

## Material suplementario

### Material suplementario 1. Búsquedas sistemáticas para cada pregunta clínica.

Para todas las preguntas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas
- RN: Revisión narrativa.
- CE: Estudio de costo-efectividad.
- EO: Estudio observacional
- ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado
- UR: Umbrella review.

#### 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 un antiandrógeno no esteroideo) o TDA con monoterapia (un agonista LHRH u orquiectomía bilateral)?**

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

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

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed: 102</li> </ul>	PICO N° 1	20	9

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 1:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: octubre 2022		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	("Prostatic Neoplasms"[MeSH] OR ((Prostatic[Tiab] OR prostate[Tiab]) AND (neoplasm[Tiab] OR cancer[Tiab]))) AND (metasta* OR advanced)
#2	Intervención / Comparador	((maximal[Tiab] OR complete[Tiab] OR maximum[Tiab] OR combined[Tiab]) AND ("Androgen deprivation"[Tiab] OR "Androgen suppression"[Tiab] OR "Androgen blockade"[Tiab] OR ADT[Tiab] OR "medical castration"[Tiab] OR "Gonadotropin-Releasing Hormone"[Mesh] OR "luteinizing hormone-releasing hormone"[Tiab] OR "Luteinizing Hormone Releasing Hormone"[Tiab] OR LHRH[Tiab]))
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[Tiab] OR "Meta Analysis"[Tiab] OR "Meta Analyses"[Tiab] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[Tiab])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a textos completos y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 1:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Scailteux LM, Naudet F, Alimi Q, Vincendeau S, Oger E. Mortality, cardiovascular risk, and androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review with direct and network meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2016 Jun;95(24):e3873. doi: 10.1097/MD.0000000000003873. Erratum in: <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2016 Aug 07;95(31):e5074.</li> </ul>	RS	No presenta resultados individuales para la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Iida K. [Monotherapy versus combined androgen blockade for advanced/metastatic prostate cancer]. <i>Gan To Kagaku Ryoho</i>. 2011 Dec;38(13):2553-7.</li> </ul>	RN	No es una RS.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> <li>Klotz L. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Apr;22(2):331-40. doi: 10.1016/j.beem.2008.01.004.</li> </ul>	RN	No es una RS.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chodak G, Gomella L, Phung de H. Combined androgen blockade in advanced prostate cancer: looking back to move forward. Clin Genitourin Cancer. 2007 Sep;5(6):371-8. doi: 10.3816/cgc.2007.n.019.</li> </ul>	RN	No es una RS.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lukka H, Waldron T, Klotz L, Winkvist E, Trachtenberg J; Genitourinary Cancer Disease Site Group; Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer--a systematic review. Curr Oncol. 2006 Jun;13(3):81-93.</li> </ul>	UR	Es un <i>umbrella review</i> que resume lo publicado por otras RS.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chodak GW. Maximum androgen blockade: a clinical update. Rev Urol. 2005;7 Suppl 5(Suppl 5):S13-7.</li> </ul>	RN	No es una RS.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Laufer M, Denmeade SR, Sinibaldi VJ, Carducci MA, Eisenberger MA. Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong? J Urol. 2000 Jul;164(1):3-9.</li> </ul>	RN	No es una RS.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001526. doi: 10.1002/14651858.CD001526.</li> </ul>	RS	Revisión retirada por Cochrane.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Altwein JE. Komplette Androgenblockade versus Monotherapie [Complete androgen blockade versus monotherapy]. Urologe A. 1998 Mar;37(2):149-52. German. doi: 10.1007/s001200050163.</li> </ul>	RS	Idioma no es español o inglés.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1995 Jul 29;346(8970):265-9.</li> </ul>	RS	Se incluyó su versión más reciente.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dalesio O. Complete androgen blockade in prostate cancer: an overview of randomized trials. Prostate Suppl. 1992;4:111-4. doi: 10.1002/pros.2990210517.</li> </ul>	RN	No es una RS.

Listado de citas evaluadas a textos completos e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 1:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Liu M, Qu S, Liu Y, Yao X, Jiang W. Comparative clinical effects and cost-effectiveness of maximum androgen blockade, docetaxel with androgen deprivation therapy and ADT alone for the treatment of mHSPC in China. J Comp Eff Res. 2019 Aug;8(11):865-877. doi: 10.2217/ce-2018-0133.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yang Y, Chen R, Sun T, Zhao L, Liu F, Ren S, Wang H, Lu X, Gao X, Xu C, Sun Y. Efficacy and safety of combined androgen blockade with</li> </ul>	RS

Estudios	Diseño
antiandrogen for advanced prostate cancer. <i>Curr Oncol.</i> 2019 Feb;26(1):e39-e47. doi: 10.3747/co.26.4203.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wu J, Chen WK, Zhang W, Zhang JS, Liu JH, Jiang YM, Fang KW. Network meta-analysis of the efficacy and adverse effects of several treatments for advanced/metastatic prostate cancer. <i>Oncotarget.</i> 2017 Aug 2;8(35):59709-59719. doi: 10.18632/oncotarget.19810.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. <i>Cancer.</i> 2002 Jul 15;95(2):361-76. doi: 10.1002/cncr.10647.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, DeMasi V, Sartor O, Crawford ED, Bennett CL. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. <i>Urology.</i> 2001 Apr;57(4):727-32. doi: 10.1016/s0090-4295(00)01086-4.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. <i>Lancet.</i> 2000 Apr 29;355(9214):1491-8.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>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. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis.</i> 1999 Jan;2(1):4-8. doi: 10.1038/sj.pcan.4500265.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, Brown A, Garber A, Gere M, Hasselblad V, Wilt T, Ziegler K. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. <i>Evid Rep Technol Assess (Summ).</i> 1999 May;(4):i-x, 1-246, 11-36, passim.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS, Ross SD. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. <i>Urology.</i> 1997 Jan;49(1):71-8. doi: 10.1016/S0090-4295(96)00325-1.</li> </ul>	RS

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

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

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia libre de eventos óseos (tiempo hasta el desarrollo de un evento óseo)</li> <li>• Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</li> </ul>
--	--	--	---

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 2	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a mayo 2022	• PubMed: 60	PICO N° 2	5	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 2:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: mayo 2022		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	("Prostatic Neoplasms"[MeSH] OR ((Prostatic[Tiab] OR prostate[Tiab]) AND (neoplasm[Tiab] OR cancer[Tiab]))) AND (metasta* OR advanced)
#2	Intervención / Comparador	((("Androgen deprivation"[Tiab] OR "Androgen suppression"[Tiab]) AND (therap*[Tiab] OR treatment*[Tiab])) OR ADT[Tiab]) AND (early[Tiab] OR immediate[Tiab] deferred[Tiab] OR delayed[Tiab] OR late[Tiab])
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[Tiab] OR "Meta Analysis"[Tiab] OR "Meta Analyses"[Tiab] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[Tiab])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas:**

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 2:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prezioso D, Iacono F, Romeo G, Ruffo A, Russo N, Illiano E. Early versus delayed</li> </ul>	RS	La intervención solo incluye terapia de

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
hormonal treatment in locally advanced or asymptomatic metastatic prostatic cancer patient dilemma. World J Urol. 2014 Jun;32(3):661-7. doi: 10.1007/s00345-013-1144-x.		deprivación androgénica (TDA) de tipo hormonal.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kunath F, Keck B, Rücker G, Motschall E, Wullich B, Antes G, Meerpohl JJ. Early versus deferred androgen suppression therapy for patients with lymph node-positive prostate cancer after local therapy with curative intent: a systematic review. BMC Cancer. 2013 Mar 19;13:131. doi: 10.1186/1471-2407-13-131.</li> </ul>	RS	No es la población de interés. Se excluyeron pacientes con metástasis
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ryan CJ, Small EJ. Androgen deprivation therapy in locally advanced and metastatic prostate cancer. Minerva Urol Nefrol. 2006 Sep;58(3):119-26.</li> </ul>	RS	La intervención y comparador no se evalúan en la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD003506. doi: 10.1002/14651858.CD003506.</li> </ul>	RS	Se incluyó la versión más actual de esta RS.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 2:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kunath F, Jensen K, Pinart M, Kahlmeyer A, Schmidt S, Price CL, Lieb V, Dahm P. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jun 11;6(6):CD003506. doi: 10.1002/14651858.CD003506.pub2.</li> </ul>	RS

**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?**

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

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

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 3	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed: 79</li> </ul>	PICO N° 3	4	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 3:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: octubre 2022		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	("Prostatic Neoplasms"[MeSH] OR ((Prostatic[Tiab] OR prostate[Tiab]) AND (neoplasm[Tiab] OR cancer[Tiab]))) AND (metasta* OR advanced)

#2	Intervención / Comparador	("Androgen deprivation"[Tiab] OR "Androgen suppression"[Tiab] OR "Androgen blockade"[Tiab] OR ADT[Tiab] OR "medical castration"[Tiab] OR "Gonadotropin-Releasing Hormone"[Mesh] OR "luteinizing hormone-releasing hormone"[Tiab] OR "Luteinizing Hormone Releasing Hormone"[Tiab] OR LHRH[Tiab]) AND (surgical[Tiab] OR "Orchiectomy"[Mesh] OR orchiectomy[Tiab])
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[Tiab] OR "Meta Analysis"[Tiab] OR "Meta Analyses"[Tiab] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[Tiab])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 3:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bandari J, Wessel CB, Jacobs BL. Comparative effectiveness in urology: a state of the art review utilizing a systematic approach. Curr Opin Urol. 2017 Jul;27(4):380-394. doi: 10.1097/MOU.0000000000000405.</li> </ul>	RN	No es una RS y no evalúa la comparación de interés.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Geifman N, Butte AJ. A patient-level data meta-analysis of standard-of-care treatments from eight prostate cancer clinical trials. Sci Data. 2016 May 10;3:160027. doi: 10.1038/sdata.2016.27.</li> </ul>	SE	No es una RS y no proporciona resultados individuales para la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Helgstrand JT, Berg KD, Lippert S, Brasso K, Røder MA. Systematic review: does endocrine therapy prolong survival in patients with prostate cancer? Scand J Urol. 2016 Jun;50(3):135-43. doi: 10.3109/21681805.2016.1142472.</li> </ul>	RS	No evalúa la comparación de interés.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 3:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2000 Apr 4;132(7):566-77. doi: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009. Erratum in: Ann Intern Med. 2005 Nov 15;143(10):764-5.</li> </ul>	RS

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

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

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 4	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a agosto 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed: 30</li> </ul>	PICO N° 4	10	4

A continuación se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: agosto 2022		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	("Prostatic Neoplasms"[MeSH] OR ((Prostatic[Tiab] OR prostate[Tiab]) AND (neoplasm[Tiab] OR cancer[Tiab]))) AND (metasta* OR advanced)
#2	Intervención / Comparador	((“Androgen deprivation”[Tiab] OR “Androgen suppression”[Tiab]) AND (therap*[Tiab] OR treatment*[Tiab])) OR ADT[Tiab]) AND (intermittent[Tiab] OR IADT[Tiab] OR continuous[Tiab] OR CADT[Tiab])
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[Tiab] OR "Meta Analysis"[Tiab] OR "Meta Analyses"[Tiab] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[Tiab])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 4:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Weiner AB, Siebert AL, Fenton SE, Abida W, Agarwal N, Davis ID, Dorff TB, Gleave M, James ND, Poon DMC, Suzuki H, Sweeney CJ. First-line Systemic Treatment of Recurrent Prostate Cancer After Primary or Salvage Local Therapy: A Systematic Review of the Literature. <i>Eur Urol Oncol.</i> 2022 Aug;5(4):377-387. doi: 10.1016/j.euo.2022.04.009.</li> </ul>	RS	No proporciona resultados para la población de interés
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bonfill X, Arevalo-Rodriguez I, Martínez García L, Quintana MJ, Buitrago-García D, Lobos Urbina D, Cordero JA. Intermittent androgen deprivation therapy: recommendations to improve the management of patients with prostate cancer following the GRADE approach. <i>Cancer Manag Res.</i> 2018 Aug 2;10:2357-2367. doi: 10.2147/CMAR.S164856.</li> </ul>	RS	No proporciona resultados para la población de interés
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jin C, Fan Y, Meng Y, Shen C, Wang Y, Hu S, Cui C, Xu T, Yu W, Jin J. A meta-analysis of cardiovascular events in intermittent androgen-deprivation therapy versus continuous androgen-deprivation therapy for prostate cancer patients. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis.</i> 2016 Dec;19(4):333-339. doi: 10.1038/pcan.2016.35.</li> </ul>	RS	No proporciona resultados para la población de interés
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kratiras Z, Konstantinidis C, Skriapas K. A review of continuous vs intermittent</li> </ul>	RN	No es una revisión sistemática

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
androgen deprivation therapy: redefining the gold standard in the treatment of advanced prostate cancer. Myths, facts and new data on a "perpetual dispute". Int Braz J Urol. 2014 Jan-Feb;40(1):3-15; discussion 15. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.01.02.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):2029-36. doi: 10.1200/JCO.2012.46.5492.</li> </ul>	RS	No proporciona resultados para la población de interés
<ul style="list-style-type: none"> <li>Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;2007(4):CD005009. doi: 10.1002/14651858.CD005009.pub2.</li> </ul>	RS	No proporciona resultados para los desenlaces priorizados de interés

RN: Revisión narrativa

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 4:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, Fradet V, Turgeon AF. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2015 Dec;1(9):1261-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2895.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Brungs D, Chen J, Masson P, Epstein RJ. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2014 Jun;17(2):105-11. doi: 10.1038/pcan.2014.10.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, Pompeo AC, Ferreira U, Sadi MV, Bretas FF. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol. 2014 Jan 25;14:9. doi: 10.1186/1471-2490-14-9.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tsai HT, Penson DF, Makambi KH, Lynch JH, Van Den Eeden SK, Potosky AL. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. Urology. 2013 Aug;82(2):327-33. doi: 10.1016/j.urology.2013.01.078.</li> </ul>	RS

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

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 4 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

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

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 5.1 a 5.4	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde enero 2018 hasta junio 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PubMed: 40</li> </ul>	PICO N° 5.1 a 5.4	19	14

A continuación se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio 2022		
Filtros: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Últimos 5 años</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	("Prostatic Neoplasms"[MeSH] OR ((Prostatic[Tiab] OR prostate[Tiab]) AND (neoplasm[Tiab] OR cancer[Tiab]))) AND (metasta* OR advanced)
#2	Intervención / Comparador	((“Androgen deprivation”[Tiab] OR “Androgen suppression”[Tiab]) AND (therap*[Tiab] OR treatment*[Tiab])) OR ADT[Tiab]) AND ("Docetaxel"[Mesh] OR "Taxoids"[Mesh] OR Docetaxel[Tiab] OR Taxane-based[Tiab] OR Taxoids[Tiab] OR chemohormonal[Tiab])
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])

		OR "Systematic Review"[Tiab] OR "Meta Analysis"[Tiab] OR "Meta Analyses"[Tiab] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[Tiab])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 5:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, Veccia A, Autorino R, Cindolo L, Schips L. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. J Urol. 2020 Apr;203(4):751-759. doi: 10.1097/JU.0000000000000636.</li> </ul>	RS	No evaluó el comparador de interés.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gamulin M, Bebek M, Gnjidic M. Which patients will benefit most from docetaxel addition to androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic castrate-sensitive prostate cancer (MCSPC)? Acta Clin Croat. 2019 Nov;58(Suppl 2):73-75. doi: 10.20471/acc.2019.58.s2.12.</li> </ul>	RN	No tiene el diseño de estudio de interés.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Landre T, Guetz GD, Chouahnia K, Fossey-Diaz V, Taleb C, Culine S. Is There a Benefit of Addition Docetaxel, Abiraterone, Celecoxib, ¿or Zoledronic Acid in Initial Treatments for Patients Older Than 70 Years With Hormone-sensitive Advanced Prostate Cancer? A Meta-analysis. Clin Genitourin Cancer. 2019 Aug;17(4):e806-e813. doi: 10.1016/j.clgc.2019.05.001.</li> </ul>	RS	No evaluó la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hammerer P, Manka L. Einsatz von Docetaxel oder Abirateron in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie beim metastasierten hormonnaiven Prostatakarzinom [Docetaxel or abiraterone in combination with androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer]. Urologe A. 2019 Oct;58(10):1185-1197. German. doi: 10.1007/s00120-019-0953-y</li> </ul>	RS	Artículo en alemán
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, Boorjian SA, Kulkarni GS, Karnes RJ, Satkunasivam R. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. 2018 Jun;73(6):834-844. doi: 10.1016/j.eururo.2017.10.002.</li> </ul>	RS	No presenta resultados para grupo de pacientes solo con metástasis

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 5:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Weiner AB, Siebert AL, Fenton SE, Abida W, Agarwal N, Davis ID, Dorff TB, Gleave M, James ND, Poon DMC, Suzuki H, Sweeney CJ. First-line Systemic Treatment of Recurrent Prostate Cancer After Primary or Salvage Local Therapy: A Systematic Review of the Literature. <i>Eur Urol Oncol.</i> 2022 May 28:S2588-9311(22)00067-0. doi: 10.1016/j.euo.2022.04.009.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, Schwenkglenks M, Puhan MA. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. <i>Eur Urol Oncol.</i> 2022 May 19:S2588-9311(22)00065-7. doi: 10.1016/j.euo.2022.04.007.</li> </ul>	RS NMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mori K, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Pradere B, Quhal F, Laukhtina E, Schuettfort VM, Kramer G, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. <i>BJU Int.</i> 2022 Apr;129(4):423-433. doi: 10.1111/bju.15507</li> </ul>	RS NMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wenzel M, Würnschimmel C, Nocera L, Collà Ruvolo C, Tian Z, Shariat SF, Saad F, Briganti A, Tilki D, Graefen M, Kluth LA, Roos FC, Mandel P, Chun FKH, Karakiewicz PI. Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Eur Urol Focus.</i> 2022 Mar;8(2):399-408. doi: 10.1016/j.euf.2021.04.003</li> </ul>	RS NMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>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. <i>JAMA Oncol.</i> 2021 Mar 1;7(3):412-420. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6973</li> </ul>	RS NMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, Dolce P, Verde A, La Civita E, Zappavigna S, de Cobelli O, Di Lorenzo G, Facchini BA, Scafuri L, Onofrio L, Porreca A, Busetto GM, Sonpavde G, Caraglia M, Klain M, Terracciano D, De Placido S, Buonerba C. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2021 Jan;157:103198. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103198</li> </ul>	RS NMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, Hao Z, Rodriguez R, Wang Z. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. <i>Front Oncol.</i> 2020 Oct 20;10:567616. doi: 10.3389/fonc.2020.567616</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, Zhu S, Wang Z, Shen P, Zeng H. 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. <i>Front Oncol.</i> 2020 Sep 18;10:519388. doi: 10.3389/fonc.2020.519388</li> </ul>	RS NMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, Howard H, Kapoor J, Lawrentschuk N, Siva S, Azad A, Tran B, Bolton D, Murphy DG. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Eur Urol.</i> 2020 Mar;77(3):365-372. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.004</li> </ul>	RS NMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>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. <i>J Comp Eff Res.</i> 2019 Aug;8(11):865-877. doi: 10.2217/cer-2018-0133</li> </ul>	RS NMA

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, Dahm P. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a Cochrane Review. <i>BJU Int.</i> 2019 Sep;124(3):370-372. doi: 10.1111/bju.14711</li> </ul>	RS NMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sun G, Zhang X, Chen J, Liao B, Liu Z, Zhao J, Gao AC, Yang Y, Shu K, Liu J, Zhao P, Shen P, Zeng H. What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis. <i>Urol Oncol.</i> 2018 Dec;36(12):505-517. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.09.005</li> </ul>	RS NMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>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. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis.</i> 2018 Nov;21(4):516-523. doi: 10.1038/s41391-018-0055-8</li> </ul>	RS NMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, Fizazi K, Gravis G, James ND, Mason MD, Parmar MKB, Rydzewska LH, Sweeney CJ, Spears MR, Sydes MR, Tierney JF. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. <i>Ann Oncol.</i> 2018 May 1;29(5):1249-1257. doi: 10.1093/annonc/mdy071</li> </ul>	RS NMA

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

**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?**

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica abordó dos preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

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

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente unas búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 6.1 a 6.2	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a setiembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed: 102</li> </ul>	PICO N° 5.1 a 5.4	12	3

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 6:**

Estrategia de búsqueda:

<b>Base de datos: Pubmed</b>
Fecha de búsqueda: septiembre 2022

Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> </ul>		
	<b>Descripción</b>	<b>Término</b>
#1	Población	("Prostatic Neoplasms"[MeSH] OR ((Prostatic[Tiab] OR prostate[Tiab]) AND (neoplasm[Tiab] OR cancer[Tiab]))) AND (metasta* OR advanced))
#2	Intervención / Comparador	((("Androgen deprivation"[Tiab] OR "Androgen suppression"[Tiab]) AND (therap*[Tiab] OR treatment*[Tiab])) OR ADT[Tiab]) AND (Radiotherapy[Tiab] OR "Radiotherapy"[Mesh] OR RT[Tiab] OR radiat*[Tiab])
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 6:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laine C, Gandaglia G, Valerio M, Heidegger I, Tsaur I, Olivier J, Ceci F, van den Bergh RCN, Kretschmer A, Thibault C, Chiu PK, Tilki D, Kasivisvanathan V, Preisser F, Zattoni F, Fankhauser C, Kesch C, Puche-Sanz I, Moschini M, Pradere B, Ploussard G, Marra G; EAU-YAU Prostate Cancer Working Party. Features and management of men with pN1 cM0 prostate cancer after radical prostatectomy and lymphadenectomy: a systematic review of population-based evidence. Curr Opin Urol. 2022 Jan 1;32(1):69-84.</li> </ul>	RS	El estudio no se encuentra disponible a texto completo.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spratt DE, Malone S, Roy S, Grimes S, Eapen L, Morgan SC, Malone J, Craig J, Dess RT, Jackson WC, Hartman HE, Kishan AU, Mehra R, Kaffenberger S, Morgan TM, Reichert ZR, Alumkal JJ, Michalski J, Lee WR, Pisansky TM, Feng FY, Shipley W, Sandler HM, Schipper MJ, Roach M 3rd, Sun Y, Lawton CAF. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2021 Jan 10;39(2):136-144.</li> </ul>	RS	El estudio incluyó una diferente comparación a la planteada en la PICO.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosco L, Briganti A, D'amico AV, Eastham J, Eisenberger M, Gleave M, Haustermans K, Logothetis CJ, Saad F, Sweeney C, Taplin ME, Fizazi K. Systematic Review of Systemic Therapies and Therapeutic</li> </ul>	RS	El estudio realizó una revisión sistemática narrativa.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Combinations with Local Treatments for High-risk Localized Prostate Cancer. Eur Urol. 2019 Jan;75(1):44-60.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wu J, Chen WK, Zhang W, Zhang JS, Liu JH, Jiang YM, Fang KW. Network meta-analysis of the efficacy and adverse effects of several treatments for advanced/metastatic prostate cancer. Oncotarget. 2017 Aug 2;8(35):59709-59719.</li> </ul>	RS	El estudio no incluyó la comparación planteada en la PICO.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;2006(4):CD006019.</li> </ul>	RS	El estudio no incluyó la comparación planteada en la PICO.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lei JH, Liu LR, Wei Q, Song TR, Yang L, Meng Y, Han P. Androgen-deprivation therapy alone versus combined with radiation therapy or chemotherapy for nonlocalized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl. 2016 Jan-Feb;18(1):102-7.</li> </ul>	RS	El estudio no cumplió con las características de la población de la PICO planteada.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, Roach M 3rd, Thalmann GN, Touijer K, Chen RC, Cheng L. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 2019 May;2(3):294-301.</li> </ul>	RS	El estudio no cumplió con las características de la población de la PICO planteada.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Xue J, Wang Y, Zheng Y, Zhang J, Qi F, Cheng H, Si S, Li R, Li X, Qin Z, Yu B, Zou Q. Efficacy characteristics of different therapeutic modalities for locally advanced prostate cancer: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Transl Med. 2018 Sep;6(18):358.</li> </ul>	RS	El estudio no cumplió con las características de la población de la PICO planteada.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Guo L, Zhu Z, Zhang X. Adding radiotherapy to androgen deprivation therapy in men with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020 Mar;99(10):e19153.</li> </ul>	RS	El estudio no cumplió con las características de la población de la PICO planteada.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 6:</b>	

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> <li>Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, Schwenkglenks M, Puhan MA. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. <i>Eur Urol Oncol.</i> 2022 May 19:S2588-9311(22)00065-7.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, Hao Z, Rodriguez R, Wang Z. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. <i>Front Oncol.</i> 2020 Oct 20;10:567616.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, van Andel G, Clarke NW, Hulshof MC, James ND, Parker CC, Parmar MK, Sweeney CJ, Sydes MR, Tombal B, Verhagen PC, Tierney JF; STOPCAP M1 Radiotherapy Collaborators. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. <i>Eur Urol.</i> 2019 Jul;76(1):115-124.</li> </ul>	RS



## Material suplementario 2. Evaluación de calidad de las revisiones sistemáticas con el instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-II* (AMSTAR II).

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Liu (2019)	Yang (2019)	Wu (2017)	Samson (2002)	Schmitt (2001)	PCTC G (2000)	Bennett (1999)	Seidenfeld (1999)	Caubert (1997)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	-	X	-	-	-	-	X	X	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X	-	-	-	-	-	-	X	-
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	-	X	X	X	X	-	-	X	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X	-	X	X	X	-	-	X	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	-	-	-	-	-	-	-	-
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X	X	X	X	-	-	X	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	-	-	-	X	X	-	-	X	X
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-	-	X	X	-	-	-	X	-
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Puntaje</b>	<b>8/14</b>	<b>7/14</b>	<b>8/14</b>	<b>9/14</b>	<b>8/14</b>	<b>4/14</b>	<b>5/14</b>	<b>11/14</b>	<b>9/14</b>

\*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Kunath (2019)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	X
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	X
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	No aplica
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	No aplica
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X
<b>Puntaje</b>	<b>11/12</b>

\*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis.

**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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Seidenfeld (2000)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	-
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X
<b>Puntaje</b>	<b>10/14</b>

\*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

**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?**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Magnan (2015)	Brungs (2014)	Botrel (2014)	Tsai (2013)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X	-	-	-
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	X	X	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X	-	-	-
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	-	X	-
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X	X	X	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-	-	X	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	X	X	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X	-	-
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-	-	-	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	-	-	-	-
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X	-	X	-
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X	X	X
<b>Puntaje</b>	<b>11/14</b>	<b>7/14</b>	<b>9/14</b>	<b>6/14</b>

\*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis



individuales incluidos en la revisión?														
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	No aplica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	No aplica	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	X	X
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X	X	-	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-	-
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Puntaje</b>	<b>11/12</b>	<b>12/14</b>	<b>10/14</b>	<b>8/14</b>	<b>11/14</b>	<b>10/14</b>	<b>9/14</b>	<b>11/14</b>	<b>12/14</b>	<b>8/14</b>	<b>12/14</b>	<b>12/14</b>	<b>9/14</b>	<b>9/14</b>

\*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis.

Nota: el año aparece abreviado entre paréntesis debajo del nombre del primer autor y solo se especifican las últimas dos cifras del año.

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	STAMPEDE	CHAARTE D	GETUG-AFU12
---------------	-----------------------	----------	-----------	-------------

Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	+	+	+
	Ocultamiento de la asignación	+	+	+
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	-	-	-
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	-	-	-
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	+	+	+
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	+	+	+
Otros sesgos	Otros sesgos	NA	-	-
<b>Comentarios Adicionales</b>		En la sección de otros sesgos se presenta la evaluación conjunta del sesgo de desgaste y de notificación de resultados el desenlace de calidad de vida para los estudios CHAARTED y GETUG-AFU15.		

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

**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?**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Menges (2022)	Wang (2020)	Burdett (2019)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X	-	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	X	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X	X	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	-	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X	X	-
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-	-	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	-	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-	-	X
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X	X	X
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X	X	-
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X	-
<b>Puntaje</b>	<b>12/14</b>	<b>9/14</b>	<b>10/14</b>

\*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis.

### Material suplementario 3. Tablas *Summary of Findings* (SoF) y *Evidence to decision* (EtD) para cada pregunta clínica.

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

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

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

PICO 1: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible:

<b>Población:</b> Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <b>Intervención:</b> Terapia de deprivación androgénica (TDA) con bloqueo hormonal completo <b>Comparador:</b> Terapia de deprivación androgénica (TDA) con monoterapia <b>Autores:</b> Sergio Goicochea-Lugo <b>Bibliografía por desenlace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Supervivencia global:</i> RS de Liu 2019.</li> <li>• <i>Calidad de vida:</i> RS de Seidenfeld 1999 (ECA <i>Southwest Oncology Group (SWOG) trial INT-0105</i>).</li> <li>• <i>Supervivencia libre de progresión:</i> RS de Liu 2019.</li> <li>• <i>Eventos adversos de grado III a V:</i> RS de Yang 2019 (ECA Zalcberg 1996).</li> <li>• <i>Mortalidad por causa cardiovascular:</i> Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.</li> <li>• <i>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:</i> RS de Seidenfeld 1999.</li> <li>• <i>Diarrea:</i> RS de Yang 2019.</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo	Comparación: TDA con monoterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (23 a 80.4 meses)	CRÍTICO	6 ECA (2910)	No reportado	No reportado	<b>HR: 0.90</b> (0.82 a 0.98)	<b>38 menos por 1000</b> (de 73 menos a 7 menos) <sup>†</sup>	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que evitemos 38 muertes a un tiempo de seguimiento de 23 a 80.4 meses (-73 a -7).
Calidad de vida – componente emocional (6 meses)	CRÍTICO	1 ECA (739)	Mediana: 76 puntos RIC: 60 - 80	Mediana: 84 puntos RIC: 68 - 92	-	<b>DM: -8.0 puntos</b> (-11.18 a -4.82) <sup>‡</sup>	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup>	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, probablemente disminuiríamos 8 puntos el componente emocional de la calidad de vida un tiempo de seguimiento de 6 meses (-11.2 a -4.8).
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (18.2 a 23.9 meses)	IMPORTANTE	3 ECA (2298)	No reportado	No reportado	<b>HR: 0.82</b> (0.70 a 0.96)	<b>56 menos por 1000</b> (de 107 menos a 11 menos) <sup>†</sup>	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que evitemos 56 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 18 a 23.9 meses (-107 a -11).
Eventos adversos de grado III a V (24 meses)	CRÍTICO	1 ECA (222)	32/112 (28.6%)	26/110 (23.6%)	<b>RR: 1.22</b> (0.78 a 1.90)	<b>52 más por 1000</b> (de 52 menos a 213 más)	⊕⊕⊖ BAJA <sup>b,c</sup>	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos el riesgo de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 24 meses.

Mortalidad por causa cardiovascular	CRÍTICO	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						
Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (no especificado)	IMPORTANTE	La RS proporcionó la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos para los grupos intervención y control por separado. <ul style="list-style-type: none"> <li>La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con bloqueo hormonal completo usando bicalutamida fue <b>10.2%</b> (1 ECA: 41/401), mientras que con el uso de flutamida fue <b>8.3%</b> (9 ECA: 233/2804).</li> <li>La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con monoterapia (TDA con agonistas LHRH u orquiectomía) fue <b>1.8%</b> (28 ECA: 82/4275).</li> </ul>				⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que la discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos sea mayor.	
Diarrea (no especificado)	IMPORTANTE	6 ECA (2950)	99/1484 (6.7%)	23/1466 (1.6%)	<b>RR: 4.25</b> (2.72 a 6.65)	<b>51 más por 1000</b> (de 27 más a 89 más)	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,d</sup>	Al brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que causemos 51 casos más de diarrea (+27 a +89).

**DM:** Diferencia de medias; **IC:** Intervalo de confianza; **HR:** Razón de hazards; **RR:** Razón de riesgos  
 \*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.  
 † Para el cálculo de los efectos absolutos de los desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de progresión se utilizaron los riesgos basales reportados por el estudio de mayor peso del metaanálisis (Eisenberger 1998): Para la supervivencia global, el riesgo basal fue 67% (468/698) y para la supervivencia libre de progresión, el riesgo basal fue 88% (602/687).  
 ‡ Se asumió la mediana como media y se determinó la desviación estándar para calcular DM e IC 95%.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**  
 a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut. Además, el tiempo de seguimiento pudo ser variable en algunos casos.  
 b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 0.9 o 1.1 o la cantidad de eventos es menor de 300.  
 c. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut y el estudio solo evaluó eventos adversos de grado 3 a 4.  
 d. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio: 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.

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

Presentación:

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

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>		
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>● Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th style="text-align: center;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="text-align: center;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Diferencia (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (23 a 80.4 meses)</td> <td style="text-align: center;">6 ECA (2910)</td> <td style="text-align: center;"><b>HR: 0.90</b> (0.82 a 0.98)</td> <td style="text-align: center;"><b>38 menos por 1000</b> (de 73 menos a 7 menos) †</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (18.2 a 23.9 meses)</td> <td style="text-align: center;">3 ECA (2298)</td> <td style="text-align: center;"><b>HR: 0.82</b> (0.70 a 0.96)</td> <td style="text-align: center;"><b>56 menos por 1000</b> (de 107 menos a 11 menos) †</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Para el cálculo de los efectos absolutos de los desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de progresión se utilizaron los riesgos basales reportados por el estudio de mayor peso del metaanálisis (Eisenberger 1998): Para la supervivencia global, el riesgo basal fue 67% (468/698) y para la supervivencia libre de progresión, el riesgo basal fue 88% (602/687).</p> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Podría ser que evitemos 38 muertes a un tiempo de seguimiento de 23 a 80.4 meses (-73 a -7).</li> <li>● 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).</li> </ul>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (23 a 80.4 meses)	6 ECA (2910)	<b>HR: 0.90</b> (0.82 a 0.98)	<b>38 menos por 1000</b> (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)	<b>HR: 0.82</b> (0.70 a 0.96)	<b>56 menos por 1000</b> (de 107 menos a 11 menos) †	⊕⊕○○ BAJA	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los <b>beneficios</b> 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).</p>										
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																							
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (23 a 80.4 meses)	6 ECA (2910)	<b>HR: 0.90</b> (0.82 a 0.98)	<b>38 menos por 1000</b> (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)	<b>HR: 0.82</b> (0.70 a 0.96)	<b>56 menos por 1000</b> (de 107 menos a 11 menos) †	⊕⊕○○ BAJA																							
<b>Daños:</b>																											
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																											
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales																							
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grande</li> <li>● Moderado</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th style="text-align: center;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="text-align: center;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Diferencia (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Calidad de vida – componente emocional (6 meses)</td> <td style="text-align: center;">1 ECA (739)</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;"><b>DM: -8.0 puntos</b> (-11.18 a -4.82) ‡</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊕○ MODERADA</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos de grado III a V (24 meses)</td> <td style="text-align: center;">1 ECA (222)</td> <td style="text-align: center;"><b>RR: 1.22</b> (0.78 a 1.90)</td> <td style="text-align: center;"><b>52 más por 1000</b> (de 52 menos a 213 más)</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por causa cardiovascular</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace</td> </tr> <tr> <td>Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (no especificado)</td> <td colspan="3">                     La RS proporcionó la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos para los grupos intervención y control por separado.                     <ul style="list-style-type: none"> <li>■ La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con bloqueo hormonal completo usando bicalutamida fue <b>10.2%</b> (1 ECA: 41/401), mientras que con el uso de flutamida fue <b>8.3%</b> (9 ECA: 233/2804).</li> <li>■ La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con monoterapia (TDA con agonistas LHRHR u orquiectomía) fue <b>1.8%</b> (28 ECA: 82/4275).</li> </ul> </td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Calidad de vida – componente emocional (6 meses)	1 ECA (739)	-	<b>DM: -8.0 puntos</b> (-11.18 a -4.82) ‡	⊕⊕⊕○ MODERADA	Eventos adversos de grado III a V (24 meses)	1 ECA (222)	<b>RR: 1.22</b> (0.78 a 1.90)	<b>52 más por 1000</b> (de 52 menos a 213 más)	⊕⊕○○ BAJA	Mortalidad por causa cardiovascular	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace				Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (no especificado)	La RS proporcionó la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos para los grupos intervención y control por separado. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con bloqueo hormonal completo usando bicalutamida fue <b>10.2%</b> (1 ECA: 41/401), mientras que con el uso de flutamida fue <b>8.3%</b> (9 ECA: 233/2804).</li> <li>■ La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con monoterapia (TDA con agonistas LHRHR u orquiectomía) fue <b>1.8%</b> (28 ECA: 82/4275).</li> </ul>			⊕⊕○○ BAJA	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los <b>daños</b> 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).</p>
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																							
Calidad de vida – componente emocional (6 meses)	1 ECA (739)	-	<b>DM: -8.0 puntos</b> (-11.18 a -4.82) ‡	⊕⊕⊕○ MODERADA																							
Eventos adversos de grado III a V (24 meses)	1 ECA (222)	<b>RR: 1.22</b> (0.78 a 1.90)	<b>52 más por 1000</b> (de 52 menos a 213 más)	⊕⊕○○ BAJA																							
Mortalidad por causa cardiovascular	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace																										
Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (no especificado)	La RS proporcionó la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos para los grupos intervención y control por separado. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con bloqueo hormonal completo usando bicalutamida fue <b>10.2%</b> (1 ECA: 41/401), mientras que con el uso de flutamida fue <b>8.3%</b> (9 ECA: 233/2804).</li> <li>■ La frecuencia de discontinuación por eventos adversos para el grupo TDA con monoterapia (TDA con agonistas LHRHR u orquiectomía) fue <b>1.8%</b> (28 ECA: 82/4275).</li> </ul>			⊕⊕○○ BAJA																							

	<table border="1"> <tr> <td>Diarrea (no especificado)</td> <td>6 ECA (2950)</td> <td>RR: 4.25 (2.72 a 6.65)</td> <td>51 más por 1000 (de 27 más a 89 más)</td> <td>⊕⊕⊖ BAJA</td> </tr> </table>	Diarrea (no especificado)	6 ECA (2950)	RR: 4.25 (2.72 a 6.65)	51 más por 1000 (de 27 más a 89 más)	⊕⊕⊖ BAJA																					
Diarrea (no especificado)	6 ECA (2950)	RR: 4.25 (2.72 a 6.65)	51 más por 1000 (de 27 más a 89 más)	⊕⊕⊖ BAJA																							
<p>‡ Se asumió la mediana como media y se determinó la desviación estándar para calcular DM e IC 95%.</p>																											
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Probablemente disminuiríamos 8 puntos el componente emocional de la calidad de vida un tiempo de seguimiento de 6 meses (-11.2 a -4.8).</li> <li>● Podría ser que no modifiquemos el riesgo de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 24 meses.</li> <li>● Podría ser que la discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos sea mayor (10.2% a 8.3% vs 1.8%, respectivamente).</li> <li>● Podría ser que causemos 51 casos más de diarrea (+27 a +89).</li> </ul>																											
<p><b>Certeza de la evidencia:</b> ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?</p>																											
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																								
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>● Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li>   <li>○ Ningún estudio incluido</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (23 a 80.4 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida – componente emocional (6 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (18.2 a 23.9 meses)</td> <td>IMPORTANT E</td> <td>⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos de grado III a V (24 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕⊖ BAJA <sup>b,c</sup></td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por causa cardiovascular</td> <td>CRÍTICO</td> <td>Las RS encontradas no proporcionar on evidencia para este desenlace</td> </tr> <tr> <td>Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (no especificado)</td> <td>IMPORTANT E</td> <td>⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Diarrea (no especificado)</td> <td>IMPORTANT E</td> <td>⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,d</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut. Además, el tiempo de seguimiento pudo ser variable en algunos casos.</li> <li>Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 0.9 o 1.1 o la cantidad de eventos es menor de 300.</li> <li>Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut y el estudio solo evaluó eventos adversos de grado 3 a 4.</li> <li>Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio: 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.</li> </ol> <p>Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida, y eventos adversos de grado III a V) se consideró la menor certeza de evidencia (baja).</p>		Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (23 a 80.4 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>	Calidad de vida – componente emocional (6 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup>	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (18.2 a 23.9 meses)	IMPORTANT E	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>	Eventos adversos de grado III a V (24 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ BAJA <sup>b,c</sup>	Mortalidad por causa cardiovascular	CRÍTICO	Las RS encontradas no proporcionar on evidencia para este desenlace	Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (no especificado)	IMPORTANT E	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>	Diarrea (no especificado)	IMPORTANT E	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,d</sup>	
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza																									
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (23 a 80.4 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>																									
Calidad de vida – componente emocional (6 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup>																									
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (18.2 a 23.9 meses)	IMPORTANT E	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>																									
Eventos adversos de grado III a V (24 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ BAJA <sup>b,c</sup>																									
Mortalidad por causa cardiovascular	CRÍTICO	Las RS encontradas no proporcionar on evidencia para este desenlace																									
Discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos (no especificado)	IMPORTANT E	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>																									
Diarrea (no especificado)	IMPORTANT E	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,d</sup>																									
<p><b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b> ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</p>																											
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																								

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> </ul>	<p>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.</p>																			
<p><b>Balance de los efectos:</b>                  ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?                  (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</p>																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorece al comparador</li> <li>● Probablemente favorece al comparador</li> <li>○ No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>○ Probablemente favorece a la intervención</li> <li>○ Favorece a la intervención</li>   <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		<p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al uso de TDA con monoterapia.</p>																		
<p><b>Uso de recursos:</b>                  ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</p>																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costos extensos</li> <li>● Costos moderados</li> <li>○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños</li> <li>○ Ahorros moderados</li> <li>○ Ahorros extensos</li>   <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo</th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Comparador: TDA con monoterapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Presentación</b></td> <td> <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Antiandrógenos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Flutamida: tableta de 250 mg.</li> <li>■ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg.</li> </ul> </td> <td> <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Costo unitario</b></td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Flutamida: S/ 2 aprox.</li> <li>■ Bicalutamida: S/ 1 aprox.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b></td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Flutamida: 250 mg tres veces al día (90 tab/mes)</li> <li>■ Bicalutamida: 50 mg cada día (30 tab/mes)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Duración del esquema</b></td> <td colspan="2">Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Costo total tratamiento por persona:</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina más flutamida = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/2 * 90 tab * 60 meses) = S/ 24 000.</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo	Comparador: TDA con monoterapia	<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Antiandrógenos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Flutamida: tableta de 250 mg.</li> <li>■ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg.</li> </ul>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Flutamida: S/ 2 aprox.</li> <li>■ Bicalutamida: S/ 1 aprox.</li> </ul>		<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Flutamida: 250 mg tres veces al día (90 tab/mes)</li> <li>■ Bicalutamida: 50 mg cada día (30 tab/mes)</li> </ul>		<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)		<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina más flutamida = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/2 * 90 tab * 60 meses) = S/ 24 000.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1</li> </ul>	<p>El GEG consideró que los costos serían mayores (aproximadamente el doble) con el uso de TDA con bloqueo hormonal completo en comparación con el uso de TDA con monoterapia. Debido a que los costos serían aproximadamente el doble a 5 años de tratamiento, se consideraron moderados.</p>
	Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo	Comparador: TDA con monoterapia																		
<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Antiandrógenos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Flutamida: tableta de 250 mg.</li> <li>■ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg.</li> </ul>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>																		
<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Flutamida: S/ 2 aprox.</li> <li>■ Bicalutamida: S/ 1 aprox.</li> </ul>																			
<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Flutamida: 250 mg tres veces al día (90 tab/mes)</li> <li>■ Bicalutamida: 50 mg cada día (30 tab/mes)</li> </ul>																			
<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)																			
<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina más flutamida = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/2 * 90 tab * 60 meses) = S/ 24 000.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1</li> </ul>																		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina más bicalutamida = <math>(S/220 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) + (S/ 1 * 30 \text{ tab} * 60 \text{ meses}) = S/ 15\ 000.</math></li> <li>■ Triptorel ina más flutamida = <math>(S/133 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) + (S/2 * 90 \text{ tab} * 60 \text{ meses}) = S/ 18\ 780.</math></li> <li>■ Triptorel ina más bicalutamida = <math>(S/133 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) + (S/ 1 * 30 \text{ tab} * 60 \text{ meses}) = S/ 9780.</math></li> </ul>	amp * 60 meses) = S/ 7980.	
	<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención podría costar hasta <b>S/ 10 800</b> más que el comparador a 5 años de tratamiento.	
		Por 1000 personas tratadas, la intervención podría costar <b>S/ 10 800 000</b> más que el comparador a 5 años de tratamiento.	
<b>Equidad:</b> Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?			
<i>Definiciones</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i></li> <li>● <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i></li> </ul>			
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce la equidad</li> <li>○ Probablemente reduce la equidad</li> <li>● Probablemente no tenga impacto en la equidad</li> <li>○ Probablemente incrementa la equidad</li> <li>○ Incrementa la equidad</li>   <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		<p>Al preferir brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA con monoterapia, probablemente no tenga impacto en la equidad ya que los fármacos están disponibles en los centros de salud a nivel nacional en donde se realiza la atención especializada para este grupo de pacientes.</p>	
<b>Aceptabilidad:</b> Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿la intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?			
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li>   <li>● Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que probablemente una parte importante del personal de salud no esté de acuerdo con brindar TDA con bloqueo hormonal completo, principalmente por el riesgo de abandono de la terapia y las implicancias en nuestro contexto así como por el beneficio poco importante e incierto.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que la aceptabilidad de los pacientes puede ser variable y dependerá del balance individual entre la adherencia al uso de múltiples fármacos, la tolerabilidad a los potenciales eventos adversos de la terapia, y los beneficios inciertos.</p>	
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?			

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Disponibilidad y restricciones:</b> Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg y 7.5 mg</li> <li>○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg</li> </ul> </li> <li>● <b>Antiandrógenos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Flutamida: tableta de 250 mg</li> <li>○ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Disponibilidad real:</b> 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 así como la disponibilidad de citas médicas cuando se deba detener la TDA ante eventos adversos serios. Además, será necesario evaluar la modificación de las restricciones de uso de los medicamentos.</p> <p><b>Personal e infraestructura:</b> El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en el esquema de uso de TDA.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA intermitente o continua <b>probablemente sí</b> sea factible.</p>

**Resumen de los juicios:**

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

JUICIOS						
			intervención o del control	favor de la intervención	de la intervención	

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

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

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

#### PICO 2: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible

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

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

Presentación:

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

Evaluación:

<b>Daños:</b> ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grande</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Pequeño</li> <li>● Trivial</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1"> <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>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos de grado III a V (no especificado)</td> <td>1 ECA</td> <td><b>RR: 1.04</b> (0.88 a 1.24)</td> <td><b>14 más por 1000</b> (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> </tbody> </table> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA farmacológica o quirúrgica temprana en lugar de brindarla de forma diferida:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Podría ser que no modificaremos los eventos adversos de grado III a V.</li> </ul>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Eventos adversos de grado III a V (no especificado)	1 ECA	<b>RR: 1.04</b> (0.88 a 1.24)	<b>14 más por 1000</b> (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 hormonosensible, los <b>daños</b> de brindar TDA farmacológica o quirúrgica temprana en lugar de brindarla diferida se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos para eventos adversos de grado III a V fue similar entre los grupos).
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza													
Eventos adversos de grado III a V (no especificado)	1 ECA	<b>RR: 1.04</b> (0.88 a 1.24)	<b>14 más por 1000</b> (de 42 menos a 84 más)	BAJA ⊕⊕⊖⊖													
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace																
<b>Certeza de la evidencia:</b> ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>● Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Ningún estudio incluido</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] o mortalidad (no especificado)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕⊖⊖ BAJA<sup>a,b</sup></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> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] o mortalidad (no especificado)	CRÍTICO	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>	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.				
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza															
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] o mortalidad (no especificado)	CRÍTICO	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>															
Calidad de vida	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.															
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer]	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.															

	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.											
	Eventos adversos de grado III a V (no especificado)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>											
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.											
	<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>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.</p> <p>b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta seria: la intervención y comparador no son la terapia ofrecida actualmente (terapia combinada de TDA con otros fármacos).</p>													
	Entre los desenlaces críticos (mortalidad y efectos adversos de grado III a V), se consideró la menor certeza de evidencia (baja).													
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b>														
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?														
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>		<b>Consideraciones adicionales</b>											
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para todos los desenlaces críticos e importantes considerados (calidad de vida, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de eventos óseos, ni discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos). Sin embargo, se contó con evidencia para desenlaces críticos (mortalidad y eventos adversos grado III a V) para los pacientes que podrían guiar la decisión.													
<b>Balance de los efectos:</b>														
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)														
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>		<b>Consideraciones adicionales</b>											
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TDA farmacológica o quirúrgica temprana ni al uso de la TDA farmacológica o quirúrgica diferida. Por ello, ambas podrían ser alternativas terapéuticas.											
<b>Uso de recursos:</b>														
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?														
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>		<b>Consideraciones adicionales</b>											
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;"><b>Intervención: TDA temprana</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Comparador : TDA diferida</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;"><b>Procedimiento quirúrgico orquiectomía</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Presentación</b></td> <td> <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> </td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">Mismos costos, pero brindada en un tiempo diferente.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Costo unitario</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox.</li> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> </ul> </td> </tr> </table>		<b>Intervención: TDA temprana</b>	<b>Comparador : TDA diferida</b>		<b>Procedimiento quirúrgico orquiectomía</b>		<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	Mismos costos, pero brindada en un tiempo diferente.	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox.</li> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> </ul>		
	<b>Intervención: TDA temprana</b>	<b>Comparador : TDA diferida</b>												
	<b>Procedimiento quirúrgico orquiectomía</b>													
<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	Mismos costos, pero brindada en un tiempo diferente.												
<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox.</li> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> </ul>													

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> </ul>	
<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>	
<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)	
<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Orquiectomía bilateral = (S/300 * 1 procedimiento) = S/ 300 aprox.</li> <li>■ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/ 7980.</li> </ul>	
<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención tendría costos similares al comparador.	
	Por 1000 personas tratadas, la intervención tendría costos similares al comparador.	

**Equidad:**

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

Definiciones

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Al preferir brindar TDA farmacológica o quirúrgica temprana en lugar de diferida, probablemente no tenga un impacto en la equidad puesto que las terapias son las mismas y lo que varía es el momento en el cual se inicia el tratamiento.

**Aceptabilidad:**

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí  <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que el personal de salud aceptaría brindar TDA temprana o diferida después de tomar una decisión individualizada.</p> <p><b>Pacientes:</b> La aceptabilidad de los pacientes puede ser variable. Los pacientes que presenten síntomas podrían tener mayor predisposición a aceptar la TDA temprana, mientras que algunos pacientes asintomáticos puedan preferir recibir el tratamiento ante el inicio de los síntomas.</p>

**Factibilidad:**

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<p><b>Disponibilidad y restricciones:</b> Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg</li> <li>○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg</li> </ul> </li> <li>● <b>Antiandrógenos:</b></li> </ul>	<b>Disponibilidad real:</b> 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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Flutamida: tableta de 250 mg</li> <li>○ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg</li> </ul> <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica (orquiectomía).</p>	<p>salud. Además, será necesario evaluar la modificación de las restricciones de uso de los medicamentos.</p> <p><b>Personal e infraestructura:</b> El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en el esquema de administración de la TDA y/o la realización de orquiectomía. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento. Para cualquiera de las dos alternativas, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para el procedimiento quirúrgico.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA temprana o diferida probablemente sí sea factible.</p>
--	--	--

**Resumen de los juicios:**

JUICIOS							
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>	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	
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	
<b>EQUIDAD</b>	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	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	



### 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?

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

#### PICO 3: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible.

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

Mortalidad por causa cardiovascular	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace		
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (no especificado)	IMPORTANTE	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos para el grupo de adultos que recibió TDA farmacológica con agonistas LHRH.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un ECA (n=268) reportó que la frecuencia de discontinuidad con el uso de leuprorelina fue <b>0%</b>.</li> <li>Trece ECA (n=1756) reportaron que la frecuencia de discontinuidad con el uso de goserelina fue de <b>1.3 a 2%</b>.</li> <li>En conclusión, la frecuencia de discontinuidad varió en un rango de <b>0 a 2%</b> con el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH.</li> </ul>	⊕⊕⊕ BAJA †	Al brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible, podría ser que la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos varíe en un rango de 0 a 2%.
<p><b>IC:</b> Intervalo de confianza; <b>HR:</b> Razón de hazards; <b>RR:</b> Razón de riesgos                  *Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.                  † Para el cálculo de los efectos absolutos del desenlace de supervivencia global se utilizó el riesgo basal reportado por el estudio de mayor número de participantes del metaanálisis (Kaisary 1991): el riesgo basal fue 51%.</p> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: más de la mitad de los estudios incluidos no tuvieron bajo riesgo de sesgo.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: algunos estudios utilizaron terapias que no se corresponde con la terapia actual (actualmente, ni la ciproterona ni el dietilestilbestrol forman parte de la terapia usual). Además, no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluyó el valor 0.9 o 1.1.</p> <p>d. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 300.</p> <p>e. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia seria: el resultado no fue consistente en todos los estudios.</p> <p>f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 50.</p>				

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

Presentación:

<b>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?</b>	
<b>Población:</b>	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible
<b>Intervención:</b>	Terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas LHRH
<b>Comparador:</b>	Terapia de deprivación androgénica (TDA) quirúrgica con orquiectomía bilateral
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Supervivencia global</li> <li>Calidad de vida</li> <li>Supervivencia libre de progresión</li> <li>Supervivencia libre de eventos óseos</li> <li>Mortalidad por causa cardiovascular</li> <li>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia a (IC 95%)	Certeza	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los <b>beneficios</b> 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).

	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (24 meses)	12 ECA (1539)	<b>HR:</b> <b>1.13</b> (0.92 a 1.39)	<b>43 más por 1000</b> (de 29 menos a 119 más) †	⊕⊕⊕ 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 reportó la frecuencia de los eventos. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cuatro ECA (n=no reportado) no encontraron diferencias estadísticas en la frecuencia de los desenlaces relacionados a progresión de la enfermedad entre aquellos que recibieron TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con aquellos que recibieron TDA quirúrgica con orquiectomía o dietilestilbestrol.</li> <li>■ Un ECA (n=165) reportó que aquellos que recibieron TDA con orquiectomía o dietilestilbestrol tuvieron menor riesgo de progresión en comparación con aquellos que recibieron TDA farmacológica con agonistas LHRH (p&lt;0.05).</li> </ul>			⊕⊕⊕ MUY BAJA											
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo]	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace														
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global, aunque la evidencia es incierta.</li> <li>● Podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de progresión, aunque la evidencia es incierta.</li> </ul>																
<b>Daños:</b>																
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																
<p>Juicio</p> <p>○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial</p> <p>○ Varía ○ Se desconoce</p>	<p>Evidencia</p> <table border="1" data-bbox="438 1478 1053 1691"> <thead> <tr> <th data-bbox="438 1478 598 1579">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th data-bbox="598 1478 710 1579">Número y Tipo de estudios</th> <th data-bbox="710 1478 821 1579">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th data-bbox="821 1478 941 1579">Diferencia (IC 95%)</th> <th data-bbox="941 1478 1053 1579">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="438 1579 598 1691">Mortalidad por causa cardiovascular</td> <td colspan="4" data-bbox="598 1579 1053 1691">La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace</td> </tr> </tbody> </table>					Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Mortalidad por causa cardiovascular	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace				<p>Consideraciones adicionales</p> <p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los <b>daños</b> de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (puesto que la discontinuidad fue infrecuente).</p>
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza												
Mortalidad por causa cardiovascular	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace															

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

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

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Muy baja</li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Ningún estudio incluido</li> </ul>	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Importancia</b>	<b>Certeza</b>	
	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (24 meses)	CRÍTICO	⊕⊙⊙ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	
	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 <sup>b,d,e</sup>	
	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 <sup>f</sup>	

	<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: más de la mitad de los estudios incluidos no tuvieron bajo riesgo de sesgo.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: algunos estudios utilizaron terapias que no se corresponde con la terapia actual (actualmente, ni la ciproterona ni el dietilestilbestrol forman parte de la terapia usual). Además, no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluyó el valor 0.9 o 1.1.</p> <p>d. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 300.</p> <p>e. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia seria: el resultado no fue consistente en todos los estudios.</p> <p>f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 50.</p> <p>Entre los desenlaces críticos (supervivencia global) se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).</p>													
<p><b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b></p> <p>¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</p>														
<p><b>Juicio</b></p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p>	<p><b>Evidencia</b></p> <p>El GEG consideró que, si bien se contó con evidencia para un desenlace crítico de potencial beneficio, no se contó con evidencia para al menos un desenlace crítico de potencial daño (mortalidad por causa cardiovascular). Además, no se contó con evidencia para todos los desenlaces críticos e importantes considerados (calidad de vida, ni supervivencia libre de eventos óseos).</p>	<p><b>Consideraciones adicionales</b></p>												
<p><b>Balance de los efectos:</b></p> <p>¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</p>														
<p><b>Juicio</b></p> <p><input type="radio"/> Favorece al comparador</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador</p> <p><input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece a la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Se desconoce</p>	<p><b>Evidencia</b></p>	<p><b>Consideraciones adicionales</b></p> <p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces críticos e importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TDA farmacológica con agonistas LHRH ni al uso de la TDA quirúrgica con orquiectomía. Por ello, ambas podrían ser alternativas terapéuticas.</p>												
<p><b>Uso de recursos:</b></p> <p>¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</p>														
<p><b>Juicio</b></p> <p><input type="radio"/> Costos extensos</p> <p><input checked="" type="radio"/> Costos moderados</p> <p><input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar</p> <p><input type="radio"/> los costos son pequeños</p> <p><input type="radio"/> Ahorros moderados</p> <p><input type="radio"/> Ahorros extensos</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Se desconoce</p>	<p><b>Evidencia</b></p> <table border="1" data-bbox="440 1402 1062 1986"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH</b></th> <th><b>Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Presentación</b></td> <td> <p>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> </td> <td> <p><b>Procedimiento quirúrgico orquiectomía</b></p> </td> </tr> <tr> <td><b>Costo unitario</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leupror elina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leupror elina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul> </td> <td> <p>Único procedimiento</p> </td> </tr> </tbody> </table>		<b>Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH</b>	<b>Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía</b>	<b>Presentación</b>	<p>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<p><b>Procedimiento quirúrgico orquiectomía</b></p>	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leupror elina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox.</li> </ul>	<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leupror elina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>	<p>Único procedimiento</p>	<p><b>Consideraciones adicionales</b></p> <p>El GEG consideró que los costos serían mayores con el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con el uso de TDA quirúrgica con orquiectomía. Debido a que los costos serían aproximadamente hasta 16 veces más con el uso de la intervención a 24 meses de tratamiento, se consideraron moderados.</p>
	<b>Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH</b>	<b>Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía</b>												
<b>Presentación</b>	<p>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<p><b>Procedimiento quirúrgico orquiectomía</b></p>												
<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leupror elina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox.</li> </ul>												
<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leupror elina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>	<p>Único procedimiento</p>												

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>		
<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 2 años según los ECA (24 meses)	Irreversible	
<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprolina = <math>(S/220 * 1 \text{ amp} * 24 \text{ meses}) = S/ 5280.</math></li> <li>■ Triptorelina = <math>(S/133 * 1 \text{ amp} * 24 \text{ meses}) = S/ 3192.</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Orquiectomía bilateral = <math>(S/300 * 1 \text{ procedimiento}) = S/ 300 \text{ aprox.}</math></li> </ul>	
<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención podría costar de <b>S/ 2892 a S/ 4980</b> más que el comparador a 24 meses de tratamiento.		
	Por 1000 personas tratadas, la intervención podría costar <b>S/ 2 892 000 a S/ 4 980 000</b> más que el comparador a 24 meses de tratamiento.		
<b>Equidad:</b>			
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?			
<i>Definiciones</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i></li> <li>● <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i></li> </ul>			
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce la equidad</li> <li>○ Probablemente reduce la equidad</li> <li>● Probablemente no tenga impacto en la equidad</li> <li>○ Probablemente incrementa la equidad</li> <li>○ Incrementa la equidad</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		Al preferir brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con el uso de TDA quirúrgica con orquiectomía, probablemente no tenga impacto en la equidad ya que ambos procedimientos pueden ser brindados en centros de salud a nivel nacional en donde se realiza la atención especializada para este grupo de pacientes.	
<b>Aceptabilidad:</b>			
Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?			
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>● Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que el personal de salud considera aceptable el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH o TDA quirúrgica con orquiectomía. La decisión de elegir una u otra alternativa dependería de las contraindicaciones para alguna de estas terapias, la valoración individual de cada paciente, la evaluación de la adherencia al uso de fármacos, y/o la necesidad de reducir a corto plazo los niveles de testosterona.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que la aceptabilidad de los pacientes sería variable. La decisión de elegir una u otra alternativa dependería de la adherencia la uso de fármacos, la tolerabilidad a los potenciales eventos adversos de la terapia, y las preferencias estéticas.</p>	
<b>Factibilidad:</b>			
¿La intervención es factible de implementar?			
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> </ul>	<b>Disponibilidad y restricciones:</b> Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:	<b>Disponibilidad real:</b> El GEG consideró que estos fármacos suelen	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg</li> <li>○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg</li> </ul> </li> </ul> <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p>	<p>estar disponibles en establecimientos que atienden a pacientes con esta condición. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones de uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con orquiectomía.</p> <p><b>Personal e infraestructura:</b> El GEG consideró que para brindar cualquiera de las alternativas, los especialistas deben estar capacitados en el esquema de uso de la TDA, así como en la realización de orquiectomía.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA farmacológica con agonistas LHRH o quirúrgica con orquiectomía <b>probablemente sí</b> sea factible.</p>
---	--	--

**Resumen de los juicios:**

JUICIOS							
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>	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
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce

JUICIOS						
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación <b>fuerte a favor</b> del control	Recomendación <b>condicional a favor</b> del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación <b>condicional a favor</b> de la intervención	Recomendación <b>fuerte a favor</b> de la intervención	No emitir recomendación



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

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

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

<p>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>4 ECA (1774)</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p><b>HR: 0.94</b> (0.84 a 1.05)</p>	<p><b>19 menos por 1000</b> (de 16 menos a 53 más) ‡</p>	<p>⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup></p>	<p>Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua, podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de progresión a un tiempo de seguimiento de 42.8 meses a 5.4 años, aunque la evidencia es incierta.</p>
<p>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo] o eventos óseos (mediana de 5.4 años)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>1 ECA (554)</p>	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la incidencia de fracturas.                  ■ Un ECA (n=554) no encontró diferencias estadísticas en la incidencia de fracturas entre aquellos que recibieron TDA de forma intermitente en comparación con aquellos que recibieron TDA de forma continua (<b>6.9% [19/274] vs 5.4% [15/280], p=0.439</b>, respectivamente).</p>			<p>⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup></p>	<p>Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua, podría ser que no modifiquemos el riesgo de fracturas a un tiempo de seguimiento de 5.4 años, aunque la evidencia es incierta.</p>	
<p>Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)</p>	<p>CRÍTICO</p>	<p>4 ECA (3490)</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p><b>RR: 0.86</b> (0.73 a 1.02)</p>	<p><b>23 menos por 1000</b> (de 45 menos a 3 más) ‡</p>	<p>⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,d</sup></p>	<p>Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos la mortalidad por causa cardiovascular a un tiempo de seguimiento de 51 meses a 6.5 años, aunque la evidencia es incierta.</p>
<p>Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>5 ECA (3588)</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p><b>RR: 0.63</b> (0.36 a 1.10)</p>	<p><b>66 menos por 1000</b> (de 114 más a 18 más) ¶</p>	<p>⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,d,e</sup></p>	<p>Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos el riesgo de ginecomastia a un tiempo de seguimiento de 31 meses a 6.9 años, aunque la evidencia es incierta.</p>

Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)	IMPORTANTE	4 ECA (2182)	No reportado	No reportado	RR: 1.03 (0.74 a 1.43)	3 más por 1000 (de 29 menos a 48 más) **	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,d,e</sup>	Al brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos el riesgo de disfunción eréctil a un tiempo de seguimiento de 31 meses a 9.8 años, aunque la evidencia es incierta.
<p><b>IC:</b> Intervalo de confianza; <b>HR:</b> Razón de hazards; <b>RR:</b> Razón de riesgos                  *Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.                  † Para el cálculo de los efectos absolutos se utilizó el riesgo basal de 58.2% (445/765), reportado por el estudio que incluyó solo adultos con cáncer de próstata metastásico con mayor cantidad de participantes.                  ‡ Para el cálculo de los efectos absolutos se utilizó el riesgo basal de 16.7% (52/312), reportado por uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.                  ¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se utilizó el riesgo basal de 19.4% (57/293), reportado por uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.                  ** Para el cálculo de los efectos absolutos se utilizó el riesgo basal de 11.1% (85/765), reportado por uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.</p> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: &lt; 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo.                  b. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: tiempos de seguimiento diferentes entre los estudios y/o uso de TDA con bloqueo androgénico completo.                  c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: &lt; 50 eventos en total.                  d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: tiempos de seguimiento diferentes y no todos los adultos tuvieron cáncer de próstata metastásico.                  e. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 0.9 o 1.1.</p>								

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

Presentación:

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

Evaluación:

<b>Beneficios:</b> ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?												
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales										
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1"> <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>Certeza</th> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza						En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los <b>beneficios</b> 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).
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza								

	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 3.7 a 9.8 años)	2 ECA (1708)	<b>HR: 1.11</b> (0.99 a 1.25)	<b>38 más por 1000</b> (de 4 menos a 82 más)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	
	Calidad de vida (mediana de 31 meses a 3.7 años)	2 ECA (387)	La RS proporcionó síntesis narrativa sobre el cambio en el valor global de la calidad de vida. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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.</li> </ul>		⊕⊕⊕ MUY BAJA	
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)	4 ECA (1774)	<b>HR: 0.94</b> (0.84 a 1.05)	<b>19 menos por 1000</b> (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. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Un ECA (n=554) no encontró diferencias estadísticas en la incidencia de fracturas entre aquellos que recibieron TDA de forma intermitente en comparación con aquellos que recibieron TDA de forma continua (<b>6.9% [19/274] vs 5.4% [15/280], p=0.439</b>, respectivamente).</li> </ul>		⊕⊕⊕ MUY BAJA	
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA intermitente en lugar de continua:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global, calidad de vida, supervivencia libre de progresión, ni el riesgo de eventos óseos pero la evidencia es incierta.</li> </ul>						
<b>Daños:</b>						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grande</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Pequeño</li> <li>● Trivial</li> </ul>					En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los <b>daños</b> de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (puesto que no	

○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	se modificaría el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, ginecomastia, ni disfunción eréctil)
	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: 0.63 (0.36 a 1.10)	66 menos por 1000 (de 114 más a 18 más)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	
	Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)	4 ECA (2182)	RR: 1.03 (0.74 a 1.43)	3 más por 1000 (de 29 menos a 48 más)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	
En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA intermitente en lugar de TDA continua: <ul style="list-style-type: none"> <li>Podría ser que no modifiquemos el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, ginecomastia, ni disfunción eréctil pero la evidencia es incierta.</li> </ul>						

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

Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>Muy baja</li> <li>Baja</li> <li>Moderada</li> <li>Alta</li> <li>Ningún estudio incluido</li> </ul>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza
	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 3.7 a 9.8 años)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
	Calidad de vida (mediana de 31 meses a 3.7 años)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo] o eventos óseos (mediana de 5.4 años)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>
	Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,d</sup>
	Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,d,e</sup>
	Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,d,e</sup>

	<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: &lt; 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: tiempos de seguimiento diferentes entre los estudios y/o uso de TDA con bloqueo androgénico completo.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: &lt; 50 eventos en total.</p> <p>d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: tiempos de seguimiento diferentes y no todos los adultos tuvieron cáncer de próstata metastásico.</p> <p>e. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 0.9 o 1.1.</p> <p>Entre los desenlaces críticos (mortalidad, calidad de vida, y mortalidad por causa cardiovascular se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).</p>																
<p><b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b></p> <p>¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</p>																	
<p><b>Juicio</b></p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sí</p>	<p><b>Evidencia</b></p> <p>Se contó con evidencia para los desenlaces críticos e importantes considerados.</p>	<p><b>Consideraciones adicionales</b></p>															
<p><b>Balance de los efectos:</b></p> <p>¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</p>																	
<p><b>Juicio</b></p> <p><input type="radio"/> Favorece al comparador</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador</p> <p><input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece a la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Se desconoce</p>	<p><b>Evidencia</b></p>	<p><b>Consideraciones adicionales</b></p> <p>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.</p>															
<p><b>Uso de recursos:</b></p> <p>¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</p>																	
<p><b>Juicio</b></p> <p><input type="radio"/> Costos extensos</p> <p><input type="radio"/> Costos moderados</p> <p><input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños</p> <p><input type="radio"/> Ahorros moderados</p> <p><input type="radio"/> Ahorros extensos</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Se desconoce</p>	<p><b>Evidencia</b></p> <table border="1" data-bbox="443 1317 1082 2033"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Intervención: TDA intermitente</b></th> <th><b>Comparador: TDA continua</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Presentación</b></td> <td> <p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg</li> <li>Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> </td> <td> <p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Costo unitario</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla</li> <li>Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla</li> </ul> </td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul> </td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Duración del esquema</b></td> <td> <p>Aproximadamente 7 meses hasta la primera evaluación y luego detención de la terapia según los niveles de PSA.</p> <p>Se consideró que los intervalos pueden ser</p> </td> <td> <p>Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</p> </td> </tr> </tbody> </table>		<b>Intervención: TDA intermitente</b>	<b>Comparador: TDA continua</b>	<b>Presentación</b>	<p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg</li> <li>Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla</li> <li>Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla</li> </ul>		<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>		<b>Duración del esquema</b>	<p>Aproximadamente 7 meses hasta la primera evaluación y luego detención de la terapia según los niveles de PSA.</p> <p>Se consideró que los intervalos pueden ser</p>	<p>Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</p>	<p><b>Consideraciones adicionales</b></p> <p>El GEG consideró que los costos serían ligeramente menores o similares con el uso de TDA intermitente en comparación con el uso de TDA continua. Esto debido a que el costo sería aproximadamente hasta 60% menor con la intervención a 5 años de seguimiento.</p>
	<b>Intervención: TDA intermitente</b>	<b>Comparador: TDA continua</b>															
<b>Presentación</b>	<p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg</li> <li>Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>															
<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla</li> <li>Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla</li> </ul>																
<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>																
<b>Duración del esquema</b>	<p>Aproximadamente 7 meses hasta la primera evaluación y luego detención de la terapia según los niveles de PSA.</p> <p>Se consideró que los intervalos pueden ser</p>	<p>Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</p>															

		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.	
	<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina = <math>(S/220 * 1 \text{ amp} * 37 \text{ meses}) = S/8140</math>.</li> <li>■ Triptorelina = <math>(S/133 * 1 \text{ amp} * 37 \text{ meses}) = S/4921</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina = <math>(S/220 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) = S/ 13 200</math>.</li> <li>■ Triptorelina = <math>(S/133 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) = S/7980</math>.</li> </ul>
	<b>Diferencia</b>	<p>Por persona tratada, la intervención podría costar de <b>S/3059 a S/5060</b> menos que el comparador a 60 meses de seguimiento.</p> <p>Por 1000 personas tratadas, la intervención podría costar <b>S/3 059 000 a S/5 060 000</b> menos que el comparador a 60 meses de seguimiento.</p>	

**Equidad:**

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

Definiciones

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce la equidad</li> <li>○ Probablemente reduce la equidad</li> <li>● Probablemente no tenga impacto en la equidad</li> <li>○ Probablemente incrementa la equidad</li> <li>○ Incrementa la equidad</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		Al preferir brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua, probablemente no tenga impacto en la equidad ya que los fármacos necesarios para las terapias están disponibles en los centros de salud a nivel nacional en donde se realiza la atención especializada para este grupo de pacientes.

**Aceptabilidad:**

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>● Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que probablemente la mayor parte del personal de salud no esté de acuerdo con brindar TDA intermitente dados los beneficios inciertos en base a estudios de no inferioridad y en su lugar preferirían brindar la terapia estándar (TDA continua).</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que la aceptabilidad de los pacientes puede ser variable y dependerá de la adherencia al régimen terapéutico de cada paciente.</p>

**Factibilidad:**

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Disponibilidad y restricciones:</b> Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg y 7.5 mg</li> <li>○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg</li> </ul> </li> <li>● <b>Antiandrógenos:</b></li> </ul>	<p><b>Disponibilidad real:</b> 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</p>

	<p>○ Flutamida: tableta de 250 mg</p> <p>Intermitencia: se necesitaría contar con PSA, problemas con las citas (disponibilidad) o necesidad de ser referido.</p>	<p>salud y evaluar la necesidad de modificación de las restricciones para el uso de alguno de ellos. Además, será necesario regular la disponibilidad de citas médicas cuando se deba detener y/o reiniciar la TDA ante eventos adversos serios y disponer de los insumos necesarios para la determinación de PSA.</p> <p><b>Personal e infraestructura:</b> El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en el esquema de uso de TDA intermitente o continua.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA intermitente o continua <b>probablemente sí</b> sea factible.</p>
--	--	---

**Resumen de los juicios:**

JUICIOS							
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>	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
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	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	



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

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

**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.

No se elaboró una tabla de resumen de evidencia debido a que no hay variaciones de la GPC anterior

([http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias\\_sanitarias/GPC\\_NM\\_Prostata\\_In\\_extenso.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_NM_Prostata_In_extenso.pdf))

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

No se elaboró una tabla de resumen de evidencia debido a que no hay variaciones de la GPC anterior

([http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias\\_sanitarias/GPC\\_NM\\_Prostata\\_In\\_extenso.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_NM_Prostata_In_extenso.pdf))

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

No se elaboró una tabla de resumen de evidencia debido a que no hay variaciones de la GPC anterior

([http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias\\_sanitarias/GPC\\_NM\\_Prostata\\_In\\_extenso.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_NM_Prostata_In_extenso.pdf))

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

No se elaboró una tabla de resumen de evidencia debido a que no hay variaciones de la GPC anterior

([http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias\\_sanitarias/GPC\\_NM\\_Prostata\\_In\\_extenso.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_NM_Prostata_In_extenso.pdf))

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

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

<b>Población:</b> Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible <i>de novo</i> y de <b>alto volumen metastásico</b> . <b>Intervención:</b> Terapia de privación androgénica (TDA) más docetaxel <b>Comparador:</b> Solo TDA <b>Autores:</b> Sergio Goicochea-Lugo <b>Bibliografía por desenlace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Supervivencia global:</b> Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Gravis 2018 (CHAARTED + GETUG-AFU15) y Clarke 2019 (STAMPEDE - brazo C).</li> <li>• <b>Calidad de vida:</b> RS de Menges 2022 (estudios CHAARTED y GETUG-AFU15).</li> <li>• <b>Supervivencia libre de progresión:</b> Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Kyriakopoulos 2018 (CHAARTED), Gravis 2015 (GETUG-AFU15) y Clarke 2019 (STAMPEDE - brazo C), incluidos en la RS de Menges 2022.</li> <li>• <b>Supervivencia libre de eventos óseos:</b> Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.</li> <li>• <b>Eventos adversos de grado III a V:</b> RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE - brazo C)</li> <li>• <b>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:</b> RS de Sathianathen 2018 (estudio GETUG-AFU15)</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención : TDA + docetaxel	Comparación n: solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	3 ECA (1042)	Incidencia no fue reportada  Mediana de supervivencia : 43.6 a 51.3 meses	Incidencia no fue reportada  Mediana de supervivencia : 33.1 a 44.8 meses	<b>HR: 0.73</b> (0.61 a 0.88)	<b>115 menos por 1000</b> (de 179 menos a 47 menos) †	⊕⊕⊕○ MODER ADA <sup>a</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, probablemente evitemos 115 muertes a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses (-179 a -47).
Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	2 ECA (929)	La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P). <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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]; <b>media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09</b>; GETUG-AFU15 [n=385]; <b>media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70</b>).</li> </ul>				⊕⊕⊕○ BAJA <sup>b,c</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible y de alto volumen metastásico, podría ser que no modificáramos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses.
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	3 ECA (1164)	Incidencia no fue reportada  Mediana de supervivencia : 15.9 a 40.5 meses	Incidencia no fue reportada  Mediana de supervivencia : 9.7 a 27.9 meses	<b>HR: 0.60</b> (0.52 a 0.70)	<b>186 menos por 1000</b> (de 235 menos a 130 menos) ‡	⊕⊕⊕○ BAJA <sup>d</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, podría ser que evitemos 186 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-235 a -130).
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	1 ECA (1086)	69/333 (21.1%)	126/753 (16.7%)	<b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕⊕○ MODER ADA <sup>e</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, probablemente que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147).
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (183)	19/92 (20.7%)	0/91 (0%)	<b>RR: 38.58</b> (2.36 a 629.57)	<b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 691 más)**	⊕⊕⊕○ BAJA <sup>e</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +691).

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

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

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

‡ 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 STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo "solo TDA": 16.7%).

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

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

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

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

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

Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	3 ECA (841)	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia : 41 a 76.2 meses	Incidencia no fue reportada Mediana de supervivencia : 23.2 a 58.7 meses	<b>HR: 0.75</b> (0.61 a 0.91)	<b>90 menos por 1000</b> (de 147 menos a 31 menos) ‡	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>e</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, podría ser que evitemos 90 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-147 a -31).
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	1 ECA (1086)	69/333 (21.1%)	126/753 (16.7%)	<b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>d</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, probablemente que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147).
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (202)	20/100 (20%)	0/102 (0%)	<b>RR: 41.81</b> (2.56 a 682.07)	<b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 681 más)**	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>f</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos a un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +681).

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

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

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

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

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

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

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

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

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

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

**Intervención:** Terapia de privación androgénica (TDA) + docetaxel

**Comparador:** Solo TDA

**Autores:** Sergio Goicochea-Lugo

**Bibliografía por desenlace:**

- **Supervivencia global:** RS de Menges 2022 (estudio Gravis 2018 (CHAARTED + GETUG-AFU15)).
- **Calidad de vida:** RS de Menges 2022 (estudios CHAARTED y GETUF-AFU15).
- **Supervivencia libre de progresión:** Metaanálisis de elaboración propia a partir de los estudios Kyriakopoulos 2018 (CHAARTED) y Gravis 2015 (GETUG-AFU15), incluidos en la RS de Menges 2022.
- **Supervivencia libre de eventos óseos:** Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.
- **Eventos adversos de grado III a V:** RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE - brazo C)
- **Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:** RS de Sathianathan 2018 (estudio GETUG-AFU15)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención TDA + docetaxel	Comparación: solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	2 ECA (120)	Incidenca no fue reportada  Mediana de supervivencia : 27 a 66.9 meses	Incidenca no fue reportada  Mediana de supervivencia : 45 a 51.7 meses	<b>HR: 0.73</b> (0.40 a 1.32)	<b>103 menos por 1000</b> (de 258 menos a 99 más) †	⊕⊕⊕ BAJA <sup>a,b</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible, recurrente y de alto volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses.
Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	2 ECA (929)	<p>La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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]: <b>media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09</b>; GETUG-AFU15 [n=385]: <b>media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70</b>).</li> </ul>			⊕⊕ MUY BAJA <sup>c,d</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses, aunque la evidencia es incierta.	
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	2 ECA (109)	Incidenca no fue reportada  Mediana de supervivencia : 15.9 a 27.3 meses	Incidenca no fue reportada  Mediana de supervivencia : 9.7 a 13 meses	<b>HR: 0.56</b> (0.46 a 0.67)	<b>210 menos por 1000</b> (de 275 menos a 146 menos) ‡	⊕⊕⊕ BAJA <sup>e</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, podría ser que evitemos 210 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-275 a -146).
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	1 ECA (1086)	69/333 (21.1%)	126/753 (16.7%)	<b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕⊕ BAJA <sup>d</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, podría ser que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147).
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (183)	19/92 (20.7%)	0/91 (0%)	<b>RR: 38.58</b> (2.36 a 629.57)	<b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 691 más) **	⊕⊕ MUY BAJA <sup>f,g</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +691), aunque la evidencia es incierta.

**IC:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgos; **IRR:** Razón de tasas de incidencia; **HR:** Razón de Hazards.  
 \* Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.  
 † Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 50%).  
 ‡ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad 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 STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo “solo TDA”: 16.7%).  
 \*\* Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

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

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

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

Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	1 ECA (1086)	69/333 (21.1%)	126/753 (16.7%)	<b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕⊕ BAJA <sup>d</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, podría ser que causemos 102 casos más de eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 78.2 meses (+64 a +147).
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (202)	20/100 (20%)	0/102 (0%)	<b>RR: 41.81</b> (2.56 a 682.07)	<b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 681 más) **	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>f,g</sup>	Al brindar TDA más docetaxel en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +681), aunque la evidencia es incierta.

**IC:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgos; **IRR:** Razón de tasas de incidencia; **HR:** Razón de Hazards.  
 \*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.  
 †Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHARTED (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 23.4%).  
 ‡ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHARTED (progresión en el grupo “solo TDA”: 46.2%).  
 ¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo “solo TDA”: 16.7%).  
 \*\* Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**  
 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 desgaste 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 nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.  
 f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es 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.

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

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

Presentación:

<b>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?</b>	
<b>Población:</b>	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico
<b>Intervención:</b>	Terapia de privación androgénica (TDA) más docetaxel
<b>Comparador:</b>	Solo Terapia de privación androgénica (TDA)
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Supervivencia global</li> <li>● Calidad de vida</li> <li>● Supervivencia libre de progresión</li> <li>● Supervivencia libre de eventos óseos</li> <li>● Eventos adversos de grado III a V</li> </ul>

	• Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ● Grande  ○ Varía ○ Se desconoce	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia a (IC 95%)</b>	<b>Certeza</b>	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, los <b>beneficios</b> 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 ECA (1042)	HR: <b>0.73</b> (0.61 a 0.88)	<b>115 menos por 1000</b> (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 MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P). <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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]: <b>media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09</b>; GETUG-AFU15[n=385]: <b>media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70</b>).</li> </ul>		⊕⊕⊕○ BAJA	
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	3 ECA (1164)	HR: <b>0.62</b> (0.54 a 0.71)	<b>186 menos por 1000</b> (de 235 menos a 130 menos) ‡	⊕⊕⊕○ BAJA		

	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace
† Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio CHARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 68.1%). ‡ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de progresión del estudio CHARTED (progresión en el grupo "solo TDA": 70.4%).		
En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Probablemente evitemos 115 muertes a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses (-179 a -47).</li> <li>● Podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses.</li> <li>● Podría ser que evitemos 186 casos de progresión de la enfermedad a un tiempo de seguimiento de 53.7 a 83.9 meses (-235 a -130).</li> </ul>		

**Daños:**

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia a (IC 95%)</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)</td> <td>1 ECA (1086)</td> <td><b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)</td> <td><b>102 más por 1000</b> (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>1 ECA (183)</td> <td><b>RR: 38.58</b> (2.36 a 629.57)</td> <td><b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 691 más) **</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo "solo TDA": 16.7%).                  ** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.</p> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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).</li> <li>● 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).</li> </ul>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia a (IC 95%)	Certeza	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1086)	<b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) †	⊕⊕⊕○ MODERADA	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	1 ECA (183)	<b>RR: 38.58</b> (2.36 a 629.57)	<b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 691 más) **	⊕⊕○○ BAJA	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, los <b>daños</b> 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).
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia a (IC 95%)	Certeza													
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1086)	<b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) †	⊕⊕⊕○ MODERADA													
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	1 ECA (183)	<b>RR: 38.58</b> (2.36 a 629.57)	<b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 691 más) **	⊕⊕○○ BAJA													

**Certeza de la evidencia:**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta  <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <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<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza						
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>						

	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ BAJA <sup>b,c</sup>	
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕ BAJA <sup>d</sup>	
	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 <sup>e</sup>	
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕ BAJA <sup>e</sup>	
	<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.</p> <p>b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: &lt; 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: más del 50% de pacientes eran de debut de novo pero la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.</p> <p>d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: no todos los pacientes debutaron con cáncer metastásico de novo y tanto las definiciones de progresión (progresión radiológica, progresión clínica, progresión en base al incremento de PSA, y/o progresión en base a desarrollar resistencia a la castración) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es &lt; 50.</p>			
	Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos de grado III a V), la menor certeza de evidencia fue baja. Sin embargo, el GEG consideró que la certeza de evidencia general sea la del desenlace crítico dirimente para la decisión (supervivencia global). Por ello, la certeza de evidencia general fue moderada.			
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b>				
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales		
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos óseos. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos priorizados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.			
<b>Balance de los efectos:</b>				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales		
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		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.		
<b>Uso de recursos:</b>				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales		

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costos extensos</li> <li>○ Costos moderados</li> <li>● Intervención y comparador cuestan similar</li> <li>○ los costos son pequeños</li> <li>○ Ahorros moderados</li> <li>○ Ahorros extensos</li>   <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Intervención: TDA más docetaxel</b></th> <th><b>Comparador: solo TDA</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Presentación</b></td> <td> <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Docetaxel:</b> ampolla de 20 y 80 mg.                 </td> <td> <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Costo unitario</b></td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Docetaxel: S/ 21 aprox.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1,81 m<sup>2</sup> de superficie corporal])</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Duración del esquema</b></td> <td colspan="2">Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</td> </tr> <tr> <td><b>Costo total tratamiento por persona:</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578.</li> <li>■ Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358.</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Diferencia</b></td> <td colspan="2">                     Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/ 378</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento.                      Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 378 000</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento.                 </td> </tr> </tbody> </table>		<b>Intervención: TDA más docetaxel</b>	<b>Comparador: solo TDA</b>	<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Docetaxel:</b> ampolla de 20 y 80 mg.	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Docetaxel: S/ 21 aprox.</li> </ul>		<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1,81 m<sup>2</sup> de superficie corporal])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>	<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)		<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578.</li> <li>■ Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980.</li> </ul>	<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/ 378</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 378 000</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento.		<p>El GEG consideró que el costo del uso de la TDA en combinación con docetaxel sería ligeramente mayor en comparación a los costos del uso de solo TDA. Sin embargo, se consideró que los costos son aceptables para los beneficios encontrados.</p>
		<b>Intervención: TDA más docetaxel</b>	<b>Comparador: solo TDA</b>																				
	<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Docetaxel:</b> ampolla de 20 y 80 mg.	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>																				
	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Docetaxel: S/ 21 aprox.</li> </ul>																					
	<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1,81 m<sup>2</sup> de superficie corporal])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>																				
	<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)																					
	<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578.</li> <li>■ Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980.</li> </ul>																				
<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/ 378</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 378 000</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento.																						

**Equidad:**

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

Definiciones

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce la equidad</li> <li>○ Probablemente reduce la equidad</li> <li>● Probablemente no tenga impacto en la equidad</li> <li>○ Probablemente</li> </ul>		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

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

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

Presentación:

**Pregunta 5.2: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?**

<b>Población:</b>	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico
<b>Intervención:</b>	Terapia de privación androgénica (TDA) más docetaxel
<b>Comparador:</b>	Solo Terapia de privación androgénica (TDA)
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Supervivencia global</li> <li>● Calidad de vida</li> <li>● Supervivencia libre de progresión</li> <li>● Supervivencia libre de eventos óseos</li> <li>● Eventos adversos de grado III a V</li> <li>● Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:																	
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																	
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales											
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>● Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia a (IC 95%)</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)</td> <td>3 ECA (635)</td> <td><b>HR: 0.87 (0.66 a 1.13)</b></td> <td><b>43 menos por 1000</b> (de 120 menos a 40 más) †</td> <td>⊕⊕⊖⊖ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)</td> <td>2 ECA (929)</td> <td colspan="2">La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P).  <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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]: <b>media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09</b>; GETUG-AFU15[n=385]: <b>media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70</b>).</li> </ul> </td> <td>⊕⊕⊖⊖ BAJA</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia a (IC 95%)	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	3 ECA (635)	<b>HR: 0.87 (0.66 a 1.13)</b>	<b>43 menos por 1000</b> (de 120 menos a 40 más) †	⊕⊕⊖⊖ BAJA	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	2 ECA (929)	La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P). <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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]: <b>media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09</b>; GETUG-AFU15[n=385]: <b>media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70</b>).</li> </ul>		⊕⊕⊖⊖ BAJA	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, los <b>beneficios</b> 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).</p>
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia a (IC 95%)	Certeza													
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	3 ECA (635)	<b>HR: 0.87 (0.66 a 1.13)</b>	<b>43 menos por 1000</b> (de 120 menos a 40 más) †	⊕⊕⊖⊖ BAJA													
Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	2 ECA (929)	La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P). <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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]: <b>media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09</b>; GETUG-AFU15[n=385]: <b>media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70</b>).</li> </ul>		⊕⊕⊖⊖ BAJA													

	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	3 ECA (841)	<b>HR:</b> <b>0.75</b> (0.61 a 0.91)	<b>90 menos por 1000</b> (de 147 menos a 31 menos) ‡	⊕⊕⊙ BAJA																
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace																			
‡Se tomo en cuenta el riesgo basal de mortalidad del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo "solo TDA": 43%). ‡Se tomo 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 hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses.</li> <li>• Podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 12 meses.</li> <li>• 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).</li> </ul>																					
<b>Daños:</b> ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales																
○ Grande ● Moderado ○ Pequeño ○ Trivial  ○ Varía ○ Se desconoce	<table border="1"> <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>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)</td> <td>1 ECA (1086)</td> <td><b>IRR:</b> <b>1.61</b> (1.38 a 1.88)</td> <td><b>102 más por 1000</b> (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>1 ECA (202)</td> <td><b>RR:</b> <b>41.81</b> (2.56 a 682.07)</td> <td><b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 681 más) **</td> <td>⊕⊕⊙ BAJA</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1086)	<b>IRR:</b> <b>1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕⊕○ MODERADA	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	1 ECA (202)	<b>RR:</b> <b>41.81</b> (2.56 a 682.07)	<b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 681 más) **	⊕⊕⊙ BAJA					En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, los <b>daños</b> 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).
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																	
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1086)	<b>IRR:</b> <b>1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕⊕○ MODERADA																	
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	1 ECA (202)	<b>RR:</b> <b>41.81</b> (2.56 a 682.07)	<b>41 más por 1000</b> (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 STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo "solo TDA": 16.7%). ** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.  En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> </ul>																					
<b>Certeza de la evidencia:</b> ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales																

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>● Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li>   <li>○ Ningún estudio incluido</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th style="text-align: center;">Importancia</th> <th style="text-align: center;">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊖ BAJA <sup>c,d</sup></td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊖ BAJA <sup>e</sup></td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">Las RS encontradas no proporcionar evidencia para este desenlace</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊕ MODERADA <sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊖ BAJA <sup>f</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: &lt; 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).</p> <p>d. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: más del 50% de pacientes eran de debut de novo pero la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: no todos los pacientes debutaron con cáncer metastásico de novo y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.</p> <p>f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es &lt; 50.</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos de grado III a V), la menor certeza de evidencia fue baja.</p>	Desenlaces ( <i>tiempo de seguimiento</i> )	Importancia	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ BAJA <sup>c,d</sup>	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊖ BAJA <sup>e</sup>	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionar evidencia para este desenlace	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ MODERADA <sup>d</sup>	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊖ BAJA <sup>f</sup>	<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: &lt; 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).</p> <p>d. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: más del 50% de pacientes eran de debut de novo pero la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: no todos los pacientes debutaron con cáncer metastásico de novo y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.</p> <p>f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es &lt; 50.</p>			
Desenlaces ( <i>tiempo de seguimiento</i> )	Importancia	Certeza																								
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>																								
Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ BAJA <sup>c,d</sup>																								
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊖ BAJA <sup>e</sup>																								
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionar evidencia para este desenlace																								
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ MODERADA <sup>d</sup>																								
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊖ BAJA <sup>f</sup>																								
<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: &lt; 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).</p> <p>d. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: más del 50% de pacientes eran de debut de novo pero la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: no todos los pacientes debutaron con cáncer metastásico de novo y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.</p> <p>f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es &lt; 50.</p>																										
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b>																										
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																										
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>																								
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> </ul>	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.																									
<b>Balance de los efectos:</b>																										
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																										
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>																								
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorece al comparador</li> <li>○ Probablemente favorece al comparador</li> <li>● No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>○ Probablemente favorece a la intervención</li> <li>○ Favorece a la intervención</li>   <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes.																								

Uso de recursos:																							
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																							
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																					
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costos extensos</li> <li>○ Costos moderados</li> <li>● Intervención y comparador cuestan similar</li> <li>○ los costos son pequeños</li> <li>○ Ahorros moderados</li> <li>○ Ahorros extensos</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Intervención: TDA más docetaxel</b></th> <th><b>Comparador: solo TDA</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Presentación</b></td> <td> <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Docetaxel:</b> ampolla de 20 y 80 mg.                 </td> <td> <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Costo unitario</b></td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Docetaxel: S/ 21 aprox.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m<sup>2</sup> de superficie corporal])</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Duración del esquema</b></td> <td colspan="2">Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</td> </tr> <tr> <td><b>Costo total tratamiento por persona:</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578.</li> <li>■ Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358.</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Diferencia</b></td> <td colspan="2">                     Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/ 378</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento.                      Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 378 000</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento.                 </td> </tr> </tbody> </table>		<b>Intervención: TDA más docetaxel</b>	<b>Comparador: solo TDA</b>	<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Docetaxel:</b> ampolla de 20 y 80 mg.	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Docetaxel: S/ 21 aprox.</li> </ul>		<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m<sup>2</sup> de superficie corporal])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>	<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)		<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578.</li> <li>■ Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980.</li> </ul>	<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/ 378</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 378 000</b> 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.
		<b>Intervención: TDA más docetaxel</b>	<b>Comparador: solo TDA</b>																				
	<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Docetaxel:</b> ampolla de 20 y 80 mg.	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>																				
	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Docetaxel: S/ 21 aprox.</li> </ul>																					
	<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m<sup>2</sup> de superficie corporal])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>																				
	<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)																					
<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578.</li> <li>■ Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980.</li> </ul>																					
<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/ 378</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 378 000</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento.																						

**Equidad:**

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

Definiciones

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce la equidad</li> <li>○ Probablemente reduce la equidad</li> <li>● Probablemente no tenga impacto en la equidad</li> <li>○ Probablemente incrementa la equidad</li> <li>○ Incrementa la equidad</li> </ul>		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.

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

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

Presentación:

**Pregunta 5.3: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA como parte de las alternativas terapéuticas?**

<b>Población:</b>	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico
<b>Intervención:</b>	Terapia de privación androgénica (TDA) más docetaxel
<b>Comparador:</b>	Solo Terapia de privación androgénica (TDA)
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Supervivencia global</li> <li>● Calidad de vida</li> <li>● Supervivencia libre de progresión</li> <li>● Supervivencia libre de eventos óseos</li> <li>● Eventos adversos de grado III a V</li> <li>● Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>																
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales										
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>● Moderado</li> <li>○ Grande</li>   <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1"> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th style="text-align: center;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="text-align: center;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Diferencia (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Certeza</th> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)</td> <td style="vertical-align: top;">2 ECA (120)</td> <td style="vertical-align: top;"><b>HR: 0.73</b> (0.40 a 1.32)</td> <td style="vertical-align: top;"><b>103 menos por 1000</b> (de 258 menos a 99 más) †</td> <td style="vertical-align: top;">⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	2 ECA (120)	<b>HR: 0.73</b> (0.40 a 1.32)	<b>103 menos por 1000</b> (de 258 menos a 99 más) †	⊕⊕○○ BAJA	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico, los <b>beneficios</b> 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).</p>				
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza												
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	2 ECA (120)	<b>HR: 0.73</b> (0.40 a 1.32)	<b>103 menos por 1000</b> (de 258 menos a 99 más) †	⊕⊕○○ BAJA												

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

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grande</li> <li>● Moderado</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Trivial</li>   <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th style="text-align: center;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="text-align: center;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Diferencia a (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)</td> <td style="text-align: center;">1 ECA (1086)</td> <td style="text-align: center;"><b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)</td> <td style="text-align: center;"><b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) ¶</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)</td> <td style="text-align: center;">1 ECA (202)</td> <td style="text-align: center;"><b>RR: 38.58</b> (2.36 a 629.57)</td> <td style="text-align: center;"><b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 691 más) **</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> </tbody> </table> <p>¶ Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo “solo TDA”: 16.7%).</p> <p>** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.</p> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y alto volumen metastásico, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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).</li> <li>● 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.</li> </ul>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia a (IC 95%)	Certeza	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1086)	<b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕○○ BAJA	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	1 ECA (202)	<b>RR: 38.58</b> (2.36 a 629.57)	<b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 691 más) **	⊕○○○ MUY BAJA	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen, los <b>daños</b> de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes).</p>						
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia a (IC 95%)	Certeza																			
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1086)	<b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) ¶	⊕⊕○○ BAJA																			
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	1 ECA (202)	<b>RR: 38.58</b> (2.36 a 629.57)	<b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 691 más) **	⊕○○○ MUY BAJA																			
<b>Certeza de la evidencia:</b>																							
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																							
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>● Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li>   <li>○ Ningún estudio incluido</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th style="text-align: center;">Importancia</th> <th style="text-align: center;">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA <sup>c,d</sup></td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ BAJA <sup>e</sup></td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ BAJA <sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA <sup>f,g</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>c,d</sup>	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA <sup>e</sup>	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 <sup>d</sup>	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>f,g</sup>	
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza																					
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>																					
Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA <sup>c,d</sup>																					
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA <sup>e</sup>																					
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 <sup>d</sup>																					
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA <sup>f,g</sup>																					

	<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: &lt; 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).</p> <p>d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.</p> <p>f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es &lt; 50.</p> <p>g. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata metastásico recurrente.</p> <p>Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos de grado III a V), la menor certeza de evidencia fue muy baja. Sin embargo, el GEG consideró que la certeza de evidencia general sea la del desenlace crítico dirimente para la decisión (supervivencia global). Por ello, la certeza de evidencia general fue baja.</p>										
<p><b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b></p> <p>¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</p>											
<p><b>Juicio</b></p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p>	<p><b>Evidencia</b></p> <p>No se contó con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos óseos. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos priorizados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.</p>	<p><b>Consideraciones adicionales</b></p>									
<p><b>Balance de los efectos:</b></p> <p>¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</p>											
<p><b>Juicio</b></p> <p><input type="radio"/> Favorece al comparador</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador</p> <p><input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece a la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Se desconoce</p>	<p><b>Evidencia</b></p>	<p><b>Consideraciones adicionales</b></p> <p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes.</p>									
<p><b>Uso de recursos:</b></p> <p>¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</p>											
<p><b>Juicio</b></p> <p><input type="radio"/> Costos extensos</p> <p><input type="radio"/> Costos moderados</p> <p><input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar</p> <p><input type="radio"/> los costos son pequeños</p> <p><input type="radio"/> Ahorros moderados</p> <p><input type="radio"/> Ahorros extensos</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Se desconoce</p>	<p><b>Evidencia</b></p> <table border="1" data-bbox="440 1559 1083 1980"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: TDA más docetaxel</th> <th>Comparador: solo TDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Presentación</b></td> <td> <p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <p><b>Docetaxel:</b> ampolla de 20 y 80 mg.</p> </td> <td> <p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Costo unitario</b></td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Docetaxel: S/ 21 aprox.</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA	<b>Presentación</b>	<p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <p><b>Docetaxel:</b> ampolla de 20 y 80 mg.</p>	<p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Docetaxel: S/ 21 aprox.</li> </ul>		<p><b>Consideraciones adicionales</b></p> <p>El GEG consideró que el costo del uso de la TDA en combinación con docetaxel sería ligeramente mayor en comparación a los costos del uso de solo TDA.</p>
	Intervención: TDA más docetaxel	Comparador: solo TDA									
<b>Presentación</b>	<p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <p><b>Docetaxel:</b> ampolla de 20 y 80 mg.</p>	<p><b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>									
<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Docetaxel: S/ 21 aprox.</li> </ul>										

	<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m<sup>2</sup> de superficie corporal])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>
	<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)	
	<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leuprorelina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578.</li> <li>Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980.</li> </ul>
	<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/ 378</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 378 000</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento.	

**Equidad:**

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

Definiciones

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce la equidad</li> <li>○ Probablemente reduce la equidad</li> <li>● Probablemente no tenga impacto en la equidad</li> <li>○ Probablemente incrementa la equidad</li> <li>○ Incrementa la equidad</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		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.

**Aceptabilidad:**

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que un grupo de profesionales de salud podría no aceptar brindar TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas debido a que no mejoraría la supervivencia global. Sin embargo, otro grupo de profesionales podría optar por considerar su uso luego de valorar individualmente cada caso tomando en cuenta factores como la expectativa de vida, entre otros.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que un grupo de pacientes podría no aceptar recibir la terapia combinada debido a que no mejoraría la supervivencia global. En</p>

		contraste, otro grupo de pacientes podría aceptarla luego valorar los potenciales daños que conlleva el uso de TDA en combinación con docetaxel.
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Disponibilidad y restricciones:</b> Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg</li> <li>○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg</li> </ul> </li> <li>● <b>Docetaxel:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Docetaxel: ampolla de 20 y 80 mg</li> </ul> </li> </ul> <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p>	<p><b>Disponibilidad real:</b> El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a estos tipos de pacientes. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones para el uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con orquiectomía.</p> <p><b>Personal e infraestructura:</b> El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en la realización de orquiectomía, administración de TDA y docetaxel. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento quirúrgico y la administración del quimioterápico. En adición, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para la administración de las terapias.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con docetaxel <b>probablemente sí</b> sea factible.</p>

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

Presentación:

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

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>
--------------------

¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li>   <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia a (IC 95%)</b>	<b>Certeza</b>
	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	2 ECA (202)	<b>HR: 1.12</b> (0.66 a 1.90)	<b>24 menos por 1000</b> (de 73 menos a 163 más) †	⊕⊕○○ BAJA
	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	2 ECA (929)	La RS proporcionó información para realizar una síntesis narrativa para este desenlace. No se realizó un MA por la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las escalas utilizadas para valorar la calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y FACT-P). <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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]: <b>media de 119.2 [DE: 1.3] vs 116.4 [DE: 1.3] puntos, p=0.09</b>; GETUG-AFU15[n=385]: <b>media de 67.2 [DE: 18.4] vs 66.4 [DE: 20.2] puntos, p=0.70</b>).</li> </ul>		⊕○○○ MUY BAJA
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	2 ECA (109)	<b>HR: 0.83</b> (0.65 a 1.07)	<b>60 menos por 1000</b> (de 130 menos a 23 más) ‡	⊕⊕○○ BAJA
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace			
†Se tomo en cuenta el riesgo basal de mortalidad del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 23.4%). ‡Se tomo en cuenta el riesgo basal de progresión del estudio CHAARTED (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 46.2%).					

	<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y bajo volumen metastásico, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 48.2 a 83.2 meses.</li> <li>• 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.</li> <li>• Podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de progresión a un tiempo de seguimiento de 58.7 a 83.9 meses, aunque la evidencia es incierta.</li> </ul>	
--	---	--

**Daños:**

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grande</li> <li>● Moderado</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Trivial</li>   <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th style="width: 15%;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="width: 15%;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="width: 15%;">Diferencia (IC 95%)</th> <th style="width: 10%;">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)</td> <td>1 ECA (1086)</td> <td><b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)</td> <td><b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) †</td> <td>⊕⊕⊖ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)</td> <td>1 ECA (202)</td> <td><b>RR: 41.81</b> (2.56 a 682.07)</td> <td><b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 681 más) **</td> <td>⊕⊖⊖ MUY BAJA</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de eventos adversos de grado III a V del estudio STAMPEDE – brazo C (eventos adversos en el grupo “solo TDA”: 16.7%).</p> <p>** Para el cálculo de los efectos absolutos se asumió un riesgo basal de 0.1%.</p> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y bajo volumen metastásico, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• Podría ser que causemos 41 casos más de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos un tiempo de seguimiento de 50 meses (+2 a +681), aunque la evidencia es incierta.</li> </ul>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1086)	<b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) †	⊕⊕⊖ BAJA	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	1 ECA (202)	<b>RR: 41.81</b> (2.56 a 682.07)	<b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 681 más) **	⊕⊖⊖ MUY BAJA	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico, los <b>daños</b> de brindar TDA en combinación con docetaxel en lugar de solo TDA se consideraron moderados (puesto que el incremento de los eventos adversos de grado III a V y la discontinuidad de la terapia fueron importantes).</p>
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza													
Eventos adversos de grado III a V (mediana de 78.2 meses)	1 ECA (1086)	<b>IRR: 1.61</b> (1.38 a 1.88)	<b>102 más por 1000</b> (de 64 más a 147 más) †	⊕⊕⊖ BAJA													
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	1 ECA (202)	<b>RR: 41.81</b> (2.56 a 682.07)	<b>41 más por 1000</b> (de 2 más a 681 más) **	⊕⊖⊖ MUY BAJA													

**Certeza de la evidencia:**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>● Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li>   <li>○ Ningún estudio incluido</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th style="width: 30%;">Importancia</th> <th style="width: 40%;">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup></td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊖⊖ MUY BAJA <sup>c,d</sup></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 <sup>e</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>	Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕⊖⊖ MUY BAJA <sup>c,d</sup>	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊖ BAJA <sup>e</sup>	
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza												
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 48.2 a 83.2 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>												
Calidad de vida – valoración global (mediana de 12 meses)	CRÍTICO	⊕⊖⊖ MUY BAJA <sup>c,d</sup>												
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 53.7 a 83.9 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊖ BAJA <sup>e</sup>												

	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 <sup>d</sup>							
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (mediana de 50 meses)	IMPORTANTE	⊕⊖⊖ MUY BAJA <sup>f,g</sup>							
<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: los tiempos de seguimiento de los estudios fueron diferentes.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza se consideró impreciso.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: &lt; 50% de los estudios son de bajo riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de desgaste y notificación selectiva de resultados).</p> <p>d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y la evidencia incluye pacientes de alto y bajo volumen metastásico.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles de evidencia por evidencia indirecta muy seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata recurrente y tanto las definiciones de progresión (ocurrencia de extensión de la enfermedad a nodo linfático, metástasis a distancia, progresión radiológica o clínica [empeoramiento de síntomas o deterioro del paciente en base a la opinión del médico tratante]) como los tiempos de seguimiento fueron variables entre los estudios.</p> <p>f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: la cantidad de eventos es total es &lt; 50.</p> <p>g. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: menos del 50% eran pacientes con cáncer de próstata metastásico recurrente.</p> <p>Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos de grado III a V), la menor certeza de evidencia fue muy baja. Sin embargo, el GEG consideró que la certeza de evidencia general sea la del desenlace crítico dirimente para la decisión (supervivencia global). Por ello, la certeza de evidencia general fue baja.</p>										
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b>										
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?										
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales							
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos óseos. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos priorizados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.									
<b>Balace de los efectos:</b>										
¿El balace entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)										
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales							
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balace probablemente no favorece al uso de la TDA en combinación con docetaxel como parte de las alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes.							
<b>Uso de recursos:</b>										
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?										
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales							
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> los costos son pequeños	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 35%; text-align: center;"><b>Intervención: TDA más docetaxel</b></td> <td style="width: 35%; text-align: center;"><b>Comparador: solo TDA</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Presentación</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Agonistas de hormona</b></td> <td style="text-align: center;"><b>de Agonistas de hormona</b></td> </tr> </table>			<b>Intervención: TDA más docetaxel</b>	<b>Comparador: solo TDA</b>	<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona</b>	<b>de Agonistas de hormona</b>	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.	
	<b>Intervención: TDA más docetaxel</b>	<b>Comparador: solo TDA</b>								
<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona</b>	<b>de Agonistas de hormona</b>								

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ahorros moderados</li> <li>○ Ahorros extensos</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		<b>liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Docetaxel:</b> ampolla de 20 y 80 mg.	<b>liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>		
	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox.</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox.</li> <li>■ Docetaxel: S/ 21 aprox.</li> </ul>			
	<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 9 ciclos (2 amp/mes para una persona de 70 kg y 1.70 m [1.81 m<sup>2</sup> de superficie corporal])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>		
	<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)			
	<b>Costo total por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina + docetaxel = (S/220 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 13 578.</li> <li>■ Triptorelina + docetaxel = (S/133 * 1 amp * 60 meses) + (S/ 21 * 2 amp* 9 meses) = S/ 8358.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leupror elina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/7980.</li> </ul>		
	<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/ 378</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 378 000</b> más que el comparador a 60 meses de tratamiento.			

**Equidad:**

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

Definiciones

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce la equidad</li> <li>○ Probablemente reduce la equidad</li> <li>● Probablemente no tenga impacto en la equidad</li> <li>○ Probablemente incrementa la equidad</li> <li>○ Incrementa la equidad</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		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.

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

-----

**Resumen de los juicios:**

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

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

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

	JUICIOS						
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>	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

JUICIOS							
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

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

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

JUICIOS						
	contra de la intervención	contra de la intervención		favor de la intervención	de la intervención	

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

JUICIOS							
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>	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
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	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	

**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?**

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

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

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

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

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

<p><b>Población:</b> Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico.</p> <p><b>Intervención:</b> Terapia de privación androgénica (TDA) más radioterapia (RT) al cáncer primario</p> <p><b>Comparador:</b> Solo terapia de privación androgénica (TDA)</p> <p><b>Autores:</b> Carolina Delgado-Flores, Sergio Goicochea-Lugo</p> <p><b>Bibliografía por desenlace:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Supervivencia global:</b> RS de Menges 2022 (estudios STAMPEDE - brazo H y HORRAD).</li> <li>• <b>Calidad de vida:</b> RS de Menges 2022 (estudio HORRAD).</li> <li>• <b>Supervivencia libre de progresión:</b> RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE – brazo H).</li> <li>• <b>Supervivencia libre de eventos óseos:</b> Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.</li> <li>• <b>Eventos adversos de grado III a V:</b> RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE – brazo H).</li> <li>• <b>Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia:</b> RS de Menges 2022 (estudio STAMPEDE – brazo H).</li> <li>• <b>Discontinuación debido a eventos adversos:</b> Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio (muestra)	Intervención ⊖ TDA + RT	Comparación ⊖ solo TDA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	CRÍTICO	2 ECA (979)	<p>Incidencia no fue reportada</p> <p>Mediana de supervivencia : 45 a 49.1 meses</p>	<p>Incidencia no fue reportada</p> <p>Mediana de supervivencia : 43 a 45.4 meses</p>	<b>HR: 0.68</b> (0.54 a 0.86)	<b>81 menos por 1000</b> (de 119 menos a 34 menos) †	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, probablemente evitemos 81 muertes a un tiempo de seguimiento de 37 a 47 meses (-119 a -34).

Calidad de vida - valoración global (media de 24 meses)	CRÍTICO	1 ECA (432)	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 (<b>79.2 puntos vs 76.6 puntos, respectivamente, p &gt; 0.05</b>).</li> </ul>				⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos la valoración global de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 24 meses, aunque la evidencia es incierta.
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	IMPORTANTE	1 ECA (819)	NR/410 (37%) Mediana de supervivencia : 42.9 meses	NR/409 (42%) Mediana de supervivencia : 39.4 meses	<b>HR: 0.78</b> (0.63 a 0.98)	<b>74 menos por 1000</b> (de 130 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, probablemente evitemos 74 casos de progresión a un tiempo de seguimiento de 37 meses (-130 a -6).
Supervivencia libre de eventos óseos	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						
Eventos adversos de grado III a V [Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V] (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	1 ECA (2035)	380/985 (39%)	398/1050 (38%)	<b>HR: 1.01</b> (0.87 a 1.16)	<b>3 más por 1000</b> (de 40 menos a 46 más)	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, podría ser que no modifiquemos los eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta.
Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	1 ECA (988)	<ul style="list-style-type: none"> <li>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, <b>la incidencia de eventos adversos de grado III a IV en intestino o vejiga durante la radioterapia fue 5% (48/920)</b> [los eventos tóxicos agudos en vejiga fueron mayores (5%, 43/920) que los eventos tóxicos agudos en intestino (1%, 8/920)] <b>y luego de la radioterapia fue 4% (37/988)</b>. No se reportaron eventos adversos de grado V.</li> </ul>				⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	Al brindar TDA más RT al cáncer primario en lugar de solo TDA a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico, podría ser que la incidencia de eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga durante y después de la radioterapia sea de 5% y 4%, respectivamente, a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta.
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace						
<p><b>IC:</b> Intervalo de confianza; <b>HR:</b> Razón de Hazards; <b>EORTC QLQ-C30:</b> European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30, <b>NR:</b> No reporta.</p> <p>* Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.</p> <p>† Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio STAMPEDE – brazo H (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 28.4% [116/409]).</p> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: debido a que incluyó en ambos grupos el 18% de pacientes que recibieron otras terapias como docetaxel.</li> <li>Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: debido a que incluyó pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo de alto y bajo volumen.</li> <li>Se disminuyó un nivel por imprecisión seria.</li> </ol>								

**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:

<b>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?</b>	
<b>Población:</b>	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico
<b>Intervención:</b>	Terapia de privación androgénica (TDA) más radioterapia (RT) al cáncer primario
<b>Comparador:</b>	Solo Terapia de privación androgénica (TDA)
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Supervivencia global</li> <li>● Calidad de vida</li> <li>● Supervivencia libre de progresión</li> <li>● Supervivencia libre de eventos óseos</li> <li>● Eventos adversos de grado III a V</li> <li>● Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia</li> <li>● Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Certeza</b>	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los <b>beneficios</b> 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).
	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	2 ECA (1392)	<b>HR: 1.07</b> (0.92 a 1.24)	<b>22 más por 1000</b> (de 27 menos a 73 más) †	⊕⊕⊕ MUY BAJA	
	Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)	1 ECA (432)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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 (<b>79.2 puntos vs 76.6 puntos, respectivamente, p &gt; 0.05</b>).</li> </ul>		⊕⊕⊕ MUY BAJA	

	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	1 ECA (1120)	<b>HR: 1.09</b> (0.94 a 1.26)	<b>34 más por 1000</b> (de 23 menos a 84 más)	⊕⊕⊕ BAJA	
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace				
†Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio STAMPEDE – brazo H (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 44.4% [252/567]).						
En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 37 a 47 meses, aunque la evidencia es incierta.</li> <li>• 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.</li> <li>• Podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de eventos a un tiempo de seguimiento de 37 meses.</li> </ul>						
<b>Daños:</b> ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial  ○ Varía ○ Se desconoce	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Certeza</b>	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los <b>daños</b> 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).
	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)	<b>HR: 1.01</b> (0.87 a 1.16)	<b>3 más por 1000</b> (de 40 menos a 46 más)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	

	<p>Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)</p>	<p>1 ECA (988)</p>	<p>■ Un ECA reportó que en los pacientes que recibieron TDA más RT al cáncer primario y que reportaron padecer al menos un evento adverso de este grado, <b>la incidencia de eventos adversos de grado III a IV en intestino o vejiga durante la radioterapia fue 5% (48/920)</b> [los eventos tóxicos agudos en vejiga fueron mayores (5%, 43/920) que los eventos tóxicos agudos en intestino (1%, 8/920)] <b>y luego de la radioterapia fue 4% (37/988)</b>. No se reportaron eventos adversos de grado V.</p>	<p>⊕⊕⊕ MUY BAJA</p>															
	<p>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</p>		<p>Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace</p>																
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y alto volumen metastásico, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Podría ser que no modifiquemos los eventos adversos de grado III a V a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta.</li> <li>● 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.</li> </ul>																			
<p><b>Certeza de la evidencia:</b> ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?</p>																			
<p>Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Muy baja</li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> </ul> <p>○ Ningún estudio incluido</p>	<p>Evidencia</p> <table border="1" data-bbox="443 1487 1080 2024"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕⊕ MUY BAJA<sup>a,b,c</sup></td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕⊕ MUY BAJA<sup>a,c,d,e</sup></td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕⊕⊕ BAJA<sup>ac</sup></td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace</td> </tr> </tbody> </table>			Desenlaces ( <i>tiempo de seguimiento</i> )	Importancia	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,c,d,e</sup>	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕ BAJA <sup>ac</sup>	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace	<p>Consideraciones adicionales</p>
Desenlaces ( <i>tiempo de seguimiento</i> )	Importancia	Certeza																	
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>																	
Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,c,d,e</sup>																	
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕ BAJA <sup>ac</sup>																	
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace																	

	Eventos adversos de grado III a V [Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V] (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,c,d</sup>							
	Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,c,d</sup>							
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace							
<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó un nivel por imprecisión seria.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel por inconsistencia: efecto de heterogeneidad <math>p=0.002</math>.</p> <p>c. Se disminuyó por evidencia indirecta: debido a que incluyó en ambos grupos el 18% de pacientes que recibieron otras terapias como docetaxel.</p> <p>d. Se disminuyó por evidencia indirecta: debido a que incluyó pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo de alto y bajo volumen.</p> <p>e. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo en el estudio: riesgo de sesgo alto en los dominios de datos del desenlace incompletos, evaluación del desenlace, y riesgo de sesgo poco claro en la selección del reporte de desenlace.</p> <p>Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida, eventos adversos de grado III a V, y eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).</p>										
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b> ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?										
<b>Juicio</b> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	<b>Evidencia</b> 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.		<b>Consideraciones adicionales</b>							
<b>Balance de los efectos:</b> ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)										
<b>Juicio</b> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<b>Evidencia</b>		<b>Consideraciones adicionales</b> 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.							
<b>Uso de recursos:</b> ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?										
<b>Juicio</b> <input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<b>Evidencia</b> <table border="1" data-bbox="443 1697 1075 2002"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 1697 624 1753"></th> <th data-bbox="624 1697 890 1753">Intervención: TDA más RT</th> <th data-bbox="890 1697 1075 1753">Comparador: solo TDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 1753 624 2002"><b>Presentación</b></td> <td data-bbox="624 1753 890 2002">                     Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:                      ■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.                      ■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.                      Radioterapia:                      procedimiento (sesión)                 </td> <td data-bbox="890 1753 1075 2002">                     Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:                      ■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.                 </td> </tr> </tbody> </table>			Intervención: TDA más RT	Comparador: solo TDA	<b>Presentación</b>	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: ■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Radioterapia: procedimiento (sesión)	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: ■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.	<b>Consideraciones adicionales</b> 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.	
	Intervención: TDA más RT	Comparador: solo TDA								
<b>Presentación</b>	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: ■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg. ■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Radioterapia: procedimiento (sesión)	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: ■ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 mg.								

			<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>
<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla</li> <li>■ Radioterapia: S/ 300 aprox. por sesión</li> </ul>		
<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Radioterapia conformacional o de intensidad modulada – dosis convencional: 72 a 76 Gy en 36 a 38 sesiones (2 Gy por sesión) [para el cálculo de los costos se usó este esquema por ser el más consevador]</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>
<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 3 años según los ECA (36 meses)		
<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320.</li> <li>■ Triptorelina + RT = (S/133 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/16 188.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 36 meses) = S/ 4788.</li> </ul>
<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/11 400</b> más que el comparador a 36 meses de tratamiento. Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 11 400 000</b> más que el comparador a 36 meses de tratamiento.		

**Equidad:**

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

Definiciones

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce la equidad</li> <li>● Probablemente reduce la equidad</li> <li>○ Probablemente no tenga impacto en la equidad</li> <li>○ Probablemente incrementa la equidad</li> <li>○ Incrementa la equidad</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		Al preferir brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA, probablemente se reduce la equidad dado que es posible que no todos los establecimientos de salud que manejen a este tipo de pacientes cuenten con equipos de RT y/o disponibilidad para su uso, lo que podría desfavorecer a pacientes cuyos centros de referencia o atención no dispongan de dicho equipamiento.

**Aceptabilidad:**

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>● Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> </ul>		<b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que el personal de salud no aceptaría brindar TDA en combinación con RT al cáncer

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		<p>primario a pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico como parte de las alternativas terapéuticas.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que la mayoría de los pacientes no aceptaría recibir TDA en combinación con RT al cáncer primario dado el balance desfavorable de esta alternativa.</p>
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Disponibilidad y restricciones:</b> Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg</li> <li>○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg</li> </ul> </li> </ul> <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p> <p>EsSalud cuenta con los equipos para brindar RT conformacional o de intensidad modulada.</p>	<p><b>Disponibilidad real:</b> El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a estos tipos de pacientes. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones para el uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con orquiectomía.</p> <p>Respecto a la radioterapia, EsSalud cuenta con los equipos para realizar RT conformacional o de intensidad modulada. Sin embargo, será necesario evaluar el estado operativo de los equipos y la necesidad de incrementar la descentralización del servicio.</p> <p><b>Personal e infraestructura:</b> El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en la realización de orquiectomía, administración de TDA y de RT. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento quirúrgico y para ofrecer las sesiones de RT. En adición, deberán realizarse esfuerzos por contar con disponibilidad de citas para la administración de las terapias.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con RT <b>probablemente sí</b> sea factible.</p>

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

Presentación:

<b>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?</b>	
<b>Población:</b>	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico
<b>Intervención:</b>	Terapia de deprivación androgénica (TDA) más radioterapia (RT) al cáncer primario
<b>Comparador:</b>	Solo Terapia de deprivación androgénica (TDA)

<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Supervivencia global</li> <li>● Calidad de vida</li> <li>● Supervivencia libre de progresión</li> <li>● Supervivencia libre de eventos óseos</li> <li>● Eventos adversos de grado III a V</li> <li>● Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia</li> <li>● Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>● Moderado</li> <li>○ Grande</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de alto volumen metastásico, los <b>beneficios</b> 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).</p>
	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	2 ECA (979)	<b>HR: 0.68</b> (0.54 a 0.86)	<b>81 menos por 1000</b> (de 119 menos a 34 menos) †	⊕⊕⊕○ MODERADA	
	Calidad de vida - valoración global (media de 24 meses)	1 ECA (432)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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 (<b>79.2 puntos vs 76.6 puntos, respectivamente, p &gt; 0.05</b>).</li> </ul>		⊕○○○ MUY BAJA	
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	1 ECA (819)	<b>HR: 0.78</b> (0.63 a 0.98)	<b>74 menos por 1000</b> (de 130 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace				

	<p>†Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio STAMPEDE – brazo H (mortalidad en el grupo “solo TDA”: 28.4% [116/409]).</p> <p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y bajo volumen metastásico, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Probablemente evitemos 81 muertes a un tiempo de seguimiento de 37 a 47 meses (-119 a -34).</li> <li>● 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.</li> <li>● Probablemente evitemos 74 casos de progresión a un tiempo de seguimiento de 37 meses (-130 a -6).</li> </ul>	
--	---	--

**Daños:**

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

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

	de 5% y 4%, respectivamente, a un tiempo de seguimiento de 37 meses, aunque la evidencia es incierta.																															
<b>Certeza de la evidencia:</b> ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta  <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA a</td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA a,b,c</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERAD A a</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos de grado III a V [Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V] (mediana de 37 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA a,b,c</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA a,b,c</td> </tr> <tr> <td>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b>                      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 cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo de alto y bajo volumen.                      c. Se disminuyó un nivel por imprecisión seria.                 </td> </tr> <tr> <td colspan="3">                     Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida, eventos adversos de grado III a V, y eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia), la menor certeza de evidencia fue muy baja. Sin embargo, el GEG consideró que la certeza de evidencia general sea la del desenlace crítico dirimente para la decisión (supervivencia global). Por ello, la certeza de evidencia general fue moderada.                 </td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces ( <i>tiempo de seguimiento</i> )	Importancia	Certeza	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADA a	Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕○ MODERAD A a	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace	Eventos adversos de grado III a V [Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V] (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace	<b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b> 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 cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo de alto y bajo volumen. c. Se disminuyó un nivel por imprecisión seria.			Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida, eventos adversos de grado III a V, y eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia), la menor certeza de evidencia fue muy baja. Sin embargo, el GEG consideró que la certeza de evidencia general sea la del desenlace crítico dirimente para la decisión (supervivencia global). Por ello, la certeza de evidencia general fue moderada.			
Desenlaces ( <i>tiempo de seguimiento</i> )	Importancia	Certeza																														
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (mediana de 37 a 47 meses)	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADA a																														
Calidad de vida – valoración global (media: 24 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c																														
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 37 meses)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕○ MODERAD A a																														
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta el desarrollo de eventos óseos]	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace																														
Eventos adversos de grado III a V [Tiempo hasta el primer evento adverso de grado III a V] (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c																														
Eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia (mediana de 37 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c																														
Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos	IMPORTANTE	Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace																														
<b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b> 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 cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo de alto y bajo volumen. c. Se disminuyó un nivel por imprecisión seria.																																
Entre los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida, eventos adversos de grado III a V, y eventos adversos de grado III a V en intestino o vejiga por la radioterapia), la menor certeza de evidencia fue muy baja. Sin embargo, el GEG consideró que la certeza de evidencia general sea la del desenlace crítico dirimente para la decisión (supervivencia global). Por ello, la certeza de evidencia general fue moderada.																																
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b> ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para el desenlace importante de supervivencia libre de eventos óseos. Sin embargo, se contó con evidencia para los desenlaces críticos priorizados. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se contó con evidencia para los desenlaces importantes para los pacientes.																															
<b>Balance de los efectos:</b> ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al uso de la																														

intervención ni al comparador ● Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención  ○ Varía ○ Se desconoce		TDA en combinación con RT al cáncer primario como parte de las alternativas terapéuticas.																					
<b>Uso de recursos:</b> ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																							
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																					
○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ○ los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos  ○ Varía ○ Se desconoce	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 40%;">Intervención: TDA más RT</th> <th style="width: 40%;">Comparador: solo TDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Presentación</b></td> <td> <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Radioterapia:</b> procedimiento (sesión)                             </td> <td> <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Costo unitario</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla</li> <li>■ Radioterapia: S/ 300 aprox. por sesión</li> </ul> </td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ 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]</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Duración del esquema</b></td> <td colspan="2">Aproximadamente 3 años según los ECA (36 meses)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Costo total tratamiento por persona:</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320.</li> <li>■ Triptorelina + RT = (S/133 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/16 188.</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 36 meses) = S/ 4788.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Diferencia</b></td> <td colspan="2">                     Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/11 400</b> más que el comparador a 36 meses de tratamiento.                       Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 11 400 000</b> más que el comparador a 36 meses de tratamiento.                 </td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA más RT	Comparador: solo TDA	<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Radioterapia:</b> procedimiento (sesión)	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla</li> <li>■ Radioterapia: S/ 300 aprox. por sesión</li> </ul>		<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ 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]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>	<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 3 años según los ECA (36 meses)		<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320.</li> <li>■ Triptorelina + RT = (S/133 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/16 188.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 36 meses) = S/ 4788.</li> </ul>	<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/11 400</b> más que el comparador a 36 meses de tratamiento.  Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 11 400 000</b> más que el comparador a 36 meses de tratamiento.		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.
	Intervención: TDA más RT	Comparador: solo TDA																					
<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> <b>Radioterapia:</b> procedimiento (sesión)	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: ampolla de 3.75 mg.</li> <li>■ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>																					
<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla</li> <li>■ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla</li> <li>■ Radioterapia: S/ 300 aprox. por sesión</li> </ul>																						
<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ 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]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>■ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>																					
<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 3 años según los ECA (36 meses)																						
<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina + RT = (S/220 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/ 19 320.</li> <li>■ Triptorelina + RT = (S/133 * 1 amp * 36 meses) + (S/300 * 1 sesión * 38 sesiones) = S/16 188.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leuporelina = (S/220 * 1 amp * 36 meses) = S/ 7920.</li> <li>■ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 36 meses) = S/ 4788.</li> </ul>																					
<b>Diferencia</b>	Por persona tratada, la intervención cuesta <b>S/11 400</b> más que el comparador a 36 meses de tratamiento.  Por 1000 personas tratadas, la intervención cuesta <b>S/ 11 400 000</b> más que el comparador a 36 meses de tratamiento.																						
<b>Equidad:</b> Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?																							
<b>Definiciones</b> ● <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i>																							

<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i></li> </ul>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce la equidad</li> <li>● Probablemente reduce la equidad</li> <li>○ Probablemente no tenga impacto en la equidad</li> <li>○ Probablemente incrementa la equidad</li> <li>○ Incrementa la equidad</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		<p>Al preferir brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario en lugar de solo TDA, probablemente se reduce la equidad dado que es posible que no todos los establecimientos de salud que manejen a este tipo de pacientes cuenten con equipos de RT y/o disponibilidad para su uso, lo que podría desfavorecer a pacientes cuyos centros de referencia o atención no dispongan de dicho equipamiento.</p>
<b>Aceptabilidad:</b> Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>● Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		<p><b>Personal de salud:</b>                  El GEG consideró que probablemente la mayoría del personal de salud aceptaría brindar TDA en combinación con RT al cáncer primario a pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible de novo y de bajo volumen metastásico como parte de las alternativas terapéuticas.</p> <p><b>Pacientes:</b>                  El GEG consideró que probablemente la mayoría de los pacientes aceptaría recibir TDA en combinación con RT al cáncer primario dado el balance favorable de esta alternativa.</p>
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Disponibilidad y restricciones:</b> Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg</li> <li>○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg</li> </ul> </li> </ul> <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p> <p>EsSalud cuenta con los equipos para brindar RT conformacional o de intensidad modulada.</p>	<p><b>Disponibilidad real:</b> El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a estos tipos de pacientes. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones para el uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con orquiectomía.</p> <p>Respecto a la radioterapia, EsSalud cuenta con los equipos para realizar RT conformacional o de intensidad modulada. Sin embargo, será necesario evaluar el estado operativo de los equipos y la necesidad de incrementar la descentralización del servicio.</p> <p><b>Personal e infraestructura:</b> El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en la realización de orquiectomía, administración de TDA y de RT. Además, requiere establecimientos equipados para el procedimiento quirúrgico y para ofrecer las sesiones de RT. En adición, deberán realizarse esfuerzos</p>

		<p>por contar con disponibilidad de citas para la administración de las terapias.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA en combinación con RT <b>probablemente sí</b> sea factible.</p>
--	--	---

### Resumen de los juicios:

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

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

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

	JUICIOS						
<b>BENEFICIO</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑO</b>	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	

JUICIOS							
<b>CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES</b>	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO</b>	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
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	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	

PUBLICACIÓN ANTICIPADA