



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 660

Radioterapia corporal estereotáxica versus otras modalidades de radioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio temprano inoperables

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" 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 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.

Radioterapia corporal estereotáxica vs cirugía en pacientes con cáncer de pulmón operable o metastásis pulmonares

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 checked="" 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.

[‡] En Cáncer de pulmón No Célula Pequeña estadio temprano vs cirugía. [§]En paciente con metastásis pulmonares.

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: Soto N, Perelli L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Radioterapia corporal estereotáxica en neoplasias de pulmón**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 660, Buenos Aires, Argentina. Julio 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que la radioterapia corporal estereotáxica mejora la supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio temprano inoperables en comparación con otras modalidades de radioterapia.

Evidencia de moderada calidad sugiere que la radioterapia corporal estereotáxica no presenta beneficios en supervivencia global en los pacientes con cáncer de pulmón en estadio temprano operables en comparación con la cirugía.

Evidencia de muy baja calidad no permite arribar a conclusiones sobre la utilidad de la radioterapia corporal estereotáxica en pacientes con metástasis pulmonares en comparación con la cirugía u otras modalidades de radioterapia.

Todas las guías de práctica clínica relevadas recomiendan el tratamiento con radioterapia corporal estereotáxica en pacientes con cáncer de pulmón en estadio temprano inoperables.

Financiadores públicos de Latinoamérica no mencionan la cobertura de la radioterapia corporal estereotáxica en pacientes con cáncer de pulmón. Financiadores estatales y privados de Estados Unidos prestan cobertura en pacientes seleccionados con cáncer de pulmón inoperables.

STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY FOR LUNG CANCER

CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence suggests that stereotactic body radiotherapy improves overall survival in patients with nonsurgical early-stage non-small cell lung cancer when compared with other radiotherapy modalities.

Moderate-quality evidence suggests that stereotactic body radiotherapy does not show benefits in overall survival in patients with surgical early lung cancer when compared with surgery.

Very low-quality evidence does not allow drawing conclusions on stereotactic body radiotherapy usefulness in patients with lung metastases compared with surgery or other radiotherapy modalities.

All the clinical practice guidelines assessed recommend stereotactic body radiotherapy treatment in patients with nonsurgical early-stage lung cancer.

Latin American public health sponsors, do not mention stereotactic body radiotherapy coverage in patients with lung cancer. Private and public United States health sponsors cover it for eligible patients with nonsurgical lung cancer.

To cite this document in English: SotoN, Perelli L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Stereotactic body radiotherapy for lung cancer*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 660, Buenos Aires, Argentina. Julio 2018. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

El cáncer de pulmón (CP) es el tumor más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial.¹ En la Argentina cada año mueren aproximadamente 10.000 personas por CP.² El CP afecta sobre todo a personas entre 60 y 65 años, es la primer causa de mortalidad por cáncer en varones y la tercera en mujeres.^{3,4} Si se diferencia por sexo la mortalidad por este cáncer se encuentra en primer lugar para varones y en tercer lugar para las mujeres. El CP de Células No Pequeñas (CPCNP), representa el 85 a 90% de todos los tipos de CP. La sobrevida de los pacientes está estrechamente relacionada al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico. Desafortunadamente, el 85% de los pacientes es diagnosticado en estadios avanzado, siendo la sobrevida en este escenario de 4 a 6 meses sin tratamiento.⁵

La radioterapia (RT) puede considerarse parte del tratamiento en cada uno de los estadios.⁶ En estadios tempranos, la lobectomía con disección ganglionar mediastinal es considerada el tratamiento estándar. En pacientes con comorbilidades que aumenten el riesgo quirúrgico, la RT puede ser una opción terapéutica. La RT podría considerarse en los pacientes en estadio temprano que no sean candidatos quirúrgicos. En estadios avanzados con oligometástasis, la radioterapia se plantea como parte del tratamiento local definitivo.⁶

La técnica más frecuentemente utilizada es la radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D), la cual realiza una planificación del tratamiento en base a imágenes tomográficas para crear una distribución de la dosis de radiación que se ajuste lo más posible al volumen tumoral.

La radioterapia corporal esterotáxica (SBRT, del inglés *Stereotactic Body Radiotherapy*) es propuesta como una alternativa a otras modalidades de radioterapia tales como la RTC-3D y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT, del inglés *Intensity Modulated Radiotherapy*), que permitiría aumentar la dosis de radiación y disminuir los efectos adversos.

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.⁷ 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.⁷

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 8 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. 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.⁴ 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.⁷

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.

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 la vía aérea y los grandes vasos.

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 la radioterapia corporal estereotáxica en cáncer de pulmón.

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 neoplasias pulmonares.
Intervención	Radioterapia corporal estereotáxica (SBRT)
Comparador	CPCNP en estadios tempranos: cirugía. CPCNP no temprano: otras técnicas de radioterapia como RCT-3D o IMRT Metástasis pulmonares: Cirugía o RFA
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, 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 7 RS, un análisis conjunto de dos ECAs, 5 GPC, una ETS y 8 informes de políticas de cobertura de SBRT para neoplasias pulmonares.

5.1 Eficacia y seguridad

Cáncer de pulmón no células pequeñas estadio temprano

Chen y cols. publicaron en 2018 una RS que incluyó 16 estudios en los que se comparó la sobrevida global de SBRT con la cirugía en pacientes con cáncer de pulmón en estadio temprano (n=19.882).⁸ En cuanto a la sobrevida global se reportó que la misma fue menor en los pacientes que recibieron SBRT (HR 1,48; IC 95%: 1,26 - 1,72; I²: 80,5%). En cuanto a la sobrevida específica de enfermedad no hallaron una diferencia estadísticamente significativa.

Chang y colaboradores publicaron en 2017 un análisis de dos ECAs (ROSEL y STARS, n total = 58), ambos detenidos en forma precoz por reclutamiento lento.⁹ En relación a la sobrevida global al año y a los tres años los resultados presentan gran incertidumbre, incluyendo el intervalo valores a favor de SBRT y a favor de cirugía.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio temprano inoperables

Falkson y colaboradores publicaron en 2017 una RS de estudios que comparan distintas modalidades de radioterapia con intención curativa en pacientes con CPCNP no operables.¹⁰ Encontraron que la SBRT tuvo mejor SG (SG a 2 años 70%; IC 95%: 63% - 77%; SG a 5 años 42%; IC 95%: 34% - 50%) que la radioterapia convencional (SG) a los 2 (SG 53%; IC 95%: 46% - 60%) y a los 5 años (SG 20%; IC 95%: 15% - 24%). Además, la SBRT presentó mejor sobrevida específica de enfermedad (SG a 2 años 83%; IC 95%: 75% - 92%; SG a 5 años 63%, IC 95%: 50% - 75%) comparada con la radioterapia convencional (SG 67%; IC:95%: 59% - 76%) y cinco años (44%; IC 95%: 31% - 56%).

Bi y colaboradores publicaron en 2016 una RS de estudios que compararan la efectividad de la ablación con radiofrecuencia (RFA) con la SBRT en pacientes con CPCNP en estadio temprano médicamente inoperables.¹¹ No encontraron diferencias significativas en cuanto a la sobrevida global, pero tasa de control local es significativamente mayor con SBRT al año, a los 3 y a los 5 años 97% (IC 95% 96-98), 88% (IC 95% 86-90) y 86% (IC 95% 85-88) que con RFA 77% (IC 95%: 70 - 85), 55% (IC 95%: 47 - 62) y 42% (IC 95%: 30 - 54) para RFA (P<.01).

Metástasis pulmonares

Siva y colaboradores publicaron en 2010 una RS sobre SBRT en metástasis pulmonares en la que incluyeron 13 series de casos con 334 pacientes tratados con SBRT y 148 pacientes tratados con RFA.¹² La sobrevida a los dos años para SBRT fue 53,7% (rango 33 - 89%) con gran variabilidad entre instituciones. Hubo gran heterogeneidad en los esquemas terapéuticos utilizados y el tiempo de seguimiento (rango 8,2 a 44 meses; mediana de 18,2 meses) y reportaron toxicidad severa en 4% de los pacientes. Mientras que para RFA la SG a los dos años fue 50,3% (rango 33 - 73%) con una tasa de 2,6% de toxicidad severa.

Seguridad

Zhao y colaboradores publicaron en 2016 una revisión sistemática de 88 estudios con 7752 pacientes analizando factores asociados a la toxicidad por rayos en SBRT.¹³ La frecuencia de toxicidad pulmonar severa fue 1,8% (IC 95%: 1,3 - 2,5).

Chen y colaboradores publicaron en 2016 una RS en la que incluyeron 9 estudios retrospectivos con una mediana de 39 pacientes (rango 19 - 382) publicados entre 2010 y 2015 en los que se reportan cambios en la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes tratados con SBRT.¹⁴ Los cambios en la calidad de vida relacionada a la salud clínicamente relevantes fueron aquellos cambios >10% respecto a la línea de base medido con diferentes escalas entre los estudios. Cinco estudios no reportaron cambios clínicamente significativos en las escalas de calidad de vida asociada a la salud. De los restantes, en dos estudios el cambio en la calidad de vida relacionada a la salud es significativo, pero no es clínicamente relevante y dos estudios reportan un deterioro clínicamente significativo en la fatiga y en la disnea.

Senthi y colaboradores publicaron en 2013 una revisión sistemática de 20 estudios, cuatro de ellos prospectivos (2 de los cuales eran estudios de fase 2) y 16 estudios retrospectivos incluyendo 315 pacientes con CPCNP en estadio temprano de localización central.¹⁵ La toxicidad de grado tres o cuatro ocurrió en 8,6% de los tumores centrales tratados con SBRT. Los autores reportan una mortalidad asociada al tratamiento del 2,7%.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Se incluyó un informe de evaluación de tecnología sanitaria español del 2014 que señala que los datos de los estudios incluidos apoyan el uso de la SBRT para el tratamiento del cáncer de pulmón en estadio temprano, en pacientes no operables o marginalmente operables.⁷

5.3 Costos de la tecnología

No se encontraron estudios de costo o costo-efectividad del tratamiento con SBRT en pacientes con CP en Argentina ni de otros países.

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.

Las GPC que mencionan explícitamente el tratamiento con SBRT coinciden en la indicación de este tratamiento para CPNCP en estadio temprano inoperable.^{4,6,16} Ninguna de las GPC considera a la SBRT una alternativa válida en pacientes con CPNCP en estadio temprano operable.^{4,6,16} Hay discordancia entre las GPC respecto a la indicación de SBRT en caso de metástasis pulmonares.^{5,6,16}

Sólo algunos financiadores privados de Estados Unidos prestan cobertura para el tratamiento con SBRT en pacientes con CPNCP en estadio temprano que no son candidatos quirúrgicos. Sólo uno de los financiadores privados de Estados Unidos presta cobertura para el tratamiento de metástasis pulmonares únicas con intento curativo o paliativo.

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.

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

Financiadore Institución		País	Año	CPNCP temprano operable	CPNCP temprano No operable	CP metastásico
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) ^{17,18}	Argentina	2002/2017	NM*	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC)	Brasil	2018	NM	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)	Brasil	2018	NM	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ¹⁹	Chile	2016	NM*	NM*	NM*
	POS (#) ²⁰	Colombia	2018	NM*	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ²¹	Uruguay	2018	NM*	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES					
	Department of Health	Australia	2018	NM	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá	2018	NM	NM	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS)	Francia	2018	NM	NM	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ²²	EE.UU.	2004	Si#	Si#	Si#
	Aetna ²³	EE.UU.	2017	No	Si	No
	Anthem ²⁴	EE.UU.	2018	No	Si	Si*
Cigna ²⁵	EE.UU.	2018	NM	Si	NM	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁶	Reino Unido	2016	NM	NM	NM	
Guías de práctica	NCCN ⁶	EE.UU.	2018	No	Si	Si
	ESMO CPCNP ⁴	Europa	2017	No	Si	-
	ESMO MTS Pulmonares ⁵	Europa	2016	-	-	No
	ASCO ¹⁶	EEUU	2017	No	Si	NM

Presta cobertura para lesiones metastásicas únicas menores o iguales a 5 cm y el paciente tiene un status mayor o igual a 70 en la escala de Karnofsky o menor o igual a 2 en la escala ECOG y cualquier lesión extracraneal es estable y el procedimiento es realizado con intención curativa o para paliar un síntoma. # Menciona el tratamiento en cáncer de pulmón pero sin hacer alusión a indicaciones en subtipos. 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, Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico, Argentina Contra el Cáncer y Argentina de Terapia Radiante Oncológica.

Informe de Respuesta Rápida

Radioterapia Corporal Estereotáxica en pacientes con neoplasias de pulmón

Fecha de realización: Julio 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/>

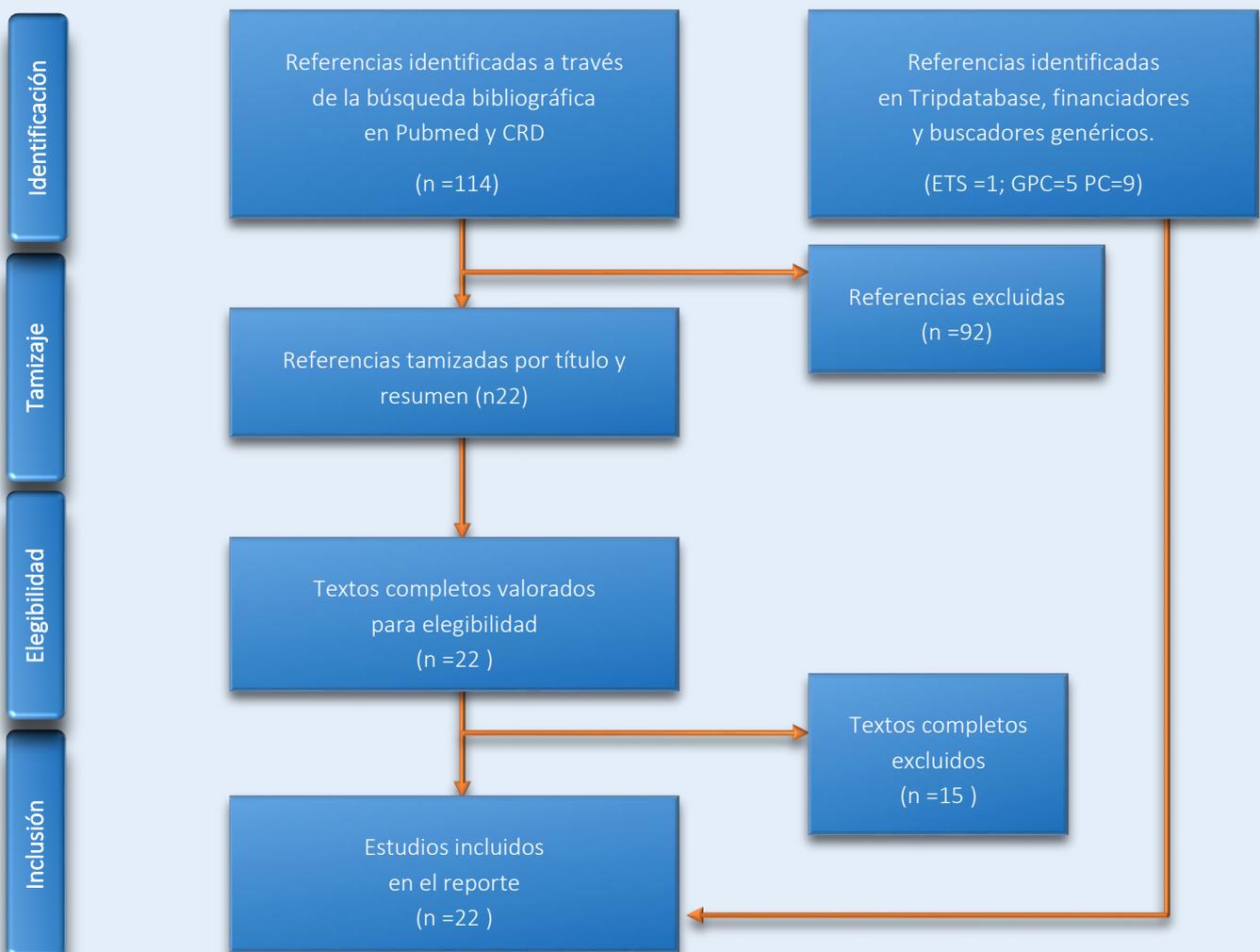
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 14 de Abril de 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(((((stereotactic body irradiation[tiab] OR SBRT[tiab] OR stereotactic ablative radiation therapy[tiab] OR SABR[tiab]) AND (Lung Neoplasms[Mesh] OR Pulmonary Neoplasms[tiab] OR Pulmonary Neoplas*[tiab] OR lung cancer*[tiab] OR lung neoplas*[tiab] OR lung metastasis[tiab] OR metastatic lung[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 (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



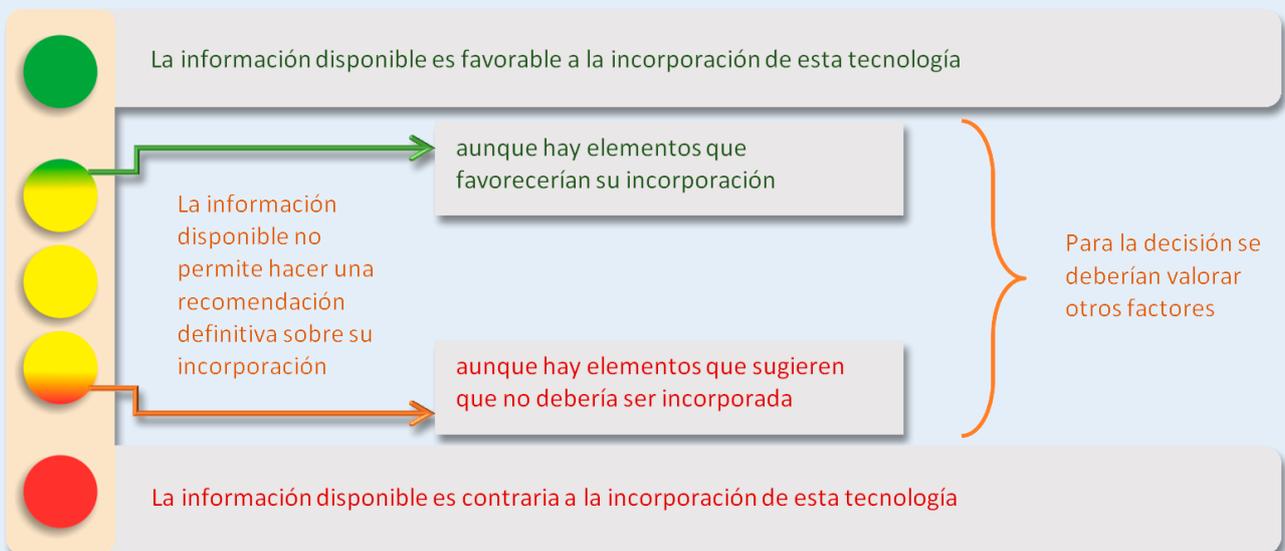
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

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 sobrevida 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

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Radioterapia pulmonar estereotáxica en pacientes con cáncer de pulmón

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.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Paciente con cáncer de pulmón no célula pequeño que cumple con los siguientes requisitos:

- Lesión única y
- Es INOPERABLE basada en la localización del tumor o que el individuo no es candidato quirúrgico por contraindicación médica y
- El procedimiento se realiza con intención curativa y
- El paciente no tiene metástasis ganglionares o a distancia (N0, M0).



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para su autorización se deberá presentar resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en oncología y/o radioterapia. En el mismo se deberá detallar fecha de diagnóstico, Estado Funcional del paciente según escala ECOG, tratamientos recibidos, plan terapéutico actual y fundamentación de solicitud de la SBRT.

Deberá adjuntarse informe de anatomía patológica que certifique el diagnóstico y de aquellos estudios complementarios realizados para la estadificación.

Debe incluir el plan de radiación y los histogramas de dosis-volumen que comparan la SBRT con la radioterapia convencional para documentar la superioridad de la primera en relación a la protección de estructuras cardiovasculares críticas adyacentes al tumor.

Anexo III. GLOSARIO ONCOLÓGICO

Sobrevida global (SG): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de progresión (SLP)*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte del paciente.

Tiempo hasta la progresión (THP)*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE)#: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la hasta la recurrencia del tumor local/distancia, aparición de un segundo tumor de la misma localización/otra o muerte por cualquier causa.

Respuesta completa (RC)*: desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial (RP)*: reducción \geq al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión de enfermedad (PE)*: Aumento \geq al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable (EE)*: No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión.

Tasa de respuesta objetiva (TRO)*: proporción de pacientes con RC + RP.

* Variables subrogantes utilizadas en estadios avanzados o metastásicos.

Variable subrogante utilizada en estadios tempranos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-386.
2. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica. Serie 5. Número 59 año 2015 2016: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf>. Accessed April 2018.
3. Instituto Nacional de Cáncer, Nación MdSd.
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
5. S N. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016;27(5):1-27.
6. NCCN. Non Small Cell Lung Cancer Clinical Practice Guidelines In oncology. 2018.
7. 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.
8. Chen H, Laba JM, Boldt RG, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy Versus Surgery in Early Lung Cancer: A Meta-analysis of Propensity Score Studies. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018;101(1):186-194.
9. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):630-637.
10. Falkson CB, Vella ET, Yu E, et al. Radiotherapy With Curative Intent in Patients With Early-stage, Medically Inoperable, Non-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clinical lung cancer*. 2017;18(2):105-121.e105.
11. Bi N, Shedden K, Zheng X, Kong FS. Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Ablation With Stereotactic Body Radiation Therapy in Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Pooled Analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;95(5):1378-1390.
12. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2010;5(7):1091-1099.
13. Zhao J, Yorke ED, Li L, et al. Simple Factors Associated With Radiation-Induced Lung Toxicity After Stereotactic Body Radiation Therapy of the Thorax: A Pooled Analysis of 88 Studies. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;95(5):1357-1366.
14. Chen H, Louie AV, Boldt RG, Rodrigues GB, Palma DA, Senan S. Quality of Life After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer: A Systematic Review. *Clinical lung cancer*. 2016;17(5):e141-e149.
15. Senthil S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013;106(3):276-282.
16. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(7):710-719.
17. Nación MdSdl. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio. Res 201/2002: Argentina. . 2002. Accessed April 2018.
18. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R.). Resolución 46/2017 Argentina. . 2017: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/271646/norma.htm>. Accessed April 2018.
19. Ministerio de Salud de la Nación. Listado de Prestaciones Específicas: Anexo decreto régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES). Chile; 2016:. 2016: http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf. Accessed April 2018.
20. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia; 2018:. 2018: <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>. Accessed April 2018.

21. Salud. SNIId. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Uruguay. 2018: <http://www.fnr.gub.uy>. Accessed April 2018.
22. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Manual System. 2004: <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Transmittals/downloads/R32OTN.pdf>. Accessed April 2018.
23. Aetna. Stereotactic Radiosurgery 2017: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0083.html. Accessed April 2018.
24. Anthem. Stereotactic Radiosurgery (SRS) and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Medical Policy. 2017: https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050201.htm. Accessed April 2018.
25. Cigna. Radiation Treatment for cancer. 2018: <https://www.cigna.com/healthwellness/hw/medical-topics/radiation-treatment-for-cancer-hw206439>. Accessed April 2018.
26. (NICE) TNIfHaCE. Lung Cancer Diagnosis and Management. 2011: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-35109444863941>. Accessed April 2018.