

Pregunta 6. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de deprivación androgénica (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA neoadyuvante o TDA concurrente y/o adyuvante?

Introducción

Cuando se decida brindar RT más TDA y se haya definido el tiempo de duración de la terapia hormonal, otro aspecto a considerar es en qué momento iniciar la TDA. Al respecto, los estudios previos incluían TDA con distintas secuencias: la TDA podía iniciarse antes (TDA neoadyuvante), durante (TDA concurrente) o después (TDA adyuvante) de la RT (58-63). En este sentido, no es claro cuál de estas secuencias tendría el mejor balance entre beneficios y daños.

Además, se ha propuesto que la TDA neoadyuvante podría inducir un estado de resistencia de las células cancerosas a la RT, afectando su potencial curativo (75). Debido a la incertidumbre en establecer cuál es la secuencia óptima en la que se debería brindar la TDA, el GEG decidió formular esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Varones con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de deprivación androgénica	RT más Terapia de deprivación androgénica neoadyuvante / RT más Terapia de deprivación androgénica concurrente o adyuvante	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de metástasis • Mortalidad específica por cáncer de próstata • Metástasis distal • Recurrencia bioquímica • Toxicidad

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Spratt 2021 (74). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Spratt 2021	06	Enero 2020	02 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de metástasis • Supervivencia global • Incidencia de recurrencia bioquímica

				<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de metástasis distal • Mortalidad específica por cáncer de próstata • Toxicidad genitourinaria tardía • Toxicidad gastrointestinal tardía • Toxicidad severa
--	--	--	--	---

Evidencia por cada desenlace:

PICO 6: TDA neoadyuvante vs concurrente-adyuvante:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global (SG):
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace, la RS de Spratt 2021 incluyó 02 ECA de fase 3 (n=1065): Roach 2018 [NRG/RTOG 9413] (76) y Malone 2019 [Ottawa 0101] (77). Los datos individuales de los dos ECA fueron meta-analizados por los autores de la RS.
 - La población fueron adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto, o localmente avanzado con las siguientes características: la edad media fue de 70 años, el 58,1% tuvo un Gleason de 7 puntos, el 16,9% tuvo un Gleason de 8 a 10 puntos, el 19,6% tuvo un estadio T3 y T4, y la mediana de PSA fue 14,1 ng/ml.
 - La intervención fue TDA neoadyuvante con bloqueo hormonal completo en los dos ECA. Sin embargo, variaron en cuanto al fármaco utilizado, dosis y a la duración de la terapia.
 - En el primer ECA se brindó en total 04 meses de TDA con bloqueo completo de la siguiente manera: Dos meses antes del inicio de la RT se brindó acetato de goserelina 3,6 mg cada mes por vía subcutánea (SC) o acetato de leuprorelina 7,5 mg cada mes por vía intramuscular (IM) más flutamida 250 mg cada 08 horas por cuatro meses por vía oral (VO). El esquema fue continuado durante la RT, la cual fue de 70,2 Gy en 39 fracciones en 08 semanas (76).
 - En el segundo ECA se brindó en total 06 meses de TDA con bloqueo completo de la siguiente manera: Cuatro meses antes del inicio de la RT se brindó bicalutamida 50 mg cada día por VO, la primera inyección SC de acetato de goserelina 10,8 mg a los 07 días de iniciada la bicalutamida y la segunda inyección fue 03 meses después. El esquema fue continuado durante la RT, la cual fue de 76 Gy en 38 fracciones durante 7,5 semanas (77).
 - El comparador fue TDA concurrente-adyuvante. En el primer ECA se brindó TDA con bloqueo completo adyuvante durante 04 meses (76). En el segundo se brindó TDA con bloqueo completo concurrente y adyuvante durante 06 meses (77). El esquema del TDA y de RT fueron los descritos anteriormente para cada uno de los ECA.

- Para el desenlace SG, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa o hasta llegar al final del seguimiento. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (enero de 2020).
- Supervivencia libre de progresión (SLP):
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace, los ECA, población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
 - Para el desenlace compuesto SLP, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de recaída local, regional o nodal, metástasis distal, recurrencia bioquímica (según definición de Fénix) o muerte por cualquier causa. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Supervivencia libre de metástasis (SLM):
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace, los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
 - Para desenlace compuesto SLM, el evento definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de metástasis o muerte. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Mortalidad específica por cáncer de próstata (MECP):
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace, los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
 - Para el desenlace MECP, el evento fue definido como cualquier causa desconocida de muerte luego de la recaída bioquímica. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Metástasis distal:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como la incidencia de metástasis distal evaluado a 15 años de seguimiento.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Recurrencia bioquímica:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como la incidencia de recurrencia bioquímica evaluado a 15 años de seguimiento. Para definir recurrencia bioquímica se utilizó la definición de Fénix: incremento de 2,0 ng/ml o más en PSA a partir del valor más bajo.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Toxicidad tardía genitourinaria:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).

- Para este desenlace los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
- El desenlace fue definido como la incidencia de toxicidad a la TDA o RT en la región vesical de grado 3 – 5 según los criterios de toxicidad común versión 2,0 y al esquema de puntuación de la morbilidad tardía por radiación. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Toxicidad tardía gastrointestinal:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como la incidencia de toxicidad a la TDA o RT en la región intestinal de grado 3 – 5 según los criterios de toxicidad común versión 2,0 y al esquema de puntuación de la morbilidad tardía por radiación. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.

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

<p>Población: Varones con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de privación androgénica</p> <p>Intervención: Radioterapia más terapia de privación androgénica neoadyuvante</p> <p>Comparador: Radioterapia más terapia de privación androgénica concurrente y/o adyuvante</p> <p>Autores: Sergio Goicochea-Lugo</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Supervivencia global: RS de Spratt 2021 (74) ● Supervivencia libre de progresión: RS de Spratt 2021 (74) ● Supervivencia libre de metástasis: RS de Spratt 2021 (74) ● Mortalidad específica por cáncer de próstata: RS de Spratt 2021 (74) ● Metástasis distal: RS de Spratt 2021 (74) ● Recurrencia bioquímica: RS de Spratt 2021 (74) ● Toxicidad: RS de Spratt 2021 (74) 							
Beneficios: *							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	TDA neo adyuvante	TDA concurrente adyuvante	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
SG a 15 años (tiempo hasta la muerte)	2 ECA	307/531 (57,8%)	291/534 (54,5%)	HR: 1,11 (0,95 a 1,31)	38 más por 1000 (de 18 menos a 99 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
SLP a 15 años (tiempo hasta progresión)	2 ECA	316/531 (59,5%)	292/534 (54,7%)	HR: 1,32 (1,12 a 1,55)	101 más por 1000 (de 41 más a 160 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
SLM a 15 años (tiempo hasta metástasis)	2 ECA	324/531 (61,0%)	298/534 (55,8%)	HR: 1,17 (1,00 a 1,38)	57 más por 1000 (de 0 a 18 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
MECP a 15 años	2 ECA	91/531 (17,1%)	73/534 (13,7%)	HR: 1,30 (0,96 a 1,76)	37 más por 1000 (de 05 menos a 91 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Metástasis distal a 15 años	2 ECA	82/531 (15,4%)	60/534 (11,2%)	HR: 1,40 (1,00 a 1,96)	41 más por 1000 (de 0 a 96 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE

Recurrencia bioquímica a 15 años	2 ECA	214/531 (40,3%)	168/534 (31,5%)	HR: 1,40 (1,14 a 1,72)	96 más por 1000 (de 35 más a 163 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	TDA neo adyuvante	TDA adyuvante	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Toxicidad tardía genitourinaria grado 3-5	2 ECA	NR (5,0%)	NR (5,0%)	NR (p=0,76)	NR	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Toxicidad tardía gastrointestinal grado 3-5	2 ECA	NR (2,0%)	NR (3,0%)	NR (p=0,33)	NR	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
<p>ECA: Ensayo clínico aleatorizado; HR: Hazard ratio; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; MECP: mortalidad específica por cáncer de próstata; NR: No reportado; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SLM: supervivencia libre de metástasis; TDA: Terapia de privación androgénica.</p> <p>*Nota: Se muestran los resultados ajustados por características propias del diseño de los ensayos clínicos incluidos (año de enrolamiento, país de enrolamiento, duración de la TDA, entre otros).</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por el alto riesgo de sesgo respecto al cegamiento y por las limitaciones en confirmación de los desenlaces en ambos ECA.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión. El IC 95% incluye al valor de 1.25 y la cantidad total de participantes puede no ser suficiente.</p>							

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

Presentación:

Pregunta 6: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de privación androgénica (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA neoadyuvante o TDA concurrente y/o adyuvante?	
Población:	Varones con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de privación androgénica
Intervención y comparador:	Intervención: RT más TDA neoadyuvante Control: RT más TDA concomitante y/o adyuvante
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de metástasis • Mortalidad específica por cáncer de próstata • Metástasis distal • Recurrencia bioquímica • Toxicidad
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>El GEG consideró que no habría beneficios con el uso de la TDA neoadyuvante en comparación con el uso de la TDA concurrente-adyuvante. Por el contrario, si bien no se encontró significancia estadística, se evidenció que la TDA neoadyuvante tuvo una tendencia a incrementar el Hazard de mortalidad por cualquier causa, por cáncer de próstata, y por metástasis. Por ello se decidió que los beneficios sean nulos, "trivial" según EtD.</p> <p>Si bien la RS de Spratt evidenció que esta tendencia se mantuvo tanto en los pacientes con riesgo intermedio y alto, el GEG consideró que la duración de la TDA a evaluar debió haber sido de 2 a 3 años. Por ello, se consideró que la evidencia disponible al momento no permite evaluar los beneficios de la intervención y comparador en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado.</p>	
	SG a 15 años	2 ECA	HR: 1,11 (0,95 a 1,31)	38 más por 1000 (de 18 menos a 99 más)		
	SLM a 15 años	2 ECA	HR: 1,17 (1,00 a 1,38)	57 más por 1000 (de 0 a 18 más)		
	MECP a 15 años	2 ECA	HR: 1,30 (0,96 a 1,76)	37 más por 1000 (de 05 menos a 91 más)		
	Metástasis distal a 15 años	2 ECA	HR: 1,40 (1,00 a 1,96)	41 más por 1000 (de 0 a 96 más)		
<p>Análisis por subgrupos: Se encontró la misma tendencia en pacientes con riesgo intermedio (principalmente desfavorable) y con riesgo alto. La RS no brinda resultados diferenciados según si el riesgo es intermedio favorable o desfavorable.</p>						
Daños:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ● Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo	Diferencia (IC 95%)	<p>La frecuencia de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal grado 3-5 fue baja en ambos grupos y no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de toxicidad entre las personas que recibieron TDA neoadyuvante y quienes recibieron TDA concurrente-adyuvante.</p> <p>En contraste, el uso de la TDA neoadyuvante evidenció incrementar en 32% el Hazard de progresión del cáncer y en 40% el Hazard de recurrencia bioquímica a 15 años de seguimiento, en comparación con el uso de la TDA concurrente-adyuvante.</p> <p>El GEG consideró que el impacto del número de personas más que tendrían progresión o recurrencia bioquímica involucraría un aumento en el riesgo de morir y daría pie al uso de estrategias terapéuticas más agresivas y prolongadas. Debido a que al momento no se cuenta con un resultado estadísticamente significativo para mortalidad, los daños serían moderados.</p> <p>Si bien la RS de Spratt et al. no proporciona resultados diferenciados según riesgo</p>	
	SLP a 15 años	2 ECA	HR: 1,32 (1,12 a 1,55)	101 más por 1000 (de 41 más a 160 más)		
	Recurrencia bioquímica a 15 años	2 ECA	HR: 1,40 (1,14 a 1,72)	96 más por 1000 (de 35 más a 163 más)		
	Toxicidad tardía genitourinaria grado 3-5	2 ECA	5,0% vs 5,0% (p=0,76)	NR		
	Toxicidad tardía gastrointestinal grado 3-5	2 ECA	2,0% vs 3,0% (p=0,33)	NR		
<p>Análisis por subgrupos: En pacientes con riesgo intermedio (principalmente desfavorable) y con riesgo alto también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el incremento del Hazard de progresión y recurrencia bioquímica con el uso de la TDA neoadyuvante en comparación con el uso de la TDA concurrente-adyuvante. La RS no brinda resultados diferenciados según si el riesgo es intermedio favorable o desfavorable.</p>						

		<p>intermedio favorable o desfavorable, el GEG consideró que los daños serían potencialmente mayores en pacientes de riesgo intermedio favorable.</p> <p>El GEG consideró que la evidencia disponible al momento no permite evaluar los daños de la intervención y comparador en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado por las razones antes mencionadas.</p>																								
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																										
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																							
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SG a 15 años</td> <td align="center">⊕⊕○○ BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>SLP a 15 años</td> <td align="center">⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>SLM a 15 años</td> <td align="center">⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>MECP a 15 años</td> <td align="center">⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Metástasis distal a 15 años</td> <td align="center">⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Recurrencia bioquímica a 15 años</td> <td align="center">⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Toxicidad</td> <td align="center">⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	SG a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	SLP a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	SLM a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	MECP a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	Metástasis distal a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	Recurrencia bioquímica a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	Toxicidad	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	<p>El GEG consideró necesario aclarar que decidió otorgarle la categoría de "importante" a la recurrencia bioquímica debido a que en la mayoría de los estudios es utilizado como un componente de la SLP dada su capacidad pronóstica y porque a partir de la ocurrencia de la recurrencia bioquímica se revalora al paciente y se decide un nuevo manejo que puede ser más prolongado y costoso.</p> <p>Entre los outcomes críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (baja).</p>
Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia																								
SG a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO																								
SLP a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE																								
SLM a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE																								
MECP a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE																								
Metástasis distal a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE																								
Recurrencia bioquímica a 15 años	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE																								
Toxicidad	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE																								
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes 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			<p>El GEG consideró que probablemente se han considerado la mayoría de los desenlaces importantes para los pacientes.</p>																							
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																							
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			<p>Debido a que la TDA neoadyuvante presentaría daños moderados, nulos beneficios pero aún con una certeza de evidencia baja, el GEG decidió que el balace probablemente favorezca al uso de la TDA concurrente y/o adyuvante.</p>																							
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?																										
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																							

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que los costos que involucran al uso de fármacos para brindar la TDA serían similares. Sin embargo, consideró que la TDA neoadyuvante podría incurrir en gastos de bolsillo extra para los asegurados en comparación a aquellos en los que se brinde la TDA concurrente y/o adyuvante. Esto debido a que los gastos de movilización serían mayores.</p> <p>En base a lo anterior, el GEG decidió que el uso de la TDA neoadyuvante probablemente genere mayores costos, los cuales podrían moderados.</p>
<p>Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables 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)</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ○ Probablemente reducido ● Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que brindar TDA neoadyuvante probablemente no tenga un impacto en la equidad debido a que lo varía es la secuencia pero el tiempo de la terapia sería similar.</p>
<p>Aceptabilidad: Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</p>		
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 luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de la TDA neoadyuvante en comparación con la TDA concurrente y/o adyuvante, la mayoría del personal de salud no considere aceptable brindar TDA neoadyuvante.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el incremento en el riesgo de progresión y recurrencia bioquímica, probablemente la mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir TDA neoadyuvante.</p>
<p>Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>El seguro social de salud del Perú, EsSalud, cuenta con los siguientes fármacos para la TDA con bloqueo completo:</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 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3,75 mg ● Antiandrógenos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Flutamida: tableta de 250 mg ○ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg 	<p>Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que los agonistas de hormona liberadora de gonadotropina y Antiandrógenos utilizados en los estudios, se encuentran disponibles en el seguro social de Perú, EsSalud. Sin embargo, algunos de ellos cuentan con restricciones para su uso por algunos profesionales de salud. Esta barrera puede ser superada modificando las restricciones de dichos fármacos.</p> <p>Disponibilidad de recursos logísticos: El GEG consideró que</p>

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

		<p>brindar TDA neoadyuvante sería poco factible en comparación con brindar TDA concurrente y adyuvante a la radioterapia. Esto sobre todo por la dificultad en la obtención de citas médicas para los procedimientos.</p> <p>En base a la dificultad con implementar las citas oportunas para brindar TDA neoadyuvante de manera adecuada, se decidió que probablemente no es factible brindar la intervención.</p>
--	--	---

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	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 BENEFICIOS / DAÑOS	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 elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	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: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	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: Los ECA incluidos evalúan en qué momento iniciar la TDA de corta duración (4 a 6 meses) para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio pero no evalúan en qué momento iniciar la TDA de larga duración (24 a 36 meses) en pacientes con cáncer localizado de riesgo alto o localmente avanzado. Por ello, se decidió emitir una recomendación solo para aquellos pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio.</p> <p>El uso de la TDA neoadyuvante con bloqueo completo brindada durante 4 a 6 meses tendría nulos beneficios y daños moderados en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio. Si bien la RS de Spratt et al. no proporciona resultados diferenciados según riesgo intermedio favorable o desfavorable, el GEG consideró que los daños serían potencialmente mayores en pacientes de riesgo intermedio favorable. Por ello, se decidió emitir una recomendación a favor del uso de la terapia concurrente-adyuvante de corta duración en lugar de una terapia neoadyuvante de corta duración.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue baja, la TDA neoadyuvante con bloqueo completo brindada durante 4 a 6 meses incrementaría la probabilidad de progresión y recurrencia bioquímica, lo cual implica que el pronóstico es menos favorable y el uso de terapias más agresivas y prolongadas. Brindar neoadyuvancia implicaría mayores costos, sería poco aceptable tanto por los profesionales de salud como por los pacientes, y sería menos factible en comparación con iniciar la TDA concurrente a la radioterapia. En base a ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio (favorable o desfavorable), en quienes se decida brindar RT más TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración, recomendamos iniciar la TDA de forma concurrente y/o adyuvante a la RT en lugar de iniciarla de forma neoadyuvante.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

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

Justificación	Punto de BPC
<p>Si bien la RS de Spratt incluye ECA que evalúan el uso de TDA neoadyuvante versus TDA concurrente y/o adyuvante en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, el tiempo durante el cual</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, en quienes se decida brindar RT más TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración, la evidencia disponible</p>

<p>se brinda la TDA es de corta duración (4 a 6 meses). En base a resultados previos, se consideró que el tiempo recomendado de administración de TDA sería de larga duración (24 a 36 meses), por lo que la evidencia disponible al momento no permite emitir una recomendación sobre en qué momento iniciar la TDA en este grupo de pacientes y se requiere que ello sea evaluado en ECA futuros.</p>	<p>al momento no permite emitir una recomendación sobre si se debiera iniciar la terapia hormonal de forma concurrente, adyuvante o neoadyuvante.</p>
---	---