

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

### Introducción

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

### Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

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

### Búsqueda de RS:

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

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

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

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

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

### Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

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

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

Presentación:

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

Evaluación:

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

	<p>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 42.8 meses a 5.4 años)</p>	<p>4 ECA (1774)</p>	<p><b>HR: 0.94</b> (0.84 a 1.05)</p>	<p><b>19 menos por 1000</b> (de 16 menos a 53 más)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p>																												
	<p>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo] o eventos óseos (mediana de 5.4 años)</p>	<p>1 ECA (554)</p>	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la incidencia de fracturas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un ECA (n=554) no encontró diferencias estadísticas en la incidencia de fracturas entre aquellos que recibieron TDA de forma intermitente en comparación con aquellos que recibieron TDA de forma continua (<b>6.9% [19/274] vs 5.4% [15/280], p=0.439</b>, respectivamente).</li> </ul>	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p>																													
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA intermitente en lugar de continua:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global, calidad de vida, supervivencia libre de progresión, ni el riesgo de eventos óseos pero la evidencia es incierta.</li> </ul>																																	
<p><b>Daños:</b></p>																																	
<p>¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?</p>																																	
<p>Juicio</p> <p>○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial</p> <p>○ Varía ○ Se desconoce</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6" data-bbox="430 1344 1053 1355">Evidencia</th> </tr> <tr> <th data-bbox="430 1355 598 1444">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th data-bbox="598 1355 710 1444">Número y Tipo de estudios</th> <th data-bbox="710 1355 813 1444">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th data-bbox="813 1355 941 1444">Diferencia (IC 95%)</th> <th data-bbox="941 1355 1053 1444">Certeza</th> <th data-bbox="1053 1355 1441 2038" rowspan="4"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="430 1444 598 1635">Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)</td> <td data-bbox="598 1444 710 1635">4 ECA (3490)</td> <td data-bbox="710 1444 813 1635"><b>RR: 0.86</b> (0.73 a 1.02)</td> <td data-bbox="813 1444 941 1635"><b>23 menos por 1000</b> (de 45 menos a 3 más)</td> <td data-bbox="941 1444 1053 1635">⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="430 1635 598 1803">Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)</td> <td data-bbox="598 1635 710 1803">5 ECA (3588)</td> <td data-bbox="710 1635 813 1803"><b>RR: 0.63</b> (0.36 a 1.10)</td> <td data-bbox="813 1635 941 1803"><b>66 menos por 1000</b> (de 114 más a 18 más)</td> <td data-bbox="941 1635 1053 1803">⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="430 1803 598 1960">Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)</td> <td data-bbox="598 1803 710 1960">4 ECA (2182)</td> <td data-bbox="710 1803 813 1960"><b>RR: 1.03</b> (0.74 a 1.43)</td> <td data-bbox="813 1803 941 1960"><b>3 más por 1000</b> (de 29 menos a 48 más)</td> <td data-bbox="941 1803 1053 1960">⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> </tbody> </table>					Evidencia						Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza		Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)	4 ECA (3490)	<b>RR: 0.86</b> (0.73 a 1.02)	<b>23 menos por 1000</b> (de 45 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA	Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)	5 ECA (3588)	<b>RR: 0.63</b> (0.36 a 1.10)	<b>66 menos por 1000</b> (de 114 más a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA	Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)	4 ECA (2182)	<b>RR: 1.03</b> (0.74 a 1.43)	<b>3 más por 1000</b> (de 29 menos a 48 más)	⊕○○○ MUY BAJA	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los <b>daños</b> de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (puesto que no se modificaría el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, ginecomastia, ni disfunción eréctil)</p>
Evidencia																																	
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																													
Mortalidad por causa cardiovascular (mediana de 51 meses a 6.5 años)	4 ECA (3490)	<b>RR: 0.86</b> (0.73 a 1.02)	<b>23 menos por 1000</b> (de 45 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA																													
Ginecomastia (mediana de 31 meses a 6.9 años)	5 ECA (3588)	<b>RR: 0.63</b> (0.36 a 1.10)	<b>66 menos por 1000</b> (de 114 más a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA																													
Disfunción eréctil (mediana de 31 meses a 9.8 años)	4 ECA (2182)	<b>RR: 1.03</b> (0.74 a 1.43)	<b>3 más por 1000</b> (de 29 menos a 48 más)	⊕○○○ MUY BAJA																													
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TDA</p>																																	

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

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí	Se contó con evidencia para los desenlaces críticos e importantes considerados.																				
<b>Balance de los efectos:</b> ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																					
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																		
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input 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			Tomando en cuenta de que la evidencia proviene de estudios de no inferioridad con resultados inconclusos y que el uso de la terapia intermitente mostró una mayor tendencia del Hazard de mortalidad en comparación a la terapia continua, el GEG consideró que el balance probablemente favorece al uso de la terapia continua.																		
<b>Uso de recursos:</b> ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																					
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																		
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 45%;">Intervención: TDA intermitente</th> <th style="width: 40%;">Comparador: TDA continua</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Presentación</b></td> <td> <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg</li> <li>▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> </td> <td> <b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Costo unitario</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla</li> <li>▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla</li> </ul> </td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul> </td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Duración del esquema</b></td> <td>           Aproximadamente 7 meses hasta la primera evaluación y luego detención de la terapia según los niveles de PSA.             Se consideró que los intervalos pueden ser variables, pero para motivos de esta pregunta se asumieron periodos de reinicio cada 6 meses (en la que la duración de la terapia reiniciada se consideró en 6 meses) durante 5 años (total de 30 meses). Esto en base a lo reportado por ECA incluidos en la RS.         </td> <td style="text-align: center;">           Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)         </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Costo total tratamiento por persona:</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 37 meses) = S/8140.</li> <li>▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 37 meses) = S/4921.</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/ 7980.</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>			Intervención: TDA intermitente	Comparador: TDA continua	<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg</li> <li>▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla</li> <li>▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla</li> </ul>		<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>		<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 7 meses hasta la primera evaluación y luego detención de la terapia según los niveles de PSA.  Se consideró que los intervalos pueden ser variables, pero para motivos de esta pregunta se asumieron periodos de reinicio cada 6 meses (en la que la duración de la terapia reiniciada se consideró en 6 meses) durante 5 años (total de 30 meses). Esto en base a lo reportado por ECA incluidos en la RS.	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)	<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 37 meses) = S/8140.</li> <li>▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 37 meses) = S/4921.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/ 7980.</li> </ul>	El GEG consideró que los costos serían ligeramente menores o similares con el uso de TDA intermitente en comparación con el uso de TDA continua. Esto debido a que el costo sería aproximadamente hasta 60% menor con la intervención a 5 años de seguimiento.
	Intervención: TDA intermitente	Comparador: TDA continua																			
<b>Presentación</b>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg</li> <li>▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>	<b>Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg.</li> <li>▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg.</li> </ul>																			
<b>Costo unitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. por ampolla</li> <li>▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. por ampolla</li> </ul>																				
<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg cada mes (1 amp/mes)</li> <li>▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)</li> </ul>																				
<b>Duración del esquema</b>	Aproximadamente 7 meses hasta la primera evaluación y luego detención de la terapia según los niveles de PSA.  Se consideró que los intervalos pueden ser variables, pero para motivos de esta pregunta se asumieron periodos de reinicio cada 6 meses (en la que la duración de la terapia reiniciada se consideró en 6 meses) durante 5 años (total de 30 meses). Esto en base a lo reportado por ECA incluidos en la RS.	Aproximadamente 5 años según los ECA (60 meses)																			
<b>Costo total tratamiento por persona:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 37 meses) = S/8140.</li> <li>▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 37 meses) = S/4921.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leuprorelina = (S/220 * 1 amp * 60 meses) = S/ 13 200.</li> <li>▪ Triptorelina = (S/133 * 1 amp * 60 meses) = S/ 7980.</li> </ul>																			

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

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

### Resumen de los juicios:

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

**Recomendaciones y justificación:**

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

**Buenas Prácticas Clínicas (BPC):**

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