

RECOMENDACIÓN 2

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Cáncer de Vejiga - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con cáncer de vejiga músculo invasor etapa 4, ¿Se debe usar atezolizumab en comparación a usar quimioterapia?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Cáncer de vejiga músculo invasor etapa 4.

Intervención: Atezolizumab.

Comparación: Quimioterapia.

Desenlace (outcome): Mortalidad, calidad de vida, efectos adversos severos.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Urothelial carcinoma”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 8 revisiones sistemáticas que incluyen 3 estudios primarios, de los cuales uno corresponde a ensayo aleatorizado. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Atezolizumab para carcinoma urotelial](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	8 [1-8]
Estudios primarios	1 ensayo aleatorizado [9] y 2 observacionales [10-12]

Estimador del efecto

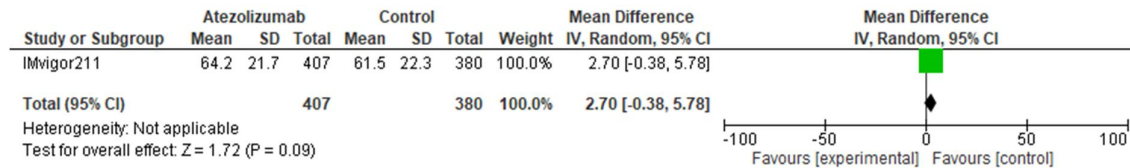
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observándose que ninguna revisión sistemática presentó los datos suficientes para construir la tabla de resultados, por lo que se decidió extraerlos directamente de lo reportando en los estudios primarios [9].

Metanálisis

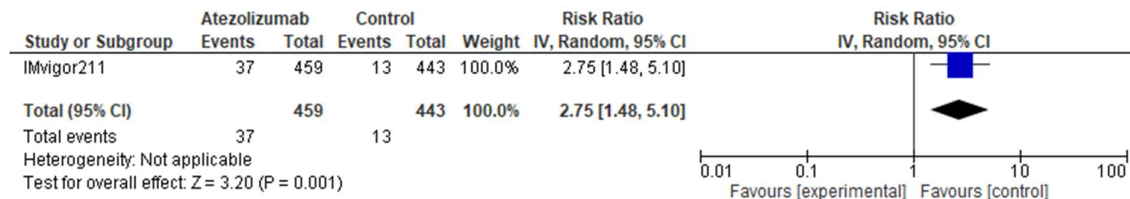
Mortalidad



Calidad de vida



Efectos adversos severos



² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ATEZOLIZUMAB VERSUS QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER DE VEJIGA AVANZADO.						
Pacientes	Cáncer de vejiga músculo invasor etapa 4 que progresa durante o después de quimioterapia basada en platino.					
Intervención	Atezolizumab.					
Comparación	Quimioterapia (vinflunina, paclitaxel o docetaxel).					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Atezolizumab	CON Atezolizumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,92 (0,85 a 1,00) -- 1 ensayo/931 pacientes [9]	754 por 1000	694 por 1000	Diferencia: 60 menos (0 a 113 menos)	⊕⊕○○ ¹ Baja	Atezolizumab podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Calidad de vida***	-- 1 ensayo / 787 pacientes [9]	61,5 puntos	64,2 puntos	DM: 2,7 puntos más (0,38 menos a 5,78 más)	⊕⊕⊕⊕ ² Alta	Atezolizumab tiene poco o nulo impacto en calidad de vida.
Efectos adversos serios****	RR 2,75 (1,48 a 5,10) -- 1 ensayo/ 902 pacientes [9]	29 por 1000	81 por 1000	Diferencia: 51 más (14 a 120 más)	⊕⊕⊕⊕ ² Alta	Atezolizumab aumenta los efectos adversos serios.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de media.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo SIN atezolizumab** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON atezolizumab** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**Seguimiento a un año.

***Calidad de vida medido en Quality-of-Life Questionnaire Core 30 [EORTC QLQ-C30, escala que va de 0 a 100 (ajustada por los autores del artículo), donde a mayor puntaje, mejor calidad de vida.

****Efectos adversos serios no claramente reportado por los autores, aparentemente falla respiratoria, necrosis epidérmica tóxica, perforación intestinal, entre otros.

¹ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva una decisión diferente.

² Si bien hubo pérdida de información de algunos pacientes, se decidió no disminuir por riesgo de sesgo, ya que es probable que los datos faltantes no cambien la dirección del resultado.

Fecha de elaboración de la tabla: Abril, 2019.

Referencias

1. Abdel-Rahman O, Oweira H, Giryas A. Health-Related Quality of Life in Cancer Patients Treated with PD-(L)1 Inhibitors: A Systematic Review. *Expert review of anticancer therapy*. 2018;18(12):1-9
2. Di Nunno V, De Luca E, Buttigliero C, Tucci M, Vignani F, Gatto L, Zichi C, Ardizzoni A, Di Maio M, Massari F. Immune-checkpoint inhibitors in previously treated patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2018;129:124-132.
3. Donin NM, Lenis AT, Holden S, Drakaki A, Pantuck A, Belldegrun A, Chamie K. Immunotherapy for the Treatment of Urothelial Carcinoma. *The Journal of urology*. 2017;197(1):14-22.
4. McGahan L. Atezolizumab (Tecentriq™) for the treatment of locally advanced and metastatic urothelial carcinoma. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). DSD: Horizon Scanning in Oncology No. 61. 2016;
5. Özdemir BC, Siefker-Radtke AO, Campbell MT, Subudhi SK. Current and Future Applications of Novel Immunotherapies in Urological Oncology: A Critical Review of the Literature. *European Urology Focus*. 2018;4(3):442-454.
6. Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018;103:7-16.
7. Rassy EE, Bakouny Z, Aoun F, Haddad FG, Sleilaty G, Assi T, Kattan J. A network meta-analysis of the PD(L)-1 inhibitors in the salvage treatment of urothelial bladder cancer. *Immunotherapy*. 2018;10(8):657-663.
8. Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L, Zhou GQ, Li WF, Mao YP, Hsu C, Liu Q, Lin AH, Tang LL, Sun Y, Ma J. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2018;363:k4226.
9. IMvigor211. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, Oudard S, Retz MM, Castellano D, Bamias A, Fléchon A, Gravis G, Hussain S, Takano T, Leng N, Kadel EE, Banchereau R, Hegde PS, Mariathasan S, Cui N, Shen X, Derleth CL, Green MC, Ravaud A. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10122):748-757
10. IMvigor210. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, Loriot Y, Necchi A, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Dawson NA, van der Heijden MS, Dreicer R, Srinivas S, Retz MM, Joseph RW, Drakaki A, Vaishampayan UN, Sridhar SS, Quinn DI, Durán I, Shaffer DR, Eigel BJ, Grivas PD, Yu EY, Li S, Kadel EE, Boyd Z, Bourgon R, Hegde PS, Mariathasan S, Thåström A, Abidoye OO, Fine GD, Bajorin DF, IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10064):67-76
11. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braithel FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014;515(7528):558-62.
12. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J, Braithel F, Loriot Y, Morales-Barrera R, Burris HA, Kim JW, Ding B, Kaiser C, Fassò M, O'Hear C, Vogelzang NJ. Atezolizumab (MPDL3280A) Monotherapy

for Patients With Metastatic Urothelial Cancer: Long-term Outcomes From a Phase 1 Study.
JAMA oncology. 2018;4(4):537-544.