

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?

Introducción

Dentro de las opciones de tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de *novo*, se encuentra la terapia de deprivación androgénica sola o en combinación de la radioterapia. Sin embargo, es necesario evaluar los beneficios y daños potenciales en los pacientes con volumen bajo o alto metastásico. Por ello, se planteó la esta pregunta clínica.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó dos preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6.1	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico	Terapia de deprivación androgénica (TDA) más radioterapia (RT) al cáncer primario / solo TDA	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) • Calidad de vida • Eventos adversos grado III a V • Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia
6.2	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico		<p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión (tiempo hasta la progresión del cáncer) • Supervivencia libre de eventos óseos (tiempo hasta el desarrollo de un evento óseo) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontraron tres RS potenciales publicadas como artículo científico: Menges 2022 (38), Wang 2020 (43), y Burdett 2019 (53). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2*	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
PICO 6.1 y 6.2			
Menges 2022	12/14	Marzo 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (2 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Supervivencia libre de progresión (1 ECA) • Eventos adversos de grado III a V (1 ECA) • Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (1 ECA)
Wang 2020	9/14	Mayo 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (2 ECA) • Supervivencia libre de progresión (1 ECA)
Burdett 2019	10/14	Junio 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (2 ECA) • Supervivencia libre de progresión (1 ECA)

*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**

Evidencia por cada desenlace:

PICO 6.1. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de *novo* y de alto volumen metastásico.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Menges 2022 (38), Wang 2020 (43), y Burdett 2019 (53).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, la búsqueda se realizó recientemente, e incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS de Menges 2022 realizó un MA de 2 ECA (n=1392) (54, 55). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con adenocarcinoma de *novo* de la próstata confirmado histológicamente, metástasis radiológicamente demostrable, de un rango de edad entre 61 a 73 años, procedentes de Suiza en un ECA (STAMPEDE - brazo H) y de los Países Bajos en el segundo ECA (HORRAD). Se incluyeron a los pacientes sin contraindicación a radioterapia y sin previa prostatectomía radical, con alto volumen metastásico según la definición del estudio CHARTED.
 - La **intervención** fue brindar radioterapia (RT) de haz de externo a la próstata, ya sea 36 Gy en 6 fracciones semanales consecutivas de 6 Gy durante 6 semanas o 55 Gy en 20 fracciones diarias de 2.75 Gy durante 4 semanas, seguida de ADT continua (agonistas o antagonistas de LHRH, u orquiectomía, más antiandrógenos no esteroideos durante 4 semanas).

- El **comparador** fue brindar terapia de privación androgénica continua (agonistas o antagonistas de LHRH, u orquiectomía, más antiandrógenos no esteroideos durante 4 semanas).
- El **desenlace** se definió como supervivencia global, que es el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, durante un rango de mediana de 37 a 47 meses de seguimiento.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Menges 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Calidad de vida
 - Para este desenlace se contó con una RS: Menges 2022 (38).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, la búsqueda se realizó recientemente, e incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS de Menges 2022 incluyó 1 ECA (n=432) [HORRAD]. Este tuvo las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de supervivencia global.
 - El **desenlace** se definió como la calidad de vida medida mediante la escala *European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30* (EORTC QLQ-C30), medido al inicio, a los 3, 6, 12, y 24 meses. El GEG consideró evaluar los efectos al tiempo de seguimiento más largo, es decir a los 24 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Menges 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Supervivencia libre de progresión
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Menges 2022 (38), Wang 2020 (43), y Burdett 2019 (53).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, la búsqueda se realizó recientemente, e incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS de Menges 2022 realizó un MA de 1 ECA (n=1120) [STAMPEDE – brazo H]. Este tuvo las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de supervivencia global.
 - El **desenlace** se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de al menos uno de los siguientes eventos: progresión del cáncer (sea local en linfonodos o metástasis a distancia) o muerte por cáncer de próstata. El desenlace tuvo una mediana de tiempo de 37 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Menges 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Supervivencia libre de eventos óseos
 - Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.
- Eventos adversos grado III a V
 - Para este desenlace se contó con una RS: Menges 2022 (38).

- Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022 (38)**, debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, la búsqueda se realizó recientemente, e incluyó el mayor número de estudios.
- Para este desenlace, la RS de Menges 2022 incluyó 1 ECA (n=2061) [STAMPEDE – brazo H]. Este tuvo las siguientes características:
 - **La población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de supervivencia global.
 - El **desenlace** se definió como la ocurrencia de eventos adversos clasificados según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE) versión 4.0. El desenlace tuvo una mediana de seguimiento de 37 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Menges 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Eventos adversos grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia
 - Para este desenlace se contó con una RS: Menges 2022 (38).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022 (38)**, debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, la búsqueda se realizó recientemente, e incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS de Menges 2022 incluyó 1 ECA (n=2061) [STAMPEDE – brazo H]. Este tuvo las siguientes características:
 - **La población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de supervivencia global.
 - El **desenlace** se definió como la ocurrencia de eventos adversos en el intestino y la vejiga durante la radioterapia, y los posibles efectos a largo plazo de la radioterapia, utilizando Radioterapia Oncológica Escala de grupo (RTOG). El desenlace tuvo una mediana de seguimiento de 37 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Menges 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Discontinuación debido a eventos adversos
 - Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.

PICO 6.2. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de bajo volumen metastásico.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Menges 2022 (38), Wang 2020 (43), y Burdett 2019 (53).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, la búsqueda se realizó recientemente, e incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS de Menges 2022 realizó un MA de 2 ECA (n=979) (54, 55). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con adenocarcinoma de *novo* de la próstata confirmado histológicamente, metástasis radiológicamente demostrable, de un rango de edad entre 61 a 73 años, procedentes de Suiza en un ECA (STAMPEDE – brazo H) y de los Países Bajos en el segundo ECA (HORRAD). Se incluyeron a los pacientes sin contraindicación a radioterapia y sin previa prostatectomía radical, con bajo volumen metastásico según la definición del estudio CHARTED.
 - La **intervención** fue brindar radioterapia (RT) de haz de externo a la próstata, ya sea 36 Gy en 6 fracciones semanales consecutivas de 6 Gy durante 6 semanas o 55 Gy en 20 fracciones diarias de 2.75 Gy durante 4 semanas, seguida de ADT continua (agonistas o antagonistas de LHRH, u orquiectomía, más antiandrógenos no esteroideos durante 4 semanas).
 - El **comparador** fue brindar terapia de deprivación androgénica continua (agonistas o antagonistas de LHRH, u orquiectomía, más antiandrógenos no esteroideos durante 4 semanas).
 - El **desenlace** se definió como supervivencia global, que es el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, durante un rango de mediana de 37 a 47 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Menges 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Calidad de vida
 - Para este desenlace se contó con una RS: Menges 2022 (38).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, la búsqueda se realizó recientemente, e incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS de Menges 2022 incluyó 1 ECA (n=432) [HORRAD]. Este tuvo las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de supervivencia global.
 - El **desenlace** se definió como la calidad de vida medida mediante la escala *European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30* (EORTC QLQ-C30), medido al inicio, a los 3, 6, 12, y 24 meses. El GEG consideró evaluar los efectos al

- tiempo de seguimiento más largo, es decir a los 24 meses de seguimiento.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Menges 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
 - Supervivencia libre de progresión
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Menges 2022 (38), Wang 2020 (43), y Burdett 2019 (53).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022**, debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, la búsqueda se realizó recientemente, e incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS de Menges 2022 realizó un MA de 1 ECA (n=1120) [STAMPEDE – brazo H]. Este tuvo las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de supervivencia global.
 - El **desenlace** se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de al menos uno de los siguientes eventos: progresión del cáncer (sea local en linfonodos o metástasis a distancia) o muerte por cáncer de próstata. El desenlace tuvo una mediana de tiempo de 37 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Menges 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
 - Supervivencia libre de eventos óseos
 - Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.
 - Eventos adversos grado III a V
 - Para este desenlace se contó con una RS: Menges 2022 (38).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, la búsqueda se realizó recientemente, e incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS de Menges 2022 incluyó 1 ECA (n=2061) [STAMPEDE – brazo H]. Este tuvo las siguientes características:
 - **La población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de supervivencia global.
 - El **desenlace** se definió como la ocurrencia de eventos adversos clasificados según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE) versión 4.0. El desenlace tuvo una mediana de seguimiento de 37 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Menges 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
 - Eventos adversos grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia
 - Para este desenlace se contó con una RS: Menges 2022 (38).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, la búsqueda se realizó recientemente, e incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS de Menges 2022 incluyó 1 ECA (n=2061) [STAMPEDE – brazo H]. Este tuvo las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de supervivencia global.

- El **desenlace** se definió como la ocurrencia de eventos adversos en el intestino y la vejiga durante la radioterapia, y los posibles efectos a largo plazo de la radioterapia, utilizando Radioterapia Oncológica Escala de grupo (RTOG). El desenlace tuvo una mediana de seguimiento de 37 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Menges 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Discontinuación debido a eventos adversos
 - Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

PICO 6.1. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo de alto volumen metastásico.

<p>Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico. Intervención: Terapia de privación androgénica (TDA) más radioterapia (RT) al cáncer primario Comparador: Solo terapia de privación androgénica (TDA) Autores: Carolina Delgado-Flores, Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global: RS de Menges 2022 (estudios STAMPEDE - brazo H y HORRAD). • Calidad de vida: RS de Menges 2022 (estudio HORRAD). • Supervivencia libre de progresión: RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE – brazo H). • Supervivencia libre de eventos óseos: Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace. • Eventos adversos de grado III a V: RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE – brazo H). • Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia: RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE – brazo H). • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos: Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace. 									
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio (muestra)	Intervención: TDA + RT	Comparación: solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*	
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	CRÍTICO	2 ECA (1392)	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 37.6 a 45 meses	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 38.8 a 43 meses	HR: 1.07 (0.92 a 1.24)	22 más por 1000 (de 27 menos a 73 más) †	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 37 a 47 meses, aunque la evidencia es incierta.	
Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)	CRÍTICO	1 ECA (432)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA reportó que no hubo diferencias estadísticamente significativas o clínicamente significativas entre las puntuaciones globales de la escala de calidad de vida EORTC QLQ-C30 entre los pacientes que recibieron TDA en combinación con RT al cáncer primario comparado con aquellos que recibieron solo TDA a 24 meses de seguimiento (79.2 puntos vs 76.6 puntos, respectivamente, p > 0.05). 					⊕○○○ MUY BAJA a,c,d,e	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, 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.
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (1120)	NR/553 (70%) Mediana de supervivencia: 26.2 meses	NR/567 (65%) Mediana de supervivencia: 28 meses	HR: 1.09 (0.94 a 1.26)	34 más por 1000 (de 23 menos a 84 más)	⊕⊕○○ BAJA a,c	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de progresión a un tiempo de seguimiento de 37 meses.	
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace							

Eventos adversos de grado III a V [Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V] (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	1 ECA (2035)	380/985 (39%)	398/1050 (38%)	HR: 1.01 (0.87 a 1.16)	3 más por 1000 (de 40 menos a 46 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos los eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta.
Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	1 ECA (988)	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA reportó que en los pacientes que recibieron TDA más RT al cáncer primario y que reportaron padecer al menos un evento adverso de este grado, la incidencia de eventos adversos de grado III a IV en intestino o vejiga durante la radioterapia fue 5% (48/920) [los eventos tóxicos agudos en vejiga fueron mayores (5%, 43/920) que los eventos tóxicos agudos en intestino (1%, 8/920)] y luego de la radioterapia fue 4% (37/988). No se reportaron eventos adversos de grado V. 			⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	Al brindar TDA más RT al cáncer primario a adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, 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.	
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						
<p>IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de Hazards; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30, NR: No reporta.</p> <p>* Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.</p> <p>†Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio STAMPEDE – brazo H (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 44.4% [252/567]).</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó un nivel por imprecisión seria. Se disminuyó un nivel por inconsistencia: efecto de heterogeneidad $p=0.002$. Se disminuyó por evidencia indirecta: debido a que incluyó en ambos grupos el 18% de pacientes que recibieron otras terapias como docetaxel. Se disminuyó por evidencia indirecta: debido a que incluyó pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo de alto y bajo volumen. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo en el estudio: riesgo de sesgo alto en los dominios de datos del desenlace incompleto, evaluación del desenlace, y riesgo de sesgo poco claro en la selección del reporte de desenlace. 								

PICO 6.2. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico.

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico. Intervención: Terapia de privación androgénica (TDA) más radioterapia (RT) al cáncer primario Comparador: Solo terapia de privación androgénica (TDA) Autores: Carolina Delgado-Flores, Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global: RS de Menges 2022 (estudios STAMPEDE - brazo H y HORRAD). • Calidad de vida: RS de Menges 2022 (estudio HORRAD). • Supervivencia libre de progresión: RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE – brazo H). • Supervivencia libre de eventos óseos: Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace. • Eventos adversos de grado III a V: RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE – brazo H). • Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia: RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE – brazo H). • Discontinuación debido a eventos adversos: Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace. 									
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio (muestra)	Intervención: TDA + RT	Comparación: solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*	
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	CRÍTICO	2 ECA (979)	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 45 a 49.1 meses	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 43 a 45.4 meses	HR: 0.68 (0.54 a 0.86)	81 menos por 1000 (de 119 menos a 34 menos) †	⊕⊕⊕○ MODERADA _a	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, probablemente evitemos 81 muertes a un tiempo de seguimiento de 37 a 47 meses (-119 a -34).	
Calidad de vida - valoración global (media de 24 meses)	CRÍTICO	1 ECA (432)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA reportó que no hubo diferencias estadísticamente significativas o clínicamente significativas entre las puntuaciones globales de la escala de calidad de vida EORTC QLQ-C30 entre los pacientes que recibieron TDA en combinación con RT al cáncer primario comparado con aquellos que recibieron solo TDA a 24 meses de seguimiento (79.2 puntos vs 76.6 puntos, respectivamente, p > 0.05). 					⊕○○○ MUY BAJA _{a,b,c}	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, 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.
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (819)	NR/410 (37%) Mediana de supervivencia: 42.9 meses	NR/409 (42%) Mediana de supervivencia: 39.4 meses	HR: 0.78 (0.63 a 0.98)	74 menos por 1000 (de 130 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA _a	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, probablemente evitemos 74 casos de progresión a un tiempo de seguimiento de 37 meses (-130 a -6).	
Supervivencia libre de eventos óseos	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace							
Eventos adversos de grado III a V [Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V] (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	1 ECA (2035)	380/985 (39%)	398/1050 (38%)	HR: 1.01 (0.87 a 1.16)	3 más por 1000 (de 40 menos a 46 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b,c}	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos los eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta.	

<p>Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)</p>	<p>CRÍTICO</p>	<p>1 ECA (988)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA reportó que en los pacientes que recibieron TDA más RT al cáncer primario y que reportaron padecer al menos un evento adverso de este grado, la incidencia de eventos adversos de grado III a IV en intestino o vejiga durante la radioterapia fue 5% (48/920) [los eventos tóxicos agudos en vejiga fueron mayores (5%, 43/920) que los eventos tóxicos agudos en intestino (1%, 8/920)] y luego de la radioterapia fue 4% (37/988). No se reportaron eventos adversos de grado V. 	<p>⊕○○○ MUY BAJA a,b,c</p>	<p>Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, 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.</p>
<p>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace</p>			
<p>IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de Hazards; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30, NR: No reporta. * Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta. † Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio STAMPEDE – brazo H (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 28.4% [116/409]).</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: debido a que incluyó en ambos grupos el 18% de pacientes que recibieron otras terapias como docetaxel. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: debido a que incluyó pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo de alto y bajo volumen. Se disminuyó un nivel por imprecisión seria. 					

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

PICO 6.1. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de alto volumen metastásico.

Presentación:

Pregunta 6.1: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) en combinación con radioterapia (RT) al cáncer primario en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?	
Población:	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico
Intervención:	Terapia de privación androgénica (TDA) más radioterapia (RT) al cáncer primario
Comparador:	Solo Terapia de privación androgénica (TDA)
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Eventos adversos de grado III a V • Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	
	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	2 ECA (1392)	HR: 1.07 (0.92 a 1.24)	22 más por 1000 (de 27 menos a 73 más) †	⊕○○○ MUY BAJA	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los beneficios de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de 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).

	Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)	1 ECA (432)	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA reportó que no hubo diferencias estadísticamente significativas o clínicamente significativas entre las puntuaciones globales de la escala EORTC QLQ-C30 entre los pacientes que recibieron TDA en combinación con RT al cáncer primario comparado con aquellos que recibieron solo TDA a 24 meses de seguimiento (79.2 puntos vs 76.6 puntos, respectivamente, p > 0.05). 		⊕○○○ MUY BAJA	
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	1 ECA (1120)	HR: 1.09 (0.94 a 1.26)	34 más por 1000 (de 23 menos a 84 más)	⊕⊕○○ BAJA	
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace				
<p>†Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio STAMPEDE – brazo H (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 44.4% [252/567]).</p>						
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA:</p>						
<ul style="list-style-type: none"> Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 37 a 47 meses, aunque la evidencia es incierta. 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. Podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de eventos a un tiempo de seguimiento de 37 meses. 						
Daños:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	

○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los daños de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA 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).
	Eventos adversos de grado III a V [Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V] (mediana de 37 meses)	1 ECA (2035)	HR: 1.01 (0.87 a 1.16)	3 más por 1000 (de 40 menos a 46 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)	1 ECA (988)	■ Un ECA reportó que en los pacientes que recibieron TDA más RT al cáncer primario y que reportaron padecer al menos un evento adverso de este grado, la incidencia de eventos adversos de grado III a IV en intestino o vejiga durante la radioterapia fue 5% (48/920) [los eventos tóxicos agudos en vejiga fueron mayores (5%, 43/920) que los eventos tóxicos agudos en intestino (1%, 8/920)] y luego de la radioterapia fue 4% (37/988) . No se reportaron eventos adversos de grado V.		⊕○○○ MUY BAJA	
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace					
En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA: <ul style="list-style-type: none"> ● Podría ser que no modifiquemos los eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta. ● 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. 						
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?						
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales		
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza			

o Ningún estudio incluido	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
	Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c,d,e}
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace
	Eventos adversos de grado III a V [Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V] (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c,d}
	Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c,d}
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace
	<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel por imprecisión seria.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel por inconsistencia: efecto de heterogeneidad p=0.002.</p> <p>c. Se disminuyó por evidencia indirecta: debido a que incluyó en ambos grupos el 18% de pacientes que recibieron otras terapias como docetaxel.</p> <p>d. Se disminuyó por evidencia indirecta: debido a que incluyó pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo de alto y bajo volumen.</p> <p>e. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo en el estudio: riesgo de sesgo alto en los dominios de datos del desenlace incompletos, evaluación del desenlace, y riesgo de sesgo poco claro en la selección del reporte de desenlace.</p>		
Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida, eventos adversos de grado III a V, y eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).			
Desenlaces importantes para los pacientes:			
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?			
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales	
o No o Probablemente no ● Probablemente sí o Sí	No se contó con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos óseos. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos priorizados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.		
Balace de los efectos:			
¿El balace entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)			
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TDA en combinación con RT al cáncer primario como parte de las alternativas terapéuticas.</p>																		
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ○ los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 40%;">Intervención: TDA más RT</th> <th style="width: 40%;">Comparador: solo TDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Presentación</td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Radioterapia: procedimiento (sesión) </td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Costo unitario</td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla ▪ Radioterapia: S/ 300 aprox. por sesión </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Radioterapia conformacional o de intensidad modulada – dosis convencional: 72 a 76 Gy en 36 a 38 sesiones (2 Gy por sesión) [para el cálculo de los costos se usó este esquema por ser el más conservador] </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Duración del esquema</td> <td colspan="2">Aproximadamente 3 años según los ECA (36 meses)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Costo total tratamiento por persona:</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * </td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA más RT	Comparador: solo TDA	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Radioterapia: procedimiento (sesión)	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla ▪ Radioterapia: S/ 300 aprox. por sesión 		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Radioterapia conformacional o de intensidad modulada – dosis convencional: 72 a 76 Gy en 36 a 38 sesiones (2 Gy por sesión) [para el cálculo de los costos se usó este esquema por ser el más conservador] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 	Duración del esquema	Aproximadamente 3 años según los ECA (36 meses)		Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 	<p>El GEG consideró que el costo del uso de la TDA en combinación con RT al cáncer primario sería mayor en comparación a los costos del uso de solo TDA. Debido a que los costos de la intervención serían aproximadamente 2.4 veces más, los costos se consideraron moderados.</p>
	Intervención: TDA más RT	Comparador: solo TDA																		
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Radioterapia: procedimiento (sesión)	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 																		
Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla ▪ Radioterapia: S/ 300 aprox. por sesión 																			
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Radioterapia conformacional o de intensidad modulada – dosis convencional: 72 a 76 Gy en 36 a 38 sesiones (2 Gy por sesión) [para el cálculo de los costos se usó este esquema por ser el más conservador] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 																		
Duración del esquema	Aproximadamente 3 años según los ECA (36 meses)																			
Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 																		

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Triptorelina + RT = 36 meses) = S/ 4788. (S/133 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/16 188. 	
Diferencia	<p>Por persona tratada, la intervención cuesta S/11 400 más que el comparador a 36 meses de tratamiento.</p> <p>Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 11 400 000 más que el comparador a 36 meses de tratamiento.</p>	
Equidad:		
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?		
<u>Definiciones</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> • <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> 		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduce la equidad ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Al preferir brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA, probablemente se reduce la equidad dado que es posible que no todos los establecimientos de salud que manejen a este tipo de pacientes cuenten con equipos de RT y/o disponibilidad para su uso, lo que podría desfavorecer a pacientes cuyos centros de referencia o atención no dispongan de dicho equipamiento.</p>
Aceptabilidad:		
Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que el personal de salud no aceptaría brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario a pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico como parte de las alternativas terapéuticas.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la mayoría de los pacientes no aceptaría recibir TDA en combinación con RT al cáncer primario dado el balance desfavorable de esta alternativa.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p> <p>EsSalud cuenta con los equipos para brindar RT conformacional o de intensidad modulada.</p>	<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a estos tipos de pacientes. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones para el uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con</p>

		<p>orquiectomía.</p> <p>Respecto a la radioterapia, EsSalud cuenta con los equipos para realizar RT conformacional o de intensidad modulada. Sin embargo, será necesario evaluar el estado operativo de los equipos y la necesidad de incrementar la descentralización del servicio.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en la realización de orquiectomía, administración de TDA y de RT. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento quirúrgico y para ofrecer las sesiones de RT. En adición, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para la administración de las terapias.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con RT probablemente sí sea factible.</p>
--	--	--

PICO 6.2. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de bajo volumen metastásico.

Presentación:

Pregunta 6.2: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, ¿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?	
Población:	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico
Intervención:	Terapia de deprivación androgénica (TDA) más radioterapia (RT) al cáncer primario
Comparador:	Solo Terapia de deprivación androgénica (TDA)
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Eventos adversos de grado III a V • Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento) Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	Número y Tipo de estudios 2 ECA (979)	Efecto relativo (IC 95%) HR: 0.68 (0.54 a 0.86)	Diferencia (IC 95%) 81 menos por 1000 (de 119 menos a 34 menos) †	Certeza ⊕⊕⊕○ MODERADA	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, 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).

	Calidad de vida - valoración global (media de 24 meses)	1 ECA (432)	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA reportó que no hubo diferencias estadísticamente significativas o clínicamente significativas entre las puntuaciones globales de la escala EORTC QLQ-C30 entre los pacientes que recibieron TDA en combinación con RT al cáncer primario comparado con aquellos que recibieron solo TDA a 24 meses de seguimiento (79.2 puntos vs 76.6 puntos, respectivamente, p > 0.05). 		⊕○○○ MUY BAJA	
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	1 ECA (819)	HR: 0.78 (0.63 a 0.98)	74 menos por 1000 (de 130 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace				
<p>†Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio STAMPEDE – brazo H (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 28.4% [116/409]).</p>						
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA:</p>						
<ul style="list-style-type: none"> Probablemente evitemos 81 muertes a un tiempo de seguimiento de 37 a 47 meses (-119 a -34). 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. Probablemente evitemos 74 casos de progresión a un tiempo de seguimiento de 37 meses (-130 a -6). 						
Daños:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	

<p>○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial</p> <p>○ Varía ○ Se desconoce</p>	<p>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</p> <p>Eventos adversos de grado III a V [Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V] (mediana de 37 meses)</p>	<p>Número y Tipo de estudios</p> <p>1 ECA (2035)</p>	<p>Efecto relativo (IC 95%)</p> <p>HR: 1.01 (0.87 a 1.16)</p>	<p>Diferencia (IC 95%)</p> <p>3 más por 1000 (de 40 menos a 46 más)</p>	<p>Certeza</p> <p>⊕○○○ MUY BAJA</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, los daños de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA 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).</p>
	<p>Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)</p>	<p>1 ECA (988)</p>	<p>▪ Un ECA reportó que en los pacientes que recibieron TDA más RT al cáncer primario y que reportaron padecer al menos un evento adverso de este grado, la incidencia de eventos adversos de grado III a IV en intestino o vejiga durante la radioterapia fue 5% (48/920) [los eventos tóxicos agudos en vejiga fueron mayores (5%, 43/920) que los eventos tóxicos agudos en intestino (1%, 8/920)] y luego de la radioterapia fue 4% (37/988). No se reportaron eventos adversos de grado V.</p>		<p>⊕○○○ MUY BAJA</p>	
	<p>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</p>	<p>Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace</p>				
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Podría ser que no modifiquemos los eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta. 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. 						
<p>Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?</p>						
Juicio		Evidencia			Consideraciones adicionales	
<p>○ Muy baja ○ Baja ● Moderada ○ Alta</p>		<p>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</p>	<p>Importancia</p>	<p>Certeza</p>		

o Ningún estudio incluido	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
	Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace
	Eventos adversos de grado III a V [Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V] (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
	Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace
	<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: debido a que incluyó en ambos grupos el 18% de pacientes que recibieron otras terapias como docetaxel.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: debido a que incluyó pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo de alto y bajo volumen.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel por imprecisión seria.</p>		
<p>Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida, eventos adversos de grado III a V, y eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia), la menor certeza de evidencia fue muy baja. Sin embargo, el GEG consideró que la certeza de evidencia general sea la del desenlace crítico dirimente para la decisión (supervivencia global). Por ello, la certeza de evidencia general fue moderada.</p>			
Desenlaces importantes para los pacientes:			
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?			
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos óseos. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos priorizados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.		
Balance de los efectos:			
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)			
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ● Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al uso de la TDA en combinación con RT al cáncer primario como parte de las alternativas terapéuticas.</p>																		
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ○ los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 40%;">Intervención: TDA más RT</th> <th style="width: 40%;">Comparador: solo TDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Presentación</td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Radioterapia: procedimiento (sesión) </td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Costo unitario</td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla ▪ Radioterapia: S/ 300 aprox. por sesión </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Radioterapia conformacional o de intensidad modulada – dosis convencional: 72 a 76 Gy en 36 a 38 sesiones (2 Gy por sesión) [para el cálculo de los costos se usó este esquema por ser el más consevador] </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Duración del esquema</td> <td colspan="2">Aproximadamente 3 años según los ECA (36 meses)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Costo total tratamiento por persona:</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 36 meses) = S/ 4788. </td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA más RT	Comparador: solo TDA	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Radioterapia: procedimiento (sesión)	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla ▪ Radioterapia: S/ 300 aprox. por sesión 		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Radioterapia conformacional o de intensidad modulada – dosis convencional: 72 a 76 Gy en 36 a 38 sesiones (2 Gy por sesión) [para el cálculo de los costos se usó este esquema por ser el más consevador] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 	Duración del esquema	Aproximadamente 3 años según los ECA (36 meses)		Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 36 meses) = S/ 4788. 	<p>El GEG consideró que el costo del uso de la TDA en combinación con RT al cáncer primario sería mayor en comparación a los costos del uso de solo TDA. Debido a que los costos de la intervención serían aproximadamente 2.4 veces más, los costos se consideraron moderados, los cuales serían justificables para el beneficio encontrado.</p>
	Intervención: TDA más RT	Comparador: solo TDA																		
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Radioterapia: procedimiento (sesión)	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 																		
Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla ▪ Radioterapia: S/ 300 aprox. por sesión 																			
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Radioterapia conformacional o de intensidad modulada – dosis convencional: 72 a 76 Gy en 36 a 38 sesiones (2 Gy por sesión) [para el cálculo de los costos se usó este esquema por ser el más consevador] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 																		
Duración del esquema	Aproximadamente 3 años según los ECA (36 meses)																			
Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 36 meses) = S/ 4788. 																		

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Triptorelina + RT = 36 meses) = S/ 4788. (S/133 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/16 188. 	
Diferencia	Por persona tratada, la intervención cuesta S/11 400 más que el comparador a 36 meses de tratamiento.	
	Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 11 400 000 más que el comparador a 36 meses de tratamiento.	

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Al preferir brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA, probablemente se reduce la equidad dado que es posible que no todos los establecimientos de salud que manejen a este tipo de pacientes cuenten con equipos de RT y/o disponibilidad para su uso, lo que podría desfavorecer a pacientes cuyos centros de referencia o atención no dispongan de dicho equipamiento.

Aceptabilidad:

Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que probablemente la mayoría del personal de salud aceptaría brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario a pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico como parte de las alternativas terapéuticas.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que probablemente la mayoría de los pacientes aceptaría recibir TDA en combinación con RT al cáncer primario dado el balance favorable de esta alternativa.</p>

Factibilidad:

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<p>Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p> <p>EsSalud cuenta con los equipos para brindar RT conformacional o de intensidad modulada.</p>	<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a estos tipos de pacientes. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones para el uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se</p>

		<p>cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con orquiectomía.</p> <p>Respecto a la radioterapia, EsSalud cuenta con los equipos para realizar RT conformacional o de intensidad modulada. Sin embargo, será necesario evaluar el estado operativo de los equipos y la necesidad de incrementar la descentralización del servicio.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en la realización de orquiectomía, administración de TDA y de RT. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento quirúrgico y para ofrecer las sesiones de RT. En adición, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para la administración de las terapias.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con RT probablemente sí sea factible.</p>
--	--	---

Resumen de los juicios:

PICO 6.1. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico.

	JUICIOS						
BENEFICIO	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

PICO 6.2. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico.

	JUICIOS						
BENEFICIO	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, 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.</p> <p>Fuerza: 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. Por ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</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>Certeza de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, 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</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>Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○</p>

<p>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.</p> <p>Fuerza: La certeza 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. Por ello, esta recomendación fue fuerte.</p>	
--	--

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>Evidencia: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de bajo volumen metastásico, el GEG consideró importante mencionar las modalidades y dosis de RT al cáncer primario que se pueden emplear en base a las tecnologías disponibles en la institución hasta el 2023.</p> <p>El esquema de RT mencionado está en base a lo reportado por el ensayo clínico con mayor número de participantes que fue cuerpo de evidencia para esta pregunta: el estudio <i>Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer - Evaluation of Drug Efficacy</i> (STAMPEDE) (54).</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>

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

El 06 de febrero de 2023, se publica la Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023 (56), 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). 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. A continuación, se detalla la indicación.

Justificación	BPC
Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023 (56).	<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.