

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/50/2022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con bevacizumab en el tratamiento del carcinoma hepatocelular

Fecha de publicación: 07 de junio de 2022

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma Hepatocelular (CHC) se considera una de las causas más importantes de morbilidad a nivel mundial, influyendo drásticamente en pronóstico vital de los pacientes. De acuerdo con los últimos datos disponibles, globalmente, el CHC se sitúa en séptimo lugar en incidencia y cuarto en mortalidad directa por cáncer (1). La incidencia del CHC aumenta con la edad (excepcionalmente acontece antes de los 40 años y la mediana de edad en el momento del diagnóstico en nuestro medio esta entre 65-70 años), siendo más frecuente en hombres que en mujeres (2).

La mayor tasa de incidencia ocurre en África y este-sudeste asiático, donde los principales factores etiológicos son las aflatoxinas y la infección crónica por Virus de la Hepatitis B (VHB). En Europa, Oceanía y América, los principales factores etiológicos son la infección crónica por Virus de la Hepatitis C (VHC) y el consumo de alcohol, sumándose en la última década, el hígado graso asociado a enfermedad metabólica (MAFLD, del inglés *metabolic dysfunction associated fatty liver disease*) (3-5).

Según los últimos datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), desde enero a mayo de 2020 fallecieron 2.075 personas por tumores malignos de hígado y vías biliares intrahepáticas; y se estima una incidencia de 1.551 nuevos casos de CHC para el año 2021 (6).

Entre el 70 y 90% de los casos el CHC asienta sobre hígados cirróticos, siendo la primera causa de mortalidad en dichos pacientes, por encima incluso de infecciones y hemorragias (7).

El sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* sigue siendo el recomendado por la gran mayoría de las guías clínicas (8-10). Este sistema establece el pronóstico acorde a cinco estadios y a su vez lo correlaciona con algún/as opciones terapéuticas.

Los estadios BCLC 0 ó muy inicial (incluye pacientes con cirrosis compensada [Child-Pugh A], asintomáticos (*performance status* (PS) 0), que presentan tumores únicos < 2 cm sin invasión vascular ni diseminación) y BCLC A o inicial (incluye pacientes asintomáticos (PS 0) con función hepática conservada [Child-Pugh A y B] con un CHC solitario o un máximo de 3 nódulos ≤de 3 cm), son candidatos a tratamientos con intención curativa (resección quirúrgica del tumor, trasplante hepático o ablación percutánea), alcanzándose tasas de supervivencia a los 5 años que varían en torno al 60%-80%. En el estadio BCLC

B o intermedio (incluye a pacientes con tumores multinodulares que no cumplen los criterios descritos anteriormente, sin invasión vascular ni extrahepática, con función hepática y estado general conservado) la quimioembolización transarterial es la principal opción de tratamiento. La tasa de supervivencia sin tratamiento en este grupo sería del 49,6% a un año. El estadio BCLC C o avanzado, incluye a pacientes con función hepática preservada (grado A en la escala de Child-Pugh) pero que presentan un CHC con invasión vascular y/o enfermedad extrahepática o con afectación leve del estado general. El estadio BCLC D o terminal incluye pacientes con Child-Pugh C o Child-Pugh B con descompensaciones asociadas a pésimo pronóstico como ascitis refractaria, encefalopatía hepática recurrente, peritonitis bacteriana espontánea, etc., Se caracterizan por un deterioro del estado general y/o una función hepática severamente alterada con medianas de supervivencia que no superan los cuatro meses y dónde la única opción terapéutica es aplicar los mejores cuidados de soporte (*best supportive care*) (8-10).

En el estadio avanzado ha habido numerosas actualizaciones terapéuticas en los últimos años; actualmente disponemos de tres terapias de primera línea en el tratamiento del CHC estadio avanzado o intermedio que no haya respondido o haya progresado pese a terapias locoregionales (quimioembolización transarterial).

En primer lugar, se incorporó sorafenib (Nexavar®) como tratamiento sistémico del CHC a raíz de tres estudios pivotaes de fase III. En 2006, se llevó a cabo el estudio 100554 dónde la supervivencia global (SG) con sorafenib fue de 46,3 vs 34,4 semanas con placebo, con un hazard ratio (HR) de 0,69 [intervalo de confianza (IC) 95% 0,55-0,86, p 0,0006] (11). En 2008 se publicó el estudio SHARP en el cual sorafenib alcanzó una SG de 10,7 vs 7,9 meses en pacientes tratados con placebo, con un HR de 0,69 (IC del 95% 0,55-0,87, p <0,001) (12). De igual modo, en 2009 se publicó el estudio NCT00492752 (Asia-Pacífico) dónde la SG con sorafenib fue de 6,5 vs 4,2 meses con placebo con HR de 0,68 (IC 95% 0,5-0,93, p 0,014) (13). Tras estos tres ensayos, sorafenib permaneció durante años como única alternativa en el tratamiento sistémico del CHC.

En 2018, en el ensayo REFLECT de fase III y de no inferioridad, lenvatinib (Lenvima®) obtiene una SG 13,6 meses frente a 12,3 con sorafenib. Tras marcar los límites de no inferioridad y de superioridad, los resultados arrojaron que el lenvatinib era no inferior a sorafenib. Solo se establecieron diferencias en cuanto a efectos adversos entre



sorafenib y lenvatinib, en hipertensión arterial grado 3-4 (14% vs. 23%) y síndrome mano-pie (11% vs 3%) (14).

Por último, en 2020, la combinación que incumbe a este IPT, atezolizumab y bevacizumab, tras el ensayo clínico de fase III IMbrave150 ha sido autorizada para el tratamiento del CHC avanzado o irreseccable en primera línea (ver anexo, tabla 1). Este ensayo será objeto de revisión en este documento (15).

ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®) CON BEVACIZUMAB

La combinación de atezolizumab con bevacizumab está indicada en el carcinoma hepatocelular avanzado o irreseccable que no haya sido tratado anteriormente con ninguna otra terapia sistémica. Esta combinación fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en mayo 2020 y por la European Medicines Agency (EMA) en octubre 2020 (16, 17).

Otra indicación autorizada de la combinación de atezolizumab y bevacizumab junto con paclitaxel y carboplatino es el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico en pacientes adultos cuyos tumores no expresen alteraciones genómicas en EGFR o ALK, la cual no es objeto de este IPT (18).

ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®) (18)

Atezolizumab se presenta en un vial de 20 mL de concentrado para solución para perfusión que contiene 1.200 mg de atezolizumab. La dosis recomendada es de 1.200 mg administrados por vía intravenosa en perfusión lenta cada tres semanas. La dosis inicial de atezolizumab se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las ulteriores perfusiones pueden administrarse durante 30 minutos.

No se recomienda escalar ni disminuir la dosis de atezolizumab, aunque puede ser necesario retrasar o suspender la administración de dosis para manejar efectos adversos o en función de la tolerabilidad individual. No se ha estudiado la seguridad ni eficacia de atezolizumab en población pediátrica ni adolescentes menores de 18 años. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años ni pacientes con insuficiencia renal y/o hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de atezolizumab en población con insuficiencia renal y/o hepática grave. Se recomienda que los pacientes sean tratados hasta la pérdida de beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable.

Farmacología

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la IgG1 Fc modificado mediante ingeniería genética, antiligando del receptor del ligando 1 de muerte programada PDL1, producido en células de ovario de hámster chino por tecnología recombinante.

Se presupone que atezolizumab como IgG1 es capaz de atravesar la barrera placentaria y, por tanto, es potencialmente transmisible de la madre al feto.

BEVACIZUMAB (19)

Bevacizumab se presenta en forma de vial de 4 mL que contiene 100 mg de bevacizumab o vial de 16 mL que contiene 400 mg de bevacizumab. La dosis recomendada se ajusta al peso del paciente y varía en función de la indicación, siendo la dosis habitual entre 5-15mg/Kg y la periodicidad cada 2-3 semanas. La dosis inicial debe administrarse en perfusión endovenosa durante 90 min. Si se tolera aceptablemente ésta, la segunda perfusión se llevará a cabo en 60 min. Si ésta vuelve a ser bien tolerada, a partir de la tercera administración el tiempo de infusión puede ser de 30 min.

No se recomienda la reducción de dosis en caso de aparición de efectos adversos por lo que llegado el caso el fármaco debe interrumpirse temporal o permanentemente dependiendo de la gravedad del efecto adverso. No se ha estudiado la eficacia y la seguridad en población menor de 18 años. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años. No se ha estudiado la seguridad-eficacia ni en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda que los pacientes sean tratados hasta la pérdida de beneficio clínico o aparición de toxicidad inaceptable.

Farmacología

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología ADN-recombinante en células ováricas de hámster chino, antiligando del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial A (VEGF-A).

En estudios animales se ha relacionado con malformaciones fetales. Como IgG que es, se espera que bevacizumab sea capaz de atravesar la barrera placentaria y, por tanto, es potencialmente transmisible de la madre al feto.

Eficacia

Los datos de eficacia de la combinación atezolizumab más bevacizumab proceden del ensayo GO30140 (fase IB) que demostró un efecto aditivo de bevacizumab con respecto a atezolizumab en monoterapia en pacientes con un CHC irreseccable, y del ensayo IMbrave 150 (fase III) (15, 20).

El estudio IMbrave 150 es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado 2:1 (combinación atezolizumab-bevacizumab: sorafenib), abierto, multicéntrico y multinacional, de grupos paralelos, que compara la combinación de atezolizumab más bevacizumab frente a sorafenib.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años y con diagnóstico de CHC localmente avanzado o metastásico y/o irreseccable con confirmación histológica/ citológica o características clínicas concordantes con los criterios de la Asociación Americana del Estudio del Hígado (AASLD) en los pacientes cirróticos. Dichos pacientes no debían haber recibido previamente ningún tratamiento sistémico y debían presentar una enfermedad medible según criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST 1.1) que no fuera susceptible de recibir terapia curativa quirúrgica o locorregional o que hubieran progresado posteriormente a estas terapias. Respecto al PS de los pacientes, sólo se incluyeron aquellos con *scores* 0 ó 1 de *Eastern Cooperative*

Oncology Group (ECOG). Respecto a la función hepática sólo fueron incluidos pacientes con Child-Pugh A. Los criterios de exclusión fueron: historia de enfermedades autoinmunes, coinfección VIH con hepatitis B ó C, presencia de varices esofagogástricas no tratadas o tratadas de forma incompleta con sangrado o alto riesgo de sangrado, ascitis moderada o grave, historia de encefalopatía hepática, hipertensión no controlada o perforaciones gastrointestinales.

Se llevó a cabo una estratificación por: región geográfica (Asia [excluyendo Japón] vs resto del mundo), invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática (presencia vs ausencia), niveles basales de alfafetoproteína (AFP) (< 400 ng/mL vs \geq 400 ng/mL) y estado general ECOG (0 vs 1).

Los pacientes asignados al grupo atezolizumab-bevacizumab recibieron 1200 mg de atezolizumab y 15 mg/kg de bevacizumab, vía endovenosa, en perfusión, cada tres semanas. Los pacientes aleatorizados al grupo sorafenib recibieron 400 mg del fármaco, vía oral, dos veces al día. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o pérdida de beneficio. El tratamiento se podía mantener más allá de la progresión si a criterio del investigador había evidencia de beneficio clínico. En el brazo de atezolizumab-bevacizumab no se permitían ajustes de dosis, pero sí en el brazo de sorafenib.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante un año y posteriormente cada 9 semanas.

Los objetivos del estudio fueron, como objetivos primarios, la supervivencia global (SG) (tiempo desde la aleatorización hasta fallecimiento por cualquier causa) y supervivencia libre de progresión (SLP) (tiempo desde la aleatorización hasta progresión tumoral definido por criterios RECIST 1.1 ó fallecimiento por cualquier causa). Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (porcentaje de pacientes con respuesta parcial o completa) siguiendo criterios RECIST 1.1 y criterios RECIST modificados para enfermedad hepática (mRECIST), la duración de la respuesta (tiempo desde la respuesta parcial o completa hasta progresión de enfermedad ó éxitus) y el deterioro de la calidad de vida del paciente (basado en el test EORTC QLQ-C30 y el test EORTC-QLQ-HCC18).

Desde marzo de 2018 hasta enero de 2019 se incluyeron 501 pacientes de 111 hospitales y 17 países, que fueron aleatorizados a recibir atezolizumab-bevacizumab (336 pacientes) o sorafenib (165 pacientes), siendo balanceados según características basales. Los pacientes incluidos eran mayoritariamente hombres (82%) con una mediana de edad de 64-66 años, con buen estado funcional. Un 82% presentaban un estadio C de la BCLC y un 15% un estadio B. Un 40% de pacientes eran de origen asiático y el 49% la etiología del CHC era una infección por el VHB. Un 26% de los pacientes presentaban varices esofágicas. Ver anexo, tabla 2.

Se planificó un análisis de supervivencia libre de progresión (SLP), dos análisis intermedios y un análisis final de supervivencia global. El análisis primario debía realizarse después de aproximadamente 308 casos de progresión de la enfermedad o muerte, y el primer análisis intermedio de

supervivencia global estaba previsto que se realizara al mismo tiempo. Hasta el 29 de agosto de 2019, se habían producido un total de 306 casos de progresión de la enfermedad o muerte, incluidos 161 fallecimientos. (15, 17).

En agosto 2019, la mediana de seguimiento fue de 8,6 meses (8,9 meses en el grupo de atezolizumab-bevacizumab y 8,1 meses en el grupo de sorafenib). Un total de 96 pacientes (28,6%) fallecieron en el grupo de atezolizumab-bevacizumab y 65 pacientes (39,4%) en el grupo de sorafenib (HR 0,58; IC 95% 0,42-0,79; $p < 0,001$ para SG). La mediana de SG fue de 13,2 meses (10,4-NA) con sorafenib y no se alcanzó con atezolizumab-bevacizumab. La supervivencia global fue significativamente mayor en el brazo de tratamiento de atezolizumab-bevacizumab; la tasa media de supervivencia fue de 84,8% (IC 95% 80,9-88,7) y 67,2% (IC 95% 61,3-73,1) a los 6 y 12 meses respectivamente, en el grupo de atezolizumab-bevacizumab; y 72,2% (IC 95% 65,1-79,4) y 54,6% (IC 95% 45,2-64,0) a los 6 y 12 meses en el grupo de sorafenib. La SLP fue significativamente superior en el grupo atezolizumab-bevacizumab en comparación con el grupo sorafenib (6,8 meses de mediana [IC 95% 5,7-8,3] vs 4,3 meses de mediana [IC 95% 4,0-5,6] con HR 0,59 [IC 95% 0,47-0,76, $p < 0,0001$]). La SLP a 6 meses fue de 54,5% en el grupo atezolizumab-bevacizumab y 37,2% en el grupo sorafenib. En general, los análisis de subgrupos mostraron que los resultados son coherentes con las estimaciones globales de SG y SLP (ver anexo, tabla 3).

Respecto a los objetivos secundarios, la tasa de respuesta objetiva fue del 27,3% (IC 95% 22,5-32,5%) con la combinación atezolizumab-bevacizumab y 11,9% (IC 95% 7,4-18,0%) con sorafenib acorde a los criterios RECIST 1.1 ($p < 0,001$) y 33,2% (IC 95% 28,1-38,6) y 13,3% (IC 95% 8,4-19,6) respectivamente acorde a los criterios mRECIST ($p < 0,01$). El porcentaje de pacientes con una duración de la respuesta mayor a 6 meses fue de 87,6% en el grupo atezolizumab-bevacizumab y el 59,1% en el grupo sorafenib. Respecto al objetivo calidad de vida, el 93% de los pacientes rellenó el cuestionario EORTC QLQ-C30 (completando mínimo una pregunta) desde el inicio del tratamiento hasta el ciclo 17, y el 80% desde ahí hasta la interrupción del tratamiento. En el grupo atezolizumab-bevacizumab y en el grupo de sorafenib, la mediana de tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida informada por los pacientes fue de 11,2 meses y 3,6 meses respectivamente (HR 0,63, IC 95%, 0,46-0,85) en la escala completa; 13,1 meses y 4,9 meses respectivamente (HR 0,53, IC 95% 0,39-0,73) en la subescala de condición física; y 9,1 meses y 3,6 meses respectivamente (HR 0,62, IC 95% 0,46-0,84) en la subescala de rol funcional. Ver anexo, tabla 4 y figura 1 (15).

Con los datos actualizados a fecha 31 de agosto de 2020 (12 meses más respecto a los publicados con anterioridad), la mediana de seguimiento fue de 15,6 meses y se observaron 280 eventos. La mediana de SG fue de 19,2 meses con atezolizumab + bevacizumab frente a 13,4 meses con sorafenib (HR, 0,66 [IC del 95%, 0,52, 0,85]; $P = 0,0009$). La supervivencia a los 18 meses fue del 52% con atezolizumab + bevacizumab y del 40% con sorafenib. El beneficio de supervivencia con atezolizumab + bevacizumab sobre sorafenib fue generalmente consistente en todos los



subgrupos y con el análisis primario. La tasa de respuesta objetiva actualizada (ORR; 29,8% según RECIST 1.1) con atezolizumab + bevacizumab estuvo en línea con el análisis primario, con una tasa de respuesta completa de 7,7% (21).

seguridad

La seguridad de la combinación atezolizumab más bevacizumab viene evaluada de 500 pacientes con CHC que recibieron dicha terapia (164 pacientes del estudio de Fase IB GO30140 y 336 pacientes del estudio de Fase III IMbrave 150). Ver anexo, tabla 5 y 6 (15, 20).

A fecha de cierre del estudio IMbrave150 (agosto 2019) fueron reportados efectos adversos de cualquier grado de severidad en 323 pacientes del grupo atezolizumab-bevacizumab (98,2%) y 154 pacientes del grupo de sorafenib (98,7%).

En relación a la seguridad de la combinación atezolizumab-bevacizumab, los efectos adversos, en global, más frecuentes fueron: hipertensión arterial (29,8%), fatiga (20,4%), proteinuria (20,1%), aumento de aspartato aminotransferasa (19,5%), prurito (19,5%), diarrea (18,8%), fiebre (17,9%), pérdida de apetito (17,6%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (14%), estreñimiento (13,4%), aumento de bilirrubina sérica (13,1%), rash (12,5%), dolor abdominal (12,2%), náuseas (12,2%), tos (11,9%), reacción relacionada con la infusión (11,2%), pérdida de peso (11,2%), trombopenia (10,6%), epistaxis (10,3%), astenia (6,7%), alopecia (1,2%) y síndrome palmoplantar (0,9%).

Un número similar de pacientes presentó algún efecto adverso de grado 3-4 en el grupo sorafenib (55,1%) y el de atezolizumab-bevacizumab (56,5%). El evento adverso grado 3-4 más común en el brazo atezolizumab-bevacizumab fue la hipertensión arterial (15,2%), un evento adverso bien establecido en el perfil de seguridad de bevacizumab. Se observa una mayor incidencia de eventos adversos grados 3-4 en el brazo de atezolizumab-bevacizumab en cuanto a aumento de ALT, trombopenia, hipertensión, proteinuria y reacciones relacionadas con la infusión. Hubo más muertes en el brazo de sorafenib, tanto por efectos adversos como por progresión de la enfermedad.

En relación a la seguridad de la combinación atezolizumab-bevacizumab, Los efectos adversos grado 3 ó 4 más frecuentes fueron: hipertensión arterial (15,2%), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) (7%), aumento de ALT(3,6%), trombopenia (3,3%), proteinuria (3%), fatiga (2,4%), aumento de bilirrubina sérica (2,4%), reacción infusional (2,4%), diarrea (1,8%), disminución del apetito (1,2%), fiebre (1,2%), dolor abdominal (1,2%), náuseas (0,3%) y astenia (0,3%).

Los efectos adversos grado 5 ocurrieron en 15 pacientes del grupo atezolizumab-bevacizumab (4,6%) y en 9 pacientes del grupo sorafenib (5,8%). En el brazo atezolizumab-bevacizumab 5 fueron trastornos gastrointestinales (hemorragia, perforación, varices esofágicas) y 4 infecciones. Seis pacientes del brazo de atezolizumab + bevacizumab fallecieron debido a hemorragias, y los

investigadores consideraron que 3 de ellas estaban relacionadas con bevacizumab (17).

Los efectos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo de atezolizumab-bevacizumab (125 pacientes, 38%) que en el grupo de sorafenib (48 pacientes, 30,8%), y las principales diferencias se observan en trastornos gastrointestinales, incluyendo hemorragias (14,9% frente a 11,5%) e infecciones (7,3% frente a 1,9%).

Respecto a los eventos adversos de especial interés para atezolizumab, se produjeron más eventos en los pacientes tratados con atezolizumab-bevacizumab (866) que en los tratados con sorafenib (411), aunque los pacientes con al menos un evento fueron menos en el brazo de atezolizumab-bevacizumab (68,7%) que con sorafenib (82,1%). Destacan por su frecuencia una mayor proporción de pacientes en el grupo atezolizumab-bevacizumab con alteraciones hepáticas (43,2% vs 39,7%), hipotiroidismo (10,9% vs 2,6%), reacciones a la infusión (10,9% vs 0) e hipertiroidismo (4,9% vs 0). El rash cutáneo fue más frecuente en pacientes en el brazo de sorafenib (61,5%) que en el de atezolizumab-bevacizumab (19,5%).

Respecto a los eventos adversos de especial interés para bevacizumab, se produjeron más en el brazo de atezolizumab-bevacizumab (388) que en el de sorafenib (106), y también apareció al menos un evento en una mayor proporción de pacientes con atezolizumab-bevacizumab que con sorafenib (57,8% frente a 48,7%). Cabe destacar la mayor frecuencia de hipertensión (31,0% en atezolizumab-bevacizumab y 25,6% en sorafenib), las hemorragias (25,2% frente a 17,3%) y la proteinuria (21,3% frente a 8,3%). La diabetes mellitus apareció en el 2,0% (10/493) de los pacientes que recibieron atezolizumab en combinación con bevacizumab. La mediana del tiempo de aparición fue de 4,4 meses (rango: 1,2-8,3 meses). Ningún caso de diabetes mellitus llevó a la retirada de atezolizumab.

El análisis actualizado con 12 meses adicionales de seguimiento del estudio IMbrave 150, no mostró nuevas señales de toxicidad en el grupo de atezolizumab + bevacizumab, aunque la frecuencia de hipertensión se incrementó de un 24% a un 28% y la de proteinuria de un 19% a un 29%, así como la incidencia de hepatitis inmunomediada (definida diagnóstico y/o alteraciones de laboratorio) cuyo aumento del 10% se consideró principal responsable de que la frecuencia de eventos adversos de especial interés pasase de 69% a 76% con respecto al análisis primario (21).

El porcentaje de pacientes que suspendió el tratamiento a consecuencia de efectos adversos fue de 15,5% en el grupo de atezolizumab-bevacizumab y del 10,3% en el grupo de sorafenib. En el 37,2% de los pacientes del grupo de sorafenib se notificaron acontecimientos adversos que dieron lugar a una reducción de la dosis. Las reducciones de dosis por cualquier motivo no se permitieron en el brazo de atezolizumab-bevacizumab. Un 49,5% de pacientes del grupo atezolizumab-bevacizumab y un 60,9% de pacientes del grupo de sorafenib (41,0% suspensión del fármaco) tuvieron que modificar la dosis o suspender el fármaco debido a efectos adversos (15).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que atezolizumab-bevacizumab es un tratamiento no curativo para carcinoma hepatocelular irreseccable, con una mediana de SG con el tratamiento estándar >12 meses y <24 meses. De acuerdo con la *scorecard* de ESMO para esta combinación, el nivel de beneficio clínico estimado sería de 5, considerando el HR 0,58 y una diferencia de 9,6 meses en SG a partir de la extrapolación de las curvas de KM (22). El análisis actualizado de 12 meses adicionales de seguimiento recientemente publicado muestra unos resultados algo más reducidos (HR 0,66 y diferencia de medianas de 5,9 meses), pero con ese beneficio se mantendría la valoración (21).

DISCUSIÓN

El CHC es una de las neoplasias con más impacto en términos de morbimortalidad pese a disponer de un screening dirigido a población de riesgo y un algoritmo diagnóstico bien establecido (23). Ver anexo, figura 2.

A día de hoy no se han identificado biomarcadores que sirvan como predictores de respuesta a un tratamiento u otro, ni que sean capaces de predecir mayor o menor supervivencia de los pacientes (24).

En los últimos años ha habido avances desde el punto de vista terapéutico con varios fármacos posicionados en el algoritmo de tratamiento. Como primera línea de tratamiento se dispone de:

- **Sorafenib (Nexavar®):** en 2008 en el estudio SHARP, sorafenib alcanzó una mediana de SG de 10,7 vs 7,9 meses en pacientes tratados con placebo, con un HR de 0,69 (IC del 95% 0,55-0,87, $p < 0,001$) (12). En 2009, se publicó el estudio Asia-Pacífico (NCT00492752) donde la SG con sorafenib fue de 6,5 meses vs 4,2 con placebo con HR de 0,68 (IC 95% 0,5-0,93, $p = 0,014$) (13).
- **Lenvatinib (Lenvima®):** en 2018, el estudio REFLECT, lenvatinib alcanzó una mediana de SG de 13,6 frente a 12,3 meses con sorafenib. Los resultados mostraron que lenvatinib era no inferior a sorafenib (14).

En segunda línea, después de fracaso a sorafenib, están autorizados pero no financiados en la actualidad, regorafenib, cabozantinib y ramucirumab.

Respecto a los tratamientos de primera línea, durante varios años sorafenib fue el único tratamiento sistémico disponible para el CHC. Si bien el perfil de seguridad de sorafenib era aceptable en el contexto de esta enfermedad, el pronóstico global del CHC con este tratamiento continuaba siendo insatisfactorio. Esto llevó a la realización de numerosos ensayos para tratar de obtener nuevas alternativas. En 2018, el ensayo REFLECT demostró la no inferioridad de lenvatinib con respecto a sorafenib (25). En el ensayo se mostraron diferencias en cuanto a efectos adversos entre

sorafenib y lenvatinib, hipertensión arterial grado 3-4 (14% vs 23%) y síndrome mano-pie (11% vs 3%). Lenvatinib se asoció a mayor incidencia y gravedad de efectos adversos hepáticos. En el ensayo REFLECT no se incluyeron pacientes con trombosis portal tumoral, por lo que se desconoce el efecto de lenvatinib en estos pacientes.

El estudio IMbrave 150 es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado 2:1 (combinación atezolizumab-bevacizumab: sorafenib), abierto, multicéntrico e internacional que compara un brazo de pacientes tratados con la combinación atezolizumab-bevacizumab frente a un brazo de pacientes tratados con sorafenib. Todos los pacientes tenían un CHC localmente avanzado, irreseccable o metastásico, para el que no habían recibido terapia sistémica previamente. Se llevó a cabo una estratificación por: región geográfica (Asia [excluyendo Japón] vs resto del mundo), invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática (presencia vs ausencia), niveles basales de AFP (< 400 vs ≥ 400 ng/mL) y estado general ECOG (0 vs 1). La mayoría de los pacientes incluidos correspondían al estadio C de la BCLC, y los pacientes en estadio B estaban menos representados en el estudio. Conviene subrayar que el perfil de los pacientes incluidos en el estudio IMbrave 150, se caracterizaba por una alta proporción de pacientes asiáticos, infectados por el VHB y con aparente baja proporción de cirrosis con hipertensión portal, un perfil que contrasta con el de los pacientes en Occidente.

Hay que resaltar que IMbrave150 es el primer ensayo en el seno del CHC en el que una opción terapéutica resulta superior de forma estadísticamente significativa a otro tratamiento contrastado, en vez de comparar con placebo.

Tanto en SG como SLP, la combinación atezolizumab-bevacizumab se muestra superior a sorafenib. El tasa media de supervivencia fue de 84,8% (IC 95% 80,9-88,7) a los 6 meses y 67,2% (IC 95% 61,3-73,1) a los 12 meses en el grupo de atezolizumab-bevacizumab; y 72,2% (IC 95% 65,1-79,4) a los 6 meses y 54,6% a los 12 meses (IC 95% 45,2-64,0) en el grupo de sorafenib. Los datos de SG proceden del primer análisis intermedio, por lo que no estaban aún suficientemente maduros para cuantificar definitivamente el beneficio clínico, y se observaron 161 muertes de 312 según los análisis de la SG preespecificados. Con los datos actualizados con 12 meses adicionales de seguimiento la mediana de seguimiento fue de 15,6 meses y la mediana de supervivencia fue de 19,2 meses (IC95% 17-23,7 meses) en el brazo de atezolizumab con bevacizumab y 13,4 meses (IC95% 11,4-16,9) en la rama sorafenib, con un HR de 0,66 (IC95%; 0,52-0,85; $P = 0,0009$). La supervivencia a los 18 meses fue del 52% con atezolizumab + bevacizumab y del 40% con sorafenib con un beneficio con atezolizumab + bevacizumab sobre sorafenib en términos de supervivencia generalmente consistente en todos los subgrupos y con el análisis primario. La tasa de respuesta objetiva actualizada (ORR; 29,8% según RECIST 1.1) con atezolizumab + bevacizumab estuvo en línea con el análisis primario, con una tasa de respuesta completa de 8% frente a <1% con sorafenib.

La SLP fue significativamente superior en el grupo atezolizumab-bevacizumab en comparación con el grupo

sorafenib (6,8 meses de mediana [IC 95% 5,7-8,3] vs 4,3 meses de mediana [IC 95% 4,0-5,6] con HR 0,59 [IC 95% 0,47-0,76, $p < 0,0001$]). La SLP a 6 meses fue de 54,5% en el grupo atezolizumab-bevacizumab y 37,2% en el grupo sorafenib.

También resultó mejor la combinación atezolizumab-bevacizumab que sorafenib en monoterapia en relación a los objetivos secundarios. La tasa de respuesta fue del 27,3% (IC 95% 22,5-32,5%) con la combinación atezolizumab-bevacizumab y 11,9% (IC 95% 7,4-18,0%) con sorafenib acorde a los criterios RECIST 1.1 ($p < 0,001$) y 33,2% (IC 95% 28,1-38,6%) y 13,3% (IC 95% 8,4 – 19,6%) respectivamente acorde a los criterios mRECIST ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes con una duración de la respuesta mayor a 6 meses fue de 87,6% en el grupo atezolizumab-bevacizumab y el 59,1% en el grupo sorafenib. Respecto al objetivo calidad de vida, el 93% rellenó el cuestionario EORTC QLQ-C30 desde el inicio del tratamiento hasta el ciclo 17, y el 80% desde ahí hasta la interrupción del tratamiento. En el grupo atezolizumab-bevacizumab y en el grupo de sorafenib, la mediana de tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida informada por los pacientes fue de 11.2 y 3.6 meses respectivamente (HR 0,63, IC 95%, 0,46-0,85) en la escala completa; 13,1 y 4,9 meses respectivamente (HR 0,53, IC 95% 0,39-0,73) en la subescala de condición física y 9,1 y 3,6 meses respectivamente (HR 0,62, IC 95% 0,46-0,84) en la subescala de rol funcional.

Respecto al perfil de seguridad de la combinación atezolizumab-bevacizumab, el ensayo IMbrave150 reveló un alto número de eventos adversos de cualquier grado en el brazo sorafenib y en el brazo atezolizumab-bevacizumab (98,7% vs 98,2% respectivamente). Sin embargo, en relación con los efectos adversos graves sí se objetivó una mayor proporción de eventos con la combinación atezolizumab-bevacizumab frente a sorafenib, donde las principales diferencias se observan en términos de trastornos gastrointestinales, incluyendo hemorragias, e infecciones. Los efectos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo de atezolizumab-bevacizumab (125 pacientes, 38%) que en el grupo de sorafenib (48 pacientes, 30,8%). En general, los eventos adversos observados reflejan el perfil de seguridad conocido de sorafenib, atezolizumab y bevacizumab.

Al igual que ocurrió en el ensayo REFLECT, con lenvatinib, en el ensayo IMbrave150 se refleja que el efecto adverso más frecuente y severo con la combinación atezolizumab-bevacizumab fue la hipertensión arterial (relacionada de forma inherente con bevacizumab). El 29,8% de los pacientes que fueron tratados con la combinación atezolizumab-bevacizumab desarrollaron hipertensión arterial de cualquier grado y el 15,2% grado 3-4. La hipertensión arterial fue, por tanto, el efecto adverso más relevante en cuanto a frecuencia y severidad; sin embargo, existe un amplísimo arsenal terapéutico con el que se pueden controlar las cifras tensionales.

CONCLUSIÓN

La combinación atezolizumab más bevacizumab ha demostrado superioridad frente a sorafenib en un ensayo

aleatorizado fase III abierto (IMbrave150) en el tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma avanzados y/o irresecables, Child-Pugh A, ECOG 0-1, en ausencia de varices esofagógicas no tratadas o infratadas y en ausencia de enfermedades de índole autoinmune.

Se encuentra una mejoría de la SG, variable principal del estudio IMbrave150, con un HR de 0,58 (0,42, 0,79), aunque los datos proceden de un primer análisis intermedio. La tasa media de supervivencia fue de 84,8% (IC 95% 80,9-88,7%) a los 6 meses, 67,2% (IC 95% 61,3-73,1%) a los 12 meses y 52% a los 18 meses en el grupo de atezolizumab-bevacizumab; y 72,2% (IC 95% 65,1-79,4%) a los 6 meses, 54,6% a los 12 meses (IC 95% 45,2-64,0%), y 40% a los 18 meses en el grupo de sorafenib. La supervivencia libre de progresión fue de 6,8 meses de mediana [IC 95% 5,7-8,3] en el grupo atezolizumab-bevacizumab vs 4,3 meses de mediana [IC 95% 4,0-5,6] en el grupo sorafenib, con HR 0,59 [IC 95% 0,47-0,76, $p < 0,0001$]). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue de 54,5% en el grupo atezolizumab-bevacizumab y 37,2% en el grupo sorafenib. Si bien es cierto que los efectos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo de atezolizumab-bevacizumab (125 pacientes, 38%) que en el grupo de sorafenib (48 pacientes, 30,8%); cabe destacar que si nos ceñimos a los efectos adversos grado 5, esto no se observa: 5,8% con sorafenib vs. 4,6% con grupo atezolizumab-bevacizumab.

Al igual que ocurre con sorafenib y con lenvatinib, no se dispone de datos de atezolizumab-bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave (Child-Pugh B ó C) ni con insuficiencia renal grave. La extrapolación de los resultados de este estudio a la población española está al menos parcialmente limitada por la proporción (40%) de pacientes asiáticos en la población de estudio y la etiología del CHC, así como por la aparente baja proporción de pacientes con cirrosis (23).

La combinación de atezolizumab y bevacizumab es una opción que aporta un valor terapéutico añadido al tratamiento de los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado y/o irresecable que no hayan recibido tratamiento sistémico previo con una eficacia superior y un perfil de seguridad distinto a sorafenib en línea con el perfil conocido para atezolizumab y bevacizumab por separado pudiendo presentar más eventos adversos graves. Con datos de seguimiento recientemente publicados la combinación de atezolizumab y bevacizumab se considera preferente en primera línea de tratamiento sistémico en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado y/o irresecable con Child-Pugh A y PS 0-1.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de TECENTRIQ® (atezolizumab) en combinación con bevacizumab, en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable que no han recibido

terapia sistémica previa, con función hepática (Child-Pugh estadio A), una puntuación ECOG de 0 o 1, en ausencia de varices esofagógicas no tratadas o infratadas y en ausencia de enfermedades de índole autoinmune.

REFERENCIAS

- Siegel, R.L; Miller, K.D; Jemal, A. Cancer statistics, 2019. CA A Cancer J Clin, 69: 7-34.
- Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with non alcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:124–31.
- Gomaa al, Khan Sa, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J Gastroenterol 2008; 14: 4300-4308.
- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Xlriers rR Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. Gastroenterology 2004; 127 (5 Suppl 1): S5- S16.
- Zhang Y, Ren JS, Shi JF, Li N, Wang YT, Qu C et al. International trends in primary liver cancer incidence from 1973 to 2007. BMC Cancer 2015; 15: 94.
- Las cifras del cáncer en España 2021. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf (Acceso en Mayo 2021))
- Giovanna Fattovich, Tommaso Stroffolini, Irene Zagni, Francesco Donato, Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors, Gastroenterology 2004; 127 (5, Suppl 1): S35-S50.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. AASLD Practice Guideline. Hepatology. 2011; 53(3):1020-22.
- European Association for Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical Practice Guidelines. J Hepatol. 2012;56:908-43.
- World Gastroenterology Organisation. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. WGO Global Guideline. 2009;1- 15.
- Nexavar® scientific discussion. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/nexavar-h-c-690-ii-05-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf (Acceso Mayo 2021)
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10(1):25-34.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018;391 (10126): 1163–73.
- 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.
- U.S. Food & Drug Administration. FDA approves atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma#:~:text=On%20May%2029%2C%202020%2C%20the,not%20received%20prior%20systemic%20therapy.> (Acceso en mayo 2021)
- European Medicines Agency, CHMP extension of indication variation assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0039, Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Acceso Mayo 2021)
- Ficha técnica de Atezolizumab (Tecentriq®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf. (Acceso mayo 2021)
- Ficha técnica bevacizumab (Avastin®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300002/FT_04300002.html. (Acceso mayo 2021)
- Lee, M. S., Ryoo, B.-Y., Hsu, C.-Het al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. The Lancet Oncology, 21(6), 808–820.
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Ma N, Nicholas A, Wang Y, Li L, Zhu AX, Finn RS, Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma, Journal of Hepatology (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>)
- eUpdated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations>.

23. Reig M, Forner A, Ávila MA, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEL, and SETH. *Med Clin (Barc)* 2021; 156 (9): 463.e1-463.e30.)
24. Armengol C, Sarrias MR, y Sala M. Carcinoma hepatocelular: presente y futuro. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(10):390–397.
25. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenvatinib (Lenvima®) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_2-2020-lenvatinib-Lenvima.pdf?x95087

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Digestivo, Renal y Próstata.

Raul Andrade. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española para el Estudio del Hígado, la Sociedad Española de Trasplante Hepático, la Sociedad Española de patología digestiva, la Asociación Española de Gastroenterología, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparando la combinación atezolizumab-bevacizumab (estudio pivotal IMbrave 150) con otras alternativas similares en primera línea de tratamiento sistémico del CHC

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES			
Nombre	Atezolizumab-bevacizumab	Lenvatinib	Sorafenib
Nombre comercial	Tecentriq®-Avastin®	Lenvima®	Nexavar®
Presentación	Intravenosa	Oral	Oral
Posología	1200mg-atezolizumab 15mg/kg-bevacizumab Cada tres semanas	8 mg/24h (peso <60kg) 12mg/24h (peso ≥60kg)	400mg/12h
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí
Efectos adversos (por orden de frecuencia)	Hipertensión arterial Fatiga Proteinuria	Hipertensión arterial Diarrea Hiporexia	Síndrome mano-pie Diarrea Hipertensión arterial
Utilización de recursos	Necesidad de Hospital de Día Médico (HDM). Administración intrahospitalaria	Régimen ambulatorio	Régimen ambulatorio
Eficacia (según estudios pivotaes)	Superior a sorafenib (ensayo IMbrave 150)	No inferior a sorafenib (ensayo REFLECT)	Superior a placebo (ensayo SHARP y Asia-Pacífico)

Tabla 2. Características basales de los pacientes en el estudio pivotal IMbrave150 (15).

Variable	Atezolizumab–Bevacizumab (N=336)	Sorafenib (N=165)
Median age (IQR) — yr	64 (56–71)	66 (59–71)
Male sex — no. (%)	277 (82)	137 (83)
Geographic region — no. (%)		
Asia, excluding Japan	133 (40)	68 (41)
Rest of the world [†]	203 (60)	97 (59)
ECOG performance status score — no. (%) [‡]		
0	209 (62)	103 (62)
1	127 (38)	62 (38)
Child–Pugh classification — no./total no. (%) [§]		
A5	239/333 (72)	121/165 (73)
A6	94/333 (28)	44/165 (27)
Barcelona Clinic liver cancer stage — no. (%) [¶]		
A	8 (2)	6 (4)
B	52 (15)	26 (16)
C	276 (82)	133 (81)
Alpha-fetoprotein ≥400 ng per milliliter — no. (%)	126 (38)	61 (37)
Presence of macrovascular invasion, extrahepatic spread, or both — no. (%)	258 (77)	120 (73)
Macrovascular invasion	129 (38)	71 (43)
Extrahepatic spread	212 (63)	93 (56)
Varices — no. (%)		
Present at baseline	88 (26)	43 (26)
Treated at baseline	36 (11)	23 (14)
Cause of hepatocellular carcinoma — no. (%)		
Hepatitis B	164 (49)	76 (46)
Hepatitis C	72 (21)	36 (22)
Nonviral	100 (30)	53 (32)
Prior local therapy for hepatocellular carcinoma — no. (%)	161 (48)	85 (52)

[‡] Percentages may not total 100 because of rounding. IQR denotes interquartile range.

[†] The rest of the world includes the United States, Australia, New Zealand, and Japan.

[‡] Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scores range from 0 to 5, with higher numbers reflecting greater disability.

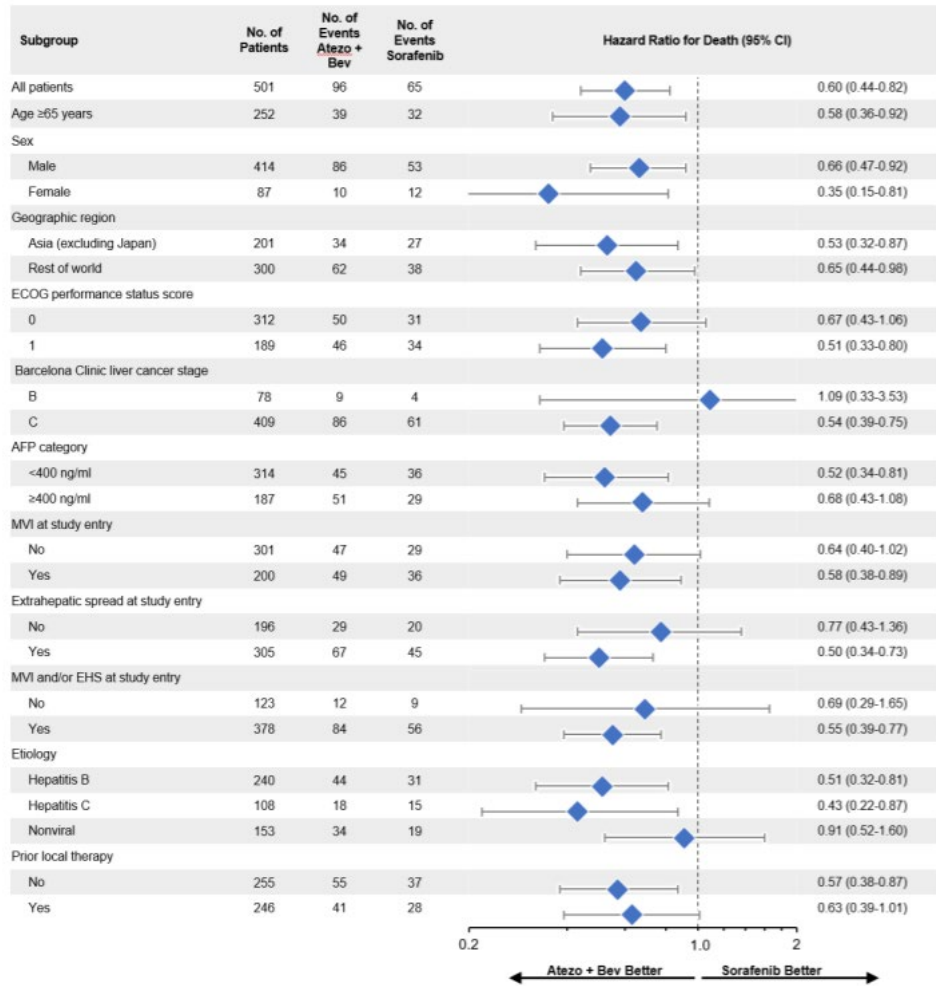
[§] The Child–Pugh liver function scale is a three-category scale (A, with scores of 5 or 6, indicating good hepatic function; B, with scores of 7 to 9, indicating moderately impaired hepatic function; or C, with scores of 10 to 15, indicating advanced hepatic dysfunction). Classification is determined by scoring according to the presence and severity of five clinical measures of liver disease (encephalopathy, ascites, bilirubin levels, albumin levels, and prolonged prothrombin time). Data shown reflect patients in Class A with scores of 5 or 6 and thus good hepatic function. Precise numeric scores for two patients in the atezolizumab–bevacizumab group who were in Class A on the Child–Pugh scale were not available. Data are not included for one patient in the atezolizumab–bevacizumab group whose classification was B7.

[¶] The Barcelona Clinic liver cancer staging system ranks hepatocellular carcinoma in 5 stages, beginning at 0 (very early stage) and progressing from A (early stage) to D (terminal stage).

^{||} Nonviral causes include alcohol, other, and unknown non-hepatitis B and C causes.

Tabla 3. Análisis por subgrupo de supervivencia global (A) y supervivencia libre de progresión (B) (15, *supplementary appendix IMbrave150*. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1915745/suppl_file/nejmoa1915745_appendix.pdf (Acceso Mayo 2021))

(A)



(B)

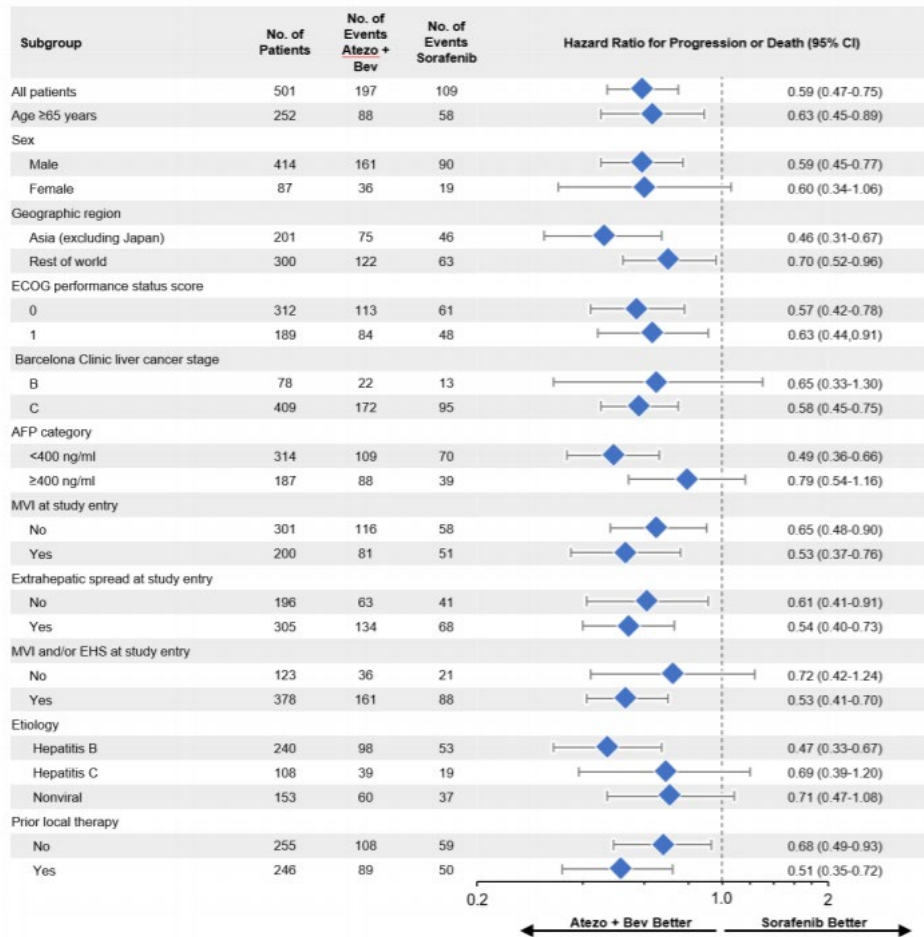


Tabla 4. Extracción y expresión de resultados sobre parámetros de eficacia del estudio pivotal IMbrave150

(A) Objetivos primarios

Análisis de eficacia					
VARIABLES PRIMARIAS	Atezolizumab-bevacizumab (N=336)	Sorafenib (N=165)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Supervivencia global (SG) (tiempo desde la randomización hasta fallecimiento por cualquier causa)					
Número de fallecimientos, n (%)	96 (28,6)	65 (39,4)	0,58 (0,42-0,79) ^a	P<0.001	7 (5-15)
Mediana de SG en meses (IC 95%)	NA	13,2 (10,4-NA)			
	Atezolizumab-bevacizumab (N=336)	Sorafenib (N=165)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
Rato medio de supervivencia global a los 6 meses, % (IC 95%)	84,4 (80,9-88,7)	72,2 (65,1-73,1)	12,2% (4,2%-19,8%)		8(5-24)
Rato medio de supervivencia global a los 12 meses, % (IC 95%)	67,2 (61,3-73,1)	54,6 (45,2-64,0)	12,6% (3,6%-21,6%)		8 (5-28)
Supervivencia libre de progresión (SLP) (tiempo desde la randomización hasta progresión tumoral definido por criterios RECIST 1.1 ó fallecimiento por cualquier causa)					
Número de fallecimientos, n (%)	197 (58,6)	109 (66,1)	0,59 (0,47-0,76) ^a	P<0.0001	5 (4-10)
Mediana de SLP en meses (IC 95%)	6,8 (5,7-8,3)	4,3 (4,0-5,6)			

*NA= no alcanzado

^a Los factores de estratificación incluyeron la región geográfica, la invasión macrovascular y/o la extensión extrahepática y los niveles basales de AFP por IxPS.

(B) Objetivos secundarios

Análisis de eficacia		
Parámetros de eficacia	Atezolizumab-bevacizumab (N=336)	Sorafenib (N=165)
VARIABLES SECUNDARIAS		
Tasa de respuesta objetiva (porcentaje de pacientes con respuesta parcial o completa)		
Tasa de respuesta objetiva, % (IC 95%) según criterios RECIST 1.1	27,3 (22,5-32,5)	11,9 (7,4-18,0)
Valor de p	P<0.001	
Tasa de respuesta objetiva, % (IC 95%) según criterios Mrecist	33,2 (28,1-38,6)	13,3 (8,4-19,6)
Valor de p	P<0.001	
Duración de respuesta (tiempo desde la respuesta parcial o completa hasta progresión de enfermedad o éxitus)		
Porcentaje de pacientes con duración de respuesta >6 meses, %	87,6	59,1
Deterioro de la calidad de vida del paciente (basado en el test EORTC QLQ-C30)		
Mediana de tiempo hasta deterioro de la calidad de vida en la escala completa, meses (IC 95%)	11,2 (6,0-NA)	3,6 (3,0-7,0)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,63 (0,46-0,85)	
Mediana de tiempo hasta deterioro de la calidad de vida en la subescala de condición física, meses (IC 95%)	13,1 (9,7-NA)	4,9 (3,5-6,2)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,53 (0,39-0,73)	
Mediana de tiempo hasta deterioro de la calidad de vida en la subescala de rol funcional, meses (IC 95%)	9,1 (6,5-NA)	3,6 (3,5-6,2)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,62 (0,46-0,84)	



*NA= no alcanzado

Figura 1. Supervivencia global (A) y supervivencia libre de progresión (B) del estudio pivotal IMbrave150 (15).

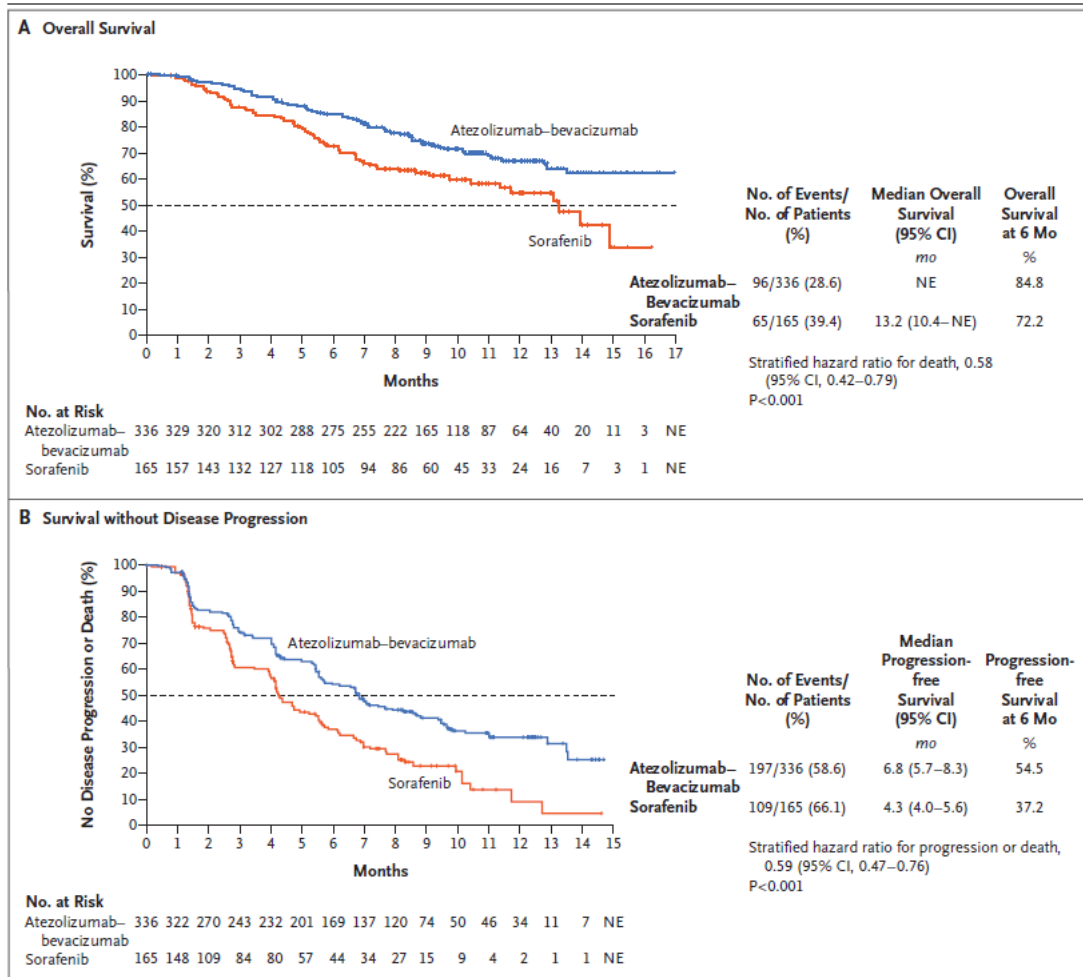


Tabla 5. Efectos adversos del ensayo GO30140 (20).

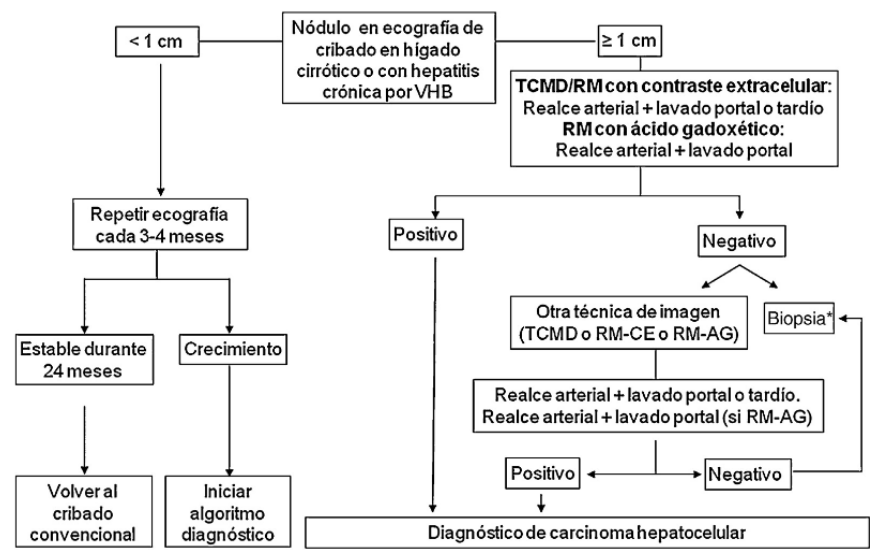
	Group A: atezolizumab plus bevacizumab (n=104)				Group F*					
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Atezolizumab plus bevacizumab (n=60)			Atezolizumab monotherapy (n=58)†		
					Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Proteinuria	31 (30%)	7 (7%)	0	0	11 (18%)	3 (5%)	0	1 (2%)	0	0
Decreased appetite	35 (34%)	1 (1%)	0	0	8 (13%)	0	0	9 (16%)	0	0
Fatigue	28 (27%)	1 (1%)	0	0	12 (20%)	0	0	6 (10%)	0	0
Pyrexia	22 (21%)	2 (2%)	0	0	5 (8%)	0	0	8 (14%)	0	0
Rash	24 (23%)	0	0	0	12 (20%)	0	0	6 (10%)	0	0
Diarrhoea	20 (19%)	3 (3%)	0	0	8 (13%)	1 (2%)	0	7 (12%)	0	0
Hypertension	7 (7%)	15 (14%)	0	0	6 (10%)	3 (5%)	0	0	1 (1%)	0
Abdominal pain	17 (16%)	4 (4%)	0	0	9 (15%)	0	0	4 (7%)	0	0
Pruritis	21 (20%)	0	0	0	3 (5%)	0	0	8 (14%)	0	0
Constipation	19 (18%)	1 (1%)	0	0	5 (8%)	0	0	3 (5%)	0	0
Decreased platelet count	14 (13%)	5 (5%)	0	0	5 (8%)	0	0	4 (7%)	0	0
Oedema peripheral	17 (16%)	0	0	0	5 (8%)	0	0	4 (7%)	0	0
Arthralgia	16 (15%)	0	0	0	8 (13%)	0	0	4 (7%)	0	0
Cough	16 (15%)	0	0	0	4 (7%)	0	0	5 (9%)	0	0
Increased aspartate aminotransferase	11 (11%)	3 (3%)	2 (2%)	0	1 (2%)	2 (3%)	0	6 (10%)	2 (3%)	0

Data are n (%). *No deaths were observed in group F. †For patients who crossed over to atezolizumab plus bevacizumab, the postcrossover adverse events were not included.

Tabla 6. Efectos secundarios del ensayo IMbrave150 (15).

Event	Atezolizumab–Bevacizumab (N = 329)		Sorafenib (N = 156)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number (percent)</i>			
Hypertension	98 (29.8)	50 (15.2)	38 (24.4)	19 (12.2)
Fatigue	67 (20.4)	8 (2.4)	29 (18.6)	5 (3.2)
Proteinuria	66 (20.1)	10 (3.0)	11 (7.1)	1 (0.6)
Aspartate aminotransferase increase	64 (19.5)	23 (7.0)	26 (16.7)	8 (5.1)
Pruritus	64 (19.5)	0	15 (9.6)	0
Diarrhea	62 (18.8)	6 (1.8)	77 (49.4)	8 (5.1)
Decreased appetite	58 (17.6)	4 (1.2)	38 (24.4)	6 (3.8)
Pyrexia	59 (17.9)	4 (1.2)	15 (9.6)	2 (1.3)
Alanine aminotransferase increase	46 (14.0)	12 (3.6)	14 (9.0)	2 (1.3)
Constipation	44 (13.4)	0	22 (14.1)	0
Blood bilirubin increase	43 (13.1)	8 (2.4)	22 (14.1)	10 (6.4)
Rash	41 (12.5)	0	27 (17.3)	4 (2.6)
Abdominal pain	40 (12.2)	4 (1.2)	27 (17.3)	4 (2.6)
Nausea	40 (12.2)	1 (0.3)	25 (16.0)	1 (0.6)
Cough	39 (11.9)	0	15 (9.6)	1 (0.6)
Infusion-related reaction	37 (11.2)	8 (2.4)	0	0
Weight decrease	37 (11.2)	0	15 (9.6)	1 (0.6)
Platelet count decrease	35 (10.6)	11 (3.3)	18 (11.5)	2 (1.3)
Epistaxis	34 (10.3)	0	7 (4.5)	1 (0.6)
Asthenia	22 (6.7)	1 (0.3)	21 (13.5)	4 (2.6)
Alopecia	4 (1.2)	0	22 (14.1)	0
Palmar–plantar erythrodysesthesia syndrome	3 (0.9)	0	75 (48.1)	13 (8.3)

Figura 2. Algoritmo diagnóstico del carcinoma hepatocelular (22).



* Dado que la probabilidad de obtener un resultado falso negativo puede llegar hasta en un 30% en nódulos menores de 2 cm, en caso de biopsia negativa, considerar repetirla o seguimiento estrecho por imagen.

Algoritmo para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular.
 TCMD: TC multidetector, RM-CE: Resonancia magnética con contraste extracelular, RM-AG: Resonancia magnética con ácido gadoxético.
 * Dado que la probabilidad de obtener un resultado falso negativo puede llegar hasta en un 30% en nódulos menores de 2 cm, en caso de biopsia negativa, considerar repetirla o seguimiento estrecho por imagen.