

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 28-2024

Diciembre, 2024

**Olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa.**

**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**





PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



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

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

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



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



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 Farmacoterapéuticos del Instituto Regional De Enfermedades Neoplásicas (IREN) Norte.

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 fueron presentados al grupo de trabajo quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

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

## Equipo metodológico

César Ricardo Ponce Jáuregui. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Danny Alexander Acosta Quispe. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

## Revisores

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

Lesly Chávez Rimache. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

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



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-No Derivadas 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,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia\*, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa.** Elaborado por César Ricardo Ponce Jáuregui, Danny Alexander Acosta Quispe. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 28-2024.

**TABLA DE CONTENIDO**

SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	7
MENSAJES CLAVE .....	8
RESUMEN EJECUTIVO .....	10
I INTRODUCCIÓN.....	17
I.1 Cuadro clínico .....	17
I.2 Tecnología sanitaria.....	18
I.3 Justificación de la evaluación .....	19
II OBJETIVOS .....	20
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC .....	20
III.1 Formulación de pregunta PICO .....	20
III.2 Graduación de los desenlaces.....	22
IV METODOLOGÍA.....	23
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad) .....	23
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés 27	
IV.3 Recursos necesarios (Costos).....	28
IV.4 Costo-efectividad.....	30
IV.5 Identificación de la evidencia sobre la 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 .....	40
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS .....	40
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....	41



VIII	CONCLUSIONES.....	42
IX	CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	43
X	DECLARACIÓN DE INTERESES.....	44
XI	FINANCIAMIENTO.....	45
XII	REFERENCIAS .....	45
XIII	ANEXOS .....	50

**SIGLAS Y ABREVIATURAS**

AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años Vividos con Discapacidad
ApMP	Años perdidos por Muerte Prematura
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades Versión 10
CFT	Comité Farmacoterapéutico
COI	Costo de enfermedad
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 clínico controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decision / recommendation”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IHME	Institute For Health Metrics and Evaluation
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
IREN	Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

## MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del comité farmacoterapéutico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN) Norte.
- A nivel mundial, se estimaron aproximadamente 2.3 millones de casos nuevos de cáncer de mama. Esta neoplasia es la de diagnóstico más frecuente y la segunda causa principal de muerte por cáncer en mujeres. Según el estudio de carga de enfermedad de 2019, Perú registró una tasa de 39 139 años de vida saludables perdidos (AVISA) por cada 100,000 personas debido a esta condición.
- El olaparib o Lynparza® es un fármaco cuyo mecanismo de acción es inhibir la poliadenosina 5' difosfato ribosa polimerasa (*PARP*, por sus siglas en inglés) y cuenta con un registro sanitario vigente (N° EE07568) por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO validada fue la siguiente, **P**: mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa; **I**: olaparib como tratamiento adyuvante; **C**: vigilancia; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), tasa de recurrencia (importante), y eventos adversos de grado 3 o 4 (importante).
- El proceso de búsqueda sistemática identificó un total de 659 estudios. Tras la evaluación de títulos, resúmenes y textos completos, ninguno de los estudios cumplió con los criterios de elegibilidad establecidos en la pregunta PICO, debido a discrepancias en las características de la población y la intervención.
- El resumen de los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: desconocidos (opción “no lo sé”); efectos indeseables: desconocidos (opción “no lo sé”); certeza global de la evidencia: ningún estudio incluido; balance de los efectos: desconocido (opción “no lo sé”); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: desconocido (opción “no lo sé”); recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: ningún estudio incluido.



- Finalmente, considerando los juicios emitidos para los criterios de la evaluación, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de olaparib como tratamiento adyuvante en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa (**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 2022, el cáncer de mama en mujeres fue la segunda neoplasia más frecuente a nivel mundial, con aproximadamente 2.3 millones de nuevos casos, lo que representó el 11.6% del total de diagnósticos de cáncer. Además, se ubicó en la cuarta posición entre las principales causas de mortalidad por cáncer, contribuyendo al 6.9% de todas las muertes atribuibles a esta enfermedad.

En Perú, la tasa anual de mortalidad por cáncer de mama fue de 8.5 casos por cada 100,000 personas. Este cáncer fue el segundo más frecuente en el país en 2022 por lo que es considerado un problema prioritario de salud pública.

#### Tecnología sanitaria

El olaparib o Lynparza® es un fármaco cuyo mecanismo de acción es inhibir la enzima poli adenosina 5' difosfato ribosa polimerasa (*PARP*, por sus siglas en inglés) y cuenta con un registro sanitario vigente (N° EE07568) por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

#### Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del comité farmacoterapéutico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, mediante oficio N° 417-2024-GRLL-GGR-GRS/IREN NORTE-DG-DAPADT-DF, en el marco del artículo 13, numeral 13.8; y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

### OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA),

que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa.

- 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 comparación con vigilancia en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa.

## **METODOLOGÍA**

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre olaparib considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. Para ello, se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)* en base a los marcos *Evidence to decisión (EtD)*.

### **Pregunta clínica y graduación de desenlaces**

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Pese a reiterados intentos de comunicación, no se pudo contactar con el paciente del IREN Norte con el fin de recoger la perspectiva de los pacientes afectados por esta enfermedad oncológica respecto de los desenlaces que han sido considerados en la pregunta formulada en la solicitud.

### **Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)**

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), Embase, *The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL] y Cochrane Database of Systematic Reviews)*, LILACS (Biblioteca virtual en salud), y el registro de ensayos clínicos de *ClinicalTrials.gov*, desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 15 de noviembre del 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0 (RoB 1.0)* de la colaboración Cochrane y se evaluó la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas mediante la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2)*. La certeza de la evidencia para cada desenlace se determinó mediante la metodología

*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)*, la cual pudo ser “muy baja”, “baja”, “moderada” o “alta”. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los resultados para cada desenlace y se reportaron mediante enunciados establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta los efectos relativos de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para ello, se tuvo en cuenta los umbrales de magnitud de efecto establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, por sus siglas en alemán)*. Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto “nulo”, “pequeño”, “moderado” y “grande” solo cuando la certeza de evidencia para el desenlace fue al menos “baja”.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a 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 para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia más baja para los desenlaces críticos acorde a lo propuesto por la metodología GRADE.

### **Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad**

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease (GBD)*, GLOBOCAN y el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC - Perú).

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

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 18 de noviembre del 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

### Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Para el costo de los procedimientos médicos se aplicó la metodología estándar de costeo, la cual se encuentra 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 Prestadores de Servicios de Salud".

### Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 18 de noviembre del 2024.

### Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (IREN Norte), de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) de la Fuerza Aérea del Perú (FOSFAP), de la IAFAS EsSalud, del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) y de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN). El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron formulados por los representantes del grupo de trabajo mediante consenso y, cuando ello no fue posible, mediante mayoría simple obtenida por 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,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa; **I:** olaparib como tratamiento adyuvante; **C:** vigilancia; **O:** sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos

serios, tasa de recurrencia y eventos adversos grado 3 o 4. La graduación de desenlaces fue la siguiente: los desenlaces críticos fueron la sobrevida global, calidad de vida, y eventos adversos serios; y los desenlaces importantes fueron la tasa de recurrencia y los eventos adversos grado 3 a 4. Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

**Necesidad clínica:** Considerando que la presente evaluación está dirigida a mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa, se identificó que no existen alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME para esta población de interés. Sin embargo, el grupo de trabajo, por mayoría, concluyó que **“existe alternativa”**, al considerar que la vigilancia o el monitoreo constituye el manejo estándar para este grupo de pacientes.

**Efectos deseables e indeseables:** La búsqueda sistemática identificó 659 estudios; sin embargo, ninguno de ellos fue incluido en la presente evaluación para los desenlaces considerados en la pregunta PICO, esto debido a diferencias en las características de la población y la intervención. Por lo tanto, no se pudo determinar los efectos deseables e indeseables del olaparib en comparación con la vigilancia. En base a ello, el grupo de trabajo concluyó que los efectos deseables e indeseables son desconocidos (opción **“no lo sé”**).

**Certeza de la evidencia:** No se determinó la certeza de la evidencia debido a que no se incluyó ningún estudio. Por lo tanto, el grupo de trabajo concluyó que el juicio para la certeza de la evidencia fue **“ningún estudio incluido”**.

**Balance de efectos deseables e indeseables:** No se determinó el balance de los efectos deseables e indeseables debido a que no se incluyó ningún estudio. En base a ello, el grupo de trabajo concluyó que el balance de efectos es desconocido (opción **“no lo sé”**).

**Nivel de innovación:** El grupo de trabajo consideró al olaparib como **“tecnología sanitaria no innovadora”**, al no cumplir con la definición operacional establecida para una tecnología sanitaria innovadora mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.

**Equidad:** No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso del olaparib en la equidad en salud para la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron, por mayoría, que el impacto del olaparib en la equidad en salud en la población de interés es desconocida (opción **“no lo sé”**).

**Recursos necesarios (costos):** La diferencia de costos con el uso de olaparib versus la vigilancia fue de 380 551.64 soles más por paciente por año. A partir del análisis de costos, los representantes del grupo de trabajo consideraron, por mayoría, que la incorporación del olaparib, en comparación con la vigilancia, produce **“costos extensos”**.

**Costo-efectividad:** No se identificaron estudios nacionales ni regionales que evaluaran la costo-efectividad del uso de olaparib en la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron que el juicio para el criterio de costo-efectividad del olaparib fue **“ningún estudio incluido”**.

## RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa, no se recomienda el uso de olaparib como tratamiento adyuvante (**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**).

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 contó 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.
<b>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.</b>		

**PALABRAS CLAVES:** Cáncer de mama; Neoplasias de la Mama Triple Negativas; Olaparib.

## I INTRODUCCIÓN

### I.1 Cuadro clínico

A nivel mundial, el cáncer de mama es la segunda causa principal de muerte entre las mujeres (1). Según el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN, por sus siglas en inglés), en 2022 se estimaron aproximadamente 2.3 millones de nuevos casos de cáncer de mama, lo que representa el 11.6% de todos los diagnósticos de cáncer (2).

En Perú, la tasa anual de mortalidad por cáncer de mama es de 8.5 por cada 100,000 habitantes. Este tipo de cáncer se ubicó como la segunda neoplasia más frecuente en el país en 2022, después del cáncer de próstata, lo que subraya su relevancia como un problema de salud pública (3). Según el estudio de carga de enfermedad de 2019, Perú reportó una tasa de 39 139 años de vida saludables perdidos (AVISA) por cada 100,000 personas debido al cáncer de mama (4).

La etiología del cáncer de mama es en gran parte desconocida. Sin embargo, los antecedentes familiares representan un factor de riesgo significativo, lo que sugiere una influencia hereditaria. Dentro de los factores genéticos, se destacan los genes de alta penetrancia como BRCA1, BRCA2 y TP53, así como polimorfismos de un solo nucleótido en genes como FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, CASP8 y TGFB1, los cuales pueden incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad (5). Además, los perfiles mutacionales presentan variaciones según el subtipo molecular del tumor, lo cual sugiere la necesidad de enfoques de tratamiento personalizados basados en estas características moleculares (6).

La patogénesis del cáncer de mama puede explicarse mediante dos modelos principales: el de célula de origen, en el que cada subtipo tumoral tiene su origen en una célula madre distinta, y el de eventos específicos, donde los subtipos emergen de una misma célula madre afectada por una serie de alteraciones genéticas y epigenéticas. A medida que la enfermedad progresa, desde la hiperproliferación ductal hasta la metástasis, se producen cambios moleculares en el microambiente tumoral, incluidos los fibroblastos y leucocitos, que favorecen la proliferación y la invasión tumoral (5).

Las guías de práctica clínica (GPC) internacionales incluyen flujogramas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama localizado. La *National Comprehensive*

*Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés)* en 2024 (7) recomienda que el uso de olaparib está indicado en pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) y mutación en gBRCA1/2, siempre que presenten  $\geq pT2$  o  $\geq pN1$  tras quimioterapia adyuvante, o enfermedad residual después de quimioterapia neoadyuvante. Por otro lado, en pacientes con respuesta patológica completa, se indica el uso de pembrolizumab adyuvante, únicamente si ya lo recibieron en el contexto neoadyuvante. En caso contrario, se optaría únicamente por vigilancia/seguimiento clínico.

El flujograma de la GPC de la *European Society for Medical Oncology (ESMO)* (8) para el manejo del cáncer de mama temprano triple negativo se organiza por etapa clínica y características moleculares. Todos los pacientes deben someterse a pruebas de mutación germinal en BRCA1/2 antes de definir el tratamiento. Los pacientes se dividen en dos grupos principales: cT1a o cT1b N0 y cT1c-T4 o N+, y el tratamiento se adapta según el tamaño del tumor y el estado ganglionar.

En el Perú, la GPC de INEN (9) aborda el manejo adyuvante/neoadyuvante del cáncer de mama HER2+ y triple negativo, incluyendo el uso de capecitabina en el tratamiento del CMTN. Sin embargo, no se ofrecen recomendaciones específicas para pacientes con CMTN y mutaciones en BRCA1/2 con respuesta patológica completa.

Ante la sugerencia de especialistas que consideran que olaparib podría proporcionar un perfil de eficacia y seguridad superior al seguimiento en pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo, HER2-negativo y con mutación germinal en BRCA 1/2 (gBRCA), se justifica la realización de esta evaluación de ETS-EMC.

## **I.2 Tecnología sanitaria**

### **Olaparib:**

El Olaparib o Lynparza® es un fármaco cuyo mecanismo de acción es inhibir la enzima poli-adenosina-difosfato-ribosa-polimerasa (*PARP, por sus siglas en inglés*) (10). Olaparib cuenta con un registro sanitario vigente (N° EE07568) por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (11).

La *Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés)*, con información actualizada al año 2023, ha aprobado Lynparza® para el tratamiento adyuvante en pacientes adultos con cáncer de mama en etapa temprana de riesgo alto, HER2-

negativo y con mutación gBRCA1/2 que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante o adyuvante (12). Asimismo, la *European Medicines Agency (EMA, por sus siglas en inglés)*, con datos de 2024, ha autorizado su uso en pacientes con cáncer de mama HER2-negativo y mutaciones en BRCA1 o BRCA2, considerando su aplicación tanto en cáncer localizado como en situaciones clínicas específicas de progresión de la enfermedad (13).

La dosis recomendada de Lynparza® es de 300 mg, vía oral, dos veces al día, con o sin alimentos, según la ficha técnica DIGEMID. (11) Si el paciente omite una dosis, se le debe indicar que tome la siguiente en el horario habitual. El tratamiento debe continuarse durante un total de 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad o se presente una toxicidad inaceptable (12).

La ficha técnica reporta como eventos adversos serios a la infección, infarto de miocardio y hemorragia cerebral. Además, reporta como otras reacciones adversas más comunes (>1%) a las erupciones, diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, hipertensión y hematuria. Las reacciones adversas que se detallan como advertencias y precauciones son las caídas, fracturas y convulsiones (16).

**Tabla 1.** Costo anual de tratamiento con olaparib en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa.

Nombre de la TS/ presentación	Costo unitario (S/) <sup>*</sup>	Dosis recomendada <sup>**</sup>	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Olaparib 150mg / tableta.	281.65	300mg cada 12 horas (cuatro tabletas de 150 mg) administrada vía oral una vez al día	1 460.00	411 209.00

\* El precio fue obtenido del Catálogo de Precios (CATPREC) del Seguro Integral de Salud con información actualizada al periodo 2024-08. Disponible en <http://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>.

\*\*Fuente: ficha técnica de olaparib aprobada por DIGEMID:

[https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07568\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07568_FT_V01.pdf)

### I.3 Justificación de la evaluación

Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del IREN Norte, mediante oficio N° 417-2024-GRLL-GGR-GRS/IREN NORTE-DG-DAPADT-DF, en el

marco del artículo 13, numeral 13.8; y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

## II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa.
- 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 comparación vigilancia en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa.

## III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

### III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada por el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN) Norte fue la siguiente:

**Tabla 2.** Pregunta PICO inicial enviada por el IREN norte

<b>Población</b>	Pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER negativo, con gBRCA mutado
<b>Intervención</b>	Olaparib 300 mg cada 12 horas
<b>Comparador</b>	Placebo
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida libre de enfermedad invasiva</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Perfil de seguridad</li> </ul>

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición; así como estudios que informaran sobre las preferencias de los pacientes con cáncer de mama temprano respecto a los desenlaces de interés.

Además, se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente, califican como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final. Por otro lado, no se pudo contactar con el paciente del IREN Norte, que motivó la presente solicitud. Esto a pesar de que se agotaron todas las posibles vías de comunicación en reiteradas oportunidades.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación de la médico especialista en oncología y la representante del CFT del IREN Norte, así como del equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS), integrante de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). En base a la revisión de la literatura sobre los desenlaces subrogados válidos y la solidez de los desenlaces clínicamente relevantes, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS-EMC. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

<b>Población</b>	Mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia*, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa**
<b>Intervención</b>	Olaparib como tratamiento adyuvante <sup>†</sup>
<b>Comparador</b>	Vigilancia <sup>‡</sup>
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul> <p><b>Importante:</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de recurrencia</li> <li>• Evento adverso de grado 3 o 4</li> </ul>
--	--

\*El alto riesgo de recurrencia en el cáncer de mama se define por varios factores pronósticos, entre los que se incluyen los subtipos moleculares, como el triple negativo (TNBC) o HER2+, el grado del tumor, la negatividad para los receptores hormonales (estrógeno y progesterona), y la presencia de metástasis en órganos vitales, como el hígado y el sistema nervioso central. Adicionalmente, la expresión del gen BRCA también se ha incluido como un factor relevante para la predicción del riesgo de recurrencia. Fuente: Courtney D, Davey MG, Moloney BM, Barry MK, Sweeney K, McLaughlin RP, et al. Breast cancer recurrence: factors impacting occurrence and survival. *Ir J Med Sci.* 2022 Dec;191(6):2501-2510. doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-022-02926-x>.

Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.

Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.

\*\* Respuesta patológica completa se definió como la ausencia de cáncer invasivo en la mama y la ausencia de enfermedad residual en la región axilar Fuente: Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93-99. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21388>.

† Presentación de 300 mg. Dosis: 600 mg, diario, vía oral. Indicación fuera de etiqueta. Posología según DIGEMID. Fuente: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07568\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07568_FT_V01.pdf)

‡ Vigilancia: La vigilancia en cáncer de mama es un proceso integral de seguimiento que incluye exámenes físicos regulares, evaluación de cambios en el historial familiar para detección genética, monitoreo de efectos postquirúrgicos como el linfedema, realización de una mamografía anual y revisión periódica de signos de cardiotoxicidad en pacientes con terapias específicas, además de la adherencia a la terapia endocrina. Fuente: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

### III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el Grupo de Trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)* (14). Este proceso se llevó a cabo durante la reunión con los participantes para la validación de la pregunta PICO. Los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes y desenlaces de importancia limitada mediante un diálogo deliberativo (**Tabla 4**).

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes. Cabe resaltar que, los desenlaces sobrevida libre de enfermedad invasiva y tasa de respuesta objetiva no fueron considerados como desenlaces subrogados válidos. Esto debido a que no se identificó evidencia que muestre que son un subrogado válido de un desenlace final.

**Tabla 4.** Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico

Tasa de recurrencia	Importante
Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante

## IV METODOLOGÍA

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

#### A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de olaparib como tratamiento de mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), Embase, *the Cochrane Library* (*Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y *Cochrane Database of Systematic Reviews*) y LILACS (Biblioteca virtual en salud) que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. Además, se realizó una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de *ClinicalTrials.gov*. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 15 de noviembre de 2024. Asimismo, se verificó las listas de referencias bibliográficas de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

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

#### B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis, ECA; y en ausencia de estos, estudios observacionales comparativos que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Esto de acuerdo con el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (15). No hubo restricciones por idioma y fecha de publicación.

Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, revisiones narrativas, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve. Además, se excluyeron

publicaciones que informan resultados de análisis de subgrupos no relevantes para la pregunta PICO de la presente ETS-EMC.

### **C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos**

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando la plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Además, se preferirá estudios que evalúen la eficacia y seguridad de la TS frente a un comparador activo (*head to head trial, por sus siglas en inglés*) sobre otras publicaciones que incluyan evidencia indirecta (*network meta-analysis, por sus siglas en inglés*). Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección V.3.

### **D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo**

La valoración de la calidad metodológica y/o riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, empleando las siguientes herramientas metodológicas, según sea el caso: *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (16), *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (17) y, de corresponder, *the Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para la evaluación de estudios observacionales (18).

La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de los resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

La herramienta *Newcastle-Ottawa Scale* incluye la evaluación de estudios observacionales de tipo caso-control de acuerdo a los siguientes dominios: selección,

comparabilidad y exposición; mientras que en la evaluación de estudios observacionales de tipo cohortes evalúa los siguientes dominios: selección, comparabilidad y desenlaces (19).

Para los motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

### **E. Evaluación de la certeza de la evidencia**

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (20). La certeza de la evidencia, según esta metodología, se basa en nueve aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta; y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser “alta”, “moderada”, “baja” o “muy baja”.

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

### **F. Elaboración de tablas de evidencia**

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings (SoF, por sus siglas en inglés)* y el enunciado para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (21).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el enunciado para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

**Tabla 5.** Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

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

## G. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a los umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, por sus siglas en alemán)* (22), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania, los cuales corresponden a umbrales fijos establecidos previamente a la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones.

El tamaño del efecto será cuantificado a través de medidas relativas como riesgo relativo (RR), hazard ratio (HR) o razón de tasa de incidencias (RTI), junto con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto nulo, pequeño, moderado y grande para cada desenlace crítico e importante. Para ser incluido en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría correspondiente. Cada umbral se definió en base a las características del desenlace a evaluar: si el desenlace es dicotómico, si es un desenlace numérico no reportado por pacientes y si es un desenlace numérico reportado por pacientes; además de la relevancia del desenlace a evaluar: si es un desenlace crítico o un desenlace importante; y, por último, el nivel de la certeza de evidencia (muy baja, baja, moderada y alta). Cuando el nivel de certeza de evidencia es muy bajo, los desenlaces no son tomados en cuenta para la determinación de la magnitud debido a que los efectos son muy inciertos y se categoriza como “magnitud no cuantificable”.

De acuerdo con las tres características de los desenlaces se ha establecido diferentes umbrales a considerar para cuantificar la magnitud de efecto, para mayor detalle de los umbrales fijos establecidos por *IQWiG* puede ver el **Anexo 1b**.

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

Para verificar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 18 de noviembre del 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el

**Anexo 1c.** Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. No se restringió por tiempo ni idioma.

### IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de olaparib en el tratamiento de mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI, *del inglés Cost of Illness*) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN u otra institución que solicite la ETS y se complementa con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo de enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN u otra institución que solicite la ETS con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, si no se contara con documentos oficiales disponibles se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

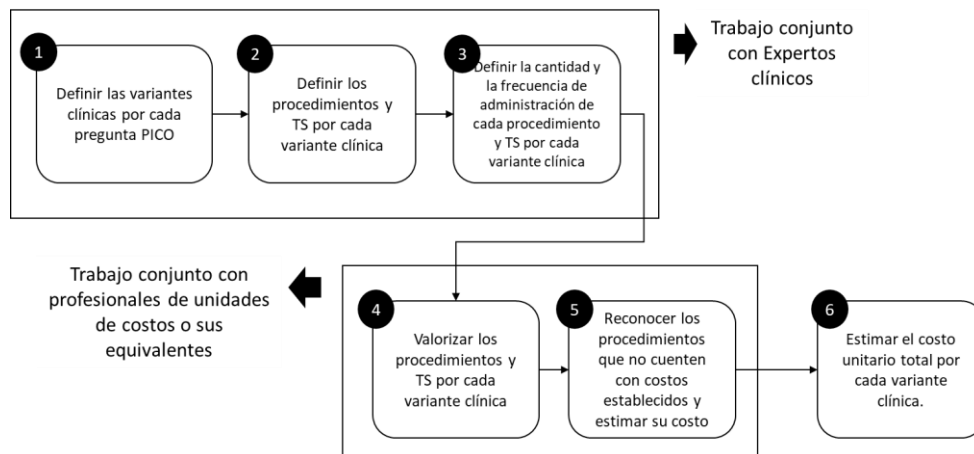
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si en caso no se tuvieran los costos disponibles de la IPRESS solicitante, se utilizarán los costos del INEN. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado. Asimismo, si un procedimiento de alta complejidad no se encuentra costado, es posible que se pueda utilizar como proxy un procedimiento de la misma complejidad.
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

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

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó

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

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



Fuente: Elaboración propia

#### IV.4 Costo-efectividad

Para informar los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso de olaparib como tratamiento de mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa; se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por DIGEMID.

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

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de olaparib para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 18 de noviembre de 2024, se utilizaron términos relacionados a la intervención, población, costo-efectividad y filtros para estudios a nivel latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

#### **IV.5 Identificación de la evidencia sobre la carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.**

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (4), *GLOBOCAN* (2) y el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC - Perú) (3).

Para la evaluación de la necesidad clínica de olaparib como tratamiento de mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas (23,24). Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados en las guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la GPC de NCCN (7) y la GPC de ASCO (8); así como la GPC del INEN (9) con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de olaparib, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 18 de noviembre de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1e**.

## V RESULTADOS

### V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

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

### V.2 NECESIDAD CLÍNICA

En pacientes con cáncer de mama temprano, la GPC de la NCCN (7) utiliza la clasificación TNM para orientar el tratamiento, definiendo las opciones terapéuticas según el estado de los receptores hormonales (HR) y la expresión del HER2. La GPC establece que el uso de olaparib está indicado en pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) y mutación en gBRCA1/2, siempre que presenten  $\geq pT2$  o  $\geq pN1$  tras quimioterapia adyuvante, o enfermedad residual después de quimioterapia neoadyuvante. Por otro lado, en pacientes con respuesta patológica completa, se indica el uso de pembrolizumab adyuvante, únicamente si ya lo recibieron en el contexto neoadyuvante. En caso contrario, se optaría únicamente por vigilancia/seguimiento clínico.

Por su parte, la *American Society of Clinical Oncology (ASCO, por sus siglas en inglés)* (42), en su actualización de 2021, menciona que, en pacientes tratados inicialmente con cirugía, se debe administrar olaparib adyuvante en casos de CMTN con tumores mayores a 2 cm o compromiso de ganglios axilares. Asimismo, recomienda un año de tratamiento adyuvante con olaparib en pacientes que presenten enfermedad residual o respuesta patológico no completa luego de su quimioterapia neoadyuvante.

En el Perú, la GPC de INEN (9) aborda el manejo adyuvante/neoadyuvante del cáncer de mama HER2+ y triple negativo, incluyendo el uso de capecitabina en el tratamiento del CMTN. Sin embargo, no se ofrecen recomendaciones específicas para pacientes con CMTN y mutaciones en BRCA1/2 con respuesta patológica completa.

Considerando la información previa, el grupo de trabajo, por mayoría simple, refirió que **“existe alternativa”**, debido a que consideran que la vigilancia/monitoreo es el manejo estándar para la población de interés. Cabe precisar que la representante de la IPRESS solicitante votó que no existe alternativa, señalando que no hay una alternativa de tratamiento para evitar que la enfermedad recurra en la población de interés.

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

#### A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 659 artículos procedentes de cuatro bases de datos, de los cuales 127 fueron excluidos por ser duplicados y 14 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 14 artículos, ninguno de ellos fue incluido debido a que no cumplían los criterios de elegibilidad establecidos en base a la pregunta PICO de interés. Para ver a detalle el flujo de selección de estudios consultar el **Anexo 2**.

De los estudios evaluados a texto completo, se identificó el ECA de OlympiA (NCT02032823) (25), un estudio de fase III que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de olaparib en pacientes con cáncer de mama temprano, HER2-negativo y portadores de mutaciones en el gBRCA1/2. Este ECA tuvo como los siguientes criterios de selección:

- Postratamiento adyuvante: pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) y enfermedad positiva en los ganglios axilares (independientemente del tamaño del tumor) o enfermedad negativa en los ganglios axilares con un tumor primario > 2 cm. Estos pacientes habían completado cirugía (ya sea conservadora de mama o mastectomía), al menos 6 ciclos de quimioterapia adyuvante (con antraciclinas, taxanos o ambos) y radioterapia adyuvante, antes de la aleatorización.
- Postratamiento neoadyuvante: pacientes con CMTN que no lograron una respuesta patológica completa tras recibir al menos 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (con antraciclinas, taxanos o ambos), seguidos de cirugía. En estos casos, la radioterapia adyuvante, si estaba indicada, debía completarse antes de la aleatorización, y no se permitían ciclos adicionales de quimioterapia después de la cirugía.

En relación con los pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante, el ECA excluyó a los pacientes que habían alcanzado una respuesta patológica completa (población de interés de nuestra pregunta PICO). Por lo tanto, este estudio no fue considerado como evidencia para responder la pregunta PICO de la presente evaluación.

Por otro lado, se evaluaron otros estudios, como la revisión sistemática de Miglietta et al. (38), la cual fue excluida debido a que incluyó pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-negativo. De manera similar, el ECA de Schettini et al. (36) se excluyó debido a que evaluó olaparib como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

Por otro lado, el ECA de Roviello et al. (39) se excluyó debido a que evaluaba otros desenlaces de interés no priorizados para la presente evaluación. Asimismo, los ECA de Yamauchi et al. (26), Ganz et al. (27) y Geyer et al. (28), se excluyeron debido a que estos estudios incluyeron a pacientes con cáncer de mama triple negativo que no alcanzaron una respuesta patología completa luego de la quimioterapia neoadyuvante.

Para ver a detalle de la razón de exclusión de los estudios evaluados a texto completo consultar el **Anexo 3**.

#### **B. Características de los estudios identificados**

No se incluyó ningún estudio que responda 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 incluyó ningún estudio que responda a la pregunta PICO de interés para la presente evaluación de tecnología sanitaria.

#### **D. Principales resultados**

1. **Sobrevida global:** No se incluyó ningún estudio.
2. **Calidad de vida:** No se incluyó ningún estudio.
3. **Eventos adversos serios:** No se incluyó ningún estudio.
4. **Tasa de recurrencia:** No se incluyó ningún estudio.
5. **Eventos adversos de grado 3 o 4:** No se incluyó ningún estudio.

**Tabla 6.** Resumen de evidencia (SoF) de GRADE.

<b>Población:</b> Mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa. <b>Intervención:</b> Olaparib como tratamiento adyuvante <b>Comparador:</b> Vigilancia <b>Bibliografía por desenlace:</b> No se incluyó ningún estudio.								
Desenlaces ( <i>tiempo de seguimiento</i> )	Importancia	Número y Tipo de estudios	<u>Intervención:</u> Olaparib	<u>Comparación:</u> Vigilancia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Sobrevida global	Crítico	No se incluyó ningún estudio.						
Calidad de vida	Crítico	No se incluyó ningún estudio.						
Eventos adversos serios	Crítico	No se incluyó ningún estudio.						
Tasa de recurrencia	Importante	No se incluyó ningún estudio.						
Eventos adversos de grado 3 o 4	Importante	No se incluyó ningún estudio.						

#### V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO de interés. Considerando ello, la entidad evaluadora determinó este criterio como **“ningún estudio incluido”**.

#### V.5 BALANCE DE EFECTOS

##### A. Evidencia identificada respecto al valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

No se identificaron estudios para establecer la priorización de desenlaces considerados en la presente ETS-EMC. Asimismo, se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes y la perspectiva del paciente para conocer la importancia relativa que le otorga a los desenlaces (**ver tabla 4**).

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

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de olaparib en comparación con vigilancia como tratamiento para mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo con mutación en el gBRCA, que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el día 28 de noviembre del 2024 (en adelante reunión de deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (IREN Norte), de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) FOSFAP, de la IAFAS EsSalud, del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) y de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

Teóricamente, si se hubiera encontrado estudios sobre la eficacia y seguridad de olaparib que responda a la pregunta PICO, este cuerpo de evidencia sería utilizado junto a los umbrales clínicos previamente definidos (ver Anexo 1b), y a la certeza de evidencia para cada desenlace, para obtener las magnitudes de efecto para cada

desenlace crítico (**Tabla 7**). En la presente evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio, no se incluyó ningún estudio para ninguno de los desenlaces de la pregunta PICO, por tanto, no se pudo determinar las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico.

**Tabla 7.** Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables del uso de olaparib comparado con vigilancia.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
<b>Sobrevida global – mortalidad</b> [CRÍTICO]		Ningún estudio se incluyó.
<b>Calidad de vida</b> [CRÍTICO]		Ningún estudio se incluyó.
<b>Eventos adversos serios</b> [CRÍTICO]		Ningún estudio se incluyó.
<b>Tasa de recurrencia</b> [IMPORTANTE]		Ningún estudio se incluyó.
<b>Eventos adversos de grado 3 a 4</b> [IMPORTANTE]		Ningún estudio se incluyó.

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza.

### 1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios).

En la valoración del criterio de efectos deseables (beneficios), 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 supervivencia global y calidad de vida.

### 2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En la valoración del criterio de efectos indeseables (daños), los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de **“no lo sé”** debido a que no se encontraron estudios para el desenlace de eventos adversos serios.

### 3. Balance entre los efectos deseables e indeseables.

Debido a la ausencia de estudios que reporten los efectos deseables e indeseables, casi todos los representantes del grupo de trabajo consideraron, por mayoría, la opción de **“no lo sé”**; a excepción de la representante de la IPRESS solicitante, quien refirió que el balance “favorece a la intervención. Esto debido a que, las pacientes con esta condición de la mutación de los genes BRCA están más propensas a tener alguna recurrencia de la enfermedad por lo que el olaparib es una alternativa de tratamiento con potenciales beneficios.

## V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

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

Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría simple la opción de **“tecnología sanitaria no innovadora”**. Esto 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” (15). Por otro lado, cabe precisar que la representante de la IPRESS solicitante consideró como “tecnología sanitaria innovadora”.

## V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades (15). Respecto a la búsqueda sistemática realizada, no se identificaron estudios realizados en Perú o en otro país de América Latina que evalúen el impacto del uso de olaparib en la equidad en salud en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa.

Considerando ello, el grupo de trabajo decidió por unanimidad de votos que el criterio de equidad era desconocido, por lo que optaron por el juicio de **“no lo sé”**.

## V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y de la reunión con expertos clínicos no se plantearon variantes clínicas (**Anexo 4 A**). La estimación de costos unitarios totales en el estudio de costo de enfermedad (COI) para el manejo de las mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa.

**Tabla 8.** Costos unitarios de las variantes para el manejo de las mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa.

Variante clínica		Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Cáncer de mama con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa MEJOR TERAPIA DE SOPORTE (VIGILANCIA)	IREN Norte	6 591.85	-	<b>6 591.85</b>
Cáncer de mama con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa OLAPARIB	IREN Norte	8 602.84	378 540.65	<b>387 143.49</b>

Los detalles de los costos unitarios se pueden revisar en el **anexo 4**.

La diferencia de costos de un año de tratamiento de una paciente adulta con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa con la olaparib versus vigilancia es de S/. 380 551.64.

**Tabla 09.** Diferencia de costos entre olaparib comparado con la vigilancia.

Variante Clínica		Mejor terapia de soporte (vigilancia)	Olaparib	Diferencia (S/)
Cáncer de mama con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presenten respuesta patológica completa	IREN Norte	6 591.85	387 143.49	<b>380 551.64</b>

Para este criterio, se estableció un umbral para costos moderados tomando como referencia la normativa vigente sobre tecnología sanitaria oncológica de alto costo definida en 9 UIT (S/. 46 350) (40). En base a ello, se consideró como costos extensos a 18 UIT (S/. 92 700) (doble de los costos moderados) considerando la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC y del grupo de trabajo de GRADE (41). Considerando la información previamente descrita, los representantes del grupo de trabajo decidió, por mayoría, considerar que el juicio final para este criterio es "**costos extensos**". Sin embargo, la representante de la IPRESS solicitante expresó que, a su criterio, es "costos moderados". Finalmente, la representante de la RON optó por la opción "no lo sé", argumentando que, a pesar de la información presentada, considera que no se dispone de datos suficientes para una conclusión definitiva.

## V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática no identificó ningún estudio local o regional sobre costo-efectividad del uso del olaparib en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo tanto, se valoró este criterio como "**ningún estudio incluido**" por unanimidad.

## VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo se presenta en la **Tabla 10**.

**Tabla 10.** Resumen de los juicios emitidos por el Grupo de Trabajo.

Criterios	Juicio						
	Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)	
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé

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

## VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

### a. Recomendación formulada por los representantes del Grupo de Trabajo:

En mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa, no se recomienda el uso de olaparib como tratamiento adyuvante (**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 recomendación final formulada por los representantes del grupo de trabajo fue por mayoría simple y concluyeron en no recomendar la intervención evaluada. Cabe precisar que la representante de la IPRESS solicitante se abstuvo de votar, debido a que, por la ausencia de evidencia disponible, no puede emitir una postura sobre recomendar o no la tecnología sanitaria en la población de interés.

## b. Justificación

Los representantes del grupo de trabajo basaron 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 contó 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.
<b>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.</b>		

## VIII CONCLUSIONES

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del comité farmacoterapéutico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN) Norte.
- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar olaparib en comparación con la vigilancia en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa; bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.

- El proceso de búsqueda sistemática identificó un total de 659 estudios. Tras la evaluación de títulos, resúmenes y textos completos, ninguno de los estudios cumplió con los criterios de elegibilidad establecidos en la pregunta PICO, debido a discrepancias en las características de la población y la intervención.
- El resumen de los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: desconocidos (opción “no lo sé”); efectos indeseables: desconocidos (opción “no lo sé”); certeza global de la evidencia: ningún estudio incluido; balance de los efectos: desconocido (opción “no lo sé”); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: desconocido (opción “no lo sé”); recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: ningún estudio incluido
- Finalmente, considerando los juicios emitidos para los criterios de la evaluación, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de olaparib como tratamiento adyuvante en mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa (**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
Ricardo PONCE JÁUREGUI	Equipo metodológico	Dirección del proceso de ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Búsqueda, selección, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía y brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Danny Alexander ACOSTA QUISPE	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Fiorella	Equipo de gestión	Soporte de gestión durante el desarrollo de la ETS-EMC.

MARMANILLO MELENDEZ		
Leydi CARRANZA CARRANZA	Médico oncólogo, Representante de la IPRESS solicitante (IREN- Norte), Grupo de Trabajo	Participación en ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, diálogo deliberativo del 28/11/2024.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Grupo de Trabajo	Participación en diálogo deliberativo del 28/11/2024.
Verónica PERALTA AGUILAR	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Social de Salud – IAFAS (EsSalud), Grupo de Trabajo	Participación en diálogo deliberativo del 28/11/2024.
Vladimir FLORES BENITES	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud – FISSAL, Grupo de Trabajo	Participación en diálogo deliberativo del 28/11/2024.
Maria MERMA POLANCO	Representante de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), Grupo de Trabajo	Participación en diálogo deliberativo del 28/11/2024.
Rodolfo PÉREZ ROCA	IAFAS FOSFAP, Grupo de Trabajo	Participación en diálogo deliberativo del 28/11/2024.
Adriana YATACO CALLA	Representante de la Dirección de Aseguramiento e Intercambio prestacional (DGAIN), Grupo de Trabajo	Participación en diálogo deliberativo del 28/11/2024.
Mónica CALDERÓN ANTICONA	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Participación en diálogo deliberativo del 28/11/2024.

## X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en 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. Roheel A, Khan A, Anwar F, Akbar Z, Akhtar MF, Imran Khan M, et al. Global epidemiology of breast cancer based on risk factors: a systematic review. *Front Oncol.* 2023 Oct 10;13:1240098. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1240098>.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
3. Sala Situacional del Cáncer en el Perú. I Trimestre 2024. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud.
4. Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019. Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – Lima: Ministerio de Salud; 2023. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/inteligencia-sanitaria/carga-de-enfermedad-y-analisis-de-la-demanda/>
5. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest.* 2007 Nov;117(11):3155-63. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI33295>.
6. Skibinski A, Kuperwasser C. The origin of breast tumor heterogeneity. *Oncogene.* 2015 Oct 16;34(42):5309-16. doi: <https://doi.org/10.1038/onc.2014.475>.
7. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer [Internet]. 2024. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1674. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189>.
9. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. documento técnico manejo multidisciplinario adyuvante/neoadyuvante del cáncer de mama HER2+ y triple negativo [Internet]. 2019. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/01/RJ-635-2019.pdf>

10. Henning JW, Boileau JF, Peck L, McFarlane T. Clinical Considerations for the Integration of Adjuvant Olaparib into Practice for Early Breast Cancer: A Canadian Perspective. *Curr Oncol.* 2023 Aug 17;30(8):7672-7691. doi: <https://doi.org/10.3390/curroncol30080556>
11. DIGEMID. Ficha Técnica Del Medicamento Lynparza TM 100 mg o 150 mg de Olaparib [Internet]. 2018. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07568\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07568_FT_V01.pdf)
12. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: LYNPARZA [Internet]. 2023. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/208558s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208558s000lbl.pdf)
13. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: LYNPARZA [Internet]. 2024. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview_en.pdf)
14. 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 Apr;64(4):395-400. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012>.
15. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo» [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo>
16. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evid Actual En Práctica Ambulatoria* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 15 de abril de 2024];21(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6834>
17. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 Oct 18;343:d5928. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
18. Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2000 [citado 21 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

19. Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2000 [citado 21 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
20. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):401-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
21. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol. 2020 Mar;119:126-135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.10.014>.
22. IQWiG. General Methods - Version 7.0. Gen Methods [Internet]. 2023; Disponible en: [https://www.iqwig.de/methoden/general-methods\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf)
23. MINSa. Resolución Ministerial N.º 945-2022-MINSa [Internet]. 2022 [citado 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3684926-945-2022-minsa>
24. MINSa. Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSa [Internet]. 2023 [citado 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>
25. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>.
26. Yamauchi H, Toi M, Takayama S, Nakamura S, Takano T, Cui K, et al. Adjuvant olaparib in the subset of patients from Japan with BRCA1- or BRCA2-mutated high-risk early breast cancer from the phase 3 OlympiA trial. Breast Cancer. 2023 Jul;30(4):596-605. doi: <https://doi.org/10.1007/s12282-023-01451-8>.
27. Ganz P, Bandos H, Španić T, Friedman S, Müller V, Delaloge S, et al. Patient-Reported Outcomes in OlympiA: A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Adjuvant Olaparib in gBRCA1/2 Mutations and High-Risk Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Early Breast Cancer. JCO. 2024 Feb; 42, 1288-1300. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01214>
28. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al.; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in

- BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1250-1268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>.
29. Tutt, A. et al OlympiA: A randomized phase III trial of olaparib as adjuvant therapy in patients with high-risk HER2-negative breast cancer (BC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm). *Ann Onc.* 2017 Jan;28:67. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx362.065>
30. Robson M, Tutt A, Balmaña J, Kaufman B, Garber J, Geyer C, et al. OlympiA, Neo-Olympia and OlympiAD: Randomized phase III trials of olaparib in patients (pts) with breast cancer (BC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9-13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res. 2015;75(9 Suppl) nr OT1-1-04. doi: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS14-OT1-1-04>
31. Ganz PA, Bandos H, Spanic T, Friedman S, Müller V, Kümmel S, et al; OlympiA Trial Steering Committee and Investigators. Quality of life results from OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)-adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER-2 negative early breast cancer [abstract]. In: Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res. 2022;82(4 Suppl) nr GS4-09. doi: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-GS4-09>
32. OMON. A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germline BRCA1/2 mutations and high risk HER2 negative primary breast cancer who have completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.
33. Morganti S, Jin Q, Vincuilla J, Buehler R, Ryan S, Stokes S, et al. Clinicopathological characteristics and eligibility for adjuvant olaparib of germline BRCA1/2 mutation carriers with HER2-negative early breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2024 Apr 16;10(1):28. doi: <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00632-8>.
34. Lux MP, Lewis K, Rider A, Niyazov A. Treatment Patterns, Safety, and Patient Reported Outcomes among Adult Women with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer with or without, or with Unknown, BRCA1/2 Mutation(s): Results of a Real-World Study from the United States, United Kingdom, and four EU Countries. *Breast Care (Basel).* 2022 Oct;17(5):460-469. doi: <https://doi.org/10.1159/000523970>.

35. Beas-Lozano EL, Verduzco-Aguirre HC, Gonzalez-Salazar R, Chavarri-Guerra Y. Real-world data in patients with BRCA mutated breast cancer treated with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Ecancermedalscience*. 2023 Nov 21;17:1633. doi: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2023.1633>.
36. Schettini F, Corona SP, Giudici F, Strina C, Sirico M, Bernocchi O, et al. Clinical, Radiometabolic and Immunologic Effects of Olaparib in Locally Advanced Triple Negative Breast Cancer: The OLTRE Window of Opportunity Trial. *Front Oncol*. 2021 Jun 28;11:686776. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.686776>.
37. Adjuvant Olaparib Improves Disease-Free Survival in Early, High-Risk, BRCA-Mutated, HER2- Breast Cancer. *Oncologist*. 2021 Jul;26 Suppl 3(Suppl 3):S3-S4. doi: <https://doi.org/10.1002/onco.13863>.
38. Miglietta F, Cinquini M, Dieci MV, Cortesi L, Criscitiello C, Montemurro F, et al. PARP-inhibitors for BRCA1/2-related advanced HER2-negative breast cancer: A meta-analysis and GRADE recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *Breast*. 2022 Dec;66:293-304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.10.014>
39. Roviello G, Milani M, Gobbi A, Dester M, Cappelletti MR, Allevi G, Aguggini S, Ravelli A, Gussago F, Cocconi A, Zanotti L, Senti C, Strina C, Bottini A, Generali D. A Phase II study of olaparib in breast cancer patients: biological evaluation from a 'window of opportunity' trial. *Future Oncol*. 2016 Oct;12(19):2189-93. doi: <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0116>.
40. MINSa. Establecen en 9 UIT el umbral para los productos farmacéuticos oncológicos de alto costo - RESOLUCION MINISTERIAL - N° 964-2022/MINSa - SALUD [Internet]. 2022 [citado 24 de abril de 2024]. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/2129941-1>.
41. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv*. 2022 Sep 13;6(17):4915-4923. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007561>.
42. Tung NM, Zakalik D, Somerfield MR; Hereditary Breast Cancer Guideline Expert Panel. Adjuvant PARP Inhibitors in Patients With High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2021 Sep 10;39(26):2959-2961. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01532>.

### XIII ANEXOS

#### ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

##### Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

<b>Base de datos:</b> MEDLINE			
<b>Plataforma:</b> PubMed			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 15/11/2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 15/11/2024			<b>Resultados</b>
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasm*" [Title/Abstract] OR "neoplasm breast" [Title/Abstract] OR "breast tumor*" [Title/Abstract] OR "tumor breast" [Title/Abstract] OR "tumors breast" [Title/Abstract] OR "neoplasms breast" [Title/Abstract] OR "breast cancer*" [Title/Abstract] OR "cancer breast" [Title/Abstract] OR "Mammary Cancer" [Title/Abstract] OR "cancer mammary" [Title/Abstract] OR "cancers mammary" [Title/Abstract] OR "Mammary Cancers" [Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [Title/Abstract] OR "breast malignant neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Malignant Tumor of Breast" [Title/Abstract] OR "breast malignant tumor*" [Title/Abstract] OR "Cancer of Breast" [Title/Abstract] OR "Cancer of the Breast" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinomas" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinoma" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Neoplasms" [Title/Abstract] OR "breast carcinoma*" [Title/Abstract] OR "carcinoma breast" [Title/Abstract] OR "carcinomas breast" [Title/Abstract]) AND ("HER2" [Title/Abstract] OR "her-2" [Title/Abstract] OR "her2-negative" [Title/Abstract] OR "her2-negative" [Title/Abstract])	35,813
Intervención	2	"Olaparib" [Title/Abstract] OR "azd 2281" [Title/Abstract] OR "azd 2281" [Title/Abstract] OR "AZD2281" [Title/Abstract] OR "Lynparza" [Title/Abstract]	3,118
Final	3	#1 AND #2 AND #5	138

<b>Base de datos:</b> Embase	
<b>Plataforma:</b> Embase	
<b>Fecha de búsqueda:</b> 15/11/2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 15/11/2024	<b>Resultados</b>

Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	('breast cancer'/exp OR 'ca breast' OR 'breast cancer' OR 'breast gland cancer' OR 'breast gland neoplasm' OR 'breast malignancies' OR 'breast malignancy' OR 'breast tumor malignant' OR 'cancer in the mammary gland' OR 'cancer of the breast' OR 'cancer of the mammary gland' OR 'cancer, breast' OR 'malignancies of the breast' OR 'malignancy of the breast' OR 'malignant breast neoplasm' OR 'malignant breast tumor' OR 'malignant neoplasm of the breast' OR 'malignant tumor of the breast' OR 'mamma cancer' OR 'mammary cancer' OR 'mammary gland cancer' OR 'mammary gland malignancy' OR 'mammary malignancies' OR 'mammary malignancy') AND ('human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer'/exp OR 'her2 negative breast cancer' OR 'her2 negative breast carcinoma' OR 'human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer')	6,835
Intervención	2	('olaparib'/exp OR '1 (cyclopropylcarbonyl) 4 [2 fluoro 5 [ (4 oxo 3, 4 dihydrophthalazin 1 yl) methyl] benzoyl] piperazine' OR '1 (cyclopropylcarbonyl) 4 [5 [ (3, 4 dihydro 4 oxo 1 phthalazinyl) methyl] 2 fluorobenzoyl] piperazine' OR '1 (cyclopropylcarbonyl) 4 [5 [ (3, 4 dihydro 4 oxophthalazin 1 yl) methyl] 2 fluorobenzoyl] piperazine' OR '4 [ [3 [ [4 (cyclopropylcarbonyl) 1 piperazinyl] carbonyl] 4 fluorophenyl] methyl] 1 (2h) phthalazinone' OR '4 [ [3 [ [4 (cyclopropylcarbonyl) piperazin 1 yl] carbonyl] 4 fluorophenyl] methyl] phthalazin 1 (2h) one' OR '4 [3 (4 cyclopropanecarbonylpiperazine 1 carbonyl) 4 fluorobenzyl] 2h phthalazin 1 one' OR '[4 (cyclopropanecarbonyl) 1 piperazinyl] [2 fluoro 5 [ (4 hydroxy 1 phthalazinyl) methyl] phenyl] methanone' OR '[4 (cyclopropanecarbonyl) piperazin 1 yl] [2 fluoro 5 [ (4 hydroxyphthalazin 1 yl) methyl] phenyl] methanone' OR 'azd 2281' OR 'azd2281' OR 'ku 0059436' OR 'ku 59436' OR 'ku0059436' OR 'ku59436' OR 'lynparza' OR 'mk 7339' OR 'mk7339' OR 'ng 1002' OR 'ng1002' OR 'olaparib' OR 'ro 8508245' OR 'ro8508245')	12,310
Final	3	#1 AND #2	253

**Base de datos:** Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).

**Plataforma:** The Cochrane Library

**Fecha de búsqueda:** 15/11/2024

**Rango de fecha de búsqueda:** Desde inicio de los tiempos hasta 15/11/2024

**Resultados**

Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	([mh "Breast Neoplasms"] OR ("Mammary Cancer":ti,ab OR "Cancer of the Breast":ti,ab OR "Malignant Neoplasm of Breast":ti,ab OR "Malignant Tumor of Breast":ti,ab OR "Breast Malignant Tumor":ti,ab OR "Cancer of Breast":ti,ab OR "Cancer,	45,525

		Breast":ti,ab OR "Breast Malignant Tumors":ti,ab OR "Breast Cancer":ti,ab OR "Cancer, Mammary":ti,ab OR "Breast Malignant Neoplasm":ti,ab OR "Breast Malignant Neoplasms":ti,ab OR "Cancers, Mammary":ti,ab OR "Mammary Cancers":ti,ab OR "Carcinomas, Breast":ti,ab OR "Breast Carcinoma":ti,ab OR "Breast Carcinomas":ti,ab OR "Carcinoma, Breast":ti,ab OR "Neoplasms, Human Mammary":ti,ab OR "Human Mammary Neoplasms":ti,ab OR "Neoplasm, Human Mammary":ti,ab OR "Mammary Neoplasm, Human":ti,ab OR "Mammary Neoplasms, Human":ti,ab OR "Human Mammary Neoplasm":ti,ab OR "Breast Neoplasm":ti,ab OR "Neoplasms, Breast":ti,ab OR "Breast Tumor":ti,ab OR "Tumors, Breast":ti,ab OR "Breast Tumors":ti,ab OR "Tumor, Breast":ti,ab OR "Neoplasm, Breast":ti,ab OR "Carcinoma, Human Mammary":ti,ab OR "Mammary Carcinomas, Human":ti,ab OR "Human Mammary Carcinomas":ti,ab OR "Mammary Carcinoma, Human":ti,ab OR "Human Mammary Carcinoma":ti,ab OR "Carcinomas, Human Mammary":ti,ab))	
Intervención	2	[mh Olaparib] OR Olaparib:ti,ab OR "azd 2281":ti,ab OR "azd 2281":ti,ab OR AZD2281:ti,ab OR Lynparza:ti,ab	1,043
Final	3	#1 AND #2	228

<b>Base de datos:</b> LILACS			
<b>Plataforma:</b> Biblioteca Virtual en Salud ( <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/</a> )			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 15/11/2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 15/11/2024			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	(Neoplasias de la Mama OR Cáncer de Seno OR Carcinoma Mamario Humano OR Carcinoma de Mama OR Carcinoma de la Mama OR Carcinomas Mamarios Humanos OR Carcinomas de Mama OR Cáncer Mamario OR Cáncer de Mama OR Cáncer de la Mama OR Cánceres de Mama OR Neoplasia Maligna de Mama OR Neoplasia Maligna de la Mama OR Neoplasia Mamaria Humana OR Neoplasias Malignas de Mama OR Neoplasias Mamarias OR Neoplasias Mamarias Humanas OR Neoplasia Mamaria OR Neoplasia de la Mama OR Tumor Maligno de la Mama OR Tumor de Mama OR Tumor de Seno OR Tumor de la Mama OR Tumores Malignos de la Mama OR Tumores Mamarios OR Tumores de Mama OR Tumores de Seno OR Tumores de la Mama)	16,953
Intervención	2	(Olaparib OR Lynparza)	2
Final	3	#1 AND #2	2

**Anexo 1b. Umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*.**

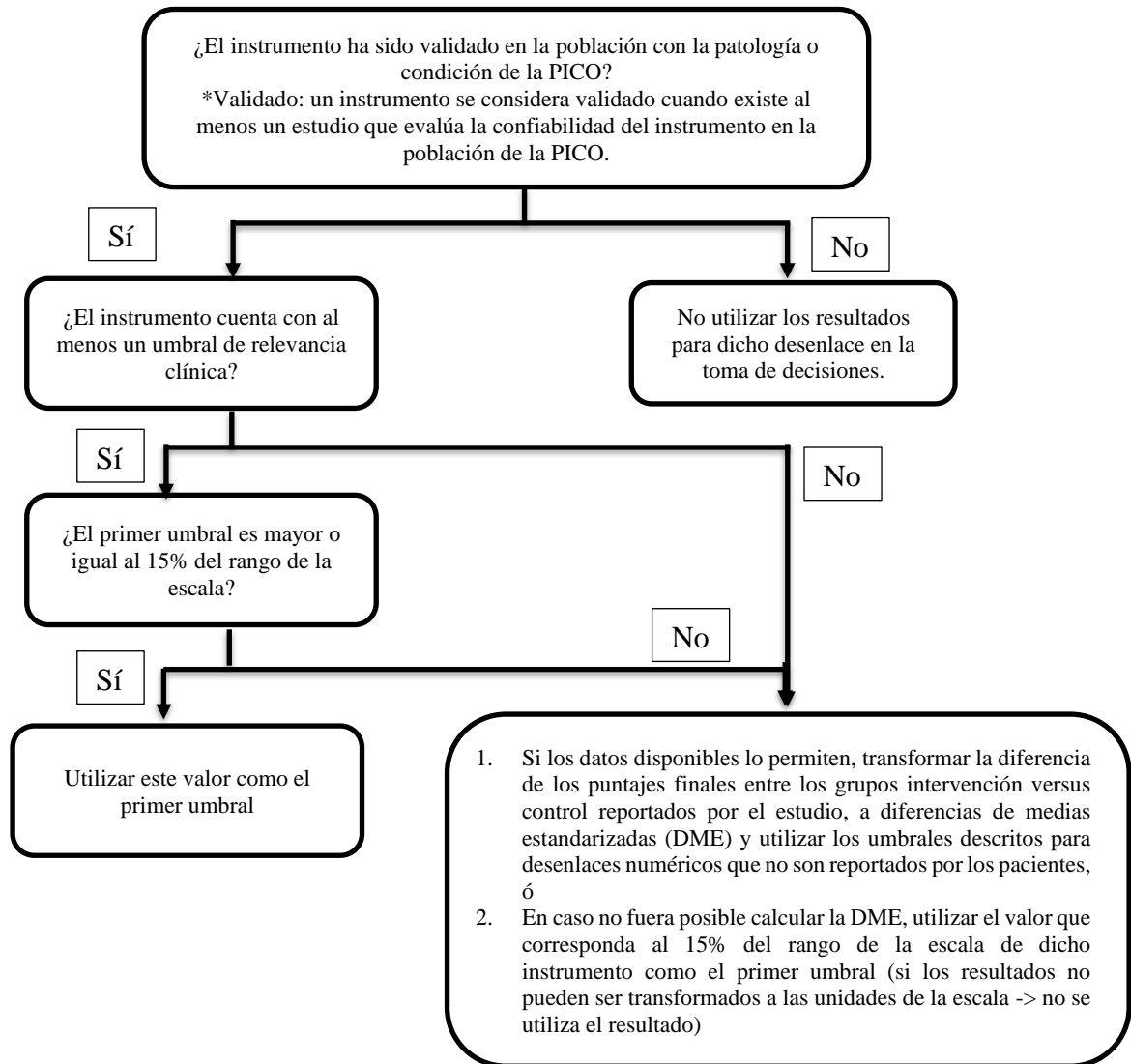
**Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos:**

Magnitud del Ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja:		
	Mortalidad	Otros desenlaces críticos	Desenlaces importantes
<b>Grande</b>	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
<b>Moderada</b>	0.95	0.90	0.80
<b>Pequeña</b>	1.00	1.00	0.90
<b>Nula (sin diferencia)</b>	Sin diferencia estadística		<0.90

**Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por pacientes:**

Magnitud de la diferencia de medias estandarizada (DME)	Tipo de desenlace con certeza al menos baja:	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
<b>Grande</b>	0.5	No aplica
<b>Moderada</b>	0.3	0.4
<b>Pequeña</b>	0.2	0.2
<b>Nula (sin diferencia)</b>	Sin diferencia estadística	

### Umbral clínico 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 1c. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes**

<b>Base de datos:</b> MEDLINE			
<b>Plataforma:</b> PubMed			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 18 de noviembre de 2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 18/11/2024			<b>Resultados</b>
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasm*" [Title/Abstract] OR "neoplasm breast" [Title/Abstract] OR "breast tumor*" [Title/Abstract] OR "tumor breast" [Title/Abstract] OR "tumors breast" [Title/Abstract] OR "neoplasms breast" [Title/Abstract] OR "breast cancer*" [Title/Abstract] OR "cancer breast" [Title/Abstract] OR "Mammary Cancer" [Title/Abstract] OR "cancer mammary" [Title/Abstract] OR "cancers mammary" [Title/Abstract] OR "Mammary Cancers" [Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [Title/Abstract] OR "breast malignant neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Malignant Tumor of Breast" [Title/Abstract] OR "breast malignant tumor*" [Title/Abstract] OR "Cancer of Breast" [Title/Abstract] OR "Cancer of the Breast" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinomas" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinoma" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Neoplasms" [Title/Abstract] OR "breast carcinoma*" [Title/Abstract] OR "carcinoma breast" [Title/Abstract] OR "carcinomas breast" [Title/Abstract] AND ("HER2" [Title/Abstract] OR "her-2" [Title/Abstract] OR "her2-negative" [Title/Abstract] OR "her2-negative" [Title/Abstract]))	35,813
Preferencias, valores	2	"Olaparib" [Title/Abstract] OR "azd 2281" [Title/Abstract] OR "azd 2281" [Title/Abstract] OR "AZD2281" [Title/Abstract] OR "Lynparza" [Title/Abstract]	3,118
Revisión sistemática	3	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT]))	627,175



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



		OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	5

**Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica**

<b>Base de datos:</b> MEDLINE			
<b>Plataforma:</b> PubMed			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 18/11/2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 18/11/2024			<b>Resultados</b>
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasm*" [Title/Abstract] OR "neoplasm breast" [Title/Abstract] OR "breast tumor*" [Title/Abstract] OR "tumor breast" [Title/Abstract] OR "tumors breast" [Title/Abstract] OR "neoplasms breast" [Title/Abstract] OR "breast cancer*" [Title/Abstract] OR "cancer breast" [Title/Abstract] OR "Mammary Cancer" [Title/Abstract] OR "cancer mammary" [Title/Abstract] OR "cancers mammary" [Title/Abstract] OR "Mammary Cancers" [Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [Title/Abstract] OR "breast malignant neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Malignant Tumor of Breast" [Title/Abstract] OR "breast malignant tumor*" [Title/Abstract] OR "Cancer of Breast" [Title/Abstract] OR "Cancer of the Breast" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinomas" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinoma" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Neoplasms" [Title/Abstract] OR "breast carcinoma*" [Title/Abstract] OR "carcinoma breast" [Title/Abstract] OR "carcinomas breast" [Title/Abstract]) AND ("HER2" [Title/Abstract] OR "her-2" [Title/Abstract] OR "her2-negative" [Title/Abstract] OR "her2-negative" [Title/Abstract])	35,813
Intervención	2	"Olaparib" [Title/Abstract] OR "azd 2281" [Title/Abstract] OR "azd 2281" [Title/Abstract] OR "AZD2281" [Title/Abstract] OR "Lynparza" [Title/Abstract]	3,118
Estudios Económicos	3	"economics" [MeSH Major Topic:noexp] OR "costs and cost analysis" [MeSH Major Topic] OR ("economic" [Title/Abstract] AND "model*" [Title/Abstract]) OR "cost minimi*" [Title/Abstract] OR "cost utilit*" [Title/Abstract] OR "health utilit*" [Title/Abstract] OR "economic evaluation*" [Title/Abstract] OR "economic review*" [Title/Abstract] OR "cost outcome" [Title/Abstract] OR "cost analys*" [Title/Abstract] OR "economic analys*" [Title/Abstract] OR ("budget*" [Title/Abstract] AND "impact analys*" [Title/Abstract]) OR "cost effective*" [Title] OR "pharmacoeconomic*" [Title] OR "pharmaco economic*" [Title] OR "cost-benefit" [Title] OR "costs" [Title] OR "cost effective*" [Other Term] OR "pharmacoeconomic*" [Other Term] OR "pharmaco economic*" [Other Term] OR "cost-benefit" [Other	280,782

		Term] OR "costs"[Other Term] OR "life year"[Title/Abstract] OR "life years"[Title/Abstract] OR "qaly*"[Title/Abstract] OR "cost benefit analys*"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness analys*"[Title/Abstract] OR (("cost"[Title] OR "economic*"[Title] OR "cost"[Other Term] OR "economic*"[Other Term]) AND ("costs"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "markov"[Title/Abstract]))	
Latinoamérica	4	"aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields] OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR "Brasil"[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "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]	1,223,465

		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 Terms] OR "Latin America"[MeSH Terms] OR "Central America"[MeSH Terms] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

### Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

Repositorio	Link	Término de búsqueda (considerando términos indexados)	Incluido en la presente ETS*
International HTA database	<a href="https://database.inahta.org/">https://database.inahta.org/</a>	"olaparib"	2
IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care	<a href="https://www.iqwig.de/en/">https://www.iqwig.de/en/</a>	"olaparib"	1
BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/">https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/</a>	"olaparib"	2
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	"olaparib"	1
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	<a href="https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipold=1">https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipold=1</a>	"olaparib"	0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	<a href="http://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/">http://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/</a>	"olaparib"	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	<a href="https://www.cadth.ca/">https://www.cadth.ca/</a>	"olaparib"	0
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), Alemania	<a href="https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=">https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=</a>	"olaparib"	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	<a href="https://ets.iecs.org.ar/home#">https://ets.iecs.org.ar/home#</a>	"olaparib"	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets">https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets</a>	"olaparib"	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC	<a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec</a>	"olaparib"	0
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación	<a href="https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/">https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/</a>	"olaparib"	0

Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile			
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	<a href="http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html">http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html</a>	"olaparib"	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	<a href="https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home">https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home</a>	"olaparib"	0

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

<b>Base de datos: MEDLINE</b>			
<b>Plataforma: PubMed</b>			
<b>Fecha de búsqueda: 18/11/2024</b>			
<b>Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 18/11/2024</b>			<b>Resultados</b>
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasm*" [Title/Abstract] OR "neoplasm breast" [Title/Abstract] OR "breast tumor*" [Title/Abstract] OR "tumor breast" [Title/Abstract] OR "tumors breast" [Title/Abstract] OR "neoplasms cancer*" [Title/Abstract] OR "breast cancer*" [Title/Abstract] OR "Mammary Cancer" [Title/Abstract] OR "cancer mammary" [Title/Abstract] OR "cancers mammary" [Title/Abstract] OR "Mammary Cancers" [Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [Title/Abstract] OR "breast malignant neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Malignant Tumor of Breast" [Title/Abstract] OR "breast malignant tumor*" [Title/Abstract] OR "Cancer of Breast" [Title/Abstract] OR "Cancer of the Breast" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinomas" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinoma" [Title/Abstract] OR "Human Mammary Neoplasms" [Title/Abstract] OR "breast carcinoma*" [Title/Abstract] OR "carcinoma breast" [Title/Abstract] OR "carcinomas breast" [Title/Abstract]) AND ("HER2" [Title/Abstract] OR "her-2" [Title/Abstract] OR "her2-negative" [Title/Abstract] OR "her2-negative" [Title/Abstract])	35,813
Intervención	2	"Olaparib" [Title/Abstract] OR "azd 2281" [Title/Abstract] OR "azd 2281" [Title/Abstract] OR "AZD2281" [Title/Abstract] OR "Lynparza" [Title/Abstract]	3,118
Equidad	3	"Residence Characteristics" [MeSH Terms: noexp] OR "Environment design" [MeSH Terms: noexp] OR "Marital status" [MeSH Terms] OR ("neighborhood*" [Title/Abstract] OR "neighbourhood*" [Title/Abstract]) OR "residential	2,454,434

	<p>environment*[Title/Abstract] OR          "rural"[Title/Abstract] OR "innercity"[Title/Abstract]          OR "housing instability"[Title/Abstract] OR "housing          insecurity"[Title/Abstract] OR "housing          strain"[Title/Abstract] OR "housing          security"[Title/Abstract] OR ("mortgage          problem"[Title/Abstract:~3] OR "mortgage          problems"[Title/Abstract:~3]) OR          "foreclosure"[Title/Abstract] OR          "eviction*[Title/Abstract] OR "housing          loss"[Title/Abstract] OR "home          ownership"[Title/Abstract] OR          ("repossess*[Title/Abstract] AND          "hous*[Title/Abstract] OR          ("repossess*[Title/Abstract] AND          "propert*[Title/Abstract] OR "mortgage          delinquency"[Title/Abstract] OR ("mortgage          debt*[Title/Abstract] AND "mortgage          debt*[Title/Abstract] OR          "overcrowding"[Title/Abstract] OR ("living          outside"[Title/Abstract:~1] OR "living          inside"[Title/Abstract:~1] OR "living          near"[Title/Abstract:~1] OR "living          adjacent"[Title/Abstract:~1]) OR "household          size"[Title/Abstract:~2] OR ("Marital          status"[Title/Abstract] OR "marriage          status"[Title/Abstract] OR ("widow*[Title/Abstract]          OR "cohabit*[Title/Abstract] OR          "divorce*[Title/Abstract] OR "single          parent*[Title/Abstract] OR "live alone"[Title/Abstract])          OR ("Cultural Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR          "Acculturation"[MeSH Terms:noexp] OR          "Culture"[MeSH Terms:noexp] OR "Cross-Cultural          Comparison"[MeSH Terms:noexp] OR "Cultural          Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Cultural          Diversity"[MeSH Terms:noexp] OR "Language"[MeSH          Terms:noexp] OR "Transients and Migrants"[MeSH          Terms:noexp] OR "Emigrants and Immigrants"[MeSH          Terms] OR "Minority groups"[MeSH Terms:noexp] OR          "Minority health"[MeSH Terms:noexp] OR          "Prejudice"[MeSH Terms:noexp] OR "Racism"[MeSH          Terms:noexp] OR "Xenophobia"[MeSH Terms:noexp]          OR "Social Discrimination"[MeSH Terms:noexp] OR          "Race Relations"[MeSH Terms] OR "Ethnicity"[MeSH          Terms] OR "Racial Groups"[MeSH Terms] OR          "Refugees"[MeSH Terms:noexp] OR          "minorit*[Title/Abstract] OR "migration          background"[Title/Abstract] OR "racial"[Title/Abstract]          OR "Racism"[Title/Abstract] OR          "ethnology"[Title/Abstract] OR "race"[Title/Abstract]          OR "ethnic*[Title/Abstract] OR ("non-          English"[Title/Abstract] OR "non-          English"[Title/Abstract]) OR "language other          than"[Title/Abstract] OR "latino*[Title/Abstract] OR          "latina*[Title/Abstract] OR "hispanic*[Title/Abstract]          OR "whites"[Title/Abstract] OR          "caucasian*[Title/Abstract] OR ("non-          white"[Title/Abstract] OR "non-white"[Title/Abstract])</p>	
--	--	--

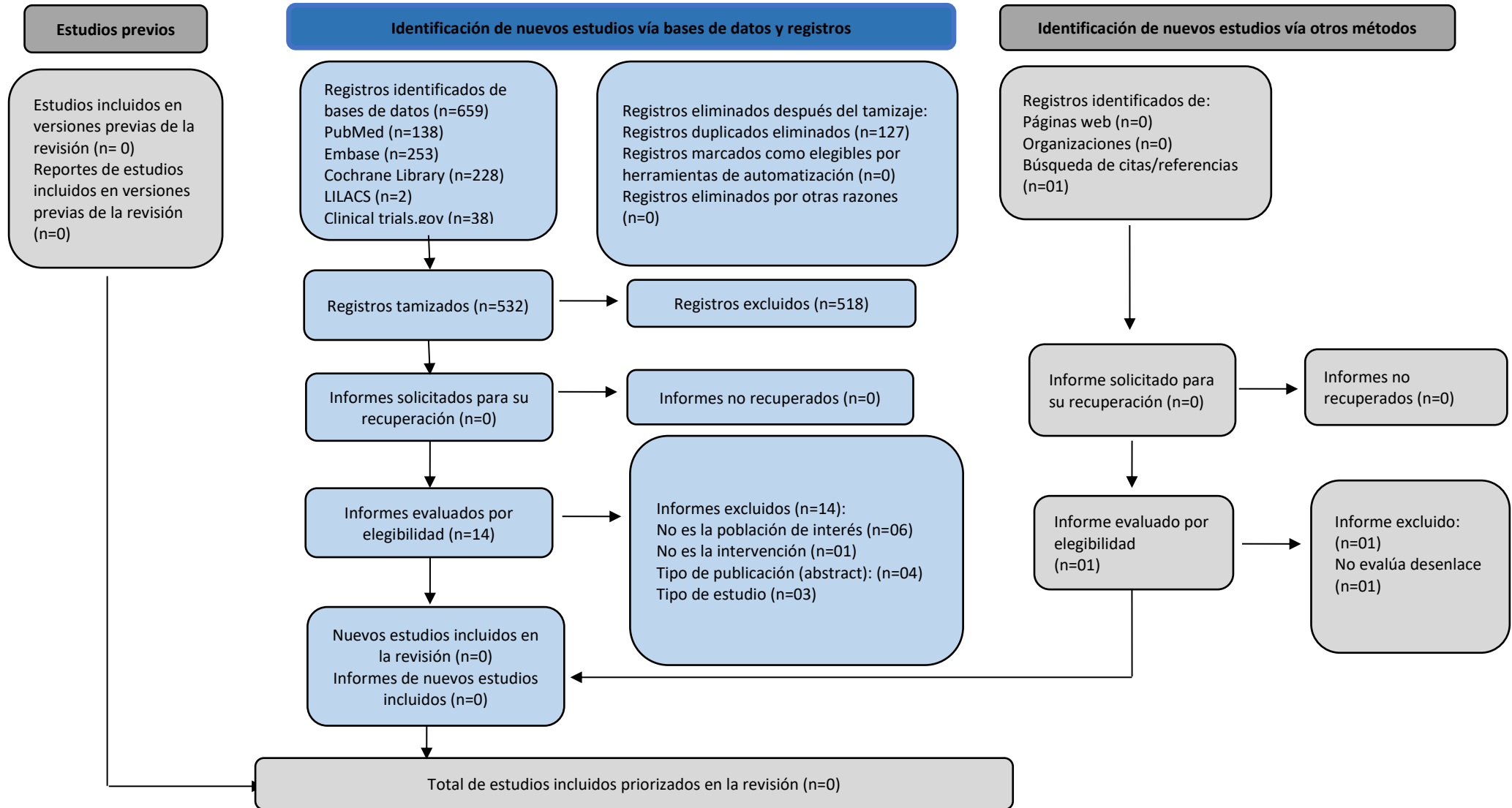
	<p>OR "aboriginal"[Title/Abstract] OR "first nation*"[Title/Abstract] OR "indigenous"[Title/Abstract] OR "english as a second language"[Title/Abstract] OR "foreign language"[Title/Abstract] OR "South American People"[MeSH Terms] OR "Caribbean People"[MeSH Terms] OR "Central American People"[MeSH Terms]) OR ("Occupations"[MeSH Terms:noexp] OR "Unemployment"[MeSH Terms:noexp] OR "Occupations"[Title/Abstract] OR "Unemployment"[Title/Abstract]) OR ("Gender Identity"[MeSH Terms] OR "Women's Health"[MeSH Terms:noexp] OR "gender differences"[Title/Abstract] OR ("sex disparit*"[Title/Abstract] OR "sex difference*"[Title/Abstract]) OR "Gender Identity"[Title/Abstract] OR "sex role"[Title/Abstract] OR ("woman role*"[Title/Abstract] OR "women role*"[Title/Abstract]) OR ("man role*"[Title/Abstract] OR "men role*"[Title/Abstract]) OR "gender role*"[Title/Abstract] OR "servicewomen"[Title/Abstract] OR "Sex factors"[MeSH Terms:noexp]) OR ("Educational status"[MeSH Terms] OR "Education"[MeSH Terms:noexp] OR "Schooling"[Title/Abstract] OR "Educational status"[Title/Abstract] OR ("education level"[Title/Abstract:~2] OR "educational level"[Title/Abstract:~2] OR "education levels"[Title/Abstract:~2] OR "educational levels"[Title/Abstract:~2]) OR ("higher educated"[Title/Abstract:~0] OR "better educated"[Title/Abstract:~0] OR "worse educated"[Title/Abstract:~0] OR "less educated"[Title/Abstract:~0]) OR ("higher level of education"[Title/Abstract:~0] OR "better level of education"[Title/Abstract:~0] OR "worse level of education"[Title/Abstract:~0] OR "less level of education"[Title/Abstract:~0])) OR ("Religion"[MeSH Terms:noexp] OR "religi*"[Title/Abstract]) OR ("Social determinants of Health"[MeSH Terms:noexp] OR "Psychosocial Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR "Sociological Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Working Poor"[MeSH Terms:noexp] OR "hierarchy, social"[MeSH Terms:noexp] OR "disparit*"[Title/Abstract] OR "inequalit*"[Title/Abstract] OR "inequit*"[Title/Abstract] OR "equity"[Title/Abstract] OR "deprivation"[Title/Abstract] OR "gini"[Title/Abstract] OR "concentration index"[Title/Abstract] OR "Socioeconomic Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Welfare"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Class"[MeSH Terms] OR "Poverty"[MeSH Terms] OR "Income"[MeSH Terms:noexp] OR "social class*"[Title/Abstract] OR "social determinants"[Title/Abstract] OR "social status"[Title/Abstract] OR "social position"[Title/Abstract] OR "social background"[Title/Abstract] OR "social circumstance*"[Title/Abstract] OR "socio-economic"[Title/Abstract] OR</p>	
--	--	--

	<p>"socioeconomic"[Title/Abstract] OR  "sociodemographic"[Title/Abstract] OR "socio-demographic"[Title/Abstract] OR "SES"[Title/Abstract]  OR "disadvantaged"[Title/Abstract] OR  "impoverished"[Title/Abstract] OR  "Poverty"[Title/Abstract] OR "economic level"[Title/Abstract] OR "assets index"[Title/Abstract]  OR "income*"[Title/Abstract] OR ("Social Stigma"[MeSH Terms:noexp] OR "social capital"[MeSH Terms:noexp] OR "social control, informal"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Support"[MeSH Terms] OR "Social Environment"[MeSH Terms] OR "Trust"[MeSH Terms:noexp] OR "Social conditions"[MeSH Terms:noexp] OR "Social isolation"[MeSH Terms:noexp] OR "Social marginalization"[MeSH Terms:noexp] OR "Anomie"[MeSH Terms:noexp] OR "social participation"[MeSH Terms:noexp] OR "social exclusion"[Title/Abstract] OR ("social capital"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesive"[Title/Abstract:~0] OR "social organization"[Title/Abstract:~0] OR "social organism"[Title/Abstract:~0] OR "social organizational"[Title/Abstract:~0] OR "social organized"[Title/Abstract:~0] OR "social organisation"[Title/Abstract:~0] OR "social organisational"[Title/Abstract:~0] OR "social organised"[Title/Abstract:~0] OR ("community cohesion"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesiveness"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesive"[Title/Abstract:~3] OR "community participation"[Title/Abstract:~3] OR "community participative"[Title/Abstract:~3]) AND "community participant"[Title/Abstract:~3] OR "community participants"[Title/Abstract:~3] OR "community participate"[Title/Abstract:~3] OR "community participatory"[Title/Abstract:~3] OR ("neighborhood cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesive"[Title/Abstract:~0] OR "social relationships"[Title/Abstract] OR "social network*"[Title/Abstract] OR "collective efficacy"[Title/Abstract] OR "civil society"[Title/Abstract] OR "informal social control"[Title/Abstract] OR ("neighborhood disorder"[Title/Abstract] OR "neighbourhood disorder"[Title/Abstract]) OR ("social disorganization"[Title/Abstract] OR "social disorganisation"[Title/Abstract]) OR "Anomie"[Title/Abstract] OR "Social Support"[Title/Abstract] OR "social participation"[Title/Abstract] OR "Trust"[Title/Abstract] OR "emotional support"[Title/Abstract] OR "psychosocial support"[Title/Abstract] OR "community capital"[Title/Abstract] OR "social influence"[Title/Abstract] OR ("social</p>	
--	--	--



		context*[Title/Abstract] OR "social context*[Title/Abstract]) OR ("Health Status Disparities"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Services Accessibility"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Equity"[MeSH Terms:noexp] OR ("healthcare disparit*[Title/Abstract] OR "health care disparit*[Title/Abstract] OR "health status disparit*[Title/Abstract] OR "health disparit*[Title/Abstract] OR "health inequalit*[Title/Abstract] OR "health inequit*[Title/Abstract] OR "medically underserved"[Title/Abstract])	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	21

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

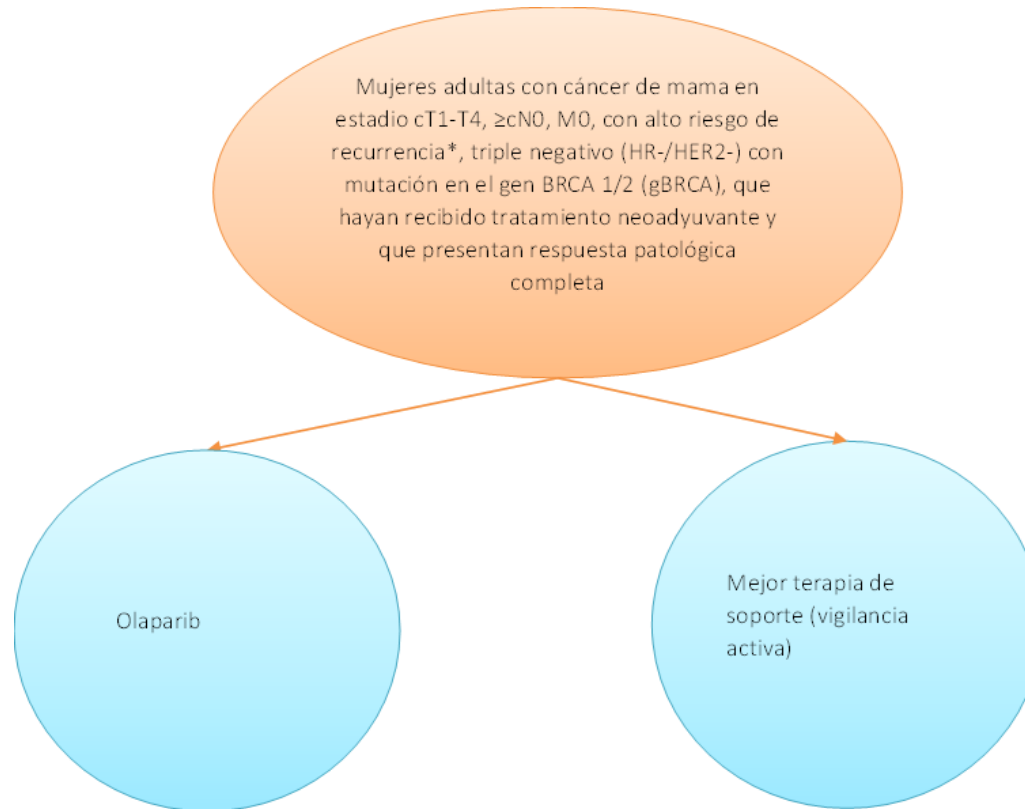


### ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	(25)	No es la población de interés (pacientes con cáncer de mama triples negativo que luego del tratamiento neoadyuvante no habían alcanzado una respuesta patológica completa).
2	(26)	No es la población de interés (pacientes con cáncer de mama triples negativo que luego del tratamiento neoadyuvante no habían alcanzado una respuesta patológica completa).
3	(27)	No es la población de interés (pacientes con cáncer de mama triples negativo que luego del tratamiento neoadyuvante no habían alcanzado una respuesta patológica completa).
4	(28)	No es la población de interés (pacientes con cáncer de mama triples negativo que luego del tratamiento neoadyuvante no habían alcanzado una respuesta patológica completa).
5	(29)	Es el resumen de una conferencia.
6	(30)	Es el resumen de una conferencia.
7	(31)	Es el resumen de una conferencia.
8	(32)	No es la población de interés (pacientes con cáncer de mama triples negativo que luego del tratamiento neoadyuvante no habían alcanzado una respuesta patológica completa).
9	(33)	Estudio observacional de tipo descriptivo.
10	(34)	Estudio observacional de tipo descriptivo.
11	(35)	Es una revisión de la literatura sobre el uso de PARPi en pacientes con cáncer de mama en el mundo real.
12	(36)	El estudio compara la población con gBRCA mutado y el gBRCA no mutado. Además, la intervención fue olaparib en el contexto neoadyuvante.
13	(37)	Es el resumen de una conferencia.
14	(38)	No es la población de interés (pacientes con cáncer de mama metastásico).
15	(39)	No evalúa los desenlaces de interés.

## ANEXO 4. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

### A. Variantes clínicas de la pregunta PICO:



**B. Costos por cada variante clínica:**

<b>PATOLOGÍA</b>					
<b>Cáncer de mama, Vigilancia Activa</b>					
<b>ESQUEMA DE MANEJO CLINICO</b>					
<b>Procedimientos médicos</b>					
<b>Código</b>	<b>Denominación</b>	<b>Nº</b>	<b>Porcentaje de indicación</b>	<b>Costo unitario</b>	<b>Costo total ponderado</b>
082956	CONSULTA MEDICA AMBULATORIA	13	100%	17.00	221.00
083163	BIOPSIA DE MAMA, CON COLACACION DE DISPOSITIVO DE LOCALIZACION	1	100%	326.00	326.00
210410	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	424.00	424.00
082584	HEMOGRAMA COMPLETO	8	100%	15.00	120.00
082446	CREATININA EN SANGRE	8	100%	15.00	120.00
082567	UREA	8	100%	14.40	115.20
082408	ALBUMINA	8	100%	13.40	107.20
082427	BILIRRUBINA DIRECTA	8	100%	14.20	113.60
082426	BILIRRUBINA TOTAL	8	100%	14.20	113.60
082525	FOSFATASA ALCALINA	8	100%	14.30	114.40
082541	PROTEINAS TOTALES	8	100%	14.60	116.80
082560	TGP TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA	8	100%	14.30	114.40
082559	TGO TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA	8	100%	14.30	114.40
082504	LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)	8	100%	14.60	116.80
290985	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA(TC) DE TORAX SIN/CON CONTRASTE	2	100%	200.00	400.00
290989	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA(TC) DE ABDOMEN INFERIOR(PELVIS) SIN/CON CONTRASTE	2	100%	220.00	440.00
290987	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA(TC) DE ABDOMEN SUPERIOR SIN/CON CONTRASTE	2	100%	208.00	416.00
290920	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA(TC) DE CEREBRO SIN Y CON MATERIAL DE	2	100%	169.00	338.00



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*

CONTRASTE								
290932	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA(TC) DE PELVIS OSEA SIN CONTRASTE	2	100%	156.00	312.00			
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	1	100%	284.00	284.00			
083055	INMUNOENSAYO CUANTITATIVO PARA ANTÍGENO TUMORAL CA 15-3	5	100%	61.20	306.00			
290717	ECOGRAFIA MAMARIA	2	100%	72.00	144.00			
081999	MAMOGRAFIA BILATERAL CON CONTRASTE	2	100%	173.00	346.00			
77059	RM DE MAMAS	1	100%	729.00	729.00			
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			
<b>Subtotal</b>					<b>6 591.85</b>			
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
								-
<b>Subtotal</b>								-
<b>Total</b>								<b>6 591.85</b>

PATOLOGÍA						
Cáncer de mama, OLAPARIB						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
082956	CONSULTA MEDICA AMBULATORIA	13	100%	17.00	221.00	
083163	BIOPSIA DE MAMA, CON COLACACION DE DISPOSITIVO DE LOCALIZACION	1	100%	326.00	326.00	
210410	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	424.00	424.00	



PERÚ

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

082584	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	15.00	195.00
082446	CREATININA EN SANGRE	13	100%	15.00	195.00
082567	UREA	13	100%	14.40	187.20
082408	ALBUMINA	13	100%	13.40	174.20
082427	BILIRRUBINA DIRECTA	13	100%	14.20	184.60
082426	BILIRRUBINA TOTAL	13	100%	14.20	184.60
082525	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	14.30	185.90
082541	PROTEINAS TOTALES	13	100%	14.60	189.80
082560	TGP TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA	13	100%	14.30	185.90
082559	TGO TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA	13	100%	14.30	185.90
082504	LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)	13	100%	14.60	189.80
290985	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA(TC) DE TORAX SIN/CON CONTRASTE	3	100%	200.00	600.00
290989	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA(TC) DE ABDOMEN INFERIOR(PELVIS) SIN/CON CONTRASTE	3	100%	220.00	660.00
290987	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA(TC) DE ABDOMEN SUPERIOR SIN/CON CONTRASTE	3	100%	208.00	624.00
290920	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA(TC) DE CEREBRO SIN Y CON MATERIAL DE CONTRASTE	3	100%	169.00	507.00
290932	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA(TC) DE PELVIS OSEA SIN CONTRASTE	3	100%	156.00	468.00
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	1	100%	284.00	284.00
083055	INMUNOENSAYO CUANTITATIVO PARA ANTÍGENO TUMORAL CA 15-3	5	100%	61.20	306.00
290717	ECOGRAFIA MAMARIA	2	100%	72.00	144.00
081999	MAMOGRAFIA BILATERAL CON CONTRASTE	2	100%	173.00	346.00
77059	RM DE MAMAS	1	100%	729.00	729.00
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
082584	HEMOGRAMA COMPLETO	1	24%	15.00	3.60
082968	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III (**)	1	16%	329.00	52.64
082965	ATENCION PACIENTE-DIA HOSPITALIZACION CONTINUADA (**)	1	16%	191.00	30.56
082584	HEMOGRAMA COMPLETO	1	16%	15.00	2.40
080131	TRANSFUSION DE SANGRE	1	16%	14.30	2.29

036430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	1	16%	26.00	4.16
082584	HEMOGRAMA COMPLETO	1	20%	15.00	3.00
082968	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III (**)	1	5%	329.00	16.45
082965	ATENCION PACIENTE-DIA HOSPITALIZACION CONTINUADA (**)	3	5%	191.00	28.65
082584	HEMOGRAMA COMPLETO	2	5%	15.00	1.50
082584	HEMOGRAMA COMPLETO	1	18%	15.00	2.70
082968	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III (**)	1	9%	329.00	29.61
082965	ATENCION PACIENTE-DIA HOSPITALIZACION CONTINUADA (**)	3	9%	191.00	51.57
082584	HEMOGRAMA COMPLETO	3	9%	15.00	4.05
082968	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III (**)	1	1%	329.00	3.29
082965	ATENCION PACIENTE-DIA HOSPITALIZACION CONTINUADA (**)	3	1%	191.00	5.73
082968	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III (**)	1	1%	329.00	3.29
082965	ATENCION PACIENTE-DIA HOSPITALIZACION CONTINUADA (**)	7	1%	191.00	13.37
094664	ESPUTO INDUCIDO (INDUCCION DEL ESPUTO CON FINES DIAGNÓSTICOS)	1	1%	52.00	0.52
082968	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III (**)	1	1%	329.00	3.29
082965	ATENCION PACIENTE-DIA HOSPITALIZACION CONTINUADA (**)	2	1%	191.00	3.82
<b>Subtotal</b>					<b>8 602.84</b>

**Medicamentos**

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
52754	OLAPARIB	150mg	TAB		1344	100%	281.65	378 537.60
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		24	58%	0.01	0.18
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		8	1%	0.09	0.01
05873	SODIO CLORURO (0.9%)	900 mg/100 mL	INY	1L	3	1%	5.84	0.18
05598	SOLUCION POLIELECTROLITICA	1L	SOL		3	1%	8.33	0.25
00750	AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA)	500 mg + 125 mg	TAB		15	26%	0.52	2.03
01684	CEFTRIAXONA SODICA	1G	INY		14	1%	0.95	0.13



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud



*Investigar para proteger la salud*

05331	PARACETAMOL	1G	TAB		4	19%	0.36	0.27	
06231	TRAMADOL CLORHIDRATO	50mg/mL	INY	1 mL	6	1%	0.06	0.004	
<b>Subtotal</b>									<b>378 540.65</b>
<b>Total</b>									<b>387 143.49</b>

## ANEXO 5. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Ricardo PONCE JÁUREGUI	Tecnólogo Médico	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Cirujano dentista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico-cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Danny Alexander ACOSTA QUISPE	Economista	INS/CETS	Equipo económico
5	Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Químico Farmacéutico	INS/CETS	Proceso de Gestión
6	Leydi CARRANZA CARRANZA	Médico-cirujano	IREN-Norte	Representante de la IPRESS (IREN-Norte)
7	Juana GOMEZ MORALES	Químico farmacéutico	DIGEMID	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)
8	Verónica PERALTA AGUILAR	Médico-cirujano	IAFAS EsSalud	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Social de Salud – IAFAS (EsSalud)
9	Vladimir FLORES BENITES	Médico-cirujano	FISSAL	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL)



10	Maria MERMA POLANCO	Químico farmacéutico	DPCAN	Representante de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN)
11	Rodolfo PÉREZ ROCA	Médico-cirujano	IAFAS FOSFAP	Representante de la IAFAS FOSFAP
12	Adriana YATACO CALLA	Médico-cirujano	DGAIN	Representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN)
13	Mónica CALDERÓN ANTICONA	Médico-cirujano	RON	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON)

**ANEXO 6. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS POR CADA PARTICIPANTE EN LA ETS-MC**

<b>Nombre</b>	<b>Rol en la ETS-EMC</b>	<b>Tipo de interés(es) declarados</b>	<b>Limitación para la participación</b>
Ricardo PONCE JÁUREGUI	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Equipo económico	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Danny Alexander ACOSTA QUISPE	Proceso de gestión	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Leydi CARRANZA CARRANZA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Juana GOMEZ MORALES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Verónica PERALTA AGUILAR	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Vladimir FLORES BENITES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Maria MERMA POLANCO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Rodolfo PÉREZ ROCA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Adriana YATACO CALLA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Mónica CALDERÓN ANTICONA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna

## ANEXO 7. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

### PREGUNTA:

**¿Debería usarse olaparib para el tratamiento de mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa?**

<b>Población:</b>	Mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa.
<b>Intervención:</b>	Olaparib como tratamiento adyuvante
<b>Comparador:</b>	Vigilancia
<b>Desenlaces principales / Tipo de desenlace</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global/crítico</li> <li>• Calidad de vida/crítico</li> <li>• Eventos adversos serios/crítico</li> <li>• Tasa de recurrencia/importante</li> <li>• Eventos adversos de grado 3 a 4/importante</li> </ul>
<b>Contexto:</b>	Establecimientos de salud del sector público del país
<b>Perspectiva:</b>	Sistema de salud público
<b>Conflictos de interés:</b>	Los representantes del Grupo de Trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

### EVALUACIÓN:

Crterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<b>Necesidad clínica</b> - <u>Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</u> - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME	Los representantes del grupo de trabajo emitieron un juicio final por mayoría simple como que <b>“existe alternativa”</b> , ya que consideran que la vigilancia o el monitoreo es el manejo estándar para la población de interés.	La representante de la IPRESS solicitante votó que, no existe alternativa, señalando que no hay una alternativa de tratamiento para la población de interés.  <b>Existe alternativa:</b> DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DPCAN, IAFAS FOSFAP, DGAIN, RON.
<b>Efectos deseables</b> ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? - Trivial - Pequeño - Moderado	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de <b>“no lo sé”</b> debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces de sobrevida global y calidad de vida.	Ninguna.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grande</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No sé</u></b></li> </ul>		
<p><b>Efectos indeseables</b>  <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grande</li> <li>- Moderado</li> <li>- Pequeño</li> <li>- Trivial</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No sé</u></b></li> </ul>	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de <b>“no lo sé”</b> debido a que no se encontraron estudios para el desenlace de eventos adversos serios.</p>	<p>Ninguna.</p>
<p><b>Certeza de la evidencia</b>  <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta</li> <li>- Moderada</li> <li>- Baja</li> <li>- Muy baja</li> <li>- <b><u>Ningún estudio incluido</u></b></li> </ul>	<p>La certeza global de la evidencia fue calificada como “ningún estudio incluido” debido a que no se encontraron estudios.</p> <p>Certeza de evidencia: <b>Ningún estudio incluido.</b></p>	<p>Ninguna.</p>
<p><b>Balance de efectos</b>  <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece al comparador</li> <li>- Probablemente favorece al comparador</li> <li>- No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>- Probablemente favorece a la intervención</li> <li>- Favorece a la intervención</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No lo sé</u></b></li> </ul>	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de <b>“no lo sé”</b> debido a que no se encontraron estudios.</p>	<p>El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera:</p> <p><b>No lo sé (se desconoce):</b>              DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DPCAN, IAFAS FOSFAP, DGAIN, RON.</p> <p><b>Favorece a la intervención:</b>              IPRESS solicitante.</p>
<p><b>Nivel de innovación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>TS no innovadora</u></b></li> <li>- TS innovadora</li> </ul>	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de <b>“Tecnología sanitaria no innovadora”</b> debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de</p>	<p>El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera:</p> <p><b>TS no innovadora:</b>              DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DPCAN, IAFAS FOSFAP, DGAIN, RON.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
	tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo".	<b>TS innovadora:</b> IPRESS solicitante.
<p><b>Equidad</b>  <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducida</li> <li>- Probablemente reducida</li> <li>- Probablemente ningún impacto</li> <li>- Probablemente aumentada</li> <li>- Aumentada</li> <li>- Varía</li> </ul> <p><b>- No lo sé</b></p>	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de <b>"no lo sé"</b> ante la falta de estudios con respecto a la valoración de este criterio.</p>	<p>Ninguna.</p>
<p><b>Recursos necesarios</b>  <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Costos extensos</b></li> <li>- Costos moderados</li> <li>- Costos y ahorros mínimos</li> <li>- Ahorros moderados</li> <li>- Ahorros extensos</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul>	<p>La diferencia de costos de un año de tratamiento de una paciente adulta con cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa con la olaparib versus vigilancia es de S/. 380 551.64, valorándose el uso de recursos, por mayoría, como <b>"costos extensos"</b>.</p>	<p>Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria definida por 9 UIT (S/. 46 350), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC, se consideró al segundo umbral como el doble del primer umbral. Por tanto, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Considerando esa información referencial, se procedió a la votación de los resultados económicos.</p> <p>La representante de la IPRESS solicitante consideró como juicio "costos moderados". Por otro lado, la representante de la RON optó por la opción "no lo sé", argumentando que, a pesar de la información presentada, considera que no se dispone de datos suficientes para una conclusión definitiva.</p> <p>El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera:</p>

Crterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
		<p><b>Costos extensos:</b> DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, IAFAS FOSFAP, DPCAN, DGAIN.</p> <p><b>Costos moderados:</b> IPRESS solicitante.</p> <p><b>No lo sé:</b> RON</p>
<p><b>Costo-efectividad</b> ¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece al comparador</li> <li>- Probablemente favorece al comparador</li> <li>- No favorece ni a la intervención ni al comparador</li> <li>- Probablemente favorece a la intervención</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>Ningún estudio incluido</u></b></li> </ul>	<p>No se incluyó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de olaparib en la población específica de la presente ETS-EMC. Así, la costo-efectividad se valoró como <b>“ningún estudio incluido”</b>, por unanimidad.</p>	<p>La representante de IPRESS solicitante mencionó que “probablemente favorece la intervención. El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera:</p> <p><b>Ningún estudio incluido:</b> DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, IAFAS FOSFAP, DPCAN, DGAIN, RON.</p> <p><b>Probablemente favorece la intervención:</b> IPRESS solicitante.</p>

### RESUMEN DE JUICIOS

Crterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
<b>Necesidad clínica</b>	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
<b>Efectos deseables</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
<b>Efectos indeseables</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
<b>Certeza de la evidencia</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
<b>Balance de los efectos</b>	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
<b>Nivel de innovación</b>	TS no innovadora				TS innovadora		
<b>Equidad</b>	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé

Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

## TIPO DE RECOMENDACIÓN

**RECOMENDACIÓN EN CONTRA**  
**No se recomienda el uso**

## REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

### a. Recomendación formulada por los representantes del Grupo de Trabajo:

“En mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4,  $\geq$ cN0, M0, con alto riesgo de recurrencia, triple negativo (HR-/HER2-) con mutación en el gen BRCA 1/2 (gBRCA), que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y que presentan respuesta patológica completa, no se recomienda el uso de olaparib como tratamiento adyuvante (**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 recomendación final formulada por los representantes del grupo de trabajo fue por mayoría simple y concluyeron en no recomendar la intervención evaluada. Cabe precisar que la representante de la IPRESS solicitante se abstuvo de votar, debido a que, por la ausencia de evidencia disponible, no puede emitir una postura sobre recomendar o no la tecnología sanitaria en la población de interés.

### b. Justificación

Los representantes del grupo de trabajo basaron su recomendación en base a los siguientes criterios:

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>	<b>Comentario</b>
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 contó 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.
<b>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.</b>		