

Pregunta 8. En pacientes de 18 años a más con diagnóstico de CHC inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario a tratamientos locoregionales, y sin tratamiento sistémico previo, ¿se debería brindar atezolizumab más bevacizumab o sorafenib?

Introducción

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se dirige a PD-L1 e inhibe la interacción entre PD-L1 y sus receptores, PD-1 y B7-1. Su efecto sobre los pacientes con CHC se ha estudiado en combinación con bevacizumab, el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e inhibe su actividad biológica. De modo que, su uso combinado aumenta la eficacia del bevacizumab en la inhibición del VEGF (112, 113).

Actualmente, existe un estudio (114) en el que se plantea potenciales beneficios con el uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab, principalmente en pacientes con CHC no resecable o metastásico que no ha recibido terapia sistémica previa.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
8	Pacientes de 18 años a más con diagnóstico de CHC inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo.	Atezolizumab más Bevacizumab / Sorafenib	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta objetiva • Tiempo de duración de respuesta • Calidad de vida • Seguridad

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que se contó con el **Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 035** (115) que respondía a la PICO abordada por la pregunta. A continuación, se resume las características del dictamen encontrado:

Dictamen	Fecha de publicación (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces que son evaluados por la RS
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 035-DETS-IETSI-2022 (115)	Setiembre 2022	1 ECA (IMbrave150)	<u>Críticos:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Seguridad <u>Subrogados:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta objetiva • Tiempo de duración de respuesta

Resumen de la evidencia:

Tratándose de una normativa institucional se decidió tomar como fundamento el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035 IETSI – EsSalud (115). El Dictamen precitado incluyó como evidencia principal a los resultados del ECA de IMbrave150 (114, 116), el cual presenta sus resultados en dos publicaciones de resultados al 51.6% de los eventos requeridos (Finn 2020), y al 89.7% (Cheng 2022). A continuación, se presenta el resumen la evidencia del ECA más actualizada de la siguiente manera:

- **Sobrevida global (SG)**
 - Los resultados del ECA de Cheng 2022 indican que el atezolizumab más bevacizumab tuvo una mediana de SG más prolongada comparada con sorafenib (19.2 meses vs 13.4 meses; HR = 0.66; IC95% 0.52 a 0.85; p<0.001).
 - 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%.
- **Sobrevida libre de progresión (SLP)**
 - Los resultados del ECA de Cheng 2022 indican que el atezolizumab más bevacizumab tuvo una mediana de SLP más prolongada comparada con sorafenib (6.9 meses vs 4.3 meses; HR = 0.65; IC 95 % 0.53 a 0.81; p<0.001).
- **Tasa de respuesta objetiva (TRO)**
 - Los resultados del ECA de Cheng 2022 indican que el atezolizumab más bevacizumab tuvo una TRO mayor comparada con sorafenib (30% vs 11%; p<0.001).
- **Tiempo de duración de respuesta**
 - Los resultados del ECA de Cheng 2022 indican que 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 con sorafenib (51% vs 22%; no se reporta valor de p).
- **Calidad de vida**
 - Los resultados del ECA de Cheng 2022 no fueron actualizados.
 - Los resultados del Finn 2020 indicaron que la mediana de tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida 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; IC95% 0.46 a 0.85).
- **Seguridad**
 - Los resultados del ECA de Cheng 2022 indican que el atezolizumab más bevacizumab (49%) tuvo una mayor tasa de eventos adversos (EA) serios que con sorafenib (33%) (RR = 1.49; IC95% 1.16 a 1.91; p<0.0015).
 - El porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos fue mayor con atezolizumab más bevacizumab (22% vs 12%; RR = 1.90; IC95% 1.17 a 3.07; p = 0.0066).

Recomendaciones y justificación:

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria	Recomendación
<p>El Dictamen precitado toma en cuenta los siguientes aspectos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 	<p>En pacientes de 18 años a más con diagnóstico de CHC inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario a tratamientos locoregionales, y sin tratamiento sistémico previo; brindar atezolizumab más bevacizumab para el tratamiento de primera línea acorde a sus condiciones de uso.</p> <p>Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI - EsSalud</p>

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria	Recomendación
<p>con una mayor tasa de EA serios y discontinuación debido a EA en comparación con sorafenib.</p> <p>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.</p> <p>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.” En ese sentido, se aprueba el uso de atezolizumab más bevacizumab.</p>	

Puntos de BPC:

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró necesario precisar las siguientes condiciones de uso del atezolizumab más bevacizumab, acorde con las especificaciones dadas en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035 IETSI – EsSalud (115).</p>	<p>Con respecto al uso de atezolizumab más bevacizumab, considere lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El tiempo máximo que el comité farmacoterapéutico puede aprobar el uso de los medicamentos en cada paciente es de 6 meses, - Presentar cada 3 meses después de iniciado el tratamiento, un reporte de seguimiento utilizando el anexo N°7 (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, disponible en: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf). <p>Son criterios de suspensión del tratamiento con atezolizumab más bevacizumab, los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la enfermedad (según criterios iRECIST), - Toxicidad inaceptable, - Otros según información de etiqueta del producto farmacéutico.
<p>El GEG decidió importante precisar que los pacientes con CHC irresecable o metastásica o en estadio terminal deben pasar a cuidados paliativos. Esto alineado a las recomendaciones de las guías de NCCN 2024 (16),</p>	<p>Administrar medidas de cuidados paliativos a aquellos pacientes con CHC irresecable o metastásica o en estadio terminal (BCLC D), junto con las terapias dirigidas al cáncer.</p> <p>Los cuidados paliativos deben incluir el manejo del dolor, la radioterapia paliativa para la metástasis</p>

Justificación	BPC
AASLD 2023 (39), BSG 2023 (41), Brasil 2019 (43), y Egipto 2023 (117).	ósea dolorosa, la optimización de la nutrición y el apoyo psicológico.

VIII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de cinco años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.