

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata

Documento informe final

14 de noviembre de 2025

Guillermo Alfonso Jaramillo Martínez
Ministro de Salud y Protección Social

Luis Alberto Martínez Saldarriaga
Viceministro de Protección Social

Jaime Hernán Urrego Rodríguez
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios



Rodolfo Enrique Salas Figueroa
Secretario General

John Edison Betancur Romero
Director Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del
Aseguramiento en Salud

Claudia Marcela Vargas Peláez
Directora Medicamentos y Tecnologías en Salud

Julio César Cubillos Álzate
Subdirector de Beneficios en Aseguramiento

Enrique Alejandro Robayo Duarte
Líder técnico MSPS

Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco
Gerente Técnica

Jefferson Antonio Buendía
Coordinador Unidad de Síntesis

Javier Salamanca Rincón
Jefe de Gestión del Riesgo, Calidad y Proyectos

Sandra Johanna Echeverry Coral
Epidemióloga líder del proyecto



El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011 y adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social de conformidad con el artículo 160 de la Ley 2294 de 2023 "por medio de la cual se expide el Plan Nacional de Desarrollo 2022-2026".

Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

Autores

Profesionales clínicos

Manneh Kopp, Ray Antonio. Médico y cirujano. Especialista en oncología clínica. Máster en oncología molecular.

García Perdomo, Herney Andrés. Médico y cirujano, Esp. Urología. Esp. Urooncología. Mgr. Epidemiología Clínica. PhD. Educación. PhD. Ciencias Biomédicas. PhD. Medicina Clínica y Salud Pública.

Godoy Pérez, Germán Fabián. Médico y cirujano. Especialista en urología. Especialista en urología oncológica. Especialista en educación para profesionales de la salud.

Loaiza Salazar, Lina María. Médica y cirujana. Especialista en oncología radioterápica. Máster en cuidados paliativos. Actual presidente de la Sociedad.

Zapata Laguado, Martín Ignacio. Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en oncología clínica. Especialista en epidemiología clínica. Máster en oncología molecular.

Bermúdez Iguarán, Ramiro David. Médico y cirujano. Especialista en oncología radioterápica. Magíster en radiocirugía y radioterapia. Magíster en epidemiología clínica.



Varela Ramírez, Humberto. Médico y cirujano. Especialista en medicina nuclear.

Beltrán Martínez, Diego Alfonso. Médico y cirujano, Esp. Medicina Familiar. Esp. Docencia Universitaria. Mgr. Epidemiología. Sociedad Colombiana de Medicina Familiar

Expertos en evaluación de efectividad y seguridad

Echeverry Coral, Sandra Johanna. Bacterióloga y Laboratorista Clínico, Esp. Bioquímica Clínica, Mgr. Epidemiología. Epidemióloga líder. Unidad de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Díaz Báez, David. Odontólogo, Mgr. Epidemiología, PhD (c) Gestión de la Tecnología y la Innovación. Epidemiólogo. Unidad de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

López Quiceno, Lucas. Médico y cirujano, Esp. Epidemiología, MSc. Epidemiología, MSc. (c) Economía de la Salud, PhD (c) Ciencias de la Salud. Epidemiólogo. Unidad de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica de Salud (IETS).

Martínez Molina, Juan Camilo. Médico y cirujano, Mgr. Epidemiología Clínica. Epidemiólogo. Unidad de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica de Salud (IETS).

Expertos en evaluación económica

Ceballos-García, Grey Yuliet. Enfermera, Mgr. Salud Pública, Mgr. Economía, PhD. Economía. Economista líder. Unidad de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Ordóñez Aristizábal, Angélica. Economista, MSc. en Economía. Economista. Unidad de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).



Ortiz Ramírez, Juan Sebastián. Economista, Mgr. Economía. Economista. Unidad de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Unidad Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Morales Zamora, Gilberto Andrés. Ingeniero Industrial, Mgr. Ingeniería Industrial. Analítico líder. Unidad de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

García Hernández, Anamaría. Física, Mgr. en Física. Modeladora. Unidad de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Tavera Cifuentes, María Camila. Ingeniera Biomédica, Mgr. Ingeniería Biomédica. Modeladora. Unidad de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Expertos en tecnologías en salud

Segura Sandino, Diana Marcela. Química Farmacéutica, Esp. Economía y Gestión de Salud. Química Farmacéutica líder. Unidad de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Angarita Arévalo, Suleidy. Química Farmacéutica, MSc. Economía de la Salud y del Medicamento. Química Farmacéutica. Unidad de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Expertos participantes

Gamboa Garay, Oscar Andrés. Médico y cirujano. Especialista en oncología radioterápica. Especialista en estadística. Magíster en economía.

Fuerza ampliada

Lara Sánchez, Andrea Johanna. Politóloga, Esp. Estado, política públicas y desarrollo. MSc. Gestión Pública. Especialista de participación. Jefatura de



Métodos Cualitativos e Investigación Social. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Revisores del Ministerio de salud y Protección Social

Robayo Duarte, Enrique Alejandro. Químico Farmacéutico. Especialista en Dirección y Gestión de Proyectos, MSc. (c) en Políticas Públicas. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Galindo Henríquez, Inés María. Médica. Esp. en Epidemiología. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Gómez Lizarazú, David Eduardo. Economista. MSc. en Estadística. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Agradecimientos

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) expresa su agradecimiento a todas las personas e instituciones que participaron en el desarrollo de este documento. Su compromiso, conocimiento y experiencia fueron fundamentales para fortalecer el rigor técnico y la relevancia de los resultados presentados, contribuyendo al propósito común de mejorar la calidad, la equidad y la sostenibilidad del sistema de salud en Colombia.

- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología / Instituto Nacional de Cancerología
- Instituto Nacional de Cancerología
- Asociación Colombiana de Radioterapia





- Sociedad Colombiana de Medicina Familiar

Conflictos de interés

Los autores declararon sus intereses relacionados con el tema abordado, los cuales fueron evaluados y gestionados por el Comité de Gestión de Conflictos de Intereses del IETS, con el fin de mitigar riesgos de conflictos de intereses y garantizar la independencia y objetividad en la formulación de las recomendaciones y conclusiones de este documento técnico.

Citación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata. 1a edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2025.

Derechos de autor

En el marco del Contrato Interadministrativo No. 1497 de 2025, los derechos patrimoniales de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas referenciadas, son propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social, y los derechos morales de autor son propiedad de los colaboradores del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Confidencialidad

El presente documento contiene información confidencial que sólo podrá ser utilizada con el propósito de realizar una debida ejecución de lo propuesto en este documento, quedando prohibido a quien la recibe compartirla con terceros. Cualquier trasgresión a la presente obligación de confidencialidad dará lugar a las acciones judiciales y la indemnización por perjuicios a que haya lugar.

Fuente de financiación





El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social mediante el contrato Interadministrativo No. MPSP-1497 de 2025, el cual fue suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS.

Correspondencia

Ministerio de Salud y Protección Social
Bogotá, D.C., Colombia
Carrera 13 No. 32-76
Teléfono Conmutador: 601 330 5000
Línea gratuita fuera de Bogotá: 018000960020
<http://www.minsalud.gov.co>
correo@minsalud.gov.co
© Ministerio de Salud y Protección Social, 2025.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia
Cra. 45 No. 108A-50 Oficina 401
Teléfono: (+57) 318 335 5525
<http://www.iets.org.co>
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2025

1. Contenido

1. Introducción	1
2. Generalidades de la condición de salud	4
2.1 Definición.....	5
2.2 Tamizaje, diagnóstico y estratificación	5
2.2.1 Tamizaje.....	5
2.2.2 Diagnóstico	6
2.2.3 Estadificación.....	8
2.2.4 Biomarcadores.....	9
2.3 Epidemiología y carga de la enfermedad	10
2.4 Historia natural de la enfermedad	11
2.4.1 Factores de riesgo para el inicio	11
2.4.2 Factores pronósticos y presentación clínica	12
2.5 Generalidades del tratamiento	13
2.6 Referencias	17
3. Alcance y objetivos	20
3.1 Alcance	20
3.2 Objetivos.....	21
3.3 Evaluación de efectividad y seguridad	21
3.3.1 Preguntas de investigación de efectividad y seguridad	21
3.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento	25
3.4.1 Población no incluida	25
3.4.2 Intervenciones no incluidas	25
3.4.3 Desenlaces no incluidos	27
3.4.4 Definición de desenlaces	27
3.5 Referencias	29
4. Evaluación de efectividad y seguridad	30
4.1 Metodología	30
4.1.1 Búsqueda de información	30
Criterios de elegibilidad	30
Fuentes de información	32
Estrategias de búsqueda	32
4.1.2 Tamización de referencias y selección de estudios	33
4.1.3 Extracción de información	33
4.1.4 Evaluación de riesgo de sesgo en los estudios	34
4.1.5 Evaluación de certeza en la evidencia.....	34
4.1.6 Síntesis de la evidencia	34

4.1.7	Construcción del metaanálisis	35
4.2	Resultados	35
4.2.1	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.....	35
4.2.2	Evaluación de calidad (riesgo de sesgo) de los estudios incluidos 36	
4.2.3	Resultados de efectividad y seguridad	39
4.2.4	Resultados de seguridad	75
4.3	Referencias	79
5.	Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características.....	84
5.1	Generalidades de los grupos terapéuticos	84
5.2	Principios activos	86
5.3	Mecanismos de acción	91
5.4	Esquemas de dosificación.....	95
5.5	Eventos adversos	99
5.6	Interacciones medicamentosas	99
5.7	Información vigilancia poscomercialización	110
5.8	Listado de registros sanitarios de las tecnologías.....	111
5.9	Referencias	111
6.	Evaluación económica	116
6.1	Metodología	116
6.2	Población objetivo.....	117
6.3	Alternativas de evaluación	117
6.4	Desenlaces	121
6.5	Horizonte temporal y tasa de descuento.....	121
6.6	Perspectiva	121
6.7	Métodos de modelación	121
6.7.1	Revisión de la literatura de evaluaciones económicas	122
6.8	Modelos de decisión	123
6.8.1	Cáncer de próstata localmente avanzado o regional	124
6.8.2	Cáncer de próstata no metastásico resistente a castración	125
6.8.3	Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas	126
6.8.4	Cáncer de próstata metastásico resistente a castración	127
6.9	Identificación, medición y valoración de los costos	129
6.10	Costo del tratamiento farmacológico	129
6.11	Costo de los eventos en salud	140
6.12	Probabilidades	140
6.13	Desenlaces y valoración	141
6.14	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	142
6.15	Resultados	143

6.16	Grupo poblacional 1: Cáncer de próstata localmente avanzado o regional	143
6.17	Grupo poblacional 2: Cáncer de próstata no metastásico resistente a castración	146
6.18	Grupo poblacional 3: Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas	150
6.19	Grupo poblacional 4: Cáncer de próstata metastásico resistente a castración	158
6.20	Conclusiones	159
6.21	Bibliografía	161
7.	Valoración del posicionamiento terapéutico	171
7.1	Sinopsis de resultados.....	171
7.1.1	Sinopsis de resultados de efectividad y seguridad	171
7.1.2	Sinopsis de resultados de la evaluación económica	173
7.1.3	Resumen general de resultados.....	174
7.2	Metodología	176
7.2.1	Desarrollo del panel.....	176
7.2.1.1	Participantes.....	176
7.2.2	Conducción del panel del posicionamiento terapéutico	176
7.2.3	Votación	177
7.3	Resultados	183
7.3.1	Resultados por experto	183
7.3.2	Resultados generales de la votación informada por expertos ...	186
7.4	Recomendaciones de posicionamiento terapéutico	189
7.5	Limitaciones	191
7.6	Conclusiones	194
7.7	Consideraciones adicionales	197

Listado de tablas

Tabla 3-1. Pregunta PICO	21
Tabla 3-2. Pregunta PICO	22
Tabla 3-3. Pregunta PICO	23
Tabla 3-4. Pregunta PICO	24
Tabla 4-1. Resultados de efectividad por desenlaces y comparaciones para la población de cáncer de próstata localmente avanzado y regional: Radioterapia + TPA vs terapia estándar/placebo.	43
Tabla 4-2. Resultados de seguridad por desenlaces y comparaciones para la población de cáncer de próstata localmente avanzado y regional: Radioterapia + TPA vs terapia estándar/placebo.	46
Tabla 4-3. Tabla de ligas de comparación para el análisis de supervivencia global.	48
Tabla 4-4. Ranking de efectividad de las intervenciones para supervivencia global.	48
Tabla 4-5. Tabla de ligas de comparación para el análisis de supervivencia libre de metástasis.	49
Tabla 4-6. Ranking de efectividad de las intervenciones para supervivencia libre de metástasis.	49
Tabla 4-7. Tabla de ligas de comparación para el análisis de supervivencia libre de elevación del PSA.....	51
Tabla 4-8. Ranking de efectividad de las intervenciones para supervivencia libre de elevación del PSA.....	51
Tabla 4-9. Tabla de ligas de comparación para el análisis de eventos adversos graves.	53
Tabla 4-10. Ranking de seguridad (eventos adversos graves) de las intervenciones (el más seguro es el primero)	53
Tabla 4-11. Comparaciones indirectas de sobrevida global (matriz de ligas). .	55
Tabla 4-12. Ranking de tratamientos por sobrevida global (P-score).....	56
Tabla 4-13. Comparaciones indirectas de sobrevida global en pacientes de alto riesgo.....	58
Tabla 4-14. Ranking de tratamientos por sobrevida global en alto riesgo (P-score).....	58
Tabla 4-15. Comparaciones indirectas de sobrevida global en población mixta.	60
Tabla 4-16. Ranking de tratamientos por sobrevida global en población mixta (P-score).....	60
Tabla 4-17. Comparaciones indirectas de PFS (matriz de ligas).....	62

Tabla 4-18. Ranking de tratamientos por PFS (P-score).....	62
Tabla 4-19. Comparaciones indirectas de PFS en alto riesgo.....	64
Tabla 4-20. Ranking de tratamientos por PFS en alto riesgo (P-score)	64
Tabla 4-21. Comparaciones indirectas de PFS (Mixto – riesgo no discriminado)	66
Tabla 4-22. Ranking de tratamientos por PFS (Mixto – riesgo no discriminado)	66
Tabla 4-23. Resultados por dominios de calidad de vida relacionada con la salud	67
Tabla 4-24. Comparaciones indirectas de SAEs (matriz de ligas)	70
Tabla 4-25. Ranking de tratamientos por seguridad (P-score).....	70
Tabla 4-26. Proporción de participantes con eventos adversos de interés y gravedad de ellos que recibieron Lu-177-PSMA.	77
Tabla 4-27. Proporción de participantes con eventos adversos de interés y gravedad de ellos en participantes que recibieron Ra-223.....	78
Tabla 5-1. Principios activos utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata comercializados en Colombia	88
Tabla 5-2. Esquemas de dosificación para el tratamiento de cáncer de próstata	95
Tabla 5-3. Interacciones medicamentosas	100
Tabla 6-1. Población objetivo y grupos de referencias.....	117
Tabla 6-2. Alternativas terapéuticas evaluadas por grupo de análisis	118
Tabla 6-3. Precio promedio ponderado (PPP) por UMC de los principios activos, 2024	130
Tabla 6-4. Precio promedio ponderado (PPP) por UMC de los principios activos, 2024	131
Tabla 6-5. Costo trimestral de los eventos en salud	140
Tabla 6-6. Ponderaciones de utilidad	141
Tabla 6-7. Resultados caso base grupo poblacional 1	143
Tabla 6-8. Resultados caso base grupo poblacional 2 – SPARTAN.....	146
Tabla 6-9. Resultados caso base grupo poblacional 2 – PROSPER.....	147
Tabla 6-10. Resultados caso base grupo poblacional 2 – ARAMIS.....	147
Tabla 6-11. Resultados caso base grupo poblacional 3 – LATITUDE	151
Tabla 6-12. Resultados caso base grupo poblacional 3 – ENZAMET.....	152
Tabla 6-13. Resultados caso base grupo poblacional 4 – VISION.....	158
Tabla 7-1. Ejemplos de empate en algoritmo	178
Tabla 7-2. Resultados de votación por expertos clínicos para pregunta 1.....	183
Tabla 7-3. Resultados de votación por expertos clínicos para pregunta 2.....	184
Tabla 7-4. Resultados de votación por expertos clínicos para pregunta 3.....	184

Tabla 7-5. Resultados de consulta realizada a expertos clínicos para pregunta 4	185
Tabla 7-6. Resultados finales de votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con cáncer de próstata de próstata localmente avanzado o regional (pregunta 1).....	187
Tabla 7-7. Resultados finales de votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a castración (pregunta 2).....	187
Tabla 7-8. Resultados finales de votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (pregunta 3)	187

Listado de figuras

Figura 4-1. Estructura de la red de análisis para la evaluación de supervivencia global y supervivencia libre de metástasis.	47
Figura 4-2. Resultados de las comparaciones indirectas contra Placebo + TPA en supervivencia global	48
Figura 4-3. Resultados de las comparaciones indirectas contra Placebo + TPA en supervivencia libre de metástasis	49
Figura 4-4. Estructura de la red de análisis para la evaluación de supervivencia libre de elevación del PSA.....	50
Figura 4-5. Resultados de las comparaciones indirectas contra Placebo + TPA en supervivencia libre de elevación del PSA.....	50
Figura 4-6. Estructura de la red de análisis para la evaluación de eventos adversos graves.....	52
Figura 4-7. Resultados de las comparaciones indirectas para eventos adversos graves	52
Figura 4-8. Red de comparaciones de sobrevida global en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas.....	54
Figura 4-9. Forest plot de comparaciones directas y en red para sobrevida global.	55
Figura 4-10. Red de comparaciones de sobrevida global en pacientes de alto riesgo	57
Figura 4-11. Forest plot de sobrevida global en pacientes de alto riesgo	57
Figura 4-12. Red de comparaciones de sobrevida global en población mixta (riesgo no discriminado).....	59
Figura 4-13. Forest plot de sobrevida global en población mixta	59
Figura 4-14. Red de comparaciones de sobrevida libre de progresión (PFS) ...	61
Figura 4-15. Forest plot de comparaciones directas y en red para PFS	61

Figura 4-16. Red de comparaciones de PFS en pacientes de alto riesgo	63
Figura 4-17. Forest plot de PFS - alto riesgo	63
Figura 4-18. Red de comparaciones de PFS (Mixto – riesgo no discriminado ..	65
Figura 4-19. Forest plot de PFS (Mixto – riesgo no discriminado)	65
Figura 4-20. Comparación de calidad de vida relacionada con la salud entre intervenciones	68
Figura 4-21. Red de comparaciones para eventos adversos graves (SAEs)	69
Figura 4-22. Forest plot de comparaciones de SAEs	70
Figura 5-1. Clasificación ATC principios activos para el tratamiento de CA de próstata (Agentes antineoplásicos y terapia endocrina)	90
Figura 5-2. Clasificación ATC principios activos para el tratamiento de CA de próstata (Antiandrógenos y radiofármacos terapéuticos).....	91
Figura 6-1. Modelo de decisiones grupo terapéutico 1	125
Figura 6-2. Modelo de decisiones grupo terapéutico 2	126
Figura 6-3. Modelo de decisiones grupo terapéutico 3	127
Figura 6-4. Modelo de decisiones grupo terapéutico 3	128
Figura 6-5. Análisis de sensibilidad determinístico- grupo poblacional 1	144
Figura 6-6. Análisis de sensibilidad probabilístico - grupo poblacional 1.....	146
Figura 6-7. Plano de costo-efectividad – SPARTAN	148
Figura 6-8. Plano de costo-efectividad – PROSPER	148
Figura 6-9. Plano de costo-efectividad - ARAMIS	148
Figura 6-10. Análisis de sensibilidad probabilístico - SPARTAN	149
Figura 6-11. Análisis de sensibilidad probabilístico - PROSPER	149
Figura 6-12. Análisis de sensibilidad probabilístico - ARAMIS	150
Figura 6-13. Análisis de sensibilidad determinístico - LATITUDE	152
Figura 6-14. Análisis de sensibilidad determinístico - ENZAMET	154
Figura 6-15. Análisis de sensibilidad probabilístico - LATITUDE	157
Figura 6-16. Análisis de sensibilidad probabilístico - ENZAMET.....	157
Figura 6-17. Análisis de sensibilidad determinístico - VISION	158
Figura 7-1. Formularios de votación.....	180
Figura 7-2. Propuesta de uso de medicamentos en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración (pregunta 4).....	189

Lista de abreviaturas

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AR	Receptor de andrógenos
ATC	Anatómica – Terapéutica - Química
AUA	Asociación Americana de Urología
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BCRP	Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (del inglés <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>)
CAC	Cuanta de Alto costo
CP	Cáncer de próstata
mHSPC	Cáncer de Próstata Metastásico Hormonosensible
mCRPC	Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a Castración
nmCRCP	Cáncer de Próstata No Metastásico Resistente a Castración
DHT	Dihidrotestosterona
FSH	Hormona foliculoestimulante (del inglés <i>follicle-stimulating hormone</i>)
GnRH	Hormona Liberadora de Gonadotropinas (del inglés <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
GPC	Guía de Práctica Clínica
HPB	Hiperplasia prostática benigna
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Calidad de vida (del inglés <i>Health Related Quality of Life</i>)
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS	Instituto Nacional de Cancerología
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
JAK	Janus quinasa
LH	Hormona luteinizante (del inglés <i>luteinizing hormone</i>)
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante (del inglés <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>)
LMP	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
MAR	Metaanálisis en red
MFS	Supervivencia libre de metástasis (del inglés <i>Metastatic Free Survival</i>)
MRP2	Proteína 2 asociada a Resistencia a Múltiples Fármacos (del inglés <i>Multidrug Resistance-Associated Protein 2</i>)
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OATP1B1	Polipéptido Transportador de Aniones Orgánicos 1B1

ORR	Tasa de respuesta objetiva (del inglés <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Supervivencia global (del inglés <i>Overall Survival</i>)
PARP	Poli(adenosín difosfato-ribosa) Polimerasa
PET	Tomografía por emisión de positrones
PFS	Supervivencia libre de progresión (del inglés <i>Progression Free Survival</i>)
P-gp	Glucoproteína P
PHI	Índice de Salud Prostática (del inglés <i>prostatic health index</i>)
PSA	Antígeno Prostático Específico (del inglés <i>prostate-specific antigen</i>)
PSMA	Antígeno de Membrana Específica de la Próstata (del inglés <i>prostate-specific membrane antigen</i>)
PT	Posicionamiento terapéutico
RA	Receptor Androgénico
RANKL	Ligando del activador del receptor del factor nuclear κ B (del inglés <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand</i>)
RIC	Rango intercuartílico
RICE	Razones incrementales de cotoefectividad
RM	Resonancia magnética
SAEs	Eventos adversos graves (del inglés <i>serious adverse events</i>)
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
TC	Tomografía computarizada
TNF	Factor de Necrosis Tumoral (del inglés <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TPA	Terapia de Privación de Andrógenos
TRAEs	Eventos Adverso Relacionados al tratamiento
USPSTF	<i>U.S Preventive Service Task Force</i> (por sus sigla en inglés)
VJC	Virus de John Cunningham

1. Introducción

El posicionamiento terapéutico (PT) es el “análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica de fármacos (por ejemplo, agentes antihipertensivos) o una clase de fármaco para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma categoría o clase, y para optimizar la prescripción de dichas tecnologías en términos de sus beneficios y riesgos. El alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud. Los resultados finales del posicionamiento terapéutico del MinSalud y el IETS incluyen un informe completo (revisión de efectividad y seguridad, y componente económico) y un informe resumido para los profesionales de la salud”.

Para la elaboración del presente posicionamiento terapéutico sobre el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata (localizado de alto riesgo, localmente avanzado o regional; no metastásico resistente a la castración (nmCRPC); metastásico hormonosensible (mHSPC); y metastásico resistente a la castración (mCRPC)), se conformó un grupo desarrollador con participación de expertos en epidemiología clínica, economía de la salud, modelamiento matemático, química farmacéutica y profesionales clínicos con experiencia en oncología, urología y medicina familiar. Todos los integrantes del grupo realizaron una declaración de conflictos de interés, la cual fue evaluada antes del inicio del ejercicio. El proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a sociedades científicas, la evaluación de los conflictos de interés y su resultado se describen en el **Anexo B1**.

El posicionamiento terapéutico consiste en la determinación de la posición de cada opción terapéutica frente a sus alternativas disponibles, las cuales deben contar con indicación específica para la condición de salud, y tener registros comercializados a la fecha de corte de la evaluación (esto significa que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados), de acuerdo con el ente regulador, a saber, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

Teniendo en cuenta que los juicios en que se basa el ordenamiento de las intervenciones están soportados en los resultados de una evaluación de efectividad y seguridad y una evaluación económica, para la realización del posicionamiento terapéutico y construcción del respectivo informe se requiere agotar varias fases. La primera de ellas se refiere a la definición del alcance, búsqueda en base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés y que cuenten con registros sanitarios en los estados ya mencionados, seguido por una revisión sistemática de efectividad y seguridad, luego de la cual, se confirman las intervenciones que son candidatas para incluir en las fases posteriores de consecución de evidencia y en el ejercicio de posicionamiento. Estas intervenciones son descritas en el apartado de tecnologías sanitarias, en la cual se incluye información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas.

La fase siguiente, que se define a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, es la realización de los análisis de costo-efectividad, de acuerdo con la evidencia que esté disponible. En cualquiera de los escenarios que no sea posible los ejercicios de evaluación económica debido a la ausencia de evidencia en la literatura, se calculan los costos del tratamiento asociados a cada tecnología que hacen parte de la evidencia que orienta el ejercicio final de posicionamiento, siguiendo la metodología de los instructivos de costeo del IETS.

Finalmente, se evalúan a partir de la evidencia arrojada por la revisión de literatura, algunas consideraciones particulares del uso de las tecnologías sanitarias y que requieren de abordajes específicos dada su naturaleza o forma de indicación en la práctica clínica, esto es, algunos usos en circunstancias especiales de presentación de la condición de estudio.

Toda la evidencia recuperada permite plantear una pregunta de investigación totalmente depurada para cada grupo terapéutico que guía el ejercicio de posicionamiento, en un espacio de deliberación informado en la evidencia recuperada en cada fase del proceso. Si bien, el objetivo del posicionamiento es, como ya se mencionó, el ordenamiento de las intervenciones frente a sus alternativas disponibles en el país basado en la evidencia, otras conclusiones importantes para orientar la práctica clínica son susceptibles de obtenerse en cada fase del desarrollo de los informes de posicionamiento, y son incluidas como garantía de transparencia y conclusiones del proceso.



Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen los siguientes documentos: un informe completo (evaluación de efectividad y seguridad; evaluación de costo-efectividad; valoración del posicionamiento terapéutico) y un resumen ejecutivo. Los resultados de este informe pueden ser utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

El objetivo de este estudio es desarrollar un posicionamiento terapéutico que oriente el uso racional de las tecnologías disponibles para el tratamiento del cáncer de próstata en Colombia, en los escenarios de cáncer de próstata localizado de alto riesgo, localmente avanzado o regional; no metastásico resistente a la castración (nmCRPC); metastásico hormonosensible (mHSPC); y metastásico resistente a la castración (mCRPC), teniendo en cuenta las características clínicas y regulatorias de las tecnologías, su efectividad y seguridad comparativa, y el impacto económico para el sistema de salud. Este documento se dirige, en particular, a los profesionales encargados de la prescripción de medicamentos relacionados con el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

2. Generalidades de la condición de salud

El cáncer de próstata es una enfermedad prevalente y exclusiva del sexo masculino, caracterizada por una presentación clínica heterogénea que puede variar desde formas localizadas de curso indolente hasta estadios avanzados rápidamente letales. Si bien en muchos casos se diagnostica en estadios tempranos y cursa con una evolución clínica lenta, continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer en varones a nivel mundial (1).

La implementación de programas de tamizaje dirigidos a la población masculina, especialmente mediante estrategias de medición del antígeno prostático específico (PSA), ha contribuido significativamente a la reducción de la mortalidad absoluta por esta enfermedad en las últimas décadas (2,3). No obstante, este avance plantea desafíos relevantes en el ámbito terapéutico, particularmente en la necesidad de equilibrar el riesgo de sobretratamiento de lesiones clínicamente insignificantes con la urgencia de intervenir oportunamente en aquellos casos con potencial de progresión a enfermedad avanzada (1).

El cáncer de próstata continúa siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en hombres, en gran parte debido a desigualdades en el acceso oportuno y adecuado a los servicios de salud (4,5). Factores como la raza, el origen étnico y la ubicación geográfica influyen significativamente en el diagnóstico en etapas avanzadas que, en conjunto con el fracaso del tratamiento, contribuyen a la alta mortalidad asociada a esta enfermedad (5,6). El abordaje terapéutico debe ser cuidadosamente individualizado, considerando no solo el perfil de riesgo oncológico del paciente, sino también tanto el contexto sociodemográfico y del sistema de salud, así como sus valores y preferencias personales en relación con la calidad de vida y los posibles efectos del tratamiento (1,6). Los médicos tratantes deben sopesar el riesgo de progresión de la enfermedad en el contexto individual del paciente con los efectos adversos potenciales de los diferentes esquemas terapéuticos, con el fin de elegir adecuadamente los tratamientos que lograrán alcanzar los mayores beneficios.

2.1 Definición

El cáncer de próstata es una neoplasia maligna originada en las células de la glándula prostática de la población masculina, representando el 14,2% de los todos los casos nuevos de cáncer en hombres (3,7). En más del 99% de los casos de cáncer de próstata corresponden a adenocarcinomas, los cuales se desarrollan a partir de las células glandulares. Otros tipos de cáncer infrecuentes son de tipo epidermoide, de células transicionales, de células pequeñas y los tumores neuroendocrinos (7).

La mayoría de los casos diagnosticados se presentan en pacientes asintomáticos con estadios tempranos debido a la amplia difusión de estrategias de tamizaje. Sin embargo, el compromiso localmente avanzado o regional puede presentar síntomas de vías urinarias bajas obstructivos o irritativos, hematuria, hemospermia, reducción del volumen de eyaculación y disfunción eréctil. Las metástasis que afectan al sistema óseo, la médula ósea, los ganglios linfáticos pélvicos o los periureterales pueden provocar dolor óseo, pancitopenia, edema en miembros inferiores o fibrosis retroperitoneal, respectivamente (8).

2.2 Tamizaje, diagnóstico y estratificación

2.2.1 Tamizaje

El tacto rectal y la prueba del antígeno prostático específico (PSA) son elementos fundamentales para la detección del cáncer de próstata. El tamizaje del cáncer de próstata utilizando la PSA reduce el riesgo de muerte por este tipo de tumor, pero también conlleva un diagnóstico excesivo de procesos que no son potencialmente mortales. Así mismo, se caracteriza por poca especificidad en el contexto de malignidad, ya que el PSA elevado puede indicar otras patologías benignas como la hiperplasia prostática benigna (HPB) y la prostatitis, también como resultado de la manipulación de la glándula (masaje y biopsia prostática) (6,8).

Los niveles de PSA superiores a 4 ng/mL sugieren que el paciente necesita más pruebas. Los niveles de PSA entre 4 y 10 ng/mL tienen aproximadamente una probabilidad entre cuatro de padecer cáncer de próstata, mientras que los valores superiores a 10 ng/mL tienen una probabilidad de padecer cáncer de próstata superior al 50% (6).

Las recomendaciones para la detección temprana del cáncer de próstata han cambiado significativamente en los últimos años, priorizando la toma de decisiones compartida entre el paciente y el equipo médico. La U.S. *Preventive Services Task Force* (USPSTF, siglas en inglés) sugiere que en los hombres entre 55 y 69 años discutan los beneficios y riesgos del cribado con PSA antes de decidir su realización, debido al modesto beneficio en la reducción de la mortalidad y los riesgos asociados como falsos positivos o sobrediagnóstico. En hombres mayores de 70 años, la USPSTF no recomienda el cribado rutinario con PSA (9).

Por su parte, la Asociación Americana de Urología (AUA, siglas en inglés), en su actualización de 2023, también enfatiza la decisión individualizada y recomienda iniciar el cribado con PSA entre los 45 y 50 años, especialmente en personas con factores de alto riesgo, como antecedentes familiares, ascendencia afrodescendiente o mutaciones germinales (por ejemplo, BRCA2 o genes de reparación del ADN). El examen digital rectal (DRE) puede complementar al PSA para evaluar el riesgo. La AUA propone intervalos de re-cribado entre 2 y 4 años, ajustados según la edad, el PSA, la expectativa de vida y el estado de salud general (10).

En Colombia, la detección temprana del cáncer de próstata se rige por la Guía de Práctica Clínica (GPC) del Ministerio de Salud y Colciencias (2013). Esta guía no recomienda el tamizaje poblacional organizado, sino el tamizaje oportunista en hombres asintomáticos mayores de 50 años que consulten por otros motivos médicos. En estos casos, se sugiere realizar PSA y tacto rectal cada cinco años, siempre con información clara sobre riesgos y beneficios, promoviendo una decisión informada. Si el PSA está elevado pero el tacto rectal es normal, se debe repetir la prueba en seis meses. Los valores normales de PSA varían con la edad, y se desaconseja el tamizaje organizado por no ser costo-efectivo en el contexto nacional (11).

2.2.2 Diagnóstico

El análisis de biopsia es uno de los métodos más fiables para el diagnóstico del cáncer de próstata. Para el diagnóstico tisular, los abordajes más frecuentes son las biopsias transrectales y perineales ecoguiadas con aguja gruesa y las biopsias dirigidas sobre zonas de interés mediante el uso de pruebas de resonancia magnética (RM) (6,8). Las muestras de tejido de una biopsia se estudian a través de un análisis histopatológico. Las directrices de la Asociación Americana de

Urología (American Urologic Association) recomiendan que se tomen al menos de 10 a 12 biopsias de núcleo de forma simétrica y que incluyan todas las áreas de la glándula prostática (10).

La evaluación patológica de las muestras de biopsia de próstata se basa fundamentalmente en el sistema de clasificación de Gleason, que clasifica el patrón arquitectónico de las células tumorales según cuánto se alejan del tejido prostático normal. A cada muestra de biopsia se le asigna un grado de Gleason, que oscila del 1 (bien diferenciados) al 5 (indiferenciados). Un patrón de grado 1 indica una estructura muy similar a la próstata sana, mientras que el grado 5 representa tejidos desorganizados, donde las glándulas normales han desaparecido casi por completo. Para cada paciente, se identifican los dos patrones más frecuentes y se suman para obtener el puntaje de Gleason, que da una puntuación total de 2 a 10. El área con mayor calificación histológica a menudo determina la conducta biológica del tumor. En 2014, se introdujo un sistema de clasificación complementario que agrupa estos puntajes en cinco grupos de grado, facilitando la estratificación pronóstica del cáncer de próstata en la práctica clínica. Es importante destacar que la puntuación de Gleason es un factor pronóstico clave en pacientes con cáncer de próstata (1).

El puntaje de Gleason y los grupos de grado se describen a continuación (12,13):

- Grupo de grado 1 (Gleason 6 o menor): Es probable que crezca y se propague muy lentamente (bien diferenciado o de bajo grado).
- Grupo de grado 2 (Gleason 3+4=7): Es probable que crezca y se propague lentamente (moderadamente diferenciado o de grado intermedio).
- Grupo de grado 3 (Gleason 4+3=7): Es probable que crezca y se propague lentamente, mayor que el grupo 2 (moderadamente diferenciado o de grado intermedio).
- Grupo de grado 4 (Gleason 8): Es probable que crezca y se propague rápidamente (poco diferenciado o de alto grado).
- Grupo de grado 5 (Gleason 9 o 10): Es probable que crezca y se propague rápidamente, mayor que el grupo 4 (poco diferenciado o de alto grado).

Las imágenes radiográficas constituyen una parte importante de la valoración de la extensión de la enfermedad y guían el manejo de pacientes seleccionados cuando existe una sospecha significativa de cáncer localmente avanzado o metastásico. La tomografía computarizada (TC) se emplea rutinariamente en la

evaluación de pacientes con cáncer de próstata para valorar la extensión local de la enfermedad y detectar compromiso ganglionar pélvico (8).

La resonancia magnética (RM) se utiliza como herramienta complementaria para guiar biopsias dirigidas y tiene un valor significativo en la evaluación de la extensión local del tumor, especialmente cuando existe sospecha clínica de enfermedad localmente avanzada (estadios T3–T4) o cuando se identifica un predominio de patrón 4 en el puntaje de Gleason. Asimismo, su uso está indicado en pacientes clasificados como de riesgo intermedio desfavorable o alto riesgo, ya que permite caracterizar de forma más precisa la agresividad y extensión de la enfermedad (8).

En los últimos años ha cobrado importancia una novedosa tecnología, la tomografía por emisión de positrones (PET) con PSMA, con mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la TC y la gammagrafía ósea (59% vs 42% y 93% vs 82%, respectivamente). Este estudio utiliza un radiofármaco dirigido al antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), una proteína expresada principalmente en células prostáticas malignas. Gracias a esta afinidad, la PSMA-PET permite detectar lesiones metastásicas con mayor precisión, incluso en etapas tempranas (1).

2.2.3 Estadificación

La estadificación del cáncer de próstata puede ser clínica, teniendo en cuenta los hallazgos del examen físico, la biopsia y los estudios de imágenes; o puede ser patológica cuando se dispone de información de la pieza quirúrgica e histopatológica. Tanto la estadificación clínica como la patológica utilizan el mismo sistema de clasificación, que incorpora cinco elementos: características de T (tumor primario), N (afectación de los ganglios linfáticos), M (evidencia de metástasis), nivel de PSA (antígeno prostático específico) y puntuación de Gleason, que es una descripción de la arquitectura glandular de la próstata (8). El sistema de estadificación TMN, que incluye el tumor, ganglios linfáticos y metástasis; establece categorías para los cánceres identificados solo con base en un PSA anormal (T1c), aquellos con una lesión palpable, pero limitada a la glándula (T2) y aquellos que se extienden fuera de la glándula (T3 y T4) (2).

El sistema de estadificación más utilizado para el cáncer de próstata es el sistema TNM del AJCC (siglas en inglés, Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer) del 2018. El esquema de estratificación de riesgos más implementado

proviene de D'Amico et al., quienes clasifican a los hombres con cáncer prostático dentro de los siguientes grupos de riesgo (8):

- Bajo riesgo : estadios T1c-2a, y PSA sérico < 10 ng/ml y puntuación de Gleason igual o menor de 6.
- Riesgo intermedio : estadio T2b, o PSA sérico de 10-20 ng/ml o puntuación de Gleason de 7.
- Alto riesgo : estadio T2c, o PSA sérico > 20 ng/ml o puntuación de Gleason de 8 o más.

Otras subdivisiones de D'Amico han sido más útiles para la toma de decisiones en el manejo del cáncer de próstata. Entre estas, la estratificación del riesgo en el cáncer de próstata, basada en las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), es fundamental para orientar el manejo clínico y pronóstico de los pacientes. En función de los criterios del PSA, TNM y puntaje de Gleason comentados previamente, los pacientes se categorizan en riesgo muy bajo, bajo, intermedio (favorable o desfavorable), alto, muy alto y enfermedad metastásica. Esta segmentación permite definir estrategias terapéuticas más precisas, desde vigilancia activa en los casos de muy bajo riesgo, hasta tratamientos combinados y sistémicos en estadios avanzados (14).

En pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio desfavorable o riesgo alto, es fundamental realizar estudios de estadificación para detectar posibles metástasis ganglionares o a distancia. Tradicionalmente, esta evaluación incluye una tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, junto con una gammagrafía ósea con radionúclidos (1).

2.2.4 Biomarcadores

Los biomarcadores moleculares han transformado la forma en que se aborda el diagnóstico, la estadificación y la evaluación de la agresividad del tumor. Marcadores como el índice de salud prostática (PHI), el gen de fusión TMRSS2-ERG, la prueba 4Kscore y PCA3 han mejorado notablemente la especificidad y sensibilidad del PSA. Esto ha permitido reducir biopsias innecesarias y evitar el sobrediagnóstico, dos grandes desafíos en el tamizaje y seguimiento del cáncer de próstata (6).

Adicionalmente, estas herramientas han dado paso a un enfoque de medicina de precisión, en el cual se adapta las decisiones terapéuticas al perfil biológico de

cada paciente. En relación a lo anterior, en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración, la identificación de mutaciones en BRCA1/2 o ATM permite el uso de inhibidores PARP como olaparib (6).

2.3 Epidemiología y carga de la enfermedad

El cáncer de próstata es el diagnóstico de cáncer más frecuente en hombres, en quienes representa el segundo cáncer más frecuente y la quinta causa principal de muerte por cáncer en el mundo. El 29% de los hombres entre 30 y 40 años y el 64% de los que tienen entre 60 y 70 tienen tumores de próstata no detectables clínicamente. El riesgo de por vida de un diagnóstico de neoplasia prostática es de cerca de 1 de cada 8 y el riesgo de muerte por esta patología, de 1 de cada 37 (8).

Según el registro GLOBOCAN, para el 2022 se estimaron alrededor de 1.5 millones de nuevos casos de cáncer de próstata y 397 mil muertes por esta causa, representando el 4,1% del total de muertes por cáncer en la población general y 7,3% de muertes por cáncer en hombres. La tasa de incidencia varía significativamente entre regiones, con un rango de 6,4 a 82,8 por 100.000 hombres, mientras que la mortalidad estimada está entre el 3,1 y 12,4 por 100.000 hombres. La incidencia del cáncer de próstata es mayor en países desarrollados, como en varios países de Europa, Norteamérica, y Australia/Nueva Zelanda. El cáncer de próstata sigue siendo la principal causa de muerte en muchos países, principalmente en África sub-Sahariana, América Latina y el Caribe; lo cual parece ser indicativo de disparidades en la detección temprana y el tratamiento oportuno (3). Las estimaciones de GLOBOCAN para Colombia revelaron una tasa de incidencia y de mortalidad de 52,6 y 12,2 por 100 mil habitantes, respectivamente. Lo anterior, lo sitúa como la primera causa de cáncer y segunda causa de muerte por cáncer en el país (15).

Según los registros del Instituto Nacional de Cancerología (INC), para el 2023 se registraron 511 casos nuevos (18% del total en hombres) y 63 muertes por cáncer de próstata (10,6%), situándolo en el segundo lugar en frecuencia y muerte por esta causa en hombres. El tipo histológico que se presentó con mayor frecuencia fue adenocarcinoma (87,1 %) (16). Según los reportes de la Cuenta de Alto Costo (CAC) en Colombia, para el 2024 la proporción de casos nuevos reportados fue de 25,6 casos por 100.000 hombres, mientras que la mortalidad general fue de 14,7 por cada 100.000 hombres, lo cual implicó un aumento tanto de la incidencia y mortalidad con respecto a los reportes de los años previos. La

mediana de la edad al diagnóstico fue de 69 años (rango intercuartílico 64 – 75) (17).

2.4 Historia natural de la enfermedad

El cáncer de próstata tiene una historia natural que puede extenderse a lo largo de décadas, desde la aparición de lesiones preneoplásicas localizadas en la glándula hasta la progresión a enfermedad metastásica sintomática y, en última instancia, la muerte (2). Esta evolución multifacética requiere una comprensión detallada de sus etapas y los factores que influyen en su curso.

El cáncer de próstata tiene etiología multifactorial, con factores de riesgo genéticos y ambientales, que incluyen la edad avanzada, la etnia afroamericana, el antecedente familiar de cáncer de próstata, el tabaquismo, la obesidad y el síndrome metabólico; que han sido claramente establecidos. Además de personas con variantes de la línea germinal que aumentan el riesgo de cáncer de próstata, incluidos BRCA1, BRCA2, HOXB13, ATM y varios genes de reparación de desajustes. Otros factores de riesgo modificables como el sedentarismo, la dieta inflamatoria rica en grasas trans y azúcares, entre otros factores ambientales y del estilo de vida, podrían tener algún soporte en la evidencia que los relacionan con este cáncer (18).

2.4.1 Factores de riesgo para el inicio

- **Herencia genética:** Es el principal factor de riesgo en cáncer de próstata. Los estudios en gemelos sugieren que el cáncer de próstata es más hereditario genéticamente que otros cánceres comunes, con una estimación de heredabilidad del 58% (18). Los hombres con parientes cercanos diagnosticados con cáncer de próstata tienen un riesgo 50% mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con aquellos sin antecedentes familiares. La presencia de cáncer de próstata en parientes de primer grado en generaciones sucesivas se asocia típicamente con un inicio temprano de la enfermedad (19).

Se han identificado mutaciones genéticas específicas en el cáncer de próstata hereditario, aumentando el riesgo de la enfermedad. Aproximadamente el 5,5% de los hombres diagnosticados o con alto riesgo de cáncer de próstata presentan mutaciones detectables en genes de reparación del ADN como ATM, BRCA1 y BRCA2. Las mutaciones en

BRCA1 y BRCA2 se asocian con un riesgo 3,8 y 8,6 veces mayor, respectivamente (19).

- **Factores hormonales:** Los andrógenos masculinos, como la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT), son cruciales para el desarrollo y mantenimiento de la próstata. El receptor de andrógenos (AR) es esencial en las células epiteliales lumbinales de la próstata normal. Sin embargo, los andrógenos también promueven la proliferación y diseminación de las células cancerosas en la próstata, lo que explica por qué la terapia de privación androgénica (TPA) es un pilar en el tratamiento (19).

Aunque los niveles de testosterona disminuyen con la edad, la probabilidad de desarrollar cáncer de próstata aumenta, lo que sugiere que las células cancerosas pueden proliferar incluso con niveles bajos de testosterona, posiblemente debido a una mayor dependencia del AR y una mayor sensibilidad a los andrógenos (19).

2.4.2 Factores pronósticos y presentación clínica

La historia natural del cáncer de próstata es variable, y su pronóstico depende en gran medida de la etapa de la enfermedad al diagnóstico. El estadio, el grado histológico (puntuación de Gleason) y las concentraciones séricas del PSA son factores pronóstico. Una puntuación de Gleason y un nivel de PSA más elevados implican un tumor más agresivo y un peor pronóstico (20).

Enfermedad localizada (T1 y T2, N0, M0: Aproximadamente el 70-80% de los casos de cáncer de próstata recién diagnosticados se presentan como enfermedad localizada, es decir, confinada a la próstata. Estos cánceres localizados rara vez son sintomáticos y con una evolución de la enfermedad altamente variable, no obstante, la tasa de supervivencia a cinco años es del 100%. Algunos cánceres son clínicamente insignificantes y pueden no requerir tratamiento inmediato, mientras que otros son agresivos y progresarán si no se tratan. Un paciente con enfermedad localizada a quien se le extirpó la lesión por medios quirúrgicos va a permanecer en este estado de la enfermedad mientras que las concentraciones de PSA permanezcan indetectables (1,2).

Enfermedad localmente avanzada (T3 y T4, N1) y metastásica (M1): A pesar de la detección temprana y el tratamiento, el cáncer de próstata puede progresar comprometiendo localmente a las vesículas seminales o el recto, o diseminarse a través del torrente sanguíneo y los ganglios linfáticos (19). El grado de Gleason se relaciona con el riesgo de desarrollar enfermedad metastásica, donde una cohorte de pacientes con cáncer de próstata que recibieron prostatectomía radical mostró un riesgo mayor en pacientes con grado Gleason 5 durante un periodo de seguimiento de 17 años, comparado con pacientes Gleason 1 (56% vs 2%) (21).

Al momento del diagnóstico, también se puede presentar compromiso de nódulos linfáticos regionales (T3 y T4 sin metástasis distal) en el 14% de los casos y metástasis distantes (T4 con metástasis) en el 8% de los casos. Mientras la enfermedad regional tiene una supervivencia del 100% a 5 años, la metástasis distante se asocia con una reducción de la tasa de supervivencia importante, de 37% a 5 años (2,22).

El hueso es el sitio más comúnmente afectado, presente en el 82% de los pacientes con enfermedad metastásica al momento de la presentación, y puede causar dolor óseo y fracturas. Un estudio de cohorte reportó que el 43,6% de los hombres con metástasis óseas experimentaron un evento relacionado con el esqueleto, como compresión de la médula espinal o fractura patológica. Con menor frecuencia, se presenta metástasis a ganglios linfáticos distantes (34%) y órganos viscerales (5%) (1).

2.5 Generalidades del tratamiento

La decisión de intervenir el cáncer de próstata se basa en un modelo de "estados clínicos" que considera los riesgos que impone el cáncer frente a otras causas de morbilidad y mortalidad del individuo, así como su esperanza de vida estimada (Harrison). Por lo tanto, diferentes sociedades científicas proponen establecer inicialmente la estratificación del riesgo en el cáncer de próstata, que pueda orientar la estrategia terapéutica.

Manejo de la enfermedad clínicamente localizada

Las opciones incluyen estrategias de observación (actitud expectante y seguimiento activo), prostatectomía radical (técnicas laparoscópicas con o

sin asistencia robótica), radioterapia externa y braquiterapia. Adicionalmente, se evalúa la probabilidad de que el tumor pueda ser curado con una sola modalidad terapéutica local o si podría requerir manejo sistémico adicional para lograr la curación.

En particular, los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio desfavorable, alto o muy alto presentan una mayor probabilidad de progresión clínica y de desarrollar metástasis, lo que justifica la implementación de tratamientos más intensivos, como la combinación de radioterapia con terapia hormonal, o cirugía radical. No obstante, en pacientes con tumores localizados de bajo riesgo, el abordaje conservador mediante vigilancia activa ha demostrado ser una alternativa segura y eficaz, minimizando los efectos adversos del tratamiento sin comprometer la supervivencia (14).

Manejo de la enfermedad localmente avanzada y metastásica

Los pacientes con compromiso de nódulos linfáticos regionales (N1N0) se benefician de tratamiento definitivo local, combinado o no con TPA. La adición de abiraterona también se ha considerado en estos pacientes con compromiso regional que hayan recibido radioterapia local, o en aquellos pacientes con dos de tres criterios de alto riesgo: estadio T3, Gleason 4 o 5 y/o nivel de PSA ≥ 40 (1).

El tratamiento utilizado más habitualmente en pacientes con enfermedad avanzada es la TPA, convirtiéndose en la primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica (M1), la cual puede ser lograda por vía quirúrgica a través de la orquiectomía o por vía farmacológica por medio de la administración de análogos o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, siglas en inglés), con o sin antiandrógenos. Sin embargo, también se puede indicar en pacientes con enfermedad temprana localizada que van a recibir radioterapia, y aquellos con compromiso de nódulos linfáticos después de una prostatectomía. Normalmente, se indica de forma indefinida y el objetivo de esta intervención es lograr un nivel de castración de testosterona sérica, con valores menores o iguales a 50 ng/mL, y alivio de síntomas derivados del cáncer (1). Adicionalmente, se ha recomendado la medición de PSA cada 3 a 6 meses de forma rutinaria buscando la normalización de esta; más, sin embargo, su elevación requerirá estudios de imágenes adicionales para caracterizar adecuadamente la

progresión de la enfermedad. El objetivo final de esta hormonoterapia es lograr aumentar la supervivencia global y la calidad de vida de pacientes con enfermedad metastásica sensible a hormonas (14).

Los agonistas de GnRH, como el acetato de leuprorelina y goserelina, se unen a los receptores de la GnRH de las células gonadotrópicas hipofisiarias, generando una elevación inicial de gonadotropinas (LH y FSH, siglas en inglés de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante) seguido por la regulación a la baja de los receptores en la hipófisis, lo cual conduce finalmente a la reducción de testosterona entre tres a cuatro semanas posterior al inicio de la hormonoterapia. Esta fase inicial previo a la castración puede causar exacerbación de síntomas debido al efecto del aumento de testosterona sobre el tejido tumoral, por lo cual está contraindicado relativamente en pacientes con compromiso de médula espinal, dolor óseo o signos obstructivos significativos. Entre los antagonistas de GnRH se encuentra el degarelix, el cual inhibe directamente los receptores de la GnRH en las células hipofisiarias que conlleva a la reducción de concentraciones de testosterona a niveles de castración poco tiempo después de su inicio (2,8).

Los efectos adversos de los agonistas de GnRH se relacionan principalmente con el síndrome del agotamiento de andrógenos, lo cual incluye la disfunción eréctil (>70%), sofocos (60%), ginecomastia (10%), el aumento en la grasa corporal (9%), pérdida de la masa muscular, debilidad, fatiga, cambios en la personalidad y depresión; pudiendo comprometer de forma importante la calidad de vida. Adicionalmente, el uso de estos medicamentos también se ha asociado con osteopenia, osteoporosis, riesgo de fracturas, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes y enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio y muerte súbita). En sujetos con un riesgo elevado de fracturas, medido a través de la escala FRAX, se recomienda uso de bifosfonatos o denosumab, así como el consumo de complementos de calcio y vitamina D (2,8).

En la segunda línea de tratamiento se encuentra la adición de diferentes moléculas con efectos hormonales como los antiandrógenos y los inhibidores de esteroidogénesis. Los antiandrógenos se unen al receptor de andrógenos inhibiendo competitivamente la unión de testosterona y dihidrotestosterona. Entre los antiandrógenos se encuentran aquellos esteroideos (ej, ciproterona) y los no esteroideos (ej, flutamida o bicalutamida). La adición de antiandrógenos de segunda generación a la TPA, tal como la enzalutamida,

darolutamida y apalutamida; ha mostrado una mejoría en la supervivencia global de pacientes con cáncer de próstata sensible a hormonas. De la misma manera, el uso del inhibidor de biosíntesis de andrógenos, el acetato de abiraterona, ha mostrado un beneficio similar en esta población (1).

El uso de quimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica se basa en el volumen metastásico, donde la adición de docetaxel a la TPA logra mejoría en la supervivencia global en pacientes con enfermedad de alto volumen: metástasis viscerales o ≥ 4 lesiones óseas con ≥ 1 lesión localizada más allá de los cuerpos vertebrales y la pelvis. Otras estrategias ampliamente estudiadas son la adición de docetaxel y antiandrógenos o abiraterona para el tratamiento de enfermedad metastásica de novo, las cuales han demostrado beneficios significativos en la supervivencia global (1).

Manejo de la enfermedad no metastásica resistente a castración

En algunos pacientes, antes de que se evidencie la progresión metastásica, puede presentarse una etapa intermedia conocida como cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm). Esta se caracteriza por un aumento progresivo del PSA a pesar de una supresión androgénica efectiva con TPA, sin hallazgos de metástasis en las imágenes convencionales. Hasta 2018, no existían terapias aprobadas específicamente para esta condición, y el manejo se basaba en la continuación de la TPA o el uso de antiandrógenos de primera generación, con eficacia limitada. Estudios con apalutamida y enzalutamida, seguida posteriormente por darolutamida, marcaron un cambio significativo en el tratamiento de esta fase, al demostrar capacidad para retrasar la progresión metastásica y mejorar los desenlaces clínicos (19).

Manejo de la enfermedad metastásica resistente a castración

Todos los pacientes con cáncer de próstata tratados con TPA desarrollarán eventualmente resistencia a la castración, lo cual se manifiesta clínicamente por un aumento sostenido del PSA acompañado de progresión radiológica en hueso, ganglios distales y/o vísceras. En este estadio, correspondiente al cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm), el uso de combinaciones terapéuticas de segunda línea adquiere un papel fundamental en el control de la enfermedad. La elección del régimen dependerá en gran medida de las terapias previamente empleadas durante la fase

hormonosensible, así como del perfil clínico del paciente y la carga tumoral. En los pacientes con uso previo de TPA con antiandrógenos, el cambio a diferente clase de antiandrógenos puede ser considerado, pero con menor probabilidad de lograr una respuesta terapéutica (1).

Los radiofármacos también han sido evaluados en pacientes con CPRCm, especialmente en aquellos que han recibido previamente combinaciones de antiandrógenos de segunda generación y quimioterapia. El radio-223 dicloruro, un emisor alfa dirigido al tejido óseo, ha demostrado mejorar la supervivencia global y retrasar eventos óseos sintomáticos en pacientes con metástasis óseas sin compromiso visceral, según los resultados del estudio ALSYMPCA. Más recientemente, el lutecio-177-PSMA-617, un radiofármaco dirigido al antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), ha mostrado beneficios significativos en términos de control de la enfermedad y supervivencia en pacientes con CPRCm en progresión, como se evidenció en el ensayo clínico VISION. La selección del radiofármaco depende del perfil de la enfermedad metastásica, las terapias previas y la expresión de PSMA en estudios imagenológicos (1).

La secuenciación genética del tumor se recomienda en todos los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, ya que cerca del 20% presenta alteraciones en genes de reparación del ADN como BRCA1, BRCA2 o ATM. En estos casos, los inhibidores de PARP como el olaparib han mostrado beneficios clínicos, con una mejora en la supervivencia frente a tratamientos convencionales (1).

2.6 Referencias

1. Raychaudhuri R, Lin DW, Montgomery RB. Prostate Cancer: A Review. JAMA. 22 de abril de 2025;333(16):1433-46.
2. Scher HI, Eastham JA. Capítulo 87: Enfermedades benignas y malignas de la próstata. Harrison. Principios de Medicina Interna. 21.^a ed. McGraw Hill; 2022.
3. 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.

4. Badal S, Aiken W, Morrison B, Valentine H, Bryan S, Gachii A, et al. Disparities in prostate cancer incidence and mortality rates: Solvable or not? *The Prostate*. enero de 2020;80(1):3-16.
5. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health*. noviembre de 2018;12(6):1807-23.
6. Sekhoacha M, Riet K, Motlounq P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Mol Basel Switz*. 5 de septiembre de 2022;27(17):5730.
7. What Is Prostate Cancer? | Types of Prostate Cancer [Internet]. [citado 15 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/about/what-is-prostate-cancer.html>
8. William G N, Emmanuel S. A, H. Ballentine C, Angelo M. DM, Theodore L. D. Capítulo 81: Cáncer de próstata. Abeloff. *Oncología Clínica*. 6.^a ed. Elsevier España; 2020. 1401–1432 p.
9. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 8 de mayo de 2018;319(18):1901.
10. Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023) - American Urological Association [Internet]. [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/early-detection-of-prostate-cancer-guidelines>
11. GPC para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata - Versión completa - 2013 - Instituto Nacional de Cancerología [Internet]. [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/gpc-para-deteccion-temprana-diagnostico>
12. cancer CCS/ S canadienne du. Canadian Cancer Society. 2021 [citado 23 de julio de 2025]. Grading prostate cancer. Disponible en: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/prostate/grading>
13. Tests for Prostate Cancer | Prostate Cancer Diagnosis [Internet]. [citado 23 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>

14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. [Internet]. NCCN; 2025.; 2025. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/>
15. Cancer Today [Internet]. [citado 15 de junio de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
16. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario Estadístico 2023 [Internet]. 2025. Disponible en: www.cancer.gov.co
17. Costo C de A. Situación del Cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2023 [Internet]. Cuenta de Alto Costo. 2024 [citado 23 de julio de 2025]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2023/>
18. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. Eur Urol. agosto de 2023;84(2):191-206.
19. Almeeri MNE, Awies M, Constantinou C. Prostate Cancer, Pathophysiology and Recent Developments in Management: A Narrative Review. Curr Oncol Rep. noviembre de 2024;26(11):1511-9.
20. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu. febrero de 2016;28(1):58-64.
21. Swanson GP, Trevathan S, Hammonds KAP, Speights VO, Hermans MR. Gleason Score Evolution and the Effect on Prostate Cancer Outcomes. Am J Clin Pathol. 1 de mayo de 2021;155(5):711-7.
22. Cancer of the Prostate - Cancer Stat Facts [Internet]. [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>

3. Alcance y objetivos

3.1 Alcance

El presente documento tiene como finalidad desarrollar un posicionamiento terapéutico (PT) sobre el uso de alternativas farmacológicas en combinación o en monoterapia para el tratamiento del cáncer de próstata (CP) en pacientes adultos, de acuerdo con la etapa clínica y la sensibilidad a hormonas. El análisis se fundamenta en la evaluación comparativa de tecnologías disponibles en el país, con registro sanitario vigente, en trámite de renovación y temporalmente no comercializados, aplicables en cuatro escenarios clínicos específicos: cáncer de próstata localizado de alto riesgo, localmente avanzado o regional; no metastásico resistente a la castración (CRPCnm); metastásico hormonosensible (CPHSm); y metastásico resistente a la castración (CPRCm).

Este PT se orienta a optimizar la toma de decisiones por parte de los profesionales encargados de la prescripción de las tecnologías disponibles para cada uno de estos escenarios, a través del análisis crítico de la evidencia sobre efectividad, seguridad, eficiencia y evaluación económica, de las combinaciones terapéuticas más relevantes. Las conclusiones del informe buscan complementar las recomendaciones de las guías de práctica clínica existentes en el país, y están destinadas a apoyar a los prescriptores y tomadores de decisiones en el sistema de salud colombiano en el uso racional de tecnologías.

El posicionamiento considera las combinaciones de análogos de la LHRH (goserelina, leuprorelina, triptorelina) en monoterapia o en combinación con antiandrógenos de segunda generación (apalutamida, enzalutamida, darolutamida, abiraterona + prednisona/prednisolona), docetaxel, cabazitaxel, radiofármacos (Radio-223 o Lutecio-177) o terapias dirigidas como olaparib, según corresponda al estadio clínico. La evaluación se sustenta en revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados y, cuando sea pertinente, metaanálisis en red.

3.2 Objetivos

El objetivo general de este posicionamiento terapéutico es establecer una jerarquización de tecnologías farmacológicas disponibles en Colombia para el tratamiento del cáncer de próstata en adultos, de acuerdo con los distintos estadios clínicos y la sensibilidad a hormonas, con base en la mejor evidencia disponible sobre efectividad, seguridad y evaluación económica.

3.3 Evaluación de efectividad y seguridad

3.3.1 Preguntas de investigación de efectividad y seguridad

El análisis de efectividad y seguridad se realiza para responder a las siguientes preguntas clínicas estructuradas en formato PICO, cada una correspondiente a un escenario clínico del cáncer de próstata:

Pregunta 1: ¿En pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata **localmente avanzado o regional**, cuál es la efectividad y seguridad de la terapia de privación de andrógenos (TPA) combinado con radioterapia?

Tabla 3-1. Pregunta PICO

Población	Pacientes masculinos adultos (>18 años) con diagnóstico de cáncer de próstata localmente avanzado (N0, M0) o regional (N1, M0)	
Intervención	Radioterapia + cualquiera de los siguientes TPA	Radioterapia + cualquiera de los siguientes TPA con antiandrógenos
	<ul style="list-style-type: none"> • Goserelina • Leuprorelina • Triptorelina • Degarelix 	<ul style="list-style-type: none"> • Goserelina + Bicalutamida • Leuprorelina + Bicalutamida • Triptorelina + Bicalutamida • Degarelix + Bicalutamida
Comparador	Entre ellos o terapia estándar/placebo*	
Desenlaces	Eficacia Supervivencia global (OS) Supervivencia libre de progresión (PFS) Supervivencia libre de metástasis (MFS) Supervivencia libre de progresión bioquímica -PSA-	Seguridad Eventos adversos totales EA graves (SAEs) EA relacionados con el tratamiento (TRAES)

	Tasa de respuesta objetiva (ORR) Tasa de respuesta del PSA Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL)	
Estudios	Revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos aleatorios controlados	

Notas

**El cuidado estándar (vigilancia activa, prostatectomía radical o radioterapia sin tratamiento farmacológico) y el placebo no serán objeto de posicionamiento terapéutico en este documento. No obstante, se considerarán estudios con estos comparadores en caso de ser necesarios como nodos dentro de un posible metaanálisis en red. Fuente: elaboración propia.*

Fuente: elaboración propia.

Pregunta 2: ¿En pacientes con diagnóstico de **CP no metastásico resistente a castración**, cuál es la efectividad y seguridad de la terapia farmacológica intensificada (TPA con antiandrógenos)?

Tabla 3-2. Pregunta PICO

Población	Pacientes masculinos adultos (>18 años) con diagnóstico de cáncer de próstata no metastásico resistente a castración (nmCRPC).	
Intervención	Continuar TPA e intensificar tratamiento con uno de los siguientes antiandrógenos:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Bicalutamida • Apalutamida 	<ul style="list-style-type: none"> • Enzalutamida • Darolutamida
Comparador	Entre ellos o terapia estándar/placebo*	
Desenlaces	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (OS) • Supervivencia libre de progresión (PFS) • Supervivencia libre de metástasis (MFS) • Tasa de respuesta objetiva (ORR) • Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) 	Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos totales • EA graves (SAEs) • EA relacionados con el tratamiento (TRAEs)
Estudios	Revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos aleatorios controlados	

*El cuidado estándar (TPA o TPA + antiandrógenos de 1ra Generación) y el placebo no serán objeto de posicionamiento terapéutico en este documento. No obstante, se considerarán estudios con estos comparadores en caso de ser necesarios como nodos dentro de un posible metaanálisis en red.

Notas aclaratorias: 1) Se debe mantener el mismo análogo de GnRH (goserelina, triptorelina, leuprorelina) utilizado en la fase hormono-sensible, por lo cual, se recomienda continuar con igual manejo de primera línea de fondo

Fuente: elaboración propia.

Pregunta 3: ¿En pacientes con diagnóstico de **CP metastásico sensible a hormonas**, cuál es la efectividad y seguridad de la terapia farmacológica combinada (TPA con antiandrógenos y/o abiraterona más prednisona)?

Tabla 3-3. Pregunta PICO

Población	Pacientes masculinos adultos (>18 años) con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico hormonosensible (mHSPC).			
Intervención	TPA + antiandrógenos			
	Goserelina + bicalutamida	Leuprorelina + bicalutamida	Triptorelina + bicalutamida	Degarelix + bicalutamida
	Goserelina + flutamida	Leuprorelina + flutamida	Triptorelina + flutamida	Degarelix + flutamida
	Goserelina + apalutamida	Leuprorelina + apalutamida	Triptorelina + apalutamida	Degarelix + apalutamida
	Goserelina + enzalutamida	Leuprorelina + enzalutamida	Triptorelina + enzalutamida	Degarelix + enzalutamida
	Goserelina + abiraterona*	Leuprorelina + abiraterona*	Triptorelina + abiraterona*	Degarelix + abiraterona*
	Comparador	Entre ellos o terapia estándar/placebo		
Desenlaces	Eficacia <ul style="list-style-type: none">Supervivencia global (OS)Supervivencia libre de progresión (PFS)Supervivencia libre de progresión bioquímica –PSA–Tasa de respuesta objetiva (ORR)Tasa de respuesta del PSACalidad de vida relacionada con la salud (HRQoL)		Seguridad <ul style="list-style-type: none">•Eventos adversos totalesEA graves (SAEs)EA relacionados con el tratamiento (TRAEs)	
Estudios	Revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos aleatorios controlados			

**El cuidado estándar (TPA o TPA + Placebo no serán objeto de posicionamiento terapéutico en este documento. No obstante, se considerarán estudios con estos comparadores en caso de ser necesarios como nodos dentro de un posible metaanálisis en red. † En todos los esquemas que incluyen abiraterona, se considera la coadministración con prednisona o prednisolona (5mg).*

Fuente: elaboración propia.

Pregunta 4: ¿En pacientes con diagnóstico de **CP metastásico resistente a castración**, cuál es la efectividad y seguridad de la terapia farmacológica combinada de segunda línea?

Tabla 3-4. Pregunta PICO

Población	Pacientes masculinos adultos (>18 años) con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistente a castración (mCRPC).	
Intervención	Continuar TPA (bloqueo GnRH) previa y adicionar quimioterapia	
	Docetaxel Cabazitaxel * Mitoxantrona	
	Continuar TPA (bloqueo GnRH) previa y cambiar antiandrógenos	
	Flutamida Bicalutamida Enzalutamida Abiraterona*	
	TPA + inhibidores de PARP	
	Olaparib	
	Radiofármacos	
	Radio-223 o Lutecio-177	
Comparador	Entre ellos o terapia estándar	
Desenlaces	Eficacia	Seguridad
	<ul style="list-style-type: none"> Supervivencia global (OS) Supervivencia libre de progresión (PFS) Tasa de respuesta objetiva (ORR) Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) 	<ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos totales EA graves (SAEs) EA relacionados con el tratamiento (TRAEs)

† En todos los esquemas que incluyen cabazitaxel o abiraterona, se considera la coadministración con prednisona o prednisolona (5mg /12 horas).

Notas aclaratorias: 1) Se debe mantener el mismo análogo de GnRH (goserelina, triptorelina, leuprorelina) utilizado en la fase hormono-sensible, por lo cual, se recomienda continuar con igual manejo de primera línea de fondo.

Fuente: elaboración propia.

3.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento

3.4.1 Población no incluida

En este posicionamiento terapéutico no se incluyen los siguientes grupos poblacionales:

- Pacientes con neoplasias benignas de próstata, como la hiperplasia prostática benigna, o con metástasis hacia la próstata desde otros órganos (tumores secundarios).
- Pacientes con histologías diferentes al adenocarcinoma de próstata, como tumores neuroendocrinos, sarcomas o carcinomas uroteliales, dada su baja prevalencia y manejo clínico distinto.
- Pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo manejados exclusivamente con vigilancia activa, en los cuales no se indica tratamiento inmediato con terapias farmacológicas.
- Casos de recidiva bioquímica posterior a terapias con intención curativa (prostatectomía radical o radioterapia) que no han desarrollado enfermedad clínicamente resistente a castración.
- Pacientes con cáncer de próstata en recaída sin progresión metastásica o sin evidencia clínica de resistencia a castración, dado que no hay en el país medicamentos aprobados con indicación de uso en esta población.

Estas no inclusiones responden a diferencias relevantes en la historia natural, pronóstico y enfoque terapéutico de estas condiciones, lo cual limita la aplicabilidad de la evidencia evaluada.

3.4.2 Intervenciones no incluidas

No se incluyen tecnologías farmacológicas que:

- No cuentan con registro sanitario vigente en Colombia por parte del INVIMA.

- No tienen indicación clínica aprobada para el tratamiento del cáncer de próstata dentro del contexto evaluado.

En ese sentido, las siguientes moléculas han sido excluidas en diferentes contextos del presente posicionamiento terapéutico:

- Abiraterona + prednisolona: No se incluyen en las **preguntas 1 y 2** debido a que tiene aprobación en cáncer de próstata metastásico.
- Apalutamida: No se incluye en la **pregunta 1**, debido a que está indicado en cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. Adicionalmente, no está aprobado en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, por lo cual no se incluye en la **pregunta 4**.
- Cabazitaxel: No se incluyen en las **preguntas 1, 2 y 3** debido a que tiene aprobación en cáncer de próstata metastásico resistente a castración.
- Ciproterona: Teniendo en cuenta que está indicada como tratamiento paliativo del carcinoma de próstata, cuya intención paliativa es el control de síntomas sin afectar el curso de la enfermedad, esta molécula no se posicionaría en este documento. Sin embargo, su uso podría considerarse en escenarios con restricciones de acceso a otros antiandrógenos.
- Darolutamida: No se incluye en la **pregunta 1**, debido a que está indicado en cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. Adicionalmente, no está aprobado en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, por lo cual no se incluye en la **pregunta 4**.
- Degarelix: No se incluye en las **preguntas 2 y 4**, debido a que está indicado en cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente, es decir, para reducir la producción de la testosterona requerida por el tumor para su crecimiento y/o supervivencia.
- Docetaxel: No se incluyen en las preguntas 1, 2 y 3 debido a que tiene aprobación en cáncer de próstata metastásico andrógeno-independiente, es decir, estado resistente a castración.
- Enzalutamida: No se incluye en la **pregunta 1**, debido a que está indicado en cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración.

- Flutamida: No se incluye en las **preguntas 1 y 2**, debido a que está indicado en cáncer de próstata metastásico, en conjunto con los agonistas de la GnRH.
- Mitoxantrona: No se incluyen en las **preguntas 1, 2 y 3** debido a que tiene aprobación en cáncer de próstata metastásico hormono-resistente. Se mantiene su posicionamiento por indicación INVIMA en la pregunta 4.
- Olaparib: No se incluyen en las **preguntas 1, 2 y 3** debido a que tiene aprobación en cáncer de próstata metastásico resistente a castración. Se considera en la categoría de la pregunta 4 teniendo en cuenta que se deben presentar las siguientes condiciones: mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

3.4.3 Desenlaces no incluidos

No serán considerados los desenlaces identificados durante el primer espacio de socialización como “importantes pero no críticos” o clasificados como “no importantes” para la toma de decisiones (**ver Anexo C**).

Considerando la disponibilidad y consistencia de los datos en la literatura, los desenlaces no se analizarán de forma individual o considerando eventos adversos particulares en este PT, ya que la toxicidad se integra habitualmente de manera agregada en los análisis comparativos y de costo-efectividad. En consecuencia, el análisis de seguridad se centrará en eventos adversos totales (EA totales), eventos adversos graves (SAEs) y eventos adversos relacionados con el tratamiento (TRAes).

3.4.4 Definición de desenlaces

Efectividad:

- **Supervivencia global:** Porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos (1,2).

- **Supervivencia libre de progresión:** Proporción de pacientes que, transcurrido un período de tiempo definido (desde que comienza el tratamiento), no han empeorado, es decir, se mantienen sin progresión de la enfermedad (2).
- **Supervivencia libre de metástasis:** Tiempo que pasa desde el comienzo del tratamiento del cáncer durante el cual el paciente sigue vivo y el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (3).
- **Supervivencia libre de progresión PSA bioquímica:** Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el incremento confirmado del antígeno prostático específico (PSA) según criterios establecidos (p.ej., PCWG3), sin evidencia radiográfica de progresión. Es un marcador temprano de pérdida de respuesta al tratamiento (3).
- **Tasa de respuesta objetiva:** Proporción de pacientes que presentan una reducción parcial o completa del volumen tumoral, medida mediante criterios estandarizados (p.ej., RECIST 1.1), típicamente en enfermedad con enfermedad mensurable (2).
- **Tasa de respuesta del PSA:** Proporción de pacientes que alcanzan una reducción clínicamente significativa en los niveles de PSA respecto al valor basal, comúnmente definida como una reducción $\geq 50\%$ (3).
- **Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, Health-Related Quality of Life):** Evaluación subjetiva del impacto de la enfermedad y el tratamiento sobre el bienestar físico, mental, emocional y funcional del paciente (2).

Seguridad:

- **EA totales:** incluye la totalidad de los eventos adversos reportados, independientemente de su gravedad (leves, moderados o graves) y sin importar si están relacionados causalmente con el tratamiento o no (4).
- **Eventos adversos graves:** Evento adverso que, independientemente de su relación causal con el tratamiento, cumple al menos uno de los siguientes criterios (4):

- Resulta en la muerte
 - Pone en peligro la vida del paciente.
 - Requiere hospitalización o prolongación de una hospitalización existente.
 - Produce una discapacidad o incapacidad persistente o significativa.
 - Se considera médicamente significativo por juicio clínico, aunque no cumpla los criterios anteriores.
- **TRAEs – Eventos Adversos Relacionados con el Tratamiento:**
Subconjunto de eventos adversos cuya ocurrencia ha sido evaluada por el investigador como probable, posible o definitivamente relacionada con el tratamiento administrado. Excluye los eventos cuya relación es considerada "no relacionada" o "indeterminada", dependiendo del sistema de categorización utilizado por el estudio (4).

3.5 Referencias

1. Definition of overall survival - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [citado 13 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/overall-survival>
2. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. Am J Cancer Res. 15 de abril de 2021;11(4):1121-31.
3. Einstein DJ, Regan MM, Stevens JS, McDermott DF, Madan RA. Metastasis-Free Survival Versus Treatment-Free Survival in Biochemically Recurrent Prostate Cancer: The EMBARK Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de agosto de 2024;42(24):2849-52.
4. Health UD of, Services H. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). No Title [Internet]. 2017 [citado 13 de julio de 2025]; Disponible en: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1370017279879487627>

4. Evaluación de efectividad y seguridad

4.1 Metodología

Para la evaluación de efectividad y seguridad de las tecnologías incluidas en este posicionamiento terapéutico, se realizó una revisión sistemática de la literatura. Para ello se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados que abordarán las preguntas planteadas en la sección 3.3.1 de este posicionamiento terapéutico. Para estas búsquedas no se realizó restricción por fecha de publicación ni por idioma por la naturaleza de algunas tecnologías (que se encuentran desde hace mucho tiempo en el mercado). Esta metodología se realizó de acuerdo con el Marco de referencia, proceso y procedimientos para el posicionamiento de tecnologías en salud en el sistema de salud colombiano (1), el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (2), ambos del IETS.

4.1.1 Búsqueda de información

La búsqueda de los estudios incluidos para este posicionamiento terapéutico tuvo en cuenta los siguientes criterios de selección:

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Tipo de participantes

Se incluyeron estudios primarios o secundarios que reclutaran participantes (en el caso de ensayos clínicos) o incluyeran estudios primarios (en el caso de revisiones sistemáticas) con personas con cáncer de próstata localmente avanzado, regional, no metastásico resistente a la castración, metastásico sensible a hormonas y metastásico resistente a la castración.

Tipo de intervención

Se incluyeron todas las tecnologías descritas en las tablas del **apartado 3.3.1**. Estas tecnologías fueron seleccionadas a partir de un barrido de la literatura de medicamentos utilizados para el tratamiento de personas con cáncer de próstata localmente avanzado, regional, no metastásico resistente a la castración, metastásico sensible a hormonas y metastásico resistente a la castración que tuvieran aprobación por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) al momento de realización de este posicionamiento terapéutico.

Comparador

Se incluyeron estudios que compararan todas las tecnologías descritas en el **apartado 3.3.1** entre ellas o con terapia estándar o placebo. La terapia estándar puede incluir vigilancia activa, prostatectomía radical o radioterapia sin tratamiento farmacológico.

Tipo de desenlaces

Se incluyeron estudios que evaluaran al menos uno de los desenlaces de efectividad:

- Supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés)
- Supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés)
- Supervivencia libre de metástasis (MFS, por sus siglas en inglés)
- Supervivencia libre de progresión bioquímica basada en PSA
- Tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés)
- Tasa de respuesta del PSA
- Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés)

O desenlaces de seguridad:

- Eventos adversos totales (EA graves y no graves)
- EA graves (SAEs, por sus siglas en inglés)
- EA relacionados con el tratamiento (TRAEs, por sus siglas en inglés)

Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios que contuvieran algún motivo de exclusión descritos en el **apartado 3.4.**

Fuentes de información

Se realizaron búsquedas estructuradas en bases de datos y repositorios de información, siguiendo los lineamientos del Marco de referencia, proceso y procedimientos para el posicionamiento de tecnologías en salud en el sistema de salud colombiano, el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud, ambos del IETS. Para esto, se realizaron búsquedas el día 26 de junio de 2025 en las siguientes bases de datos y repositorios de información:

- MEDLINE a través de PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)
- EMBASE (<https://www.embase.com>)
- Cochrane Library a través de CENTRAL (<https://www.cochranelibrary.com>)
- LILACS a través del Portal Regional de la BVS (<https://lilacs.bvsalud.org>)

Adicionalmente, se realizó un barrido en el repositorio de *Google Scholar* para identificar reportes adicionales.

Estrategias de búsqueda

Las búsquedas fueron realizadas siguiendo los lineamientos del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (3) a partir de las preguntas descritas en el apartado 3.3.1 de este posicionamiento terapéutico. Para ello se realizó una sola búsqueda en la que se incluyeron términos abiertos y cerrados para la población; un término para todas las tecnologías incluyendo sus nombres, categorías terapéuticas, códigos ATC, marcas comerciales disponibles a nivel internacional. Las estrategias fueron limitadas utilizando filtros validados para ensayos clínicos y revisiones sistemáticas y publicados por el *McMaster Health Knowledge Refinery* (HKR) (4). Una vez esta búsqueda fue validada, se procedió a realizarla en las diferentes bases de datos y repositorios de la

información. En el **Anexo D** se presentan los términos y estrategias de búsqueda.

4.1.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Se realizó la tamización y selección de estudios en el software Rayyan. Inicialmente se cargaron todos los reportes de estudios obtenidos en las búsquedas y, posteriormente, se realizó un proceso de eliminación manual de duplicados. La tamización se realizó por duplicado por cuatro evaluadores independientes en dos grupos de evaluación, las decisiones fueron cegadas hasta el final del proceso y los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Los reportes incluidos fueron seleccionados y cargados nuevamente en Rayyan para su evaluación y lectura en texto completo por los cuatro evaluadores. Los estudios incluidos fueron evaluados y fueron catalogados según la pregunta que resuelve, las tecnologías evaluadas y el diseño de estudio. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración PRISMA (3).

4.1.3 Extracción de información

Los datos relevantes para este posicionamiento terapéutico fueron extraídos por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado tras una previa estandarización y extracción piloto realizada en una muestra inicial de los artículos. Se realizó consenso entre los revisores en los casos donde se presentaron diferencias.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación
- Tipo de estudio
- Población
- Intervención (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Comparador (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Desenlaces críticos (tiempo de seguimiento según aplique)
- Número de pacientes en el brazo de intervención
- Número de pacientes en el brazo de comparación
- Número de eventos en el brazo de intervención
- Número de eventos en el brazo de comparación

- Resultado de la estimación del efecto (RR, HR, OR, DR, DM, DME, etc.)
- Intervalo de confianza de la medida de estimación del efecto.

4.1.4 Evaluación de riesgo de sesgo en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante las herramientas de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane (4) para cada tipo de estudio. Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente, y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor. Para revisiones sistemáticas se utilizó la herramienta ROBIS (5) y para los metaanálisis en red se utilizó también la herramienta IQWiG.

4.1.5 Evaluación de certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group*, el cual tiene en cuenta los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación; dicha certeza se clasificó en: alta, moderada, baja y muy baja (6,7). Cuando se realizó un metaanálisis en red (MAR), se utilizó la aproximación GRADE para metaanálisis en red y se resumieron los resultados de cada desenlace de acuerdo con Yepes et al 2019 (8).

4.1.6 Síntesis de la evidencia

Para la síntesis de la evidencia, se presenta en primer lugar el número de estudios identificados y de comparaciones directas evaluadas en los mismos. La información de cada estudio se describe por medio de tablas de hallazgos de los estudios incluidos con las variables presentadas en el apartado 4.1.3.

Dada la necesidad de comparar y sintetizar las múltiples moléculas usadas en diferentes estudios, y ante la posible ausencia de estudios de comparaciones directas entre y para la totalidad de las tecnologías evaluadas en cada una de las diferentes preguntas definidas en el alcance del actual PT, metodológicamente se considera utilizar el metaanálisis de *novo* en red en los diferentes escenarios, como una herramienta que permite una evaluación completa de la evidencia disponibles y puede proporcionar estimaciones más precisas sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos.

4.1.7 Construcción del metaanálisis

Los MAR se ejecutaron de la siguiente manera: se generó un diagrama de red para evaluar la posibilidad de realizar este metaanálisis, seguido de un análisis de transitividad comparando las poblaciones, intervenciones, diseños de estudio y otros posibles modificadores del efecto. Se procedió a realizar el MAR usando una aproximación frecuentista, estimando el metaanálisis por máxima verosimilitud restringida. Para evaluar el supuesto de consistencia se empleó el modelo de interacción de diseño por tratamiento de Higgins (9).

Finalmente se elaboró un ranking de tratamientos calculado a través del P-score (Puntuación P), una medida derivada del MAR para evaluar y clasificar la efectividad y seguridad de diferentes tratamientos. La P-score se basó en la probabilidad de que un tratamiento sea el mejor (o uno de los mejores) entre todos los tratamientos comparados en el análisis. Su puntuación varía entre 0 y 1. Un valor de 1 indica que la tecnología presenta el mejor resultado entre todos los comparados, mientras que un valor de 0 indica que la tecnología presentó el menor rendimiento en comparación con las demás tecnologías. El P-score se calculó utilizando la red completa de comparaciones directas e indirectas entre los tratamientos y para su estimación se contempla tanto la magnitud del efecto como la precisión de las estimaciones. Las medidas de asociación (RR y OR), derivados del MAR se presentaron en tablas de hallazgos y se representaron gráficamente a través de Forest plot. Los Script en R para los MAR de la evaluación de efectividad y seguridad realizados mediante el lenguaje de programación R y su entorno de desarrollo integrado *R-studio*, versión 1.4.1717.

4.2 Resultados

4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

Se realizó el 25 de junio de 2025 una búsqueda sistemática en las bases de datos y repositorios de información descritos, en estas se encontraron un total de 15860 registros en bases de datos y repositorios y 200 registros en búsqueda en literatura gris; que, posterior a eliminar duplicados se obtuvo un total de 11897 registros. Estos fueron sometidos a un proceso de tamización de los que se excluyeron 11094 registros, quedando 803 reportes para evaluación en texto completo. De estos fueron excluidos 624 reportes, quedando un total de 179 estudios, de estos 100 fueron reportes de ensayos clínicos, 25 revisiones

sistemáticas sin metaanálisis, 18 revisiones sistemáticas con metaanálisis convencional y 36 revisiones sistemáticas con metaanálisis en red. Estos estudios fueron publicados entre 1989 y 2025.

Para la pregunta 1 fueron seleccionados 12 estudios (10 reportes de ensayos clínicos, una revisión sistemática con metaanálisis convencional y una revisión sistemática con metaanálisis en red); para la pregunta 2, 40 estudios (18 reportes de ensayos clínicos, 7 revisiones sistemáticas y 3 revisiones sistemáticas con metaanálisis convencional y 12 revisiones sistemáticas con metaanálisis en red); para la pregunta 3, 58 estudios (27 reportes de ensayos clínicos, 14 revisiones sistemáticas, 3 revisiones sistemáticas con metaanálisis convencional y 14 revisiones sistemáticas con metaanálisis en red) y para la pregunta 4, 69 estudios (45 reportes de ensayos clínicos, 4 revisiones sistemáticas, 11 revisiones sistemáticas con metaanálisis convencional y 9 revisiones sistemáticas con metaanálisis en red).

En el **Anexo E** se presenta el diagrama de flujo PRISMA. En el **Anexo F y Anexo G** se muestra la lista de estudios incluidos y de los estudios excluidos junto con las razones de exclusión.

4.2.2 Evaluación de calidad (riesgo de sesgo) de los estudios incluidos

A continuación, se resumen los principales resultados de riesgo de sesgo por pregunta de investigación, mientras que el detalle completo de la valoración individual por estudio se presenta en el **Anexo H**.

- **Riesgo de sesgo estudios pregunta 1**

En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o regional, se identificaron dos revisiones sistemáticas, uno con metaanálisis convencional y otro con metaanálisis en red. La revisión de Kishan *et al.* (2022) (10) es un metaanálisis de datos de pacientes individuales, con protocolo preestablecido y registrado en PROSPERO. Demostró un alto rigor metodológico al seguir las guías PRISMA, realizar la búsqueda y verificación de datos por dos investigadores, y utilizar análisis estadísticos avanzados que incluyeron la evaluación del sesgo de publicación con gráficos de embudo y análisis de sensibilidad. La principal preocupación es la restricción de la búsqueda a artículos publicados en inglés,

que implica un sesgo de idioma, y la ausencia de información explícita sobre la evaluación formal del riesgo de sesgo de los ensayos aleatorizados individuales. Por otro lado, la revisión sistemática con metaanálisis en red de Petrelli *et al.* (2023) (11) fue metodológicamente rigurosa, adhiriéndose a la declaración de extensión PRISMA y evaluando el riesgo de sesgo de los 12 ensayos aleatorizados incluidos mediante la herramienta revisada de riesgo de sesgo de Cochrane. Esta evaluación fue realizada por dos revisores independientes, concluyendo que todos los estudios incluidos presentaban un riesgo de sesgo bajo a medio. Sin embargo, su calidad metodológica se vio comprometida debido a las principales preocupaciones metodológicas como son la restricción de la búsqueda a artículos publicados en inglés, que introduce un potencial sesgo de idioma, y la falta de reporte explícito de análisis de robustez (como análisis de sensibilidad o gráficos de embudo) para confirmar la solidez de los resultados del metaanálisis en red.

- **Riesgo de sesgo estudios pregunta 2**

Para la pregunta 2 fueron incluidos 4 ensayos clínicos aleatorizados, estos fueron evaluados mediante la herramienta RoB-2, encontrando un riesgo general de sesgos bajo. Estos estudios realizaron procesos de aleatorización de participantes de forma cegada, de tal forma que ni ellos ni los investigadores tuvieron conocimiento del brazo asignado y sin diferencias significativas en las características basales que sugiera un problema en la aleatorización de estos. No se encontraron desviaciones mayores durante el procedimiento ni tuvieron análisis estadísticos inadecuados para estimar el efecto de la adherencia a la intervención. La cantidad de datos perdidos en todos los estudios fue bajo sin evidencias ni cambios en las características de medición de los desenlaces relacionados con la asignación de los participantes. Los resultados reportados son acordes con los protocolos publicados sin evidencia de selección del desenlace según el resultado.

- **Riesgo de sesgo estudios pregunta 3**

La evaluación del riesgo de sesgo de los 13 ensayos clínicos aleatorizados incluidos para el MAR de novo de la pregunta 3 para la población con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC) se realizó mediante la herramienta RoB 2, evidenciando una calidad metodológica globalmente adecuada, aunque con variaciones entre dominios. En los estudios (Crawford

1989 (12); Schellhammer *et al.*, 1995, 1996, 1997 (13–15); Sarosdy 1998 (16); Yokomizo 2024 (17), el riesgo de sesgo se calificó mayoritariamente como algunas preocupaciones, fundamentalmente por el diseño abierto en algunos casos (Crawford 1989 (12), Yokomizo 2024 (17), el uso de datos retrospectivos en la evaluación de progresión (Schellhammer 1996 y 1997) y la inclusión de análisis exploratorios no preespecificados (Sarosdy 1998 (16). Sin embargo, los desenlaces principales, como supervivencia global y tiempo a progresión, se consideraron de bajo riesgo de sesgo dado su carácter objetivo y la adecuada ejecución de la aleatorización.

En los ensayos de mCSPC (Vaishampayan 2021, Armstrong 2019, Davis 2019, Fizazi 2017, Fizazi 2022, Chi 2019 y James 2017) (18–24), el riesgo global también se valoró como algunas preocupaciones. Aunque el proceso de aleatorización y la completitud de datos fueron consistentes y adecuados, las principales limitaciones se relacionaron con el carácter abierto de varios de estos estudios, lo que pudo influir en la medición de desenlaces intermedios (p. ej., PFS radiográfica, PSA-PFS) y en la evaluación de eventos adversos. No obstante, la definición clara y objetiva de los desenlaces primarios, junto con la baja tasa de pérdidas y la adherencia a los protocolos, sustenta que los resultados de eficacia y seguridad se consideren metodológicamente confiables.

En general, la síntesis de los estudios muestra que el riesgo de sesgo global es bajo para los desenlaces de supervivencia, mientras que para los desenlaces intermedios o secundarios existe un nivel de algunas preocupaciones, principalmente por la ausencia de cegamiento y la posibilidad de sesgo de detección o de reporte.

De manera complementaria, la valoración metodológica de las revisiones sistemáticas con metaanálisis en red utilizadas para abordar la pregunta (Wang *et al.*, 2024 (25); Menges *et al.*, 2022 (26)) mostraron cumplimiento consistente de los criterios de calidad definidos por el IQWiG para comparaciones indirectas y metaanálisis en red. Ambos estudios formularon preguntas de investigación *a priori* y registraron sus protocolos en PROSPERO, justificaron de manera adecuada la necesidad de recurrir a un NMA ante la ausencia de comparaciones directas completas y definieron con claridad el comparador común (ADT/TPA) como referencia. Asimismo, describieron búsquedas sistemáticas exhaustivas con criterios de inclusión y exclusión predefinidos, y reportaron de manera completa los datos relevantes, incluyendo redes de tratamientos, tablas de características y estimaciones de eficacia y seguridad. En los dos casos se

abordaron los supuestos clave de consistencia y transitividad mediante análisis de sensibilidad, y se emplearon modelos estadísticos bayesianos de efectos aleatorios (MCMC) con adecuada descripción técnica

- **Riesgo de sesgo estudio pregunta 4.**

Para la pregunta 4 se seleccionó la revisión sistemática de Jiang *et al.*(27) publicada en 2025. Esta contó con criterios de elegibilidad claros y presentados en el reporte previo en PROSPERO, con un proceso de búsqueda y selección de estudios de forma adecuados, con una evaluación y extracción clara de la información y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos y con metodologías de síntesis narrativas y cuantitativas adecuadas para el proceso realizado, presentando un bajo riesgo de sesgos general. Para la evaluación del olaparib el grupo de participantes con mutaciones HRR se seleccionó la revisión de Zhu *et al.* (28) al ser del 2024 y presentar un riesgo de sesgos general bajo.

4.2.3 Resultados de efectividad y seguridad

Pregunta 1. ¿En pacientes con diagnóstico de **cáncer de próstata localmente avanzado o regional**, ¿cuál es la efectividad y seguridad de la terapia de privación de andrógenos (TPA) combinado con radioterapia?

- **Resultados de efectividad**

En esta categoría se identificaron dos revisiones sistemáticas, una con metaanálisis convencional y otra con metaanálisis en red, que evaluaron la efectividad del TPA sin diferenciar entre los fármacos específicos (goserelina, leuprorelina, triptorelina o degarelix) (10,11). En población con cáncer de próstata localmente avanzado, se identificaron dos estudios primarios que analizaron la combinación de TPA de larga duración con radioterapia, en comparación con TPA sola (estudio TAP 32) o radioterapia sola (estudio EORTC 22863), con resultados de eficacia y seguridad (29,30). Dentro de las intervenciones individuales, los ensayos clínicos TAP 32 y EORTC 22863 incluyeron leuprorelina y goserelina en combinación con radioterapia, respectivamente. No se identificaron estudios que evaluaran triptorelina o degarelix como intervención, ni la combinación de TPA con bicalutamida. Un tercer ECA sobre cáncer de próstata clínicamente positivo a ganglios linfáticos

utilizó una TPA combinada de agonistas de GnRH y antiandrógenos, evaluando únicamente desenlaces de seguridad (31).

Una revisión sistemática con metaanálisis de datos de pacientes individuales (*individual patient data metaanalysis*), publicada por Kishan *et al.* en el 2022 (10), evaluó la eficacia de diferentes estrategias de TPA en combinación a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado. Se identificaron 12 ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con cáncer de próstata localizado de mediano y alto riesgo, con una mediana de seguimiento de 11,4 años (rango intercuartílico [RIC] 9,0–15,0). Se evaluaron diferentes estrategias de uso de TPA, tal como la extensión de TPA neoadyuvante (de 3-4 meses a 6-9 meses) y la prolongación de TPA adyuvante (de 4-6 meses a 18-36 meses).

Específicamente, en lo referente a la TPA de larga duración que acompaña a la radioterapia (RT), el análisis se centró en 4 ensayos clínicos con prolongación de la TPA adyuvante. Este grupo incluyó a 3774 pacientes, con una mediana de seguimiento de 10,9 años, comparando un régimen de TPA de corta duración (4–6 meses, mediana 5,0 meses) con uno de TPA de larga duración (18–36 meses, mediana 28,0 meses).

La prolongación de la TPA adyuvante se asoció con una mejora significativa en la supervivencia libre de metástasis (SLM) (HR 0,84, IC 95% 0,78–0,91, valor $p < 0,0001$). Esto se tradujo en un beneficio absoluto a 10 años del 7.7%. Asimismo, esta estrategia de TPA prolongada demostró una mejora significativa en la supervivencia global (SG) (HR 0,85, IC 95% 0,78–0,94, valor $p = 0,0010$). El beneficio de la prolongación de la TPA adyuvante se mantuvo significativo tanto en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio (HR 0,81, valor $p = 0,0058$) como en aquellos con riesgo alto (HR ,85, $p = 0,0005$). El beneficio absoluto de la prolongación de la TPA para evitar un evento de metástasis a distancia a los 10 años fue mayor en pacientes de alto riesgo (NNT 10,4) que en los de riesgo intermedio (NNT 16,1). Así mismo, los efectos del tratamiento fueron similares independientemente de si los pacientes recibieron dosis de radioterapia baja (<74 Gy) o alta (≥ 74 Gy) (valor p de interacción 0,41).

El estudio concluye que la adición de TPA y la prolongación de la porción adyuvante de la TPA (al menos 18 meses) está asociada con una mejora en la SLM y la SG en hombres, independientemente del grupo de riesgo, la edad y la dosis de radioterapia administrada.

El estudio de Petrelli *et al.* de 2023 (11), publicó un metaanálisis en red de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia asociada a la diferente duración de TPA en combinación con radioterapia radical en pacientes con cáncer de próstata de localizado de alto y muy alto riesgo. El estudio incluyó un total de 12 ensayos aleatorizados con una mediana de seguimiento de 11,4 años, según el metaanálisis de datos de pacientes individuales de referencia. Se identificaron diferentes tipos de duración de TPA, desde 3 meses hasta uso de por vida.

En cuanto a la supervivencia global, ninguno de los brazos con diferentes tiempos de tratamiento demostró superioridad estadística sobre la radioterapia sola, lo que los autores atribuyeron a la influencia de las causas de muerte competitivas. En cuanto a la mortalidad específica por cáncer, los 36 meses de TPA adyuvante resultaron en un mejor desenlace en comparación con la RT sola, 3 meses de TPA neoadyuvante, o 12-24 meses de TPA adyuvante. La duración de tres años redujo el riesgo de MECP en la misma magnitud (Hazard Ratio [HR] = 0,54; IC95% 0,3-0,9) en comparación con las duraciones de 1 y 2 años de TPA, asociándose con aproximadamente un 50% menos de muertes por cáncer que las duraciones más cortas.

En el desenlace de SLP, el tratamiento que implicó el uso de análogos de la LHRH durante seis meses antes y durante la RT (neoadyuvante + concomitante) fue clasificado como el mejor para reducir las metástasis a distancia (42%) (HR 0,49; IC95% 0,31-0,77).

Los autores concluyen que 36 meses de TPA adyuvante después de la radioterapia era la duración óptima del tratamiento con respecto a la mortalidad por cáncer de próstata de alto riesgo y localmente avanzado. Adicionalmente, señalan que el principal problema con la TPA prolongada es la mayor incidencia de efectos secundarios clínicamente importantes, incluyendo impotencia, pérdida de libido, hipogonadismo a largo plazo y osteoporosis. Por lo anterior, sugieren una duración de seis meses (neoadyuvante más concomitante) en pacientes con comorbilidades o de edad avanzada, ya que es el segundo mejor tratamiento clasificado para la mortalidad específica por cáncer y el mejor clasificado para SLP.

El ensayo EORTC 22863 (Bolla *et al.*) (29) fue un ensayo clínico aleatorizado fase 3 diseñado para evaluar el beneficio de la adición de TPA de larga duración

(3 años) a la radioterapia externa en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo metastásico, comparado con radioterapia sola. Los pacientes elegibles presentaban adenocarcinoma prostático T1–2 con grado histológico WHO 3, o T3–4 de cualquier grado histológico, siendo el 90% de la cohorte pacientes T3–4. El régimen de TPA, que tuvo una duración total de 3 años, consistió en el agonista de la LHRH, acetato de goserelina 3,6 mg administrados por vía subcutánea cada 4 semanas. La duración de la TPA consistió en 36 meses de goserelina, comenzando el primer día de la irradiación. La RT se administró a una dosis total de 70 Gy. El seguimiento mediano fue de 9.1 años.

La adición de TPA de 3 años a la RT resultó en una mejora significativa y sostenida en todos los desenlaces oncológicos a 10 años en comparación con la RT sola. La Supervivencia Global (SG) a 10 años mejoró del 39,8% al 58,1% con el tratamiento combinado (HR 0,60; IC95% 0,45–0,80; valor $p = 0,0004$). Asimismo, la tasa de mortalidad específica por cáncer a 10 años se redujo significativamente del 30,4% al 10,3% (HR 0,38, valor $p < 0,0001$). La combinación de tratamientos también confirió un beneficio significativo en la Supervivencia Libre de Enfermedad Clínica (DFS) a 10 años (47,7% vs 22,7%; HR 0,42; IC95% 0,33–0,55; valor $p < 0,0001$), en la Supervivencia Libre de Metástasis a Distancia (MFS) a 10 años (51,0% vs 30,2%; HR 0,5; IC95% 0,38–0,65; valor $p < 0,0001$) y en el control locorregional, reduciendo la tasa acumulada de fallo locorregional a 10 años del 23,5% al 6,0% (HR 0,21, valor $p < 0,0001$). Los autores sugirieron que la TPA contribuye a la eliminación de enfermedad sistémica oculta y ejerce un efecto sinérgico con la irradiación para el control local.

El ensayo TAP 32 (Sargos *et al.*) (30) fue un estudio clínico aleatorizado fase III que comparó la TPA combinada con Radioterapia de Haz Externo (EBRT) con TPA sola, en pacientes con CP localmente avanzado (T3–T4, N0, M0). La TPA fue idéntica en ambos brazos, consistiendo en la administración del agonista de la LHRH, leuprorelina (11,25 mg por vía subcutánea), con una duración total de 3 años. La EBRT en el brazo combinado tuvo una dosis total mediana de 70 Gy. El análisis extendido reportó resultados con una mediana de seguimiento de 7,3 años.

La tasa de SLP a 8 años fue notablemente más alta en el brazo combinado (48%) que en el brazo de TPA sola (7%) (HR 0,27, IC 95% 0,17–0,39; valor $p < 0,001$), siendo el efecto mayor en pacientes con PSA basal ≥ 50 ng/mL (HR 0,10; IC 95%

0,05–0,20; valor $p < 0,001$). La Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (SLPB) a 8 años también fue significativamente superior en el grupo combinado (50% vs 11%, valor $p < 0,001$). Además, se evidenció una reducción significativa en la Mortalidad Específica por Cáncer de Próstata (MECP) en el brazo ADT+EBRT (Sub-HR no ajustado 0.48, IC95% 0.25–0.91; valor $p = 0,02$). El control locorregional también fue significativamente superior en el brazo combinado (Sub-HR 0,61, IC95% 0,42–0.89; valor $p = 0,01$), particularmente en pacientes con Gleason Score ≥ 7 . A pesar de estos beneficios, el estudio no encontró una diferencia significativa ni en la SG (65% vs 57%, valor $p = 0,43$) ni en la SLM (valor $p = 0,88$) entre ambos brazos.

Tabla 4-1. Resultados de efectividad por desenlaces y comparaciones para la población de cáncer de próstata localmente avanzado y regional: Radioterapia + TPA vs terapia estándar/placebo.

Referencia	Comparación	Desenlace	Estimación del efecto	Certeza de la evidencia
Kishan <i>et al.</i> 2022	TPA (cualquiera) + RT vs RT sola	Supervivencia Global (OS)	HR (IC95%) 0.86 (0.80–0.92) $p < 0.0001$ A favor de TPA+RT	⊕○○○ Muy baja
		Supervivencia Libre de Metástasis (MFS)	HR (IC95%) 0.83 (0.77–0.89) $p < 0.0001$ A favor de TPA + RT	⊕○○○ Muy baja
		Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (Recurrencia Bioquímica)	HR (IC95%) 0.61 (0.56–0.67) $p < 0.0001$ A favor de TPA + RT	⊕○○○ Muy baja
	TPA Larga Adyuvante + RT vs. TPA Corta Adyuvante + RT	Supervivencia Global (OS)	HR (IC95%) 0.85 (0.78–0.94) $p = 0.0016$ A favor de TPA larga + RT	⊕○○○ Muy baja
		Supervivencia Libre de Metástasis (MFS)	HR (IC95%) 0.84 (0.78–0.91) $p < 0.0001$ A favor de TPA larga + RT	⊕○○○ Muy baja
		Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (Recurrencia Bioquímica)	HR (IC95%) 0.56 (0.51–0.62) $p < 0.0001$ A favor de TPA larga + RT	⊕○○○ Muy baja
Petrelli <i>et al.</i> 2023	RT + 36 meses TPA vs. RT sola	Supervivencia Global (OS)	HR (ICr95%) 0.63 (0.038–11.23) No significativo Sin diferencia	⊕○○○ Muy baja
		Supervivencia Libre de Metástasis (MFS)	HR (ICr95%) 0.5 (0.038–0.66) $p < 0.05$ A favor de TPA 36 m + RT	⊕○○○ Muy baja
		Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (bDFS)	HR (ICr95%) 0.45 (0.14–1.45) No significativo Sin diferencia	⊕○○○ Muy baja
	RT + 24 meses TPA vs. RT sola	Supervivencia Global (OS)	HR (ICr95%) 0.97 (0.13–6.71)	⊕○○○ Muy baja

Referencia	Comparación	Desenlace	Estimación del efecto	Certeza de la evidencia
			No significativo Sin diferencia	
		Supervivencia Libre de Metástasis (MFS)	HR (ICr95%) 0.65 (0.52-0.81) p<0.05 A favor de TPA 24 m + RT	⊕○○○ Muy baja
		Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (bDFS)	HR (ICr95%) 0.83 (0.39-1.8) No significativo Sin diferencia	⊕○○○ Muy baja
Bolla <i>et al.</i> 2010	RT + Goserelina 3 años vs. RT sola	Supervivencia Global (OS)	HR (IC95%) 0.60 (0.45-0.80) p 0.0004 A favor de Goserelina 3 años + RT	○○⊕○ Alta
		Supervivencia Libre de Progresión (PFS) (Clínica)	HR (IC95%) 0.42 (0.33-0.55) p<0.0001 A favor de Goserelina 3 años + RT	○○⊕○ Alta
		Supervivencia Libre de Metástasis (MFS)	HR (IC95%) 0.50 (0.38-0.65) p<0.0001 A favor de Goserelina 3 años + RT	○○⊕○ Alta
Sargos <i>et al.</i> 2020	RT + Leuprorelina vs. Leuprorelina sola	Supervivencia Global (OS)	HR (IC95%) No reporta p 0.43 Sin diferencia	○⊕○○ Baja
		Supervivencia Libre de Progresión (PFS)	HR (IC95%) 0.27 (0.17-0.39) p < 0.001 A favor de Leuprorelina + RT	○⊕○○ Baja
		Supervivencia Libre de Metástasis (MFS)	HR (IC95%) No reporta p 0.88 Sin diferencia	○⊕○○ Baja
		Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (BPFS)	HR (IC95%) 0.33 (0.22-0.47) p < 0.001 A favor de Leuprorelina + RT	○⊕○○ Baja

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados. TPA: Terapia de Privación Androgénica; RT: Radioterapia; HR: Hazard Ratio; CI: Intervalo de Confianza; CrI: Intervalo de Credibilidad (utilizado en el NMA).

• Resultados de seguridad

Los ensayos aleatorizados que investigaron la TPA de larga duración (3 años) junto con la RT se centraron en medir tanto la toxicidad aguda relacionada con la RT como los efectos sistémicos a largo plazo de la TPA, especialmente la morbilidad cardiovascular y ósea.

El estudio EORTC 22863 (29), que administró el agonista de LHRH acetato de goserelina (3,6 mg/4 semanas) más acetato de ciproterona (50 mg/tres veces al día) durante 1 mes, evaluó la mortalidad a largo plazo y concluyó que el tratamiento combinado no indujo un aumento significativo en la mortalidad cardiovascular en el grupo de RT más 3 años de TPA en comparación con la RT sola (ocho de 53 pacientes en el grupo combinado murieron por causas cardiovasculares versus 11 de 63 en el grupo de RT sola) (HR 0,78; IC95% 0,31–1,95; valor $p=0,60$). Este hallazgo fue consistente tanto en pacientes con problemas cardiovasculares preexistentes (valor $p=0,60$), como en aquellos sin comorbilidades cardíacas al inicio del estudio (valor $p=0,25$). Además, se reportó solo dos fracturas documentadas en el grupo combinado a lo largo del seguimiento prolongado.

El ensayo TAP 32 (30), que utilizó leuprorelina (11,25 mg) durante 3 años con flutamida oral (750 mg/día) por 1 mes, demostró que la combinación de TPA y EBRT resultó en una tasa significativamente mayor de toxicidad aguda Grado ≥ 2 (según la escala RTOG) a los 6 meses (26% en ADT+EBRT vs 2% en TPA sola, valor $p < 0,001$). En particular, significativamente más pacientes en el grupo ADT+EBRT tuvieron toxicidades gastrointestinales de grado ≥ 2 (17 % vs 1 %, valor $p < 0,001$) y toxicidades genitourinarias de grado ≥ 2 (12 % vs 1 %, valor $p < 0,001$). A pesar de que el brazo combinado reportó un número mayor de eventos adversos serios (SAEs) que condujeron a la interrupción del tratamiento (21 SAEs vs 8 SAEs), los autores concluyeron que la toxicidad asociada a la RT fue generalmente menor y limitada en el tiempo. Además, aunque se registraron más muertes relacionadas con eventos cardiovasculares en el brazo ADT+EBRT (15 muertes) que en el brazo TPA sola (9 muertes), no se establecieron diferencias significativas.

En el análisis de seguridad en el ensayo COHORT (31), la adición de RT se asoció con tasas crudas estadísticamente más altas de EA agudos genitourinarios (GU) de Grado ≥ 2 (7,1% vs. 0% en TPA sola, valor $p < 0,001$) y EA tardíos gastrointestinales (GI) de Grado ≥ 2 (14.3% vs. 0% en TPA sola, valor $p < 0,001$). No obstante, no se reportaron eventos adversos de Grado ≥ 3 ni agudos ni tardíos en ninguno de los brazos. Los EA agudos GU fueron transitorios, y la toxicidad GI tardía, que incluyó hemorragia rectal moderada y proctitis, fue temporal o disminuyó.

Tabla 4-2. Resultados de seguridad por desenlaces y comparaciones para la población de cáncer de próstata localmente avanzado y regional: Radioterapia + TPA vs terapia estándar/placebo.

Referencia	Comparación	Desenlace	Estimación del efecto	Certeza de la evidencia
Bolla <i>et al.</i> 2010	RT + Goserelina 3 años vs. RT sola	EA Graves (Mortalidad cardiovascular)	HR (IC95%) 0.78 (0.31–1.95) p 0.60 Sin diferencia	○○⊕○ Alta
Sargos <i>et al.</i> 2020	RT + Leuprorelina vs. Leuprorelina sola	EA relacionados con el tratamiento (Grado ≥2 a 6 meses)	RR (IC95%) No reporta 17% vs 1% p < 0.001 A favor de Leuprorelina	○⊕○○ Baja
Lee <i>et al.</i> 2024	RT + TPA vs. TPA sola	EA graves (Grado ≥3)	RR (IC95%) No reporta 0% vs 0% No reporta p Sin diferencia	○⊕○○ Baja

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

EA: Eventos adversos; TPA: Terapia de Privación Androgénica; RT: Radioterapia; GI: Gastrointestinal; CV: Cardiovascular; HR: Hazard Ratio; CI: Intervalo de Confianza.

Pregunta 2. : ¿En pacientes con diagnóstico de **CP no metastásico resistente a castración**, cuál es la efectividad y seguridad de la terapia farmacológica intensificada (TPA con antiandrógenos)?

• Resultados de efectividad

Para resolver esta pregunta se decidió realizar un metaanálisis en red de novo incluyendo la información de cuatro ensayos clínicos que evaluaron la efectividad y seguridad de las tecnologías evaluadas en pacientes con alto riesgo de progresión definidos como aquellos que tenían un tiempo de doblado del PSA (*PSA doubling time*) ≤ 10 meses, medido bajo castración (<50 ng/dl de testosterona). En pacientes con bajo riesgo (un tiempo de doblado del PSA (>10 meses, medido bajo castración) no se encontraron estudios.

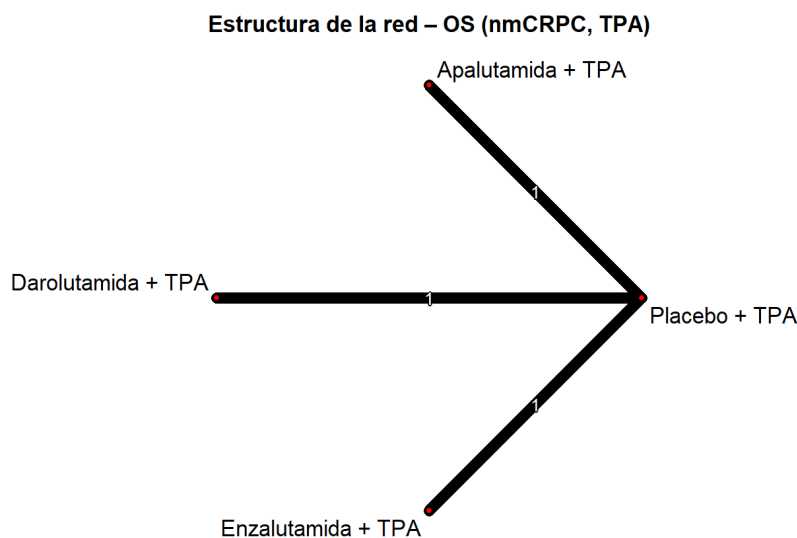
Para esta revisión se incluyeron 4 estudios clínicos: el estudio PROSPER (32) publicado en 2018 que evaluó el uso de enzalutamida + TPA comparado contra placebo + TPA, el estudio SPARTAN (33) publicado en 2018 que evaluó el uso

de apalutamida + TPA contra placebo + TPA, el estudio ARAMIS (34) publicado en 2019 que evaluó el uso de darolutamida + TPA contra placebo + TPA y el subgrupo de CP no metastásico resistente a castración del estudio STRIVE (35) publicado en 2016 que evaluó el uso de enzalutamida + TPA contra bicalutamida + TPA (este estudio solo se pudo incluir en la evaluación supervivencia libre de progresión del PSA y eventos adversos).

○ **Sobrevida global**

Para el desenlace de supervivencia global, se reclutaron 3217 participantes que recibieron enzalutamida + TPA, apalutamida + TPA, darolutamida + TPA o TPA solo. La estructura de la red se presenta en la **Figura 4-1** y el *forest plot* de las comparaciones en la **Figura 4-2**. La **Tabla 4-3** presenta el resultado de comparaciones directas e indirectas para este desenlace. La **Tabla 4-4** presenta los resultados del ranking según el score-P. Los resultados son medidos en Hazard ratio (HR).

Figura 4-1. Estructura de la red de análisis para la evaluación de supervivencia global y supervivencia libre de metástasis.



Fuente: elaboración propia.

Figura 4-2. Resultados de las comparaciones indirectas contra Placebo + TPA en supervivencia global

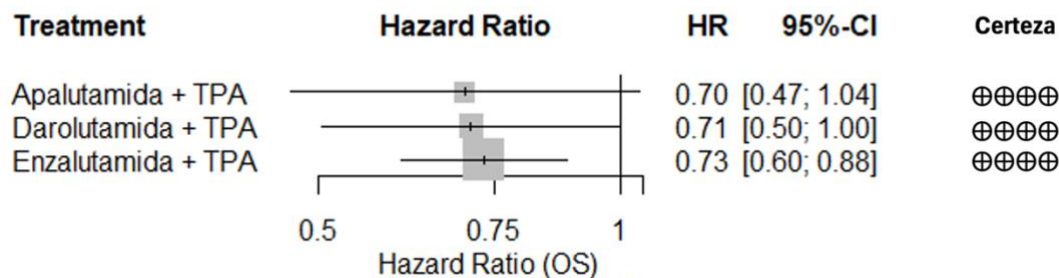


Tabla 4-3. Tabla de ligas de comparación para el análisis de supervivencia global.

Tratamiento	Apalutamida + TPA	Darolutamida + TPA	Enzalutamida + TPA	Placebo + TPA
Apalutamida + TPA	-	0.90 [0.58, 1.66]	0.96 [0.62, 1.49]	0.70 [0.47, 1.04]
Darolutamida + TPA	0.90 [0.58, 1.66]	-	0.97 [0.66, 1.44]	0.71 [0.50, 1.00]
Enzalutamida + TPA	0.96 [0.62, 1.49]	0.97 [0.66, 1.44]	-	0.73 [0.60, 0.88]
Placebo + TPA	0.70 [0.47, 1.04]	0.71 [0.50, 1.00]	0.73 [0.60, 0.88]	-

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

La parte inferior describe los resultados del meta análisis en red y se leen de columna contra fila. La parte superior los resultados de las comparaciones directas disponibles.

Tabla 4-4. Ranking de efectividad de las intervenciones para supervivencia global.

Tratamiento	Score-P	Rank
Apalutamida + TPA	0.685	1
Darolutamida + TPA	0.670	2
Enzalutamida + TPA	0.623	3
Placebo + TPA	0.021	4

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

Para el desenlace supervivencia libre de metástasis se incluyeron los mismos tres estudios. La **Tabla 4-3** presenta los resultados del forest plot de comparaciones indirectas, la **Tabla 4-5** presenta los resultados de las comparaciones indirectas y directas posibles y la **Tabla 4-6** los resultados del ranking según el score-P. Los resultados son medidos en Hazard ratio (HR).

Figura 4-3. Resultados de las comparaciones indirectas contra Placebo + TPA en supervivencia libre de metástasis

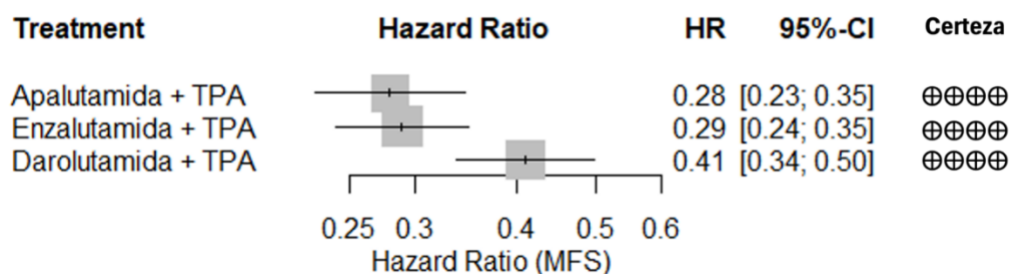


Tabla 4-5. Tabla de ligas de comparación para el análisis de supervivencia libre de metástasis.

Tratamiento	Apalutamida + TPA	Darolutamida + TPA	Enzalutamida + TPA	Placebo + TPA
Apalutamida + TPA	-	0.68 [0.51, 0.91]	0.97 [0.73, 1.28]	0.28 [0.23, 0.35]
Darolutamida + TPA	0.68 [0.51, 0.91]	-	1.41 [1.08, 1.85]	0.41 [0.34, 0.50]
Enzalutamida + TPA	0.97 [0.73, 1.28]	1.41 [1.08, 1.85]	-	0.29 [0.24, 0.35]
Placebo + TPA	0.28 [0.23, 0.35]	0.41 [0.34, 0.50]	0.29 [0.24, 0.35]	-

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

La parte inferior describe los resultados del meta análisis en red y se leen de columna contra fila. La parte superior los resultados de las comparaciones directas disponibles.

Tabla 4-6. Ranking de efectividad de las intervenciones para supervivencia libre de metástasis.

Tratamiento	Score-P	Rank
Apalutamida + TPA	0.864	1
Enzalutamida + TPA	0.799	2
Darolutamida + TPA	0.337	3
Placebo + TPA	0.000	4

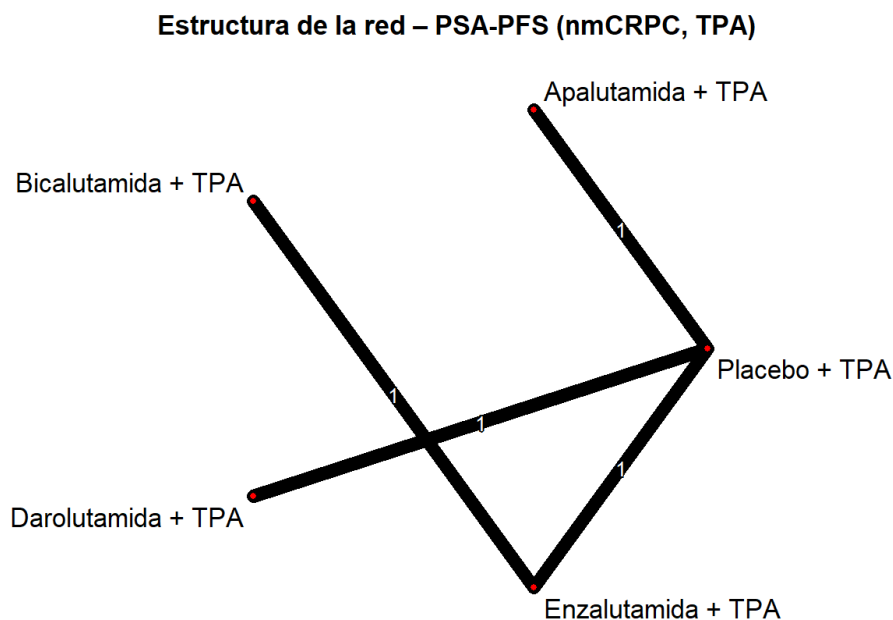
Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

○ **Sobrevida de progresión libre de elevación del PSA**

Para el desenlace de progresión libre de elevación del PSA se incluyeron los cuatro estudios, con un total de 3495 participantes. La **Figura 4-4** describe la

estructura de la red encontrada, la **Figura 4-5** los resultados de los forest plot de comparaciones indirectas. La **Tabla 4-7** describe los resultados de las comparaciones indirectas y directas disponibles y la **Tabla 4-8** el ranking de las tecnologías según el score-P. Los resultados son medidos en Hazard ratio (HR).

Figura 4-4. Estructura de la red de análisis para la evaluación de supervivencia libre de elevación del PSA.



Fuente: elaboración propia.

Figura 4-5. Resultados de las comparaciones indirectas contra Placebo + TPA en supervivencia libre de elevación del PSA

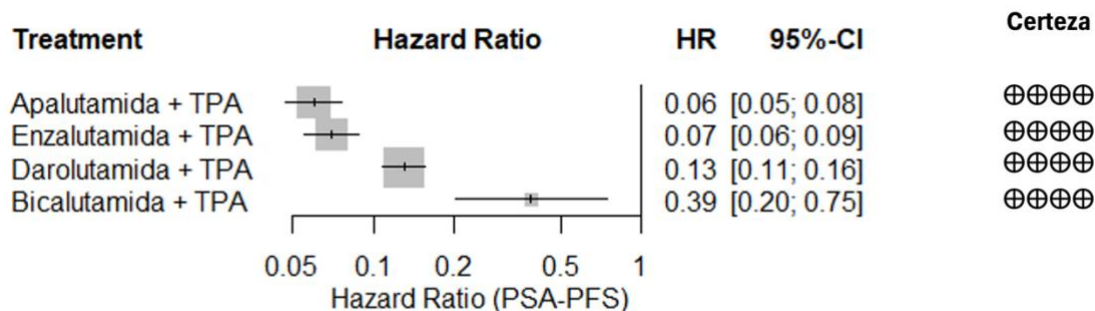


Tabla 4-7. Tabla de ligas de comparación para el análisis de supervivencia libre de elevación del PSA.

Tratamiento	Apalutamida + TPA	Bicalutamida + TPA	Darolutamida + TPA	Enzalutamida + TPA	Placebo + TPA
Apalutamida + TPA	-	0.15 [0.08, 0.31]	0.46 [0.34, 0.62]	0.86 [0.61, 1.20]	0.06 [0.05, 0.08]
Bicalutamida + TPA	0.15 [0.08, 0.31]	-	2.99 [1.51, 5.91]	5.56 [3.01, 10.24]	0.39 [0.20, 0.75]
Darolutamida + TPA	0.46 [0.34, 0.62]	2.99 [1.51, 5.91]	-	1.86 [1.38, 2.51]	0.13 [0.11, 0.16]
Enzalutamida + TPA	0.86 [0.61, 1.20]	5.56 [3.01, 10.24]	1.86 [1.38, 2.51]	-	0.07 [0.06, 0.09]
Placebo + TPA	0.06 [0.05, 0.08]	0.39 [0.20, 0.75]	0.13 [0.11, 0.16]	0.07 [0.06, 0.09]	-

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

La parte inferior describe los resultados del meta análisis en red y se leen de columna contra fila. La parte superior los resultados de las comparaciones directas disponibles.

Tabla 4-8. Ranking de efectividad de las intervenciones para supervivencia libre de elevación del PSA.

Tratamiento	Score-P	Rank
Apalutamida + TPA	0.955	1
Enzalutamida + TPA	0.795	2
Darolutamida + TPA	0.500	3
Bicalutamida + TPA	0.250	4
Placebo + TPA	0.001	5

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

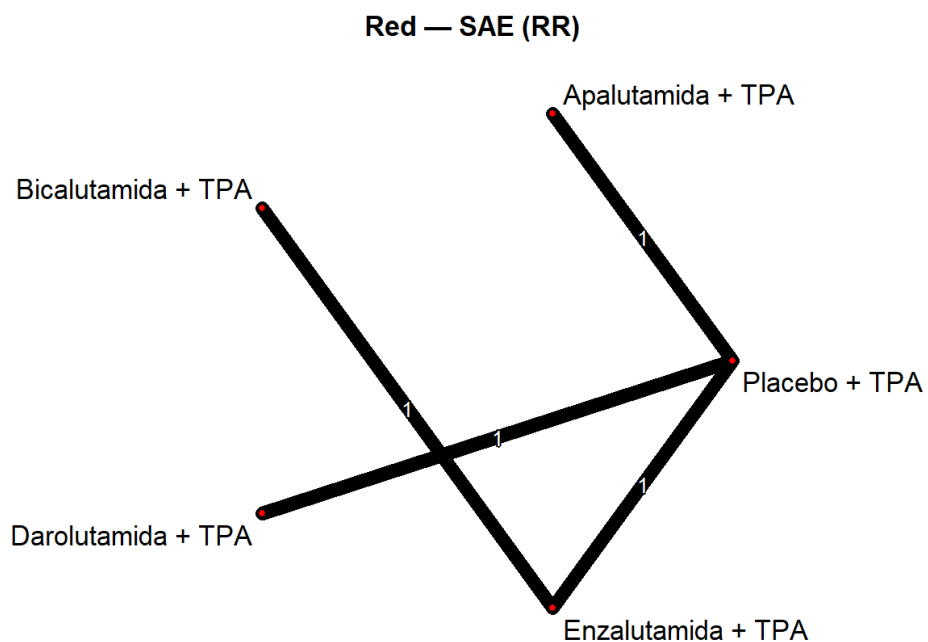
Para los otros desenlaces de efectividad (calidad de vida relacionada con la salud) no se identificaron estudios.

- **Resultados de seguridad**

- **Eventos adversos graves**

Para eventos adversos graves, se incluyeron los cuatro estudios. La **Figura 4-6** describe la estructura de la red encontrada, la **Figura 4-7** los resultados de los forest plot de comparaciones indirectas. La **Tabla 4-9** describe los resultados de las comparaciones indirectas y directas disponibles y la **Tabla 4-10** el ranking de las tecnologías según el score-P. Los resultados son medidos en riesgo relativo (RR).

Figura 4-6. Estructura de la red de análisis para la evaluación de eventos adversos graves.



Fuente: elaboración propia.

Figura 4-7. Resultados de las comparaciones indirectas para eventos adversos graves

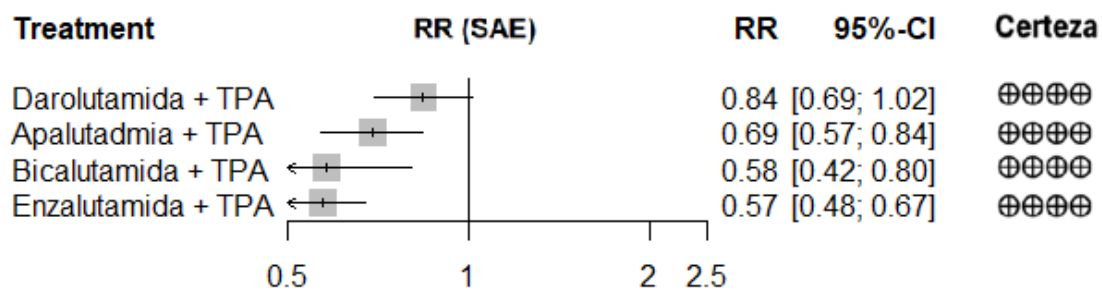


Tabla 4-9. Tabla de ligas de comparación para el análisis de eventos adversos graves.

Tratamiento	Apalutamida + TPA	Bicalutamida + TPA	Darolutamida + TPA	Enzalutamida + TPA	Placebo + TPA
Apalutamida + TPA	-	0.84 [0.57; 1.22]	1.22 [0.93; 1.60]	0.82 [0.64; 1.06]	1.45 [1.20; 1.76]
Bicalutamida + TPA	0.84 [0.57; 1.22]	-	1.45 [1.00; 2.12]	0.98 [0.74; 1.30]	1.73 [1.25; 2.40]
Darolutamida + TPA	1.22 [0.93; 1.60]	1.45 [1.00; 2.12]	-	0.67 [0.52; 0.87]	1.19 [0.99; 1.44]
Enzalutamida + TPA	0.82 [0.64; 1.06]	0.98 [0.74; 1.30]	0.67 [0.52; 0.87]	-	1.77 [1.50; 2.08]
Placebo + TPA	1.45 [1.20; 1.76]	1.73 [1.25; 2.40]	1.19 [0.99; 1.44]	1.77 [1.50; 2.08]	-

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

La parte inferior describe los resultados del meta análisis en red y se leen de columna contra fila. La parte superior los resultados de las comparaciones directas disponibles.

Tabla 4-10. Ranking de seguridad (eventos adversos graves) de las intervenciones (el más seguro es el primero)

Tratamiento	Score-P	Rank
Placebo + TPA	0.890	1
Darolutamida + TPA	0.721	2
Apalutamida + TPA	0.550	3
Bicalutamida + TPA	0.423	4
Enzalutamida + TPA	0.233	5

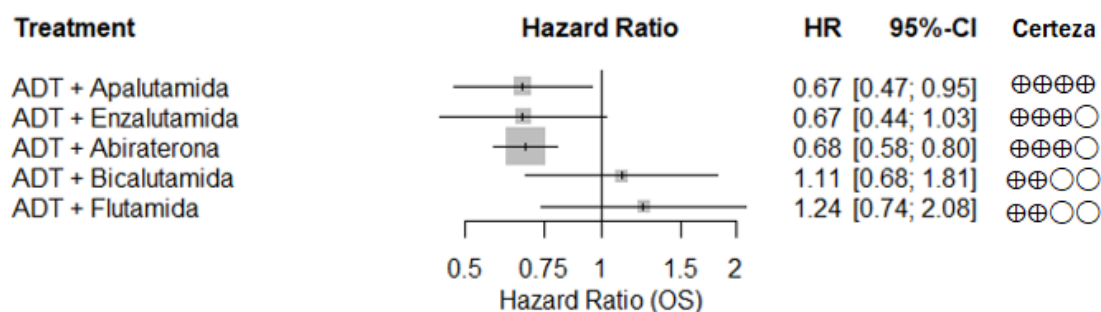
Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

Pregunta 3. ¿En pacientes con diagnóstico de **cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas**, cuál es la efectividad y seguridad de la terapia farmacológica combinada (TPA con antiandrógenos y/o abiraterona más prednisona)?

Para responder la Pregunta 3, se realizó un metaanálisis en red de novo que integró 13 ensayos clínicos aleatorizados en población con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mCSPC). Se sintetizaron comparaciones entre TPA sola y TPA combinada con antiandrógenos de 1.^a y 2.^a generación (bicalutamida, flutamida, enzalutamida, apalutamida) y abiraterona + prednisona, empleando HR para los desenlaces (OS, PFS) y RR para seguridad (SAE). La revisión sistemática con MAR de Wang et al., 2024 se usó como referencia metodológica para contrastar la red y se actualizó incorporando

El forest plot (**Figura 4-9**) evidenció una reducción del riesgo de muerte con ADT combinado con apalutamida (HR 0.67; IC95% 0.47–0.95; certeza alta), enzalutamida (HR 0.67; IC95% 0.44–1.03; certeza moderada) y abiraterona (HR 0.68; IC95% 0.58–0.80; certeza moderada) en comparación con ADT solo. En contraste, las combinaciones con bicalutamida (HR 1.11; IC95% 0.68–1.81) y flutamida (HR 1.24; IC95% 0.74–2.08) no demostraron diferencias significativas con respecto a ADT sola.

Figura 4-9. Forest plot de comparaciones directas y en red para sobrevida global.



La matriz de comparaciones indirectas (**Tabla 4-11**) confirmó la consistencia de los hallazgos, mostrando superioridad de los regímenes con nuevos antiandrógenos (apalutamida, enzalutamida, abiraterona) frente a bicalutamida y flutamida. Finalmente, el análisis de ranking mediante P-score (**Tabla 4-12**) posicionó a ADT + enzalutamida (P-score 0.821) como la estrategia más eficaz en términos de sobrevida global, seguida de ADT + apalutamida (0.808) y ADT + abiraterona (0.798), mientras que las terapias combinadas con antiandrógenos de primera generación ocuparon los últimos lugares en el ranking.

Tabla 4-11. Comparaciones indirectas de sobrevida global (matriz de ligas).

Tratamiento	ADT	ADT + Abiraterona	ADT + Apalutamida	ADT + Bicalutamida	ADT + Enzalutamida
ADT + Abiraterona	1.46 [1.24; 1.72]	-	-	-	-
ADT + Apalutamida	1.49 [1.06; 2.11]	1.02 [0.70; 1.49]	-	-	-
ADT + Bicalutamida	0.90 [0.55; 1.47]	0.62 [0.37; 1.03]	0.60 [0.33; 1.10]	-	-
ADT + Enzalutamida	1.49 [0.97; 2.30]	1.02 [0.64; 1.62]	1.00 [0.57; 1.74]	1.66 [0.94; 2.92]	-

Tratamiento	ADT	ADT + Abiraterona	ADT + Apalutamida	ADT + Bicalutamida	ADT + Enzalutamida
ADT + Flutamida	0.81 [0.48; 1.36]	0.55 [0.32; 0.95]	0.54 [0.29; 1.01]	0.89 [0.75; 1.07]	3.23 [1.32; 7.88]

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

Tabla 4-12. Ranking de tratamientos por sobrevida global (P-score).

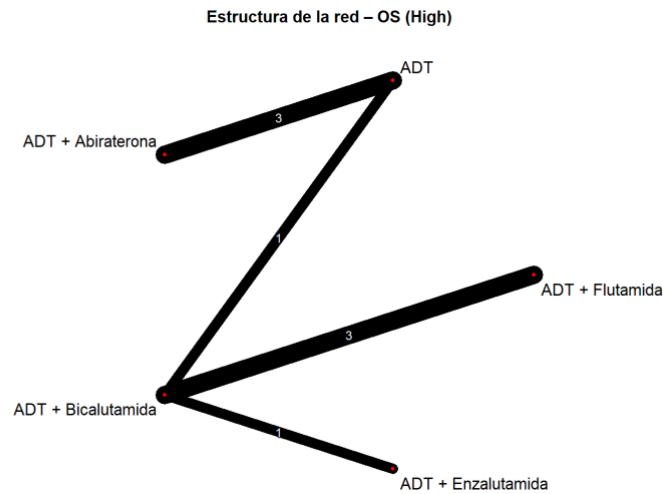
Tratamiento	P-score	Rank
ADT + Enzalutamida	0.821	1
ADT + Apalutamida	0.808	2
ADT + Abiraterona	0.798	3
ADT	0.334	4
ADT + Bicalutamida	0.287	5
ADT + Flutamida	0.109	6

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

○ **Sobrevida global (*Alto riesgo*)**

Para el subgrupo de alto volumen/riesgo, la red de comparaciones (**Figura 4-10**) incluyó a estudios como LATITUDE (Fizazi 2017), PEACE-1 (Fizazi 2022), STAMPEDE Arm G (James 2017) y KYUCOG-1401 (Yokomizo 2024) para abiraterona (10,17,22,22); ++el JAMA Oncol Trial (Vaishampayan 2021) para enzalutamida (18) ; y Casodex Combination Study Group (Schellhammer 1995, 1996, 1997) junto con Intergroup 0036 (Crawford 1989) para bicalutamida y/o flutamide (12–15).

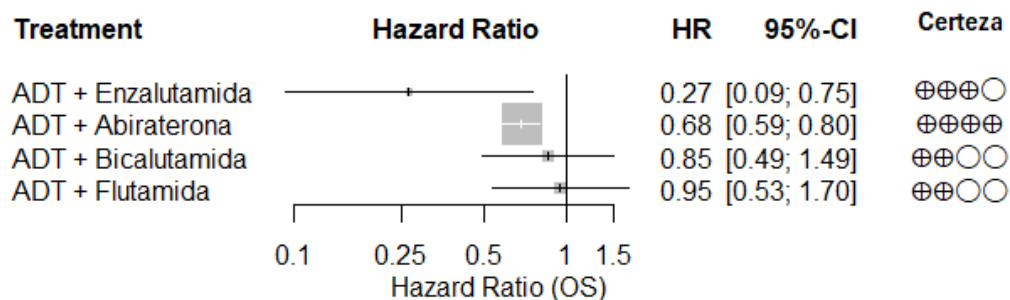
Figura 4-10. Red de comparaciones de sobrevida global en pacientes de alto riesgo



Fuente: elaboración propia.

En el metaanálisis (**Figura 4-11**), se observó que ADT + enzalutamida (HR 0.27; IC95% 0.09–0.75; certeza moderada) y ADT + abiraterona (HR 0.68; IC95% 0.59–0.80; certeza moderada) redujeron significativamente el riesgo de muerte en comparación con ADT sola o con antiandrógenos clásicos. En contraste, ADT + bicalutamida (HR 0.85; IC95% 0.49–1.49; certeza baja) y ADT + flutamida (HR 0.95; IC95% 0.53–1.70; certeza baja) no mostraron beneficio estadísticamente significativo.

Figura 4-11. Forest plot de sobrevida global en pacientes de alto riesgo



Las comparaciones indirectas (**Tabla 4-13**) confirmaron la superioridad de enzalutamida frente a todas las demás alternativas (por ejemplo, vs flutamida HR 0.28; IC95% 0.11–0.68).

Tabla 4-13. Comparaciones indirectas de sobrevida global en pacientes de alto riesgo.

Tratamiento	ADT	ADT + Abiraterona	ADT + Bicalutamida	ADT + Enzalutamida
ADT + Abiraterona	1.46 [1.25; 1.70]	-	-	-
ADT + Bicalutamida	1.17 [0.67; 2.03]	0.80 [0.45; 1.42]	-	-
ADT + Enzalutamida	3.77 [1.33; 10.73]	2.58 [0.90; 7.43]	3.23 [1.33; 7.84]	-
ADT + Flutamida	1.05 [0.59; 1.87]	0.72 [0.39; 1.30]	0.89 [0.75; 1.06]	0.28 [0.11; 0.68]

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

En el ranking probabilístico (**Tabla 4-14**), ADT + enzalutamida (P-score 0.987) se posicionó como la mejor opción en pacientes de alto volumen/riesgo, seguida por ADT + abiraterona (0.670). Los antiandrógenos de primera generación, así como ADT sola, ocuparon las últimas posiciones, indicando ausencia de beneficio clínico relevante.

Tabla 4-14. Ranking de tratamientos por sobrevida global en alto riesgo (P-score).

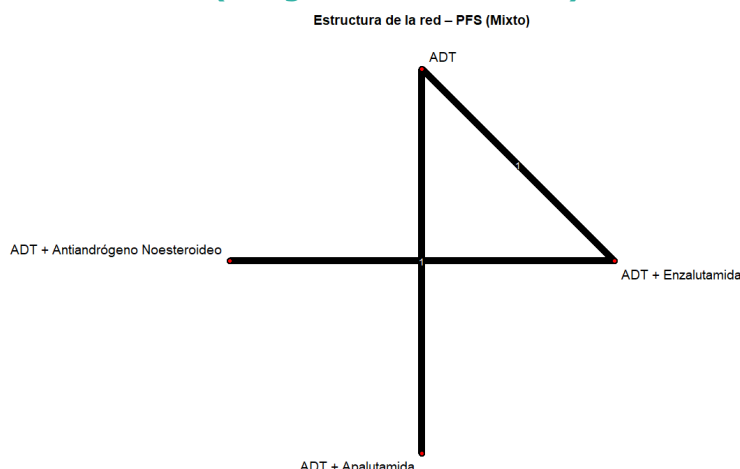
Tratamiento	Pscore	Rank
ADT + Enzalutamida	0.987	1
ADT + Abiraterona	0.670	2
ADT + Bicalutamida	0.459	3
ADT + Flutamida	0.201	4
ADT	0.184	5

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

○ **Sobrevida global (*Mixto – riesgo no discriminado*)**

El subgrupo mixto corresponde a aquellos ensayos clínicos en los que la población incluyó pacientes con características heterogéneas en cuanto a la carga tumoral basal (alta y baja), sin una estratificación específica por subgrupos. Dentro de este grupo se encuentran los estudios ARCHES (Armstrong, 2019), ENZAMET (Davis, 2019) y TITAN (Chi, 2019) (19,20,23), que evaluaron la combinación de TPA con enzalutamida o apalutamida frente a TPA en monoterapia o asociado a antiandrógenos no esteroideos.

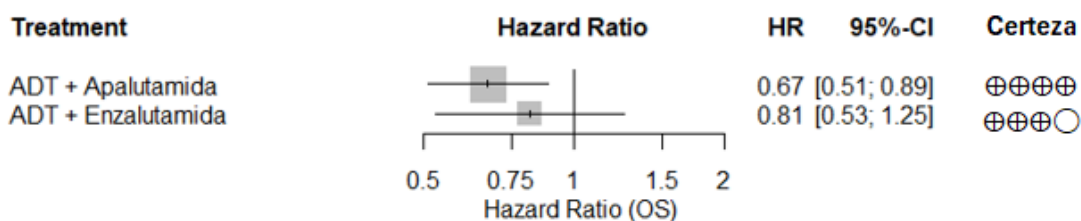
Figura 4-12. Red de comparaciones de sobrevida global en población mixta (riesgo no discriminado).



Fuente: elaboración propia.

La red de comparaciones (**Figura 4-12**) mostró conexiones directas entre TPA y las combinaciones con apalutamida, enzalutamida y antiandrógeno no esteroideo. En el metaanálisis en red (**Figura 4-13**), la combinación de TPA + apalutamida redujo significativamente el riesgo de muerte (HR 0.67; IC95% 0.51–0.89; certeza alta), mientras que TPA + enzalutamida evidenció una tendencia favorable (HR 0.81; IC95% 0.53–1.25; certeza moderada), aunque el intervalo de confianza incluyó la unidad.

Figura 4-13. Forest plot de sobrevida global en población mixta



Los resultados de las comparaciones indirectas (**Tabla 4-15**) confirmaron que apalutamida presentó una mayor probabilidad de beneficio frente a enzalutamida (HR indirecto 0.83; IC95% 0.50–1.38), aunque sin alcanzar significancia estadística. Finalmente, el ranking probabilístico (P-score) situó a TPA + apalutamida como el tratamiento mejor posicionado (P-score 0.914), seguido de TPA + enzalutamida (0.688) y TPA solo (0.314) (**Tabla 4-16**).

Tabla 4-15. Comparaciones indirectas de sobrevida global en población mixta.

Tratamiento	ADT	ADT + Apalutamida
ADT + Apalutamida	1.49 [1.13; 1.97]	-
ADT + Enzalutamida	1.23 [0.80; 1.90]	0.83 [0.50; 1.38]

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

Tabla 4-16. Ranking de tratamientos por sobrevida global en población mixta (P-score).

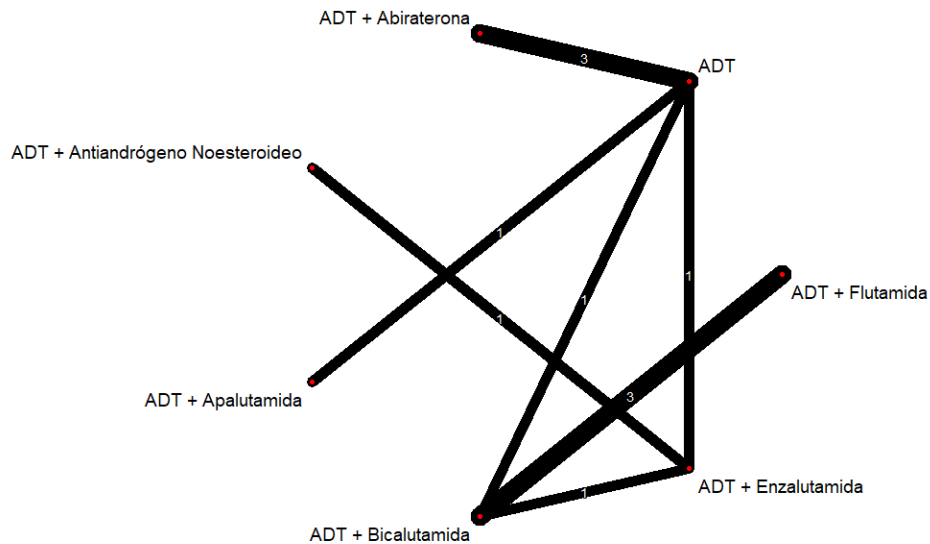
Tratamiento	P-score	Rank
ADT + Apalutamida	0.914	1
ADT + Enzalutamida	0.688	2
ADT	0.314	3

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

○ **Sobrevida libre de progresión**

La red de PFS se construyó a partir de comparaciones directas entre ADT y sus combinaciones con bicalutamida, flutamida, apalutamida, enzalutamida y abiraterona (**Figura 4-14**). Entre los ensayos incluidos se encuentran estudios *Casodex Combination Study Group* (Schellhammer, 1995; 1996; 1997), como *ARCHES* (Armstrong, 2019), *ENZAMET* (Davis, 2019), *TITAN* (Chi, 2019), *LATITUDE* (Fizazi, 2017), *PEACE-1* (Fizazi, 2022) y *STAMPEDE – Arm G* (James, 2017), *KYUCOG-1401* (Yokomizo, 2024) y el ECA de Vaishampayan, 2021 (12–24).

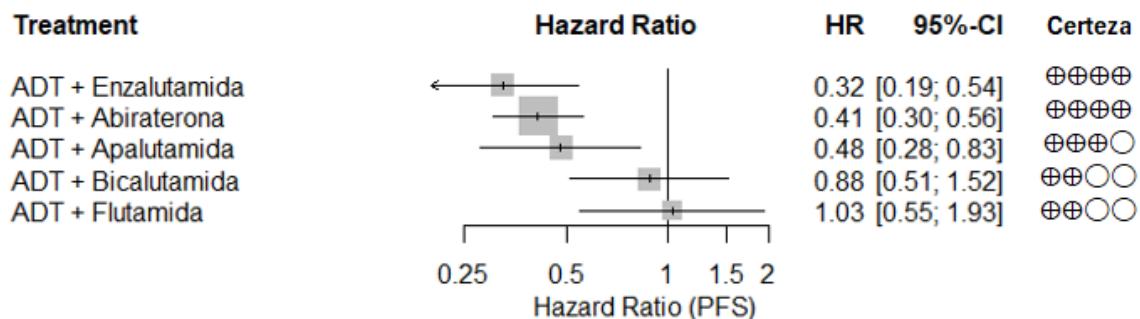
Figura 4-14. Red de comparaciones de sobrevida libre de progresión (PFS)



Fuente: elaboración propia.

El metaanálisis en red mostró reducciones consistentes en el riesgo de progresión frente a ADT solo con las combinaciones de ADT + enzalutamida (HR 0.32, IC95% 0.19–0.54), ADT + abiraterona (HR 0.41, IC95% 0.30–0.56) y ADT + apalutamida (HR 0.48, IC95% 0.28–0.83). En contraste, las combinaciones ADT + bicalutamida y ADT + flutamida no evidenciaron reducciones significativas en la progresión (**Figura 4-15**).

Figura 4-15. Forest plot de comparaciones directas y en red para PFS



Las comparaciones indirectas mostraron resultados de superioridad sobre bicalutamida y flutamida. En particular, ADT + enzalutamida presentó un

beneficio sustancial frente a ADT + flutamida (HR 0.28, IC95% 0.11–0.68) y también frente a ADT + bicalutamida (HR 3.23, IC95% 1.33–7.84) (**Tabla 4-17**).

Tabla 4-17. Comparaciones indirectas de PFS (matriz de ligas).

Tratamiento	ADT	ADT + Abiraterona	ADT + Apalutamida	ADT + Bicalutamida	ADT + Enzalutamida
ADT + Abiraterona	2.42 [1.78; 3.30]	-	-	-	-
ADT + Apalutamida	2.08 [1.21; 3.58]	0.86 [0.46; 1.60]	-	-	-
ADT + Bicalutamida	1.13 [0.66; 1.95]	0.47 [0.25; 0.88]	0.54 [0.25; 1.17]	-	-
ADT + Enzalutamida	3.09 [1.84; 5.18]	1.27 [0.70; 2.33]	1.48 [0.70; 3.13]	2.73 [1.38; 5.38]	-
ADT + Flutamida	0.97 [0.52; 1.82]	0.40 [0.20; 0.81]	0.47 [0.20; 1.07]	0.86 [0.63; 1.17]	6.67 [1.96; 22.71]

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

En el ranking de tratamientos, ADT + enzalutamida se ubicó en primer lugar (P-score 0.938), seguido por ADT + abiraterona (0.806) y ADT + apalutamida (0.706). En cambio, ADT + bicalutamida (0.334) y ADT + flutamida (0.162) ocuparon los últimos lugares, cercanos a ADT solo (0.192) (**Tabla 4-18**).

Tabla 4-18. Ranking de tratamientos por PFS (P-score).

Tratamiento	Pscore	Rank
ADT + Enzalutamida	0.938	1
ADT + Abiraterona	0.806	2
ADT + Apalutamida	0.706	3
ADT + Bicalutamida	0.334	4
ADT	0.192	5
ADT + Flutamida	0.162	6

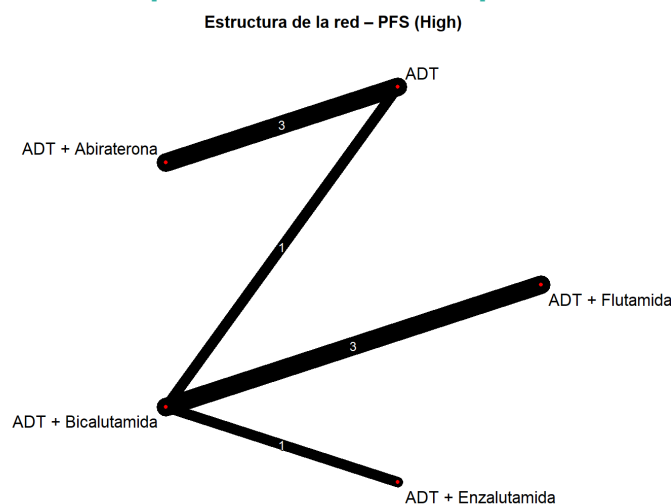
Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

○ **Sobrevida libre de progresión (*Alto riesgo*)**

La red de PFS (**Figura 4-16**) para pacientes con características de alto riesgo se construyó a partir de los ensayos que segmentaron esta población o que incluyeron predominantemente pacientes de alto riesgo. Entre los estudios

considerados se encuentran LATITUDE (Fizazi, 2017), PEACE-1 (Fizazi, 2022), STAMPEDE – Arm G (James, 2017) (21,22,24) y los ensayos del Casodex Combination Study Group (Schellhammer, 1995; 1996; 1997) (13–15). Asimismo, se incluyó el ensayo JAMA Oncology Trial (Vaishampayan, 2021) (18) en pacientes de alto riesgo tratados con enzalutamida frente a bicalutamida.

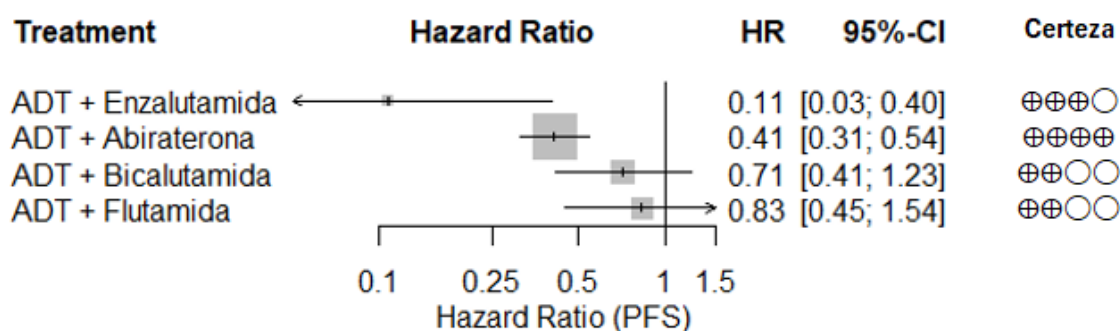
Figura 4-16. Red de comparaciones de PFS en pacientes de alto riesgo



Fuente: elaboración propia.

En el metaanálisis en red, ADT + enzalutamida mostró el mayor beneficio en la reducción del riesgo de progresión (HR 0.11, IC95% 0.03–0.40), seguido de ADT + abiraterona (HR 0.41, IC95% 0.31–0.54). Las combinaciones con bicalutamida (HR 0.71, IC95% 0.41–1.23) y flutamida (HR 0.83, IC95% 0.45–1.54) no demostraron diferencias significativas frente a ADT solo (**Figura 4-17**).

Figura 4-17. Forest plot de PFS - alto riesgo



En las comparaciones indirectas, se observó que ADT + enzalutamida fue consistentemente superior frente a los antiandrógenos convencionales. Por ejemplo, frente a ADT + flutamida se estimó un HR de 0.13 (IC95% 0.04–0.44) y frente a ADT + bicalutamida un HR de 6.67 (IC95% 2.00–22.20) (**Tabla 4-19**).

Tabla 4-19. Comparaciones indirectas de PFS en alto riesgo.

Tratamiento	ADT	ADT + Abiraterona	ADT + Bicalutamida	ADT + Enzalutamida
ADT + Abiraterona	2.43 [1.84; 3.21]	-	-	-
ADT + Bicalutamida	1.40 [0.81; 2.42]	0.58 [0.31; 1.07]	-	-
ADT + Enzalutamida	9.33 [2.49; 35.01]	3.84 [0.99; 14.83]	6.67 [2.00; 22.20]	-
ADT + Flutamida	1.20 [0.65; 2.22]	0.49 [0.25; 0.97]	0.86 [0.65; 1.13]	0.13 [0.04; 0.44]

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

De acuerdo con el análisis de probabilidad de clasificación (P-score), ADT + enzalutamida ocupó el primer lugar (0.993), seguido por ADT + abiraterona (0.742). En posiciones inferiores se ubicaron ADT + bicalutamida (0.447) y ADT + flutamida (0.220), mientras que ADT solo se situó en el último lugar (0.098) (**Tabla 4-20**).

Tabla 4-20. Ranking de tratamientos por PFS en alto riesgo (P-score)

Tratamiento	P score	Rank
ADT + Enzalutamida	0.993	1
ADT + Abiraterona	0.742	2
ADT + Bicalutamida	0.447	3
ADT + Flutamida	0.220	4
ADT	0.098	5

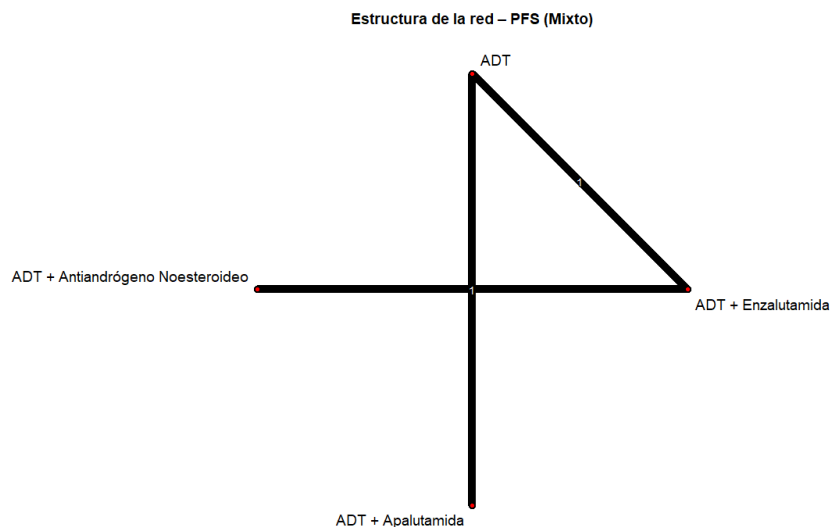
Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

○ **Sobrevida libre de progresión (*Mixto – riesgo no discriminado*)**

La red de PFS (**Figura 4-18**) en la población de este subgrupo se construyó a partir de comparaciones directas entre ADT y sus combinaciones con enzalutamida, apalutamida, bicalutamida o flutamida según el protocolo de cada ensayo. En este grupo se incluyeron los ensayos ARCHES (Armstrong, 2019),

ENZAMET (Davis, 2019) y TITAN (Chi, 2019) (19,20,23), que reportaron resultados de PFS en poblaciones no segmentadas exclusivamente por riesgo alto o bajo, por lo cual se clasificaron como “mixtos”

Figura 4-18. Red de comparaciones de PFS (Mixto – riesgo no discriminado)



Fuente: elaboración propia

El metaanálisis en red mostró reducciones significativas en el riesgo de progresión para ADT + enzalutamida (HR 0.39, IC95% 0.30–0.50) y ADT + apalutamida (HR 0.48, IC95% 0.39–0.60) en comparación con ADT solo, ambos con certeza alta (**Figura 4-19**). Las comparaciones indirectas no evidenciaron diferencias significativas entre apalutamida y enzalutamida (HR 1.23, IC95% 0.88–1.72), aunque la tendencia favoreció a enzalutamida (**Tabla 4-21**).

Figura 4-19. Forest plot de PFS (Mixto – riesgo no discriminado)

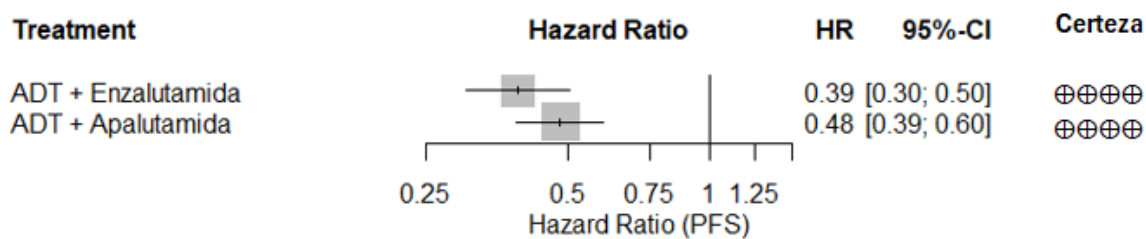


Tabla 4-21. Comparaciones indirectas de PFS (Mixto – riesgo no discriminado)

Tratamiento	ADT	ADT + Apalutamida
ADT + Apalutamida	2.08 [1.68; 2.58]	-
ADT + Enzalutamida	2.56 [1.99; 3.31]	1.23 [0.88; 1.72]

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

En el ranking de tratamientos, ADT + enzalutamida ocupó el primer lugar (P-score 0.963), seguido de ADT + apalutamida (0.704), mientras que ADT solo se ubicó en la última posición (0.146) (**Tabla 4-22**).

Tabla 4-22. Ranking de tratamientos por PFS (Mixto – riesgo no discriminado)

Tratamiento	Pscore	Rank
ADT + Enzalutamida	0.963	1
ADT + Apalutamida	0.704	2
ADT	0.146	3

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

○ Calidad de vida

La síntesis de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) se basó en la revisión sistemática de Menges et al. (2022) (26), que recopiló 15 ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración. El estudio incluyó comparaciones entre ADT solo y ADT combinado con bicalutamida, flutamida, abiraterona, apalutamida o enzalutamida, y reportó desenlaces de HRQoL medidos con instrumentos estandarizados como FACT-P, EORTC QLQ-C30, EQ-VAS, BPI-SF y BFI.

En la síntesis de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) reportada por Menges et al. (2022), los ensayos que evaluaron ADT + abiraterona frente a ADT mostraron resultados consistentes en nueve dominios (EORTC QLQ-C30, FACT-P, FACIT-F, BFI, BPI-SF y EQ-VAS), sin diferencias significativas frente al comparador en los puntos de seguimiento de 3 a 24 meses. La certeza de la evidencia fue calificada como moderada.

En el caso de ADT + apalutamida, el ensayo incluido documentó estabilidad en todos los instrumentos evaluados (FACT-P, EORTC QLQ-C30, BFI, BPI-SF y EQ-

VAS) durante los seguimientos hasta los 24 meses, sin diferencias frente a ADT. La certeza de la evidencia fue clasificada como alta.

Por el contrario, en el ensayo de ADT + enzalutamida, aunque los dominios globales (EORTC QLQ-C30, FACT-P, BPI-SF y EQ-VAS) no difirieron frente a ADT, se observó un patrón desfavorable en la escala de fatiga (EORTC QLQ-C30 Fatigue), con mayor deterioro sostenido en el grupo de enzalutamida. La certeza de la evidencia fue evaluada entre baja a moderada.

En la **Tabla 4-23** adaptada se presentan los resultados por dominios específicos de HRQoL.

Tabla 4-23. Resultados por dominios de calidad de vida relacionada con la salud

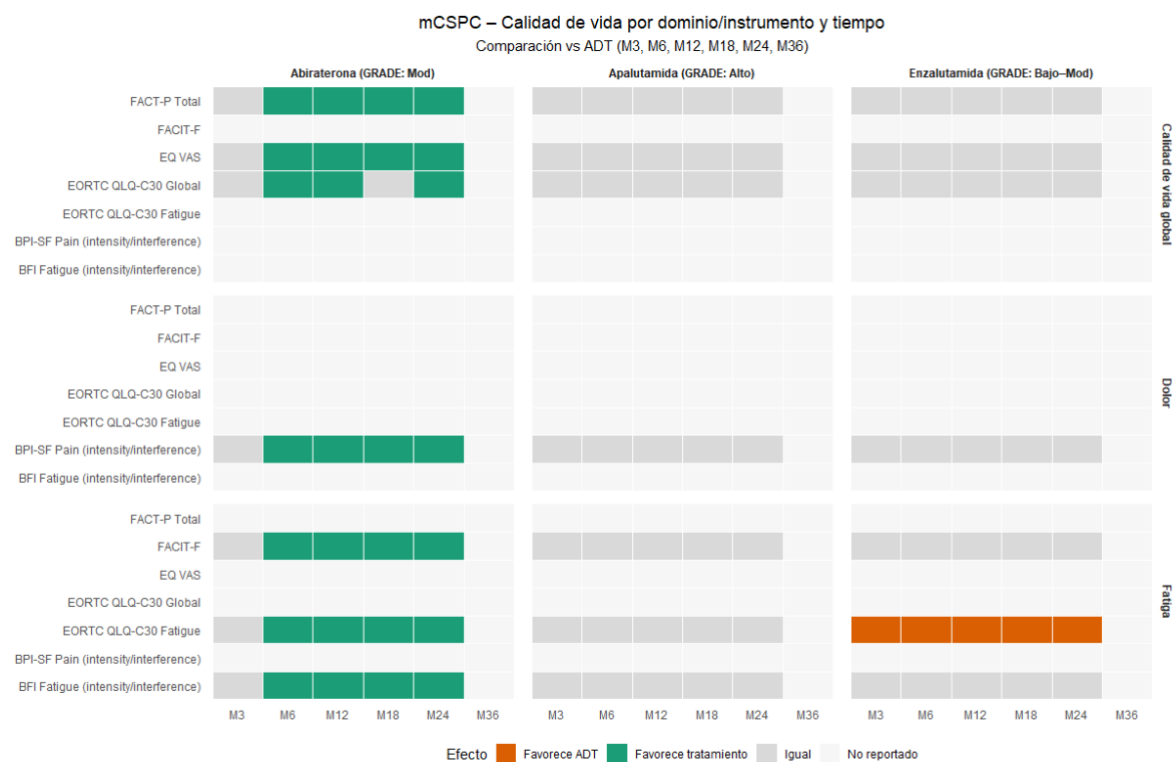
Outcome	RCTs	M3	M6	M12	M18	M24	M36	GRADE
ADT + Abiraterona vs ADT								
EORTC QLQ-C30 Global	1	=	(ADT + Abi)	(ADT + Abi)	=	(ADT + Abi)	NR	Moderado
FACT-P Total	1	=	(ADT + Abi)	(ADT + Abi)	=	(ADT + Abi)	NR	Moderado
EORTC QLQ-C30 Fatigue	1	=	(ADT + Abi)	(ADT + Abi)	=	(ADT + Abi)	NR	Moderado
FACIT-F	1	=	(ADT + Abi)	(ADT + Abi)	=	(ADT + Abi)	NR	Moderado
BFI Fatigue intensity	1	=	(ADT + Abi)	(ADT + Abi)	=	(ADT + Abi)	NR	Moderado
BFI Fatigue interference	1	=	(ADT + Abi)	(ADT + Abi)	=	(ADT + Abi)	NR	Moderado
BPI-SF Pain intensity	1	=	(ADT + Abi)	(ADT + Abi)	=	(ADT + Abi)	NR	Moderado
BPI-SF Pain interference	1	=	(ADT + Abi)	(ADT + Abi)	=	(ADT + Abi)	NR	Moderado
EQ VAS	1	=	(ADT + Abi)	(ADT + Abi)	=	(ADT + Abi)	NR	Moderado
ADT + Apalutamida vs ADT								
FACT-P Total	1	=	=	=	=	=	NR	Alto
EORTC QLQ-C30 Fatigue	1	=	=	=	=	=	NR	Alto
BFI Fatigue intensity	1	=	=	=	=	=	NR	Alto
BFI Fatigue interference	1	=	=	=	=	=	NR	Alto
BPI-SF Pain intensity	1	=	=	=	=	=	NR	Alto
BPI-SF Pain interference	1	=	=	=	=	=	NR	Alto
EQ VAS	1	=	=	=	=	=	NR	Alto
ADT + Enzalutamida vs ADT								
EORTC QLQ-C30 Global	1	=	=	=	=	=	NR	Bajo-Moderado
FACT-P Total	1	=	=	=	=	=	NR	Bajo-Moderado
EORTC QLQ-C30 Fatigue	1	ADT	ADT	ADT	ADT	ADT	NR	Bajo-Moderado
BPI-SF Pain intensity	1	=	=	=	=	=	NR	Bajo-Moderado
BPI-SF Pain interference	1	=	=	=	=	=	NR	Bajo-Moderado

Outcome	RCTs	M3	M6	M12	M18	M24	M36	GRADE
EQ VAS	1	=	=	=	=	=	NR	Bajo-Moderado

Fuente: Propia, construida a partir de Menges et al 2022 (26). =: Sin diferencia clínicamente significativa, NR: No reportado en la fuente para ese tiempo/comparación

La **Figura 4-20** permite visualizar de forma agregada los patrones de HRQoL entre intervenciones. En ella se evidencia que abiraterona y apalutamida mantienen trayectorias estables a lo largo del seguimiento, mientras que enzalutamida muestra disminuciones más marcadas en medidas vinculadas a fatiga.

Figura 4-20. Comparación de calidad de vida relacionada con la salud entre intervenciones

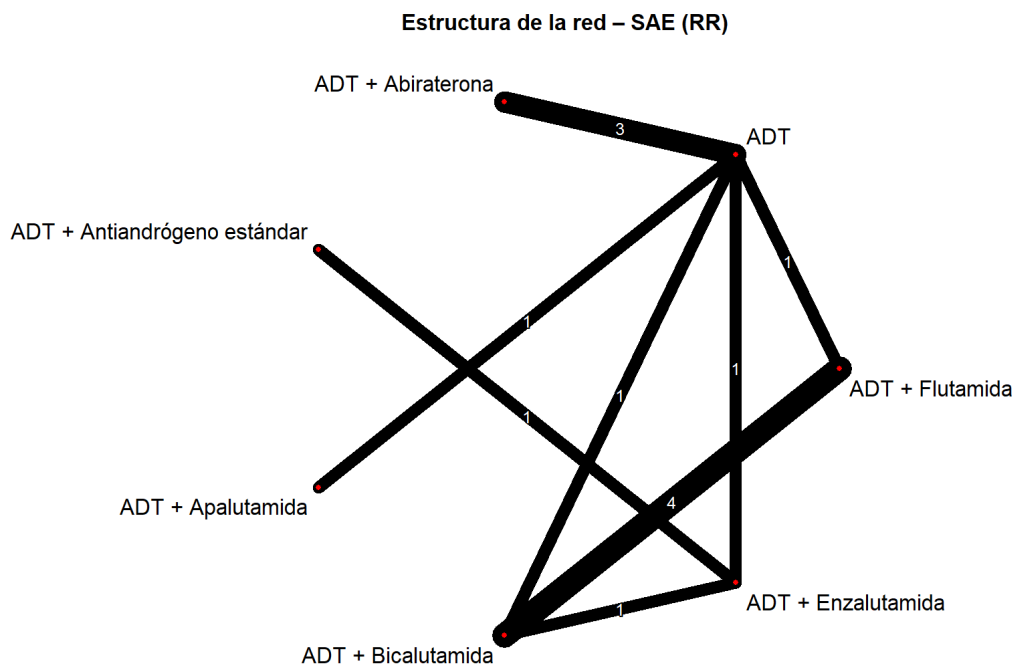


Fuente: Propia, construida a partir de Menges et al 2022 (26).

- **Resultados de seguridad**
 - **Eventos adversos graves (SAEs)**

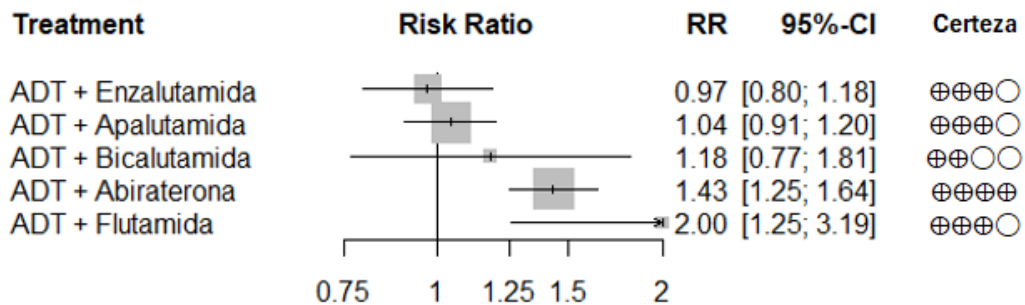
La red de comparación (**Figura 4-21**) para los eventos adversos graves (SAEs) se construyó con base en los ensayos que evaluaron combinaciones de ADT con antiandrógenos convencionales y nuevos agentes hormonales. Se incluyeron los estudios Casodex Combination Study Group (Schellhammer, 1995; 1997), el ensayo Intergroup 0036 (Crawford, 1989), el CASODEX factorial (Sarosdy, 1998), ARCHES (Armstrong, 2019), ENZAMET (Davis, 2019), TITAN (Chi, 2019), LATITUDE (Fizazi, 2017), PEACE-1 (Fizazi, 2022), STAMPEDE – Arm G (James, 2017), el estudio japonés KYUCOG-1401 (Yokomizo, 2024) y el ensayo de Vaishampayan, 2021 (12–24).

Figura 4-21. Red de comparaciones para eventos adversos graves (SAEs)



El metaanálisis en red mostró que la combinación ADT + abiraterona (RR 1.43, IC95% 1.25–1.64) y especialmente ADT + flutamida (RR 2.00, IC95% 1.25–3.19) se asociaron con un incremento significativo en el riesgo de presentar SAEs en comparación con ADT solo. En contraste, ADT + enzalutamida (RR 0.97, IC95% 0.80–1.18), ADT + apalutamida (RR 1.04, IC95% 0.91–1.20) y ADT + bicalutamida (RR 1.18, IC95% 0.77–1.81) no mostraron diferencias significativas respecto a ADT (**Figura 4-22**).

Figura 4-22. Forest plot de comparaciones de SAEs



Las comparaciones indirectas evidenciaron que tanto abiraterona como flutamida presentaron más riesgo de SAEs en comparación con bicalutamida, apalutamida y enzalutamida. Por ejemplo, ADT + flutamida fue menos tolerable que ADT + enzalutamida (RR 0.48, IC95% 0.29–0.79) y que ADT + apalutamida (RR 0.51, IC95% 0.32–0.84) (**Tabla 4-24**).

Tabla 4-24. Comparaciones indirectas de SAEs (matriz de ligas)

Tratamiento	ADT	ADT + Abiraterona	ADT + Apalutamida	ADT + Bicalutamida	ADT + Enzalutamida
ADT + Abiraterona	0.70 [0.61; 0.80]	-	-	-	-
ADT + Apalutamida	0.96 [0.84; 1.11]	1.38 [1.13; 1.69]	-	-	-
ADT + Bicalutamida	0.85 [0.55; 1.30]	1.21 [0.77; 1.91]	0.88 [0.56; 1.38]	-	-
ADT + Enzalutamida	1.03 [0.85; 1.26]	1.48 [1.16; 1.89]	1.07 [0.84; 1.37]	1.22 [0.77; 1.94]	-
ADT + Flutamida	0.50 [0.31; 0.79]	0.71 [0.44; 1.16]	0.51 [0.32; 0.84]	0.58 [0.47; 0.73]	0.48 [0.29; 0.79]

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

En el ranking de seguridad, ADT + enzalutamida ocupó el primer lugar (P-score 0.692), seguido muy de cerca por ADT solo (0.644) y ADT + apalutamida (0.556). En contraste, ADT + abiraterona (0.188) y ADT + flutamida (0.017) fueron los tratamientos peor posicionados en términos de seguridad (**Tabla 4-25**)

Tabla 4-25. Ranking de tratamientos por seguridad (P-score).

Tratamiento	P-score	Rank
ADT + Enzalutamida	0.692	1
ADT	0.644	2
ADT + Apalutamida	0.556	3
ADT + Bicalutamida	0.422	4

Tratamiento	P-score	Rank
ADT + Abiraterona	0.188	5
ADT + Flutamida	0.017	6

Fuente: Propia, construida a partir de estudios seleccionados.

Pregunta 4. ¿En pacientes con diagnóstico de **cáncer de próstata metastásico resistente a castración**, cuál es la efectividad y seguridad de la terapia farmacológica combinada de segunda línea?

En el abordaje inicial de esta pregunta se analizó evidencia proveniente del estudio de Jiang *et al.*, 2025 para dar respuesta, esta evidencia puede ser consultada en el **Anexo M**. El movimiento de esta información se dio dado que durante el panel de votación los expertos clínicos manifestaron no estar de acuerdo con algunos resultados presentados, sobre todo porque al no tener disponibles algunas terapias farmacológicas en la pregunta número 3 (docetaxel en combinaciones de dupletas o tripletas) por restricciones en la indicación INVIMA que impiden su combinación, se limita el uso de varias combinaciones de medicamentos en el escenario de la pregunta 4, por lo cual realizar posicionamiento completo de primera y segunda línea tal y como estaba previsto inicialmente no era adecuado dadas las restricciones de uso de algunos medicamentos.

A continuación se presenta la nueva evidencia revisada para dar una respuesta adecuada para el escenario de pregunta 4.

Para esta pregunta se consideraron los estudios que evaluaron terapias farmacológicas o radiofarmacológicas en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRCP) que habían presentado progresión luego del tratamiento con terapia de privación androgénica (TPA) y agentes antiandrogénicos. En el escenario de primera línea se identificaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA): dos que evaluaron docetaxel más prednisona, uno que evaluó radio-223 y uno que evaluó olaparib. En segunda línea, es decir, en pacientes con progresión tras docetaxel y nuevos agentes hormonales, se incluyó un ECA para cada una de las siguientes tecnologías: cabazitaxel, radio-223, olaparib y lutecio-177-PSMA.

Manejo de primera línea

El estudio ABIDO (Climent *et al.* 2022) fue un estudio de fase II, aleatorizado y abierto, diseñado para comparar la eficacia de mantener o suspender el Acetato de Abiraterona (AAP) al iniciar una terapia basada en docetaxel (1). La población del estudio se caracterizó por ser pacientes con mCRCP asintomáticos o mínimamente sintomáticos que ya habían progresado previamente al tratamiento con AAP. Los pacientes aleatorizados recibieron docetaxel (75 mg/m²) más AAP o docetaxel (75 mg/m²) más Prednisona. El objetivo primario fue la tasa de Supervivencia Libre de Progresión Radiográfica (rPFS) a 12 meses. La SG fue un resultado secundario evaluado, aunque no encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento. La mediana de supervivencia fue de 17,4 meses (IC 95%: 14,1–20,7) en el grupo de docetaxel más AAP y de 16,9 meses (IC 95%: 9,8–24) en el grupo de docetaxel más prednisona. Estos resultados indican que ninguna de las intervenciones evaluadas confirió una ventaja en supervivencia global dentro del periodo de seguimiento analizado.

Los resultados del estudio ABIDO también mostraron que mantener el AAP no incrementó la tasa de rPFS en comparación con el docetaxel solo. Si bien la tasa de respuesta de PSA fue mayor en el grupo combinado (63.8%) que en el grupo de docetaxel + prednisona (46.8%; $p=0.097$), la combinación se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos (neutropenia, disminución del apetito, toxicidad conjuntival y pirexia).

Otro estudio que evaluó el docetaxel en este escenario fue el PRESIDE (Merseburger *et al.* 2022), el cual fue un estudio de fase IIIb, doble ciego y controlado con placebo, que se centró en pacientes con mCRCP que eran quimio-naïve pero que habían progresado mientras recibían enzalutamida sola (2). El estudio comparó la continuación de enzalutamida sumada a docetaxel más prednisolona frente a placebo más docetaxel más prednisolona. La población del periodo 2 (P2) que entró en la fase de comparación con docetaxel se seleccionó por haber respondido inicialmente a enzalutamida en el Periodo 1. El PRESIDE cumplió su desenlace primario al demostrar que continuar la enzalutamida retrasó el tiempo hasta la progresión (PFS) en el contexto de la administración de docetaxel. Aunque el beneficio fue estadísticamente significativo, los autores señalaron que la magnitud del efecto es pequeña. A pesar de no estar diseñado para evaluar la Supervivencia Global (OS), se observó un aumento de la toxicidad con la combinación de enzalutamida continua más docetaxel.

El ensayo PROFOUND (de Bono *et al.* 2020) fue un ECA clínico fase III, que incluyó a pacientes con CPRCm que habían progresado a un inhibidor de la vía del receptor de andrógenos (Abiraterona o Enzalutamida) y que presentaban mutaciones germinales o somáticas en genes de reparación de ADN por recombinación homóloga (HRR), como BRCA1/2 o ATM (3). PROFOUND demostró la eficacia de Olaparib al compararlo con el ASTI alternativo. En pacientes con mutaciones BRCA1/2, el Olaparib mejoró significativamente la Supervivencia Libre de Progresión Radiológica (rPFS) (HR 0.49; IC_{95%} 0.38–0.63) y mostró un aumento de la Supervivencia Global de 4.4 meses en comparación con el control.

En pacientes con mutaciones BRCA1/2, el Olaparib mejoró significativamente la Supervivencia Libre de Progresión Radiológica (rPFS) (HR 0.49; IC_{95%} 0.38–0.63) en comparación con los antiandrógenos solos. El beneficio fue más pronunciado en el grupo de mutación BRCA1/2 (HR 0.15 y 0.21, respectivamente).

Finalmente, el estudio ALSYMPCA (Parker *et al.* 2013) fue un ensayo de fase 3, doble ciego, que evaluó el radiofármaco alfa-emisor Radio-223 (4). Este estudio se centró en pacientes con mCRCP con metástasis óseas sintomáticas, y excluyó a aquellos con metástasis viscerales. La población de pacientes fue estratificada según si habían recibido o no docetaxel previamente, donde el 57% sí lo había recibido. Los pacientes recibieron Radio-223 más el mejor estándar de cuidado versus placebo más el mejor estándar de cuidado. Radio-223 demostró un beneficio en la SG (HR 0.70; IC 95% 0.58–0.83) en comparación con el placebo. También prolongó el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (mediana de 15.6 meses frente a 9.8 meses; HR 0.66; IC 95% 0.52–0.83; $P < 0.001$).

Manejo de segunda línea

El estudio CARD (De Wit *et al.* 2019) abordó la cuestión de la secuenciación de terapias, incluyendo una población altamente pretratada (5). El diseño aleatorizó a pacientes con CPRCm que habían recibido previamente docetaxel y habían progresado dentro de los 12 meses mientras recibían nuevas terapias hormonales (Abiraterona o Enzalutamida). CARD comparó cabazitaxel (25 mg/m²) con Prednisona frente al nuevo agente hormonal alternativo. cabazitaxel mejoró significativamente el desenlace primario de rPFS (mediana 8.0 meses vs

3.7 meses; HR 0.54; 95% CI 0.40 a 0.73; $P < 0.001$). También prolongó la Supervivencia Global (mediana 13.6 meses vs 11.0 meses; HR 0.64; 95% CI, 0.46 a 0.89; $P = 0.008$). La Tasa de Respuesta Objetiva (ORR) fue de 36.5% con cabazitaxel versus 11.5% con el nuevo agente hormonal alternativo ($P = 0.004$).

El estudio VISION (Sartor et al. 2021) fue un estudio internacional, abierto, aleatorizado, de fase 3 que evaluó una radioligandoterapia (Lutecio-177-PSMA-617) (6). Los pacientes reclutados eran mCRCP PSMA-positivos, confirmado por Ga-68 PSMA-11 PET/CT, que habían sido tratados previamente con al menos un inhibidor de la vía del receptor de andrógenos y uno o dos regímenes de taxanos. Los pacientes recibieron 177-Lu-PSMA-617 más el estándar de cuidado permitido por el protocolo frente al estándar de cuidado solo. El tratamiento con 177-Lu-PSMA-617 fue superior al estándar de cuidado, logrando una Supervivencia Global (SG) con un HR 0.62 (IC 95% 0.52–0.74), lo que representó un beneficio en SG de 4 meses. También se observó una mejora en la Supervivencia Libre de Progresión Radiológica (rPFS) con un HR 0.40 (IC 99.2% 0.29–0.57), y se prolongó el tiempo hasta el primer evento esquelético (HR 0.50; IC 95% 0.40–0.62).

El estudio PROFOUND (de Bono et al. 2020), un ensayo fase 3, aleatorizado y abierto; el tratamiento previo con hasta un taxano era permitido (3). Aunque no se distinguió la población con tratamiento quimioterapéutico previo, en la Cohorte A (BRCA1/2 o ATM), olaparib mejoró significativamente la rPFS (HR 0.34; 95% CI 0.25–0.47). En el subgrupo BRCA1/2, el HR para rPFS fue de 0.15 (ICr95%: 0,10–0,22). La Supervivencia Global (OS) también mejoró en la Cohorte A (HR 0.69; 95% CI 0.50–0.97), con un beneficio de 4.4 meses. La Tasa de Respuesta PSA fue confirmada en el 30% del grupo olaparib frente al 10% en el grupo control. En términos de seguridad, la incidencia de EA de grado 3 o superior fue más alta con olaparib.

En el ensayo ALSYMPCA (Parker et al. 2013), la población se limitó a pacientes con CPRCm con metástasis óseas sintomáticas y que podían haber recibido docetaxel previamente, no ser elegibles para recibirlo, o haberlo declinado (4). 223-Ra (dosis de 50 kBq/kg) se administró con el mejor estándar de cuidado frente a placebo. El 223-Radio prolongó la Supervivencia Global (OS) (HR 0.70; 95% CI 0.58–0.83), lo que representó un aumento de 3.6 meses en la mediana de SG. También prolongó el tiempo hasta el primer evento esquelético

sintomático (SSE) (mediana 15.6 meses vs 9.8 meses; HR 0.66; 95% CI 0.52–0.83; $P < 0.001$).

4.2.4 Resultados de seguridad

El docetaxel, cuando se utiliza después de la progresión a nuevos agentes hormonales, tal como abiraterona y enzalutamida, presenta perfiles de seguridad que dependen de su combinación. En el estudio de fase II ABIDO (Climent et al. 2022), que comparó docetaxel más acetato de abiraterona (AAP) continuo frente a docetaxel más prednisona en pacientes que habían progresado previamente a AAP, se observó que la mayoría de los eventos adversos relacionados con el tratamiento mostraron una frecuencia más alta en el grupo de intervención (docetaxel + AAP) que en el grupo control (1). Esta combinación alcanzó significancia estadística para neutropenia, disminución del apetito, toxicidad conjuntival y pirexia. Específicamente, los Eventos Adversos Serios (SAEs) se reportaron en 10 de 47 pacientes (21.3%) en el grupo de docetaxel + AAP.

En el ensayo PRESIDE (Merseburger et al. 2022), que evaluó la continuación de enzalutamida junto con docetaxel y prednisolona después de la progresión a enzalutamida, se observó un aumento en los efectos tóxicos con la terapia combinada (2). Los Eventos Adversos Serios (SAEs) se notificaron en 67 (49%) de 136 pacientes en el grupo de Enzalutamida continua más docetaxel, en comparación con 52 (39%) de 135 pacientes en el grupo de placebo más docetaxel. Los Eventos Adversos (EA) de grado 3 o superior ocurrieron en el 62% (51 [38%] de grado 3 y 33 [24%] de grado 4) del grupo de enzalutamida continua, mientras que en el grupo de docetaxel más placebo fue del 62% (50 [37%] de grado 3 y 34 [25%] de grado 4). La neutropenia fue el EA grado 3 más común en el grupo de enzalutamida (13%) frente al placebo (9%).

Respecto al cabazitaxel, el estudio CARD (De Wit et al. 2019) comparó su uso frente a un nuevo agente hormonal alternativo en pacientes que habían progresado a docetaxel y un agente hormonal previo (5). Casi la totalidad de los pacientes en ambos grupos experimentaron algún evento adverso de cualquier grado (98.4% con cabazitaxel frente a 94.4% con NHA alternativo). Los Eventos Adversos de grado 3 o superior ocurrieron en el 56.3% de los pacientes que recibieron cabazitaxel y en el 52.4% de los que recibieron el NHA alternativo. La incidencia de EA serios fue similar en ambos grupos (38.9% con cabazitaxel vs 38.7% con nueva hormona alternativa). Los EA que condujeron a la interrupción

del tratamiento fueron más frecuentes con cabazitaxel (19.8%) que con la nueva hormona alternativa (8.9%). Sin embargo, los eventos adversos que causaron la muerte durante el periodo de evaluación fueron menores con cabazitaxel (5.6%) que con la nueva hormona alternativa (11.3%).

El estudio PROFOUND (de Bono et al. 2020) incluyó pacientes con mCRCP y mutaciones HRR que habían progresado a un nuevo agente hormonal (con la posibilidad de quimioterapia previa con taxanos) (3). La incidencia de eventos adversos de grado 3 o superior fue más alta con olaparib que con el tratamiento control (nuevo agente hormonal alternativo). Los EA de cualquier grado más comunes con olaparib fueron anemia, náuseas y fatiga o astenia. Olaparib también se asoció con un riesgo de toxicidad que requirió interrupción de la intervención en 115 de 256 pacientes (45%), una reducción de dosis en 57 pacientes (22%), y la discontinuación de la intervención debido a un evento adverso en 46 pacientes (18%). Un hallazgo de seguridad relevante fue el reporte de 11 casos de embolia pulmonar (4% de los pacientes) en el grupo de Olaparib, en comparación con solo 1 (1%) en el grupo control.

El Radio-223 (Ra-223) fue evaluado en el ensayo ALSYMPCA (Parker et al. 2013) en pacientes con metástasis óseas sintomáticas. El Ra-223 demostró un perfil de seguridad favorable, caracterizado por una mielotoxicidad mínima (4). La incidencia de eventos adversos fue consistentemente más baja en el grupo de 223-Ra que en el grupo placebo para todas las categorías: eventos adversos de cualquier grado (93% vs 96%), EA de grado 3 o 4 (56% vs 62%) y EA serios (47% vs 60%). La discontinuación del medicamento en estudio debido a EA también fue menor con 223-Ra (16%) que con placebo (21%). La toxicidad hematológica de grado 3/4 fue baja (p. ej., neutropenia 3% y trombocitopenia 6% en el total de pacientes evaluados en el ensayo). Un punto de seguridad posterior es que el uso de 223-Ra en combinación con Abiraterona se asoció con una mayor frecuencia de fracturas óseas, especialmente en individuos que no recibían un agente antirresortivo.

El 177-Lu-PSMA-617, evaluado en el estudio VISION (Sartor et al. 2021) en una población fuertemente pretratada (post-antiandrógeno y post-taxano), tuvo una incidencia de eventos adversos de grado 3 o superior durante el tratamiento más alta en el grupo de 177-Lu-PSMA-617 (52.7%) que en el grupo control (38.0%) (6). A pesar de esto, los EA más comunes fueron de grado 1 o 2, incluyendo fatiga (43.1%), boca seca (38.8%) y náuseas (35.3%). Los EA hematológicos

de grado ≥ 3 más frecuentes fueron anemia (12.9% en el grupo 177-Lu-PSMA-617 vs 4.9% en el control) y trombocitopenia (7.9% vs 1.0% en el control). En general, la radioligandoterapia con 177-Lu-PSMA-617 fue menos tóxica que la quimioterapia con Cabazitaxel en un estudio comparativo relacionado, mostrando una menor frecuencia de EA de grado 3-4 (33% vs 53%).

La revisión sistemática de Ventura et al. (7) evaluó la seguridad de estos radiofármacos en estudios de cohortes. Para ello, realizó una búsqueda sistemática e incluyó 65 estudios para Lu-177, Radio-223 y AC-223. La **Tabla 4-26** y **Tabla 4-27** resume los resultados de diferentes eventos adversos relacionados con estas terapias.

Tabla 4-26 Proporción de participantes con eventos adversos de interés y gravedad de ellos que recibieron Lu-177-PSMA.

Evento adverso	Evento grado CTCAE 1/2					Evento grado CTCAE 3/5				
	Proporción estimada (%)	IC95 %	I ² (%)	Valor -p	Intervalo de predicción 95%	Proporción estimada (%)	IC95 %	I ² (%)	Valor -p	Intervalo de predicción 95%
Anemia	15.4	5.5–36.1	90.4	<0.001	0.5–86.1	11.9	6–22.2	78.7	<0.001	1.6–53.1
Leucopenia	16.5	9.1–29.2	55.3	0.048	3.1–54.8	5.4	2–13.4	80	<0.001	0.4–46.9
Neutropenia	6	1.9–17	0	1	0–99.2	0	0	0	1	0
Trombocitopenia	12.8	6.4–24.5	58	0.026	1.7–55.8	5.7	2.7–11.5	65.4	0.008	0.8–31.4
Nefrotoxicidad	9.4	3.9–20.9	88.5	<0.001	0.7–60.6	2.8	1–5.3	29.5	0.225	0–12.2
Fatiga	3.4	1.7–4.5	59.8	0.058	0–37.8	0	0	0	1	0
Anorexia	8.7	0.3–77.6	0	1	0–100	0	0	0	1	–
Nausea	22.8	16.5–30.6	0	0.651	13.3–36.1	0	0	0	1	–

Vomito	6	2.5–13.5	0	0.641	0–95.7	0	0	0	1	–
Estreñimiento	25	16.9–35.3	0	0.578	1.3–89.1	0	0	0	1	–
Xerostomia	83.7	61.4–94.3	73.4	0.002	12.7–99.4	1.3	0.1–11.8	0	1	0–55.5

Tomada y adaptada de Ventura et al. (7)

Tabla 4-27. Proporción de participantes con eventos adversos de interés y gravedad de ellos en participantes que recibieron Ra-223.

Evento adverso	Evento grado CTCAE 1/2					Evento grado CTCAE 3/5				
	Proporción estimada (%)	IC95%	I ² (%)	Valor-p	Intervalo de predicción 95%	Proporción estimada (%)	IC95%	I ² (%)	Valor-p	Intervalo de predicción 95%
Anemia	18.2	12–26.6	96.1	<0.001	2.4–66.5	8.3	6.1–11.2	75.8	<0.001	2.3–25.7
Leucopenia	6.9	2.3–18.5	96.5	<0.001	0.4–78.8	0.8	0.4–1.7	49.3	0.549	0.1–4.7
Neutropenia	3.7	1.4–9.1	96.1	<0.001	0–96.1	1.0	0.3–5.2	52	<0.001	0–5.4
Linfopenia	3.2	0.5–18.5	93	<0.001	0–96.7	1.9	0.2–15.5	91.5	<0.001	0–98.1
Trombocitopenia	6.5	4.2–10.1	90.9	<0.001	1–33.6	2.4	1.7–3.3	41	0.033	0.9–6
Nefrotoxicidad	6.2	2.6–14	0	0.981	0–95.9	0	0	0	0.999	0
Fatiga	19.8	12.3–30.1	98	<0.001	2.7–68.8	1.6	0.9–2.8	61.3	0.003	0.3–8.2
Diarrea	11.7	9–15	60.3	0.001	7.9–17.9	0.7	0.2–2.1	53.6	0.533	0–3.7
Nausea	13.6	9.6–19.1	90.8	<0.001	3.2–43.1	0.4	0.2–0.9	66	0.379	0.1–1.2
Vomito	7.5	5–10.9	89.5	<0.001	2.1–23.3	0.5	0.2–1.2	12.8	0.328	0–1.3
Estreñimiento	6.1	3.2–11.1	85.2	<0.001	0.8–35.2	0.6	0.2–1.1	0	0.999	0–0.4
Anorexia	9.8	8.2–11.6	0	0.626	7.6–12.5	1.2	0.3–5.7	78.7	<0.001	0–36.1
Astenia	3	1.8–5	80.5	0.002	0.6–14.2	0.4	0.1–1.2	70.8	0.016	0–9.6

Tomada y adaptada de Ventura et al. (7)

Las principales características y datos extraídos de los estudios incluidos se presentan en el **Anexo I** y los scripts generados en los meta análisis se presentan en el **Anexo J**

4.3 Referencias

1. Cañon L, Pinzzon C, Avellaneda P, Rodriguez E, Basto S, Vanegas E. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2018.
2. Estrada-Orozco K, Cortes-Muñoz A, León-Guzman E, Osorio-Arango L, Ospina-Lizarazo N, Pinilla-Forero M, et al. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2022.
3. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* agosto de 2009;151(4):W65-94.
4. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:225-34.
5. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 1 de enero de 2016;69:225-34.
6. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(7):760-8.
7. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ.* septiembre de 2014;349:g5630.
8. Yepes-Nuñez JJ, Li SA, Guyatt G, Jack SM, Brozek JL, Beyene J, et al. Development of the summary of findings table for network meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2019;115.
9. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods.* junio de 2012;3(2):98-110.
10. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, Pisansky TM, Bolla M, Neven A, et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy

- for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol.* febrero de 2022;23(2):304-16.
11. Petrelli F, De Stefani A, Vavassori I, Motta F, Luciani A, Trevisan F. Duration of androgen deprivation with radiotherapy for high-risk or locally advanced prostate cancer: A network meta-analysis. *Tumori.* agosto de 2023;109(4):424-9.
 12. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med.* 17 de agosto de 1989;321(7):419-24.
 13. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, Soloway M, Venner P, Patterson AL, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer. *Casodex Combination Study Group. Urology.* mayo de 1995;45(5):745-52.
 14. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate carcinoma. Analysis of time to progression. *CASODEX Combination Study Group. Cancer.* 15 de noviembre de 1996;78(10):2164-9.
 15. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. *Casodex Combination Study Group. Urology.* septiembre de 1997;50(3):330-6.
 16. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, et al. Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. *Urology.* julio de 1998;52(1):82-8.
 17. Yokomizo A, Shiota M, Morokuma F, Eto M, Matsuyama H, Matsumoto H, et al. GnRH antagonist monotherapy versus a GnRH agonist plus bicalutamide for advanced hormone-sensitive prostate cancer; KYUCOG-1401. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* abril de 2024;31(4):362-9.
 18. Vaishampayan UN, Heilbrun LK, Monk P, Tejwani S, Sonpavde G, Hwang C, et al. Clinical Efficacy of Enzalutamide vs Bicalutamide Combined With Androgen Deprivation Therapy in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 4 de enero de 2021;4(1):e2034633.

19. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de noviembre de 2019;37(32):2974-86.
20. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 11 de julio de 2019;381(2):121-31.
21. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 27 de julio de 2017;377(4):352-60.
22. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet Lond Engl*. 30 de abril de 2022;399(10336):1695-707.
23. 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.
24. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 27 de julio de 2017;377(4):338-51.
25. Wang T, Wang X, Ding G, Liu H, Ma X, Ma J, et al. Efficacy and safety evaluation of androgen deprivation therapy-based combinations for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Cancer*. noviembre de 2024;131(8):1363-77.
26. Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, et al. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. *Eur Urol Oncol*. diciembre de 2022;5(6):605-16.
27. Jiang B, Wang B, Chen Y, Chen Y, Li B, Bi J. Comparative therapeutic efficacy and safety of first-line and second-line therapies for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2025;81. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2037668996&from=export> U2 - L2037668996

28. Zhu Q, Chen J, Liu H, Zhao J, Xu C, Sun G, et al. The efficacy and safety of PARP inhibitors in mCRPC with HRR mutation in second-line treatment: a systematic review and bayesian network meta-analysis. BMC Cancer [Internet]. 2024;24(1). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2030130837&from=export> U2 - L2030130837
29. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol. noviembre de 2010;11(11):1066-73.
30. Sargos P, Mottet N, Bellera C, Richaud P. Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomised trial. BJU Int. junio de 2020;125(6):810-6.
31. Lee TH, Pyo H, Yoo GS, Kim JH, Jeon SS, Seo SI, et al. Androgen deprivation alone versus combined with pelvic radiation for adverse events and quality of life in clinically node-positive prostate cancer. Sci Rep. 8 de abril de 2024;14(1):8207.
32. M H, K F, F S, P R, N S, U F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. junio de 2018;378(26):2465-74.
33. Smith M, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. 2018;378(15):1408-1418.
34. K F, N S, TL T, A U, E V, S P, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. marzo de 2019;380(13):1235-46.
35. Penson D, Armstrong A, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: the STRIVE Trial. 2016;34(18):2098-2106.
36. Jiang B, Wang B, Chen Y, Chen Y, Li B, Bi J. Comparative therapeutic efficacy and safety of first-line and second-line therapies for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. eClinicalMedicine [Internet]. 1 de marzo de 2025 [citado 29 de septiembre de 2025];81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2025.103129>
37. Zhu Q, Chen J, Liu H, Zhao J, Xu C, Sun G, et al. The efficacy and safety of PARP inhibitors in mCRPC with HRR mutation in second-line treatment: a

- systematic review and bayesian network meta-analysis. BMC Cancer. 8 de junio de 2024;24(1):706.
38. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle S, O'Sullivan J, Fosså S, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. 2013;369(3):213-223.
 39. Sartor Oliver, de Bono Johann, Chi Kim N., Fizazi Karim, Herrmann Ken, Rahbar Kambiz, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 15 de septiembre de 2021;385(12):1091-103.
 40. D V, B N, NR J, W R, K R. Toxicities of radioligand and radioisotope therapy in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Curr Opin Urol. julio de 2025;35(4):472-80.

5. Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características

5.1 Generalidades de los grupos terapéuticos

El cáncer de próstata (CP) puede clasificarse como sensible o insensible a los andrógenos, lo cual es un indicador de la estimulación con testosterona y las posibles opciones de tratamiento; entre las cuales se encuentran la vigilancia activa, la quimioterapia, la radioterapia, la terapia hormonal (tratamiento endocrino), la cirugía y la crioterapia.

La terapia hormonal o terapia de privación de andrógenos (TPA) es el tratamiento principal para CP avanzado, y, basa su mecanismo terapéutico en el bloqueo de la producción de testosterona y otras hormonas masculinas, impidiendo que alimenten las células del cáncer de próstata. Por lo tanto, los niveles hormonales masculinos significativamente disminuidos son responsables de la inhibición de la acción del andrógeno sobre el receptor de andrógenos (1).

Entre las terapias hormonales se encuentran los agonistas/análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), también conocidos como agonistas/análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los cuales son medicamentos que reducen la cantidad de testosterona producida por los testículos.

La LHRH es una hormona peptídica sintetizada y liberada por el hipotálamo para estimular la síntesis y secreción de las gonadotropinas hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) de la hipófisis. La LH actúa sobre las células de Leydig en los testículos para secretar la mayor parte de la testosterona corporal, mientras que la FSH se dirige a las células de Sertoli en los túbulos seminíferos testiculares para regular la espermatogénesis. Cuando los niveles de LHRH se mantienen altos de forma continua, la hipófisis deja de producir LH, lo que resulta en una reducción de la producción de testosterona en los testículos (2,3).

Una desventaja de los agonistas de GnRH es la exacerbación tumoral debido al pico inicial de testosterona; por lo cual suelen administrarse antiandrógenos (como flutamida, bicalutamida y enzalutamida) antes de la administración del agonista de GnRH para mitigar este fenómeno de exacerbación (3).

Como una alternativa de agentes que no se asociaran con un pico de testosterona se encuentran los antagonistas de la GnRH (como degarelix), los cuales suprimen la LH y la FSH con mayor eficacia que los agonistas y se asocian con menor cardiotoxicidad (3).

Los agonistas y antagonistas de GnRH actúan interrumpiendo la producción de testosterona en los testículos. Sin embargo, entre el 5% y el 10% de las hormonas masculinas se producen en las glándulas suprarrenales. Estos andrógenos, estrechamente relacionados con la testosterona, también pueden convertirse en dihidrotestosterona (DHT) y promover el crecimiento del cáncer de próstata (4). Los antiandrógenos (inhibidores del receptor androgénico (RA)) compiten con los andrógenos endógenos por el dominio de unión al ligando de RA. Estos pueden clasificarse en esteroides (ciproterona) y no esteroides (flutamida, bicalutamida, enzalutamida, apalutamida, darolutamida) a los cuales sus propiedades químicas les confieren menos reacciones adversas y se les ha denominado antiandrógenos puros por carecer de la acción progestacional, limitándose a ejercer su efecto a nivel del RA (5).

Algunos tumores evaden la TPA produciendo su propia testosterona; en este escenario, abiraterona reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables cuando se administra conjuntamente con análogos de la GnRH (u orquiectomía) (6,7).

Las células de cáncer de próstata al volverse resistentes al tratamiento endocrino por la activación de varios mecanismos moleculares no relacionados con las hormonas, conduce a una mayor agresividad y proliferación, lo que se denomina cáncer de próstata resistente a la castración; en estos casos se refleja una mayor sensibilidad de las células a agentes citotóxicos antiproliferativos, como los inhibidores de microtúbulos. Por lo que, la quimioterapia, en la cual se utiliza medicamentos contra el cáncer para eliminar o inhibir el crecimiento de las células cancerosas, es una alternativa en estos casos (8).

De otra parte, el panorama genómico ha resaltado que las vías de respuesta al daño del ADN (DDR) pueden contribuir a la progresión de un gran número de cánceres de próstata avanzados a menudo asociados con un peor pronóstico; la alteración del gen DDR induce una dependencia de la poli (adenosín difosforilosa) polimerasa (PARP)-1 para la reparación del ADN, lo que provoca la muerte de las células cancerosas cuando se inhibe PARP-1. Esta letalidad justifica el uso de inhibidores de PARP (9).

El posicionamiento considera las combinaciones de análogos de la LHRH en monoterapia o en combinación con antiandrógenos; quimioterapia, radiofármacos (Radio-223 o Lutecio-177) o terapias dirigidas con inhibidores de la PARP, según corresponda al estadio clínico.

5.2 Principios activos

Para la identificación de las tecnologías empleadas en el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata, se realizó verificación en base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) a corte de mayo de 2025 de aquellos medicamentos con indicación aprobada en Colombia para esta condición de salud (10); posteriormente se realizó verificación de las recomendaciones de tratamiento farmacológico del cáncer de próstata de la "Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata" (11).

Luego se realizó una verificación por grupo ATC de las moléculas identificadas en las etapas anteriores, mediante búsqueda en el ATC/DDD Index 2025 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (12); esto con el fin de comprobar la indicación de otros principios activos pertenecientes al mismo grupo ATC de las moléculas identificadas inicialmente y afianzar la búsqueda de los principios activos objeto del PT.

Como requisito principal para la inclusión de tecnologías en el posicionamiento terapéutico, se tiene en primer lugar que el medicamento se encuentre disponible en Colombia; es decir, que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación, o temporalmente no comercializados (vigentes/en trámite de renovación), verificación realizada en base de datos de INVIMA con

corte a mayo de 2025; y que su indicación autorizada sea la de cáncer de próstata. De acuerdo con lo anterior se hacen las siguientes aclaraciones¹:

La indicación aprobada por el INVIMA para la darolutamida es cáncer de próstata metastásico hormonossensible (CPHSM) en combinación con docetaxel; sin embargo, el docetaxel se encuentra autorizado por el INVIMA para cáncer de próstata metastásico andrógeno independiente; dada esta discrepancia en las indicaciones autorizadas para los dos fármacos, se decidió excluir el principio activo darolutamida en el tratamiento de CPHSM.

Con respecto a los glucocorticoides (prednisona, prednisolona) estos son utilizados en combinación con abiraterona o cabazitaxel en el tratamiento de cáncer de próstata; de estos se decidió no incluirlos en la evaluación de efectividad y seguridad², ya que su uso es para compensar las reducciones de cortisol sérico secundarias a abiraterona o cabazitaxel, y no tiene efecto directo en eficacia de la terapia y las comparaciones a realizar; sin embargo, para la evaluación económica si se tienen en cuenta los corticoides dado su uso en combinación, y por lo tanto su contribución al costo del tratamiento. Por otro lado, en el país se encuentra comercializada la prednisona 50 mg tableta y prednisolona 5 mg tableta, dado que las dosis recomendadas de glucocorticoides son 5 mg y 10 mg, se evidencia que la presentación disponible de prednisona no es adecuada para el tratamiento de la enfermedad, y se incluye por esto solamente la prednisolona de 5 mg en la evaluación económica.

Al igual que los bifosfonatos como el ácido zoledrónico y el inhibidor del ligando del activador del receptor del factor nuclear κ B (RANKL) denosumab, no se incluyen en la evaluación de efectividad y seguridad², ya que su uso es para la metástasis ósea conjuntamente con la terapia antineoplásica, como agentes protectores óseos.

Medicamentos con indicación autorizada por Invima pero que tienen registros sanitarios vencidos: de la revisión realizada se encontró la buserelina como

¹ Estas son observaciones adicionales a la información incluida en el apartado 3.4.2 en donde se da claridad sobre las tecnologías no incluidas en el PT.

² Dado esto tampoco son moléculas a posicionar y no se incluyen en el apartado de descripción de tecnologías

medicamento con indicación en CA de próstata, pero no se incluye ya que sus registros sanitarios se encuentran vencidos en el corte de la búsqueda.

Todos los principios activos identificados para el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata se encuentran financiados con recursos de la unidad de pago por capitación de acuerdo con la resolución 2718 de 2024 (13).

En la **Tabla 5-1 Principios activos utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata comercializados en Colombia** **Tabla 5-1**, se muestra en forma detallada las agrupaciones de los medicamentos incluidos en la evaluación; en esta tabla la clasificación de las moléculas se realiza con base a su grupo terapéutico y a la condición de salud relacionadas en la pregunta PICO

Tabla 5-1 Principios activos utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata comercializados en Colombia

Clasificación terapéutica o farmacológica por ATC	Agrupación para la condición de salud preguntas PICO	ATC	Principio activo
L01CD. Taxanos	Quimioterapéuticos	L01CD02	Docetaxel
		L01CD04	Cabazitaxel
L01DB. Antraciclinas y sustancias relacionadas		L01DB07	Mitoxantrona
L01XK. Inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP)	Inhibidores de la PARP	L01XK01	Olaparib
L02AE. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina	Terapia de privación de andrógenos (TPA)	L02AE02	Leuprorelina
		L02AE03	Goserelina
		L02AE04	Triptorelina

Clasificación terapéutica o farmacológica por ATC	Agrupación para la condición de salud preguntas PICO	ATC	Principio activo
L02BB. Antiandrógenos	Antiandrógenos	L02BB01	Flutamida
		L02BB03	Bicalutamida
		L02BB04	Enzalutamida
		L02BB05	Apalutamida
		L02BB06	Darolutamida
L02BX. Otros antagonistas hormonales y agentes relacionados		L02BX02	Degarelix
G03HA. Antiandrógenos simples		L02BX03	Abiraterona
		G03HA01	Ciproterona
V10XX. Radiofarmacéuticos terapéuticos	Radiofármacos	V10XX03	Dicloruro de radio (^{223}Ra)
V10X. Otros radiofármacos terapéuticos		V10X	Lutecio (^{177}Lu)

Fuente: elaboración propia.

En la **Figura 5-1** y **Figura 5-2** se esquematizan los principios activos para el tratamiento de cáncer de próstata, de acuerdo con su clasificación ATC (anatómica- terapéutica-química por sus siglas en inglés).

Figura 5-1. Clasificación ATC principios activos para el tratamiento de CA de próstata (Agentes antineoplásicos y terapia endocrina)

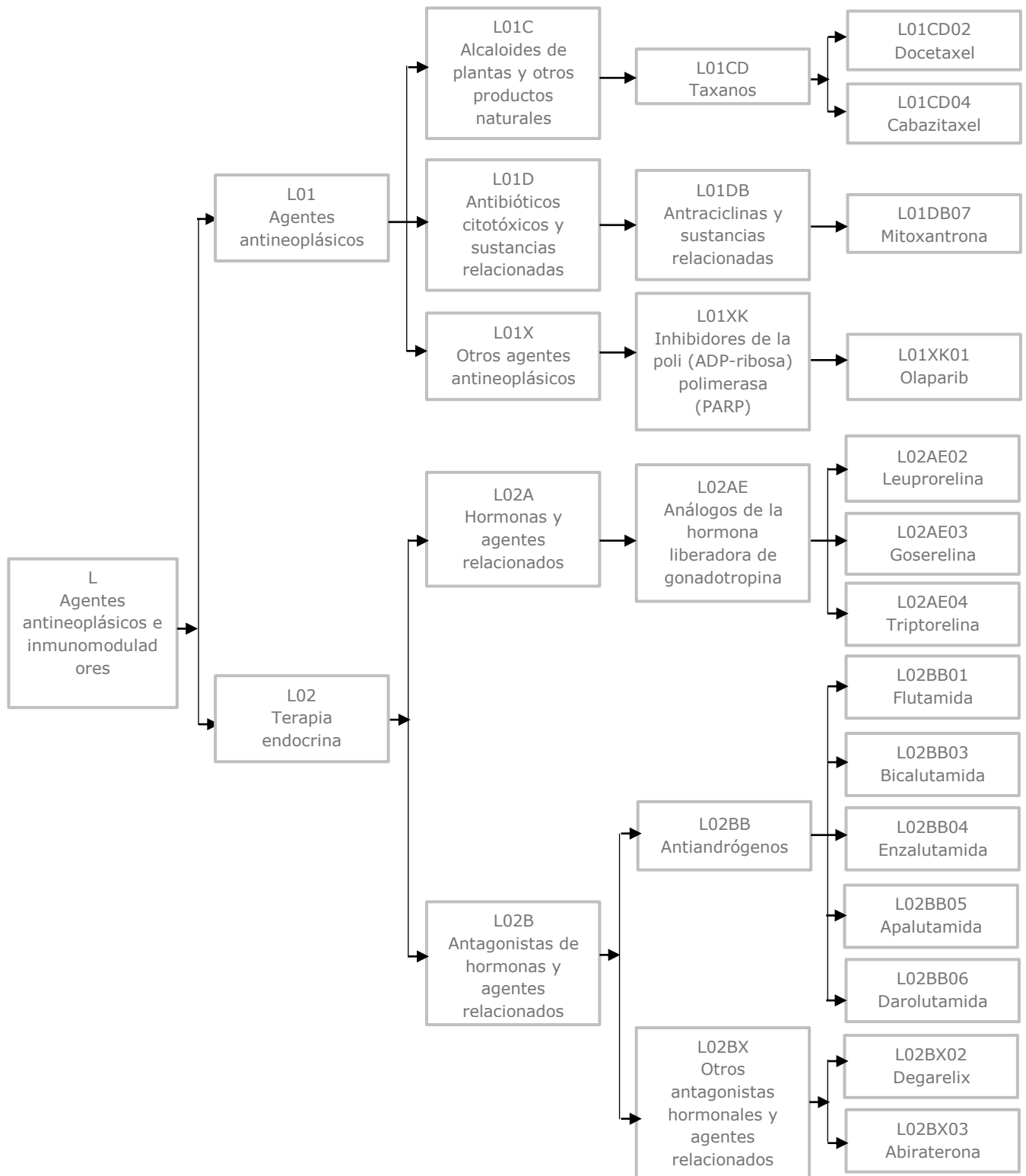
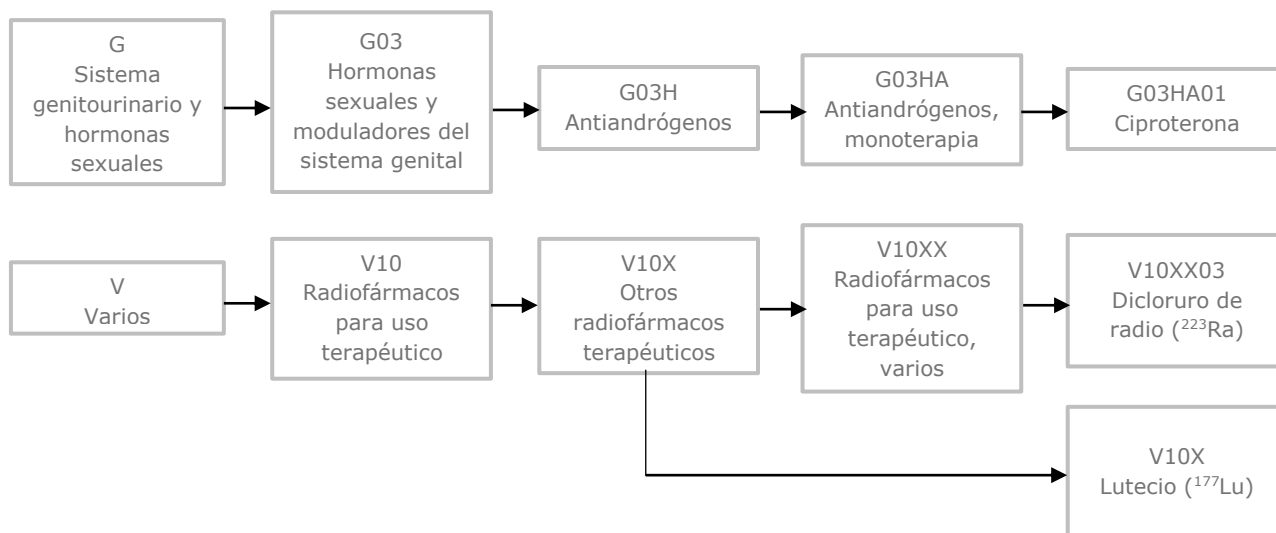


Figura 5-2. Clasificación ATC principios activos para el tratamiento de CA de próstata (Antiandrógenos y radiofármacos terapéuticos)



Fuente: elaboración propia a partir de ATC/DDD Index 2022 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

5.3 Mecanismos de acción

Quimioterapéuticos (incluye taxanos y antraciclinas/otras sustancias relacionadas):

Docetaxel y cabazitaxel son agentes antineoplásicos que actúan mediante la interrupción de la red microtubular en las células, se unen a la tubulina y promueven la unión de la tubulina en los microtúbulos mientras, simultáneamente, inhiben su desmontaje. Esto da lugar a la estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en la inhibición de las funciones celulares mitótica e interfase (14,15).

En cuanto a antraciclinas y sustancias relacionadas la mitoxantrona es un fármaco que reacciona con el ADN y que se intercala en el ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de la formación de puentes de hidrógeno, produce entrecruzamientos y roturas de las hebras. También interfiere con el ácido ribonucleico (ARN) y es un inhibidor potente de la topoisomerasa II, una

enzima responsable de desenrollar y reparar el ADN dañado. Tiene un efecto citocida sobre las células proliferativas y no proliferativas en cultivos de líneas celulares humanas, lo que sugiere una falta de especificidad de fase del ciclo celular y actividad frente a neoplasias de proliferación rápida y crecimiento lento. Mitoxantrona bloquea el ciclo celular en la fase G2, dando lugar a un incremento del ARN celular y a la poliploidía (16).

Inhibidores de la PARP (iPARP):

Este grupo de medicamentos entre los que se encuentra olaparib, ejerce una función farmacológicamente similar a la nicotinamida y opera principalmente a través de dos mecanismos. Primero inhiben la actividad catalítica de PARP al unirse competitivamente al sitio activo del Dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD⁺), impidiendo así la reparación de roturas de cadena simple (SSB)³ y conduciendo su conversión a roturas de cadena doble (DSB). En segundo lugar, los iPARP atrapan la PARP-1 en los sitios de daño del ADN. Cuando se produce daño del ADN, resultando en SSB, PARP-1 desempeña un papel crucial en su reparación precisa. Sin embargo, cuando PARP-1 queda atrapado, representa una amenaza significativa para la progresión de las horquillas de replicación durante la fase S del ciclo celular. En consecuencia, esto conduce al colapso de las horquillas de replicación y a la generación de DSB. En células con genes BRCA intactos, estas roturas pueden repararse con precisión mediante el proceso de recombinación homóloga (RH) sin introducir errores. Por el contrario, las células deficientes en BRCA1/2 presentan una HR reducida y, en su lugar, recurren a vías de unión de extremos de ADN (UE) propensas a errores, como la UE clásica no homóloga o la UE alternativa, para reparar las DSB derivadas del colapso de la horquilla de replicación. Este proceso desencadena la acumulación de anomalías cromosómicas y, en última instancia, culmina en la muerte celular por catástrofe mitótica (17).

TPA:

Análogos de GnRH

³ Existen diferentes tipos de daño al ADN, estas incluyen: SSB, DSB, desajustes de bases y entrecruzamiento.

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina entre los que se encuentra leuprorelina, goserelina y triptorelina, actúan a través de la estimulación continua del receptor de GnRH que difiere de los efectos pulsátiles⁴ fisiológicos normales de GnRH. La señalización continua inicialmente causa un aumento en la testosterona y luego conduce a una caída en la producción endógena de GnRH hipotalámica y la regulación negativa de los receptores de GnRH hipofisarios a través de la sobreestimulación del agonista de GnRH, lo que resulta en una disminución de los niveles de LH y FSH y niveles de testosterona castrados aguas abajo (3).

Antiandrógenos:

Los antiandrógenos se clasifican en:

Primera generación: entre los que se encuentra la flutamida y bicalutamida. La flutamida ejerce su acción antiandrogénica por inhibición de la captación de andrógenos y/o de la unión de éstos al núcleo de los tejidos diana. Cuando flutamida se administra en combinación con la castración quirúrgica o médica, se obtiene una supresión de la actividad androgénica tanto testicular como suprarrenal. Por su parte bicalutamida se une a receptores androgénicos sin activar la expresión genética y, por consiguiente, inhibe el estímulo androgénico, causando esta inhibición la regresión del tumor prostático (18,19).

Segunda generación: entre estos se encuentra enzalutamida, apalutamida, y darolutamida. La enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión del andrógeno al RA y, en consecuencia, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del RA activado con el ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos.

La apalutamida por su parte se une directamente al dominio de unión de ligando del RA. Evita la translocación al núcleo del RA, inhibe la unión del ADN, impide la transcripción mediada por el RA y carece de actividad agonista del receptor androgénico. El tratamiento con apalutamida reduce la proliferación de las

⁴ En el organismo la GnRH se produce típicamente de forma pulsátil y su síntesis está regulada por los niveles circulantes de testosterona y estrógeno.

células tumorales y aumenta la apoptosis consiguiendo una potente actividad antitumoral.

Finalmente, darolutamida se une con alta afinidad directamente al dominio de unión de ligando del receptor. Darolutamida inhibe competitivamente la unión de los andrógenos, la translocación nuclear del RA y la transcripción mediada por el RA (20–22).

Otros antagonistas hormonales y agentes relacionados:

El degarelix es un antagonista selectivo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que se une de modo competitivo y reversible a los receptores hipofisarios de GnRH produciendo una rápida disminución de la liberación de gonadotropinas, de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículoestimulante (FSH) y, con ello, la reducción de la secreción de la testosterona por los testículos. A diferencia de los agonistas de GnRH, los antagonistas no inducen la aparición de picos de LH que son responsables de la aparición de picos de testosterona/estimulación del crecimiento tumoral y que podrían producir un posible cuadro de síntomas al inicio del tratamiento (23).

La abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, por 17 α -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (24).

Radiofármacos:

El dicloruro de radio-223 (223Ra) es un agente terapéutico farmacológico emisor de partículas alfa. Su fracción activa radio-223 (223Ra) se mimetiza con el calcio y actúa selectivamente sobre el hueso, en concreto sobre las zonas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita mineral ósea. La elevada transferencia de energía lineal de los emisores alfa (80 keV/ μ m) genera una alta frecuencia de roturas del ADN de doble cadena en las células tumorales adyacentes y, como consecuencia, un potente efecto citotóxico (25).

Otros radiofármacos: el lutecio (^{177}Lu) emite partículas β de una energía máxima moderada (0,498 MeV) con una máxima penetración en los tejidos de aproximadamente 2 mm. El lutecio (^{177}Lu) emite también rayos γ de baja energía que permiten estudios gammagráficos, de biodistribución y dosimetría con los mismos medicamentos marcados con lutecio (^{177}Lu). El antígeno de membrana específica de la próstata (PSMA) es una glutamato carboxipeptidasa transmembrana que se expresa altamente en las células de cáncer de próstata. La alta expresión de PSMA es un biomarcador independiente de mal pronóstico a lo largo del cáncer de próstata y en sitios anatómicos. El ^{177}Lu suministra radiación de partículas beta selectivamente a las células positivas para el PSMA y al microambiente circundante. Esta terapia de radioligando se ha asociado con tasas de respuesta bioquímica y radiográficas, reducción del dolor y baja toxicidad en múltiples estudios de fase temprana que involucran a pacientes con progresión de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración después de la terapia estándar (26,27).

5.4 Esquemas de dosificación

A continuación, en la **Tabla 5-2** se describe los esquemas de dosificación de los medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer de próstata.

Tabla 5-2. Esquemas de dosificación para el tratamiento de cáncer de próstata

Población objetivo	Principio activo	ATC	Recomendación dosis
CP localizado (Alto riesgo), localmente avanzado o regional	Leuprorelina	L02AE02	<ul style="list-style-type: none"> • 7,5 mg por vía subcutánea cada mes • 22,5 mg por vía subcutánea cada 3 meses • 45 mg por vía subcutánea cada 6 meses
	Goserelina	L02AE03	3,6 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 28 días (4 semanas). 10,8 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 3 meses
	Triptorelina	L02AE04	3,75 mg cada 28 días bien subcutáneamente (es decir en la piel del abdomen, de la nalga o del muslo) o por inyección intramuscular profunda. 22,5 mg cada 6 meses intramuscular. 11,25 mg trimestral es solo para uso intramuscular. La duración de la terapia de privación androgénica recomendada por las guías médicas para pacientes con cáncer de próstata

Población objetivo	Principio activo	ATC	Recomendación dosis
			localizado de alto riesgo o localmente avanzado que reciben radioterapia es de 2-3 años
	Degarelix	L02BX02	Dosis inicial: 240 mg administrados en dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 120 mg. Dosis mantenimiento mensual: 80 mg administrados en una inyección subcutánea. La primera dosis de mantenimiento se administrará un mes después de la dosis de inicio. La duración recomendada de la terapia de privación de andrógenos en las pautas médicas para pacientes T3-T4 que reciben radioterapia es de 2-3 años
	Bicalutamida	L02BB03	150 mg una vez al día durante un periodo mínimo de tratamiento de 2 años o hasta que la enfermedad progrese
CP no metastásico resistente a castración	Leuprorelina	L02AE02	<ul style="list-style-type: none"> • 7,5 mg por vía subcutánea cada mes • 22,5 mg por vía subcutánea cada 3 meses • 45 mg por vía subcutánea cada 6 meses
	Goserelina	L02AE03	3,6 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 28 días (4 semanas). 10,8 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 3 meses
	Triptorelina	L02AE04	3,75 mg cada 28 días bien subcutáneamente (es decir en la piel del abdomen, de la nalga o del muslo) o por inyección intramuscular profunda. 22,5 mg cada 6 meses intramuscular. 11, 25 mg trimestral es solo para uso intramuscular
	Bicalutamida	L02BB03	50 mg/ día vía oral. El tratamiento con bicalutamida debe iniciarse 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH. Concepto de experto clínico: solo por 1 mes. Solo en casos de riesgo de incremento testosterona bloqueo medular
	Enzalutamida	L02BB04	160 mg/día. La dosis recomendada es de 160 mg en una sola dosis diaria oral, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Para los pacientes que reciben con o sin un análogo de GnRH, el tratamiento puede suspenderse si el PSA es indetectable (<0,2 ng/mL) después de 36 semanas de tratamiento. Duración tratamiento: anual

Población objetivo	Principio activo	ATC	Recomendación dosis
	Apalutamida	L02BB05	240 mg/día, en una sola dosis
	Darolutamida	L02BB06	600 mg/día. 600 mg (dos comprimidos de 300 mg) por vía oral, dos veces al día lo que equivale a una dosis diaria total de 1200 mg
CP metastásico sensible a hormonas	Leuprorelina	L02AE02	<ul style="list-style-type: none"> • 7,5 mg por vía subcutánea cada mes • 22,5 mg por vía subcutánea cada 3 meses • 45 mg por vía subcutánea cada 6 meses
	Goserelina	L02AE03	3,6 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 28 días (4 semanas). 10,8 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 3 meses
	Triptorelina	L02AE04	3,75 mg cada 28 días bien subcutáneamente (es decir en la piel del abdomen, de la nalga o del muslo) o por inyección intramuscular profunda. 22,5 mg cada 6 meses intramuscular. 11, 25 mg trimestral es solo para uso intramuscular
	Flutamida	L02BB01	250 mg tres veces al día a intervalos de 8 horas. Se recomienda comenzar el tratamiento con un comprimido de flutamida tres veces al día, bien simultáneamente, bien 24 o más horas antes del comienzo de la administración del agonista LHRH, continuando después con la misma dosis.
	Bicalutamida	L02BB03	50 mg vía oral una vez al día. Concepto experto clínico: 50 mg/día durante un mes
	Enzalutamida	L02BB04	160 mg/día. La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida en una sola dosis diaria oral. hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable Para los pacientes que reciben con o sin un análogo de GnRH, el tratamiento puede suspenderse si el PSA es indetectable (<0,2 ng/mL) después de 36 semanas de tratamiento
	Apalutamida	L02BB05	240 mg/día en una sola dosis. Si el paciente sufre una toxicidad de Grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir de forma temporal la administración en lugar de interrumpir de forma permanente el tratamiento hasta que los síntomas mejoren a Grado ≤ 1 o al grado inicial, después se debe reanudar la administración a la misma dosis o a una dosis reducida (180 mg o 120 mg)

Población objetivo	Principio activo	ATC	Recomendación dosis
	Degarelix	L02BX02	Dosis inicial: 240 mg administrados en dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 120 mg. Dosis mantenimiento mensual: 80 mg administrados en una inyección subcutánea. La primera dosis de mantenimiento se administrará un mes después de la dosis de inicio. La duración recomendada de la terapia de privación de andrógenos en las pautas médicas para pacientes T3-T4 que reciben radioterapia es de 2-3 años
	Abiraterona	L02BX03	1000 mg/día en una sola dosis + prednisona 5 mg/día, vía oral
	Prednisolona	H02AB06	5 mg/día vía oral
CP metastásico resistente a castración	Goserelina	L02AE03	10,8 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 3 meses. El tratamiento con goserelina + flutamida debe comenzar 8 semanas antes de iniciar la radioterapia.
	Leuprorelina	L02AE02	<ul style="list-style-type: none"> • 7,5 mg por vía subcutánea cada mes • 22,5 mg por vía subcutánea cada 3 meses • 45 mg por vía subcutánea cada 6 meses
	Triptorelina	L02AE04	3,75 mg cada 28 días bien subcutáneamente (es decir en la piel del abdomen, de la nalga o del muslo) o por inyección intramuscular profunda. 22,5 mg cada 6 meses intramuscular. 11, 25 mg trimestral es solo para uso intramuscular
	Olaparib	L01XK01	300 mg cada 12 horas, vía oral
	Docetaxel	L01CD02	La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m ² . Prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día se administra de forma continua Concepto experto clínico: 75 mg/m ² cada 21 días por 6 ciclos
	Cabazitaxel	L01CD04	25 mg/m ² o 20 mg/m ² cada 21 días. 25 mg/m ² administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento. Concepto experto clínico: 25 mg/m ² cada 21 días por 6 ciclos

Población objetivo	Principio activo	ATC	Recomendación dosis
	Mitoxantrona	L01DB07	La dosis recomendada de mitoxantrona es de 12 a 14 mg/m ² administrados como una perfusión intravenosa corta cada 21 días, en combinación con dosis bajas de corticosteroides administrados por vía oral. Concepto experto clínico: 12 mg/m ²
	Radio 223	V10XX03	50 KBq (1,35 microcuries)/kg cada 28 días por 6 ciclos
	Lutecio 177	V10X	4 GBq cada 6 semanas por 4-6 ciclos.

Fuente: elaboración propia.

En el **Anexo K** se relaciona el detalle del cálculo de dosis anuales de los medicamentos.

5.5 Eventos adversos

La información resumida de los eventos adversos de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo del cáncer de próstata se encuentra en el **Anexo K** "Información de eventos adversos". La información se obtuvo a partir de las fichas técnicas disponibles en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Food and Drug Administration (FDA) y en las actas de la comisión revisora del INVIMA.

Si bien todos los medicamentos pueden producir eventos adversos, es fundamental conocer los riesgos asociados previamente a la prescripción del medicamento. El objetivo de esta sección es presentar los eventos adversos de forma compilada, para así facilitar su consulta por parte de los profesionales de la salud involucrados en la prescripción, expertos clínicos y actividades que buscan optimizar la seguridad del paciente.

5.6 Interacciones medicamentosas

En la **Tabla 5-3** se muestra la información concerniente a interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento del cáncer de próstata. La información fue consultada en el sitio web de drugs.com, fichas técnicas disponibles en AEMPS y en las actas de la comisión revisora del INVIMA.

Estos datos se incluyen con el fin de informar a los prescriptores sobre la existencia de interacciones que, por su relevancia clínica, pueden influir en la toma de decisiones en el momento de la formulación. El tener en cuenta esta información puede contribuir a la optimización de la terapia farmacológica del paciente.

Tabla 5-3. Interacciones medicamentosas

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
Taxanos: docetaxel, cabazitaxel			
Inhibidores potentes del CYP450 3A4 o Inhibidores duales del CYP450 3A4 y de la glucoproteína P (P-gp) ⁵	Importante	Evitar la combinación	La coadministración con inhibidores potentes del CYP450 3A4 o inhibidores duales del CYP450 3A4 y de la glucoproteína P (P-gp) puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de docetaxel y cabazitaxel, los cuales son sustratos tanto del CYP450 3A4 como de la P-gp
Bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) ⁶	Importante	Vigilancia estricta	El concomitante con bloqueadores del TNF puede aumentar el riesgo de infecciones.
Alemtuzumab	Importante	Vigilancia estricta	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de infecciones

⁵ Entre estos se encuentran: amiodarona, itraconazol, ketoconazol, clotrimazol, posaconazol, conivaptán, ceritinib, idelasib, nefazodona, cobicistat, delavirdina, ritonavir, indinavir, inhibidores de la proteasa, verapamilo, diltiazem, cetólido, y ciertos antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina).

⁶ Entre estos se encuentran: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
Baricitinib	Importante	Vigilancia estricta	Puede verse aumentado el riesgo de infecciones, así como de linfoma y otras neoplasias malignas
Bacilo de Calmette – Guerín (BCG) - intravesical	Importante	Contraindicado	La administración de BCG intravesical durante la terapia inmunosupresora o antineoplásica intensa puede estar asociada con un riesgo de infección diseminada debido al aumento de la replicación de la cepa BCG de <i>Mycobacterium bovis</i> en presencia de una competencia inmunitaria disminuida
Vacunas bacterianas o virales vivas atenuadas	Importante	Contraindicado	La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con docetaxel o cabazitaxel se debe evitar la vacunación con vacunas vivas-atenuadas. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir
Cladribina	Importante	Evitar la combinación	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de infecciones
Cloranfenicol	Importante	Evitar la combinación	Aumento del riesgo o la gravedad de toxicidad hematológica
Clozapina	Importante	Vigilancia estricta	Aumento del riesgo o la gravedad de toxicidad hematológica
Fingolimod/Siponimod	Importante	Vigilancia estricta	Aumento del riesgo de inmunosupresión e infección
Natalizumab	Importante	Evitar la combinación	El uso concomitante de agentes antineoplásicos en pacientes tratados con natalizumab puede aumentar el riesgo de infecciones, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección viral oportunista del cerebro gravemente incapacitante y

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
			potencialmente mortal causada por el virus de John Cunningham (VJC)
Dicloruro de radio (Ra) 223	Importante	Vigilancia estricta	Aumento del riesgo de supresión de la médula ósea o mielosupresión que puede resultar en toxicidad aditiva
Talidomida	Importante	Vigilancia estricta	El uso concomitante para el tratamiento de neoplasias malignas puede potenciar el riesgo de tromboembolia
Mitoxantrona			
Bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) ⁶	Importante	Vigilancia estricta	El uso concomitante con bloqueadores del TNF puede aumentar el riesgo de infecciones. Se han reportado infecciones graves y sepsis, incluso mortales, con los bloqueadores del TNF, especialmente en pacientes con terapia inmunosupresora concomitante
Baricitinib, tofacitinib, upadacitinib	Importante	Vigilancia estricta	La administración concomitante de baricitinib o upadacitinib con otros agentes inmunosupresores o mielosupresores puede aumentar el riesgo de infecciones, así como de linfoma y otras neoplasias malignas
BCG Intravesical	Importante	Contraindicado	La administración de BCG intravesical durante la terapia inmunosupresora o antineoplásica intensa puede estar asociada con un riesgo de infección diseminada debido al aumento de la replicación
Cloranfenicol	Importante	Evitar la combinación	La administración concomitante de cloranfenicol con otros agentes que pueden causar depresión de la médula ósea, anemia aplásica o agranulocitosis puede aumentar el riesgo o la gravedad de la toxicidad hematológica
Dicloruro de Radio (Ra) 223	Importante	Vigilancia estricta	Riesgo de toxicidad aditiva (supresión de la médula ósea o mielosupresión). El dicloruro de Ra-223 por sí solo se asocia con trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia y leucopenia; también se ha reportado muerte por insuficiencia de la médula ósea

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
Fingolimod, Siponimod	Importante	Vigilancia estricta	La administración concomitante de fingolimod o siponimod con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras u otras terapias inmunomoduladoras puede provocar efectos aditivos en el sistema inmunitario y un mayor riesgo de infecciones
Natalizumab	Importante	Evitar combinación	Aumento del riesgo de infecciones, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección viral oportunista del cerebro gravemente incapacitante y potencialmente mortal causada por el virus de John Cunningham (VC)
Talidomida	Importante	Vigilancia estricta	La coadministración de talidomida con glucocorticoides y/o antineoplásicos en el tratamiento de neoplasias malignas puede potenciar el riesgo de tromboembolia
Vacunas bacterianas o virales vivas atenuadas	Importante	Contraindicado	Aumento del riesgo de infección y de otras reacciones adversas en pacientes con una reducción de la inmunocompetencia como la que se produce durante el tratamiento con mitoxantrona
Olaparib			
Inhibidores potentes o moderados del CYP450 3A4 ⁷	Importante	Evitar combinación	La administración concomitante puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de olaparib, que se metaboliza principalmente por la isoenzima
Bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) ⁶	Importante	Vigilancia estricta	El uso concomitante con bloqueadores del TNF puede aumentar el riesgo de infecciones. Se han reportado infecciones graves y sepsis, incluso mortales, con los bloqueadores del TNF, especialmente en pacientes con terapia inmunosupresora concomitante

⁷ potentes (p. ej., itraconazol, telitromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o moderados (p. ej., eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo)

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
Alemtuzumab, cladribina, leflunomida, teriflunomida	Importante	Vigilancia estricta	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de infecciones
Atogepant	Importante	Ajuste de dosis	Se ha observado in vitro que olaparib es un inhibidor de OATPB1. La administración concomitante con atogepant puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de olaparib
Inhibidores de la quinasa Janus (JAK) ⁸	Importante	Vigilancia estricta	Puede verse aumentado el riesgo de infecciones, así como de linfoma y otras neoplasias malignas
BCG Intravesical	Importante	Contraindicado	La administración de BCG intravesical durante la terapia inmunosupresora o antineoplásica intensa puede estar asociada con un riesgo de infección diseminada debido al aumento de la replicación de la cepa BCG de <i>Mycobacterium bovis</i> en presencia de una competencia inmunitaria disminuida
Cloranfenicol, clozapina	Importante	Evitar la combinación	La administración concomitante de cloranfenicol, clozapina con otros agentes que pueden causar depresión de la médula ósea, anemia aplásica o agranulocitosis puede aumentar el riesgo o la gravedad de la toxicidad hematológica
Dicloruro de Radio (Ra) 223	Importante	Vigilancia estricta	Riesgo de toxicidad aditiva (supresión de la médula ósea o mielosupresión). El dicloruro de Ra-223 por sí solo se asocia con trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia y leucopenia; también se ha reportado muerte por insuficiencia de la médula ósea
Fingolimod, Siponimod	Importante	Vigilancia estricta	El uso concomitante puede provocar efectos aditivos en el sistema inmunitario y un mayor riesgo de infecciones
Natalizumab	Importante	Evitar combinación	Aumento del riesgo de infecciones, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección viral

⁸ Entre estos se encuentran: Baricitinib, deucravacitinib, tofacitinib, upadacitinib

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
			oportunista del cerebro gravemente incapacitante y potencialmente mortal causada por el virus de John Cunningham (VC)
Vacunas virales o bacterianas vivas o atenuadas	Importante	Contraindicado	Riesgo de infección diseminada debido al aumento de la replicación del virus o bacteria de la vacuna en presencia de una competencia inmunitaria disminuida
Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (Leuprorelina, goserelina, triptorelina)			
Antiarrítmicos de clase IA o de clase III ⁹	Importante	Evitar combinación	Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante puede ocasionar efectos aditivos y un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes y muerte súbita
Fármacos que pueden ocasionar prolongación del intervalo QT ¹⁰	Importante	Vigilancia estricta	La coadministración puede producir efectos aditivos y un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes y muerte súbita
Antiandrógenos en general (apalutamida, bicalutamida, darolutamida, enzalutamida, flutamida)			
Antiarrítmicos de clase IA o de clase III ⁹	Importante	Evitar combinación	Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante puede ocasionar efectos aditivos y un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes y muerte súbita
Fármacos que pueden ocasionar prolongación del intervalo QT ¹⁰	Importante	Vigilancia estricta	La coadministración puede producir efectos aditivos y un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes y muerte súbita

⁹ Entre los antiarrítmicos de clase I se encuentran: quinidina, procainamida, y entre los de clase III: amiodarona, sotalol

¹⁰ Por ejemplo, antipsicóticos (amisulprida, clozapina, haloperidol), antidepresivos (citalopram, escitalopram), antibióticos tipo quinolonas (ciprofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina), crizotinib, efavirenz, fingolimod, ivabradina, metadona, nilotinib, ribociclib, siponimod, trióxido de arsénico, vemurafenib.

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
Flutamida			
Anestésicos locales ¹¹	Importante	Vigilancia estricta	La administración concomitante puede aumentar el riesgo de metahemoglobinemia
Bicalutamida			
Ácido aminolevulínico	Importante	Evitar combinación	Los pacientes expuestos a agentes fotosensibilizantes aproximadamente al mismo tiempo que el ácido aminolevulínico oral pueden tener un mayor riesgo de una reacción cutánea fototóxica (quemadura solar grave). Cada uno de estos agentes se ha asociado individualmente con reacciones de fotosensibilidad y pueden tener efectos aditivos al usarse juntos
Leflunomida	Importante	Vigilancia estricta	El uso reciente, concomitante o posterior (sin el período o procedimiento de lavado recomendado de leflunomida) de otros agentes que se sabe que inducen hepatotoxicidad puede potenciar el riesgo de lesión hepática asociada con leflunomida
Enzalutamida			
Medicamentos sustratos de enzimas o transportadores ¹²			Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico.

¹¹ Bupivacaína, lidocaína, levobupivacaína, procaína, tetracaína

¹² Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran entre otros: analgésicos (ej. tramadol, fentanilo), antibióticos (ej. claritromicina, doxiciclina), antineoplásicos (ej. abiraterona, cabazitaxel), antiepilépticos (ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico), antipsicóticos (ej. haloperidol), antitrombóticos (ej. acenocumarol, apixabán, warfarina, clopidogrel), betabloqueantes (ej. bisoprolol, propranolol), antagonistas de canales de calcio (ej. diltiazem, nifedipino, amlodipino), glucósidos cardíacos (ej. digoxina), corticoides (ej. dexametasona, prednisolona), antirretrovirales (ritonavir, indinavir), hipnóticos (ej. diazepam, midazolam, zolpidem), inmunosupresores (ej. tacrolimus), inhibidores de la bomba de protones (ej. omeprazol), estatinas (ej. atorvastatina, simvastatina), medicamentos tiroideos (ej. levotiroxina), hormonas anticonceptivas (ej. etonogestrel, etinilestradiol).

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
			También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). Algunos transportadores también pueden ser inducidos, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).
Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo ¹³	Importante	Evitar combinación	Puede existir un riesgo de aumento del potencial convulsivo. Estos agentes suelen ser epileptogénicos por sí solos y pueden tener efectos aditivos al combinarse.
Apalutamida,			
Medicamentos sustratos de enzimas o transportadores ¹²	Importante	Evitar combinación	Apalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos de uso común que son sustrato de las enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser considerable, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Apalutamida y N-desmetil apalutamida son inductores moderados a potentes del CYP3A4 y el CYP2B6, son

¹³ Estos incluyen: medios de contraste iodados, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), neurolépticos, estimulantes del sistema nervioso central, opioides, antidepresivos tricíclicos, carbapenémicos, colinérgicos, fluoroquinolonas, interferones, cloroquina, teofilina.

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
			inhibidores moderados del CYP2B6 y el CYP2C8, e inhibidores leves del CYP2C9, el CYP2C19 y el CYP3A4; así mismo, apalutamida es inductor débil de la glucoproteína P (gp-P), de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos IBI (OATPIBI, por sus siglas en inglés)
Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo ¹³	Importante	Evitar combinación	Puede existir un riesgo de aumento del potencial convulsivo. Estos agentes suelen ser epileptogénicos por sí solos y pueden tener efectos aditivos al combinarse
Darolutamida			
Inductores de CYP3A4 y P-gp ¹⁴	Importante	Evitar combinación	La coadministración con inductores potentes o moderados del CYP3A4 que también inducen la glucoproteína P (P-gp) puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de darolutamida, sustrato tanto de la isoenzima como del transportador de eflujo. Esto puede reducir la eficacia de darolutamida
Sustratos OATP (1B1 y/o 1B3) ¹⁵	Importante	Ajuste de dosis	Con el uso concomitante puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OATP 1B1 y/o 1B3
Rosuvastatina	Importante	Ajuste de dosis	La administración concomitante puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. El mecanismo propuesto es la inhibición del eflujo intestinal y hepatobiliar de rosuvastatina por parte de

¹⁴ Por ejemplo, apalutamida, carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fosfenitoína, hierba de San Juan, fenitoína, rifampicina, rifapentina,

¹⁵ Entre estos se encuentran: estatinas (ej. atorvastatina), Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) (ej. valsartán, olmesartán), agentes quimioterapéuticos (ej. paclitaxel, docetaxel, cisplatino, metotrexato).

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
			la darolutamida a través de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)
Degarelix			
Antiarrítmicos de clase IA o de clase III ⁹	Importante	Evitar combinación	Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante puede ocasionar efectos aditivos y un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes y muerte súbita
Fármacos que pueden ocasionar prolongación del intervalo QT ¹⁰	Importante	Vigilancia estricta	La coadministración puede producir efectos aditivos y un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes y muerte súbita
Abiraterona			
Antiarrítmicos de clase IA o de clase III ⁹	Importante	Evitar combinación	Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante puede ocasionar efectos aditivos y un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes y muerte súbita
Fármacos que pueden ocasionar prolongación del intervalo QT ¹⁰	Importante	Vigilancia estricta	La coadministración puede producir efectos aditivos y un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes y muerte súbita
Inductores potentes del CYP450 3A4 ¹⁶	Importante	Evitar la combinación	La coadministración con inductores potentes del CYP450 3A4 puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de abiraterona, que se metaboliza parcialmente por esta isoenzima
Sustratos del CYP2D6 y	Importante	Vigilancia estricta	La administración concomitante puede ocasionar incremento de la concentración plasmática de los sustratos, dado que abiraterona es un inhibidor de estas enzimas hepáticas

¹⁶ Por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
CYP2C8 ¹⁷			
Espironolactona	Importante	Evitar la combinación	Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA)
Radio 223			
Agentes que pueden causar supresión de la médula ósea ¹⁸	Importante	Vigilancia estricta	La administración concomitante de Ra223 con otros agentes que pueden causar supresión de la médula ósea o mielosupresión puede resultar en toxicidad aditiva
Abiraterona	Importante	Evitar la combinación	El uso concomitante de dicloruro de radio Ra 223 y acetato de abiraterona más un corticosteroide puede aumentar el riesgo de muerte y fracturas en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas
Bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) ⁶	Importante	Vigilancia estricta	El uso concomitante con bloqueadores del TNF puede aumentar el riesgo de infecciones. Se han reportado infecciones graves y sepsis, incluso mortales, con los bloqueadores del TNF, especialmente en pacientes con terapia inmunosupresora concomitante
Lutecio (177Lu)			
No reporta	N/A	N/A	No se han realizado estudios de interacciones entre el cloruro de lutecio (177Lu) y otros medicamentos. Se debe tener en cuenta las interacciones

¹⁷ Ejemplos de medicamentos metabolizados por CYP2D6: metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos). De CYP2C8: pioglitazona y repaglinida.

¹⁸ Por ejemplo, abemaciclib, acalabrutinib, alemtuzumab, albendazol, anfotericina b, asparaginasa, azacitidina, azatioprina, baricitinib, bendamustina, bevacizumab, bleomicina, blinatumomab, bortezomib, cabazitaxel, capecitabina, carbamazepina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, doxorubicina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxicloquina, irinotecán, linezolid, metotrexato, paclitaxel, palbociclib, rituximab, trastuzumab, vinblastina, vincristina, zidovudina.

Interacción	Clasificación de la interacción	Recomendación	Descripción de la interacción
			asociadas al uso de medicamentos marcados con lutecio (¹⁷⁷ Lu)

Fuente: elaboración propia con base en (28–37).

5.7 Información vigilancia poscomercialización

La información resumida de la búsqueda de vigilancia poscomercialización (alertas sanitarias) de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata, se encuentran en **Anexo K**. La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la OMS, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo; en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

5.8 Listado de registros sanitarios de las tecnologías

El listado de registros sanitarios de las tecnologías evaluadas se encuentra en el archivo de Excel: “Soportes Q.F.” Esta información fue tomada de base de datos del INVIMA con corte a mayo de 2025 y se incluyen los registros sanitarios en los estados vigente, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados – vigentes y temporalmente no comercializados – en trámite de renovación.

5.9 Referencias

1. National Cancer Institute (NIH). Hormone Therapy for Prostate Cancer [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/prostate/prostate-hormone-therapy-fact-sheet>
2. Zhao J, Chen J, Sun G, Shen P, Zeng H. Luteinizing hormone-releasing hormone receptor agonists and antagonists in prostate cancer: effects on long-term survival and combined therapy with next-generation hormonal agents. *Cancer Biol Med*. 24 de diciembre de 2024;21(11):1012-32.
3. Pan E, McKay R. GNRH agonists vs antagonists in prostate cancer: How to choose. *Urol Times Urol Cancer Care* [Internet]. 2021;10(02). Disponible en: https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/urologytimes/d5223d172b2fcb0a8b2c72116d974a23b52434ce.pdf/UCC0621_Ezine.pdf
4. Harvard medical school. Hormone therapy for prostate cancer [Internet]. Harvard Health Publishing. 2009. Disponible en: <https://www.health.harvard.edu/blog/hormone-therapy-for-prostate-cancer-2009031016>
5. Arroyo-Kuribreña JC, Soto-Vega E, Muñoz-Pérez M, Contreras JM, Varela-Cabrera JA. Bloqueo androgénico en cáncer de próstata, revisión de la literatura. *Rev Mex Urol* [Internet]. 2012;72(4):182-96. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es>
6. Ministerio de Sanidad. Informe de posicionamiento terapéutico Abiraterona (ZYTIGA®) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico. 2020;1-9.
7. Harvard medical school. Treatment with abiraterone significantly improves survival in advanced prostate cancer [Internet]. Harvard Health Publishing. 2022. Disponible en: <https://www.health.harvard.edu/blog/treatment-with-abiraterone-significantly-improves-survival-in-advanced-prostate-cancer-202201282678>
8. Wysocki PJ, Lubas MT, Wysocka ML. Metronomic Chemotherapy in Prostate Cancer. *J Clin Med*. 18 de mayo de 2022;11(10):2853.
9. Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, Anonnay M, Sargos P, Vuong NS, et al. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. diciembre de 2021;14(1):51.

10. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistemas de Trámites en Línea- Consulta pública [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/>
11. Instituto Nacional de Cancerología ESE-. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata [Internet]. 2013. Report No.: Guía No. GPC-2013-21. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Prostata.pdf
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Indice ATC/DDD [Internet]. 2025. Disponible en: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 2718 de 2024.
14. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Docetaxel Hospira 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión - Ficha técnica [Internet]. 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71799/FT_71799.html.pdf
15. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Jevtana 60 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión(cabazitaxel)- Ficha técnica [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/jevtana-epar-product-information_es.pdf
16. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Mitoxantrona Sandoz 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión- Ficha técnica [Internet]. 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66166/66166_ft.pdf
17. Kwon WA. PARP Inhibitors in the Treatment of Prostate Cancer: From Scientific Rationale to Clinical Development. World J Mens Health. abril de 2024;42(2):290-303.
18. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Flutamida cinfa 250 mg comprimidos EFG-Ficha técnica [Internet]. 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62912/FT_62912.html.pdf
19. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Bicalutamida cinfa 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG-Ficha técnica [Internet]. 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68818/FT_68818.html.pdf

20. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Enzalutamida Sandoz 40 mg y 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG-Ficha técnica [Internet]. 2025. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/89057/FT_89057.html.pdf
21. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Erleada 60 mg comprimidos recubiertos con película(apalutamida)-Ficha técnica [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/erleada-epar-product-information_es.pdf
22. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Nubeqa 300 mg comprimidos recubiertos con película (darolutamida)-Ficha técnica [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_es.pdf
23. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Firmagon 80 mg y 120mg polvo y disolvente para solución inyectable(degarelix)-Ficha técnica [Internet]. 2013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/firmagon-epar-product-information_es.pdf
24. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Zytiga 250 mg comprimidos(abiraterona)-Ficha técnica [Internet]. 2016. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_es.pdf
25. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Xofigo 1100 kBq/ml solución inyectable(dicloruro de radio-223 (223Ra))-Ficha técnica [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_es.pdf
26. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. EndolucinBeta 40 GBq/ml precursor radiofarmacéutico en solución(cloruro de lutecio (177Lu))-Ficha técnica [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/endolucinbeta-epar-product-information_es.pdf
27. Sartor O, De Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 16 de septiembre de 2021;385(12):1091-103.
28. Comisión revisora sala especializada de medicamentos - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Acta No 23 de 2021

- [Internet]. 2021 p. 151-64. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/2023-10/SEM/ACTAS/2021/Acta No. 23 de 2021 SEM.pdf>
29. Drugs.com. Drug Interaction Checker - Find Unsafe Combinations [Internet]. Disponible en: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
 30. Agencia Europea de Medicamentos - EMA. Ficha técnica o resumen de características del producto - abiraterona [Internet]. Centro de información onlin. 2016 p. 1-51. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zessly-epar-product-information_es.pdf
 31. Agencia Europea de Medicamentos - EMA. Ficha técnica o resumen de características del producto - apalutamida [Internet]. Centro de información online de medicamentos (CIMA). 2023 p. 1-43. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zessly-epar-product-information_es.pdf
 32. Agencia Europea de Medicamentos - EMA. Ficha técnica o resumen de características del producto - cloruro de lutecio [Internet]. Centro de información online de medicamentos (CIMA). 2021 p. 29-29. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zessly-epar-product-information_es.pdf
 33. Agencia Europea de Medicamentos - EMA. Ficha técnica o resumen de características del producto - Darolutamida [Internet]. Centro de información online de medicamentos (CIMA). 2021. p. 1-33. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zessly-epar-product-information_es.pdf
 34. Agencia Europea de Medicamentos - EMA. Ficha técnica o resumen de características del producto - Degarelix [Internet]. Centro de información online de medicamentos (CIMA). 2021 p. 44-44. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zessly-epar-product-information_es.pdf
 35. Agencia Europea de Medicamentos - EMA. Ficha técnica o resumen de características del producto - enzalutamida. Cent Inf Online Medicam CIMA [Internet]. 2018;1-65. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zessly-epar-product-information_es.pdf
 36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. Ficha técnica o resumen de características del producto - Mitoxantrona. Centro de información online de medicamentos (CIMA). 2007 p. 1-19.

37. Agencia Europea de Medicamentos - EMA. Ficha técnica o resumen de características del producto - Olaparib [Internet]. Centro de información online de medicamentos (CIMA). 2021 p. 1-33. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zessly-epar-product-information_es.pdf

6. Evaluación económica

En esta sección se presentan los supuestos, parámetros, fuentes de información y métodos establecidos para el desarrollo de la evaluación económica. Los elementos presentados fueron compartidos, discutidos y validados con los expertos temáticos del grupo desarrollador del proyecto en espacios de socialización en los cuales participaron también los delegados del Ministerio de Salud y Protección Social.

6.1 Metodología

El desarrollo de las preguntas de evaluación económica se deriva de las preguntas desarrolladas en la sección de Evaluación de efectividad y seguridad. En ese sentido, se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

1. En pacientes con diagnóstico de **cáncer de próstata localmente avanzado o regional** ¿cuál es la razón de costo-efectividad de la terapia de privación de andrógenos (TPA) combinado con radioterapia?
2. En pacientes con diagnóstico de **cáncer de próstata no metastásico resistente a castración**, ¿cuál es la razón de costo-efectividad de la terapia farmacológica intensificada (TPA con antiandrógenos)?
3. En pacientes con diagnóstico de **cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas**, ¿cuál es la razón de costo-efectividad de la terapia farmacológica combinada (TPA con antiandrógenos y/o abiraterona más prednisona)?
4. En pacientes con diagnóstico de **cáncer de próstata metastásico resistente a castración**, ¿cuál es la razón de costo-efectividad de la terapia farmacológica combinada con segunda línea?

Estas preguntas de investigación presentan la estructura estándar definida en el Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1,2); y están sujetas a modificación o ajustes durante los pasos posteriores que conlleva el posicionamiento terapéutico.

6.2 Población objetivo

Se consideraron los pacientes masculinos adultos (mayores de 18 años) diagnosticados con cáncer de próstata que se dividieron en cuatro grupos poblacionales de acuerdo con la tipología de la enfermedad. En la **Tabla 6-1** se presentan los grupos poblacionales identificados para este posicionamiento

Tabla 6-1. Población objetivo y grupos de referencias

Población objetivo	No. Grupo	Descripción grupo poblacional
Pacientes masculinos mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de próstata	1	Cáncer de próstata localmente avanzado o regional (N0, M0)
	2	Cáncer de próstata no metastásico resistente a castración (nmCRPC)
	3	Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC)
	4	Cáncer de próstata metastásico resistente a castración (mCRPC)

Fuente: elaboración propia.

6.3 Alternativas de evaluación

En el presente estudio solo se consideran los fármacos que tienen indicación INVIMA en el tratamiento de cáncer de próstata según cada grupo poblacional. La **Tabla 6-2** muestra las posibles combinaciones de principios activos que se evaluaron con intervenciones y comparadores.

Tabla 6-2. Alternativas terapéuticas evaluadas por grupo de análisis

Grupo poblacional	Grupo farmacológico	Esquema	ATC/CUPS	Principio activo
Cáncer de próstata localmente avanzado o regional	Radioterapia + TPA	Goserelina	L02AE03	Goserelina
		Leuprorelina	L02AE02	Leuprorelina
		Triptorelina	L02AE04	Triptorelina
		Degarelix	L02BX02	Degarelix
	Radioterapia + TPA + antiandrógenos	Goserelina + bicalutamida	L02AE03	Goserelina
			L02BB03	Bicalutamida
		Leuprorelina + bicalutamida	L02AE02	Leuprorelina
			L02BB03	Bicalutamida
		Triptorelina + bicalutamida	L02AE03	Goserelina
			L02BB03	Bicalutamida
		Degarelix + bicalutamida	L02AE03	Goserelina
			L02BB03	Bicalutamida
Cáncer de próstata no metastásico resistente a castración	TPA + antiandrógenos	Bicalutamida	L02BB03	Bicalutamida
		Apalutamida	L02BB05	Apalutamida
		Enzalutamida	L02BB04	Enzalutamida
		Darolutamida	L02BB06	Darolutamida
Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas	TPA + antiandrógenos	Goserelina + bicalutamida	L02AE03	Goserelina
			L02BB03	Bicalutamida
		Goserelina + flutamida	L02AE03	Goserelina
			L02BB01	Flutamida
		Goserelina + apalutamida	L02AE03	Goserelina
			L02BB05	Apalutamida
		Goserelina + enzalutamida	L02AE03	Goserelina
			L02BB04	Enzalutamida
		Goserelina + abiraterona	L02AE03	Goserelina
			L02BX03	Abiraterona
		Leuprorelina + bicalutamida	L02AE02	Leuprorelina
			L02BB03	Bicalutamida
		Leuprorelina + flutamida	L02AE02	Leuprorelina
			L02BB01	Flutamida

Grupo poblacional	Grupo farmacológico	Esquema	ATC/CUPS	Principio activo
		Leuprorelina + apalutamida	L02AE02	Leuprorelina
			L02BB05	Apalutamida
		Leuprorelina + enzalutamida	L02AE02	Leuprorelina
			L02BB04	Enzalutamida
		Leuprorelina + abiraterona	L02AE02	Leuprorelina
			L02BX03	Abiraterona
		Triptorelina + bicalutamida	L02BB04	Enzalutamida
			L02BB03	Bicalutamida
		Triptorelina + flutamida	L02AE04	Triptorelina
			L02BB01	Flutamida
		Triptorelina + apalutamida	L02AE04	Triptorelina
			L02BB05	Apalutamida
		Triptorelina + enzalutamida	L02AE04	Triptorelina
			L02BB04	Enzalutamida
		Triptorelina + abiraterona	L02AE04	Triptorelina
			L02BX03	Abiraterona
		Degarelix + bicalutamida	L02BB04	Enzalutamida
			L02BB03	Bicalutamida
		Degarelix + flutamida	L02BX02	Degarelix
			L02BB01	Flutamida
		Degarelix + apalutamida	L02BX02	Degarelix
			L02BB05	Apalutamida
		Degarelix + enzalutamida	L02BX02	Degarelix
			L02BB04	Enzalutamida
		Degarelix + abiraterona	L02BX02	Degarelix
Cáncer de próstata metastásico resistente a castración en primera línea	TPA (bloqueo GnRH) + quimioterapia	Docetaxel	L01CD02	Docetaxel
		Enzalutamida	L02BB04	Enzalutamida
	TPA + antiandrógenos	Abiraterona	L02BX03	Abiraterona
		Radio-223	V10XX03	Dicloruro de radio (223Ra)
	Radiofármacos	Lutecio-177	V10XX	Cloruro de lutecio (177Lu)

Grupo poblacional	Grupo farmacológico	Esquema	ATC/CUPS	Principio activo
	TPA + antiandrógenos	Flutamida	L02BB01	Flutamida
		Bicalutamida	L02BB03	Bicalutamida
	TPA + inhibidores de PARP	Olaparib	L01XK01	Olaparib
Cáncer de próstata metastásico resistente a castración en segunda línea	TPA (bloqueo GnRH) + quimioterapia	Cabazitaxel	L01CD04	Cabazitaxel
		Mitoxantrona	L01DB07	Mitoxantrona
	TPA + antiandrógenos	Enzalutamida	L02BB04	Enzalutamida
		Abiraterona	L02BX03	Abiraterona
	TPA + antiandrógenos	Flutamida	L02BB01	Flutamida
		Bicalutamida	L02BB03	Bicalutamida
	TPA + inhibidores de PARP	Olaparib	L01XK01	Olaparib
<p>Notas aclaratorias: 1) Para el tratamiento de CP no metastásico resistente a castración se debe mantener el mismo análogo de GnRH (goserelina, triptorelina, leuprorelina) utilizado en la fase hormono-sensible, por lo cual, se recomienda continuar con igual manejo de primera línea de fondo.</p> <p>2) En CP metastásico sensible a hormona en todos los esquemas que incluyen abiraterona, se considera la coadministración con prednisona o prednisolona (5mg).</p> <p>3) En CP metastásico resistente a la castración en todos los esquemas que incluyen cabazitaxel o abiraterona, se considera la coadministración con prednisona o prednisolona (5mg /12 horas).</p> <p>4) En CP metastásico resistente a la castración se debe mantener el mismo análogo de GnRH (goserelina, triptorelina, leuprorelina) utilizado en la fase hormono-sensible, por lo cual, se recomienda continuar con igual manejo de primera línea de fondo.</p>				

6.4 Desenlaces

Se propuso como desenlace los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Esta medida agrupa los distintos estados de salud en una sola, considerando también la utilidad de los pacientes relacionada con los estados. El uso de los AVAC como desenlace va en línea con la recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1,2).

6.5 Horizonte temporal y tasa de descuento

Para los cuatro grupos poblacionales se contempló un horizonte temporal hasta que el paciente llegue a muerte de acuerdo con las curvas de supervivencia o cumplan 10 años de permanencia como pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o regional, 5,5 años para los pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y 5,75 y 2,75 para los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas y resistente a castración, respectivamente.

Finalmente, se aplicará una tasa de descuento del 3% anual tanto para los desenlaces como para los costos y en los ejercicios de sensibilidad dicha tasa se varió en los niveles de 0%, 6% y 9% (1,2). La tasa de descuento aplicada está alineada con la evidencia y las prácticas internacionales (3–5).

6.6 Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación económica es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia (1,2). Esto implica que se considerarán únicamente los costos directos médicos asociados al uso de las tecnologías objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

6.7 Métodos de modelación

6.7.1 Revisión de la literatura de evaluaciones económicas

Para el planteamiento y definición del modelo de decisión utilizado se realizó una revisión de la literatura de evaluaciones económicas enfocada en aquellas con modelación de la historia natural de la enfermedad. Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, LILACS PLUS, OVID Economics, empleando términos controlados y libres relacionados con la enfermedad y las tecnologías de evaluación. En el Anexo A y Anexo B se presentan los protocolos de búsqueda empleados y el flujograma PRISMA, respectivamente.

De esta búsqueda, se identificaron 1834 documentos únicos, que fueron revisados a partir de título y resumen, de los cuales se excluyeron 1750 dado que no eran estudios evaluaciones económicas, no tenían modelo de decisiones, no estaban relacionados con la pregunta PICO, era resúmenes o póster, no estaban disponibles en el texto completo, pertenecían a un periodo mayor de 10 años o no estaban disponibles en inglés o español.

Se obtuvieron 84 artículos o referencias potenciales para revisar en texto completo. Se eliminaron 16 estudios por no estar relacionados con la pregunta PICOT o no tener modelo de decisiones; por lo cual, se seleccionaron finalmente, 55 estudios para incluir en la síntesis de la evidencia.

Estados Unidos fue el país con más artículos desarrollados, con un total de 21 artículos (6–25). Luego, se encuentra China con 7 estudios (26–32), Canadá igualmente con 7 (33–39) e Inglaterra con 3 (40–42). Otros países para los cuales también se desarrollaron evaluaciones económicas fueron: Brasil (43,44), Francia (45), Alemania (46), Australia (47), Costa Rica (48), Escocia (49), España (50), Hong Kong (51), Irán (52), Noruega (53), Países Bajos (54), Reino Unido (55) y Suiza (56).

Las perspectivas evaluadas abarcaron el pagador o asegurados de los servicios de salud (6–8,10,13–15,17,21–23,25,33,38), otras perspectivas son específicas del sistema de salud público y/u obligatorio de cada contexto (11,20,24,27,28,30–32,34,36,37,39–42,45,46,48–50,56,57). Por otro lado, también se encontraron análisis desde la perspectiva social (9,26,29,51–54).

El desenlace en salud más utilizado fueron los AVAC que se evalúa en el 95% de los artículos. Otro desenlace frecuentemente evaluado fueron los AVG (Años de Vida Ganados). Así mismo, se evaluaron desenlaces específicos de la

enfermedad como la supervivencia libre de metástasis (38) y la supervivencia libre de progresión radiográfica (8).

Dentro de las tecnologías de salud evaluadas se encontraron: Terapia de Deprivación Androgénica (ADT, por sus siglas en inglés) sola (19,20,28,36,38,43,51,56,58,59), ADT en combinación con docetaxel (10,17,20,28,36,38,43,51,56,59); ADT en combinación con abiraterona (9,20,22,24,42,48,51,52,56,59); ADT con enzalutamida (17,20,22,37,38,52,56,59); ADT con apalutamida (20,22,56,58,59) y ADT con darolutamida (20,23,24). Asimismo, se evalúan tripletas de ADT más anti androgénico y docetaxel (23,34), Cabazitaxel en segunda línea (8,17,22,46,48,53), Inhibidores PARP como Olaparib (21,39,57), radiofármacos como Radio 223 (32,50,53,54) y Lutecio Lu 177 (14,46). Además, se evalúan otras intervenciones no convencionales o complementarias en (7,9,32,35,49). Otros estudios, analizan secuencias de tratamiento (18,34,45).

En cuanto al tipo de modelos, los modelos usados con mayor frecuencia fueron los de supervivencia (14,21,23,31,36,39,41,42) y modelos de Markov clásicos (11,16,17,28,55,56,59). Por otro lado, se usaron modelos de Markov avanzados que permitieron simular trayectorias más complejas teniendo en cuenta el nivel de pacientes (microsimulación) y transiciones dependientes del tiempo (6,26,27,33) y árboles de decisiones (43).

En términos de resultados, se encuentran agentes hormonales antineoplásicos en combinación con ADT costo efectivos (23,30,58), los radio fármacos no evidenciaron ser costo efectivo explicados por que la RICE supera la disposición a pagar (14,20), también se hallaron resultados de dominancia de olaparib (57). Como es de esperarse, los resultados dependen de las alternativas que se comparen y contexto en el que se evaluaron.

6.8 Modelos de decisión

Se utilizó un modelo de supervivencia particionada por cada grupo poblacional, teniendo en cuenta que este tipo de modelo es el que se reporta con mayor frecuencia en la literatura. Adicionalmente, este tipo de modelos es ampliamente usado en las evaluaciones económicas de enfermedades oncológicas ya que permite recoger los desenlaces críticos evaluados dentro de la evidencia clínica. Este modelo permite integrar la progresión de la enfermedad considerando el tiempo hacia la progresión y la relación entre los grupos poblacionales.

Adicionalmente, se consideró la presencia o no de los eventos adversos en los estados donde hay administración de los medicamentos.

Para estimar la progresión de la enfermedad se consideraron las curvas de Kaplan-Meier: libres de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) y supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) que permitieron considerar tres estados de salud: (i) libre de progresión (ii) progresión de la enfermedad que se estimó como la diferencia entre las curvas de supervivencia global y libre de progresión y (iii) muerte que se aproximó con el complemento de la curva de supervivencia global. Todos los modelos incluyen estos tres estados (libre de progresión, progresión y muerte), con el estado adicional “cura” en el grupo 1.

Los supuestos generales del modelo fueron:

- Los eventos son mutuamente excluyentes.
- La muerte es un estado de salud absorbente.
- En el grupo 1 (Cáncer de próstata localmente avanzado o regional), se añade un estado de cura, que también es un estado absorbente.
- Se consideran eventos adversos únicamente sobre el estado libre de progresión de los grupos 3 y 4.
- La progresión (PD) de los grupos 1 al 3 implica la adición del costo promedio de los tratamientos del grupo al que se progresa.

Se darán más detalles para cada grupo en las siguientes subsecciones.

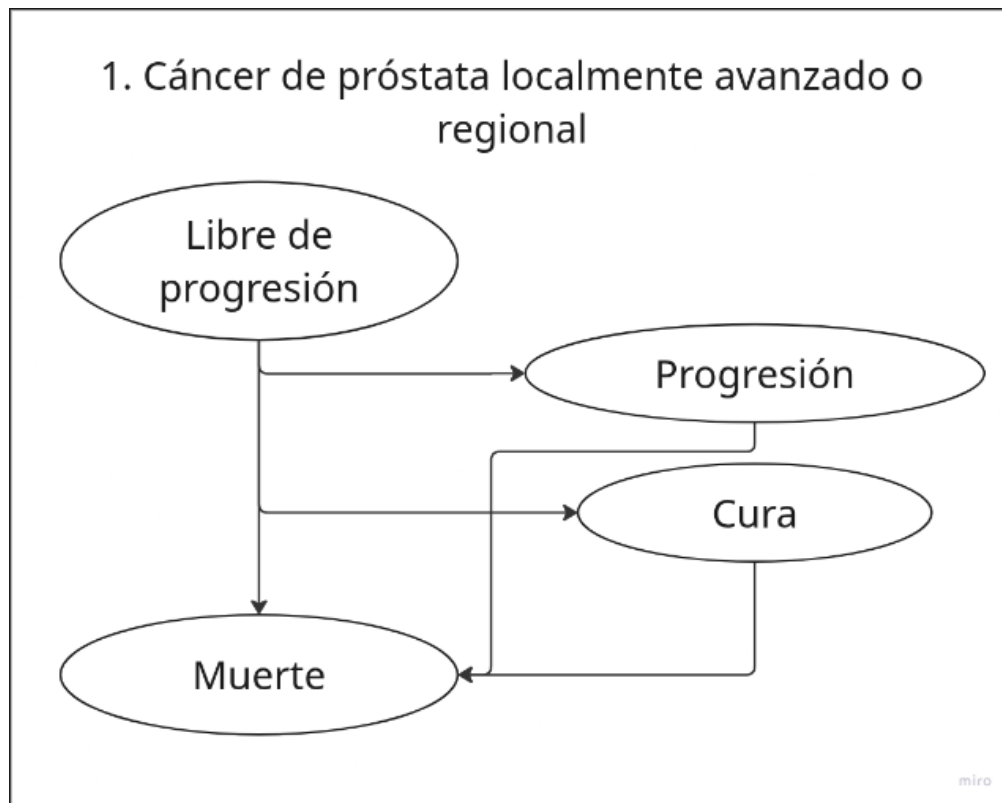
6.8.1 Cáncer de próstata localmente avanzado o regional

Se tienen cuatro estados posibles en este grupo:

- Libre de progresión (sin posibles eventos adversos)
- Cura
- Progresión
- Muerte

Se puede encontrar una descripción gráfica de los estados y transiciones para este primer grupo terapéutico en la siguiente imagen.

Figura 6-1. Modelo de decisiones grupo terapéutico 1



Fuente: Elaboración propia

En este caso se evaluó la combinación de medicamentos de Terapia de Privación de Andrógenos (TPA) (goserelina, leuprorelina, triptorelina) con radioterapia.

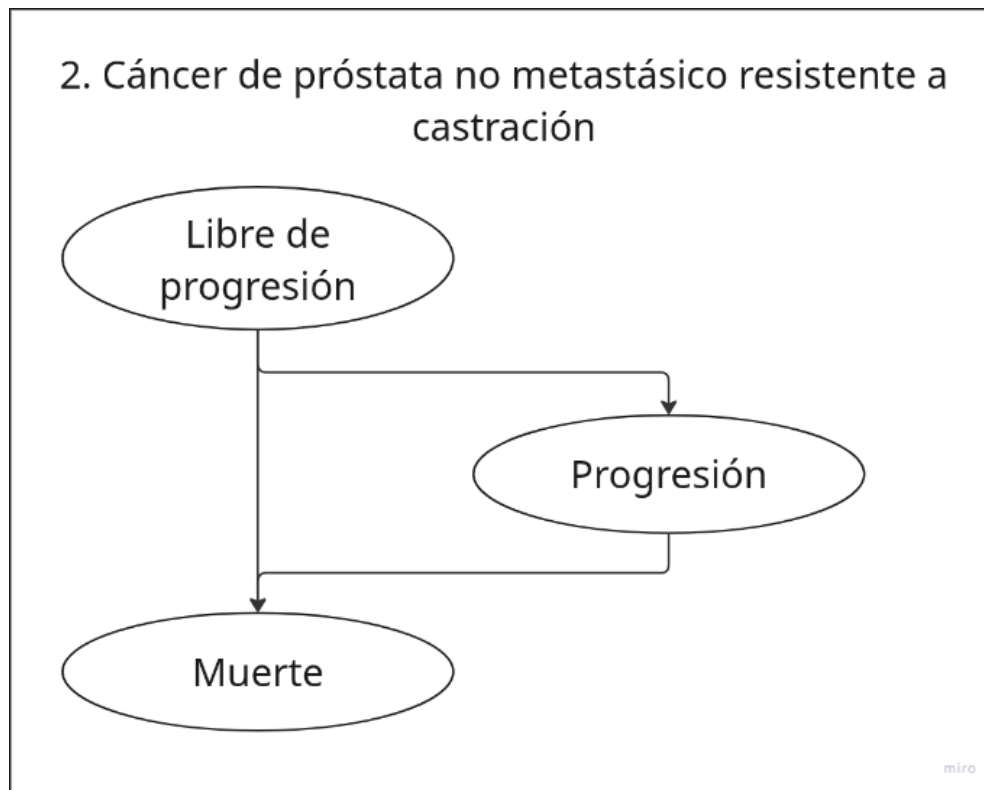
6.8.2 Cáncer de próstata no metastásico resistente a castración

Se tienen tres estados posibles en este grupo:

- Libre de progresión (sin posibles eventos adversos)
- Progresión
- Muerte

Se puede encontrar una descripción gráfica de los estados y transiciones para este segundo grupo terapéutico en la siguiente imagen.

Figura 6-2. Modelo de decisiones grupo terapéutico 2



Fuente: Elaboración propia

En este grupo se evaluaron Nuevas Terapias Hormonales (NTH), tales como apalutamida, enzalutamida y darolutamida, en conjunción con TPA.

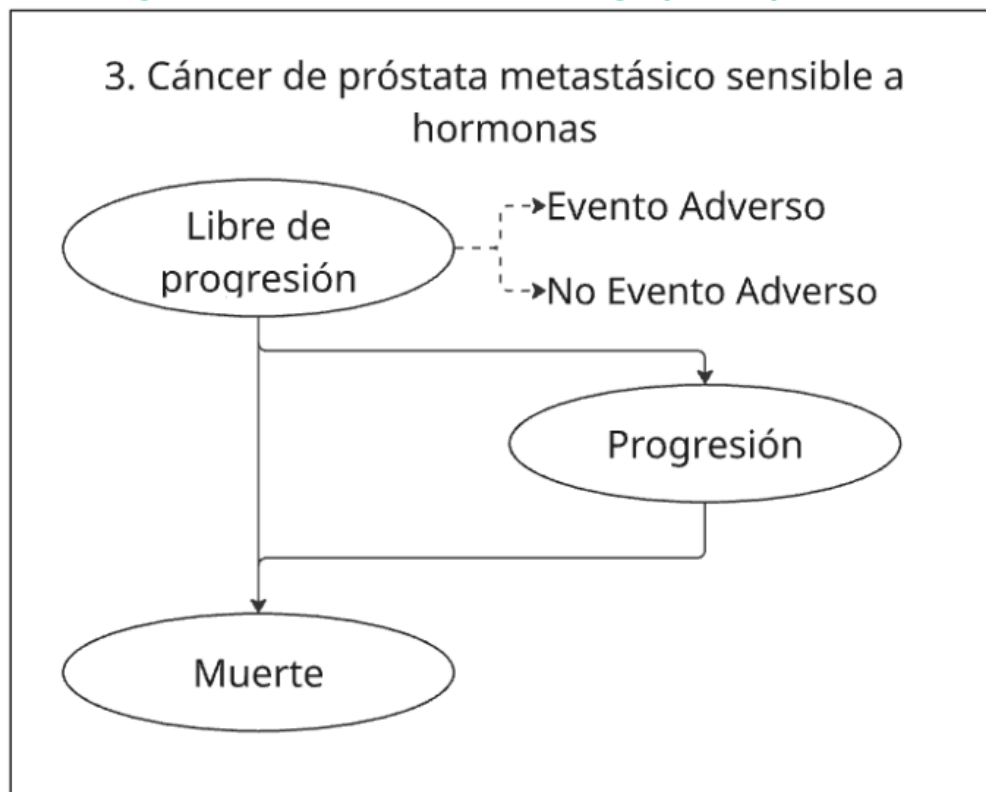
6.8.3 Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas

Se tienen tres estados posibles en este grupo:

- Libre de progresión (con posibles eventos adversos)
- Progresión
- Muerte

Se puede encontrar una descripción gráfica de los estados y transiciones para este grupo terapéutico en la siguiente imagen.

Figura 6-3. Modelo de decisiones grupo terapéutico 3



Fuente: Elaboración propia

Para este grupo se evaluaron NTH en conjunción con TPA. Las NTH consideradas fueron abiraterona, enzalutamida, bicalutamida y flutamida, asumiendo que estas dos últimas comparten efectividad con la enzalutamida. Se evaluó por separado la combinación de estos medicamentos con diferentes tipos de TPA, tales como goserelina, leuprorelina, triptorelina y degarelix.

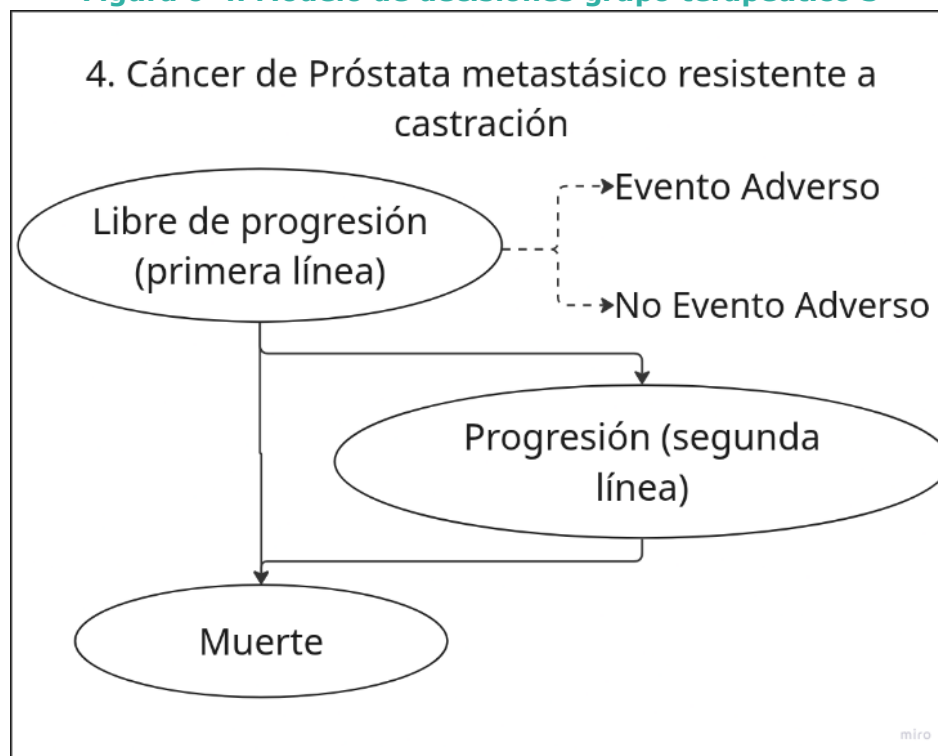
6.8.4 Cáncer de próstata metastásico resistente a castración

Finalmente, para el cuarto grupo terapéutico se tienen tres estados posibles:

- Libre de progresión (primera línea, con posibles eventos adversos)
- Progresión a segunda línea de tratamiento
- Muerte

Se puede encontrar una descripción gráfica de los estados y transiciones para este último grupo terapéutico en la siguiente imagen.

Figura 6-4. Modelo de decisiones grupo terapéutico 3



Fuente: Elaboración propia

De acuerdo a lo descrito en la sección de efectividad y seguridad, para la pregunta 4 fue necesario realizar un ajuste después de la discusión con los expertos, que permitió comprender la especificidad de las indicaciones para cada una de las tecnologías, del grupo 4. Cáncer de próstata metastásico resistente a castración, por lo que se entiende que existe un tratamiento de primera y segunda línea. Por ejemplo, en la primera línea de tratamiento se consideran la tecnología Docetaxel, Radio-223 y Olaparid, siendo que Radio-223 tiene indicación específica para pacientes con metástasis ósea, sin compromiso visceral o ganglionar >3cm, mientras que Olaparib tiene indicación para pacientes con déficit de recombinación homóloga, así mismo en la segunda línea de manejo, el Cabazitaxel es indicado cuando el paciente ya fue tratado previamente con Docetaxel y lutecio tiene indicación en metástasis PSMA-positiva. Por lo tanto, las tecnologías no se pueden considerar comparadores y el análisis de costo-utilidad no se debe realizar al no ser correcta la comparación directa entre ellas. Sin embargo, la evidencia si permitió identificar la costo-efectividad de agregar lutecio frente al estándar de cuidado.

6.9 Identificación, medición y valoración de los costos

Con el fin de determinar el costo del tratamiento por grupo de análisis, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos relacionados. Para esto, se inició con una revisión de la información INVIMA a corte de mayo del 2025 (60). Esta revisión se realizó a partir del Código Único de Medicamentos (CUM) y el Identificador Único de Medicamentos (IUM) para los medicamentos. De igual manera, el proceso de identificación estuvo acompañado por la revisión de guías, artículos de referencia y consulta a los expertos clínicos en los espacios de mesas de trabajo.

Para el cálculo de los costos unitarios de los medicamentos se usó la base de datos del SISMED (Sistema de Información de Precios de Medicamentos) de enero a diciembre 2024 (61), la base de datos del INVIMA a mayo del 2025 (60) y la base de datos de la CNPMDM (Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos) referente al listado por unidad de regulación para cada mercado relevante con corte a mayo del 2024 (62); esta última con el fin de identificar los precios máximos regulados de las tecnologías del análisis.

6.10 Costo del tratamiento farmacológico

En la **Tabla 6-3** se presentan el Precio Promedio Ponderado (PPP) inferior, medio y superior por Unidad Mínima de Concentración (UMC) para cada uno de los principios activos del estudio. El precio de las estrategias farmacológicas se calculó agregando los precios de los principios activos que las componen y sus respectivas dosis, como se puede ver en la **Tabla 6-4**. El cálculo de las dosis tuvo en cuenta un periodo trimestral, y además se diferenció por grupo poblacional de análisis. En el **Anexo N** se encuentra el detalle de los supuestos y metodología de cálculo de la dosis.

Tabla 6-3. Precio promedio ponderado (PPP) por UMC de los principios activos, 2024

ATC	Principio activo	Forma farmacéutica	UMC	PPP inferior	PPP medio	PPP superior	PURMR-CNPMDM
L02BX03	Abiraterona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 75	\$ 109	\$ 128	\$ 312
L02BB05	Apalutamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.047	\$ 1.051	\$ 1.060	\$ 1.466
L02BB03_1	Bicalutamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 14,51	\$ 15,30	\$ 17,02	\$ 91
L02BB03_2	Bicalutamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 14,91	\$ 15,93	\$ 17,20	\$ 91
L02BB03	Bicalutamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 14,59	\$ 15,43	\$ 17,06	\$ 91
L01CD04	Cabazitaxel	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 83.954	\$ 113.015	\$ 149.959	\$ 222.310
G03HA01	Ciproterona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 43	\$ 43	\$ 43	\$ 45
L02BB06	Darolutamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 280	\$ 294	\$ 298	Nr
L02BX02	Degarelix	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 4.334	\$ 4.667	\$ 4.728	\$ 5.218
L01CD02	Docetaxel	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 880	\$ 1.048	\$ 1.206	\$ 8.328
L02BB04	Enzalutamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.191	\$ 1.344	\$ 1.488	\$ 2.338
L02BB01	Flutamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 4	\$ 5	\$ 5	\$ 6
L02AE03	Goserelina	Inyectables de liberación modificada	mg	\$ 72.067	\$ 78.529	\$ 80.998	\$ 93.082
L02AE02	Leuprorelina	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 31.915	\$ 36.467	\$ 46.903	\$ 51.065
V10X	Cloruro de lutecio (177Lu)	Inyectables de liberación convencional	GBq	\$ 217.521	\$ 229.574	\$ 238.967	Nr
L01DB07	Mitoxantrona	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 6.740	\$ 6.740	\$ 6.740	\$ 10.861
L01XK01	Olaparib	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.091	\$ 1.156	\$ 1.174	\$ 1.325
H02AB06	Prednisolona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 7	\$ 7	\$ 10	\$ 136

ATC	Principio activo	Forma farmacéutica	UMC	PPP inferior	PPP medio	PPP superior	PURMR-CNPMDM
H02AB07	Prednisona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 14	\$ 14	\$ 16	Nr
V10XX03	Dicloruro de radio (223Ra)	Inyectables de liberación convencional	KBq	\$ 3.057	\$ 3.057	\$ 3.057	Nr
L02AE04	Triptorelina	Inyectables de liberación modificada	mg	\$ 81.732	\$ 86.240	\$ 104.041	\$ 112.702

Fuente: Elaboración propia con datos de SISMED

Tabla 6-4. Precio promedio ponderado (PPP) por UMC de los principios activos, 2024

Grupo poblacional		Esquema	ATC/CUPS	Principio activo	Costo inferior	Costo medio	Costo superior
Cáncer de próstata localmente avanzado o regional	Radioterapia + TPA	Goserelina	L02AE03	Goserelina	\$ 778.322	\$ 848.112	\$ 874.782
				Total	\$ 778.322	\$ 848.112	\$ 874.782
		Leuprorelina	L02AE02	Leuprorelina	\$ 718.080	\$ 820.503	\$ 1.055.311
				Total	\$ 718.080	\$ 820.503	\$ 1.055.311
		Triptorelina	L02AE04	Triptorelina	\$ 919.490	\$ 970.201	\$ 1.170.466
				Total	\$ 919.490	\$ 970.201	\$ 1.170.466
		Degarelix	L02BX02	Degarelix	\$ 1.733.780	\$ 1.866.767	\$ 1.891.172
				Total	\$ 1.733.780	\$ 1.866.767	\$ 1.891.172
	Radioterapia + TPA + antiandró	Goserelina + bicalutamida(150mg)	L02AE03	Goserelina	\$ 778.322	\$ 848.112	\$ 874.782
			L02BB03_1	Bicalutamida	\$ 195.914	\$ 206.517	\$ 229.828

Grupo poblacional		Esquema	ATC/CUPS	Principio activo	Costo inferior	Costo medio	Costo superior
				Total	\$ 974.235	\$ 1.054.629	\$ 1.104.610
		Leuprorelina + bicalutamida(150mg)	L02AE02	Leuprorelina	\$ 718.080	\$ 820.503	\$ 1.055.311
			L02BB03_1	Bicalutamida	\$ 195.914	\$ 206.517	\$ 229.828
				Total	\$ 913.994	\$ 1.027.020	\$ 1.285.139
		Triptorelina + bicalutamida(150mg)	L02AE04	Triptorelina	\$ 919.490	\$ 970.201	\$ 1.170.466
			L02BB03_1	Bicalutamida	\$ 195.914	\$ 206.517	\$ 229.828
				Total	\$ 1.115.404	\$ 1.176.718	\$ 1.400.294
		Degarelix + bicalutamida(150mg)	L02BX02	Degarelix	\$ 1.733.780	\$ 1.866.767	\$ 1.891.172
			L02BB03_1	Bicalutamida	\$ 195.914	\$ 206.517	\$ 229.828
				Total	\$ 1.929.694	\$ 2.073.284	\$ 2.121.000
		Goserelina + bicalutamida(50mg)	L02AE03	Goserelina	\$ 778.322	\$ 848.112	\$ 874.782
			L02BB03_2	Bicalutamida	\$ 201.231	\$ 215.112	\$ 232.147
				Total	\$ 979.553	\$ 1.063.224	\$ 1.106.929
		Leuprorelina + bicalutamida(50mg)	L02AE02	Leuprorelina	\$ 718.080	\$ 820.503	\$ 1.055.311
			L02BB03_2	Bicalutamida	\$ 201.231	\$ 215.112	\$ 232.147
				Total	\$ 919.311	\$ 1.035.615	\$ 1.287.459

Grupo poblacional		Esquema	ATC/CUPS	Principio activo	Costo inferior	Costo medio	Costo superior
		Triptorelina + bicalutamida(50mg)	L02AE04	Triptorelina	\$ 919.490	\$ 970.201	\$ 1.170.466
			L02BB03_2	Bicalutamida	\$ 201.231	\$ 215.112	\$ 232.147
				Total	\$ 1.120.721	\$ 1.185.313	\$ 1.402.614
		Degarelix + bicalutamida(50mg)	L02BX02	Degarelix	\$ 1.733.780	\$ 1.866.767	\$ 1.891.172
			L02BB03_2	Bicalutamida	\$ 201.231	\$ 215.112	\$ 232.147
				Total	\$ 1.935.011	\$ 2.081.879	\$ 2.123.320
Cáncer de próstata no metatástisico resistente a castración	TPA + antiandrógenos	Bicalutamida	L02BB03_2	Bicalutamida	\$ 22.359	\$ 23.901	\$ 25.794
				Total	\$ 22.359	\$ 23.901	\$ 25.794
		Apalutamida	L02BB05	Apalutamida	\$ 22.623.120	\$ 22.693.879	\$ 22.904.686
				Total	\$ 22.623.120	\$ 22.693.879	\$ 22.904.686
		Enzalutamida	L02BB04	Enzalutamida	\$ 17.156.337	\$ 19.354.949	\$ 21.426.014
				Total	\$ 17.156.337	\$ 19.354.949	\$ 21.426.014
		Darolutamida	L02BB06	Darolutamida	\$ 30.265.945	\$ 31.794.147	\$ 32.207.400
				Total	\$ 30.265.945	\$ 31.794.147	\$ 32.207.400
Cáncer de próstata metastásicosensible a hormonas	TPA + antiandrógenos	Goserelina + bicalutamida	L02AE03	Goserelina	\$ 778.322	\$ 848.112	\$ 874.782
			L02BB03_2	Bicalutamida	\$ 22.359	\$ 23.901	\$ 25.794

Grupo poblacional		Esquema	ATC/CUPS	Principio activo	Costo inferior	Costo medio	Costo superior
				Total	\$ 800.681	\$ 872.014	\$ 900.576
		Goserelina + flutamida	L02AE03	Goserelina	\$ 778.322	\$ 848.112	\$ 874.782
			L02BB01	Flutamida	\$ 300.203	\$ 311.233	\$ 316.665
				Total	\$ 1.078.525	\$ 1.159.345	\$ 1.191.447
		Goserelina + apalutamida	L02AE03	Goserelina	\$ 778.322	\$ 848.112	\$ 874.782
			L02BB05	Apalutamida	\$ 22.623.120	\$ 22.693.879	\$ 22.904.686
				Total	\$ 23.401.442	\$ 23.541.992	\$ 23.779.468
		Goserelina + enzalutamida	L02AE03	Goserelina	\$ 778.322	\$ 848.112	\$ 874.782
			L02BB04	Enzalutamida	\$ 17.156.337	\$ 19.354.949	\$ 21.426.014
				Total	\$ 17.934.659	\$ 20.203.061	\$ 22.300.796
		Goserelina + Abiraterona	L02AE03	Goserelina	\$ 778.322	\$ 848.112	\$ 874.782
			L02BX03	Abiraterona	\$ 6.745.641	\$ 9.801.819	\$ 11.501.514
				Total	\$ 7.523.963	\$ 10.649.932	\$ 12.376.296
		Leuprorelina + bicalutamida	L02AE02	Leuprorelina	\$ 718.080	\$ 820.503	\$ 1.055.311
			L02BB03_2	Bicalutamida	\$ 22.359	\$ 23.901	\$ 25.794
				Total	\$ 740.439	\$ 844.404	\$ 1.081.106
		Leuprorelina + flutamida	L02AE02	Leuprorelina	\$ 718.080	\$ 820.503	\$ 1.055.311
			L02BB01	Flutamida	\$ 300.203	\$ 311.233	\$ 316.665

Grupo poblacional		Esquema	ATC/CUPS	Principio activo	Costo inferior	Costo medio	Costo superior
				Total	\$ 1.018.283	\$ 1.131.736	\$ 1.371.977
		Leuprorelina + apalutamida	L02AE02	Leuprorelina	\$ 718.080	\$ 820.503	\$ 1.055.311
			L02BB05	Apalutamida	\$ 22.623.120	\$ 22.693.879	\$ 22.904.686
				Total	\$ 23.341.200	\$ 23.514.382	\$ 23.959.998
		Leuprorelina + enzalutamida	L02AE02	Leuprorelina	\$ 718.080	\$ 820.503	\$ 1.055.311
			L02BB04	Enzalutamida	\$ 17.156.337	\$ 19.354.949	\$ 21.426.014
				Total	\$ 17.874.417	\$ 20.175.452	\$ 22.481.326
		Leuprorelina + Abiraterona	L02AE02	Leuprorelina	\$ 718.080	\$ 820.503	\$ 1.055.311
			L02BX03	Abiraterona	\$ 6.745.641	\$ 9.801.819	\$ 11.501.514
				Total	\$ 7.463.722	\$ 10.622.322	\$ 12.556.826
Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas	TPA + antiandrógenos	Triptorelina + bicalutamida	L02AE04	Triptorelina	\$ 919.490	\$ 970.201	\$ 1.170.466
			L02BB03_2	Bicalutamida	\$ 22.359	\$ 23.901	\$ 25.794
				Total	\$ 941.849	\$ 994.103	\$ 1.196.261
		Triptorelina + flutamida	L02AE04	Triptorelina	\$ 919.490	\$ 970.201	\$ 1.170.466
			L02BB01	Flutamida	\$ 300.203	\$ 311.233	\$ 316.665
				Total	\$ 1.219.693	\$ 1.281.434	\$ 1.487.132

Grupo poblacional		Esquema	ATC/CUPS	Principio activo	Costo inferior	Costo medio	Costo superior
		Triptorelina + apalutamida	L02AE04	Triptorelina	\$ 919.490	\$ 970.201	\$ 1.170.466
			L02BB05	Apalutamida	\$ 22.623.120	\$ 22.693.879	\$ 22.904.686
				Total	\$ 23.542.610	\$ 23.664.081	\$ 24.075.153
		Triptorelina + enzalutamida	L02AE04	Triptorelina	\$ 919.490	\$ 970.201	\$ 1.170.466
			L02BB04	Enzalutamida	\$ 17.156.337	\$ 19.354.949	\$ 21.426.014
				Total	\$ 18.075.827	\$ 20.325.151	\$ 22.596.481
		Triptorelina + Abiraterona	L02AE04	Triptorelina	\$ 919.490	\$ 970.201	\$ 1.170.466
			L02BX03	Abiraterona	\$ 6.745.641	\$ 9.801.819	\$ 11.501.514
				Total	\$ 7.665.131	\$ 10.772.021	\$ 12.671.981
		Degarelix + bicalutamida	L02BX02	Degarelix	\$ 1.733.780	\$ 1.866.767	\$ 1.891.172
			L02BB03_2	Bicalutamida	\$ 22.359	\$ 23.901	\$ 25.794
				Total	\$ 1.756.139	\$ 1.890.668	\$ 1.916.967
		Degarelix + flutamida	L02BX02	Degarelix	\$ 1.733.780	\$ 1.866.767	\$ 1.891.172
			L02BB01	Flutamida	\$ 300.203	\$ 311.233	\$ 316.665
				Total	\$ 2.033.984	\$ 2.178.000	\$ 2.207.838
		Degarelix + apalutamida	L02BX02	Degarelix	\$ 1.733.780	\$ 1.866.767	\$ 1.891.172

Grupo poblacional		Esquema	ATC/CUPS	Principio activo	Costo inferior	Costo medio	Costo superior
			L02BB05	Apalutamida	\$ 22.623.120	\$ 22.693.879	\$ 22.904.686
				Total	\$ 24.356.900	\$ 24.560.647	\$ 24.795.859
			L02BX02	Degarelix	\$ 1.733.780	\$ 1.866.767	\$ 1.891.172
		Degarelix + enzalutamida	L02BB04	Enzalutamida	\$ 17.156.337	\$ 19.354.949	\$ 21.426.014
				Total	\$ 18.890.118	\$ 21.221.716	\$ 23.317.187
			L02BX02	Degarelix	\$ 1.733.780	\$ 1.866.767	\$ 1.891.172
		Degarelix + Abiraterona	L02BX03	Abiraterona	\$ 6.745.641	\$ 9.801.819	\$ 11.501.514
				Total	\$ 8.479.422	\$ 11.668.586	\$ 13.392.687
Cáncer de próstata metastásico resistente a castración <u>en primera línea</u>	TPA (bloque o GnRH) + quimioterapia	Docetaxel	L01CD02	Docetaxel	\$ 534.574	\$ 636.508	\$ 732.645
				Total	\$ 534.574	\$ 636.508	\$ 732.645
	TPA + antiandrógenos	Enzalutamida	L02BB04	Enzalutamida	\$ 17.156.337	\$ 19.354.949	\$ 21.426.014
				Total	\$ 17.156.337	\$ 19.354.949	\$ 21.426.014
		Abiraterona	L02BX03	Abiraterona	\$ 6.745.641	\$ 9.801.819	\$ 11.501.514
				Total	\$ 6.745.641	\$ 9.801.819	\$ 11.501.514

Grupo poblacional		Esquema	ATC/CUPS	Principio activo	Costo inferior	Costo medio	Costo superior
	Radiofármacos	Radio-223	V10XX03	Dicloruro de radio (223Ra)	\$ 34.808.535	\$ 34.808.535	\$ 34.808.535
				Total	\$ 34.808.535	\$ 34.808.535	\$ 34.808.535
		Lutecio-177	V10XX	Cloruro de lutecio (177Lu)	\$ 1.740.165	\$ 1.836.595	\$ 1.911.739
				Total	\$ 1.740.165	\$ 1.836.595	\$ 1.911.739
	TPA + antiandrógenos	Flutamida	L02BB01	Flutamida	\$ 300.203	\$ 311.233	\$ 316.665
				Total	\$ 300.203	\$ 311.233	\$ 316.665
		Bicalutamida	L02BB03	Bicalutamida	\$ 22.359	\$ 23.901	\$ 25.794
				Total	\$ 22.359	\$ 23.901	\$ 25.794
	TPA + inhibidores de PARP	Olaparib	L01XK01	Olaparib	\$ 58.906.530	\$ 62.404.828	\$ 63.370.850
				Total	\$ 58.906.530	\$ 62.404.828	\$ 63.370.850
Cáncer de próstata metastásico resistente a castración en segunda línea	TPA (bloque o GnRH) + quimioterapia	Cabazitaxel	L01CD04	Cabazitaxel	\$ 17.236.628	\$ 23.203.191	\$ 30.788.174
				Total	\$ 17.236.628	\$ 23.203.191	\$ 30.788.174
		Mitoxantrona	L01DB07	Mitoxantrona	\$ 664.252	\$ 664.252	\$ 664.252
				Total	\$ 664.252	\$ 664.252	\$ 664.252
	TPA + antiandrógenos	Enzalutamida	L02BB04	Enzalutamida	\$ 17.156.337	\$ 19.354.949	\$ 21.426.014
				Total	\$ 17.156.337	\$ 19.354.949	\$ 21.426.014

Grupo poblacional		Esquema	ATC/CUPS	Principio activo	Costo inferior	Costo medio	Costo superior
		Abiraterona	L02BX03	Abiraterona	\$ 6.745.641	\$ 9.801.819	\$ 11.501.514
				Total	\$ 6.745.641	\$ 9.801.819	\$ 11.501.514
	TPA + antiand rógenos	Flutamida	L02BB01	Flutamida	\$ 300.203	\$ 311.233	\$ 316.665
				Total	\$ 300.203	\$ 311.233	\$ 316.665
		Bicalutamida	L02BB03	Bicalutamida	\$ 22.359	\$ 23.901	\$ 25.794
				Total	\$ 22.359	\$ 23.901	\$ 25.794
	TPA + inhibido res de PARP	Olaparib	L01XK01	Olaparib	\$ 58.906.530	\$ 62.404.828	\$ 63.370.850
				Total	\$ 58.906.530	\$ 62.404.828	\$ 63.370.850

Fuente: Elaboración propia con datos de SISMED

6.11 Costo de los eventos en salud

Adicionalmente, se estimaron los costos de los eventos de salud asociados al modelo de decisiones. En estos se tuvieron en cuenta los costos de tecnologías complementarias como la radioterapia, y los costos de seguimiento como las pruebas de laboratorio y medicamentos para la prevención de eventos adversos. Para realizar la estimación del costo total se utilizó una metodología de micro costeo a partir de la construcción de un caso tipo. La **Tabla 6-5** muestra los resultados de los costos totales trimestrales de los eventos en salud.

Tabla 6-5. Costo trimestral de los eventos en salud

Nombre evento compuesto	Tipo de evento	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Cáncer de próstata localmente avanzado o regional-Libre de progresión	Estadio 1	\$ 10.960.677	\$ 13.401.071	\$ 14.195.159
Cáncer de próstata localmente avanzado o regional-Cura	Estadio-Cura	\$ 101.349	\$ 116.360	\$ 132.123
Cáncer de próstata no metastásico resistente a castración-Libre de progresión	Estadio 2	\$ 4.605.241	\$ 5.589.522	\$ 6.026.421
Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas-Libre de progresión	Estadio 3	\$ 2.698.258	\$ 3.163.884	\$ 3.647.091
Cáncer de próstata metastásico resistente a castración-Libre de progresión	Estadio 4	\$ 7.410.712	\$ 8.709.812	\$ 10.301.242
Cáncer de próstata metastásico resistente a castración segunda línea	Progresión de la enfermedad	\$ 10.463.677	\$ 12.069.958	\$ 13.919.755uerdo a

Fuente: Elaboración propia

6.12 Probabilidades

Las probabilidades de todos los grupos terapéuticos se obtuvieron a partir de la evidencia de efectividad y seguridad recopilada en las revisiones sistemáticas (**Anexo I** Extracción de información de seguridad y efectividad). Se digitalizaron las curvas de Kaplan-Meier con el *software GetData Graph Digitizer* y se realizó un ajuste de modelo paramétrico en cada caso.

En particular, para detallar la progresión del primer grupo terapéutico, desde un estudio realizado por Kishan *et al.* (2022) se utilizaron las probabilidades desde el brazo de intervención de pasar al segundo grupo terapéutico, mnCRCP y al tercero, mHSPC, 31,65% y 15,68% respectivamente, así mismo para el grupo comparador se utilizaron 46,46% y 24% para el paso al segundo y tercer grupo terapéutico.

6.13 Desenlaces y valoración

De acuerdo con la recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1,2), se utilizaron los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) como desenlace en salud. Esta medida permite recoger en una sola los efectos de las tecnologías en la extensión de la vida, así como las variaciones en la utilidad de los estados de salud por progresiones de la enfermedad o la ocurrencia de eventos adversos.

Las ponderaciones de utilidad usada se recogieron de una búsqueda de literatura en la base de datos *Center for the Evaluation of Value and Risk in Health* (CEA Registry) (63–65). Se identificaron 170 estudios, con una metodología de bola de nieve se llegaron a los estudios primarios los cuales se priorizaron de acuerdo con la proximidad de los estados de salud descritos con los del modelo de decisión propuesto. Esta revisión se complementó con una búsqueda libre para encontrar des-utilidades asociadas a los eventos adversos. En **Tabla 6-6** se presentan las ponderaciones de utilidad utilizadas para cada uno de los grupos poblacionales y los estados de salud.

Tabla 6-6. Ponderaciones de utilidad

Grupo poblacional	Evento	Utilidad	SD	Fuente
<i>Eventos en salud</i>				
Cáncer de próstata localmente avanzado o regional	Localizado que requiere radioterapia	0.68	0.249	(63)
Cáncer de próstata no metastásico resistente a castración	Localizado/avanzado que requiere terapia combinada	0.65	0.245	(63)
Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas	Metastásico	0.35	0.269	(63)
Cáncer de próstata metastásico resistente a castración	Metastásico refractario a la castración	0.28	0.269	(63)
<i>Dis utilidad por eventos adversos</i>				

	Neutropenia Febril	-0.09	0.016	(64)
<i>Utilidad base población colombiana</i>				
	Hombres	0.86	0.396	(65)

Fuente: Elaboración propia con base en (63–65)

6.14 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en comparación entre dos o más tecnologías en salud. En una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo-efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad (UCE), denotado por λ . En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones o, en otras palabras, si la RICE $< \lambda$. El umbral de costo-efectividad (UCE) definido para Colombia es el 86% del valor de 1 PIB (Producto Interno Bruto) per cápita (66). En el caso colombiano dicho umbral corresponde a COP 27.849.285 pesos corrientes de 2024.

Adicionalmente, también se calcula el Beneficio Monetario Neto (BMN). El BMN es una medida resumen que representa el valor de una intervención en términos monetarios cuando se conoce un umbral de disponibilidad a pagar por una unidad de beneficio. El BMN se calcula la utilidad obtenida multiplicada por el UCE menos los costos totales obtenidos. Un BMN positivo indica que el costo de obtener el beneficio es inferior a la cantidad máxima que el responsable de la toma de decisiones estaría dispuesto a pagar por este beneficio.

$$BMN = Utilidad * \lambda - \text{Costos totales}$$

Además de los resultados del caso base, para explorar los efectos de la incertidumbre en los parámetros sobre los resultados del análisis, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos univariados (ASD) y probabilísticos (ASP).

En el primer caso, se evaluó la sensibilidad de los resultados ante las variaciones de los parámetros dentro de un rango de variación de los parámetros reportados en las secciones anteriores, estos definidos según el comportamiento de los

parámetros y la evidencia disponible. Se realizaron gráficos de tornado para ilustrar la amplitud del impacto en los resultados debido a cambios en cada parámetro para las principales variables del análisis.

Y en el segundo caso, se realizó un análisis para reflejar las posibles variaciones aleatorias en los parámetros. Por ejemplo, en el caso de los costos se usó una distribución triangular teniendo en cuenta los valores inferiores, medios y superiores. Se estimó el efecto de estas variaciones en los resultados mediante simulaciones de Monte Carlo y los resultados de cada simulación se presentan por medio de las curvas de aceptabilidad en lugar de los gráficos de dispersión (que se alimentan de las mismas simulaciones) ya que ofrecen información de la probabilidad de costo-efectividad a diferentes UCE.

6.15 Resultados

Se presentan los resultados del análisis de costo-utilidad de acuerdo con los grupos poblacionales y las comparaciones permitidas por la evidencia clínica. Así mismo, se presentan los análisis de sensibilidad para dichas comparaciones.

6.16 Grupo poblacional 1: Cáncer de próstata localmente avanzado o regional

Caso base

Para este grupo poblacional, la evidencia encontrada permite comparar goserelina, leuprorelina y triptorelina en *short term* y *long term*. En la **Tabla 6-7** se presentan los resultados del análisis de costo utilidad. En comparación con leuprorelina ST, las alternativas de goserelina ST y triptorelina son dominadas, es decir no tienen ganancias en utilidad, pero si tienen costos asociados mayores. La RICE comparado con leuprorelina ST para leuprorelina LT está cerca de 34 millones de pesos, para goserelina de 36 millones y para triptorelina 44 millones. Esto significa que no son costo efectivas si se considera como umbral de costo efectividad el 0,86 del PIB. Sin embargo, si se consideran un umbral de 2 PIB pc estas alternativas si pudiesen considerarse costo-efectivas. El orden de las alternativas evaluadas según el BMN, con un UCE igual al 86% del PIB pc, muestra a leuprorelina como primera alternativa y triptorelina LT como la última.

Tabla 6-7. Resultados caso base grupo poblacional 1

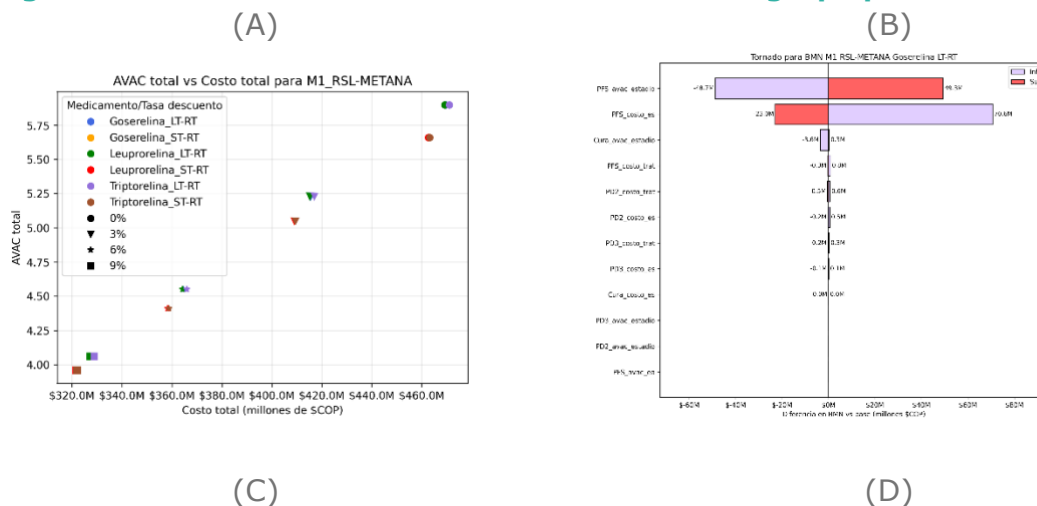
TPA	Medicamento	Costo total	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	BMN	Orden (1 UCE)
Leuprorelina	ST-RT	\$ 408.977.166	5,05				-\$ 268.338.277	1
Goserelina	ST-RT	\$ 409.058.600	5,05	\$ 81.434	0,0	Dominada	-\$ 268.419.711	2
Triptorelina	ST-RT	\$ 409.418.706	5,05	\$ 441.540	0,0	Dominada	-\$ 268.779.817	3
Leuprorelina	LT-RT	\$ 415.224.649	5,23	\$ 6.247.483	0,2	\$ 34.708.236	-\$ 269.572.888	4
Goserelina	LT-RT	\$ 415.554.910	5,23	\$ 6.577.744	0,2	\$ 36.543.022	-\$ 269.903.149	5
Triptorelina	LT-RT	\$ 417.015.350	5,23	\$ 8.038.184	0,2	\$ 44.656.578	-\$ 271.363.589	6

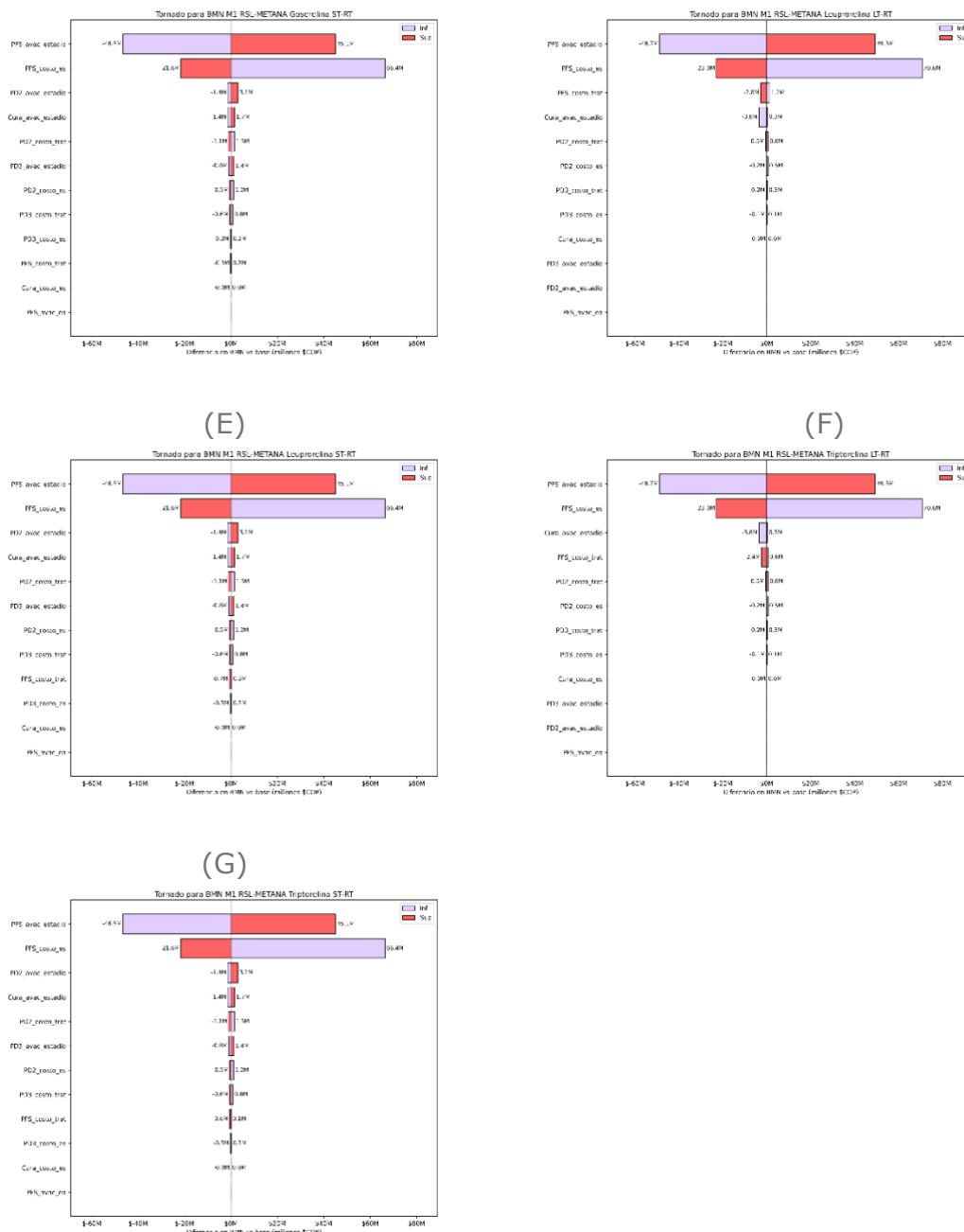
Fuente: Elaboración propia

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad determinístico se muestra en la **Figura 6-5**. En el panel A, se observa que ante cambios en la tasa de descuento de 0%, 6% y 9% los resultados de costo-efectividad se mantienen. Adicionalmente, las variables principales que afectan el cálculo del BMN (panel B a panel G) son el costo y la ponderación de utilidad del estado libre de progresión. Esto se mantiene para todas las alternativas de evaluación: leuprorelina ST y LT, goserelina ST y LT, y triptorelina ST y LT.

Figura 6-5. Análisis de sensibilidad determinístico- grupo poblacional 1



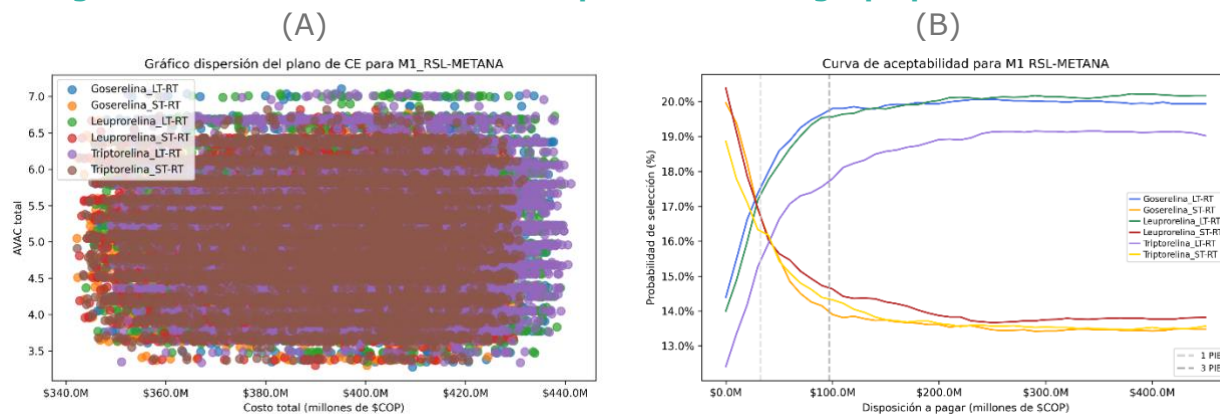


Fuente: Elaboración propia

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilística se muestran en la **Figura 6-6**. Este análisis muestra que existe una incertidumbre alta frente a los resultados del caso base ya que los puntos de las iteraciones de las simulaciones para cada intervención se superponen entre sí (panel A). Lo anterior también se

refleja en la curva de aceptabilidad a pagar, donde bajo los UCE de Colombia, únicamente las alternativas ST tienen probabilidad de ser costo-efectivas de menos del 25%.

Figura 6-6. Análisis de sensibilidad probabilístico - grupo poblacional 1



6.17 Grupo poblacional 2: Cáncer de próstata no metastásico resistente a castración

Para este grupo poblacional se contó con la evidencia de tres estudios SPARTAN, PROSPER y ARAMIS. Dado que se no se pueden realizar comparaciones directas entre los estudios se presentan los resultados por cada uno de los estudios. En la **Tabla 6-8**, se presenta la comparación entre apalutamida versus placebo. En este caso se observó que agregar apalutamida a este grupo poblacional no es costo-efectivo, dado que presenta una RICE aproximada de 345 millones de pesos. Por otro lado, en la **Tabla 6-9**, se observa que agregar enzalutamida versus no agregar (placebo) no es una opción costo-efectiva y el costo de ganar un AVAC está alrededor de 251 millones de pesos. Finalmente, darolutamida tampoco es una opción costo efectiva frente a no agregar un medicamento y su RICE es cercada a los \$569 millones.

Caso base

Tabla 6-8. Resultados caso base grupo poblacional 2 – SPARTAN

TPA	Medicamento	Costo total	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	BMN	(UCE=0,86PIB))
TPA	Placebo	\$ 272.187.753	1,92				-\$ 218.717.126	1
TPA	Apalutamida	\$ 475.615.542	2,51	\$ 203.427.789	0,6	\$ 344.792.863	-\$ 405.713.837	2

Fuente: Elaboración propia

Tabla 6-9. Resultados caso base grupo poblacional 2 – PROSPER

TPA	Medicamento	Costo total	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	BMN	(UCE=0,86PIB)
TPA	Placebo	\$ 302.019.773	2,01				-\$ 246.042.710	1
TPA	Enzalutamida	\$ 407.492.541	2,43	\$ 105.472.768	0,4	\$ 251.125.638	-\$ 339.818.779	2

Fuente: Elaboración propia

Tabla 6-10. Resultados caso base grupo poblacional 2 – ARAMIS

TPA	Medicamento	Costo total	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	BMN	(UCE=0,86PIB)
TPA	Placebo	\$ 231.578.155	2,09				-\$ 173.373.150	1
TPA	Darolutamida	\$ 645.725.172	2,73	\$ 414.147.017	0,6	\$ 647.104.713	-\$ 569.696.624	2

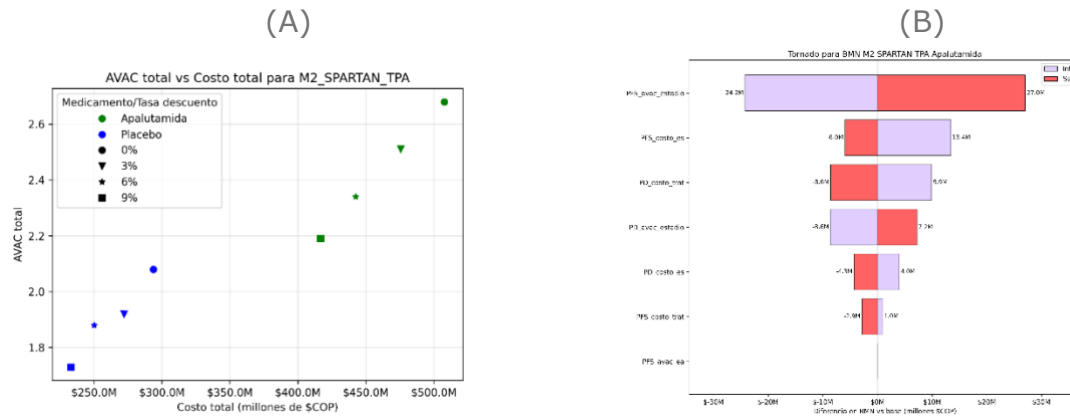
Fuente: Elaboración propia

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad determinístico muestra que los resultados anteriores se mantienen aun cuando se consideran otras tasas de descuento del 0%, 3%, 5% y 9%. Esto se mantiene para cada una de las comparaciones anteriores (Ver **Figura 6-7**, **Figura 6-8**, **Figura 6-9**).

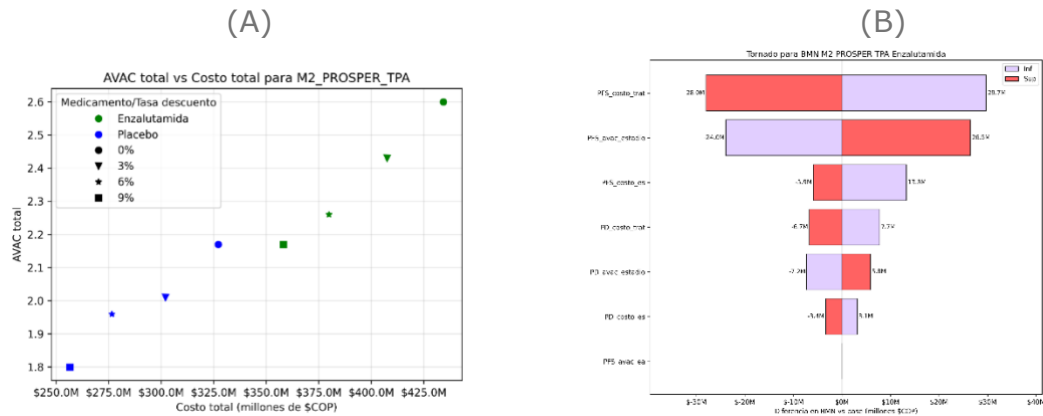
Así mismo, se evalúa cuáles son las principales variables que afectan en cálculo del BMN para cada uno de los estudios. En el panel B de la **Figura 6-7**, se observa que para la comparación del estudio SPARTAN, las ponderaciones de utilidad y el costo de libre de progresión tienen mayor impacto en la medida de costo efectividad de apalutamida, en el estudio SPARTAN. Esto también se mantiene en la **Figura 6-8** y **Figura 6-9** que evalúan independientemente el impacto en el BMN de enzalutamida y darolutamida, respectivamente.

Figura 6-7. Plano de costo-efectividad – SPARTAN



Fuente: Elaboración propia

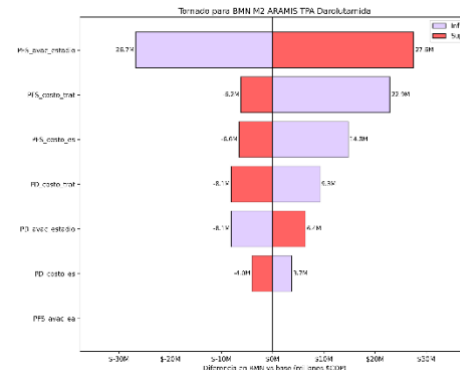
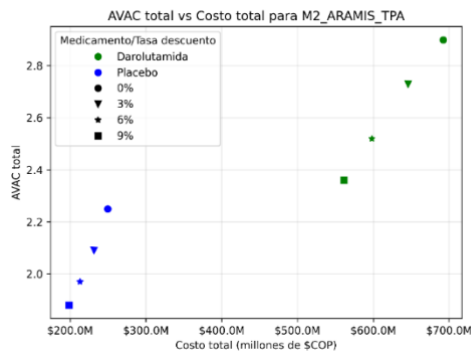
Figura 6-8. Plano de costo-efectividad – PROSPER



Fuente: Elaboración propia

Figura 6-9. Plano de costo-efectividad - ARAMIS

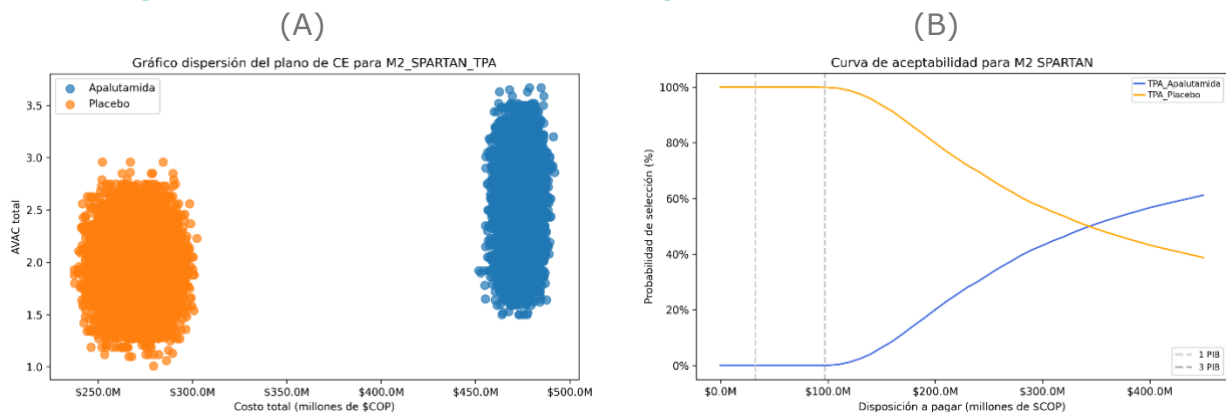
(A) (B)



Fuente: Elaboración propia

Por otro lado, los análisis probabilísticos que se puede ver tanto en el gráfico de dispersión (panel A) y la curva de aceptabilidad a pagar (panel B) de la **Figura 6-10, Figura 6-11 y Figura 6-12** corroboran la robustez de los resultados. Por un lado, no se observan superposiciones de los puntos de las intervenciones (apalutamida, enzalutamida, y darolutamida) cada una versus placebo y además, estos alcanzan niveles de aceptabilidad a pagar mayor del 60% al 80% con UCE de más de 100 millones de pesos, lo que mostró una baja probabilidad de ser costos efectivos bajo los UCE actuales.

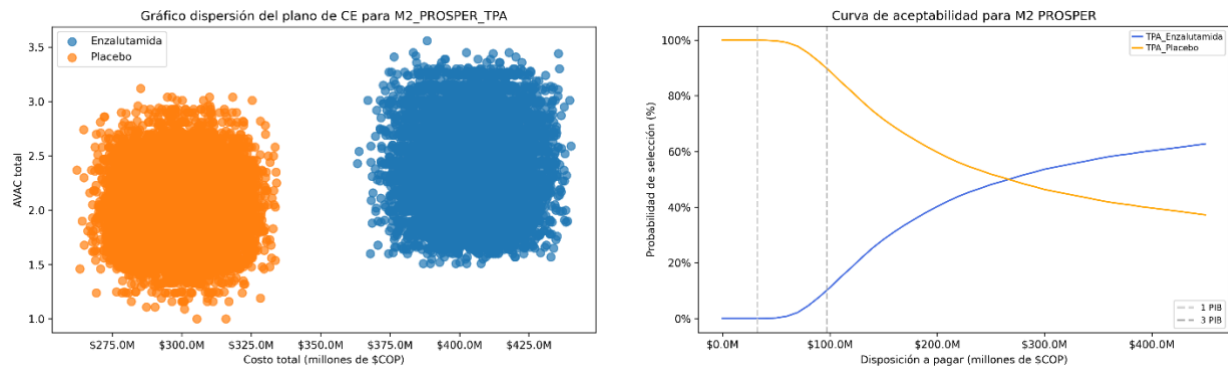
Figura 6-10. Análisis de sensibilidad probabilístico - SPARTAN



Fuente: Elaboración propia

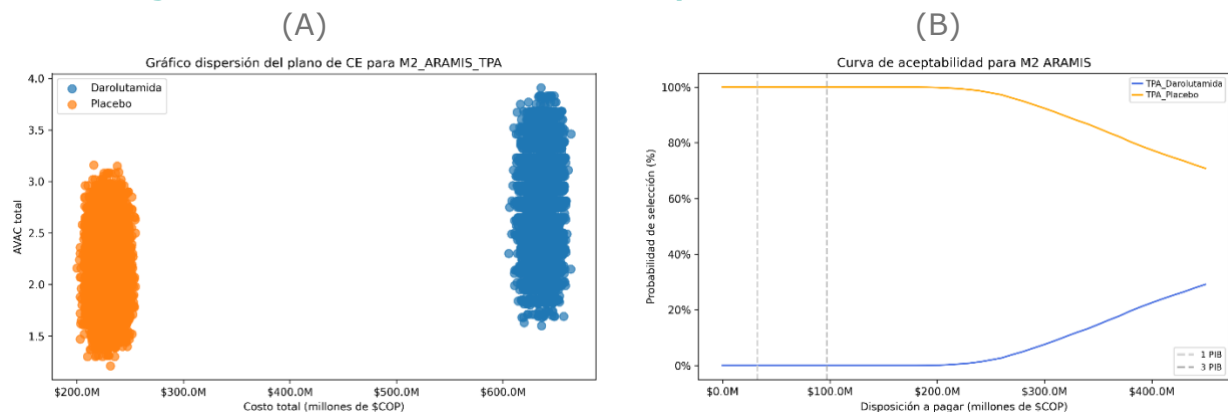
Figura 6-11. Análisis de sensibilidad probabilístico - PROSPER

(A) (B)



Fuente: Elaboración propia

Figura 6-12. Análisis de sensibilidad probabilístico - ARAMIS



Fuente: Elaboración propia

6.18 Grupo poblacional 3: Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas

Caso base

Para el grupo poblacional 3, cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas se tienen evidencia de dos fuentes LATITUDE y ENZAMET. En el primer estudio se evalúa los resultados de agregar abiraterona teniendo un TPA base. Si bien desde la evidencia se agrupan los TPA, en este análisis de costo-utilidad se consideran por separado para tener en cuenta la diferencias en los costos (se

mantiene igual la efectividad dentro de los TPA). Este supuesto también se mantiene en el análisis de costo-utilidad usando ENZAMET, que evalúa los resultados de agregar bicalutamida, flutamida o enzalutamida.

En la **Tabla 6-11**, se muestran los resultados de agregar abiraterona. Se observa que la RICE de agregar abiraterona oscila entre los 345 y 397 millones de pesos, según el TPA de base. En ningún caso, estas alternativas son costo-efectivas ya que exceden en más de 10 veces la disposición a pagar. El orden de las alternativas teniendo en cuenta el BMN y el UCE de 86% del PIB, muestra en primer lugar a leuprorelina más placebo y en último lugar degarelix más abiraterona. En este caso, el orden según BMN depende de los costos totales estimados, es decir, se presenta con mayores BMN el tratamiento más económico.

Más adelante, en la **Tabla 6-12** se observan los resultados en costo-utilidad de agregar anti androgénicos. Se encontró que agregar bicalutamida o flutamida con cualquier TPA de base son opciones dominadas frente a agregar bicalutamida a leuporelina. Esto se explica porque no generan ganancias en utilidad, pero si presentan un costo mayor. Agregar enzalutamida si tiene una utilidad mayor pero también mayores costos, la RICE oscila entre 1,3 y 1,5 miles de millones de pesos. Un valor considerablemente distante de la disposición a pagar. En este caso, el ordenamiento según el BMN también sigue total de los costos estimados. Luego, la alternativa con mayor BMN es leuprorelina más bicalutamida y la de menor BMN es degarelix más abiterona.

Tabla 6-11. Resultados caso base grupo poblacional 3 – LATITUDE

TPA	Medicamento	Costo total	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	BMN	Orden (UCE=0,86PIB)
Leuprorelina	Placebo	\$ 164.035.123	1,1				-\$ 133.400.910	1
Goserelina	Placebo	\$ 164.249.764	1,1	\$ 214.641	0,0	Dominada	-\$ 133.615.551	2
Triptorelina	Placebo	\$ 165.198.921	1,1	\$ 1.163.798	0,0	Dominada	-\$ 134.564.707	3
Degarelix	Placebo	\$ 172.169.096	1,1	\$ 8.133.973	0,0	Dominada	-\$ 141.534.883	4
Leuprorelina	Abiraterona	\$ 250.363.242	1,35	\$ 86.328.118	0,3	\$ 345.312.473	-\$ 212.766.707	5
Goserelina	Abiraterona	\$ 250.707.427	1,35	\$ 86.672.303	0,3	\$ 346.689.213	-\$ 213.110.892	6
Triptorelina	Abiraterona	\$ 252.229.383	1,35	\$ 88.194.259	0,3	\$ 352.777.037	-\$ 214.632.848	7
Degarelix	Abiraterona	\$ 263.405.922	1,35	\$ 99.370.799	0,3	\$ 397.483.196	-\$ 225.809.388	8

Fuente: Elaboración propia

Tabla 6-12. Resultados caso base grupo poblacional 3 – ENZAMET

TPA	Medicamento	Costo total	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	BMN	Orden (1 UCE)
Leuprorelina	Bicalutamida	\$ 184.648.971	1,38				-\$ 146.216.957	1
Goserelina	Bicalutamida	\$ 184.954.279	1,38	\$ 305.308	0,0	Dominada	-\$ 146.522.265	2
Triptorelina	Bicalutamida	\$ 186.304.324	1,38	\$ 1.655.353	0,0	Dominada	-\$ 147.872.311	3
Leuprorelina	Flutamida	\$ 187.826.253	1,38	\$ 3.177.282	0,0	Dominada	-\$ 149.394.240	4
Goserelina	Flutamida	\$ 188.131.550	1,38	\$ 3.482.579	0,0	Dominada	-\$ 149.699.537	5
Triptorelina	Flutamida	\$ 189.481.595	1,38	\$ 4.832.625	0,0	Dominada	-\$ 151.049.582	6
Degarelix	Bicalutamida	\$ 196.218.431	1,38	\$ 11.569.460	0,0	Dominada	-\$ 157.786.418	7
Degarelix	Flutamida	\$ 199.395.713	1,38	\$ 14.746.743	0,0	Dominada	-\$ 160.963.700	8
Leuprorelina	Enzalutamida	\$ 432.276.231	1,56	\$ 247.627.261	0,2	\$ 1.375.707.003	-\$ 388.831.347	9
Goserelina	Enzalutamida	\$ 432.721.610	1,56	\$ 248.072.639	0,2	\$ 1.378.181.328	-\$ 389.276.725	10
Triptorelina	Enzalutamida	\$ 434.691.121	1,56	\$ 250.042.151	0,2	\$ 1.389.123.061	-\$ 391.246.237	11
Degarelix	Enzalutamida	\$ 449.154.184	1,56	\$ 264.505.214	0,2	\$ 1.469.473.411	-\$ 405.709.300	12

Fuente: Elaboración propia

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad determinístico muestra que los resultados anteriores son robustos ante cambios de las tasas de descuento del 0%, 3%, 5% y 9%. Esto se mantiene para ambas comparaciones (Ver panel A de la **Figura 6-13** y la **Figura 6-14**).

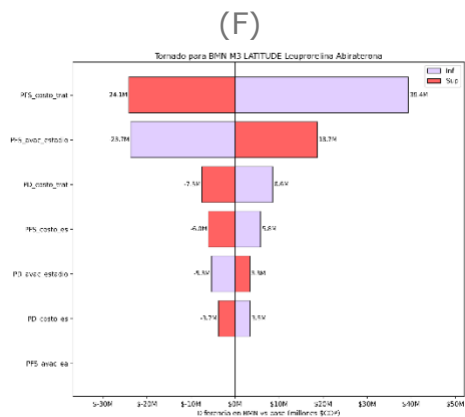
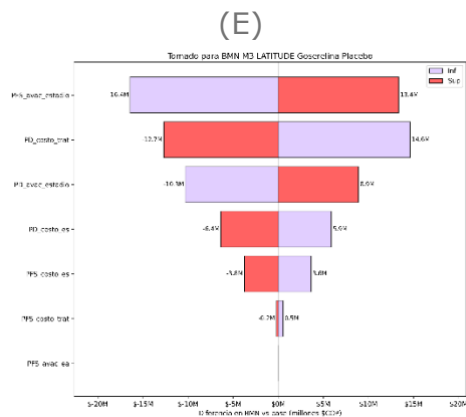
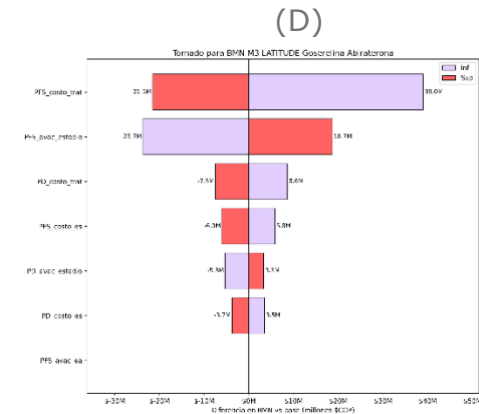
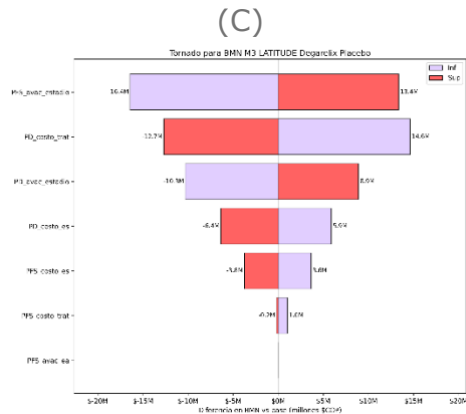
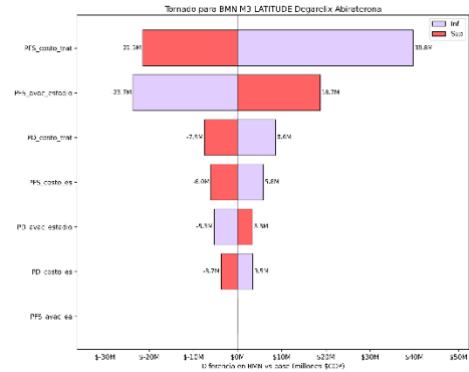
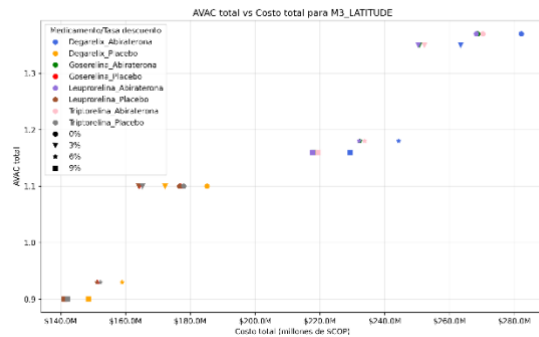
Adicionalmente, en el diagrama de tornado (panel B a panel I de la **Figura 6-13**) se muestra que las variables principales que afectan el cálculo del BMN para cada una de las alternativas evaluadas en LATITUDE son: el costo del tratamiento y la ponderación de utilidad de libre de progresión.

En el caso de la comparación del estudio de ENZAMET, se cumple también que las variables de mayor impacto en el BMN son el costo del tratamiento y la ponderación de utilidad de libre de progresión (ver panel B a panel M de la **Figura 6-14**).

Figura 6-13. Análisis de sensibilidad determinístico - LATITUDE

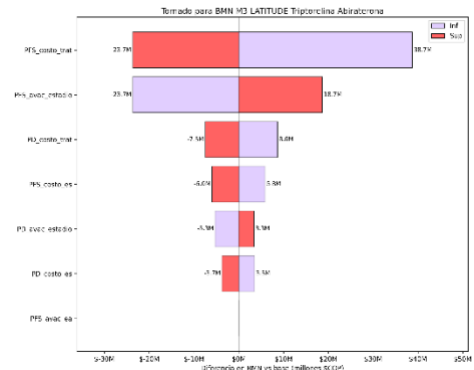
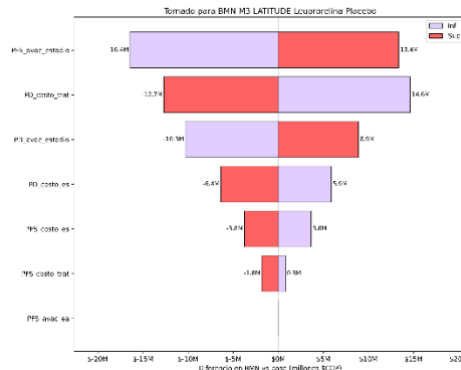
(A)

(B)

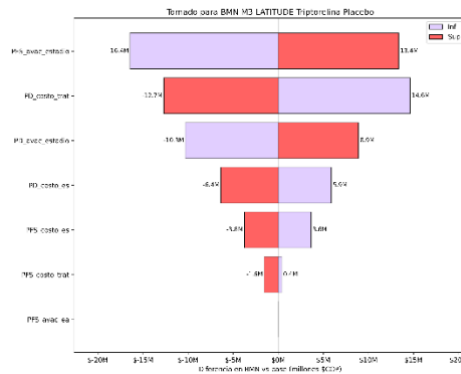


(G)

(H)



(I)

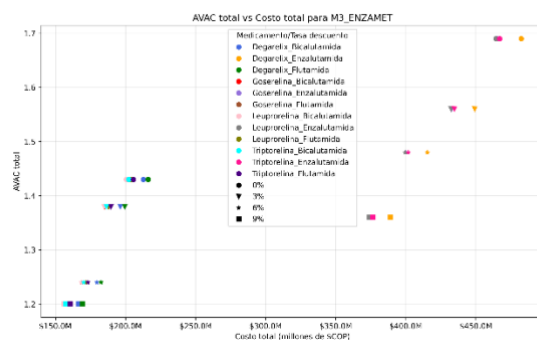


Fuente: Elaboración propia

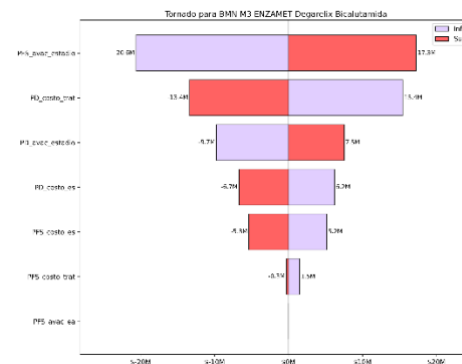
Figura 6-14. Análisis de sensibilidad determinístico - ENZAMET

(A)

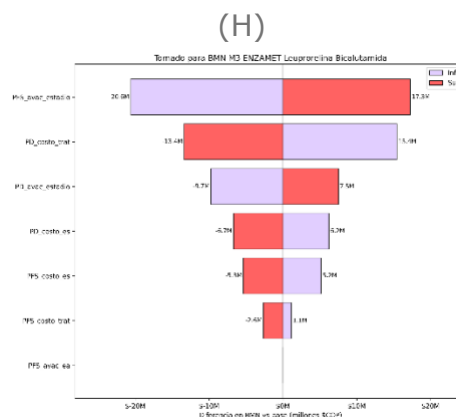
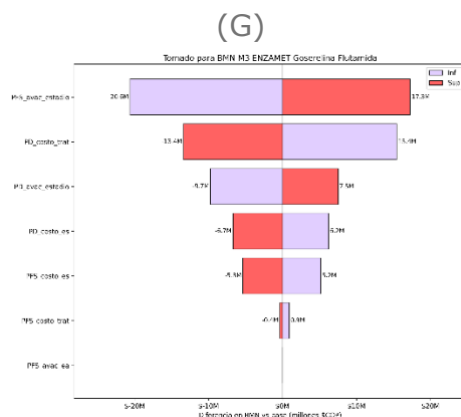
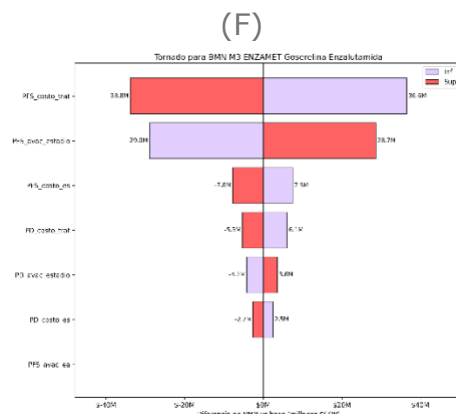
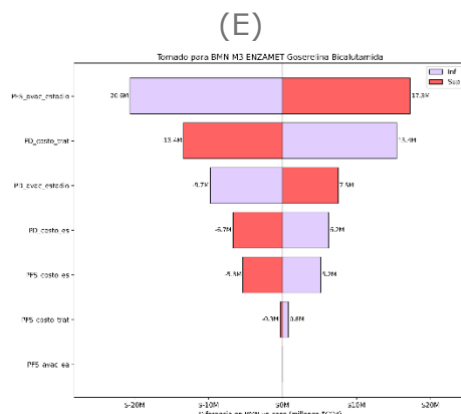
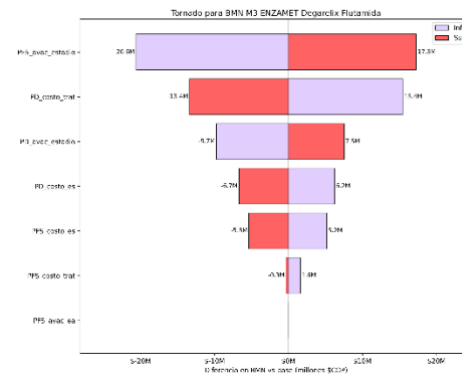
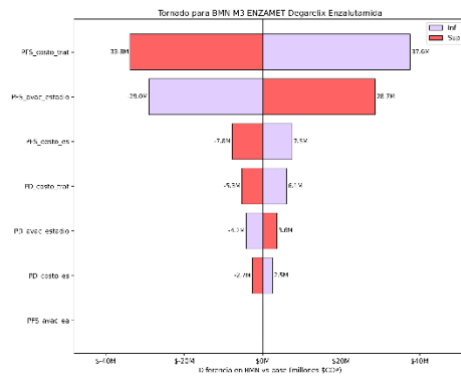
(B)

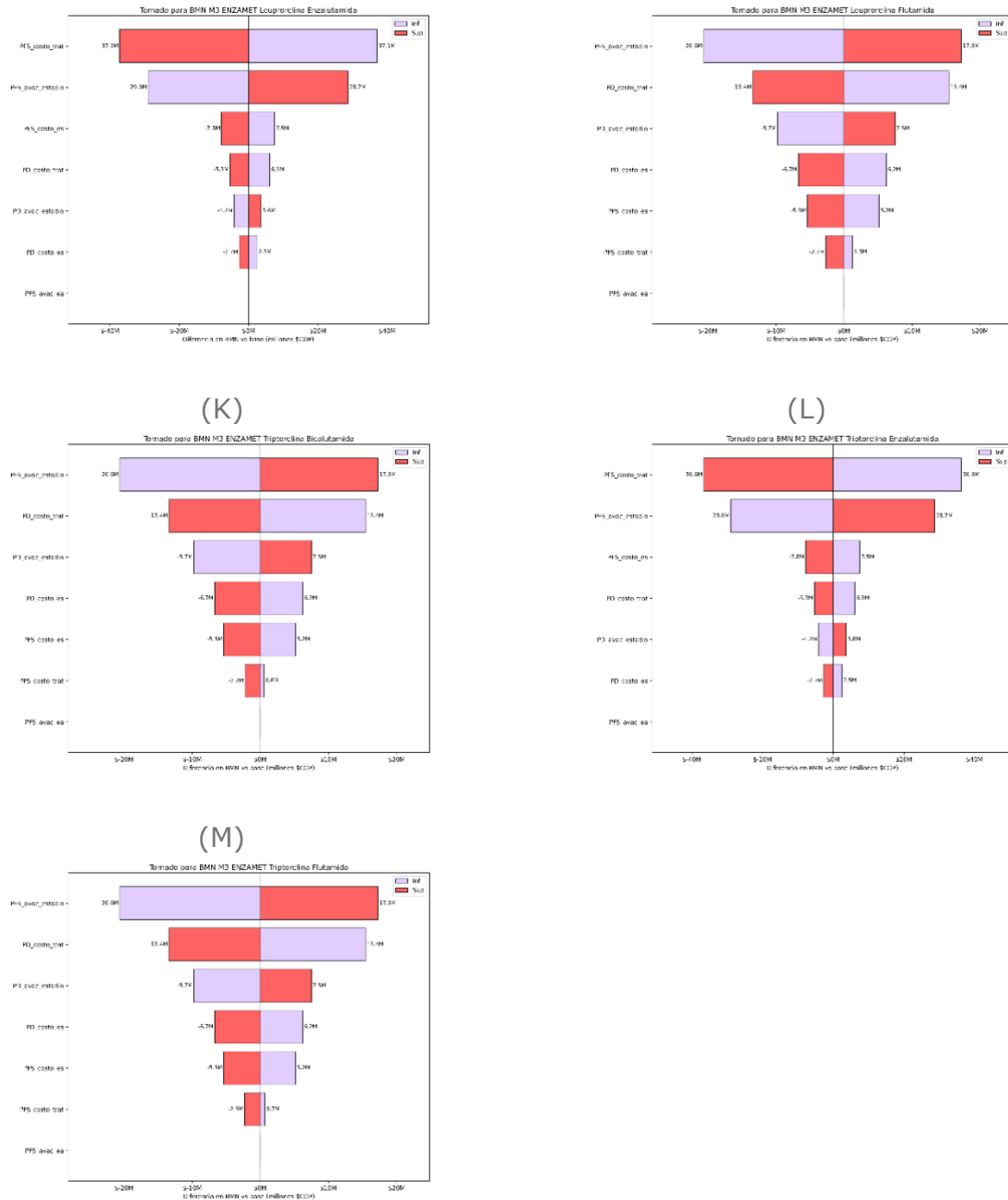


(C)



(D)



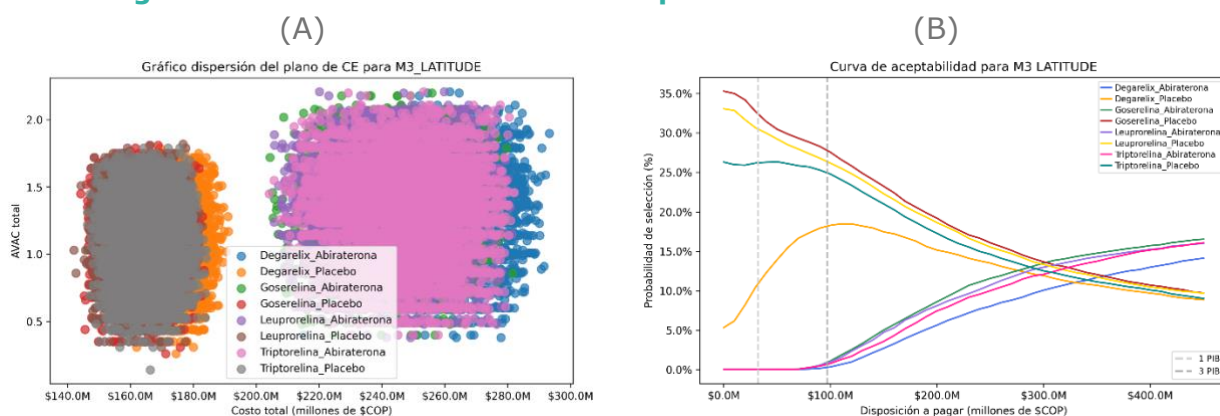


Fuente: Elaboración propia

Los análisis probabilísticos de LATITUDE se muestran en la **Figura 6-15**, las intervenciones que agregan abiraterona no se superponen con placebo. Así mismo, la aceptabilidad a pagar para aquellas intervenciones que agregan abiraterona puede llegar a estar alrededor del 20% pero a UCE ampliamente distanciado del estimado para Colombia.

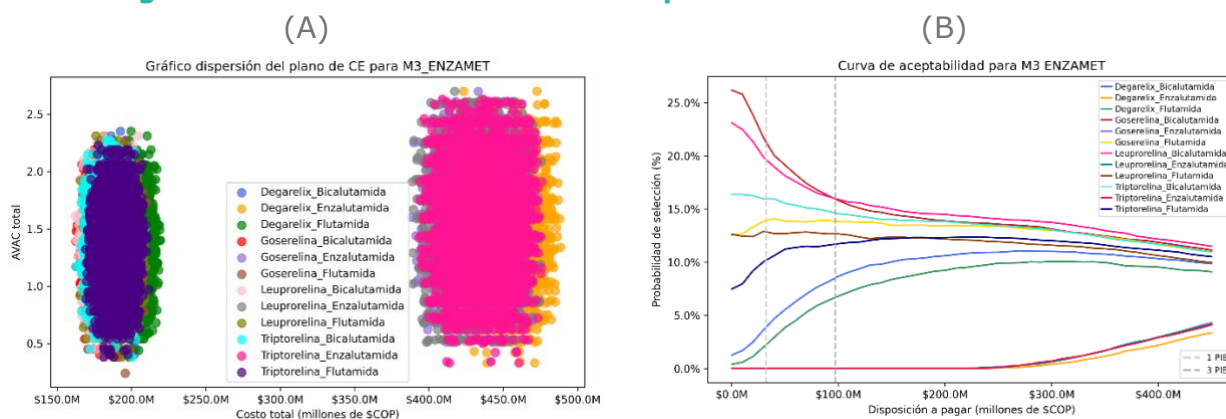
En la **Figura 6-16**, se observan los resultados de las simulaciones probabilísticas para ENZAMET, se puede observar dos grupos, una de las intervenciones que agregan bicalutamida y flutamida, y otro de las que agregan enzalutamida, que alcanzan niveles similares de AVAC con una diferencia amplia de costos. Así mismo, la intervención con mayor probabilidad de ser costo efectivo es goserelina más bicalutamida y esta se mantiene incluso para valores superiores a 3 PIB pc.

Figura 6-15. Análisis de sensibilidad probabilístico - LATITUDE



Fuente: Elaboración propia

Figura 6-16. Análisis de sensibilidad probabilístico - ENZAMET



Fuente: Elaboración propia

6.19 Grupo poblacional 4: Cáncer de próstata metastásico resistente a castración

Para el grupo poblacional 4, cáncer de próstata metastásico resistente a castración en primera y segunda línea no se pueden realizar comparaciones directas entre las tecnologías de evaluación. En la **Tabla 6-13** se presentan los resultados de agregar lutecio al cuidado estándar (SOC, por sus siglas en inglés). Lutecio es una alternativa dominante dado que resulta en mayor utilidad a menor costo y por lo tanto en el ordenamiento, de esta comparación este ocupa la primera posición.

Tabla 6-13. Resultados caso base grupo poblacional 4 – VISION

Medicamento	Costo total	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	BMN	Orden (1 UCE)
Lutecio-177-SOC	\$ 64.385.872	0,46				-\$ 51.575.201	1
SOC	\$ 79.104.297	0,33	\$ 14.718.424	-0,1	Dominada	-\$ 69.914.033	2

Fuente: Elaboración propia

Análisis de sensibilidad

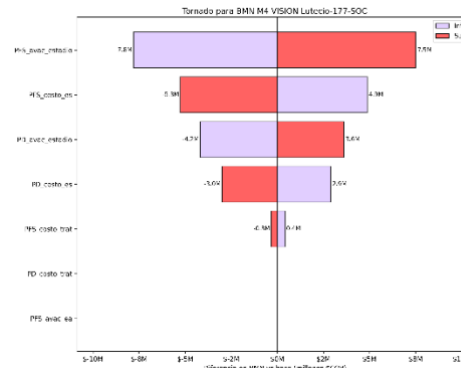
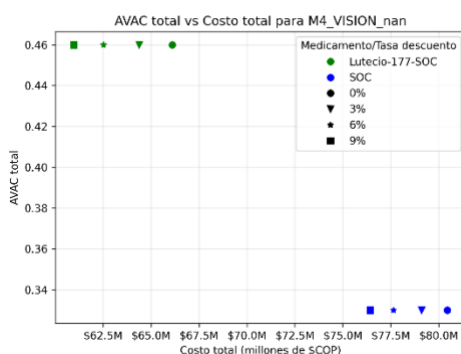
El análisis de sensibilidad determinístico muestra que los resultados anteriores son robustos ante cambios de las tasas de descuento del 0%, 3%, 5% y 9%. (Ver panel A de la **Figura 6-17**,)

Adicionalmente, se presenta un análisis univariado presentados en los diagramas de tornado. La **Figura 6-17** muestra este análisis en la comparación del estudio VISION, se observa que las variables con mayor impacto en el cálculo del BMN son las ponderaciones de utilidad y los costos del estado libre de progresión.

Figura 6-17. Análisis de sensibilidad determinístico - VISION

(A)

(B)



Fuente: Elaboración propia

6.20 Conclusiones

La presente evaluación económica constituye un insumo estratégico para orientar las decisiones del ordenamiento de las tecnologías evaluadas en el posicionamiento terapéutico de cáncer de próstata.

Primero, se evidencia que en el cáncer de próstata localmente avanzado o regional (grupo 1), las alternativas con TPA muestran resultados clínicos comparables, pero diferencias en costos que afectan su costo-efectividad. Ninguna de las opciones evaluadas se considera costo-efectiva con el umbral colombiano de 0,86 PIB per cápita, aunque algunas podrían serlo bajo umbrales más altos (2 PIB per cápita). Esto sugiere que la elección terapéutica en este grupo debe priorizar la eficiencia del gasto y el beneficio incremental en salud.

En el cáncer de próstata no metastásico resistente a castración (grupo 2), los resultados muestran que apalutamida, enzalutamida y darolutamida no son costo-efectivas frente a no agregar medicamento (placebo), con razones incrementales de costo-efectividad (RICE) muy superiores al umbral nacional. Aunque estos tratamientos ofrecen beneficios clínicos, su elevado costo limita su viabilidad desde la perspectiva del pagador público.

En el cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (grupo 3), agregar abiraterona no resulta costo-efectivo bajo el umbral colombiano, con una RICE que superan ampliamente la disposición a pagar. Esto también ocurre, cuando se evalúa agregar enzalutamida al esquema de tratamiento. En ese sentido

cuando se agregan antiandrogenicos, la opción de leuprorelina más bicalutamida es la de mayor BMN, dado que es también la de menores costos.

Finalmente, en el cáncer de próstata metastásico resistente a castración (grupo 4), el radiofármaco Lutecio-177 en combinación con el estándar de cuidado se presenta como una opción dominante al ofrecer mayores beneficios en salud a menor costo.

La literatura sintetizada confirma que, de manera consistente a nivel internacional, las tecnologías evaluadas presentan beneficios clínicos relevantes, pero su relación costo-efectividad está altamente condicionada por su precio, la selección de pacientes y la secuenciación terapéutica. En la mayoría de escenarios, los ICER superan ampliamente umbrales locales e internacionales, incluso cuando se consideran beneficios en supervivencia o calidad de vida (91,94,100,131,137). Estos hallazgos refuerzan la necesidad de estrategias de priorización, negociación de precios, así como su uso dirigido en subgrupos que maximicen el beneficio neto en salud. Asimismo, la evidencia disponible sobre el uso de radiofármacos como Lutecio-177 sugiere que alternativas innovadoras pueden ser económicamente favorables frente a esquemas estándar en escenarios de resistencia a castración (94,100), lo que destaca el valor de actualizaciones periódicas de las evaluaciones económicas para orientar el posicionamiento terapéutico.

6.21 Bibliografía

1. Moreno Viscaya Mabel, Mejía Mejía Aurelio, Castro Jaramillo Héctor. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014 p. 1-36. Disponible en: <https://www.iets.org.co/2014/11/13/manual-para-la-elaboracion-de-evaluaciones-economicas-en-salud/>
2. Faria R, Mejía Mejía A. Documentos técnicos de apoyo a la construcción del caso de referencia colombiano para la evaluación económica en salud [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014 p. 1-91. Disponible en: <https://www.iets.org.co/2014/11/24/documentos-tecnicos-de-apoyo-a-la-construccion-del-caso-de-referencia-colombiano-para-la-evaluacion-economica-en-salud/>
3. Krahm M, Gafni A. Discounting in the economic evaluation of health care interventions. *Med Care*. 1993;31(5):403-18.
4. Katz D, Welch G. Discounting in cost-effectiveness analysis of healthcare programmes. *PharmacoEconomics*. 1993;3(4):276-85.
5. Attema A, Brouwer W, Claxton K. Discounting in economic evaluations. *PharmacoEconomics*. 2018;36(7):745-58.
6. White C, Nimeh T, Gazelle GS, Weinstein MC, Loughlin KR. A decision analysis comparing 3 active surveillance protocols for the treatment of patients with low-risk prostate cancer. *Cancer* [Internet]. 15 de marzo de 2019 [citado 22 de julio de 2025];125(6):952-62. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.31884>
7. Yee CW, Harvey MJ, Xin Y, Kirson NY. Cost-Effectiveness Modeling of Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography with Piiflutolastat F 18 for the Initial Diagnosis of Patients with Prostate Cancer in the United States. *PharmacoEconomics* [Internet]. 1 de febrero de 2024 [citado 22 de julio de 2025];42(2):231-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40273-023-01322-2>
8. Morgans AK, Hutson T, Guan AKD, Garcia D, Zhou A, Drea E, et al. An economic evaluation of cabazitaxel versus a second androgen receptor-targeted agent (ARTA) for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel and an ARTA: the United States payer perspective. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 14 de julio de 2022 [citado 21 de julio de 2025];22(1):916. Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-022-08274-x>

9. Gong CL, Hay JW. Cost-Effectiveness Analysis of Abiraterone and Sipuleucel-T in Asymptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. octubre de 2014 [citado 22 de julio de 2025];12(10):1417-25. Disponible en: <https://jncn.org/doi/10.6004/jncn.2014.0139>
10. Handorf EA, Beck JR, Correa A, Ramamurthy C, Geynisman DM. Cost-Effectiveness Analysis for Therapy Sequence in Advanced Cancer: A Microsimulation Approach with Application to Metastatic Prostate Cancer. *Med Decis Making* [Internet]. 1 de octubre de 2023 [citado 22 de julio de 2025];43(7-8):949-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0272989X231201621>
11. Dorth JA, Lee WR, Chino J, Abouassaly R, Ellis RJ, Myers ER. Cost-Effectiveness of Primary Radiation Therapy Versus Radical Prostatectomy for Intermediate- to High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de febrero de 2018;100(2):383-90.
12. Lobo JM, Trifiletti DM, Sturz VN, Dicker AP, Buerki C, Davicioni E, et al. Cost-effectiveness of the Decipher Genomic Classifier to Guide Individualized Decisions for Early Radiation Therapy After Prostatectomy for Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 22 de julio de 2025];15(3):e299-309. Disponible en: [https://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558-7673\(16\)30246-4/abstract](https://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558-7673(16)30246-4/abstract)
13. Kramer KKM, Schmidt-Hegemann NS, Westhofen T, Foglar M, Rieke J, Westphalen CB, et al. Cost-effectiveness analysis of additional local prostate radio therapy in metastatic prostate cancer from a medicare perspective. *Radiat Oncol* [Internet]. 21 de noviembre de 2024 [citado 21 de julio de 2025];19(1):167. Disponible en: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-024-02544-0>
14. Mehrens D, Kramer KKM, Unterrainer LM, Beyer L, Bartenstein P, Froelich MF, et al. Cost-Effectiveness Analysis of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. enero de 2023 [citado 22 de julio de 2025];21(1):43-50.e2. Disponible en: <https://jncn.org/view/journals/jncn/21/1/article-p43.xml>
15. Lester-Coll NH, Ades S, Yu JB, Atherly A, Wallace HJ, Sprague BL. Cost-effectiveness of Prostate Radiation Therapy for Men With Newly Diagnosed Low-Burden Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* [Internet]. 13 de enero de 2021 [citado 21 de julio de 2025];4(1):e2033787. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2774904>

16. Sathianathen NJ, Alarid-Escudero F, Kuntz KM, Lawrentschuk N, Bolton DM, Murphy DG, et al. A Cost-effectiveness Analysis of Systemic Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. noviembre de 2019;2(6):649-55.
17. Zhang PF, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of cabazitaxel for metastatic castration resistant prostate cancer after docetaxel and androgen-signaling-targeted inhibitor resistance. *BMC Cancer* [Internet]. 7 de enero de 2021 [citado 22 de julio de 2025];21(1):35. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07754-9>
18. Pollard ME, Moskowitz AJ, Diefenbach MA, Hall SJ. Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic castration resistant prostate cancer. *Asian J Urol* [Internet]. enero de 2017 [citado 22 de julio de 2025];4(1):37-43. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214388216300911>
19. Ramamurthy C, Handorf EA, Correa AF, Beck JR, Geynisman DM. Cost-effectiveness of abiraterone versus docetaxel in the treatment of metastatic hormone naïve prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. octubre de 2019 [citado 21 de julio de 2025];37(10):688-95. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143919302030>
20. Sathianathen NJ, Lawrentschuk N, Konety B, Azad AA, Corcoran NM, Bolton DM, et al. Cost Effectiveness of Systemic Treatment Intensification for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Is Triplet Therapy Cost Effective? *Eur Urol Oncol* [Internet]. agosto de 2024 [citado 22 de julio de 2025];7(4):870-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S258893112300278X>
21. Su D, Wu B, Shi L. Cost-Effectiveness of Genomic Test-Directed Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Front Pharmacol* [Internet]. 26 de enero de 2021 [citado 22 de julio de 2025];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.610601/full>
22. Barqawi YK, Borrego ME, Roberts MH, Abraham I. Cost-effectiveness model of abiraterone plus prednisone, cabazitaxel plus prednisone and enzalutamide for visceral metastatic castration resistant prostate cancer therapy after docetaxel therapy resistance. *J Med Econ* [Internet]. 2 de noviembre de 2019 [citado 22 de julio de 2025];22(11):1202-9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2019.1661581>

23. Yoo M, Nelson RE, Haaland B, Dougherty M, Cutshall ZA, Kohli R, et al. Cost-effectiveness analysis of 7 treatments in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a public-payer perspective. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1 de noviembre de 2023 [citado 22 de julio de 2025];115(11):1374-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djad135>
24. Jasen J, Brewer I, Flottemesch T, Partridge J. The Health Inequality Impact of Darolutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the United States: A Distributional Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health*.
25. Schumacher LED, Dal Pra A, Hoffe SE, Mellon EA. Toxicity reduction required for MRI-guided radiotherapy to be cost-effective in the treatment of localized prostate cancer. *Br J Radiol* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 22 de julio de 2025];93(1114):20200028. Disponible en: <https://doi.org/10.1259/bjr.20200028>
26. Zhang P, Wen F, Fu P, Yang Y, Li Q. Addition of Docetaxel and/or Zoledronic Acid to Standard of Care for Hormone-naïve Prostate Cancer: A Cost-effectiveness Analysis. *Tumori J* [Internet]. julio de 2017 [citado 22 de julio de 2025];103(4):380-6. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.5301/tj.5000583>
27. Zeng X, Liu Q, Tan C, Wan X, Wang Y, Ma X. Alpha emitter radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A cost-utility analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 21 de octubre de 2022 [citado 22 de julio de 2025];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.1003483/full>
28. Liu M, Qu S, Liu Y, Yao X, Jiang W. Comparative clinical effects and cost-effectiveness of maximum androgen blockade, docetaxel with androgen deprivation therapy and ADT alone for the treatment of mHSPC in China. *J Comp Eff Res* [Internet]. agosto de 2019 [citado 22 de julio de 2025];8(11):865-77. Disponible en: <https://becarispublishing.com/doi/10.2217/cer-2018-0133>
29. Zheng HR, Wen F, Wu YF, Wheeler JRC, Li Q. Cost-effectiveness analysis of additional docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy from a Chinese perspective. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 22 de julio de 2025];26(6):e12505. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ecc.12505>
30. Hong J, Zeng X, Chen W, Zhou Z, He Y, Meng J, et al. Cost-effectiveness analysis of rezvilutamide versus bicalutamide and androgen-deprivation

- therapy in patients with high-volume, metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a Markov's model-based evaluation. *Front Public Health* [Internet]. 27 de mayo de 2025 [citado 22 de julio de 2025];13:1574780. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2025.1574780/full>
31. Ding H, Li S, Xu X, Xu W, He C, Xin W, et al. Cost-effectiveness analysis of rezvolutamide versus bicalutamide in the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *BMJ Open*. 13 de julio de 2024;14(7):e073170.
 32. Yan J, Li C, Zhang X, Cheng L, Ding R, Zhang L. Degarelix vs. leuprorelin for the treatment of prostate cancer in China: A cost-utility analysis. *Front Public Health* [Internet]. 18 de julio de 2022 [citado 22 de julio de 2025];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2022.942800/full>
 33. Hird AE, Magee DE, Cheung DC, Matta R, Kulkarni GS, Nam RK. Abiraterone vs. docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A microsimulation model: AA versus DC for mCSPC. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 21 de octubre de 2019 [citado 22 de julio de 2025];14(9). Disponible en: <https://cuaj.ca/index.php/journal/article/view/6234>
 34. Litvin V, Aprikian AG, Dragomir A. Cost-Effectiveness Analysis of Contemporary Advanced Prostate Cancer Treatment Sequences. *Curr Oncol* [Internet]. 20 de abril de 2025 [citado 22 de julio de 2025];32(4):240. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1718-7729/32/4/240>
 35. Hill J, Paulden M, McCabe C, North SA, Venner P, Usmani N. Cost-effectiveness analysis of metformin with enzalutamide in the metastatic castrate-resistant prostate cancer setting. *Can J Urol*. diciembre de 2019;26(6):10045-53.
 36. Beca J, Majeed H, Chan KKW, Hotte SJ, Loblaw A, Hoch JS. Cost-effectiveness of docetaxel in high-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 22 de marzo de 2019 [citado 22 de julio de 2025];13(12). Disponible en: <https://cuaj.ca/index.php/journal/article/view/5889>
 37. Saad F, Chillelli A, Hui B, Muratov S, Ganguli A, North S, et al. Cost-effectiveness of enzalutamide versus apalutamide versus androgen deprivation therapy alone for the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer in Canada. *J Med Econ* [Internet]. 31 de diciembre de 2022 [citado 22 de julio de 2025];25(1):583-90. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2022.2066850>
 38. Aprikian A, Saad F, Wywiał E, McLean T, Johnston K, Li Y, et al. Cost-effectiveness of enzalutamide with androgen-deprivation therapy (ADT)

- versus ADT alone for the treatment of high-risk biochemically recurrent non-metastatic castration-sensitive prostate cancer in Canada. *J Med Econ* [Internet]. 31 de diciembre de 2025 [citado 22 de julio de 2025];28(1):766-77. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2025.2503660>
39. Yanev I, Aprikian AG, Raizenne BL, Dragomir A. Cost-Effectiveness of PARP Inhibitors for Patients with BRCA1/2-Positive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer—The Canadian Perspective. *Cancers* [Internet]. enero de 2025 [citado 22 de julio de 2025];17(1):40. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/1/40>
 40. Woods BS, Sideris E, Sydes MR, Gannon MR, Parmar MKB, Alzouebi M, et al. Addition of Docetaxel to First-line Long-term Hormone Therapy in Prostate Cancer (STAMPEDE): Modelling to Estimate Long-term Survival, Quality-adjusted Survival, and Cost-effectiveness. *Eur Urol Oncol* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 21 de julio de 2025];1(6):449-58. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2588931118300865>
 41. Kearns B, Pandor A, Stevenson M, Hamilton J, Chambers D, Clowes M, et al. Cabazitaxel for Hormone-Relapsed Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With a Docetaxel-Containing Regimen: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics* [Internet]. abril de 2017 [citado 21 de julio de 2025];35(4):415-24. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-016-0457-1>
 42. Clarke CS, Hunter RM, Gabrio A, Brawley CD, Ingleby FC, Dearnaley DP, et al. Cost-utility analysis of adding abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone to long-term hormone therapy in newly diagnosed advanced prostate cancer in England: Lifetime decision model based on STAMPEDE trial data. *PLOS ONE* [Internet]. 2 de junio de 2022 [citado 22 de julio de 2025];17(6):e0269192. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0269192>
 43. Aguiar Jr. PN, Tan PS, Simko S, Barreto CMN, Gutierrez B de S, Giglio A del, et al. Cost-effectiveness analysis of abiraterone, docetaxel or placebo plus androgen deprivation therapy for hormone-sensitive advanced prostate cancer. *Einstein São Paulo* [Internet]. 7 de marzo de 2019 [citado 22 de julio de 2025];17:eGS4414. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/eins/a/7QDDmMn8HGXL3C9fdR6KzQq/?lang=en>
 44. Aguiar Jr. PN, Barreto CMN, Gutierrez BDS, Tadokoro H, Lopes Jr GDL. Cost effectiveness of chemohormonal therapy in patients with metastatic hormone-sensitive and non-metastatic high-risk prostate cancer. *Einstein*

- São Paulo [Internet]. septiembre de 2017 [citado 21 de julio de 2025];15(3):349-54. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082017000300349&lng=en&tlng=en
45. Pelloux-Prayer R, Schiele P, Oudard S, Gravis G, Kleinclauss F, Crehange G, et al. Cost-effectiveness Analysis of Innovative Therapy for Patients with Newly Diagnosed Hormone-Sensitive Metastatic Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer [Internet]. octubre de 2021 [citado 21 de julio de 2025];19(5):e326-33. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1558767321000859>
 46. Brinkmann C, Baum RP, Stargardt T. Cost-utility analysis of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in second-line and third-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in Germany. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 8 de mayo de 2025 [citado 22 de julio de 2025]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00259-025-07317-9>
 47. Teppala S, Scuffham PA, Tuffaha H. The cost-effectiveness of germline BRCA testing-guided olaparib treatment in metastatic castration resistant prostate cancer. Int J Technol Assess Health Care [Internet]. enero de 2024 [citado 22 de julio de 2025];40(1):e14. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/international-journal-of-technology-assessment-in-health-care/article/costeffectiveness-of-germline-brca-testingguided-olaparib-treatment-in-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer/F1902A4BE59AC45502F822DDF874FA05>
 48. Obando CA, Desanvicente-Celis Z, Gonzalez L, Muschett D, Gonzalez F, Goldberg P. Cost-Effectiveness Analysis of Abiraterone Acetate Treatment Compared With Cabazitaxel in Costa Rica, in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Have Failed to Chemotherapy with Docetaxel. Value Health [Internet]. noviembre de 2014 [citado 21 de julio de 2025];17(7):A635. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301514042089>
 49. Boyd KA, Jones RJ, Paul J, Birrell F, Briggs AH, Leung HY. Decision analytic cost-effectiveness model to compare prostate cryotherapy to androgen deprivation therapy for treatment of radiation recurrent prostate cancer. 1 de octubre de 2015 [citado 22 de julio de 2025]; Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/5/10/e007925.info>
 50. Tirado E, Callejo Velasco D, Rubio Cabezas M, Moretones Agut C, Granell Villalón M. Cost-effectiveness Analysis of Radium-223 Dichloride in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Without Previous

- Chemotherapy Treatment in Spain. J Health Econ Outcomes Res [Internet]. 29 de enero de 2018 [citado 22 de julio de 2025];6(1):1-14. Disponible en: <http://jheor.org/article/9777-cost-effectiveness-analysis-of-radium-223-dichloride-in-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-patients-without-previous-chemotherapy-treatment-in-spain>
51. Chiang CL, So TH, Lam TC, Choi HCW. Cost-effectiveness analysis of Abiraterone Acetate versus Docetaxel in the management of metastatic castration-sensitive prostate cancer: Hong Kong's perspective. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet]. marzo de 2020 [citado 22 de julio de 2025];23(1):108-15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41391-019-0161-2>
 52. Goudarzi Z, Lotfi F, Najafpour Z, Hafezi A, Zakaria MA, Keshavarz K. Cost-effectiveness and budget impact analysis of enzalutamide in comparison to abiraterone in treatment of metastatic prostate cancer resistant to castration in Iran. BMC Urol [Internet]. 20 de febrero de 2024 [citado 21 de julio de 2025];24(1):45. Disponible en: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-024-01431-w>
 53. Sæterdal I, Desser A, Pike E, Hamidi V, Harboe I, Odgaard-Jensen J, et al. Health Technology Assessment of Four Drugs for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2016 [citado 22 de julio de 2025]. (NIPH Systematic Reviews). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482093/>
 54. Peters ML, De Meijer C, Wyndaele D, Noordzij W, Leliveld-Kors AM, Van Den Bosch J, et al. Dutch Economic Value of Radium-223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Appl Health Econ Health Policy [Internet]. febrero de 2018 [citado 22 de julio de 2025];16(1):133-43. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40258-017-0350-x>
 55. Lee D, Porter J, Gladwell D, Brereton N, Nielsen SK. A cost-utility analysis of degarelix in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer in the United Kingdom. J Med Econ [Internet]. abril de 2014 [citado 22 de julio de 2025];17(4):233-47. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2014.893240>
 56. Barbier MC, Tomonaga Y, Menges D, Yebyo HG, Haile SR, Puhon MA, et al. Survival modelling and cost-effectiveness analysis of treatments for newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer. PLOS ONE [Internet]. 3 de noviembre de 2022 [citado 22 de julio de 2025];17(11):e0277282. Disponible en:

- <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0277282>
57. Xu C, Cai J, Zhuang J, Zheng B, Chen L, Sun H, et al. Cost-effectiveness of olaparib, a PARP inhibitor, for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in China and United States. *Ann Transl Med* [Internet]. agosto de 2022 [citado 22 de julio de 2025];10(15):830-830. Disponible en: <https://atm.amegroups.com/article/view/99656/html>
 58. Parmar A, Timilshina N, Emmenegger U, Smoragiewicz M, Sander B, Alibhai S, et al. A cost-utility analysis of apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 18 de octubre de 2021 [citado 21 de julio de 2025];16(3). Disponible en: <https://cuaj.ca/index.php/journal/article/view/7495>
 59. Sung WWY, Choi HCW, Luk PHY, So TH. A Cost-Effectiveness Analysis of Systemic Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 24 de febrero de 2021 [citado 22 de julio de 2025];11:627083. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.627083/full>
 60. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (invima). 2025.
 61. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED).
 62. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Circular número 19 de 2024. may 30, 2024.
 63. Kim SH, Ock M, Jo MW, Park S. Estimation of Utility Weights for Prostate-related Health States in Korea. *J Prev Med Pub Health* [Internet]. 31 de mayo de 2022 [citado 24 de septiembre de 2025];55(3):243-52. Disponible en: <http://jpmph.org/journal/view.php?doi=10.3961/jpmph.21.426>
 64. Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 24 de septiembre de 2025];16(1):179. Disponible en: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-018-0994-8>
 65. Bailey HH, Janssen MF, Varela RO, Moreno JA. EQ-5D-5L Population Norms and Health Inequality in Colombia. *Value Health Reg Issues* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 24 de septiembre de 2025];26:24-32. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212109921000030>

66. Espinosa O, Rodríguez-Lesmes P, Orozco L, Ávila D, Enríquez H, Romano G, et al. Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy Plan.* 2022;37(3):359-68.

7. Valoración del posicionamiento terapéutico

7.1 Sinopsis de resultados

7.1.1 Sinopsis de resultados de efectividad y seguridad

En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o regional, la combinación de TPA con RT ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia global y la supervivencia libre de metástasis en comparación con cualquiera de las terapias por separado, especialmente cuando la TPA se administra de forma prolongada, por al menos 18 a 36 meses. Este efecto no parece depender de un fármaco específico dentro del grupo de los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), lo cual sugiere un **efecto de clase** que impide posicionar de forma preferencial uno sobre otro bajo el concepto de efectividad. Las opciones específicas de agonistas como goserelina o leuprorelina han mostrado evidencia consistente al combinarse con RT, lo que apoya su uso como parte del esquema TPA prolongada, y aunque para triptorelina no hay estudios directos, se considera razonable asumir el efecto de clase. Por otro lado, por ausencia de evidencia de beneficio demostrado con la adición de bicalutamida a estos esquemas, solo se recomienda la administración concomitante de un antiandrógeno de primera generación (bicalutamida) durante al menos siete días en casos que se quiera evitar el fenómeno “*flare*”. En lo que respecta al antagonista de la LHRH degarelix, las guías clínicas lo indican primordialmente en pacientes con cáncer de próstata avanzado con enfermedad metastásica ósea de carga, masas prostáticas grandes o necesidad de supresión rápida de testosterona (ej, riesgo inminente de compresión medular), dado que evita el fenómeno de *flare* inicial característico de los agonistas. Por lo anterior, no se posiciona el degarelix con otros esquemas en esta población. En cuanto a la seguridad, los estudios con TPA prolongada combinada con RT han mostrado un perfil de toxicidad aceptable, sin distinción clara entre los diferentes TPA. Se observa un incremento moderado de efectos adversos agudos gastrointestinales y genitourinarios, usualmente transitorios y manejables, sin aumento significativo de la mortalidad cardiovascular ni de eventos óseos mayores.

En pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a castración, específicamente en aquellos con alto riesgo de progresión (*PSA-doubling time*

≤10 meses), la intensificación farmacológica (TPA más antiandrógenos de nueva generación) reduce de forma marcada la supervivencia libre de metástasis respecto a TPA aislada, de mejor a peor: apalutamida, enzalutamida y darolutamida. Para la supervivencia libre de progresión bioquímica (elevación del PSA) la terapia intensificada también mostró reducción significativa del riesgo; el estudio STRIVE confirmó que enzalutamida es superior a bicalutamida en este desenlace. En términos de seguridad, la intensificación se asocia a mayor frecuencia de eventos adversos y discontinuaciones en comparación con placebo+TPA, por lo que la decisión clínica debe ponderar el beneficio en supervivencia libre de metástasis frente al incremento de toxicidad; el perfil y la magnitud de los EA varían entre fármacos, pero no hay evidencia que sugiera diferencias críticas en eficacia entre ellos que justifiquen elegir uno exclusivamente por efectividad. En cuanto a la seguridad, la intensificación se asoció con un incremento moderado de eventos adversos graves en comparación con placebo, aunque sin diferencias críticas que contraindiquen su uso. En el ranking de seguridad, la darolutamida fue la opción más segura, seguida de apalutamida, bicalutamida y enzalutamida. No se identificaron estudios que indiquen la intensificación farmacológica en población de bajo riesgo (tiempo de duplicación del PSA >10 meses).

En pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas, la combinación de TPA con antiandrógenos de nueva generación (apalutamida, enzalutamida) o con abiraterona más prednisona mejora de forma significativa la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en comparación con TPA sola, con beneficios más evidentes en los subgrupos de alto riesgo o alto volumen tumoral. Las combinaciones con antiandrógenos de primera generación (bicalutamida y flutamida) no mostraron ventajas clínicas relevantes. En términos de seguridad, enzalutamida y apalutamida presentaron perfiles similares a TPA sola, mientras que abiraterona y flutamida se asociaron con mayor frecuencia de eventos adversos graves. En calidad de vida, abiraterona y apalutamida mantuvieron estabilidad en los dominios evaluados, mientras que enzalutamida mostró un leve deterioro en la percepción de fatiga.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración con progresión a TPA más antiandrógenos, la evidencia de mayor calidad proviene de ensayos que evaluaron docetaxel, cabazitaxel, radio-223, olaparib y lutecio-177-PSMA, los cuales han demostrado beneficios clínicos variables según el mecanismo de acción y el perfil del paciente. La evidencia identificada para este

escenario provino exclusivamente de estudios clínicos primarios, los cuales permitieron responder la pregunta de investigación con base en los tratamientos disponibles en el país. Se identificó que cada intervención cuenta con un contexto clínico específico de uso, determinado por el estadio de la enfermedad, la exposición terapéutica previa y el objetivo clínico del tratamiento.

7.1.2 Sinopsis de resultados de la evaluación económica

Se evidencia que en el cáncer de próstata localmente avanzado o regional (grupo 1), las alternativas con TPA muestran resultados clínicos comparables, pero diferencias en costos que afectan su costo-efectividad. Ninguna de las opciones evaluadas se considera costo-efectiva con el umbral de costo-efectividad colombiano de 0,86 PIB per cápita, aunque algunas podrían serlo bajo umbrales más altos (2 PIB per cápita). Esto sugiere que la elección terapéutica en este grupo debe priorizar la eficiencia del gasto y el beneficio incremental en salud.

En el cáncer de próstata no metastásico resistente a castración (grupo 2), los resultados muestran que apalutamida, enzalutamida y darolutamida no son costo-efectivas frente a no agregar medicamento, con razones incrementales de costo-efectividad (RICE) muy superiores al umbral nacional. Aunque estos tratamientos ofrecen beneficios clínicos, su elevado costo limita su viabilidad desde la perspectiva del pagador público.

En el cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (grupo 3), agregar abiraterona no resulta costo-efectivo bajo el umbral colombiano, con una RICE que supera ampliamente la disposición a pagar. Esto también ocurre, cuando se evalúa agregar enzalutamida al esquema de tratamiento. En ese sentido cuando se agregan anti androgénicos, la opción de leuprorelina más bicalutamida es la de mayores beneficios monetarios netos, dado que es también la de menores costos.

En el cáncer de próstata metastásico resistente a castración (grupo 4), el radiofármaco Lutecio-177 en combinación con el estándar de cuidado se presenta como una opción dominante frente al estándar de cuidado al ofrecer mayores beneficios en salud a menor costo.

Entre las limitaciones del estudio, se muestra que la evidencia encontrada no permitió realizar comparaciones directas. Además, no se encontró curvas para

todos los medicamentos (tecnologías evaluadas). Finalmente, para los pacientes del grupo 4 no se pudo realizar el posicionamiento dadas las particularidades del tratamiento y las indicaciones específicas para cada uno de los pacientes.

7.1.3 Resumen general de resultados

A continuación se presentan los resultados obtenidos para el ordenamiento de las diferentes moléculas de acuerdo con su efectividad, seguridad y costos, para cada una de las preguntas.

Grupo 1: Cáncer de próstata localmente avanzado o regional

Grupo farmacológico	Esquema	Efectividad	Seguridad	Costos
Radioterapia + TPA	Leuprorelina	Efecto de clase (Agonistas LHRH)	Efecto de clase (Agonistas LHRH)	1
Radioterapia + TPA	Goserelina			2
Radioterapia + TPA	Triptorelina			3
Radioterapia + TPA + antiandrógenos	Leuprorelina + bicalutamida(150mg)	NR	NR	4
Radioterapia + TPA + antiandrógenos	Leuprorelina + bicalutamida(50mg)	NR	NR	5
Radioterapia + TPA + antiandrógenos	Goserelina + bicalutamida(150mg)	NR	NR	6
Radioterapia + TPA + antiandrógenos	Goserelina + bicalutamida(50mg)	NR	NR	7
Radioterapia + TPA + antiandrógenos	Triptorelina + bicalutamida(150mg)	NR	NR	8
Radioterapia + TPA + antiandrógenos	Triptorelina + bicalutamida(50mg)	NR	NR	9
Radioterapia + TPA	Degarelix	NR*	NR*	10
Radioterapia + TPA + antiandrógenos	Degarelix + bicalutamida(150mg)	NR*	NR*	11
Radioterapia + TPA + antiandrógenos	Degarelix + bicalutamida(50mg)	NR	NR	12

Fuente: propia. NR: No reporta pues no hay evidencia de calidad disponible para los desenlaces críticos. NR*: No reporta. Indicado en pacientes con criterio clínico específico.

Grupo 2: Cáncer de próstata no metastásico resistente a castración

Esquema	Efectividad	Seguridad	Costos
Apalutamida	1	2	3
Enzalutamida	2	4	2
Darolutamida	3	1	4
Bicalutamida	4	3	1

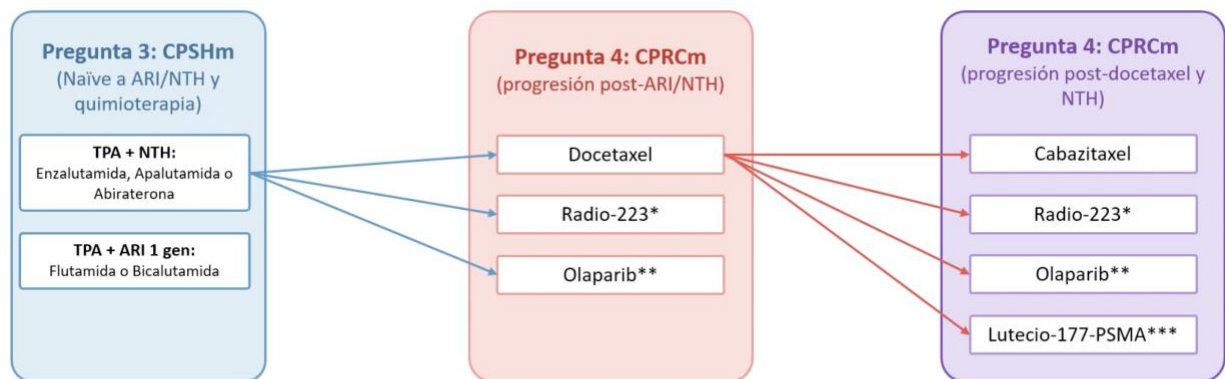
Fuente: propia. NR: No reporta pues no hay información disponible.

Grupo 3: Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas

Esquema	Efectividad	Seguridad	Costos
Leuporelina + enzalutamida	1	1	13
Goserelina + enzalutamida			14
Triptorelina + enzalutamida			15
Degarelix + enzalutamida			16
Leuporelina + apalutamida	5	5	17
Goserelina + apalutamida			18
Triptorelina + apalutamida			19
Degarelix + apalutamida			20
Leuporelina + abiraterona	9	13	9
Goserelina + abiraterona			10
Triptorelina + abiraterona			11
Degarelix + abiraterona			12
Leuporelina + bicalutamida	13	9	1
Goserelina + bicalutamida			2
Triptorelina + bicalutamida			3
Degarelix + bicalutamida			7
Leuporelina + flutamida	17	17	4
Goserelina + flutamida			5
Triptorelina + flutamida			6
Degarelix + flutamida			8

Fuente: Elaboración Propia.

Grupo 4: Cáncer de próstata metastásico resistente a castración



NTH: Nueva terapia hormonal. ARI: Inhibidores del receptor de andrógenos
 * Indicación en metástasis ósea, sin compromiso visceral o ganglionar >3cm
 ** Indicación en déficit de recombinación homóloga
 *** Indicación en metástasis PSMA-positiva

Fuente: Elaboración propia

7.2 Metodología

7.2.1 Desarrollo del panel

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos en oncología clínica, urología oncológica, oncología radioterápica, medicina nuclear y medicina familiar, el día 29 de octubre de 2025 a través de la plataforma Microsoft Teams. Los participantes recibieron previamente la síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y la evaluación económica, los cuales fueron previamente presentados durante la sesión de socialización de evidencia llevada a cabo el 14 de octubre de 2025. Durante la sesión se presentó cada una de las preguntas de investigación, así como la tabla de resultados que resumió los resultados finales de acuerdo a efectividad, seguridad y costos para cada una de las preguntas planteadas. Durante la sesión se aclararon dudas y se llevó a cabo un espacio de discusión con respecto a los datos presentados y posteriormente se procedió a realizar la votación para cada una de las preguntas.

7.2.1.1 Participantes

El panel estuvo conformado por seis expertos temáticos (un especialista en oncología clínica, tres especialistas en urología oncológica, un especialista en medicina nuclear, una especialista en oncología radioterápica y un especialista en medicina familiar), expertos en economía de la salud (dos economistas), expertos en metodología (tres epidemiólogos clínicos), expertas en farmacología (dos químicas farmacéuticas) y expertos en análisis de datos (un analítico y dos modeladoras). En el documento adjunto (**Anexo B**) se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

7.2.2 Conducción del panel del posicionamiento terapéutico

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Saludo y presentación de los asistentes.
2. Presentación de la fase del proceso en el que se encontraba el PT.

3. Presentación de la pregunta de investigación y de la tabla de resumen de los resultados de efectividad, seguridad y costos
4. Explicación de la metodología de la votación.
5. Votación posicionamiento terapéutico.
6. Revisión de los resultados de la votación.
7. Análisis de consideraciones adicionales.

La información correspondiente a los puntos 3 y 4 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (numerales 4 y 7).

7.2.3 Votación

El presente método de votación propone la aplicación de una matriz multicriterio para la priorización de tecnologías sanitarias que comparten la misma indicación clínica. El principio subyacente es que, en escenarios donde coexisten múltiples alternativas con eficacia comparable, por ejemplo, antihipertensivos, anticoagulantes, inhibidores de bomba de protones, hipolipemiantes o antidiabéticos, la toma de decisiones no puede limitarse únicamente a la información clínica, sino que debe integrar dimensiones de implementabilidad, acceso y preferencias de los pacientes.

La matriz se estructura con una proporción de ponderación 60/40, en la cual el 60% corresponde a la evidencia científica y el 40% a criterios de usabilidad y aplicabilidad en la práctica real. Dentro del componente de evidencia se consideran tres dominios: efectividad clínica y seguridad (30%), costos (20%) o (costo-efectividad 50% cuando esté disponible) y certeza de la evidencia (10%), de manera que el puntaje resultante refleja el balance de beneficio clínico, seguridad y costo-efectividad. El segundo componente incorpora criterios de implementabilidad, que incluyen la facilidad de uso de la tecnología, la necesidad de recursos adicionales que puedan limitar el acceso equitativo, y la experiencia práctica en torno a preferencias, adherencia y calidad de vida de pacientes y cuidadores.

El funcionamiento del método se da en dos fases. En la primera, a partir de la síntesis de evidencia científica, se construye un ordenamiento inicial de las tecnologías, que refleja su beneficio neto y su relación de costo-efectividad. En la segunda, un panel de expertos independientes valora cada alternativa en función de los criterios de implementabilidad y otros definidos antes, mediante

un sistema de ordenamiento (1 el mejor el ultimo el de menor valor en la práctica y para el paciente) que garantizan la comparabilidad de las respuestas. Estos resultados se integran en el modelo, que reordena las posiciones iniciales ajustándolas con base en la experiencia del panel y la valoración de los aspectos prácticos que determinan el éxito de la implementación.

Para su aplicación, el manual de usuario contempla una secuencia clara. Se inicia con la definición del conjunto de tecnologías comparables, seguido de la extracción de información desde revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias, con el fin de alimentar los dominios de efectividad, seguridad y certeza. Se realizan modelos de costo efectividad para cada grupo a posicionar, y cuando no es posible modelar, se utilizan los costos de cada intervención.

Se generan ordenamientos independientes según cada criterio, teniendo en cuenta las siguientes reglas:

- 1) Si alguna terapia no puede posicionarse, bien sea por indicaciones específicas o por falta de información, recibirá inmediatamente el mayor puntaje. Por ejemplo, si 3 terapias no tienen información para ponderación en un total de 8 consideradas, estas 3 recibirán la posición de 8 puntos.
- 2) Si varias terapias comparten posición en algún criterio, se permite el empate, sin embargo, la siguiente terapia no empatada tendrá el valor correspondiente a la posición como si no tuviera empate. Es decir, no será el número inmediatamente siguiente sino aquel que corresponda a su posición en el total de terapias.

Tabla 7-1. Ejemplos de empate en algoritmo

Posiciones	Ejemplo sin empate	Ejemplo con 2 terapias en empate	Ejemplo con 2 empates diferentes	Ejemplo con 3 terapias empatadas
1	1	1	1	1
2	2	2	1	2
3	3	2	3	2
4	4	4	3	2
5	5	5	5	5

Fuente: elaboración propia.

Una vez se tengan los 3 ordenamientos independientes (efectividad, seguridad y costos/costo-efectividad o económico) se genera el posicionamiento de evidencia en el siguiente orden:

- 1) Efectividad y Seguridad: La efectividad tendrá un criterio equivalente en el puntaje total de 20%, mientras que la seguridad sería del 10%. Para esto, se obtiene un único ordenamiento de Efectividad y Seguridad, donde primero se hace un puntaje correspondiente a

$$Puntaje_{EYS} = \frac{2}{3} * Puntaje_{Efectividad} + \frac{1}{3} Puntaje_{Seguridad}$$

- 2) Se ordenan las terapias según el $Puntaje_{EYS}$. Posterior a este ordenamiento, se asignan posiciones discretas con el mismo criterio de ordenamiento previamente descrito para obtener el $Orden_{EYS}$.
- 3) Puntaje total: Se toma el $Orden_{EYS}$ junto con el $Orden_{Económico}$ para generar un puntaje según la siguiente ecuación:

$$Puntaje_{E,SYC} = \frac{3}{5} Orden_{E,SYC} + \frac{2}{3} Orden_{Económico}$$

- 4) Se ordenan las terapias según el $Puntaje_{E,SYC}$. Posterior a este ordenamiento, se asignan posiciones discretas con el mismo criterio de ordenamiento previamente descrito para obtener el $Orden_{Evidencia}$.

Posteriormente, se realiza la estandarización de los puntajes y su ponderación. Paralelamente, el panel de expertos completa la valoración de usabilidad y otros criterios de acceso y adherencia (decisión que también se ha informado con la evidencia recuperada), los cuales son integrados en el modelo con el peso correspondiente. En el caso del panel de expertos, se consideran 3 niveles de experticia acorde a la proximidad de la implementación del tratamiento. Los expertos de nivel 3 (el mayor de todos) corresponderán al 50% del valor total, los expertos de nivel 2 (valor intermedio) corresponderán al 30% del valor total y los expertos de nivel 1 corresponderán al 20% del valor total.

Finalmente, la matriz genera un ranking definitivo, que refleja un equilibrio entre la fuerza de la evidencia y la aplicabilidad práctica de cada intervención. Para el cálculo de este ordenamiento definitivo se siguen los siguientes pasos:

- 1) Se obtiene el puntaje con la ponderación acorde a la calidad de la evidencia.

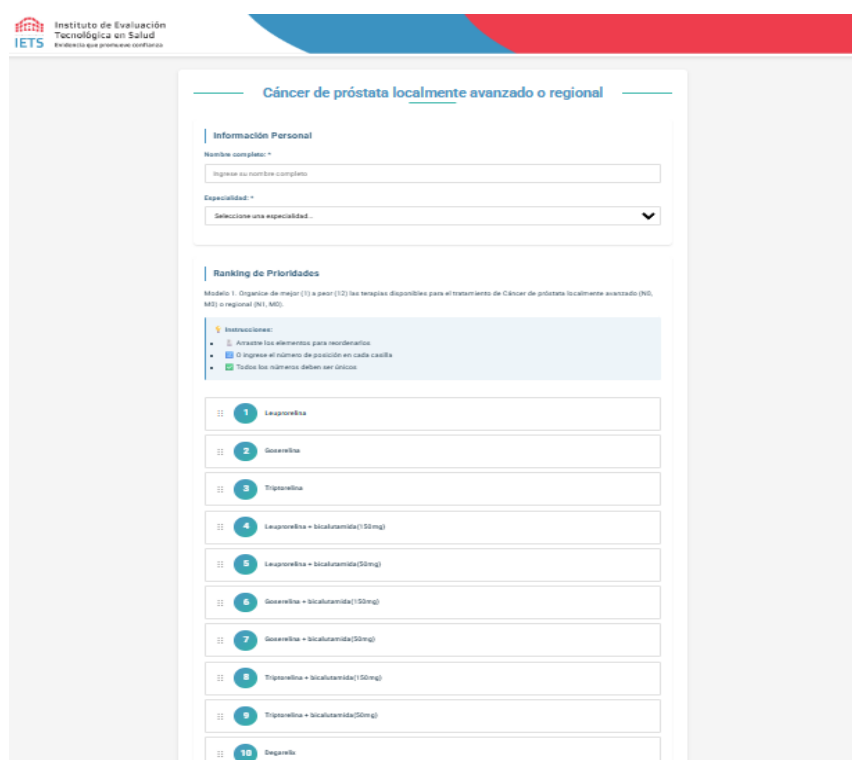
$$Puntaje_{Def} = (0,5 + 0,1 \cdot Calidad_{Evidencia}) \cdot Orden_{Evidencia} + (0,5 - 0,1 \cdot Calidad_{Evidencia}) \cdot Orden_{Panel\ de\ Expertos}$$

- 2) Se organizan las terapias según el valor de $Puntaje_{Def}$ de manera ascendente y este ordenamiento se toma como el valor definitivo.

A continuación se presentan los formularios que fueron empleados para recolectar la votación de los expertos con respecto al ordenamiento de las moléculas que se posicionaron en cada una de las preguntas (preguntas 1 a 3) y el formulario para recoger comentarios de los expertos con relación a la evidencia de pregunta 4.

Figura 7-1. Formularios de votación

Formulario pregunta 1



Cáncer de próstata localmente avanzado o regional

Información Personal

Nombre completo: *

Ingrese su nombre completo

Especialidad: *

Seleccione una especialidad...

Ranking de Prioridades

Modelo 1: Ordene de mejor (1) a peor (10) las terapias disponibles para el tratamiento de Cáncer de próstata localmente avanzado (N0, M0) o regional (N1, M0).

Instrucciones:

- Arrastre los elementos para reordenarlos
- Ingrese el número de posición en cada casilla
- Todos los números deben ser únicos

1 Leuporelina

2 Goserelina

3 Triptorelina

4 Leuporelina + bicalutamida (50mg)

5 Leuporelina + bicalutamida (50mg)

6 Goserelina + bicalutamida (50mg)


7 Goserelina + bicalutamida (50mg)

8 Triptorelina + bicalutamida (50mg)

9 Triptorelina + bicalutamida (50mg)

10 Degarelix

Formulario pregunta 2



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

Cáncer de próstata no metastásico resistente a castración (nmCRPC)

Información Personal

Nombre completo: *

Especialidad: *

Seleccione una especialidad...

Ranking de Prioridades

Modelo 2. Organice de mejor (1) a peor (4) las terapias disponibles para el tratamiento de Cáncer de próstata no metastásico resistente a castración (nmCRPC).

Instrucciones:


- Arrastre los elementos para reordenarlos
- O ingrese el número de posición en cada casilla
- Todos los números deben ser únicos

1 Apalutamida

2 Enzalutamida

3 Darolutamida

Formulario pregunta 3



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (mHSPC)

Información Personal

Nombre completo: *

Especialidad: *

Seleccione una especialidad...

Ranking de Prioridades

Modelo 3. Organice de mejor (1) a peor (10) las terapias disponibles para el tratamiento de Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (mHSPC).

Instrucciones:

- Arrastre los elementos para reordenarlos
- O ingrese el número de posición en cada casilla
- Todos los números deben ser únicos

1 Docetaxel + bicalutamida

2 Docetaxel + Rutevina

3 Docetaxel + apalutamida

4 Docetaxel + enzalutamida

5 Docetaxel + abiraterona

6 Leuprolina + bicalutamida

7 Leuprolina + Rutevina

8 Leuprolina + apalutamida

9 Leuprolina + enzalutamida

10 Leuprolina + abiraterona

Formulario pregunta 4

Dado que en la pregunta 4 no hubo lugar a posicionamiento terapéutico teniendo en cuenta las restricciones explicadas en el capítulo 4, pregunta 4, Para esta pregunta se empleó un formulario en Google forms que nos permitiera recolectar las respuestas de los expertos clínicos con respecto a la nueva evidencia presentada, así como preguntar su opinión con respecto al uso de flutamida, bicalutamida y mitroxantrona, en este grupo de pacientes.

Actualización - Pregunta 4 - **Cáncer de próstata metastásico resistente a castración (mCRPC)**

El siguiente formulario, corresponde a la respuesta sobre la actualización de la pregunta 4 del Posicionamiento Terapéutico de Cáncer de Próstata, enviada en el mismo correo que este formulario

gilberto.morales@iets.org.co [Cambiar cuenta](#)

No compartido

* Indica que la pregunta es obligatoria

Su nombre *

Tu respuesta

Especialidad *

Elegir

¿Está usted de acuerdo con la información enviada por correo electrónico junto con este formulario sobre el tratamiento para **Cáncer de próstata metastásico resistente a castración (mCRPC)**? *

☐ Sí

☐ No

En caso de no estar de acuerdo, ¿podría por favor indicarnos el motivo?

Tu respuesta

Preguntas sobre terapias

Las siguientes preguntas tienen como finalidad definir la inclusión de flutamida, bicalutamida y mitroxantrona en la pregunta numero 4 del posicionamiento

Desde su experiencia clínica y la evidencia disponible, ¿Cuál es su recomendación *

7.3 Resultados

7.3.1 Resultados por experto

A continuación, se presentan los resultados de la votación realizada por los expertos clínicos para cada una de las preguntas que guiaron este posicionamiento terapéutico.

Pregunta 1: ¿En pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata **localmente avanzado o regional**, cuál es la efectividad y seguridad de la terapia de privación de andrógenos (TPA) combinado con radioterapia?

Tabla 7-2. Resultados de votación por expertos clínicos para pregunta 1

Terapia	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Experto 5	Experto 6
Leuprorelina	Posición 1	Posición 2	Posición 3	Posición 1	Posición 1	Posición 1
Goserelina	Posición 2	Posición 1	Posición 2	Posición 2	Posición 2	Posición 2
Triptorelina	Posición 4	Posición 5	Posición 12	Posición 3	Posición 3	Posición 3
Leuprorelina + bicalutamida (150mg)	Posición 7	Posición 4	Posición 5	Posición 8	Posición 5	Posición 5
Leuprorelina + bicalutamida (50mg)	Posición 5	Posición 6	Posición 10	Posición 5	Posición 6	Posición 7
Goserelina + bicalutamida (150mg)	Posición 9	Posición 3	Posición 7	Posición 9	Posición 7	Posición 6
Goserelina + bicalutamida (50mg)	Posición 6	Posición 7	Posición 1	Posición 6	Posición 8	Posición 8
Triptorelina + bicalutamida (150mg)	Posición 10	Posición 8	Posición 9	Posición 10	Posición 10	Posición 9
Triptorelina + bicalutamida (50mg)	Posición 8	Posición 9	Posición 8	Posición 7	Posición 9	Posición 10
Degarelix	Posición 3	Posición 10	Posición 6	Posición 4	Posición 4	Posición 4
Degarelix + bicalutamida (150mg)	Posición 12	Posición 11	Posición 11	Posición 11	Posición 11	Posición 11

Terapia	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Experto 5	Experto 6
Degarelix + bicalutamida (50mg)	Posición 11	Posición 12	Posición 4	Posición 12	Posición 12	Posición 12

Pregunta 2: ¿En pacientes con diagnóstico de CP no metastásico resistente a castración, cuál es la efectividad y seguridad de la terapia farmacológica intensificada (TPA con antiandrógenos)?

Tabla 7-3. Resultados de votación por expertos clínicos para pregunta 2

Tecnología	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Experto 5	Experto 6
Apalutamida	1	1	1	2	3	1
Enzalutamida	2	2	2	1	2	2
Darolutamida	3	3	3	3	1	3
Bicalutamida	4	4	4	4	4	4

Fuente: elaboración propia.

Pregunta 3: ¿En pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

Tabla 7-4. Resultados de votación por expertos clínicos para pregunta 3

Tecnologías	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Experto 5
Leuporelina + apalutamida	1	1	1	3	6
Goserelina + apalutamida	2	2	4	6	5
Triptorelina + apalutamida	17	3	16	8	13
Degarelix + apalutamida	3	4	8	12	18
Leuporelina + enzalutamida	4	5	3	2	4
Goserelina + enzalutamida	5	6	6	5	3
Triptorelina + enzalutamida	16	7	17	9	14
Degarelix + enzalutamida	6	8	9	11	19
Leuporelina + abiraterona	7	9	2	1	2

Tecnologías	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4	Experto 5
Goserelina + abiraterona	8	10	5	4	1
Triptorelina + abiraterona	18	11	18	7	15
Degarelix + abiraterona	9	12	7	10	20
Leuprorelina + bicalutamida	11	13	12	13	9
Goserelina + bicalutamida	10	15	10	15	8
Triptorelina + bicalutamida	12	17	14	17	11
Degarelix + bicalutamida	19	19	19	19	16
Leuprorelina + flutamida	14	14	13	16	10
Goserelina + flutamida	13	16	11	14	7
Triptorelina + flutamida	15	18	15	18	12
Degarelix + flutamida	20	20	20	20	17

Fuente: elaboración propia.

Pregunta 4: ¿En pacientes con diagnóstico de CP metastásico resistente a castración, cuál es la efectividad y seguridad de la terapia farmacológica combinada de segunda línea?

Tabla 7-5. Resultados de consulta realizada a expertos clínicos para pregunta 4

Pregunta	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4
¿Está usted de acuerdo con la información enviada por correo electrónico junto con este formulario sobre el tratamiento para Cáncer de próstata metastásico resistente a castración (mCRPC)?	Sí	Sí	Sí	Sí
En caso de no estar de acuerdo, ¿podría por favor indicarnos el motivo?	-	-	-	-
Desde su experticia clínica y la evidencia disponible, ¿Cuál es su recomendación para el uso de flutamida en	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ya no se usa

Pregunta	Experto 1	Experto 2	Experto 3	Experto 4
pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración que ya han empleado antiandrógenos?				
Desde su experticia clínica y la evidencia disponible, ¿Cuál es su recomendación para el uso de bicalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración que ya han empleado antiandrógenos?	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Cuando no es candidato a ninguna terapia por su estado general
Desde su experticia clínica y la Evidencia disponible, ¿Cuál es su recomendación para el uso de mitoxantrona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración que ya han empleado antiandrógenos?	Pobre evidencia para su uso	En líneas avanzadas como opción de tratamiento paliativo sin impacto en beneficio de supervivencia global.	Ninguna	NO SE USA
¿Tiene usted comentarios adicionales a la información expuesta?	No	No	NO se deberían incluir estas moléculas debido a que contamos con un arsenal con mejor evidencia y perfil de toxicidad.	NO

7.3.2 Resultados generales de la votación informada por expertos

Las **Tabla 7-6 a Error! Reference source not found.** presentan el ordenamiento obtenido después de recoger la opinión de expertos clínicos siguiendo la metodología descrita para la votación, con la cual se obtuvo el posicionamiento final de las diferentes combinaciones de moléculas en cada uno de los grupos previstos. Para la pregunta 4 no se pudo realizar posicionamiento dadas las restricciones y limitaciones explicadas.

Tabla 7-6. Resultados finales de votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con cáncer de próstata de próstata localmente avanzado o regional (pregunta 1)

Terapia	Posición
Leuprorelina	Posición 1
Goserelina	Posición 2
Triptorelina	Posición 3
Leuprorelina + bicalutamida(150mg)	Posición 4
Leuprorelina + bicalutamida(50mg)	Posición 5
Goserelina + bicalutamida(50mg)	Posición 6
Goserelina + bicalutamida(150mg)	Posición 7
Degarelix	Posición 8
Triptorelina + bicalutamida(150mg)	Posición 9
Triptorelina + bicalutamida(50mg)	Posición 10
Degarelix + bicalutamida(150mg)	Posición 11
Degarelix + bicalutamida(50mg)	Posición 12

Tabla 7-7. Resultados finales de votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a castración (pregunta 2)

Terapia	Posición
Apalutamida	Pos.1
Enzalutamida	Pos.2
Darolutamida	Pos.3
Bicalutamida	Pos.4

Tabla 7-8. Resultados finales de votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (pregunta 3)

Terapia	Posición
Leuprorelina + enzalutamida	Pos.1
Goserelina + enzalutamida	Pos.2
Leuprorelina + apalutamida	Pos.3
Goserelina + apalutamida	Pos.4
Leuprorelina + abiraterona	Pos.5
Degarelix + enzalutamida	Pos.6

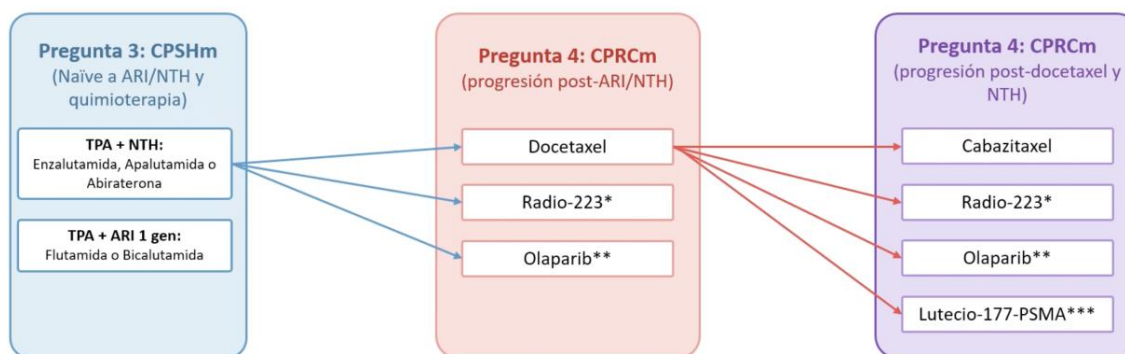
Terapia	Posición
Degarelix + abiraterona	Pos.7
Degarelix + apalutamida	Pos.8
Goserelina + abiraterona	Pos.9
Triptorelina + enzalutamida	Pos.10
Triptorelina + apalutamida	Pos.11
Leuprorelina + bicalutamida	Pos.12
Goserelina + bicalutamida	Pos.13
Triptorelina + bicalutamida	Pos.14
Triptorelina + abiraterona	Pos.15
Goserelina + flutamida	Pos.16
Leuprorelina + flutamida	Pos.17
Degarelix + bicalutamida	Pos.18
Triptorelina + flutamida	Pos.19
Degarelix + flutamida	Pos.20

Fuente: elaboración propia.

Resultados finales en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración (pregunta 4)

Los expertos clínicos que participaron del proceso de votación estuvieron de acuerdo (100%) con la propuesta presentada, teniendo en cuenta las moléculas y la indicación INVIMA vigente a la fecha de elaboración de este posicionamiento la cual se presenta en la **Figura 7-2**, adicionalmente algunos mencionaron que el uso de flutamida, bicalutamida y mitroxantrona no se debería emplear en este escenario dado que se cuenta con medicamentos que ofrecen más ventajas terapéuticas en este grupo de pacientes o que deberían emplearse en escenarios cuando el paciente no es candidato a ninguna terapia por su estado general (en el caso de la bicalutamida), o en líneas avanzadas como opción de tratamiento paliativo sin impacto en beneficio de supervivencia global (en el caso de la mitroxantrona).

Figura 7-2. Propuesta de uso de medicamentos en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración (pregunta 4)



NTH: Nueva terapia hormonal. ARI: Inhibidores del receptor de andrógenos
 * Indicación en metástasis ósea, sin compromiso visceral o ganglionar >3cm
 ** Indicación en déficit de recombinación homóloga
 *** Indicación en metástasis PSMA-positiva

7.4 Recomendaciones de posicionamiento terapéutico

Pregunta 1

En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o regional, se recomienda el uso combinado de terapia de privación androgénica (TPA) y radioterapia (RT) como estándar de manejo, dado su beneficio demostrado en supervivencia global y libre de metástasis frente a las terapias aisladas.

Los agonistas de LHRH presentan un efecto de clase, sin diferencias clínicamente relevantes entre fármacos.

Los antiandrógenos de primera generación no deben emplearse de forma continua, salvo de manera transitoria para prevenir el fenómeno de *flare*.

Pregunta 2

En pacientes con CP no metastásico resistente a hormonas, los resultados del ejercicio de votación para el posicionamiento terapéutico mostraron en forma general un consenso a adoptar apalutamida como primera opción, enzalutamida como segunda opción, darolutamida como tercera y bicalutamida como última opción. Estos resultados son congruentes con el ejercicio de evaluación de evidencia de efectividad, seguridad y costos, donde apalutamida quedó como primera opción, enzalutamida como segunda opción y bicalutamida y darolutamida como terceras opciones.

Pregunta 3

Los resultados del ejercicio de votación para el posicionamiento terapéutico en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas se observa un consenso claro hacia las combinaciones que integran agonistas o antagonistas de la LHRH con antiandrógenos de nueva generación, las cuales ocuparon las primeras posiciones del ranking. Las combinaciones que incluyen enzalutamida se ubicaron consistentemente en los primeros lugares, destacándose aquellas asociadas con leuprorelina y goserelina, seguidas por las que incorporan apalutamida, principalmente en combinación con leuprorelina. Estas opciones fueron consideradas las de mejor balance entre efectividad, seguridad y aplicabilidad clínica. En un segundo grupo de preferencia se situaron las combinaciones con abiraterona, que mantienen beneficios en supervivencia, aunque con mayor variabilidad en el perfil de eventos adversos. Por otro lado, las combinaciones con degarelix ocuparon posiciones intermedias. Finalmente, las combinaciones con bicalutamida o flutamida se ubicaron en los últimos lugares, dada la limitada evidencia de beneficio clínico adicional frente a la terapia de privación androgénica sola y su menor tolerabilidad.

Pregunta 4

1. Recomendaciones para primera línea post-ARI/NHA

- Olaparib: Se debe considerar como la opción terapéutica prioritaria para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) que han progresado a un NHA y que presentan mutaciones en los genes de reparación de ADN por recombinación homóloga (HRR), especialmente BRCA1, BRCA2 o ATM.
- Radio-223: Se debe considerar en pacientes con CPRCm que tienen metástasis óseas sintomáticas y que no presentan metástasis viscerales o ganglionar >3cm.
- Docetaxel (con prednisona): Se recomienda el uso de docetaxel con prednisona como la opción de quimioterapia de primera línea después del fracaso de un NHA, especialmente si no hay mutaciones HRR identificadas o si la terapia dirigida no es aplicable.

2. Recomendaciones para segunda línea post-docetaxel y post-ARI/NHA

- Cabazitaxel: Se posiciona como la opción terapéutica preferida en pacientes que han progresado luego de haber recibido docetaxel y un NHA, especialmente si han experimentado progresión temprana.

- 177 Lu-PSMA-617: Debe considerarse un estándar de cuidado para pacientes con CPRCm PSMA-positivos que han fallado tanto a NHA como a uno o dos regímenes de taxanos (docetaxel o cabazitaxel).
- Considerar olaparib o radio-223 si no se han utilizado, de acuerdo a las indicaciones de la primera línea.

7.5 Limitaciones

El análisis de la evidencia disponible en los distintos escenarios clínicos del cáncer de próstata identificó varias limitaciones metodológicas y contextuales que deben considerarse al interpretar los resultados y formular recomendaciones de posicionamiento terapéutico.

- Disponibilidad y tipo de evidencia

En varios escenarios, particularmente en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), la información se basó exclusivamente en estudios clínicos primarios, sin revisiones sistemáticas de alta certeza o comparaciones indirectas validadas que permitieran establecer jerarquías robustas de efectividad entre las tecnologías. Esta limitación restringe la solidez de las inferencias comparativas y la extrapolación de los hallazgos a la práctica clínica general.

- Ausencia de comparaciones directas (estudios “cabeza a cabeza”)

En la mayoría de los escenarios terapéuticos no existen ensayos clínicos aleatorizados de comparación directa entre las diferentes alternativas farmacológicas dentro de una misma clase o con mecanismos de acción similares (por ejemplo, entre distintos agonistas o antagonistas de LHRH, o entre los antiandrógenos de nueva generación). Por ello, las conclusiones de efectividad relativa se fundamentan en evidencia indirecta o en supuestos de efecto de clase, lo que introduce incertidumbre en el posicionamiento de los fármacos.

- Reporte selectivo de desenlaces

Algunos estudios presentaron reporte selectivo de resultados, priorizando desenlaces intermedios (como supervivencia libre de progresión o respuesta bioquímica) y sin información completa u homogénea sobre desenlaces críticos de interés, como supervivencia global, calidad de vida o seguridad a largo plazo.

Esta heterogeneidad limita la posibilidad de síntesis cuantitativas integradas y puede inducir sesgo de publicación.

- Heterogeneidad de las poblaciones y exposición previa

La población incluida en los estudios varía en cuanto a la exposición previa a tratamientos hormonales o quimioterapéuticos, la carga metastásica y el tiempo de duplicación del PSA, lo que dificulta la comparabilidad entre ensayos y la extrapolación de resultados a contextos clínicos diferentes a los evaluados. En especial, las poblaciones con enfermedad de bajo riesgo o en etapas tempranas estuvieron subrepresentadas.

- Limitaciones de aplicabilidad local

En el contexto nacional, algunas terapias cuentan con restricciones en la indicación aprobada por la autoridad sanitaria (INVIMA), lo que condicionó la inclusión de ciertos fármacos en los análisis comparativos (por ejemplo, las combinaciones de docetaxel en dupletas o tripletas en enfermedad metastásica hormonosensible). Esto genera una brecha entre la evidencia internacional y las alternativas disponibles localmente, que deberá abordarse mediante evaluación complementaria y actualización regulatoria.

Por otro lado, para la pregunta 2, correspondiente a la población con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración, solo se identificaron estudios realizados en pacientes de alto riesgo, definidos por un tiempo de duplicación del PSA inferior a 10 meses. No se encontraron investigaciones en poblaciones de bajo riesgo, lo que representa una limitación para la aplicabilidad de este posicionamiento terapéutico en ciertos grupos de riesgo.

Adicionalmente, la evidencia disponible para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas proviene principalmente de ensayos clínicos fase III que, aunque de alta calidad metodológica, presentan variabilidad en las características basales de los pacientes, criterios de inclusión y duración del seguimiento. Esta heterogeneidad limita la comparabilidad directa entre estudios y reduce la transitividad necesaria para establecer jerarquías absolutas de efectividad. Además, la mayoría de los estudios evaluaron las combinaciones sobre una base de TPA, sin distinguir claramente el efecto diferencial entre agonistas y antagonistas de la LHRH, lo cual restringe la interpretación sobre ventajas entre fármacos de la misma clase. La falta de uniformidad en la medición de calidad de vida, dificultan la consolidación de un perfil comparativo

estandarizado. Finalmente, tanto en efectividad como en seguridad no se identificaron comparaciones directas entre todos los antiandrógenos de nueva generación, lo que limita la certeza sobre su magnitud relativa de beneficio.

En relación con la evaluación económica y en específico el análisis de costo-efectividad no se pudo realizar la comparación directa para todas las tecnologías de los grupos analizados, por lo cual, el análisis se realizó por grupos de evidencia.

Para el grupo poblacional 4, cáncer de próstata metastásico resistente a castración en primera y segunda línea no se pudo realizar comparaciones directas entre las tecnologías de evaluación y no se realizó un posicionamiento, dadas la especificidad de las indicaciones para cada una de las tecnologías y las características de los pacientes y la enfermedad. En la primera línea de tratamiento se consideran la tecnología docetaxel, Radio-223 y olaparid, siendo que Radio-223 tiene indicación específica para pacientes con metástasis ósea, sin compromiso visceral o ganglionar >3cm, mientras que olaparib tiene indicación para pacientes con déficit de recombinación homóloga, así mismo en la segunda línea de manejo, el cabazitaxel está indicado cuando el paciente ya fue tratado previamente con docetaxel y lutecio tiene indicación en metástasis PSMA-positiva. Sin embargo, la evidencia sí permitió identificar la costo-efectividad de agregar lutecio frente al estándar de cuidado.

Desde el punto de vista de la modelación se tiene que, por un lado, no se pudo determinar qué porcentaje de la población que fallece lo hace desde un estado de progresión o libre de progresión. Igualmente, no se pudo diferenciar quienes mueren por causa de la enfermedad o por factores externos. Adicionalmente, no se tuvo la evolución de cada paciente, por lo que no se pudo asignar un costo individual al tratamiento de progresión, sino que se asumió un promedio de costos y, además, no se tuvo conocimiento sobre si se llevó a cabo un cambio de terapia. Finalmente, se debe tener en cuenta que la extrapolación de la supervivencia global refleja la tendencia dentro del estudio en un horizonte temporal fuera de este, que a largo plazo puede llevar a escenarios no factibles, tales como una proporción mayor de la población libre de progresión que con vida.

Las tecnologías incluidas fueron aquellas que contaban con aprobación por parte del INVIMA para la indicación de interés a la fecha de construcción de las preguntas de investigación; por lo que, la aprobación de nuevas tecnologías en

esta condición y su ingreso al país, o la modificación de indicaciones de las tecnologías disponibles actualmente, implica la actualización de las evaluaciones de efectividad y seguridad y de costo-efectividad.

Teniendo en cuenta la restricción anterior, las evaluaciones de efectividad y seguridad y costo-efectividad no dan cuenta de otras posibles alternativas terapéuticas (como son combinaciones de medicamentos), que se reportan en la literatura internacional, tanto en guías de práctica clínica o protocolos de manejo como en revisiones sistemáticas de la literatura o experimentos clínicos. Sin embargo, debe aclararse que entre los comparadores usados en las evaluaciones de las tecnologías se recuperó información de todas las alternativas disponibles en la literatura seleccionada, para garantizar la transparencia y rigor metodológico disminuyendo posibles sesgos de selección.

Una limitación adicional encontrada durante el desarrollo del PT es la ambigüedad en la información de indicaciones autorizadas por el INVIMA, debido a la diferente terminología utilizada en las indicaciones para referirse a un mismo escenario clínico

7.6 Conclusiones

Si bien el posicionamiento terapéutico está orientado a lograr un uso racional de los medicamentos, optimizar los tratamientos y mejorar los hábitos de prescripción; sus resultados no pretenden reemplazar las recomendaciones dadas por las guías de práctica clínica nacionales ni el juicio clínico de los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata. No obstante, son recomendaciones complementarias basadas en la mejor evidencia disponible en la literatura médica y científica para la toma de decisiones en el abordaje del cáncer de próstata.

Por su parte, el modelo dentro del PT logró simular una dinámica de supervivencia para cada grupo terapéutico de manera separada, pero dadas las limitaciones en la literatura no se tuvo un modelo integrado con la evolución individual completa de los pacientes.

Finalmente, el análisis de la evidencia disponible permitió establecer un panorama integral sobre la efectividad, seguridad y aplicabilidad clínica de las

terapias farmacológicas, terapias dirigidas y radiofarmacológicas en las distintas etapas del cáncer de próstata, de acuerdo con los escenarios clínicos evaluados.

1. Cáncer de próstata localmente avanzado o regional:

La combinación de terapia de privación androgénica (TPA) con radioterapia (RT) constituye el estándar de manejo en este grupo de pacientes, demostrando beneficios consistentes en supervivencia global y libre de metástasis frente a cualquiera de las terapias utilizadas de forma aislada. La evidencia sustenta un efecto de clase para los agonistas de LHRH, sin diferencias relevantes entre fármacos individuales. La adición de antiandrógenos de primera generación no ha mostrado beneficio clínico, salvo su uso transitorio para evitar el fenómeno de “flare”.

2. Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración:

La intensificación farmacológica con la adición de antiandrógenos de nueva generación (apalutamida, enzalutamida o darolutamida) a la TPA prolonga de manera significativa la supervivencia libre de metástasis y, en menor medida, la supervivencia global, en pacientes con alto riesgo de progresión (tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses). No obstante, la evidencia no es aplicable a pacientes con bajo riesgo (PSA-DT > 10 meses), para quienes la intensificación no ha demostrado beneficio clínico. El incremento en toxicidad asociado a estos tratamientos debe ser ponderado frente al beneficio en desenlaces mayores, sin que existan diferencias críticas entre los fármacos en términos de eficacia.

3. Cáncer de próstata sensible a hormonas metastásico:

En este grupo, la intensificación de la TPA mediante dupletas con antiandrógenos de nueva generación ha mostrado mejoras significativas en supervivencia global y libre de progresión radiográfica. Sin embargo, las combinaciones con docetaxel en dupletas y tripletas no se incluyeron en el presente análisis debido a limitaciones regulatorias de su indicación por parte del INVIMA.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (pregunta 3) los resultados del análisis de efectividad y seguridad, junto con el ejercicio de votación, muestran una clara preferencia hacia las combinaciones que incluyen enzalutamida, las cuales ocuparon las primeras posiciones del ranking. Enzalutamida se asocia consistentemente con una mejora significativa en la supervivencia global y libre de progresión, con un perfil de seguridad aceptable y manejable. En segundo orden se ubican las combinaciones con apalutamida,

que muestran resultados similares en efectividad y un perfil de tolerabilidad ligeramente más favorable. Las combinaciones con abiraterona conservan beneficios clínicos relevantes, aunque se acompañan de una mayor frecuencia de eventos adversos relacionados con el uso concomitante de corticoides. Por el contrario, las combinaciones con bicalutamida y flutamida se posicionaron en los últimos lugares del ranking, en concordancia con la ausencia de beneficios clínicos significativos y un mayor riesgo de toxicidad. La evidencia respalda el uso preferente de enzalutamida, apalutamida o abiraterona como parte de los esquemas de intensificación terapéutica en esta población, en coherencia con las recomendaciones internacionales y la evidencia sintetizada en este PT.

4. Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración:

En pacientes con progresión a TPA más antiandrógenos, la evidencia de mayor calidad proviene de ensayos que evaluaron docetaxel, cabazitaxel, radio-223, olaparib y lutecio-177-PSMA, los cuales han demostrado beneficios clínicos variables según el mecanismo de acción y el perfil del paciente.

La evidencia identificada para este escenario provino exclusivamente de estudios clínicos primarios, los cuales permitieron responder la pregunta de investigación con base en los tratamientos disponibles en el país. Cada intervención cuenta con un contexto clínico específico de uso, determinado por el estadio de la enfermedad, la exposición terapéutica previa y el objetivo clínico del tratamiento:

Cabazitaxel: indicado en pacientes con progresión posterior a docetaxel y agentes hormonales de nueva generación. Su evidencia demuestra mejoría en la supervivencia global y control de la progresión frente a comparadores activos, consolidándolo como la opción estándar de segunda línea citotóxica.

Radio-223: reservado para pacientes con enfermedad ósea metastásica sintomática sin compromiso visceral, donde ha demostrado beneficio en supervivencia global y calidad de vida, asociado a un perfil de seguridad aceptable.

Olaparib: dirigido a pacientes con alteraciones genéticas en reparación del ADN (como BRCA1/2 o ATM), en quienes ha mostrado prolongación significativa de la supervivencia libre de progresión y global frente a enzalutamida o abiraterona, después de la progresión a TPA más agentes hormonales.

Lutecio-177-PSMA: indicado para pacientes con expresión positiva de PSMA y progresión a nuevas terapias hormonales y docetaxel, donde ha evidenciado mejoría en la supervivencia global y reducción de la carga tumoral, especialmente en enfermedad ósea extensa o sintomática.

7.7 Consideraciones adicionales

El posicionamiento terapéutico derivado de este análisis integra la evidencia científica y la experiencia clínica de los expertos, ajustándose al contexto colombiano y a las condiciones de acceso y registro sanitario vigentes. Las terapias intensificadas con antiandrógenos de nueva generación y abiraterona se definen como el estándar de manejo del cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas, pero su implementación debe considerar aspectos como la disponibilidad institucional, la capacidad de seguimiento clínico y los potenciales impactos presupuestales. Se resalta la necesidad de generar evidencia adicional en condiciones de práctica real que evalúe la adherencia, la tolerancia prolongada y la efectividad comparativa de estos tratamientos en la población nacional.

Pregunta 1.

La evidencia disponible se limita al uso de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), sin adición sistemática de antiandrógenos. No se identificaron diferencias relevantes entre los distintos agonistas evaluados (goserelina, leuprorelina), lo que sugiere un efecto de clase, por lo que no se justifica la preferencia por un fármaco específico desde el punto de vista de efectividad.

Respecto al uso concomitante de antiandrógenos de primera generación, la evidencia no respalda su utilización con intención terapéutica en este escenario; sin embargo, su administración durante aproximadamente siete días al inicio de la TPA puede considerarse para prevenir el fenómeno de *flare* asociado a los agonistas de LHRH. El uso de otros agentes hormonales de nueva generación, tal como la abiraterona, no fueron incluidos debido a la limitación en la indicación que tienen esas moléculas en esta población sin metástasis.

Pregunta 2.

La evidencia disponible en pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRCnm) y alto riesgo de progresión (tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses), no es extrapolable a pacientes con bajo riesgo de progresión, definidos por un tiempo de duplicación del PSA superior a 10 meses, en quienes no se ha demostrado beneficio clínico significativo de la intensificación terapéutica.

Pregunta 3.

En el escenario del cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (CPSHm), la evidencia reciente ha demostrado que la intensificación temprana del tratamiento hormonal, mediante la combinación (dupleta) de TPA con agentes antiandrógenos de nueva generación (apalutamida, enzalutamida o abiraterona), mejora de forma significativa la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en comparación con TPA sola.

Estas estrategias representan un cambio en el paradigma terapéutico al retrasar la aparición de resistencia a la castración y mejorar los desenlaces clínicos, principalmente en pacientes con carga metastásica alta. Sin embargo, en el presente posicionamiento, no se incluyeron las combinaciones que asocian docetaxel a estas dupletas (tripletas terapéuticas), debido a que esta indicación no cuenta con aprobación vigente por parte del INVIMA.

Pregunta 4.

En el escenario de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm), la evidencia se limitó a pacientes que progresaron tras tratamiento combinado con TPA más antiandrógenos. En este contexto, los estudios identificados evaluaron principalmente terapias de segunda línea luego de la progresión a nuevas terapias hormonales. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados para docetaxel, cabazitaxel, radio-223, olaparib y lutecio-177-PSMA, cada uno mostrando beneficios específicos en subgrupos determinados según características clínicas y moleculares.

El uso de nuevos agentes hormonales adicionales en esta población no se consideró dentro del posicionamiento, dado que en la evaluación previa (cáncer

de próstata metastásico sensible a hormonas) no se incluyó la estrategia de dupletas o tripletas con docetaxel, por limitaciones regulatorias en la indicación vigente (INVIMA).

En esta población, los antiandrógenos de primera generación (como bicalutamida o flutamida) no se consideran dentro de las opciones terapéuticas, dado que su uso ya fue abordado y superado en las fases previas de la enfermedad, y no aportan beneficio adicional en términos de supervivencia global ni control sintomático en el contexto de resistencia a la castración.

Por otra parte, la mitoxantrona se ha utilizado históricamente como alternativa en el tratamiento del CPRCm, principalmente por su capacidad para mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad (como el dolor óseo), sin demostrar beneficio en supervivencia global. Su uso actual se limita a contextos paliativos en pacientes que no son candidatos a otras terapias activas, dada su toxicidad hematológica y cardíaca, y la disponibilidad de opciones más efectivas y seguras. En consecuencia, mitoxantrona no se considera una terapia de elección en el posicionamiento actual, sino una alternativa de soporte sintomático en casos seleccionados.

En conjunto, los hallazgos refuerzan la necesidad de individualizar la selección terapéutica según el perfil clínico y molecular del paciente, priorizando las secuencias basadas en evidencia robusta y considerando las restricciones regulatorias locales.

Finalmente es importante mencionar que la inclusión de abiraterona en el escenario del cáncer de próstata localmente avanzado o regional (pregunta 1) se considera prometedora, con resultados positivos obtenidos a partir del estudio STAMPEDE. De igual manera, en el desarrollo de este posicionamiento terapéutico, la evidencia consultada mostró el potencial beneficio clínico y el impacto en la práctica oncológica, de las combinaciones con docetaxel (tripleta y dupletas) en el manejo de pacientes con cáncer metastásico sensible a hormonas (pregunta 3). Dado que estas moléculas no pudieron ser incluidas en el posicionamiento por restricciones normativas, la evidencia correspondiente a efectividad y seguridad será entregada al Ministerio de Salud y Protección Social con el propósito de proponer su revisión e inclusión futura en la lista UNIRS, una vez se resuelvan las limitaciones regulatorias actuales y se valore la aplicabilidad del beneficio en la población local.

