

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?

Introducción

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

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

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

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

Búsqueda de RS:

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

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

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

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

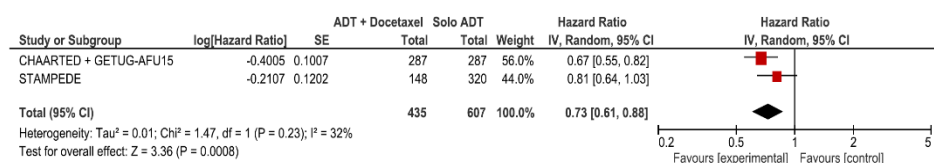
*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**

Evidencia por cada desenlace:

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

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

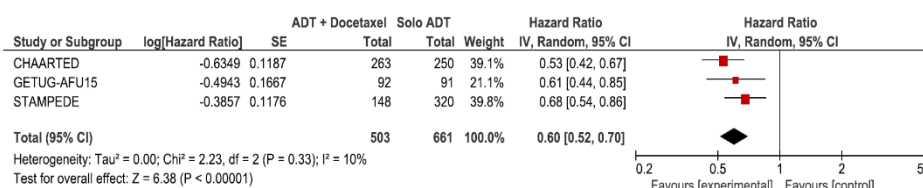
- Supervivencia global:
 - Para este desenlace se contó con 14 RS: Weiner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Wang 2021 (41), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathen 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathen 2019 (46), Sun 2018 (47), Tan 2018 (48), y Vale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



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

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

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



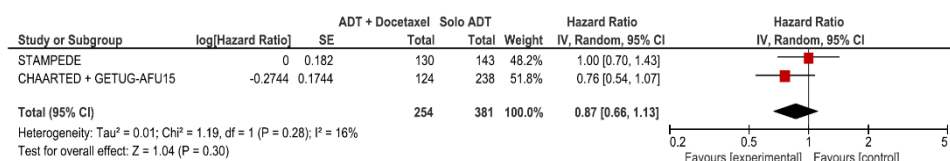
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2022).
- Supervivencia libre de eventos óseos:
 - Las RS encontradas no proporcionaron evidencia para este desenlace.
- Eventos adversos severos:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Menges 2022 (38)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

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

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

Se evaluaron los siguientes desenlaces:




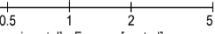
- Supervivencia global:
 - Para este desenlace se contó con 14 RS: Weiner 2022 (37), Menges 2022 (38), Mori 2022 (39), Wenzel 2022 (40), Wang 2021 (41), Ferro 2021 (42), Wang 2020 (43), Chen 2020 (44), Sathianathen 2020 (45), Liu 2019 (20), Sathianathen 2019 (46), Sun 2018 (47), Tan 2018 (48), y Vale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



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

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

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

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

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

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

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

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

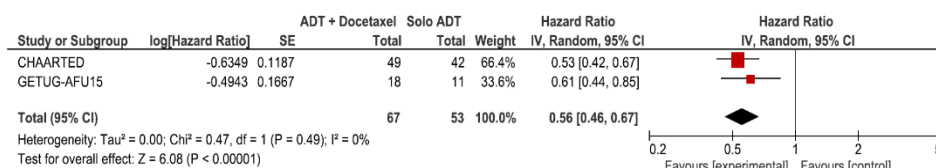
PICO 5.3. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de alto volumen metastásico.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

- A continuación, presentamos los resultados del nuevo MA:



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

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

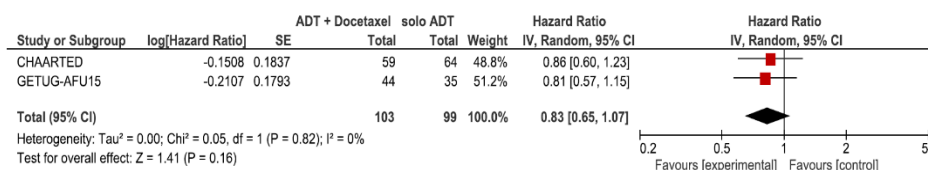
PICO 5.4. Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible recurrente y de bajo volumen metastásico.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

- A continuación, presentamos los resultados del nuevo MA:



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

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

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

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

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

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

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

†Para el cálculo de los efectos absolutos se consideró el riesgo basal de mortalidad del estudio 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:

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

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

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

Presentación:

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

Evaluación:

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

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

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

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

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

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

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

Presentación:

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

Evaluación:

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

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

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

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

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

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

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

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

Presentación:

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

Evaluación:

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

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

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

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

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

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

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

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

Presentación:

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

Evaluación:

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

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

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

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

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

Equidad:

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

Definiciones

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

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

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

Resumen de los juicios:

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones y justificación:

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

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

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

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