

RESOLUCIÓN DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN N° 70 -IETSI-ESSALUD-2023

Lima, 16 JUN 2023

VISTA:

La Nota N° 30-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2023 de fecha 05 de junio de 2023, elaborada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI); y,

CONSIDERANDO:

Que, el artículo 200 del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (ESSALUD), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656-PE-ESSALUD-2014 y sus modificatorias, señala que el IETSI es el órgano desconcentrado responsable, entre otras funciones, del petitorio de medicamentos y del listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015 se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, el cual establece en su artículo 5, inciso j, como una de sus funciones "Evaluar y aprobar guías de práctica clínica, así como elaborar las mismas en casos se traten de temas priorizados en ESSALUD";

Que, el artículo 8 del Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, incisos d y e respectivamente, establece que la Dirección del Instituto es el órgano responsable de "Aprobar las prioridades en la evaluación de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación" y "Conducir la evaluación sistemática y objetiva de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación en salud en ESSALUD";

Que, asimismo, el artículo 16 del citado Reglamento, inciso f, establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia es el órgano de línea encargado de "Elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las guías de práctica clínicas priorizadas" (sic);

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA del Ministerio de Salud, se aprueba el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", el cual es de obligatorio cumplimiento para el Ministerio de Salud y los establecimientos de salud públicos, entre los cuales este documento normativo considera a EsSalud;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016 se aprueba la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD", la cual establece las normas, criterios y procedimientos que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, acorde con la normativa sectorial;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 63-IETSI-ESSALUD-2021 se aprueba el Instructivo N° 001-IETSI-ESSALUD-2021 “Instrucciones para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI”, el cual tiene por objeto estandarizar la metodología de desarrollo y elaboración de las guías de práctica clínica por IETSI-ESSALUD;

Que, mediante el documento de Vista, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia remite el Informe N° 09-DGPCFVTV-IETSI-ESSALUD-2023, mediante el cual sustenta la propuesta de la “Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Cáncer de Próstata Metastásico Hormonosensible” en sus versiones extensa y corta; por lo que solicita la emisión del acto resolutivo respectivo para su aprobación;

Que, por tanto, toda vez que dicha Dirección señala que la propuesta remitida se efectúa de conformidad con la normativa institucional, así como con las demás normas de nuestro ordenamiento jurídico que guardan relación con la materia, corresponde proceder con la aprobación de la Guía de Práctica Clínica citada;

En ese sentido, estando a lo propuesto y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR** la “Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Cáncer de Próstata Metastásico Hormonosensible” que, en sus versiones extensa y corta, forma parte integrante de la presente Resolución.
2. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia haga de conocimiento la presente Resolución a todos los órganos de EsSalud, incluyendo los órganos desconcentrados, órganos prestadores nacionales, establecimientos de salud y demás órganos que correspondan; así como que realice las acciones pertinentes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.
3. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia coordine con la Gerencia Central de Tecnologías de Información y Comunicaciones la publicación de la presente Resolución en la página web Institucional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE



Dr. JUAN SANTILLANA CALLIRGOS
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación
IETSI - ESSALUD



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE
PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSENSIBLE**

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

GPC N° 59

Mayo 2023

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Aurelio Arturo Orellana Vicuña

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Iván Pereyra Villanueva

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Juan Alberto Santillana Callirgos

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Estela Yajaira Malaver Meza

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Daysi Zulema Díaz Obregón

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Johanna Elizabeth Martins Luna

Directora – Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Grupo elaborador

- Cuevas Muñoz, Nelson.
 - o Médico oncólogo
 - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Broncano Huasasquiche, Oswaldo.
 - o Médico radioterapeuta
 - o Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Cuentas Jara, Mariano Jaime.
 - o Médico urólogo
 - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Livano Yberico, Teófilo.
 - o Médico oncólogo
 - o Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Codier Mariaca, Abel.
 - o Médico urólogo
 - o Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Velarde Ponce, Luis Alberto.
 - o Médico urólogo
 - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Delgado Iriarte, Jesús.
 - o Médico oncólogo
 - o Hospital Daniel Alcides Carrion, EsSalud, Tacna, Perú
- Goicochea Lugo, Sergio André.
 - o Metodólogo
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Delgado Flores, Carolina Jaqueline.
 - o Metodóloga
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Salvador Salvador, Stefany.
 - o Coordinadora del grupo elaborador
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Santos Sánchez, Vladimir.
 - o Coordinador del grupo elaborador
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Revisor clínico

Dr. Ray Manneh.

- Oncólogo Genitourinario.
- Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar, Valledupar, Colombia.

Revisor metodológico

Mg. Álvaro Taype Rondán.

- Médico epidemiólogo
- Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible: Guía en Versión Corta. Lima: EsSalud; 2023”

Agradecimientos

Agradecemos a: Eliana L. Fernandez-Quiroz (Asociación Científica Médico Estudiantil de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo - ASOCIEM USAT, Chiclayo, Peru. Sociedad Científica Médico Estudiantil Peruana), por su contribución en la búsqueda, selección y evaluación de calidad metodológica de guías de práctica clínica.

Datos de contacto

Vladimir Santos Sánchez

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	7
II.	Introducción	11
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	11
III.	Objetivo y población de la GPC	12
	Usuarios y ámbito de la GPC	12
IV.	Metodología	13
	Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):	13
	Formulación de preguntas:	13
	Búsqueda y selección de la evidencia:	13
	Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos:	13
	Formulación de las recomendaciones:	13
	Formulación de buenas prácticas clínicas:	14
	Revisión por expertos externos:	14
	Actualización de la GPC:	14
V.	Recomendaciones	15
	a. Recomendaciones sobre la Terapia de Deprivación Androgénica (TDA)	15
	Pregunta 1: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) con bloqueo androgénico completo (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más un antiandrógeno no esteroideo) o TDA con monoterapia (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral)?	15
	Pregunta 2: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) temprana en lugar de TDA diferida?	17
	Pregunta 3: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía?	18
	Pregunta 4: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decida brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica, ¿se debería brindar TDA de forma intermitente en lugar de TDA de forma continua?	19
	b. Terapia de deprivación androgénica (TDA) combinada con otras terapias disponibles en el seguro social – EsSalud hasta enero de 2023	20
	Pregunta 5: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?	20
	Pregunta 6: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con radioterapia (RT) al cáncer primario en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?	23
	c. Consideraciones sobre el acetato de abiraterona en el seguro social – EsSalud	24

VI. Referencias..... 25

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSENSIBLE

VERSIÓN CORTA

I. Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Consideraciones generales sobre la clasificación por subgrupos		
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere definir el volumen metastásico según lo mencionado por el estudio <i>Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer</i> (CHAARTED):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alto volumen metastásico: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presencia de metástasis visceral y/o ▪ presencia de ≥ 4 metástasis óseas con al menos una lesión metastásica localizada fuera del esqueleto axial (columna vertebral y pelvis). • Bajo volumen metastásico: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuando no cumple la definición de alto volumen metastásico. 	BPC	-
Consideraciones sobre la TDA		
Pregunta 1: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) con bloqueo androgénico completo (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más un antiandrógeno no esteroideo) o TDA con monoterapia (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral)?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA con monoterapia utilizando un agonista LHRH u orquiectomía bilateral en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más un antiandrógeno no esteroideo).	Recomendación condicional a favor del comparador	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decida brindar TDA con un agonista LHRH y presenten riesgo de compresión medular o uropatía obstructiva secundario al fenómeno llamada (<i>flare</i>), considere brindar un antiandrógeno no esteroideo periférico 14 días antes del inicio de TDA para disminuir el riesgo de dichos eventos y luego de ello, continuarlo por al menos 7 días. Administre al antiandrógeno no esteroideo por corto tiempo (por ejemplo, 4 semanas en total).	BPC	-
Pregunta 2: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) temprana en lugar de TDA diferida?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana (aquella iniciada inmediatamente después del diagnóstico) o diferida (aquella iniciada ante la aparición de síntomas de complicaciones del cáncer o cuando hay indicios laboratoriales y/o imagenológicos de progresión del cáncer). La decisión de la alternativa a brindar será individualizada y tomando en cuenta la presencia de síntomas a consecuencia del cáncer, expectativa de vida y preferencias de los pacientes.	Recomendación condicional a favor de alguna de las intervenciones	Baja (⊕⊕⊖⊖)

<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana ante alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos con síntomas como dolor óseo, hematuria franca, fracturas patológicas, obstrucción urinaria por el tumor primario o la metástasis. • Adultos asintomáticos bien informados sobre los beneficios y potenciales eventos adversos que manifiesten su preferencia por recibir la terapia de forma temprana. <p>Además, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma diferida ante alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos asintomáticos que manifiestan su preferencia por el inicio diferido de la terapia. • Adultos cuya expectativa de vida es corta (≤ 5 años aproximadamente). 	BPC	-
Pregunta 3: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía?		
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH o TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral.</p>	Recomendación condicional a favor de alguna de las intervenciones	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere ofrecer TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral como primera elección el alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando el uso de agonistas LHRH esté contraindicado (por ejemplo, por alguna comorbilidad que contraindique el uso de dichos fármacos) • Cuando el riesgo de eventos cardiovasculares pueda conllevar a morbimortalidad importante. 	BPC	-
Pregunta 4: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decida brindar terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica, ¿se debería brindar TDA de forma intermitente en lugar de TDA de forma continua?		
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA de forma continua en lugar de TDA de forma intermitente.</p>	Recomendación condicional a favor del comparador	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Terapia de privación androgénica (TDA) combinada con otras terapias disponibles en el seguro social – EsSalud hasta enero de 2023 ***		
Pregunta 5: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?		
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de alto volumen metastásico, recomendamos brindar TDA en combinación con docetaxel (75 mg/m² por vía endovenosa, cada 21 días por 6 ciclos) como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.</p>	Recomendación fuerte a favor de la intervención	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
<p>Considere el siguiente esquema propuesto por el estudio CHARTED para el ajuste de dosis de docetaxel ante la ocurrencia de toxicidad:</p>	BPC	-

<ul style="list-style-type: none"> • Ante la ocurrencia de toxicidad a docetaxel, reduzca la dosis a 65 mg/m² cada 21 días. • Ante la ocurrencia de otro evento de toxicidad a docetaxel luego del primer ajuste de dosis, reduzca la dosis a 55 mg/m² cada 21 días. • Ante la ocurrencia de otro evento de toxicidad a docetaxel luego del segundo ajuste de dosis, considere discontinuar la terapia. 		
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de bajo volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la sobrevida global, superaran los daños de la intervención en este grupo de pacientes.</p>	<p>Recomendación condicional en contra de la intervención</p>	<p>Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la sobrevida global, superaran los daños de la intervención en este grupo de pacientes.</p>	<p>Recomendación condicional en contra de la intervención</p>	<p>Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, recomendamos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.</p>	<p>Recomendación fuerte en contra de la intervención</p>	<p>Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>Pregunta 6: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con radioterapia (RT) al cáncer primario en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?</p>		
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de alto volumen metastásico, recomendamos no brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.</p>	<p>Recomendación fuerte en contra de la intervención</p>	<p>Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de bajo volumen metastásico, recomendamos brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.</p>	<p>Recomendación fuerte a favor de la intervención</p>	<p>Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>
<p>Según la tecnología disponible, considere brindar RT intensidad modulada a dosis hipofraccionadas propuestas por el estudio <i>Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer - Evaluation of Drug Efficacy</i> (STAMPEDE): 55 Gray [Gy] en 20 sesiones.</p>	<p>BPC</p>	<p>-</p>
<p>Consideraciones sobre el acetato de abiraterona en el seguro social - EsSalud ****</p>		
<p>Se incorpora el producto Acetato de Abiraterona (tableta de 250 mg) con la siguiente indicación, en lo que respecta a la población abordada en la presente guía de práctica clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En establecimientos III-2: Está indicado para el tratamiento para pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible posterior a la evaluación comparativa de la eficacia y costo de Abiraterona y Enzalutamida. 	<p>Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023</p>	<p>-</p>

* Recomendación basada en evidencias, (R) o buenas prácticas clínicas (BPC) basadas en consenso.

** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para las BPC.

*** El grupo elaborador de la guía (GEG) tuvo en cuenta que para el manejo de estos pacientes se ha propuesto el uso de TDA en combinación con fármacos como enzalutamida, apalutamida, darolutamida, entre otros. Sin embargo, solo pudo ser posible evaluar las tecnologías sanitarias disponibles en el petitorio de EsSalud hasta enero de 2023 (TDA, docetaxel, y radioterapia).

**** El 06 de febrero de 2023, se publica la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N°12-IETSI-ESSALUD-2023 el cual resuelve incorporar en el Petitorio Farmacológico de EsSalud el producto Acetato de Abiraterona 250 mg – TB (Código SAP N°010350156).

II. Introducción

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

El cáncer de próstata metastásico se presenta en el 20% de pacientes al momento del diagnóstico de cáncer de próstata (1). Los sitios comunes de diseminación metastásica locorregional son los ganglios linfáticos (99%) y huesos como pelvis, cadera y esqueleto axial (84%); mientras que las localizaciones de metástasis a distancia más frecuentes son los ganglios linfáticos distantes (10.6%), y vísceras como hígado (10.2%) o pulmones (9.1%) (1).

El cáncer de próstata metastásico es responsable de más de 400 000 muertes al año y se prevé que esta cifra se duplique al año 2040 (2). Además, características como la forma de presentación influyen en la supervivencia. Los pacientes con enfermedad metastásica al momento del debut de la enfermedad (*de novo*) suelen tener un tiempo de supervivencia más corto en comparación con los pacientes que desarrollan recidiva metastásica después del diagnóstico inicial de cáncer de próstata primario (recurrente) (1, 2).

El pilar del tratamiento del cáncer de próstata metastásico es la terapia de privación androgénica (TDA), ya sea quirúrgica o farmacológica. La TDA tiene por finalidad reducir los niveles de testosterona sérica a niveles de castración para evitar el crecimiento tumoral (1, 3, 4). En este sentido, cuando el cáncer es susceptible a la TDA, se le denomina cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPMHS) (3, 4).

Con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes con CPMHS, se han propuesto diferentes modalidades de administración de la TDA y el uso de terapias combinadas con TDA. Entre las terapias combinadas se describe la adición de quimioterápicos como docetaxel, el uso de radioterapia (RT), entre otras alternativas terapéuticas (3, 4).

Actualmente, se ha propuesto la subclasificación de pacientes con CPMHS en base no solo a la presentación del cáncer (*de novo* o recurrente) sino también al volumen metastásico (alto o bajo) (4, 5). Esto es debido a que estos subgrupos tienen diferente pronóstico y las terapias pueden tener un balance, entre beneficios y daños, diferente para cada uno de ellos.

Establecer las alternativas de tratamiento más eficaces y seguras para estos pacientes mejorará la supervivencia y calidad de vida de esta condición. Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en evidencia con el fin de gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud. Para ello, el grupo elaborador de la guía (GEG) tuvo en cuenta que para el manejo de estos pacientes se ha propuesto el uso de TDA en combinación con fármacos como enzalutamida, apalutamida, darolutamida, entre otros. Sin embargo, solo pudo ser posible evaluar las tecnologías sanitarias disponibles en el petitorio de EsSalud hasta enero de 2023 (TDA, docetaxel, y radioterapia).

En adición, posterior al fin del desarrollo de las preguntas clínicas, el 06 de febrero de 2023, se publica la Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023. La resolución resuelve incorporar en el Petitorio Farmacológico de EsSalud el producto Acetato de Abiraterona. La indicación de uso de

dicha tecnología sanitaria, en lo que respecta a la población abordada en la presente GPC, fue mencionada en este documento.

III. Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible, con el fin de contribuir a reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta condición.
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Adultos (mayores de 18 años) con adenocarcinoma de próstata metastásico hormonosensible con presentación *de novo* o recurrente y de alto o bajo volumen metastásico.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con cáncer de próstata metastásico hormonosensible.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por oncólogos, urólogos, radioterapeutas y médicos residentes de dichas especialidades. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por médicos con otras especialidades afines al manejo de esta condición, estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud, y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de oncología, urología, y radioterapia, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

Proceso o procedimiento a estandarizar

- Nombre y código CIE-10
 - Tumor maligno de próstata (C61).

IV. Metodología

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión “in extenso”, la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html).

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):

Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos, médicos oncólogos, médicos radioterapeutas, y médicos urólogos.

Formulación de preguntas:

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 6 preguntas clínicas (**Tabla 1**), cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (*outcomes*) de interés.

Búsqueda y selección de la evidencia:

Para cada pregunta PICO, durante mayo - octubre del 2022, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable según el instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-II* (AMSTAR II) modificado por EsSalud (6), se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos:

Para cada desenlace de cada pregunta PICO, se evaluó la certeza de la evidencia siguiendo la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (7).

Asimismo, se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace (diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos, o diferencias de medias para desenlaces numéricos). Para el cálculo de las diferencias de riesgos, se consideró que la incidencia del desenlace en el grupo control fue la reportada por el cuerpo de la evidencia, salvo se mencione lo contrario para alguna pregunta.

Formulación de las recomendaciones:

El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, usando los marcos *Evidence to Decision* (EtD) de la metodología GRADE (8, 9). Para ello, tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes, 4) Equidad, 5) Factibilidad de las opciones en EsSalud, y 6) Uso de recursos. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG, por consenso o por mayoría simple, formuló cada recomendación, asignándole una fuerza (fuerte o condicional) y una certeza de la evidencia (alta, moderada, baja, o muy baja) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación

Enunciado	Significado
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos seguros de que, al dar la intervención en lugar del comparador, causaremos/evitaremos/aumentaremos/disminuiremos/no modificaremos cierto desenlace.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente causaremos/evitaremos/aumentaremos/disminuiremos/no modificaremos cierto desenlace.
Baja (⊕⊕○○)	Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que causemos/evitemos/aumentemos/disminuyamos/no modifiquemos cierto desenlace.
Muy baja (⊕○○○)	Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que causemos/evitemos/aumentemos/disminuyamos/no modifiquemos cierto desenlace, aunque la evidencia es incierta.
Certeza de una recomendación	
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.
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe seguirse en todos los casos, salvo excepciones puntuales y bien justificadas. Se usó el término “ Recomendamos ”
Recomendación condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación se seguirá en la gran mayoría de casos, aunque podría ser oportuno no aplicarlas en algunos casos, siempre que esto sea justificado. Se usó el término “ Sugerimos ”

Formulación de buenas prácticas clínicas:

El GEG formuló buenas prácticas clínicas (BPC), usualmente en base a su experiencia clínica o a adopciones de otras guías o protocolos (**Tabla 1**).

Revisión por expertos externos:

La presente GPC fue revisada en reuniones con especialistas representantes de otras instituciones, y tomadores de decisiones de EsSalud. Asimismo, su versión extensa fue enviada por vía electrónica a expertos externos para su revisión (mencionados en la sección de agradecimientos). Cuando fue pertinente, el GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

Actualización de la GPC:

La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización tomando en cuenta también si se dispone de nuevos fármacos aprobados para el manejo de esta condición en EsSalud, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo con la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

En este sentido, el GEG también consideró importante mencionar que se requiere evaluar alternativas terapéuticas no contempladas en el peticionario hasta enero de 2023 para el manejo de este grupo de pacientes por parte del organismo competente de IETIS-EsSalud.

V. Recomendaciones

La presente GPC emitió un enunciados informativos que contienen definiciones sobre los grupos de riesgo necesarias para el desarrollo de las preguntas clínicas, abordó 6 preguntas clínicas, y se formularon 10 recomendaciones (4 fuertes y 6 condicionales), 6 BPC (**Tabla 1**).

a. Recomendaciones sobre la Terapia de Deprivación Androgénica (TDA)

Pregunta 1: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) con bloqueo androgénico completo (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más un antiandrógeno no esteroideo) o TDA con monoterapia (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral)?

Evidencia: Encontramos nueve RS publicadas (10-18). Para los desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de progresión elegimos la RS de Lui 2019 (10). Para los desenlaces de calidad de vida y discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos elegimos a la RS de Seidenfeld 1999 (17), y para los desenlaces de eventos adversos de grado III a V y diarrea elegimos la RS de Yang 2019 (11). Los criterios para seleccionar las RS se basaron en la calidad metodológica de la RS, lo reciente de su búsqueda o si fue la única en evaluar alguno de los desenlaces priorizado. Ninguna de las RS proporcionó evidencia para el desenlace de mortalidad por causa cardiovascular.

Beneficios: Si brindamos TDA con bloqueo hormonal completo a 1000 personas en lugar de brindar TDA con monoterapia podría ser que evitemos 38 muertes a un tiempo de seguimiento de 23 a 80.4 meses (-73 a -7) y podría ser que evitemos 56 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 18 a 23.9 meses (-107 a -11).

Daños: Si brindamos TDA con bloqueo hormonal completo a 1000 personas en lugar de brindar TDA con monoterapia, Probablemente disminuiríamos 8 puntos el componente emocional de la calidad de vida un tiempo de seguimiento de 6 meses (-11.2 a -4.8), Podría ser que la discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos sea mayor (10.2% a 8.3% vs 1.8%, respectivamente), y podría ser que causemos 51 casos más de diarrea (+27 a +89). En contraste, podría ser que no modifiquemos el riesgo de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 24 meses.

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia se consideraron pequeños e inciertos (puesto que los efectos en la supervivencia global y libre de progresión no se consideraron importantes. Además, debido a que los estudios no utilizan el esquema de tratamiento actual, el cual se compone del uso de TDA combinada con otros fármacos como por ejemplo quimioterápicos, los beneficios podrían ser menores) y los daños se consideraron moderados (puesto que la disminución en el componente emocional de la calidad y el mayor riesgo de discontinuidad de la terapia podrían ser clínicamente importantes en nuestro contexto, sobre todo en pacientes que acuden a centros de referencia lejanos a su lugar de

residencia. Además, la mayor frecuencia de diarrea podría ser importante para un grupo de pacientes). En adición, el uso de la TDA con bloqueo hormonal completo tendría costos moderados. Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la TDA con monoterapia. Considerando que la certeza general de la evidencia fue baja y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue **condicional**.

Pregunta 2: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) temprana en lugar de TDA diferida?

Evidencia: Encontramos una RS publicada (19), la cual elegimos por ser de calidad aceptable y reciente. La RS encontrada no proporcionó evidencia para los desenlaces de calidad de vida, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de eventos óseos, ni discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos.

Beneficios: Al brindar TDA temprana en lugar de TDA diferida, no se encontraron beneficios importantes.

Daños: Al brindar TDA temprana en lugar de TDA diferida, no se encontraron daños importantes.

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana en lugar de diferida se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos para mortalidad fue similar entre los grupos) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos para eventos adversos de grado III a V fue similar entre los grupos). Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de TDA temprana o TDA diferida. Considerando que la certeza general de la evidencia fue baja y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue **condicional**.

Pregunta 3. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía?

Evidencia: Encontramos una RS publicada (20), la cual elegimos por ser de calidad aceptable. La RS encontrada no proporcionó evidencia para los desenlaces de calidad de vida, supervivencia libre de eventos óseos, ni mortalidad por causa cardiovascular.

Beneficios: Al brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía, no se encontraron beneficios importantes.

Daños: Al brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH, podría ser que la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos varíe en un rango de 0 a 4.2%.

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía se consideraron triviales (puesto que no modificaría la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión) y los daños se consideraron triviales (puesto que la discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos fue infrecuente). Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH o de TDA quirúrgica con orquiectomía. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja y la elección del tipo de TDA a brindar dependería de contraindicaciones para el uso de alguna de las terapias, la adherencia a los fármacos, la tolerabilidad a los potenciales eventos adversos de la terapia, y/o las preferencias estéticas, esta recomendación fue **condicional**.

Pregunta 4: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decida brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica, ¿se debería brindar TDA de forma intermitente en lugar de TDA de forma continua?

Evidencia: Encontramos cuatro RS publicadas (21-24). Elegimos la RS de Magnan 2015 (21) por ser la de mayor calidad y más reciente.

Beneficios: Al brindar TDA de forma intermitente en lugar de TDA de forma continua, no se encontró ningún beneficio relevante.

Daños: Al brindar TDA de forma intermitente en lugar de TDA de forma continua, no se encontró ningún daño relevante.

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (puesto que no modificaría la supervivencia global, calidad de vida, supervivencia libre de progresión, ni el riesgo de eventos óseos) y los daños se consideraron triviales (puesto que no se modificaría el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, ginecomastia, ni disfunción eréctil). Sin embargo, la evidencia proviene de estudios de no inferioridad con resultados inconclusos y la tendencia del hazard de mortalidad fue mayor en aquellos que recibieron TDA intermitente. Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la TDA de forma continua. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja y la aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable pues dependerá de la adherencia al régimen terapéutico, esta recomendación fue **condicional**.

b. Terapia de deprivación androgénica (TDA) combinada con otras terapias disponibles en el seguro social – EsSalud hasta enero de 2023

Pregunta 5: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?

Evidencia: Encontramos 14 RS publicadas en los últimos cinco años (10, 25-37). Para la mayoría de los desenlaces elegimos la RS de Menges (26) por ser de calidad aceptable, ser más reciente e incluir los estudios con tiempo de seguimiento más largo. Para el desenlace de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos, elegimos a la RS de Sathianathen 2019 (34) por ser la única que abordó dicho desenlace. Ninguna de las RS encontradas proporcionó información para el desenlace de supervivencia libre de eventos óseos.

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico.

Beneficios: Si brindamos TDA en combinación con docetaxel a 1000 personas en lugar de brindar solo TDA, probablemente evitemos 115 muertes a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses (-179 a -47) y podría ser que evitemos 186 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-235 a -130). En contraste, podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses.

Daños: Si brindamos TDA en combinación con docetaxel a 1000 personas en lugar de brindar solo TDA probablemente causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147) y podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +691).

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron grandes (puesto que el tamaño de los efectos para la supervivencia global y supervivencia libre de progresión se consideraron importantes. Además, la terapia combinada no impactaría negativamente en la calidad de vida) y los daños se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes). Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la TDA en combinación con docetaxel. Debido a que la certeza general de la evidencia fue moderada, los costos se consideraron ligeramente mayores pero aceptables para los beneficios encontrados y brindar la terapia combinada sería aceptable por parte de los profesionales de salud y pacientes, esta recomendación fue **fuerte**.

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico.

Beneficios: Si brindamos TDA en combinación con docetaxel a 1000 personas en lugar de brindar solo TDA, podría ser que evitemos 90 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-147 a -31). En contraste, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses y podría ser que no

modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses.

Daños: Si brindamos TDA en combinación con docetaxel a 1000 personas en lugar de brindar solo TDA probablemente causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147) y podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +681).

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el tamaño de los efectos para supervivencia libre de progresión podría ser importante y no habría un impacto negativo en la calidad de vida pero la terapia combinada no modificaría la supervivencia global) y los daños se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes). Además, los costos se consideraron ligeramente mayores, pero podrían no ser aceptables para los beneficios encontrados. Por ello, se emitió una recomendación **en contra** del uso de la TDA en combinación con docetaxel. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, y la aceptabilidad de la terapia por parte de los profesionales de salud y pacientes puede ser variable ya que dependería de factores como la expectativa de vida, preferencias del paciente, entre otros, esta recomendación fue **condicional**.

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico.

Beneficios: Si brindamos TDA en combinación con docetaxel a 1000 personas en lugar de brindar solo TDA, podría ser que evitemos 210 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-275 a -146). En contaste, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses y podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses, aunque la evidencia es incierta.

Daños: Si brindamos TDA en combinación con docetaxel a 1000 personas en lugar de brindar solo TDA podría ser que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147) y podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +691), aunque la evidencia es incierta.

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el tamaño de los efectos para supervivencia libre de progresión podría ser importante y no habría un impacto negativo en la calidad de vida, pero la terapia combinada no modificaría la supervivencia global) y los daños se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes). Además, los costos se consideraron ligeramente mayores, pero podrían no ser aceptables para los beneficios encontrados. Por ello, se emitió una recomendación **en contra** del uso de la TDA en combinación con docetaxel. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, y la aceptabilidad de la terapia por parte de los profesionales de salud y pacientes puede ser variable ya que dependería de factores mencionados previamente, esta recomendación fue **condicional**.

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico.

Beneficios: Al brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de brindar solo TDA, no se encontró ningún beneficio relevante.

Daños: Si brindamos TDA en combinación con docetaxel a 1000 personas en lugar de brindar solo TDA podría ser que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147) y podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +681), aunque la evidencia es incierta.

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron triviales (puesto que, si bien podría no haber un impacto negativo en la calidad de vida, la terapia combinada no modificó la supervivencia global ni supervivencia libre de progresión) y los daños se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes). Por ello, se emitió una recomendación **en contra** del uso de la TDA en combinación con docetaxel. Si bien la certeza de la evidencia fue baja, el uso de la terapia combinada tuvo un balance desfavorable, los costos se consideraron ligeramente mayores, y no sería aceptable por parte de los profesionales de salud ni pacientes. Debido a ello, esta recomendación fue **fuerte**.

Pregunta 6: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con radioterapia (RT) al cáncer primario en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?

Evidencia: Encontramos tres RS publicadas (26, 31, 38). Elegimos la RS de Menges (26) por ser la de mayor calidad y más reciente. Las RS encontradas no proporcionaron información para los desenlaces de supervivencia libre de eventos óseos, ni discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos.

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico.

Beneficios: Al brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario a 1000 personas en lugar de brindar solo TDA, no se encontró ningún beneficio relevante.

Daños: Al brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario podría ser que la incidencia de eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga durante y después de la radioterapia sea de 5% y 4%, respectivamente, a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta. En contraste, podría ser que no modifiquemos el riesgo de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta.

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de brindar solo TDA se consideraron triviales (puesto que los efectos sobre la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de falla, y calidad de vida fueron similares en ambas terapias) y los daños se consideraron pequeños (puesto que los efectos sobre los eventos adversos grado III a V fueron similares entre ambas intervenciones y estuvo relacionado principalmente a la TDA. Sin embargo, si bien la RT se consideró tolerable y la incidencia de eventos adversos de grado III a V por la radioterapia fue poco frecuente, la ocurrencia de alguno de estos eventos adversos como obstrucción intestinal, estenosis uretral o diarrea puede ser de importancia para algunos pacientes). Por ello, se emitió una recomendación **en contra** de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario. Aunque la certeza de la evidencia fue muy baja, los escasos beneficios que ofrece esta intervención en los pacientes de alto volumen metastásico no justifican su inversión, ni sería aceptable por parte de los profesionales de salud ni los pacientes. Debido a ello, esta recomendación fue **fuerte**.

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico.

Beneficios: Si brindamos TDA en combinación con RT al cáncer primario a 1000 personas en lugar de brindar solo TDA, probablemente evitemos 81 muertes a un tiempo de seguimiento de 37 a 47 meses (-119 a -34) y probablemente evitemos 74 casos de progresión a un tiempo de seguimiento de 37 meses (-130 a -6). En contraste, podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 24 meses, aunque la evidencia es incierta.

Daños: Al brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario podría ser que la incidencia de eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga durante y después de la radioterapia sea de 5% y 4%, respectivamente, a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta. En contraste, podría ser que no modifiquemos el riesgo de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta.

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que los efectos sobre la supervivencia global y supervivencia libre de progresión fueron considerados importantes. Además, la terapia combinada no impactaría negativamente en la calidad de vida) y los daños se consideraron pequeños (puesto que los efectos sobre los eventos adversos grado III a V fueron similares entre ambas intervenciones y estuvo relacionado principalmente a la TDA. Sin embargo, si bien la RT se consideró tolerable y la incidencia de eventos adversos de grado III a V por la radioterapia fue poco frecuente, la ocurrencia de alguno de estos eventos adversos como obstrucción intestinal, estenosis uretral o diarrea puede ser de importancia para algunos pacientes). Por ello, se emitió una recomendación **a favor** de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario.

Debido a que la certeza general de la evidencia fue moderada, los costos serían justificables para el beneficio encontrado y la terapia sería aceptable por los profesionales de salud y pacientes, esta recomendación fue **fuerte**.

c. Consideraciones sobre el acetato de abiraterona en el seguro social – EsSalud

Luego de culminar el desarrollo de las preguntas clínicas planteadas para la GPC, el 06 de febrero de 2023 se publica la Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023, la cual resuelve incorporar en el Petitorio Farmacológico de EsSalud el producto Acetato de Abiraterona con la presentación en tableta de 250 mg (Código SAP N°010350156) (39). En este sentido, se anexó a este documento la indicación de uso de dicha tecnología sanitaria, en lo que respecta a la población abordada en la presente GPC (**Tabla 1**).

VI. Referencias

1. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2021;7(1):9.
2. Sandhu S, Moore CM, Chiong E, Beltran H, Bristow RG, Williams SG. Prostate cancer. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10305):1075-90.
3. Sayegh N, Swami U, Agarwal N. Recent Advances in the Management of Metastatic Prostate Cancer. *JCO oncology practice*. 2022;18(1):45-55.
4. Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncology and therapy*. 2020;8(2):209-30.
5. Shiota M, Terada N, Saito T, Yokomizo A, Kohei N, Goto T, et al. Differential prognostic factors in low- and high-burden de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients. *Cancer science*. 2021;112(4):1524-33.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j4008.
7. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
8. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2016.
9. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2089.
10. Liu M, Qu S, Liu Y, Yao X, Jiang W. Comparative clinical effects and cost-effectiveness of maximum androgen blockade, docetaxel with androgen deprivation therapy and ADT alone for the treatment of mHSPC in China. *Journal of comparative effectiveness research*. 2019;8(11):865-77.
11. Yang Y, Chen R, Sun T, Zhao L, Liu F, Ren S, et al. Efficacy and safety of combined androgen blockade with antiandrogen for advanced prostate cancer. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2019;26(1):e39-e47.
12. Wu J, Chen WK, Zhang W, Zhang JS, Liu JH, Jiang YM, et al. Network meta-analysis of the efficacy and adverse effects of several treatments for advanced/metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(35):59709-19.
13. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;95(2):361-76.
14. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, DeMasi V, Sartor O, Crawford ED, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology*. 2001;57(4):727-32.
15. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9214):1491-8.
16. Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, Weinberg PD, Ernstoff MS, Ross SD. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A

- meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. Prostate cancer and prostatic diseases. 1999;2(1):4-8.
17. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence report/technology assessment (Summary). 1999(4):i-x, 1-246, I1-36, passim.
 18. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. Urology. 1997;49(1):71-8.
 19. Kunath F, Jensen K, Pinart M, Kahlmeyer A, Schmidt S, Price CL, et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;6(6):Cd003506.
 20. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2000;132(7):566-77.
 21. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA oncology. 2015;1(9):1261-9.
 22. Brungs D, Chen J, Masson P, Epstein RJ. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. Prostate cancer and prostatic diseases. 2014;17(2):105-11.
 23. Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, Pompeo AC, Ferreira U, Sadi MV, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC urology. 2014;14:9.
 24. Tsai HT, Penson DF, Makambi KH, Lynch JH, Van Den Eeden SK, Potosky AL. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. Urology. 2013;82(2):327-33.
 25. Weiner AB, Siebert AL, Fenton SE, Abida W, Agarwal N, Davis ID, et al. First-line Systemic Treatment of Recurrent Prostate Cancer After Primary or Salvage Local Therapy: A Systematic Review of the Literature. European urology oncology. 2022;5(4):377-87.
 26. Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, et al. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. European urology oncology. 2022;5(6):605-16.
 27. Mori K, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Pradere B, Quhal F, Laukhtina E, et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. BJU international. 2022;129(4):423-33.
 28. Wenzel M, Würnschimmel C, Nocera L, Collà Ruvolo C, Tian Z, Shariat SF, et al. Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis. European urology focus. 2022;8(2):399-408.
 29. Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA oncology. 2021;7(3):412-20.
 30. Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, Dolce P, Verde A, La Civita E, et al. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings. Critical reviews in oncology/hematology. 2021;157:103198.
 31. Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, et al. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic

- Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in oncology*. 2020;10:567616.
- 32.Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, et al. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*. 2020;10:519388.
- 33.Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology*. 2020;77(3):365-72.
- 34.Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a Cochrane Review. *BJU international*. 2019;124(3):370-2.
- 35.Sun G, Zhang X, Chen J, Liao B, Liu Z, Zhao J, et al. What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis. *Urologic oncology*. 2018;36(12):505-17.
- 36.Tan PS, Aguiar P, Jr., Haaland B, Lopes G. Addition of abiraterone, docetaxel, bisphosphonate, celecoxib or combinations to androgen-deprivation therapy (ADT) for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a network meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2018;21(4):516-23.
- 37.Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(5):1249-57.
- 38.Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2019;76(1):115-24.
- 39.Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Resolución N°12-IETSI-2023. Lima: EsSalud.; 2023 [citado el 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/02/RESOLUCION-N%C2%B0-12-IETSI-2023-APREPITANT-125MG-Y-ACETATO-DE-ABIRATERONA-250MG.pdf>.