



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 732

Espaciamiento prostático-rectal con polietilenglicol, ácido hialurónico, colágeno o balón biodegradable en radioterapia prostática

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input 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.

Espaciamiento prostático rectal con grasa autóloga en radioterapia prostática

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<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.

*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: Oubiña M, Alfie V, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. **Espaciamiento prostático-rectal en radioterapia prostática**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 732, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que el espaciamento prostático rectal con polietilenglicol, ácido hialurónico, colágeno o balón biodegradable se asocia a una disminución de la toxicidad rectal tardía en pacientes que reciben radioterapia externa o braquiterapia respecto a los pacientes que no lo utilizaron, aunque no se encontraron diferencias en cuanto a la toxicidad aguda. Se demostró una reducción significativa de la radiación recibida en el recto en aquellos pacientes tratados con dicha tecnología respecto a quienes no lo usaron. Una mayor proporción de pacientes presentaron mejorías clínicamente significativas en cuanto a la calidad de vida a los tres años desde la colocación del espaciador.

Evidencia de muy baja calidad no permite concluir acerca de la eficacia o seguridad del espaciamento prostático rectal con grasa autóloga. El único estudio relevado evalúa la factibilidad de crear el espacio recto-prostático adecuado similar a los espaciadores sintéticos, pero no hubo evaluación de los resultados clínicos.

Las guías de práctica clínica consultadas mencionan el uso de los espaciadores rectales como estrategia para reducir la toxicidad rectal producida durante la radioterapia prostática. El uso de espaciadores rectales no se encuentra contemplado dentro del Programa Médico Obligatorio de la Argentina ni es pasible de recupero. El financiador estatal del Reino Unido y algunos financiadores privados de los Estados Unidos brindan cobertura a este procedimiento, no así su financiador público. Ninguna de las guías de práctica clínica o políticas de cobertura relevadas mencionan el uso de grasa autóloga como espaciador rectal.

Se desconoce la costo-efectividad de estos procedimientos en Argentina. Es posible que no todas las tecnologías evaluadas en este documento estén disponibles en Argentina.

PROSTATE RECTUM SPACING IN PROSTATE RADIATION THERAPY

CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence suggests that prostate-rectum spacing using polyethylene glycol, hyaluronic acid, collagen or biodegradable balloon is associated with a decrease in late rectal toxicity in patients receiving external radiation therapy or brachytherapy when compared with patients who did not use them, although no differences were found in terms of acute toxicity. A significant decrease in the radiation received in the rectum was observed in those patients treated with that technology when compared with those who did not use it. A greater number of patients presented significant clinical improvements in quality of life three years after spacer placement.

Very low-quality evidence does not allow to draw conclusions about the effectiveness or safety of prostate-rectum spacing with autologous fat. The only study surveyed assesses the feasibility of creating an adequate prostate-rectum space, similar to that of synthetic spacers, but the clinical results were not assessed.

The clinical practice guidelines mention the use of rectal spacers as a strategy to reduce the rectal toxicity produced during prostate radiation therapy. The use of rectal spacers is not considered in Argentina's Mandatory Medical Plan and it is not reimbursable. The United Kingdom public health funders and some private United States health funders cover this procedure, but the public funders do not. None of the clinical practice guidelines or coverage policies surveyed mentions the use of autologous fat as a rectal spacer.

The cost-effectiveness of these procedures in Argentina is unknown. It is possible that not all technologies evaluated in this document are available in Argentina.

To cite this document in English: Oubiña M, Alfie V, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. **Prostate rectum spacing in prostate radiation therapy.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 732, Buenos Aires, Argentina. September 2019. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

El cáncer de próstata es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo. En los Estados Unidos, el 11% de los varones son diagnosticados con cáncer de próstata a lo largo de su vida, y la incidencia generalmente aumenta con la edad.¹ En Argentina, la tasa de mortalidad ajustada por edad debida a cáncer de próstata es de 12,4 defunciones por 100.000 varones.

Las opciones estándar de tratamiento inicial en el cáncer de próstata clínicamente localizado incluyen radioterapia (haz externo y/o braquiterapia), prostatectomía radical, o en pacientes cuidadosamente seleccionados, vigilancia activa.¹ El objetivo de la radioterapia es la administración de un dosis de radiación efectiva para reducir el tamaño tumoral mientras se minimiza la radiación a los tejidos normales circundantes. Las principales toxicidades de la irradiación tisular normal son gastrointestinal y genitourinario.

Las técnicas de radioterapia conformes, particularmente la radioterapia de intensidad modulada (IMRT, su sigla del inglés Intensity-Modulated Radiation Therapy) y la guiada por imagen (IGRT, su sigla del inglés Image-Modulated Radiation Therapy) son el estándar de atención contemporáneo de radiación de haz externo.²

La braquiterapia implica la colocación permanente o temporal de fuentes radiactivas que son implantado directamente en la glándula prostática para administrar una dosis de radiación directamente sobre la próstata minimizando la radiación a los tejidos adyacentes.³

Las complicaciones más frecuentes asociadas con la braquiterapia son la toxicidad del tracto urinario y recto, así como disfunción sexual.³

La incidencia de proctitis aguda por radioterapia externa es de 3 a 38% y la de proctitis crónica es de 6 a 20%.⁴ La incidencia de proctitis por radiación después de la braquiterapia en pacientes con cáncer de próstata localizados es difícil de determinar debido a las diferentes definiciones, la duración del seguimiento.⁵ Después del tratamiento radioterápico pueden producirse lesiones en la parte inferior del intestino, ano, cuello uterino, útero, próstata, vejiga urinaria y testículos. El recto y el colon sigmoide son los más a menudo afectados. La proctitis por radiación aguda ocurre durante o dentro de las seis semanas posteriores a la radioterapia.⁵ La proctitis por radiación crónica tiene un inicio más tardío. Los primeros síntomas a menudo ocurren de 9 a 14 meses después de la exposición a la radiación, pero puede ocurrir en cualquier momento después de la irradiación hasta 30 años.

La incidencia de proctitis por radiación en se estima en un 8 a 13% en aquellos que reciben braquiterapia y hasta 21 % cuando se usa en combinación con otras modalidades, la incidencia reportada de proctitis crónica es del 2 al 20%.⁵

Los síntomas de la proctitis por radiación aguda incluyen diarrea, secreción de moco, urgencia, tenesmo y, con poca frecuencia, sangrado.⁵ Los pacientes con proctitis crónica por radiación tienen síntomas similares a los pacientes con radiación aguda, pero el sangrado suele ser más grave. Además, los pacientes pueden tener trastornos en la evacuación debido a estenosis y tenesmo rectal.

Se han desarrollado técnicas de espaciamento mediante la inyección de sustancias biodegradables entre la próstata y el recto, de manera que éste último reciba una menor dosis de radiación.⁶ Existen distintos materiales: hidrogel de polietilenglicol, ácido hialurónico, colágeno, balón biodegradable y grasa autóloga.

Se postula el uso de espaciadores rectales en pacientes con cáncer de próstata candidatos a recibir radioterapia para reducir los efectos adversos sobre el recto y otros órganos adyacentes a la próstata.

2. Tecnología

El hidrogel de polietilenglicol (SpaceOAR[®], Augmenix Inc., Waltham, Estados Unidos) es uno de los materiales más utilizados en espaciamento prostático-rectal. Se inyecta en forma líquida (previa hidrodissección del espacio prostático-rectal) entre la próstata y el recto bajo guía ecográfica, de manera ambulatoria, usando anestesia local, epidural o general. Una vez inyectado, el líquido solidifica en segundos en un hidrogel que empuja la pared rectal anterior separándola de la próstata y creando un espacio entre 7 y 15 mm.⁶ El material es biodegradable, mantiene su integridad durante tres meses antes de la degradación completa, que ocurre a los seis meses aproximadamente. El procedimiento empleado para la colocación del ácido hialurónico es similar técnicamente, colocando entre 3-10 mL hasta visualizar por guía ecográfica transrectal un aumento del espacio de 13 +/- mm. Se mantiene estable hasta los nueve meses aproximadamente cuando se reabsorbe. El colágeno presenta similares características que estas dos sustancias.

El balón biodegradable (ProSpace[®], BioProtect Inc., Kfar-Saba, Israel) en cambio se coloca bajo anestesia local o raquídea y requiere una hidrodissección previa del espacio prostático-rectal con solución salina e incisión perineal. Se introduce un balón en la base de la próstata bajo visión directa y control con ecografía transrectal. Luego se expande mediante la colocación dentro del balón de solución salina. Logra una separación aproximada de 18 +/- 2 mm.⁷

En el caso del implante de grasa autóloga, la grasa infraumbilical se infiltra con 500 ml solución salina.⁴ El propósito de este paso es para hacer que el tejido subcutáneo sea fácil de aspirar y bajar su riesgo de sangrado. El tejido se aspira con una aguja de liposucción, luego se centrifuga, obteniéndose 40 centímetros cúbicos de grasa procesada. Luego se realiza una incisión anterior al margen anal, inyectando solución salina. Esto genera una ventana que facilitará la colocación. La grasa es entonces inyectada lentamente de ápice a base. La distancia óptima rectal-prostática debe estar entre 10 y 15 mm.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó el uso de hidrogel de polietilenglicol (SpaceOAR[®]) en octubre de 2014 en pacientes con cáncer de próstata que requieren radioterapia.⁸ Tiene además certificación del mercado europeo (CE mark) desde el año 2010. El balón biodegradable cuenta con aprobación por el mercado europeo desde 2010 y se encuentra en período de obtención de la aprobación por parte de la FDA a la espera de la finalización de un estudio aleatorizado^{9,10} Se menciona que tanto el hidrogel de polietilenglicol como el balón biodegradable no se comercializan en la Argentina.

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 espaciamento prostático-rectal en radioterapia prostática.

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 *Tripdatabase*, 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 candidatos a radioterapia
Intervención	Espaciador rectal
Comparador	Sin espaciador
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, respuesta completa. Seguridad: toxicidad rectal aguda, toxicidad rectal crónica, dosis de radiación recibida, 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 una RS, un ECA, dos ETS, una evaluación económica, una serie de casos, tres GPC y nueve informes de políticas de cobertura espaciamiento prostático-rectal en radioterapia prostática.

Se relevaron dos protocolos de estudios aleatorizados en curso, en fase de reclutamiento de pacientes, uno acerca del uso de espaciadores de hidrogel y el segundo evaluando la efectividad y seguridad del uso de balón biodegradable, en ambos casos en radioterapia por cáncer prostático^{9,11}

5.1 Eficacia y seguridad

Mariados y cols. publicaron en 2015 un ensayo clínico controlado aleatorizado que incluyó 222 sujetos con cáncer de próstata candidatos a radioterapia externa IMRT + IGRT, en estadio clínico T1 o T2 y un score de Gleason menor a 7, que fueron aleatorizados a recibir un tratamiento espaciador rectal con inyección de gel de polietilenglicol (SpaceOAR®) versus tratamiento estándar.¹² El seguimiento fue de 15 meses. Se evaluaron la seguridad del espaciador, el impacto sobre la irradiación rectal, la toxicidad y la calidad de vida. En cuanto a los resultados, el objetivo primario fue evaluar la proporción de pacientes que alcanzaban una disminución del 25% de volumen rectal recibiendo una dosis de radiación menor a 70 Gy (V70Gy) mediante planeamiento radioterápico. Otro objetivo primario fue la proporción de pacientes en sufrir una toxicidad grado 1 o superior a los 6 meses del procedimiento de colocación del espaciador. Se estudió la calidad de vida utilizando el cuestionario EPCI (su sigla del inglés *Expanded Prostate Cancer Index Composite health-related quality of life questionnaire*), comparándose la media de puntaje basal con la media de puntaje luego de 15 meses. La medición de los espacios pre-rectales inmediatamente post-procedimiento fueron de $12,6 \pm 3,9$ mm en el grupo tratamiento y de $1,6 \pm 2$ mm en el grupo control. No hubo eventos adversos relacionados con los dispositivos, perforaciones rectales, sangrados graves o infecciones en ninguno de los grupos. Las tasas de toxicidad rectal aguda fueron similares. La incidencia de toxicidad rectal tardía de cualquier grado medida entre los 3 a 15 meses fue de 2% en el grupo tratamiento y de 7% en grupo control (RR 0,29 IC 95% 0,07 - 1,17). No hubo toxicidad rectal tardía mayor a grado 1 en el grupo tratamiento. Se observó una reducción significativa en el V70 rectal medio (12.4% a 3.3%; $p < 0,01$). Se evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario EPIC a los 15 meses de implantado el espaciador. El 11,6% de los pacientes del grupo tratamiento y el 21,4% del grupo control experimentaron disminuciones de 10 puntos en la dimensión de calidad de vida referida a la función intestinal.

Hamstra y cols. publicaron en 2016 una evaluación a los tres años de seguimiento del ensayo clínico descrito en el párrafo anterior.¹³ La incidencia de toxicidad rectal de grado 1 en el grupo control comparado con el espaciamiento rectal fue de 9,2% vs 2,0% ($p = 0,03$) y de la toxicidad de grado 2 fue de 5.7% vs. 0%; $p = 0,01$. En cuanto a la calidad de vida analizada el 14% de los sujetos del grupo control experimentaron una disminución de la diferencia de puntaje mínimo significativo del cuestionario mencionado, en comparación con el 41% de los sujetos en el grupo intervención ($p = 0,02$) que presentaban un mejor puntaje en su calidad de vida.

Mok y cols. publicaron una revisión sistemática en 2014, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de los espaciadores rectales en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia externa o braquiterapia.⁶ Fueron incluidos once series de casos; cuatro de los cuales utilizaron polietilenglicol, cinco ácido hialurónico, uno utilizó balón biodegradable y uno utilizó implante de colágeno. En dichos estudios fueron incluidos en total 133 pacientes que recibieron radioterapia externa y 213 pacientes recibieron braquiterapia. Como medida de eficacia se utilizó la distancia media desde el recto hasta la próstata al momento de la implantación y la reducción de la radiación rectal con y sin espaciador. En el caso de pacientes que recibieron radioterapia externa y espaciador de polietilenglicol, la distancia media entre el recto y la próstata fue de 7 a 10 mm, mientras que en el caso del ácido hialurónico fue de 10,1 a 11,5 mm, con colágeno de 12,7 mm y con el balón biodegradable 19,2 mm. En cuanto a la reducción de la radiación rectal, la misma se midió con el porcentaje de tejido prostático que recibió 70Gy (V70Gy) con o sin el espaciador. En el caso del polietilenglicol se observó una reducción en un 46 a 61% ($p < 0,05$). Con ácido hialurónico el V90% fue de 74% a 91% ($p < 0,01$), mientras que con colágeno el V40 Gy se redujo en un 40 a 65% ($P < 0,01$). En el caso de los pacientes que recibieron braquiterapia, con polietilenglicol la distancia media fue de 12 mm, con ácido hialurónico fue de 13 a 20 mm. Con

respecto a la radiación rectal, la misma se redujo de 60 a 47% medida mediante V70Gy en un 20 a 4% en el caso del polietilenglicol.

Borghi y cols. publicaron en 2019 un estudio de 35 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata estadio menor a T2b candidatos a radioterapia externa, braquiterapia primaria o de rescate, o ambos tratamientos combinados, cuyo objetivo fue evaluar la factibilidad y durabilidad de la implantación de grasa autóloga como espaciador entre el recto y la próstata luego de 6 meses del procedimiento.⁴ La isodosis utilizada de braquiterapia primaria fue 14.400 cGy, 11.000 cGy después de 4.600 cGy de haz externo radioterapia en el grupo combinado, y 14.400 cGy para el que recibió braquiterapia de rescate. En cuanto a los resultados, la distancia media desde la próstata al recto a nivel de la base, el medio y el ápice al mes fue de 11,2 mm, 9 mm y, 7 mm medida a los 6 meses fue 8,3, 8,1 y 5,9 mm, respectivamente. La toxicidad rectal fue evaluada al mes, tres y seis meses luego del procedimiento. No hubo toxicidad rectal ni complicaciones mayores asociadas al procedimiento.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Una Evaluación de Tecnología de Procedimientos Intervencionistas realizada en 2017 por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, sus siglas *en inglés National Institute for Clinical Excellence*) concluyó que encontró evidencia sobre la seguridad y eficacia de la inserción de un espaciador biodegradable para reducir la toxicidad rectal durante la radioterapia para el cáncer de próstata como para apoyar el uso de este procedimiento. En el mes de febrero de 2019 la agencia de evaluación de tecnología sanitaria de Canadá (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) realizó una ETS (informe de respuesta rápida) evaluando la eficacia y costo efectividad de este procedimiento. Se basaron para realizar ese informe a una ETS realizada en el año 2018 por la Unidad de Evaluación Tecnológica del Centro de salud de la Universidad McGill (MUHC, del inglés *McGill University Health Centre*).¹⁴ Concluyeron que según la evidencia disponible, en comparación a no usar ningún espaciador, la colocación de espaciadores de hidrogel en pacientes con cáncer de próstata que deban someterse a radioterapia condujo a reducciones en la dosis de radiación rectal aunque eso no se tradujo en reducciones clínicamente importantes en casos agudos o a largo plazo de toxicidad rectal, calidad de vida y sangrado rectal durante el primer año de seguimiento. La evaluación del aspecto económico consideró elevados los costos y limitados los beneficios a largo plazo en la calidad de vida, no recomendando el uso de espaciadores rectales. No mencionaron el uso de grasa autóloga como técnica disponible para realizar el aumento del espacio prostático-rectal.

5.3 Evaluaciones económicas

Levy y col en el año 2019 realizaron un estudio de costo efectividad del uso de espaciadores en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de próstata desde la perspectiva del financiador público Medicare en Estados Unidos. Con un umbral de voluntad de pago de 100.000 USD por QALY, este procedimiento resultaría ser costo efectivo, aunque los autores señalaron que existía un alto nivel de incertidumbre en este resultado con lo que tendría que ser interpretado con cautela.¹⁵

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.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

El uso de espaciadores rectales no se menciona dentro del listado de prácticas urológicas contempladas en el listado del Programa Médico Obligatorio (PMO) de la Argentina ni en el listado del Sistema Único de Reintegro^{16,17}. Financiadores privados de los Estados Unidos (Aetna y UnitedHealthcare) brindan cobertura al uso del espaciador rectal SpaceOAR® para reducir la toxicidad rectal en hombres sometidos a radioterapia para el cáncer de próstata.^{18,19} El financiador público de los Estados Unidos, Medicare, y el financiador privado Cigna del mismo país, no brindan cobertura a la colocación de espaciadores rectales.^{20,21} El NICE brinda cobertura a la colocación de espaciadores rectales en centros capacitados con personal entrenado.²² Ninguna de las políticas de cobertura relevadas menciona el uso de grasa autóloga como técnica de aumento del espacio prostático-rectal.

La guía de la Red Nacional Integral del Cáncer de los Estados Unidos (NCCN, del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) del año 2018 recomienda (Categoría 2A: según evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiado) el uso de espaciadores de hidrogel cuando otras técnicas sean insuficientes para mejorar las tasas de curación oncológica y / o reducir los efectos secundarios. Menciona que los pacientes con invasión rectal obvia o T3 visible y extensión posterior no deben someterse a un implante de espaciador perirrectal.²³ La Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (ASTRO, del inglés *American Society for Radiation Oncology*), la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, del inglés *American Society of Clinical Oncology*) y la Asociación Estadounidense de Urología (AUA, del inglés *American Urological Association*) han publicado en 2018 una guía basada en la evidencia acerca del uso de radioterapia hipofraccionada para el cáncer de próstata localizado.²⁴ En la misma mencionan el uso de espaciadores rectales (sin especificar el tipo de espaciador a utilizar) como técnica a considerar para reducir la toxicidad no deseada al recto. El NICE en 2017 en su guía de procedimientos recomienda el uso de espaciadores biodegradables para pacientes con cáncer de próstata localizado sometido a radioterapia para reducir la toxicidad y mantener la calidad de vida.²² En ningún caso, las guías de práctica clínica relevadas mencionan el uso de grasa autóloga como técnica de aumento del espacio prostático-rectal.

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

	Financiador o Institución	País	Año	Material sintético	Grasa autologa
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) ^{16,17}	Argentina	2014/2019	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			NM	NM
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²⁵	Brasil	2019	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ²⁶	Brasil	2019	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ²⁷	Chile	2019	NM*	NM*
	POS (#) ²⁸	Colombia	2019	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ²⁹	Uruguay	2019	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES				
	Department of Health ³⁰	Australia	2019	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹⁴	Canadá	2019	No	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³¹	Francia	2019	NM	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³²	EE.UU.	2016	No	NM
	Aetna ¹⁹	EE.UU.	2019	Si	NM
	Anthem ³³	EE.UU.	2019	NM	NM
	Cigna ²¹	EE.UU.	2019	Sí	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³⁴	Reino Unido	2017	Sí	NM
United Health Care ¹⁸	EE.UU	2018	Sí	NM	
Guías de práctica	National Cancer Comprehensive Network ³⁴	EE.UU	2018	Sí	NM
	ASTRO/ASCO/AUA ²⁴	EEUU	2018	Sí	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²²	Reino Unido	2017	Sí	NM

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 la 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 90 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 al Centro de Urología, Sociedad Argentina de Urología, Federación Argentina de Urología, Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica, Asociación Sostén, Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico y a la Fundación para la Investigación, Docencia y Prevención del Cáncer.

Informe de Respuesta Rápida

Espaciamento prostático-rectal en radioterapia prostática

Fecha de realización: Septiembre de 2019

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/>

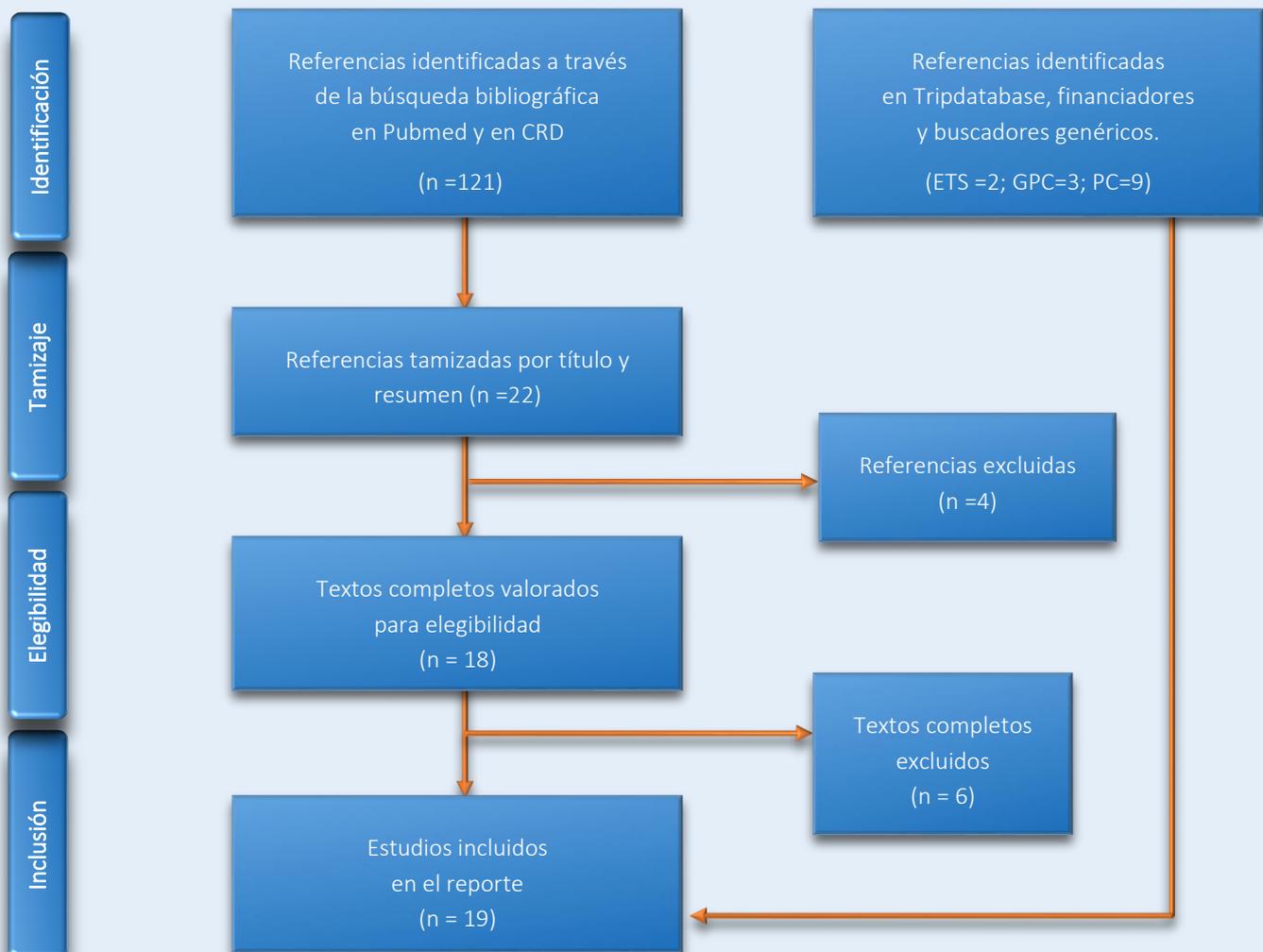
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 12 de agosto 2019. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: Rectal Spacer[tiab] OR Spacer Rectal[tiab] OR Spaceoar[tiab] OR Brachitheryapy Spacer[tiab] OR

Perirectal Spacer[tiab] OR Transperineal Spacer[tiab] OR Hydrogel Spacer[tiab]

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 N. 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 sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla N. 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

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Espaciadores rectales en pacientes con cancer de próstata que serán sometidos a braquiterapia

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma. Se menciona que tanto el hidrogel de polietilenglicol como el balón biodegradable no se comercializan en la Argentina.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Se brindará cobertura de espaciador rectal con material sintético biodegradable con gel de polietilenglicol, ácido hialurónico, colágeno o balón biodegradable a los pacientes que cumplan con todos los siguientes criterios:

- Cáncer de próstata de riesgo intermedio o bajo confirmado histológicamente (Grado IIa). En el estadio IIA, se presenta una de las siguientes situaciones: 1) la lesión se encuentra en la mitad o menos de un lado de la próstata, la concentración del antígeno prostático específico (PSA) es de 10 a menos de 20 y el grupo de grado es 1 (puntaje de Gleason de 6 o menos); 2) el cáncer se encuentra en más de la mitad de un lado de la próstata o en ambos lados de la próstata, pero la concentración del PSA es menor de 20 y el grupo de grado es 1.
- Dosis escalada (≥ 76 Gy) IG-IMRT planificada
- Que no haya presentado tratamiento previo del cáncer de próstata, ni trastorno hemorrágico activo o coagulopatía clínicamente significativa ni enfermedad inflamatoria o infecciosa activa en el periné o área de colocación del espaciador.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

No aplica



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

El pedido de cobertura deberá acompañarse por resumen de historia clínica realizada por médico especialista en urología o terapia radiante u oncólogo. Deberá adjuntar estudios respaldatorios tales como análisis anatomopatológico que certifique la patología y aquellos estudios realizados en la estadificación de la enfermedad del paciente que certifiquen el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. P K. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. In: *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. Vol 13. ; 2019:437-459. doi:10.1016/S0195-5616(83)50052-1
2. Roach M, Vogelzang N, Lee WR, Richie JP, Ross ME. External beam radiation therapy for localized prostate cancer. 2013:1-43.
3. Roach AM, Dibiase SJ. Brachytherapy for low-risk or favorable intermediate-risk , clinically localized prostate cancer. 2019:1-29.
4. Borghi M, Becher E, Bou M, et al. Autologous fat as a rectal-prostate spacer for prostate brachytherapy: Results at 6 months. *Brachytherapy*. 2019;18(4):462-469. doi:10.1016/j.brachy.2019.04.001
5. Ahlenstiel G, Sonson R, Bourke MJ. Diagnosis and treatment of radiation proctitis. *Video J Encycl GI Endosc*. 2013;1(2):316-317. doi:10.1016/S2212-0971(13)70137-7
6. Mok G, Benz E, Vallee J-P, Miralbell R, Zilli T. Optimization of radiation therapy techniques for prostate cancer with prostate-rectum spacers: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):278-288. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.06.044
7. Hatiboglu G, Pinkawa M, Vallee JP et al. Application technique: Placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy. :BJU Int 2012;110:E647-E652.
8. FDA Food and Drug Administration. Device Classification under Section 513(f)(2)(de novo).
9. Pasquier D, Bogart E, Bonodeau F, Lacornerie T, Lartigau E, Latorzeff I. BioPro-RCMI-1505 trial: multicenter study evaluating the use of a biodegradable balloon for the treatment of intermediate risk prostate cancer by intensity modulated radiotherapy; study protocol. *BMC Cancer*. 2018;18(1):566. doi:10.1186/s12885-018-4492-5
10. ProSpace™ Balloon System Pivotal Study BP-007 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400150>. Accessed September 7, 2019.
11. Organ-sparing With TraceIT® for Rectal Cancer Radiotherapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258541>. Accessed September 7, 2019.
12. Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(5):971-977. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.04.030
13. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(5):976-985. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.12.024
14. *Hydrogel Spacer to Reduce Rectal Toxicity in Prostate Cancer Radiotherapy: A Health Technology Assessment Report Number: 82.*; 2018.
15. Levy JF, Khairnar R, Louie A V., Showalter TN, Mullins CD, Mishra M V. Evaluating the Cost-Effectiveness of Hydrogel Rectal Spacer in Prostate Cancer Radiation Therapy. *Pract Radiat Oncol*. 2019;9(2):e172-e179. doi:10.1016/j.prro.2018.10.003
16. Resolución 201/2002 MS - ANEXO IV. Normativa | Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/recurso/73649/texactres201-2002MSanexoIVmod/htm>. Accessed September 7, 2019.
17. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución N° 1048/2014 Argentina. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/230000-234999/231401/texact.htm>. Accessed September 7, 2019.
18. UnitedHealthcare. Omnibus Codes. <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/omnibus-codes.pdf>. Published 2019. Accessed September 7, 2019.
19. Aetna. Transperineal Placement of Biodegradable Material (SpaceOAR) for Prostate Cancer. 2019:1-8.
20. Medicare & Medicaid. *July 2016 Updated of the Ambulatory Surgical Center.*; 2016.
21. Cigna. Medical Coverage Policy-Global. https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0504_coveragepositioncriteria_omnibus_codes.pdf. Accessed September 7, 2019.
22. Recommendations | Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer | Guidance | NICE.
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: prostate cancer v. 4. ; 2018. *Plymouth Meet Natl Compr Cancer Netw*. 2018.
24. Prostate Cancer: Hypofractionated Radiotherapy Guideline - American Urological Association. <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-hypofractionated-radiotherapy-guideline>. Accessed September 8, 2019.
25. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. <http://conitec.gov.br/>. Accessed September 8, 2019.

26. Principal - ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar. <https://www.ans.gov.br/>. Accessed September 8, 2019.
27. Garantías Explícitas en Salud GES - Orientación en Salud. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-3130.html>. Accessed September 8, 2019.
28. Plan Obligatorio de Salud. <https://www.minsalud.gov.co/proteccion-social/Paginas/pos.aspx>. Accessed September 8, 2019.
29. Home | Fondo Nacional de Recursos. <http://www.fnr.gub.uy/>. Accessed September 8, 2019.
30. Australian Government Department of Health. <https://www.health.gov.au/>. Accessed September 8, 2019.
31. Haute Autorité de Santé - Portail HAS Professionnels. <https://www.has-sante.fr/>. Accessed September 8, 2019.
32. Medicare. Reconsideration Requests. *Post-Conflict Prop Restit.* 2019:109-118. doi:10.1163/ej.9789004155602.i-1849.54
33. Anthem. SURG.00143 Perirectal Spacers for Use During Prostate Radiotherapy. https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_c189955.htm. Accessed September 7, 2019.
34. Aslam N, Nadeem K, Noreen R JAC. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer. 2019:938-944.