




Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 657

Radioterapia corporal estereotáxica versus otras modalidades de radioterapia, observación controlada o cirugía en cáncer de próstata

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input checked="" type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

CONCLUSIONES

No se identificó evidencia comparativa acerca del uso de radioterapia corporal estereotáxica versus observación controlada o cirugía radical en pacientes con cáncer de próstata candidatos a estos tratamientos. Evidencia de muy baja calidad no permite inferir conclusiones acerca de la efectividad y/o seguridad del uso de SBRT en comparación con otras técnicas de radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado.

La mayoría de las GPC y/o documentos de consenso relevados que mencionan el uso de SBRT no la recomiendan en cáncer de próstata, con excepción de una guía estadounidense que sí la recomienda como una alternativa más en el tratamiento de estos pacientes.

Los financiadores públicos de Latinoamérica relevados no mencionan o no prestan cobertura para SBRT en cáncer de próstata. Entre los países de altos ingresos, mientras que los financiadores públicos y privados de Estados Unidos contemplan la cobertura de SBRT en cáncer de próstata, Inglaterra y Francia no prestan cobertura.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Rodríguez B, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Radioterapia corporal estereotáxica en cáncer de próstata**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 657, Buenos Aires, Argentina. Junio 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER

CONCLUSIONS

No comparative evidence was identified on the use of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus controlled observation or radical surgery in patients with prostate cancer eligible for those treatments. Very low quality evidence does not allow drawing conclusions about SBRT effectiveness and/or safety when compared with other radiotherapy techniques in patients with localized prostate cancer.

Most clinical practice guidelines and/or consensus documents assessed mentioning the use of SBRT do not recommend it for prostate cancer, except for one United States guideline, which does recommend it as another alternative for the treatment of these patients.

The Latin American health sponsors assessed do not mention or cover SBRT for prostate cancer. In high-income countries, while United States public and private sponsor cover SBRT for prostate cancer, England and France do not.

To cite this document in English: Rodríguez B, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 657, Buenos Aires, Argentina. June 2018. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

El cáncer de próstata (CP) es una enfermedad prevalente a nivel mundial, constituyendo en Argentina la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, con una incidencia estimada de 44 nuevos casos cada 100.000 habitantes.^{1,2} El riesgo de presentar esta patología aumenta con la edad, más del 60% de todos los casos de CP son diagnosticados en mayores de 65 años y casi la totalidad de los mismos luego de los 50 años.³

El diagnóstico de esta neoplasia requiere de la sospecha clínica por síntomas compatibles, determinaciones séricas del antígeno prostático específico (PSA, su sigla del inglés *Prostate Specific Antigen*), estudios de imágenes y estudios invasivos como la biopsia.⁴

La historia natural del CP comprende tres etapas o estadios: localizado (limitado a la próstata); localmente avanzado (el tumor atraviesa la cápsula prostática y se extiende a las vesículas seminales o tejidos peri-prostáticos); y diseminado o metastásico (el tumor se extiende a los ganglios linfáticos pélvicos y/o produce metástasis a distancia, principalmente óseas). El riesgo de recurrencia, se establece a través del estadio tumoral, el puntaje de la escala de Gleason y los niveles de PSA.^{4,5} De esta manera se definen tres grupos de riesgo: 1) bajo riesgo: PSA < 10ng/ml, Gleason ≤ 6 ó T1c – T2a; 2) riesgo intermedio: PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7 ó T2b-T2c; y 3) riesgo alto: PSA > 20 ng/ml, Gleason ≥ 8 ó T3a.^{5,6}

Entre las modalidades de tratamiento se encuentran la observación controlada, la cirugía (prostatectomía radical), la radioterapia (radiación externa y braquiterapia) y el bloqueo hormonal. El estadio de la enfermedad, el riesgo de recurrencia, la expectativa de vida y las preferencias del paciente son los criterios habitualmente utilizados para seleccionar el tratamiento más apropiado para cada paciente.⁷

Se postula que la radioterapia corporal estereotáxica (SBRT, del inglés *Stereotactic Body Radiation Therapy*) permitiría administrar dosis más altas, con mayor precisión, con menos efectos adversos y en menos tiempo que la radioterapia (RT) convencional, conformada tridimensional (RTC-3D, del inglés *Conformal Tridimensional Radiotherapy*) o que la RT de intensidad modulada (IMRT, del inglés *Intensity Modulated Radiation Therapy*), siendo al menos igualmente efectiva y segura que las otras modalidades terapéuticas no radioterápicas.

2. Tecnología

La RT consiste en la administración de radiaciones ionizantes capaces de eliminar las células neoplásicas al dañar de manera irreversible la molécula de ADN. Antes de iniciar el tratamiento se realiza una planificación para delimitar la localización exacta del área a tratar (volumen objetivo) y calcular la dosis que se desea administrar.

Los haces de radioterapia pueden administrarse en forma bi- o tridimensional. La SBRT es una técnica de RT tridimensional que administra dosis muy altas de radiación (más de 6 Gy) sobre un volumen bien definido y con gran precisión, de manera que estructuras y tejidos normales adyacentes reciben la menor dosis de radiación posible.⁸ El término estereotáxica se refiere a la utilización de un dispositivo, marco o guía, el cual permite, mediante un sistema de coordenadas, localizar el tumor y los órganos en riesgo.⁹ Otras técnicas de RT tridimensional como IMRT permiten una distribución homogénea de la radiación en el volumen objetivo, aunque suele administrarse en un mayor número de sesiones (fracciones) de 30 minutos cada una aproximadamente. La administración de SBRT se realiza en una a cinco fracciones, con un tiempo de duración entre 30 a 180 minutos. Al igual que la RT tridimensional, la SBRT requiere de una planificación 3D con la delimitación en cortes axiales de los volúmenes de interés. Sin embargo, en la SBRT, además de definir la dosis total necesaria sobre el volumen tumoral, se deben establecer las restricciones de dosis para proteger los distintos tejidos

normales involucrados, por lo que debe ser administrado por personal con experiencia en planificación tridimensional de alta precisión.

Para la administración de SBRT se debe tener en cuenta los siguientes requisitos: a) adecuado estudio y definición del volumen a irradiar; b) correcta localización de los tejidos en riesgo que pueden verse afectados; c) disponer de métodos adecuados de posicionamiento e inmovilización; d) mantener la precisión en cada una de las sesiones.⁹

La SBRT es habitualmente utilizada para tratar lesiones bien definidas menores de cinco a siete centímetros; es un tratamiento lesivo tanto para los tumores como para el tejido sano, por lo tanto, podría proporcionar tasas de curación local altas con mayor riesgo de complicaciones severas debidas a la irradiación de lesiones próximas a órganos críticos como el tubo digestivo.⁹

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de radioterapia corporal estereotáxica en cáncer de próstata.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con cáncer de próstata
Intervención	Radioterapia corporal estereotáxica de la próstata
Comparador	Tratamiento estándar de cáncer de próstata según estadio: observación controlada; otras modalidades de radioterapia (conformada 3D; intensidad modulada), cirugía radical.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, sobrevida libre de progresión bioquímica, respuesta completa. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos ECAs en fase de reclutamiento, dos RS, cinco GPC, dos informes de ETS, y 12 informes de políticas de cobertura acerca del uso de SBRT en cáncer de próstata.

5.1 Eficacia y seguridad

No se encontró evidencia comparativa del uso de SBRT versus observación controlada o cirugía en pacientes con cáncer de próstata.

Se identificaron 2 ECAs de fase III abiertos en fase de reclutamiento: el estudio PACE (NCT01584258) que incluirá 1.716 pacientes con cáncer de próstata con el objetivo de comparar efectividad y seguridad del tratamiento con SBRT versus prostatectomía radical en los pacientes candidatos a SBRT versus RT de fraccionamiento convencional en los pacientes no candidatos a cirugía; y el estudio NCT03367702 que incluirá 606 pacientes con adenocarcinoma prostático estadio II con el objetivo de comparar SBRT versus IMRT.^{10,11}

Linney y cols. publicaron en 2018 una RS para comparar el uso de SBRT con RT de fraccionamiento convencional en pacientes con cáncer de próstata temprano.¹² Los autores no identificaron estudios que comparen directamente estas alternativas hasta noviembre del 2016. Se identificaron 10 estudios (de fase I/II y series retrospectivas) en las que se usó SBRT, y seis estudios con RT de fraccionamiento convencional (sólo RTC-3D e IMRT; 3 ECAs en los que sólo se extractó la rama con fraccionamiento convencional y 3 series retrospectivas). Ambas ramas (SBRT versus RT fraccionamiento convencional) diferían en la proporción de pacientes de riesgo bajo, medio y alto, en la proporción de pacientes que recibieron terapia de privación androgénica, la dosis de radiación recibida total, y tiempo de seguimiento, por lo que los resultados deben interpretarse cuidadosamente. El uso de SBRT se asoció a tasas de Sobrevida Libre de Progresión bioquímica (SLPb) entre 77% y 100% medida entre 2 y 7 años post-tratamiento. El uso de las técnicas de RT de fraccionamiento convencional se asoció con tasas de SLPb entre 55% y 98% medidas entre los 5 hasta 10 años post-tratamiento. En cuanto a la toxicidad, la proporción de pacientes con eventos adversos genitourinarios serios en los estudios que usaron SBRT fue 0 a 4% (mientras que en los grupos de

fraccionamiento convencional fue 1,1% a 8%). Ningún estudio reportó eventos genitourinarios muy serios con SBRT, mientras que se reportaron 2 casos en los estudios que utilizaron RT de fraccionamiento convencional. En cuanto a los eventos adversos gastrointestinales serios, la proporción de pacientes afectados osciló entre 0 y 3% en los estudios con SBRT, mientras que en los estudios de RT de fraccionamiento convencional osciló entre 0 y 9%.

Tann y cols. publicaron en 2014 una RS acerca del uso de SBRT en cáncer de próstata. Incluyeron 14 estudios de fase I/II y series retrospectivas (n=1.472), algunos de los que se incluyeron en la RS previamente comentada.¹³ Globalmente, la SLPb osciló entre 81% y 100% (la mediana de seguimiento osciló entre 11 y 60 meses). Sólo 5 estudios reportaron calidad de vida con respecto al estado basal utilizando diferentes escalas. Dos estudios reportaron que a los 6 meses del tratamiento los pacientes no habían modificado su calidad de vida basal. Otro estudio reportó que sólo 17% de los pacientes potentes sexualmente previo al tratamiento con SBRT, perdieron la función sexual luego del tratamiento. Otro estudio en el que se usó el instrumento SF-12 no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la medición basal y las mediciones a los 12 o 24 meses post-tratamiento. En otro estudio, el tratamiento con SBRT se asoció a puntajes mejores en la función urinaria y sexual a los 36 meses de seguimiento en comparación con prostatectomía radical.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Un informe de ETS del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Servicios Sociales (INESSS, su sigla del francés *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*) de Quebec-Canadá publicado en 2014 concluye que se necesita más evidencia acerca del uso de SBRT en pacientes con cáncer de próstata y no lo recomienda como alternativa terapéutica por fuera de estudios clínicos de investigación.¹⁴

Otro informe de ETS de la Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ, su sigla del inglés *Agency for Healthcare Research and Quality*) publicado en 2010 concluyó que no se pudo determinar los beneficios de la SBRT en comparación con no realizar tratamiento debido a evidencia insuficiente. La evidencia comparativa de SBRT versus otras modalidades de RT también fue insuficiente.¹⁵

5.3 Costos de la tecnología

Se desconoce el costo del tratamiento con SBRT para cáncer de próstata en Argentina. No se identificaron estudios de costo-efectividad o impacto presupuestario del tratamiento del CP con SBRT en Argentina.

La RS de Tan y cols. mencionada previamente identificó tres estudios que evaluaron la costo-efectividad de SBRT en cáncer de próstata.¹³ Un estudio estadounidense, bajo la asunción de que SBRT e IMRT son igualmente eficaces en términos de SLP y producción de años de vida ajustados por calidad (AVAC), reportó que el costo promedio del tratamiento con SBRT era USD 22.152 (USD, dólares estadounidenses) mientras que generaba 7,9 AVAC en promedio, en tanto que para 45 fracciones de IMRT, reportó que éstos eran USD 35.431 y 7,9 AVAC respectivamente. Otro estudio comparó los costos y AVAC promedio del tratamiento con SBRT y 42 fracciones de IMRT, y reportó respectivamente para SBRT: USD 25.561 y 9,93 AVAC versus IMRT: USD 34.127 y 9,96 AVAC, resultando la SBRT una alternativa costo-efectiva en la mayoría de los escenarios del análisis de sensibilidad. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela debido a que los parámetros utilizados por los modelos económicos mencionados provienen de evidencia de muy baja calidad, están basados en costos de Estados Unidos que podrían no ser extrapolables a Argentina, y solamente comparan diferentes modalidades de RT sin contemplar otras alternativas consideradas estándar de cuidado como observación controlada u hormonoterapia.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en ninguna indicación.

La mayoría de las GPC y/o documentos de consenso relevados que mencionan el uso de SBRT no la recomiendan en cáncer de próstata, con excepción de una guía estadounidense que sí la recomienda como una alternativa más en el tratamiento de estos pacientes.^{5,16-19}

Los financiadores públicos de Latinoamérica relevados no mencionan o no prestan cobertura para SBRT en cáncer de próstata.²⁰⁻²⁶ Entre los países de altos ingresos, mientras que los financiadores públicos y privados de Estados Unidos contemplan la cobertura de SBRT en cáncer de próstata, Inglaterra y Francia no prestan cobertura.²⁷⁻³³

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	SBRT en cáncer de próstata
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{20,26}	Argentina	2002/2017	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²¹	Brasil	2018	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ²²	Brasil	2018	NM
	Garantías Explícitas en Salud(#) ²³	Chile	2018	NM*
	POS (#) ²⁵	Colombia	2018	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ²⁴	Uruguay	2018	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Department of Health ³⁴	Australia	2018	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)/ Saskatchewan Cancer Agency ^{30,32}	Canadá	2018/2008	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) ¹⁴	Francia	2006	No
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³¹	EE.UU.	2003	Sí
	Aetna ²⁸	EE.UU.	2018	Sí
	Anthem ³³	EE.UU.	2017	Sí
	Cigna ²⁹	EE.UU.	2018	Sí
National Health System (NHS) ²⁷	Inglaterra	2016	No	
Guías de práctica	ACR ¹⁸	EE.UU.	2013	No
	NCCN ³⁵	EE.UU.	2018	Sí
	ASCO ¹⁶	EE.UU.	2014	NM
	Guía MSAL ¹⁷	Argentina	2015	No
	Consenso intersociedades ¹⁹	Argentina	2016	No

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Asociación Argentina de Oncología Clínica, Sociedad Argentina de Cancerología, Liga Argentina Contra el Cáncer y a la Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico.

Informe de Respuesta Rápida

Radioterapia corporal estereotáxica en cáncer de próstata

Fecha de realización: Junio del 2018

ISSN 1668-2793

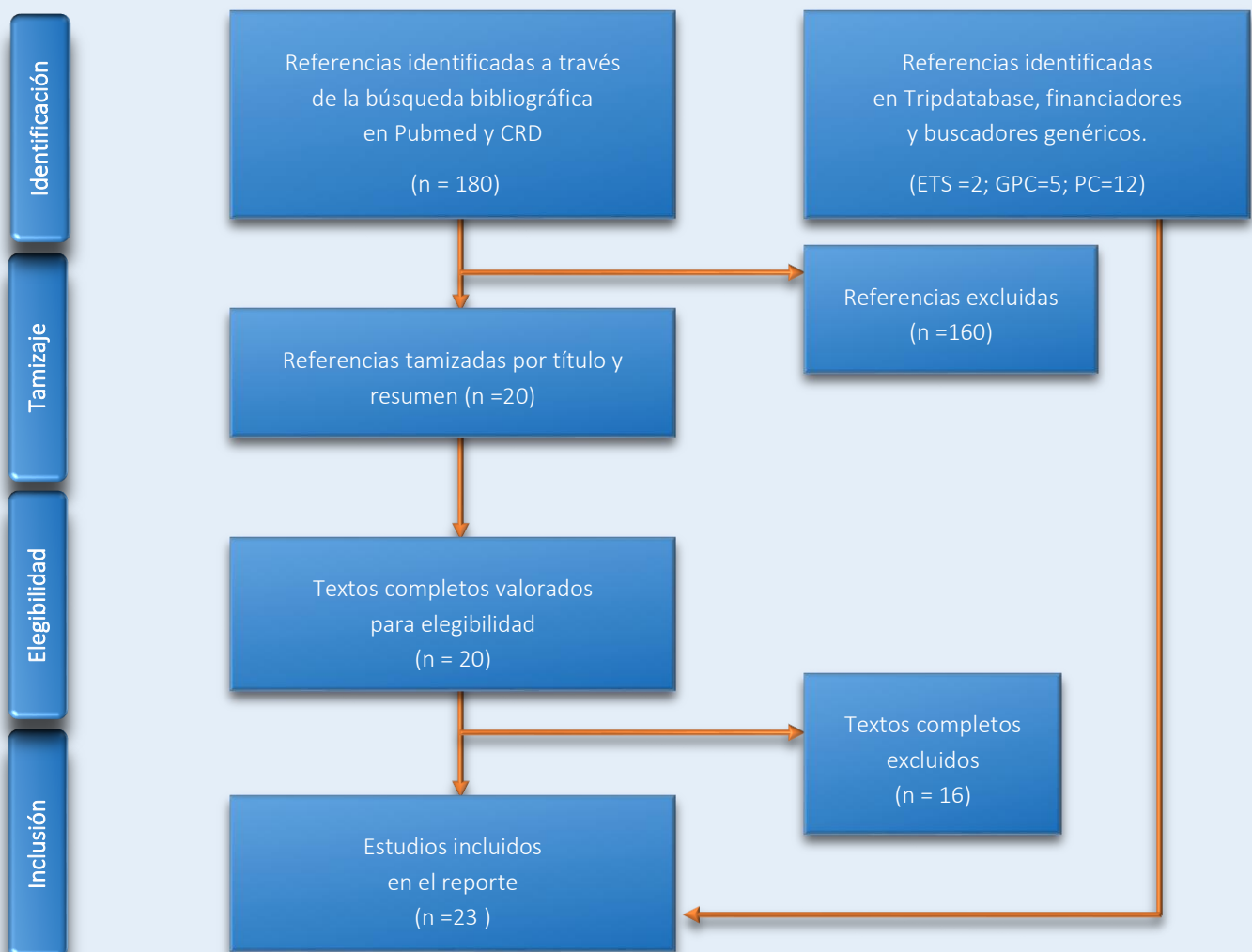
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 17 de abril del 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Radiosurgery[Mesh] OR Stereotactic[tiab] OR Gamma Knife[tiab] OR CyberKnife[tiab] OR Linear Accelerat*[tiab] OR Linac[tiab] OR Stereotaxic[tiab] OR TomoTherap*[tiab] OR SBRT[tiab] OR SABR[tiab] OR hypofraction*[tiab]) AND (Prostatic Neoplasms[Mesh] OR ((Prostatic OR prostate) AND (Neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]))) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



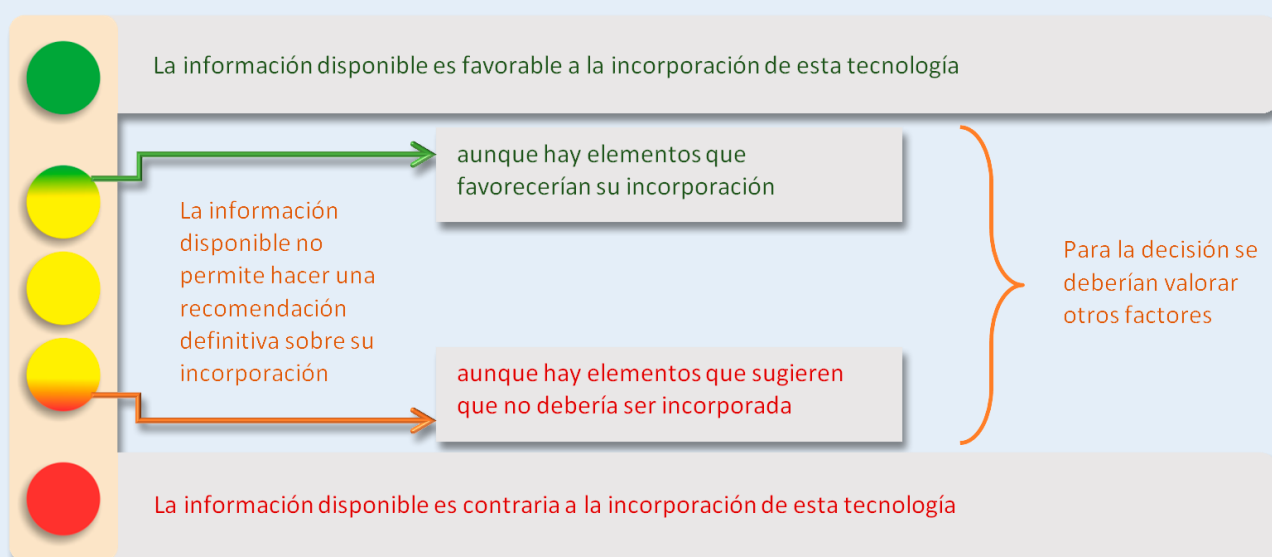
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$

pero que implica una diferencia en sobrevivencia menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ^ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ^ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ^ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud de la Nación. Secretaría de Políticas Regulación e Institutos Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica. Argentina. 2013 <http://deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro57.pdf>. Accessed 25 marzo 2017.
2. Globocan 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. . http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx Accessed 25 marzo 2017.
3. Cancer Facts and figures 2014 North America Atlanta. *American Cancer Society*. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>. Accessed 25 marzo 2017.
4. Gómez-Veiga A Rodríguez-Antolínb. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstataclínicamente localizado. Adherencia a las guías clínicas en un estudio poblacional nacional --- GESCAPP Estudio epidemiológico sobre la progresión de la enfermedad y el abordaje terapéutico en pacientes con cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*. 2017
5. Parker C Gillissen S. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. . *Annals of Oncology*. 2015 69.
6. Muralidhar V Nguyen P. Maximizing resources in the local treatment of prostate cancer: A summary of cost-effectiveness studies. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2016
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and treatment uidelines [CG175]. 2014 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175>. Accessed 25 marzo 2017.
8. H. BS, M. YK, David F, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Medical physics*. 2010;37(8):4078-4101.
9. Maceira Rozas MC, Salvador Garrido N. Revisión de las indicaciones de la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) en pacientes con tumores primarios y oligometástasis. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. <https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201403SBRT.pdf> Accessed August, 2017.
10. ClinicalTrials.gov. NCT01584258. Prostate Advances in Comparative Evidence (PACE). 2012; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584258?term=SBRT&type=Intr&cond=Prostate+Cancer&phase=23&rank=2>. Accessed April, 2018.
11. ClinicalTrial.gov. NCT03367702. Stereotactic Body Radiation Therapy or Intensity-Modulated Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IIA-B Prostate Cancer. 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03367702>. Accessed April 2018.
12. Linney H, Barrett S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Early-stage Prostate Cancer. *Anticancer research*. Mar 2018;38(3):1231-1240.
13. Tan TJ, Siva S, Foroudi F, Gill S. Stereotactic body radiotherapy for primary prostate cancer: a systematic review. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. Oct 2014;58(5):601-611.
14. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (SABRe). Note informative rédigée par Guylaine Rouleau avec la collaboration de Dre Marie Larochelle. Québec, QC : INESSS 2014; 69p. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Radiotherapie_stereotaxique_ablation_extracranienne.pdf Accessed April, 2018.
15. Quality AfHRA. Comparative evaluation of radiation treatments for clinically localized prostate cancer: an update. 2010. <https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/DeterminationProcess/downloads/id69ta.pdf>. Accessed April, 2018.
16. Freedland SJ, Rumble RB, Finelli A, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Dec 1 2014;32(34):3892-3898.
17. Ministerio de salud de la Nación. Cáncer de próstata: Tratamientos de alto costo en enfermedad localizada y avanzada. Guía de práctica clínica. 2015. <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000789cnt-66-guia-practica-clinica-cancer-de-prostata.pdf>. Accessed Abril, 2018.
18. Nguyen PL, Aizer A, Assimos DG, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Definitive External-Beam Irradiation in stage T1 and T2 prostate cancer. *American journal of clinical oncology*. Jun 2014;37(3):278-288.
19. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata. 2016. <https://www.sau->

- net.org/publicaciones/lineamientos-diagnostico-tratamiento/consenso_ca_prostata_2016.pdf. Accessed Abril, 2018.
20. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Resolución 400/2016. Argentina, 2016.
<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=266970> Accessed Abril, 2018.
 21. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. Brasil. <http://conitec.gov.br/deciso-es-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica#R> Accessed Abril, 2018.
 22. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Pareceres Técnicos da ANS. Brasil.
<http://www.ans.gov.br/aans/transparencia-institucional/pareceres-tecnicos-da-ans> Accessed Abril, 2018.
 23. Superintendencia de Salud. Garantías Explícitas en Salud (AUGE o GES). Chile.
<http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html> Accessed Abril, 2018.
 24. Fondo Nacional de Recursos. Técnicas. Uruguay. http://www.fnr.gub.uy/tecnicas_beneficiarios Accessed Abril, 2018.
 25. Ministerio de Salud de Colombia. Plan Obligatorio de Salud (POS).
<https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadoprocedimientos.aspx?value=H4sIAAAAAAEAGNgZGBg%2bA8EIBoE2EAMpeT8IMz0FtDc2NDY7Wk0uLC0tSURNuixJTM%2fJLUosSCzERuAHmII4Q6AAAA> Accessed Abril, 2018.
 26. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 201/02: Programa Médico Obligatorio (PMO).
https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php Accessed Abril, 2018.
 27. NHS England. Clinical Commissioning Policy: The use of Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in the treatment of Prostate Cancer. England, 2016.
https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2016/07/16031_FINAL.pdf Accessed April, 2016.
 28. Aetna. Stereotactic Radiosurgery. Policy number: 0083.
[http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0083.html?AETAdn_R0=c0b1b2b8d264e3a9db410dbf55b62fb9b970000000000000000ec13e818ffff00000000000000000000000000000598c907b00bbed371d](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0083.html?AETAdn_R0=c0b1b2b8d264e3a9db410dbf55b62fb9b9700000000000000ec13e818ffff00000000000000000000000000000598c907b00bbed371d) Accessed April, 2018.
 29. Cigna. Coverage policies: Radiation Therapy. Estados Unidos, 2018.
https://www.evicore.com/CignaClinicalGuidelines/Cigna%20Radiation%20Therapy%20Criteria_V1.0.2018_Eff03.05.2018.pdf Accessed April, 2018.
 30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canada. <https://cadth.ca/> Accessed April, 2018.
 31. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Estados Unidos.
<https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Transmittals/downloads/R32OTN.pdf> Accessed April, 2018.
 32. Agency SC. SCA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR PROSTATE CANCER. 2008.
http://www.saskcancer.ca/adx/asp/adxGetMedia.aspx?DocID=529,528,3,1,Documents&MediaID=1560&Filename=SCA_Prostate_Guidelines_Dec31_2008.pdf. Accessed April, 2018.
 33. Anthem. Stereotactic Radiosurgery (SRS) and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT). 2017.
https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050201.htm. Accessed April, 2018.
 34. Australian Department of Health. Medicare Benefits Schedule.
<http://www9.health.gov.au/mbs/fullDisplay.cfm?type=item&q=15600&qt=ItemID> Accessed Abril, 2018.
 35. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Versión 2.2018. Estados Unidos, 2018.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf Accessed April, 2018.