



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 035-DETS-IETSI-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ATEZOLIZUMAB EN COMBINACIÓN
CON BEVACIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA
DE PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR NO
RESECABLE O METASTÁSICO



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Setiembre, 2022

 **EsSalud**
Comprometidos contigo

IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Héctor Huapaya Cabrera – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Lucía Leonor Merino Baquerizo – médica oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Irigoyen – EsSalud.
- Cesar Augusto Torres Mattos, médico oncólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO


Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN



IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES



Mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA, de fecha 30 de marzo de 2022, se aprobó el Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer; la cual establece disposiciones técnicas para implementar la Ley, entre ellas: El Instituto Nacional de Salud (INS) en coordinación con la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA), elaborará y aprobará los documentos normativos necesarios para realizar las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) multicriterio de tal forma que todos sus miembros estandaricen sus procesos de ETS; y el Ministerio de Salud (MINSAL) elaborará y aprobará los documentos normativos que establezcan el umbral de alto costo para el tratamiento de enfermedades oncológicas. Sin embargo, a la fecha aún no se han publicado ninguno de estos documentos; por lo que, no se podría determinar qué medicamentos superarían el umbral de alto costo y tendrían que ser remitidos a RENETSA. Por lo tanto, con los elementos disponibles a la fecha, aún no se puede seguir el proceso establecido en el Decreto Supremo N° 004-2022-SA y para evitar retrasar la atención de los asegurados, el IETSI continúa con el proceso de evaluación de tecnologías sanitarias de acuerdo a lo establecido en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, "Normativa para la autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud", proceso que se encuentra enmarcado en la normativa nacional.



Es así, que en el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen preliminar, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico. Así, el médico oncólogo Miguel Ángel Ticona Castro del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati y el médico oncólogo César Augusto Torres Mattos del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI las solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico atezolizumab en combinación con bevacizumab no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica oncóloga Sally Corrales Sequeiros del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con diagnóstico de hepatocarcinoma inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo.
I	Atezolizumab en combinación con bevacizumab
C	Sorafenib
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Tiempo de duración de respuesta Calidad de vida Seguridad



II. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del carcinoma hepatocelular (CHC) se han descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016). Brevemente, el cáncer de hígado y de las vías biliares intrahepáticas es el sexto cáncer diagnosticado con más frecuencia en todo el mundo, con aproximadamente 906 000 nuevos casos notificados en 2020. Además, el cáncer primario de hígado es la tercera causa más común de mortalidad relacionada con el cáncer en todo el mundo, con más de 830 000 muertes en 2020 (International Agency for Research on Cancer 2020). El CHC es un cáncer primario de hígado que normalmente se desarrolla en el contexto de una enfermedad hepática crónica, particularmente en pacientes con cirrosis o infección crónica por el virus de la hepatitis B. Aproximadamente el 75 % de los tumores hepáticos primarios son CHC (McGlynn, Petrick, and El-Serag 2021).

Por lo general, el CHC se diagnostica en una etapa avanzada y la mediana de sobrevida global (SG) después del diagnóstico es de aproximadamente 6 a 20 meses. La terapia sistémica es una opción de tratamiento para los pacientes con CHC no resecable o metastásico que no son aptos para la resección, el trasplante o la terapia locorregional dirigida al hígado debido a una enfermedad hepática subyacente o la presencia de diseminación extrahepática y que conservan un estado funcional y una función hepática adecuados (Abdalla and Stuart 2022). Actualmente, existen dos tratamientos sistémicos de primera línea comercialmente aprobados en los Estados Unidos y Europa para el carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico, los inhibidores multikinasa: sorafenib y lenvatinib. Las aprobaciones se realizaron sobre la base de estudios que muestran una SG modestamente más larga con sorafenib que con placebo (Llovet et al. 2008) y la no inferioridad de lenvatinib frente a sorafenib (Kudo et al. 2018).



En EsSalud, los pacientes adultos con CHC no resecable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo son tratados con sorafenib. Sin embargo, los especialistas de la institución manifiestan que existe una necesidad insatisfecha de terapias sistémicas de primera línea más efectivas, ya que sorafenib proporcionaría una mejora de 2.8 meses adicionales en la SG, en comparación con el placebo (Llovet et al. 2008; IETSI-EsSalud 2016). Con ello, proponen el uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab como una alternativa al tratamiento con sorafenib.



Atezolizumab en combinación con bevacizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CHC no resecable o metastásico que no ha recibido terapia sistémica previa. El nombre comercial de atezolizumab es Tecentriq (Genentech, Inc., miembro del Grupo Roche). La dosis recomendada de atezolizumab para el tratamiento del CHC es de 1200 mg administrados en infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de 15 mg/kg de bevacizumab el mismo día, cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.



La Tabla 2 muestra los registros sanitarios vigentes de atezolizumab (Tecentriq) en Perú (DIGEMID - MINSa 2022b).

Tabla 2. Registros sanitarios vigentes de atezolizumab (Tecentriq) en Perú.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Titular
1	BE01094	Tecentriq 1200 mg/20 mL	Roche Farma (Peru) S.A.
2	BE01187	Tecentriq 1200 mg/20 mL	Roche Farma (Peru) S.A.
3	BE01188	Tecentriq 840 mg/14 mL	Roche Farma (Peru) S.A.

La Tabla 3 muestra los registros sanitarios vigentes de bevacizumab (Avastin) en Perú (DIGEMID - MINSa 2022b).

Tabla 3. Registros sanitarios vigentes de bevacizumab (Avastin) en Perú.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Titular
1	BE00458	Avastin 400 mg/16 mL	Roche Farma (Peru) S.A.
2	BE00472	Avastin 100 mg/4 mL	Roche Farma (Peru) S.A.
3	BE00650	Avastin 100 mg/4 mL	Roche Farma (Peru) S.A.
4	BE00656	Avastin 400 mg/16 mL	Roche Farma (Peru) S.A.
5	BE01050	Avastin 400 mg/16 mL	Roche Farma (Peru) S.A.
6	BE01068	Avastin 100 mg/ 4 mL	Roche Farma (Peru) S.A.



La Tabla 4 muestra los registros sanitarios vigentes de los biosimilares de bevacizumab en Perú (DIGEMID - MINSA 2022b).

Tabla 4. Registros sanitarios vigentes de los biosimilares de bevacizumab en Perú¹.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Titular
1	BE01197	Mvasi 100 mg/ 4 mL	Varifarma Peru S.A.C
2	BE01198	Mvasi 400 mg/ 16 mL	Varifarma Peru S.A.C.
3	BE01222	Abxeda 100 mg/ 4 mL	Farminindustria S.A.
4	BE01225	Abxeda 400 mg/ 16 mL	Farminindustria S.A.

La Tabla 5 muestra los costos estimados del tratamiento con atezolizumab más bevacizumab (intervención) y sorafenib (comparador) por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento.

Tabla 5. Costos del tratamiento con atezolizumab más bevacizumab y sorafenib por paciente.

Tratamiento	Precio/unidad	Dosis recomendada	Costo por ciclo (3 semanas) ^c	Costo semestral (26 semanas) ^c
Atezolizumab 1200 mg/20 mL	S/ 24,107.00 – 48,273.00 ^a	1200 mg de atezolizumab, seguido de 15 mg/kg de bevacizumab el mismo día, cada 3 semanas	S/ 30,916.00 – 58,646.00	S/ 278,244.00 – 527,814.00
Bevacizumab 100 mg/4 mL	S/ 619.00 – 943.00 ^b			
Bevacizumab 400 mg/16 mL	S/ 2,289.00 ^b			
Sorafenib 200 mg	S/ 167.00 ^b	400 mg de sorafenib dos veces al día	S/ 28,056.00	S/ 244,488.00

^a Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos - DIGEMID, 2022 (DIGEMID - MINSA 2022a)

^b Sistema Informático SAP - EsSalud, 2022 (Sistema SAP - EsSalud 2022)


^c Los costos de bevacizumab se calcularon asumiendo un peso corporal de 70 kg y utilizando el costo total del vial suponiendo desperdicio: 11 viales de bevacizumab 100 mg/ 4mL y 4 viales de bevacizumab 400 mg/ 16 mL.

El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico.



¹ La DIGEMID reconoce esta lista de medicamentos como productos biológicos similares de bevacizumab. Según la DIGEMID, y con base en el Decreto Supremo N° 013-2016/SA "Reglamento que regula la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que optan por la vía de la Similitud", un producto biológico similar es un producto que en términos de calidad, seguridad y eficacia es similar a un producto biológico de referencia.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en oncología, tales como: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), y European Society for Medical Oncology (ESMO). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las páginas web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y de la International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS se encuentran en las Tablas A, B, C y D del Material Suplementario.

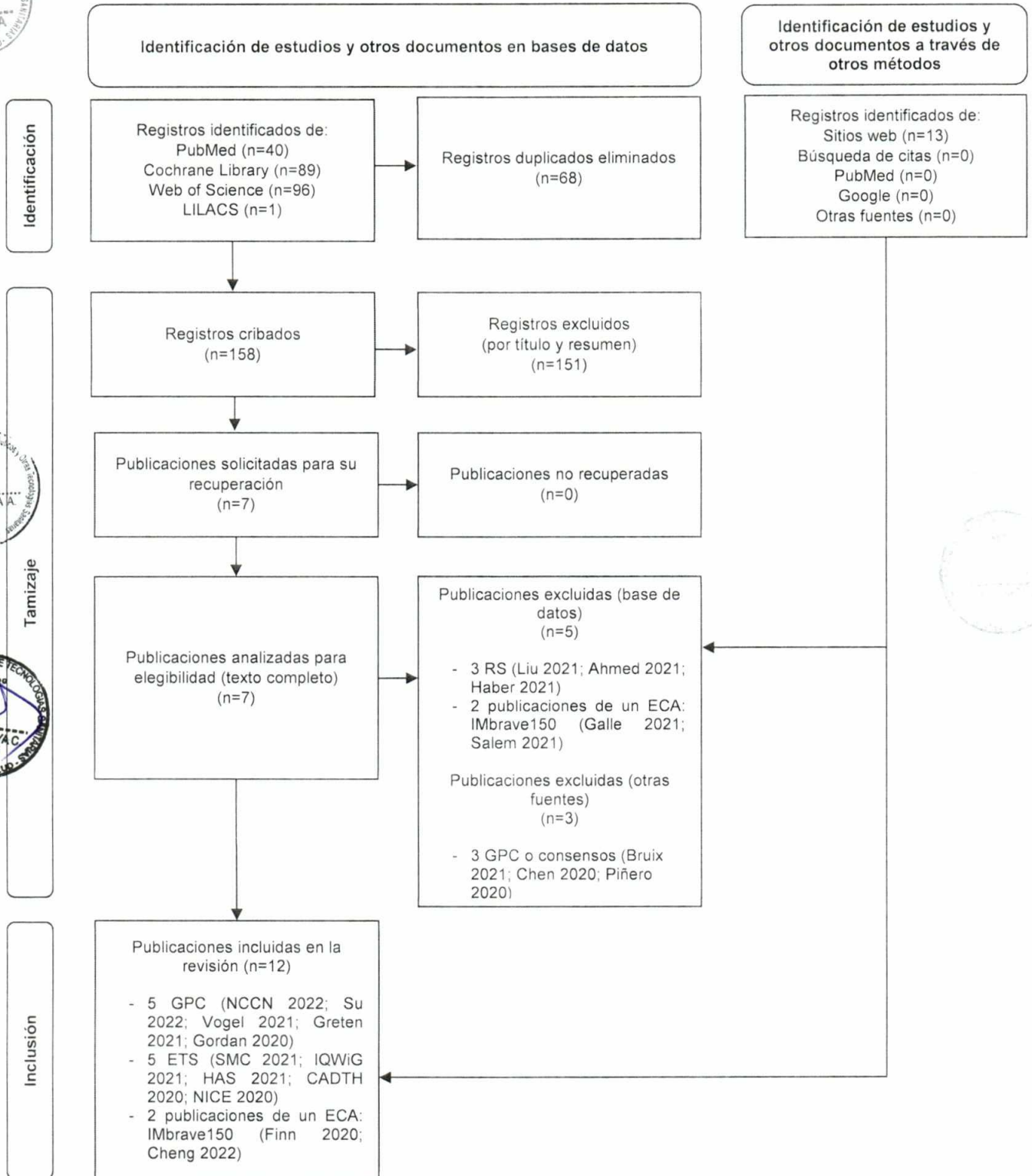


La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se incluyeron aquellas publicadas después de la fecha de aprobación de comercialización de atezolizumab para el CHC (mayo de 2020 en Europa y octubre de 2020 en Estados Unidos). Además, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios por título y resumen. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

La búsqueda de literatura permitió identificar 12 publicaciones: cinco GPC realizadas por NCCN (NCCN 2022), American Gastroenterological Association (AGA) (Su et al. 2022), ESMO (Vogel and Martinelli 2021), Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) (Greten et al. 2021) y ASCO (Gordan et al. 2020); cinco ETS elaboradas por SMC (SMC 2021), IQWiG (IQWiG 2021), HAS (HAS 2021), CADTH (CADTH 2020) y NICE (NICE 2021); y dos publicaciones del ECA IMbrave150 (Finn et al. 2020; Cheng et al. 2022).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Las cinco GPC incluidas en el presente dictamen recomiendan el uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab en la población objetivo del presente dictamen. De manera adicional, NCCN y ESMO recomiendan el uso de sorafenib en esta población: NCCN con un nivel de recomendación más bajo que la tecnología de interés y ESMO con el mismo nivel de recomendación. El resto de guías (AGA, STIC y ASCO), restringe el uso de sorafenib a pacientes que no son candidatos al tratamiento con atezolizumab más bevacizumab. La evidencia clave para hacer las recomendaciones provino del ECA IMbrave150, que comparó atezolizumab más bevacizumab frente a sorafenib. En líneas generales, todas las guías manifiestan que el beneficio de atezolizumab más bevacizumab sobre sorafenib se observó en términos de SG, considerando los resultados de análisis interinos. Con respecto a la calidad de vida, todas las guías, con excepción de la NCCN, que no hizo mención alguna, describen que atezolizumab más bevacizumab retrasó el deterioro de la calidad de vida. En cuanto a la seguridad, dos de las cinco guías, AGA y ASCO, mencionan que la tasa de discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos (EA) fue mayor con atezolizumab más bevacizumab; el resto no proporciona datos comparativos de seguridad. Además, dos de las cinco guías, AGA y ASCO, listaron algunas limitaciones del ECA IMbrave150, como la falta de cegamiento, el patrocinio del estudio por parte de la compañía farmacéutica que produce atezolizumab y la pérdida de datos en el análisis de calidad de vida. Así, se observa que, aunque las cinco guías respaldaron sus recomendaciones en la evidencia de IMbrave150, solo dos de estas (NCCN y ESMO) recomendaron el uso de sorafenib como tratamiento alternativo a atezolizumab más bevacizumab en la población objetivo (NCCN con menor fuerza de recomendación). Por tanto, no hubo consistencia en la recomendación de sorafenib a pesar de estar basada en la misma evidencia.

Las cinco ETS incluidas recomiendan o concluyen a favor del uso de atezolizumab más bevacizumab en la población objetivo de este dictamen. Además, tres ETS (SMC, CADTH y NICE), condicionaron sus recomendaciones a descuentos en el precio de atezolizumab para mejorar la costo-efectividad del tratamiento dentro sus sistemas de salud. Adicionalmente, SMC y NICE catalogaron a atezolizumab más bevacizumab como un tratamiento para la etapa final de la vida, lo cual aumentó su disposición a pagar (umbral de costo-efectividad más alto). El comparador de relevancia para todas las ETS fue sorafenib.

La evidencia clave utilizada en las ETS corresponde al ECA IMbrave150. Todas las ETS mencionan que atezolizumab más bevacizumab se asoció con una mayor SG en comparación con sorafenib. En cuanto a la calidad de vida, todas las ETS, con excepción de HAS, describen que atezolizumab más bevacizumab retrasó el deterioro de la calidad de vida, en comparación con sorafenib. Por el contrario, HAS concluye que hubo una falta de impacto demostrado en la calidad de vida. Sobre la seguridad, hubo discrepancia entre la información proporcionada en las ETS. Así, SMC menciona que atezolizumab más bevacizumab se asoció (de manera descriptiva) con una mayor tasa de EA serios, en comparación con sorafenib. Por su parte, IQWiG concluye que atezolizumab más bevacizumab no se asoció (de manera estadística) con una mayor tasa de EA serios o discontinuación del tratamiento debido a EA. HAS menciona que el perfil de seguridad de atezolizumab más bevacizumab fue similar al de sorafenib, aunque cada fármaco tuvo sus propias particularidades. CADTH manifiesta que atezolizumab más bevacizumab se asoció con toxicidades significativas pero manejables. Finalmente, NICE no hizo mención alguna sobre la seguridad. Adicionalmente, algunas ETS, como las de SMC, IQWiG y CADTH, describen ciertas limitaciones del estudio IMbrave150 que incluyen la falta de cegamiento, el corto seguimiento, los datos inmaduros de SG, la falta de ajustes por multiplicidad en los análisis de calidad de vida, y la incertidumbre con respecto a la extrapolación de los resultados a una población no asiática (en IMbrave150 los pacientes fueron mayoritariamente nativos de Asia). Además, SMC listó algunas desventajas asociadas al uso de atezolizumab más bevacizumab como la necesidad de visitas más frecuentes al hospital para la administración intravenosa, y las asociadas a los efectos secundarios del tratamiento. En general, estas ETS deben ser tomadas como informativas, ya que las decisiones dependen del contexto en donde se realizan y están influenciadas por múltiples factores como el contexto sanitario, regulatorio, económico y epidemiológico de cada país. Así, no es posible extrapolar las decisiones de estas ETS al contexto de EsSalud.

El estudio IMbrave150 (n = 501) es un ECA de fase 3, de etiqueta abierta que comparó la eficacia y seguridad de atezolizumab más bevacizumab (n = 336), en comparación con sorafenib, en pacientes adultos con CHC irresecable y/o metastásico, que no habían recibido tratamiento sistémico previamente y no eran elegibles para terapias locorregionales o habían progresado a pesar de ellas. Se incluyeron pacientes con una puntuación ECOG 0 o 1 y una clasificación A en la escala de función hepática de Child-Pugh. Los desenlaces coprimarios fueron la SG y la sobrevida libre de progresión (SLP) en la población de intención a tratar (ITT). Las hipótesis sobre los desenlaces de eficacia se evaluaron jerárquicamente en un orden preespecificado con la finalidad de controlar la inflación del error tipo I por múltiples comparaciones. El estudio fue patrocinado por F. Hoffmann – La Roche/Genentech, el fabricante de atezolizumab. Se planificó un análisis de SLP; así como dos análisis interinos y un análisis final de SG. El primer análisis interino de SG se planificó junto con el análisis de SLP y consideró un nivel alfa bilateral ajustado por multiplicidad de 0.0033.

Con una mediana de duración del seguimiento de 8.6 meses (corte de datos: 29 de agosto de 2019), el análisis de SLP mostró una prolongación de la SLP con atezolizumab más bevacizumab en comparación con sorafenib (Finn et al. 2020). La mediana de SLP fue de 6.8 y de 4.3 meses en los respectivos grupos de tratamiento (HR = 0.59; IC 95 % 0.47 a 076; $p < 0.001$). Además, el primer análisis interino preespecificado de SG mostró una mayor SG en el grupo tratado con atezolizumab más bevacizumab (HR = 0.58; IC 95 % 0.42 a 0.79; $p < 0.001$). La mediana de SG no se alcanzó con atezolizumab más bevacizumab y fue de 13.2 meses con sorafenib. Este análisis interino de SG se realizó con el 51.6 % de los eventos requeridos para el análisis final, y alcanzó el umbral de significación estadística preestablecido por los investigadores ($p < 0.0033$, ajustado por multiplicidad). En cuanto a la mortalidad, la proporción de muertes fue de 28.6 % en el grupo de atezolizumab más bevacizumab y de 39.4 % en el grupo de sorafenib.

Con respecto a la tasa de respuesta objetiva (TRO), esta fue mayor con atezolizumab más bevacizumab (27.3 % vs 11.9 %; $p < 0.001$). Además, el porcentaje estimado de pacientes con una duración de la respuesta superior a 6 meses fue numéricamente mayor en el grupo de atezolizumab más bevacizumab que en el grupo de sorafenib (87.6 % vs 59.1 %; no se reporta valor de p). Con respecto a la calidad de vida, la mediana de tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida² evaluada con el cuestionario de calidad de vida para el cáncer de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) fue mayor con atezolizumab más bevacizumab que con sorafenib (11.2 meses vs 3.6 meses; HR = 0.63; IC 95 % 0.46 a 0.85).


En cuanto a la seguridad, se observó numéricamente una mayor tasa de EA serios con atezolizumab más bevacizumab que con sorafenib (38 % vs 30.1 %; RR = 1.24; IC 95 % 0.94 a 1.62; $p = 0.121^3$), aunque la diferencia no alcanzó la significancia estadística. Adicionalmente, el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento por EA fue numéricamente mayor con atezolizumab más bevacizumab (15.5 % vs 7 %; RR = 1.51; IC 95 % 0.89 a 2.56; $p = 0.118^4$), aunque la diferencia no alcanzó la significancia estadística. Finalmente, la incidencia de hemorragia digestiva alta en el grupo de atezolizumab más bevacizumab fue de 7 %, en comparación con el 4.5 % en el grupo de sorafenib.

Por otra parte, con una mediana de duración del seguimiento de 15.6 meses (corte de datos: 31 de agosto de 2020), un análisis post-hoc actualizado de SG reportó una


² Definido como una disminución desde el inicio de 10 puntos o más en el EORTC QLQ-C30 mantenida durante dos evaluaciones consecutivas o una disminución de 10 puntos o más en una evaluación seguida de muerte por cualquier causa dentro de las 3 semanas.

³ Cálculos realizados por el equipo evaluador del IETSI utilizando el programa estadístico STATA versión 14.0 y el comando: `csi 125 48 204 108`.


⁴ Cálculos realizados por el equipo evaluador del IETSI utilizando el programa estadístico STATA versión 14.0 y el comando: `csi 51 16 278 140`.



prolongación de la SG con atezolizumab más bevacizumab en comparación con sorafenib (Cheng et al. 2022). Es de notar que este análisis de SG no fue considerado por los autores como el segundo análisis interino de SG. De hecho, los autores mencionan que al ser un análisis no preespecificado y siendo que el primer análisis interino había alcanzado el nivel preespecificado de alfa ajustado por multiplicidad, este análisis post-hoc de SG era netamente descriptivo. Los resultados mostraron una mediana de SG más prolongada con atezolizumab más bevacizumab que con sorafenib (19.2 meses vs 13.4 meses; HR = 0.66; IC 95 % 0.52 a 0.85; $p < 0.001$). Este análisis de SG se realizó con el 89.7 % de los eventos requeridos para el análisis final, y no tuvo en cuenta un ajuste por multiplicidad del valor del alfa para su interpretación, al tratarse de un análisis interino no preespecificado. En cuanto a la mortalidad, la proporción de muertes en el grupo de atezolizumab más bevacizumab fue de 53.6 % y en el grupo de sorafenib de 60.6 %.



Con respecto a la SLP, la mediana de SLP fue más prolongada en el grupo de atezolizumab más bevacizumab (6.9 meses vs 4.3 meses; HR = 0.65; IC 95 % 0.53 a 0.81; $p < 0.001$). Con respecto a la TRO, esta fue mayor en el grupo de atezolizumab más bevacizumab comparado con el grupo de sorafenib (30 % vs 11 %; $p < 0.001$). El porcentaje estimado de pacientes con una duración de la respuesta de 18 meses o más (punto de tiempo arbitrario) fue mayor en el brazo de atezolizumab más bevacizumab que en el brazo de sorafenib (51 % vs 22 %; no se reporta valor de p).



En cuanto a la seguridad, se observó una mayor tasa de EA serios con atezolizumab más bevacizumab (49 %) que con sorafenib (33 %) (RR = 1.49; IC 95 % 1.16 a 1.91; $p < 0.001^5$). Además, el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a EA también fue mayor con atezolizumab más bevacizumab (22 % vs 12 %; RR = 1.90; IC 95 % 1.17 a 3.07; $p = 0.006^6$). En ese punto del tiempo, no se reportaron resultados actualizados para el análisis de calidad de vida.

Con respecto a la evidencia de IMbrave150, se identificaron las siguientes fortalezas: 1) El estudio tiene como desenlace coprimario un desenlace clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente: la SG. 2) Los desenlaces de eficacia para los análisis preespecificados de SLP y SG se evaluaron de manera jerárquica con el fin de reducir el error de tipo 1 o falsos positivos que surge de las múltiples comparaciones. 3) Los desenlaces coprimarios de SG y SLP se evaluaron en un centro independiente y de manera cegada lo que puede reducir el sesgo asociado al diseño de etiqueta abierta. 4) Para el primer análisis interino de SG los autores utilizaron un nivel de significancia estadística ajustado por multiplicidad.


⁵ Cálculos realizados por el equipo evaluador del IETSI utilizando el programa estadístico STATA versión 14.0 y el comando: csi 160 51 169 105.

⁶ Cálculos realizados por el equipo evaluador del IETSI utilizando el programa estadístico STATA versión 14.0 y el comando: csi 72 18 257 138.


Con respecto a la evidencia de IMbrave150, se identificaron las siguientes limitaciones:

- 1) Los autores juzgaron la superioridad de atezolizumab más bevacizumab en la SG en función de los resultados del primer análisis interino, que pueden sobrestimar el efecto del tratamiento (Bassler et al. 2010). No obstante, los datos de SG más actualizados con un 90 % de los eventos planificados para el análisis final muestran que el efecto estadísticamente significativo se mantiene. 2). La SLP y la TRO no son desenlaces subrogados válidos de SG en estudios que evalúan inmunoterapias en el CHC. Una RS de múltiples ECA (Cabibbo et al. 2021) encontró una correlación insuficiente entre las medianas de SLP y SG ($R^2 = 0.36$, IC 95 % 0.02 a 0.70), y las tasas de TRO y SG al final del seguimiento ($R^2 = 0.60$, IC 95 % 0.33 a 0.88). La asociación entre ambos desenlaces y la calidad de vida no ha sido evaluada en la literatura. 3) La falta de cegamiento del estudio puede conducir a diferencias sistemáticas entre ambos grupos de estudio en los comportamientos de los pacientes y la administración de intervenciones fuera del protocolo por parte de los cuidadores o personas que ofrecen las intervenciones. También pueden conducir a diferencias en la evaluación de desenlaces por parte de los pacientes (ej. calidad de vida) o los investigadores (ej. EA). Estos sesgos afectan principalmente los desenlaces subjetivos o blandos, como la SLP, la TRO, la calidad de vida y los EA (Wood et al. 2008). 4) En la publicación que contiene el análisis actualizado de SG se realizaron múltiples comparaciones para evaluar diferentes desenlaces y diferentes subgrupos de pacientes, lo cual aumenta el riesgo de encontrar resultados estadísticamente significativos por azar. Al respecto, el equipo evaluador del IETSI aplicó la corrección del nivel de significancia estadística (α) utilizando la metodología de Bonferroni y obtuvo un valor de α corregido de 0.001 (resultado de la división del α utilizado convencionalmente para evaluar una sola hipótesis entre el número estimado de hipótesis evaluadas en el estudio, es decir, $0.05/43$). Al aplicar este valor de α corregido en la prueba de hipótesis de interés, se observó que la diferencia en la SG entre los grupos de comparación siguió siendo estadísticamente significativa, es decir, el valor de p para esta hipótesis ($p < 0.001$) siguió siendo menor que el valor de α corregido ($p = 0.001$). 5) La compleción del cuestionario EORTC QLQ-C30 fue ≥ 93 % desde el inicio hasta el ciclo de tratamiento 17 y ≥ 80 % a partir de entonces hasta que se discontinuó el tratamiento. No es claro si hubo diferencias en la compleción del cuestionario entre los dos grupos de estudio, lo que podría sesgar los resultados de calidad de vida. 6) Los datos de SG requieren un mayor seguimiento para elaborar conclusiones definitivas sobre la relación riesgo-beneficio de atezolizumab más bevacizumab en comparación con sorafenib. 7) El patrocinio del estudio por la compañía farmacéutica que produce atezolizumab aumenta las probabilidades de reportar resultados favorables para este medicamento (Lundh et al. 2017). 8) Hubo incertidumbre sobre la óptima duración del tratamiento con atezolizumab más bevacizumab ya que ésta no se condicionó a la progresión de la enfermedad. El estudio IMbrave150 permitió que atezolizumab y/o bevacizumab siga siendo administrado en un considerable número de pacientes que habían progresado a la enfermedad según el criterio del investigador, esto es, 132 (56 %) de los 236 pacientes que experimentaron progresión en el brazo de atezolizumab más bevacizumab.






Los médicos especialistas que participaron como consultores en aspectos clínicos en la presente evaluación resaltaron los siguientes puntos: 1) El CHC no resecable o metastásico es una condición devastadora cuya esperanza de vida promedio con los tratamientos actualmente disponibles es de aproximadamente 13 meses. 2) Los pacientes tratados con atezolizumab más bevacizumab pueden vivir más tiempo que con sorafenib, lo cual es extremadamente importante para este tipo de pacientes con pronóstico desfavorable. 3) Siendo que estos pacientes difícilmente llegan a la segunda línea de tratamiento, debido al corto periodo de sobrevida global, es fundamental que se inicie el tratamiento con la mejor opción terapéutica disponible. 4) La evidencia sugiere que la calidad de vida mejora con atezolizumab más bevacizumab en comparación con sorafenib. 5) Aunque los pacientes tratados con atezolizumab más bevacizumab pueden experimentar EA lo suficientemente severos como para discontinuar el tratamiento, estos son poco frecuentes y manejables. 6) Aunque el tratamiento con atezolizumab más bevacizumab está asociado con frecuentes visitas al hospital para las administraciones intravenosas, el potencial para prolongar la vida y mejorar la calidad de vida de los pacientes supera con creces estas posibles desventajas. Además, el tratamiento con sorafenib, a pesar de tener una administración oral, también se asocia con visitas frecuentes al hospital para control de laboratorio y efectos secundarios. 7) El uso de atezolizumab más bevacizumab debe restringirse a pacientes considerados elegibles para el tratamiento, teniendo en cuenta el grado de Child-Pugh y el estado funcional. Los criterios de inclusión y exclusión del estudio IMbrave150 se pueden aplicar de forma general en la práctica clínica.



Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) Existe una necesidad insatisfecha de terapias sistémicas de primera línea más efectivas para la población objetivo de este dictamen ya que sorafenib (el estándar de atención en EsSalud) brinda una mejora modesta de 2.8 meses adicionales en la SG en comparación con el placebo. 2) Las GPC y ETS recomiendan o concluyen a favor de atezolizumab más bevacizumab en base a la evidencia del ECA IMbrave150 y midiendo el beneficio clínico en base a resultados interinos de SG. 3) El estudio IMbrave150 responde directamente a la pregunta PICO establecida en este dictamen, al comparar la eficacia y seguridad de atezolizumab más bevacizumab versus sorafenib en la población objetivo. 4) La superioridad de atezolizumab más bevacizumab sobre sorafenib se basa en el primer análisis interino de SG, lo que puede sobreestimar el efecto del tratamiento. Sin embargo, los datos más recientes de SG con un 90 % de los eventos requeridos para el análisis final sugieren una ganancia neta de 6 meses adicionales en la SG con atezolizumab más bevacizumab en comparación con sorafenib. 5) Una ganancia de 6 meses en la SG es clínicamente relevante para la población objetivo del dictamen, cuya esperanza de vida con el tratamiento actual (sorafenib) es de aproximadamente 13 meses. 6) Los resultados de SLP y TRO no son interpretables en ausencia de evidencia científica que demuestre que estos desenlaces predicen confiablemente un efecto en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG o la calidad de vida. 7) La confianza en los



resultados de calidad de vida se reduce principalmente debido al diseño de etiqueta abierta del estudio y la pérdida de datos de resultados. 8) Los datos de seguridad más actualizados muestran que el tratamiento con atezolizumab más bevacizumab se asocia estadísticamente con una mayor tasa de EA serios y discontinuación debido a EA en comparación con sorafenib. 9) Se requieren datos de SG con un seguimiento más prolongado para aclarar la incertidumbre en la relación riesgo-beneficio de atezolizumab más bevacizumab en comparación con sorafenib. 10) Según los médicos especialistas de la institución, los EA con atezolizumab más bevacizumab que conducen a la discontinuación del tratamiento son poco frecuentes y manejables, y el potencial para prolongar la vida y mejorar la calidad de vida de los pacientes supera con creces los riesgos asociados con el tratamiento.



VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 1 año a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Debido a las limitaciones de la evidencia científica, se recomienda reevaluar la decisión de aprobación de uso de atezolizumab más bevacizumab cuando se publiquen los datos finales de SG del ECA IMbrave150 y/o cuando se disponga de nueva evidencia de ECA con metodología rigurosa y seguimiento más prolongado. Además, se recomienda implementar la farmacovigilancia activa⁷ en los pacientes tratados con atezolizumab más bevacizumab.



⁷ Consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a productos farmacéuticos de manera sistemática, generalmente con respecto a un producto farmacéutico (o grupos de productos farmacéuticos), o a una determinada enfermedad durante un tiempo específico (Fuente: <http://www.digemid.minsa.gob.pe>).

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdalla, Authors Eddie K, and Keith E Stuart. 2022. "Overview of Treatment Approaches for Hepatocellular Carcinoma." Edited by Kenneth K Tanabe, Richard M Goldberg, and Diane MF Savarese. *UpToDate [Internet]*. UpToDate. www.uptodate.com.



Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, Stephen D Walter, and Gordon Guyatt. 2010. "Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects." *Jama* 303 (12): 1180–87. doi:10.1001/jama.294.17.2203.

Cabibbo, Giuseppe, Ciro Celsa, Marco Enea, Salvatore Battaglia, Giacomo Emanuele, Maria Rizzo, Anita Busacca, et al. 2021. "Progression-Free Survival Early Assessment Is a Robust Surrogate Endpoint of Overall Survival in Immunotherapy Trials of Hepatocellular Carcinoma." *Cancers* 13 (90). doi:https://doi.org/10.3390/cancers13010090.

CADTH. 2020. "Final Recommendation for Atezolizumab (Tecentriq) for Hepatocellular Carcinoma." <https://www.cadth.ca/tecentriq-avastin-hepatocellular-carcinoma-details>.



Cheng, Ann-Lii, Shukui Qin, Masafumi Ikeda, Peter R. Galle, Michel Ducreux, Tae-You Kim, Ho Yeong Lim, et al. 2022. "Updated Efficacy and Safety Data from IMbrave150: Atezolizumab plus Bevacizumab vs. Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma." *Journal of Hepatology* 76: 862–73. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.030.

DIGEMID - MINSA. 2022a. "Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos." Accessed August 5. <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>.

DIGEMID - MINSA. 2022b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed August 5. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Finn, Richard S., Shukui Qin, Masafumi Ikeda, Peter R. Galle, Michel Ducreux, Tae You Kim, Masatoshi Kudo, et al. 2020. "Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma." *N Engl J Med* 382: 1894–1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745.

Gordan, John D, Erin B Kennedy, Ghassan K Abou-alfa, and Muhammad Shaalan Beg. 2020. "Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline." *J Clin Oncol* 38: 4317–45. doi:10.1200/JCO.20.02672.

Greten, Tim F, Ghassan K Abou-Alfa, Lii Cheng, Austin G Duffy, Anthony B El-, Richard S Finn, Peter R Galle, et al. 2021. "Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Clinical Practice Guideline on Immunotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma." *J Immunother Cancer* 9 (9): e002794. doi:10.1136/jitc-2021-002794.

HAS. 2021. "Atezolizumab. TECENTRIQ 1200 Mg Concentrate for Solution for Infusion. Hepatocarcinoma." https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/tecentriq_030221_summary_ct19001.pdf.

IETSI-EsSalud. 2016. "Seguridad y Eficacia de Sorafenib Como Tratamiento de Primera Línea En Hepatocarcinoma Con Enfermedad Inoperable o Metastásica." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-003-sdepfyots-dets-ietsi-2016/>.



International Agency for Research on Cancer. 2020. "Liver Fact Sheet 2020." *The Global Cancer Observatory*. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.

IQWiG. 2021. "Atezolizumab (Hepatocellular Carcinoma). IQWiG Reports – Commission No. A20-97." https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf.



Kudo, Masatoshi, Richard S Finn, Shukui Qin, Kwang-Hyub Han, Kenji Ikeda, Fabio Piscaglia, Ari Baron, et al. 2018. "Lenvatinib versus Sorafenib in First-Line Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised Phase 3 Non-Inferiority Trial." *Lancet* 24 (391): 1163–73. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.

Llovet, Josep M., Sergio Ricci, Vincenzo Mazzaferro, Philip Hilgard, Edward Gane, Jean-frédéric Blanc, Andre Cosme De Oliveira, et al. 2008. "Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma." *N Engl J Med* 359 (4): 378–90. doi:10.1056/NEJMoa0708857.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com.



McGlynn, Katherine A, Jessica L Petrick, and Hashem B El-Serag. 2021. "Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma." *Hepatology* 73 (Suppl 1): 4–13. doi:10.1002/hep.31288.

NCCN. 2022. "NCCN Guidelines: Hepatobiliary Cancers. Version 1.2022 — March 29, 2022." https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

NICE. 2021. "Atezolizumab with Bevacizumab for Treating Advanced or Unresectable Hepatocellular Carcinoma (TA666)." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666>.

Sistema SAP - EsSalud. 2022. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

SMC. 2021. "Atezolizumab (Tecentriq®) 1,200mg Concentrate for Solution for Infusion. SMC2349." <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6103/atezolizumab-tecentriq-final-june-2021-for-website.pdf>.

Su, Grace L, Osama Altayar, Robert O Shea, Raj Shah, and Bassam Estfan. 2022. "AGA Clinical Practice Guideline on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma." *Gastroenterology* 162 (3). AGA Institute: 920–34. doi:10.1053/j.gastro.2021.12.276.

Vogel, A, and E Martinelli. 2021. "Updated Treatment Recommendations for Hepatocellular Carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines." *Ann Oncol* 32 (6): 801–5. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.014.

Wood, Lesley, Matthias Egger, Lise Lotte Gluud, Kenneth F. Schulz, Peter Jüni, Douglas G. Altman, Christian Gluud, Richard M. Martin, Anthony J G Wood, and Jonathan A C Sterne. 2008. "Empirical Evidence of Bias in Treatment Effect Estimates in Controlled Trials with Different Interventions and Outcomes: Meta-Epidemiological Study." *BMJ* 336 (7644): 601–5. doi:10.1136/bmj.39465.451748.AD.

IX. ANEXO

ANEXO N° 1. Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir atezolizumab más bevacizumab debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con diagnóstico de hepatocarcinoma inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario de ninguno de los tratamientos locoregionales disponibles en EsSalud† y sin tratamiento sistémico previo.
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento‡	<p>Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de carcinoma hepatocelular sustentado con: <ul style="list-style-type: none"> o Resultado de anatomía patológica (biopsia), o o Imagen sugestiva (tomografía computarizada con contraste o resonancia magnética con contraste) en los pacientes con nódulos de 1cm de diámetro o más. - Enfermedad irreseccable o metastásica - Clasificación A en la escala de función hepática de Child-Pugh - ECOG 0-1 - No tributario de los tratamientos loco-regionales disponibles en EsSalud. - Sin tratamiento sistémico previo - Función hematológica y orgánica adecuada. - Manejo de las várices esofágicas, cuando están presentes, de acuerdo con las pautas institucionales. - Criterios de exclusión del ECA IMbrave150: antecedentes de enfermedad autoinmune, coinfección por el virus de la hepatitis B o hepatitis C, y várices esofágicas o gástricas no tratadas o tratadas de forma incompleta con sangrado o alto riesgo de sangrado.



<p>Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[‡] utilizando el Anexo N° 7</p>	<p>Presentar la siguiente información cada 3 meses después de iniciado el tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente (incluyendo datos ECOG, Child-Pugh) - Evaluación imagenológica - Datos de progresión de la enfermedad desde el inicio del tratamiento con atezolizumab más bevacizumab (con evidencia clínica y radiológica).[§] - Monitoreo de alfafetoproteína. - Datos de la duración del tratamiento - Reporte de tratamientos concomitantes para el CHC. - Notificación de sospecha efecto secundario o sospecha de reacción adversa registrado en el ESSI (pestaña de notificación de RAM**) y/o resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia[¶] del centro asistencial, de corresponder
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la enfermedad.[§] - Toxicidad inaceptable. - Otros según información de etiqueta del producto.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología.

**RAM: Reacción adversa a medicamentos.

†Los tratamientos loco-regionales disponibles en EsSalud incluyen la quimio-embolización, radiofrecuencia, ablación percutánea.

‡El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

§Según los criterios iRECIST.



¶Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI/ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO


ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla A. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 29 de abril de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatocellular Carcinom*[tiab] OR Hepatom*[tiab] OR Hepatocarcinom*[tiab] OR Liver Cancer[tiab] OR Liver Carcinom*[tiab] OR Liver Tumo*[tiab] OR Liver Neoplas*[tiab] OR Liver Malign*[tiab]) AND (Atezolizumab[Supplementary Concept] OR Atezolizumab[tiab] OR Tecentriq[tiab] OR MPDL*[tiab]) AND (Bevacizumab[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Mvasi[tiab] OR Avastin[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 Clinical 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]))	40

Tabla B. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library



Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 29 de abril de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1968
	#2 (Hepatocellular NEAR/5 Carcinom*):ti,ab,kw	5320
	#3 Hepatom*:ti,ab,kw	443
	#4 Hepatocarcinom*:ti,ab,kw	77
	#5 (Liver NEAR/5 Cancer):ti,ab,kw	2987
	#6 (Liver NEAR/5 Carcinom*):ti,ab,kw	2963
	#7 (Liver NEAR/5 Tumo*):ti,ab,kw	1406
	#8 (Liver NEAR/5 Neoplas*):ti,ab,kw	2849
	#9 (Liver NEAR/5 Malign*):ti,ab,kw	431
	#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	10096
	#11 Atezolizumab:ti,ab,kw	1118
	#12 Tecentriq:ti,ab,kw	87
	#13 MPDL*:ti,ab,kw	113
	#14 #11 OR #12 OR #13	1133
	#15 MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	2192
	#16 Bevacizumab:ti,ab,kw	6832
	#17 Mvasi:ti,ab,kw	3
	#18 Avastin:ti,ab,kw	898
	#19 #16 OR #17 OR #18	6895
	#20 #10 AND #14 AND #19	89

Tabla C. Estrategia de búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 29 de abril de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Carcinoma, Hepatocellular OR TI=(Hepatocellular NEAR/5 Carcinom*) OR AB=(Hepatocellular NEAR/5 Carcinom*) OR TI=Hepatom* OR AB= Hepatom* OR TI=Hepatocarcinom* OR AB= Hepatocarcinom* OR TI=(Liver NEAR/5 Cancer) OR AB=(Liver NEAR/5 Cancer) OR TI=(Liver NEAR/5 Carcinom*) OR AB=(Liver NEAR/5 Carcinom*) OR TI=(Liver NEAR/5 Tumo*) OR AB=(Liver NEAR/5 Tumo*) OR TI=(Liver NEAR/5 Malign*) OR AB=(Liver NEAR/5 Malign*)) AND (TS=Atezolizumab OR TI=Atezolizumab OR AB=Atezolizumab OR TI=Tecentriq OR AB=Tecentriq OR TI=MPDL* OR AB=MPDL*) AND (TS=Bevacizumab OR TI=Bevacizumab OR AB=Bevacizumab OR TI=Mvasi OR AB=Mvasi OR TI=Avastin OR AB=Avastin) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	96



Tabla D. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 29 de abril de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Atezolizumab OR Tecentriq OR MPDL\$) AND (MH Bevacizumab OR Bevacizumab OR Mvasi OR Avastin) [Words]	1



**FARMACOVIGILANCIA ACTIVA A ATEZOLIZUMAB EN
COMBINACIÓN CON BEVACIZUMAB PARA PARA
EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE
PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA
HEPATOCELULAR NO RESECABLE O
METASTÁSICO**

Setiembre, 2022

AUTORES

Vladimir Santos Sánchez

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

Directora de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Paola Zohely Fernández Rojas

Miembro del equipo de Farmacovigilancia-IETSI-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. **PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA N°03-2022:**
Farmacovigilancia activa a Atezolizumab en combinación con Bevacizumab para para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no reseccable o metastásico.



CONTACTO

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

Lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe

Tel.: 265-6000, anexo 1953

Av. Arenales 1302, of. 310, Jesús María, Lima 11

INTRODUCCION

La farmacovigilancia es la actividad asistencial relacionada a la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, como falta de efectividad, el uso *off label*, entre otros.

Según la Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD N°022 IETSI- ESSALUD 2019 V-01, se debe realizar farmacovigilancia intensiva/activa a los productos farmacéuticos que: sean solicitados según el petitorio farmacológico de EsSalud, como requisito del dictamen de aprobación fuera del petitorio, por problemas de seguridad detectados mediante farmacovigilancia espontánea o se disponga de insuficiente información sobre su perfil de seguridad (1).

El presente protocolo tiene como objetivo implementar farmacovigilancia activa a Atezolizumab en combinación con Bevacizumab, considerando el dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-DETS-IETSI-2022, su alto costo y los problemas de seguridad que pudiesen presentarse durante la administración, la hemorragia digestiva alta entre otras sospechas de reacciones adversas (SRAM) que pudiesen ser motivo de discontinuación del tratamiento (2).



INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE ATEZOLIZUMAB (3)

El plan de gestión de riesgos para Atezolizumab aprobado para su comercialización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), describe como riesgos importantes identificados: hepatitis, neumonitis, colitis, pancreatitis y endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipofisitis), Neuropatías relacionadas con el sistema inmunitario (síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico / miastenia gravis), Meningoencefalitis y Miocarditis relacionada con el sistema inmunitario. Adicionalmente informa las reacciones relacionadas con la perfusión: Nefritis y miositis relacionada con el sistema inmunitario.

Uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab en Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Los datos en pacientes con Carcinoma Hepatocelular clase B según la escala Child-Pugh de enfermedad hepática, tratados con atezolizumab en combinación con bevacizumab, son muy limitados y actualmente no hay datos disponibles de pacientes clase C según la escala de Child-Pugh.

Los pacientes tratados con bevacizumab han aumentado el riesgo de hemorragia, en pacientes con CHC tratados con atezolizumab y bevacizumab se notificaron casos graves, incluyendo casos mortales. En pacientes con CHC, el cribado y el tratamiento posterior de las várices esofágicas deben realizarse según la práctica clínica antes de iniciar el tratamiento con la combinación de atezolizumab y bevacizumab. Si está recibiendo tratamiento con la combinación, el tratamiento con Bevacizumab se debe suspender de forma permanente en pacientes que experimentan sangrados con grados 3 o 4.

Durante el tratamiento de atezolizumab en combinación con bevacizumab puede aparecer diabetes melitus. El médico debe monitorizar los niveles de glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento con atezolizumab en combinación con bevacizumab y de forma periódica durante el tratamiento, según lo clínicamente indicado.

1. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD POST-MARKETING DE ATEZOLIZUMAB

Información reportada en la VigiAccess (4)

Según la base de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominada VigiAccess, se tienen 11760 registros de eventos adversos (EA) con Atezolizumab recibidos desde el año 2012 a la actualidad. **No se especifica vía de administración ni marca del producto biológico.**

En la tabla 1, se detallan los eventos adversos (EA) con los síntomas y signos más notificados según el sistema afectado:



Tabla. N.º 01 EA registrados para Atezolizumab por sistema afectado

Sistema afectado	Signos y síntomas notificados
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia, astenia, dolor, dolor de pecho, malestar, escalofríos, edema periférico, inflamación de la mucosa, etc.
Gastrointestinales	Nauseas, diarrea, vómitos, colitis, estreñimiento, dolor abdominal, stomatitis, pancreatitis, disfagia, ascitis, boca seca, etc.
Sistema nervioso central	Dolor de cabeza, mareos, parestesia, encefalopatía, síncope, accidente cerebrovascular, somnolencia, disgeusia, latargo, síndrome de Guillain Barre, Miastemia gravis, hipoaestesia, polineuropatía, etc.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Disfonea, Neumonitis, tos, derrame pleural, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria, hipoxia, hemoptisis, trastorno pulmonar, etc



Con respecto a la edad, según la fig. N.º 01, el rango de edad con mayor número de notificaciones de EA fue el 18 a 44 años, seguido del de 45 a 64 años, es posible que este grupo de personas hayan estado más expuestas a atezolizumab.

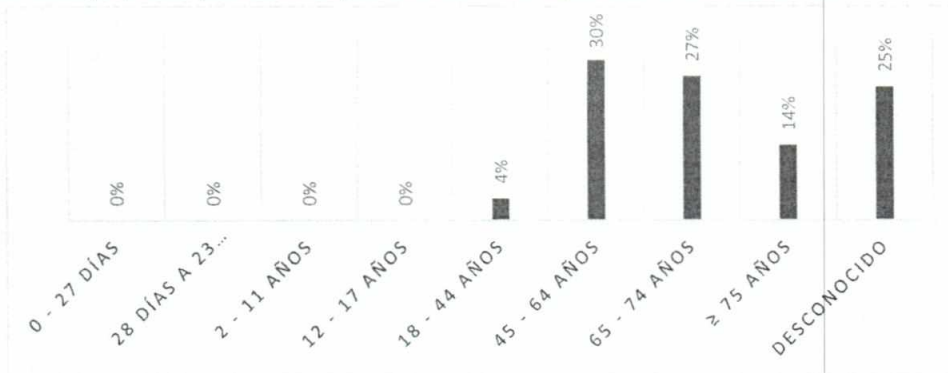


Fig. N.º 01 Porcentaje de EA notificados para Atezolizumab según grupos de edad

En relación al género, las mujeres fueron las más afectadas (52%). Se desconoce si el grupo femenino estuvo más expuesto al atezolizumab.

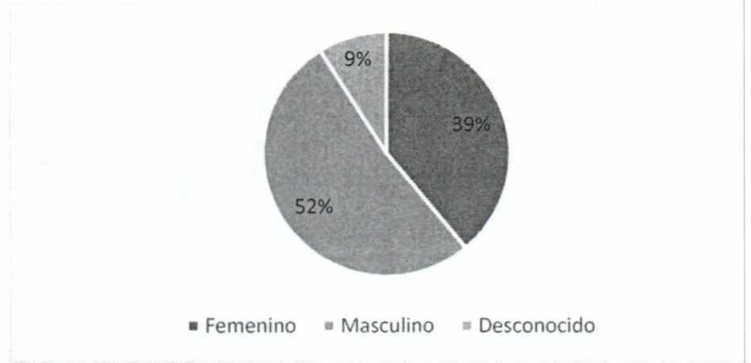


Fig. N.º 02 Porcentaje de EA notificados para Atezolizumab según género

Finalmente, la proporción de notificaciones de EA para atezolizumab fue mayor durante el año 2019 y 2021 (23%).

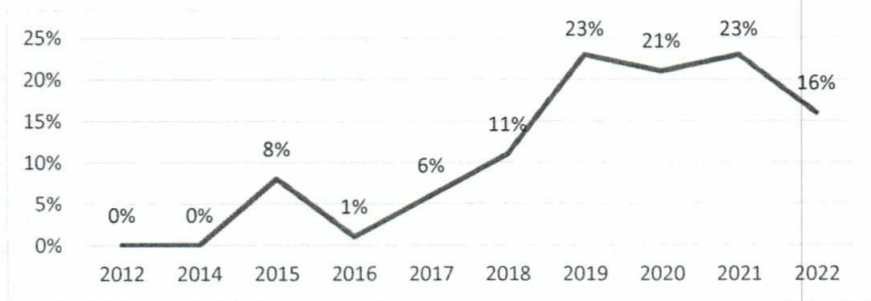


Fig. N.º 03 Porcentaje de EA registrados para Atezolizumab según año

2. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE ATEZOLIZUMAB DESCRITA EN SU FICHA TÉCNICA (5)

Atezolizumab en tratamiento combinado con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuente	Anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia
Frecuente	Linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	reacciones relacionadas con la perfusión
Trastornos endocrinos	
Muy frecuente	Hipotiroidismo
Frecuente	Hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente	Disminución del apetito
Frecuente	Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia

Atezolizumab en tratamiento combinado con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino	
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Neuropatía periférica, cefalea
Frecuente	Síncope, mareo
Trastornos vasculares	
Muy Frecuente	Hipertensión
Frecuente	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuente	Disnea, tos, rinofaringitis
Frecuente	Disfonía
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento,
Frecuente	Estomatitis, disgeusia
Trastornos hepato biliares	
Frecuente	Elevación de AST, elevación de ALT
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente	Erupción cutánea, prurito, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente	Artralgia, dolor musculoesquelético, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente	Proteinuria, Aumento de creatinina en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente	Pirexia, fatiga, astenia, edema periférico
Análisis	
Frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre



3. FINALIDAD

Realizar farmacovigilancia activa a pacientes expuestos a Atezolizumab en combinación con Bevacizumab en pacientes de EsSalud.

4. OBJETIVO

Objetivo general:

Vigilar las reacciones relacionadas a la infusión y otras Sospechas de Reacciones Adversas (SRAM) asociadas a la administración de atezolizumab en combinación con bevacizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico.

Objetivos específicos:

- Identificar las reacciones relacionadas a la infusión de atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico.
- Caracterizar las sospechas de reacciones adversas medicamentosas relacionadas a la administración de Atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico.
- Evaluar la causalidad de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas relacionadas a atezolizumab y bevacizumab por el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado.
- Establecer el riesgo-beneficio de la administración de atezolizumab en combinación con bevacizumab.

5. METODOLOGÍA y ACTIVIDADES

6.1 Población Objetivo

Pacientes mayores de 18 años que reciban de atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico.

6.2 Metodología de Seguimiento

a.- Identificación de sospechas de reacciones adversas infusionales durante la administración de Atezolizumab y Bevacizumab:

- Se hará monitoreo activo a todo paciente a quien se le administre la combinación de atezolizumab y bevacizumab. Durante la administración de esta combinación, la enfermera será responsable de monitorear al paciente e identificar signo o síntoma (ej. Urticaria, prurito, cambio de coloración de la piel, entre otros) hasta **una hora** posterior de la infusión.



- Los síntomas y signos que puede presentar el paciente durante la infusión son potenciales reacciones adversas infusionales (ej. Urticaria, prurito, cambio de coloración de la piel, entre otros), por lo que, podrían ser tratadas farmacológicamente, de acuerdo a la valoración clínica del médico y/o enfermera.
- La enfermera registra en la historia clínica **la dosis administrada, velocidad, tiempo, fecha y hora de administración** de Atezolizumab y Bevacizumab, describir **la sospecha de reacción adversa (SRAM)** al producto y los fármacos utilizados para tratar la reacción adversa infusional (de haberse presentado)
- Finalmente, la enfermera debe **comunicar la reacción adversa infusional** al Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial a través de la notificación virtual en el siguiente link: <https://apps.essalud.gob.pe/ietsi-reacciones/#/sram>.
 - ✓ SRAM leve: reacción asintomática o con sintomatología que no interrumpe la actividad diaria del paciente. No requiere tratamiento.
 - ✓ SRAM moderada: reacción adversa que interfiere de manera moderada con la actividad diaria del paciente, requiere tratamiento farmacológico si está disponible.
 - ✓ SRAM grave: reacción que incapacite al paciente en realizar sus actividades diarias, pone en riesgo la vida del paciente, requerir hospitalización o la prolongue, cause invalidez o secuelas permanentes, o cause la muerte del paciente.



b.- Identificación de sospechas de reacciones adversas a Atezolizumab y Bevacizumab en la consulta médica:

- Si el paciente presenta algún **síntoma o signo que el médico tratante sospeche** que podría estar relacionada al uso de Atezolizumab y/o Bevacizumab, deberá reportarlo en el ESSI (en la pestaña de sospechas de reacciones adversas a medicamentos), lo que quedará registrado y será evaluado por el Comité de Farmacovigilancia con la finalidad de identificar alguna relación entre el problema de seguridad y los fármacos descritos y de ser necesario, remitirá recomendaciones.
- Es importante que, el médico tratante conozca los potenciales problemas de seguridad de atezolizumab (solo o en combinación con bevacizumab) en pacientes con CHC, sobre todo los **más frecuentes** tales como: anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia hipotiroidismo disminución del apetito, neuropatía periférica, cefalea, hipertensión, disnea, tos, rinofaringitis, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, erupción cutánea, prurito, alopecia, artralgia, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, pirexia, fatiga, astenia, edema periférico.
- Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas identificadas durante la administración del producto y/o en la consulta médica, llegarán inmediatamente al Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial.

c.- Actividades del Comité de Farmacovigilancia:

- Sobre el seguimiento activo:
 - El comité de Farmacovigilancia, en coordinación con el Comité Farmacoterapéutico, deberá registrar a los pacientes con CHC tributarios de Atezolizumab y/o Bevacizumab y completar la tabla anexa por cada paciente.
 - El comité de Farmacovigilancia, se hace responsable de completar la tabla con la información solicitada y de las sospechas de reacciones adversas reportadas por cada ciclo de administración del producto.
- Sobre la evaluación de causalidad y la gestión de riesgo:
 - El Comité evalúa todas las notificaciones de sospechas de RAM registradas en la bandeja de entrada del aplicativo de gestión de RAM. Las evaluaciones a realizar son las de causalidad, gravedad y preventabilidad (este último solo cuando corresponde).
 - El Comité informará los resultados de la evaluación directamente en el ESSI del paciente afectado y/o comunica directamente al médico tratante o notificador, sobre todo para las RAM graves.
 - Si hay recomendaciones, el Comité lo hará saber al notificador y/o médico tratante y al Comité Farmacoterapéutico, sobre todo para las RAM graves.
- Actividades del CRI-EsSalud
 - El CRI-EsSalud se encargará de hacer el monitoreo a los Comités de Farmacovigilancia participantes de la presente Farmacovigilancia activa.
 - El CRI-EsSalud será el responsable de consolidar los datos del paciente y las SRAM que se hayan presentado durante el uso del producto farmacéutico. Revisará periódicamente las historias clínicas electrónicas, elaborará la base de datos y el informe final, donde se describirán los resultados y conclusiones del seguimiento.



7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD N°022 IETSI- ESSALUD 2019 V-01.
2. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-DETS-IETSI-2022
3. EMA. SUMMARY OF RISK MANAGEMENT PLAN FOR ATEZOLIZUMAB.
4. Información de Eventos Adversos. Vigiaccess. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>.
5. Ficha Técnica de Tecentriq.

