

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Cuevas-Muñoz N, Broncano-Huwasquiche O, Goicochea-Lugo S, Delgado-Flores CJ, Taype-Rondan A, Fernandez-Quiroz EL, Livano Yberico T, Cuentas-Jara M, Cordier-Mariaca A, Velarde-Ponce LA, Delgado-Iriarte J, Salvador-Salvador S, Santos-Sánchez V. Guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible en el Seguro Social del Perú (EsSalud). Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 6 de febrero de 2024 [citado 6 de febrero de 2024];16(4). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2049](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2049)

Recibido / 10/06/2022

Aceptado / 22/12/2023

Publicación en Línea / 06/02/2024



Guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible en el Seguro Social del Perú (EsSalud)

[Clinical practice guideline for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer in the Peruvian Social Security (EsSalud)]

Autores:

Nelson Cuevas-Muñoz (1, 2) – Médico Cirujano, especialista en oncología - <https://orcid.org/0000-0002-1184-6162>

Oswaldo Broncano-Huwasquiche (1, 3) – Médico cirujano, especialista en radioterapia oncológica - <https://orcid.org/0000-0002-9658-6100>

Sergio Goicochea-Lugo (1, 4) – Médico Cirujano - <https://orcid.org/0000-0002-0487-5547>

Carolina J. Delgado-Flores (1) – Químico Farmacéutico - <https://orcid.org/0000-0001-9291-9652>

Alvaro Taype-Rondan (1) – Médico cirujano, maestro en ciencias en investigación epidemiológica <http://orcid.org/0000-0001-8758-0463>

Eliana L. Fernandez-Quiroz (5, 6) – Estudiante de Medicina - <https://orcid.org/0000-0003-0214-2646>

Teofilo Livano Yberico (3) – Médico cirujano, especialista en oncología - <https://orcid.org/0000-0002-9752-9167>

Mariano Cuentas-Jara (2) – Médico cirujano, especialista en urología - <https://orcid.org/0000-0003-3005-5478>

Abel Cordier-Mariaca (3) – Médico cirujano, especialista en urología - <https://orcid.org/0000-0002-2519-8231>

Luís Alberto Velarde-Ponce (2) – Médico cirujano, especialista en urología - <https://orcid.org/0000-0002-2519-8231>

Jesús Delgado-Iriarte (7) – Médico cirujano, especialista en oncología - <https://orcid.org/0009-0006-9338-2061>

Stefany Salvador-Salvador (1) – Licenciada en obstetricia - <https://orcid.org/0000-0002-0248-6644>

Vladimir Santos-Sánchez (1) – Médico cirujano, especialista en medicina integral y gestión en salud - <https://orcid.org/0000-0001-8924-5052>

1. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud. Lima, Perú.
2. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.

3. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú.
4. Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.
5. Asociación Científica Médico Estudiantil de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo - ASOCIEM USAT, Chiclayo, Perú.
6. Sociedad Científica Médico Estudiantil Peruana, Perú.
7. Hospital Daniel Alcides Carrión, EsSalud, Tacna, Perú.

Contribución de autoría

Todos los autores participaron en la realización de la guía. SGL, CJDF y ELFQ se encargaron de las búsquedas sistemáticas, la evaluación de calidad de los estudios y la evaluación de la certeza de la evidencia para las preguntas clínicas. SGL, ELFQ y ATR redactaron la primera versión del artículo. Todos los autores participaron en la discusión de los estudios encontrados y la formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito; y asumen la responsabilidad por el contenido del artículo.

Correspondencia

Vladimir Santos Sánchez

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud, Lima, Perú

Jirón Domingo Cueto 109, Jesús María, Lima, Perú

Correos electrónicos: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (051) 265 6000 anexo: 1953

Conflictos de interés

Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a ninguno de los fármacos abordados en la presente GPC. Asimismo, afirmaron no tener ningún tipo de relación financiera o laboral ni haber recibido financiación alguna por cualquier actividad (en el ámbito profesional, académico o científico) de alguna institución o empresa que pueda tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC; en los últimos 12 meses previos a la elaboración de la GPC.

Financiamiento

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

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Ray Manneh (Médico cirujano especialista en oncología genitourinaria; Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar, Valledupar, Colombia), por la revisión y comentarios realizados a la presente guía.

RESUMEN

Introducción: Este artículo resume la guía de práctica clínica (GPC) para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible en el Seguro Social del Perú (EsSalud). **Objetivo:** Proveer recomendaciones clínicas basadas en evidencia para el tratamiento de adultos con adenocarcinoma de próstata metastásico hormonosensible con presentación de novo o recurrente y de alto o bajo volumen metastásico en EsSalud. **Métodos:** Se conformó un grupo elaborador de la guía (GEG) que incluyó médicos especialistas y metodólogos, el cual formuló preguntas clínicas. Se realizaron búsquedas sistemáticas de revisiones sistemáticas y –cuando fue considerado pertinente– estudios primarios en PubMed durante el 2022. Se seleccionó la evidencia para responder cada una de las preguntas clínicas planteadas. Se evaluó la certeza de evidencia usando la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). En reuniones de trabajo periódicas, el GEG usó la metodología GRADE para revisar la evidencia y formular las recomendaciones. La GPC fue revisada por expertos externos antes de su aprobación. **Resultados:** La GPC abordó 6 preguntas clínicas, divididas en 2 temas principales: consideraciones sobre la terapia de deprivación androgénica (TDA) y TDA combinada con otras terapias. En base a dichas preguntas se formularon 10 recomendaciones (4 fuertes y 6 condicionales) y 6 puntos de buena práctica clínica. **Conclusión:** Se emitieron recomendaciones basadas en evidencia para el manejo de pacientes con esta patología.

Palabras clave: Neoplasias de la Próstata; Metástasis de la Neoplasia; Guía de Práctica Clínica; Enfoque GRADE; Medicina Basada en la Evidencia (DeCS – BIREME)

ABSTRACT

Introduction: This article summarizes the clinical practice guideline (CPG) for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the Social Security of Peru (EsSalud). **Objective:** To provide evidence-based clinical recommendations for the treatment of adults with hormone-sensitive metastatic adenocarcinoma of the prostate with de novo or recurrent presentation and high or low metastatic volume in EsSalud. **Methods:** A guideline development group (GDG) was formed, which included specialist physicians and methodologists, who formulated clinical questions. Systematic searches were conducted for systematic reviews and - when deemed relevant - primary studies in PubMed during 2022. Evidence was selected to answer each of the clinical questions posed. The certainty of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology. In periodic working meetings, the GEG used the GRADE methodology to review the evidence and formulate recommendations. The CPG was reviewed by external experts before its approval. **Results:** The CPG addressed 6 clinical questions, divided into 2 main topics: considerations on androgen deprivation therapy (ADT) and ADT combined with other therapies. Based on these questions, 10 recommendations were formulated (4 strong and 6 conditional), and 6 points of good clinical practice. **Conclusion:** Evidence-based recommendations were issued for the management of patients with this pathology.

Keywords: Prostatic Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Practice Guidelines as Topic; GRADE Approach; Evidence-Based Medicine. (MeSH – NLM)

INTRODUCCIÓN

A nivel global, el cáncer de próstata metastásico se presenta al momento del diagnóstico, en el 15% de pacientes como metástasis ganglionar y en el 5% como metástasis a distancia (1), mientras que en Perú el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas reportó que el 45% de los pacientes con esta neoplasia se encuentran en etapa avanzada (2). El sitio más común de diseminación de la enfermedad avanzada fuera de la próstata son los ganglios regionales (pélvicos) que es 99%, y en segundo lugar hueso (84%); mientras que las localizaciones de metástasis a distancia poco frecuentes son los ganglios linfáticos distantes (10.6%), y vísceras como hígado (10.2%) o pulmones (9.1%) (1).

El cáncer de próstata metastásico es responsable de más de 400 000 muertes al año y se prevé que esta cifra se duplique al año 2040 (3). Además, características como la forma de presentación influyen en la supervivencia. Los pacientes con enfermedad metastásica al momento del debut de la enfermedad (de novo) suelen tener un tiempo de supervivencia más corto en comparación con los pacientes que desarrollan recidiva metastásica después del diagnóstico inicial de cáncer de próstata primario (recurrente) (1,3).

El pilar del tratamiento del cáncer de próstata metastásico es la terapia de deprivación androgénica (TDA), ya sea quirúrgica o farmacológica. La TDA tiene por finalidad reducir los niveles de testosterona sérica a niveles de castración para evitar el crecimiento tumoral (1,4,5). En este sentido, cuando el cáncer es susceptible a la TDA, se le denomina cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPMHS) (4,5).

Con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes con CPMHS, se han propuesto diferentes modalidades de administración de la TDA y el uso de terapias combinadas con TDA. Entre las terapias combinadas se describe la adición de quimioterápicos como docetaxel, el uso de radioterapia (RT), entre otras alternativas terapéuticas (4,5).

Actualmente, se ha propuesto la subclasificación de pacientes con CPMHS en base a dos criterios: la forma de presentación del cáncer (de novo o recurrente) y al volumen metastásico (alto o bajo volumen) (5,6). Esto es debido a que estos subgrupos tienen diferente pronóstico y las terapias pueden tener un balance, entre beneficios y daños, diferente para cada uno de ellos.

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

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

Asimismo, posterior al fin del desarrollo de las preguntas clínicas, el 06 de febrero de 2023 se publica la Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023, que resuelve incorporar en el Petitorio Farmacológico de EsSalud el producto acetato de abiraterona. La indicación de uso de dicha tecnología sanitaria fue mencionada en este documento.

METODOLOGÍA

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión “in extenso”, la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud (<https://ietsi.essalud.gob.pe/guias-de-practica-clinica/>).

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):

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

Formulación de preguntas:

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

Búsqueda y selección de la evidencia:

Para cada pregunta PICO, durante mayo a octubre del 2022, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable según el instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-II* (AMSTAR II) (7) modificado por EsSalud, se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios (**Material suplementario 1 y 2**).

Evaluación de la certeza de la evidencia:

Para cada desenlace de cada pregunta PICO, se evaluó la certeza de la evidencia siguiendo la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (8) (**Material suplementario 3**).

Asimismo, se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace (diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos, o diferencias de medias para desenlaces numéricos). Para el cálculo de las diferencias de riesgos, se consideró la incidencia del desenlace en el

grupo control que fue la reportada por el cuerpo de la evidencia, salvo se mencione lo contrario para alguna pregunta.

Formulación de las recomendaciones:

El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, usando los marcos *Evidence to Decision* (EtD) de la metodología GRADE (9,10) (**Material suplementario 3**). Para ello, tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes, 4) Equidad, 5) Factibilidad de las opciones en EsSalud, y 6) Uso de recursos. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG, por consenso o por mayoría simple, formuló cada recomendación, asignándole una fuerza (fuerte o condicional) y una certeza de la evidencia (alta, moderada, baja, o muy baja) (**Tabla 2**).

Formulación de buenas prácticas clínicas:

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

Revisión por expertos externos:

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

Actualización de la GPC:

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

El GEG mencionó que se requiere evaluar alternativas terapéuticas no contempladas en el petitorio hasta enero de 2023 para el manejo de este grupo de pacientes por parte del organismo competente de IETIS-EsSalud.

Desarrollo de recomendaciones

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

A continuación, se expondrán las recomendaciones para cada pregunta clínica, así como un resumen del razonamiento seguido para llegar a cada recomendación. No se incluyó la justificación de las BPC, las cuales se pueden leer en el documento “in extenso”.

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

Evidencia: Encontramos nueve RS publicadas (11–19). Para los desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de progresión elegimos la RS de Liu 2019 (11), para los desenlaces de calidad de vida y discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos elegimos la RS de Seidenfeld 1999 (18), y para los desenlaces de eventos adversos de grado III a V y diarrea elegimos la RS de Yang 2019 (12). Los criterios para seleccionar las RS se basaron en la calidad metodológica de la RS, lo reciente de su búsqueda o si fue la única en evaluar alguno de los desenlaces priorizado. Ninguna de las RS proporcionó evidencia para el desenlace de mortalidad por causa cardiovascular.

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

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

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia se consideraron pequeños e inciertos (puesto que los efectos en la supervivencia global y libre de progresión no se consideraron importantes. Además, debido a que los estudios no utilizan el esquema de tratamiento actual, el cual se compone del uso de TDA combinada con otros fármacos como por ejemplo quimioterápicos, los beneficios podrían ser menores) y los daños se consideraron moderados (puesto que la disminución en el componente emocional de la calidad y el mayor riesgo de discontinuidad de la terapia podrían ser clínicamente importantes en nuestro contexto, sobre todo en pacientes que acuden a centros de referencia lejanos a su lugar de residencia. Además, la mayor frecuencia de diarrea podría ser importante para un grupo de pacientes). En adición, el uso de la TDA con bloqueo hormonal completo tendría costos moderados. Por ello, se emitió una recomendación a *favor* del uso de la TDA con monoterapia. Considerando que la certeza general de la evidencia fue baja y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue *condicional*.

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

Evidencia: Encontramos una RS publicada (20), la cual elegimos por ser de calidad aceptable y reciente. La RS encontrada no proporcionó evidencia para los desenlaces de calidad de vida, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de eventos óseos, ni discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos.

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

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

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

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

Evidencia: Encontramos una RS publicada (21), la cual elegimos por ser de calidad aceptable. La RS encontrada no proporcionó evidencia para los desenlaces de calidad de vida, supervivencia libre de eventos óseos, ni mortalidad por causa cardiovascular.

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

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

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

potenciales eventos adversos de la terapia, y/o las preferencias estéticas, esta recomendación fue *condicional*.

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

Evidencia: Encontramos cuatro RS publicadas (22–25). Elegimos la RS de Magnan 2015 (22) por ser la de mayor calidad y más reciente.

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

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

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

Pregunta 5. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas? (Recomendación sobre la TDA combinada con otras terapias disponibles en el seguro social de salud – EsSalud hasta enero de 2023)

Evidencia: Encontramos 14 RS publicadas en los últimos cinco años (11,26–38). Para la mayoría de los desenlaces elegimos la RS de Menges (27) por ser de calidad aceptable, ser más reciente e incluir los estudios con tiempo de seguimiento más largo. Para el desenlace de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos, elegimos a la RS de Sathianathen 2019 (35) por ser la única que abordó dicho desenlace. Ninguna de las RS encontradas proporcionó información para el desenlace de supervivencia libre de eventos óseos.

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

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

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

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

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

Beneficios: Si brindamos TDA en combinación con docetaxel a 1000 personas en lugar de brindar solo TDA, podría ser que evitemos 90 casos de progresión de la enfermedad (-147 a -31) a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses. En contraste, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses y podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses.

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

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el tamaño de los efectos para supervivencia libre de progresión podría ser importante y no habría un impacto negativo en la calidad de vida pero la terapia combinada no modificaría la supervivencia global) y los daños se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes). Además, los costos se consideraron ligeramente mayores, pero podrían no ser aceptables para los beneficios encontrados. Por

ello, se emitió una recomendación *en contra* del uso de la TDA en combinación con docetaxel. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, y la aceptabilidad de la terapia por parte de los profesionales de salud y pacientes puede ser variable ya que dependería de factores como la expectativa de vida, preferencias del paciente, entre otros, esta recomendación fue *condicional*.

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

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

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

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

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

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

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

Recomendación: El GEG consideró que, según la evidencia presentada, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron triviales (puesto que, si bien podría no haber un impacto negativo en la calidad de vida,

la terapia combinada no modificó la supervivencia global ni supervivencia libre de progresión) y los daños se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes). Por ello, se emitió una recomendación *en contra* del uso de la TDA en combinación con docetaxel. Si bien la certeza de la evidencia fue baja, el uso de la terapia combinada tuvo un balance desfavorable, los costos se consideraron ligeramente mayores, y no sería aceptable por parte de los profesionales de salud ni pacientes. Debido a ello, esta recomendación fue *fuerte*.

Pregunta 6. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con radioterapia (RT) al cáncer primario en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas? (Recomendación sobre la TDA combinada con otras terapias disponibles en el seguro social de salud – EsSalud hasta enero de 2023)

Evidencia: Encontramos tres RS publicadas (27,32,39). Elegimos la RS de Menges (27) por ser la de mayor calidad y más reciente. Las RS encontradas no proporcionaron información para los desenlaces de supervivencia libre de eventos óseos, ni discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos.

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

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

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

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

inversión, ni sería aceptable por parte de los profesionales de salud ni los pacientes. Debido a ello, esta recomendación fue *fuerte*.

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

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

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

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

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

Luego de culminar el desarrollo de las preguntas clínicas planteadas para la GPC, el 6 de febrero de 2023 se publica la Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023, la cual resuelve incorporar en el Petitorio Farmacológico de EsSalud el producto Acetato de Abiraterona con la presentación en tableta de 250 mg (Código SAP N°010350156) (40). En este sentido, se anexó a este documento la indicación de uso de dicha tecnología sanitaria, en lo que respecta a la población abordada en la presente GPC (Tabla 1).

Referencias

1. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 4 de febrero de 2021;7(1):1-27.
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. INEN Ilumina su Fachada de Azul por el Mes Internacional de la Lucha Contra el Cáncer de Próstata [Internet]. Lima: INEN; 2023 [citado 22 dic 2023]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/inen-ilumina-su-fachada-de-azul-por-el-mes-internacional-de-la-lucha-contra-el-cancer-de-prostata-2/>
3. Sandhu S, Moore CM, Chiong E, Beltran H, Bristow RG, Williams SG. Prostate cancer. *The Lancet*. 18 de septiembre de 2021;398(10305):1075-90.
4. Sayegh N, Swami U, Agarwal N. Recent Advances in the Management of Metastatic Prostate Cancer. *JCO Oncol Pract*. enero de 2022;18(1):45-55.
5. Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncol Ther*. 15 de junio de 2020;8(2):209-30.
6. Shiota M, Terada N, Saito T, Yokomizo A, Kohei N, Goto T, et al. Differential prognostic factors in low- and high-burden de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients. *Cancer Sci*. 2021;112(4):1524-33.
7. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both | *The BMJ* [Internet]. [citado 27 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008.long>
8. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 1 de julio de 2013;66(7):726-35.
9. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 28 de junio de 2016;353:i2016.
10. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 30 de junio de 2016;353:i2089.
11. Liu M, Qu S, Liu Y, Yao X, Jiang W. Comparative clinical effects and cost-effectiveness of maximum androgen blockade, docetaxel with androgen deprivation therapy and ADT alone for the treatment of mHSPC in China. *J Comp Eff Res*. agosto de 2019;8(11):865-77.
12. Yang Y, Chen R, Sun T, Zhao L, Liu F, Ren S, et al. Efficacy and safety of combined androgen blockade with antiandrogen for advanced prostate cancer. *Curr Oncol*. febrero de 2019;26(1):e39-47.
13. Wu J, Chen WK, Zhang W, Zhang JS, Liu JH, Jiang YM, et al. Network meta-analysis of the efficacy and adverse effects of several treatments for advanced/metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2 de agosto de 2017;8(35):59709-19.
14. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined

- androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 15 de julio de 2002;95(2):361-76.
15. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, DeMasi V, Sartor O, Crawford ED, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology*. abril de 2001;57(4):727-32.
 16. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 29 de abril de 2000;355(9214):1491-8.
 17. Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, Weinberg PD, Ernstoff MS, Ross SD. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. enero de 1999;2(1):4-8.
 18. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. mayo de 1999;(4):i-passim.
 19. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylon EM, Whiting GW, Ernstoff MS, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: A meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology*. 1 de enero de 1997;49(1):71-8.
 20. Kunath F, Jensen K, Pinart M, Kahlmeyer A, Schmidt S, Price CL, et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 de junio de 2019;2019(6):CD003506.
 21. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer. *Ann Intern Med*. 4 de abril de 2000;132(7):566-77.
 22. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 de diciembre de 2015;1(9):1261-9.
 23. Brungs D, Chen J, Masson P, Epstein RJ. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. junio de 2014;17(2):105-11.
 24. Botrel TEA, Clark O, dos Reis RB, Pompeo ACL, Ferreira U, Sadi MV, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 25 de enero de 2014;14:9.
 25. Tsai HT, Penson DF, Makambi KH, Lynch JH, Eeden SKVD, Potosky AL. Efficacy of Intermittent Androgen Deprivation Therapy vs Conventional Continuous Androgen Deprivation Therapy for Advanced Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Urology*. 1 de agosto de 2013;82(2):327-34.
 26. Weiner AB, Siebert AL, Fenton SE, Abida W, Agarwal N, Davis ID, et al. First-line Systemic Treatment of Recurrent Prostate Cancer After Primary or Salvage Local Therapy: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Oncol*. 1 de agosto de 2022;5(4):377-87.

27. Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, et al. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. *Eur Urol Oncol.* 1 de diciembre de 2022;5(6):605-16.
28. Mori K, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Pradere B, Quhal F, Laukhtina E, et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. *BJU Int.* 2022;129(4):423-33.
29. Wenzel M, Nocera L, Collà Ruvolo C, Würnschimmel C, Tian Z, Shariat SF, et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* junio de 2022;25(2):139-48.
30. Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 de marzo de 2021;7(3):412-20.
31. Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, Dolce P, Verde A, La Civita E, et al. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings. *Crit Rev Oncol Hematol.* enero de 2021;157:103198.
32. Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, et al. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Oncol [Internet].* 2020 [citado 27 de mayo de 2023];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.567616>
33. Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, et al. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol [Internet].* 2020 [citado 27 de mayo de 2023];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.519388>
34. Sathianathan NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 1 de marzo de 2020;77(3):365-72.
35. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a Cochrane Review. *BJU Int.* 2019;124(3):370-2.
36. Sun G, Zhang X, Chen J, Liao B, Liu Z, Zhao J, et al. What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 1 de diciembre de 2018;36(12):505-17.
37. Tan PS, Aguiar P, Haaland B, Lopes G. Addition of abiraterone, docetaxel, bisphosphonate, celecoxib or combinations to androgen-deprivation therapy (ADT) for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1 de noviembre de 2018;21(4):516-23.

38. Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol.* 1 de mayo de 2018;29(5):1249-57.
39. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 1 de julio de 2019;76(1):115-24.
40. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Resolución N°12-IETSI-2023. Lima: EsSalud.; 2023 [citado el 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/02/RESOLUCION-N%C2%B0-12-IETSI-2023-APREPITANT-125MG-Y-ACETATO-DE-ABIRATERONA-250MG.pdf>.

Tablas y figuras

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

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Consideraciones generales sobre la clasificación por subgrupos		
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere definir el volumen metastásico según lo mencionado por el estudio <i>Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer</i> (CHAARTED):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Alto volumen metastásico: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presencia de metástasis visceral y/o ▪ presencia de ≥ 4 metástasis óseas con al menos una lesión metastásica localizada fuera del esqueleto axial (columna vertebral y pelvis). ● Bajo volumen metastásico: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuando no cumple la definición de alto volumen metastásico. 	BPC	-
Consideraciones sobre la TDA		
Pregunta 1: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) con bloqueo androgénico completo (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más un antiandrógeno no esteroideo) o TDA con monoterapia (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral)?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA con monoterapia utilizando un agonista LHRH u orquiectomía bilateral en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más un antiandrógeno no esteroideo).	Recomendación condicional a favor del comparador	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decida brindar TDA con un agonista LHRH y presenten riesgo de compresión medular o uropatía obstructiva secundario al fenómeno llamarada (<i>flare</i>), considere brindar un antiandrógeno no esteroideo periférico 14 días antes del inicio de TDA para disminuir el riesgo de dichos eventos y luego de	BPC	-

ello, continuarlo por al menos 7 días. Administre al antiandrógeno no esteroideo por corto tiempo (por ejemplo, 4 semanas en total).		
Pregunta 2: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) temprana en lugar de TDA diferida?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana (aquella iniciada inmediatamente después del diagnóstico) o diferida (aquella iniciada ante la aparición de síntomas de complicaciones del cáncer o cuando hay indicios laboratoriales y/o imagenológicos de progresión del cáncer). La decisión de la alternativa a brindar será individualizada y tomando en cuenta la presencia de síntomas a consecuencia del cáncer, expectativa de vida y preferencias de los pacientes.	Recomendación condicional a favor de alguna de las intervenciones	Baja (⊕⊕⊖⊖)
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana ante alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Adultos con síntomas como dolor óseo, hematuria franca, fracturas patológicas, obstrucción urinaria por el tumor primario o la metástasis. ● Adultos asintomáticos bien informados sobre los beneficios y potenciales eventos adversos que manifiesten su preferencia por recibir la terapia de forma temprana. <p>Además, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma diferida ante alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Adultos asintomáticos que manifiestan su preferencia por el inicio diferido de la terapia. ● Adultos cuya expectativa de vida es corta (≤ 5 años aproximadamente). 	BPC	-
Pregunta 3: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH o TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral.	Recomendación condicional a favor de alguna de las intervenciones	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere ofrecer TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral como primera elección el alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cuando el uso de agonistas LHRH esté contraindicado (por ejemplo, por alguna comorbilidad que contraindique el uso de dichos fármacos) 	BPC	-

<ul style="list-style-type: none"> • Cuando el riesgo de eventos cardiovasculares pueda conllevar a morbilidad importante. 		
Pregunta 4: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decida brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica, ¿se debería brindar TDA de forma intermitente en lugar de TDA de forma continua?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA de forma continua en lugar de TDA de forma intermitente.	Recomendación condicional a favor del comparador	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Terapia de deprivación androgénica (TDA) combinada con otras terapias disponibles en el seguro social – EsSalud hasta enero de 2023 ***		
Pregunta 5: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de alto volumen metastásico, recomendamos brindar TDA en combinación con docetaxel (75 mg/m ² por vía endovenosa, cada 21 días por 6 ciclos) como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.	Recomendación fuerte a favor de la intervención	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
<p>Considere el siguiente esquema propuesto por el estudio CHARTED para el ajuste de dosis de docetaxel ante la ocurrencia de toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ante la ocurrencia de toxicidad a docetaxel, reduzca la dosis a 65 mg/m² cada 21 días. • Ante la ocurrencia de otro evento de toxicidad a docetaxel luego del primer ajuste de dosis, reduzca la dosis a 55 mg/m² cada 21 días. • Ante la ocurrencia de otro evento de toxicidad a docetaxel luego del segundo ajuste de dosis, considere discontinuar la terapia. 	BPC	-
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de bajo volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la supervivencia global, superaran los daños de la intervención en este grupo de pacientes.	Recomendación condicional en contra de la intervención	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la supervivencia global, superaran los daños de la intervención en este grupo de pacientes.	Recomendación condicional en contra de la intervención	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, recomendamos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Baja (⊕⊕⊖⊖)
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?		

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.	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
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.	Recomendación fuerte a favor de la intervención	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
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.	BPC	-
Consideraciones sobre el acetato de abiraterona en el seguro social - EsSalud ****		
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: <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. 	Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023	-

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

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

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

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

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

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