



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

ETS-EMC N° 008-2025-RENETSA

MAYO 2025

Atezolizumab con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos para trasplante ni terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo, ECOG 0-1

ETS
EMC



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 034-DETS-IETSI-2024

ATEZOLIZUMAB MÁS BEVACIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR IRRESECABLE O METASTÁSICO, SIN CIRROSIS, NO CANDIDATOS A TRASPLANTE NI A TERAPIA LOCORREGIONAL, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO Y ECOG 0–1

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD

**Abril 2025
Lima-Perú**



Dra. Daysi Zulema Díaz Obregón
Directora
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

Dra. Silvana Yanire Sam Zavala
Gerente
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Dra. Lucy Jesús Gendrau Castillo
Subgerente
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Equipo metodológico

Jorge Emerson Chachaima Mar – profesional metodólogo que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.

Carolay Zully Vasquez Quispe – profesional economista que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.

Revisores

Victor Andrés Velásquez Rimachi – profesional metodólogo que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.

José Manuel Montes Alvis – profesional metodólogo que presta servicios especializados para la RENETSA.

Grupo de Trabajo

Representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de EsSalud (IAFAS - EsSalud), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (IPRESS solicitante).



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia *Creative Commons Attribution-Non Commercial-Share A like 4.0 International*. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de Seguro Social de Salud-EsSalud, Perú

Cita recomendada

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) - Seguro Social de Salud - EsSalud (Perú). Atezolizumab más bevacizumab para el tratamiento de adultos con carcinoma hepatocelular irreseccable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1. Elaborado por: Jorge Emerson Chachaima Mar y Carolay Zully Vasquez Quispe. Lima: IETSI - EsSalud, abril de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) N° 034-DETS-IETSI-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	6
MENSAJES CLAVE	8
RESUMEN EJECUTIVO	9
I. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1. Cuadro clínico.....	15
1.2. Tecnología sanitaria.....	15
1.3. Justificación de la evaluación	18
II. OBJETIVOS.....	18
III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC.....	19
3.1. Formulación de pregunta PICO	19
3.2. Graduación de los desenlaces	20
IV. METODOLOGÍA	21
4.1. Carga de enfermedad	21
4.2. Necesidad clínica	21
4.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	21
4.4. Certeza global de la evidencia	23
4.5. Balance de efectos	24
4.6. Nivel de innovación	24
4.7. Equidad	24
4.8. Recursos necesarios (costos)	25
4.9. Costoefectividad	26
4.10. Formulación de la recomendación	26
V. RESULTADOS	27
5.1. Carga de enfermedad	27
5.2. Necesidad clínica	27
5.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	28
5.4. Certeza global de la evidencia	30
5.5. Balance de efectos	30
5.6. Nivel de innovación	31
5.7. Equidad	31
5.8. Recursos necesarios (costos)	32
5.9. Costoefectividad	33
VI. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	33
VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	34
VIII. CONCLUSIONES.....	35
IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	36
X. DECLARACIÓN DE INTERESES	37
XI. FINANCIAMIENTO	37
XII. REFERENCIAS	37
XIII. ANEXOS.....	40

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AUC	<i>Area under the curve</i> (Área bajo la curva, en español)
AVISA	Años de Vida Saludable Perdidos
AVD	Años de Vida vividos con Discapacidad
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CFT	Comité Farmacoterapéutico
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DME	Diferencia de Medias Estandarizada
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayos Clínicos Aleatorizados
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (Grupo Cooperativo de Oncología del Este, en español)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agencia Europea de Medicamentos, en español)
EtD	<i>Evidence to Decision Framework</i> (Marco De la evidencia a la decisión, en español)
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitaria
EsSalud	Seguro Social de Salud de Perú
ETS -EMC	Evaluación de Tecnologías en Salud – Evaluación Multicriterio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos, en español)
GBD	<i>Global Burden of Disease</i> (Carga global de las enfermedades, en español)
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation approach</i> (Sistema para la evaluación de certeza de la evidencia)
HNERM	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAFAS	Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC95%	Intervalo de Confianza al 95%
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IHME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i> (Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud, en español)
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i> (Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria, en español)
MA	Metaanálisis
MINSA	Ministerio de Salud (del Perú)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i> (Red Nacional Integral del Cáncer en español)
PD-1	<i>Programmed Death Receptor 1</i> (Receptor de Muerte Programada 1, en español)

PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i> (Ligando del Receptor de Muerte Programada 1, en español)
PICO	Población, Intervención, Comparador, Desenlace (un acrónimo utilizado para formular preguntas de investigación en medicina)
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RM	Resolución Ministerial
RoB	<i>Risk of Bias</i> (Riesgo de sesgo, en español)
RON	Red Oncológica Nacional
RS	Revisión Sistemática
SIS	Seguro Integral de Salud
SoF	<i>Summary of Findings</i> (Resumen de la evidencia, en español)
TS	Tecnología Sanitaria
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- El cáncer de hígado es el sexto cáncer más común a nivel mundial, y el carcinoma hepatocelular representa el 90 % de los cánceres primarios de hígado. El tratamiento para esta patología varía según el estadio de la enfermedad, la función hepática y el estado del paciente, incluyendo opciones como resección quirúrgica, terapia local o regional, trasplante hepático y terapia sistémica.
- Atezolizumab (Tecentriq®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al ligando PD-L1 e impide su interacción con los receptores PD-1 y B7.1, contribuyendo a modular la respuesta inmunitaria mediada por células T. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), bloqueando su unión a los receptores endoteliales y limitando la angiogénesis. En el Perú, bevacizumab se encuentra disponible bajo diversas marcas comerciales. Ambos medicamentos cuentan con registros sanitarios vigentes para múltiples presentaciones, otorgados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1; **I:** atezolizumab más bevacizumab; **C:** quimioterapia basada en platino y antraciclina; **O:** supervivencia global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), tasa de respuesta objetiva (importancia limitada) y supervivencia libre de progresión (importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.
- No se encontraron estudios que evalúen la eficacia y seguridad de atezolizumab más bevacizumab para la población de la PICO validada. Por lo tanto, no fue posible determinar los efectos deseables e indeseables de la Tecnología Sanitaria (TS), el balance de los efectos, ni la certeza de la evidencia.
- Los juicios expresados por los integrantes del Grupo de Trabajo fueron los siguientes: necesidad clínica: no existe alternativa; efectos deseables: desconocidos (opción "no lo sé"); efectos indeseables (daños): desconocidos (opción "no lo sé"); certeza global de la evidencia: no se pudo determinar debido a la ausencia de evidencia (opción "ningún estudio incluido"); balance de efectos: no se pudo determinar debido a la ausencia de evidencia (opción "no lo sé"); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: desconocida (opción "no lo sé"); recursos necesarios: costos extensos; costoefectividad: ningún estudio incluido.
- Finalmente, luego del diálogo deliberativo, los representantes del Grupo de Trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de atezolizumab más bevacizumab en adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1 (**recomendación en contra del uso de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El cáncer de hígado es el sexto cáncer más común a nivel mundial, siendo el carcinoma hepatocelular (CHC) su tipo más frecuente, representando el 90 % de los casos primarios. Esta neoplasia asocia principalmente a factores de riesgo como cirrosis, hepatitis B y C, consumo de alcohol y enfermedad hepática grasa no alcohólica. El tratamiento varía según el estadio de la enfermedad, la función hepática y el estado del paciente, incluyendo opciones como resección quirúrgica, terapia locorregional, trasplante hepático y terapia sistémica.

Tecnología sanitaria

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando la interacción del ligando de muerte programada 1 (PD-L1, por sus siglas en inglés) con su receptor de muerte programada 1 (PD-1, por sus siglas en inglés), lo que incrementa la inmunidad antitumoral. Este medicamento está indicado en combinación con bevacizumab para el tratamiento de carcinoma hepatocelular metastásico o irreseccable, para la cual se administra por vía intravenosa en dosis de 1 200 mg cada tres semanas. Sus efectos adversos más comunes incluyen fatiga, disminución del apetito y náuseas, pudiendo también causar reacciones inmunomediadas graves como neumonitis, hepatitis y colitis.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), lo que reduce la angiogénesis tumoral. Este medicamento está indicado para el carcinoma hepatocelular metastásico o irreseccable, para lo que se administra por vía intravenosa una dosis de 15mg/kg cada 3 semanas. Sus principales efectos adversos incluyen hipertensión arterial severa, problemas renales con proteinuria y riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal.

En Perú, tanto bevacizumab como atezolizumab cuentan con registros sanitarios vigentes. Por su parte atezolizumab se comercializa únicamente bajo el nombre de Tecentriq®; mientras que bevacizumab se comercializa bajo el nombre del medicamento original Avastin® y también como medicamentos biosimilares en el mercado peruano.

Justificación de la evaluación

Este informe de Evaluación de Tecnologías en Salud - Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de EsSalud, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la Décimo Quinta Disposición Complementaria Final del Reglamento de la Ley N.º 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N.º 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costoefectividad para la evaluación multicriterio de atezolizumab más

bevacizumab para el tratamiento de adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de atezolizumab más bevacizumab para el tratamiento de adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre atezolizumab más bevacizumab para la población de interés, considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costoefectividad. Para ello se siguió la metodología descrita en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” aprobado por RJ N.º 243-2022-J-OPE/INS.

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación del Grupo de Trabajo.

Carga de enfermedad

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las siguientes páginas web: *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME). GBD Compare, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today.

Necesidad clínica

Para la evaluación de necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica (GPC) internacionales más recientes especializadas en carcinoma hepatocelular.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

En la búsqueda de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la tecnología sanitaria, se elaboró una estrategia de búsqueda que abarcó las bases de datos MEDLINE/PubMed, The Cochrane Library (CENTRAL) y LILACS (Biblioteca virtual en salud). Esta estrategia incorporó tanto términos de lenguaje controlado como términos libres. La fecha de búsqueda inicial para ensayos clínicos y revisiones sistemáticas fue el 6 de noviembre de 2024. Se realizó una búsqueda complementaria para estudios observacionales el 14 de noviembre de 2024.

Certeza global de la evidencia

No aplica, debido a que no se incluyeron estudios en la ETS-EMC.

Determinación de umbrales y magnitud de los efectos

No se determinaron los umbrales y magnitud de los efectos porque no se identificaron estudios que respondan la pregunta PICO.

Balance de efectos

No se determinaron los umbrales ni se evaluó la magnitud de los efectos porque no se identificaron estudios que respondan la pregunta PICO.

Nivel de innovación

Según lo propuesto en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”, una tecnología sanitaria (TS) es considerada como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Los desenlaces para valorar este criterio pueden ser: curación de la enfermedad, alteración significativa de su historia natural, supervivencia global, calidad de vida, disminución del riesgo de complicaciones incapacitantes o potencialmente mortales o evitar recurrir a procedimientos clínicos altamente riesgosos.

Equidad

Este criterio valora cuál sería el potencial impacto sobre la equidad en salud, al considerar los posibles efectos diferenciales de las intervenciones en las poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas. Para informar el impacto en la equidad en salud de la TS en evaluación, se utilizaron las preguntas guía del documento técnico durante el diálogo deliberativo, y se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed cuyos resultados fueron presentados al Grupo de Trabajo. La fecha de búsqueda fue 26 de noviembre de 2024.

Recursos necesarios (costos)

Se realizó un análisis desde la perspectiva del financiador para estimar los recursos necesarios en la implementación de la tecnología sanitaria, utilizando un modelo estático con un horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up. Para el costeo de procedimientos médicos y medicamentos, se identificaron los procedimientos/medicamentos necesarios a través de guías de práctica clínica, y se calcularon sus costos utilizando tarifarios oficiales. Tanto el listado de medicamentos y de procedimientos utilizados para la intervención como para la alternativa de comparación fueron validados por un médico especialista.

Costoefectividad

Para informar el criterio de costoefectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas a nivel local (DIGEMID) y se consultaron las páginas web de agencias regionales

que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS). Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed para identificar estudios de costoefectividad para la población objetivo, en un contexto local o regional. La última fecha de búsqueda fue el 25 de noviembre de 2024.

Formulación de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) solicitante (HNERM), de la Red Oncológica Nacional (RON) a cargo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) correspondiente a la solicitud (EsSalud). El equipo metodológico de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. El proceso se basó en la metodología del diálogo deliberativo, asegurando que cada integrante del Grupo de Trabajo pudiera manifestar sus opiniones y aportar al desarrollo de la recomendación. Se procuró alcanzar un consenso en la evaluación de cada criterio. Cuando no fue posible lograrlo, se recurrió a la votación, seleccionando la alternativa que obtuviera la mayoría de los votos.

RESULTADOS

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, P: adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1; I: atezolizumab más bevacizumab; C: quimioterapia basada en platino y antraciclinas; O: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), tasa de respuesta objetiva (importancia limitada) y sobrevida libre de progresión (importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Carga de enfermedad

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

Necesidad clínica

La GPC especializada en carcinoma hepatocelular más reciente encontrada fue la realizada por la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. En esta GPC recomiendan el uso de diversos medicamentos, pero no se incluye quimioterapia. El Grupo de Trabajo, tras deliberar, finalmente consideró por mayoría la opción de “no existe alternativa”.

Efectos deseables e indeseables

En base a la búsqueda sistemática inicial realizada el 6 de noviembre de 2024 y la complementaria realizada el 14 de noviembre de 2024, ningún estudio fue identificado.

Certeza global de la evidencia

Para valorar la certeza de la evidencia global se toma en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos. Siguiendo lo establecido en el manual, el grupo metodológico consideró que la certeza global de la evidencia ningún estudio incluido.

Balance de efectos

Para este criterio, el Grupo de Trabajo respondió a la pregunta: ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Debido a que no se incluyó evidencia para la presente evaluación, se consideró que la magnitud del efecto es desconocida. Los votos del Grupo de Trabajo fueron mayoritariamente para la opción “no lo sé”.

Nivel de innovación

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. En concordancia a esta premisa, se catalogó a la tecnología como no innovadora, acorde a la certeza global de evidencia con “ningún estudio incluido” para todos los desenlaces evaluados.

Equidad

No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de atezolizumab más bevacizumab en adultos con carcinoma hepatocelular irreseccable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo, ECOG 0–1. El Grupo de Trabajo deliberó para responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador? Después de que se brindó los argumentos considerados pertinentes, el Grupo de Trabajo consideró, por mayoría, la opción de “no lo sé”.

Recursos necesarios (costos)

Se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)? Se presentó la evaluación de costos asociados con la tecnología sanitaria, la cual tuvo como resultado un costo incremental de S/ 413 136,34 en comparación al tratamiento actualmente utilizado. En ese sentido, tomando en cuenta esta información, el Grupo de Trabajo consideró que atezolizumab más bevacizumab genera “costos extensos” a diferencia del comparador.

Costoefectividad

No se identificaron estudios que evaluaran la costoefectividad del uso de atezolizumab más bevacizumab en la población de interés a nivel local o regional. Por ello, el Grupo de Trabajo consideró por mayoría el juicio de “ningún estudio incluido”.

RECOMENDACIÓN FORMULADA

Recomendación: En adultos con carcinoma hepatocelular irreseccable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, no se recomienda el uso de atezolizumab más bevacizumab (**recomendación en contra del**

uso de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada).

PALABRAS CLAVE: Neoplasias Hepáticas, Atezolizumab, Bevacizumab, Evaluación de la Tecnología Biomédica (DeCS).

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Cuadro clínico

El cáncer de hígado representa el sexto más común con una incidencia de 866 136 nuevos casos al año a nivel mundial, y el tercero en mortalidad con 758 725 muertes al año en todo el mundo (1). En Perú, esta enfermedad tiene una incidencia de 4,9 nuevos casos por cada 100 000 habitantes y una tasa de mortalidad de 4,2 por cada 100 000 personas (1). Además, el cáncer de hígado genera una morbilidad considerable, generando 21 421 años de vida saludables perdidos (AVISA), ocupando el sexto lugar entre neoplasias. Esta cifra corresponde a 21 320 años de vida perdidos (AVP) y 100 años de vida vividos con discapacidad (AVD) por cada 100 000 personas (2).

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el principal cáncer primario de hígado corresponde al 90% de todos los casos de cáncer de hígado primarios (3). Los factores de riesgo principales para el desarrollo de CHC incluyen cirrosis y enfermedades hepáticas crónicas, como las infecciones por el virus de la hepatitis B y C, el consumo de alcohol y la enfermedad de hígado graso no alcohólico (4). A pesar de que el CHC es más frecuente en cirróticos, los pacientes con CHC y sin cirrosis comprenden aproximadamente del 10 al 40% de pacientes (5).

La sospecha clínica del carcinoma hepatocelular suele dificultarse por los signos y síntomas inespecíficos que presenta esta enfermedad, que incluyen: anorexia, pérdida de peso, malestar general, dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis, entre otros (6). Algunos pacientes que tienen factores de riesgo (ej. cirrosis) suelen ser diagnosticados cuando se les realiza tamizaje para la detección de CHC mediante ecografía abdominal, con o sin alfa-fetoproteína de forma periódica (7). Ya sea por una sintomatología sospechosa o una sospecha durante el tamizaje, se confirma la presencia de lesiones sospechosas mediante estudios de imagen, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética (7). El diagnóstico definitivo se puede realizar mediante biopsia o imagenología mediante los criterios *Liver Imaging Reporting & Data System*® (solo en pacientes con alto riesgo de CHC) (8).

Las opciones terapéuticas para esta neoplasia podrían incluir resección quirúrgica, terapia locorregional, trasplante de hígado y terapia sistémica (4,5); la combinación de las modalidades de tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad, la función hepática subyacente (clasificación Child-Pugh) y el estado funcional del paciente (5). El tratamiento en estadios avanzados del CHC es la terapia sistémica, y en los últimos años se han estudiado nuevos medicamentos para su uso.

1.2. Tecnología sanitaria

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal cuyo mecanismo de acción le permite unirse a PD-L1, bloqueando su interacción con los receptores PD-1 (9). Este mecanismo de acción genera un incremento de la inmunidad antitumoral al mediar la inhibición de células T mediada por PD-L1 (10). La dosificación utilizada para carcinoma hepatocelular irreseccable o metastásico es de 1 680 mg cada cuatro semanas, 1 200 mg cada tres semanas o 840 mg cada dos semanas, administrados por vía intravenosa en combinación con bevacizumab (11). Los efectos adversos más frecuentes que causa atezolizumab incluyen

fatiga (29,3%), disminución del apetito (20,1%), náuseas (18,8%) y tos (18,2%). Debido a que su mecanismo de actividad subyace en el sistema inmune, existen reacciones adversas inmunes que pueden ser graves tales como neumonitis (3%), hepatitis (1,8%), colitis (1%), y reacciones cutáneas graves (0,6%) (11).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el VEGF, que actúa inhibiendo la angiogénesis tumoral al prevenir la unión del VEGF a sus receptores en las células endoteliales vasculares (9). Esta inhibición genera una disminución del crecimiento de células endoteliales, la regresión de las microvasculatura generada por el tumor, y la apoptosis de las células tumorales (12). La dosis utilizada varía según la indicación, para el caso de carcinoma hepatocelular es de 15mg/kg cada 3 semanas por vía intravenosa en combinación con atezolizumab (13). La administración de bevacizumab puede generar eventos adversos severos que incluyen hipertensión arterial grado 3-4 (5% a 18%), daño renal con proteinuria(0,7% a 7%), hemorragia severa (0,4% a 7%) y perforación gastrointestinal (0,3% a 3%) (13). Aunque bevacizumab comenzó a comercializarse con el nombre de Avastin®, actualmente cuenta con biosimilares. Las presentaciones actuales de interés de bevacizumab que cuentan con registro sanitario vigente en el Perú se detallan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Especificaciones de autorización vigente por parte de DIGEMID para atezolizumab y bevacizumab

Atezolizumab			
Registro Sanitario	Nombre	Forma Farmacéutica	Titular
BE01094	TECENTRIQ 1 200 mg/20 mL	Concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Perú) S.A.
BE01187	TECENTRIQ 1 200 mg/20 mL	Concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Perú) S.A.
BE01188	TECENTRIQ 840 mg/14 mL	Concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Perú) S.A.
BE01388	TECENTRIQ 1 875 mg/15 mL	Solución inyectable	Roche Farma (Perú) S.A.
Bevacizumab			
Registro Sanitario	Nombre	Forma Farmacéutica	Titular
BE01397	BEMABIX® 100 mg/4 mL	Concentrado para solución para perfusión	EXELTIS PERU S.A.C.
BE01412	BEMABIX® 400 mg/16 mL	Concentrado para solución para perfusión	EXELTIS PERU S.A.C.
BE00458	AVASTIN 400 mg/16 mL	Concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Perú) S.A.
BE00472	AVASTIN 100 mg/4 mL	Concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Perú) S.A.

BE00650	AVASTIN 100 mg/4 mL	Concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Perú) S.A.
BE00656	AVASTIN 400 mg/16 mL	Concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Perú) S.A.
BE01050	AVASTIN 400 mg/16 mL	Concentrado para solución para perfusión	Roche Farma(Perú) S.A.
BE01068	AVASTIN 100 mg/4 mL	Concentrado para solución para perfusión	Roche Farma(Perú) S.A.
BE01197	MVASI 100 mg/4 mL	Concentrado para solución para perfusión	Tecnofarma S.A.
BE01198	MVASI 400 mg/16 mL	Concentrado para solución para perfusión	Tecnofarma S.A.
BE01222	ABXEDA 100 mg/4 mL	Concentrado para solución para perfusión	Farminindustria S.A.
BE01225	ABXEDA 400 mg/16mL	Concentrado para solución para perfusión	Farminindustria S.A.
BE01261	ABEVMY®400 400 mg/16 mL	Concentrado para solución para perfusión	Pharmaris Perú S.A.C.
BE01262	ABEVMY®100 100 mg/4 mL	Concentrado para solución para perfusión	Pharmaris Perú S.A.C.
BE01301	MVASI 100 mg	Concentrado para solución para perfusión	Tecnofarma S.A.
BE01302	MVASI 400 mg	Concentrado para solución para perfusión	Tecnofarma S.A.
BE01359	VEGZELMA 100 mg/4 mL	Concentrado para solución para perfusión	Celltrion Healthcare Perú S.A.C.
BE01360	VEGZELMA 400 mg/16 mL	Concentrado para solución para perfusión	Celltrion Healthcare Perú S.A.C.
BE01366	KRABEVA®100 100 mg/4 mL	Concentrado para solución para perfusión	Farmacéutica Continental E.I.R.L.
BE01368	KRABEVA®400 400 mg/16 mL	Concentrado para solución para perfusión	Farmacéutica Continental E.I.R.L.

La aprobación del uso combinado de atezolizumab más bevacizumab en carcinoma hepatocelular no resecable se basó en el estudio IMBRAVE150, que evaluó dicha combinación contra sorafenib (11,13). Basado en este estudio, tanto la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) como la Agencia de Medicamentos Europea (EMA, por sus siglas en inglés) han aprobado el uso en combinación en pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable o metastásico que no ha recibido tratamiento sistémico previamente (11,13–15). En Perú, la ficha técnica aprobada

por DIGEMID indica que tanto atezolizumab como bevacizumab, pueden utilizarse en combinación en CHC irresecable o metastásico sin tratamiento sistémico previo (16).

Tabla 2. Costo de la tecnología sanitaria

Nombre de la TS/ presentación	Costo unitario (S/)(*)	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)‡
Bevacizumab 400 mg/16 mL, 100 mg/4 mL. Concentrado para solución para perfusión	S/. 1 870,00**	15mg/kg cada 3 semanas	32 viales†	S/. 59 840,00
Atezolizumab, 1 200 mg/20 mL, Concentrado para Solución para Perfusión	S/. 21 240,00	1 200 mg/20 mL cada 3 semanas	16 ampollas	S/. 339 840,00

(*) Obtenidos del Observatorio de Precios de CATPREC.

(**) Precio para la presentación de 400 mg/16 mL

(†) Considerando un paciente de 50kg

(‡) Calculado mediante la cantidad anual por el costo unitario

1.3. Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realizó a solicitud del CFT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016 mediante el OFICIO N° 472–GRPR–ESSALUD-2024, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 del Reglamento de la Ley N.º 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N.º 004-2022-SA (17).

II. OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costoefectividad para la evaluación multicriterio de atezolizumab más bevacizumab para el tratamiento de adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de atezolizumab más bevacizumab para el tratamiento de adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1.

III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

3.1. Formulación de pregunta PICO

Se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO formulada en la solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) (ver **Tabla 3**) para identificar posibles dudas o controversias.

Tabla 3. Pregunta PICO inicial enviada por el solicitante

Población	Paciente adulto con diagnóstico de hepatocarcinoma inoperable o metastásico, no cirrótico, no tributario de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo. ECOG 0–1.
Intervención	Atezolizumab 1 200 mg cada 21 días más Bevacizumab 15mg/kg cada 21 días.
Comparador	Quimioterapia
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">- Sobrevida global- Sobrevida libre de progresión- Tasa de respuesta objetiva- Calidad de vida- Seguridad

Tras recibir la solicitud para la realización del estudio ETS-EMC, se revisó la pregunta PICO inicial enviada por el solicitante para poder identificar posibles dudas que podrían ser consideradas para ser aclaradas por el solicitante. Para poder entender los valores y preferencias de los pacientes afectados por esta patología, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia que pueda brindar información para la toma de decisiones. Debido a que en la solicitud inicial se incluyó desenlaces intermedios, se realizó su evaluación con el propósito de determinar su validez como sustitutos de un desenlace final. Como resultado, no se encontraron estudios que puedan validar el desenlace “tasa de respuesta objetiva” y “sobrevida libre de progresión” como desenlaces intermedios. Los detalles de la entrevista se presentan en la sección de resultados, específicamente en el acápite de balance de efectos, subacápites de valor o importancia relativa de los desenlaces según la población de interés.

Todo lo mencionado en el párrafo anterior, se presentó en una reunión técnica con la participación de representantes del servicio de oncología del HNERM y el equipo metodológico del IETSI. Durante la reunión, el equipo metodológico propuso como comparador la “Mejor terapia de soporte”, debido a que la quimioterapia no se encuentra recomendada en las GPC de referencia (6,7,18). Sin embargo, el especialista mencionó que el manejo actual de estos pacientes en el contexto peruano y el utilizado para la población objetivo de la solicitud en su nosocomio es la quimioterapia. Por esta razón, se decidió incluir como comparador la quimioterapia que incluye platino y antraciclínicos. Con base en la evidencia revisada y en la experiencia de los especialistas clínicos, se concluyó con la validación de una pregunta PICO que respondiera a la solicitud inicial. La pregunta PICO validada la presente ETS-EMC se detalla en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Pregunta PICO validada

Población	Adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni terapia locorregional*, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1
Intervención	Atezolizumab más bevacizumab†
Comparador	Quimioterapia basada en platino y antraciclínicos§
Desenlaces	Críticos: <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global• Calidad de vida• Eventos adversos serios

* Incluye ablación, radioterapia y quimioembolización

† Según fichas técnicas BE00650, BE00656 aprobada por DIGEMID, dosis de bevacizumab de 15mg/kg por vía intravenosa con 1 200 mg de atezolizumab por vía intravenosa el mismo día cada 3 semanas, hasta pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable.

§ Cisplatino, 60 mg/m² administrado por vía intravenosa cada 28 días hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad: o carboplatino con un objetivo de un AUC de 5 administrado por vía intravenosa cada 21 días por 6 ciclos o hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Doxorubicina, 60 mg/m² administrado por vía intravenosa cada 28 días hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

3.2. Graduación de los desenlaces

Al finalizar de establecer la pregunta PICO que sería evaluada y definir los criterios de importancia de los resultados según la metodología GRADE, cada desenlace se clasificó como crítico, importante o de importancia limitada, según su relevancia para la toma de decisiones clínicas (ver **Tabla 5**). Esta graduación se llevó con el mismo Grupo de Trabajo durante la reunión de la validación de la pregunta PICO.

Se tomó en consideración que no se pudo validar ninguno de los dos desenlaces intermedios propuestos en la PICO inicial. Para validar estos desenlaces, se utiliza la metodología propuesta por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG por sus siglas en inglés), que requiere estudios que evidencien una correlación fuerte con un límite inferior del intervalo de confianza al 95 % del coeficiente de correlación de 0,85 o del coeficiente de determinación de 0,72 (19). Para el caso del desenlace subrogado “Sobrevida libre de progresión”, se encontró un estudio que al evaluar el coeficiente de determinación encontró un valor de 0,352 (20). En cuanto a los valores y preferencias de los pacientes, se logró encontrar un estudio que muestra que los pacientes priorizan un aumento en el tiempo de sobrevida, pero que tienen en consideración los eventos adversos serios si estos disminuyen la calidad de vida.

Considerando la información de anteriores párrafos, se procedió a la graduación de los desenlaces (ver **Tabla 5**). Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

Tabla 5. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE

	Nombre	Importancia
Desenlaces	Sobrevida global	Crítico
	Eventos adversos serios	Crítico
	Calidad de vida	Crítico
	Tasa de respuesta objetiva	De importancia limitada
	Sobrevida libre de progresión	De importancia limitada

IV. METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre atezolizumab más bevacizumab para la población de interés, considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costoefectividad. Para ello se siguió la metodología descrita en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” (21) aprobado por Resolución Jefatural N.º 243-2022-J-OPE/INS (22).

4.1. Carga de enfermedad

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las siguientes páginas web: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): GBD Compare* (20); *International Agency for Research on Cancer: Global Cancer Observatory, Cancer Today* (1); y Centro Nacional de Epidemiología: Prevención y Control de Enfermedades – MINSA: Estudio de Carga de Enfermedad (2).

4.2. Necesidad clínica

Para la evaluación de necesidad clínica, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA (23) y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por las GPC internacionales más recientes especializadas en CHC, tales como las realizadas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (6), con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para la población objetivo de esta evaluación.

4.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de atezolizumab más bevacizumab en adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo, ECOG 0–1, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), The Cochrane Library (CENTRAL) y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La búsqueda inicial de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas (RS)

se realizó el 6 de noviembre de 2024. Debido a que no se encontró ECA ni RS, se realizó una búsqueda complementaria en PubMed para incluir estudios observacionales, la cual se realizó el 14 de noviembre de 2024.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1**.

B. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Se incluyeron revisiones sistemáticas de ECA con o sin metaanálisis.
- ECA de fase III.

Se incluyeron aquellas publicaciones que respondieran a la pregunta PICO de la presente evaluación, de acuerdo con el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (21). En caso de no identificar ECA el equipo metodológico evaluará la inclusión de estudios observacionales comparativos.

Criterios de exclusión

Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, revisiones narrativas, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

La selección del tipo de estudio incluido fue en base a la disponibilidad de la evidencia. Primero se buscaron RS con MA (metaanálisis) y ECA que respondan a la PICO. En caso no haya registros de RS ni ECA, se procedió a identificar estudios observacionales. Este proceso se llevó a cabo utilizando la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias encontradas en varias bases de datos y se eliminaron los registros duplicados utilizando la plataforma electrónica. Luego, se procedió a la selección de estudios, primero mediante una fase inicial de revisión de títulos y resúmenes, seguida de una revisión completa del texto de las referencias consideradas potencialmente relevantes. El proceso de selección de estudios fue llevado a cabo por un revisor metodológico, con una verificación adicional por parte de otro revisor metodológico. Después de realizada la selección, se extrajo la información de los estudios incluidos tal como la proporcionaron los autores con el fin de realizar la tabla de resumen de la evidencia GRADE.

Los detalles sobre el proceso de selección de la evidencia, así como los motivos de exclusión durante la revisión completa del texto, se encuentran disponibles en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para la presente ETS-EMC no se emplearon herramientas para valorar el riesgo de sesgo debido a que no se identificaron estudios que respondan a la pregunta PICO.

E. Certeza de la evidencia

Evaluación de dominios para la calificación de la certeza de la evidencia

La certeza de evidencia se evalúa para los desenlaces de eficacia y seguridad se llevó a cabo siguiendo la metodología propuesta por GRADE (24). Para la presente ETS-EMC no se evaluó la certeza de la evidencia debido a que no se identificaron estudios que respondan a la pregunta PICO.

Elaboración de tablas de resumen de evidencia GRADE

Para resumir la evaluación de la certeza, se empleó la tabla de resumen de la evidencia (SOF, por sus siglas en inglés), como lo establece la metodología GRADE, la cual es una herramienta para presentar de manera sistemática la certeza de la evidencia disponible, los juicios que respaldan la calificación de dicha certeza, y los efectos de las diferentes opciones de tratamiento en los desenlaces considerados. La tabla de resumen de la evidencia se elaboró en la plataforma GRADEpro disponible en <https://www.gradepro.org/>.

Calificación de la certeza de la evidencia para cada desenlace

El significado de los niveles de certeza de evidencia según la metodología GRADE (24) se detalla en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Significado de los niveles de certeza de evidencia según GRADE

Nivel	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente.
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios.

4.4. Certeza global de la evidencia

Es la calificación combinada de la certeza de la evidencia a lo largo de todos los desenlaces considerados para responder la pregunta clínica y que resultan relevantes para tomar una decisión o formular una recomendación. Para su determinación se consideran los siguientes criterios, de acuerdo con el enfoque GRADE.

- Si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces ésta se vuelve la certeza global de la evidencia para apoyar una recomendación.
- Si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace crítico determina la certeza global de la evidencia.

4.5. Balance de efectos

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar la priorización de los desenlaces de la PICO, y asegurar que estos guarden relación con los valores y preferencias de la población objetivo, se realizó una búsqueda de la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados. La búsqueda sistemática se realizó en la base de datos Medline/PubMed hasta el 1 de noviembre de 2024 (Anexo 1), los resultados se presentan en la sección 5.5. A. En ausencia de evidencia, se consideró la experiencia del Grupo de Trabajo derivada de la interacción con los pacientes y de la entrevista con el paciente.

B. Determinación de los umbrales y magnitud de los efectos

Para la determinación de umbrales se utilizó la metodología propuesta por IQWiG. Siguiendo sus lineamientos, los umbrales se han establecido según el tipo de desenlace (continuo o dicotómicos) y considerando los resultados relativos del estudio (19). Según esta metodología, los desenlaces incluidos para la valoración de magnitud de efectos deben tener al menos una certeza de la evidencia baja, y ser estadísticamente significativos. Para la presente ETS-EMC no se determinaron umbrales ni la magnitud de los efectos debido a que no se identificaron estudios que respondan a la pregunta PICO.

C. Valoración del balance de efectos

Se refiere al balance entre los efectos deseables e indeseables y refleja la magnitud y el impacto en la salud de una intervención, teniendo en cuenta la valoración que los afectados por la condición atribuyen a los principales desenlaces. Responde a la pregunta ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o el comparador?

Al momento de decidir se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

- La magnitud de los efectos deseables e indeseables, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace.
- Importancia de los desenlaces: valores y preferencias que los pacientes, sus familiares o cuidadores otorgan a estos desenlaces.

4.6. Nivel de innovación

La tecnología sanitaria fue clasificada como innovadora si generó una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Los desenlaces para valorar este criterio incluyeron: curación de la enfermedad, alteración significativa de su historia natural, sobrevida global, calidad de vida, disminución del riesgo de complicaciones incapacitantes o potencialmente mortales o evitar recurrir a procedimientos clínicos altamente riesgosos.

4.7. Equidad

Este criterio valoró el potencial impacto sobre la equidad en salud, al considerar los posibles efectos diferenciales de las intervenciones en las poblaciones desfavorecidas o con

características que probablemente se asocien con desventajas, las cuales pueden identificarse empleando el acrónimo en inglés PROGRESS-Plus (25):

- P: Lugar de residencia
- R: Raza/etnia/cultura/idioma
- O: Ocupación
- G: Género o sexo
- R: Religión
- E: Educación
- S: Estatus socioeconómico,
- S: Capital social

“Plus” representa otros factores como las características personales (ej. edad, la discapacidad), relaciones que limitan las oportunidades en materia de salud (p. ej. niños en un hogar con padres fumadores) o relaciones dependientes del tiempo (situaciones en las que una persona puede estar temporalmente en desventaja). Adicionalmente, se consideraron las preguntas guías dadas en el Documento Técnico: "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (18). Finalmente, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed (Anexo 1) para buscar estudios sobre el impacto de la TS en la población objetivo que puedan informar la decisión. La fecha de búsqueda fue el 26 de noviembre de 2024. Al finalizar el diálogo deliberativo, los participantes del Grupo de Trabajo deben emitir un juicio final respecto a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud de recomendarse el uso de la TS?

4.8. Recursos necesarios (costos)

Para estimar los recursos necesarios para la incorporación de la tecnología sanitaria, se realizó la estimación de los recursos necesarios desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Para esto se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, no se aplicaron índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó la enfermedad establecida en la PICO y sus diferentes estados mediante la revisión de guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el Ministerio de Salud de Perú (MINSa), INEN, Seguro Social de Salud de Perú (EsSalud) y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica (*National Institute for Health and Care Excellence*, NCCN, *British Society for Haematology*), procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSa, INEN y EsSalud con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las variantes

clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS-EMC. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costeada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

- **Paso 4:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado (26).
- **Paso 5:** Por último, se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

Se realizó una reunión conjunta con el equipo metodológico y un representante de la IPRESS solicitante para validar los procedimientos médicos, medicamentos e insumos incluidos en cada escenario, tanto de la intervención de interés como del comparador.

4.9. Costoefectividad

Para informar el criterio de costoefectividad de la tecnología sanitaria a nivel local, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID del Perú, en las páginas web de agencias regionales que realizan ETS como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed para identificar estudios de costoefectividad de la tecnología sanitaria para la población objetivo, en un contexto local o regional (Anexo 1d).

4.10. Formulación de la recomendación

Para la formulación de la recomendación, se convocó a una reunión a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (HNERM), de la Red Oncológica Nacional (RON) a cargo del INEN, de la DPCAN, de la DIGEMID, de la IAFAS - EsSalud y de la DGAIN. El equipo metodológico de IETSI presentó evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Se empleó la metodología del diálogo deliberativo para garantizar que todos los miembros del Grupo de Trabajo tuvieran la oportunidad de expresar sus puntos de vista y contribuyeran al desarrollo de la recomendación. Se buscó el consenso en cuanto a la valoración de cada criterio. En caso

de no haberlo, se procedió a votación, escogiéndose la opción que tuviera la mayoría de los votos.

En la valoración global se tuvo en cuenta los siguientes aspectos:

- En situaciones donde el balance de efectos está a favor de la TS, siendo que los efectos deseables superan ampliamente los efectos indeseables, pero la certeza global es baja, se deberá efectuar las valoraciones para los criterios restantes, siendo necesario que no existan alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME o sus listas complementarias y que la TS resulte costoefectiva para justificar una recomendación a favor de su uso.
- En situaciones donde el balance de efectos indica que la TS es similar al comparador con certeza global al menos moderada, la valoración del criterio recursos necesarios (costos) debe tener una valoración mínima correspondiente a “costos y ahorros mínimos”, a fin de justificar una recomendación a favor de la TS.
- Para todas las situaciones, se considera la evidencia identificada para los desenlaces. En ausencia de esta o cuando la evidencia para desenlaces finales es de certeza baja o muy baja, se considera la evidencia disponible para los desenlaces intermedios que han mostrado ser subrogados válidos de los desenlaces finales.

V. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de cada criterio para la evaluación de la eficacia y seguridad de atezolizumab más bevacizumab en adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo, ECOG 0–1.

5.1. Carga de enfermedad

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

5.2. Necesidad clínica

Se encontró que la GPC de más reciente publicación sobre CHC fue la realizada por la NCCN (6), que recomiendan diversas alternativas como el tratamiento sistémico con tremelimumab-actl con durvalumab, durvalumab, tezolizumab con bevacizumab, tremelimumab-actl con durvalumab, durvalumab, lenvatinib, sorafenib, tislelizumab-jsgr, y pembrolizumab. Ninguna de estas opciones está contenida en el PNUME ni en sus listas complementarias. El equipo metodológico comentó que la quimioterapia no está considerada como una opción dentro de la guía NCCN para estos pacientes.

Los representantes de la RON, IPRESS solicitante y DGAIN votaron por “no existe alternativa”. El representante de la RON recaló que la quimioterapia no se menciona dentro de las opciones terapéuticas en la guía. El representante de la IPRESS solicitante comentó que ninguna de las alternativas propuestas por las guías internacionales está aprobada en Perú para esta patología en pacientes no cirróticos, y recaló que la quimioterapia ya no se recomienda a pesar de ser una opción que se utiliza actualmente en nuestro contexto. Por otro lado, los representantes del DIGEMID y DPCAN votaron por “existe alternativa”. La representante de DIGEMID consideró que, según lo mencionado por el especialista de la IPRESS solicitante que existe una alternativa (quimioterapia) que

se puede brindar localmente. Se llevó a cabo la votación, y por mayoría el Grupo de Trabajo finalmente consideró para este criterio la opción de “no existe alternativa”, por lo tanto, existe una “necesidad clínica”.

5.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios

La búsqueda sistemática inicial de ECA y RS permitió la identificación de un total de 307 registros, de los cuales se identificaron 30 duplicados. Según la evaluación de los títulos y resúmenes (277 registros), se excluyeron 263 estudios y 14 estudios pasaron a la evaluación a texto completo. De estos estudios evaluados a texto completo, 13 estudios se excluyeron pues el comparador no fue el de interés, y 1 estudio evaluó su uso en líneas posteriores.

La búsqueda sistemática complementaria de estudios observacionales permitió la identificación de un total de 800 registros, de los cuales se excluyeron 796 estudios y 4 estudios pasaron a la evaluación a texto completo. De estos estudios evaluados a texto completo, 2 estudios se excluyeron pues el comparador no fue el de interés, y 2 no presentaron brazo comparador.

Finalmente, no se identificaron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos ni estudios observacionales comparativos que ayuden a responder la pregunta PICO establecida. La selección de la evidencia teniendo en cuenta el total de registros evaluados se encuentran en el **Anexo 2**. Los motivos de exclusión se muestran en el **Anexo 3**.

B. Características de los estudios identificados

No se identificaron estudios que ayudaran a contestar la pregunta PICO propuesta en la presente ETS-EMC.

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

No se identificaron estudios que ayudaran a contestar la pregunta PICO propuesta en la presente ETS-EMC, por lo que no se realizó ninguna evaluación de la calidad metodológica.

D. Principales resultados

No se identificaron estudios que ayudaran a contestar la pregunta PICO propuesta en la presente ETS-EMC, por lo que no se presenta ningún resultado.

E. Tabla de resumen de la evidencia (SoF) de GRADE

<p>Población: Atezolizumab más bevacizumab para el tratamiento de adultos con carcinoma hepatocelular irreseccable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1</p> <p>Intervención: Atezolizumab más bevacizumab</p> <p>Comparador: Quimioterapia basada en platino y antraciclinas</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global: No se encontró evidencia para este desenlace • Calidad de vida: No se encontró evidencia para este desenlace • Eventos adversos serios: No se encontró evidencia para este desenlace 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y tipo de estudios (muestra)	Intervención: Atezolizumab más bevacizumab	Comparación: QT basada en platino y antraciclinas	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza	Interpretación
Sobrevida global	CRÍTICO							No se encontró evidencia para este desenlace
Calidad de vida	CRÍTICO							No se encontró evidencia para este desenlace
Eventos adversos serios	CRÍTICO							No se encontró evidencia para este desenlace

Abreviaturas utilizadas: IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

5.4. Certeza global de la evidencia

No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la ausencia de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO de interés. Considerando ello, la entidad evaluadora determinó este criterio como “ningún estudio incluido”.

5.5. Balance de efectos

A. Evidencia identificada respecto al valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Como se mencionó en la sección 3.2. Graduación de los desenlaces, la búsqueda sistemática de la literatura dio como resultado dos estudios que evaluaron valores y preferencias. Se tomó en cuenta los resultados de estos estudios para poder graduar la importancia de los desenlaces de la pregunta PICO. Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 5** del presente informe.

El equipo metodológico de IETSI realizó una revisión de la literatura respecto a valores y preferencias en la población objetivo de la presente ETS-EMC. Se identificaron dos estudios. El estudio realizado por Lo et al., 2021 (27) buscó evaluar las preferencias de los pacientes respecto a las características de los tratamientos para CHC avanzado mediante un experimento de elección discreta que evaluó atributos como supervivencia global, tiempo de espera para el tratamiento, modo de administración y eventos adversos. Se incluyeron 150 participantes para quienes la sobrevida global fue el atributo más importante, seguido por el riesgo de diarrea e hipertensión y otros eventos adversos. Los pacientes estaban dispuestos a sacrificar tiempo de sobrevida para evitar fatiga y el posible desarrollo de hipertensión como eventos adversos. Los autores del estudio concluyen que, aunque los pacientes priorizan prolongar la sobrevida, están dispuestos a intercambiar meses de vida para evitar efectos adversos y mantener su calidad de vida.

El estudio realizado por Li et al., 2023 (28) evaluó las preferencias de tratamiento de pacientes con CHC irresecable mediante un experimento de elección discreta. Se evaluaron diversos atributos de tratamiento incluyendo: sobrevida global, severidad del síndrome mano-pie, hipertensión, riesgo de sangrado gastrointestinal, y la vía de administración. Los resultados mostraron que los pacientes le otorgan mayor importancia a evitar eventos adversos serios, particularmente síndrome mano-pie e hipertensión severa, por encima de la prolongación de la sobrevida global.

Para comprender mejor los valores y preferencias de pacientes con carcinoma hepatocelular en el contexto nacional, se contactó a un paciente con CHC para realizar una entrevista semiestructurada con el fin de comprender sus valores y preferencias respecto al tratamiento. Según lo comentado por la paciente durante la entrevista, valora la mejoría en su calidad de vida que se le pueda brindar, además de la disminución de dolor que pueda brindar el tratamiento.

B. Determinación de los umbrales y magnitud de los efectos

Considerando que no se incluyeron estudios para responder la pregunta PICO, no se pudo evaluar la magnitud de los efectos.

C. Valoración del balance de efectos

En la valoración del criterio de efectos deseables (beneficios), el equipo metodológico del IETSI mencionó los datos previamente descritos, para posteriormente pedir al Grupo de Trabajo que responda a la pregunta: “¿Cuál es la magnitud global de los efectos deseables?”. No se obtuvo un consenso inicial. Durante el diálogo deliberativo, los representantes de la RON y de la IPRESS solicitante se abstuvieron de emitir juicio. El representante de la RON e IPRESS solicitante mencionaron que se debió considerar sorafenib como comparador porque la TS evaluada presenta beneficios a favor, ante ello el equipo metodológico comentó que la RS respondió a la PICO validada donde el comparador fue la quimioterapia. Los representantes de DIGEMID, IAFAS-EsSalud, DGAIN, y DPCAN votaron por la alternativa “no lo sé”. Por mayoría, el juicio para este criterio fue “no lo sé”.

En cuanto a efectos indeseables, se pidió al Grupo de Trabajo que responda a la pregunta: “¿Cuál es la magnitud global de los efectos indeseables?”. No se obtuvo consenso inicial. Durante el diálogo deliberativo, los representantes de la RON y de la IPRESS solicitante se abstuvieron del emitir juicio. El representante de la IPRESS destacó su postura de realizar una evaluación con un comparador diferente a la quimioterapia, ante la ausencia de evidencia presentada por el equipo metodológico consideró su abstención. Los representantes de DIGEMID, IAFAS-EsSalud, DGAIN, y DPCAN votaron por la alternativa “no lo sé”. Por mayoría, el juicio para este criterio fue “no lo sé”.

Con la información mencionada previamente, se procedió a realizar la valoración del criterio de balance de efectos, y se procedió a preguntar a los participantes: “¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador?”. Los representantes de la RON y de la IPRESS solicitante se abstuvieron del emitir juicio en concordancia con los comentarios vertidos en las secciones de efectos deseables e indeseables. Los representantes de DIGEMID, IAFAS-EsSalud, DGAIN, y DPCAN votaron por la alternativa “no lo sé”. Por mayoría, el juicio para este criterio fue “no lo sé”.

5.6. Nivel de innovación

El documento técnico que guía las ETS-EMC, considera como innovadora a una tecnología sanitaria cuando “*produce una mejora notable en los resultados importantes para la salud de los pacientes, sea en una mayor eficacia o un mejor perfil de seguridad en comparación con la mejor opción terapéutica disponible, basado en una evidencia con certeza al menos moderada*” (21). En concordancia a esta premisa y a la certeza global de evidencia cuyo juicio fue “ningún estudio incluido”, se catalogó a la tecnología como “no innovadora”.

5.7. Equidad

Después de realizada una búsqueda sistemática sobre estudios de equidad, no se identificaron estudios que evalúen el impacto del uso de atezolizumab más bevacizumab en adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo, ECOG 0–1.

Considerando las preguntas guía propuestas por el documento técnico, se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se

recomienda brindar la intervención en lugar del comparador? Durante el diálogo deliberativo el representante de la RON argumentó que la mejor eficacia de la tecnología sanitaria mejoraría la equidad, mientras que el representante de IPRESS solicitante consideró que, de aprobarse la tecnología sanitaria, se estaría disminuyendo la inequidad, puesto que en los sistemas de salud privados ya se cuenta con la tecnología sanitaria. La representante de DGAIN consideró también que existe inequidad, pues solo aquellos pacientes con suficientes recursos pueden adquirir el medicamento. El equipo metodológico realizó el comentario que la equidad también es importante considerar la incertidumbre que existe sobre si existe un beneficio de generar un balance favorable de la TS en la condición clínica evaluada acorde al juicio brindado en previos criterios. Terminado el diálogo deliberativo, se realizó la votación, donde los representantes de la RON y de la IPRESS solicitante votaron por “aumenta la equidad”, los representantes de DIGEMID, IAFAS-EsSalud y DPCAN votaron por “no lo sé” y la representante de DGAIN votó por “probablemente aumente la equidad”. Por ello, el Grupo de Trabajo consideró por mayoría la opción de “no lo sé”.

5.8. Recursos necesarios (costos)

De acuerdo a lo planteado en la PICO propuesta para la presente ETS-EMC, se planteó la variante clínica que fue utilizada para la estimación de los recursos necesarios. Se estimó los costos unitarios siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa. A continuación, se presentan los resultados de los costos totales de la tecnología sanitaria con la alternativa de comparación (consultar el Anexo 4 para ver el costeo detallado).

Tabla 10. Costos totales de los recursos necesarios, según alternativa

Tecnología Sanitaria	Variante clínica	Recursos necesarios costeados (S/)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total
Alternativa de comparación: Quimioterapia	Adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo, ECOG 0–1.	S/ 18 271,00	S/ 1 651,55	S/ 19 922,55
Alternativa de intervención: Atezolizumab + Bevacizumab	Adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo, ECOG 0–1.	S/ 18 271,00	S/ 414 787,89	S/ 433 058,89

Elaboración: Equipo Técnico

En el Anexo 4 se presentan los costos totales y los recursos necesarios para cada alternativa de evaluación, las cuales se obtuvieron a partir de las tablas anteriores. Como se puede observar, el costo total asociado a la intervención asciende S/ 413 136,34.

Tabla 11. Diferencia de costos totales entre alternativas de análisis

Variante clínica	Recursos necesarios costeados (S/)		Costos incrementales (S/): B-A
	Alternativa de comparación: Quimioterapia (A)	Alternativa de intervención: Atezolizumab + bevacizumab (B)	
Adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo, ECOG 0-1	S/ 19 922,55	S/ 433 058,89	S/ 413 136,34

Elaboración: Equipo Técnico

Esta información fue presentada por el equipo metodológico durante la reunión con el Grupo de Trabajo. Se obtuvo consenso inicial. Durante la votación, el representante de la RON, IAFAS-EsSalud, DGAIN, DIGEMID, IPRESS, y DPCAN votaron por “costos extensos”. Por unanimidad, el Grupo de Trabajo eligió la opción de “costos extensos”.

5.9. Costoefectividad

Luego de la búsqueda sistemática, no se identificaron estudios de costoefectividad llevados a cabo a nivel nacional o regional sobre el uso de atezolizumab más bevacizumab en la población específica de la presente ETS-EMC.

Los representantes de la RON y de la IPRESS solicitante se abstuvieron de emitir juicio. Los representantes de DIGEMID, IAFAS-EsSalud, DGAIN y DPCAN votaron por la alternativa “no lo sé”. Por lo tanto, se valoró este criterio como “ningún estudio incluido” por mayoría simple.

VI. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el Grupo de Trabajo, se resumen en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Resumen de los juicios expresados por el Grupo de Trabajo

CRITERIO	JUICIO						
Necesidad clínica		Existe alternativa				No existe alternativa	
Efectos deseables	No lo sé	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía
Efectos indeseables	No lo sé	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía
Certeza global de la evidencia	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	
Balace de efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

Nivel de innovación		TS no innovadora				TS innovadora	
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costoefectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación basada en los juicios emitidos por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC

De acuerdo con los juicios expresados por los integrantes del Grupo de Trabajo, no existe alternativa para la necesidad clínica; los efectos deseables son desconocidos (opción “no lo sé”); los efectos indeseables (daños) son desconocidos (opción “no lo sé”); la certeza global de la evidencia no se pudo determinar debido a la ausencia de evidencia (opción “ningún estudio incluido”); el balance de efectos no se pudo determinar debido a la ausencia de evidencia (opción “no lo sé”); la tecnología sanitaria fue clasificada como no innovadora. Asimismo, el impacto en la equidad es desconocido (opción “no lo sé”); los recursos necesarios implican costos extensos; y no se pudo determinar la costoefectividad debido a la ausencia de evidencia (opción "ningún estudio incluido"). Basado en los comentarios del Grupo de Trabajo, la recomendación final fue la siguiente:

Recomendación: En adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, no se recomienda el uso de atezolizumab más bevacizumab (**recomendación en contra del uso de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

Comentarios:

- La representante de DIGEMID indicó que, debido a la ausencia de evidencia y los costos extensos de la tecnología sanitaria; su votación es “no recomendar la intervención”.
- El representante de la DPCAN manifestó que, debido a la ausencia de evidencia que soporte la intervención para la PICO planteada, su voto es “no recomendar la intervención”.
- La representante de la DGAIN mencionó que debido a la ausencia de evidencia que soporte la intervención, su voto fue “no recomendar la intervención”. La representante mencionó que se puede mejorar el proceso metodológico para las ETS, pues en su opinión, el comparador debería ser el que se puede utilizar en todo el sistema de salud (incluyendo el sector privado).
- El representante de la RON se abstuvo de emitir un voto.

- El representante de la IPRESS solicitante argumentó que el comparador presente en el sistema sanitario es la quimioterapia, un comparador que ya no se utiliza en otros sistemas de salud del mundo. Por ello, se abstuvo de emitir un voto.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables no se pudo determinar.	En adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, los beneficios del uso de atezolizumab más bevacizumab en comparación con quimioterapia basada en platino y antraciclinas fueron catalogados como desconocidos (opción "no lo sé"); los daños, como desconocidos (opción "no lo sé"); y la certeza global de la evidencia no se pudo determinar debido a la ausencia de evidencia (opción "ningún estudio incluido"). El Grupo de Trabajo, por mayoría, consideró que el balance entre efectos deseables e indeseables no se pudo determinar debido a la ausencia de evidencia (opción "no lo sé").
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global de la evidencia no se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la ausencia de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final contó con información.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la ausencia de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
Costoefectividad ¿La TS es costoefectiva?	Ningún estudio incluido.	No se pudo determinar la costoefectividad debido a la ausencia de estudios que evalúen la costoefectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención, basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS-EMC.		

VIII. CONCLUSIONES

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P**: adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1; **I**: atezolizumab más

bevacizumab; **C**: quimioterapia basada en platino y antraciclinas; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), tasa de respuesta objetiva (importancia limitada) y sobrevida libre de progresión (importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

- No se encontraron estudios que evalúen la eficacia y seguridad de atezolizumab más bevacizumab en comparación con quimioterapia basada en platino y antraciclinas para la población de la PICO validada. Por lo tanto, no fue posible determinar los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria, el balance de los efectos, ni la certeza de la evidencia.
- Los juicios expresados por los integrantes del Grupo de Trabajo fueron los siguientes: necesidad clínica: no existe alternativa; efectos deseables: desconocidos (opción "no lo sé"); efectos indeseables (daños): desconocidos (opción "no lo sé"); certeza global de la evidencia: ningún estudio incluido; balance de efectos: desconocido (opción "no lo sé"); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: desconocida (opción "no lo sé"); recursos necesarios: costos extensos; costoefectividad: ningún estudio incluido.
- Finalmente, luego del diálogo deliberativo, los representantes del Grupo de Trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de atezolizumab más bevacizumab en adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1 (**recomendación en contra del uso de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nº	Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
1	Jorge Emerson CHACHAIMA MAR	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de la certeza de la evidencia. Brindó soporte para la realización de los marcos de la ETS-EMC para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
2	Robin VILLALOBOS SILVA	Equipo metodológico	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
3	Victor Andrés VELASQUEZ RIMACHI	Equipo metodológico	Brindó soporte para la realización de los marcos de la ETS-EMC para la formulación de la recomendación. Revisión y redacción del informe de la ETS-EMC.
4	Carolay Zully VASQUEZ QUISPE	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad

5	Carlos ALIAGA MACHA	Grupo de Trabajo: Representante de la IPRESS solicitante (HNERM)	Participación en la validación de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, y diálogo deliberativo.
6	Juana GÓMEZ MORALES	Grupo de Trabajo: Representante de la DIGEMID	Participación en el diálogo deliberativo
7	Juan Carlos HARO VARAS	Grupo de Trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN	Participación en el diálogo deliberativo
8	Miguel HUAMANÍ CONTRERAS	Grupo de Trabajo: Representante de la IAFAS (EsSalud)	Participación en el diálogo deliberativo
9	Alida PALACIOS ENRIQUEZ	Grupo de Trabajo: Representante de la DGAIN	Participación en el diálogo deliberativo
10	María Luisa MERMA POLANCO	Grupo de Trabajo: Representante de la DPCAN	Participación en el diálogo deliberativo.

X. DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

XI. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Seguro Social de Salud - EsSalud.

XII. REFERENCIAS

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. Carga de enfermedad en el Perú: Estimación de los años de vida saludables perdidos [Internet]. Ministerio de Salud. 1 de diciembre de 2018. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/276778carga-de-enfermedad-en-el-peru-estimacion-de-los-anos-de-vida-saludables-perdidos-2016>
3. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular carcinoma. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
4. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 11 de abril de 2019;380(15):1450-62.
5. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 21 de enero de 2021;7(1):6.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Hepatobiliary Cancers. V1. 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
7. ESMO. Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. [citado 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines->

- gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma-esmo-clinical-practice-guidelines-for-diagnosis-treatment-and-follow-up
8. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. agosto de 2018;68(2):723-50.
 9. National Library of Medicine. PubChem [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
 10. Aleem A, Shah H. Atezolizumab. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
 11. TECENTRIQ® (atezolizumab). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Food and Drug Administration; [citado 12 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761034s0531bl.pdf
 12. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev*. 1 de junio de 2020;86(102017):102017.
 13. AVASTIN (bevacizumab). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Food and Drug Administration; 2022. Disponible en: https://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf
 14. Tecentriq [Internet]. European Medicines Agency (EMA). [citado 3 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
 15. Avastin [Internet]. European Medicines Agency. [citado 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>
 16. Fichas Técnicas de Productos Biológicos [Internet]. DIGEMID. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/fichas-tecnicas-de-productos-biologicos/>
 17. Decreto Supremo N.º 004-2022-SA [Internet]. Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano; Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2974070/Decreto%20Supremo%20N%C2%B0004-2022-SA.pdf?v=1649427540>
 18. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 16 de diciembre de 2024; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2024.08.028>
 19. General Methods [Internet]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2022. Disponible en: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-6-1.pdf
 20. Huang L, Kang D, Zhao C, Liu X. Correlation between surrogate endpoints and overall survival in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 21 de febrero de 2024;14(1):4327.
 21. Documento Técnico: Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo [Internet]. Instituto Nacional de Salud; 20 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo>
 22. Resolución Jefatural N.º 243-2022-J-OPE/INS [Internet]. Instituto Nacional de Salud; [citado 19 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/normas-legales/3668859-243-2022-j-ope-ins>
 23. Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA [Internet]. Ministerio de Salud; 5 de julio de 2023 [citado 19 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>
 24. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401-6.
 25. PROGRESS-Plus [Internet]. Cochrane; [citado 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/equity/projects/evidence-equity/progress-plus>

26. MINSA. Resolución Ministerial N°1032-2019-MINSA. Oficina de Transparencia y Anticorrupción. ; 2019.
27. Lo SH, Sharma R, Costentin CE, Aggio D, Shergill S, Colaone F, et al. Patient preferences for advanced hepatocellular carcinoma treatment: a multicountry stated preference study. *Future Oncol.* noviembre de 2021;17(32):4275-87.
28. Li D, Tan R, Hernandez S, Reilly N, Bussberg C, Mansfield C. Patient preferences for unresectable hepatocellular carcinoma treatments: A discrete-choice experiment. *Cancers (Basel)* [Internet]. 25 de febrero de 2023;15(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15051470>
29. Catálogo de Tarifas de Prestaciones de Salud a Terceros No Asegurados. Gerencia Central de Planeamiento y Presupuesto - ESSALUD; 2018.
30. Tarifario Institucional Integrado de Procedimientos Médicos y/o Sanitarios del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Oficina General de Planeamiento y Unidad Funcional de Costos y Tarifas. INEN; 2024.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Búsqueda para ECA y RS

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 6 de noviembre de 2024	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 Anti-PDL1[tiab] OR Tecentriq[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 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]))	117

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 6 de noviembre de 2024	Resultado	
Estrategia	#1	MH Carcinoma, Hepatocellular	106
	#2	(Hepatocellular NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	6532
	#3	Hepatom*:ti,ab,kw	507
	#4	Hepatocarcinom*:ti,ab,kw	84
	#5	(Liver NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	2306
	#6	(Liver NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	832
	#7	(Liver NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	833
	#8	(Liver NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	3882
	#9	(Liver NEAR/1 Malign*):ti,ab,kw	147
	#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	10375
	#11	MH Atezolizumab	18
	#12	Atezolizumab:ti,ab,kw	1636
	#13	Anti-PDL1:ti,ab,kw	94
	#14	Tecentriq:ti,ab,kw	124
	#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	1695
	#16	MH Bevacizumab	123
	#17	Bevacizumab:ti,ab,kw	8053
	#18	Mvasi:ti,ab,kw	6
	#19	Avastin:ti,ab,kw	958
	#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	8164
	#21	#10 AND #15 AND #20	186

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 6 de noviembre de 2024		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(carcinoma, hepatocellular) OR(hepatocellular carcinom*) OR(carcinoma hepatocelular) OR(hepatom*) OR(hepatocarcinom*) OR(liver cancer) OR (cancer de hígado) OR (cancer de figado) OR (cancer hepatico) OR (liver carcinom*) OR (carcinoma de hígado) OR (carcinoma hepático) OR (liver tumor*) OR (tumor hepatico) OR (tumor de higado) OR (liver neoplas*) OR (neoplasia de hígado) OR (neoplasia hepatica)) AND ((atezolizumab) OR (anti-pdl1) OR (tecentriq)) AND (mh: (bevacizumab) OR (bevacizumab) OR (mvasi) OR (avastin))) AND db: ("BRISA" OR "LILACS") AND instance:"lilacsplus"	4

Búsqueda complementaria para estudios observacionales

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 14 de noviembre de 2024		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 Anti-PDL1[tiab] OR Tecentriq[tiab]) AND (Bevacizumab[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Mvasi[tiab] OR Avastin[tiab])	917
	#2	(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 Anti-PDL1[tiab] OR Tecentriq[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 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]))	117
	#3	#1 NOT #2	800

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores y preferencias de los pacientes

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Concepto	PubMed Fecha de búsqueda: 01 de noviembre de 2024		Resultado
Población	#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])	219 021
Valores y preferencias	#2	“Patient Preference”[Mesh] OR Patient*Preference*[title/abstract] OR Patient*Expectation*[title/abstract] OR Patient*Value*[title/abstract] OR Patient*View*[title/abstract]	40 136

de los pacientes	OR Patient*Perspective*[title/abstract] OR patient*perception*[title/abstract] OR Patient*Decision*[title/abstract]	OR OR
#1 AND #2	-	13

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Concepto	PubMed Fecha de búsqueda: 26 de noviembre de 2024	Resultado
Población	#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 Anti-PDL1[tiab] OR Tecentriq[tiab])	219 021
Intervención	#2 (Atezolizumab[Supplementary Concept] OR Atezolizumab[tiab] OR Anti-PDL1[tiab] OR Tecentriq[tiab]) AND (Bevacizumab[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Mvasi[tiab] OR Avastin[tiab])	1 190
Tipo de estudio	#3 ((((((((((((((((gender-based[Text Word] OR gender-related[Text Word] OR gender differences[Text Word] OR gender factors[Text Word])) OR((sex[Text Word] OR gender[Text Word]) AND(analysis[Text Word] OR specific[Text Word] OR difference*[Text Word] OR factor*[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word]))) OR(sex factors[MeSH Terms])) OR(geriatrics[MeSH Terms])) OR(((ethnic*[Text Word] OR race[Text Word] OR racial[Text Word] OR religio*[Text Word] OR cultur*[Text Word] OR minorit*[Text Word] OR refugee[Text Word] OR indigenous[Text Word] OR aboriginal[Text Word]) AND(analysis[Text Word] OR difference*[Text Word] OR specific[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word] OR inequit*[Text Word]))) OR(homosexuality[MeSH Terms])) OR(disabled persons[MeSH Terms])) OR(((poverty[Text Word] OR low-income[Text Word] OR socioeconomic*[Text Word] OR social[Text Word]) AND(analysis[Text Word] OR disadvantage*[Text Word] OR specific[Text Word] OR difference*[Text Word] OR factor*[Text Word] OR inequalit*[Text Word] OR depriv*[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR disparit*[Text Word]))) OR(Educational Status[MeSH Terms])) OR(Socioeconomic Factors[MeSH Terms])) OR(((discriminat*[Text Word] OR social exclu*[Text Word] OR social inclu*[Text Word]) AND(religion[Text Word] OR culture[Text Word] OR race[Text Word] OR racial[Text Word] OR aboriginal[Text Word] OR indigenous[Text Word] OR ethnic*[Text Word]))) OR(((urban[Text Word] OR rural[Text Word] OR inner-city[Text Word] OR slum[Text Word]) AND(difference*[Text Word] OR specific[Text Word] OR analysis[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word]))) OR(((resource-poor[Text Word] OR low-income[Text Word] AND countr*[Text Word]) OR(middle income[Text Word] AND countr*[Text Word]) OR developing countr*[Text Word] OR south america[Text Word] OR latin america[Text Word]) AND(relevance[Text Word] OR analysis[Text Word] OR specific[Text Word] OR difference[Text Word] OR applicab*[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word]))) OR(health[Text Word] AND inequalit*[Text Word]))	3 330 654

		OR(health[Text Word] AND equit*[Text Word])) OR(health[Text Word] AND inequit*[Text Word])) OR(((social gradient*[Text Word] OR gap[Text Word]) AND(reduc*[Text Word] OR difference*[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR increase*[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word] OR equit*[Text Word] OR disadvantage*[Text Word]))) OR(Health Status Disparities[MeSH Terms])	
	#4	(((((equit*[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR equality[Text Word])) OR((ethnic*[Text Word] OR race[Text Word] OR racial*[Text Word] OR racis*[Text Word]))) OR(((social*[Text Word] OR socio-economic[Text Word] OR socioeconomic[Text Word] OR economic[Text Word] OR structural[Text Word] OR material[Text Word]) AND(advantage*[Text Word] OR disadvantage*[Text Word] OR exclude*[Text Word] OR exclusion[Text Word] OR include*[Text Word] OR inclusion[Text Word] OR status[Text Word] OR position[Text Word] OR gradient*[Text Word] OR hierarch*[Text Word] OR class*[Text Word] OR determinant*[Text Word]))) OR((health[Text Word] AND(gap[Text Word] OR gaps[Text Word] OR gradient*[Text Word] OR hierarch*[Text Word]))) OR("Vulnerable populations"[Mesh] OR "socioeconomic factors"[Mesh] OR "poverty"[Mesh] OR "social class"[Mesh] OR "Healthcare Disparities"[Mesh] OR "Health Status Disparities"[Mesh] OR "Poverty areas"[Mesh] OR "Urban population"[Mesh])) OR((SES[Text Word] OR SEP[Text Word] OR sociodemographic*[Text Word] OR socio-demographic*[Text Word] OR income[Text Word] OR wealth*[Text Word] OR poverty[Text Word] OR educational level[Text Word] OR level of education[Text Word] OR educational attainment[Text Word] OR well educated[Text Word] OR better educated[Text Word] OR unemploy*[Text Word] OR home owner*[Text Word] OR tenure[Text Word] OR affluen*[Text Word] OR well off[Text Word] OR better off[Text Word] OR worse off[Text Word]))	2 209 775
#1 AND #2 AND #3 AND #4		-	7

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos	PubMed: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ Fecha de búsqueda: 25 de noviembre 2024	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 Anti-PDL1[tiab] OR Tecentriq[tiab])	219 021
	#2 (Atezolizumab[Supplementary Concept] OR Atezolizumab[tiab] OR Anti-PDL1[tiab] OR Tecentriq[tiab]) AND (Bevacizumab[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Mvasi[tiab] OR Avastin[tiab])	1 190
	#3 (Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health carcino*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[tiab] OR	281 357

Atezolizumab más bevacizumab para el tratamiento de adultos con carcinoma hepatocelular irreseccable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1 Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 034-DETS-IETSI-2024

	pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR arcin[tiab]))	
#4	((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten(Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands(U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	1 226 520
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Base de datos	LILACS (BVS): https://lilacs.bvsalud.org/es/ Fecha de búsqueda: 25 de noviembre 2024	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(carcinoma, hepatocellular) OR(hepatocellular carcinom*) OR(carcinoma hepatocelular) OR(hepatom*) OR(hepatocarcinom*) OR(liver cancer) OR (cancer de hígado) OR (cancer de figado) OR (cancer hepatico) OR (liver carcinom*) OR (carcinoma de hígado) OR (carcinoma hepático) OR (liver tumor*) OR (tumor hepatico) OR (tumor de hígado) OR (liver neoplas*) OR (neoplasia de hígado) OR (neoplasia hepatica)) AND ((atezolizumab) OR (anti-pd11) OR (tecentriq)) AND (mh: (bevacizumab) OR (bevacizumab) OR (mvasi) OR (avastin))) AND (db: ("LILACS"))	4

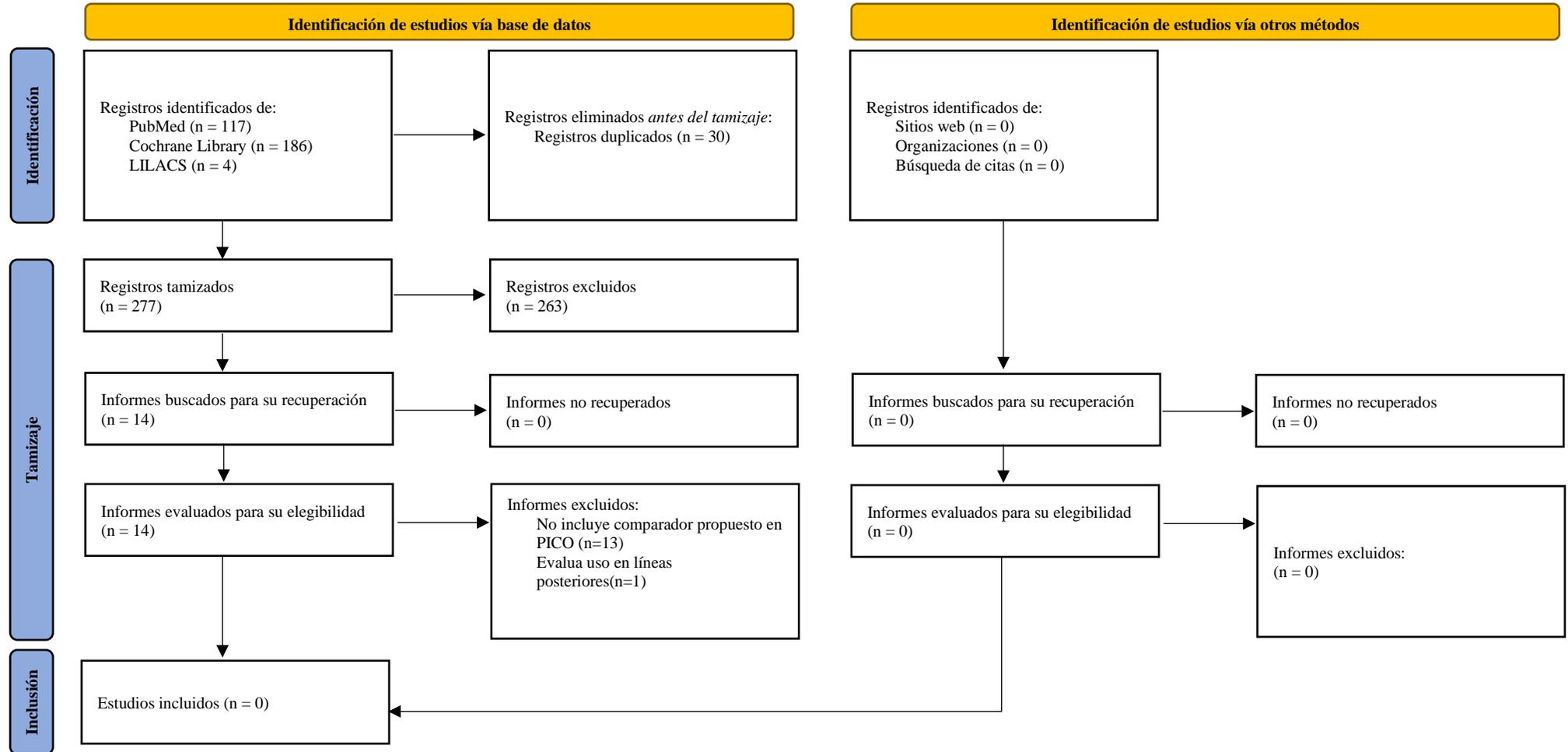
Base de datos	BRISA (RedETS): https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/ Fecha de búsqueda: 25 de noviembre 2024	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(carcinoma, hepatocellular) OR(hepatocellular carcinom*) OR(carcinoma hepatocelular) OR(hepatom*) OR(hepatocarcinom*) OR(liver cancer) OR (cancer de hígado) OR (cancer de figado) OR (cancer hepatico) OR (liver carcinom*) OR (carcinoma de hígado) OR (carcinoma hepático) OR (liver tumor*) OR (tumor hepatico) OR (tumor de hígado) OR (liver neoplas*) OR (neoplasia de hígado) OR (neoplasia hepatica)) AND ((atezolizumab) OR (anti-pd11) OR (tecentriq)) AND (mh: (bevacizumab) OR (bevacizumab) OR (mvasi) OR (avastin))) AND (db: ("BRISA"))	2

Anexo 1e. Búsqueda de Guías de práctica clínica y procedimientos clínicos para la evidencia económica

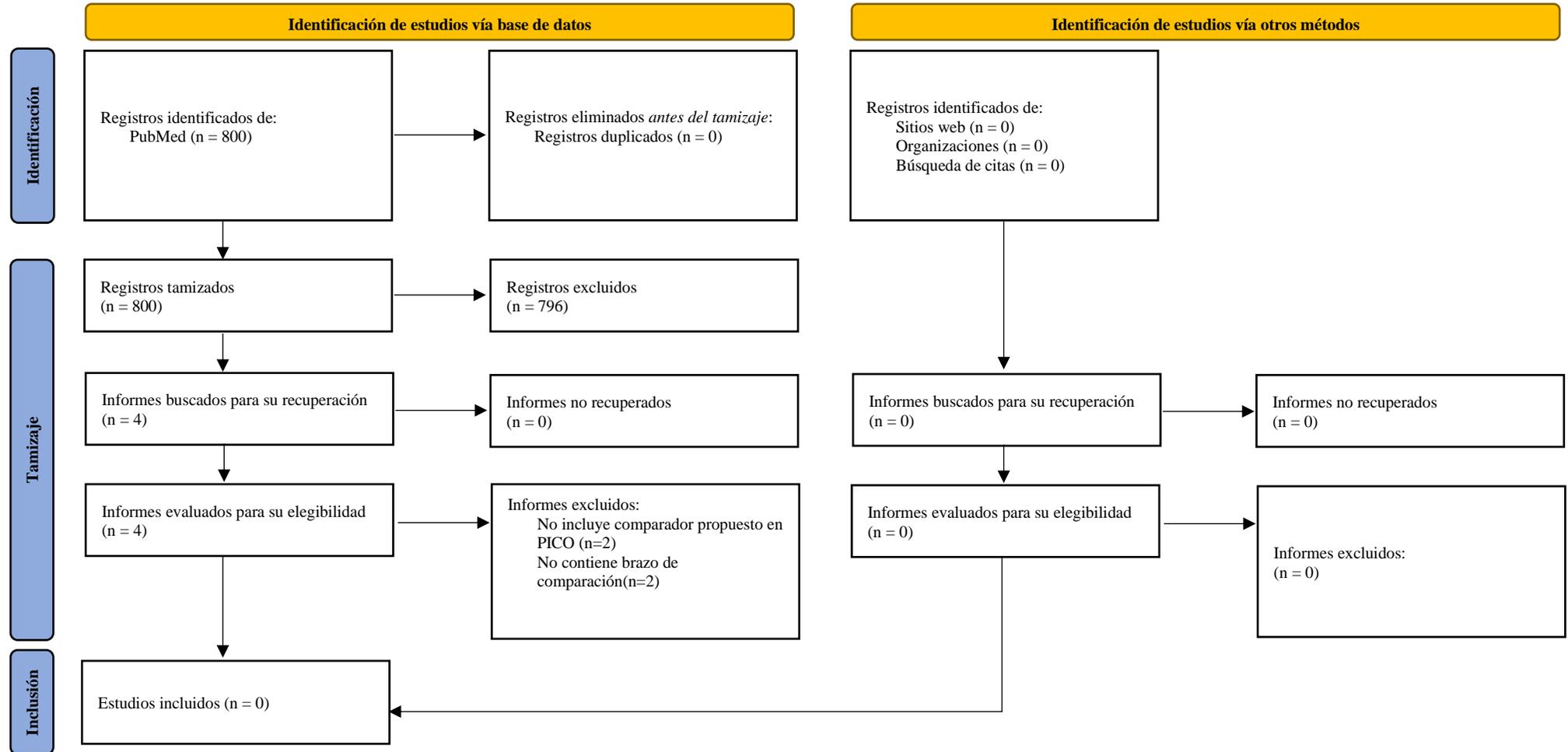
Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 11 de noviembre de 2024	Resultado
Estrategia	#1 ("guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline*"[Title] OR "guide line*"[Title/Abstract] OR "Consensus"[Title/Abstract] OR "recommendation*"[Title]) AND (Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatocellular Carcinom*[tiab] OR Hepatom*[tiab] OR Hepatocarcinom*[tiab] OR Liver Cancer[tiab] OR Liver Carcinom*[tiab] OR Liver Tumor*[tiab] OR Liver Neoplas*[tiab] OR Liver Malign*[tiab]) AND (Atezolizumab[Supplementary Concept] OR Atezolizumab[tiab] OR Anti-PDL1[tiab] OR Tecentriq[tiab]) AND (Bevacizumab[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Mvasi[tiab] OR Avastin[tiab])	20

ANEXO 2. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Flujograma de selección de Ensayos Clínicos y Revisiones Sistemáticas



Flujograma de selección de Estudios Observacionales



ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Revisiones Sistemáticas y Ensayos Clínicos Aleatorizados

Nº	Autor	Título	Diseño	Razón por la cual se excluyó
1.	Celsa et al.	Balancing Efficacy and Tolerability of First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis	Revisión sistemática y metaanálisis en red	No se realiza la comparación con el comparador de la pregunta PICO, solo incluye inhibidores de tirosin kinasa e inmunoterapia.
2.	Chen et al.	New First-line Immunotherapy-based Therapies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Living Network Meta-analysis	Revisión sistemática y metaanálisis en red	No tiene como nodo al comparador de la PICO propuesta. Se incluye estudios que evalúan inh. de tirosin kinasas, y regímenes basados en inmunoterapia. No evalúa la población de no cirróticos.
3.	Ciliberto et al	First-line systemic treatment for hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis	Revisión sistemática y metaanálisis en red	No tiene como nodo al comparador de la PICO propuesta. El brazo de comparación solamente incluye sorafenib o lenvatinib. No evalúa los resultados en no cirróticos
4.	Fong et al.	First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Patient-Level Network Meta-Analysis	Revisión sistemática y metaanálisis en red	No tiene como nodo al comparador de la PICO propuesta. Se incluyo solamente estudios que evalúan inhibidores de tirosin kinasa, inmunoterapia, o inhibidores de VEGF. No evalúa los resultados en no cirróticos.
5.	Fulgenzi et al.	Comparative efficacy of novel combination strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network metanalysis of phase III trials	Revisión sistemática y metaanálisis en red	No tiene como nodo al comparador de la PICO propuesta. Se incluyo estudios que evaluaran ITK o inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI). No evalúa los resultados en no cirróticos.
6.	Han et al.	Selection of first-line systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials	Revisión sistemática y metaanálisis en red	Evalúa el desenlace global para líneas después de la primera línea de tratamiento. No evalúa los resultados en no cirróticos.

7.	Lei et al.	Efficacy and safety of monotherapy and combination therapy of immune checkpoint inhibitors as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis	Revisión sistemática y metaanálisis en red	No incluyen el comparador de la PICO propuesta. No realizan metaanálisis en red para los desenlaces prioritizados. No brinda resultados para la población de no cirróticos.
8.	Liu et al.	First-Line Systemic Treatment Strategies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	Revisión sistemática y metaanálisis en red	No brinda los resultados para la población de no cirróticos. No incluye nodo con comparador de la PICO propuesta.
9.	Park et al.	Comparison of Efficacy of Systemic Therapies in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Updated Systematic Review and Frequentist Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Revisión sistemática y metaanálisis en red	No brinda los resultados para la población de no cirróticos. No incluye nodo con el comparador de la PICO propuesta.
10	Sonbol et al.	Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis	Revisión sistemática y metaanálisis en red	No tiene como nodo al comparador de la PICO propuesta. No brinda los resultados para la población de no cirróticos.
11	Ventura et al.	Atezolizumab and Bevacizumab Combination Therapy in the Treatment of Advanced Hepatocellular Cancer	Revisión sistemática	El único estudio incluido compara atezolizumab más bevacizumab contra sorafenib. No brinda resultados para la población de no cirróticos.
12	Vogel et al.	Atezolizumab in Combination with Bevacizumab for the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma in the First-Line Setting: Systematic Literature Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática y metaanálisis	No tiene como nodo al comparador de la PICO propuesta. No brinda los resultados para la población de no cirróticos.
13	Vogel et al.	Comparative Efficacy of Atezolizumab plus Bevacizumab and Other Treatment Options for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis	Revisión sistemática y metaanálisis en red	No se evalúa el comparador de interés de la PICO propuesta. No brinda los resultados para la población de no cirróticos.
14	Wang et al.	A Network Meta-analysis of the Efficacy of Drug Therapy in First-line Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma	Revisión sistemática y metaanálisis en red	No se evalúa el comparador de interés de la PICO. No brinda los resultados para la población de no cirróticos.

Estudios observacionales

N°	Autor	Título	Razón de exclusión
1	Fulgenzi et al.	Immunotherapy vs Best Supportive Care for Patients With Hepatocellular Cancer With Child-Pugh B Dysfunction.	No brinda los resultados para la población de no cirróticos. El comparador no es el de la PICO propuesta. El brazo intervención incluye otras terapias.
2	Jost-Brinkmann et al.	Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: Results from a German real-world cohort.	No brinda los resultados para la población de no cirróticos. El comparador no es el de la PICO (inhibidores de tirosin kinasa).
3	Sinner et al.	Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma: Retrospective Multicenter Experience.	Evalúa diversos medicamentos. No tiene brazo de comparación. No brinda los resultados para la población de no cirróticos.
4	Fulgenzi et al.	Reproducible safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for HCC in clinical practice: Results of the AB-real study.	No presenta brazo de comparación. No brinda los resultados para la población de no cirróticos.

ANEXO 4: ESTUDIO DE RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Anexo 4a. Costeo de los procedimientos empleados en la alternativa de intervención

Código	Denominación	Nº	% de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	12	100%	S/.20,00	S/.240,00
47000	BIOPSIA HEPÁTICA	1	100%	S/.18,00	S/.18,00
86706	HEPATITIS B: AC. ANTIAUSTRALIANO (ACHBS)	1	100%	S/.36,00	S/.36,00
86705	HEPATITIS B: AC. ANTICORE IGM (ACHBS IGM)	1	100%	S/.37,00	S/.37,00
87340	HEPATITIS B: AG. DE SUPERFICIE AUSTRALIANO	1	100%	S/.29,00	S/.29,00
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	S/.40,00	S/.40,00
82105	ALFA FETO PROTEINA (AFP)	12	100%	S/.15,00	S/.180,00
85014	HEMATOCRITO	12	100%	S/.6,00	S/.72,00
85018	HEMOGLOBINA	12	100%	S/.11,00	S/.132,00
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	12	100%	S/.17,00	S/.204,00
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	12	100%	S/.6,00	S/.72,00
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
85590	RECuento DE PLAQUETAS	12	100%	S/.6,00	S/.72,00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	12	100%	S/.11,00	S/.132,00
84520	UREA	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	12	100%	S/.14,00	S/.168,00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	12	100%	S/.11,00	S/.132,00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	12	100%	S/.11,00	S/.132,00
85002	TIEMPO DE SANGRIA (TS)	12	100%	S/.7,00	S/.84,00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	S/.389,00	S/.1 556,00

74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	4	100%	S/.434,00	S/.1 736,00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	S/.445,00	S/.445,00
87087	UROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA	12	100%	S/.53,00	S/.636,00
87040	HEMOCULTIVO	12	100%	S/.59,00	S/.708,00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	12	100%	S/.16,00	S/.192,00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	12	100%	S/.48,00	S/.576,00
44901	DRENAJE PERCUTANEO	1	100%	S/.274,00	S/.274,00
49082	PARACENTESIS	4	100%	S/.42,00	S/.168,00
96360	INFUSION LARGA	365	100%	S/.24,00	S/.8 760,00
Total procedimientos comparador					S/ 18 271,00

Fuente: ESSALUD (2018) (29) y INEN (2024) (30).

Elaboración: Equipo Técnico

Anexo 4b. Costeo de los procedimientos empleados en la alternativa de comparación

En este anexo se exhibe los procedimientos asociados al comparador

Código	Denominación	Nº	% de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	12	100%	S/.20,00	S/.240,00
47000	BIOPSIA HEPÁTICA	1	100%	S/.18,00	S/.18,00
86706	HEPATITIS B: AC. ANTIAUSTRALIANO (ACHBS)	1	100%	S/.36,00	S/.36,00
86705	HEPATITIS B: AC. ANTICORE IGM (ACHBS IGM)	1	100%	S/.37,00	S/.37,00
87340	HEPATITIS B: AG. DE SUPERFICIE AUSTRALIANO	1	100%	S/.29,00	S/.29,00
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	S/.40,00	S/.40,00
82105	ALFA FETO PROTEINA (AFP)	12	100%	S/.15,00	S/.180,00
85014	HEMATOCRITO	12	100%	S/.6,00	S/.72,00
85018	HEMOGLOBINA	12	100%	S/.11,00	S/.132,00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	12	100%	S/.17,00	S/.204,00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	12	100%	S/.6,00	S/.72,00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	12	100%	S/.6,00	S/.72,00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	12	100%	S/.11,00	S/.132,00
84520	UREA	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	12	100%	S/.14,00	S/.168,00

84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	12	100%	S/.11,00	S/.132,00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	12	100%	S/.11,00	S/.132,00
85002	TIEMPO DE SANGRIA (TS)	12	100%	S/.7,00	S/.84,00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	12	100%	S/.12,00	S/.144,00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	S/.389,00	S/.1 556,00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	4	100%	S/.434,00	S/.1 736,00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	S/.445,00	S/.445,00
87087	UROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA	12	100%	S/.53,00	S/.636,00
87040	HEMOCULTIVO	12	100%	S/.59,00	S/.708,00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	12	100%	S/.16,00	S/.192,00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	12	100%	S/.48,00	S/.576,00
44901	DRENAJE PERCUTANEO	1	100%	S/.274,00	S/.274,00
49082	PARACENTESIS	4	100%	S/.42,00	S/.168,00
96360	INFUSION LARGA	365	100%	S/.24,00	S/.8 760,00
Total procedimientos comparador					S/. 18 271,00

Fuente: ESSALUD (2018)(29) y INEN (2024)(30)
Elaboración: Equipo Técnico.

Anexo 4c. Costeo de los medicamentos empleados en la alternativa de intervención

Se exhibe la estimación de los precios de los medicamentos relacionados a la intervención

Cód.	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidad	% de indicación	Precio	Sub total
SAP	ATEZOLIZUMAB	1200mg/20 mL	INY		16	100%	S/.21 240,00	S/.339 840,00
SAP	BEVACIZUMAB	100mg/4 mL	INY		16	100%	S/.943,00	S/.15 088,00
SAP	BEVACIZUMAB	400mg/16 mL	INY		32	100%	S/.1 870,00	S/.59 840,00
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	17	100%	S/.0,44	S/.7,48
02657	DEXAMETASONA	4mg/mL	INY	1mL	68	100%	S/.0,07	S/.4,76
02128	CLORFENAMINA	10mg/mL	INY	1mL	17	100%	S/.0,10	S/.1,70
03540	OMEPRAZOL	20mg	TAB		85	100%	S/.0,07	S/.5,95
Total medicamentos intervención								S/ 414 787, 89

Fuente: SAP (CEABE) y CATPREC.
Elaboración: Equipo Técnico

Atezolizumab más bevacizumab para el tratamiento de adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1 Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 034-DETS-IETSI-2024

Anexo 4d. Costeo de los medicamentos empleados en la alternativa de comparación

En seguida, se muestra los costes de los medicamentos asociados a la alternativa utilizada como comparador

Cód.	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidad	% de indicación	Precio	Sub total
24515	CARBOPLATINO	450mg	INY		12	100%	S/.29,00	S/.348,00
26363	PACLITAXEL	100mg	INY	16,7 mL	18	100%	S/.19,36	S/.348,48
05157	ONDANSETRON	8mg	TAB		12	100%	S/.0,45	S/.5,40
18034	APREPITAN	125mg + 80mg	TAB		1	100%	S/.264,76	S/.264,76
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		21	1%	S/.0,10	S/.0,02
04291	LACTULOSA	180mL	SOL	3,33 g/5 mL	2	33%	S/.0,01	S/.0,01
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		30	25%	S/.0,02	S/.0,15
03570	FILGRASTIM	300 Ug/1 mL	INY	1 mL	48	4%	S/.7,00	S/.13,44
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		30	20%	S/.0,02	S/.0,12
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		30	14%	S/.0,02	S/.0,08
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		30	18%	S/.0,02	S/.0,11
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		30	17%	S/.0,02	S/.0,10
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		30	15%	S/.0,02	S/.0,09
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		30	9%	S/.0,02	S/.0,05
05873	SODIO CLORURO	0,90%	INY	1L	34	100%	S/.2,70	S/.91,80
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	17	100%	S/.0,44	S/.7,48
02657	DEXAMETASONA	4mg/mL	INY	1mL	68	100%	S/.0,07	S/.4,76
02128	CLORFENAMINA	10mg/mL	INY	1mL	17	100%	S/.0,10	S/.1,70
03540	OMEPRAZOL	20mg	TAB		85	100%	S/.0,07	S/.5,95
03567	FILGASTRIN	300mcg	INY	1,2mL	30	100%	S/.18,50	S/.555,00
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1mL	30	100%	S/.0,01	S/.0,30
02884	DIMENHIDRATO	50mg/5mL	INY	5mL	18	100%	S/.0,04	S/.0,72
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB		12	100%	S/.0,04	S/.0,48
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	36	100%	S/.0,02	S/.0,72
18268	MAGNESIO SULFATO	200mg/mL	INY	10mL	14	100%	S/.0,03	S/.0,42
05549	POTASIO CLORURO	14,9g/100mL	INY	10mL	14	100%	S/.0,10	S/.1,40
Total medicamentos intervención								S/ 1 651,55

Fuente: SAP (CEABE) y CATPREC.

Elaboración: Equipo Técnico

ANEXO 5. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión/Experticia	Institución de procedencia	Rol
1.	Jorge Emerson CHACHAIMA MAR	Médico investigador	IETSI	Equipo metodológico
2.	Victor Andrés VELASQUEZ RIMACHI	Médico epidemiólogo	IETSI	Equipo metodológico
3.	Robin VILLALOBOS SILVA	Médico especialista en gestión en salud	IETSI	Equipo metodológico
4.	Carolay Zully VASQUEZ QUISPE	Economista	IETSI	Equipo metodológico
5.	Carlos ALIAGA MACHA	Médico especialista en oncología	HNERM	Grupo de Trabajo: Representante de la IPRESS solicitante (HNERM)
6.	Juana GÓMEZ MORALES	Química farmacéutica	DIGEMID	Grupo de Trabajo: Representante de la DIGEMID
7.	Juan Carlos HARO VARAS	Médico especialista en oncología	RON	Grupo de Trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN
8.	Miguel HUAMANÍ CONTRERAS	Médico especialista en gestión en salud	IAFAS- EsSalud	Grupo de Trabajo: Representante de la IAFAS (EsSalud)
9.	Alida PALACIOS ENRIQUEZ	Médica especialista en medicina integral y gestión en salud	DGAIN	Grupo de Trabajo: Representante de la DGAIN
10.	María Luisa MERMA POLANCO	Química farmacéutica	DPCAN	Grupo de Trabajo: Representante de la DPCAN

ANEXO 6. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

N°	Nombres y Apellidos	Rol	Tipo de interés declarado	Limitación para la participación
1.	Jorge Emerson CHACHAIMA MAR	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
2.	Victor Andrés VELASQUEZ RIMACHI	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
3.	Robin VILLALOBOS SILVA	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
4.	Carolay Zully VASQUEZ QUISPE	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
5.	Carlos ALIAGA MACHA	Grupo de Trabajo: Representante de la IPRESS solicitante (HNERM)	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
6.	Juana GÓMEZ MORALES	Grupo de Trabajo: Representante de la DIGEMID	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
7.	Juan Carlos HARO VARAS	Grupo de Trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
8.	Miguel HUAMANÍ CONTRERAS	Grupo de Trabajo: Representante de la IAFAS (EsSalud)	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
9.	Alida PALACIOS ENRIQUEZ	Grupo de Trabajo: Representante de la DGAIN	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
10.	María Luisa MERMA POLANCO	Grupo de Trabajo: Representante de la DPCAN	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna

ANEXO 8. MARCO DE LA EVIDENCIA PARA LA DECISIÓN (EtD)

PREGUNTA CLÍNICA

Población	Adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni terapia locorregional*, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1
Intervención	Atezolizumab más bevacizumab†
Comparador	Quimioterapia basada en platino y antraciclinas§
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios

* Incluye ablación, radioterapia y quimioembolización

† Dosis del tratamiento combinado según ficha técnica aprobada por DIGEMID, hasta pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable

§ Cisplatino, 60 mg/m² administrado por vía intravenosa cada 28 días hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad: o carboplatino con un objetivo de un AUC de 5 administrado por vía intravenosa cada 21 días por 6 ciclos o hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Doxorubicina, 60 mg/m² administrado por vía intravenosa cada 28 días hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

EVALUACIÓN

Tras una búsqueda sistemática de la evidencia, no se encontró evidencia para la pregunta PICO evaluada.

El resumen de los juicios emitidos por el Grupo de Trabajo se detalla a continuación:

Necesidad clínica		
¿Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Existe alternativa ○ No existe alternativa 	En el PNUME y las listas complementarias no existe la alternativa de quimioterapia. No se encontró otra alternativa terapéutica presente en PNUME que sea recomendada por la GPC para población objetivo.	-
Efectos deseables		
¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía • No lo sé 	No se encontró evidencia para poder evaluar los desenlaces para efectos deseables.	Se solicitó al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? La mayoría del Grupo de Trabajo voto por la opción de “No lo sé”.
Efectos indeseables		
¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ● No lo sé 	No se encontraron estudios que evalúen la seguridad de atezolizumab más bevacizumab para la población de la PICO validada.	Se solicitó al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados? La mayoría del Grupo de Trabajo voto por la opción de “No lo sé”.
Certeza de la evidencia		
¿Cuál es la certeza global de la evidencia de los efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● Ningún estudio incluido 	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la ausencia de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO	La certeza global de la evidencia evaluada se consideró como ningún estudio incluido , debido a que no se encontró evidencia que ayude a evaluar.
Balance de efectos		
¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ● No lo sé 	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la ausencia de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO	En cuanto a efectos indeseables, se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: “¿Cuál es la magnitud global de los efectos deseables?” El Grupo de Trabajo voto por mayoría por la opción de “No lo sé”.
Nivel de innovación		
¿Cuál es el estado de innovación de la TS?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ TS innovadora ● TS no innovadora 	La intervención no cumple con la definición operacional establecida para una tecnología sanitaria innovadora según lo referido en el documento técnico titulado "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo". Por ello, se consideró como una “tecnología sanitaria no innovadora”.	Se catalogó a la tecnología como no innovadora, acorde a la certeza de evidencia.
Equidad		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducida ○ Probablemente reducida ○ Probablemente no haya impacto ○ Probablemente aumentada ○ Aumentada ○ Varía ● No lo sé 	No se pudo determinar el impacto del uso de atezolizumab más bevacizumab en la equidad en salud para población de interés debido a la ausencia de estudios que aborde específicamente la pregunta PICO	Se solicitó al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿La TS reduciría o aumentaría las inequidades en salud? El Grupo de Trabajo consideró la opción de “No lo sé” tras una votación.
--	--	---

Recursos requeridos

¿Qué tan grandes son las necesidades de recursos (costos)?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Costos extensos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros mínimos ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No lo sé 	El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que para la intervención se requiere aproximadamente entre S/ 413 136,34 más que el comparador propuesto en la presente ETS. El Grupo de Trabajo valoró el gasto con la TS como costos extensos.	El Grupo de Trabajo consideró que atezolizumab más bevacizumab genera “costos extensos” a diferencia de su comparador.

Costoefectividad

¿La costoefectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ● No hay estudios incluidos 	No se pudo determinar la costoefectividad debido a la ausencia de estudios que evalúen la costoefectividad de la intervención en la población de interés	-

TIPO DE RECOMENDACIÓN

No recomendar la intervención ●	Recomendar la intervención ○
---	--

CONCLUSIÓN

Recomendación

En adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico, sin cirrosis, no candidatos a trasplante ni a terapia locorregional, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, no se recomienda el uso de atezolizumab más bevacizumab (**recomendación en contra del uso de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).