

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

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

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

Introducción

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

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

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

Búsqueda de RS:

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

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

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

PCTCG: Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group

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

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

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

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

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

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

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

Presentación:

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

Evaluación:

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

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

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al uso de TDA con monoterapia.</p>
---	--	--

Uso de recursos:

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

Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ○ los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="429 658 651 741"></th> <th data-bbox="651 658 852 741">Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo</th> <th data-bbox="852 658 1054 741">Comparador: TDA con monoterapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="429 741 651 1234">Presentación</td> <td data-bbox="651 741 852 1234"> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Antiandrógenos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Flutamida: tableta de 250 mg. ▪ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg. </td> <td data-bbox="852 741 1054 1234"> 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 data-bbox="429 1234 651 1339">Costo unitario</td> <td colspan="2" data-bbox="651 1234 1054 1339"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. ▪ Flutamida: S/ 2 aprox. ▪ Bicalutamida: S/ 1 aprox. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="429 1339 651 1547">Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td colspan="2" data-bbox="651 1339 1054 1547"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes) ▪ Flutamida: 250 mg tres veces al día (90 tab/mes) ▪ Bicalutamida: 50 mg cada día (30 tab/mes) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="429 1547 651 1603">Duración del esquema</td> <td colspan="2" data-bbox="651 1547 1054 1603"> <p>Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="429 1603 651 2042">Costo total tratamiento por persona:</td> <td data-bbox="651 1603 852 2042"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina más flutamida = $(S/220 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) + (S/2 * 90 \text{ tab} * 60 \text{ meses}) = S/ 24 000.$ ▪ Leuprorelina más bicalutamida = $(S/220 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) + (S/ 1 * 30 \text{ tab} * 60 \text{ meses}) = S/ 15 000.$ ▪ Triptorelina más flutamida = $(S/133$ </td> <td data-bbox="852 1603 1054 2042"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = $(S/220 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) = S/ 13 200.$ ▪ Triptorelina = $(S/133 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) = S/ 7980.$ </td> </tr> </tbody> </table>			Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo	Comparador: TDA con monoterapia	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Antiandrógenos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Flutamida: tableta de 250 mg. ▪ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 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. ▪ Flutamida: S/ 2 aprox. ▪ Bicalutamida: S/ 1 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) ▪ Flutamida: 250 mg tres veces al día (90 tab/mes) ▪ Bicalutamida: 50 mg cada día (30 tab/mes) 		Duración del esquema	<p>Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</p>		Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina más flutamida = $(S/220 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) + (S/2 * 90 \text{ tab} * 60 \text{ meses}) = S/ 24 000.$ ▪ Leuprorelina más bicalutamida = $(S/220 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) + (S/ 1 * 30 \text{ tab} * 60 \text{ meses}) = S/ 15 000.$ ▪ Triptorelina más flutamida = $(S/133$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = $(S/220 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) = S/ 13 200.$ ▪ Triptorelina = $(S/133 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) = S/ 7980.$ 	<p>El GEG consideró que los costos serían mayores (aproximadamente el doble) con el uso de TDA con bloqueo hormonal completo en comparación con el uso de TDA con monoterapia. Debido a que los costos serían aproximadamente el doble a 5 años de tratamiento, se consideraron moderados.</p>
	Intervención: TDA con bloqueo hormonal completo	Comparador: TDA con monoterapia																			
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. Antiandrógenos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Flutamida: tableta de 250 mg. ▪ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 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. ▪ Flutamida: S/ 2 aprox. ▪ Bicalutamida: S/ 1 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) ▪ Flutamida: 250 mg tres veces al día (90 tab/mes) ▪ Bicalutamida: 50 mg cada día (30 tab/mes) 																				
Duración del esquema	<p>Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)</p>																				
Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina más flutamida = $(S/220 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) + (S/2 * 90 \text{ tab} * 60 \text{ meses}) = S/ 24 000.$ ▪ Leuprorelina más bicalutamida = $(S/220 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) + (S/ 1 * 30 \text{ tab} * 60 \text{ meses}) = S/ 15 000.$ ▪ Triptorelina más flutamida = $(S/133$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = $(S/220 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) = S/ 13 200.$ ▪ Triptorelina = $(S/133 * 1 \text{ amp} * 60 \text{ meses}) = S/ 7980.$ 																			

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

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

Resumen de los juicios:

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

Recomendaciones y justificación:

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

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

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

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

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

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

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