



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 Dreilana Vicuña

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Iván Pereyra Villanueva

Gerente General, EsSalud



INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Juan Alberto Santillana Callinos

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.
 - o Médico oncólogo
 - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Brancano Huasasquiche, Oswaldo.
 - o Médico radioterapeuta
 - o Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Cuentas Jara, Mariano Jaime.
 - o Médico urólogo
 - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Livano Yberico, Teófilo.
 - o Médico oncólogo
 - o Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Codier Mariaca, Abel.
 - o Médico urólogo
 - o Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Velarde Ponce, Luis Alberto.
 - o Médico urólogo
 - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Delgado Iriarte, Jesús.
 - o Médico oncólogo
 - o Hospital Daniel Alcides Carrion, EsSalud, Tacna, Perú
- Goicochea Lugo, Sergio André.
 - o Metodólogo
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Delgado Flores, Carolina Jaqueline.
 - o Metodóloga
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Salvador Salvador, Stefany.
 - o Coordinadora del grupo elaborador
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Santos Sánchez, Vladimir.
 - o Coordinador del grupo elaborador
 - o 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. Fernández-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 (GPC)	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	19
	g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.....	19
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	20
	i. Revisión externa al GEG.....	21
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 deprivación 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 deprivación 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 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?	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		
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 (CHAARTED)</i> : Alto volumen metastásico: - 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.	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 antiandrogéno 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 antiandrogéno 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 llamada <i>flare</i> , considere brindar un antiandrogéno 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 antiandrogéno 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.		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana ante alguno de los siguientes casos: • 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.	BPC	-
Además, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma diferida ante alguno de los siguientes casos: • 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 privación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH o TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral.	Recomendación condicional a favor de alguna de las intervenciones	Muy Baja (⊕⊕⊕⊕)
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere ofrecer TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral como primera elección el alguno de los siguientes casos: • 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 morbilidad importante.	BPC	-
Pregunta 4: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible en quienes se decide brindar terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica, ¿se debería brindar TDA de forma intermitente en lugar de TDA de forma continua?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA de forma continua en lugar de TDA de forma intermitente.	Recomendación condicional a favor del comparador	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
Terapia de 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?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo 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	-

para el ajuste de dosis de docetaxel ante la ocurrencia de toxicidad: • 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.		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la supervivencia global, superaran los daños de la intervención en este grupo de pacientes.	Recomendación condicional en contra de la intervención	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la supervivencia global, superaran los daños de la intervención en este grupo de pacientes.	Recomendación condicional en contra de la intervención	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, recomendamos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Baja (⊕⊕⊖⊖)
Pregunta 5: 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 sólo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?		
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, recomendamos no brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, recomendamos brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.	Recomendación fuerte a favor de la intervención	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
Según la tecnología disponible, considere brindar RT intensidad modulada a dosis hipofraccionadas propuestas por el estudio <i>Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer - Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE)</i>: 55 Gray [Gy] en 20 sesiones.	BPC	-
Consideraciones sobre el acetato de abiraterona en el seguro social - EsSalud ***		
Se incorpora el producto Acetato de Abiraterona (tableta de 250 mg) con la siguiente indicación, en lo que respecta a la población abordada en la presente guía de práctica clínica: • En establecimientos III-2: Está indicado para el tratamiento para pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible posterior a la evaluación comparativa de la eficacia y costo de Abiraterona y Enzalutamida.	Resolución N°12-IETSI-ESSAUUD-2023	

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

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

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

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



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 supervivencia 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 hormonossensible (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 Yberko	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista Clínico – médico especialista en oncología médica	
Jesús Delgado Iriarte	Hospital Daniel Alcides Carrión, Red asistencial Yacna, Tachá, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en oncología médica	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
Sergio André Goicochea Lugo	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Carolina Jaqueline Delgado Flores	IETSI, EsSalud	Metodóloga	

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

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.agreetrust.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. Amsthem (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)

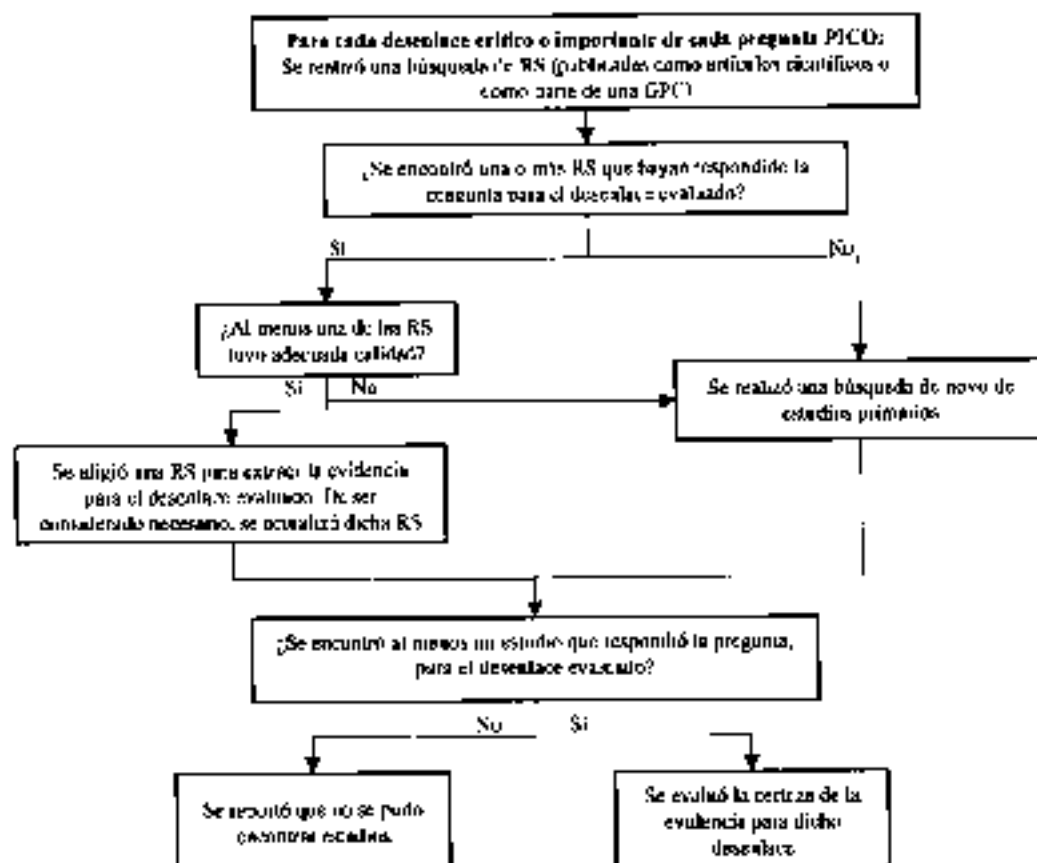
Sin embargo, el GEG consideró que debido a que las GPC fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*.

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 flujograma:



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 GtG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GtG 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.

1. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GtG 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 GTG, 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
Atillo 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
Joaquín 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 Teype 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.

El GEG consideró necesario mencionar la definición que se utilizará para clasificar a pacientes según el volumen metastásico.

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).

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 (European Association of Urology) (9).

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]:

- Alto volumen metastásico:
 - 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 antiandrogéno 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 antiandrogéno 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 antiandrogénos 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	Desideratos
1	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible	Terapia de deprivación androgénica (TDA) con bloqueo hormonal completo (agonista LHRH u orquiectomía bilateral más antiandrogéno no esteroideo) / TDA con monoterapia (agonista LHRH u orquiectomía bilateral)	Críticos: • Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) • Calidad de vida • Eventos adversos de grado III a V • Mortalidad por causa cardiovascular Importantes: • 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	• Supervivencia global (6 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA) • Diarrea (no especifica número de ECA)
Yang 2019	7/14	Diciembre 2016	• 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	• Supervivencia global (2 ECA) • Diarrea (2 ECA)
Samson 2002	9/14	Agosto 1998	• Supervivencia global (10 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Supervivencia libre de progresión (6 ECA)
Schmitt 2001	8/14	No especifica	• 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	• Mortalidad (27 ECA)
Bennett 1999	5/14	No especifica	• Supervivencia global (9 ECA)
Seidenfeld 1999	11/14	Agosto 1998	• 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 FDA con bloqueo hormonal completo y monoterapia, respectivamente) • Diarrea (6 ECA)
Caubet 1997	9/14	No especifica mes, 1996	• 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 leuprolina (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) [Zalcberg 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 con 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:**
 - o Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace
- **Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:**
 - o Para este desenlace se contó con dos RS: Schmitt 2001 (24) y Seidenfeld 1999 (27).
 - o Se decidió tomar como referencia la RS de Seidenfeld 1999 (27), por ser la de mejor calidad.
 - o 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.
 - o El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- **Diarrea:**
 - o Para este desenlace se contó con cinco RS: Liu 2019 (20), Yang 2019 (21), Wu 2017 (22), Schmitt 2001 (24), y Seidenfeld 1999 (27).
 - o 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.
 - o 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.
 - o 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 hormonoinsensible Intervención: Terapia de deprivación androgénica (TDA) con bloque hormonal completo Control: Terapia de deprivación androgénica (TDA) con monoterapia Autor: Yongyi Cao, Chihao Luo Idioma: Inglés por diseño - Supervivencia global: RS de 11y 2019. - Calidad de vida: RS de 12y (de 12y) 1999 (ECA Southwist Oncology Group (SWOG) 1999) (NT-0105). - Supervivencia libre de progresión: RS de 11y 2019. - Alivio de síntomas de grado III a IV: RS de Yang 2019 (ECA Zalcberg 1998). - Afectación por caídas cardiovasculares: Las RS encontradas no proporcionan evidencia para esta desenlace. - Desarrollo de la enfermedad en ovarios o testículos: RS de Seldanoff 1999. - Definición: RS de Yang 2019.								
Desenlace (efecto de intervención)	Importancia	Número y Tipo de estudio (muestras)	Intervención: TDA con bloque hormonal completo	Control: TDA con monoterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (17 a 30.4 meses)	CRÍTICO	5 ECA (2910)	No reportado	No reportado	HR: 0.90 (0.82 a 0.98)	38 meses por 1000 (de 75 menos a 7 menos) ¹	⊕⊕⊕⊕ BAJA	Al brindar TDA con bloque hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible, podría ser que evitemos 38 muertes a un tiempo de seguimiento de 23 a 30.4 meses (-75 a -7).
Calidad de vida – componente emocional (15 meses)	CRÍTICO	1 ECA (238)	Mediana: 36 puntos RIC: 60-80	Mediana: 84 puntos RIC: 68-92	-	DM: -4.0 puntos (-3.1, 2.8 a -4.9) ¹	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	Al brindar TDA con bloque hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible, probab como disminuiríamos 8 puntos el componente emocional de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 15 meses (-12.2 a -4.6).
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión de cáncer] (18.2 a 23.9 meses)	IMPORTANTE	3 ECA (2298)	No reportado	No reportado	HR: 0.82 (0.70 a 0.96)	56 meses por 1000 (de 107 menos a 12 menos) ¹	⊕⊕⊕⊕ BAJA	Al brindar TDA con bloque hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible, 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)	Control	1 ECA (222)	32/112 (28.6%)	26/110 (23.6%)	RR: 1.22 (0.78 a 1.90)	53 más por 1000 (de 51 menos a 213 más)	 BAJA +	Al brindar TCA con bloqueo hormonal completo en lugar de TCA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no mejoráramos el riesgo de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 24 meses.
Interrupción por causa indeterminada	IMPORTANTE	Las RAs encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						
Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (no especificado)	IMPORTANTE	La RAs proporcionó la frecuencia de discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos para los grupos intervención y control por separado: - La frecuencia de discontinuidad por eventos adversos para el grupo TCA con bloqueo hormonal completo usando bicalutam fue 10.2% (3 ECA: 41/401), mientras que con el uso de Bicalutida fue 8.3% (9 ECA: 233/2804). - La frecuencia de discontinuidad por eventos adversos para el grupo TCA con monoterapia a 1116 con agonistas LHRH o antiandrogénicos fue 1.6% (28 ECA: 82/4275).					 BAJA +	Al brindar TCA con bloqueo hormonal completo en lugar de TCA 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.
Damea (no especificado)	IMPORTANTE	6 ECA (2950)	99/1434 (6.9%)	23/1466 (1.6%)	RR: 4.15 (2.72 a 6.65)	63 más por 1000 (de 27 más a 99 más)	 BAJA +	Al brindar TCA con bloqueo hormonal completo en lugar de TCA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que causáramos 63 casos más de damea (+27 a +99).

DMI: Diferencia de medias; IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgos; 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 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% (466/698) y para la supervivencia libre de progresión, el riesgo basal fue 88% (622/698).

‡ Se usó la media como medida y se determinó la desviación estándar para calcular DMI e IC 95%.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta, ya que no se proporcionan resultados por subgrupo acorde a 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, para el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 0.0 a 1.1 o la cantidad de eventos es menor de 300.

c. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta, ya que 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, ya que 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 antiandrogénico 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
Comparación:	Terapia de privación androgénica (TDA) con monoterapia
Desenlaces:	• Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Eventos adversos de grado III a V • Mortalidad por causa cardiovascular • Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos • Dármes
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de Salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GFG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

○ Trivial ● Pequeño ◐ Moderado ◑ Grande ○ Varío ○ Se desconfía	<table><thead><tr><th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th><th>Número y Tipo de estudios</th><th>Efecto relativo (IC 95%)</th><th>Diferencia (IC 95%)</th><th>Certezas</th></tr></thead><tbody><tr><td>Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (23 a 80.4 meses)</td><td>6 ECA (2910)</td><td>HR: 0.90 (0.82 a 0.98)</td><td>38 menos por 1000 (de 73 menos a 7 menos) †</td><td>⊕⊕⊕⊕ BAJA</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (18.2 a 23.9 meses)</td><td>3 ECA (2298)</td><td>HR: 0.82 (0.70 a 0.96)</td><td>56 menos por 1000 (de 107 menos a 11 menos) †</td><td>⊕⊕⊕⊕ BAJA</td></tr></tbody></table> † 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 87% (462/646) y para la supervivencia libre de progresión, el riesgo basal fue 88% (602/687).	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certezas	Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (23 a 80.4 meses)	6 ECA (2910)	HR: 0.90 (0.82 a 0.98)	38 menos por 1000 (de 73 menos a 7 menos) †	⊕⊕⊕⊕ BAJA	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	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 (pues en 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 otras fármacos como por ejemplo quimioterápicos, los beneficios podrían ser menores).
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certezas													
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (23 a 80.4 meses)	6 ECA (2910)	HR: 0.90 (0.82 a 0.98)	38 menos por 1000 (de 73 menos a 7 menos) †	⊕⊕⊕⊕ BAJA													
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													
	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: • 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).																

Grado • Moderado • Pequeño • Trivial • Varía • Se desconoce	Desenlace (cambio de regionalización)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad
	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: 1,12 (0,78 a 1,90)	52 más por 1000 (de 52 menos a 213 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA
	Mortalidad por causa cardiovascular	Las RS encontradas no proporcionan evidencia para este desenlace			
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (no especificado)	La RS proporcionó la influencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos para los grupos intervención y control por separado. • 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 Fintamida fue 8,3% (9 ECA: 293/2804) • La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con monoterapia (TDA con agonistas LHRH o orquiectomía) fue 1,8% (28 ECA: 82/4275)			⊕⊕⊕⊕ BAJA
	Diarrea (no especificado)	6 ECA (2950)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	51 más por 1000 (de 27 más a 89 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA
‡ Se usó la mediana como medida y se determinó la desviación estándar para calcular DM e IC 95%.					

En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los datos 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).

En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindamos TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia:

- 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 modificáramos 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 debida a eventos adversos sea mayor (10,2% a 8,3% vs 1,8%, respectivamente).
- Podría ser que causáramos 51 casos más de diarrea (+27 a +89).

☐ Muy baja
☒ Baja
☐ Moderada
☐ Alta

☐ Ningún estudio incluido

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (23 a 80.4 meses)	CRÍTICO	☒ ☒ ☐ ☐ BAJA
Calidad de vida—componente emocional (6 meses)	CRÍTICO	☒ ☒ ☒ ☐ MODERADA
Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (18.2 a 23.9 meses)	IMPORTANTE	☒ ☒ ☐ ☐ BAJA
Eventos adversos de grado III a V (24 meses)	CRÍTICO	☒ ☒ ☐ ☐ BAJA
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
Diarrea (no especificado)	IMPORTANTE	☒ ☒ ☐ ☐ BAJA
Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se demostró un nivel de evidencia por evidencia indirecta sería: 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 demostró un nivel de evidencia por imprecisión sería: el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 0.2 a 0.3 a la cantidad de eventos es menor de 500. c. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta sería: 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 demostró un nivel de evidencia por riesgo de sesgo sería: 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 evidencias (baja).

☐ No
☒ Probablemente no
☐ Probablemente sí
☐ 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.

- ☐ 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

Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece el uso de TDA con monoterapia.

- ☐ Costos extensos
☒ Costos moderados
☐ Intervención y comparador cuestan similar
☐ Los costos son pequeños
☐ Ahorros moderados
☐ Ahorros extensos

- ☐ Varía
☐ Se desconoce

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.

	Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo	Comparador: TDA con monoterapia
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Antisandrógenos: - Flutamida: tableta de 250 mg. - Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg.	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.
Costo unitario	- Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. - Triptorelina: S/ 133 aprox. - Flutamida: S/ 2 aprox. - Bicalutamida: S/ 1 aprox.	
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	- Leuporelina 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)	
Duración del esquema	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)	
Costo total por persona:	- Leuporelina más Flutamida = $(S/220 \times 1 \text{ amp} \times 60 \text{ meses}) + (S/2 \times 90 \text{ meses}) = S/ 24\,000$. - Leuporelina más bicalutamida = $(S/220 \times 1 \text{ amp} \times 60 \text{ meses}) + (S/1 \times 30 \text{ tab} \times 60 \text{ meses}) = S/ 15\,000$.	- Leuporelina = $(S/220 \times 1 \text{ amp} \times 60 \text{ meses}) = S/ 13\,200$. - Triptorelina = $(S/133 \times 1 \text{ amp} \times 60 \text{ meses}) = S/ 7\,980$.



		• Triptorelina más Butamida = (5/133 + 1 amp + 60 meses) + (5/2 + 90 tab + 60 meses) = S/ 18 780. • Triptorelina más bigalunamida = (5/133 + 1 amp + 60 meses) + (5/1 + 30 tab + 60 meses) = S/ 9780.	
	Diferencia	Por persona tratada, la intervención podría costar hasta S/ 10 000 más que el comparador a 5 años de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención podría costar S/ 10 000 000 más que el comparador a 5 años de tratamiento.	
o Reduce la equidad o Probablemente reduce la equidad • Probablemente no tenga impacto en la equidad o Probablemente incrementa la equidad o Incrementa la equidad o Varía o Se desconoce			Al preferir brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TGA 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.
o No o Probablemente no o Probablemente sí o Sí • Varía o Se desconoce			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 concepto así como por el beneficio poco importante e incierto. 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.
o No o Probablemente no • Probablemente sí o Sí	Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el paquete de EsSalud: • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:	Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos pueden estar disponibles en establecimientos que atienden a	

o Varía o Se desconoce	o Lauprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg y 7.5 mg o Triptorelina: ampolla de 3.75 mg • Antidopaminérgicos: o Fluamida: tableta de 250 mg o Dicalutamida: tableta de 50 y 150 mg	pacientes con esta condición. Sin embargo, será necesario regular la 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 inscripciones de uso de los medicamentos. Personal e infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en el esquema de uso de TDA. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA intermitente o continua probablemente si sea factible.
-----------------------------------	--	---



Resumen de los juicios:

Evidencia							
 	Trivial	Pequeño	Pequeño	Moderado	Grande	Varia	Se desconoce
	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial	Varia	Se desconoce	
	Muy bajo	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluye		
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí			
	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varia	Se desconoce
	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	Se desconoce
	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tiene impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varia	Se desconoce
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Varia	Se desconoce	
 	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Varia	Se desconoce	
	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:

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.

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*.

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.

Certeza de la evidencia: Baja
(⊕⊕⊖⊖)



Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

El GEG consideró plausible que se produzca el fenómeno o efecto llamarada (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 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).

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 (flare), 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).



Pregunta 2. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de privación 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 cual 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 privación androgénica (TDA) farmacológica o quirúrgica temprana / TDA hormonal o quirúrgica diferida	Críticos: • Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) o mortalidad • Calidad de vida • Eventos adversos grado III a V Importantes: • 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 GPG.

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	• 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.

- o 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.
- o 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:
 - o La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.



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

Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible Intervención: Terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica o quirúrgica temprana Comparación: Terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica o quirúrgica diferida Autor(es): Sergio Golechewski Metodología: por desdoblamiento - Supervivencia global a 5 años de Kunitz 2018 (ECA Veterans Administration Cooperative Oncological Research Group, VAORC) - Efectos 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 - Efectos adversos de grado III a V: RR de Kunitz 2018 (ECA Veterans Administration Cooperative Oncological Research Group, VAORC) - Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace								
Objetivo (Pregunta de seguimiento)	Importante	Número y Tipo de estudio	Intervención: TDA temprana	Comparación: TDA diferida	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certaza	Interpretación*
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) o mortalidad† (no especificado)	CRÍTICO	1 ECA (n=426)	183/200 (90.1%)	120/223 (54.8%)	RR: 1.04 (0.99 a 1.14)	53 más por 1000 (de 3 menos a 119 más)	⊕⊕⊕⊕ B,LLH++	Al brindar TDA temprana en lugar de TDA diferida a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible, podría ser que no modificáramos 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						
Efectos adversos de grado III a V (no especificado)	CRÍTICO	1 ECA (n=426)	172/419 (36.7%)	170/484 (35.1%)	RR: 1.04 (0.88 a 1.24)	14 más por 1000 (de 42 menos a 84 más)	⊕⊕⊕⊕ B,LLH,LL	Al brindar TDA temprana en lugar de TDA diferida a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible, podría ser que no modificáramos los eventos adversos de grado III a V
Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace						
IC: Intervalo de confianza; RR: Ratio de riesgo *El nivel de evidencia es determinado de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún error, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es débil. †Se evaluaron 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 VAORC. Explicaciones de la certeza de evidencia: - Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio: riesgo de sesgo poco claro en la generación y ocultamiento de la sucesión de reevaluación. - Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión: la intervención y comparador no son la terapia ofrecida actualmente (terapia combinada de RTA con hormona antiandrogénica).								

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 privación androgénica (TDA) temprana en lugar de TDA diferida?	
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
Desenlaces:	• Supervivencia global o mortalidad • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Eventos adversos de grado III a V • Disponibilidad de la terapia debido a eventos adversos
Escenarios:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GtS manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

• Fija - o Pequeño - o Moderado - o Grande - o Varía - o Se desconoce	<table><thead><tr><th>Desenlaces (tiempo del seguimiento)</th><th>Método y Tipo de estudios</th><th>Efecto relativo (IC 95%)</th><th>Diferencia (IC 95%)</th><th>Certezas</th></tr></thead><tbody><tr><td>Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) o mortalidad (no especificado)</td><td>LECA</td><td>HR: 1.06 (0.99 a 1.14)</td><td>\$1 más por 1000 (de 8 menos a 110 más)</td><td>GRADO MAY.</td></tr><tr><td>Calidad de vida</td><td colspan="4">La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer)</td><td colspan="4">La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos)</td><td colspan="4">La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace</td></tr></tbody></table>	Desenlaces (tiempo del seguimiento)	Método y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certezas	Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) o mortalidad (no especificado)	LECA	HR: 1.06 (0.99 a 1.14)	\$1 más por 1000 (de 8 menos a 110 más)	GRADO MAY.	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 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).
Desenlaces (tiempo del seguimiento)	Método y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certezas																							
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) o mortalidad (no especificado)	LECA	HR: 1.06 (0.99 a 1.14)	\$1 más por 1000 (de 8 menos a 110 más)	GRADO MAY.																							
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: • Podría ser que no modifiquemos la mortalidad																											

- o Grande - o Moderado - o Pequeño ■ Inicial - o Vario - o Se desconoce	<table><tr><th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th><th>Número y Tipo de estudios</th><th>Efecto relativo (IC 95%)</th><th>Diferencia (IC 95%)</th><th>Calidad</th></tr><tr><td>Eventos adversos de grado III a V (no especificado)</td><td>1 ECA</td><td>RR: 1.04 (0.88 a 1.24)</td><td>14 más por 1000 (de 42 menos a 84 más)</td><td>⊕⊕○○ BAJA</td></tr><tr><td>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</td><td colspan="4">La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace</td></tr></table> En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonasensible, por cada 1000 personas a los que brindemos TDA farmacológica o quirúrgica temprana en lugar de brindar de forma diferida: Podría ser que no modificáremos los eventos adversos de grado III a V.	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad	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 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonasensible, los datos de brindar TDA farmacológica o quirúrgica temprana en lugar de brindar diferida se consideraron breves (puesto que el tamaño de los efectos para eventos adversos de grado III a V fue similar entre los grupos).						
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad																			
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																						
◆ Muy baja ■ Baja - o Moderada ◆ Alta - o Ningún estudio incluido	<table><tr><th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th><th>Importancia</th><th>Calidad</th></tr><tr><td>Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) o mortalidad (no especificado)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA **</td></tr><tr><td>Calidad de vida</td><td>CRÍTICO</td><td>La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer)</td><td>IMPORTANTE</td><td>La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de eventos adversos (Tiempo hasta el desarrollo de eventos adversos)</td><td>IMPORTANTE</td><td>La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.</td></tr><tr><td>Eventos adversos de grado III a V (no especificado)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA **</td></tr><tr><td>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</td><td>IMPORTANTE</td><td>La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.</td></tr></table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Calidad	Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) o mortalidad (no especificado)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA **	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 adversos (Tiempo hasta el desarrollo de eventos adversos)	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	Eventos adversos de grado III a V (no especificado)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA **	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Calidad																					
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) o mortalidad (no especificado)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA **																					
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 adversos (Tiempo hasta el desarrollo de eventos adversos)	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.																					
Eventos adversos de grado III a V (no especificado)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA **																					
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.																					

	Explanaciones 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 inconsistente entre la intervención y comparador no con 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).																			
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ 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.																			
○ 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		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.																		
○ Costos extremos ○ Costos moderados ● Intervención y comparador cuestan similar ○ Los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extremos ○ Varía ○ Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Intervención: TDA temprana</th><th>Comparador: TDA diferida</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td><td> Procedimiento quirúrgico: orquiectomía Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina acetato ampolla de 3.75 y 7.5 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td><td></td></tr> <tr> <td>Costo unitario</td><td> - Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox. - Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. - Triptorelina: S/ 133 aprox. </td><td>Mismos costos, pero brindada en un tiempo diferente.</td></tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td><td> - Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) - Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) </td><td></td></tr> <tr> <td>Duración del esquema</td><td>Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</td><td></td></tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona</td><td> - Orquiectomía bilateral = (S/300 * 1 procedimiento) = S/ 300 aprox. - Leuporelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13.200. </td><td></td></tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA temprana	Comparador: TDA diferida	Presentación	Procedimiento quirúrgico: orquiectomía Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina acetato ampolla de 3.75 y 7.5 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.		Costo unitario	- Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox. - Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. - Triptorelina: S/ 133 aprox.	Mismos costos, pero brindada en un tiempo diferente.	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	- Leuporelina 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	- Orquiectomía bilateral = (S/300 * 1 procedimiento) = S/ 300 aprox. - Leuporelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13.200.		
	Intervención: TDA temprana	Comparador: TDA diferida																		
Presentación	Procedimiento quirúrgico: orquiectomía Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina acetato ampolla de 3.75 y 7.5 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.																			
Costo unitario	- Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox. - Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. - Triptorelina: S/ 133 aprox.	Mismos costos, pero brindada en un tiempo diferente.																		
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	- Leuporelina 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	- Orquiectomía bilateral = (S/300 * 1 procedimiento) = S/ 300 aprox. - Leuporelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13.200.																			

	• Triptorelina = (\$/111 * 1 amp * 60 meses) = \$/ 7980.	
Diferencia	Por persona tratada, la intervención tendría costos similares al comparador. Por 1000 personas tratadas, la intervención tendría costos similares al comparador.	
☐ Reduce la equidad ☐ Probablemente reduce la equidad ☒ Probablemente no tenga impacto en la equidad ☐ Probablemente incrementa la equidad ☐ Incrementa la equidad ☐ Varía ☐ Se desconoce		Al preferir brindar TDA farmacológica o quirúrgica temprana en lugar de diluida, 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.
☐ No ☒ Probablemente no ☐ Probablemente sí ☐ Sí ☒ Varía ☐ Se desconoce		Personal de salud: El GEG consideró que el personal de salud aceptaría brindar TDA temprana o diluida después de tomar una decisión individualizada. Pacientes: La aceptabilidad de los pacientes puede ser variable. Los pacientes que presentan 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.
☐ No ☐ Probablemente no ☒ Probablemente sí ☐ Sí ☐ Varía ☐ Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el portafolio de EsSalud: • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: ◦ Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ◦ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg • Antandrogénicos: ◦ 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 orquiectomías. 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 GAG estableció que implementar la TDA temprana o diferida probablemente sí sea factible.
--	--	---



Resumen de los juicios:

Grado de certeza	Grado de certeza					
	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varia	Se desconoce
Grado de certeza	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial	Varia	Se desconoce
	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
Grado de certeza	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Varia	Se desconoce
	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varia	Se desconoce
Grado de certeza	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia
	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varia
Grado de certeza	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Varia	Se desconoce
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Varia	Se desconoce
Grado de certeza	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
	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:

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.

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*.

En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana (aquella iniciada inmediatamente después del diagnóstico) o diferida (aquella iniciada ante la aparición de síntomas de complicaciones del cáncer o cuando hay indicios laboratoriales y/o imagenológicos de progresión del cáncer). La decisión de la alternativa a brindar será individualizada y tomando en cuenta la presencia de síntomas a consecuencia del cáncer, expectativa de vida y preferencias de los pacientes.

Recomendación condicional a favor de alguna de las intervenciones.

Certeza de la evidencia: Baja
(⊕⊕⊖⊖)

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

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).

Esto coincide con lo mencionado por la GPC de la Asociación Europea de Urología (9).

En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma temprana ante alguno de los siguientes casos:

- 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 manifiestan su preferencia

	por recibir la terapia de forma temprana. Además, considere brindar TDA farmacológica o quirúrgica de forma diferida ante alguno de los siguientes casos: • 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	Críticos: • Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) • Calidad de vida • Mortalidad por causa cardiovascular Importantes: • 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	• 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 leuprolina (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 FFG 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: Seldenfeld 2000 (31).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Seldenfeld 2000 (31), por ser de calidad aceptable.
 - Para este desenlace, la RS de Seldenfeld 2000 no realizó un MA. La RS reportó la frecuencia de discontinuidad de la terapia para cada tipo de agonista LHRH (i). Los LCA 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 14, N0 o NX, M0]).
 - La intervención fue brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH o ciproterona. Los agonistas LHRH utilizados fueron goserelina o leuporelina.
 - 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):

Posibilidad: Aducción del cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible Intervención: Tiempo de detección androgénico (TDA) farmacológico con agonistas de la hormona liberadora de la hormona (LHRH) [LHRH] Comparación: Tiempo de detección androgénico (TDA) quirúrgico con orquiectomía bilateral Audencia: Grupo Gleason-Lugar Enfoque: por desórdenes: - Supervivencia global RS de Seldentfeld 2000. - Calidad de vida: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. - Supervivencia libre de progresión RS de Seldentfeld 2000. - Supervivencia libre de eventos adversos: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. - Mortalidad por causa cardiovascular: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. - Calidad de vida de la familia: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (Nivel de Evidencia)	Intervención TDA Farmacológico con agonistas LHRH	Comparación TDA quirúrgico con orquiectomía	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad	Interpretación*
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (N=1000)	CRÍTICO	17 ECA (LHRH)	No reportado	No reportado	HR: 1.12 (0.92 a 1.38)	49 más por 1000 de 49 menos a 115 más)	⊕○○○ MUY BAJA	Al brindar TDA farmacológico con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgico con orquiectomía a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonoinsensible, podría ser que no modificamos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 14 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. - Cuatro ECA (no reportados) no encontraron diferencias estadísticas en la frecuencia de los desenlaces relacionados a progresión de la enfermedad entre aquellos que recibieron TDA farmacológico con agonistas LHRH en comparación con aquellos que recibieron TDA quirúrgico con orquiectomía o decaesterabesol. - Un ECA (incluido) reportó que aquellos que recibieron TDA con orquiectomía o decaesterabesol tuvieron menor riesgo de progresión en comparación con aquellos que recibieron TDA farmacológico con agonistas LHRH (p<0.05)					⊕○○○ MUY BAJA	Al brindar TDA farmacológico con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgico con orquiectomía a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible, podría ser que no modificamos la supervivencia libre de progresión a un tiempo de seguimiento de 12 a 24 meses, aunque la evidencia es incierta
Supervivencia libre de eventos adversos (Tiempo hasta la ocurrencia de un evento adverso)	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 debido a eventos adversos (no especificados)	IMPORTANTE	La RE proporcionó síntesis narrativa sobre la discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos para el grupo de adultos que recibió TGA farmacológica con agonistas LHRH. - Un FCA (n=148) reportó que la frecuencia de discontinuidad con el uso de leupronina fue 0%. - Trece FCA (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 está en un rango de 0 a 2% con el uso de TGA farmacológica con agonistas LHRH.	 N/A	Al brindar TGA farmacológica con agonistas LHRH a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonoinsensible, podría ser que la frecuencia de discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos varíe en un rango de 0 a 2%.
IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; RR: Razón de riesgo *Escala de riesgos 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. 1 Para el cálculo de los efectos absolutos del desentreno de supervivencia global se utilizó el riesgo basal reportado por el estudio de mayor número de participantes del metaanálisis (Risinger 1991). El riesgo basal fue 51%. Explicaciones de la certeza de evidencia: - 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: some studies utilized therapies that not corresponded with the actual treatment, or the comparisons of the different therapies formed part of the therapy used. Además, no se proporcionaron resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut. - Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión: some interval of confidence included the value 0.9 or 1.1. - Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia: some the results not was consistent in all the studies. - Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy alta: 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
Intervenciones:	Terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas LHRH
Comparador:	Terapia de privación androgénica (TDA) quirúrgica con orquiectomía bilateral
Desenlaces:	• Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Mortalidad por causa cardiovascular • Continuidad de la terapia debido a eventos adversos
Escenarios:	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:

• Trivial ◊ Pequeña ◊ Moderada ◊ Grande o Varía o Se desconoce	Desenlace (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad	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 modificó la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión)
	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) 1	 Muy baja	
	Calidad de vida	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace				

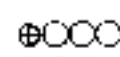
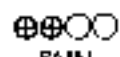
	Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) [mediana de 12 a 24 meses]	La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, no expone la frecuencia de los eventos. • Cuatro ECA (menos reportados) no encontraron diferencias estadísticas 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 dieterstilbestrol. • Un ECA (n=135) reportó que aquellos que recibieron TDA con orquiectomía o dieterstilbestrol tuvieron menor riesgo de progresión en comparación con aquellos que recibieron TDA farmacológica con agonistas LHRH (p<0.05).		
	Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo)	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 con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía: • 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.				

☐ Grande ☐ Moderado ☐ Pequeño ☐ Trivial ☐ Varía ☐ Se desconoce	<table><tr><th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th><th>Número y Tipo de estudios</th><th>Efecto relativo (IC 95%)</th><th>Diferencia (IC 95%)</th><th>Calidad</th></tr><tr><td>Mortalidad por causa cardiovascular</td><td colspan="4">La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace</td></tr></table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad	Mortalidad por causa cardiovascular	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace				En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los datos de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (pues en que la discontinuidad fue infrecuente).
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad								
Mortalidad por causa cardiovascular	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace											

	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (no especificado)	La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos para el grupo de adultos que recibió TDA farmacológica con agonistas LHRH. • 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.	 Baja	
	En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindamos TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía: • Podría ser que la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos varíe en un rango de 0 a 2%.			

☐ Muy baja
☐ Baja
☐ Moderada
☐ Alta

☐ Ningún estudio incluido

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] [24 meses]	CRÍTICO	 MUY BAJA
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
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

	Explicaciones de la postura de evidencia: a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: más de la mitad de los estudios incluidos no fueron bajo riesgo de sesgo. b. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: algunos estudios utilizaron terapias que no se corresponden con la terapia actual (actualmente, ni la cloteronina ni el triptorelina forman parte de la terapia usual). Además, no se reportaron resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de dudar. c. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluyó el valor 0.9 o 1.0. 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 10. Entre los desenlaces críticos (supervivencia global) se consideró a menor certeza de evidencia (muy baja).													
- o No - o Probablemente no - o Probablemente sí - o Sí	El GEC 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).													
- o Favorece al comparador - o Probablemente favorece al comparador - o No favorece a la intervención ni al comparador - o Probablemente favorece a la intervención - o Favorece a la intervención - o Varía - o Se desconoce		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.												
- o Costos extensos - o Costos moderados - o 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 farmacológica con agonistas LHRH</th><th>Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td><td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. - Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. - Triptorelina: S/ 139 aprox. </td><td> Procedimiento quirúrgico orquiectomía </td></tr> <tr> <td>Costo unitario</td><td></td><td> - Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox. </td></tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del</td><td> - Leuporelina acetato: 7.5 mg </td><td> Único procedimiento </td></tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH	Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. - Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. - Triptorelina: S/ 139 aprox.	Procedimiento quirúrgico orquiectomía	Costo unitario		Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox.	Dosis (cantidad de unidades del	Leuporelina acetato: 7.5 mg	Único procedimiento	El GEC 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.
	Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH	Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía												
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. - Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. - Triptorelina: S/ 139 aprox.	Procedimiento quirúrgico orquiectomía												
Costo unitario		Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox.												
Dosis (cantidad de unidades del	Leuporelina acetato: 7.5 mg	Único procedimiento												

	producto a usar) cada mes (1 amp/mes) • Triptorelina: 3.25 mg cada mes (1 amp/mes)		
	Duración del esquema Aproximadamente 2 años según los ECA (24 meses)	irreversible	
	Costo unitario por persona: • Leuporelina = (5/220 * 1 amp * 24 meses) = S/ 5280. • Triptorelina = (5/133 * 1 amp * 24 meses) = S/ 3192.	• Orquiectomía bilateral = (5/300 * 1 procedimiento) = S/ 300 aprón.	
	Diferencia: Por persona (cada), la intervención podría costar de S/ 2892 a S/ 4880 más que el comparador a 24 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención podría costar S/ 2 892 000 a S/ 4 880 000 más que el comparador a 24 meses de tratamiento.		
o Reduce la equidad o Probablemente reduce la equidad • Probablemente no tenga impacto en la equidad o Probablemente incrementa la equidad o Incrementa la equidad o varía o Se desconoce	o preferir brindar TDA con bloqueos hormonal completo en lugar de TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con el uso de TDA quírmica 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.		
o No o Probablemente no o Probablemente sí o Sí • Varía o Se desconoce	Personal de salud: El GEG consideró que el personal de salud considera aceptable el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH u TDA quírmica 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. Pacientes: El GEG consideró que la aceptabilidad de los pacientes sería variable. La decisión de elegir una u otra alternativa dependería de la adherencia al uso de fármacos, la tolerabilidad a los potenciales eventos adversos de la terapia, y las		

Evidencia		preferencias estéticas.
o No o Probablemente no o Probablemente sí o Si o Varía o Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud: • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - o Leuprolina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg - o Triptorelina ampolla de 3.75 mg Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.	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. 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. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA farmacológica con agonistas LHRH o quirúrgica con orquiectomía probablemente sí sea factible.

Resumen de los juicios:

	Trabajo	Pequeño		Moderado	Grande	Varia Se desconoce
	Grande	Moderado		Pequeño	Trabajo	Varia Se desconoce
	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido
	No	Probablemente no		Probablemente si	Si	
	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varia Se desconoce
	Costos extras	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia Se desconoce
	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varia Se desconoce
	No	Probablemente no		Probablemente si	Si	Varia Se desconoce
	No	Probablemente no		Probablemente si	Si	Varia Se desconoce
	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:

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 <i>a favor</i> del uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH o de TDA quirúrgica con orquiectomía. Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja y si bien el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH incurrió 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 <i>condicional</i>.	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. Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
---	---

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

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. 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.	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere ofrecer TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral como primera elección el alguno de los siguientes casos: • 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
--	---

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).

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).

conllevar a morbilidad importante.



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

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 deprivación androgénica (TDA) farmacológica intermitente / TDA farmacológica continua	Críticos: • Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) • Calidad de vida • Mortalidad por causa cardiovascular Importantes: • 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 GFG.

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 Tsal 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	• Supervivencia global (2 ECA) • Calidad de vida (2 ECA)

			• 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	• Supervivencia global (3 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Supervivencia libre de progresión (7 ECA)
Botrel 2014	9/14	No especificado	• Supervivencia global (2 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Ginecomastia (5 ECA)
Tsai 2013	6/14	Septiembre 2012	• 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:**
 - o Para este desenlace se contó con cuatro RS: Magnan 2015 (33), Brungs 2014 (34), Botrel 2014 (35), y Tsai 2013 (36).
 - o Se decidió tomar como referencia la RS de **Magnan 2015 (33)**, por ser la de mejor calidad y más reciente.
 - o 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 leuporelina o agonistas LHRH más antandrógenos, 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 leuporelina o agonistas LHRH más antandrógenos, 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 hormonossensible.
 - La intervención fue brindar TDA, compuesta por un agonista LHRH más un antiandrógeno. Los agonistas LHRH utilizados fueron leuporelina 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 hormonossensible.
 - La intervención fue brindar TDA, compuesta por flutamida más leuporelina 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 retomaba 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 leuporelina 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 leuporelina 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 leuporelina 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 leuporelina 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 leuporelina o agonistas LHRH más antiandrógenos, de forma continua.
 - El desenlace de ginecomastia no tuvo una definición preclada 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 leuprorrelina 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 leuprorrelina 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.
- o 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 hormonoinsensible Intervención: Terapia de deprivación androgénica (TDA) intermitente Comparador: Terapia de deprivación androgénica (TDA) continua Autoría: Grupo Colácher-Lago Resúmenes por desenlaces: • Supervivencia global (G) de Magnan 2015. • Calidad de vida (QV) de Magnan 2015. • Supervivencia libre de eventos (LE) de Magnan 2015. • Supervivencia libre de eventos (LE) de Magnan 2015 (PRA, Salonen 2011). (PRA: Salonen 2011). (PRA: Salonen 2011). • Supervivencia libre de eventos (LE) de Magnan 2015. • Supervivencia libre de eventos (LE) de Magnan 2015. • Supervivencia libre de eventos (LE) de Magnan 2015. • Supervivencia libre de eventos (LE) de Magnan 2015.								
Desenlace (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (número)	Intervención: TDA intermitente	Comparación: TDA continua	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad	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: 1.31 (0.99 a 1.25)	38 más por 1000 (de 4 menos a 87 más)	⊕○○○ MUY BAJA	Ai Brander TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible, podría ser que no modificáramos 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 37 años)	CRÍTICO	2 ECA (387)	La RCT asignaron síntomas similares sobre el cambio en el nivel global de la calidad de vida. • Dos RCT (n=114) 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	Ai Brander TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible, podría ser que no modificáramos la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 31 a 37 meses, aunque la evidencia es incierta.

Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)	IMPORTANTE	4 ECA (1774)	No reportado	No reportado	HR: 0.94 (0.86 a 1.05)	19 meses por 1000 (de 16 menos a 53 más) *	⊕○○○ MUY BAJA **	Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormono-responsable, al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua, podría ser que no modificamos el supervivencia libre de progresión a un tiempo de seguimiento de 42.8 meses a 5.4 años, aunque la evidencia es incierta.
Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo) (mediana de 5.4 años)	IMPORTANTE	1 ECA (554)	No reportado	No reportado	HR: 0.94 (0.86 a 1.05)	19 meses por 1000 (de 16 menos a 53 más) *	⊕○○○ MUY BAJA **	Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormono-responsable, al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua, podría ser que no modificamos el riesgo de fracturas a un tiempo de seguimiento de 5.4 años, aunque la evidencia es incierta.
Medida de mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)	CRÍTICO	4 ECA (549)	No reportado	No reportado	HR: 0.86 (0.77 a 0.95)	29 meses por 1000 (de 45 menos a 7 más) *	⊕○○○ MUY BAJA **	Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormono-responsable, podría ser que no modificamos la mortalidad por causa cardiovascular a un tiempo de seguimiento de 51 meses a 6.5 años, aunque la evidencia es incierta.

Concomitante (mediana de 31 meses ± 6.9 años)	IMPORTANTE	5 ECA (195/60)	No reportado	No reportado	RR: 0.63 (0.36 a 1.10)	65 menos por 1000 (de 314 más a 18 más) ¹	 MUY BAJA ***	Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastático hormonosensible, podría ser que no modificamos el riesgo de progresión a un tiempo de seguimiento de 31 meses ± 6.9 años, aunque la evidencia es incierta.
Intención de tratamiento (mediana de 32 meses ± 9.8 años)	MODERANTE	4 ECA (218/2)	No reportado	No reportado	RR: 1.05 (0.74 a 1.43)	3 más por 1000 (de 29 menos a 48 más) ^{2,3}	 MUY BAJA ***	Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastático hormonosensible, podría ser que no modificamos el riesgo de progresión a un tiempo de seguimiento de 31 meses ± 9.8 años, aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de Riesgo; RR: Razón de riesgos

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

¹ Para el cálculo de los efectos absolutos se utilizó el riesgo basal de 56.2% (445/795), reportado por el estudio que incluyó solo adultos con cáncer de próstata metastático con mayor cantidad de participantes.

² 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.

³ 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 12.1% (85/705), reportado por uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Explicaciones de la síntesis 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 (No uso de TDA con bloqueo androgénico completo).
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: < 50 eventos de 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 metastático.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 0.5 a 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 decide brindar terapia de privación 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 privación androgénica (TDA) intermitente
Comparador:	Terapia de privación androgénica (TDA) continua
Resultados:	• Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos o eventos óseos • Mortalidad por causa cardiovascular • Ginecomastia • Disfunción eréctil
Estrategias:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínico posicional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEC manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

• Trivial • Pequeño • Moderado • Grande • Varía • Se desconoce	Resultados (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad	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 32 meses a 3.7 años)	2 ECA (387)	La RS proporcionó cinética narrativa sobre el cambio en el valor global de la calidad de vida. • 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	



Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)	4 ECA (1774)	HR: 0.94 (0.84 a 1.05)	19 menos por 1000 (de 16 menos a 53 más)	⊕○○○ MUY BAJA
Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo) o eventos óseos (mediana de 5.4 años)	1 ECA (554)	La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la incidencia de fracturas • En 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 (5.9% [19/324] vs 5.4% [15/280], p=0.439, respectivamente).		⊕○○○ MUY BAJA

En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA intermitente en lugar de continua:

- Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global, calidad de vida, supervivencia libre de progresión, ni el riesgo de eventos óseos para la evidencia asistida.



Grande Moderado Pequeño Trivial Varia Se desconoce	<table> <tr> <th>Desplazados (tiempo de supervivencia)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Calidad</th> </tr> <tr> <td>Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)</td> <td>4 ECA (3490)</td> <td>RR: 0.86 (0.73 a 1.02)</td> <td>23 menos por 1000 (de 45 menos a 3 más)</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td>Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)</td> <td>5 ECA (3588)</td> <td>RR: 0.53 (0.35 a 1.10)</td> <td>66 menos por 1000 (de 114 más a 18 más)</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td>Disfunción eréctil (mediana de 33 meses a 9.8 años)</td> <td>4 ECA (2182)</td> <td>RR: 1.03 (0.74 a 1.43)</td> <td>3 más por 1000 (de 29 menos a 43 más)</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> </table>	Desplazados (tiempo de supervivencia)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad	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	Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)	5 ECA (3588)	RR: 0.53 (0.35 a 1.10)	66 menos por 1000 (de 114 más a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA	Disfunción eréctil (mediana de 33 meses a 9.8 años)	4 ECA (2182)	RR: 1.03 (0.74 a 1.43)	3 más por 1000 (de 29 menos a 43 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 modificaba el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, ginecomastia, ni disfunción eréctil)
Desplazados (tiempo de supervivencia)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad																		
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																		
Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)	5 ECA (3588)	RR: 0.53 (0.35 a 1.10)	66 menos por 1000 (de 114 más a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA																		
Disfunción eréctil (mediana de 33 meses a 9.8 años)	4 ECA (2182)	RR: 1.03 (0.74 a 1.43)	3 más por 1000 (de 29 menos a 43 más)	⊕○○○ MUY BAJA																		
En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico																						

hormon sensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA intermitente en lugar de TDA continua.

- Podría ser que no modifiquemos el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, ginecomastia, ni disfunción eréctil pero la evidencia es incierta.

- Muy baja
- Baja
- Moderada
- Alta
- Ningún estudio incluido

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 3.7 a 9.2 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{***}
Calidad de vida (mediana de 31 meses a 3.7 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{***}
Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{***}
Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo) o eventos óseos (mediana de 5.4 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{***}
Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{***}
Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{***}
Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{***}

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 TMA 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 recibieron 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.

Entre los desenlaces críticos (mortalidad, calidad de vida, y mortalidad por causa cardiovascular se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).

☐ No ☐ Probablemente no ☐ Probablemente sí ☐ Sí	Se analizó con evidencia para los desenlaces críticos e importantes considerados.																			
☐ 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		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.																		
☐ Costos extensos ☐ Costos moderados ☒ Intervención y comparador cuestan similar ☐ Los costos son pequeños ☐ Ahorros moderados ☐ Ahorros extensos ☐ Varía ☐ Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Intervención: TDA intermitente</th><th>Comparación: TDA continua</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td><td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg </td><td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg </td></tr> <tr> <td>Costo unitario</td><td> • Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla • Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla </td><td></td></tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td><td> • Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) • Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) </td><td></td></tr> <tr> <td>Duración del esquema</td><td> 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>Aproximadamente 5 años según los FFA (60 meses)</td></tr> <tr> <td>Costo total tratamiento</td><td>• Leuporelina = (S/220</td><td>• Leuporelina = (S/220 • 1 amp * 60 meses) =</td></tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA intermitente	Comparación: TDA continua	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg	Costo unitario	• Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla • Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	• Leuporelina 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 FFA (60 meses)	Costo total tratamiento	• Leuporelina = (S/220	• Leuporelina = (S/220 • 1 amp * 60 meses) =	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 será aproximadamente hasta 60% menor con la intervención a 5 años de seguimiento.
	Intervención: TDA intermitente	Comparación: TDA continua																		
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg																		
Costo unitario	• Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla • Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla																			
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	• Leuporelina 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 FFA (60 meses)																		
Costo total tratamiento	• Leuporelina = (S/220	• Leuporelina = (S/220 • 1 amp * 60 meses) =																		

	por persona:	* 1 amp * 37 meses) = S/ 8140. * Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 37 meses) = S/4921. Por persona tratada, la intervención podría costar de S/1058 a S/5060 menos que el comparador a 60 meses de seguimiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención podría costar S/3 058 000 a S/5 060 000 menos que el comparador a 60 meses de seguimiento.	
o Reduce la equidad o Probablemente reduce la equidad o Probablemente no tenga impacto en la equidad o Probablemente incrementa la equidad o Incrementa la equidad o Varía o 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.
o No o Probablemente no o Probablemente sí o Sí o Varía o Se desconoce			Personal de salud: El GEG consideró que probablemente la mayor parte del personal de salud no esté de acuerdo con brindar TCA intermitente dados los beneficios reportados en base a estudios de no inferioridad y en su lugar preferirían brindar la terapia estándar (TDA continua). Pacientes: El GEG consideró que la aceptabilidad de los pacientes podría ser variable y dependerá de la adherencia al régimen terapéutico de cada paciente.
o No o Probablemente no o Probablemente sí o Sí o Varía o Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TCA están disponibles en el personal de EsSalud: • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - o Leuporelina acetato: ampolla de 3,75 mg y 7,5 mg - o Triptorelina: ampolla de 3,75 mg • Antandrogénos: - o Flutamida: tableta de 250 mg Intermitencia: se necesita contar con PSA, problemas con los días (disponibilidad) o necesidad de ser referido.	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	

		requisitos necesarios para la determinación de PSA 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. Considerando todo ello, el GEG establecerá que implementar la TDA intermitente o continua probablemente sí sea factible.
--	--	---



Resumen de los juicios:

	Pequeño	Pequeño	Moderado	Grande	Varia	Se desconoce
	Grande	Moderado	Pequeño	Grande	Varia	Se desconoce
	Alta	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		
	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varia
	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar a los costos de los comparadores	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia
	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varia
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si	Varia	Se desconoce
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si	Varia	Se desconoce
	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:

Pregunta	Respuesta
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. 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.	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. Certeza de la evidencia: Muy baja {⊕⊕⊕⊕}

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 cual 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	Resultados
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	Críticos: • Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) • Calidad de vida • Eventos adversos grado III a V Importantes: • 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: Welner 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	Puntuación 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)
PCO 5.1 a 5.4			
Welner 2022	11/12	Diciembre 2021	• Supervivencia global (2 ECA) • Supervivencia libre de progresión (1 ECA)
Menges 2022	12/14	Marzo 2022	• 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	• Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Wenzel 2022	8/14	Octubre 2020	• Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Wang 2021	11/14	Noviembre 2019	• Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Ferro 2021	10/14	Octubre 2020	• Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Wang 2020	9/14	Mayo 2020	• Supervivencia global (3 ECA)
Chen 2020	11/14	Septiembre 2019	• Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Sathianathen 2020	12/14	Junio 2019	• Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Liu 2019	8/14	Enero 2018	• Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)
Sathianathen 2019	12/14	Agosto 2018	• 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	• Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (2 ECA)
Tan 2018	9/14	Agosto 2017	• Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (2 ECA)
Vale 2018	9/14	Septiembre 2015	• Supervivencia global (3 ECA) • Supervivencia libre de progresión (3 ECA)

*El puntaje del AMS/AR-2 se detalla en el Anexo N° 3

Evidencia por cada desenlace:

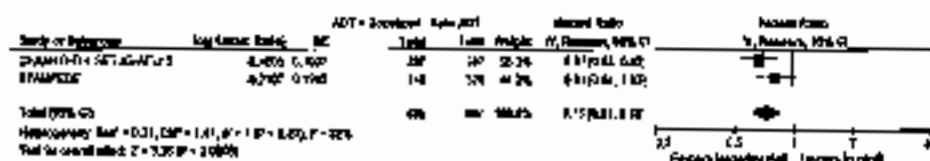
PICO 5.1. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico.

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), Sathianathan 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathan 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 sí 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 FCA 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 orquitectomía u hormonal con un agonista o antagonista LHRH (se pudo agregar un antiandrogénico 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 antiandrogénico 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).

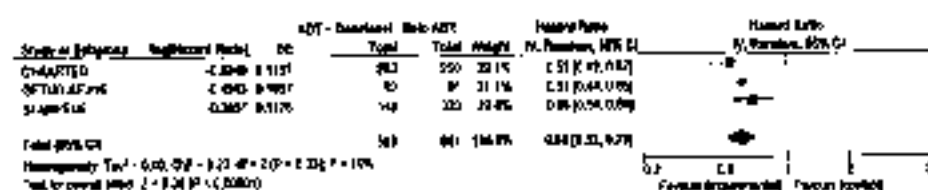
- Supervivencia libre de progresión:

- 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:



- 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 Sathianathan 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), debida 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 GLG consideró no necesario actualizar la RS de debido a que es poco probable que se hayan publicado resultados contradictorios.



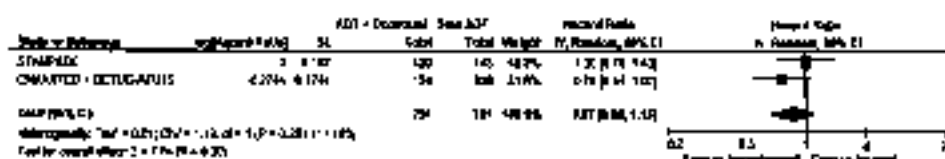
PICO 5.2. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

• **Supervivencia global:**

- o 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).
- o 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.
- o 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 sí 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 debut 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 debut 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.

- o A continuación, presentamos los resultados del nuevo MA:



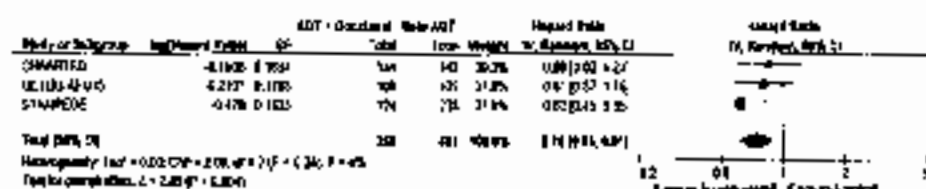
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Calidad de vida:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Menges 2022 (38) y Sathianathen 2019 (46).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Menges 2022 (38)**, debido a que tuvo una calidad 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 orquitectomía 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 FACIT-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: Welner 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:



○ El GCG 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: Welner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Wang 2021 (41), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathan 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathan 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 Sathianathan 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 hormonossensible 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 antiandrogéno 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.

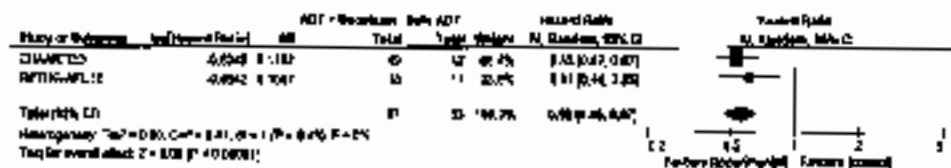
- El G+G consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).

• **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 hormonossensible 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 hormonossensible 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 FCA. 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 FCA ($n=1086$) [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.
- o El GLG 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), Sathianathan 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathan 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 sí 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 Sathianathan 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 antiandrogénico 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).

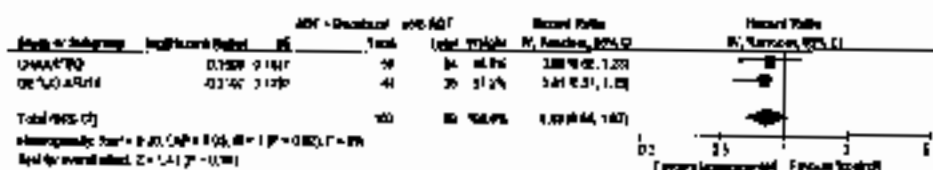
• Supervivencia libre de progresión:

- 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 sí 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 Sathianathan 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=1066) [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 prednisona 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: Sathianathan 2019 (46).
- Se decidió tomar como referencia la RS de Sathianathan 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.
- o 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 de novo y de alto volumen metastásico. Intervención: Terapia de deprivación androgénica (TDA) más docetaxel Comparación: Solo TDA Autoría: Sergio Gálvez-Lago Bibliografía por descripción: - Supervivencia global: Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Grivas 2018 (CHAARTED + GETUG-AFU15) y Clarke 2019 (STAMPEDE - brazo C). - Calidad de vida RS de Medias 2022 (estudios CHAARTED y GETUG-AFU15). - Supervivencia libre de progresión: Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Kijakaporn 2018 (CHAARTED), Grivas 2018 (GETUG-AFU15) y Clarke 2019 (STAMPEDE - brazo C), incluidos en la RS de Medias 2022. - Supervivencia libre de eventos graves: Las RS proporcionan evidencia para este desenlace. - Eventos adversos de grado 3 o superior: Grivas 2018 (estudio STAMPEDE - brazo C). - Disponibilidad de la terapia de deprivación androgénica: RS de Sathianarayanan 2018 (estudio GETUG-AFU15).								
Descripción (Escala de evidencia)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestras)	Intervención: TDA + docetaxel	Comparación: solo TDA	Efecto global (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad	Interpretación*
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	3 ECA (1042)	Incidence no fue reportada Mediana de supervivencia: 43.6 a 51.7 meses	Incidence no fue reportada Mediana de supervivencia: 33.1 a 44.6 meses	HR: 0.79 (0.63 a 0.98)	138 menos por 1000 (de 179 menos a 47 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	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 evitamos 138 muertes a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses (-179 a -47).
Calidad de vida - evaluación 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).			⊕⊕⊕⊕ BAJA		
Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 33.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	3 ECA (1164)	Incidence no fue reportada Mediana de supervivencia: 35.0 a 40.5 meses	Incidence no fue reportada Mediana de supervivencia: 31.7 a 27.9 meses	HR: 0.60 (0.52 a 0.70)	235 menos por 1000 (de 235 menos a 139 menos)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	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 235 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 33.7 a 83.9 meses (-135 a -110).
Supervivencia libre de eventos graves (Tiempo hasta el desarrollo de eventos graves)	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionan evidencia para este desenlace						

Puntuaje adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRITICO	1 FCA (1086)	69/333 (21.0%)	124/253 (49.0%)	RR: 1.03 (1.38 a 1.08)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonoinsensible de novo y alto volumen metastásico, probablemente que causamos 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 por de n eventos adversos (mediana de 51 meses)	IMPORTANTE	1 FCA (1243)	1/274 (0.4%)	0/51 (0%)	RR: 38.58 (1.36 a 629.57)	41 más por 1000 (de 2 más a 692 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonoinsensible de novo y alto volumen metastásico, podría ser que causamos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +692).

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

* Se usaron términos estandarizados de eventos con la certeza de la evidencia; 0% = ningún término, moderado = 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": 94.1%).

† 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%).

‡ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio VAMPED-Bravo C (eventos adversos en el grupo "solo TDA": 16.7%).

§ Para el cálculo de los efectos absolutos se utilizó un riesgo basal de 0.1%.

Aplicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta serio: 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 (alta carga de sesgo de desajuste y notificación selectiva de resultados).
- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta serio: más del 50% de pacientes eran en debut de novo por 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 la enfermedad a nivel linfático, metastásico a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente se basa a la opinión del médico (paciente)] 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 de novo y de bajo volumen metastásico. Intervención: Terapia de privación androgénica (TDA) más docetaxel Comparación: Solo TDA Agrupar: Sergio Góicochea-Lugo Bibliografía para desarrollo: - Supervivencia global: Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios GRAF2016 (CHAARTED + GETUG-AFU15) y Chariz2019 (STAMPEDE) – brazo C. - Calidad de vida: RS de Mengers2022 (estudios CHAARTED y GETUG-AFU15). - Supervivencia libre de progresión: Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Charizoposon 2016 (CHAARTED), Gröb 2015 (GETUG-AFU15) y Chariz 2019 (STAMPEDE – brazo C), incluidos en la RS de Mengers 2022. - Supervivencia libre de eventos graves: Los RS mencionados no proporcionaron evidencia para este desenlace. - Eventos adversos de grado III o V: RS de Mengers (estudio STAMPEDE – brazo C). - Diferenciación de la supervivencia a eventos adversos: RS de Settnarathien 2018 (estudio GETUG-AFU15).								
Desenlace (tiempo de supervivencia)	Importante	Número y Tipo de estudios (reportes)	Intervención TDA + de-control	Comparación solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certezas	Interpretación*
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRUCIAL	3 RCT (425)	Evidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 58.3 a 78.8 meses	Evidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 59.8 a 81.3 meses	HR: 0.67 (0.55 a 0.83)	48 menos por 1000 (de 220 menos a 40 más)	 ALTA*	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible, nos debat de novo y bajo volumen metastásico, podría ser que no modificamos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses.
Calidad de vida valoración global (mediana de 12 meses)	CRUCIAL	2 RCT (919)	La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa que sub-describe. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a los escalos utilizados para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y EORTC-IP). Los RCT reportaron que el puntaje promedio de valoración global de la calidad de vida fue similar entre aquellos que obtuvieron TDA más docetaxel en comparación con aquellos que obtuvieron solo TDA a 12 meses de seguimiento (CHAARTED (n=54): media de 118.2 [DE: 3.8] vs 116.4 [DE: 3.3] puntos, p=0.08; GETUG-AFU15 (n=365): media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70).			 BAJA*	A 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 modificamos 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	1 RCT (241)	Evidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 41 a 76.3 meses	Evidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 23.2 a 58.7 meses	HR: 0.75 (0.41 a 0.93)	90 menos por 1000 (de 147 menos a 31 menos)	 BAJA*	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 graves (Tiempo hasta el desarrollo de eventos graves)	IMPORTANTE	Los RS encontrados no proporcionaron evidencia para este desenlace						

Eventos adversos de grado III a V (mediana de 28,7 meses)	CRÍTICO	LTCA (1086)	40/332 (12,1%)	126/759 (16,7%)	HR: 1,63 (1,33 a 1,98)	102 años por 1000 (de 64 más a 147 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO*	Al recibir TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 ad.fos 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 TB 2 meses (+64 a +147).
Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	IECA (202)	20/100 (20%)	0/102 (0%)	HR: 41,83 (2,56 a 692,07)	41 años por 1000 (de 2 más a 601 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA*	Al recibir TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 ad.fos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, podría ver que causásemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos a un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +681).

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos; HR*: Razón de tasas de incidencia; HR: Razón de Hazard.

*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 (mortalidad 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 - bismol (eventos adversos en el grupo "solo TPA": 26,7%).

**Para el cálculo de los efectos absolutos se usó un riesgo basal de 0,1%.

Aplicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta sería: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.

b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión sería: el intervalo de confianza se consideró impreciso.

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 publicación selectiva de resultados).

d. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta sería: más del 50% de pacientes eran de debut de novo pero la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.

e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: no todos los pacientes debieron con cáncer metastásico de novo y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metastásico a distancia, progresión radiológica o clínica [compromiso de síntomas o deterioro del paciente de base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.

f. 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
Comparación: Solo TDA
Autores: Sergio Rodríguez-Lugo
Metodología: por Cochrane

- Supervivencia global: RS de Maughan 2022 (estudios CHAARTED y GETUG-AFU15).
- Calidad de vida: RS de Maughan 2022 (estudios CHAARTED y GETUG-AFU15).
- Supervivencia libre de progresión: Metaanálisis de información propia a partir de los estudios CHAARTED 2018 (CHAARTED) y Grupos 2015 (GETUG-AFU15). Incluye en la RS de Maughan 2022.
- Seguridad: No se ha encontrado evidencia para esta desenlace.
- Eventos adversos de grado III o IV: RS de Maughan 2022 (estudio CHAARTED - brazo C).
- Discriminación de la terapia de privación androgénica: RS de Santopasci 2019 (estudio GETUG-AFU15).

Desenlace (tema de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestras)	Intervención: TDA + docetaxel	Comparación: solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad	Interpretación*
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) [48.2 a 83.2 meses]	CRÍTICO	2 ECA (1204)	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 77 a 66.9 meses	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 45 a 54.7 meses	HR: 0.79 (0.43 a 1.32)	103 menos por 1000 (de 258 menos a 99 más) †	⊕⊕⊕⊕ ALTA	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 modificamos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses.
Calidad de vida – valoración global (Tiempo de 12 meses)	CRÍTICO	2 ECA (908)	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 (EQ-5D-3L y FACT-P). * 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=365): media de 87.2 (DE: 11.4) vs 86.4 (DE: 20.2) puntos, p=0.90].			⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	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 modificamos 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) [media de 53.7 a 83.9 meses]	IMPORTANTE	2 ECA (1004)	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 83.9 a 27.3 meses	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia: 9.7 a 13 meses	HR: 0.96 (0.45 a 2.07)	210 menos por 1000 (de 275 menos a 146 menos) ‡	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de nivel 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 (1275 a 1465).
Supervivencia libre de eventos graves (Tiempo hasta el segundo de eventos graves)	IMPORTANTE		Los RS encontrados no proporcionaron evidencia para este desenlace.					

Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	1 LCA (100%)	69/933 (7.4%)	126/753 (16.7%)	HR: 3.63 (1.38 a 9.82)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) 1	 BAJA*	Al brindar TTA más ajustada en lugar de solo TTA 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).
Interrupción de la terapia debido a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPROBABLE	1 LCA (100%)	13/92 (14.1%)	0/93 (0%)	RR: 34.54 (1.36 a 829.57)	41 más por 1000 (de 2 más a 492 más) **	 MUY BAJA**	Al brindar TTA más ajustada en lugar de solo TTA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, podría ser que causemos 41 casos más de interrupción de la terapia debido a eventos adversos a un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +492), aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgo; HR: Razón de tasas de incidencia; HR: Razón de hazards.

* Se usó el término "intermediarios de acuerdo con la seriedad 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 base de mortalidad del estudio CHARTED (mortalidad en el grupo "solo TTA": 50%).

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

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

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

Justificación de la calidad 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: el 50% de los estudios son de alto 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 bajo en definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nódulo linfático, metastásico o distancia, progresión radiológica o clínica (suministro de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico oncólogo)) 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 deprivación androgénica (TDA) y docetaxel

Comparación: Solo TDA

Autores: Sergio Sotocastro-Lago

Bibliografía por dispositivos:

- Supervivencia global: AS de Menjes 2022 (estudio Gráves 2018 [CHARTED] y GETUG-AFU15).
- Calidad de vida: RS de Menjes 2022 (estudios CHARTED y GETUG-AFU15).
- Supervivencia libre de progresión: Metaanálisis de colaboración propia a partir de los estudios Kyriakopoulos 2018 [CHARTED] y Gráves 2015 [GETUG-AFU15], incluidos en la RS de Menjes 2022.
- Supervivencia libre de eventos óseos: Los RS no proporcionaron evidencia para este desenlace.
- Efectos adversos de grado 3 o 4: RS de Menjes 2022 (estudio STAMPEDE-claro C).
- Discontinuas de calidad o calidad inferior: RS de Sachdeva 2018 (estudio GETUG-AFU15).

Desenlaces (tiempo de supervivencia)	Importancia	Revisión y Tipo de evidencia (nivel)	Intervención: TDA + docetaxel	Comparación: solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad	Interpretación*
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (48.7 a 61.2 meses)	CRÍTICO	2 ECA (102)	Incidenca no fue reportada Mediana de supervivencia: 69.6 meses en un ECA y no reportado en el segundo ECA	Incidenca no fue reportada Mediana de supervivencia: no reportado para ningún ECA	HR: 1.12 (0.94 a 1.30)	34 menos por 1000 (de 73 menos a 163 más) +	⊕⊕⊕⊕ BA, A +	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 modificamos la supervivencia global
Calidad de vida—valoración global (media 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). • 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: CHARTED (n=544): media de 119.2 (DE: 1.34) vs 116.4 (DE: 1.33) puntos, p=0.10; GETUG-AFU15 (n=385): media de 67.2 (DE: 18.4) vs 66.4 (DE: 20.3) puntos, p=0.79.				⊕⊕⊕⊕ BA, A +	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 modificamos 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) (media de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	2 ECA (202)	Incidenca no fue reportada Mediana de supervivencia: 47 a 44.3 meses	Incidenca no fue reportada Mediana de supervivencia: 22.1 a 44.3 meses	HR: 0.83 (0.60 a 1.07)	40 menos por 1000 (de 130 menos a 23 más) +	⊕⊕⊕⊕ BA, A +	A 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 modificamos 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	Fig. R5 encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						



Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	1 FCA (100%)	68/333 (21.3%)	124/753 (16.7%)	HR: 1.01 (1.38 a 1.58)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) *	⊕⊕⊕⊕ BAJA **	Al brindar T04 más docetaxel en lugar de solo T0A a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonoinsensible 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 debido a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (100%)	20/100 (20%)	0/101 (0%)	HR: 0.01 (7.7% a 682.0%)	41 más por 1000 (de 2 más a 141 más) **	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA **	Al brindar T04 más docetaxel en lugar de solo T0A a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonoinsensible recurrente y de bajo volumen metastásico, podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos a un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +581). Aunque la evidencia es incierta.

IC: intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos; RR: Razón de tasas de incidencia; NR: Razón de Hazard

*Se usó el término estadístico 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 T0A": 27.4%).

† Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHAARTED (progresión en el grupo "solo T0A": 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 T0A": 36.7%).

§ Para el cálculo de los efectos absolutos se usó un riesgo basal de 0.1%.

Esquemas de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión: solo el intervalo de confianza se consideró correcto.
- 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 selección y publicación 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 (documenta de extensión de la enfermedad a todo anatómico, metastásico a distancia, progresión radiológica o clínico) 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 baja (< 50).
- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta: ser < 50% eran pacientes con cáncer de próstata metastásico recurrente.

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

PICO 3.1. 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 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 de novo y de alto volumen metastásico
Intervención:	Terapia de privación androgénica (TDA) más docetaxel
Comparación:	Solo Terapia de privación androgénica (TDA)
Desenlaces:	• Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Eventos adversos de grado III a V • Descontinuidad 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:

Evidencia						
Grado de certeza: ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ● Grande ○ Muy ○ Se desconoce	Desenlaces (evento de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	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).
	Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	3 COA (1042)	HR: 0.73 (0.61 a 0.88)	115 menos por 1000 (de 179 menos a 47 menos)*	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	

	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 VA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EQ-5D-3L y FACT-P). • 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 TCA 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=0.79).	 N/A	
	Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	3 FCA (1154)	HR: 0.62 (0.54 a 0.71) 186 meses por 1000 [de 135 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			¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio TRIAULT (mortalidad en el grupo "solo TRA": 86.1%). ‡ 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%). 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: • Probablemente evitemos 115 muertes y 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. 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 +301).																				
o Grande • Moderado o Pequeño o Trivial o Varía o Se desconoce	<table><tr><th>Desventajas (tiempo de seguimiento)</th><th>Número y Tipo de estudios</th><th>Efecto relativo (IC 95%)</th><th>Diferencia (IC 95%)</th><th>Certezas</th></tr><tr><td>Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78,2 meses)</td><td>1 FCA (1066)</td><td>IRR: 1,61 (1,39 a 1,88)</td><td>102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) *</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td></tr><tr><td>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)</td><td>3 FCA (183)</td><td>RR: 38,58 (2,36 a 629,57)</td><td>41 más por 1000 (de 2 más a 691 más) **</td><td>⊕⊕○○ BAJA</td></tr></table> * Para el cálculo de los efectos absolutos se comparó el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio TIANWIDEU - brazo C (eventos adversos en el grupo "solo TDA": 16,7%). ** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0,3%. En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindamos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA: • 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).	Desventajas (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certezas	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78,2 meses)	1 FCA (1066)	IRR: 1,61 (1,39 a 1,88)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) *	⊕⊕⊕○ MODERADA	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	3 FCA (183)	RR: 38,58 (2,36 a 629,57)	41 más por 1000 (de 2 más a 691 más) **	⊕⊕○○ 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).				
Desventajas (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certezas																	
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78,2 meses)	1 FCA (1066)	IRR: 1,61 (1,39 a 1,88)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) *	⊕⊕⊕○ MODERADA																	
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	3 FCA (183)	RR: 38,58 (2,36 a 629,57)	41 más por 1000 (de 2 más a 691 más) **	⊕⊕○○ BAJA																	
o Muy baja o Baja • Moderado o Alta o Ningún estudio incluido	<table><tr><th>Desventajas (tiempo de seguimiento)</th><th>Importancia</th><th>Certezas</th></tr><tr><td>Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 48,2 a 83,2 meses)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADA *</td></tr><tr><td>Calidad de vida - valoración global (mediana de 12 meses)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA **</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 53,7 a 83,9 meses)</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕⊕○○ BAJA *</td></tr></table>	Desventajas (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certezas	Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 48,2 a 83,2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADA *	Calidad de vida - valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA **	Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 53,7 a 83,9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA *								
Desventajas (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certezas																			
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 48,2 a 83,2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADA *																			
Calidad de vida - valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA **																			
Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 53,7 a 83,9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA *																			

	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	●●●●○ MODERADA*
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	●●●○○ BAJA*
Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes. b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: < 50% de los estudios con de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo: un respuesta y notificación selectiva de resultados). c. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria más del 50% de pacientes eran de debut de novo para la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico. d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: no todos los pacientes desarrollaron 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. e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es < 50.			
Entre los desenlaces cribados (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.			
Grado de certeza de evidencia			
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente si ● Si	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 si se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.		
Grado de certeza de evidencia			
○ 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	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.		

- o Costos mínimos
- o Costos moderados
- Intervención y comparador cuestión similar
- o Los ensos son pequeños
- o Ahorros moderados
- o Ahorros extensos

- o Varía
- o Se desconoce

	Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.
Costo unitario	Docetaxel: ampolla de 20 y 60 mg. • Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. • Triptorelina: S/ 133 aprox. • Docetaxel: S/ 21 aprox.	
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	• Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) • Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) • Docetaxel: 75 mg/m ² cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m ² de superficie corporal].)	• Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (2 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	• Leuporelina + 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.	• Leuporelina = (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.	

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.



o Reduce la equidad o Probablemente reduce la equidad • Probablemente no tenga impacto en la equidad o Probablemente incrementa la equidad o Incrementa la equidad o Varía o Se desconoce		Al preferir brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA, probablemente no 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.
o No o Probablemente no • Probablemente sí o Si o Varía o Se desconoce		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. Pacientes: El GEG consideró que la mayoría de los pacientes aceptarían 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.
o No o Probablemente no • Probablemente sí o Si o Varía o Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el portafolio de EsSalud. • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - o Leuprolina análogo: ampolla de 3.75 y 7.5 mg - o Triptorelina: ampolla de 3.75 mg • Docetaxel: - o Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con 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 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 quirúrgica con orquiectomía. 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 camas para la administración de las terapias. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con docetaxel probablemente sí sea factible.



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 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 de novo y de bajo volumen metastásico
Intervención:	Terapia de privación androgénica (TDA) más docetaxel
Comparador:	Solo Terapia de privación androgénica (TDA)
Desenlaces:	• 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 debido 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:

Evidencia						
o Trivial o Pequeño • Moderado o Grande o Vaya o Se desconoce	Desenlace (Medida de registro/efecto)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	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 considerarían 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 53.2 meses)	3 ECA (535)	HR: 0.87 (0.66 a 1.13)	43 menos por 1000 (de 120 menos a 40 más) †	⊕⊕⊕⊕ BAA	

Calidad de vida
= valoración
global
(mediana de
12 meses)

2 ECA
(929)

La RS proporcionó información para registrar una historia narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a los escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P).

• 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 139.2 [DE: 1.3] vs 136.4 [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).

⊕⊕⊕⊕
BAA

Supervivencia libre de progresión
[Tiempo hasta la progresión del cáncer]
(mediana de 53.7 a 83.8 meses)

3 ECA
(841)

HR: 0.75
(0.61 a 0.91)

90 menos
por 1000
(de 147
menos a 31
menos) ‡

⊕⊕⊕⊕
BAA

Supervivencia libre de eventos óseos
[Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]

Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace

‡Se tomó en cuenta el riesgo basal de mortalidad del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 43%).

‡Se tomó en cuenta el riesgo basal de progresión del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 46.2%).

En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible de novo y bajo volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA

- 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. • Podría ser que evitemos 30 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53,7 a 83,9 meses (147 a 33).						
o Grande • Moderado o Pequeño o Trivial o Varía o Se desconoce	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78,2 meses)	Número y Tipo de estudios 1 ECA (1086)	Efecto relativo (IC 95%) RR: 1,61 (1,38 a 1,88)	Diferencia (IC 95%) 102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) *	Certeza ⊕⊕⊕◯ MODERADA	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).	
	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)**	⊕⊕◯◯ BAJA		
* Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEO – 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 brindamos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA: • 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).							
o Muy baja • Baja o Moderada o Alta o Ningún estudio incluido	Desenlace (tiempo de seguimiento)	Importancia		Certeza			
	Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 48,2 a 83,2 meses)	CRÍTICO		⊕⊕◯◯ BAJA**			
	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO		⊕⊕◯◯ BAJA**			
	Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 53,7 a 83,9 meses)	IMPORTANTE		⊕⊕◯◯ BAJA*			

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="438 194 678 336">Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos)</td><td data-bbox="678 194 869 336">IMPORTANTE</td><td data-bbox="869 194 1109 336">Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para estar desafiada</td></tr> <tr> <td data-bbox="438 336 678 470">Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)</td><td data-bbox="678 336 869 470">CRÍTICO</td><td data-bbox="869 336 1109 470">⊕⊕⊕⊕ MODERADA*</td></tr> <tr> <td data-bbox="438 470 678 604">Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)</td><td data-bbox="678 470 869 604">IMPORTANTE</td><td data-bbox="869 470 1109 604">⊕⊕⊕⊕ BAJA†</td></tr> </table> Interpretación de la certeza de evidencia. a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta sentir los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes. b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión sentir: c. Intervalo de confianza se consideró impreciso. 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 diseño y notificación selectiva de resultados). d. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta sentir más del 50% de pacientes eran de debut de novo pero la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico. e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta sentir a no todos los pacientes debutaron con cáncer metastásico de novo y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de aumento de la enfermedad a todo tipo, aumento a distancia, progresión radiológica o clínica (emparejamiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión de médico tratante)) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios. f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy serio: la cantidad de eventos es total es < 50. Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos de grado III a V), la menor certeza de evidencia fue baja.	Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos)	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para estar desafiada	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ MODERADA*	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕⊕ BAJA†	
Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos)	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para estar desafiada									
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ MODERADA*									
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕⊕ BAJA†									
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente si ○ Si	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 si se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.										
○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ● No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Vario ○ Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la IDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes.									

Costos extremos Costos moderados Intervención y comparador cuestan similar los costos son pequeños Ahorros moderados Ahorros extremos Vano Se desconoce	<table> <tr> <th></th><th>Intervención: TDA más docetaxel</th><th>Comparador: solo TDA</th></tr> <tr> <td>Presentación</td><td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina 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: - Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td></tr> <tr> <td>Costo unitario</td><td colspan="2"> - Leuporelina 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> - Leuporelina 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 5 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal]) </td><td> - Leuporelina 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 por tratamiento persona:</td><td> - Leuporelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp * 5 meses) = S/ 13 578. - Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp * 5 meses) = S/ 8958 </td><td> - Leuporelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. - Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7380. </td></tr> <tr> <td>Diferencia</td><td colspan="2"> Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 376 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1.000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 376 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. </td></tr> </table>		Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina 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: - Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.	Costo unitario	- Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. - Triptorelina: S/ 133 aprox. - Docetaxel: S/ 21 aprox.		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	- Leuporelina 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 5 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal])	- Leuporelina 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 por tratamiento persona:	- Leuporelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp * 5 meses) = S/ 13 578. - Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp * 5 meses) = S/ 8958	- Leuporelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. - Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7380.	Diferencia	Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 376 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1.000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 376 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento.		El GtG 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. Al preferir brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar
	Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA																					
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina 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: - Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.																					
Costo unitario	- Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. - Triptorelina: S/ 133 aprox. - Docetaxel: S/ 21 aprox.																						
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	- Leuporelina 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 5 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m² de superficie corporal])	- Leuporelina 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 por tratamiento persona:	- Leuporelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp * 5 meses) = S/ 13 578. - Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp * 5 meses) = S/ 8958	- Leuporelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200. - Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7380.																					
Diferencia	Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 376 más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1.000 personas tratadas, la intervención cuesta S/ 376 000 más que el comparador a 60 meses de tratamiento.																						
Reduce la equidad Probablemente reduce la																							

equidad • Probablemente no tenga impacto en la equidad - o Probablemente incrementa la equidad - o Aumenta la equidad o Varía o Se desconoce		de solo TGA, probablemente no 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.
o No o Probablemente no o Probablemente sí o Sí • Varía o Se desconoce		Personal de salud: El GCG consideró que un grupo de profesionales de salud podría no aceptar brindar TGA 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. Pacientes: El GCG 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 TGA en combinación con docetaxel.
o No o Probablemente no • Probablemente sí o Sí o Varía o Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TGA están disponibles en el patrimonio de EsSalud: • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - o Leuproneurina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg - o Triptorel rel: ampolla de 3.75 mg • Docetaxel - o Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg Al mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TGA quirúrgica con orquiectomía.	Disponibilidad real: El GCG 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 TGA quirúrgica con orquiectomía. Personal e infraestructura: El GCG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en la realización de orquiectomía, administración de TGA 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 casas para la administración de las terapias. Considerando todo ello, el GCG

estableció que implementar la TDA
en combinación con Gocetaxel
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 sólo 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:	• 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 debido a eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación (Práctica 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:

Opciones de Tratamiento	Desenlaces (tiempo de supervivencia)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certesa	Comentarios
☐ Nivel a Pequeño b Moderado c Grande ☐ Varía ☐ Sin desconocer	Supervivencia global [tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	2 ECA (170)	HR: 0.75 (0.40 a 1.32)	308 menos por 1000 (de 258 menos a 99 más) †	⊕⊕⊕⊕ BAA	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 sólo 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). • 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 (CA-ARTED (n=544): media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09; GETUG A1 (n=335): media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 28.2] puntos, p=0.70).	 NO FAVORABLE
Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 33.7 a 83.9 meses)	2 ECA (109)	HR: 0.56 (0.46 a 0.67)	270 meses por 1000 (de 275 menos a 146 menos)  FAVORABLE
Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta el desarrollo de nuevos óseos)	Las RS encontradas no proporcionaron evidencias para este desenlace		

Se tomó en cuenta el riesgo basal de mortalidad del estudio CA-ARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 50%).

Se tomó en cuenta el riesgo basal de progresión del estudio CA-ARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 20.4%).

En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y alto volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindamos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:

- 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, aunque la evidencia es incierta.

- 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).

o Grande
• Moderado
o Pequeño
o Trivial

o Varía
o Se desconoce

Desarrollo (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certezas
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1088)	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 (102)	IRR: 38.58 (2.36 a 629.57)	41 más por 1000 (de 2 más a 691 más) **	⊕⊕⊕⊕ Muy baja

* 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 usó un riesgo basal de 0.1%.

En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible recurrente y alto volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindamos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:

- 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.

En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible 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 a discontinuidad de la terapia fueron importantes).

o Muy baja
• Baja
o Moderada
o Alta

o Ningún estudio incluido

Desarrollo (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certezas
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ Baja **
Calidad de vida – valorador global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ Muy baja **
Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕⊕ Baja *

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
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta para 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 (a lo riesgo de sesgo de desajuste y publicación 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 se basa en 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 local como de extensión de la enfermedad a nudo linfático, metastásica o distantes, o radiación 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 baja es < 50
- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata metastásico recurrente

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.

- o No
- o Probablemente no
- o 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 pronosticados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.

- o Favorece al comparador
- o Probablemente favorece al comparador
- o No favorece a la intervención ni al comparador
- o Probablemente favorece a la intervención
- o Favorece a la intervención
- o Varía
- o Se desconoce

Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TIO en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes.

- 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
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: • Leuporelina acetato: ampolla de 1.75 mg. • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.
Costo unitario	• Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. • Triptorelina: S/ 133 aprox. • Docetaxel: S/ 21 aprox.	
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	• Leuporelina 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])	• Leuporelina 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 las ECA (60 meses)	
Costo total por persona	• Leuporelina + 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.	• Leuporelina = (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.	

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.



◊ Reduce la equidad ◊ Probablemente reduce la equidad ◊ Probablemente no tenga impacto en la equidad ◊ Probablemente incrementa la equidad o incrementa la equidad ◊ Varía ◊ Se desconoce		Al preferir brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA, probablemente no 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.
◊ No ◊ Probablemente no ◊ Probablemente sí ◊ Sí ◊ Varía ◊ Se desconoce		Percepción 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 considerarlo su uso luego de valorar individualmente cada caso tomando en cuenta factores como la expectativa de vida, entre otros. 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.
◊ No ◊ Probablemente no ◊ Probablemente sí ◊ Sí ◊ Varía ◊ Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el portafolio de EsSalud: • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: ◊ Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ◊ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg • Docetaxel: ◊ Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con 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 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. 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 acción, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para la

			administración de las terapias.
			Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con docetaxel probablemente si 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:	• Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Eventos adversos de grado I 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 equipo manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

• Trivial • Pequeño • Moderado • Grande • Varía • Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Offerenda (IC 95%)	Certesa	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 mejoró la supervivencia global ni supervivencia libre de progresión)
	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 meses por 1000 (IC 95% menos a 163 más) *	BBB	

Calidad de vida - valoración global (mediana de 12 meses)	2 ECA (1929)	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 (EORTL QLQ-C30 y FACT-P). • 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-APU15(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: 0.63 (0.65 a 1.07)	50 menos por 1000 (de 130 menos a 75 más) †	⊕⊕⊕⊕ BAJA
Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos)	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace			

†Se tuvo en cuenta el riesgo basal de progresión del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 23.4%)

†Se tuvo en cuenta el riesgo basal de progresión del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 46.2%)

En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible recurrente y bajo volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:

- 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, aunque la evidencia es incierta.

- Podría ser que no modificamos la supervivencia libre de progresión a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses, aunque la evidencia es incierta.

◊ Grande
◊ Moderado
◊ Pequeño
◊ Trivial

◊ Varie
◊ Se desconoce

Desempeño (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad
Eventos graves de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1086)	RR: 1.61 (1.38 a 1.88)	102 más por 1000 (de 64 más a 147 más) *	⊕⊕○○ Baja
Discontinuidad de la terapia debido 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

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

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

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:

- 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 debido a eventos adversos a un tiempo de seguimiento de 50 meses (=2 a +681), aunque la evidencia es incierta.

En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, los datos 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).

◊ Muy baja
◊ Baja
◊ Moderada
◊ Alta

◊ Ningún estudio incluido

Desempeño (tiempo de seguimiento)	Importancia	Calidad
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja
Calidad de vida valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA
Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ Baja

Supervivencia libre de eventos deseados (Tiempo hasta el desarrollo de eventos deseados)	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ BAAA
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^a
Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes. b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso. 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 deserción y notificación selectiva de resultados). 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. 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 todo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica) (temporización de síntomas o definición del paciente en base a la opinión del médico tratante) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios. f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos en total es < 50. g. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata metastásico recurrente.		
Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos de grados III a VI, 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.		
o No o Probablemente no o Probablemente sí o Sí	No se contó con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos deseados. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos pronosticados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.	
o Favorece al comparador o Probablemente favorece al comparador o No favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece a la intervención o Favorece a la intervención o Varía o 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.	

- o Costos extensos
- o Costos moderados
- Intervención y comparador cuestan similar
- o Los costos son pequeños
- o Ahorros moderados
- o Ahorros extensos

- o Vario
- Se desconoce

	Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: • Leuporelina 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: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.
Costo unitario	• Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. • Triptorelina: S/ 133 aprox. • Docetaxel: S/ 21 aprox.	
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	• Leuporelina 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 [1.63 m² de superficie corporal])	• Leuporelina 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 tratamiento total por persona:	• Leuporelina + 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.	• Leuporelina = (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.	

El GCS 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.

- o Reduce a equidistancia
- o Probablemente reduce la

Al preferir brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar

equidad • Probablemente no tenga impacto en la equidad • Probablemente incrementa la equidad • incrementa la equidad o Varía o Se desconoce		de solo TDA, probablemente no 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
• No • Probablemente no • Probablemente si • Si o Varía o Se desconoce		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. 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.
• No • Probablemente no • Probablemente si • Si o Varía o Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el patrimonio de EsSalud: • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - o Leupronelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg - o Triptorelina: ampolla de 3.75 mg • Docetaxel: - o Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con arcu oclomía	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 quirúrgica con orquiectomía. 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. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con docetaxel probablemente sí sea factible.

Resumen de los juicios:

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

	Trivial	Pequeño	Modificado	Moderado	Grande	Varia	Se desconoce
	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varia	Se desconoce
	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varia	Se desconoce
	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Anchos moderados	Anchos extensos	Varia	Se desconoce
	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varia	Se desconoce
	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varia	Se desconoce
	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varia	Se desconoce
	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.

Pregunta	Evidencia					
	Trivial	Pequeña	Modesta	Grande	Varia	Se desconoce
Grande	Grande	Modesta	Pequeña	Trivial	Varia	Se desconoce
Muy baja	Muy baja	Muy baja	Modesta	Alta	Ningún estudio incluido	
No	Probablemente no	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		
Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varia	Se desconoce
Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar y los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	Se desconoce
Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tiene impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varia	Se desconoce
No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varia	Se desconoce
No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varia	Se desconoce
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.

Pregunta de investigación	Evidencia					
	Trivial	Pequeño	Modificado	Modificado	Grande	Varia
¿La intervención de la evidencia científica es suficiente para recomendar o no la intervención?	Grande	Modificado	Pequeño	Trivial	Varia	Se desconoce
	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		
	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varia
	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similares o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia
	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varia
	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varia
	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varia
	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 emite recomendación

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

Pregunta de investigación	Evidencia					
	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varia	Se desconoce
Grande	Moderado	Pequeño	Trivial	Varia	Se desconoce	
Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido		
No	Probablemente no	Probablemente si	Si			
Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varia	Se desconoce
Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	Se desconoce
Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no reduce el impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varia	Se desconoce
No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	Se desconoce
No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	Se desconoce
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:

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.

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**.

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.

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**.

Dirección: En adultos con cáncer de próstata

En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* 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.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Certeza de la evidencia: Moderada
(⊕⊕⊕⊖)

En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible *de novo* y de bajo volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la supervivencia global, superaran los daños de la intervención en este grupo de pacientes.

Recomendación condicional en contra de la intervención.

Certeza de la evidencia: Baja
(⊕⊕⊖⊖)

En adultos con cáncer de próstata

metastásico hormonossensible 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.

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*.

Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonossensible 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.

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*.

metastásico hormonossensible recurrente y de alto volumen metastásico, sugerimos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales al no encontrar que los beneficios, principalmente en la supervivencia global, superarán los daños de la intervención en este grupo de pacientes.

Recomendación condicional en contra de la intervención.

Certeza de la evidencia: Baja
(⊕⊕⊖⊖)

En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonossensible recurrente y de bajo volumen metastásico, recomendamos no brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Certeza de la evidencia: Baja
(⊕⊕⊖⊖)



Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

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).	Considere el siguiente esquema propuesto por el estudio CHAARTED para el ajuste de dosis de docetaxel ante la ocurrencia de toxicidad: • 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 privación 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 privación 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 privación androgénica (TDA) más radioterapia (RT) al cáncer primario / solo TDA	Críticos: • 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		Importantes: • 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 ^a	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	• 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	• Supervivencia global (2 ECA) • Supervivencia libre de progresión (1 ECA)
Burdett 2019	10/14	Junio 2018	• 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 hormonosensible 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 AOT continua (agonistas o antagonistas de LHRH, u orquiectomía, más antiandrógenos no esteroides durante 4 semanas).
 - El comparador fue brindar terapia de deprivación androgénica continua (agonistas o antagonistas de LHRH, u orquiectomía, más antiandrógenos no esteroides 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

- o El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Menges 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).

- **Supervivencia libre de progresión**

- o Para este desenlace se contó con tres RS: Menges 2022 (38), Wang 2020 (43), y Burdett 2019 (53)
- o 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.
- o 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.
- o 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**

- o Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.

- **Eventos adversos grado III a V**

- o Para este desenlace se contó con una RS: Menges 2022 (38).
- o 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.
- o 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.
- o 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**

- o Para este desenlace se contó con una RS: Menges 2022 (38).
- o 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.
- o 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 6.1. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo de alto volumen metastásico.

Publicado por: **Asociación con fines de lucro** de propósito no lucrativo, responsable de la obra y de sus ediciones y distribución.
 Intervenciones: **Tercera de depuración** y **adquisición (TDA)** más radioterapia (RT) al **glándula pituitaria**.
 Compensación: **Segunda de depuración** y **adquisición (TDA)**.
 Autores: **Emilio Delgado-Herrera, Sergio Gómez-Pérez-Lugo**.
 Bibliografía: **ver referencias**.

- Superintendencia pública: RS de Mayo del 2022 (estudio STAMPEDE - brazo H y MORRAO).
- Calidad de vida: RS de Mayo del 2022 (estudio MORRAO).
- Superintendencia pública: RS de Mayo del 2022 (estudio STAMPEDE - brazo H).
- Superintendencia pública de las empresas: Las RS encontradas no proporcionan evidencia para esta descripción.
- Atención primaria de salud: RS de Mayo del 2022 (estudio STAMPEDE - brazo H).
- Atención secundaria de salud: RS de Mayo del 2022 (estudio STAMPEDE - brazo H).
- Atención terciaria de salud: Las RS encontradas no proporcionan evidencia para esta descripción.



Eventos adversos de grado II a V (Tiempo hasta el primer evento adverso de grado II a V) (mediana de 37 meses)	CONTIGO	1 ECA (2035)	306/1005 (30%)	398/1050 (38%)	HR: 1.01 (0.87 a 1.16)	3 más por 1000 (de 40 menos a 46 más)	⊕○○○ MUY BAJA LL	Al iniciar T04 más RT al cáncer primario es lugar de por T04 a 1000 sujetos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible de novo y de alto volumen metastásico, podría ser que no modificamos los eventos adversos de grado II a V a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta.
Eventos adversos de grado II a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)	EXLÍNEA	1 ECA (308)	= Un ECA reportó que en los pacientes que recibieron T04 más RT al cáncer primario y que reportaron padecer al menos un evento adverso de grado III a IV en intestino o vejiga durante la radioterapia fue 5% (18/320) (los eventos tóxicos agudos en vejiga fueron mayores (3%, 43/920) que los eventos tóxicos agudos en intestino (1%, 6/420)) y luego de la radioterapia fue 4% (32/920). No se reportaron eventos adversos de grado V.				⊕○○○ MUY BAJA LL	Al iniciar T04 más RT al cáncer primario a edulcor con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible de novo y de alto volumen metastásico, podría ser que la intensidad de eventos adversos de grado II 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.
Disponibilidad de la terapia debido a eventos adversos	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para más de evidencia						

IC: intervalo de confianza; HR: Ratio de Hazard; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; NR: No reportó

* Se usaron términos estandarizados de acuerdo con la síntesis de la evidencia: alta = ningún tema/c, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el tiempo base de mortalidad del estudio STAMPEDE – brazo 1 (mortalidad en el grupo "solo T04" = 44.4% [252/567]).

Limitaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel por imprecisión seria
- Se disminuyó un nivel por inconsistencia debido a heterogeneidad p=0.002.
- Se disminuyó por evidencia indirecta, debido a que incluyó en ambos grupos al 10% de pacientes que recibieron otras terapias como docetaxel.
- Se disminuyó por evidencia indirecta debido a que incluyó pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible de novo y de alto volumen.
- Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo en el estudio: riesgo de sesgo alto en los dominios de datos del desenlace incompleto, 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 deprivación androgénica (TDA) más radioterapia (RT) al cáncer primario

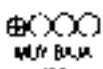
Comparador: Solo terapia de deprivación androgénica (TDA)

Autor(es): Carolina Delgado-Flores, Jorge Galindo-Lugo

Bibliografía por referencias:

- Supervivencia global: RS de Manges 2022 (estudio STAMPEDE - brazo H y HORNAD).
- Calidad de vida: RS de Manges 2022 (estudio HORNAD).
- Supervivencia libre de progresión: RS de Manges 2022 (estudio STAMPEDE - brazo H).
- Supervivencia libre de eventos de grado III o IV: RS encapçaladas no proporcionan evidencia para este desenlace.
- Eventos adversos de grado II o III: RS de Manges 2022 (estudio STAMPEDE - brazo H).
- Eventos adversos de grado II o IV: RS de Manges 2022 (estudio STAMPEDE - brazo H).
- Discontinuidad debido a eventos adversos: RS encapçaladas no proporcionan evidencia para este desenlace.

Desenlaces (Ejemplo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de eventos (número)	Intervención (TDA + RT)	Comparación: solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Significancia (p < 0.05)	Calidad	Interpretación*
Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 37 a 47 meses)	CRÍTICO	2 TCA (979)	Incidente no fue reportado Mediana de supervivencia: 45 a 49 meses	Incidente no fue reportado Mediana de supervivencia: 43 a 45 meses	HR: 0.68 (0.54 a 0.86)	El evento por 1000 (de 115 menos a 34 más)	++++ MODERADA	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 TCA (432)	* Un HR mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas u 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 78.6 puntos, respectivamente, p = 0.95).				+++ MUY BAJA	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 verse que no modificamos 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 TCA (819)	HR/410 (37%) Mediana de supervivencia: 42.9 meses	HR/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	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 menos de progresión a un tiempo de seguimiento de 37 meses (-130 a -6).
Supervivencia libre de eventos de grado III o IV	IMPORTANTE	Las RS encapçaladas no proporcionan evidencia para este desenlace						
Eventos adversos de grado III o IV (Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III o IV) (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	1 TCA (2035)	HR/985 (39%)	HR/1050 (39%)	HR: 1.01 (0.87 a 1.16)	3 más por 1000 (de 40 menos a 46 más)	+++ MUY BAJA	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 verse que no modificamos los eventos adversos de grado III o IV a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta.

Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 11 meses)	CRÍTICO	1 ECA (984)	• Un ECA reportó que en los pacientes que recibieron T11n 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% (44/920) (vs. eventos totales agudos en vejiga fueron mayores (5%, 43/920) que los eventos totales agudos en intestino (1%, 8/920)) y luego de la radioterapia fue 4% (37/984). No se reportaron eventos adversos de grado V.	 Baja Baja Baja	Al recibir T11n más RT al cáncer primario en lugar de solo T11n a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoinsensible de alto 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 1% y 4%, respectivamente, a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta.
Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos	IMPOTANTE	Las RS incorporadas no proporcionaron evidencia para esta descarte			

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgo; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; N/A: No reporta.

* Se usó 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 adversos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio STAMPEDE – bajo el (mortalidad en el grupo "solo T11n" 28-4% [116/409]).

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- 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 hormonoinsensible de novo de alto y bajo volumen.
- Se disminuyó un nivel por imprecisión baja.



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 privación 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 privación androgénica (TDA) más radioterapia (RT) al cáncer primario
Comparador:	Solo Terapia de privación androgénica (TDA)
Desenlaces:	• Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos adversos • Eventos adversos de grado III a V • Eventos adversos de grado III a V en Intestino o vejiga por la radioterapia • Interrupción de la terapia debido a eventos adversos
Escanarios:	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:

♦ Trivial ○ Pequeña ○ Moderado ○ Grande	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certezas	
○ Varía ○ Se desajustan	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); †	 Low BMA	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)	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 78.6 puntos, respectivamente, $p > 0.05$).			●●●● M= BUA
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)	●●●● BUA	
Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos)	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace				

*Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del ensayo STAMPEDE – brazo H (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 44.4% (252/567)).

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:

- 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.

Grado de Gravidad o Trivial	Ocurrió (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Calidad
o Grande o Moderado o Pequeño o Trivial o Varía o Se desconoce	Eventos adversos de grado III a V (tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V) (media de 37 meses)	1 ECA (2035)	HR: 1.01 (0.8 / a 1.16)	3 más por 1000 (de 43 menos a 46 más)	BBCCC MUY ALTA
	Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (media de 37 meses)	1 ECA (988)	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 esta grado, la incidencia de eventos adversos de grado III a IV en intestino o vejiga durante la radioterapia fue 5% (48/920) [los eventos (síntomas) agudos en vejiga fueron mayores (5%, 43/920) que los eventos (síntomas) agudos en intestino (1%, 8/920)] y luego de la radioterapia fue 4% (37/988). No se reportaron eventos adversos de grado V.		BBCCC MUY ALTA
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	Las RS enumeradas no proporcionaron evidencia para este desenlace			

En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los datos no brindan 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 II 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 diuresis puede ser de importancia para algunos pacientes).

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:

- Podría ser que no modificamos 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.

Grado de Gravidad o Trivial	Ocurrió (tiempo de seguimiento)	Importancia	Calidad
o Muy bajo o Baja o Moderada o Alta			

o Ningún estudio incluido	Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 37 a 47 meses)	CRÍTICO	●●●● MUY BAJA
	Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)	CRÍTICO	●●●● MUY BAJA
	Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 37 meses)	IMPORTANTE	●●●● BAJA
	Supervivencia libre de eventos séres (Tiempo hasta el desarrollo de eventos séres)	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 II a V) (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	●●●● MUY BAJA
	Eventos adversos de grado III a V en Intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	●●●● MUY BAJA
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace
Explicaciones de la calificación de evidencia: a. Se disminuyó un nivel por imprecisión: zona. b. Se disminuyó un nivel por inconsistencia: efecto de heterogeneidad $p=0.002$. c. Se disminuyó por evidencia indirecta: debido a que incluyó en ambos grupos el 18% de pacientes que recibieron otras terapias como docetaxel. d. Se disminuyó por evidencia indirecta, debido a que incluyó pacientes con cáncer de próstata metastásico homogeneizable de novo de alto y bajo volumen. 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. Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida, eventos adversos de grado III a V, y eventos adversos de grado II a V en Intestino o vejiga por la radioterapia), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).			
o No o Probablemente no o Probablemente sí o Sí	Ni se conocía con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos séres. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos prioritarios. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.		

o Favorece al comparador
o Probablemente favorece al comparador
o No favorece a la intervención ni al comparador
o Probablemente favorece a la intervención
o Favorece a la intervención

o Varía
o 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 RT al cáncer primario como parte de las alternativas terapéuticas.

o Costos altos
o Costos moderados
o Intervención y comparador cuestan similar
o Los costos son pequeños
o Ahorros moderados
o Ahorros altos

o Varía
o Se desconoce

El GES 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.

	Intervención: TDA más RT	Comparación: solo TDA
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Radioterapia, procedimiento (sesión)	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: • Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. • Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.
Costo unitario	• Leuporelina 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)	• Leuporelina 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: 22 a 76 Gy en 56 a 38 sesiones (2 Gy por sesión) [para el cálculo de los costos se usó este esquema por ser el más conservador]	• Leuporelina 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 las ECA (36 meses)	
Costo total por persona:	• Leuporelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320	• Leuporelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920. • Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 36 meses) = S/ 4788.



	$\text{Triptorelina} + \text{RT} =$ $(5/125 + 1 \text{ amp} \times$ $36 \text{ meses}) +$ $(5/300 \times 1 \text{ sesión} \times$ $36 \text{ sesiones}) =$ $5/16 \text{ ISE}$	36 meses) = S/ 4788.	
	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.	
☐ Reduce la equidad ☒ Probablemente reduce la equidad ☐ Probablemente no tenga impacto en la equidad ☐ Probablemente incremento a equidad ☐ Incrementa la equidad ☐ Varía ☐ 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.	
☐ No ☒ Probablemente no ☐ Probablemente sí ☐ Si ☐ Varía ☐ Se desconoce		Personal de salud: El GCG 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. Pacientes: El GCG 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.	
☐ No ☐ Probablemente no ☒ Probablemente sí ☐ Si ☐ Varía ☐ Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el padrón de EsSalud: Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía. EsSalud cuenta con los equipos para brindar RT conformacional o de intensidad modulada.	Disponibilidad real: El GCG 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 TNA quirúrgicas con	

arquitectura.

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.

Personal e Infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en la realización de ortometría, administración de TDA y de RT. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento quirúrgico y para ofrecer las sesiones de RT. En acción, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para la administración de las terapias.

Considerando todo ello, el GEG establece que implementar la TDA en combinación con RT probablemente sí sea factible.



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
Comparación:	Solo Terapia de deprivación androgénica (TDA)
Desenlaces:	• 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 de CEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Grado de certeza					
☐ Trivial ☐ Pequeña ☐ Moderada ☐ Grande ☐ Varía ☐ Se desconoce	Desenlaces (tipo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Cautela
	Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 37 a 47 meses)	2 ECA (979)	HR: 0.60 (0.54 a 0.66)	81 menos por 1000 (de 119 menos a 34 menos) †	☒ Trivial ☐ Pequeña ☐ Moderada ☐ Grande
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).					

				Un ECA reporta 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
	Calidad de vida - valoración global (media de 24 meses)	1 ECA (432)			
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (media 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 enconstradas no proporcionaron evidencia para este desenlace			
Para el cálculo de los efectos absolutos se usó el nivel de riesgo basal de mortalidad del estudio STAMPPED – grupo H (mortalidad en el grupo "solo TDA": 21.6% (115/409)). 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: • Probablemente evitemos 81 muertes a un tiempo de seguimiento de 37 a 42 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).					

o Grande o Moderado ■ Pequeño o Trivial	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certidumbre	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, los datos 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).	
o Varía o Se desconoce	Eventos adversos de grado III a V (Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V) (mediana de 37 meses)	1 ECA (2035)	HR: 1.01 (0.87 a 1.16)	3 más por 1000 (de 40 menos a 46 más)	⊕○○○ MUY BAJA		
	Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)	1 ECA (988)	• 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% (43/920). 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.		⊕○○○ MUY BAJA		
	Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace					
	En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, por cada 1000 personas a las que brindamos TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA:						
	• Podría ser que no modificamos 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.						
o Muy baja o Baja ■ Moderada	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia		Certidumbre			

o Alta o Ningún estudio incluido	Supervivencia global (Tiempo hasta la muerte por cualquier causa) (mediana de 37 a 47 meses) Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses) Supervivencia libre de progresión (Tiempo hasta la progresión del cáncer) (mediana de 37 meses) Supervivencia libre de eventos óseos (Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos) Eventos adversos de grado III a V (Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V) (mediana de 37 meses) Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses) Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos Explicaciones de la certeza de evidencia: 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 b. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta debido a que incluyó pacientes con menor de próstata metastásica homogeneizada de novo de alto y bajo volumen c. Se disminuyó un nivel por impresión seria Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida, eventos adversos de grado II 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.	CRÍTICO CRÍTICO IMPORTANTE IMPORTANTE CRÍTICO CRÍTICO IMPORTANTE	⊕⊕⊕⊕() MODERADA * ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA *** ⊕⊕⊕⊕() MODERADA * Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA *** ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA *** Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace	
o No o Probablemente no o 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.			

- ☐ 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

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.

- ☐ Costos extensos
☐ Costos moderados
☐ Intervención y comparador cuestan similar
☐ Los costos son pequeños
☐ Ahorros moderados
☐ Ahorros extensos
☐ Varía
☐ Se desconoce

	Intervención: TDA más RT	Comparador: solo TDA
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Radioterapia: procedimiento (sesión)	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg. - Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.
Costo unitario	- Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla - Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla - Radioterapia: S/ 100 aprox. por sesión	
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	- Leuporelina 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]	- Leuporelina 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 las ECh (36 meses)	
Costo total por persona	Leuporelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320.	- Leuporelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920. - Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 36 meses) = S/ 4788.

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.



	• Triptorelina + RT = 36 meses) = S/ 4789. (S/133 * 1 trip * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/16 188. Por persona tratada, la intervención cuesta \$/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.	
o Reduce la equidad • Probablemente reduce la equidad o Probablemente no tenga impacto en la equidad o Probablemente incrementa la equidad o Incrementa la equidad o Varía o 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 cuentan 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.
o No • Probablemente no o Probablemente sí o Si o Varía o Se desconoce		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. 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.
o No o Probablemente no • Probablemente sí o Si o Varía o Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el botiquín de EsSalud: • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: - o Leuporelina acetato ampolla de 3.75 y 7.5 mg - o Triptorelina ampolla de 3.75 mg Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con arquitectonía. EsSalud cuenta con los equipos para brindar RT conformacional o de intensidad modulada.	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.

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.

Personal e infraestructura: El GEC 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, deberían reforzarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para la administración de las terapias.

Considerando todo ello, el GEC estableció que implementar la TDA en combinación con RT probablemente sí sea factible.



Resumen de los juicios:

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

	Pequeño		Moderado	Grande	Varia	Se desconoce
	Grande	Moderada	Pequeña	Trivial	Varia	Se desconoce
	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		
	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varia Se desconoce
	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia Se desconoce
	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varia Se desconoce
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si	Varia	Se desconoce
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si	Varia	Se desconoce
	Recomendación fuerte a favor 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.

	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
	Muy bajo	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
	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
	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
	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:

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.

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**

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

En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, recomendamos **no brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario** como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.

Recomendación fuerte en contra de la intervención

Certeza de la evidencia: Muy baja
(⊕⊕⊕⊕)

En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, recomendamos **brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar solo TDA** como parte de las alternativas terapéuticas iniciales.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Certeza de la evidencia: Moderada
(⊕⊕⊕⊕)

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.

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.

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Evidencia: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo 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.

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 *Systemic Therapy In Advancing or Metastatic Prostate Cancer - Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE)* (54).

Según la tecnología disponible, considere brindar RT intensidad modulada a dosis hipofraccionadas propuestas por el estudio *Systemic Therapy In Advancing or Metastatic Prostate Cancer - Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE)*: 55 Gray [Gy] en 20 sesiones.

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.

Resolución	Resolución
Resolución N°12-IETSI-ESSALUD-2023 (56).	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: • En establecimientos III-2: Está indicado para el tratamiento para pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico hormonossensible 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 GCG también consideró importante mencionar que se requiere evaluar alternativas terapéuticas no contempladas en el petitorio hasta enero de 2023 para el manejo de este grupo de pacientes por parte del organismo competente de IETSI-EsSalud.

VII. Referencias

1. Rebello RJ, Qing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Relter 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, Salto T, Yokomizo A, Kohei N, Goto I, 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 clinica. 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, Moher 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, Moher 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 I, 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, Albertsen 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):1-x, 1-245, 11-36, passim.
28. Caubet JF, Tosteson TO, Dong EW, Naylon EM, Whiting GW, Ernstoff MS, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 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, Hamvik 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, Sherniff 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. Tsal HT, Person 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 SF, 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, Yebayo HG, Slavec-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, Colla 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, Llang 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. Sathianathan NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology*. 2020;77(3):365-72.
46. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. a Cochrane Review. *BJU 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 Naïve Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED 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):2353-65.
55. Boevé LMS, Hulshof M, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WJ, 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%BD-12-IETSI-2023-APREPITANT-125MG-Y-ACETATO-DE-AMIRATERONA-250MG.pdf>.

