



RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

BÚSQUDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Cáncer de próstata en personas de 15 años y más - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico ¿Se debe “tratar con terapia de deprivación androgénica más inhibidores de receptor de andrógenos de segunda generación” en comparación a “tratar sólo con terapia de deprivación androgénica”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Hombres con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico.

Intervención: Tratar con terapia de privación de andrógenos más inhibidores de receptor de andrógenos de segunda generación.

Comparación: Tratar sólo con terapia de deprivación androgénica.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, metástasis, deterioro de la calidad de vida, eventos adversos.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema cáncer de próstata. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “*Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables*” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que evaluaran estudios comparando los resultados del tratamiento con inhibidores del receptor de andrógenos de segunda generación (enzalutamida, apalutamida o darolutamida) en pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico. Se identificó una revisión sistemática que incluyó 3 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Antiandrógenos no esteroideos de segunda generación para cáncer de próstata resistente a castración no metastásico](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	1 [1]
Estudios primarios	3 ensayos aleatorizados [2-4]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todos los ensayos incluidos por la revisión sistemática [2-4] son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Además, se analizaron 3 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [2,3,5]. Dos de ellos ya habían sido identificados por la revisión sistemática incluida [2,3], mientras que el otro corresponde a una publicación posterior de uno de los ensayos incluidos por la revisión [5], por lo que fue considerado para el análisis.

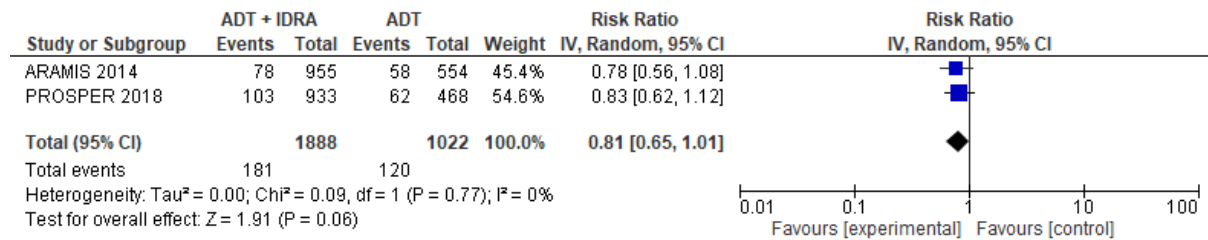
Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que la revisión sistemática no entrega un estimador agregado del efecto para los desenlaces de interés. Por lo tanto, se decidió rehacer el metanálisis directamente a partir de los estudios primarios para construir la tabla de resumen de resultados.

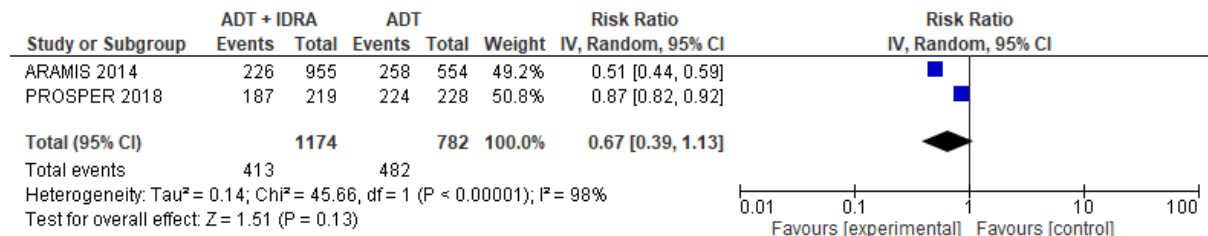
² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

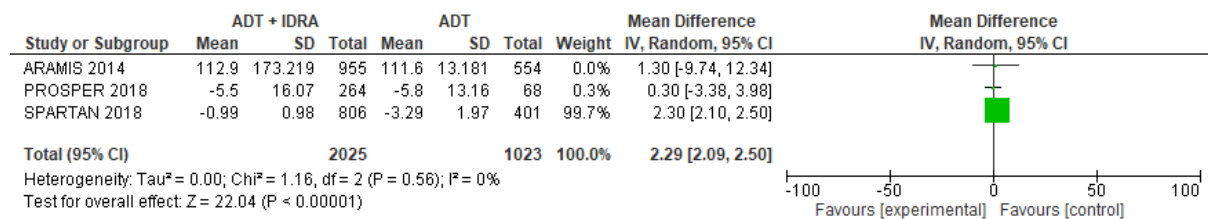
Mortalidad



Metástasis



Calidad de vida



Eventos adversos

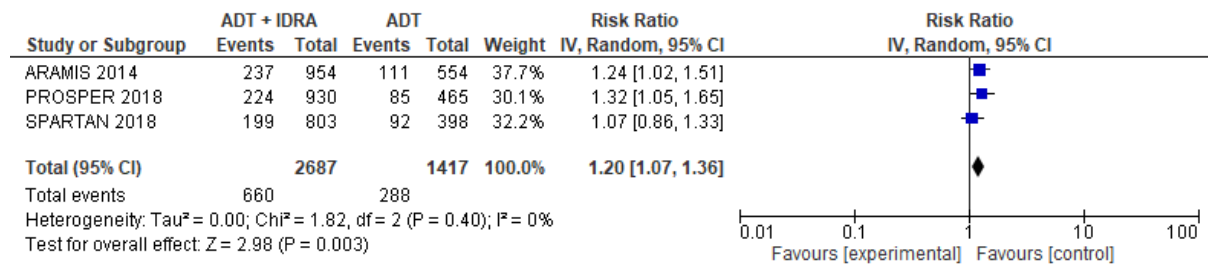


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

TDA MÁS INHIBIDORES DE RECEPTORES DE ANDRÓGENOS (IDRA) DE SEGUNDA GENERACIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTES A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO						
Población	Hombres con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico					
Intervención	Adición de inhibidores de receptores de andrógenos se segunda generación (IDRA) a terapia de privación androgénica (TDA)					
Comparación	TDA					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		TDA	IDRA + TDA	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (seguimiento entre 3 y 3,5 años)	RR 0,81 (0,65 a 1,01) -- 2 ensayos/ 2910 pacientes [2,5]	117 por 1000	95 por 1000	Diferencia: 22 menos (41 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	La adición de IDRA a TDA en hombres con CPRC no metastásico probablemente disminuye la mortalidad.
Progresión a metástasis (seguimiento entre 3 y 3,5 años)	No se identificaron estudios que reporten progresión a metástasis. Sin embargo, se identificaron 2 estudios [2,4] con 1956 pacientes que reportaron progresión evaluada por antígeno prostático, estimando un RR de 0,67 (0,39 a 1,13).				⊕○○○ 1,2,3 Muy baja	La adición de IDRA a TDA en hombres con CPRC no metastásico podría disminuir el riesgo de progresión a metástasis, pero la certeza de la evidencia es muy baja.
Calidad de vida** (seguimiento a 2,5 años)	-- 3 ensayos/ 3048 pacientes [2,3,5]	112 puntos	114,3 puntos	DM: 2,29 más (2,09 a 2,5 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de IDRA a TDA en hombres con CPRC no metastásico tiene poco impacto en la calidad de vida.
Eventos adversos*** (seguimiento entre 1,5 y 3,5 años)	RR 1,20 (1,07 a 1,36) -- 3 ensayos/ 4104 pacientes [2,3,5]	203 por 1000	244 por 1000	Diferencia: 41 más (14 a 73 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de IDRA a TDA en hombres con CPRC no metastásico aumenta el riesgo de eventos adversos tales como hipertensión, artritis, caídas, fracturas, eventos cardiovasculares, náuseas, vómitos, infección urinaria y retención urinaria.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

* El riesgo **CON TDA** está basado en el riesgo/promedio del grupo control en los estudios. El riesgo **CON IDRA + TDA** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su intervalo de confianza).

**La calidad de vida fue evaluada con el cuestionario "Evaluación funcional de la terapia del cáncer de próstata" (FACT-P), el cual posee 27 ítems específicos de cáncer en cuatro dominios (bienestar físico, social, o bienestar familiar, emocional y funcional. bienestar) y 12 ítems específicos del cáncer de próstata. La diferencia mínima clínicamente relevante fue de 10 definido por uno de los ensayos [2].

***Efectos adversos serios (Grado 3 o 4) que requieren asistencia médica, tales como hipertensión, artritis, caídas, fracturas, eventos cardiovasculares, náuseas, vómitos, infección y retención urinarias.

¹Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

²Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que progresión por antígeno prostático es un sustituto de progresión clínica o metástasis.

³Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que se observa considerable heterogeneidad estadística (I2>90%).

Fecha de elaboración de la tabla: Agosto, 2019.

REFERENCIAS

1. Loriot Y, Supiot S, Beauval JB, Schlürmann F, Pasticier G, Sargos P, Barthélémy P, Pignot G, Maillet D, Vincendeau S, Gross E, Ploussard G, Timsit MO, Borchiellini D. Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review. *Cancer treatment reviews*. 2018;70:223-231.
2. PROSPER. PROSPER: Safety and efficacy study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl 6S):abstr 3.
3. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ, SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(15):1408-1418.
4. Bayer. Efficacy and Safety Study of Darolutamide (ODM-201) in Men With High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *clinicaltrials.gov*. 2014;
5. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR, ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(13):1235-1246.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 prostat*
- #2 cancer*
- #3 neoplas*
- #4 tumor*
- #5 tumour*
- #6 carcinoma*
- #7 maligna*
- #8 adenocar*
- #9 metasta*
- #10 mass
- #11 masses
- #12 nodul*
- #13 oncolog*
- #14 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #15 second*
- #16 2nd
- #17 #15 OR #16
- #18 generation*
- #19 #17 AND #18
- #20 "second-generation"
- #21 #19 OR #20
- #22 nsaa
- #23 nonsteroidal
- #24 non-steroidal
- #25 #22 OR #23 OR #24
- #26 antiandrogen
- #27 "anti-androgen"
- #28 #26 OR #27
- #29 "non-metastatic"
- #30 "non metastatic"
- #31 nonmetastatic
- #32 #29 OR #30 OR #31
- #33 castrat*
- #34 crpc
- #35 #33 OR #34
- #36 #1 AND #14 AND #21 AND #25 AND #28 AND #32 AND #35