

**RESOLUCIÓN DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN N° 70 -IETSI-ESSALUD-2023**

Lima, **16 JUN 2023**

VISTA:

La Nota N° 30-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2023 de fecha 05 de junio de 2023, elaborada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI); y,

CONSIDERANDO:

Que, el artículo 200 del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (ESSALUD), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656-PE-ESSALUD-2014 y sus modificatorias, señala que el IETSI es el órgano desconcentrado responsable, entre otras funciones, del petitorio de medicamentos y del listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015 se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, el cual establece en su artículo 5, inciso j, como una de sus funciones "Evaluar y aprobar guías de práctica clínica, así como elaborar las mismas en casos se traten de temas priorizados en ESSALUD";

Que, el artículo 8 del Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, incisos d y e respectivamente, establece que la Dirección del Instituto es el órgano responsable de "Aprobar las prioridades en la evaluación de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación" y "Conducir la evaluación sistemática y objetiva de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación en salud en ESSALUD";

Que, asimismo, el artículo 16 del citado Reglamento, inciso f, establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia es el órgano de línea encargado de "Elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las guías de práctica clínicas priorizadas" (sic);

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA del Ministerio de Salud, se aprueba el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", el cual es de obligatorio cumplimiento para el Ministerio de Salud y los establecimientos de salud públicos, entre los cuales este documento normativo considera a EsSalud;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016 se aprueba la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD", la cual establece las normas, criterios y procedimientos que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, acorde con la normativa sectorial;



Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 63-IETSI-ESSALUD-2021 se aprueba el Instructivo N° 001-IETSI-ESSALUD-2021 “Instrucciones para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI”, el cual tiene por objeto estandarizar la metodología de desarrollo y elaboración de las guías de práctica clínica por IETSI-ESSALUD;

Que, mediante el documento de Vista, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia remite el Informe N° 09-DGPCFVyTV-IETSI-ESSALUD-2023, mediante el cual sustenta la propuesta de la “Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Cáncer de Próstata Metastásico Hormonosensible” en sus versiones extensa y corta; por lo que solicita la emisión del acto resolutivo respectivo para su aprobación;

Que, por tanto, toda vez que dicha Dirección señala que la propuesta remitida se efectúa de conformidad con la normativa institucional, así como con las demás normas de nuestro ordenamiento jurídico que guardan relación con la materia, corresponde proceder con la aprobación de la Guía de Práctica Clínica citada;

En ese sentido, estando a lo propuesto y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR** la “Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Cáncer de Próstata Metastásico Hormonosensible” que, en sus versiones extensa y corta, forma parte integrante de la presente Resolución.
2. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia haga de conocimiento la presente Resolución a todos los órganos de EsSalud, incluyendo los órganos desconcentrados, órganos prestadores nacionales, establecimientos de salud y demás órganos que correspondan; así como que realice las acciones pertinentes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.
3. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia coordine con la Gerencia Central de Tecnologías de Información y Comunicaciones la publicación de la presente Resolución en la página web Institucional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE



Dr. JUAN SANTILLANA CALLIRGOS
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación
IETSI - ESSALUD



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE
PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSENSIBLE**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 59

Mayo 2023

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Aurelio Arturo Orellana Vicuña

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Iván Pereyra Villanueva

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Juan Alberto Santillana Callirgos

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Estela Yajaira Malaver Meza

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Daysi Zulema Díaz Obregón

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Johanna Elizabeth Martins Luna

Directora – Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Grupo elaborador

- Cuevas Muñoz, Nelson.
 - Médico oncólogo
 - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Broncano Huasasquiche, Oswaldo.
 - Médico radioterapeuta
 - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Cuentas Jara, Mariano Jaime.
 - Médico urólogo
 - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Livano Yberico, Teófilo.
 - Médico oncólogo
 - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Codier Mariaca, Abel.
 - Médico urólogo
 - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Velarde Ponce, Luis Alberto.
 - Médico urólogo
 - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Delgado Iriarte, Jesús.
 - Médico oncólogo
 - Hospital Daniel Alcides Carrion, EsSalud, Tacna, Perú
- Goicochea Lugo, Sergio André.
 - Metodólogo
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Delgado Flores, Carolina Jaqueline.
 - Metodóloga
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Salvador Salvador, Stefany.
 - Coordinadora del grupo elaborador
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Santos Sánchez, Vladimir.
 - Coordinador del grupo elaborador
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Revisor clínico

Dr. Ray Manneh.

- Oncólogo Genitourinario.
- Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar, Valledupar, Colombia.

Revisor metodológico

Mg. Álvaro Taype Rondán.

- Médico epidemiólogo
- Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

Financiamiento

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

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2023”

Agradecimientos

Agradecemos a: Eliana L. Fernandez-Quiroz (Asociación Científica Médico Estudiantil de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo - ASOCIEM USAT, Chiclayo, Peru. Sociedad Científica Médico Estudiantil Peruana), por su contribución en la búsqueda, selección y evaluación de calidad metodológica de guías de práctica clínica.

Datos de contacto

Vladimir Santos Sánchez

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC).....	7
II.	Generalidades	11
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	11
	Objetivo y población de la GPC.....	12
	Usuarios y ámbito de la GPC	12
III.	Métodos	13
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía	13
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	14
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces.....	15
	d. Búsqueda de GPC previas.....	15
	e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO	16
	i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:.....	17
	ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:.....	17
	iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	17
	f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.....	18
	i. Evaluación de riesgo de sesgo.....	18
	ii. Evaluación de la certeza de la evidencia	18
	g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.	19
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	20
	i. Revisión externa al GEG.	20
IV.	Consideraciones generales sobre la clasificación por subgrupos de riesgo.....	22
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	23
	a. Recomendaciones sobre la Terapia de Deprivación Androgénica (TDA).....	23
	Pregunta 1. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) con bloqueo androgénico completo (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más antiandrógeno no esteroideo) o TDA con monoterapia (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral)?	23
	Pregunta 2. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) temprana en lugar de TDA diferida?	39
	Pregunta 3. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía?	51
	Pregunta 4. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decida brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica, ¿se debería brindar TDA de forma intermitente en lugar de TDA de forma continua?.....	65

b.	Terapia de privación androgénica (TDA) combinada con otras terapias disponibles en el seguro social – EsSalud hasta enero de 2023.....	82
	Pregunta 5. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?.....	82
	Pregunta 6. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de <i>novo</i> , ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) en combinación con radioterapia (RT) al cáncer primario en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?.....	141
c.	Consideraciones sobre el acetato de abiraterona en el seguro social – EsSalud.....	170
VI.	Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	171
VII.	Referencias.....	171

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSENSIBLE

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Consideraciones generales sobre la clasificación por subgrupos		
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere definir el volumen metastásico según lo mencionado por el estudio <i>Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer</i> (CHAARTED):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alto volumen metastásico: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presencia de metástasis visceral y/o ▪ presencia de ≥ 4 metástasis óseas con al menos una lesión metastásica localizada fuera del esqueleto axial (columna vertebral y pelvis). • Bajo volumen metastásico: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuando no cumple la definición de alto volumen metastásico. 	BPC	-
Consideraciones sobre la TDA		
Pregunta 1: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) con bloqueo androgénico completo (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más un antiandrógeno no esteroideo) o TDA con monoterapia (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral)?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA con monoterapia utilizando un agonista LHRH u orquiectomía bilateral en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más un antiandrógeno no esteroideo).	Recomendación condicional a favor del comparador	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decida brindar TDA con un agonista LHRH y presenten riesgo de compresión medular o uropatía obstructiva secundario al fenómeno llamarada (<i>flare</i>), considere brindar un antiandrógeno no esteroideo periférico 14 días antes del inicio de TDA para disminuir el riesgo de dichos eventos y luego de ello, continuarlo por al menos 7 días. Administre al antiandrógeno no esteroideo por corto tiempo (por ejemplo, 4 semanas en total).	BPC	-
Pregunta 2: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) temprana en lugar de TDA diferida?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana (aquella iniciada inmediatamente después del diagnóstico) o diferida (aquella iniciada ante la aparición de síntomas de complicaciones del cáncer o cuando hay indicios laboratoriales y/o imagenológicos de progresión del cáncer). La decisión de la alternativa a brindar será individualizada y tomando en cuenta la presencia de síntomas a	Recomendación condicional a favor de alguna de las intervenciones	Baja (⊕⊕⊖⊖)

consecuencia del cáncer, expectativa de vida y preferencias de los pacientes.		
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana ante alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos con síntomas como dolor óseo, hematuria franca, fracturas patológicas, obstrucción urinaria por el tumor primario o la metástasis. • Adultos asintomáticos bien informados sobre los beneficios y potenciales eventos adversos que manifiesten su preferencia por recibir la terapia de forma temprana. <p>Además, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma diferida ante alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos asintomáticos que manifiestan su preferencia por el inicio diferido de la terapia. • Adultos cuya expectativa de vida es corta (≤ 5 años aproximadamente). 	BPC	-
<p>Pregunta 3: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía?</p>		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH o TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral.	Recomendación condicional a favor de alguna de las intervenciones	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere ofrecer TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral como primera elección el alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando el uso de agonistas LHRH esté contraindicado (por ejemplo, por alguna comorbilidad que contraindique el uso de dichos fármacos) • Cuando el riesgo de eventos cardiovasculares pueda conllevar a morbimortalidad importante. 	BPC	-
<p>Pregunta 4: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decida brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica, ¿se debería brindar TDA de forma intermitente en lugar de TDA de forma continua?</p>		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA de forma continua en lugar de TDA de forma intermitente.	Recomendación condicional a favor del comparador	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
<p>Terapia de deprivación androgénica (TDA) combinada con otras terapias disponibles en el seguro social – EsSalud hasta enero de 2023 ***</p>		
<p>Pregunta 5: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?</p>		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de alto volumen metastásico, recomendamos brindar TDA en combinación con docetaxel (75 mg/m ² por vía endovenosa, cada 21 días por 6 ciclos) como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.	Recomendación fuerte a favor de la intervención	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
Considere el siguiente esquema propuesto por el estudio CHARTED	BPC	-

<p>para el ajuste de dosis de docetaxel ante la ocurrencia de toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ante la ocurrencia de toxicidad a docetaxel, reduzca la dosis a 65 mg/m² cada 21 días. • Ante la ocurrencia de otro evento de toxicidad a docetaxel luego del primer ajuste de dosis, reduzca la dosis a 55 mg/m² cada 21 días. • Ante la ocurrencia de otro evento de toxicidad a docetaxel luego del segundo ajuste de dosis, considere descontinuar la terapia. 		
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de bajo volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la sobrevida global, superaran los daños de la intervención en este grupo de pacientes.</p>	<p>Recomendación condicional en contra de la intervención</p>	<p>Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la sobrevida global, superaran los daños de la intervención en este grupo de pacientes.</p>	<p>Recomendación condicional en contra de la intervención</p>	<p>Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, recomendamos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.</p>	<p>Recomendación fuerte en contra de la intervención</p>	<p>Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>Pregunta 6: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) en combinación con radioterapia (RT) al cáncer primario en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?</p>		
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de alto volumen metastásico, recomendamos no brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.</p>	<p>Recomendación fuerte en contra de la intervención</p>	<p>Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de bajo volumen metastásico, recomendamos brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.</p>	<p>Recomendación fuerte a favor de la intervención</p>	<p>Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>
<p>Según la tecnología disponible, considere brindar RT intensidad modulada a dosis hipofraccionadas propuestas por el estudio <i>Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer - Evaluation of Drug Efficacy</i> (STAMPEDE): 55 Gray [Gy] en 20 sesiones.</p>	<p>BPC</p>	<p>-</p>
<p>Consideraciones sobre el acetato de abiraterona en el seguro social - EsSalud ****</p>		
<p>Se incorpora el producto Acetato de Abiraterona (tableta de 250 mg) con la siguiente indicación, en lo que respecta a la población abordada en la presente guía de práctica clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En establecimientos III-2: Está indicado para el tratamiento para pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible posterior a la evaluación comparativa de la eficacia y costo de Abiraterona y Enzalutamida. 	<p>Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023</p>	<p>-</p>

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

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

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

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

II. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

El cáncer de próstata metastásico se presenta en el 20% de pacientes al momento del diagnóstico de cáncer de próstata (1). Los sitios comunes de diseminación metastásica locorregional son los ganglios linfáticos (99%) y huesos como pelvis, cadera y esqueleto axial (84%); mientras que las localizaciones de metástasis a distancia más frecuentes son los ganglios linfáticos distantes (10.6%), y vísceras como hígado (10.2%) o pulmones (9.1%) (1).

El cáncer de próstata metastásico es responsable de más de 400 000 muertes al año y se prevé que esta cifra se duplique al año 2040 (2). Además, características como la forma de presentación influyen en la supervivencia. Los pacientes con enfermedad metastásica al momento del debut de la enfermedad (*de novo*) suelen tener un tiempo de sobrevida más corto en comparación con los pacientes que desarrollan recidiva metastásica después del diagnóstico inicial de cáncer de próstata primario (recurrente) (1, 2).

El pilar del tratamiento del cáncer de próstata metastásico es la terapia de deprivación androgénica (TDA), ya sea quirúrgica o farmacológica. La TDA tiene por finalidad reducir los niveles de testosterona sérica a niveles de castración para evitar el crecimiento tumoral (1, 3, 4). En este sentido, cuando el cáncer es susceptible a la TDA, se le denomina cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPMHS) (3, 4).

Con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes con CPMHS, se han propuesto diferentes modalidades de administración de la TDA y el uso de terapias combinadas con TDA. Entre las terapias combinadas se describe la adición de quimioterápicos como docetaxel, el uso de radioterapia (RT), entre otras alternativas terapéuticas (3, 4).

Actualmente, se ha propuesto la subclasificación de pacientes con CPMHS en base no solo a la presentación del cáncer (*de novo* o recurrente) sino también al volumen metastásico (alto o bajo) (4, 5). Esto es debido a que estos subgrupos tienen diferente pronóstico y las terapias pueden tener un balance, entre beneficios y daños, diferente para cada uno de ellos.

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

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

En adición, posterior al fin del desarrollo de las preguntas clínicas, el 06 de febrero de 2023, se publica la Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023. La resolución resuelve incorporar en el Petitorio Farmacológico de EsSalud el producto Acetato de Abiraterona. La indicación de uso

de dicha tecnología sanitaria, en lo que respecta a la población abordada en la presente GPC, fue mencionada en este documento.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible, con el fin de contribuir a reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta condición.

- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Adultos (mayores de 18 años) con adenocarcinoma de próstata metastásico hormonosensible con presentación *de novo* o recurrente y de alto o bajo volumen metastásico.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con cáncer de próstata metastásico hormonosensible.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por oncólogos, urólogos, radioterapeutas y médicos residentes de dichas especialidades. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por médicos con otras especialidades afines al manejo de esta condición, estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud, y pacientes.

- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de oncología, urología, y radioterapia, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

III. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPMHS).

El GEG se conformó con fecha 01 de febrero de 2023 y mediante Resolución de IETSI N° 05–IETSI-ESSALUD-2023. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Nelson Cuevas Muñoz	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Líder de la guía Especialista Clínico – médico especialista en oncología médica	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Oswaldo Broncano Huasasquiche	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Líder de la guía Especialista Clínico – médico especialista en radioterapia oncológica	
Mariano Jaime Cuentas Jara	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en urología	
Abel Codier Mariaca	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista Clínico – médico especialista en urología	
Luis Alberto Velarde Ponce	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en urología	
Teófilo Livano Yberico	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista Clínico – médico especialista en oncología médica	
Jesús Delgado Iriarte	Hospital Daniel Alcides Carrion, Red asistencial Tacna, Tacna, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en oncología médica	
Sergio André Goicochea Lugo	IETSI, EsSalud	Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las
Carolina Jaqueline Delgado Flores	IETSI, EsSalud	Metodóloga	

			versiones finales de la GPC.
Stefany Salvador Salvador	IETSI, EsSalud	Coordinadora del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.
Vladimir Santos Sánchez	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

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

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención (o exposición) definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Para ello, durante mayo del 2022 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fue adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible
- El ámbito de la GPC incluye tratamiento
- La GPC fue publicada entre enero del 2018 y mayo del 2022
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura
- La GPC estuvo disponible a texto completo (incluyendo manual metodológico o sección de metodología)
- Presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (<http://www.agreerust.org/agree-ii/>) (6). El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (7).

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se identificaron 3 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II:

- Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(11):1274-305. (8)

- European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Prostate Cancer. Arnhem (The Netherlands): EAU Guidelines Office; 2021. (9)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management (Last Updated: 15 December 2021). London: NICE; 2019. (10)

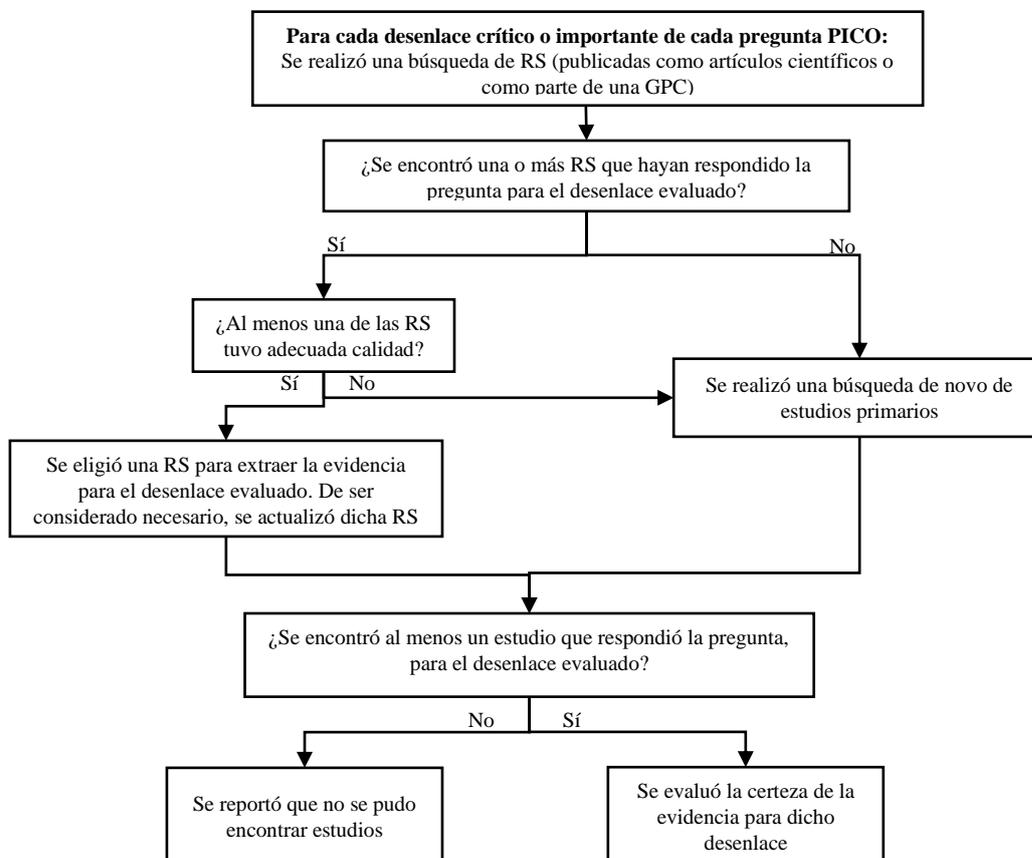
Sin embargo, el GEG consideró que debido a que las GPC fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de novo.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujoograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo *II-d (búsqueda de GPC previas)*.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en PubMed. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (11), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en PubMed, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (12).
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (13).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (14).

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la

evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (15). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

Se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace (diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos, o diferencias de medias para desenlaces numéricos). Para el cálculo de las diferencias de riesgos, se consideró que la incidencia del desenlace en el grupo control fue la reportada por el cuerpo de la evidencia, salvo se mencione lo contrario para alguna pregunta.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (16, 17) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (18).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y notas de implementación (NI) (enunciados que en opinión del GEG deberían ser tomados en cuenta por la institución para ser desarrollados en nuestro contexto).

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, así como los puntos de BPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Spencer Samuel Benites Cueva	Hospital II Abancay – Red asistencial Apurímac, EsSalud, Abancay, Perú.	Médico especialista en urología
Paulo Cesar Castañeda Ruiz	Hospital Virgen de la Puerta – Red asistencial La Libertad, EsSalud, Trujillo, Perú.	Médico especialista en oncología médica
Atilio Renan Romero Pinedo	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Red asistencial Rebagliati, EsSalud, Lima, Perú.	Médico especialista en oncología médica

Validación con tomadores de decisiones.

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, y los puntos de BPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Joaquin Ojeda Gonzales	Gerencia central de seguros y prestaciones económicas, EsSalud.
Margot Blas Aedo	Gerencia Central de Prestaciones de Salud, EsSalud.

Validación con Pacientes

No se realizó una reunión con personas que tienen el diagnóstico de cáncer de próstata metastásico hormonosensible.

i. Revisión externa al GEG.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- **Revisor clínico**
 - Dr. Ray Manneh.
 - Oncólogo Genitourinario.
 - Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar, Valledupar, Colombia.

- **Revisor metodológico**
 - Mg. Álvaro Taype Rondán.
 - Médico epidemiólogo.
 - Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

IV. Consideraciones generales sobre la clasificación por subgrupos de riesgo

El GEG consideró que se debe tener en cuenta lo siguiente sobre la clasificación por subgrupos de riesgo en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Cabe mencionar que en este apartado no se plantearon preguntas clínicas. Lo que se presenta a continuación es un punto de buena práctica clínica informativo que contiene definiciones necesarias para el desarrollo de las preguntas clínicas.

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró necesario mencionar la definición que se utilizará para clasificar a pacientes según el volumen metastásico.</p> <p>Para esta GPC se utilizará la definición propuesta por el estudio Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer (CHAARTED), la cual clasifica a los pacientes en “alto volumen metastásico” y “bajo volumen metastásico” según la localización y cantidad de lesiones metastásicas (19).</p> <p>Se decidió optar por esta definición ya que es frecuentemente utilizada en los ensayos clínicos para evaluar intervenciones en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Además, esta definición también fue utilizada por la GPC de la Asociación Europea de Urología (<i>European Association of Urology</i>) (9).</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere definir el volumen metastásico según lo mencionado por el estudio Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer (CHAARTED):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alto volumen metastásico: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presencia de metástasis visceral y/o ▪ presencia de ≥ 4 metástasis óseas con al menos una lesión metastásica localizada fuera del esqueleto axial (columna vertebral y pelvis). • Bajo volumen metastásico: Cuando no cumple la definición de alto volumen metastásico.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

a. Recomendaciones sobre la Terapia de Deprivación Androgénica (TDA)

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

Introducción

El cáncer de próstata es una neoplasia dependiente de testosterona. Por ello, la terapia de deprivación androgénica (TDA), ya sea por métodos quirúrgicos o farmacológicos, se ha considerado el tratamiento estándar ya que tiene por finalidad reducir los niveles de testosterona sérica a niveles de castración para evitar el crecimiento tumoral (1, 3, 4). En este sentido, se ha propuesto el uso de la TDA con bloqueo androgénico completo, es decir, el uso de un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más un antiandrógeno no esteroideo para bloquear el estímulo hormonal a nivel central y periférico. Sin embargo, la terapia combinada podría conllevar a un incremento de eventos adversos principalmente debidos al uso de antiandrógenos no esteroideos y posiblemente a discontinuar la terapia. En base a ello, se planteó esta pregunta clínica para conocer el balance entre beneficios y daños de brindar la TDA con bloqueo androgénico completo o TDA con monoterapia.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible	Terapia de deprivación androgénica (TDA) con bloqueo hormonal completo (agonista LHRH u orquiectomía bilateral más antiandrógeno no esteroideo) / TDA con monoterapia (agonista LHRH u orquiectomía bilateral)	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) • Calidad de vida • Eventos adversos de grado III a V • Mortalidad por causa cardiovascular <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión (tiempo hasta la progresión del cáncer) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos • Diarrea

Búsqueda de RS:

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

Se encontraron nueve RS publicada como artículo científico que respondía a la pregunta de interés: Liu 2019 (20), Yang 2019 (21), Wu 2017 (22), Samson 2002 (23), Schmitt 2001 (24), *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group* (PCTCG) 2000 (25), Bennett 1999 (26), Seidenfeld 1999 (27), y Caubet 1997 (28). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Liu 2019	8/14	Enero 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (6 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA) • Diarrea (no especifica número de ECA)
Yang 2019	7/14	Diciembre 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (14 ECA) • Supervivencia libre de progresión (13 ECA) • Eventos adversos de grado III a V (1 ECA) • Diarrea (6 ECA)
Wu 2017	8/14	Febrero 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (2 ECA) • Diarrea (2 ECA)
Samson 2002	9/14	Agosto 1998	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (10 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Supervivencia libre de progresión (6 ECA)
Schmitt 2001	8/14	No especifica	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (7 ECA) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (no especifica número de ECA) • Diarrea (no especifica número de ECA)
PCTCG 2000	4/14	No especifica	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (27 ECA)
Bennett 1999	5/14	No especifica	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (9 ECA)
Seidenfeld 1999	11/14	Agosto 1998	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (10 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Supervivencia libre de progresión (6 ECA) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (10 y 28 ECA para TDA con bloqueo hormonal completo y monoterapia, respectivamente) • Diarrea (6 ECA)
Caubet 1997	9/14	No especifica mes, 1996	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (9 ECA) • Progresión de la enfermedad (no especifica número de ECA)

PCTCG: Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group

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

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global o mortalidad:
 - Para este desenlace se contó con nueve RS: Liu 2019 (20), Yang 2019 (21), Wu 2017 (22), Samson 2002 (23), Schmitt 2001 (24), *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group* (PCTCG) 2000 (25), Bennett 1999 (26), Seidenfeld 1999 (27), y Caubet 1997 (28).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Liu 2019** (20), por ser la más reciente, de calidad metodológica aceptable, y que presentaba la evidencia más directa para la pregunta PICO planteada.
 - Para este desenlace, la RS de Liu 2019 realizó un MA de 6 ECA (n=2910), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sin tratamiento hormonal previo, y con una mediana de edad de 67 a 73 años.
 - La **intervención** fue brindar TDA con bloqueo hormonal completo, compuesta por la combinación de agonistas LHRH u orquiectomía bilateral más antiandrógenos no esteroideos. Los agonistas LHRH utilizados fueron acetato de goserelina (3.6 mg) o acetato de leuprorelina (3.75 mg cada 4 semanas o 1.0 mg/día). Los antiandrógenos esteroideos utilizados fueron bicalutamida (80 mg/día o 3.6 mg cada 4 semanas) o flutamida (250 mg tres veces al día).
 - El **comparador** fue brindar TDA con monoterapia, compuesta por los agonistas LHRH mencionados previamente u orquiectomía bilateral.
 - El **desenlace** de supervivencia global fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tuvo una mediana de mediana de 23 a 80.4 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Calidad de vida:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Samson 2002 (23) y Seidenfeld 1999 (27).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Seidenfeld 1999** (27), por ser la de mejor calidad y utilizar el mismo cuerpo de evidencia que la RS de Samson 2002.
 - Para este desenlace, la RS de Seidenfeld 1999 incluyó 1 ECA (n=739) [*Southwest Oncology Group (SWOG) trial INT-0105*], el cual tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sin tratamiento hormonal o quimioterápico previo, con una mediana de edad de 70 años, y en los que más del 50% de participantes tenía enfermedad extensa (metástasis ósea y/o visceral a pulmón o hígado).
 - La **intervención** fue brindar TDA con bloqueo hormonal completo, compuesta por orquiectomía más flutamida (250 mg tres veces al día).
 - El **comparador** fue brindar TDA con monoterapia, compuesta por orquiectomía más placebo.

- El **desenlace** de calidad de vida fue definido como el cambio en el puntaje en el cuestionario de calidad de vida (*SWOG QOL Questionnaire*). Mientras mayor fue el puntaje obtenido en la escala, significa que la funcionalidad del paciente es mejor. Se evaluó el componente emocional del cuestionario (*Mental Health Index, MHI*) a 1, 3, y 6 meses de seguimiento. Para el desenlace, se consideró el tiempo de seguimiento más largo, el cual fue de 6 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Supervivencia libre de progresión o progresión de la enfermedad:
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: Liu 2019 (20), Yang 2019 (21), Samson 2002 (23), Seidenfeld 1999 (27), y Caubet 1997 (28).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Liu 2019** (20), por ser la más reciente, de calidad metodológica aceptable, y que presentaba la evidencia más directa para la pregunta PICO planteada.
 - Para este desenlace, la RS de Liu 2019 realizó un MA de 3 ECA (n=2298), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención, y comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** de supervivencia libre de progresión fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o clínica. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tuvo una mediana de mediana de 18.2 a 23.9 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Eventos adversos de grado III a V:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Yang 2019 (21).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Yang 2019** (21), por ser de calidad metodológica aceptable y reciente.
 - Para este desenlace, la RS de Yang 2019 incluyó 1 ECA (n=222) [Zalcborg 1996], el cual tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sin tratamiento hormonal previo, con una mediana de edad de 71 años.
 - La **intervención** fue brindar TDA con bloqueo hormonal completo, compuesta por orquiectomía bilateral más flutamida (250 mg tres veces al día).
 - El **comparador** fue brindar TDA son monoterapia, compuesta por orquiectomía bilateral más placebo.
 - El **desenlace** de eventos adversos fue definido como la ocurrencia de toxicidad grado III o IV según la definición de la Organización Mundial de la Salud. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento fue de 24 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Mortalidad por causa cardiovascular:
 - Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace
- Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:

- Para este desenlace se contó con dos RS: Schmitt 2001 (24) y Seidenfeld 1999 (27).
- Se decidió tomar como referencia la RS de **Seidenfeld 1999** (27), por ser la de mejor calidad.
- Para este desenlace, la RS de Seidenfeld 1999 no realizó un metaanálisis para la comparación de interés, pero presentó resultados individuales de la frecuencia del desenlace para la intervención y control. Incluyó resultados de 10 y 28 ECA para la intervención y control, respectivamente. Los estudios tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata localmente avanzado, recurrente o metastásico hormonosensible.
 - La **intervención** fue brindar TDA con bloqueo hormonal completo utilizando el antiandrógeno no esteroideo bicalutamida (1 ECA) o flutamida (9 ECA).
 - El **comparador** fue brindar TDA con monoterapia, compuesta por el uso de agonistas LHRH u orquiectomía bilateral (28 ECA).
 - El **desenlace** de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos no tuvo una definición precisada en la RS. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tampoco fue especificado.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- **Diarrea:**
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: Liu 2019 (20), Yang 2019 (21), Wu 2017 (22), Schmitt 2001 (24), y Seidenfeld 1999 (27).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Yang 2019** (21), por ser de calidad aceptable, explicitaba medidas de asociación e intervalos de confianza, y ser una de las más recientes.
 - Para este desenlace, la RS de Yang 2019 realizó un MA de 6 ECA (n=2950), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata localmente avanzado y metastásico hormonosensible.
 - La **intervención** fue brindar TDA con bloqueo hormonal completo, compuesta por agonistas LHRH u orquiectomía más antiandrógenos esteroideos o no esteroideos. Los agonistas LHRH utilizados fueron acetato de goserelina o acetato de leuprorelina. Los antiandrógenos no esteroideos y esteroideos utilizados fueron flutamida y acetato de ciproterona, respectivamente.
 - El **comparador** fue brindar TDA con monoterapia, compuesta por agonistas LHRH u orquiectomía bilateral.
 - El **desenlace** de diarrea no tuvo una definición precisada en la revisión sistemática. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tampoco fue especificado.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.

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

<p>Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible Intervención: Terapia de deprivación androgénica (TDA) con bloqueo hormonal completo Comparador: Terapia de deprivación androgénica (TDA) con monoterapia Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global: RS de Liu 2019. • Calidad de vida: RS de Seidenfeld 1999 (ECA Southwest Oncology Group (SWOG) trial INT-0105). • Supervivencia libre de progresión: RS de Liu 2019. • Eventos adversos de grado III a V: RS de Yang 2019 (ECA Zalcberg 1996). • Mortalidad por causa cardiovascular: Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace. • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos: RS de Seidenfeld 1999. • Diarrea: RS de Yang 2019. 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo	Comparación: TDA con monoterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (23 a 80.4 meses)	CRÍTICO	6 ECA (2910)	No reportado	No reportado	HR: 0.90 (0.82 a 0.98)	38 menos por 1000 (de 73 menos a 7 menos) [†]	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que evitemos 38 muertes a un tiempo de seguimiento de 23 a 80.4 meses (-73 a -7).
Calidad de vida – componente emocional (6 meses)	CRÍTICO	1 ECA (739)	Mediana: 76 puntos RIC: 60 - 80	Mediana: 84 puntos RIC: 68 - 92	-	DM: -8.0 puntos (-11.18 a -4.82) [‡]	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, probablemente disminuiríamos 8 puntos el componente emocional de la calidad de vida un tiempo de seguimiento de 6 meses (-11.2 a -4.8).
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (18.2 a 23.9 meses)	IMPORTANTE	3 ECA (2298)	No reportado	No reportado	HR: 0.82 (0.70 a 0.96)	56 menos por 1000 (de 107 menos a 11 menos) [†]	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que evitemos 56 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 18 a 23.9 meses (-107 a -11).

Eventos adversos de grado III a V (24 meses)	CRÍTICO	1 ECA (222)	32/112 (28.6%)	26/110 (23.6%)	RR: 1.22 (0.78 a 1.90)	52 más por 1000 (de 52 menos a 213 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos el riesgo de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 24 meses.
Mortalidad por causa cardiovascular	CRÍTICO	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						
Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (no especificado)	IMPORTANTE	<p>La RS proporcionó la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos para los grupos intervención y control por separado.</p> <ul style="list-style-type: none"> La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con bloqueo hormonal completo usando bicalutamida fue 10.2% (1 ECA: 41/401), mientras que con el uso de flutamida fue 8.3% (9 ECA: 233/2804). La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con monoterapia (TDA con agonistas LHRH u orquiectomía) fue 1.8% (28 ECA: 82/4275). 					⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que la discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos sea mayor.
Diarrea (no especificado)	IMPORTANTE	6 ECA (2950)	99/1484 (6.7%)	23/1466 (1.6%)	RR: 4.25 (2.72 a 6.65)	51 más por 1000 (de 27 más a 89 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,d}	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que causemos 51 casos más de diarrea (+27 a +89).
<p>DM: Diferencia de medias; IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de hazards; RR: Razón de riesgos</p> <p>*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.</p> <p>† Para el cálculo de los efectos absolutos de los desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de progresión se utilizaron los riesgos basales reportados por el estudio de mayor peso del metaanálisis (Eisenberger 1998): Para la supervivencia global, el riesgo basal fue 67% (468/698) y para la supervivencia libre de progresión, el riesgo basal fue 88% (602/687).</p> <p>‡ Se asumió la mediana como media y se determinó la desviación estándar para calcular DM e IC 95%.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut. Además, el tiempo de seguimiento pudo ser variable en algunos casos. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 0.9 o 1.1 o la cantidad de eventos es menor de 300. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut y el estudio solo evaluó eventos adversos de grado 3 a 4. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio: 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo. 								

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

Presentación:

Pregunta 1: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) con bloqueo androgénico completo (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más antiandrógeno no esteroideo) o TDA con monoterapia (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral)?	
Población:	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible
Intervención:	Terapia de privación androgénica (TDA) con bloqueo hormonal completo
Comparador:	Terapia de privación androgénica (TDA) con monoterapia
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Eventos adversos de grado III a V • Mortalidad por causa cardiovascular • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos • Diarrea
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento) Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (23 a 80.4 meses)	Número y Tipo de estudios 6 ECA (2910)	Efecto relativo (IC 95%) HR: 0.90 (0.82 a 0.98)	Diferencia (IC 95%) 38 menos por 1000 (de 73 menos a 7 menos) †	Certeza ⊕⊕○○ BAJA	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los beneficios de brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia se consideraron pequeños e inciertos (puesto que los efectos en la supervivencia global y libre de progresión no se consideraron importantes. Además, debido a que los estudios no utilizan el esquema de tratamiento actual, el cual se compone del uso de TDA combinada con otros fármacos como por ejemplo quimioterápicos, los beneficios podrían ser menores).
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (18.2 a 23.9 meses)	3 ECA (2298)	HR: 0.82 (0.70 a 0.96)	56 menos por 1000 (de 107 menos a 11 menos) †	⊕⊕○○ BAJA	
† Para el cálculo de los efectos absolutos de los desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de progresión se utilizaron los riesgos basales reportados por el estudio de mayor peso del metaanálisis (Eisenberger 1998): Para la supervivencia global, el riesgo basal fue 67% (468/698) y para la supervivencia libre de progresión, el riesgo basal fue 88% (602/687).						
En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que evitemos 38 muertes a un tiempo de seguimiento de 23 a 80.4 meses (-73 a -7). • Podría ser que evitemos 56 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 18 a 23.9 meses (-107 a -11). 						
Daños:						

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?							
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los daños de brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia se consideraron moderados (puesto que la disminución en el componente emocional de la calidad y el mayor riesgo de discontinuidad de la terapia podrían ser clínicamente importantes en nuestro contexto, sobre todo en pacientes que acuden a centros de referencia lejanos a su lugar de residencia. Además, la mayor frecuencia de diarrea podría ser importante para un grupo de pacientes).	
	Calidad de vida – componente emocional (6 meses)	1 ECA (739)	-	DM: -8.0 puntos (-11.18 a -4.82) ‡	⊕⊕⊕○ MODERADA		
	Eventos adversos de grado III a V (24 meses)	1 ECA (222)	RR: 1.22 (0.78 a 1.90)	52 más por 1000 (de 52 menos a 213 más)	⊕⊕○○ BAJA		
	Mortalidad por causa cardiovascular	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace					
	Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (no especificado)	La RS proporcionó la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos para los grupos intervención y control por separado. <ul style="list-style-type: none"> La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con bloqueo hormonal completo usando bicalutamida fue 10.2% (1 ECA: 41/401), mientras que con el uso de flutamida fue 8.3% (9 ECA: 233/2804). La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con monoterapia (TDA con agonistas LHRHR u orquiectomía) fue 1.8% (28 ECA: 82/4275). 			⊕⊕○○ BAJA		
	Diarrea (no especificado)	6 ECA (2950)	RR: 4.25 (2.72 a 6.65)	51 más por 1000 (de 27 más a 89 más)	⊕⊕○○ BAJA		
‡ Se asumió la mediana como media y se determinó la desviación estándar para calcular DM e IC 95%.							
En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> Probablemente disminuiríamos 8 puntos el componente emocional de la calidad de vida un tiempo de seguimiento de 6 meses (-11.2 a -4.8). Podría ser que no modifiquemos el riesgo de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 24 meses. Podría ser que la discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos sea mayor (10.2% a 8.3% vs 1.8%, respectivamente). Podría ser que causemos 51 casos más de diarrea (+27 a +89). 							
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?							
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales			
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza				

<input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (23 a 80.4 meses)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	
	Calidad de vida – componente emocional (6 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (18.2 a 23.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	
	Eventos adversos de grado III a V (24 meses)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	
	Mortalidad por causa cardiovascular	CRÍTICO	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace	
	Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (no especificado)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	
	Diarrea (no especificado)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ^{a,d}	
	Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut. Además, el tiempo de seguimiento pudo ser variable en algunos casos. b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 0.9 o 1.1 o la cantidad de eventos es menor de 300. c. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut y el estudio solo evaluó eventos adversos de grado 3 a 4. d. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio: 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.			
Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida, y eventos adversos de grado III a V) se consideró la menor certeza de evidencia (baja).				
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para todos los desenlaces críticos e importantes considerados (mortalidad por causa cardiovascular). Sin embargo, se contó con evidencia para desenlaces críticos e importantes para los pacientes que podrían guiar la decisión.			
Balance de los efectos:				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	

<p>○ Favorece al comparador</p> <p>● Probablemente favorece al comparador</p> <p>○ No favorece a la intervención ni al comparador</p> <p>○ Probablemente favorece a la intervención</p> <p>○ Favorece a la intervención</p> <p>○ Varía</p> <p>○ Se desconoce</p>		<p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al uso de TDA con monoterapia.</p>
--	--	--

Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																	
<p>○ Costos extensos</p> <p>● Costos moderados</p> <p>○ Intervención y comparador cuestan similar</p> <p>○ los costos son pequeños</p> <p>○ Ahorros moderados</p> <p>○ Ahorros extensos</p> <p>○ Varía</p> <p>○ Se desconoce</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="427 645 651 741"></td> <td data-bbox="651 645 852 741"> <p>Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo</p> </td> <td data-bbox="852 645 1090 741"> <p>Comparador: TDA con monoterapia</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 741 651 1234"> <p>Presentación</p> </td> <td data-bbox="651 741 852 1234"> <p>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. <p>Antiandrógenos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Flutamida: tableta de 250 mg. ▪ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg. </td> <td data-bbox="852 741 1090 1234"> <p>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1234 651 1339"> <p>Costo unitario</p> </td> <td colspan="2" data-bbox="651 1234 1090 1339"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. ▪ Flutamida: S/ 2 aprox. ▪ Bicalutamida: S/ 1 aprox. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1339 651 1547"> <p>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</p> </td> <td colspan="2" data-bbox="651 1339 1090 1547"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Flutamida: 250 mg tres veces al día (90 tab/mes) ▪ Bicalutamida: 50 mg cada día (30 tab/mes) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1547 651 1608"> <p>Duración del esquema</p> </td> <td colspan="2" data-bbox="651 1547 1090 1608"> <p>Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1608 651 2040"> <p>Costo total tratamiento por persona:</p> </td> <td data-bbox="651 1608 852 2040"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina más flutamida = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/2 * 90 tab * 60 meses) = S/ 24 000. ▪ Leuprorelina más bicalutamida = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 1 * 30 tab * 60 meses) = S/ 15 000. ▪ Triptorelina más flutamida = (S/133 </td> <td data-bbox="852 1608 1090 2040"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/ 7980. </td> </tr> </table>		<p>Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo</p>	<p>Comparador: TDA con monoterapia</p>	<p>Presentación</p>	<p>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. <p>Antiandrógenos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Flutamida: tableta de 250 mg. ▪ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg. 	<p>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	<p>Costo unitario</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. ▪ Flutamida: S/ 2 aprox. ▪ Bicalutamida: S/ 1 aprox. 		<p>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Flutamida: 250 mg tres veces al día (90 tab/mes) ▪ Bicalutamida: 50 mg cada día (30 tab/mes) 		<p>Duración del esquema</p>	<p>Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</p>		<p>Costo total tratamiento por persona:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina más flutamida = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/2 * 90 tab * 60 meses) = S/ 24 000. ▪ Leuprorelina más bicalutamida = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 1 * 30 tab * 60 meses) = S/ 15 000. ▪ Triptorelina más flutamida = (S/133 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/ 7980. 	<p>El GEG consideró que los costos serían mayores (aproximadamente el doble) con el uso de TDA con bloqueo hormonal completo en comparación con el uso de TDA con monoterapia. Debido a que los costos serían aproximadamente el doble a 5 años de tratamiento, se consideraron moderados.</p>
	<p>Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo</p>	<p>Comparador: TDA con monoterapia</p>																		
<p>Presentación</p>	<p>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. <p>Antiandrógenos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Flutamida: tableta de 250 mg. ▪ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg. 	<p>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 																		
<p>Costo unitario</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. ▪ Flutamida: S/ 2 aprox. ▪ Bicalutamida: S/ 1 aprox. 																			
<p>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Flutamida: 250 mg tres veces al día (90 tab/mes) ▪ Bicalutamida: 50 mg cada día (30 tab/mes) 																			
<p>Duración del esquema</p>	<p>Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</p>																			
<p>Costo total tratamiento por persona:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina más flutamida = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/2 * 90 tab * 60 meses) = S/ 24 000. ▪ Leuprorelina más bicalutamida = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 1 * 30 tab * 60 meses) = S/ 15 000. ▪ Triptorelina más flutamida = (S/133 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/ 7980. 																		

	<p>* 1 amp * 60 meses) + (S/2 * 90 tab * 60 meses) = S/ 18 780.</p> <p>▪ Triptorelina más bicalutamida = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 1 * 30 tab * 60 meses) = S/ 9780.</p>	
Diferencia	Por persona tratada, la intervención podría costar hasta S/ 10 800 más que el comparador a 5 años de tratamiento.	
	Por 1000 personas tratadas, la intervención podría costar S/ 10 800 000 más que el comparador a 5 años de tratamiento.	
Equidad:		
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?		
<u>Definiciones</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> • <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> 		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Al preferir brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia, probablemente no tenga impacto en la equidad ya que los fármacos están disponibles en los centros de salud a nivel nacional en donde se realiza la atención especializada para este grupo de pacientes.
Aceptabilidad:		
Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿la intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que probablemente una parte importante del personal de salud no esté de acuerdo con brindar TDA con bloqueo hormonal completo, principalmente por el riesgo de abandono de la terapia y las implicancias en nuestro contexto así como por el beneficio poco importante e incierto.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la aceptabilidad de los pacientes puede ser variable y dependerá del balance individual entre la adherencia al uso de múltiples fármacos, la tolerabilidad a los potenciales eventos adversos de la terapia, y los beneficios inciertos.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía	<p>Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg y 7.5 mg 	Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a pacientes con esta condición. Sin embargo, será necesario regular la

o Se desconoce	<ul style="list-style-type: none">o Triptorelina: ampolla de 3.75 mg• Antiandrógenos:<ul style="list-style-type: none">o Flutamida: tableta de 250 mgo Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg	<p>disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud así como la disponibilidad de citas médicas cuando se deba detener la TDA ante eventos adversos serios. Además, será necesario evaluar la modificación de las restricciones de uso de los medicamentos.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en el esquema de uso de TDA.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA intermitente o continua probablemente sí sea factible.</p>
----------------	--	---

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los beneficios de brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia se consideraron pequeños e inciertos (puesto que los efectos en la supervivencia global y libre de progresión no se consideraron importantes. Además, debido a que los estudios no utilizan el esquema de tratamiento actual, el cual se compone del uso de TDA combinada con otros fármacos como por ejemplo quimioterápicos, los beneficios podrían ser menores) y los daños se consideraron moderados (puesto que la disminución en el componente emocional de la calidad y el mayor riesgo de discontinuidad de la terapia podrían ser clínicamente importantes en nuestro contexto, sobre todo en pacientes que acuden a centros de referencia lejanos a su lugar de residencia. Además, la mayor frecuencia de diarrea podría ser importante para un grupo de pacientes). En adición, el uso de la TDA con bloqueo hormonal completo tendría costos moderados. Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de la TDA con monoterapia.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue baja y la aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable y dependerá del balance individual entre la adherencia al uso de múltiples fármacos, la tolerabilidad a los potenciales eventos adversos de la terapia, y los beneficios inciertos. Por ello se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA con monoterapia utilizando un agonista LHRH u orquiectomía bilateral en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral más un antiandrógeno no esteroideo).</p> <p>Recomendación condicional a favor del comparador.</p> <p>Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró plausible que se produzca el fenómeno o efecto llamada (flare) debido al aumento transitorio de los niveles de testosterona como consecuencia del uso de agonistas LHRH. Se hipotetiza que este efecto pueda estimular el crecimiento tumoral y causar complicaciones como dolor óseo, obstrucción urinaria o compresión medular. Por ello, se ha propuesto el administrar un</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decida brindar TDA con un agonista LHRH y presenten riesgo de compresión medular o uropatía obstructiva secundario al fenómeno llamada (<i>flare</i>), considere brindar un antiandrógeno no esteroideo periférico 14 días antes del inicio de TDA para disminuir el riesgo de dichos eventos y luego de ello,</p>

antiandrógeno no esteroideo periférico antes y durante las primeras semanas del tratamiento con análogos de GnRH, ya que estos fármacos evitarían los efectos de la testosterona sobre la neoplasia.

En este sentido, se ha reportado que el uso neoadyuvante de nilutamida y flutamida más agonistas LHRH se asociaron a la reducción del dolor óseo en comparación a brindar solo agonistas LHRH (29).

Si bien la evidencia no es concluyente, el GEG decidió que se debe considerar brindar un antiandrógeno no esteroideo periférico antes del inicio de la TDA en pacientes en quienes el riesgo del desarrollo de *flare* pueda generar morbilidad importante. Esto también ha sido propuesto por la GPC de la Asociación Europea de Urología (9).

continuarlo por al menos 7 días. Administre al antiandrógeno no esteroideo por corto tiempo (por ejemplo, 4 semanas en total).

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

Introducción

Al momento existe controversia sobre el momento en el cual se debería iniciar la TDA. Brindar TDA de forma temprana o inmediatamente luego del diagnóstico podría mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes. Sin embargo, los eventos adversos de la TDA podrían tener un impacto negativo en desenlaces importantes para los pacientes que también pueden llevarlos a discontinuar el tratamiento.

Por otro lado, evitar someter a los pacientes a tratamientos con eventos adversos importantes para ellos es una alternativa a considerar. En este sentido, es posible considerar retrasar la terapia hasta el momento de aparición de los síntomas como también lo ha propuesto la GPC de la Asociación Europea de Urología (9). Por ello, debido a la incertidumbre sobre el balance de beneficios y daños respecto al momento en el cuál iniciar la TDA, se planteó esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible	Terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica o quirúrgica temprana / TDA hormonal o quirúrgica diferida	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) o mortalidad • Calidad de vida • Eventos adversos grado III a V <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión (tiempo hasta la progresión del cáncer) • Supervivencia libre de eventos óseos (tiempo hasta el desarrollo de un evento óseo) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos

Búsqueda de RS:

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

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Kunath 2019 (30). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2*	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Kunath 2019**	11/12	Enero 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (1 ECA) • Eventos adversos severos (1 ECA)

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

** La RS no realiza un MA para la población de interés (adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible).

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global o mortalidad:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Kunath 2019 (30).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Kunath 2019** (30), debido a que su calidad fue aceptable y por proporcionar evidencia para la población de interés (adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible).
 - Para este desenlace, la RS de Kunath 2019 incluyó 1 ECA (n=426) [*Veterans Administration Cooperative Urological Research Group, VACURG*], el cual tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata en estadio IV (pacientes con metástasis a distancia y o elevación de la fosfatasa ácida) de reciente diagnóstico y sin tratamiento previo.
 - La **intervención** fue TDA quirúrgica (orquiectomía) más placebo brindado de forma temprana.
 - El **comparador** fue placebo y se brindó TDA (quirúrgica u hormonal, a criterio del médico tratante) si los pacientes presentaban progresión de la enfermedad. La progresión fue definida como la aparición de metástasis a distancia, incremento de la fosfatasa ácida, o la muerte.
 - El **desenlace** de mortalidad fue definido como la muerte por cualquier causa desde la aleatorización. El tiempo al cuál fue evaluado el desenlace no fue especificado.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kunath 2019 debido a que su búsqueda fue reciente (enero de 2019).
- Calidad de vida:
 - La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.
- Supervivencia libre de progresión:
 - La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.
- Supervivencia libre de eventos óseos:
 - La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.
- Eventos adversos grado III a V:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Kunath 2019 (30).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Kunath 2019** (30) por las razones mencionadas previamente.

- Para este desenlace, la RS de Kunath 2019 incluyó 1 ECA (n=953) [*Veterans Administration Cooperative Urological Research Group, VACURG*], el cual tuvo las siguientes características:
 - La **población, intervención, y comparador** fueron mencionados previamente.
 - El **desenlace** de eventos adversos severos fue definido por la RS como la ocurrencia de eventos adversos que requieran hospitalización, que amenacen la vida, sean potencialmente fatales, o que sean reportados como tal en los estudios. El tiempo de seguimiento al cual fue evaluado el desenlace no fue especificado.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kunath 2019 debido a que su búsqueda fue reciente (enero de 2019).
- Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:
 - La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.

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

<p>Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible Intervención: Terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica o quirúrgica temprana Comparador: Terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica o quirúrgica diferida Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global o mortalidad: RS de Kunath 2019 (ECA Veterans Administration Cooperative Urological Research Group, VACURG) • Calidad de vida: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. • Supervivencia libre de progresión: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. • Supervivencia libre de eventos óseos: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. • Eventos adversos de grado III a V: RS de Kunath 2019 (ECA Veterans Administration Cooperative Urological Research Group, VACURG) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: TDA temprana	Comparación: TDA diferida	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] o mortalidad† (no especificado)	CRÍTICO	1 ECA (n=426)	183/203 (90.1%)	189/223 (84.8%)	RR: 1.06 (0.99 a 1.14)	51 más por 1000 (de 8 menos a 119 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar TDA temprana en lugar de TDA diferida a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos la mortalidad.
Calidad de vida	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace						
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer]	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace						
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace						
Eventos adversos de grado III a V (no especificado)	CRÍTICO	1 ECA (n=953)	172/469 (36.7%)	170/484 (35.1%)	RR: 1.04 (0.88 a 1.24)	14 más por 1000 (de 42 menos a 84 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar TDA temprana en lugar de TDA diferida a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos los eventos adversos de grado III a V.
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace						
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgos *Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta. †Se calcularon los efectos para el desenlace "Mortalidad" en lugar de los efectos para el desenlace tiempo a evento "Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa]" a partir de los datos proporcionados por el estudio VACURG.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio: riesgo de sesgo poco claro en la generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: la intervención y comparador no son la terapia ofrecida actualmente (terapia combinada de TDA con otros fármacos). 								

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

Presentación:

Pregunta 2: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) temprana en lugar de TDA diferida?	
Población:	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible
Intervención:	Terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica o quirúrgica temprana
Comparador:	Terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica o quirúrgica diferida
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global o mortalidad • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Eventos adversos de grado III a V • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?							
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los beneficios de brindar TDA farmacológica o quirúrgica temprana en lugar de brindarla diferida se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos para mortalidad fue similar entre los grupos).	
	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] o mortalidad (<i>no especificado</i>)	1 ECA	RR: 1.06 (0.99 a 1.14)	51 más por 1000 (de 8 menos a 119 más)	BAJA ⊕⊕○○		
	Calidad de vida	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace					
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer]	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace					
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace					
En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA farmacológica o quirúrgica temprana en lugar de brindarla de forma diferida: <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que no modifiquemos la mortalidad. 							
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?							
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales	

<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los daños de brindar TDA farmacológica o quirúrgica temprana en lugar de brindarla diferida se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos para eventos adversos de grado III a V fue similar entre los grupos).
	Eventos adversos de grado III a V (no especificado)	1 ECA	RR: 1.04 (0.88 a 1.24)	14 más por 1000 (de 42 menos a 84 más)	BAJA ⊕⊕○○	
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace				

En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada **1000** personas a las que brindemos TDA farmacológica o quirúrgica temprana en lugar de brindarla de forma diferida:

- Podría ser que no modificaremos los eventos adversos de grado III a V.

Certeza de la evidencia:

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] o mortalidad (no especificado)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	
	Calidad de vida	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer]	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	
	Eventos adversos de grado III a V (no especificado)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	
	Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio: riesgo de sesgo poco claro en la generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización. b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta seria: la intervención y comparador no son la terapia ofrecida actualmente (terapia combinada de TDA con otros fármacos).			

	Entre los desenlaces críticos (mortalidad y efectos adversos de grado III a V), se consideró la menor certeza de evidencia (baja).		
Desenlaces importantes para los pacientes:			
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para todos los desenlaces críticos e importantes considerados (calidad de vida, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de eventos óseos, ni discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos). Sin embargo, se contó con evidencia para desenlaces críticos (mortalidad y eventos adversos grado III a V) para los pacientes que podrían guiar la decisión.		
Balance de los efectos:			
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TDA farmacológica o quirúrgica temprana ni al uso de la TDA farmacológica o quirúrgica diferida. Por ello, ambas podrían ser alternativas terapéuticas.
Uso de recursos:			
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Intervención: TDA temprana	Comparador: TDA diferida
	Presentación	Procedimiento quirúrgico orquiectomía Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Mismos costos, pero brindada en un tiempo diferente.
	Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox. ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. 	
	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 	
	Duración del esquema	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)	
	Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orquiectomía bilateral = (S/300 * 1 procedimiento) = S/ 300 aprox. ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/ 7980. 	
	Diferencia	Por persona tratada, la intervención tendría costos similares al comparador. Por 1000 personas tratadas, la intervención tendría costos similares al comparador.	

Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?		
Definiciones • <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> • <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Al preferir brindar TDA farmacológica o quirúrgica temprana en lugar de diferida, probablemente no tenga un impacto en la equidad puesto que las terapias son las mismas y lo que varía es el momento en el cual se inicia el tratamiento.
Aceptabilidad: Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿la intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Personal de salud: El GEG consideró que el personal de salud aceptaría brindar TDA temprana o diferida después de tomar una decisión individualizada. Pacientes: La aceptabilidad de los pacientes puede ser variable. Los pacientes que presenten síntomas podrían tener mayor predisposición a aceptar la TDA temprana, mientras que algunos pacientes asintomáticos puedan preferir recibir el tratamiento ante el inicio de los síntomas.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud: <ul style="list-style-type: none"> • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg • Antiandrógenos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Flutamida: tableta de 250 mg ○ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica (orquiectomía).	Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a estos tipos de pacientes. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud. Además, será necesario evaluar la modificación de las restricciones de uso de los medicamentos. Personal e infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en el esquema de administración de la TDA y/o la realización de orquiectomía. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento. Para cualquiera de las dos alternativas, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para el procedimiento quirúrgico. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA

		temprana o diferida probablemente sí sea factible.
--	--	---

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los beneficios de brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana en lugar de diferida se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos para mortalidad fue similar entre los grupos) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos para eventos adversos de grado III a V fue similar entre los grupos). Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de TDA temprana o TDA diferida.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue baja, y la aceptabilidad de las terapias por parte de los profesionales de salud y pacientes puede ser variable ya que dependería de factores como la presencia de síntomas, la expectativa de vida, preferencias del paciente, entre otros. Por ello se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana (aquella iniciada inmediatamente después del diagnóstico) o diferida (aquella iniciada ante la aparición de síntomas de complicaciones del cáncer o cuando hay indicios laboratoriales y/o imagenológicos de progresión del cáncer). La decisión de la alternativa a brindar será individualizada y tomando en cuenta la presencia de síntomas a consecuencia del cáncer, expectativa de vida y preferencias de los pacientes.</p> <p>Recomendación condicional a favor de alguna de las intervenciones.</p> <p>Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>Evidencia: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, el GEG consideró importante mencionar los escenarios en los que se podría optar brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana o diferida. Los escenarios fueron propuestos en base a lo reportado por los ECA incluidos en la RS de Kunath 2019 (30).</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC de la Asociación Europea de Urología (9).</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana ante alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos con síntomas como dolor óseo, hematuria franca, fracturas patológicas, obstrucción urinaria por el tumor primario o la metástasis. • Adultos asintomáticos bien informados sobre los beneficios y potenciales eventos adversos que manifiesten su preferencia por recibir la terapia de forma

	<p>temprana.</p> <p>Además, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma diferida ante alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Adultos asintomáticos que manifiestan su preferencia por el inicio diferido de la terapia.• Adultos cuya expectativa de vida es corta (≤ 5 años aproximadamente).
--	--

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

Introducción

Otro aspecto importante para considerar al momento de brindar la TDA además del tiempo de inicio (temprana o diferida), es el tipo de TDA a brindar: farmacológica con agonistas de LHRH o quirúrgica mediante la orquiectomía bilateral (9). Dada la incertidumbre sobre los beneficios y daños de estas intervenciones, se planteó esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
3	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible	Terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) / TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) • Calidad de vida • Mortalidad por causa cardiovascular <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión (tiempo hasta la progresión del cáncer) • Supervivencia libre de eventos óseos (tiempo hasta el desarrollo de un evento óseo) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos

Búsqueda de RS:

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

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Seidenfeld 2000 (31). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Seidenfeld 2000	10/14	Desde enero 1966 hasta agosto 1998	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (12 ECA) • Supervivencia libre de progresión (5 ECA) ** • Discontinuidad de la terapia debida a eventos

			adversos (desde 1 ECA hasta 13 ECA) **
--	--	--	--

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

** No se realizó un MA para este desenlace.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Seidenfeld 2000 (31).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Seidenfeld 2000** (31), por ser de calidad aceptable.
 - Para este desenlace, la RS de Seidenfeld 2000 realizó un MA de 12 ECA (n=1539), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata avanzado, incluyendo metástasis regional o distal (estadio D1 o D2 [cualquier T, N1 a 3, M0 ó cualquier T, cualquier N, M1]) y enfermedad mínimamente avanzada (estadio C [T3 o T4, N0 o NX, M0]). Para este desenlace, la mayoría de los estudios incluyó pacientes con enfermedad metastásica.
 - La **intervención** fue brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH o ciproterona. Los agonistas LHRH utilizados fueron goserelina (3.6 mg cada 28 días), buserelina (1.5 mg subcutáneo por 7 días, luego 1.2 mg intranasal; 0.05 mg subcutáneo, 1.5 mg subcutáneo y 1.0 mg intranasal; o 1.5 mg por 7 días, seguido de 0.2 mg y 1.2 mg intranasal. En un estudio, acompañado de ciproterona), o leuprorelina (1 mg subcutáneo).
 - El **comparador** fue brindar TDA quirúrgica con orquiectomía o dietilestilbestrol.
 - El **desenlace** de supervivencia global fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Este desenlace se evaluó a 24 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Calidad de vida:
 - La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.
- Supervivencia libre de progresión:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Seidenfeld 2000 (31).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Seidenfeld 2000** (31), por ser de calidad aceptable.
 - Para este desenlace, la RS de Seidenfeld 2000 no realizó un MA. La RS incluyó 5 ECA (n=no reportado por la RS), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata avanzado, incluyendo metástasis regional o distal (estadio D1 o D2 [cualquier T, N1 a 3, M0 ó cualquier T, cualquier N, M1]) y enfermedad mínimamente avanzada (estadio C [T3 o T4, N0 o NX, M0]).
 - La **intervención** fue brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH.

- El **comparador** fue brindar TDA quirúrgica con orquiectomía o dietilestilbestrol.
- El **desenlace** de supervivencia libre de progresión fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la ocurrencia del incremento del volumen tumoral en 25% o más, incremento del volumen tumoral en 50% o más, o incremento de los niveles de PSA que indique progresión (valor de PSA no especificado). Para el desenlace, el tiempo de seguimiento varió de 12 a 24 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Supervivencia libre de eventos óseos:
 - La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.
- Mortalidad por causa cardiovascular:
 - La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.
- Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Seidenfeld 2000 (31).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Seidenfeld 2000** (31), por ser de calidad aceptable.
 - Para este desenlace, la RS de Seidenfeld 2000 no realizó un MA. La RS reportó la frecuencia de discontinuidad de la terapia para cada tipo de agonista LHRH (). Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata avanzado, incluyendo metástasis regional o distal (estadio D1 o D2 [cualquier T, N1 a 3, M0 ó cualquier T, cualquier N, M1]) y enfermedad mínimamente avanzada (estadio C [T3 o T4, N0 o NX, M0]).
 - La **intervención** fue brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH o ciproterona. Los agonistas LHRH utilizados fueron goserelina o leuprorelina.
 - No se reportó la frecuencia del desenlace para el **comparador**.
 - El **desenlace** de discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos no tuvo una definición precisada en la RS. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tampoco fue especificado.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.

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

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible Intervención: Terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) Comparador: Terapia de privación androgénica (TDA) quirúrgica con orquiectomía bilateral Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global: RS de Seidenfeld 2000. • Calidad de vida: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. • Supervivencia libre de progresión: RS de Seidenfeld 2000. • Supervivencia libre de eventos óseos: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. • Mortalidad por causa cardiovascular: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos: RS de Seidenfeld 2000. 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH	Comparación: TDA quirúrgica con orquiectomía	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (24 meses)	CRÍTICO	12 ECA (1539)	No reportado	No reportado	HR: 1.13 (0.92 a 1.39)	43 más por 1000 (de 29 menos a 119 más) †	⊕○○○ MUY BAJA a,b	Al brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 24 meses, aunque la evidencia es incierta
Calidad de vida	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace						
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 12 a 24 meses)	IMPORTANTE	La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, no reportó la frecuencia de los eventos. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuatro ECA (n=no reportado) no encontraron diferencias estadísticas en la frecuencia de los desenlaces relacionados a progresión de la enfermedad entre aquellos que recibieron TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con aquellos que recibieron TDA quirúrgica con orquiectomía o dietilestilbestrol. ▪ Un ECA (n=165) reportó que aquellos que recibieron TDA con orquiectomía o dietilestilbestrol tuvieron menor riesgo de progresión en comparación con aquellos que recibieron TDA farmacológica con agonistas LHRH (p<0.05). 					⊕○○○ MUY BAJA b,d,e	Al brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de progresión a un tiempo de seguimiento de 12 a 24 meses, aunque la evidencia es incierta.
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo]	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace						
Mortalidad por causa cardiovascular	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace						

<p>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (no especificado)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos para el grupo de adultos que recibió TDA farmacológica con agonistas LHRH.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA (n=268) reportó que la frecuencia de discontinuidad con el uso de leuprorelina fue 0%. ▪ Trece ECA (n=1756) reportaron que la frecuencia de discontinuidad con el uso de goserelina fue de 1.3 a 2%. ▪ En conclusión, la frecuencia de discontinuidad varió en un rango de 0 a 2% con el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH. 	<p>⊕⊕○○ BAJA[†]</p>	<p>Al brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible, podría ser que la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos varíe en un rango de 0 a 2%.</p>
---	-------------------	--	----------------------------------	---

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de hazards; RR: Razón de riesgos

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

† Para el cálculo de los efectos absolutos del desenlace de supervivencia global se utilizó el riesgo basal reportado por el estudio de mayor número de participantes del metaanálisis (Kaisary 1991): el riesgo basal fue 51%.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: más de la mitad de los estudios incluidos no tuvieron bajo riesgo de sesgo.
- b. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: algunos estudios utilizaron terapias que no se corresponde con la terapia actual (actualmente, ni la ciproterona ni el dietilestilbestrol forman parte de la terapia usual). Además, no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut.
- c. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluyó el valor 0.9 o 1.1.
- d. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 300.
- e. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia seria: el resultado no fue consistente en todos los estudios.
- f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 50.

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

Presentación:

Pregunta 3: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía?	
Población:	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible
Intervención:	Terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas LHRH
Comparador:	Terapia de privación androgénica (TDA) quirúrgica con orquiectomía bilateral
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Mortalidad por causa cardiovascular • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande 	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Varía ○ Se desconoce 	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (24 meses)	12 ECA (1539)	HR: 1.13 (0.92 a 1.39)	43 más por 1000 (de 29 menos a 119 más) †	⊕○○○ MUY BAJA	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los beneficios de brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía se consideraron triviales (puesto que no modificaría la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión).
	Calidad de vida	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace				

	<p>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 12 a 24 meses)</p>	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, no reportó la frecuencia de los eventos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuatro ECA (n=no reportado) no encontraron diferencias estadísticas en la frecuencia de los desenlaces relacionados a progresión de la enfermedad entre aquellos que recibieron TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con aquellos que recibieron TDA quirúrgica con orquiectomía o dietilestilbestrol. ▪ Un ECA (n=165) reportó que aquellos que recibieron TDA con orquiectomía o dietilestilbestrol tuvieron menor riesgo de progresión en comparación con aquellos que recibieron TDA farmacológica con agonistas LHRH ($p < 0.05$). 	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p>			
	<p>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo]</p>	<p>La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace</p>				
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global, aunque la evidencia es incierta. • Podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de progresión, aunque la evidencia es incierta. 						
<p>Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?</p>						
<p>Juicio</p> <p>○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial</p> <p>○ Varía ○ Se desconoce</p>	<p>Evidencia</p>			<p>Consideraciones adicionales</p>		
	<p>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</p> <p>Mortalidad por causa cardiovascular</p>	<p>Número y Tipo de estudios</p>	<p>Efecto relativo (IC 95%)</p>	<p>Diferencia (IC 95%)</p>	<p>Certeza</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los daños de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (puesto que la discontinuidad fue infrecuente).</p>
	<p>La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace</p>					

	<p>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (no especificado)</p>	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos para el grupo de adultos que recibió TDA farmacológica con agonistas LHRH.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA (n=268) reportó que la frecuencia de discontinuidad con el uso de leuprorelina fue 0%. ▪ Trece ECA (n=1756) reportaron que la frecuencia de discontinuidad con el uso de goserelina fue de 1.3 a 2%. ▪ En conclusión, la frecuencia de discontinuidad varió en un rango de 0 a 2% con el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH. 	<p>⊕⊕○○ BAJA</p>	
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonossensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos varíe en un rango de 0 a 4.2%. 				

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza	
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta <p>○ Ningún estudio incluido</p>	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (24 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	
	Calidad de vida	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 12 a 24 meses)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d,e}	
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo]	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	
	Mortalidad por causa cardiovascular	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (no especificado)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ^f	

	<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: más de la mitad de los estudios incluidos no tuvieron bajo riesgo de sesgo. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: algunos estudios utilizaron terapias que no se corresponde con la terapia actual (actualmente, ni la ciproterona ni el dietilestilbestrol forman parte de la terapia usual). Además, no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluyó el valor 0.9 o 1.1. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 300. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia seria: el resultado no fue consistente en todos los estudios. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 50. <p>Entre los desenlaces críticos (supervivencia global) se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).</p>													
<p>Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</p>														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	<p>El GEG consideró que, si bien se contó con evidencia para un desenlace crítico de potencial beneficio, no se contó con evidencia para al menos un desenlace crítico de potencial daño (mortalidad por causa cardiovascular). Además, no se contó con evidencia para todos los desenlaces críticos e importantes considerados (calidad de vida, ni supervivencia libre de eventos óseos).</p>													
<p>Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</p>														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces críticos e importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TDA farmacológica con agonistas LHRH ni al uso de la TDA quirúrgica con orquiectomía. Por ello, ambas podrían ser alternativas terapéuticas.</p>												
<p>Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</p>														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 40%; text-align: center;">Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH</th> <th style="width: 40%; text-align: center;">Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Presentación</td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td> <td style="text-align: center;">Procedimiento quirúrgico orquiectomía</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Costo unitario</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox. </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Dosis (cantidad de unidades del</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg </td> <td style="text-align: center;">Único procedimiento</td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH	Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Procedimiento quirúrgico orquiectomía	Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox. 	Dosis (cantidad de unidades del	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg 	Único procedimiento	<p>El GEG consideró que los costos serían mayores con el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con el uso de TDA quirúrgica con orquiectomía. Debido a que los costos serían aproximadamente hasta 16 veces más con el uso de la intervención a 24 meses de tratamiento, se consideraron moderados.</p>
	Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH	Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía												
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Procedimiento quirúrgico orquiectomía												
Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox. 												
Dosis (cantidad de unidades del	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg 	Único procedimiento												

	producto a usar)	cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)		
	Duración del esquema	Aproximadamente 2 años según los ECA (24 meses)	Irreversible	
	Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = $(S/220 * 1 \text{ amp} * 24 \text{ meses}) = S/ 5280.$ ▪ Triptorelina = $(S/133 * 1 \text{ amp} * 24 \text{ meses}) = S/ 3192.$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orquiectomía bilateral = $(S/300 * 1 \text{ procedimiento}) = S/ 300 \text{ aprox.}$ 	
	Diferencia	<p>Por persona tratada, la intervención podría costar de S/ 2892 a S/ 4980 más que el comparador a 24 meses de tratamiento.</p> <p>Por 1000 personas tratadas, la intervención podría costar S/ 2 892 000 a S/ 4 980 000 más que el comparador a 24 meses de tratamiento.</p>		

Equidad:

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

Definiciones

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Al preferir brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con el uso de TDA quirúrgica con orquiectomía, probablemente no tenga impacto en la equidad ya que ambos procedimientos pueden ser brindados en centros de salud a nivel nacional en donde se realiza la atención especializada para este grupo de pacientes.

Aceptabilidad:

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que el personal de salud considera aceptable el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH o TDA quirúrgica con orquiectomía. La decisión de elegir una u otra alternativa dependería de las contraindicaciones para alguna de estas terapias, la valoración individual de cada paciente, la evaluación de la adherencia al uso de fármacos, y/o la necesidad de reducir a corto plazo los niveles de testosterona.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la aceptabilidad de los pacientes sería variable. La decisión de elegir una u otra alternativa dependería de la adherencia la uso de fármacos, la tolerabilidad a los potenciales eventos adversos de la terapia, y las preferencias estéticas.</p>

Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p>Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p>	<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a pacientes con esta condición. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones de uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con orquiectomía.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que para brindar cualquiera de las alternativas, los especialistas deben estar capacitados en el esquema de uso de la TDA, así como en la realización de orquiectomía.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA farmacológica con agonistas LHRH o quirúrgica con orquiectomía probablemente sí sea factible.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los beneficios de brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía se consideraron triviales (puesto que no modificaría la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión) y los daños se consideraron triviales (puesto que la discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos fue infrecuente). Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH o de TDA quirúrgica con orquiectomía.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja y si bien el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH incurriría en costos moderados, el GEG consideró que la aceptabilidad por parte de los pacientes tendría mayor relevancia para decidir por alguna de las alternativas terapéuticas. En ese sentido, la aceptabilidad puede ser variable y dependería de contraindicaciones para el uso de alguna de las terapias, la adherencia a los fármacos, la tolerabilidad a los potenciales eventos adversos de la terapia, y/o las preferencias estéticas. Por ello, se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH o TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral.</p> <p>Recomendación condicional a favor de alguna de las intervenciones.</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>Evidencia: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, el GEG consideró importante mencionar escenarios en los cuales el médico tratante puede considerar ofrecer TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral como primera elección. Por ejemplo, ante la existencia de contraindicaciones para el uso de agonistas LHRH.</p> <p>Además, el GEG consideró evidencia indirecta que sugiere considerar la orquiectomía como primera alternativa cuando el riesgo de fracturas o eventos cardiovasculares se considere importante.</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere ofrecer TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral como primera elección el alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando el uso de agonistas LHRH esté contraindicado (por ejemplo, por alguna comorbilidad que contraindique el uso de dichos fármacos) • Cuando el riesgo de eventos cardiovasculares pueda conllevar a morbimortalidad

<p>La evidencia indirecta proviene de un estudio observacional comparó que incluyó 3295 adultos con diagnóstico reciente de cáncer de próstata metastásico, los cuales fueron tratados con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) u orquiectomía bilateral durante los primeros doce meses desde el diagnóstico (32).</p> <p>En el análisis ajustado se reportó que aquellos que recibieron orquiectomía bilateral tuvieron menor hazard de padecer fracturas (HR: 0.77, IC 95%: 0.62 a 0.94), enfermedad arterial periférica (HR: 0.65, IC 95%: 0.49 a 0.87), y complicaciones cardíacas (HRa: 0.74, IC 95%: 0.74, IC 95%: 0.58 a 0.94) en comparación con aquellos que recibieron agonistas GnRH. En suma, aquellos que recibieron agonistas GnRH por 35 a más meses tuvieron un mayor hazard de padecer fracturas, enfermedad arterial periférica, complicaciones cardíacas, tromboembolismo venoso, y diabetes mellitus (32).</p>	importante.
---	-------------

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

Introducción

En caso se decida brindar TDA farmacológica se debe decidir si esta se brindará de forma intermitente o de forma continua (9). Se consideró que la TDA Si bien con el uso de la terapia intermitente la probabilidad de eventos adversos podría ser menor, es incierto el beneficio en comparación a brindar la TDA de forma continua. En base a ello, se decidió plantear esta pregunta clínica.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible	Terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica intermitente / TDA farmacológica continua	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) • Calidad de vida • Mortalidad por causa cardiovascular <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión (tiempo hasta la progresión del cáncer) • Supervivencia libre de eventos óseos (tiempo hasta el desarrollo de un evento óseo) o eventos óseos • Ginecomastia • Disfunción eréctil

Búsqueda de RS:

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

Se encontraron cuatro RS publicada como artículo científico que respondía a la pregunta de interés: Magnan 2015 (33), Brungs 2014 (34), Botrel 2014 (35), y Tsai 2013 (36). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Magnan 2015	11/14	Marzo 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (2 ECA) • Calidad de vida (2 ECA)

			<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión (4 ECA) • Eventos óseos (1 ECA) • Mortalidad por causa cardiovascular (4 ECA) • Ginecomastia (5 ECA) • Disfunción eréctil (4 ECA)
Brungs 2014	7/14	Abril 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Supervivencia libre de progresión (7 ECA)
Botrel 2014	9/14	No especificado	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (2 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Ginecomastia (5 ECA)
Tsai 2013	6/14	Setiembre 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (4 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Supervivencia libre de progresión (5 ECA)

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

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global:
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Magnan 2015 (33), Brungs 2014 (34), Botrel 2014 (35), y Tsai 2013 (36).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Magnan 2015** (33), por ser la de mejor calidad y más reciente.
 - Para este desenlace, la RS de Magnan 2015 incluyó 2 ECA (n=1708), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible.
 - La **intervención** fue brindar TDA, compuesta por flutamida más leuprorelina o agonistas LHRH más antiandrógenos, de forma intermitente. Los criterios para detener la TDA fueron variables entre los estudios. Para la detención, se utilizaron criterios como: ausencia de progresión y/o niveles de antígeno prostático específico (PSA) menores o iguales a 4 ng/mL. Los criterios para reiniciar el uso de TDA también fueron variables entre los estudios. Para reiniciar, se utilizaron criterios como: ocurrencia de progresión, PSA mayor a 10 ng/mL, si la PSA era menor a 20 ng/mL y luego retornaba al valor de PSA basal, PS mayor o igual a 20 ng/mL, o presencia de síntomas.
 - El **comparador** fue brindar TDA, compuesta por flutamida más leuprorelina o agonistas LHRH más antiandrógenos, de forma continua.
 - El **desenlace** de supervivencia global fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tuvo una mediana de mediana de 3.7 a 9.8 años.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Calidad de vida:
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Magnan 2015 (33), Brungs 2014 (34), Botrel 2014 (35), y Tsai 2013 (36).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Magnan 2015** (33), por ser la de mejor calidad y más reciente.
 - Para este desenlace, la RS de Magnan 2015 no realizó un MA. La RS incluyó 2 ECA (n=387), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible.
 - La **intervención** fue brindar TDA, compuesta por un agonista LHRH más un antiandrógeno. Los agonistas LHRH utilizados fueron leuprorelina o buserelina y los antiandrógenos utilizados fueron nilutamida o flutamida. Los criterios para detener y reiniciar la TDA fueron variables entre los estudios. Para la detención, los criterios fueron los siguientes: valor de PSA < 4 ng/mL o ausencia de progresión más valor de PSA < 4 ng/mL. Para reiniciar, los criterios fueron los siguientes: valor de PSA ≥ 20 ng/mL o evidencia de progresión más valor de PSA > 10 ng/mL.
 - El **comparador** fue brindar el mismo esquema de TDA que la intervención, pero de forma continua.
 - El **desenlace** de calidad de vida fue definido como el cambio de puntaje en el valor global de diferentes versiones de la escala de calidad de vida desarrollada por la organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30*). Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 31 meses a 3.7 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Supervivencia libre de progresión:
 - Para este desenlace se contó con tres RS que proporcionaron resultados para este grupo de pacientes: Magnan 2015 (33), Brungs 2014 (34), y Tsai 2013 (36).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Magnan 2015** (33), por ser la de mejor calidad y más reciente.
 - Para este desenlace, la RS de Magnan 2015 incluyó 4 ECA, los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata localmente avanzado, recurrente o metastásico hormonosensible.
 - La **intervención** fue brindar TDA, compuesta por flutamida más leuprorelina o agonistas LHRH más antiandrógenos, de forma intermitente. Los criterios para detener la TDA fueron variables entre los estudios. Para la detención, se utilizaron criterios como: ausencia de progresión y/o niveles de antígeno prostático específico (PSA) menores o iguales a 4 ng/mL. Los criterios para reiniciar el uso de TDA también fueron variables entre los estudios. Para reiniciar, se

- utilizaron criterios como: ocurrencia de progresión, PSA mayor a 10 ng/mL, si la PSA era menor a 20 ng/mL y luego retornaba al valor de PSA basal, PS mayor o igual a 20 ng/mL, o presencia de síntomas.
- El **comparador** fue brindar TDA, compuesta por flutamida más leuprorelina o agonistas LHRH más antiandrógenos, de forma continua.
 - El **desenlace** de supervivencia libre de progresión fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o clínica. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tuvo una mediana de mediana de mediana de 42.8 meses a 5.4 años
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
 - Supervivencia libre de eventos óseos o eventos óseos:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Magnan 2015 (33).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Magnan 2015** (33), por ser la de calidad aceptable.
 - Para este desenlace, la RS de Magnan 2015 no realizó un MA. La RS incluyó 1 ECA (n=554) [Salonen 2012 - FinnProstate Study VII], el cual tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata localmente avanzado, recurrente o metastásico hormonosensible.
 - La **intervención** fue brindar TDA, compuesta por un agonista LHRH (goserelina) más un antiandrógeno esteroideo (acetato de ciproterona), de forma intermitente. Los criterios para detener la TDA fueron: cuando el valor de PSA basal fue < 20 ng/mL y se redujo < 50% del valor basal o un valor de PSA < 10 ng/mL. Los criterios para reiniciar la TDA fueron: valor de PSA > 29 ng/mL o valores mayores al valor de PSA basal.
 - El **comparador** fue brindar el mismo esquema de TDA que la intervención, pero de forma continua.
 - El **desenlace** de eventos óseos fue definido como la ocurrencia de al menos una fractura. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento fue de 5.4 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
 - Mortalidad por causa cardiovascular:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Magnan 2015 (33).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Magnan 2015** (33), por ser la de calidad aceptable.
 - Para este desenlace, la RS de Magnan 2015 incluyó 4 ECA, los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata localmente avanzado, recurrente o metastásico hormonosensible.
 - La **intervención** fue brindar TDA, compuesta por flutamida más leuprorelina o agonistas LHRH más antiandrógenos, de forma intermitente. Los criterios para detener la TDA fueron variables entre los estudios. Para la detención, se utilizaron criterios como: ausencia de progresión y/o niveles de antígeno prostático específico (PSA)

- menores o iguales a 4 ng/mL. Los criterios para reiniciar el uso de TDA también fueron variables entre los estudios. Para reiniciar, se utilizaron criterios como: ocurrencia de progresión, PSA mayor a 10 ng/mL, si la PSA era menor a 20 ng/mL y luego retornaba al valor de PSA basal, PS mayor o igual a 20 ng/mL, o presencia de síntomas.
- El **comparador** fue brindar TDA, compuesta por flutamida más leuprorelina o agonistas LHRH más antiandrógenos, de forma continua.
 - El **desenlace** de mortalidad por causa cardiovascular fue definido como la ocurrencia de la mortalidad por eventos cardiovasculares durante todo el tiempo de seguimiento. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 51 meses a 6.5 años
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Ginecomastia:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Magnan 2015 (33) y Botrel 2014 (35).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Magnan 2015** (33), por ser la de mejor calidad y más reciente.
 - Para este desenlace, la RS de Magnan 2015 incluyó 5 ECA, los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata localmente avanzado, recurrente o metastásico hormonosensible.
 - La **intervención** fue brindar TDA, compuesta por flutamida más leuprorelina o agonistas LHRH más antiandrógenos, de forma intermitente. Los criterios para detener la TDA fueron variables entre los estudios. Para la detención, se utilizaron criterios como: ausencia de progresión y/o niveles de antígeno prostático específico (PSA) menores o iguales a 4 ng/mL. Los criterios para reiniciar el uso de TDA también fueron variables entre los estudios. Para reiniciar, se utilizaron criterios como: ocurrencia de progresión, PSA mayor a 10 ng/mL, si la PSA era menor a 20 ng/mL y luego retornaba al valor de PSA basal, PS mayor o igual a 20 ng/mL, o presencia de síntomas.
 - El **comparador** fue brindar TDA, compuesta por flutamida más leuprorelina o agonistas LHRH más antiandrógenos, de forma continua.
 - El **desenlace** de ginecomastia no tuvo una definición precisada en la revisión sistemática. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 31 meses a 6.9 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
 - Disfunción eréctil:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Magnan 2015 (33).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Magnan 2015** (33), por ser de calidad aceptable.
 - Para este desenlace, la RS de Magnan 2015 incluyó 4 ECA, los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata localmente avanzado, recurrente o metastásico hormonosensible.

- La **intervención** fue brindar TDA, compuesta por flutamida más leuprorelina o agonistas LHRH más antiandrógenos, de forma intermitente. Los criterios para detener la TDA fueron variables entre los estudios. Para la detención, se utilizaron criterios como: ausencia de progresión y/o niveles de antígeno prostático específico (PSA) menores o iguales a 4 ng/mL. Los criterios para reiniciar el uso de TDA también fueron variables entre los estudios. Para reiniciar, se utilizaron criterios como: ocurrencia de progresión, PSA mayor a 10 ng/mL, si la PSA era menor a 20 ng/mL y luego retornaba al valor de PSA basal, PS mayor o igual a 20 ng/mL, o presencia de síntomas.
 - El **comparador** fue brindar TDA, compuesta por flutamida más leuprorelina o agonistas LHRH más antiandrógenos, de forma continua.
 - El **desenlace** de disfunción eréctil no tuvo una definición precisada en la revisión sistemática. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 31 meses a 9.8 años.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.

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

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible Intervención: Terapia de privación androgénica (TDA) intermitente Comparador: Terapia de privación androgénica (TDA) continua Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global: RS de Magnan 2015. • Calidad de vida: RS de Magnan 2015. • Supervivencia libre de progresión: RS de Magnan 2015. • Supervivencia libre de eventos óseos o eventos óseos: RS de Magnan 2015 (ECA Salonen 2012 - FinnProstate Study VII, incluido en la RS). • Mortalidad por causa cardiovascular: RS de Magnan 2015. • Ginecomastia: RS de Magnan 2015. • Disfunción eréctil: RS de Magnan 2015. 									
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: TDA intermitente	Comparación: TDA continua	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*	
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 3.7 a 9.8 años)	CRÍTICO	2 ECA (1708)	No reportado	No reportado	HR: 1.11 (0.99 a 1.25)	38 más por 1000 (de 4 menos a 82 más) †	⊕○○○ MUY BAJA a,b	Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 3.7 a 9.8 años, aunque la evidencia es incierta.	
Calidad de vida (mediana de 31 meses a 3.7 años)	CRÍTICO	2 ECA (387)	La RS proporcionó síntesis narrativa sobre el cambio en el valor global de la calidad de vida. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos ECA (n=387) no encontraron diferencias estadísticas en el cambio de los puntajes globales de calidad de vida entre aquellos que recibieron TDA de forma intermitente en comparación con aquellos que recibieron TDA de forma continua. 					⊕○○○ MUY BAJA a,b	Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua, podría ser que no modifiquemos la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 31 a 3.7 meses, aunque la evidencia es incierta.

<p>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>4 ECA (1774)</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p>HR: 0.94 (0.84 a 1.05)</p>	<p>19 menos por 1000 (de 16 menos a 53 más) ‡</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA a,b</p>	<p>Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua, podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de progresión a un tiempo de seguimiento de 42.8 meses a 5.4 años, aunque la evidencia es incierta.</p>
<p>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo] o eventos óseos (mediana de 5.4 años)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>1 ECA (554)</p>	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la incidencia de fracturas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Un ECA (n=554) no encontró diferencias estadísticas en la incidencia de fracturas entre aquellos que recibieron TDA de forma intermitente en comparación con aquellos que recibieron TDA de forma continua (6.9% [19/274] vs 5.4% [15/280], p=0.439, respectivamente). 			<p>⊕○○○ MUY BAJA a,b,c</p>	<p>Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua, podría ser que no modifiquemos el riesgo de fracturas a un tiempo de seguimiento de 5.4 años, aunque la evidencia es incierta.</p>	
<p>Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)</p>	<p>CRÍTICO</p>	<p>4 ECA (3490)</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p>RR: 0.86 (0.73 a 1.02)</p>	<p>23 menos por 1000 (de 45 menos a 3 más) ‡</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA a,d</p>	<p>Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos la mortalidad por causa cardiovascular a un tiempo de seguimiento de 51 meses a 6.5 años, aunque la evidencia es incierta.</p>

<p>Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>5 ECA (3588)</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p>RR: 0.63 (0.36 a 1.10)</p>	<p>66 menos por 1000 (de 114 más a 18 más) ¶</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA a,d,e</p>	<p>Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos el riesgo de ginecomastia a un tiempo de seguimiento de 31 meses a 6.9 años, aunque la evidencia es incierta.</p>
<p>Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>4 ECA (2182)</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p>RR: 1.03 (0.74 a 1.43)</p>	<p>3 más por 1000 (de 29 menos a 48 más) **</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA a,d,e</p>	<p>Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos el riesgo de disfunción eréctil a un tiempo de seguimiento de 31 meses a 9.8 años, aunque la evidencia es incierta.</p>

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de hazards; RR: Razón de riesgos

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

† Para el cálculo de los efectos absolutos se utilizó el riesgo basal de 58.2% (445/765), reportado por el estudio que incluyó solo adultos con cáncer de próstata metastásico con mayor cantidad de participantes.

‡ Para el cálculo de los efectos absolutos se utilizó el riesgo basal de 16.7% (52/312), reportado por uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.

¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se utilizó el riesgo basal de 19.4% (57/293), reportado por uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.

** Para el cálculo de los efectos absolutos se utilizó el riesgo basal de 11.1% (85/765), reportado por uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: < 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: tiempos de seguimiento diferentes entre los estudios y/o uso de TDA con bloqueo androgénico completo.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: < 50 eventos en total.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: tiempos de seguimiento diferentes y no todos los adultos tuvieron cáncer de próstata metastásico.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 0.9 o 1.1.

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

Presentación:

Pregunta 4: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decida brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica, ¿se debería brindar TDA de forma intermitente en lugar de TDA de forma continua?	
Población:	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible
Intervención:	Terapia de deprivación androgénica (TDA) intermitente
Comparador:	Terapia de deprivación androgénica (TDA) continua
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos o eventos óseos • Mortalidad por causa cardiovascular • Ginecomastia • Disfunción eréctil
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los beneficios de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (puesto que no modificaría la supervivencia global, calidad de vida, supervivencia libre de progresión, ni el riesgo de eventos óseos).
	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 3.7 a 9.8 años)	2 ECA (1708)	HR: 1.11 (0.99 a 1.25)	38 más por 1000 (de 4 menos a 82 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Calidad de vida (mediana de 31 meses a 3.7 años)	2 ECA (387)	La RS proporcionó síntesis narrativa sobre el cambio en el valor global de la calidad de vida. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos ECA (n=387) no encontraron diferencias estadísticas en el cambio de los puntajes globales de calidad de vida entre aquellos que recibieron TDA de forma intermitente en comparación con aquellos que recibieron TDA de forma continua. 		⊕○○○ MUY BAJA	

	<p>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)</p>	<p>4 ECA (1774)</p>	<p>HR: 0.94 (0.84 a 1.05)</p>	<p>19 menos por 1000 (de 16 menos a 53 más)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p>																																	
	<p>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo] o eventos óseos (mediana de 5.4 años)</p>	<p>1 ECA (554)</p>	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la incidencia de fracturas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Un ECA (n=554) no encontró diferencias estadísticas en la incidencia de fracturas entre aquellos que recibieron TDA de forma intermitente en comparación con aquellos que recibieron TDA de forma continua (6.9% [19/274] vs 5.4% [15/280], p=0.439, respectivamente). 	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p>																																		
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA intermitente en lugar de continua:</p> <ul style="list-style-type: none"> Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global, calidad de vida, supervivencia libre de progresión, ni el riesgo de eventos óseos pero la evidencia es incierta. 																																						
<p>Daños:</p>																																						
<p>¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?</p>																																						
<p>Juicio</p> <p>○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial</p> <p>○ Varía ○ Se desconoce</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6" data-bbox="430 1344 1053 1355">Evidencia</th> </tr> <tr> <th data-bbox="430 1355 598 1444">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th data-bbox="598 1355 710 1444">Número y Tipo de estudios</th> <th data-bbox="710 1355 813 1444">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th data-bbox="813 1355 941 1444">Diferencia (IC 95%)</th> <th data-bbox="941 1355 1053 1444">Certeza</th> <th data-bbox="1053 1355 1439 2036" rowspan="4">Consideraciones adicionales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="430 1444 598 1635">Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)</td> <td data-bbox="598 1444 710 1635">4 ECA (3490)</td> <td data-bbox="710 1444 813 1635">RR: 0.86 (0.73 a 1.02)</td> <td data-bbox="813 1444 941 1635">23 menos por 1000 (de 45 menos a 3 más)</td> <td data-bbox="941 1444 1053 1635">⊕○○○ MUY BAJA</td> <td data-bbox="1053 1355 1439 2036" rowspan="4">En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los daños de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (puesto que no se modificaría el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, ginecomastia, ni disfunción eréctil)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="430 1635 598 1803">Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)</td> <td data-bbox="598 1635 710 1803">5 ECA (3588)</td> <td data-bbox="710 1635 813 1803">RR: 0.63 (0.36 a 1.10)</td> <td data-bbox="813 1635 941 1803">66 menos por 1000 (de 114 más a 18 más)</td> <td data-bbox="941 1635 1053 1803">⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="430 1803 598 1960">Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)</td> <td data-bbox="598 1803 710 1960">4 ECA (2182)</td> <td data-bbox="710 1803 813 1960">RR: 1.03 (0.74 a 1.43)</td> <td data-bbox="813 1803 941 1960">3 más por 1000 (de 29 menos a 48 más)</td> <td data-bbox="941 1803 1053 1960">⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="430 1960 1053 2036"> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA</p> </td> </tr> </tbody> </table>					Evidencia						Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Consideraciones adicionales	Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)	4 ECA (3490)	RR: 0.86 (0.73 a 1.02)	23 menos por 1000 (de 45 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los daños de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (puesto que no se modificaría el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, ginecomastia, ni disfunción eréctil)	Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)	5 ECA (3588)	RR: 0.63 (0.36 a 1.10)	66 menos por 1000 (de 114 más a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA	Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)	4 ECA (2182)	RR: 1.03 (0.74 a 1.43)	3 más por 1000 (de 29 menos a 48 más)	⊕○○○ MUY BAJA	<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA</p>				
Evidencia																																						
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Consideraciones adicionales																																	
Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)	4 ECA (3490)	RR: 0.86 (0.73 a 1.02)	23 menos por 1000 (de 45 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA		En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los daños de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (puesto que no se modificaría el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, ginecomastia, ni disfunción eréctil)																																
Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)	5 ECA (3588)	RR: 0.63 (0.36 a 1.10)	66 menos por 1000 (de 114 más a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA																																		
Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)	4 ECA (2182)	RR: 1.03 (0.74 a 1.43)	3 más por 1000 (de 29 menos a 48 más)	⊕○○○ MUY BAJA																																		
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA</p>																																						

	intermitente en lugar de TDA continua: <ul style="list-style-type: none"> Podría ser que no modifiquemos el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, ginecomastia, ni disfunción eréctil pero la evidencia es incierta. 																									
Certeza de la evidencia:																										
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																										
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																								
<ul style="list-style-type: none"> Muy baja Baja Moderada Alta <p>o Ningún estudio incluido</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 3.7 a 9.8 años)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida (mediana de 31 meses a 3.7 años)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo] o eventos óseos (mediana de 5.4 años)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d}</td> </tr> <tr> <td>Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d,e}</td> </tr> <tr> <td>Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d,e}</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 3.7 a 9.8 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Calidad de vida (mediana de 31 meses a 3.7 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo] o eventos óseos (mediana de 5.4 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d}	Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d,e}	Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d,e}	
	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza																							
	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 3.7 a 9.8 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}																							
	Calidad de vida (mediana de 31 meses a 3.7 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}																							
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}																							
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo] o eventos óseos (mediana de 5.4 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}																							
	Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d}																							
	Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d,e}																							
	Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d,e}																							
<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: < 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: tiempos de seguimiento diferentes entre los estudios y/o uso de TDA con bloqueo androgénico completo.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: < 50 eventos en total.</p> <p>d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: tiempos de seguimiento diferentes y no todos los adultos tuvieron cáncer de próstata metastásico.</p> <p>e. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 0.9 o 1.1.</p>																										
Entre los desenlaces críticos (mortalidad, calidad de vida, y mortalidad por causa cardiovascular se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).																										
Desenlaces importantes para los pacientes:																										
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																										
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																								

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí	Se contó con evidencia para los desenlaces críticos e importantes considerados.																				
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																					
Juicio <input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Evidencia		Consideraciones adicionales Tomando en cuenta de que la evidencia proviene de estudios de no inferioridad con resultados inconclusos y que el uso de la terapia intermitente mostró una mayor tendencia del Hazard de mortalidad en comparación a la terapia continua, el GEG consideró que el balance probablemente favorece al uso de la terapia continua.																		
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																					
Juicio <input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Evidencia <table border="1" data-bbox="438 875 1083 2027"> <thead> <tr> <th data-bbox="438 875 592 927"></th> <th data-bbox="596 875 831 927">Intervención: TDA intermitente</th> <th data-bbox="836 875 1083 927">Comparador: TDA continua</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="438 934 592 1196">Presentación</td> <td data-bbox="596 934 831 1196"> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td> <td data-bbox="836 934 1083 1196"> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1202 592 1254">Costo unitario</td> <td colspan="2" data-bbox="596 1202 1083 1254"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla </td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1261 592 1384">Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td colspan="2" data-bbox="596 1261 1083 1384"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1391 592 1928">Duración del esquema</td> <td data-bbox="596 1391 831 1928"> Aproximadamente 7 meses hasta la primera evaluación y luego detención de la terapia según los niveles de PSA. Se consideró que los intervalos pueden ser variables, pero para motivos de esta pregunta se asumieron periodos de reinicio cada 6 meses (en la que la duración de la terapia reiniciada se consideró en 6 meses) durante 5 años (total de 30 meses). Esto en base a lo reportado por ECA incluidos en la RS. </td> <td data-bbox="836 1391 1083 1928"> Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1935 592 2027">Costo total tratamiento por persona:</td> <td data-bbox="596 1935 831 2027"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 37 meses) = S/8140. ▪ Triptorelina = (S/133 * </td> <td data-bbox="836 1935 1083 2027"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. ▪ Triptorelina = (S/133 * </td> </tr> </tbody> </table>			Intervención: TDA intermitente	Comparador: TDA continua	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla 		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 		Duración del esquema	Aproximadamente 7 meses hasta la primera evaluación y luego detención de la terapia según los niveles de PSA. Se consideró que los intervalos pueden ser variables, pero para motivos de esta pregunta se asumieron periodos de reinicio cada 6 meses (en la que la duración de la terapia reiniciada se consideró en 6 meses) durante 5 años (total de 30 meses). Esto en base a lo reportado por ECA incluidos en la RS.	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)	Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 37 meses) = S/8140. ▪ Triptorelina = (S/133 * 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. ▪ Triptorelina = (S/133 * 	Consideraciones adicionales El GEG consideró que los costos serían ligeramente menores o similares con el uso de TDA intermitente en comparación con el uso de TDA continua. Esto debido a que el costo sería aproximadamente hasta 60% menor con la intervención a 5 años de seguimiento.
	Intervención: TDA intermitente	Comparador: TDA continua																			
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 																			
Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla 																				
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 																				
Duración del esquema	Aproximadamente 7 meses hasta la primera evaluación y luego detención de la terapia según los niveles de PSA. Se consideró que los intervalos pueden ser variables, pero para motivos de esta pregunta se asumieron periodos de reinicio cada 6 meses (en la que la duración de la terapia reiniciada se consideró en 6 meses) durante 5 años (total de 30 meses). Esto en base a lo reportado por ECA incluidos en la RS.	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)																			
Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 37 meses) = S/8140. ▪ Triptorelina = (S/133 * 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. ▪ Triptorelina = (S/133 * 																			

	<p>1 amp * 37 meses) = S/4921.</p> <p>1 amp * 60meses) = S/7980.</p>	
	<p>Por persona tratada, la intervención podría costar de S/3059 a S/5060 menos que el comparador a 60 meses de seguimiento.</p> <p>Por 1000 personas tratadas, la intervención podría costar S/3 059 000 a S/5 060 000 menos que el comparador a 60 meses de seguimiento.</p>	
Equidad:		
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?		
Definiciones		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> • <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> 		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Al preferir brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua, probablemente no tenga impacto en la equidad ya que los fármacos necesarios para las terapias están disponibles en los centros de salud a nivel nacional en donde se realiza la atención especializada para este grupo de pacientes.
Aceptabilidad:		
Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿la intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que probablemente la mayor parte del personal de salud no esté de acuerdo con brindar TDA intermitente dados los beneficios inciertos en base a estudios de no inferioridad y en su lugar preferirían brindar la terapia estándar (TDA continua).</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la aceptabilidad de los pacientes puede ser variable y dependerá de la adherencia al régimen terapéutico de cada paciente.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<p>Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg y 7.5 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg • Antiandrógenos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Flutamida: tableta de 250 mg <p>Intermitencia: se necesitaría contar con PSA, problemas con las citas (disponibilidad) o necesidad de ser referido.</p>	<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a pacientes con esta condición. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la necesidad de modificación de las restricciones para el uso de alguno de ellos. Además, será necesario regular la disponibilidad de citas médicas cuando se deba detener y/o reiniciar la TDA ante eventos adversos serios y disponer de los insumos necesarios para la determinación de PSA.</p>

		<p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en el esquema de uso de TDA intermitente o continua.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA intermitente o continua probablemente sí sea factible.</p>
--	--	--

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los beneficios de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (puesto que no modificaría la supervivencia global, calidad de vida, supervivencia libre de progresión, ni el riesgo de eventos óseos) y los daños se consideraron triviales (puesto que no se modificaría el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, ginecomastia, ni disfunción eréctil). Sin embargo, la evidencia proviene de estudios de no inferioridad con resultados inconclusos y la tendencia del hazard de mortalidad fue mayor en aquellos que recibieron TDA intermitente. Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de la TDA continua.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja. Además, la aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable pues dependerá de la adherencia al régimen terapéutico. Por ello se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA de forma continua en lugar de TDA de forma intermitente.</p> <p>Recomendación condicional a favor del comparador.</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró no relevante emitir BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.

b. Terapia de privación androgénica (TDA) combinada con otras terapias disponibles en el seguro social – EsSalud hasta enero de 2023

Pregunta 5. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?

Introducción

Luego de establecer el tipo de TDA a brindar, el tiempo de inicio, y la continuidad en la administración se debe decidir si se debe brindar o no la TDA en combinación a fármacos quimioterápicos (9). Entre los fármacos quimioterápicos disponibles en EsSalud se encuentra docetaxel, el cuál actúa a nivel de los microtúbulos celulares, interfiriendo con la división de células cancerosas.

Para esta pregunta, el panel consideró necesario realizar el balance entre estas alternativas para cada uno de los subgrupos de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible teniendo en cuenta la forma del debut y el volumen metastásico (4, 5) ya que la decisión de brindar o no la terapia combinada puede ser diferente entre alguno de ellos.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

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

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos en los últimos cinco años con

el fin de que el cuerpo de evidencia esté compuesto por los resultados con el tiempo de seguimiento más largo (**Anexo N° 2**), y que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontró 14 RS publicadas como artículos científicos publicados en los últimos cinco años: Weiner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Wang 2021 (41), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathen 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathen 2019 (46), Sun 2018 (47), Tan 2018 (48), y Vale 2018 (49). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
PICO 5.1 a 5.4			
Weiner 2022	11/12	Diciembre 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (2 ECA) • Supervivencia libre de progresión (1 ECA)
Menges 2022	12/14	Marzo 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Calidad de vida (2 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA) • Eventos adversos severos de grado III a V (3 ECA, Análisis de Sensibilidad: 1 ECA)
Mori 2022	10/14	Mayo 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Wenzel 2022	8/14	Octubre 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Wang 2021	11/14	Noviembre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Ferro 2021	10/14	Octubre 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Wang 2020	9/14	Mayo 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA)
Chen 2020	11/14	Septiembre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Sathianathen 2020	12/14	Junio 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Liu 2019	8/14	Enero 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Sathianathen 2019	12/14	Agosto 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Supervivencia libre de progresión (2 ECA) • Eventos adversos severos de grado III a V (1 ECA) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (1 ECA)
Sun 2018	12/14	Diciembre 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (2 ECA)
Tan 2018	9/14	Agosto 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (2 ECA)
Vale 2018	9/14	Septiembre 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)

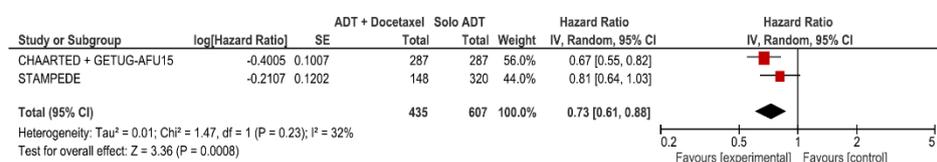
*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**

Evidencia por cada desenlace:

PICO 5.1. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de alto volumen metastásico.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

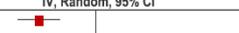
- Supervivencia global:
 - Para este desenlace se contó con 14 RS: Weiner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Wang 2021 (41), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathen 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathen 2019 (46), Sun 2018 (47), Tan 2018 (48), y Vale 2018 (49).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022 (38)**, debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no reportó los resultados para el grupo de adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, pero si incluyó ECA que proporcionan información para esta población. Por ello, se realizó un nuevo MA a partir de dichos estudios. Se incluyeron tres ECA (n=1042) (50, 51), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de debut de novo y alto volumen metastásico en dos ECA (CHAARTED y GETUG-AFU15) y en un ECA fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de debut de novo o recurrente y de alto volumen metastásico (STAMPEDE).
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada fue quirúrgica con orquiectomía u hormonal con un agonista o antagonista LHRH (se pudo agregar un antiandrógeno no esteroideo a discreción del médico tratante). El esquema de docetaxel fue el siguiente: 75 mg/m² cada 21 días, durante seis (CHAARTED y STAMPEDE) o nueve ciclos (GETUG-AFU15). Se administró corticoides previo al inicio de docetaxel. Posterior a ello, la terapia con corticoides no se continuó en dos ECA (CHAARTED y GETUG-AFU15) y se continuó administrando diariamente en un ECA (STAMPEDE: prednisona 5 mg dos veces al día diariamente durante 18 meses).
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de supervivencia global fue definido como la ocurrencia de mortalidad por cualquier causa desde el momento de la aleatorización. El tiempo de seguimiento fue variable entre los estudios.
 - A continuación, presentamos los resultados del nuevo MA:



- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- **Calidad de vida:**
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Menges 2022 (38) y Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no realizó un MA debido a la heterogeneidad de los estudios. La RS incluyó dos ECA (n=929) (19, 52), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de debut de novo o recurrente, y de alto o bajo volumen metastásico (CHAARTED y GETUG-AFU15).
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada fue quirúrgica con orquiectomía u hormonal con un agonista o antagonista LHRH (se pudo agregar un antiandrógeno no esteroideo a discreción del médico tratante). El esquema de docetaxel fue el siguiente: 75 mg/m² cada 21 días, durante seis (CHAARTED) o nueve ciclos (GETUG-AFU15). Se administró corticoides previo al inicio de docetaxel. Posterior a ello, la terapia con corticoides no se continuó.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de calidad de vida fue evaluado en su componente de valoración global. Se utilizaron las escalas EORTC QLQ-C30 y FACT-P, las cuales expresan los resultados en puntajes, de tal manera que mientras mayor sea el puntaje significa que mayor es el estado global de la calidad de vida. El tiempo de seguimiento para el desenlace fue de 12 meses en ambos estudios.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- **Supervivencia libre de progresión:**
 - Para este desenlace se contó con 13 RS: Weiner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathen 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathen 2019 (46), Sun 2018 (47), Tan 2018 (48), y Vale 2018 (49).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no reportó los resultados para el grupo de adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, pero si incluyó ECA que proporcionan información para esta población. Por ello, se realizó un nuevo MA a partir de dichos estudios. Se incluyeron tres ECA (n=1164) (19, 51, 52), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de debut de novo (principalmente) o recurrente y de

alto volumen metastásico en tres ECA (CHAARTED, GETUG-AFU15, y STAMPEDE - brazo C).

- La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada y el esquema de docetaxel fue mencionado previamente.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de supervivencia libre de progresión tuvo definiciones variables entre los estudios. El desenlace fue definido como la ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica (empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante). El tiempo de seguimiento también fue variable. El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 53.7 a 83.9 meses.
- A continuación, presentamos los resultados del nuevo MA:

Study or Subgroup	ADT + Docetaxel		Solo ADT		Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
	log[Hazard Ratio]	SE	Total	Total			
CHAARTED	-0.6349	0.1187	263	250	39.1%	0.53 [0.42, 0.67]	
GETUG-AFU15	-0.4943	0.1667	92	91	21.1%	0.61 [0.44, 0.85]	
STAMPEDE	-0.3857	0.1176	148	320	39.8%	0.68 [0.54, 0.86]	
Total (95% CI)			503	661	100.0%	0.60 [0.52, 0.70]	

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.23, df = 2 (P = 0.33); I² = 10%
Test for overall effect: Z = 6.38 (P < 0.00001)

0.2 0.5 1 2 5
Favours [experimental] Favours [control]

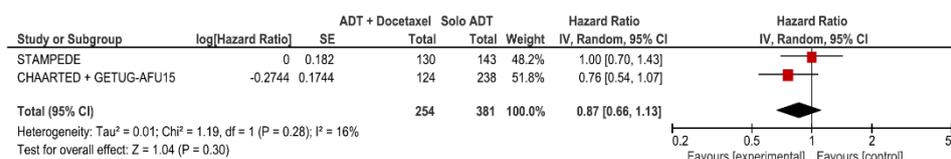
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Supervivencia libre de eventos óseos:
 - Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.
- Eventos adversos severos:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Menges 2022 (38) y Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022 (38)**, debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS realizó MA de 3 ECA y un análisis de sensibilidad que incluyó 1 ECA. Ambos resultados concluyen en un incremento de la probabilidad de eventos adversos severos con el uso de TDA en combinación con docetaxel en comparación al uso de solo TDA. Sin embargo, el GEG consideró utilizar los efectos presentados en el análisis de sensibilidad para esta pregunta por ser más precisos. El análisis de sensibilidad incluyó 1 ECA (n=1086) [STAMPEDE – brazo C], el cual tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, con debut de novo (principalmente) o recurrente, y de alto o bajo volumen metastásico.
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA estuvo compuesta por un agonista o antagonista LHRH u orquiectomía de forma continua. El esquema de docetaxel fue 75 mg/m² por vía endovenosa cada 21 días por 6 ciclos más 5 mg de prednisolona dos veces al día.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en el estudio fue la misma que se brindó en el grupo intervención.

- El **desenlace** de eventos adversos severos fue definido como la ocurrencia algún evento adverso de grado III a V según la clasificación de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events classification - CTCAE*). El tiempo de seguimiento en el estudio tuvo una mediana de 78.2 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Sathianathen 2019** (46), debido a que tuvo una calidad metodológica.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=183) [GETUG-AFU15], el cual tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, con debut de novo (principalmente) o recurrente, y de alto volumen metastásico.
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA estuvo compuesta por un agonista LHRH con o sin un antiandrógeno u orquiectomía. El esquema de docetaxel fue 75 mg/m² por vía endovenosa cada 21 días por 9 ciclos. No se administró corticoides durante el esquema de docetaxel.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en el estudio fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos se definió como el retiro voluntario de los participantes debido a algún evento de toxicidad. El tiempo de seguimiento en el estudio tuvo una mediana de 50 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de debido a que es poco probable que se hayan publicado resultados contradictorios.

PICO 5.2. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de bajo volumen metastásico.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global:
 - Para este desenlace se contó con 14 RS: Weiner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Wang 2021 (41), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathen 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathen 2019 (46), Sun 2018 (47), Tan 2018 (48), y Vale 2018 (49).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022 (38)**, debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no reportó los resultados para el grupo de adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de bajo volumen metastásico, pero si incluyó ECA que proporcionan información para esta población. Por ello, se realizó un nuevo MA a partir de dichos estudios. Se incluyeron tres ECA (n=635) (50, 51), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y bajo volumen metastásico en dos ECA (CHAARTED y GETUG-AFU15) y en un ECA fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* (principalmente) o recurrente y de bajo volumen metastásico (STAMPEDE).
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada fue quirúrgica con orquiectomía u hormonal con un agonista o antagonista LHRH (se pudo agregar un antiandrógeno no esteroideo a discreción del médico tratante). El esquema de docetaxel fue el siguiente: 75 mg/m² cada 21 días, durante seis (CHAARTED y STAMPEDE) o nueve ciclos (GETUG-AFU15). Se administró corticoides previo al inicio de docetaxel. Posterior a ello, la terapia con corticoides no se continuó en dos ECA (CHAARTED y GETUG-AFU15) y se continuó administrando diariamente en un ECA (STAMPEDE: prednisona 5 mg dos veces al día diariamente durante 18 meses).
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de supervivencia global fue definido como la ocurrencia de mortalidad por cualquier causa desde el momento de la aleatorización. El tiempo de seguimiento fue variable entre los estudios.
 - A continuación, presentamos los resultados del nuevo MA:



- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Calidad de vida:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Menges 2022 (38) y Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable según, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no realizó un MA debido a la heterogeneidad de los estudios. La RS incluyó dos ECA (n=929) (19, 52), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de debut de novo (principalmente) o recurrente, y de alto o bajo volumen metastásico (CHAARTED y GETUG-AFU15).
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada fue quirúrgica con orquiectomía u hormonal con un agonista o antagonista LHRH (se pudo agregar un antiandrógeno no esteroideo a discreción del médico tratante). El esquema de docetaxel fue el siguiente: 75 mg/m² cada 21 días, durante seis (CHAARTED) o nueve ciclos (GETUG-AFU15). Se administró corticoides previo al inicio de docetaxel. Posterior a ello, la terapia con corticoides no se continuó.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de calidad de vida fue evaluado en su componente de valoración global. Se utilizaron las escalas EORTC QLQ-C30 y FACT-P, las cuales expresan los resultados en puntajes, de tal manera que mientras mayor sea el puntaje significa que mayor es el estado global de la calidad de vida. El tiempo de seguimiento para el desenlace fue de 12 meses en ambos estudios.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Supervivencia libre de progresión:
 - Para este desenlace se contó con 13 RS: Weiner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathen 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathen 2019 (46), Sun 2018 (47), Tan 2018 (48), y Vale 2018 (49).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no reportó los resultados para el grupo de adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, pero si incluyó ECA que proporcionan información para esta población. Por ello, se realizó un nuevo MA a partir de dichos estudios. Se incluyeron tres ECA (n=841) (19, 51, 52), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, con debut de novo (principalmente) o recurrente y

de bajo volumen metastásico en tres ECA (CHAARTED, GETUG-AFU15, y STAMPEDE - brazo C).

- La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada y el esquema de docetaxel fue mencionado previamente.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de supervivencia libre de progresión tuvo definiciones variables entre los estudios. El desenlace fue definido como la ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica (empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante). El tiempo de seguimiento también fue variable. El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 53.7 a 83.9 meses.
- A continuación, presentamos los resultados del nuevo MA:

Study or Subgroup	ADT + Docetaxel		Solo ADT		Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
	log[Hazard Ratio]	SE	Total	Total			
CHAARTED	-0.1508	0.1837	134	143	30.3%	0.86 [0.60, 1.23]	
GETUG-AFU15	-0.2107	0.1793	100	102	31.8%	0.81 [0.57, 1.15]	
STAMPEDE	-0.478	0.1635	124	238	37.9%	0.62 [0.45, 0.85]	
Total (95% CI)			358	483	100.0%	0.75 [0.61, 0.91]	

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.09, df = 2 (P = 0.35); I² = 4%
Test for overall effect: Z = 2.85 (P = 0.004)

0.2 0.5 1 2 5
Favours [experimental] Favours [control]

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Supervivencia libre de eventos óseos:
 - Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.
 - Eventos adversos severos:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Menges 2022 (38) y Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS realizó MA de 3 ECA y un análisis de sensibilidad que incluyó 1 ECA. Ambos resultados concluyen en un incremento de la probabilidad de eventos adversos severos con el uso de TDA en combinación con docetaxel en comparación al uso de solo TDA. Sin embargo, el GEG consideró utilizar los efectos presentados en el análisis de sensibilidad para esta pregunta por ser más precisos. El análisis de sensibilidad incluyó 1 ECA (n=1086) [STAMPEDE – brazo C], el cual tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, de debut de novo (principalmente) o recurrente, y de alto o bajo volumen metastásico.
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA estuvo compuesta por un agonista o antagonista LHRH u orquiectomía de forma continua. El esquema de docetaxel fue 75 mg/m² por vía endovenosa cada 21 días por 6 ciclos más 5 mg de prednisolona dos veces al día.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en el estudio fue la misma que se brindó en el grupo intervención.

- El **desenlace** de eventos adversos severos fue definido como la ocurrencia algún evento adverso de grado III a V según la clasificación de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events classification - CTCAE*). El tiempo de seguimiento en el estudio tuvo una mediana de 78.2 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Sathianathen 2019** (46), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=202) [GETUG-AFU15], el cual tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, de debut de novo (principalmente) o recurrente, y de bajo volumen metastásico.
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA estuvo compuesta por un agonista LHRH con o sin un antiandrógeno u orquiectomía. El esquema de docetaxel fue 75 mg/m² por vía endovenosa cada 21 días por 9 ciclos. No se administró corticoides durante el esquema de docetaxel.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en el estudio fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos se definió como el retiro voluntario de los participantes debido a algún evento de toxicidad. El tiempo de seguimiento en el estudio tuvo una mediana de 50 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).

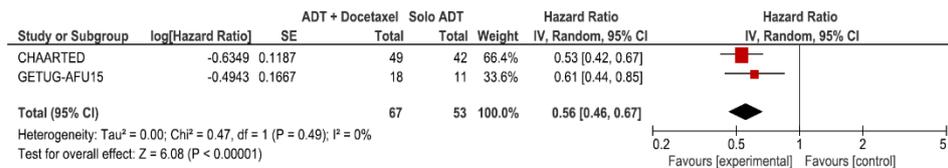
PICO 5.3. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global:
 - Para este desenlace se contó con 14 RS: Weiner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Wang 2021 (41), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathen 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathen 2019 (46), Sun 2018 (47), Tan 2018 (48), y Vale 2018 (49).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no reportó los resultados para el grupo de adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, pero si incluyó ECA que proporcionan información para esta población. Por ello, se incluyó un estudio que metaanalizó los datos individuales de dos ECA (n=120) (50), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico en dos ECA (CHAARTED y GETUG-AFU15).
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada fue quirúrgica con orquiectomía u hormonal con un agonista o antagonista LHRH (se pudo agregar un antiandrógeno no esteroideo a discreción del médico tratante). El esquema de docetaxel fue el siguiente: 75 mg/m² cada 21 días, durante seis (CHAARTED) o nueve ciclos (GETUG-AFU15). Se administró corticoides previo al inicio de docetaxel. Posterior a ello, la terapia con corticoides no se continuó en los dos ECA (CHAARTED y GETUG-AFU15).
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de supervivencia global fue definido como la ocurrencia de mortalidad por cualquier causa desde el momento de la aleatorización. El tiempo de seguimiento fue variable entre los estudios.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Calidad de vida:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Menges 2022 (38) y Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no realizó un MA debido a la heterogeneidad de los estudios. La RS incluyó dos ECA (n=929) (19, 52), los cuales tuvieron las siguientes características:

- La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de debut de novo (principalmente) o recurrente, y de alto o bajo volumen metastásico (CHAARTED y GETUG-AFU15).
- La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada fue quirúrgica con orquiectomía u hormonal con un agonista o antagonista LHRH (se pudo agregar un antiandrógeno no esteroideo a discreción del médico tratante). El esquema de docetaxel fue el siguiente: 75 mg/m² cada 21 días, durante seis (CHAARTED) o nueve ciclos (GETUG-AFU15). Se administró corticoides previo al inicio de docetaxel. Posterior a ello, la terapia con corticoides no se continuó.
- El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
- El **desenlace** de calidad de vida fue evaluado en su componente de valoración global. Se utilizaron las escalas EORTC QLQ-C30 y FACT-P, las cuales expresan los resultados en puntajes, de tal manera que mientras mayor sea el puntaje significa que mayor es el estado global de la calidad de vida. El tiempo de seguimiento para el desenlace fue de 12 meses en ambos estudios.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Supervivencia libre de progresión:
 - Para este desenlace se contó con 13 RS: Weiner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathen 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathen 2019 (46), Sun 2018 (47), Tan 2018 (48), y Vale 2018 (49).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no reportó los resultados para el grupo de adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, pero si incluyó ECA que proporcionan información para esta población. Por ello, se realizó un nuevo MA a partir de dichos estudios. Se incluyeron dos ECA (n=109) (19, 52), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de debut de novo (principalmente) o recurrente y de alto volumen metastásico en los dos ECA (CHAARTED, GETUG-AFU15).
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada y el esquema de docetaxel fue mencionado previamente.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de supervivencia libre de progresión tuvo definiciones variables entre los estudios. El desenlace fue definido como la ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica (empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante). El tiempo de seguimiento también fue variable. El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 53.7 a 83.9 meses.

- A continuación, presentamos los resultados del nuevo MA:



- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Supervivencia libre de eventos óseos:
 - Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.
- Eventos adversos severos:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Menges 2022 (38) y Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS realizó MA de 3 ECA y un análisis de sensibilidad que incluyó 1 ECA. Ambos resultados concluyen en un incremento de la probabilidad de eventos adversos severos con el uso de TDA en combinación con docetaxel en comparación al uso de solo TDA. Sin embargo, el GEG consideró utilizar los efectos presentados en el análisis de sensibilidad para esta pregunta por ser más precisos. El análisis de sensibilidad incluyó 1 ECA (n=1086) [STAMPEDE – brazo C], el cual tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, con debut de novo (principalmente) o recurrente, de alto o bajo volumen metastásico.
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA estuvo compuesta por un agonista o antagonista LHRH u orquiectomía de forma continua. El esquema de docetaxel fue 75 mg/m² por vía endovenosa cada 21 días por 6 ciclos más 5 mg de prednisolona dos veces al día.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en el estudio fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de eventos adversos severos fue definido como la ocurrencia algún evento adverso de grado III a V según la clasificación de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events classification - CTCAE*). El tiempo de seguimiento en el estudio tuvo una mediana de 78.2 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Sathianathen 2019** (46), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=202) [GETUG-AFU15], el cual tuvo las siguientes características:

- La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, con debut de novo (principalmente) o recurrente, de bajo volumen metastásico.
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA estuvo compuesta por un agonista LHRH con o sin un antiandrógeno u orquiectomía. El esquema de docetaxel fue 75 mg/m² por vía endovenosa cada 21 días por 9 ciclos. No se administró corticoides durante el esquema de docetaxel.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en el estudio fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos se definió como el retiro voluntario de los participantes debido a algún evento de toxicidad. El tiempo de seguimiento en el estudio tuvo una mediana de 50 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de debido a que es poco probable que se hayan publicado resultados contradictorios.

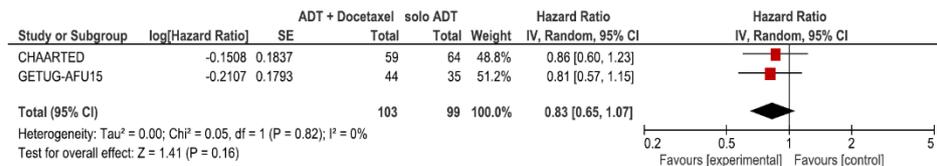
PICO 5.4. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global:
 - Para este desenlace se contó con 14 RS: Weiner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Wang 2021 (41), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathen 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathen 2019 (46), Sun 2018 (47), Tan 2018 (48), y Vale 2018 (49).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no reportó los resultados para el grupo de adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, pero si incluyó ECA que proporcionan información para esta población. Por ello, se incluyó un estudio que metaanalizó los datos individuales de dos ECA (n=202) (50), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico en los dos ECA (CHAARTED y GETUG-AFU15).
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada fue quirúrgica con orquiectomía u hormonal con un agonista o antagonista LHRH (se pudo agregar un antiandrógeno no esteroideo a discreción del médico tratante). El esquema de docetaxel fue el siguiente: 75 mg/m² cada 21 días, durante seis (CHAARTED) o nueve ciclos (GETUG-AFU15). Se administró corticoides previo al inicio de docetaxel. Posterior a ello, la terapia con corticoides no se continuó en los dos ECA (CHAARTED y GETUG-AFU15).
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de supervivencia global fue definido como la ocurrencia de mortalidad por cualquier causa desde el momento de la aleatorización. El tiempo de seguimiento fue variable entre los estudios.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Calidad de vida:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Menges 2022 (38) y Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no realizó un MA debido a la heterogeneidad de los estudios. La RS incluyó dos ECA (n=929) (19, 52), los cuales tuvieron las siguientes características:

- La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de debut de novo (principalmente) o recurrente, y de alto o bajo volumen metastásico (CHAARTED y GETUG-AFU15).
- La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada fue quirúrgica con orquiectomía u hormonal con un agonista o antagonista LHRH (se pudo agregar un antiandrógeno no esteroideo a discreción del médico tratante). El esquema de docetaxel fue el siguiente: 75 mg/m² cada 21 días, durante seis (CHAARTED) o nueve ciclos (GETUG-AFU15). Se administró corticoides previo al inicio de docetaxel. Posterior a ello, la terapia con corticoides no se continuó.
- El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
- El **desenlace** de calidad de vida fue evaluado en su componente de valoración global. Se utilizaron las escalas EORTC QLQ-C30 y FACT-P, las cuales expresan los resultados en puntajes, de tal manera que mientras mayor sea el puntaje significa que mayor es el estado global de la calidad de vida. El tiempo de seguimiento para el desenlace fue de 12 meses en ambos estudios.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Supervivencia libre de progresión:
 - Para este desenlace se contó con 13 RS: Weiner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathen 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathen 2019 (46), Sun 2018 (47), Tan 2018 (48), y Vale 2018 (49).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS no reportó los resultados para el grupo de adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, pero si incluyó ECA que proporcionan información para esta población. Por ello, se realizó un nuevo MA a partir de dichos estudios. Se incluyeron dos ECA (n=202) (19, 52), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de debut de novo (principalmente) o recurrente y de bajo volumen metastásico en los dos ECA (CHAARTED, GETUG-AFU15).
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA utilizada y el esquema de docetaxel fue mencionado previamente.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en los estudios fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de supervivencia libre de progresión tuvo definiciones variables entre los estudios. El desenlace fue definido como la ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica (empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante). El tiempo de seguimiento también fue variable. El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 53.7 a 83.9 meses.

- A continuación, presentamos los resultados del nuevo MA:



- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Supervivencia libre de eventos óseos:
 - Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.
- Eventos adversos severos:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Menges 2022 (38) y Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022** (38), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable, fecha de búsqueda más reciente, y por incluir los estudios con tiempo de seguimiento más prolongado.
 - Para este desenlace, la RS realizó MA de 3 ECA y un análisis de sensibilidad que incluyó 1 ECA. Ambos resultados concluyen en un incremento de la probabilidad de eventos adversos severos con el uso de TDA en combinación con docetaxel en comparación al uso de solo TDA. Sin embargo, el GEG consideró utilizar los efectos presentados en el análisis de sensibilidad para esta pregunta por ser más precisos. El análisis de sensibilidad incluyó 1 ECA (n=1086) [STAMPEDE – brazo C], el cual tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, con debut de novo (principalmente) o recurrente, de alto o bajo volumen metastásico.
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA estuvo compuesta por un agonista o antagonista LHRH u orquiectomía de forma continua. El esquema de docetaxel fue 75 mg/m² por vía endovenosa cada 21 días por 6 ciclos más 5 mg de prednisolona dos veces al día.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en el estudio fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de eventos adversos severos fue definido como la ocurrencia algún evento adverso de grado III a V según la clasificación de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events classification - CTCAE*). El tiempo de seguimiento en el estudio tuvo una mediana de 78.2 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Sathianathen 2019** (46), debido a que tuvo una calidad metodológica aceptable.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=183) [GETUG-AFU15], el cual tuvo las siguientes características:

- La **población** fueron adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, con debut de novo (principalmente) y recurrente, de bajo volumen metastásico.
 - La **intervención** fue TDA más docetaxel. La TDA estuvo compuesta por un agonista LHRH con o sin un antiandrógeno u orquiectomía. El esquema de docetaxel fue 75 mg/m² por vía endovenosa cada 21 días por 9 ciclos. No se administró corticoides durante el esquema de docetaxel.
 - El **comparador** fue solo TDA. La TDA utilizada en el estudio fue la misma que se brindó en el grupo intervención.
 - El **desenlace** de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos se definió como el retiro voluntario de los participantes debido a algún evento de toxicidad. El tiempo de seguimiento en el estudio tuvo una mediana de 50 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de debido a que es poco probable que se hayan publicado resultados contradictorios.

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

PICO 5.1. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de alto volumen metastásico.

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de alto volumen metastásico. Intervención: Terapia de deprivación androgénica (TDA) más docetaxel Comparador: Solo TDA Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global: Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Gravis 2018 (CHAARTED + GETUG-AFU15) y Clarke 2019 (STAMPEDE - brazo C). • Calidad de vida: RS de Menges 2022 (estudios CHAARTED y GETUG-AFU15). • Supervivencia libre de progresión: Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Kyriakopoulos 2018 (CHAARTED), Gravis 2015 (GETUG-AFU15) y Clarke 2019 (STAMPEDE - brazo C), incluidos en la RS de Menges 2022. • Supervivencia libre de eventos óseos: Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace. • Eventos adversos de grado III a V: RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE - brazo C) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos: RS de Sathianathen 2018 (estudio GETUG-AFU15) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: TDA + docetaxel	Comparación: solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	3 ECA (1042)	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 43.6 a 51.3 meses	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 33.1 a 44.8 meses	HR: 0.73 (0.61 a 0.88)	115 menos por 1000 (de 179 menos a 47 menos) †	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, probablemente evitemos 115 muertes a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses (-179 a -47).
Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	2 ECA (929)	La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos ECA reportaron que el puntaje promedio de la valoración global de la calidad de vida fue similar entre aquellos que utilizaron TDA más docetaxel en comparación con aquellos que utilizaron solo TDA a 12 meses de seguimiento (CHAARTED [n=544]: media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09; GETUG-AFU15 [n=385]: media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70). 			⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible y de alto volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses.	
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	3 ECA (1164)	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 15.9 a 40.5 meses	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 9.7 a 27.9 meses	HR: 0.60 (0.52 a 0.70)	186 menos por 1000 (de 235 menos a 130 menos) ‡	⊕⊕○○ BAJA ^d	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, podría ser que evitemos 186 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-235 a -130).
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						

Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	1 ECA (1086)	69/333 (21.1%)	126/753 (16.7%)	IRR: 1.61 (1.38 a 1.88)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, probablemente que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147).
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (183)	19/92 (20.7%)	0/91 (0%)	RR: 38.58 (2.36 a 629.57)	41 más por 1000 (de 2 más a 691 más) **	⊕⊕○○ BAJA ^e	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +691).

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgos; IRR: Razón de tasas de incidencia; HR: Razón de Hazards.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

† Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 68.1%).

‡ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de progresión del estudio CHARTED (progresión en el grupo "solo TDA": 70.4%).

¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo "solo TDA": 16.7%).

** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: < 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).
- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: más del 50% de pacientes eran de debut de novo pero la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: no todos los pacientes debutaron con cáncer metastásico de novo y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es < 50.

PICO 5.2. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de bajo volumen metastásico.

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de bajo volumen metastásico. Intervención: Terapia de privación androgénica (TDA) más docetaxel Comparador: Solo TDA Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global: Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Gravis2018 (CHAARTED + GETUG-AFU15) y Clarke2019 (STAMPEDE – brazo C). • Calidad de vida: RS de Menges2022 (estudios CHAARTED y GETUG-AFU15). • Supervivencia libre de progresión: Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Kyriakopoulos 2018 (CHAARTED), Gravis 2015 (GETUG-AFU15) y Clarke 2019 (STAMPEDE - brazo C), incluidos en la RS de Menges 2022. • Supervivencia libre de eventos óseos: Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace. • Eventos adversos de grado III a V: RS de Menges (estudio STAMPEDE - brazo C) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos: RS de Sathianathen 2018 (estudio GETUG-AFU15) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: TDA + docetaxel	Comparación: solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	3 ECA (635)	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 58.3 a 78.8 meses	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 59.8 a 81.1 meses	HR: 0.87 (0.66 a 1.13)	43 menos por 1000 (de 120 menos a 40 más) †	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible, con debut de novo y bajo volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses.
Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	2 ECA (929)	La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos ECA reportaron que el puntaje promedio de la valoración global de la calidad de vida fue similar entre aquellos que utilizaron TDA más docetaxel en comparación con aquellos que utilizaron solo TDA a 12 meses de seguimiento (CHAARTED [n=544]: media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09; GETUG-AFU15 [n=385]: media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70). 			⊕⊕○○ BAJA ^{c,d}	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses.	
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	3 ECA (841)	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 41 a 76.2 meses	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 23.2 a 58.7 meses	HR: 0.75 (0.61 a 0.91)	90 menos por 1000 (de 147 menos a 31 menos) ‡	⊕⊕○○ BAJA ^e	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, podría ser que evitemos 90 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-147 a -31).
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						

Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	1 ECA (1086)	69/333 (21.1%)	126/753 (16.7%)	IRR: 1.61 (1.38 a 1.88)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, probablemente que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147).
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (202)	20/100 (20%)	0/102 (0%)	RR: 41.81 (2.56 a 682.07)	41 más por 1000 (de 2 más a 681 más) **	⊕⊕○○ BAJA ^f	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +681).

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgos; IRR: Razón de tasas de incidencia; HR: Razón de Hazards.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

†Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 43%).

‡ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHARTED (progresión en el grupo "solo TDA": 46.2%)

¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo "solo TDA": 16.7%).

** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: < 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).
- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: más del 50% de pacientes eran de debut de novo pero la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: no todos los pacientes debutaron con cáncer metastásico de novo y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es < 50.

PICO 5.3. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico.

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico . Intervención: Terapia de privación androgénica (TDA) + docetaxel Comparador: Solo TDA Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global: RS de Menges 2022 (estudio Gravis 2018 (CHAARTED + GETUG-AFU15)). • Calidad de vida: RS de Menges 2022 (estudios CHAARTED y GETUG-AFU15). • Supervivencia libre de progresión: Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Kyriakopoulos 2018 (CHAARTED) y Gravis 2015 (GETUG-AFU15), incluidos en la RS de Menges 2022. • Supervivencia libre de eventos óseos: Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace. • Eventos adversos de grado III a V: RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE - brazo C) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos: RS de Sathianathen 2018 (estudio GETUG-AFU15) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: TDA + docetaxel	Comparación: solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	2 ECA (120)	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 27 a 66.9 meses	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 45 a 51.7 meses	HR: 0.73 (0.40 a 1.32)	103 menos por 1000 (de 258 menos a 99 más) †	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible, recurrente y de alto volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses.
Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	2 ECA (929)	La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos ECA reportaron que el puntaje promedio de la valoración global de la calidad de vida fue similar entre aquellos que utilizaron TDA más docetaxel en comparación con aquellos que utilizaron solo TDA a 12 meses de seguimiento (CHAARTED [n=544]: media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09; GETUG-AFU15 [n=385]: media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70). 				⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d}	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses, aunque la evidencia es incierta.
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	2 ECA (109)	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 15.9 a 27.3 meses	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 9.7 a 13 meses	HR: 0.56 (0.46 a 0.67)	210 menos por 1000 (de 275 menos a 146 menos) ‡	⊕⊕○○ BAJA ^e	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, podría ser que evitemos 210 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-275 a -146).
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						

Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	1 ECA (1086)	69/333 (21.1%)	126/753 (16.7%)	IRR: 1.61 (1.38 a 1.88)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕○○ BAJA ^d	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, podría ser que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147).
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (183)	19/92 (20.7%)	0/91 (0%)	RR: 38.58 (2.36 a 629.57)	41 más por 1000 (de 2 más a 691 más) **	⊕○○○ MUY BAJA ^{f,g}	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +691), aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgos; IRR: Razón de tasas de incidencia; HR: Razón de Hazards.

* Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

† Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 50%).

‡ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHARTED (progresión en el grupo "solo TDA": 70.4%).

¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo "solo TDA": 16.7%).

** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: < 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es < 50.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata metastásico recurrente.

PICO 5.4. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico.

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico . Intervención: Terapia de privación androgénica (TDA) + docetaxel Comparador: Solo TDA Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global: RS de Menges 2022 (estudio Gravis 2018 (CHAARTED + GETUG-AFU15)) • Calidad de vida: RS de Menges 2022 (estudios CHAARTED y GETUG-AFU15). • Supervivencia libre de progresión: Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Kyriakopoulos 2018 (CHAARTED) y Gravis 2015 (GETUG-AFU15), incluidos en la RS de Menges 2022. • Supervivencia libre de eventos óseos: Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace. • Eventos adversos de grado III a V: RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE - brazo C) • Discontinuación debido a eventos adversos: RS de Sathianathen 2018 (estudio GETUG-AFU15) 									
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: TDA + docetaxel	Comparación: solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*	
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	2 ECA (202)	<p>Incidencia no fue reportada</p> <p>Mediana de supervivencia: 69.6 meses en un ECA y no reportado en el segundo ECA</p>	<p>Incidencia no fue reportada</p> <p>Mediana de supervivencia: no reportado para ningún ECA</p>	HR: 1.12 (0.66 a 1.90)	24 menos por 1000 (de 73 menos a 163 más) †	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible, recurrente y de bajo volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global.	
Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	2 ECA (929)	<p>La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos ECA reportaron que el puntaje promedio de la valoración global de la calidad de vida fue similar entre aquellos que utilizaron TDA más docetaxel en comparación con aquellos que utilizaron solo TDA a 12 meses de seguimiento (CHAARTED [n=544]: media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09; GETUG-AFU15 [n=385]: media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70). 					⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d}	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses, aunque la evidencia es incierta.
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	2 ECA (202)	<p>Incidencia no fue reportada</p> <p>Mediana de supervivencia: 41 a 42.5 meses</p>	<p>Incidencia no fue reportada</p> <p>Mediana de supervivencia: 23.2 a 44.3 meses</p>	HR: 0.83 (0.65 a 1.07)	60 menos por 1000 (de 130 menos a 23 más) ‡	⊕⊕○○ BAJA ^e	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de progresión a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses, aunque la evidencia es incierta.	
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace							

Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	1 ECA (1086)	69/333 (21.1%)	126/753 (16.7%)	IRR: 1.61 (1.38 a 1.88)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕○○ BAJA ^d	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, podría ser que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147).
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (202)	20/100 (20%)	0/102 (0%)	RR: 41.81 (2.56 a 682.07)	41 más por 1000 (de 2 más a 681 más) **	⊕○○○ MUY BAJA ^{f,g}	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +681), aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgos; IRR: Razón de tasas de incidencia; HR: Razón de Hazards.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

†Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 23.4%).

‡ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHAARTED (progresión en el grupo "solo TDA": 46.2%).

¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo "solo TDA": 16.7%).

** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: < 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es < 50.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata metastásico recurrente.

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

PICO 5.1. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de alto volumen metastásico.

Presentación:

Pregunta 5.1: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?	
Población:	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico
Intervención:	Terapia de deprivación androgénica (TDA) más docetaxel
Comparador:	Solo Terapia de deprivación androgénica (TDA)
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Eventos adversos de grado III a V • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento) Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	Número y Tipo de estudios 3 ECA (1042)	Efecto relativo (IC 95%) HR: 0.73 (0.61 a 0.88)	Diferencia (IC 95%) 115 menos por 1000 (de 179 menos a 47 menos) †	Certeza ⊕⊕⊕○ MODERADA	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron grandes (puesto que el tamaño de los efectos para la supervivencia global y supervivencia libre de progresión se consideraron importantes. Además, la terapia combinada no impactaría negativamente en la calidad de vida).

	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	2 ECA (929)	<p>La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos ECA reportaron que el puntaje promedio de la valoración global de la calidad de vida fue similar entre aquellos que utilizaron TDA más docetaxel en comparación con aquellos que utilizaron solo TDA a 12 meses de seguimiento (CHAARTED [n=544]: media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09; GETUG-AFU15[n=385]: media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70). 	⊕⊕○○ BAJA		
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	3 ECA (1164)	HR: 0.62 (0.54 a 0.71)	186 menos por 1000 (de 235 menos a 130 menos) ‡	⊕⊕○○ BAJA	
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace				
<p>† Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 68.1%).</p> <p>‡ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de progresión del estudio CHAARTED (progresión en el grupo “solo TDA”: 70.4%).</p> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probablemente evitemos 115 muertes a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses (-179 a -47). • Podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses. 						

	<ul style="list-style-type: none"> Podría ser que evitemos 186 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-235 a -130). 					
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento) Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses) Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	Número y Tipo de estudios 1 ECA (1086) 1 ECA (183)	Efecto relativo (IC 95%) IRR: 1.61 (1.38 a 1.88) RR: 38.58 (2.36 a 629.57)	Diferencia (IC 95%) 102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) ¶ 41 más por 1000 (de 2 más a 691 más)**	Certeza ⊕⊕⊕○ MODERADA ⊕⊕○○ BAJA	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, los daños de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes).
¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo “solo TDA”: 16.7%). ** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.						
En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:						
<ul style="list-style-type: none"> Probablemente que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147). Podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +691). 						
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?						
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales		
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Desenlaces (tiempo de seguimiento) Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses) Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses) Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses) Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Importancia CRÍTICO CRÍTICO IMPORTANTE IMPORTANTE	Certeza ⊕⊕⊕○ MODERADA ^a ⊕⊕○○ BAJA ^{b,c} ⊕⊕○○ BAJA ^d Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace			

	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ^e	
	<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.</p> <p>b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: < 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: más del 50% de pacientes eran de debut de novo pero la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.</p> <p>d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: no todos los pacientes debutaron con cáncer metastásico de novo y tanto las definiciones de progresión (progresión radiológica, progresión clínica, progresión en base al incremento de PSA, y/o progresión en base a desarrollar resistencia a la castración) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es < 50.</p> <p>Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos de grado III a V), la menor certeza de evidencia fue baja. Sin embargo, el GEG consideró que la certeza de evidencia general sea la del desenlace crítico dirimente para la decisión (supervivencia global). Por ello, la certeza de evidencia general fue moderada.</p>			
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?				
Juicio <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	Evidencia No se contó con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos óseos. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos priorizados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.		Consideraciones adicionales	
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio <input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Evidencia		Consideraciones adicionales Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al uso de la TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA.	
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	

<p>o Costos extensos o Costos moderados ● Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos</p> <p>o Varía o Se desconoce</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: TDA más docetaxel</th> <th>Comparador: solo TDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg. </td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. Triptorelina: S/ 133 aprox. Docetaxel: S/ 21 aprox. </td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) Docetaxel: 75 mg/m² cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal]) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) </td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td colspan="2">Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578. Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980. </td> </tr> <tr> <td>Diferencia</td> <td colspan="2"> Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 378 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 378 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. </td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg.	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. Triptorelina: S/ 133 aprox. Docetaxel: S/ 21 aprox. 		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) Docetaxel: 75 mg/m² cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal]) 	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 	Duración del esquema	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)		Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578. Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358. 	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980. 	Diferencia	Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 378 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 378 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento.		<p>El GEG consideró que el costo del uso de la TDA en combinación con docetaxel sería ligeramente mayor en comparación a los costos del uso de solo TDA. Sin embargo, se consideró que los costos son aceptables para los beneficios encontrados.</p>
	Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA																					
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg.	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 																					
Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. Triptorelina: S/ 133 aprox. Docetaxel: S/ 21 aprox. 																						
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) Docetaxel: 75 mg/m² cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal]) 	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 																					
Duración del esquema	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)																						
Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578. Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358. 	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980. 																					
Diferencia	Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 378 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 378 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento.																						
Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?																							
<u>Definiciones</u> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> ● <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> 																							
Juicio o Reduce la equidad o Probablemente reduce la equidad	Evidencia	Consideraciones adicionales Al preferir brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA, probablemente no																					

<ul style="list-style-type: none"> ● Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>tenga impacto en la equidad ya que el quimioterápico puede brindarse en los centros de salud que manejan pacientes con esta condición a nivel nacional.</p>
Aceptabilidad: Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que el personal de salud aceptaría brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la mayoría de los pacientes aceptaría recibir TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA dados el balance favorable de beneficios y daños, en los que la magnitud del efecto en la supervivencia es importante.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg ● Docetaxel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p>	<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a estos tipos de pacientes. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones para el uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con orquiectomía.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en la realización de orquiectomía, administración de TDA y docetaxel. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento quirúrgico y la administración del quimioterápico. En adición, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para la administración de las terapias.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con docetaxel probablemente sí sea factible.</p>

PICO 5.2. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de bajo volumen metastásico.

Presentación:

Pregunta 5.2: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?	
Población:	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico
Intervención:	Terapia de deprivación androgénica (TDA) más docetaxel
Comparador:	Solo Terapia de deprivación androgénica (TDA)
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Eventos adversos de grado III a V • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento) Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	Número y Tipo de estudios 3 ECA (635)	Efecto relativo (IC 95%) HR: 0.87 (0.66 a 1.13)	Diferencia (IC 95%) 43 menos por 1000 (de 120 menos a 40 más) †	Certeza ⊕⊕○○ BAJA	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el tamaño de los efectos para supervivencia libre de progresión podría ser importante y no habría un impacto negativo en la calidad de vida pero la terapia combinada no modificaría la supervivencia global).

	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	2 ECA (929)	La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos ECA reportaron que el puntaje promedio de la valoración global de la calidad de vida fue similar entre aquellos que utilizaron TDA más docetaxel en comparación con aquellos que utilizaron solo TDA a 12 meses de seguimiento (CHAARTED [n=544]: media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09; GETUG-AFU15[n=385]: media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70). 		⊕⊕○○ BAJA	
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	3 ECA (841)	HR: 0.75 (0.61 a 0.91)	90 menos por 1000 (de 147 menos a 31 menos) ‡	⊕⊕○○ BAJA	
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace				
<p>†Se tomo en cuenta el riesgo basal de mortalidad del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 43%).</p> <p>‡Se tomo en cuenta el riesgo basal de progresión del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 46.2%)</p> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses. • Podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses. 						

	<ul style="list-style-type: none"> Podría ser que evitemos 90 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-147 a -31). 					
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento) Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses) Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	Número y Tipo de estudios 1 ECA (1086) 1 ECA (202)	Efecto relativo (IC 95%) IRR: 1.61 (1.38 a 1.88) RR: 41.81 (2.56 a 682.07)	Diferencia (IC 95%) 102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) ¶ 41 más por 1000 (de 2 más a 681 más) **	Certeza ⊕⊕⊕○ MODERADA ⊕⊕○○ BAJA	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, los daños de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes).
¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo “solo TDA”: 16.7%). ** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.						
En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:						
<ul style="list-style-type: none"> Probablemente causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147). Podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +681). 						
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?						
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales		
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Desenlaces (tiempo de seguimiento) Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses) Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses) Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses) Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Importancia CRÍTICO CRÍTICO IMPORTANTE IMPORTANTE	Certeza ⊕⊕○○ BAJA ^{a,b} ⊕⊕○○ BAJA ^{c,d} ⊕⊕○○ BAJA ^e Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace			

	<p>Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)</p>	<p>CRÍTICO</p>	<p>⊕⊕⊕⊙ MODERADA ^d</p>	
	<p>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>⊕⊕⊙⊙ BAJA ^f</p>	
	<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: < 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).</p> <p>d. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: más del 50% de pacientes eran de debut de novo pero la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: no todos los pacientes debutaron con cáncer metastásico de novo y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.</p> <p>f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es < 50.</p> <p>Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos de grado III a V), la menor certeza de evidencia fue baja.</p>			
<p>Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</p>				
<p>Juicio</p> <p><input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí</p>	<p>Evidencia</p> <p>No se contó con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos óseos. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos priorizados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.</p>		<p>Consideraciones adicionales</p>	
<p>Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</p>				
<p>Juicio</p> <p><input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce</p>	<p>Evidencia</p>		<p>Consideraciones adicionales</p> <p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes.</p>	
<p>Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</p>				
<p>Juicio</p>	<p>Evidencia</p>		<p>Consideraciones adicionales</p>	

<p>o Costos extensos o Costos moderados ● Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos</p> <p>o Varía o Se desconoce</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: TDA más docetaxel</th> <th>Comparador: solo TDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg. </td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. Triptorelina: S/ 133 aprox. Docetaxel: S/ 21 aprox. </td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) Docetaxel: 75 mg/m² cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal]) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) </td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td colspan="2">Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578. Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980. </td> </tr> <tr> <td>Diferencia</td> <td colspan="2"> Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 378 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 378 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. </td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg.	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. Triptorelina: S/ 133 aprox. Docetaxel: S/ 21 aprox. 		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) Docetaxel: 75 mg/m² cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal]) 	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 	Duración del esquema	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)		Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578. Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358. 	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980. 	Diferencia	Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 378 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 378 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento.		<p>El GEG consideró que el costo del uso de la TDA en combinación con docetaxel sería ligeramente mayor en comparación a los costos del uso de solo TDA.</p>
	Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA																					
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg.	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 																					
Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. Triptorelina: S/ 133 aprox. Docetaxel: S/ 21 aprox. 																						
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) Docetaxel: 75 mg/m² cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal]) 	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 																					
Duración del esquema	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)																						
Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578. Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358. 	<ul style="list-style-type: none"> Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980. 																					
Diferencia	Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 378 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 378 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento.																						
Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?																							
<u>Definiciones</u> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> ● <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> 																							
Juicio o Reduce la equidad o Probablemente reduce la equidad	Evidencia	Consideraciones adicionales Al preferir brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA, probablemente no																					

<ul style="list-style-type: none"> ● Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>tenga impacto en la equidad ya que el quimioterápico puede brindarse en los centros de salud que manejan pacientes con esta condición a nivel nacional.</p>
Aceptabilidad: Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que un grupo de profesionales de salud podría no aceptar brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas debido a que no mejoraría la supervivencia global. Sin embargo, otro grupo de profesionales podría optar por considerar su uso luego de valorar individualmente cada caso y tener en cuenta factores como expectativa de vida, entre otros.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que un grupo de pacientes podría no aceptar recibir la terapia combinada debido a que no mejoraría la supervivencia global. En contraste, otro grupo de pacientes podría aceptarla luego de valorar los potenciales daños que conlleva el uso de TDA en combinación con docetaxel.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg ● Docetaxel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p>	<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a estos tipos de pacientes. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones para el uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con orquiectomía.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en la realización de orquiectomía, administración de TDA y docetaxel. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento quirúrgico y la administración del quimioterápico. En adición, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para la administración de las terapias.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con docetaxel</p>

		probablemente sí sea factible.
--	--	---------------------------------------

PICO 5.3. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico.

Presentación:

Pregunta 5.3: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?	
Población:	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico
Intervención:	Terapia de privación androgénica (TDA) más docetaxel
Comparador:	Solo Terapia de privación androgénica (TDA)
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Eventos adversos de grado III a V • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el tamaño de los efectos para supervivencia libre de progresión podría ser importante y no habría un impacto negativo en la calidad de vida, pero la terapia combinada no modificaría la supervivencia global).
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	2 ECA (120)	HR: 0.73 (0.40 a 1.32)	103 menos por 1000 (de 258 menos a 99 más) †	⊕⊕○○ BAJA		

	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	2 ECA (929)	La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos ECA reportaron que el puntaje promedio de la valoración global de la calidad de vida fue similar entre aquellos que utilizaron TDA más docetaxel en comparación con aquellos que utilizaron solo TDA a 12 meses de seguimiento (CHAARTED [n=544]: media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09; GETUG-AFU15[n=385]: media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70). 		⊕○○○ MUY BAJA	
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	2 ECA (109)	HR: 0.56 (0.46 a 0.67)	210 menos por 1000 (de 275 menos a 146 menos) ‡	⊕⊕○○ BAJA	
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace				
<p>†Se tomo en cuenta el riesgo basal de mortalidad del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 50%).</p> <p>‡Se tomo en cuenta el riesgo basal de progresión del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 70.4%)</p> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y alto volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses. • Podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses, 						

	<p>aunque la evidencia es incierta.</p> <ul style="list-style-type: none"> Podría ser que evitemos 210 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-275 a -146). 					
Daños:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen, los daños de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes).</p>
	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1086)	IRR: 1.61 (1.38 a 1.88)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕○○ BAJA	
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	1 ECA (202)	RR: 38.58 (2.36 a 629.57)	41 más por 1000 (de 2 más a 691 más) **	⊕○○○ MUY BAJA	
<p>¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo “solo TDA”: 16.7%).</p> <p>** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.</p> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y alto volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Podría ser que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147). Podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +691), aunque la evidencia es incierta. 						
Certeza de la evidencia:						
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?						
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales		
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza			
	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}			
	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d}			
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ^e			

	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace	
	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^d	
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{f,g}	
	<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: < 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).</p> <p>d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.</p> <p>f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es < 50.</p> <p>g. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata metastásico recurrente.</p>			
	Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos de grado III a V), la menor certeza de evidencia fue muy baja. Sin embargo, el GEG consideró que la certeza de evidencia general sea la del desenlace crítico dirimente para la decisión (supervivencia global). Por ello, la certeza de evidencia general fue baja.			
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos óseos. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos priorizados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.			
Balace de los efectos:				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes.	
Uso de recursos:				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	

<ul style="list-style-type: none"> o Costos extensos o Costos moderados ● Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce 		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: TDA más docetaxel</th> <th>Comparador: solo TDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg. </td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. ▪ Docetaxel: S/ 21 aprox. </td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Docetaxel: 75 mg/m² cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal]) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) </td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td colspan="2">Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578. ▪ Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980. </td> </tr> <tr> <td>Diferencia</td> <td colspan="2"> Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 378 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 378 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. </td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg.	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. ▪ Docetaxel: S/ 21 aprox. 		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Docetaxel: 75 mg/m² cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal]) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 	Duración del esquema	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)		Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578. ▪ Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980. 	Diferencia	Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 378 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 378 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento.		<p>El GEG consideró que el costo del uso de la TDA en combinación con docetaxel sería ligeramente mayor en comparación a los costos del uso de solo TDA.</p>
		Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA																					
	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg.	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 																					
	Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. ▪ Docetaxel: S/ 21 aprox. 																						
	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Docetaxel: 75 mg/m² cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal]) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 																					
	Duración del esquema	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)																						
Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578. ▪ Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980. 																						
Diferencia	Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 378 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 378 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento.																							

Equidad:

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

Definiciones

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o Reduce la equidad o Probablemente reduce la equidad		Al preferir brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA, probablemente no

<ul style="list-style-type: none"> ● Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>tenga impacto en la equidad ya que el quimioterápico puede brindarse en los centros de salud que manejan pacientes con esta condición a nivel nacional.</p>
Aceptabilidad: Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que un grupo de profesionales de salud podría no aceptar brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas debido a que no mejoraría la supervivencia global. Sin embargo, otro grupo de profesionales podría optar por considerar su uso luego de valorar individualmente cada caso tomando en cuenta factores como la expectativa de vida, entre otros.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que un grupo de pacientes podría no aceptar recibir la terapia combinada debido a que no mejoraría la supervivencia global. En contraste, otro grupo de pacientes podría aceptarla luego valorar los potenciales daños que conlleva el uso de TDA en combinación con docetaxel.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg ● Docetaxel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p>	<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a estos tipos de pacientes. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones para el uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con orquiectomía.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en la realización de orquiectomía, administración de TDA y docetaxel. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento quirúrgico y la administración del quimioterápico. En adición, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para la administración de las terapias.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con docetaxel</p>

		probablemente sí sea factible.
--	--	---------------------------------------

PICO 5.4. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico.

Presentación:

Pregunta 5.4: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?	
Población:	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico
Intervención:	Terapia de privación androgénica (TDA) más docetaxel
Comparador:	Solo Terapia de privación androgénica (TDA)
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Eventos adversos de grado III a V • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande 	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron triviales (puesto que, si bien podría no haber un impacto negativo en la calidad de vida, la terapia combinada no modificó la supervivencia global ni supervivencia libre de progresión).
<ul style="list-style-type: none"> ○ Varía ○ Se desconoce 	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	2 ECA (202)	HR: 1.12 (0.66 a 1.90)	24 menos por 1000 (de 73 menos a 163 más) †	⊕⊕○○ BAJA	

	<p>Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)</p>	<p>2 ECA (929)</p>	<p>La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos ECA reportaron que el puntaje promedio de la valoración global de la calidad de vida fue similar entre aquellos que utilizaron TDA más docetaxel en comparación con aquellos que utilizaron solo TDA a 12 meses de seguimiento (CHAARTED [n=544]: media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09; GETUG-AFU15[n=385]: media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70). 	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p>		
	<p>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)</p>	<p>2 ECA (109)</p>	<p>HR: 0.83 (0.65 a 1.07)</p>	<p>60 menos por 1000 (de 130 menos a 23 más) †</p>	<p>⊕⊕○○ BAJA</p>	
	<p>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]</p>	<p>Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace</p>				
<p>†Se tomo en cuenta el riesgo basal de mortalidad del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 23.4%). ‡Se tomo en cuenta el riesgo basal de progresión del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 46.2%).</p> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y bajo volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses. • Podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses, 						

	<p>aunque la evidencia es incierta.</p> <ul style="list-style-type: none"> Podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de progresión a un tiempo de seguimiento de 58.7 a 83.9 meses, aunque la evidencia es incierta. 					
Daños:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, los daños de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes).</p>
	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1086)	IRR: 1.61 (1.38 a 1.88)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕○○ BAJA	
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	1 ECA (202)	RR: 41.81 (2.56 a 682.07)	41 más por 1000 (de 2 más a 681 más) **	⊕○○○ MUY BAJA	
<p>¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo “solo TDA”: 16.7%).</p> <p>** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.</p> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y bajo volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Podría ser que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147). Podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +681), aunque la evidencia es incierta. 						
Certeza de la evidencia:						
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?						
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales		
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza			
	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}			
	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d}			
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ^e				

	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace	
	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^d	
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{f,g}	
	<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: < 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).</p> <p>d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.</p> <p>f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es < 50.</p> <p>g. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata metastásico recurrente.</p>			
	Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos de grado III a V), la menor certeza de evidencia fue muy baja. Sin embargo, el GEG consideró que la certeza de evidencia general sea la del desenlace crítico dirimente para la decisión (supervivencia global). Por ello, la certeza de evidencia general fue baja.			
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos óseos. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos priorizados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.			
Balace de los efectos:				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes.	
Uso de recursos:				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	

<ul style="list-style-type: none"> o Costos extensos o Costos moderados ● Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce 		Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA	<p>El GEG consideró que el costo del uso de la TDA en combinación con docetaxel sería ligeramente mayor en comparación a los costos del uso de solo TDA.</p>
	Presentación	<p>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. <p>Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg.</p>	<p>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	
	Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. ▪ Docetaxel: S/ 21 aprox. 		
	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Docetaxel: 75 mg/m² cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal]) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) 	
	Duración del esquema	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)		
	Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578. ▪ Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. ▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980. 	
Diferencia	<p>Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 378 más que el comparador a 60 meses de tratamiento.</p> <p>Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 378 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento.</p>			

Equidad:

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

Definiciones

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o Reduce la equidad o Probablemente reduce la equidad		Al preferir brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA, probablemente no

<ul style="list-style-type: none"> ● Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>tenga impacto en la equidad ya que el quimioterápico puede brindarse en los centros de salud que manejan pacientes con esta condición a nivel nacional.</p>
Aceptabilidad: Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que el personal de salud no aceptaría brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que los pacientes no aceptarían recibir TDA en combinación con docetaxel dado que no modificaría la supervivencia global pero sí incrementaría la probabilidad de eventos adversos importantes.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg ● Docetaxel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p>	<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a estos tipos de pacientes. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones para el uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con orquiectomía.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en la realización de orquiectomía, administración de TDA y docetaxel. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento quirúrgico y la administración del quimioterápico. En adición, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para la administración de las terapias.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con docetaxel probablemente sí sea factible.</p>

Resumen de los juicios:

PICO 5.1. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de alto volumen metastásico.

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

PICO 5.2. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de bajo volumen metastásico.

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

PICO 5.3. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico.

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

PICO 5.4. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico.

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron grandes (puesto que el tamaño de los efectos para la supervivencia global y supervivencia libre de progresión se consideraron importantes. Además, la terapia combinada no impactaría negativamente en la calidad de vida) y los daños se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes). Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de la TDA en combinación con docetaxel.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue moderada, los costos se consideraron ligeramente mayores pero aceptables para los beneficios encontrados y brindar la terapia combinada sería aceptable por parte de los profesionales de salud y pacientes. Por ello se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de alto volumen metastásico, recomendamos brindar TDA en combinación con docetaxel (75 mg/m² por vía endovenosa, cada 21 días por 6 ciclos) como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención.</p> <p>Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○</p>
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el tamaño de los efectos para supervivencia libre de progresión podría ser importante y no habría un impacto negativo en la calidad de vida pero la terapia combinada no modificaría la supervivencia global) y los daños se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes). Además, los costos se consideraron ligeramente mayores, pero podrían no ser aceptables para los beneficios encontrados. Por ello, se emitió una recomendación en contra del uso de la TDA en combinación con docetaxel.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue baja y la aceptabilidad de la terapia por parte de los profesionales de salud y pacientes puede ser variable ya que dependería de factores como la expectativa de vida, preferencias del paciente, entre otros. Por ello se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de bajo volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la supervivencia global, superaran los daños de la intervención en este grupo de pacientes.</p> <p>Recomendación condicional en contra de la intervención.</p> <p>Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata</p>

<p>metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el tamaño de los efectos para supervivencia libre de progresión podría ser importante y no habría un impacto negativo en la calidad de vida, pero la terapia combinada no modificaría la supervivencia global) y los daños se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes). Además, los costos se consideraron ligeramente mayores, pero podrían no ser aceptables para los beneficios encontrados. Por ello, se emitió una recomendación en contra del uso de la TDA en combinación con docetaxel.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue baja y la aceptabilidad de la terapia por parte de los profesionales de salud y pacientes puede ser variable ya que dependería de factores como la expectativa de vida, preferencias del paciente, entre otros. Por ello se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la sobrevida global, superaran los daños de la intervención en este grupo de pacientes.</p> <p>Recomendación condicional en contra de la intervención.</p> <p>Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, los beneficios de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron triviales (puesto que, si bien podría no haber un impacto negativo en la calidad de vida, la terapia combinada no modificó la supervivencia global ni supervivencia libre de progresión) y los daños se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes). Por ello, se emitió una recomendación en contra del uso de la TDA en combinación con docetaxel.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de la evidencia fue baja, el uso de la terapia combinada tuvo un balance desfavorable, los costos se consideraron ligeramente mayores, y no sería aceptable por parte de los profesionales de salud ni pacientes. Por ello se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, recomendamos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.</p> <p>Recomendación fuerte en contra de la intervención.</p> <p>Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró informar el esquema de ajuste de dosis de docetaxel ante la ocurrencia de toxicidad a dicho fármaco. Para ello, se decidió utilizar el esquema de ajuste propuesto por el estudio <i>Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer</i> (CHAARTED), el cual formó parte del cuerpo de evidencia para el desarrollo de esta pregunta clínica (19).</p>	<p>Considere el siguiente esquema propuesto por el estudio CHAARTED para el ajuste de dosis de docetaxel ante la ocurrencia de toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ante la ocurrencia de toxicidad a docetaxel, reduzca la dosis a 65 mg/m² cada 21 días.• Ante la ocurrencia de otro evento de toxicidad a docetaxel luego del primer ajuste de dosis, reduzca la dosis a 55 mg/m² cada 21 días.• Ante la ocurrencia de otro evento de toxicidad a docetaxel luego del segundo ajuste de dosis, considere discontinuar la terapia.

Pregunta 6. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de *novo*, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con radioterapia (RT) al cáncer primario en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?

Introducción

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

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó dos preguntas PICO:

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

Búsqueda de RS:

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

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

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

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

Evidencia por cada desenlace:

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

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

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

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

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Presentación:

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

Evaluación:

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

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

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

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

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

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

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

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

Presentación:

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

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento) Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	Número y Tipo de estudios 2 ECA (979)	Efecto relativo (IC 95%) HR: 0.68 (0.54 a 0.86)	Diferencia (IC 95%) 81 menos por 1000 (de 119 menos a 34 menos) †	Certeza ⊕⊕⊕○ MODERADA	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, los beneficios de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que los efectos sobre la supervivencia global y supervivencia libre de progresión fueron considerados importantes. Además, la terapia combinada no impactaría negativamente en la calidad de vida).

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

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

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

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

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

Equidad:

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

Definiciones

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

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

Aceptabilidad:

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

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

Factibilidad:

¿La intervención es factible de implementar?

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

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

Resumen de los juicios:

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

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

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

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

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, los beneficios de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de brindar solo TDA se consideraron triviales (puesto que los efectos sobre la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de falla, y calidad de vida fueron similares en ambas terapias) y los daños se consideraron pequeños (puesto que los efectos sobre los eventos adversos grado III a V fueron similares entre ambas intervenciones y estuvo relacionado principalmente a la TDA. Sin embargo, si bien la RT se consideró tolerable y la incidencia de eventos adversos de grado III a V por la radioterapia fue poco frecuente, la ocurrencia de alguno de estos eventos adversos como obstrucción intestinal, estenosis uretral o diarrea puede ser de importancia para algunos pacientes). Por ello, se emitió una recomendación en contra de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario.</p> <p>Fuerza: Aunque la certeza de la evidencia fue muy baja, los escasos beneficios que ofrece esta intervención en los pacientes de alto volumen metastásico no justifican su inversión, ni sería aceptable por parte de los profesionales de salud ni los pacientes. Por ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de alto volumen metastásico, recomendamos no brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.</p> <p>Recomendación fuerte en contra de la intervención</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, los beneficios de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que los efectos sobre la supervivencia global y supervivencia libre de progresión fueron considerados importantes. Además, la terapia combinada no impactaría negativamente en la calidad de vida) y los daños se consideraron pequeños (puesto que los efectos sobre los eventos adversos grado III a V fueron similares entre ambas intervenciones y estuvo relacionado principalmente a la TDA. Sin embargo, si bien la RT se consideró tolerable y la incidencia de eventos adversos de</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de bajo volumen metastásico, recomendamos brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención</p> <p>Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○</p>

<p>grado III a V por la radioterapia fue poco frecuente, la ocurrencia de alguno de estos eventos adversos como obstrucción intestinal, estenosis uretral o diarrea puede ser de importancia para algunos pacientes). Por ello, se emitió una recomendación a favor de brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue moderada, los costos serían justificables para el beneficio encontrado y la terapia sería aceptable por los profesionales de salud y pacientes. Por ello, esta recomendación fue fuerte.</p>	
--	--

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>Evidencia: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de bajo volumen metastásico, el GEG consideró importante mencionar las modalidades y dosis de RT al cáncer primario que se pueden emplear en base a las tecnologías disponibles en la institución hasta el 2023.</p> <p>El esquema de RT mencionado está en base a lo reportado por el ensayo clínico con mayor número de participantes que fue cuerpo de evidencia para esta pregunta: el estudio <i>Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer - Evaluation of Drug Efficacy</i> (STAMPEDE) (54).</p>	<p>Según la tecnología disponible, considere brindar RT intensidad modulada a dosis hipofraccionadas propuestas por el estudio <i>Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer - Evaluation of Drug Efficacy</i> (STAMPEDE): 55 Gray [Gy] en 20 sesiones.</p>

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

El 06 de febrero de 2023, se publica la Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023 (56), la cual resuelve incorporar en el Petitorio Farmacológico de EsSalud el producto Acetato de Abiraterona con la presentación en tableta de 250 mg (Código SAP N°010350156). En este sentido, se anexó a este documento la indicación de uso de dicha tecnología sanitaria, en lo que respecta a la población abordada en la presente GPC. A continuación, se detalla la indicación.

Justificación	BPC
Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023 (56).	<p>Se incorpora el producto Acetato de Abiraterona (tableta de 250 mg) con la siguiente indicación, en lo que respecta a la población abordada en la presente guía de práctica clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En establecimientos III-2: Está indicado para el tratamiento para pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible posterior a la evaluación comparativa de la eficacia y costo de Abiraterona y Enzalutamida.

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

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

En este sentido, el GEG también consideró importante mencionar que se requiere evaluar alternativas terapéuticas no contempladas en el peticionario hasta enero de 2023 para el manejo de este grupo de pacientes por parte del organismo competente de IETIS-EsSalud.

VII. Referencias

1. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2021;7(1):9.
2. Sandhu S, Moore CM, Chiong E, Beltran H, Bristow RG, Williams SG. Prostate cancer. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10305):1075-90.
3. Sayegh N, Swami U, Agarwal N. Recent Advances in the Management of Metastatic Prostate Cancer. *JCO oncology practice*. 2022;18(1):45-55.
4. Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncology and therapy*. 2020;8(2):209-30.
5. Shiota M, Terada N, Saito T, Yokomizo A, Kohei N, Goto T, et al. Differential prognostic factors in low- and high-burden de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients. *Cancer science*. 2021;112(4):1524-33.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010;182(18):E839-42.
7. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima PM.
8. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(11):1274-305.
9. EAU Guidelines Office. Prostate Cancer. Arnhem (The Netherlands): EAU Guidelines Office; 2021. [citado el 20 de mayo de 2022]. Edición 2021. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. London: NICE; 2019 [citado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131>.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j4008.
12. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928.

13. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Oxford; 2000.
14. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
15. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
16. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2016.
17. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2089.
18. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
19. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(11):1080-7.
20. 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. *Journal of comparative effectiveness research*. 2019;8(11):865-77.
21. Yang Y, Chen R, Sun T, Zhao L, Liu F, Ren S, et al. Efficacy and safety of combined androgen blockade with antiandrogen for advanced prostate cancer. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2019;26(1):e39-e47.
22. Wu J, Chen WK, Zhang W, Zhang JS, Liu JH, Jiang YM, et al. Network meta-analysis of the efficacy and adverse effects of several treatments for advanced/metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(35):59709-19.
23. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;95(2):361-76.
24. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, DeMasi V, Sartor O, Crawford ED, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology*. 2001;57(4):727-32.
25. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9214):1491-8.
26. Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, Weinberg PD, Ernstoff MS, Ross SD. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 1999;2(1):4-8.
27. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in

- the treatment of advanced prostate cancer. Evidence report/technology assessment (Summary). 1999(4):i-x, 1-246, I1-36, passim.
28. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology*. 1997;49(1):71-8.
 29. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*. 2001;58(2 Suppl 1):5-9.
 30. Kunath F, Jensen K, Pinart M, Kahlmeyer A, Schmidt S, Price CL, et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;6(6):Cd003506.
 31. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2000;132(7):566-77.
 32. Sun M, Choueiri TK, Hamnvik OP, Preston MA, De Velasco G, Jiang W, et al. Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy: Effects of Androgen-Deprivation Therapy. *JAMA oncology*. 2016;2(4):500-7.
 33. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2015;1(9):1261-9.
 34. Brungs D, Chen J, Masson P, Epstein RJ. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2014;17(2):105-11.
 35. Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, Pompeo AC, Ferreira U, Sadi MV, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC urology*. 2014;14:9.
 36. Tsai HT, Penson DF, Makambi KH, Lynch JH, Van Den Eeden SK, Potosky AL. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Urology*. 2013;82(2):327-33.
 37. Weiner AB, Siebert AL, Fenton SE, Abida W, Agarwal N, Davis ID, et al. First-line Systemic Treatment of Recurrent Prostate Cancer After Primary or Salvage Local Therapy: A Systematic Review of the Literature. *European urology oncology*. 2022;5(4):377-87.
 38. 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. *European urology oncology*. 2022;5(6):605-16.
 39. Mori K, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Pradere B, Quhal F, Laukhtina E, et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. *BJU international*. 2022;129(4):423-33.
 40. Wenzel M, Würnschimmel C, Nocera L, Collà Ruvolo C, Tian Z, Shariat SF, et al. Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology focus*. 2022;8(2):399-408.
 41. Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2021;7(3):412-20.
 42. Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, Dolce P, Verde A, La Civita E, et al. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2021;157:103198.

43. Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, et al. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in oncology*. 2020;10:567616.
44. Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, et al. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*. 2020;10:519388.
45. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology*. 2020;77(3):365-72.
46. Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a Cochrane Review. *BJU international*. 2019;124(3):370-2.
47. Sun G, Zhang X, Chen J, Liao B, Liu Z, Zhao J, et al. What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis. *Urologic oncology*. 2018;36(12):505-17.
48. Tan PS, Aguiar P, Jr., Haaland B, Lopes G. Addition of abiraterone, docetaxel, bisphosphonate, celecoxib or combinations to androgen-deprivation therapy (ADT) for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a network meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2018;21(4):516-23.
49. Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(5):1249-57.
50. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *European urology*. 2018;73(6):847-55.
51. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(12):1992-2003.
52. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *European urology*. 2016;70(2):256-62.
53. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2019;76(1):115-24.
54. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10162):2353-66.
55. Boevé LMS, Hulshof M, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *European urology*. 2019;75(3):410-8.

56. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Resolución N°12-IETSI-2023. Lima: EsSalud.; 2023 [citado el 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/02/RESOLUCION-N%C2%B0-12-IETSI-2023-APREPITANT-125MG-Y-ACETATO-DE-ABIRATERONA-250MG.pdf>.