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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 19-2024

Octubre, 2024

Apalutamida más terapia de deprivación androgénica en adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico, y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios.

Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - RENETSA

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

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

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

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

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento de los Comités Farmacoterapéuticos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) y del Hospital Regional Docente de Cajamarca (HRDC).

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación fueron presentados al grupo de trabajo quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

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

Equipo metodológico

Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Stefany Sandra Fernández Ortiz. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Revisores

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

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

Agradecimientos:

Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud:
Diana F. Sánchez-Velazco.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

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

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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-No Derivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Apalutamida más terapia de deprivación androgénica en adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, de novo M1, de alto volumen metastásico y que no tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios. Elaborado por Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga, Stefany Sandra Fernández Ortiz. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, octubre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio Nº19 -2024.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO....5
SIGLAS Y ABREVIATURAS....7
MENSAJES CLAVE....8
RESUMEN EJECUTIVO....10
I INTRODUCCIÓN....17
I.1 Cuadro clínico....17
I.2 Tecnología sanitaria....19
I.3 Justificación de la evaluación....20
II OBJETIVOS....20
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC....21
III.1 Formulación de pregunta PICO....21
III.2 Graduación de los desenlaces....23
IV METODOLOGÍA....23
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)....23
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés....28
IV.3 Recursos necesarios (Costos)....28
IV.4 Costo-efectividad....31
IV.5 Identificación de la evidencia sobre la carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.....31
V RESULTADOS....32
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD....32
V.2 NECESIDAD CLÍNICA....32
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)....34
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA....43
V.5 BALANCE DE EFECTOS....43
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN....46
V.7 EQUIDAD....46
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)....46
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD....48
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS....49
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN....50
VIII CONCLUSIONES....51

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC 53
X DECLARACIÓN DE INTERESES.....54
XI FINANCIAMIENTO 54
XII REFERENCIAS.....54
XIII ANEXOS 62

SIGLAS Y ABREVIATURAS

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

MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) y del Hospital Regional Docente de Cajamarca (HRDC).
- El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en el mundo, afectando principalmente a adultos mayores de 65 años. En Perú, el estudio de carga mundial de enfermedad reportó en 2021 una prevalencia de 134.33 casos por cada 100 000 personas, una incidencia de 18.97 casos nuevos por cada 100 000 personas-año y 145.82 años de vida saludables perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas.
- La apalutamida o Erleada® es un fármaco cuyo mecanismo de acción es inhibir el receptor de andrógenos y cuenta con un registro sanitario vigente (N° EE07037) por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO fue la siguiente, P: adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, de novo M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios; I: apalutamida con terapia de deprivación androgénica (TDA); C: terapia de deprivación androgénica; O: sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios, y eventos adversos de grado 3 o 4.
- Los resultados sobre eficacia y seguridad de la apalutamida en combinación con la TDA en comparación con brindar solo TDA provinieron de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3, multicéntrico, con un total de 1052 participantes. Se reportó que la mortalidad fue menor en aquellos que recibieron apalutamida con la TDA a un tiempo de seguimiento de 44 meses, con una certeza de evidencia moderada. Los eventos adversos serios y eventos adversos de grado 3 o 4 se presentaron con mayor frecuencia en este grupo de pacientes. Sin embargo, la certeza de la evidencia fue muy baja para los resultados de seguridad; es decir, existe incertidumbre sobre su perfil de seguridad ya que el riesgo de estos eventos adversos podría ser sustancialmente diferente al reportado en el estudio, pudiendo ser incluso mayor.
- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo no fueron unánimes para todos los criterios y, en resumen, fueron los siguientes: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: grandes; efectos indeseables: desconocidos; certeza global de la evidencia: muy baja; balance de los efectos: probablemente favorece a la intervención; nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad:

probablemente aumentada; recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: ningún estudio incluido.

- Finalmente, el grupo de trabajo calificó a los efectos deseables como moderados y a los efectos indeseables como inciertos con una certeza global de la evidencia muy baja. La recomendación final se resume de la siguiente manera: En adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, de novo M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios, no se recomienda el uso de apalutamida con la TDA (recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza de evidencia muy baja).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en el mundo que afecta principalmente a adultos mayores de 65 años. Según el observatorio global del cáncer (GLOBOCAN) en 2022, se ha reportado una incidencia de cáncer de próstata estandarizada por edad de 29.4 % a nivel mundial con un total de 1 466 680 casos nuevos.

En Perú, el estudio de carga mundial de enfermedad en 2021 reportó una prevalencia de 134.33 casos por cada 100 000 personas, una incidencia de 18.97 casos nuevos por cada 100 000 personas-año y 145.82 años de vida saludables perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas.

Tecnología sanitaria

La apalutamida o Erleada® es un fármaco cuyo mecanismo de acción es inhibir el receptor de andrógeno. Presenta un registro sanitario vigente N° EE07037 por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Regional Docente de Cajamarca; mediante oficio N° D739-2024-GR.CAJ/DIRESA-DR-DIREMID y del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Arzobispo Loayza con el Oficio N°1039 DG-HNAL-2024, en el marco del artículo 13, numeral 13.8; y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo Nº 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de apalutamida con la terapia de deprivación androgénica (TDA) en adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, de novo M1, de alto volumen metastásico; y que no son

tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de apalutamida con la terapia de deprivación androgénica (TDA) en comparación con brindar solo la TDA en adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, de novo M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios.

METODOLOGÍA

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

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. No se pudo contactar ni con el paciente del HNAL, ni con el paciente del HRDC, que motivaron la presente solicitud.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), the Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL] y Cochrane Database of Systematic Reviews), LILACS (Biblioteca virtual en salud) y el registro de ensayos clínicos de ClinicalTrials.gov, desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 16 de agosto del 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evalúo el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos mediante la herramienta Risk of Bias 1.0 (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane y se evaluó la calidad de las revisiones sistemáticas incluídas mediante la herramienta A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2). La certeza de la evidencia para cada desenlace se determinó mediante la metodología Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE), la cual pudo ser “muy baja”, “baja”, “moderada” o “alta”. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los

resultados para cada desenlace y se reportaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

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

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los efectos relativos de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de la evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia más baja para los desenlaces críticos acorde a lo propuesto por la metodología GRADE.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

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

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

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 31 de agosto del 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

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

Para el costo de los procedimientos médicos se aplicó la metodología estándar de costeo, la cual se encuentra en la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud".

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 31 de agosto del 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de las IPRESS solicitantes (HNAL y HRDC), de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) EsSalud. El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron formulados por los representantes del grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, P: adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, de novo M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios; I: apalutamida con terapia de deprivación androgénica (TDA); C: solo TDA; O: sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios, y eventos adversos grado 3 o 4. La graduación de desenlaces fue la siguiente: los desenlaces críticos fueron la sobrevida global, calidad de vida, y eventos adversos serios; y los desenlaces importantes fueron los eventos adversos grado 3 a 4. Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Necesidad clínica: Se dispone de la leuprorelina (comparador) en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), un régimen recomendado por guías de práctica clínica en el caso de pacientes que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios. Por ello, el grupo de trabajó valoró por mayoría simple que "existe alternativa".

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de apalutamida con la TDA procede del ECA denominado TITAN. Se encontró que los efectos en la mortalidad (efectos deseables) al brindar apalutamida con la TDA en lugar de solo TDA tienen una magnitud grande (certeza de la evidencia moderada) con una Razón de Hazards (HR) de 0.65 (Intervalo de Confianza al 95% [IC 95%]: 0.53 a 0.79) y con una diferencia absoluta de riesgos de - 12.7% (IC 95%: -17.7% a -7.3%). Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que los efectos deseables fueron "grandes".

En cuanto a los efectos indeseables, los efectos en los eventos adversos serios al brindar apalutamida con la TDA en lugar de solo TDA son inciertos (certeza de la evidencia muy baja) lo que impide determinar la magnitud del efecto. Al respecto, el ECA reportó que la frecuencia de eventos adversos serios fue mayor en aquellas personas que recibieron apalutamida con TDA, con un riesgo relativo (RR) de 1.34 (IC 95%: 1.09 a 1.65). Debido a la certeza de la evidencia "muy baja", existe incertidumbre sobre el perfil de seguridad de la TS ya que el riesgo de estos eventos podría ser sustancialmente diferente al reportado en el estudio, pudiendo ser incluso mayor. En base a ello, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que los efectos indeseables fueron "desconocidos".

Certeza de la evidencia: Según el documento técnico, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. Por lo tanto, la certeza global de la evidencia fue considerada "muy baja".

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los beneficios fueron catalogados como grandes, los daños como desconocidos y la certeza global de la evidencia como muy baja, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el balance de efectos "probablemente favorece a la intervención" pese a la incertidumbre en la magnitud de los daños.

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que la apalutamida con la TDA es una "tecnología sanitaria no innovadora".

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de apalutamida con la TDA en la equidad en salud para la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría simple que la apalutamida con la TDA "probablemente aumenta la equidad". Esto debido a que, se incrementaría el acceso a la tecnología sanitaria en el sector público y reduciría las diferencias de acceso entre las personas con esta condición.

Recursos necesarios (costos): El estudio de costo reportó que el uso de la apalutamida con la TDA en lugar de solo la TDA en adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, de novo M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios genera un incremento anual en los costos por paciente de 121 770.46 soles. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que la apalutamida con la TDA genera "costos extensos".

Costo-efectividad: No se incluyeron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de apalutamida con la TDA en la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad que no existe "ningún estudio incluido".

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En pacientes adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios, **no se recomienda** el uso de apalutamida con la TDA en lugar de la TDA.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios, la magnitud de los beneficios fue grande y la magnitud de los daños fue desconocida. Sin embargo, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos "probablemente favorece a la intervención", considerando la magnitud grande en el desenlace de sobrevida global; mientras que, la magnitud de los eventos adversos serios no se pudo cuantificar debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja. Es necesario tener en cuenta los eventos adversos reportados en el ensayo clínico pivotal: fracturas, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. Para la recomendación, se consideró que el juicio emitido para los efectos deseables fue "moderados". Sin embargo, existe incertidumbre sobre el perfil de seguridad de la TS, expresada en el juicio emitido para los efectos indeseables.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como muy baja.	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio Incluido.	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja de la tecnología sanitaria.		

PALABRAS CLAVES: Cáncer de próstata; Metástasis (DeCS).

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en el mundo, afectando principalmente a adultos mayores de 65 años (1). Según el observatorio global del cáncer (GLOBOCAN) en 2022, se ha reportado una incidencia de cáncer de próstata estandarizada por edad de 29.4 % a nivel mundial, con un total de 1 466 680 casos nuevos(2). En Perú, el estudio mundial de carga de enfermedad en 2021 reportó una prevalencia de 134.33 casos por cada 100 000 personas, una incidencia de 18.97 casos nuevos por cada 100 000 personas-año y 145.82 años de vida saludables perdidos (AVISA) por cada 100 000 (3). En 2023, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC - Perú) publicó el estudio de carga de enfermedad en Perú – 2019, en el cual se reportó un total de 27 267 años de vida saludables perdidos debidos al cáncer de próstata (4).

La patogenia de la enfermedad es incierta, se ha propuesto mecanismos mutagénicos de la línea germinal en genes de reparación del ADN, incluidos MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 (1). Además, se ha reportado factores de riesgo como la edad avanzada, la etnia afroamericana, antecedentes familiares y algunos cambios en genes BRCA1 o BRCA2 (5).

El cáncer de próstata suele presentarse de manera asintomática en los estadios tempranos. Los síntomas más frecuentemente reportados son síntomas del tracto urinario inferior, como nicturia, dificultad para orinar, retención urinaria y frecuencia/urgencia urinaria (6). Para confirmar el diagnóstico es necesario realizar el examen rectal digital y exámenes de laboratorio como el antígeno prostático (PSA). El examen confirmatorio es la biopsia con histopatología (1).

En las GPC internacionales, se describe el flujograma de diagnóstico y tratamiento para el cáncer de próstata metastásico sensible a castración. En el caso de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en 2024 (7), se describe una clasificación de este tipo de neoplasia de acuerdo a la presentación (sincrónico y metacrónico) y el volumen de carga (alto y bajo). La enfermedad sincrónica metastásica, también llamada de novo o M1, se refiere a la presencia de metástasis en el contexto de un cáncer de próstata recién diagnosticado; mientras que, la enfermedad metastásica metacrónica se refiere a la

presencia de metástasis luego de tratamiento local, usualmente radioterapia o cirugía (8). Además, según el estudio CHAARTED, volumen de carga alta se definió como metástasis viscerales y/o ≥ 4 lesiones óseas (con ≥ 1 más allá de los cuerpos vertebrales y la pelvis) (8,9). Según NCCN, para aquellos pacientes con cáncer de próstata sensible a castración, con metástasis sincrónica o de novo y de alto volumen, las opciones terapéuticas que propone son: terapia de deprivación androgénica (TDA) más docetaxel y abiraterona o darolutamida; o, TDA más abiraterona o TDA más apalutamida o TDA más enzalutamida (7).

En el caso de la GPC de la European Society for Medical Oncology (ESMO) (10,11), se describe a la enfermedad metastásica como de novo a aquella enfermedad que ha progresado a metástasis. Para el caso de pacientes con enfermedad metastásica de novo, ESMO recomienda como primera línea de tratamiento a la TDA más docetaxel más abiraterona más prednisona. Además, ESMO recomienda como opciones terapéuticas a TDA más abiraterona más prednisona o TDA más apalutamida o TDA más enzalutamida como primera línea de tratamiento (10,11).

La GPC de Chile (12) sugiere que para el cáncer de próstata metastásico sin tratamiento de deprivación androgénica previo y si el paciente tiene alta carga de enfermedad, definido como tener cuatro o más lesiones metastásicas, siendo una de ellas extra axial o tener metástasis visceral; la opción terapéutica es TDA con el docetaxel, con una fuerza de recomendación fuerte.

En Perú, la GPC de Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) (13) hace referencia solo al volumen de carga (alto y bajo), según la cual, se presentan diferentes opciones de tratamiento, mas no se hace referencia a la presentación del cáncer de próstata metastásico. Para los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración debe considerarse ofrecer: TDA ± abiraterona/prednisona, TDA ± antiandrógenos de última generación, TDA ± quimioterapia, TDA ± antiandrógenos de primera generación o TDA sola, como buena práctica clínica.

En la GPC de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI-EsSalud) (14), se hace referencia a la clasificación del cáncer de próstata hormonosensible (sensible a castración) de acuerdo a la presentación (de novo o recurrente) y de acuerdo al volumen de enfermedad (alto volumen/bajo volumen). En el caso de IETSI-EsSalud, para los pacientes con enfermedad de novo y alto volumen, se recomienda TDA en combinación

con docetaxel (75 mg/m2 por vía endovenosa cada 21 días y por 6 ciclos) como parte de las alternativas terapéuticas iniciales. Además, se agrega que no se debe brindar TDA en combinación con radioterapia al cáncer primario.

Tomando en cuenta la solicitud de los médicos especialistas solicitantes, que consideran que un nuevo esquema de tratamiento, apalutamida más terapia de deprivación androgénica (TDA), podría tener un mejor perfil de eficacia y seguridad que TDA para el tratamiento de los pacientes mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración; se justifica la realización de esta evaluación de ETS-EMC.

I.2 Tecnología sanitaria

Apalutamida:

La apalutamida o Erleada® es un fármaco cuyo mecanismo de acción es inhibir el receptor de andrógeno (15). Cuenta con un registro sanitario vigente N° EE07037 por parte de la DIGEMID para el cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (16).

Según la *Food and Drug Administration* (FDA), con información actualizada al año 2024, Erleada® tiene autorización para cáncer de próstata metastásico sensible a castración (17). Según la *European Medicines Agency* (EMA), con información actualizada al año 2024, Erleada® tiene autorización para adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico en combinación con TDA (18).

Erleada se brinda a 240 mg (cuatro tabletas de 60 mg) administrada oralmente una vez al día según la ficha técnica DIGEMID, además menciona que es necesario recibir una terapia concomitante con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (16).

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

Tabla 1. Costo anual de tratamiento con apalutamida por adulto mayor de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios.

Nombre de la TS/ presentación	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Apalutamida 60mg / tableta.	83.35	240mg/día (cuatro tabletas de 60 mg) administrada vía oral una vez al día	1 460	121 691

* Precio vigente informado por laboratorio Johnson & Johnson mediante Oficio 1765-2024/PE/INS.
**Fuente: ficha técnica de apalutamida aprobada por DIGEMID: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07037_FT_V01.pdf y Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez A, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Brookman-May S, Mundle SD, McCarthy SA, Larsen JS, Sun W, Bevans KB, Zhang K, Bandyopadhyay N, Agarwal N. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021 Jul 10;39(20):2294-2303. doi: 10.1200/JCO.20.03488. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33914595 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03488?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. La indicación terapéutica de interés del solicitante difiere de la indicación que se describe en la ficha técnica de apalutamida aprobada por DIGEMID (indicación fuera de etiqueta).

I.3 Justificación de la evaluación

Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Regional Docente de Cajamarca; mediante oficio N° D739-2024-GR.CAJ/DIRESA-DR-DIREMID y del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Arzobispo Loayza con el Oficio N°1039 DG-HNAL-2024, en el marco del artículo 13, numeral 13.8; y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo Nº 004-2022-SA.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de apalutamida con la terapia de deprivación androgénica en adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de apalutamida con la terapia de deprivación androgénica en comparación con brindar solo la terapia de deprivación androgénica en adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada tanto por el Hospital Regional Docente de Cajamarca (HRDC) y el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) fue la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por los CFT del Hospital Regional Docente de Cajamarca (HRDC) y del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL):

Población	Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata sensible a la castración metastásico (M1).
Intervención	Apalutamida 240 mg/día vía oral hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable con la terapia de deprivación androgénica (TDA).
Comparador	Placebo con TDA
Desenlaces	• Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión radiológica • Calidad de vida • Eventos adversos

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

No se pudo contactar ni con el paciente del HNAL, ni con el paciente del HRDC, que motivaron la presente solicitud. Esto a pesar de que se agotaron todas las posibles vías de comunicación en reiteradas oportunidades.

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

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

Población	Adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico*; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios.
Intervención	Apalutamida** con la TDA***
Comparador	TDA
Desenlaces	**Críticos:** • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios **Importante:** • Evento adverso de grado 3 o 4

*Alto volumen metastásico: presencia de metástasis viscerales o la presencia de 4 o más lesiones óseas, al menos una de las cuales debe estar ubicada más allá de los cuerpos vertebrales y la pelvis.
Fuente: Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 20 de agosto de 2015;373(8):737-46. Doi: 10.1056/NEJMoa1503747 (9)
**Apalutamida: indicación fuera de etiqueta. Posología según DIGEMID y estudio TITAN: 240 mg (cuatro tabletas de 60 mg) administrada oralmente una vez al día.
Fuente:
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07037_FT_V01.pdf
Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 4 de julio de 2019;381(1):13-24 doi: 10.1056/NEJMoa1903307 (19).
***TDA (terapia de deprivación androgénica): agonista LRHR (leuprorelina), dosis según ficha técnica DIGEMID: 3.75 mg en forma de una inyección mensual y administrada como una única inyección intramuscular cada mes.
Fuente:
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2018/EE03209_FT_V01.pdf

III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el Grupo de Trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) (20). Este proceso se llevó a cabo durante la reunión con los participantes para la validación de la pregunta PICO. Los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes y desenlaces de importancia limitada mediante un diálogo deliberativo (**Tabla 4**).

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes. Cabe resaltar que, el desenlace sobrevida libre de progresión no fue considerado como un desenlace subrogado válido. Esto debido a que no se identificó evidencia que muestre que es un subrogado válido de un desenlace final (21).

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

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante
Sobrevida libre de progresión radiológica	Importancia limitada

IV METODOLOGÍA

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

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de apalutamida más TDA como tratamiento de pacientes mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), *the Cochrane Library* (*Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y *Cochrane Database of Systematic Reviews*) y LILACS (Biblioteca virtual en salud) que incluyó términos en lenguaje controlado y términos

libres. Además, se realizó una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de *ClinicalTrials.gov*. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 16 de agosto de 2024. Asimismo, se verificó las listas de referencias bibliográficas de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

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

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis, ECA de fase 3; y en ausencia de estos, estudios observacionales comparativos que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Esto de acuerdo con el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (22). Asimismo, se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación.

Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, revisiones narrativas, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve. Además, se excluyeron publicaciones que informan resultados de análisis de subgrupos no relevantes para la pregunta PICO de la presente ETS-EMC.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

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

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

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración de la calidad metodológica y/o riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, empleando las siguientes herramientas metodológicas, según sea el caso: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (23), *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (24) y, de corresponder, the *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para la evaluación de estudios observacionales (25).

La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de los resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. La herramienta *Newcastle-Ottawa Scale* incluye la evaluación de estudios observacionales de tipo caso-control de acuerdo a los siguientes dominios: selección, comparabilidad y exposición; mientras que en la evaluación de estudios observacionales de tipo cohortes evalúa los siguientes dominios: selección, comparabilidad y desenlaces (25).

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

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (26). La certeza de la evidencia, según esta metodología se basa en nueve aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta; y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

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

F. Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (27).

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

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

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. *"Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***estamos seguros que*** *…"*

Moderada (⊕⊕⊕◯)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***probablemente*** *…*"
Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***podría ser que*** *…*"
Muy baja (⊕◯◯◯)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***la evidencia es muy incierta sobre*** *…*"
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕◯◯◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

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

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a los umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en alemán) (28), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania, los cuales corresponden a umbrales fijos establecidos previamente a la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones.

El tamaño del efecto será cuantificado a través de medidas relativas como riesgo relativo (RR), hazard ratio (HR) o razón de tasa de incidencias (RTI), junto con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto nulo, pequeño, moderado y grande para cada desenlace crítico e importante. Para ser incluido en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría correspondiente. Cada umbral se definió en base a las características del desenlace a evaluar: si el desenlace es dicotómico, si es un desenlace numérico no reportado por pacientes y si es un desenlace numérico reportado por pacientes; además de la relevancia del desenlace a evaluar: si es un desenlace

crítico o un desenlace importante; y, por último, el nivel de la certeza de evidencia (muy baja, baja, moderada y alta). Cuando el nivel de certeza de evidencia es muy bajo, los desenlaces no son tomados en cuenta para la determinación de la magnitud debido a que los efectos son muy inciertos y se categoriza como magnitud no cuantificable.

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

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

Para verificar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 4 de agosto del 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de apalutamida más TDA en el tratamiento de personas mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI, del inglés *Cost of Illness*) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos **(Figura 1)**. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos

clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN u otra institución que solicite la ETS y se complementa con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo de enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.

- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN u otra institución que solicite la ETS con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, si no se contara con documentos oficiales disponibles se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si en caso no se tuvieran los costos disponibles de la IPRESS solicitante, se utilizarán los costos del INEN. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costeada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad

- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial Nº 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado. Asimismo,

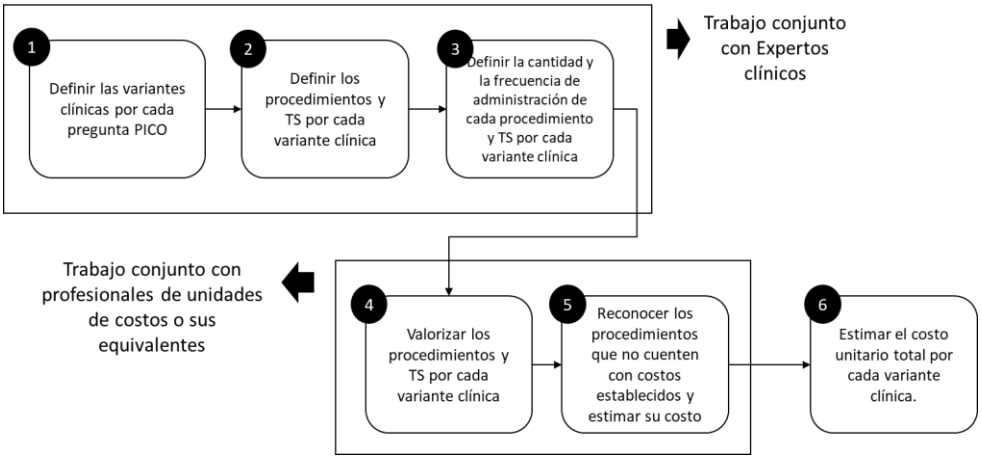
si un procedimiento de alta complejidad no se encuentra costeado, es posible que se pueda utilizar como proxy un procedimiento de la misma complejidad.

- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

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

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

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



Fuente: Elaboración propia

IV.4 Costo-efectividad

Para informar los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso de apalutamida más TDA como tratamiento de personas mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios a nivel local (Perú), se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por DIGEMID.

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

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de apalutamida más TDA para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 31 de agosto de 2024, se utilizaron términos relacionados a la intervención, población, costo-efectividad y filtros para estudios a nivel latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

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

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

Para la evaluación de la necesidad clínica de apalutamida más TDA como tratamiento de personas mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir

docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas (29,30). Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados en las guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (7), la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (10,11); así como GPCs latinoamericanas (12–14) con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de apalutamida más TDA, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 31 de agosto de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1e**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

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

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Para aquellos pacientes con cáncer de próstata metastásico, sensible a castración, *de novo* y de alto volumen, la guía de práctica clínica (GPC) de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) propone las siguientes opciones terapéuticas: terapia de deprivación androgénica (TDA) combinada con docetaxel y abiraterona o darolutamida; TDA más abiraterona; TDA más apalutamida; o TDA más enzalutamida (7).

Para el caso de pacientes con enfermedad metastásica *de novo*, la GPC de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomienda como primera línea de tratamiento a la TDA combinada con docetaxel, abiraterona y prednisona. Además, recomienda las siguientes opciones terapéuticas: TDA combinada con abiraterona y prednisona; TDA con apalutamida; TDA con enzalutamida como primera línea de tratamiento (10,11). Además, ESMO refiere que en varones con cáncer de próstata metastásico sensible a

castración, la TDA solo puede ser usado en pacientes que no pueden tolerar el tratamiento de intensificación con docetaxel y abiraterona.

En Latinoamérica, la GPC de Chile (12) recomienda que para los pacientes con cáncer de próstata metastásico sin tratamiento de deprivación androgénica previo y con alta carga de enfermedad (definido como tener cuatro o más lesiones metastásicas, siendo una de ellas extra axial o tener metástasis visceral) la opción terapéutica es brindar la TDA con docetaxel.

En el Perú, la GPC de INEN (13) hace referencia solo al volumen de carga (alto y bajo), según la cual, se presentan diferentes opciones de tratamiento, mas no se hace referencia a la presentación del cáncer de próstata metastásico. Para los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, la GPC recomienda: TDA ± abiraterona/prednisona, TDA ± antiandrógenos de última generación, TDA ± quimioterapia, TDA ± antiandrógenos de primera generación o TDA sola, como un punto de buena práctica clínica.

En la GPC de IETSI-EsSalud (14), se hace referencia a la clasificación del cáncer de próstata hormonosensible (sensible a castración), de acuerdo a la presentación (*de novo* o recurrente); y de acuerdo al volumen de enfermedad (alto volumen/bajo volumen). En el caso de IETSI-EsSalud, para los pacientes con enfermedad *de novo* y alto volumen, se recomienda la 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. Además, refiere solo la TDA puede ser administrada en pacientes que no puedan recibir ni docetaxel ni abiraterona.

Es importante mencionar que la opción terapéutica considerada en el comparador (leuprorelina) está disponible en la lista PNUME del año 2023 (31).

Considerando la información previa y teniendo en cuenta el comparador de la pregunta PICO, los representantes del grupo de trabajo emitieron un juicio final por mayoría simple como que “existe alternativa”. Cabe precisar que el representante de la IPRESS solicitante votó que no existe alternativa, señalando que, aunque hay una opción disponible en el PNUME, esta no es una alternativa suficiente para la población.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 783 artículos procedentes de las tres bases de datos y del registro de ensayos clínicos, de los cuales 257 fueron excluidos por ser duplicados y 52 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 52 artículos, 4 artículos no fueron recuperados. De los 48 restantes, se priorizó 3 artículos que corresponden al ECA de fase 3 TITAN, único ensayo clínico aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad de la apalutamida más TDA en comparación directa con TDA más placebo en la población de interés de la pregunta PICO (32–34). Los 45 artículos restantes fueron excluidos al corresponder a revisiones sistemáticas que incluyen tanto al ensayo clínico pivotal TITAN como a otros ensayos clínicos con una población más amplia y distinta de la pregunta PICO de interés. Además, se excluyeron otros documentos con análisis interinos y subanálisis del ensayo clínico pivotal TITAN. Para ver a detalle el flujo de selección de estudios y las razones de exclusión de estos, consultar el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

ECA FASE 3 TITAN:

Es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, multicéntrico (229 centros en 22 países), doble ciego, controlado con placebo cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de apalutamida con la TDA en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración.

El periodo de reclutamiento fue desde el 15 de diciembre de 2015 al 25 de julio de 2017. Durante este periodo, se incluyó un total de 1052 participantes, quienes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 al grupo de intervención de apalutamida con la TDA (n=525) y al grupo comparador de placebo con la TDA (n=527). La aleatorización fue estratificada por los siguientes subgrupos: puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (≤7 frente a >7), región (América del Norte y Unión Europea frente a otros países) y uso previo de docetaxel. La población del ensayo clínico corresponde a pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración. Los criterios de inclusión para participar en el ensayo clínico TITAN fueron:

- Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado por el investigador.
- Presencia de enfermedad metastásica documentada por una cantidad mayor o igual a una lesión ósea en la gammagrafía ósea con 99mTc (los participantes con una sola lesión ósea deben tener confirmación de metástasis ósea mediante tomografía computarizada o resonancia magnética).
- Estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) grado 0 o 1.
- Los participantes que recibieron tratamiento con docetaxel deben cumplir con los siguientes criterios:

  a) recibir un máximo de 6 ciclos de terapia con docetaxel para el cáncer de próstata metastásico sensible a castración

  b) recibir la última dosis de docetaxel en un tiempo menor o igual a 2 meses antes de la aleatorización

  c) mantener una respuesta al docetaxel de enfermedad estable o mejor, según la evaluación del investigador mediante las imágenes y el antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) (antes de la aleatorización).
- Haber recibido otro tratamiento previo permitido para cáncer de próstata metastásico sensible a castración:

  a) máximo un ciclo de radiación o intervención quirúrgica, la radioterapia para lesiones metastásicas debe completarse antes de la aleatorización.

  b) menor o igual a 6 meses de la TDA antes de la aleatorización;
- Haber recibido tratamientos previos permitidos para cáncer de próstata localizado (todos los tratamientos deben haberse completado mayor o igual a un año antes de la aleatorización):

  a) menor o igual a 3 años de uso de TDA en total;

  b) todas las demás formas de terapias previas, incluidas radioterapia, prostatectomía, disección de ganglios linfáticos y terapias sistémicas.

Los criterios de exclusión fueron: tener un hallazgo patológico compatible con carcinoma de células pequeñas, ductal o neuroendocrino de próstata; metástasis cerebrales, nódulos linfáticos como únicos sitios de metástasis, metástasis viscerales (es decir, hepáticas o pulmonares) como únicos sitios de metástasis, otra neoplasia maligna previa en un tiempo menor o igual a 5 años antes de la aleatorización con la excepción del carcinoma de piel de células escamosas o basocelulares o cáncer de vejiga superficial no invasivo, el tener tratamiento previo con otros antiandrógenos de nueva generación u

otros inhibidores de CYP17, inmunoterapia o agentes radiofarmacéuticos para el cáncer de próstata; y el tener antecedentes de convulsiones o medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

La mediana de edad en el grupo de apalutamida con la TDA fue de 69 años (45 a 94 años) y en el grupo placebo con la TDA fue de 68 años (43 a 90 años). En el grupo de apalutamida con la TDA, el 78.3% de los participantes tuvo un diagnóstico de cáncer de próstata metastásico *de novo* (M1), el 61.9% de los participantes tenía un volumen de enfermedad alto y 89% no había recibido docetaxel previamente. En el grupo de placebo con la TDA, el 83.7% de los participantes tuvo un diagnóstico de cáncer de próstata metastásico *de novo* (M1), el 63.6% de los participantes tenía un volumen de enfermedad alto y 89.6% no había recibido docetaxel previamente.

La intervención que se evaluó fue apalutamida con la TDA, la dosis de apalutamida fue de 240 mg (4 comprimidos de 60 mg) vía oral, una vez al día, con o sin alimentos. La TDA se definió como la castración médica (es decir, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina GnRH [GnRHa; agonista o antagonista]) o castración quirúrgica (orquiectomía bilateral). La elección de GnRHa quedó a criterio del investigador.

El comparador fue el placebo con la TDA. El placebo fue administrado mediante 4 comprimidos, vía oral, una vez al día, con o sin alimentos. La TDA se definió como castración médica (es decir, análogo de la hormona liberadora de gonadotropina GnRH [GnRHa; agonista o antagonista]) o castración quirúrgica (orquiectomía bilateral). La elección de GnRHa quedó a criterio del investigador. Las características principales del estudio se detallan en la **tabla 6**.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos.

ECA	**TITAN**	
Registro	NCT02489318	
Diseño / Fase	Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase 3	
Lugar / Periodo de enrolamiento	Multicéntrico (229 centros en 22 países) Desde 15 de diciembre de 2015 al 25 de julio de 2017.	
Participantes	**Grupo apalutamida con la TDA (n=525):** Mediana y rango de edad: 69 [45-94] **Volumen de enfermedad** • Alto: 61.9%	**Grupo TDA (n=527):** Mediana y rango de edad: 68 [43-90] **Volumen de enfermedad** • Alto: 63.6%

	• Bajo: 38.1% **Estadio al inicio del diagnóstico:** • M0: 16.2% • M1: 78.3% • MX: 5.5% **Uso previo de docetaxel:** 11%	• Bajo: 36.4% **Estadio al inicio del diagnóstico** • M0: 11.2% • M1: 83.7% • MX: 5.1% **Uso previo de docetaxel:** 10.4%
Intervención	Apalutamida: 240 mg (4 comprimidos de 60 mg). Se administra vía oral, una vez al día, con o sin alimentos. La terapia de privación de andrógenos se define como castración médica (es decir, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina GnRH [GnRHa; agonista o antagonista]) o castración quirúrgica (orquiectomía bilateral). La elección de GnRHa fue a criterio del investigador.	
Comparador	Placebo (4 comprimidos). Se administra vía oral, una vez al día, con o sin alimentos. La terapia de privación de andrógenos se define como la castración médica (es decir, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina GnRH [GnRHa; agonista o antagonista]) o la castración quirúrgica (orquiectomía bilateral). La elección de GnRHa fue a criterio del investigador.	
Desenlaces reportados (seguimiento)	• Sobrevida global (44 meses aproximadamente) • Calidad de vida (no se reporta diferencia de medias) • Eventos adversos serios (57 meses) • Eventos adversos de grado 3 o 4 (57 meses)	
Financiamiento	Janssen	

Abreviaturas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECOG: clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group.

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

El ensayo clínico TITAN es un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble-ciego. Para la presente ETS se tomó en cuenta los resultados finales del ensayo clínico (32–34).

Para el desenlace de sobrevida global, la certeza de la evidencia fue moderada. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo. Esto debido a que, se retiró el ciego a la mitad del ECA, tanto los participantes y el personal del estudio conocían la asignación del tratamiento (sesgo de realización). Además, esto permitió el cruce "*crossover*" de los participantes del grupo comparación al grupo de intervención (32).

Para el desenlace de calidad de vida, el estudio de Agarwal no reportó la diferencia de medias, por tanto, no se pudo reportar resultados para este desenlace (33).

Para el desenlace de eventos adversos serios, la certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo en los dominios de sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal) y sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de resultados) por apertura de ciego a la mitad del ECA. Además, se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia debido a la imprecisión (intervalo de confianza cruza dos umbrales) (32,34).

Para el desenlace de eventos adversos de grado 3 o 4, la certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo en los dominios de sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal) y sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de resultados) por apertura de ciego a la mitad del ECA. Además, se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia debido a la imprecisión (intervalo de confianza cruza dos umbrales) (32).

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4**.

D. Principales resultados

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico TITAN en la población con intención a tratar (ITT), n=1052 (grupo de intervención, n=525; grupo control, n=527). Estos resultados corresponden a los resultados finales. El equipo metodológico utilizó el software Stata v18 para realizar los cálculos de las medidas relativas y el GRADEpro para calcular la diferencia absoluta.

1. **Sobrevida global**:

   Para el reporte de este desenlace se tomó en cuenta el estudio de Chi et al. 2021 (32)., quienes reportaron que con una mediana de seguimiento de 44 meses, el 32.3% (n=170/525) de los pacientes tratados con apalutamida y TDA falleció, mientras que el 44.6% (n=235/527) de los pacientes tratados con placebo y apalutamida falleció; HR: 0.65 (IC95%: 0.53 a 0.79). Además, la diferencia del riesgo absoluto entre el grupo de apalutamida con la TDA y el grupo de placebo con la TDA fue de - 12.7% (IC95%: -17.7% a -7.3%). La mediana de sobrevida en el grupo de apalutamida con la TDA no

se alcanzó y la mediana de sobrevida en el grupo de placebo con la TDA fue de 52.2 meses.

La certeza de la evidencia para el desenlace de sobrevida global es moderada por lo que confiamos moderadamente en la estimación de la sobrevida global (lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado del estudio, pero es posible que sea sustancialmente diferente).

2. **Eventos adversos serios**:
   Para el reporte de este desenlace se consideró el estudio de Chi et al. 2021 (32) y los datos actualizados en la plataforma de *clinicaltrials.gov* al 29 de agosto del 2024 (34). A un tiempo de seguimiento de 57 meses, se reportó un total de 153 eventos adversos serios en el grupo de apalutamida con la TDA y 115 eventos adversos serios en el grupo de placebo con la TDA, RR: 1.34 (IC95%: 1.09 a 1.65). La diferencia del riesgo absoluto entre el grupo de apalutamida con la TDA y el grupo de placebo con la TDA fue de + 7.4% (IC95%: +2% a +14.2%).

   La certeza de la evidencia para el desenlace de eventos adversos serios es muy baja por lo que la evidencia es muy incierta (tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio).

3. **Calidad de vida**:
   El estudio de Agarwal et al. no reportó la diferencia de medias entre los grupos (33). Por este motivo, no se consideró evidencia para este desenlace.

4. **Eventos adversos de grado 3 o 4**:
   Para el reporte de este desenlace se tomó en cuenta el estudio de Chi et al. 2021 (32), quienes reportaron que, con una mediana de seguimiento de 57 meses, se produjo un total de 259 eventos adversos de grado 3 o 4 en el grupo de apalutamida con la TDA y 220 eventos en el grupo de placebo con la TDA; RR: 1.18 (IC 95%: 1.04 a 1.35). La diferencia del riesgo absoluto entre el grupo de apalutamida con la TDA y el grupo de placebo con la TDA fue de + 7.5% (IC 95%: +1.7% a +14.6%).

   La certeza de evidencia para el desenlace de eventos adversos grado 3 o 4 es muy baja por lo que la evidencia es muy incierta (tenemos muy poca confianza en la

estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio).

Tabla 7. Resumen de evidencia (SoF) de GRADE**.**

Población: Adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios.
Intervención: Apalutamida con terapia de deprivación androgénica (TDA)
Comparador: Terapia de deprivación androgénica (TDA).
Bibliografía por desenlace:

- ***Sobrevida global a aproximadamente 44 meses:*** ECA TITAN reportado por Chi et al. 2021
- ***Calidad de vida a 12 meses:*** ECA TITAN reportado por Agarwal et al. 2019. No reporta diferencia de medias.
- ***Eventos adversos serios a 30 días después de finalizado el tratamiento:*** ECA TITAN reportado en la plataforma del *Clinical Trials* NCT02489318
- ***Eventos adversos de grado 3 o 4:*** ECA TITÁN reportado en Chi et al. 2021

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios**	**Intervención: Apalutamida con la TDA** (n=525)	**Comparación: TDA** (n=527)	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia absoluta (IC 95%)**	**Certeza de la evidencia**	**Interpretación**
Sobrevida global *(mediana de seguimiento de 44 meses)*	CRÍTICO	1 ECA	Incidencia de mortalidad 170/525 (32.3%)	Incidencia de mortalidad 235/527 (44.6%)	HR: 0.65 (0.53 a 0.79)	- 12.7% (-17.7% a -7.3%) [127 menos por 1000 (de 177 menos a 73 menos)]	MODERADA [a] ⊕⊕⊕◯	Confiamos moderadamente en la estimación de la sobrevida global, lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado del estudio, pero es posible que sea sustancialmente diferente
Eventos adversos serios *(tiempo de seguimiento: 57 meses)*	CRÍTICO	1 ECA	Incidencia de EAS: 153/524 (29.2%)	Incidencia de EAS: 115/527 (21.8%)	RR: 1.34 (1.09 a 1.65)	+ 7.4% (+2% a +14.2%) [74 más por 1000 (de 20 más a 142 más)]	MUY BAJA [b,c] ⊕◯◯◯	La certeza de evidencia para el desenlace de eventos adversos serios es muy baja. Es decir, la evidencia es muy incierta, tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio.
Calidad de vida	Los autores no reportaron la diferencia de medias por cada grupo de tratamiento. Por lo tanto, no se pudo obtener una magnitud de efecto para este desenlace.							

Eventos adversos de grado 3 o 4 *(tiempo de seguimiento 57 meses)*	IMPORTANTE	1 ECA	Incidencia de EA de grado 3 o 4: 259/524 (49.4%)	Incidencia de EA de grado 3 o 4: 220/527 (41.7%)	RR: 1.18 (1.04 a 1.35)	+ 7.5% (+1.7% a +14.6%) [75 más por 1000 (de 17 más a 146 más)]	MUY BAJA [b,c] ⊕◯◯◯	La certeza de evidencia para el desenlace de eventos adversos de grado 3 o 4 es muy baja. Es decir, la evidencia es muy incierta, tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio.

Abreviaturas: ECA: ensayo clínico aleatorizado, EAS: eventos adversos serios, HR: Hazard ratio o razón de hazards, IC: Intervalo de confianza, RR: riesgo relativo, TDA: terapia de deprivación androgénica.

E**xplicaciones de la certeza de la evidencia:**

a) Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo debido al sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal) por apertura del ciego a mitad del ECA, lo que permitió el cruce “crossover” de los participantes del grupo comparación al grupo de intervención.

b) Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo debido al sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal) y sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de resultados) por apertura del ciego a mitad del ECA.

c) Se decide disminuir dos niveles de certeza de la evidencia debido a la imprecisión (intervalo de confianza cruza dos umbrales).

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los desenlaces críticos, la sobrevida global tuvo una certeza de la evidencia moderada, no se reportó evidencia para calidad de vida y el desenlace de eventos adversos serios tuvo una certeza de la evidencia muy baja. Según el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo" (22), si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. En este sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada "muy baja".

V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

No se identificaron estudios sobre las preferencias o el valor para los desenlaces por parte de la población de interés en la presente ETS-EMC. No se pudo contactar con ningún paciente, familiar o cuidador para conocer la importancia relativa que les otorgan a los desenlaces. Esto a pesar de los reiterativos intentos por establecer contacto por vía telefónica. Asimismo, se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes (ver **Tabla 4**).

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

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de apalutamida con la TDA en comparación con la TDA como tratamiento para adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios; se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el día 3 de setiembre del 2024 (en adelante reunión de deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Grupo de Trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPRESS) solicitantes (HNAL y HRDC), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio prestacional del Ministerio de Salud (DGAIN), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud

(IAFAS) EsSalud, quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

Teniendo en cuenta el estudio TITAN sobre la eficacia y seguridad de apalutamida + TDA, junto a los umbrales clínicos previamente definidos (ver **Anexo 1b**) y a la certeza de evidencia para cada desenlace se obtuvo las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 8**).

Tabla 8. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables del uso de apalutamida con la TDA comparado con la TDA.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	**Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia**	**Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos**
Sobrevida global – mortalidad (mediana de seguimiento de 44 meses) [CRÍTICO]	HR: 0.65 (0.53 a 0.79) Moderada ⊕⊕⊕◯	Certeza de evidencia **moderada** Magnitud de efecto **grande**.
Calidad de vida [CRÍTICO]	Los autores no reportaron resultados de diferencia de medias por grupo. Por lo tanto, no se logró obtener una magnitud de efecto para este desenlace.	
Eventos adversos serios (tiempo de seguimiento 57 meses) [CRÍTICO]	RR: 1.34 (1.09 a 1.65) Muy baja ⊕◯◯◯	Certeza de evidencia **muy baja**. Magnitud de efectos **no cuantificable**.
Eventos adversos de grado 3 a 4 (tiempo de seguimiento 57 meses) [IMPORTANTE]	RR: 1.18 (1.04 a 1.35) Muy baja ⊕◯◯◯	Certeza de evidencia **muy baja**. Magnitud de efectos **no cuantificable**.

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza, HR: hazard ratio o razón de hazards, RR: riesgo relativo, TDA: terapia de deprivación androgénica.

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

   De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, para la sobrevida global, se evidenció un beneficio grande con una certeza de la evidencia moderada. Con respecto a la calidad de vida, si bien se encontró el estudio de Agarwal et al. 2019, este estudio no reportó una diferencia de medias entre los grupos por lo que no se presentó evidencia para este desenlace.

Por lo tanto, en la valoración del criterio de efectos deseables (beneficios), los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de "grande".

2. **Magnitud de los efectos indeseables (daños):**
   De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, se evidenció un daño de magnitud no cuantificable. Esto debido a que, la certeza de la evidencia fue muy baja por lo que los efectos indeseables resultan muy inciertos.

   Por lo tanto, considerando esto, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que los efectos indeseables son desconocidos (opción "no lo sé").

3. **Balance entre los efectos deseables e indeseables.**
   Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como grandes, los efectos indeseables (daños) como desconocidos y la certeza global de la evidencia como muy baja, el grupo de trabajo decidió por mayoría que el balance de efectos entre los beneficios y daños "probablemente favorece a la intervención". Esto luego de dos rondas de votación.

   En la primera ronda de votación, los representantes de DIGEMID, DPCAN y IAFAS EsSalud votaron por "no lo sé" al considerar que la certeza de la evidencia global es muy baja. Los representantes de RON, DGAIN y FISSAL votaron por "probablemente favorece a la intervención" al considerar que la magnitud de los beneficios en sobrevida global es grande con una certeza de evidencia moderada y la magnitud de los daños (eventos adversos serios) es muy incierta por tener una certeza de evidencia muy baja. El representante de la IPRESS solicitantes votó por "favorece a la intervención".

   En la segunda ronda, todos los representantes reafirmaron su votación a excepción del representante de las IPRESS solicitantes quien cambió su voto a "probablemente favorece a la intervención", considerando que la magnitud de los beneficios es grande con una certeza de evidencia moderada y la magnitud de los daños es muy incierta.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

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

Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría simple la opción de "tecnología sanitaria no innovadora". Esto debido a que, no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico "evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (22). Por otro lado, cabe precisar que los representantes de DGAIN y de las IPRESS solicitantes votaron por la opción "tecnología sanitaria innovadora", considerando que hay una mejora significativa en el desenlace de sobrevida global con una certeza de la evidencia moderada.

V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades (22). Respecto a la búsqueda sistemática realizada, no se identificaron estudios realizados en Perú o en otro país de América Latina que evalúen el impacto del uso de apalutamida con la TDA en la equidad en salud en los pacientes adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico, y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios.

El grupo de trabajo decidió por mayoría de votos que la tecnología sanitaria evaluada "probablemente aumente la equidad", considerando que aumentaría el acceso de la tecnología sanitaria en el sector público y reduciría las diferencias de acceso entre las personas con esta condición en nuestro país. Los representantes de DIGEMID, DPCAN y ESSALUD emitieron su votación como "no lo sé" al no haber estudios que evalúen este criterio en la población de la pregunta PICO.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y de la reunión con expertos clínicos no se plantearon variantes clínicas (**Anexo 5 A)**. La estimación de costos

unitarios totales en el estudio de costo de enfermedad (COI) para el manejo de los pacientes adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios:

Tabla 9. Costos unitarios de las variantes para el manejo de pacientes adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios.

Variante clínica		Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Cáncer de próstata metastásico sensible a castración (TDA)	HNAL	3 587.20	1 476.84	**5 064.04**
Cáncer de próstata metastásico sensible a castración (Apalutamida + TDA)	HNAL	3 666.94	123 167.56	**126 834.50**

Los detalles de los costos unitarios se pueden revisar en el **anexo 5**.

La diferencia de costos de un año de tratamiento de un paciente adulto con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico sensible a castración *de novo*, de alto volumen entre apalutamida con la TDA versus la TDA es de S/. 121 770.46.

Tabla 10. Diferencia de costos entre apalutamida con la TDA comparado con la TDA**.**

Variante Clínica		TDA	Apalutamida con la TDA	Diferencia (S/)
Cáncer de próstata metastásico sensible a castración	HNAL	5 064.04	126 834.50	**121 770.46**

Para este criterio, se estableció un umbral para costos moderados tomando como referencia la normativa vigente sobre tecnología sanitaria oncológica de alto costo definida en 9 UIT (S/. 46 350) (35). En base a ello, se consideró como costos extensos a 18 UIT (S/. 92 700) (doble de los costos moderados) considerando la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC y del grupo de trabajo de GRADE (36). Considerando la información previamente descrita, los representantes del grupo de trabajo llegaron a un consenso unánime, concluyendo que el juicio final para este criterio es "costos extensos".

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática identificó un estudio regional sobre costo-efectividad del uso del apalutamida con la TDA (37). Sin embargo, luego de la evaluación a texto completo,

no se incluyó debido a que la evaluación económica se realizó considerando otro ensayo clínico (STAMPEDE), la cual tenía una población diferente de la presente ETS-EMC (incluye población no metastásica y no especifica el nivel de volumen metastásico) y las intervenciones a evaluar son distintas a las de la pregunta PICO (celecoxib, docetaxel, ácido zoledrónico, prednisolona, TDA, abiraterona, enzalutamida, metformina y estradiol transdermal) (38,39). Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró este criterio por unanimidad como "ningún estudio incluido".

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo se presenta en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Resumen de los juicios emitidos por el Grupo de Trabajo.

Criterios	Juicio						
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	**Favorece a la comparación**	**Probablemente favorece a la comparación**	**No favorece a la intervención ni a la comparación**	**Probablemente favorece a la intervención**	**Favorece a la intervención**	**Varía**	**Ningún estudio incluido**

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

"En adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico, y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios, **no se recomienda** el uso de apalutamida con la TDA en lugar de administrar solo la TDA".

Comentarios:

La recomendación final formulada por los representantes del grupo de trabajo fue por mayoría simple y concluyeron en no recomendar la intervención evaluada. Cabe precisar que solo la representante de la RON y el representante de las IPRESS solicitantes votaron por recomendar la intervención.

b. Justificación

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

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios, la magnitud de los beneficios fue grande y la magnitud de los daños es desconocida. Sin embargo, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es "probablemente favorece a la intervención", considerando la magnitud grande en el desenlace de sobrevida global; mientras que, la magnitud de los eventos adversos serios no se pudo cuantificar debido a una muy baja certeza de evidencia. Es necesario tener en cuenta los eventos adversos reportados en el ensayo clínico pivotal: fracturas,

		enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. Para la recomendación, se consideró que el juicio emitido para los efectos deseables fue "moderados". Sin embargo, existe incertidumbre sobre el perfil de seguridad de la TS, expresada en el juicio emitido para los efectos indeseables.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como muy baja.	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja de la tecnología sanitaria.		

VIII CONCLUSIONES

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) y del Hospital Regional Docente de Cajamarca (HRDC).

- El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en el mundo, afectando principalmente a adultos mayores de 65 años. En Perú, el estudio de carga mundial de enfermedad reportó en 2021 una prevalencia de 134.33 casos por cada 100 000 personas, una incidencia de 18.97 casos nuevos por cada 100 000 personas-año y 145.82 años de vida saludables perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas.

- Apalutamida o Erleada® es un fármaco cuyo mecanismo de acción es inhibir el receptor de andrógeno. Apalutamida tiene un registro sanitario vigente (N° EE07037) por parte de DIGEMID.

- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar apalutamida con la TDA en comparación con la TDA en pacientes adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios; bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.

- Los resultados sobre eficacia y seguridad de la apalutamida en combinación con la TDA en comparación con brindar solo TDA provinieron de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3, multicéntrico, con un total de 1052 participantes. Se reportó que la mortalidad fue menor en aquellos que recibieron apalutamida con la TDA a un tiempo de seguimiento de 44 meses, con una certeza de evidencia moderada. Los eventos adversos serios y eventos adversos de grado 3 o 4 se presentaron con mayor frecuencia en este grupo de pacientes. Sin embargo, la certeza de la evidencia fue muy baja para los resultados de seguridad; es decir, existe incertidumbre sobre su perfil de seguridad ya que el riesgo de estos eventos adversos podría ser sustancialmente diferente al reportado en el estudio, pudiendo ser incluso mayor.

- Los juicios expresados por los integrantes del Grupo de Trabajo no fueron unánimes para todos los criterios y, en resumen, fueron los siguientes: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: grandes; efectos indeseables: desconocidos; certeza global de la evidencia: muy baja; balance de los efectos: probablemente favorece a la intervención; nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: probablemente aumentada; recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: ningún estudio incluido.

- Finalmente, el grupo de trabajo calificó a los efectos deseables como moderados y a los efectos indeseables como inciertos con una certeza global de la evidencia muy baja. La recomendación final se resume de la siguiente manera: En adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, de novo M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios, no se recomienda el uso de

apalutamida con la TDA (**recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza de evidencia muy baja**).

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Elmer FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	Dirección del proceso de ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Búsqueda, selección, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía y brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Stefany FERNÁNDEZ ORTIZ	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Equipo de gestión	Soporte de gestión durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Julio GRADOS DOROTEO	Médico oncólogo, Representante de la IPRESS solicitante (HNAL), Grupo de Trabajo	Participación en ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, diálogo deliberativo del 03/09/2024, votó en representación de ambas IPRESS solicitantes, mediante acuerdo entre las partes.
Paola TAPIA URIOL	Médica oncólogo, Representante de la IPRESS solicitante (HRDC), Grupo de Trabajo	Participación en ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, diálogo deliberativo del 03/09/2024.
Karina ALIAGA LLERENA	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Participación en diálogo deliberativo del 03/09/2024.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 03/09/2024.
Kathy BOLÍVAR PALOMINO	Representante de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 03/09/2024.
Alida PALACIOS ENRÍQUEZ	Representante de la Dirección de Aseguramiento e Intercambio prestacional	Participación en el diálogo deliberativo del 03/09/2024.

	(DGAIN), Grupo de Trabajo	
Flor MIRABAL VERAMENDI	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud – FISSAL, Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 03/09/2024.
Maribel CASTRO REYES	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Social de Salud – IAFAS (EsSalud), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 03/09/2024.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XII REFERENCIAS

1. Dynamed. Prostate Cancer. Prostate Cancer [Internet]. 2024; Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/prostate-cancer

2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.

3. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden Disease [Internet]. 2021 [citado 7 de agosto de 2024]. Disponible en: http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare

4. CDC-MINSA. Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los Años de Vida Saludables Perdidos 2019 – 1ª. Edición [Internet]. 2023 [citado 27 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/CargaEnfermedad2019.pdf

5. American Cancer Society. Risk factors for Prostate Cancer [Internet]. 2023 [citado 15 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html

6. American Cancer Society. Prostate Cancer Signs and Symptoms [Internet]. 2023 [citado 16 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html

7. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) Prostate Cancer [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

8. 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.

9. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 20 de agosto de 2015;373(8):737-46.

10. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. septiembre de 2020;31(9):1119-34.

11. Fizazi K, Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. Ann Oncol. junio de 2023;34(6):557-63.

12. MINSAL-CHILE. Guía de Práctica Clínica Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más [Internet]. 2020. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/10/08.-RE_GPC-Ca-prostata_FINAL-2.pdf

13. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica para la Detección Temprana, Diagnóstico, Estadificación, Tratamiento, Rehabilitación y Seguimiento de Pacientes con Cáncer de Próstata [Internet]. 2021. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1892091/RJ-120-2021-J-INEN.pdf?v=1620933057

14. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Cáncer de Próstata Metastásico Hormonosensible [Internet]. 2023. Disponible en: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/06/GPC-Ca-de-prostata-metastasico-hormonosensible_V.-extensa-Anexos.pdf

15. Dror CM, Chi KN. Apalutamide for the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer. Future Oncol Lond Engl. diciembre de 2020;16(35):2905-16.

16. DIGEMID. FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO ERLEADA TM 60 mg Apalutamida [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07037_FT_V01.pdf

17. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: ERLEADA [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/210951s017lbl.pdf

18. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: ERLEADA [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_en.pdf

19. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 4 de julio de 2019;381(1):13-24.

20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):395-400.

21. Maeda H, Takeda K, Urushihara H, Kurokawa T. Searching for potential surrogate endpoints of overall survival in clinical trials for patients with prostate cancer. Cancer Rep Hoboken NJ. junio de 2021;4(3):e1334.

22. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo» [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo

23. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evid Actual En Práctica Ambulatoria [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 15 de abril de 2024];21(1). Disponible en: https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6834

24. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 de octubre de 2011;343:d5928.

25. Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2000 [citado 21 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

26. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401-6.

27. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol. marzo de 2020;119:126-35.

28. IQWiG. General Methods - Version 7.0. Gen Methods [Internet]. 2023; Disponible en: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf

29. MINSA. Resolución Ministerial N.° 945-2022-MINSA [Internet]. 2022 [citado 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3684926-945-2022-minsa

30. MINSA. Resolución Ministerial N.° 633-2023-MINSA [Internet]. 2023 [citado 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa

31. MINSA. Resolución Ministerial N.° 633-2023-MINSA: Aprobar el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud, que como Anexo forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial y que se publica en la

sede digital del Ministerio de Salud [Internet]. 2023 [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa

32. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de julio de 2021;39(20):2294-303.

33. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Gomes AJP de S, Chung BH, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 1 de noviembre de 2019;20(11):1518-30.

34. National Library of Medicine. A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC (TITAN) [Internet]. 2024. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02489318

35. MINSA. Establecen en 9 UIT el umbral para los productos farmacéuticos oncológicos de alto costo - RESOLUCION MINISTERIAL - N° 964-2022/MINSA - SALUD [Internet]. 2022 [citado 24 de abril de 2024]. Disponible en: http://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/2129941-1

36. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. Blood Adv. 26 de agosto de 2022;6(17):4915-23.

37. CONITEC. Relatório Preliminar - abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm). — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. 2024 [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-abiraterona-apalutamida-darolutamida-e-enzalutamida-para-o-tratamento-de-individuos-com-cancer-de-prostata-sensivel-a-castracao-e-metastatico-cpscm/view

38. National Library of Medicine. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) [Internet]. 2023. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00268476

39. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Anderson J, et al. Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a multi-arm, multistage randomized controlled trial. BJU Int. febrero de 2009;103(4):464-9.

40. El-Taji O, Taktak S, Jones C, Brown M, Clarke N, Sachdeva A. Cardiovascular Events and Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Oncol. 1 de julio de 2024;10(7):874-84.

41. Zhou S, Alerasool P, Kishi N, Joshi H, Sahni G, Tsao CK. Cardiovascular Toxicity Associated With Androgen Receptor Axis-Targeted Agents in Patients With Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Genitourin Cancer. junio de 2024;22(3):102066.

42. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de abril de 2021;39(11):1274-305.

43. Afferi L, Longoni M, Moschini M, Gandaglia G, Morgans AK, Cathomas R, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen receptor signaling inhibitors: the role of combination treatment therapy. Prostate Cancer Prostatic Dis. junio de 2024;27(2):173-82.

44. Wang SS, Bian XJ, Wu JL, Wang BH, Zhang S, Ye DW. Network meta-analysis of combination strategies in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Asian J Androl. 1 de julio de 2024;26(4):402-8.

45. Lee YS, Kim SH, Tae JH, Chang IH, Kim TH, Myung SC, et al. Oral chemotherapeutic agents in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Prostate Int. septiembre de 2023;11(3):159-66.

46. Merseburger AS, Agarwal N, Bhaumik A, Lefresne F, Karsh LI, Pereira de Santana Gomes AJ, et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. noviembre de 2023;193:113290.

47. Zhou Z, Liu S, Mei J, Liu T, Liu F, Zhang G. Systemic therapies for high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. Acta Oncol Stockh Swed. septiembre de 2023;62(9):1083-90.

48. Chung BH, Huang J, Uemura H, Choi YD, Ye ZQ, Suzuki H, et al. Apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer: final analysis of the Asian subpopulation in the TITAN trial. Asian J Androl. 1 de noviembre de 2023;25(6):653-61.

49. Mutlu H, Bozcuk H. The optimal upfront therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. J Cancer Res Ther. 2023;19(2):394-402.

50. Jian T, Zhan Y, Yu Y, Yu K, Hu R, Wang J, et al. Combination therapy for high-volume versus low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 2023;14:1148021.

51. Chen X, Wang Q, Pan Y, Wang S, Li Y, Zhang H, et al. Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. Front Endocrinol. 2023;14:1134719.

52. Riaz IB, Naqvi SAA, He H, Asghar N, Siddiqi R, Liu H, et al. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 1 de mayo de 2023;9(5):635-45.

53. 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. 2020;10:519388.

54. Cao B, Kim M, Reizine NM, Moreira DM. Adverse Events and Androgen Receptor Signaling Inhibitors in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review and Multivariate Network Meta-analysis. Eur Urol Oncol. junio de 2023;6(3):237-50.

55. Saad M, Umbas R, Chiong E, Kanesvaran R. Efficacy and safety of therapies for advanced prostate cancer in Asia: Evidence from a systematic literature review. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:17588359221131525.

56. Kumar J, Alam MU, Jazayeri SB, Tanneru K, Bazargani S, Shastri C, et al. Combination therapy in metastatic castration sensitive prostate cancer: A Systematic review and network meta-analysis. Indian J Urol IJU J Urol Soc India. 2022;38(3):220-6.

57. Fallara G, Robesti D, Nocera L, Raggi D, Marandino L, Belladelli F, et al. Chemotherapy and advanced androgen blockage, alone or combined, for metastatic hormone-sensitive prostate cancer a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. noviembre de 2022;110:102441.

58. 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. diciembre de 2022;5(6):605-16.

59. T'jollyn H, Ackaert O, Chien C, Lopez-Gitlitz A, McCarthy S, Ruixo CP, et al. Efficacy and safety exposure-response relationships of apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: results from the phase 3 TITAN study. Cancer Chemother Pharmacol. mayo de 2022;89(5):629-41.

60. Chung BH, Huang J, Ye ZQ, He DL, Uemura H, Arai G, et al. Apalutamide for patients with metastatic castrationsensitive prostate cancer in East Asia: a subgroup analysis of the TITAN trial. Asian J Androl. 2022;24(2):161-6.

61. 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. abril de 2022;129(4):423-33.

62. Wenzel M, Würnschimmel C, Nocera L, Ruvolo CC, Tian Z, Shariat SF, et al. Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Focus. 1 de marzo de 2022;8(2):399-408.

63. Wang L, Paller CJ, Hong H, Felice AD, Alexander GC, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. marzo de 2021;7(3):412.

64. M F, G L, F C, P D, A V, E LC, et al. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. enero de 2021 [citado 17 de septiembre de 2024];157. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33316417/

65. H U, G A, H U, H S, K I, K N, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer in the Japanese population: A subgroup analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 TITAN study. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc [Internet]. marzo de 2021 [citado 17 de septiembre de 2024];28(3). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33295007/

66. Y W, H G, J W, J T, H W, C L, 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]. 20 de octubre de 2020 [citado 17 de septiembre de 2024];10. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33194648/

67. L W, Cj P, H H, A DF, Gc A, O B. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol [Internet]. 3 de enero de 2021 [citado 17 de septiembre de 2024];7(3). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443584/

68. Drago JZ, Gönen M, Thanarajasingam G, Sacks CA, Morris MJ, Kantoff PW, et al. Inferences About Drug Safety in Phase III Trials in Oncology: Examples From Advanced Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst. 4 de mayo de 2021;113(5):553-61.

69. Rozet F, Hennequin C, Beuzeboc P, Mathieu R, Mongiat-Artus P, Beauval JB, et al. [French CCAFU guidelines on prostate cancer: hormone-sensitive metastatic prostate cancer-update 2020]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. 2020;30(8-9):430-8.

70. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. marzo de 2020;77(3):365-72.

71. Uemura H, Arai G, Uemura H, Suzuki H, Aoyama J, Hatayama T, et al. Safety and efficacy of apalutamide in Japanese patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: Final report for the Japanese subpopulation analysis of the randomized, placebo-controlled, phase III TITAN study. Int J Urol. junio de 2022;29(6):533-40.

72. Chi. TITAN: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of apalutamide (ARN-509) plus androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) | Cochrane Library [Internet]. 2016 [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02094391/full

73. Juarez. Latin American patient subgroup analysis of the phase 3 TITAN study: apalutamide plus ADT in metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) | Cochrane Library [Internet]. 2021 [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02324608/full

74. Agarwal. Patient-reported outcomes (PROs) from TITAN: a phase III, randomized, double-blind study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) added to androgen deprivation therapy (ADT) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) | Cochrane Library [Internet]. 2019 [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02077480/full

75. Bjartell. Relationships of sites and burden of metastases with long-term outcomes and molecular subtypes in titan | Cochrane Library [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02338031/full

76. Chung. Apalutamide (APA) efficacy and safety in Asian patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) | Cochrane Library [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02322518/full

77. Chi. Final analysis results from TITAN: a phase 3 study of apalutamide (APA) vs placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving adrogen deprivation therapy (ADT) | Cochrane Library [Internet]. 2021 [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02358937/full

78. Chowdhury. Apalutamide (apa) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mcspc): outcomes in high-volume (hv) and low-volume (lv) disease from the titan final analysis (fa) | Cochrane Library [Internet]. 2021 [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02372293/full

79. Merseburger. TITAN, a phase 3 study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT) | Cochrane Library [Internet]. 2019 [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02517521/full

80. Chi. First results from TITAN: a phase III double-blind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT) | Cochrane Library [Internet]. 2019 [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01985258/full

81. Ozguroglu. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in TITAN: outcomes in patients (pts) with low- and high-risk disease | Cochrane Library [Internet]. 2020 [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02100363/full

82. Agarwal N. Estimating median overall survival of apalutamide compared to placebo in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) populations: statistical extrapolations of the TITAN study | Cochrane Library [Internet]. 2024 [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02668545/full

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 16/08/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 16/08/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	"Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] OR "prostatic neoplasm*"[Text Word] OR "prostate neoplasm*"[Text Word] OR "prostate cancer*"[Text Word] OR "Cancer of Prostate"[Text Word] OR "prostatic cancer*"[Text Word] OR "prostate tumor"[Text Word] OR "neoplasm of the prostate"[Text Word] OR "neoplastic prostate*"[Text Word] OR "neoplastic prostatic"[Text Word] OR "prostate neoplasia"[Text Word] OR "prostate neoplasm"[Text Word] OR "prostate tumorigenesis"[Text Word] OR "prostate tumour"[Text Word] OR "prostatic neoplasia"[Text Word] OR "prostatic tumor"[Text Word] OR "prostatic tumour"[Text Word] OR "prostatic tumorigenesis"[Text Word] OR "tumor of the prostate"[Text Word] OR "tumour of the prostate"[Text Word]	197 976
Intervención	2	"apalutamide"[Supplementary Concept] OR "apalutamide"[Text Word] OR "Erleada"[Text Word] OR "ARN-509"[Text Word] OR "ARN-509"[Text Word] OR "arn509"[Text Word] OR "erlyand"[Text Word]	606
Filtro para revisiones sistemáticas y meta-análisis	3	("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*"[Title/Abstract] OR "metaanaly*"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "systematic overview*"[Title/Abstract] OR "Review Literature as Topic"[MeSH Terms] OR ("cochrane"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "psychlit"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR "psychinfo"[Title/Abstract] OR "psycinfo"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "cinhal"[Title/Abstract] OR "science citation index"[Title/Abstract] OR "bids"[Title/Abstract] OR "cancerlit"[Title/Abstract]) OR ("reference list*"[Title/Abstract] OR "bibliograph*"[Title/Abstract] OR "hand search*"[Title/Abstract] OR "relevant journals"[Title/Abstract] OR "manual search*"[Title/Abstract]) OR (("selection criteria"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract]) AND "Review"[Publication Type])) NOT ("Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR ("Animals"[MeSH Terms] NOT	609 620

		("Animals"[MeSH Terms] AND "Humans"[MeSH Terms]))	
Filtro para ensayos clínicos controlados	4	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1 506 833
	5	#3 OR #4	1 975 083
Final	6	#1 AND #2 AND #5	225

Base de datos: Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).			
Plataforma: The Cochrane Library			
Fecha de búsqueda: 16/08/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 16/08/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	8 885
	2	Prostatic Neoplasm* OR Prostate Neoplasm* OR Prostate Cancer* OR "Cancer of Prostate" OR Prostatic Cancer* OR prostate tumor OR "neoplasm of the prostate" OR neoplastic prostate* OR neoplastic prostatic OR prostate neoplasia OR prostate neoplasm OR prostate tumorigenesis OR prostate tumour OR prostatic neoplasia OR prostatic tumor OR prostatic tumour OR prostatic tumorigenesis OR "tumor of the prostate" OR "tumour of the prostate"	20 612
	3	#1 OR #2	20 612
Intervención	4	apalutamide OR Erleada OR "ARN-509" OR "arn 509" OR "arn509" OR erlyand	323
Final	57	#3 AND #4 CDSR: CENTRAL:	311 2 309

Base de datos: LILACS			
Plataforma: Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)			
Fecha de búsqueda: 16/08/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 16/08/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	Prostatic Neoplasm OR Prostate Neoplasm OR Prostate Cancer OR "Cancer of Prostate" OR Prostatic Cancer OR prostate tumor OR "neoplasm of the prostate" OR neoplastic prostate OR neoplastic prostatic OR prostate neoplasia OR prostate neoplasm OR prostate tumorigenesis OR prostate tumour OR prostatic neoplasia OR prostatic tumor OR prostatic tumour OR prostatic tumorigenesis OR "tumor of the prostate" OR "tumour of the prostate"	203 172

Intervención	2	apalutamide OR Erleada OR "ARN-509" OR "arn 509" OR "arn509" OR erlyand	624
	3	#1 AND #2	430
Final	4	(type_of_study:("clinical_trials" OR "systematic_reviews"))	171

Base de datos: ClinicalTrials			
Plataforma: ClinicalTrials.gov			
Fecha de búsqueda: 15/08/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 15/08/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	Prostate Cancer Metastatic	1 900
Intervención	2	Apalutamide	140
Final	3	#1 AND #2	76

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

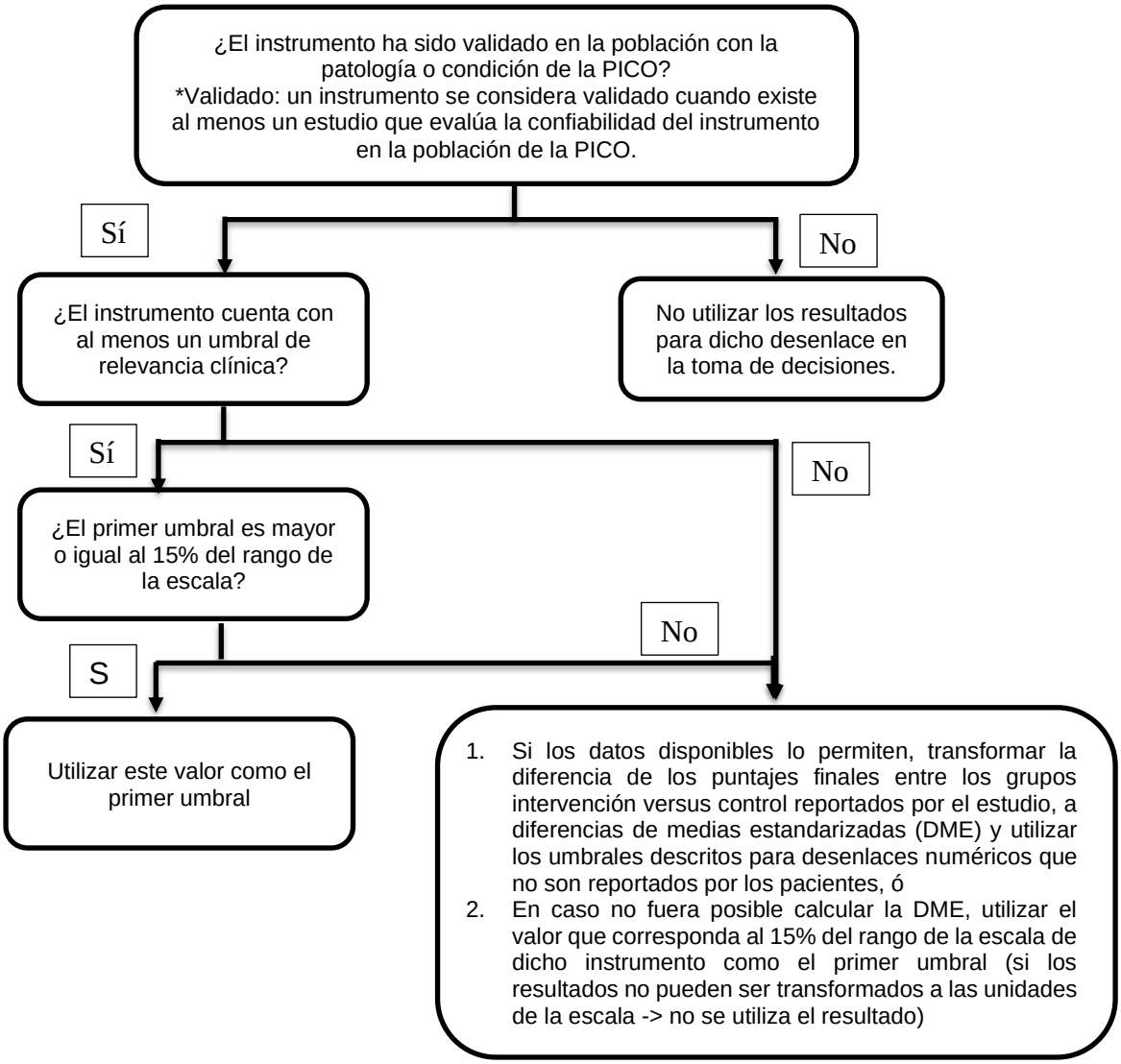
Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos:

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

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por pacientes:

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

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos reportados por pacientes:



Una vez obtenido el primer umbral, los siguientes umbrales se calcularán utilizando los múltiplos basados en la d de Cohen de la siguiente manera:

- Umbral que diferencia un efecto de magnitud pequeña de una moderada (U2) = valor del primer umbral (U1) x 2.5.
- Umbral que diferencia un efecto de magnitud moderada de una grande (U3) = valor del primer umbral (U1) x 4.

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 4 de agosto de 2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 4/08/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	"Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] OR "prostatic neoplasm*"[Text Word] OR "prostate neoplasm*"[Text Word] OR "prostate cancer*"[Text Word] OR "Cancer of Prostate"[Text Word] OR "prostatic cancer*"[Text Word] OR "prostate tumor"[Text Word] OR "neoplasm of the prostate"[Text Word] OR "neoplastic prostate*"[Text Word] OR "neoplastic prostatic"[Text Word] OR "prostate neoplasia"[Text Word] OR "prostate neoplasm"[Text Word] OR "prostate tumorigenesis"[Text Word] OR "prostate tumour"[Text Word] OR "prostatic neoplasia"[Text Word] OR "prostatic tumor"[Text Word] OR "prostatic tumour"[Text Word] OR "prostatic tumorigenesis"[Text Word] OR "tumor of the prostate"[Text Word] OR "tumour of the prostate"[Text Word]	198 008
Preferencias, valores	2	((((((((((((((((((((((((((((((((((("Attitude to Health"[MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR])) OR ("Patient Preference"[MAJR])) OR (preference*[tiab])) OR (choice[Title])) OR (choices[Title])) OR (value*[Title])) OR (health state values[tiab])) OR (valuation*[ti])) OR (expectation*[tiab])) OR (attitude*[tiab])) OR (acceptab*[tiab])) OR (knowledge[tiab])) OR (point of view[tiab])) OR (user participation[tiab])) OR (users participation[tiab])) OR (users' participation[tiab])) OR (user's participation[tiab])) OR (patient participation[tiab])) OR (patients participation[tiab])) OR (patients' participation[tiab])) OR (patient's participation[tiab])) OR (patient perspective*[tiab])) OR (patients perspective*[tiab])) OR (patients' perspective*[tiab])) OR (patient's perspective*[tiab])) OR (patient perce*[tiab])) OR (patients perce*[tiab])) OR (patients' perce*[tiab])) OR (patient's perce*[tiab])) OR (health perception*[tiab])) OR (user view*[tiab])) OR (users view*[tiab])) OR (users' view*[tiab])) OR (user's view*[tiab])) OR (patient view*[tiab])) OR (patients view*[tiab])) OR (patients' view*[tiab])) OR (patient's view*[tiab])) OR ((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*"[Title/Abstract] OR "decisions mak*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR (("discrete choice*"[Title/Abstract] OR "decision board*"[Title/Abstract] OR "decision analy*"[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool*"[Title/Abstract] OR "decision aid*"[Title/Abstract]	2 305 846

		OR "discrete choice*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract]))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*"[Title]) OR "gamble*"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "utility value*"[Title/Abstract] OR "utility score*"[Title/Abstract] OR "utility estimate*"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])	
Revisión sistemática	3	(("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	609 595
Final	4	#1 AND #2 AND #3	946

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 31/08/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 31/08/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	"Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] OR "prostatic neoplasm*"[Text Word] OR "prostate neoplasm*"[Text Word] OR "prostate cancer*"[Text Word] OR "Cancer of Prostate"[Text Word] OR "prostatic cancer*"[Text Word] OR "prostate tumor"[Text Word] OR "neoplasm of the prostate"[Text Word] OR "neoplastic prostate*"[Text Word] OR "neoplastic prostatic"[Text Word] OR "prostate neoplasia"[Text Word] OR "prostate neoplasm"[Text Word] OR "prostate tumorigenesis"[Text Word] OR "prostate tumour"[Text Word] OR "prostatic neoplasia"[Text Word] OR "prostatic tumor"[Text Word] OR "prostatic tumour"[Text Word] OR "prostatic tumorigenesis"[Text Word] OR "tumor of the prostate"[Text Word] OR "tumour of the prostate"[Text Word]	198 370
Intervención	2	"apalutamide"[Supplementary Concept] OR "apalutamide"[Text Word] OR "Erleada"[Text Word] OR "ARN-509"[Text Word] OR "ARN-509"[Text Word] OR "arn509"[Text Word] OR "erlyand"[Text Word]	611
Estudios Económicos	3	"economics"[MeSH Major Topic:noexp] OR "costs and cost analysis"[MeSH Major Topic] OR ("economic"[Title/Abstract] AND "model*"[Title/Abstract]) OR "cost minimi*"[Title/Abstract] OR "cost utilit*"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "economic evaluation*"[Title/Abstract] OR "economic review*"[Title/Abstract] OR "cost outcome"[Title/Abstract] OR "cost analys*"[Title/Abstract] OR "economic analys*"[Title/Abstract] OR ("budget*"[Title/Abstract] AND "impact analys*"[Title/Abstract]) OR "cost effective*"[Title] OR "pharmacoeconomic*"[Title] OR "pharmaco economic*"[Title] OR "cost-benefit"[Title] OR "costs"[Title] OR "cost effective*"[Other Term] OR "pharmacoeconomic*"[Other Term] OR "pharmaco economic*"[Other Term] OR "cost-benefit"[Other Term] OR "costs"[Other Term] OR "life year"[Title/Abstract] OR "life years"[Title/Abstract] OR "qaly*"[Title/Abstract] OR "cost benefit analys*"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness analys*"[Title/Abstract] OR (("cost"[Title] OR "economic*"[Title] OR "cost"[Other Term] OR "economic*"[Other Term]) AND ("costs"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "markov"[Title/Abstract]))	276 710
Latinoamérica	4	"aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields] OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields])	1 199 704

		OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR "Brasil"[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "st lucia"[All Fields] OR "st kitts and nevis"[All Fields] OR "sint maarten dutch part"[All Fields] OR "st vincent and the grenadines"[All Fields] OR "st martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "virgin islands u s"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND "RB"[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[MeSH Terms] OR "Latin America"[MeSH Terms] OR "Central America"[MeSH Terms] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	2

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

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

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home	"apalutamida"	0

*No se identificó ninguna evaluación económica o evaluación de tecnología sanitaria que haya realizado una evaluación económica en su desarrollo que respondiera específicamente a la pregunta PICO de interés.

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

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 31/08/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 31/08/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	"Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] OR "prostatic neoplasm*"[Text Word] OR "prostate neoplasm*"[Text Word] OR "prostate cancer*"[Text Word] OR "Cancer of Prostate"[Text Word] OR "prostatic cancer*"[Text Word] OR "prostate tumor"[Text Word] OR "neoplasm of the prostate"[Text Word] OR "neoplastic prostate*"[Text Word] OR "neoplastic prostatic"[Text Word] OR "prostate neoplasia"[Text Word] OR "prostate neoplasm"[Text Word] OR "prostate tumorigenesis"[Text Word] OR "prostate tumour"[Text Word] OR "prostatic neoplasia"[Text Word] OR "prostatic tumor"[Text Word] OR "prostatic tumour"[Text Word] OR "prostatic tumorigenesis"[Text Word] OR "tumor of the prostate"[Text Word] OR "tumour of the prostate"[Text Word]	198 370
Intervención	2	"apalutamide"[Supplementary Concept] OR "apalutamide"[Text Word] OR "Erleada"[Text Word] OR "ARN-509"[Text Word] OR "ARN-509"[Text Word] OR "arn509"[Text Word] OR "erlyand"[Text Word]	611
Equidad	3	"Residence Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Environment design"[MeSH Terms:noexp] OR "Marital status"[MeSH Terms] OR ("neighborhood*"[Title/Abstract] OR "neighbourhood*"[Title/Abstract]) OR "residential environment*"[Title/Abstract] OR "rural*"[Title/Abstract] OR "innercity"[Title/Abstract] OR "housing instability"[Title/Abstract] OR "housing insecurity"[Title/Abstract] OR "housing	20

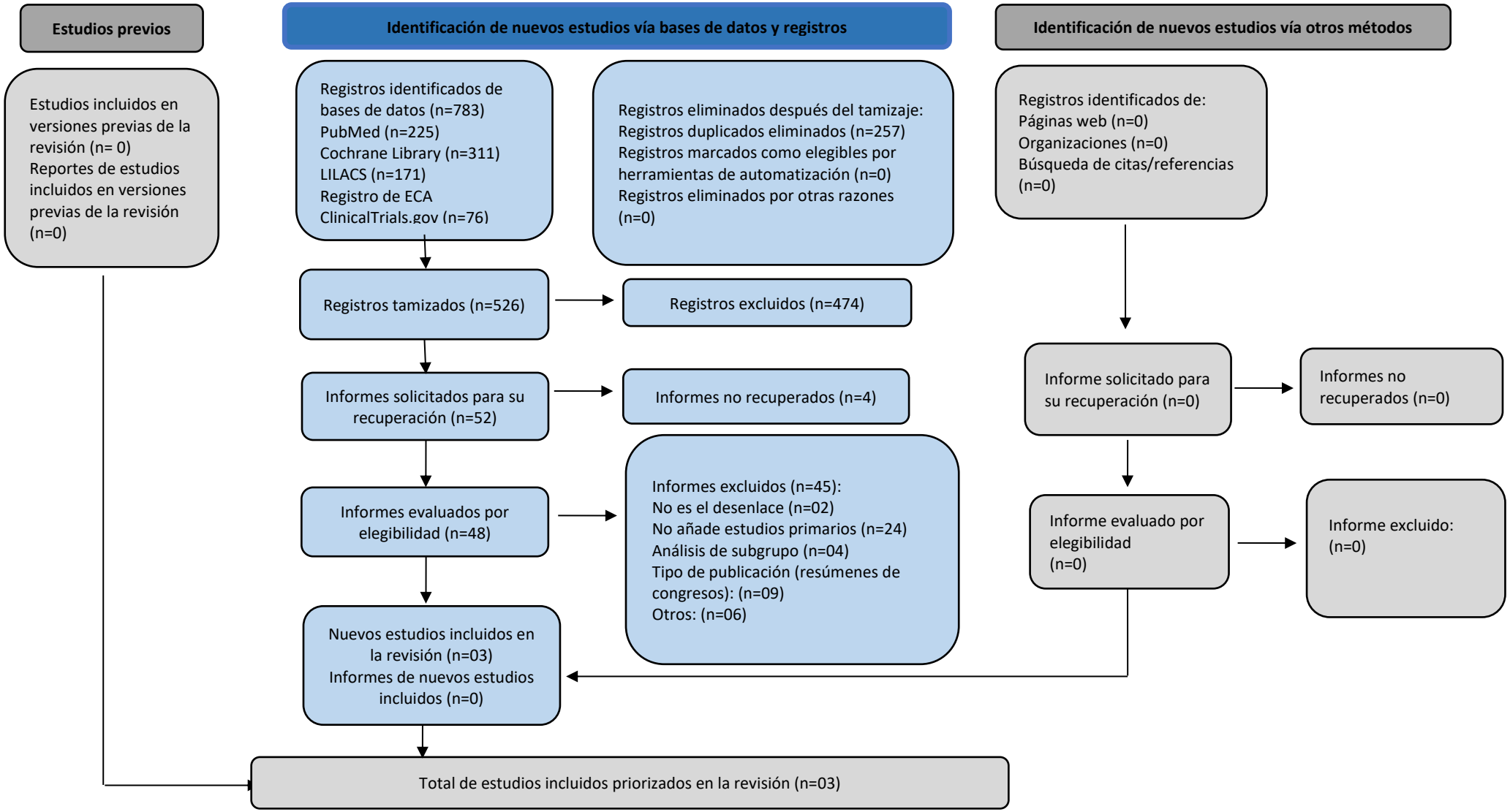
		strain"[Title/Abstract] OR "housing security"[Title/Abstract] OR ("mortgage problem"[Title/Abstract:~3] OR "mortgage problems"[Title/Abstract:~3]) OR "foreclosure"[Title/Abstract] OR "eviction*"[Title/Abstract] OR "housing loss"[Title/Abstract] OR "home ownership"[Title/Abstract] OR ("repossess*"[Title/Abstract]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

		English"[Title/Abstract]) OR "language other than"[Title/Abstract] OR "latino*"[Title/Abstract] OR "latina*"[Title/Abstract] OR "hispanic*"[Title/Abstract] OR "whites"[Title/Abstract] OR "caucasian*"[Title/Abstract] OR ("non-white"[Title/Abstract] OR "non-white"[Title/Abstract]) OR "aboriginal"[Title/Abstract] OR "first nation*"[Title/Abstract] OR "indigenous"[Title/Abstract] OR "english as a second language"[Title/Abstract] OR "foreign language"[Title/Abstract] OR "South American People"[MeSH Terms] OR "Caribbean People"[MeSH Terms] OR "Central American People"[MeSH Terms]) OR ("Occupations"[MeSH Terms:noexp] OR "Unemployment"[MeSH Terms:noexp] OR "Occupations"[Title/Abstract] OR "Unemployment"[Title/Abstract]) OR ("Gender Identity"[MeSH Terms] OR "Women's Health"[MeSH Terms:noexp] OR "gender differences"[Title/Abstract] OR ("sex disparit*"[Title/Abstract] OR "sex difference*"[Title/Abstract]) OR "Gender Identity"[Title/Abstract] OR "sex role"[Title/Abstract] OR ("woman role*"[Title/Abstract] OR "women role*"[Title/Abstract]) OR ("man role*"[Title/Abstract] OR "men role*"[Title/Abstract]) OR "gender role*"[Title/Abstract] OR "servicewomen"[Title/Abstract] OR "Sex factors"[MeSH Terms:noexp]) OR ("Educational status"[MeSH Terms] OR "Education"[MeSH Terms:noexp] OR "Schooling"[Title/Abstract] OR "Educational status"[Title/Abstract] OR ("education level"[Title/Abstract:~2] OR "educational level"[Title/Abstract:~2] OR "education levels"[Title/Abstract:~2] OR "educational levels"[Title/Abstract:~2]) OR ("higher educated"[Title/Abstract:~0] OR "better educated"[Title/Abstract:~0] OR "worse educated"[Title/Abstract:~0] OR "less educated"[Title/Abstract:~0]) OR ("higher level of education"[Title/Abstract:~0] OR "better level of education"[Title/Abstract:~0] OR "worse level of education"[Title/Abstract:~0] OR "less level of education"[Title/Abstract:~0])) OR ("Religion"[MeSH Terms:noexp] OR "religi*"[Title/Abstract]) OR ("Social determinants of Health"[MeSH Terms:noexp] OR "Psychosocial Deprivation"[MeSH Terms:noexp]	

		OR "Sociological Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Working Poor"[MeSH Terms:noexp] OR "hierarchy, social"[MeSH Terms:noexp] OR "disparit*"[Title/Abstract] OR "inequalit*"[Title/Abstract] OR "inequit*"[Title/Abstract] OR "equity"[Title/Abstract] OR "deprivation"[Title/Abstract] OR "gini"[Title/Abstract] OR "concentration index"[Title/Abstract] OR "Socioeconomic Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Welfare"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Class"[MeSH Terms] OR "Poverty"[MeSH Terms] OR "Income"[MeSH Terms:noexp] OR "social class*"[Title/Abstract] OR "social determinants"[Title/Abstract] OR "social status"[Title/Abstract] OR "social position"[Title/Abstract] OR "social background"[Title/Abstract] OR "social circumstance*"[Title/Abstract] OR "socio-economic"[Title/Abstract] OR "socioeconomic"[Title/Abstract] OR "sociodemographic"[Title/Abstract] OR "socio-demographic"[Title/Abstract] OR "SES"[Title/Abstract] OR "disadvantaged"[Title/Abstract] OR "impoverished"[Title/Abstract] OR "Poverty"[Title/Abstract] OR "economic level"[Title/Abstract] OR "assets index"[Title/Abstract] OR "income*"[Title/Abstract]) OR ("Social Stigma"[MeSH Terms:noexp] OR "social capital"[MeSH Terms:noexp] OR "social control, informal"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Support"[MeSH Terms] OR "Social Environment"[MeSH Terms] OR "Trust"[MeSH Terms:noexp] OR "Social conditions"[MeSH Terms:noexp] OR "Social isolation"[MeSH Terms:noexp] OR "Social marginalization"[MeSH Terms:noexp] OR "Anomie"[MeSH Terms:noexp] OR "social participation"[MeSH Terms:noexp] OR "social exclusion"[Title/Abstract] OR ("social capital"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesive"[Title/Abstract:~0] OR "social organization"[Title/Abstract:~0] OR "social organism"[Title/Abstract:~0] OR "social organizational"[Title/Abstract:~0] OR "social organized"[Title/Abstract:~0] OR "social organisation"[Title/Abstract:~0] OR "social organisational"[Title/Abstract:~0] OR "social organised"[Title/Abstract:~0]) OR ((("community	

		cohesion"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesiveness"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesive"[Title/Abstract:~3] OR "community participation"[Title/Abstract:~3] OR "community participative"[Title/Abstract:~3]) AND "community participant"[Title/Abstract:~3]) OR "community participants"[Title/Abstract:~3] OR "community participate"[Title/Abstract:~3] OR "community participatory"[Title/Abstract:~3]) OR ("neighborhood cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesive"[Title/Abstract:~0]) OR "social relationships"[Title/Abstract] OR "social network*"[Title/Abstract] OR "collective efficacy"[Title/Abstract] OR "civil society"[Title/Abstract] OR "informal social control"[Title/Abstract] OR ("neighborhood disorder"[Title/Abstract] OR "neighbourhood disorder"[Title/Abstract]) OR ("social disorganization"[Title/Abstract] OR "social disorganisation"[Title/Abstract]) OR "Anomie"[Title/Abstract] OR "Social Support"[Title/Abstract] OR "social participation"[Title/Abstract] OR "Trust"[Title/Abstract] OR "emotional support"[Title/Abstract] OR "psychosocial support"[Title/Abstract] OR "community capital"[Title/Abstract] OR "social influence"[Title/Abstract] OR ("social context*"[Title/Abstract] OR "social context*"[Title/Abstract])) OR ("Health Status Disparities"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Services Accessibility"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Equity"[MeSH Terms:noexp] OR ("healthcare disparit*"[Title/Abstract] OR "health care disparit*"[Title/Abstract]) OR "health status disparit*"[Title/Abstract] OR "health disparit*"[Title/Abstract] OR "health inequalit*"[Title/Abstract] OR "health inequit*"[Title/Abstract] OR "medically underserved"[Title/Abstract])	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	277

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



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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	(40)	No es el desenlace.
2	(41)	No es el desenlace.
3	(42)	No añade estudios primarios.
4	(43)	No añade estudios primarios.
5	(44)	No añade estudios primarios.
6	(45)	No añade estudios primarios.
7	(46)	Análisis de subgrupo de ECA TITAN.
8	(47)	No añade estudios primarios.
9	(48)	Análisis de subgrupo de ECA TITAN.
10	(49)	No añade estudios primarios.
11	(50)	No añade estudios primarios.
12	(51)	No añade estudios primarios.
13	(52)	No añade estudios primarios.
14	(53)	No añade estudios primarios.
15	(54)	No añade estudios primarios.
16	(55)	No añade estudios primarios.
17	(56)	No añade estudios primarios.
18	(57)	No añade estudios primarios.
19	(58)	No añade estudios primarios.
20	(59)	Estudio de asociación.
21	(60)	Análisis de subgrupo de ECA TITAN.
22	(61)	No añade estudios primarios.
23	(62)	No añade estudios primarios.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
24	(63)	No añade estudios primarios.
25	(64)	No añade estudios primarios.
26	(65)	No añade estudios primarios.
27	(66)	No añade estudios primarios.
28	(67)	No añade estudios primarios.
29	(68)	Estudio de reporte de resultados.
30	(69)	Idioma: francés.
31	(70)	No añade estudios primarios.
32	(19)	Análisis interino.
33	(71)	Análisis de subgrupo de ECA TITAN.
34	(72)	Abstract
35	(73)	Abstract
36	(74)	Duplicado
37	(75)	No responde pregunta PICO.
38	(76)	Abstract
39	(77)	Abstract
40	(74)	Abstract
41	(78)	Abstract
42	(79)	Abstract
43	(80)	Abstract
44	(81)	Abstract
45	(82)	No añade estudios primarios.

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

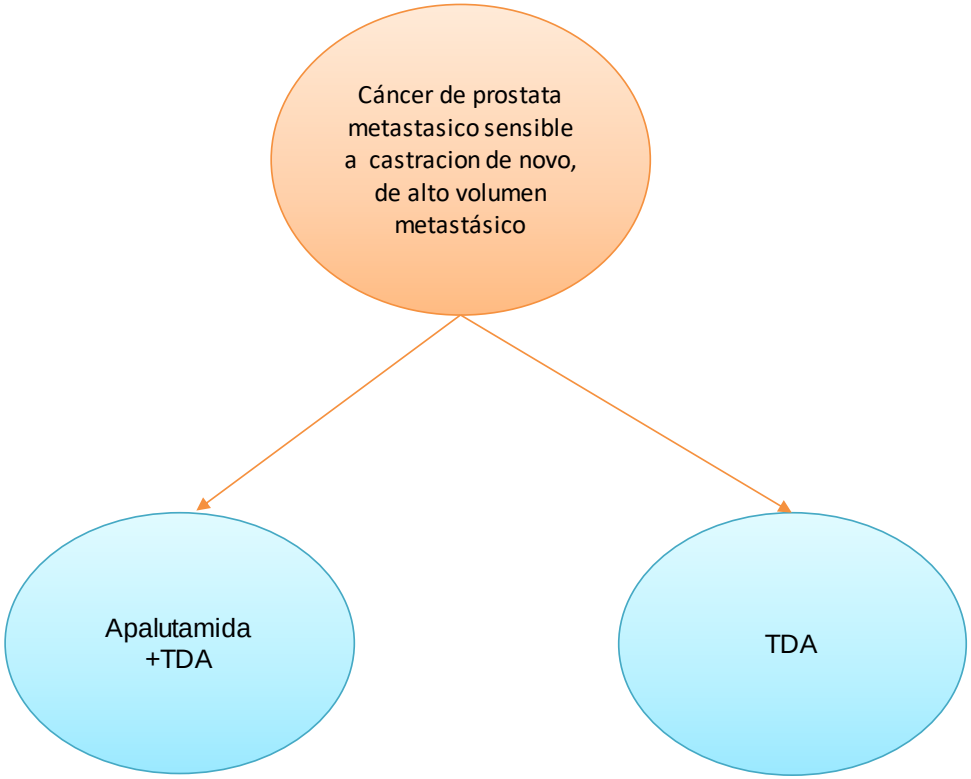
Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida Mediana de seguimiento de 44 meses	**Chi et al. (2021)**	+	+	- a	+	+	+	+
Eventos adversos grado 3 y 4 *Hasta dentro de los 30 días posteriores al final del tratamiento.*	**Chi et al. (2021)**	+	+	- a	- b	+	+	+
Eventos adversos serios *Hasta dentro de los 30 días posteriores al*	**NCT02489318 y Chi et al. (2021)**	+	+	- a	- b	+	+	+

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
final del tratamiento.								
Calidad de vida	**Agarwal et al. 2019**	Los autores no reportaron resultados de diferencia de medias por grupo. No se logró obtener una magnitud de efecto para este desenlace.						

a) Se considera de alto riesgo debido a que se retiró el ciego a la mitad del ECA, lo que llevó a que tanto los participantes como el personal del estudio conocieran la asignación del tratamiento (sesgo de realización). Además, esto permitió el cruce "*crossover*" de los participantes del grupo comparación al grupo de intervención.
b) Se considera de alto riesgo debido a que se retiró el ciego a la mitad del ECA, lo que llevó a que los evaluadores del desenlace conocieran la asignación del tratamiento (sesgo de detección). La evaluación de los desenlaces de seguridad probablemente ha estado influenciada por el conocimiento de la intervención recibida.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la pregunta PICO:



B. Costos totales de apalutamida con TDA vs TDA:

PATOLOGIA					
	Cáncer de próstata metastásico sensible a castración de novo, de alto volumen metastásico TDA				
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
501.10.001	CONSULTA AMBULATORIA PARA LA EVALUACION Y MANEJO DE UN PACIE	13	100%	35.00	455.00
202.20.010	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	15.00	195.00
202.30.080	PSA (AG.PROSTATICO ESPECIFICO)	13	100%	22.00	286.00
202.10.041	PROTEINAS FRACCIONADAS	13	100%	7.00	91.00
202.10.006	BILIRRUBINAS FRACCIONADAS	13	100%	6.00	78.00
202.10.025	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	7.00	91.00
202.10.043	TRANSAMINASA (TGO)	13	100%	6.00	78.00
202.10.044	TRANSAMINASAS (TGP)	13	100%	6.00	78.00
202.10.027	GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASA (GGT)	13	100%	9.00	117.00
202.10.018	CREATININA	3	100%	6.00	18.00
202.10.047	UREA	3	100%	6.00	18.00
74177	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, CON CONTRASTE	3	100%	277.30	831.90
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	3	100%	241.33	724.00
204.16.001	GAMMAGRAFIA OSEA	2	100%	200.00	400.00
104.01.010	PAC.ANTIGUO CONSULTORIO DE GERIATRIA	3	100%	8.00	24.00
104.03.008	INYECCION INTRAMUSCULAR	12	100%	2.00	24.00
202.20.010	HEMOGRAMA COMPLETO	1	1.14%	15.00	0.17
502.13.118	TRANSFUSION DE SANGRE	2	1.14%	67.00	1.53
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	1.14%	40.00	0.46
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	3	1.14%	70.00	2.39
504.10.036	"EXAMEN RADIOLOGICO, TORAX, DOS VISTAS, FRONTAL Y LATERAL;"	1	0.57%	32.00	0.18
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	0.57%	40.00	0.23
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	5	0.57%	70.00	2.00

501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	0.76%	40.00	0.30
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	0.76%	40.00	0.30
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	14	0.76%	70.00	7.45
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	14	0.76%	230.00	24.47
72141	RM COLUMNA CERVICAL SIN CONTRASTE	1	1.14%	582.83	6.64
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	5	1.14%	230.00	13.11
302.00.001	CONSULTA EXTERNA Y CURACIONES	1	0.57%	8.00	0.05
202.70.001	EXAMEN QUIMICO EN ORINA	1	0.57%	5.00	0.03
52000	URETROCISTOSCOPIA	1	0.57%	293.00	1.67
301.20.107	COLOCACION DE CATETER VESICAL	1	0.57%	10.00	0.06
502.16.029	IRRIGACION DE LA VEJIGA, SIMPLE, LAVAJE Y/O INSTILACION	5	0.57%	57.00	1.62
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	0.76%	40.00	0.30
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	7	0.76%	70.00	3.72
502.16.004	NEFROSTOMIA, NEFROTOMIA CON DRENAJE	1	0.76%	974.00	7.40
302.00.001	CONSULTA EXTERNA Y CURACIONES	1	1.71%	8.00	0.14
202.70.001	EXAMEN QUIMICO EN ORINA	1	1.71%	5.00	0.09
301.20.107	COLOCACION DE CATETER VESICAL	1	1.71%	10.00	0.17
502.16.029	IRRIGACION DE LA VEJIGA, SIMPLE, LAVAJE Y/O INSTILACION	2	1.71%	57.00	1.95
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	0.57%	40.00	0.23
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	4	0.57%	70.00	1.60
302.00.001	CONSULTA EXTERNA Y CURACIONES	1	0.57%	8.00	0.05
Subtotal					**3 587.20**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
04350	Leuprorelina	3.75mg	INY	-	12	100%	123.00	1,476.00
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY	-	28	0.57%	0.18	0.03
04982	Naproxeno	500mg	TAB	-	9	1.14%	0.02	0.002

02788	Diclofenaco sodico	3 mL 25 mg/mL	INY	-	10	0.76%	0.11	0.01
02641	Dexametasona Fosfato	4 mg/mL	INY	1 mL	21	1.14%	0.01	0.002
22374	Bolsa de drenaje	-	-	-	2	0.76%	13.75	0.209
05590	Prednisona	50mg	TAB	-	7	0.57%	0.01	0.0004
08140	Oxigeno medicinal 99.5%	0.995	-	m3	50.4	0.57%	2.00	0.5746
05731	Salbutamol (como sulfato) 200 dosis	100µg	AEROSOL	200 dosis	1	0.57%	0.56	0.0032
04034	Ibuprofeno	400mg	TAB	-	6	20.49%	0.01	0.01
Subtotal								**1 476.84**
Total								**5 064.04**

PATOLOGIA	
	Cáncer de próstata metastásico sensible a castración de novo, de alto volumen metastásico Apalutamida + TDA
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
501.10.001	CONSULTA AMBULATORIA PARA LA EVALUACION Y MANEJO DE UN PACIE	13	100%	35.00	455.00
202.20.010	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	15.00	195.00
202.30.080	PSA (AG.PROSTATICO ESPECIFICO)	13	100%	22.00	286.00
202.10.041	PROTEINAS FRACCIONADAS	13	100%	7.00	91.00
202.10.006	BILIRRUBINAS FRACCIONADAS	13	100%	6.00	78.00
202.10.025	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	7.00	91.00
202.10.043	TRANSAMINASA (TGO)	13	100%	6.00	78.00
202.10.044	TRANSAMINASAS (TGP)	13	100%	6.00	78.00
202.10.027	GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASA (GGT)	13	100%	9.00	117.00
202.10.018	CREATININA	3	100%	6.00	18.00
202.10.047	UREA	3	100%	6.00	18.00
74177	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, CON CONTRASTE	3	100%	277.30	831.90

71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	3	100%	241.33	724.00
204.16.001	GAMMAGRAFIA OSEA	2	100%	200.00	400.00
104.01.010	PAC.ANTIGUO CONSULTORIO DE GERIATRIA	3	100%	8.00	24.00
104.03.008	INYECCION INTRAMUSCULAR	12	100%	2.00	24.00
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	1.53%	40.00	0.61
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	10	1.53%	70.00	10.71
99295	ATENCIÓN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS POR DIA	10	1.53%	464.11	71.01
104.20.001	ELECTROCARDIOGRAMA	1	1.53%	12.00	0.18
202.20.010	HEMOGRAMA COMPLETO	1	1.53%	15.00	0.23
504.10.034	"EXAMEN RADIOLOGICO, TORAX; VISTA UNICA, FRONTAL"	1	1.53%	26.00	0.40
104.20.008	ECOCARDIOGRAMA UNI Y BIDIMENSIONAL	1	1.53%	100.00	1.53
504.10.036	"EXAMEN RADIOLOGICO, TORAX, DOS VISTAS, FRONTAL Y LATERAL;"	1	1.91%	32.00	0.61
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	1.91%	40.00	0.76
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	5	1.91%	70.00	6.69
202.70.001	EXAMEN QUIMICO EN ORINA	1	0.95%	5.00	0.05
202.40.034	UROCULTIVO	1	0.95%	30.00	0.29
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	0.95%	40.00	0.38
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	5	0.95%	70.00	3.33
202.70.001	EXAMEN QUIMICO EN ORINA	1	0.95%	5.00	0.05
202.40.034	UROCULTIVO	1	0.95%	30.00	0.29
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	0.95%	40.00	0.38
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	5	0.95%	70.00	3.33
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	0.76%	40.00	0.30
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	15	0.76%	70.00	7.98
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	15	0.76%	230.00	26.22
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	0.76%	40.00	0.30

501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	0.76%	40.00	0.30
501.12.001	CONSULTA DE EMERGENCIA. INCLUYE ATENCION DEL MEDICO, ENFERME	1	0.76%	40.00	0.30
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	14	0.76%	70.00	7.45
70470	TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DE CEREBRO	1	0.76%	244.40	1.86
302.00.001	CONSULTA EXTERNA Y CURACIONES	1	1.91%	8.00	0.15
202.70.001	EXAMEN QUIMICO EN ORINA	1	1.91%	5.00	0.10
52000	URETROCISTOSCOPIA	1	1.91%	293.00	5.60
301.20.107	COLOCACION DE CATETER VESICAL	1	1.91%	10.00	0.19
502.16.029	IRRIGACION DE LA VEJIGA, SIMPLE, LAVAJE Y/O INSTILACION	5	1.91%	57.00	5.44
302.00.001	CONSULTA EXTERNA Y CURACIONES	1	0.76%	8.00	0.06
202.70.001	EXAMEN QUIMICO EN ORINA	1	0.76%	5.00	0.04
301.20.107	COLOCACION DE CATETER VESICAL	1	0.76%	10.00	0.08
502.16.029	IRRIGACION DE LA VEJIGA, SIMPLE, LAVAJE Y/O INSTILACION	2	0.76%	57.00	0.87
Subtotal					**3 666.94**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
-	Apalutamida	60mg	TAB		1460	100%	83.35	121,691.00
04350	Leuprorelina	3.75mg	INY		12	100%	123.00	1,476.00
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		28	1.91%	0.18	0.10
01684	Ceftriaxona	1g	INY		14	0.95%	0.72	0.10
01684	Ceftriaxona	1g	END		14	0.95%	0.72	0.10
05335	Paracetamol	500mg	TAB	-	21	0.76%	0.02	0.003
04982	Naproxeno	500mg	TAB		9	0.76%	0.02	0.001
04034	Ibuprofeno	400mg	TAB		6	20.23%	0.01	0.01
01203	Betametasona	50mg/100g	CREMA	15g	1	20.23%	1.25	0.25
Subtotal								**123 167.56**
Total								**126 834.50**

ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Elmer FIESTAS SALDARRIAGA	Médico-cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Stefany FERNÁNDEZ ORTIZ	Economista	INS/CETS	Equipo económico
3	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico-cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Médico-cirujano	INS/CETS	Proceso de Gestión
5	Juana GOMEZ MORALES	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)
6	Julio GRADOS DOROTEO	Médico-cirujano	HNAL	Representante de la IPRESS (HNAL)
7	Paola TAPIA URIOL	Médico-cirujano	HRDC	Representante de la IPRESS (HRDC)
8	Karina ALIAGA LLERENA	Médico-cirujano	RON	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON)
9	Kathy BOLÍVAR PALOMINO	Médico-cirujano	DPCAN	Representante de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN)
10	Alida PALACIOS ENRÍQUEZ	Médico-cirujano	DGAIN	Representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN)

11	Flor MIRABAL VERAMENDI	Licenciada en Enfermería	FISSAL	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL)
12	Maribel CASTRO REYES	Médico-cirujano	IAFAS (EsSalud)	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Social de Salud – IAFAS (EsSalud)

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS POR CADA PARTICIPANTE EN LA ETS-MC

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Elmer FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefany FERNÁNDEZ ORTIZ	Equipo económico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Proceso de gestión	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana GOMEZ MORALES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Julio GRADOS DOROTEO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Paola TAPIA URIOL	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina ALIAGA LLERENA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Kathy BOLÍVAR PALOMINO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Alida PALACIOS ENRÍQUEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Flor MIRABAL VERAMENDI	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Maribel CASTRO REYES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

PREGUNTA:

¿Debería usarse apalutamida con la TDA para el tratamiento de pacientes adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios?

Población:	Adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios.
Intervención:	Apalutamida con terapia de deprivación androgénica (TDA)
Comparador:	Terapia de deprivación androgénica (TDA)
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	• Sobrevida global/crítico • Calidad de vida/crítico • Eventos adversos serios/crítico • Eventos adversos de grado 3 a 4/importante
Contexto:	Establecimientos de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los representantes del Grupo de Trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - **<u>Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</u>** - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME	Los representantes del grupo de trabajo valoraron este criterio como **"existe alternativa"** por mayoría simple, considerando que la opción terapéutica recomendada se encuentra disponible en PNUME o sus listas complementarias. Sólo el representante de las IPRESS solicitantes votó por no existe alternativa, considerando que la alternativa disponible en PNUME es insuficiente.	Ninguna.
Efectos deseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?*	Los representantes del grupo de trabajo de acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico consideraron que los efectos deseables tuvieron una magnitud grande para la	Ninguna.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- Trivial - Pequeño - Moderado - **Grande** - Varía - No sé	sobrevida global con una certeza de la evidencia moderada. Con respecto a la calidad de vida, si bien se encontró el estudio de Agarwal et al. 2019 que evaluó la calidad de vida de apalutamida en la población de interés de la pregunta PICO; sin embargo, este estudio no reportó una diferencia de medias entre los grupos, por tanto, no se presentó esa evidencia. Por lo tanto, en la valoración del criterio de efectos deseables (beneficios), los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de **"grande"**.	
Efectos indeseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?* - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía **- No sé**	De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, se evidenció un daño de magnitud no cuantificable. La evidencia fue de muy baja calidad, por lo que los efectos indeseables resultan inciertos. El grupo de trabajo consideró por unanimidad que los efectos indeseables son desconocidos (opción **"no lo sé"**).	Ninguna.
Certeza de la evidencia *¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?* - Alta - Moderada - Baja **- Muy baja** -Ningún estudio incluido	Entre los desenlaces críticos, la sobrevida global tuvo una certeza de la evidencia moderada y calidad de vida, al no reportarse resultados, no se pudo determinar la certeza de la evidencia. En cuanto al desenlace crítico de eventos adversos serios tuvo una certeza de evidencia muy baja. Según el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo", si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la menor calificación de la certeza de la evidencia para los desenlaces críticos determina la certeza global de la evidencia. En este sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada **"muy baja"**.	Ninguna.
Balance de efectos	Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como	En la primera ronda de votación, los

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador? - 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 - No lo sé	grandes, los efectos indeseables (daños) como desconocidos y la certeza global de la evidencia como muy baja, el grupo de trabajo decidió por mayoría en 2 rondas de votaciones que el balance de efectos entre los beneficios y daños **"probablemente favorece a la intervención"**.	representantes de DIGEMID, DPCAN y IAFAS EsSalud votaron por "no lo sé" al considerar que la certeza de evidencia global es muy baja. Los representantes de RON, DGAIN y FISSAL votaron por "probablemente favorece a la intervención" al considerar que la magnitud de los beneficios es grande con certeza de evidencia moderada y la magnitud de los daños es muy incierta. El representante de la IPRESS solicitantes votó por "favorece a la intervención". En la segunda ronda, todos los representantes reafirmaron su votación a excepción del representante de las IPRESS solicitantes quien cambió su voto a "probablemente favorece a la intervención".
Nivel de innovación - **TS no innovadora** - TS innovadora	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de **"tecnología sanitaria no innovadora"** debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo".	Sólo el representante de DGAIN y el representante de las IPRESS solicitantes votaron por la opción "tecnología sanitaria innovadora", considerando que hay una mejora significativa en el desenlace de sobrevida global con certeza de evidencia moderada.
Equidad *¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?* - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto	El grupo de trabajo decidió por mayoría de votos que la tecnología sanitaria evaluada **"probablemente aumente la equidad"**, considerando que aumentaría el acceso en el sector público y reduciría las diferencias irremediables entre grupos de personas.	Los representantes de DIGEMID, DPCAN y ESSALUD emitieron su votación por "no lo sé" al no haber estudios que evalúen este criterio en la población de la pregunta PICO.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- **Probablemente aumentada** - Aumentada - Varía - No lo sé		
Recursos necesarios *¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?* - **Costos extensos** - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé	La diferencia de costos de un año de tratamiento de un paciente adulto con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico sensible a castración *de novo*, de alto volumen entre Apalutamida con la TDA vs TDA es de S/. 121,770.46, valorándose el uso de recursos como **"costos extensos"** por unanimidad.	Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria definida por 9 UIT (S/. 46 350), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC, se consideró al segundo umbral como el doble del primer umbral. Por tanto, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Habiendo definido estos parámetros, se procedió a la votación de los resultados económicos.
Costo-efectividad *¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención	No se incluyó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de apalutamida con la TDA en la población específica de la presente ETS-EMC. Así, la costo-efectividad se valoró como **"ningún estudio incluido",** por unanimidad.	Ninguna.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- Varía - **Ningún estudio incluido**		

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicio						
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA

No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

"En adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios, **no se recomienda** el uso de apalutamida con TDA en lugar de TDA".

Comentarios:

La recomendación final formulada por los representantes del grupo de trabajo está basada en una votación por mayoría y concluyeron en no recomendar la intervención evaluada. Sólo la representante de RON y el representante de las IPRESS solicitantes votaron por recomendar la intervención.

b. Justificación

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

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En adultos mayores de 18 años con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, *de novo* M1, de alto volumen metastásico; y que no son tributarios a recibir docetaxel ni abiraterona debido a contraindicaciones o eventos adversos serios, la magnitud de los beneficios fue grande y la magnitud de los daños fue desconocida. Sin embargo, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos "probablemente favorece a la intervención", considerando la magnitud grande en el desenlace de sobrevida global; mientras que, la magnitud de los eventos adversos serios no se pudo cuantificar debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja. Es necesario tener en cuenta los eventos adversos reportados en el ensayo clínico pivotal: fracturas, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular.

		Para la recomendación, se consideró que el juicio emitido para los efectos deseables fue “moderados”. Sin embargo, existe incertidumbre sobre el perfil de seguridad de la TS, expresada en el juicio emitido para los efectos indeseables.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como muy baja.	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja de la tecnología sanitaria.		