrero de 2025 | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees | 20,999 |
| Intervención | 2 | ("Breast" NEXT Neopl*):ti,ab,kw OR (Neopl*:ti,ab,kw OR Breast:ti,ab,kw) OR ("Breast" NEXT Tumo*):ti,ab OR (Tumor:ti,ab,kw AND Breas*:ti,ab,kw) OR ("Breast" NEXT Canc*):ti,ab,kw OR (Canc*:ti,ab,kw AND Breas*:ti,ab,kw) OR "Cancer of the Breast":ti,ab OR "Malignant Neoplasm of Breast":ti,ab OR ("Breast Malignant" NEXT Neopl*):ti,ab OR (Breas*:ti,ab,kw AND Malig*:ti,ab,kw AND Neoplas*:ti,ab,kw) OR "Malignant Tumor of Breast":ti,ab,kw OR ("Breast Malignant" NEXT Tumo*):ti,ab OR ("Mammary" NEXT Canc*):ti,ab OR (Canc*:ti,ab,kw AND Mamm*:ti,ab,kw) OR ("Mammary" NEXT Canc*):ti,ab OR (Mamm*:ti,ab,kw AND Neopl*:ti,ab,kw AND Huma*:ti,ab,kw) OR ("Human Mammary" NEXT Neopl*):ti,ab OR (Neopl*:ti,ab,kw AND Huma*:ti,ab,kw AND Mamm*:ti,ab,kw) OR ("Breast" NEXT Carcino*):ti,ab,kw OR (Carcino*:ti,ab,kw AND Breas*:ti,ab,kw) OR (Mamm*:ti,ab,kw AND Carcino*:ti,ab,kw AND Huma*:ti,ab,kw) OR (Carcino*:ti,ab,kw AND Huma*:ti,ab,kw AND Mamm*:ti,ab,kw) OR ("Human Mammary" NEXT Carcino*):ti,ab OR (Mamm*:ti,ab,kw AND Carcino*:ti,ab,kw AND Huma*:ti,ab,kw) OR ("Human Mammary" NEXT Carcino*):ti,ab | 168,407 |
| Final | 3 | #1 OR #2 | 168,407 |
| Intervención | 4 | Olaparib:kw OR Lynparza:ti,ab OR "AZD 2281":ti,ab OR AZD-2281:ti,ab OR AZD2281:ti,ab | 239 |
| Final | 5 | #3 AND #4 | 174 |

| | | | |
|-----------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Base de datos | | Scopus | |
| Plataforma | | Scopus | |
| Fecha de búsqueda | | 17 de febrero de 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Desde inicio de los tiempos hasta el 17 de febrero de 2025 | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | (INDEXTERMS ("Breast Neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY ("Breast Neopl*") OR (TITLE-ABS-KEY (neopl*) OR TITLE-ABS-KEY (breast)) OR TITLE-ABS ("Breast Tumo*") OR (TITLE-ABS-KEY (tumor) AND TITLE-ABS-KEY (breas*)) OR TITLE-ABS-KEY ("Breast Canc*") OR (TITLE-ABS-KEY (canc*) AND TITLE-ABS-KEY (breas*)) OR TITLE-ABS ("Cancer of the Breast") OR TITLE-ABS ("Malignant Neoplasm of Breast") OR TITLE-ABS ("Breast Malignant Neopl*") OR (TITLE-ABS-KEY (breas*) AND TITLE-ABS-KEY (malig*) AND TITLE-ABS-KEY (neoplas*)) OR TITLE-ABS-KEY ("Malignant Tumor of Breast") OR TITLE-ABS ("Breast Malignant Tumo*") OR TITLE-ABS ("Mammary Canc*") OR (TITLE-ABS-KEY (canc*) AND TITLE-ABS-KEY (mamm*)) OR | 3,953,772 |

| | | | |
|-----------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| | | TITLE-ABS ("Mammary Canc*") OR (TITLE-ABS-KEY (mamm*) AND TITLE-ABS-KEY (neopl*) AND TITLE-ABS-KEY (huma*)) OR TITLE-ABS ("Human Mammary Neopl*") OR (TITLE-ABS-KEY (neopl*) AND TITLE-ABS-KEY (huma*) AND TITLE-ABS-KEY (mamm*)) OR TITLE-ABS-KEY ("Breast Carcino*") OR (TITLE-ABS-KEY (carcino*) AND TITLE-ABS-KEY (breas*)) OR (TITLE-ABS-KEY (mamm*) AND TITLE-ABS-KEY (carcino*) AND TITLE-ABS-KEY (huma*)) OR (TITLE-ABS-KEY (carcino*) AND TITLE-ABS-KEY (huma*) AND TITLE-ABS-KEY (mamm*)) OR TITLE-ABS ("Human Mammary Carcino*") OR (TITLE-ABS-KEY (mamm*) AND TITLE-ABS-KEY (carcino*) AND TITLE-ABS-KEY (huma*)) OR TITLE-ABS ("Human Mammary Carcino*")) | |
| Intervención | 2 | CHEM (term) OR TITLE-ABS (olaparib) OR TITLE-ABS (lynparza) OR TITLE-ABS ("AZD 2281") OR TITLE-ABS (azd-2281) OR TITLE-ABS (azd2281) | 3,373 |
| Ensayo clínico aleatorizado (ECA) | 3 | DOCTYPE ("randomized controlled trial") OR DOCTYPE ("controlled clinical trial") OR TITLE-ABS (randomized) OR TITLE-ABS (placebo) OR INDEXTERMS ("clinical trials as topic") OR TITLE-ABS (randomly) OR TITLE (trial) | 1,790,156 |
| Revisión sistemática (RS) | 4 | (INDEXTERMS ("Meta-Analysis as Topic") OR TITLE-ABS ("meta analy*") OR TITLE-ABS (metaanaly*) OR DOCTYPE (meta-analysis) OR DOCTYPE ("Systematic Review") OR INDEXTERMS ("Systematic Reviews as Topic") OR TITLE-ABS ("systematic review*") OR TITLE-ABS ("systematic overview*") OR INDEXTERMS ("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 DOCTYPE (review)) | 930,304 |
| Final para ECA y RS | 5 | #1 AND #2 AND (#3 OR #4) | 426 |

| | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Base de datos | LILACS | | |
| Plataforma | Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/) | | |
| Fecha de búsqueda | 17 de febrero de 2025 | | |
| Rango de fecha de búsqueda | Desde inicio de los tiempos hasta el 17 de febrero de 2025 | | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | (Breast Cancer AND Breast Neoplasm) | 15 |
| Intervención | 2 | Olaparib | |

Búsqueda de estudios observacionales

| Base de datos | | MEDLINE | |
|-----------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Plataforma | | PubMed | |
| Fecha de búsqueda | | 21 de febrero de 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Desde inicio de los tiempos hasta el 21 de febrero de 2025 | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | ("Breast Neoplasms"[mesh] OR "Breast Neopl*" [tw] OR (Neopl* [tw] OR Breast [tw]) OR "Breast Tumo*" [tiab] OR (Tumor [tw] AND Breas* [tw]) OR "Breast Canc*" [tw] OR (Canc* [tw] AND Breas* [tw]) OR "Cancer of the Breast" [tiab] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [tiab] OR "Breast Malignant Neopl*" [tiab] OR (Breas* [tw] AND Malig* [tw] AND Neoplas* [tw]) OR "Malignant Tumor of Breast" [tw] OR "Breast Malignant Tumo*" [tiab] OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Canc* [tw] AND Mamm* [tw]) OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Mamm* [tw] AND Neopl* [tw] AND Huma* [tw]) OR "Human Mammary Neopl*" [tiab] OR (Neopl* [tw] AND Huma* [tw] AND Mamm* [tw]) OR "Breast Carcino*" [tw] OR (Carcino* [tw] AND Breas* [tw]) OR (Mamm* [tw] AND Carcino* [tw] AND Huma* [tw]) OR (Carcino* [tw] AND Huma* [tw] AND Mamm* [tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab] OR (Mamm* [tw] AND Carcino* [tw] AND Huma* [tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab]) | 3,816,329 |
| Intervención | 2 | "Olaparib"[Supplementary Concept] OR "Lynparza" [tiab] OR "AZD 2281" [tiab] OR AZD-2281 [tiab] OR AZD2281 [tiab] | 1,609 |
| Estudios de cohorte | 3 | cohort studies[mesh:noexp] OR longitudinal studies[mesh:noexp] OR follow-up studies[mesh:noexp] OR prospective studies[mesh:noexp] OR retrospective studies[mesh:noexp] OR cohort[TIAB] OR longitudinal[TIAB] OR prospective[TIAB] OR retrospective[TIAB] | 3,682,142 |
| Real World Data | 4 | ("real-world data" OR "real-world evidence" OR "observational study" OR "registries" OR "cohort study" OR "claims data" OR "electronic health records" OR "EHR" OR "big data" OR "routine clinical practice") AND ("outcomes" OR "effectiveness" OR "safety" OR "comparative effectiveness" OR "healthcare utilization") | 269,940 |
| Final | 5 | #1 AND #2 AND (#3 OR #4) | 182 |

| Base de datos | | EMBASE | |
|-----------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Plataforma | | Embase | |
| Fecha de búsqueda | | 24 de febrero de 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Desde inicio de los tiempos hasta el 24 de febrero de 2025 | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | 'breast neoplasms'/exp OR 'breast neopl*' OR neopl* OR breast OR 'breast tumor':ti,ab OR (tumor AND breas*) OR 'breast cancer*' OR (canc* AND breas*) OR 'cancer of the breast':ti,ab OR 'malignant neoplasm of breast':ti,ab OR 'breast malignant neopl*':ti,ab OR | 2,485,907 |

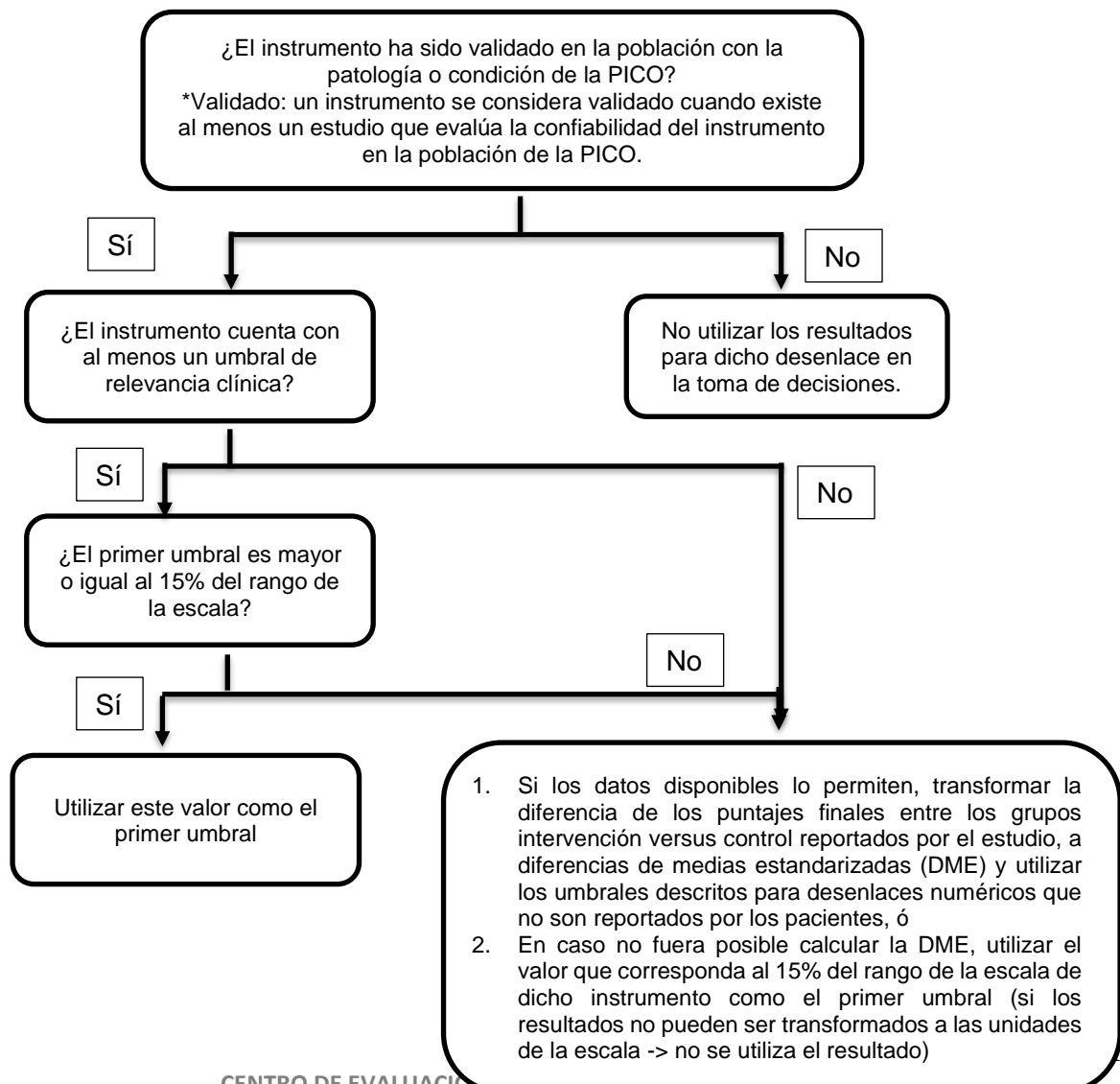
| | | | |
|---------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| | | (breas* AND malig* AND neoplas*) OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor':ti,ab OR (canc* AND mamm*) OR 'mammary cancer':ti,ab OR (mamm* AND neopl* AND huma*) OR 'human mammary neopl':ti,ab OR (neopl* AND huma* AND mamm*) OR 'breast carcinoma' OR (carcino* AND breas*) OR (carcino* AND huma* AND mamm*) OR (mamm* AND carcino* AND huma*) OR 'human mammary carcinoma':ti,ab | |
| Intervención | 2 | olaparib:ti,ab OR lynparza:ti,ab OR 'azd 2281':ti,ab OR azd2281:ti,ab | 6,611 |
| Estudios de cohorte | 3 | 'cohort studies'/de OR 'longitudinal studies'/de OR 'follow-up studies'/de OR 'prospective studies'/de OR 'retrospective studies'/de OR cohort:ti,ab OR longitudinal:ti,ab OR prospective:ti,ab OR retrospective:ti,ab | 6,109,264 |
| Real World Data | 4 | ('real-world data' OR 'real-world evidence' OR 'observational study' OR 'registries' OR 'cohort study' OR 'claims data' OR 'electronic health records' OR 'ehr' OR 'big data' OR 'routine clinical practice') AND ('outcomes' OR 'effectiveness' OR 'safety' OR 'comparative effectiveness' OR 'healthcare utilization') | 420,758 |
| Final | 5 | #1 AND #2 AND (#3 OR #4) | 39 |

Anexo 1c. Umbrales clínicos establecidos por el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos**

| Magnitud del ratio | Tipo de desenlace con certeza al menos baja | | |
|------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| | Mortalidad | Otros 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 estadística | | <0.9 |

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por los pacientes

| Magnitud del ratio | 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) | Sin diferencia estadística | |

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos reportados por pacientes:



Una vez obtenido el primer umbral, los siguientes umbrales se calcularán utilizando los múltiplos basados en la *d* de Cohen de la siguiente manera:

- Umbral que diferencia un efecto de magnitud pequeña de una moderada (U2) = valor del primer umbral (U1) x 2.5.
- Umbral que diferencia un efecto de magnitud moderada de una grande (U3) = valor del primer umbral (U1) x 4.

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

| | | | |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Base de datos | | MEDLINE | |
| Plataforma | | PubMed | |
| Fecha de búsqueda | | 6 de marzo del 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Desde inicio de los tiempos hasta 6 de marzo del 2025 | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | ("Breast Neoplasms"[mesh] OR "Breast Neopl*" [tw] OR (Neopl*[tw] OR Breast[tw]) OR "Breast Tumo*" [tiab] OR (Tumor[tw] AND Breas*[tw]) OR "Breast Canc*" [tw] OR (Canc*[tw] AND Breas*[tw]) OR "Cancer of the Breast" [tiab] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [tiab] OR "Breast Malignant Neopl*" [tiab] OR (Breas*[tw] AND Malig*[tw] AND Neoplas*[tw]) OR "Malignant Tumor of Breast" [tw] OR "Breast Malignant Tumo*" [tiab] OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Canc*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Mamm*[tw] AND Neopl*[tw] AND Huma*[tw]) OR "Human Mammary Neopl*" [tiab] OR (Neopl*[tw] AND Huma*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Breast Carcino*" [tw] OR (Carcino*[tw] AND Breas*[tw]) OR (Mamm*[tw] AND Carcino*[tw] AND Huma*[tw]) OR (Carcino*[tw] AND Huma*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab] OR (Mamm*[tw] AND Carcino*[tw] AND Huma*[tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab]) | 3,822,030 |
| Intervención | 2 | "Olaparib"[Supplementary Concept] OR "Lynparza" [tiab] OR "AZD 2281" [tiab] OR AZD-2281 [tiab] OR AZD2281 [tiab] | 1,617 |
| Preferencias, valores, medidas de utilidad | 3 | ((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((("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*[tiab]) 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 | 2,415,913 |



| | | | |
|----------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| | | 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 "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract]) | |
| Revisión sistemática | 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]))) | 644,856 |
| Final | 5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 3 |

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

| | | | |
|-----------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Base de datos | | MEDLINE | |
| Plataforma | | PubMed | |
| Fecha de búsqueda | | 6 de marzo de 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Desde inicio de los tiempos hasta el 6 de marzo de 2025 | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | ("Breast Neoplasms"[mesh] OR "Breast Neopl*" [tw] OR (Neopl*[tw] OR Breast[tw]) OR "Breast Tumo*" [tiab] OR (Tumor[tw] AND Breas*[tw]) OR "Breast Canc*" [tw] OR (Canc*[tw] AND Breas*[tw]) OR "Cancer of the Breast" [tiab] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [tiab] OR "Breast Malignant Neopl*" [tiab] OR (Breas*[tw] AND Malig*[tw] AND Neoplas*[tw]) OR "Malignant Tumor of Breast" [tw] OR "Breast Malignant Tumo*" [tiab] OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Canc*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Mamm*[tw] AND Neopl*[tw] AND Huma*[tw]) OR "Human Mammary Neopl*" [tiab] OR (Neopl*[tw] AND Huma*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Breast Carcino*" [tw] OR (Carcino*[tw] AND Breas*[tw]) OR (Mamm*[tw] AND Carcino*[tw] AND Huma*[tw]) OR (Carcino*[tw] AND Huma*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab] OR (Mamm*[tw] AND Carcino*[tw] AND Huma*[tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab]) | 3,822,030 |
| Intervención | 2 | "Olaparib"[Supplementary Concept] OR "Lynparza" [tiab] OR "AZD 2281" [tiab] OR AZD-2281 [tiab] OR AZD2281 [tiab] | 1,617 |
| 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])) | 286,635 |
| 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 | 1,284,124 |

| | | | |
|-------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| | | 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 "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 |

Adicionalmente se buscó en el repositorio de RedETSA evaluaciones económicas de la región. No se encontró ninguna evaluación económica que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

| 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" | 0 |
| Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú | https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home | "Olaparib" | 0 |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido | https://www.nice.org.uk/ | "Olaparib" | 1 |
| Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) | https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/ | "Olaparib" | 0 |
| 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 |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada | https://www.cda-amc.ca/ | "Olaparib" | 1 |
| 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" | 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/conetec/publicaciones-ets | "Olaparib" | 0 |
| 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 | | 6 de marzo de 2025 | |
| Rango de fecha de búsqueda | | Desde inicio de los tiempos hasta el 6 de marzo de 2025 | |
| Concepto | Nº | Estrategia de búsqueda | Resultado |
| Población | 1 | ("Breast Neoplasms"[mesh] OR "Breast Neopl*" [tw] OR (Neopl*[tw] OR Breast[tw]) OR "Breast Tumo*" [tiab] OR (Tumor[tw] AND Breas*[tw]) OR "Breast Canc*" [tw] OR (Canc*[tw] AND Breas*[tw]) OR "Cancer of the Breast" [tiab] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [tiab] OR "Breast Malignant Neopl*" [tiab] OR (Breas*[tw] AND Malig*[tw] AND Neoplas*[tw]) OR "Malignant Tumor of Breast" [tw] OR "Breast Malignant Tumo*" [tiab] OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Canc*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Mammary Canc*" [tiab] OR (Mamm*[tw] AND Neopl*[tw] AND Huma*[tw]) OR "Human Mammary Neopl*" [tiab] OR (Neopl*[tw] AND Huma*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Breast Carcino*" [tw] OR (Carcino*[tw] AND Breas*[tw]) OR (Mamm*[tw] AND Carcino*[tw] AND Huma*[tw]) OR (Carcino*[tw] AND Huma*[tw] AND Mamm*[tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab] OR (Mamm*[tw] AND Carcino*[tw] AND Huma*[tw]) OR "Human Mammary Carcino*" [tiab]) | 3,822,030 |
| Intervención | 2 | "Olaparib"[Supplementary Concept] OR "Lynparza" [tiab] OR "AZD 2281" [tiab] OR AZD-2281 [tiab] OR AZD2281 [tiab] | 1,617 |
| Equidad | 3 | (((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp]) OR ("Marital status"[Mesh]) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbour*[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 (((("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 | 2,497,914 |



| | | |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| | <p>health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh:NoExp])) OR ("Ethnicity"[Mesh:NoExp])) OR ("Racial Groups"[Mesh:NoExp])) 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 ("South American People"[Mesh:NoExp])) OR ("Caribbean People"[Mesh:NoExp])) OR ("Central American People"[Mesh:NoExp])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp])) OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh:NoExp])) 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:NoExp])) 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:NoExp])) OR ("Poverty"[Mesh:NoExp])) 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:NoExp])) OR ("Social Environment"[Mesh:NoExp])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp]))</p> | |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

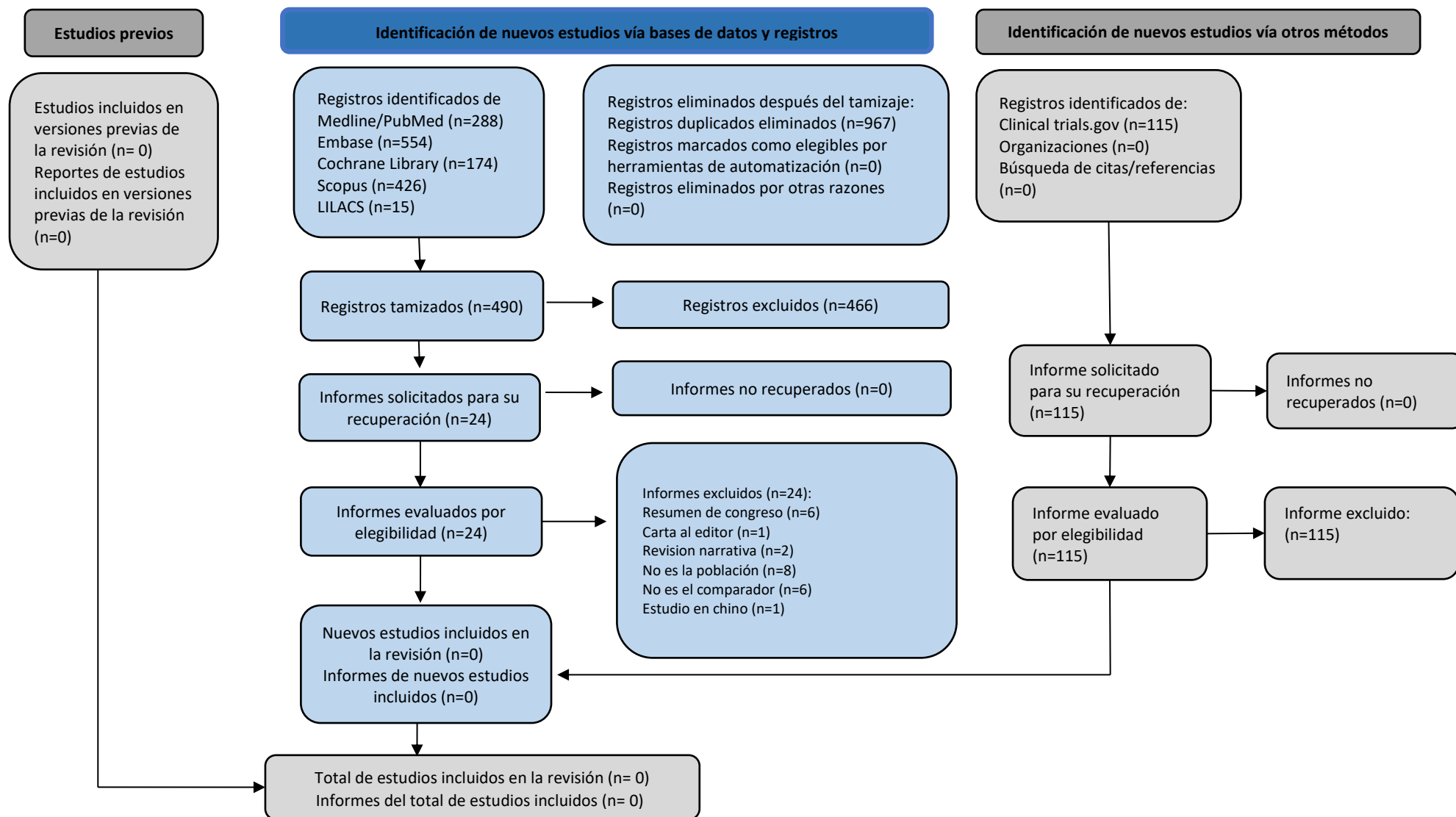
| | | | |
|---------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| | | <p>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 participative"[tiab:~3] OR "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> | |
| Latinoamérica y el Caribe | 4 | <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</p> | 1,248,125 |



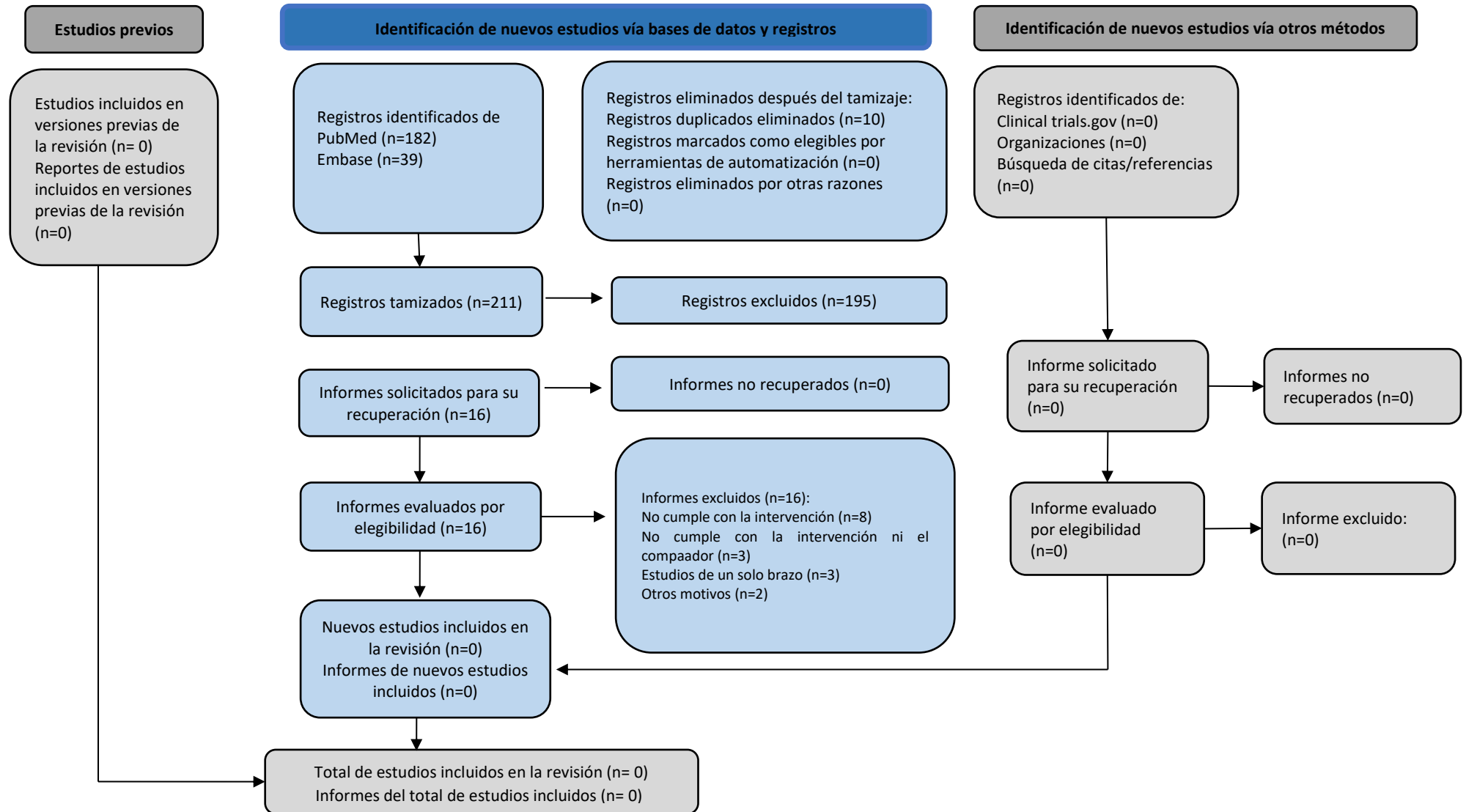
| | | | |
|-------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| | | 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 "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 | 0 |

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

3.1. FLUJOGRAMA DE RS y ECAs.



3.2. FLUJOGRAMA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES COMPARATIVOS.



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

3.1. Motivos de exclusión de RS y ECAs.

| N° | Primer autor | Año | Título | Motivo de exclusión |
|----|--------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1 | Vaclova T | 2014 | Implications of the type of BRCA1 germline mutation in the treatment of patients with hereditary breast cancer | Revisión Narrativa |
| 2 | Tutt J | 2015 | OlympiA: A randomized phase III trial of Olaparib as adjuvant therapy in patients with high risk HER2-negative breast cancer (BC) and germline BRCA 1/2 mutation (gBRCAm) | Resumen de Congreso |
| 3 | Delaloge S | 2017 | OlympiAD: Further efficacy outcomes in patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation receiving Olaparib monotherapy vs standard single-agent chemotherapy treatment of physician's choice | Resumen de Congreso |
| 4 | Zhou J | 2017 | Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials | No considera la población de la pregunta PICO. |
| 5 | Domcheck SM | 2018 | Tolerability of Olaparib monotherapy versus chemotherapy in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation: OlympiAD | Resumen de Congreso |
| 6 | Sultan A | 2018 | A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the risk of hematological toxicities in patients with cancer treated with poly adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP) inhibitors | No considera la población de la pregunta PICO. |
| 7 | Sulai NH | 2018 | Development of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in the treatment of BRCA-mutated breast cancer | Revisión Narrativa |
| 8 | Marsh P | 2019 | What is the current effectiveness of Olaparib for breast cancer patients with a BRCA mutation? A systematic review | No cumple con la población de la PICO. |
| 9 | Jiang Y | 2021 | Effect and Safety of therapeutic regimens for patients with germline BRCA mutation – Associated Breast Cancer: A Network Meta-Analysis | No considera claramente la intervención ni el comparador. |
| 10 | Tutt ANJ | 2021 | Adjuvant Olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2- mutated breast cancer | No incorpora el comparador considerado en la pregunta PICO. |
| 11 | Altundag K | 2021 | Some subgroups might get less benefit from adjuvant Olaparib trial in high risk, HER2-negative and germline BRCA2 BRCA1- or BRCA2-mutated early breast cancer patients | Carta al editor |
| 12 | Tutt ANJ | 2022 | VP1-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant Olaparib (OL) in germline BRCA 1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer | Resumen de Congreso |
| 13 | Ganz PA | 2022 | Quality of life results from OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant Olaparib after (neo)-adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA 1/2 mutations and | No considera el comparador de la pregunta PICO. |

| N° | Primer autor | Año | Título | Motivo de exclusión |
|----|----------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| | | | high-risk HER-2 negative early breast cancer | |
| 14 | Geyer CE | 2022 | Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant Olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA 1/2 and high risk, early breast cancer | No cumple con el comparador de la PICO. |
| 15 | Andersen JC | 2023 | Real world treatment patterns and survival by germline BRCA (gBRCA) mutation status in patients with HER2-negative early breast cancer (eBC) in the US community oncology setting: A retrospective observational study | Resumen de Congreso |
| 16 | Chen Y | 2023 | Efficacy and safety of Olaparib in adjuvant therapy of BRCA1/2 mutated HER2- negative breast cancer: a meta-analysis | El estudio fue publicado en chino y no dispone de versiones en inglés o español. |
| 17 | Beas-Lozano EL | 2023 | Real-World data in patients with BRCA mutated breast cancer treated with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors | No cumple con la población de la PICO. |
| 18 | Lynce F | 2023 | Clinical use of PARP inhibitors in BRCA mutant and non-BRCA mutant breast cancer | Capítulo de libro |
| 19 | Robson ME | 2023 | OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer | No cumple con la población de la PICO. |
| 20 | Yamauchi H | 2023 | Adjuvant Olaparib in the subset of patients from Japan with BRCA1- or BRCA2- mutated high-risk early breast cancer from the phase 3 OlympiA trail | No cumple con la población de la PICO. |
| 21 | Andersen J | 2024 | Real World treatment patterns and clinical outcomes by germline BRCA (gBRCA) mutation status in patients with HER2-negative early breast cancer in the US community oncology setting: a retrospective observational chart-review study | Resumen de Congreso |
| 22 | Ganz PA | 2024 | Patient-Reported outcomes in OlympiA: A phase III, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant Olaparib in g BRCA1/2 mutations and high-risk human epidermal growth factor receptor 2 – negative early breast cancer | El análisis de los desenlaces reportados por los pacientes en el estudio OlympiA. |
| 23 | Dai MF | 2024 | Safety and hematological toxicities of PARP inhibitors in patients with cancer: a systematic review of randomized controlled trials and a pharmacovigilance analysis | No cumple con la población de la PICO. |
| 24 | Ladoire S | 2024 | Real-World prevalence, treatment and survival of "high risk" early breast cancer, with mandatory testing of gBRCA1/2 mutation according to the OlympiA trial inclusion criteria: Data from a population-based registry | No considera la intervención ni el comparador de la PICO. |

3.2. Motivos de exclusión de estudios observacionales

| N° | Primer autor | Año | Título | Motivo de exclusión |
|----|---------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Kumar Pal | 2009 | Adjuvant chemotherapy for older adults with breast cancer: making the standard a standard | No cumple con la intervención de la PICO. |
| 2 | Joensuu H | 2012 | Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial | No cumple con la intervención ni el comparador de la PICO. |
| 3 | Shawky H | 2014 | Preliminary results of capecitabine metronomic chemotherapy in operable triple-negative breast cancer after standard adjuvant therapy – a single -arm phase II study | No tiene comparador. |
| 4 | Alagizy HA | 2015 | Metronomic capecitabine as extended adjuvant chemotherapy in women with triple negative breast cancer | No tiene comparador. |
| 5 | O'Shaughnessy | 2015 | Patients with slowly proliferative early breast cancer have low five-year recurrence rates in phase III adjuvant trial of capecitabine | No considera la intervención de la pregunta PICO. |
| 6 | Martin M | 2015 | Epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel versus epirubicin plus docetaxel followed by capecitabine as adjuvant therapy for node-positive early breast cancer: results from the GEICAM/2003 – 10 study | No considera la intervención de la pregunta PICO. |
| 7 | Liu YL | 2018 | Concurrent use of capecitabine with radiation therapy and survival in breast cancer (BC) after neoadjuvant chemotherapy | No cumple con la población ni la intervención de la PICO. |
| 8 | Asleh K | 2020 | Predictive biomarkers for adjuvant capecitabine benefit in early-stage triple-negative breast cancer in the FinXX Clinical Trial | No considera la intervención de la PICO. |
| 9 | Botticelli A | 2020 | 5-Fluorocil degradation rate as a predictive biomarker of toxicity in breast cancer patients treated with capecitabine | Evalúa marcadores biológicos que pueden predecir la toxicidad asociada al uso de capecitabina en las pacientes del grupo de interés. |
| 10 | Wang X | 2021 | Effect of capecitabine maintenance therapy using lower dosage and higher frequency vs observation on disease free survival among patients with early-stage triple-negative breast cancer who had received standard treatment: the SYSUCC-001 randomized clinical trial | No considera la intervención de la PICO. |
| 11 | Hoon S-N | 2021 | Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer | No considera la intervención de interés de la PICO. |
| 12 | Beyerlin K | 2021 | The adjuvant use of capecitabine for residual disease following pre-operative chemotherapy for breast cancer: challenges applying CREATE-X to a US population | Estudio de un solo brazo. |
| 13 | Li JB | 2022 | A cost-effectiveness analysis of capecitabine maintenance therapy versus routine follow-up for early-stage triple-negative breast cancer patients after standard treatment from a perspective of Chinese society | Otro diseño de estudio. |
| 14 | Pereira MFI | 2024 | Real-world data on adjuvant capecitabine after standard neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer | No considera la intervención de la PICO. |



| N° | Primer autor | Año | Título | Motivo de exclusión |
|----|--------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 15 | Duan F | 2024 | Screening optimal candidates with operable, early-stage triple-negative breast cancer benefitting from capecitabine maintenance: A post-hoc analysis of the SYSUCC-001 study | No considera la intervención ni el comparador de la PICO. |
| 16 | Wu W | 2024 | Tailoring escalation adjuvant therapy for early-stage triple-negative breast cancer in the CBCSG010 clinical trial biomarker analysis | No considera la intervención ni el comparador de la PICO. |

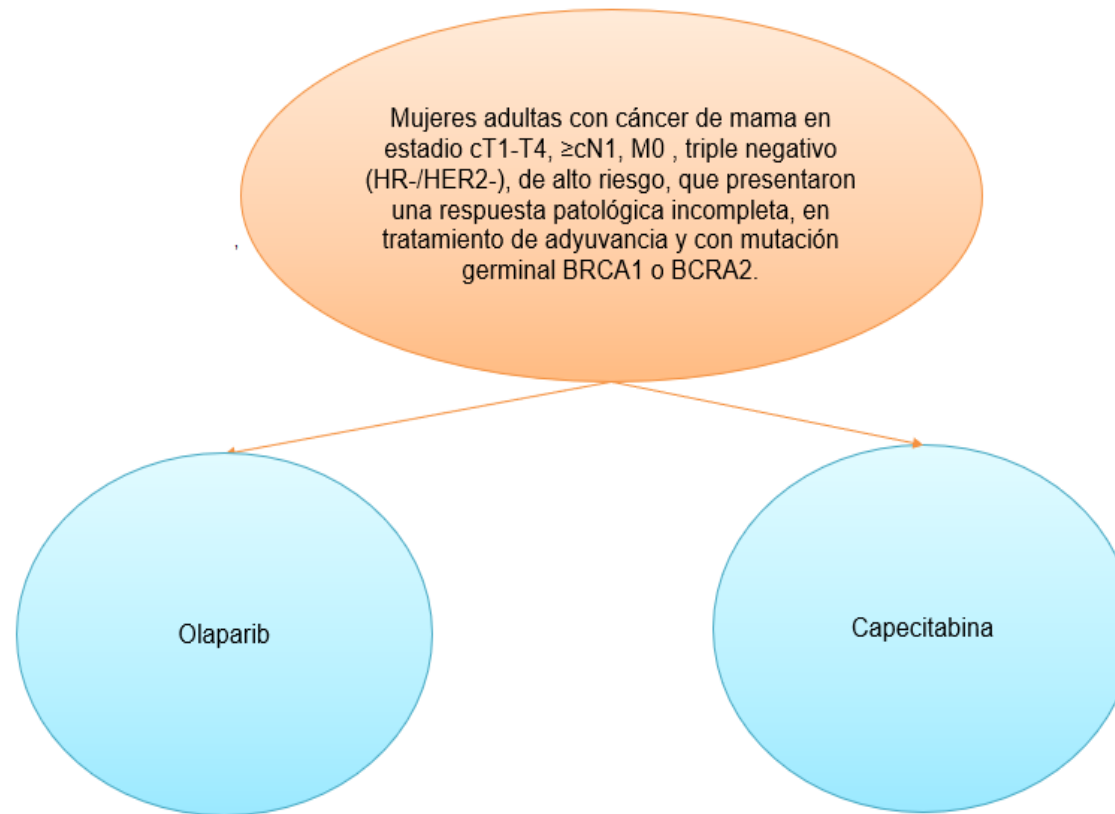
ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

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 global | | No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace. | | | | | | |
| Calidad de vida | | No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace. | | | | | | |
| Eventos adversos serios | | No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace. | | | | | | |
| Recurrencia | | No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace. | | | | | | |
| Eventos adversos 3 y 4 | | No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace. | | | | | | |
| Síndrome mielodisplásico/Leucemia | | No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace. | | | | | | |

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

Anexo 5a: Variantes Clínicas de la PICO



Anexo 5b: Costos por cada Variante Clínica

| PATOLOGIA | | | | | |
|---------------------------|------------------------------------------------|----|--------------------------|----------------|-----------------------|
| Cáncer de mama, Olaparib | | | | | |
| ESQUEMA DE MANEJO CLINICO | | | | | |
| Procedimientos médicos | | | | | |
| Código | Denominación | Nº | Porcentaje de indicación | Costo unitario | Costo total ponderado |
| 99203 | CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA | 13 | 100% | 31.49 | 409.37 |
| 19101 | BIOPSIA DE MAMA | 1 | 100% | 172.00 | 172.00 |
| 83521 (b) | INMUNOHISTOQUÍMICA POR MARCADOR (AUTOMATIZADO) | 1 | 100% | 305.00 | 305.00 |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 13 | 100% | 27.00 | 351.00 |
| 82565 | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE | 13 | 100% | 9.00 | 117.00 |
| 84526 | UREA | 13 | 100% | 9.00 | 117.00 |
| 82040 | DOSAJE DE ALBUMINA SUERO | 13 | 100% | 18.00 | 234.00 |
| 82248 | DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA | 13 | 100% | 11.00 | 143.00 |
| 82247 | DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL | 13 | 100% | 18.00 | 234.00 |
| 84075 | DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA | 13 | 100% | 23.00 | 299.00 |
| 84156 | PROTEINAS TOTALES EN ORINA | 13 | 100% | 9.00 | 117.00 |
| 84450 | TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO) | 13 | 100% | 11.00 | 143.00 |
| 84460 | TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP) | 13 | 100% | 11.00 | 143.00 |
| 83615 | DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL) | 13 | 100% | 19.00 | 247.00 |
| 84481 | TRİYODO TIRONINA T3, LIBRE | 4 | 100% | 47.00 | 188.00 |
| 84443 | HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH) | 4 | 100% | 40.00 | 160.00 |
| 84439 | HORMONA TIROXINA (T4) LIBRE | 4 | 100% | 33.00 | 132.00 |
| 71260 | TEM DE TORAX CON CONTRASTE | 3 | 100% | 241.33 | 724.00 |
| 75194 | TEM DE ABDOMEN INFERIOR CON CONTRASTE | 3 | 100% | 252.80 | 758.41 |
| 74194 | TEM DE ABDOMEN SUPERIOR CON CONTRASTE | 3 | 100% | 437.00 | 1,311.00 |
| 70460 | TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE | 3 | 100% | 233.92 | 701.77 |

| 78305 | GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO) | 1 | 100% | 284.00 | 284.00 | | | |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------|--------------|-----------------|--------------------------|-----------------|------------------------|
| 86300 | INMUNOENSAYO CUANTITATIVO PARA ANTÍGENO TUMORAL CA 15-3 (27.29) | 5 | 100% | 79.49 | 397.47 | | | |
| 76645 | ECOGRAFIA + LOCALIZACION | 2 | 100% | 42.00 | 84.00 | | | |
| 77059 | RM DE MAMAS | 1 | 100% | 611.00 | 611.00 | | | |
| 81215 | DETECCIÓN POR SECUENCIAMIENTO DE VARIANTE FAMILIAR DEL GEN BRCA1 | 1 | 65% | 644.00 | 418.60 | | | |
| 81217 | DETECCIÓN POR SECUENCIAMIENTO DE VARIANTE FAMILIAR DEL GEN BRCA2 | 1 | 35% | 631.00 | 220.85 | | | |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 1 | 24% | 27.00 | 6.48 | | | |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 16% | 10.00 | 1.60 | | | |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 2 | 16% | 85.00 | 27.20 | | | |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 2 | 16% | 27.00 | 8.64 | | | |
| 36430 | TRANSFUSIÓN DE PAQUETE GLOBULAR, PLASMA, GLOBULOS ROJOS, PLAQUETAS, CRIOPRECIPITADO O PROC. AFERESIS. | 2 | 16% | 14.00 | 4.48 | | | |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 1 | 38% | 27.00 | 10.26 | | | |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 14% | 10.00 | 1.40 | | | |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 5 | 14% | 85.00 | 59.50 | | | |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 5 | 14% | 27.00 | 18.90 | | | |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 1% | 10.00 | 0.10 | | | |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 3 | 1% | 85.00 | 2.55 | | | |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 1% | 10.00 | 0.10 | | | |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 5 | 1% | 85.00 | 4.25 | | | |
| 94664 | ESPUTO INDUCIDO (INDUCCIÓN DEL ESPUTO CON FINES DIAGNOSTICOS) | 1 | 1% | 52.00 | 0.52 | | | |
| 71250 | TEM DE TORAX SIN CONTRASTE | 1 | 1% | 202.15 | 2.02 | | | |
| 82803.01 | AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL) | 2 | 1% | 51.56 | 1.03 | | | |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 1% | 10.00 | 0.10 | | | |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 3 | 1% | 85.00 | 2.55 | | | |
| 70460 | TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE | 1 | 1% | 233.92 | 2.34 | | | |
| Subtotal | | | | | 9 176.49 | | | |
| Medicamentos | | | | | | | | |
| Código SISMED | Principio activo | Concentración | Forma farmacéutica | Presentación | Unidades | Porcentaje de indicación | Precio CATPR EC | Precio total ponderado |
| 52754 | OLAPARIB | 150mg | TAB | | 1460 | 100% | 281.65 | 411,209.00 |



| | | | | | | | | |
|-----------------|-----------------------------------------------------|-----------------|-----|------|----|-----|------|-------------------|
| 04752 | METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO | 10 mg | TAB | | 21 | 58% | 0.01 | 0.12 |
| 02891 | DIMENHIDRINATO | 50mg | TAB | | 21 | 30% | 0.01 | 0.06 |
| 04478 | LOPERAMIDA | 2mg | TAB | | 15 | 1% | 0.09 | 0.01 |
| 05873 | SODIO CLORURO (0.9%) | 900 mg/100 mL | INY | 1l | 3 | 1% | 0.01 | 0.00 |
| 05598 | SOLUCION POLIELECTROLITICA | 1L | SOL | | 3 | 1% | 0.21 | 0.01 |
| 05598 | SOLUCION POLIELECTROLITICA | 1L | SOL | | 1 | 20% | 0.21 | 0.04 |
| 00750 | AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) | 500 mg + 125 mg | TAB | | 21 | 26% | 0.29 | 1.58 |
| 01682 | CEFTAZIDIMA 1 g INYECTABLE | 1G | INY | | 30 | 1% | 0.81 | 0.24 |
| 05335 | PARACETAMOL | 500mg | TAB | | 10 | 19% | 0.02 | 0.04 |
| 06231 | TRAMADOL CLORHIDRATO | 50mg/mL | INY | 1 mL | 6 | 1% | 0.06 | 0.00 |
| Subtotal | | | | | | | | 411 211.12 |
| Total | | | | | | | | 420 387.61 |

| PATOLOGIA | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| Cáncer de mama, Capecitabina | | | | | |
| ESQUEMA DE MANEJO CLINICO | | | | | |
| Procedimientos médicos | | | | | |
| Código | Denominación | Nº | Porcent aje de indicaci ón | Costo unitario | Costo total pondera do |
| 99203 | CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA | 13 | 100% | 31.49 | 409.37 |
| 19101 | BIOPSIA DE MAMA | 1 | 100% | 172.00 | 172.00 |
| 83521 (b) | INMUNOHISTOQUÍMICA POR MARCADOR (AUTOMATIZADO) | 1 | 100% | 305.00 | 305.00 |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 13 | 100% | 27.00 | 351.00 |
| 82565 | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE | 13 | 100% | 9.00 | 117.00 |
| 84526 | UREA | 13 | 100% | 9.00 | 117.00 |
| 82040 | DOSAJE DE ALBUMINA SUERO | 13 | 100% | 18.00 | 234.00 |
| 82248 | DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA | 13 | 100% | 11.00 | 143.00 |
| 82247 | DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL | 13 | 100% | 18.00 | 234.00 |
| 84075 | DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA | 13 | 100% | 23.00 | 299.00 |
| 84156 | PROTEINAS TOTALES EN ORINA | 13 | 100% | 9.00 | 117.00 |
| 84450 | TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO) | 13 | 100% | 11.00 | 143.00 |
| 84460 | TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP) | 13 | 100% | 11.00 | 143.00 |
| 83615 | DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL) | 13 | 100% | 19.00 | 247.00 |
| 71260 | TEM DE TORAX CON CONTRASTE | 3 | 100% | 241.33 | 724.00 |
| 75194 | TEM DE ABDOMEN INFERIOR CON CONTRASTE | 3 | 100% | 252.80 | 758.41 |
| 74194 | TEM DE ABDOMEN SUPERIOR CON CONTRASTE | 3 | 100% | 437.00 | 1,311.00 |
| 70460 | TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE | 3 | 100% | 233.92 | 701.77 |
| 78305 | GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO) | 1 | 100% | 284.00 | 284.00 |
| 86300 | INMUNOENSAYO CUANTITATIVO PARA ANTÍGENO TUMORAL CA 15-3 (27.29) | 5 | 100% | 79.49 | 397.47 |
| 76645 | ECOGRAFIA + LOCALIZACION | 2 | 100% | 42.00 | 84.00 |
| 77059 | RM DE MAMAS | 1 | 100% | 611.00 | 611.00 |

| | | | | | |
|-------|----------------------------------------------------------------------------|----|-----|----------|--------|
| 81215 | DETECCIÓN POR SECUENCIAMIENTO DE VARIANTE FAMILIAR DEL GEN BRCA1 | 1 | 65% | 644.00 | 418.60 |
| 81217 | DETECCIÓN POR SECUENCIAMIENTO DE VARIANTE FAMILIAR DEL GEN BRCA2 | 1 | 35% | 631.00 | 220.85 |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 5% | 10.00 | 0.50 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 3 | 5% | 85.00 | 12.75 |
| 93000 | ELECTROCARDIOGRAMA | 2 | 5% | 30.00 | 3.00 |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 1% | 10.00 | 0.06 |
| 99295 | ATENCIÓN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS POR DIA | 3 | 1% | 464.11 | 7.66 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 4 | 1% | 85.00 | 1.87 |
| 99203 | CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA | 11 | 1% | 31.49 | 1.91 |
| 93000 | ELECTROCARDIOGRAMA | 13 | 1% | 30.00 | 2.15 |
| 93307 | ECOCARDIOGRAFIA | 2 | 1% | 51.00 | 0.56 |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 12 | 1% | 27.00 | 1.78 |
| 84512 | TROPONINA T | 3 | 1% | 85.00 | 1.40 |
| 82550 | DOSAJE DE CREATINFOSFOKINASA (CPK) | 3 | 1% | 24.00 | 0.40 |
| 71010 | RADIOGRAFIA DE TORAX FRONTAL (1) | 1 | 1% | 30.00 | 0.17 |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 59% | 10.00 | 5.85 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 7 | 59% | 85.00 | 348.08 |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 1 | 59% | 27.00 | 15.80 |
| 82565 | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE | 1 | 59% | 9.00 | 5.27 |
| 82248 | DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA | 1 | 59% | 11.00 | 6.44 |
| 82247 | DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL | 1 | 59% | 18.00 | 10.53 |
| 84450 | TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO) | 1 | 59% | 11.00 | 6.44 |
| 84460 | TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP) | 1 | 59% | 11.00 | 6.44 |
| 82977 | DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA | 1 | 59% | 21.00 | 12.29 |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 57% | 10.00 | 5.70 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 3 | 57% | 85.00 | 145.35 |
| 99285 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I | 1 | 10% | 23.00 | 2.30 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 5 | 10% | 85.00 | 42.50 |
| 43206 | ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA FLEXIBLE, TRANSORAL; CON ENDOMICROSCOPIA OPTICA | 1 | 10% | 4,257.00 | 425.70 |
| 96365 | INFUSION CORTA | 1 | 10% | 69.55 | 6.95 |
| 99285 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I | 1 | 10% | 23.00 | 2.30 |

| | | | | | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|--------|--------|
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 10 | 10% | 85.00 | 85.00 |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 5 | 10% | 27.00 | 13.50 |
| 82565 | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE | 1 | 10% | 9.00 | 0.90 |
| 36000 | INTRODUCCIÓN DE AGUJA O CATÉTER EN VENA PERIFÉRICA | 3 | 10% | 12.00 | 3.60 |
| 74170 | TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE | 1 | 10% | 277.30 | 27.73 |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 7% | 10.00 | 0.70 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 2 | 7% | 85.00 | 11.90 |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 2 | 7% | 27.00 | 3.78 |
| 36430 | TRANSFUSIÓN DE PAQUETE GLOBULAR, PLASMA, GLOBULOS ROJOS, PLAQUETAS, CRIOPRECIPITADO O PROC. AFERESIS. | 2 | 7% | 14.00 | 1.96 |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 31% | 10.00 | 3.10 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 5 | 31% | 85.00 | 131.75 |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 5 | 31% | 27.00 | 41.85 |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 30% | 10.00 | 3.00 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 5 | 30% | 85.00 | 127.50 |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 5 | 30% | 27.00 | 40.50 |
| 99282 | ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III | 1 | 2% | 10.00 | 0.20 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 1 | 2% | 85.00 | 1.70 |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 1 | 2% | 27.00 | 0.54 |
| 99285 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I | 1 | 15% | 23.00 | 3.45 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 7 | 15% | 85.00 | 89.25 |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 1 | 15% | 27.00 | 4.05 |
| 82565 | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE | 7 | 15% | 9.00 | 9.45 |
| 82248 | DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA | 7 | 15% | 11.00 | 11.55 |
| 82247 | DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL | 7 | 15% | 18.00 | 18.90 |
| 84450 | TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO) | 7 | 15% | 11.00 | 11.55 |
| 84460 | TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP) | 7 | 15% | 11.00 | 11.55 |
| 82977 | DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA | 7 | 15% | 21.00 | 22.05 |
| 80063 | PERFIL DE COAGULACION | 7 | 15% | 93.00 | 97.65 |
| 87040 | HEMOCULTIVO | 1 | 15% | 33.00 | 4.95 |
| 76706 | ECOGRAFIA ABDOMINAL SUPERIOR | 1 | 15% | 49.00 | 7.35 |
| 87087 | UROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA | 1 | 15% | 40.00 | 6.00 |

| | | | | | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|---|-----|--------|----------------------|
| 86803 | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C | 1 | 15% | 60.77 | 9.12 |
| 87340.01 | DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B | 1 | 15% | 51.67 | 7.75 |
| 86704 | ANTICUERPO CONTRA EL ANTIGENO DE LA NUCLEOCAPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL | 1 | 15% | 52.77 | 7.92 |
| 86709 | HEPATITIS A IGM (ANTI HAV - IGM) | 1 | 15% | 44.00 | 6.60 |
| 86708 | HEPATITIS A: TOTAL (ANTI HAV - TOTAL) | 1 | 15% | 38.00 | 5.70 |
| 87351 | HEPATITIS B : AG. EPSILON (AGHBE) | 1 | 15% | 37.00 | 5.55 |
| 86706 | HEPATITIS B: AC. ANTIAUSTRALIANO (ACHBS) | 1 | 15% | 36.00 | 5.40 |
| 86705 | HEPATITIS B: AC. ANTICORE IGM (ACHBS IGM) | 1 | 15% | 37.00 | 5.55 |
| 86707 | HEPATITIS B: AC. ANTI EPSILON (ACHBE) | 1 | 15% | 57.00 | 8.55 |
| 87340 | HEPATITIS B: AG. DE SUPERFICIE AUSTRALIANO | 1 | 15% | 29.00 | 4.35 |
| 99285 | ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I | 1 | 8% | 23.00 | 1.84 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN | 5 | 8% | 85.00 | 34.00 |
| 85027 | HEMOGRAMA COMPLETO | 1 | 8% | 27.00 | 2.16 |
| 81005 | ORINA: EXAMEN COMPLETO | 1 | 8% | 14.00 | 1.12 |
| 82565 | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE | 3 | 8% | 9.00 | 2.16 |
| 84295 | SODIO | 3 | 8% | 110.62 | 26.55 |
| 82435 | DOSAJE DE CLORO | 3 | 8% | 12.00 | 2.88 |
| 82804 | RESERVA ALCALINA (HCO ₃) | 3 | 8% | 25.00 | 6.00 |
| 82310 | DOSAJE DE CALCIO SERICO TOTAL | 3 | 8% | 19.00 | 4.56 |
| 76700 | ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA | 1 | 8% | 62.00 | 4.96 |
| 96365 | INFUSION CORTA | 6 | 8% | 69.55 | 33.38 |
| 99285 | ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I | 1 | 10% | 23.00 | 2.30 |
| 96361 | INFUSIÓN INTRAVENOSA, HIDRATACIÓN; INICIAL, CADA HORA ADICIONAL | 1 | 10% | 69.55 | 6.95 |
| Subtotal | | | | | 10 616.87 |

Medicamentos

| Código SISMED | Principio activo | Concentración | Forma farmacéutica | Presentación | Unidades | Porcentaje de indicación | Precio CATPR EC | Precio total ponderado |
|---------------|-------------------------------------|---------------|--------------------|--------------|----------|--------------------------|-----------------|------------------------|
| 01513 | CAPECITABINA | 500 mg | TAB | | 896 | 100% | 0.64 | 573.44 |
| 05106 | NITROGLICERINA (GLICEROLTRINITRATO) | 5 mg/mL | INY | 5 mL | 3 | 5% | 5.00 | 0.75 |



| | | | | | | | | |
|-------|-------------------------------------|-----------------------|------|---------|------|-----|---------|-------|
| 02881 | DILTIAZEM CLORHIDRATO | 60 mg | TAB | | 1460 | 5% | 0.05 | 3.65 |
| 00408 | ALTEPLASA | 50mg | INY | | 2 | 1% | 2035.00 | 40.70 |
| 47285 | CLORURO DE SODIO | 0.90% | SOL | 100 mL | 2 | 1% | 1.81 | 0.04 |
| 02881 | DILTIAZEM CLORHIDRATO | 60 mg | TAB | | 1460 | 1% | 0.05 | 0.73 |
| 01205 | BETAMETASONA (COMO DIPROPIONATO) | 50 mg/100 g (0.05 %) | CREM | 20 g | 3 | 59% | 0.25 | 0.44 |
| 05335 | PARACETAMOL | 500 mg | TAB | | 21 | 59% | 0.02 | 0.27 |
| 02157 | CLORHEXIDINA | 5 g/100 mL | SOL | 1 L | 3 | 59% | 9.50 | 16.82 |
| 04478 | LOPERAMIDA | 2mg | TAB | | 15 | 57% | 0.09 | 0.77 |
| 05873 | SODIO CLORURO | 900 mg/100 ml (0.9%) | INY | 1L | 3 | 57% | 0.01 | 0.02 |
| 05598 | SOLUCION POLIELECTROLITICA | 1L | SOL | | 3 | 57% | 0.21 | 0.36 |
| 05151 | OMEPRAZOL (COMO SAL SODICA) | 40 mg | INY | | 10 | 10% | 0.04 | 0.04 |
| 05873 | SODIO CLORURO | 900 mg/100 mL (0.9 %) | INY | 1 L | 10 | 10% | 0.01 | 0.01 |
| 05443 | PIPERACILINA + TAZOBACTAM | 4 g + 500 mg | INY | | 40 | 10% | 1.18 | 4.72 |
| 47285 | CLORURO DE SODIO | 0.90% | SOL | 100 mL | 40 | 10% | 1.81 | 7.25 |
| 05877 | SODIO CLORURO | 900 mg/100 mL (0.9 %) | INY | 20 mL | 40 | 10% | 0.44 | 1.75 |
| 03568 | FILGRASTIM | 300 ug/mL | INY | 1 mL | 4 | 10% | 10.63 | 4.25 |
| 04805 | METRONIDAZOL | 500 mg | TAB | | 30 | 10% | 0.02 | 0.07 |
| 24707 | SODIO CLORURO | 0.90% | INY | 1000 mL | 14 | 15% | 2.50 | 5.25 |
| 00226 | ACIDO URSODESOXICOLICO | 250 mg | TAB | | 14 | 15% | 0.96 | 2.02 |
| 00072 | ACETILCISTEINA | 300 mg | INY | 3 mL | 60 | 15% | 1.81 | 16.32 |
| 03710 | FUROSEMIDA | 10mg/mL | INY | 2mL | 48 | 8% | 0.01 | 0.05 |
| 31515 | SOLUCION SALINA ESTERIL | 1L | SOL | | 6 | 8% | 6.00 | 2.88 |
| 47285 | CLORURO DE SODIO | 0.90% | SOL | 100 mL | 2 | 10% | 1.81 | 0.36 |
| 03709 | FUROSEMIDA | 20 mg | INY | 1 mL | 7 | 24% | 0.16 | 0.27 |
| 03944 | HIDROCORTISONA (COMO ACETATO) | 1 g/100 g (1 %) | CREM | 20 g | 3 | 32% | 1.73 | 1.66 |
| 04514 | LORATADINA | 10 mg | TAB | | 7 | 32% | 0.02 | 0.04 |
| 03215 | ESCOPOLAMINA BROMHIDRATO TRIHIDRATO | 10 mg | TAB | | 15 | 25% | 0.01 | 0.04 |



PERÚ

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

| | | | | | | | | |
|-----------------|-------------------------------|-------------|-----|--------|----|-----|------|----------------------------|
| 04289 | LACTULOSA | 3.33 g/5 mL | SOL | 120 mL | 3 | 20% | 8.50 | 5.10 |
| 04752 | METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO | 10 mg | TAB | | 21 | 44% | 0.01 | 0.09 |
| 02891 | DIMENHIDRINATO | 50mg | TAB | | 21 | 26% | 0.01 | 0.05 |
| 06127 | TIAMINA CLORHIDRATO | 100 mg | TAB | | 21 | 17% | 0.01 | 0.05 |
| 03718 | GABAPENTINA | 300 mg | TAB | | 63 | 17% | 0.08 | 0.80 |
| 05335 | PARACETAMOL | 500 mg | TAB | | 18 | 28% | 0.02 | 0.11 |
| Subtotal | | | | | | | | 691.17 |
| Total | | | | | | | | 11 308.04 |

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

| N° | Nombres y Apellidos | Profesión/experticia | Institución de procedencia | Rol en el proceso |
|----|------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Jean Franco RODRIGUEZ ALARCON | Médico Cirujano, metodólogo | INS/CETS | Líder Metodológico |
| 2 | Steffany Sandra FERNANDEZ ORTIZ | Economista | INS/CETS | Equipo Metodológico |
| 3 | Naysha BECERRA CHAUCA | Obstetra, metodóloga | INS/CETS | Coordinadora Metodológica |
| 4 | Steffany SALVADOR SALVADOR | Obstetra, metodóloga | INS/CETS | Coordinadora Metodológica |
| 5 | Meyer Life HELIZALDE CCAMA | Médico Cirujano | INS/CETS | Proceso de Gestión |
| 6 | María Emilia LEDEZMA CARBAJAL | Químico Farmacéutico | DIGEMID | Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) |
| 7 | Rebeca Azucena SERRA JARAMILLO | Médico Cirujano, especialista en Oncología | IAFAS FAP | Representante de IAFAS FAP |
| 8 | Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI | Licenciada en Enfermería | FISSAL | Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) |
| 9 | María Luisa MERMA POLANCO | Químico Farmacéutico | DPCAN | Representante de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN) |
| 10 | Adriana Milagros YATACO CALLA | Cirujano Dentista | DGAIN | Representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) |

| N° | Nombres y Apellidos | Profesión/experticia | Institución de procedencia | Rol en el proceso |
|----|-------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | Guillermo Arturo VALENCIA MESÍAS | Médico Cirujano, especialista en Oncología | RON | Representante de la Red Oncológica Nacional (RON) |
| 12 | JoseMaría FONSECA AGUIRRE | Médico Cirujano, especialista en Oncología | IPRESS solicitante | Representante del Instituto Regional de Enfermedad Neoplásicas del Centro (IREN CENTRO) |

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 |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Jean Franco RORIGUEZ ALARCON | Líder metodológico | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |
| Steffany Sandra FERNANDEZ ORTIZ | Equipo metodológico | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |
| Naysha BECERRA CHAUCA | Coordinadora metodológica | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |
| Steffany SALVADOR SALVADOR | Coordinadora metodológica | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |
| Meyer Life HELIZALDE CCAMA | Coordinador de gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |
| María Emilia LEDEZMA CARBAJAL | Integrante del Grupo de Trabajo | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |
| Rebeca Azucena SERRA JARAMILLO | Integrante del Grupo de Trabajo | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |
| Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI | Integrante del Grupo de Trabajo | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |
| María Luisa MERMA POLANCO | Integrante del Grupo de Trabajo | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |
| Adriana Milagros YATACO CALLA | Integrante del Grupo de Trabajo | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |
| Guillermo Arturo VALENCIA MESÍAS | Integrante del Grupo de Trabajo | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |
| José María FONSECA AGUIRRE | Integrante del Grupo de Trabajo | Declaró NO tener conflictos de interés | Ninguna |

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

¿Debería usarse olaparib en lugar de capecitabina para el tratamiento de mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, ≥ N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA 1 o BRCA 2?

| | |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Población: | Mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, ≥ N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA 1 o BRCA 2. |
| Intervención: | Olaparib 300 mg cada 12 horas |
| Comparador: | Capecitabina 1000 – 1250 mg/m ² por vía oral |
| Desenlaces principales / Tipo de desenlace | <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"> • Recurrencia. • Eventos adversos 3 y 4. • Síndrome mielodisplásico/leucemia. |
| 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. |

| Criterios | Evidencia de investigación | Consideraciones adicionales |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Necesidad clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta). - Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta). | <ul style="list-style-type: none"> - En el PNUME se cuenta con terapia con capecitabina para poder atender a esta población. - Esta terapia con capecitabina es una posibilidad de tratamiento por guías internacionales. | El grupo de trabajo consideró por mayoría simple que existía alternativa de tratamiento para esta población. |
| <p>Efectos deseables</p> <p>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trivial - Pequeño - Moderado | Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de “no lo sé” debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces de sobrevida global, calidad de vida y recurrencia. | Ninguno. |

| Criterios | Evidencia de investigación | Consideraciones adicionales |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Varía - No lo sé | | |
| <p>Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No lo sé | Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad, la opción de “no lo sé” debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces de eventos adversos serios, eventos adversos 3 y 4, y síndrome mielodisplásico/leucemia. | Ninguno. |
| <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"> - Muy baja - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido | La certeza global de la evidencia fue calificada como “ningún estudio incluido” debido a que no se encontraron estudios. | Ninguno. |
| <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 - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé | Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad, la opción de “no lo sé” debido a que no se encontraron estudios. | Ninguno. |
| <p>Nivel de innovación</p> <ul style="list-style-type: none"> - TS no innovadora - TS innovadora | Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría simple la opción “tecnología no innovadora” debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico “evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”. | Ninguno. |
| <p>Equidad</p> | Los representantes del grupo de trabajo consideraron por | Ninguno. |

| Criterios | Evidencia de investigación | Consideraciones adicionales |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <p><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>mayoría simple la opción “no lo sé” ya que se carecían de estudios que pudieran evaluar la equidad de brindar la intervención en esta población específica.</p> | |
| <p>Recursos necesarios</p> <p><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) fue valorado por el grupo de trabajo como “costos extensos”.</p> | <p>Ninguno.</p> |
| <p>Costo-efectividad</p> <p><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 - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - Ningún estudio incluido | <p>No se identificaron estudios nacionales o regionales sobre la costo-efectividad del uso de Olaparib en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo que, la costo-efectividad se valoró como “ningún estudio incluido”.</p> | <p>Ninguno.</p> |

RESUMEN DE JUICIOS

| Criterios | Juicios | | | | | | |
|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|
| | 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 DEL USO****REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN****a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1 – T4, ≥ N1, M0, triple negativo (HR-/HER2-), clasificadas como de alto riesgo y que presentaron una respuesta patológica incompleta, en tratamiento de adyuvancia, y con mutación germinal BRCA 1 o BRCA 2, no recomendamos el uso de olaparib (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso por mayoría simple, concluyendo en contra del uso de la TS evaluada por la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada.

b. Justificación

| Criterio | Resultado de valoración (juicios emitidos) | Comentario |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura? | No se pudo determinar. | No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO. |
| Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS | No se pudo determinar. | No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO. |
| Tipo de desenlace evaluado | Ningún desenlace final conto con información | No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO. |
| Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva? | Ningún estudio incluido | No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés. |
| Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS – EMC. | | |