FONDO NACIONAL DE RECURSOS
Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE HÍGADO AVANZADO CON ATEZOLIZUMAB Y BEVACIZUMAB

Normativa de Cobertura

Realizada: febrero 2020
Actualizada: marzo 2025

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CANCER DE HIGADO AVANZADO CON ATEZOLIZUMAB Y BEVACIZUMAB

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy
La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de la ordenanza 887/2024.

El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Dra. Isabel Alonso
Dr. Eduardo Lasalvia

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2025). "*Tratamiento Sistémico del Cáncer de Hígado avanzado con Atezolizumab y Bevacizumab. Normativa de cobertura*". Recuperado de: https://www.fnr.gub.uy - Normativas

Contenido

INTRODUCCIÓN **4**
Cáncer de hígado avanzado 4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR **5**
Primera línea de tratamiento: Atezolizumab y Bevacizumab **5**
Criterios de inclusión 5
Criterios de exclusión 5
Criterios a ser discutidos en forma personalizada 5
Sorafenib en primera línea de tratamiento y Regorafenib en segunda línea de tratamiento **6**
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO **6**
Atezolizumab 6
Bevacizumab 6
Sorafenib 6
Regorafenib 6
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS **7**
Requisitos del trámite de autorización 7
Historia Clínica 7
Paraclínica necesaria para la autorización 7
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS **9**
Criterios de suspensión del tratamiento 9
BIBLIOGRAFIA **10**

INTRODUCCIÓN

Cáncer de hígado avanzado

El carcinoma hepatocelular o Hepatocarcinoma ocupa el séptimo lugar en frecuencia y constituye la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. La edad media al momento del diagnóstico es de 50-60 años. En nuestro país, la incidencia de tumores hepáticos es de aproximadamente 100 nuevos casos por año.

Esta enfermedad guarda una importante relación con la enfermedad hepática crónica, en particular la de etiología alcohólica e infecciosa secundaria a la infección por los virus de hepatitis B y C.

La diseminación extrahepática al momento del diagnóstico o frente a recurrencia de la enfermedad se ve en el 10 al 20% de los pacientes, los sitios más comunes de diseminación son pulmón, ganglios linfáticos intra-abdominales, peritoneo, hueso y glándulas suprarrenales. Las metástasis encefálicas son raras (0.2a 2%).

Las opciones de tratamiento para el hepatocarcinoma pueden dividirse en quirúrgicas (resección, crioablación y trasplante hepático) y no quirúrgicas. Dentro de estas últimas están las terapias locales (etanol, ablación con radiofrecuencia etc.) y las sistémicas.

Dentro de las terapias sistémicas se encuentra el tratamiento de primera línea con Sorafenib y en segunda línea con Regorafenib. Ambos tratamientos financiados por el FNR hasta el momento.

Múltiples estudios han demostrado que la combinación de Atezolizumab (inmunoterapia) y Bevacizumab (terapia dirigida) mejora la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma metastásico o irresecable que no hayan recibido tratamiento sistémico previo, en comparación con el sorafenib como tratamiento de primera línea.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Primera línea de tratamiento: Atezolizumab y Bevacizumab

El FNR financiará el tratamiento con Atezolizumab y Bevacizumab, en primera línea, en pacientes con score Child y Pugh A y hepatocarcinoma avanzado (metastásico o con progresión lesional luego de tratamiento locorregional y no candidato a trasplante).

Criterios de inclusión

- Confirmación citológica o histológica de hepatocarcinoma, o en pacientes con alto riesgo de hepatocarcinoma, sin biopsia confirmatoria, pero con criterios imagenológicos (LIRADS – 5 u OPTN class 5), o en pacientes sin elementos de alto riesgo de hepatocarcinoma, LIRADS – 5 con alfafetoproteína mayor a 400 ng/ml.
- ECOG 0-1.
- No haber recibido tratamientos sistémicos para el hepatocarcinoma.
- Child-Pugh A.
- Lesión medible de acuerdo a los criterios RECIST.

Criterios de exclusión

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones co-mórbidas.
- Pacientes con afectación renal, hepática y/o hematológica significativa.
- Infección activa por VIH, VHB, VHC.
- Enfermedad autoinmune sistémica activa.
- Infección severa en curso.
- Metástasis encefálicas no controladas.
- Sangrado digestivo clínicamente significativo en el mes previo al inicio del tratamiento.
- Cirugía mayor dentro de los 28 días previos al inicio del tratamiento con bevacizumab.
- Pacientes portadores de hipertensión arterial no controlada u otra enfermedad cardiovascular clínicamente significativa.
- Síndrome nefrótico, proteinuria significativa (mayor o igual a 500 mg/24 hs).

Criterios a ser discutidos en forma personalizada

- ECOG 2.
- Trasplante de MO y/o de órganos sólidos.

- Pacientes que se encuentren recibiendo Sorafenib y/o Regorafenib y presenten estabilidad lesional.
- Pacientes que hayan recibido Sorafenib y/o Regorafenib, presentando progresión lesional bajo dicho tratamiento en los 3 meses posteriores al inicio de esta cobertura.

Sorafenib en primera línea de tratamiento y Regorafenib en segunda línea de tratamiento

Se evaluará en pacientes con Hepatocarcinoma postrasplante, o aquellos con enfermedades autoinmunes activas que podrían no ser candidatos para la inmunoterapia debido al riesgo de exacerbaciones o rechazo del injerto. Otras contraindicaciones podrán ser discutidas en forma individualizada.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Atezolizumab

- 1200 mg i.v. cada 3 semanas; hasta aparición de progresión de la enfermedad confirmada o toxicidad inaceptable para el paciente.

- 1875 mg s.c cada 3 semanas; hasta aparición de progresión de la enfermedad confirmada o toxicidad inaceptable para el paciente.

Bevacizumab

- 15 mg/Kg de peso i.v. cada 3 semanas; hasta aparición de progresión de la enfermedad confirmada o toxicidad inaceptable para el paciente.

Sorafenib

- 400 mg v.o cada 12 hs; hasta aparición de progresión de la enfermedad confirmada o toxicidad inaceptable para el paciente.

Regorafenib

- 160 mg v.o/día, durante 3 semanas, seguido de una semana en la que no se administra medicación. Hasta aparición de progresión de la enfermedad confirmada o toxicidad inaceptable para el paciente.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología oncológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Requisitos del trámite de autorización

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Oncólogo tratante y/o médicos tratantes de unidades de Hepatología.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Anatomía patológica que confirme carcinoma hepatocelular.
- TAC o RNM de Tórax, abdomen y pelvis.
- En caso de ser necesario TAC de cráneo y/o Centellograma óseo.
- Dosificación de alfafetoproteína.

- Funcional y Enzimograma hepático.
- Hemograma.
- Azoemia, creatininemia.
- Crasis sanguínea.
- Examen de orina, en caso de presentar proteinuria debe realizarse proteinuria de 24 horas.
- Serología para VHB, VHC, VIH.
- ECG.
- Ecocardiograma (En pacientes mayores de 40 años o con FRCV).

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes, **a través del Portal**. Se deben declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que puedan llevar a la discontinuación del tratamiento.

La evaluación de respuesta al tratamiento se realizará en forma **trimestral** según los criterios RECIST. Para la misma se requiere:

- Imagenología correspondiente trimestral, que descarte progresión lesional y evalúe respuesta.
- Alfafetoproteína en forma semestral.
- Informe de oncólogo tratante consignando respuesta clínica.
- El control clínico y paraclínico para identificar posibles efectos adversos del tratamiento es de responsabilidad de la institución y del médico tratante. En caso de presentar efectos adversos o complicaciones derivadas del tratamiento estos deberán ser reportados con la solicitud de dosis posterior.

Criterios de suspensión del tratamiento

- Progresión lesional bajo tratamiento, debidamente documentada según criterios RECIST.
- Intolerancia al tratamiento documentada por oncólogo tratante.

Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico oncólogo tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de la misma.

Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Bruix J, Quin S, Merle P, et al. Regorafenibfor patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial.The Lancet. 2016 Dec. 6736(16):32453-9
2. Llovet J, Ricci S,Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. (SHARP) Engl J Med 2008; 359:378-390
3. Reig M, Matilla A, Bustamante J, et al. Recommendations for the management of Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterol. Hepatol. 2010;33 (10):741-752
4. Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacifi c region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; (10):25–34
5. Shen A, Tang CH, Wang Y, et al. A Systematic Review of Sorafenib in Child-Pugh A Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. J Clin Gastroenterol November/December 2013 Volume 47, Number 10: 871-880
6. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford) 2005; 7:26.
7. Colombo M. Screening for cancer in viral hepatitis. Clin Liver Dis 2001; 5:109.
8. Chan SL, Mo F, Johnson PJ, et al. Performance of serum a-fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. HPB (Oxford) 2014; 16:366.
9. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2017.
10. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018; 68:723.
11. American College of Radiology. Liver Reporting & Data System v2018. https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS (Accessed on August 21, 2018).
12. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. Gastroenterology 2019; 156:976.
13. Ryder SD, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. Gut 2003; 52

Suppl 3:iii1.

14. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020;382(20):1894-1905.
15. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con Bevacizumab en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. 07/06/2022. Ministerio de Sanidad español. Dirección general de cartera común de servicios del SNS y farmacia.
16. Agencia Europea del Medicamento: http://www.ema.europa.eu. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Tecentriq.
17. Agencia Europea del Medicamento: http://www.ema.europa.eu. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Bevacizumab.
18. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – CIMA. Ficha técnica Tecentriq 1200 mg concentrado para solución para perfusión. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Tecentriq, INN-atezolizumab (aemps.es).
19. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – CIMA. Ficha técnica Avastin 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Avastin, INN-bevacizumab (aemps.es).