

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-235/V1/08022024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de tremelimumab (Imjudo®) en combinación con durvalumab (Imfinzi®) en primera línea de tratamiento de carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable en adultos

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Tremelimumab (Imjudo®) y durvalumab (Imfinzi®).....	3
Farmacología.....	4
Farmacología.....	5
Eficacia.....	5
Seguridad.....	10
Valoración del beneficio clínico.....	12
Discusión.....	12
Conclusión.....	14
Grupo de expertos.....	16
Anexo.....	17
Referencias.....	20

## Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es considerado una de las causas más importantes de morbilidad globalmente, influyendo de forma directa en el pronóstico vital de los pacientes. De acuerdo con los últimos datos, globalmente, el CHC representa el séptimo lugar en incidencia y cuarto en mortalidad directa relacionada con cáncer (1). La incidencia aumenta exponencialmente con la edad (es raro antes de los 40 años y alcanza la máxima incidencia a los 70 años), afectando sobre todo a varones (2).

La mayor tasa de incidencia se centra principalmente en el norte africano y 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, la enfermedad metabólica asociada al hígado graso (MAFLD) (3,4,5).

Según los últimos datos de la Sociedad Española de Oncología Médica, en 2021 se produjeron 5.066 fallecimientos por tumores malignos hepáticos y de vías biliares intrahepáticos y se estiman para 2023, 6695 nuevos diagnósticos de cáncer hepático en España (5164 en hombres y 1531 en mujeres) (6).

El CHC asienta sobre hígados cirróticos entre el 70-90% de los casos, 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 (8,9,10). El sistema BCLC establece el pronóstico acorde a cinco estadios y en cada uno de estos estadios se pueden llevar a cabo algún/as opciones terapéuticas, en el año 2022 se publicó su última actualización cuya principal novedad afecta a las terapias sistémicas con la llegada de nuevos tratamientos en primera línea (11). En la última actualización del grupo de BCLC de 2022 se posicionan las combinaciones atezolizumab + bevacizumab y durvalumab + tremelimumab como primer escalón de tratamiento de hepatocarcinoma estadio C de la BCLC o estadio B de la BCLC no candidato a terapia local regional, ambos superiores a sorafenib (11).

Los estadios BCLC 0 ó muy inicial (incluye pacientes con cirrosis compensada [Child-Pugh A], asintomáticos, que presentan tumores únicos <2 cm sin invasión vascular ni diseminación) y BCLC A o inicial (incluye pacientes asintomáticos con función hepática conservada [Child-Pugh A y B] con un CHC solitario o un máximo de 3 nódulos hasta 3 cm de diámetro), 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 opción de tratamiento. La tasa de supervivencia sin tratamiento en este grupo sería del 49,6% a un año. Dejando a un lado el estadio BCLC C (que se desarrollará más adelante), los pacientes con estadio BCLC D o terminal son 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), son pacientes con un mal *performance status* 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 (*best supportive care*).

Por último, el estadio BCLC C o estadio avanzado, que es el estadio relacionado con el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) que nos atañe, incluye a pacientes con función hepática preservada pero que presentan un CHC con invasión vascular y/o enfermedad extrahepática o con afectación leve del estado general (8,9,10).

En este 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 estadio intermedio que no haya respondido o haya progresado pese a terapias locoregionales (quimioembolización transarterial) de forma más precoz que hace años, dónde se agotaba la vía de la quimioembolización con múltiples procedimientos hasta la progresión, hoy día se conoce que iniciar tratamiento sistémico de forma más precoz conlleva una mayor supervivencia y menor riesgo de descompensación de la cirrosis (12).

En primer lugar, se aceptó sorafenib (Nexavar®) como tratamiento sistémico del CHC a raíz de un estudio estudio fase II y 2 estudios pivotaes fase III. En 2006. se llevó a cabo un estudio en 137 pacientes con una supervivencia global (SG) de 9.2 meses (13).

Posteriormente, en 2008 se publicó el estudio SHARP en el cual sorafenib alcanzó una SG de 10,7 meses vs 7,9 en pacientes tratados con placebo, con un HR de 0,69 (IC del 95% 0,55-0,87, p <0,001) (14). De igual modo, en 2009 se publicó el estudio NCT00492752 (Asia-Pacífico) dónde 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) (15). Tras estos tres ensayos, sorafenib se contemplaba durante años como única alternativa en el tratamiento sistémico del CHC.

En 2018, tras el estudio REFLECT, fase III, de no inferioridad, aparece lenvatinib (Lenvima®) con una SG de 13,6 meses frente a 12,3 meses con sorafenib. Tras marcar los límites de no inferioridad y de superioridad, los resultados arrojaron que lenvatinib era no inferior a sorafenib en términos de supervivencia global y superior en términos de supervivencia libre de progresión y respuesta radiológica objetiva global. Solo se establecieron 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%) (16).

En 2020, aparece la combinación de atezolizumab (Tecentriq®) y bevacizumab (Avastin®), que tras el estudio IMbrave150 (ensayo fase III), aleatorizado, abierto, multicéntrico se postuló como superior a sorafenib. En el análisis principal de eficacia, con una mediana de seguimiento de 8,6 meses para atezolizumab-bevacizumab y 8,1 meses para sorafenib, la supervivencia global fue significativamente mayor en el brazo de tratamiento de atezolizumab-bevacizumab; la ratio 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 supervivencia libre de progresión 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 supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue de 54,5% en el grupo atezolizumab-bevacizumab y 37,2% en el grupo sorafenib (17). 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% (18).

En 2022, se publicó el ensayo clínico HIMALAYA, que demostró superioridad en términos de supervivencia global de la combinación tremelimumab (Imjudo®)-durvalumab (Imfinzi®) con respecto a sorafenib, siendo el estudio pivotal que es objeto de este informe de posicionamiento (19).

## Tremelimumab (Imjudo®) y durvalumab (Imfinzi®)

Las combinaciones de inhibidores de CTLA-4 y PD-L1 han demostrado una actividad antitumoral sinérgica potenciando la actividad antitumoral. El bloqueo de CTLA-4 promueve principalmente nuevas respuestas de células T antitumorales, y el bloqueo de PD-L1 refuerza principalmente las respuestas de células T antitumorales preexistentes.

Este mecanismo sinérgico se refleja en resultados clínicos ya que el bloqueo combinado de ambos ha demostrado el incremento de SG en los pacientes (19). Existe una indicación autorizada de durvalumab en combinación con tremelimumab más quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón no microcítico metastásicos sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK positivas (20). El objetivo de este informe de posicionamiento es evaluar la combinación tremelimumab (Imjudo®) y durvalumab (Imfinzi®) exclusivamente 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 Octubre 2022 (21). En Europa, se obtuvo la aprobación regulatoria (Decisión de la Comisión Europea) en Febrero 2023, (22).

## Tremelimumab (Imjudo®)

Tremelimumab (Imjudo®) es un inhibidor de CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) potenciando así la activación y proliferación de los linfocitos T, lo que aumenta la diversidad de los linfocitos T y potencia la actividad antitumoral. Hay presentaciones de 1,25ml y 15ml, conteniendo 25 y 300 mg respectivamente (23).

La dosis recomendada en carcinoma hepatocelular es 300 mg en una única dosis, no obstante, se debe ajustar al peso. En pacientes de 40kg de peso o menos, se debe ajustar la dosis a 4 mg/kg hasta alcanzar un peso mayor a 40 kg (23).

La administración es intravenosa durante 1h en perfusión sin administración concomitante de ningún otro medicamento. No hay datos relativos al uso de tremelimumab en embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción. No se recomienda su administración ni en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos barrera ya que se conoce paso placentario de tremelimumab (23).

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 mismo. En caso de reacción adversa inmunomediada habría que suspender la administración de tremelimumab y administrar corticoides a dosis de 1-2mg/kg según el órgano afecto. Si hay empeoramiento o no mejoría progresiva tras suspensión de tremelimumab, habría que aumentar corticoides o añadir inmunosupresores sistémicos adicionales. Tras la mejoría hasta grado 1 de cualquier efecto secundario inmunomediado, se debe iniciar reducción de corticoides progresiva y continuar administración al menos durante un mes. Tras la suspensión, se podría reanudar la administración de tremelimumab en un intervalo de 12 semanas y con dosis de corticoides menores de 10mg de prednisona por día (o equivalente). Se debería interrumpir de forma definitiva tremelimumab si se producen reacciones adversas inmunomediadas recurrentes grado 3 (graves) o cualquier reacción grado 4 (potencialmente mortales), excepto endocrinopatías que se controlen con reemplazo hormonal (23).

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes  $\geq$  65 años (23).

## Farmacología

Tremelimumab es un anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina G2 selectivo, completamente humano, producido en células de mieloma murino mediante técnica de ADN recombinante. No hay datos sobre si tremelimumab puede pasar a leche materna, aunque sí la alcanzaría los anticuerpos maternos anti-fármaco (23).

## Durvalumab (Imfinzi®)

Durvalumab (Imfinzi®) es un inhibidor de PD-1/PDL-1 (proteína 1 de muerte celular programada/ligando 1 de muerte programada). Se presenta en viales de 2,4 ml o 10 ml, conteniendo 120mg y 500mg del fármaco respectivamente (24).

La dosis recomendada en carcinoma hepatocelular 1500mg cada 4 semanas (24).

La administración es intravenosa durante 1h en perfusión sin administración concomitante de ningún otro medicamento. No hay datos de posibles efectos de durvalumab sobre fertilidad en seres humanos ni en modelos animales. No hay datos relativos al uso de durvalumab en embarazadas. En estudios animales se ha objetivado presencia de fármaco en placenta (24).

No se recomienda su administración ni en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos barrera (24).

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 mismo. En caso de reacción adversa

inmunomediada habría que suspender la administración de durvalumab y administrar corticoides a dosis de 1-4mg/kg según el órgano afecto (utilizándose dosis 2-4 mg/kg en en la miocarditis autoinmune). Si hay empeoramiento o no mejoría progresiva tras suspensión de durvalumab, habría que aumentar corticoides o añadir inmunosupresores sistémicos adicionales. Tras la mejoría hasta grado 1, se debe iniciar reducción de corticoides progresiva y continuar administración al menos durante un mes. Se debería interrumpir de forma definitiva durvalumab si se producen reacciones adversas inmunomediadas recurrentes grado 3 (graves) o cualquier reacción grado 4 (potencialmente mortales), excepto endocrinopatías que se controlen con reemplazo hormonal (24).

No se ha establecido seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años (24).

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes  $\geq$  65 años. Por encima de 75 años hay poca evidencia (24).

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada. En insuficiencia renal grave hay datos muy limitados. No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, los datos en insuficiencia hepática moderada-grave son limitados. Se recomienda que los pacientes sean tratados hasta la pérdida de beneficio clínico o aparición de toxicidad inaceptable (24).

## Farmacología

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo inmunoglobulina G se produce en células de mamífero (ovario de hámster chino) mediante tecnología recombinante de ADN (24).

Se desconoce si durvalumab se excreta en la leche materna. En humanos, los anticuerpos pueden pasar a la leche materna, pero se desconoce el potencial de absorción y el daño al recién nacido (24).

No se recomienda el uso de corticoesteroides sistémicos ( $>10$ mg/día de prednisona o equivalente) antes de iniciar el tratamiento por posible interacción en la farmacodinamia y por tanto en la eficacia del fármaco (24).

## Eficacia

La eficacia de la combinación durvalumab-tremelimumab se sustenta en dos ensayos clínicos: el ensayo NCT02519348 (fase I/II) donde dicha combinación mostró un perfil positivo en cuanto beneficio-riesgo respecto a durvalumab y tremelimumab en monoterapia; y en el ensayo HIMALAYA (fase III) en el que una dosis única de tremelimumab más durvalumab cada 4 semanas demostró una mayor eficacia comparado con el brazo de sorafenib. Adicionalmente durvalumab en monoterapia se comparó con sorafenib en un análisis de no inferioridad (19, 25).

El estudio HIMALAYA se trata de un ensayo clínico, fase III, multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado con cuatro brazos inicialmente en distribución 1:1:1 para recibir los siguientes tratamientos: 300mg de tremelimumab en dosis única más 1500 mg de durvalumab en el ciclo 1, seguido de 1500 mg de durvalumab en monoterapia cada 4 semanas (régimen llamado STRIDE), 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas en monoterapia, 4 dosis de 75 mg de tremelimumab seguido de durvalumab 1500 mg cada 4 semanas o 400 mg de sorafenib dos veces al día. Una vez concluido el ensayo fase II (NCT02519348) se evidenció que la combinación 75 mg tremelimumab más 1500 mg de durvalumab tuvo un perfil de seguridad considerable, pero no demostró beneficios en términos de eficacia a la monoterapia con durvalumab. Por tanto, finalmente se aleatorizó en tres brazos 1:1:1 (régimen STRIDE, durvalumab o sorafenib). Se llevó a cabo una aleatorización estratificada según: invasión macrovascular (sí/no), etiología de la hepatopatía (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, otras no virales) y performance status según guía Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status 0 (vida activa sin limitaciones en actividad física intensa) o status 1 (limitaciones para algunas actividades físicas intensas).

Se incluyeron pacientes de 18 años o más, con carcinoma hepatocelular confirmado histológicamente que no hubieran recibido tratamiento sistémico previamente y que no fueran candidatos para tratamiento locoregional. Los pacientes

tenían Estadio de Barcelona Clinic Liver Cancer B o C, score Child-Pugh clase A y ECOG 0 ó 1; y, al menos, una lesión medible con el sistema de Response Evaluation Criteria in the Solid Tumors, versión 1.1 (RECIST v1.1). Los criterios de exclusión fueron: ascitis clínicamente significativa (que precisara de una intervención no farmacológica), trombosis del tronco principal de la vena porta o coinfección hepatitis B-C.

El tratamiento se mantuvo hasta progresión, toxicidad inaceptable o retirada voluntaria por parte del paciente. Se podría mantener tratamiento tras la progresión si el investigador lo consideraba beneficioso para el paciente. Un paciente incluido en brazo STRIDE y que durante la fase de monoterapia con durvalumab experimentaba una progresión, se podía valorar un re-tratamiento con tremelimumab 300mg si el investigador lo consideraba oportuno.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global (tiempo desde aleatorización hasta fallecimiento de cada paciente por cualquier causa) comparando régimen STRIDE vs sorafenib. Como objetivos secundarios se establecieron supervivencia global de durvalumab vs sorafenib (comparando no inferioridad seguida de superioridad), supervivencia libre de progresión, tiempo hasta la progresión, ratio de respuesta objetiva, ratio de control de enfermedad, duración de respuesta usando los criterios RECIST v1.1, resultado reportado por los pacientes, seguridad y anticuerpos anti-fármacos.

Desde octubre 2017 hasta junio 2019, 1950 pacientes fueron evaluados para entrar a formar parte del ensayo HIMALAYA y 1171 fueron finalmente aleatorizados: STRIDE (n=393), durvalumab (n=389) o sorafenib (n=389), siendo balanceados acorde a sus características basales (tabla 1).

Tabla 1. Características basales estudio HIMALAYA

Parameter	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
Median age (range) — yr	65.0 (22–86)	64.0 (20–86)	64.0 (18–88)
Male sex	327 (83.2)	323 (83.0)	337 (86.6)
Region			
Asia (excluding Japan)	156 (39.7)	167 (42.9)	156 (40.1)
Rest of world (including Japan)†	237 (60.3)	222 (57.1)	233 (59.9)
ECOG performance status score‡			
0	244 (62.1)	237 (60.9)	241 (62.0)
1	148 (37.7)	150 (38.6)	147 (37.8)
2	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)
Child-Pugh class/score§			
A/5	295 (75.1)	284 (73.0)	277 (71.2)
A/6	92 (23.4)	96 (24.7)	102 (26.2)
B/7	4 (1.0)	8 (2.1)	10 (2.6)
Other¶	2 (0.5)	1 (0.3)	0
BCLC stage			
B	77 (19.6)	80 (20.6)	66 (17.0)
C	316 (80.4)	309 (79.4)	323 (83.0)
Etiology			
HBV	122 (31.0)	119 (30.6)	119 (30.6)
HCV	110 (28.0)	107 (27.5)	104 (26.7)
Nonviral**	161 (41.0)	163 (41.9)	166 (42.7)
Macrovascular invasion	103 (26.2)	94 (24.2)	100 (25.7)
Extrahepatic spread	209 (53.2)	212 (54.5)	203 (52.2)
AFP ≥400 ng/ml	145 (36.9)	137 (35.2)	124 (31.9)
PD-L1 status††			
Positive	148 (37.7)	154 (39.6)	148 (38.0)
Negative	189 (48.1)	190 (48.8)	181 (46.5)
Missing	52 (13.2)	42 (10.8)	45 (11.6)
Prior disease-related radiotherapy	48 (12.2)	32 (8.2)	37 (9.5)

\* Data are presented as no. (%) unless indicated otherwise. Additional baseline demographic and disease characteristics are reported in Table S1. AFP denotes alpha-fetoprotein, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, HBV hepatitis B virus, HCV hepatitis C virus, PD-L1 programmed cell death ligand 1, and STRIDE Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab.

† Includes Brazil, Canada, France, Germany, Italy, Japan, Russia, Spain, Ukraine, and the United States.

‡ The ECOG performance status scale ranges from 0 to 5, with higher numbers corresponding to greater disability.

§ The Child-Pugh classification of liver disease severity is determined by the degree of ascites, serum concentrations of bilirubin and albumin, prothrombin time, and degree of encephalopathy and classified as follows: class A (well-compensated disease), score of 5 to 6; class B (significant functional compromise), score of 7 to 9; and class C (decompensated disease), score of 10 to 15.

¶ None of the above.

|| The BCLC staging classification system includes stages 0 (very early), A (early), B (intermediate), C (advanced), and D (end stage).

\*\* No active viral hepatitis identified.

†† Baseline PD-L1 results were not available for patients who were randomly assigned but not treated. PD-L1 expression level was based on the tumor and immune cell positivity score method as PD-L1 positive (≥1%) or PD-L1 negative (<1%).

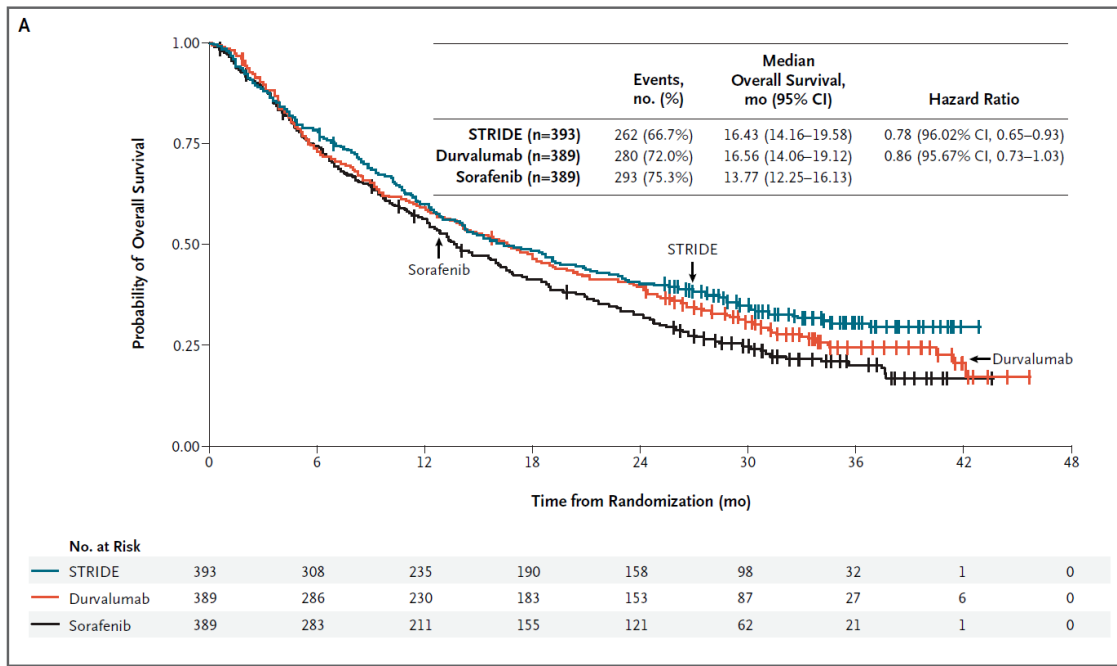
Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 5.

El final de ensayo se planeó 37,5 meses después del primer paciente aleatorizado. A la conclusión del ensayo la mediana y rango de seguimiento fue: 33,18 meses (31,74-34,53) para STRIDE, 32,56 meses (31,57-33,71) para durvalumab y 32,23 meses (30,42-33,71) para sorafenib. Después de la suspensión del tratamiento de primera línea, 40,7%, 43,2% y 45% de los pacientes del brazo STRIDE, durvalumab y sorafenib respectivamente, recibieron subsecuentemente segundas líneas terapéuticas. Treinta pacientes (7,6%) aleatorizados al brazo STRIDE, fueron retratados con tremelimumab a instancias del investigador.

Centrándonos en el objetivo primario, en el análisis final de HIMALAYA 262 pacientes (66,7%) de los pacientes en el brazo STRIDE y 293 pacientes (75,3%) en el brazo sorafenib habían fallecido (supervivencia global, hazard ratio, 0,78; IC 96,02% 0,65-0,93 p 0,0035). La mediana de supervivencia global para terapia STRIDE fue 16,43 meses (IC 95%, 14,16-19,58) versus

13,77 meses (IC 95% 12,25-16,13) para brazo sorafenib. La ratio de supervivencia para STRIDE y sorafenib fue 48,7% (IC 95% 43,6-53,5) vs 41,5% (IC 95% 36,5-46,4) a 18 meses, 40,5% (IC 95% 35,6-45,3) vs 32,6% (IC 95% 27,9-37,4) a 24 meses; y 30,7% (IC 95% 25,8-35,7) vs 20,2% (IC 95% 15,8-25,1) a 36 meses, respectivamente (figura 1) (19).

Figura 1. Supervivencia Global. Estudio HIMALAYA



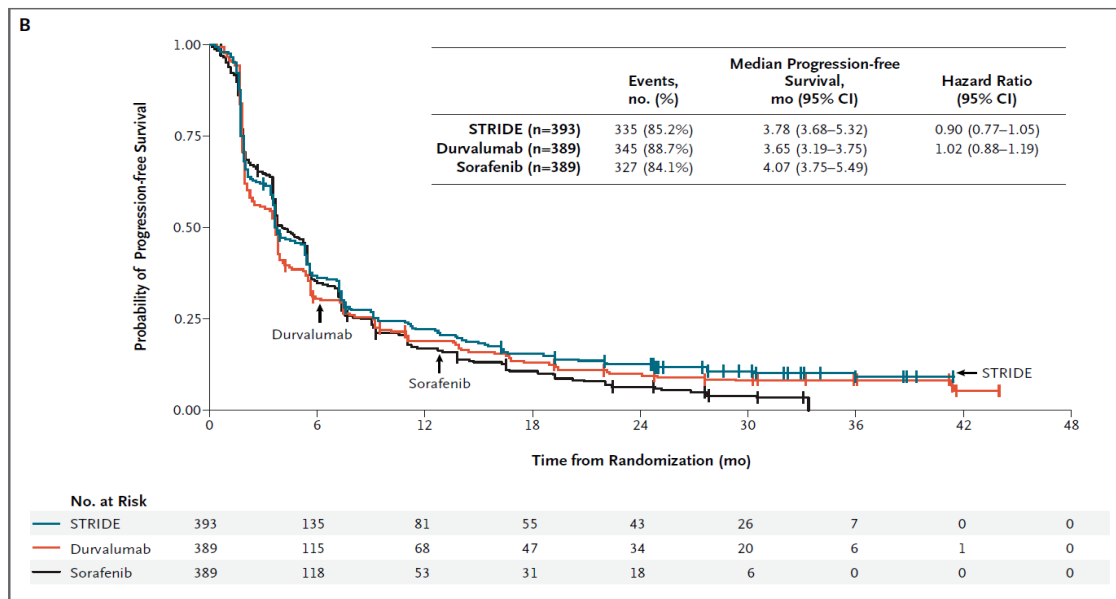
Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 6.

En el análisis final 280 pacientes (72%) en brazo durvalumab en monoterapia y 293 pacientes (75,3%) del brazo sorafenib habían fallecido (supervivencia global Hazard ratio, 0,86; IC 95,67%, 0,73-1,03). Dado que se alcanzó la no inferioridad de durvalumab en comparación con sorafenib, se analizó una posible superioridad de dicha terapia con resultado negativo (p 0,0674) (19). Por tanto, de aquí en adelante nos centraremos únicamente en la comparación que resultó superior (STRIDE vs sorafenib) que es el objetivo real de este informe de posicionamiento.

El porcentaje de pacientes libre de progresión en el análisis final del estudio fue 12,5% para STRIDE y 4,9% para sorafenib. El Hazard ratio para supervivencia libre de progresión fue 0,90 (IC 95% 0,77-1,05) para STRIDE vs sorafenib y 1,02 (IC 95% 0,88-1,19) para durvalumab vs sorafenib. La mediana de tiempo hasta progresión fue 5,4 meses (IC 95% 3,8-5,6) en brazo STRIDE y 5,6 meses (IC 95% 5,1-5,8) en el brazo sorafenib (figura 2) (19).



Figura 2. SLP. Estudio HIMALAYA



Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 6.

La ratio de respuesta objetiva confirmada por el investigador fue de 20,1% para STRIDE y 5,1% para el brazo sorafenib. La tasa de respuesta completa fue 3,1% en STRIDE y 0% sorafenib. La mediana de duración de respuesta fue 22,3 meses en brazo STRIDE y 18,4 meses en brazo sorafenib. El porcentaje de pacientes con respuesta a 12 meses fue 65,8% STRIDE y 63,2% en sorafenib. Respecto al tiempo hasta el deterioro del paciente (calidad de vida) fue 7,5 meses en STRIDE y 5,7 meses en sorafenib (tabla 2, figura 3) (19).

Tabla 2. Resultados de respuesta en la población ITT

Table 2. Response Outcomes in the Intent-to-Treat Population (Confirmed).*			
Parameter	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
Response — no. (%)			
Objective†	79 (20.1)	66 (17.0)	20 (5.1)
Complete	12 (3.1)	6 (1.5)	0
Partial	67 (17.0)	60 (15.4)	20 (5.1)
Stable disease — no. (%)	157 (39.9)	147 (37.8)	216 (55.5)
Disease control rate — %	236 (60.1)	213 (54.8)	236 (60.7)
Duration of response — mo‡			
Median	22.34	16.82	18.43
IQR	8.54–NR	7.43–NR	6.51–25.99
Time to response — mo			
Median	2.17	2.09	3.78
95% CI	(1.84–3.98)	(1.87–3.98)	(1.89–8.44)

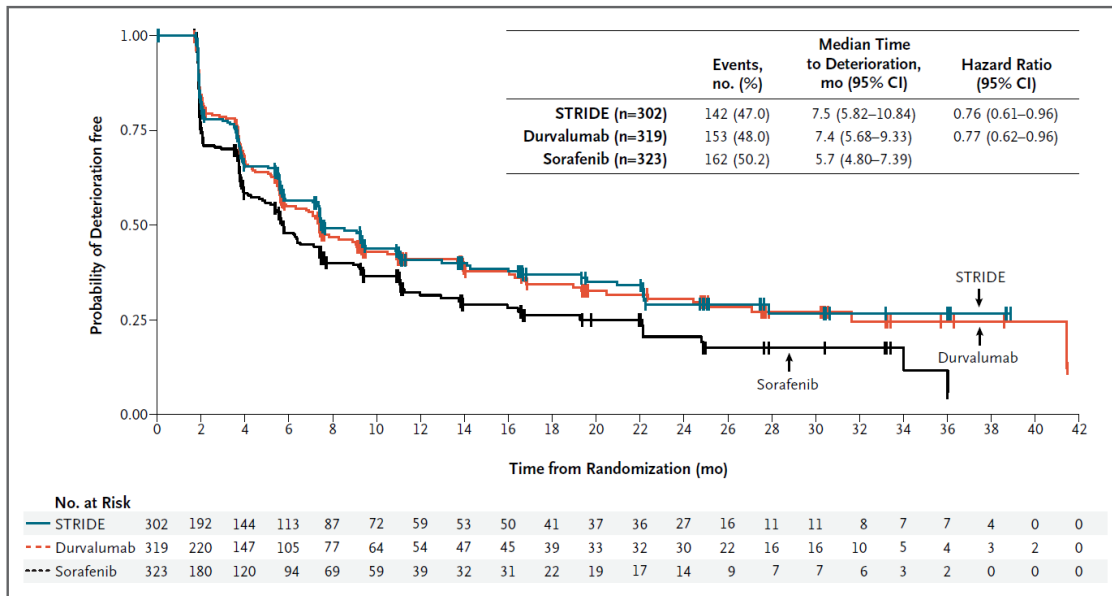
\* CI denotes confidence interval, IQR interquartile range, NR not reached, ORR objective response rate, RECIST v1.1 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, and STRIDE Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab.

† Best objective response by investigator assessment using RECIST v1.1. Responses were confirmed.

‡ Time from the first documentation of a response until the date of progression, death, or the last evaluable RECIST assessment.

Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 7

Figura 3. Tiempo hasta el deterioro del estado de salud global de acuerdo a la puntuación del cuestionario EORTC QLQ-30.



Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 8

## Seguridad

La seguridad de la combinación tremelimumab-durvalumab viene definida por el análisis de los efectos adversos de los 75 pacientes tratados en el ensayo fase I-II NCT02519348 y los 393 pacientes tratados en el ensayo fase III HIMALAYA; en total 468 pacientes. (tablas 3 y 4) (19, 25).

Tabla 3. Efectos adversos de ensayo clínico fase I-II NCT02519348

AE	T300 + D (n = 74), No. (%)		Durvalumab (n = 101), No. (%)		Tremelimumab (n = 69), No. (%)		T75 + D (n = 82), No. (%)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Patients with any trAE	61 (82.4)	28 (37.8)	61 (60.4)	21 (20.8)	58 (84.1)	30 (43.5)	58 (70.7)	20 (24.4)
Pruritus	24 (32.4)	0	11 (10.9)	0	19 (27.5)	1 (1.4)	13 (15.9)	0
Rash	24 (32.4)	2 (2.7)	7 (6.9)	0	15 (21.7)	2 (2.9)	11 (13.4)	0
AST increased	12 (16.2)	9 (12.2)	8 (7.9)	3 (3.0)	10 (14.5)	6 (8.7)	12 (14.6)	7 (8.5)
ALT increased	11 (14.9)	3 (4.1)	5 (5.0)	0	7 (10.1)	3 (4.3)	8 (9.8)	2 (2.4)
Amylase increased	11 (14.9)	5 (6.8)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (4.3)	0	6 (7.3)	1 (1.2)
Lipase increased	9 (12.2)	5 (6.8)	1 (1.0)	0	9 (13.0)	4 (5.8)	4 (4.9)	4 (4.9)
Fatigue	8 (10.8)	0	9 (8.9)	1 (1.0)	11 (15.9)	0	8 (9.8)	0
Diarrhea	7 (9.5)	1 (1.4)	9 (8.9)	1 (1.0)	14 (20.3)	6 (8.7)	10 (12.2)	1 (1.2)
Alkaline phosphatase increased	6 (8.1)	3 (4.1)	7 (6.9)	1 (1.0)	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Hyperthyroidism	6 (8.1)	0	2 (2.0)	0	0	0	4 (4.9)	1 (1.2)
Hypothyroidism	6 (8.1)	0	10 (9.9)	0	2 (2.9)	0	7 (8.5)	0
Bilirubin increased	4 (5.4)	1 (1.4)	3 (3.0)	0	2 (2.9)	0	5 (6.1)	0
Abdominal pain	2 (2.7)	0	0	0	5 (7.2)	0	4 (4.9)	0
Rash maculopapular	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.0)	0	7 (10.1)	0	5 (6.1)	0

Abbreviations: AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; T300 + D, tremelimumab 300 mg plus durvalumab 1,500 mg for one dose each during the first cycle followed by durvalumab 1,500 mg once every 4 weeks; T75 + D, tremelimumab 75 mg once every 4 weeks (four doses) plus durvalumab 1,500 mg once every 4 weeks; trAE, treatment-related adverse event.

<sup>a</sup>Listed by frequency in T300 + D arm.

Fuente: artículo original. Kelley RK, Sangro B, Harris W, et al. Safety, Efficacy and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for patients with unresectable Hepatocellular carcinoma: randomized expansion of a phase I/II study. J Clin Oncol. 2021; 39 (27): 2991-3001. Página 2996

Tabla 4. Efectos adversos en el ensayo clínico fase III HIMALAYA.

Event	STRIDE (n=388)		Durvalumab (n=388)		Sorafenib (n=374)		T75+D (N=152)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Diarrhea	103 (26.5)	17 (4.4)	58 (14.9)	6 (1.5)	167 (44.7)	16 (4.3)	32 (21.1)	4 (2.6)
Constipation	36 (9.3)	0	42 (10.8)	0	35 (9.4)	0	12 (7.9)	1 (0.7)
Abdominal pain	46 (11.9)	5 (1.3)	37 (9.5)	4 (1.0)	63 (16.8)	12 (3.2)	26 (17.1)	3 (2.0)
Nausea	47 (12.1)	0	37 (9.5)	0	53 (14.2)	0	14 (9.2)	0
Pruritus	89 (22.9)	0	56 (14.4)	0	24 (6.4)	1 (0.3)	27 (17.8)	0
Rash	87 (22.4)	6 (1.5)	40 (10.3)	1 (0.3)	51 (13.6)	4 (1.1)	27 (17.8)	0
Alopecia	2 (0.5)	0	5 (1.3)	0	53 (14.2)	0	1 (0.7)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	174 (46.5)	34 (9.1)	3 (2.0)	1 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	48 (12.4)	20 (5.2)	56 (14.4)	26 (6.7)	24 (6.4)	12 (3.2)	16 (10.5)	10 (6.6)
Alanine aminotransferase increased	36 (9.3)	10 (2.6)	44 (11.3)	12 (3.1)	20 (5.3)	7 (1.9)	10 (6.6)	5 (3.3)
Amylase increased	29 (7.5)	14 (3.6)	9 (2.3)	3 (0.8)	10 (2.7)	4 (1.1)	6 (3.9)	4 (2.6)
Blood bilirubin increased	20 (5.2)	3 (0.8)	23 (5.9)	7 (1.8)	29 (7.8)	8 (2.1)	5 (3.3)	1 (0.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	18 (4.6)	8 (2.1)	12 (3.1)	7 (1.8)	19 (5.1)	7 (1.9)	7 (4.6)	4 (2.6)
Lipase increased	34 (8.8)	24 (6.2)	23 (5.9)	16 (4.1)	15 (4.0)	11 (2.9)	8 (5.3)	5 (3.3)
Decreased appetite	66 (17.0)	5 (1.3)	53 (13.7)	2 (0.5)	67 (17.9)	3 (0.8)	25 (16.4)	1 (0.7)
Asthenia	39 (10.1)	7 (1.8)	49 (12.6)	8 (2.1)	44 (11.8)	10 (2.7)	20 (13.2)	2 (1.3)
Fatigue	66 (17.0)	8 (2.1)	38 (9.8)	0	71 (19.0)	11 (2.9)	25 (16.4)	2 (1.3)
Pyrexia	50 (12.9)	1 (0.3)	36 (9.3)	7 (1.8)	33 (8.8)	0	16 (10.5)	0
Edema peripheral	33 (8.5)	2 (0.5)	24 (6.2)	1 (0.3)	19 (5.1)	0	16 (10.5)	0
Cough	30 (7.7)	0	31 (8.0)	0	22 (5.9)	1 (0.3)	17 (11.2)	0
Insomnia	40 (10.3)	1 (0.3)	21 (5.4)	0	16 (4.3)	0	10 (6.6)	0
Hypothyroidism	47 (12.1)	0	19 (4.9)	0	16 (4.3)	0	20 (13.2)	1 (0.7)
Hypertension	23 (5.9)	7 (1.8)	17 (4.4)	4 (1.0)	68 (18.2)	23 (6.1)	6 (3.9)	3 (2.0)
Anemia	36 (9.3)	11 (2.8)	29 (7.5)	9 (2.3)	33 (8.8)	12 (3.2)	15 (9.9)	3 (2.0)
Hyperkalemia	20 (5.2)	6 (1.5)	20 (5.2)	8 (2.1)	13 (3.5)	9 (2.4)	4 (2.6)	2 (1.3)
Hypokalemia	13 (3.4)	4 (1.0)	9 (2.3)	3 (0.8)	12 (3.2)	2 (0.5)	4 (2.6)	4 (2.6)
Hyponatremia	21 (5.4)	16 (4.1)	12 (3.1)	5 (1.3)	15 (4.0)	11 (2.9)	2 (1.3)	1 (0.7)

\* Data are presented as no. (%). STRIDE denotes Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab and T75+D 75 mg tremelimumab every 4 weeks for four doses plus 1500 mg durvalumab every 4 weeks.

Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 10

En análisis final del ensayo HIMALAYA, analizando la aparición de algún evento adverso (independientemente del grado), los porcentajes fueron de 97,4% (378 pacientes) en el grupo 300 mg tremelimumab-durvalumab (STRIDE) y 95,5% (357 pacientes) en el grupo sorafenib. Si consideramos solo efectos adversos grado 3-4, se registraron en 196 pacientes (50,5%) del grupo STRIDE y 196 pacientes (52,4%) del grupo sorafenib. Del total de pacientes, 53 (13,7%) del brazo STRIDE y 63 (16,8%) del brazo sorafenib tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a efectos adversos. Hubo 30 exitus directamente relacionados con los efectos adversos (7,7%) en brazo STRIDE y 27 (7,2%) en brazo sorafenib.

Analizando específicamente los efectos adversos por grupos, en el brazo STRIDE los más frecuentes en general (sin tener en cuenta el grado) fueron: diarrea (26,5%), prurito (22,9%), rash (22,4%) y fatiga – hiporexia (17% ambos). Si analizamos los efectos adversos graves (grado 3-4) del grupo STRIDE destacan: hiperlipasemia (6,2%), hipertransaminasemia a expensas de aspartato-aminotransferasa (AST) (5,2%) y de alanina-aminotransferasa (ALT) (2,6%), diarrea (4,4%) y hiperamilasemia (3,6%). Centrándonos en grupo sorafenib, los efectos adversos más frecuentes en general fueron: síndrome de eritema palmo-plantar (46,5%), diarrea (44,7%), fatiga (19%) e hipertensión arterial (18,2%). Si solo consideramos efectos adversos grado 3-4: síndrome de eritema palmo-plantar (9,1%), hipertensión arterial (6,1%) y diarrea (4,3%).

Ciñéndonos a los eventos adversos inmunomediados, los porcentajes que requirieron tratamiento con altas dosis de glucocorticoides fueron de 20,1% (78 pacientes) y 1,9% (7 pacientes) en STRIDE y sorafenib respectivamente. Los más comunes fueron: eventos hepáticos, diarrea/colitis, dermatitis/rash. Fueron motivo de suspensión del tratamiento en 22 pacientes (5,7%) del brazo STRIDE y 6 (1,6%) del brazo sorafenib.

Se analizó la inmunogenicidad de los tratamientos, anticuerpos anti-durvalumab se detectaron en 9 pacientes (3,1%) y anticuerpos anti-tremelimumab en 20 pacientes (11%) con régimen STRIDE.

## Valoración del beneficio clínico

Al igual que ocurre con la combinación atezolizumab-bevacizumab, la combinación tremelimumab-durvalumab ha demostrado ser superior a sorafenib en términos de supervivencia global.

## Discusión

El carcinoma hepatocelular es una de las neoplasias más importantes con un elevado impacto en términos de morbimortalidad y que continúa teniendo una importante incidencia, esperando 1.531 nuevos diagnósticos de cáncer hepático para 2023 (6). En los pacientes con cirrosis hepática diagnosticada (y en ciertas excepciones clínicas con hepatitis crónica por virus de la hepatitis B, enfermedad de Budd-chiari, hepatopatía asociada a cirugía de Fontan, etc) se debe realizar un cribado semestral con ecografía abdominal para detectar nódulos de nueva aparición en parénquima hepático. En pacientes con cirrosis, en caso de detectar nódulos  $\geq 1$ cm, se realizará una prueba más específica (resonancia magnética vs tomografía computarizada hepática). Si el comportamiento radiológico de dicho nódulo es típico de hepatocarcinoma (realce arterial más lavado portal o tardío), tendríamos el diagnóstico de certeza. Si el comportamiento no fuese típico, deberíamos realizar otra prueba de imagen alternativa para objetivar comportamiento típico y, en caso de no ser así, deberíamos recurrir a la biopsia de la lesión para tener el diagnóstico de certeza (26).

Hasta el momento 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 (27).

En los últimos años han salido múltiples tratamientos disponibles que se han ido posicionando en el algoritmo terapéutico. Como primera línea de tratamiento se dispone de:

1. Sorafenib (Nexavar®): en 2008 en el estudio SHARP, sorafenib alcanzó una supervivencia global (SG) de 10,7 meses vs 7,9 en pacientes tratados con placebo, con un HR de 0,69 (IC del 95% 0,55-0,87,  $p < 0,001$ ) (14). 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,  $p = 0,014$ ) (15).
2. Lenvatinib (Lenvima®): en 2018, tras el estudio REFLECT, se alcanza con lenvatinib, una SG de 13,6 meses frente a 12,3 meses con sorafenib. Los resultados arrojaron que el levantinib era estadísticamente no inferior a sorafenib (16).
3. Atezolizumab-bevacizumab (Tecentriq®-Avastin®): en 2020, tras el estudio IMbrave150, la combinación atezolizumab-bevacizumab alcanza una supervivencia global significativamente mayor comparado con sorafenib; el ratio medio 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 supervivencia libre de progresión fue también significativamente superior en el grupo atezolizumab-bevacizumab que en 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 supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue de 54,5% en el grupo atezolizumab-bevacizumab y 37,2% en el grupo sorafenib (17). 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% (18).

Como segundo escalón del tratamiento también hay varias opciones de tratamiento:

1. Regorafenib (Stivarga®): en 2017, tras el estudio RESORCE (ensayo fase III), se objetivó una SG de 10,6 meses con regorafenib vs 7,8 meses con placebo (HR 0,63 [IC 95%, 0,50-0,79],  $p < 0,0001$ ). Los pacientes debían tolerar previamente sorafenib (posibilidad de recibir al menos 400 mg/día por un periodo mínimo de 20 días, durante los 28 días previos a la progresión radiológica a sorafenib) (28).
2. Cabozantinib (Cabometyx®): en 2018, tras el estudio CELESTIAL, los pacientes tratados con cabozantinib alcanzaron una SG de 10,2 meses vs 8 meses con placebo (HR 0,76 [IC 95%, 0,63-0,92,  $p = 0,005$ ]. En este estudio se incluyeron pacientes en progresión a 1 ó 2 líneas de tratamientos sistémico (29).
3. Ramucirumab (Cyramza®): en 2019, tras el estudio REACH-2, se obtuvo una SG de 8,5 meses en el brazo de ramucirumab vs 7,3 meses en brazo placebo (HR 0,71 [IC 95%, 0,53-0,95,  $p < 0,0199$ ]. En este estudio se incluyeron pacientes de especial mal pronóstico puesto que todos tenían una AFP basal  $\geq 400$  ng/dL (30). Esta población diana se escogió en base a los resultados de un ensayo previo (REACH) en el que ramucirumab no mostró incremento de la SG en la población global, salvo en el subgrupo con alfafetoproteína (AFP)  $\geq 400$  ng/dL (31).

Respecto a los tratamientos de primera línea, durante una década, sorafenib ha sido el único tratamiento sistémico disponible para el hepatocarcinoma. Si bien el perfil de seguridad de sorafenib era bastante aceptable, el pronóstico global del CHC con este tratamiento era menor en comparación con las terapias actuales y durante muchos años era la única alternativa. Esto llevó a numerosos ensayos para tratar de obtener nuevas alternativas. En 2018, el ensayo REFLECT buscaba superioridad de lenvatinib con respecto a sorafenib, sin embargo, solamente fue capaz de demostrar no inferioridad. Este ensayo sí fue útil para arrojar 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%). En el ensayo REFLECT no se incluyeron pacientes con trombosis portal tumoral, por lo que en estos pacientes no podemos plantearnos el uso de lenvatinib como primera línea terapéutica.

En 2020, se publica el estudio IMbrave 150, ensayo clínico en fase III, aleatorizado 2:1 (combinación atezolizumab-bevacizumab:sorafenib), que comparó un brazo de pacientes tratados con la combinación atezolizumab-bevacizumab frente a un brazo de pacientes tratados con sorafenib. Todos los pacientes tenían hepatocarcinoma localmente avanzados, irreseccables o metastásicos, y nunca habían recibido terapia sistémica previamente. En este ensayo se demostró superioridad de atezolizumab-bevacizumab respecto a sorafenib tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de progresión.

En 2022 se presenta el ensayo HIMALAYA ensayo clínico, fase III, multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado con cuatro brazos inicialmente, aleatorizados 1:1:1 para recibir 300mg de tremelimumab en dosis única más 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas (régimen llamado STRIDE), 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas en monoterapia, 4 dosis de 75 mg de tremelimumab seguido de durvalumab 1500 mg cada 4 semanas o 400 mg de sorafenib dos veces al día. Finalmente, se aleatorizó en tres brazos 1:1:1 (régimen STRIDE, durvalumab o sorafenib) ya que en estudio fase II se objetivó que la combinación tremelimumab 75mg + durvalumab no aportaba beneficio al tratamiento con durvalumab en monoterapia (25). Se llevó a cabo una aleatorización estratificada según: invasión macrovascular (sí/no), etiología de la hepatopatía (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, otras-no virales) y estado funcional según ECOG [status 0 (vida activa sin limitaciones en actividad física intensa) o status 1 (limitaciones para algunas actividades físicas intensas)]. Los pacientes tenían Estadio de Barcelona Clinic Liver Cancer B o C, score Child-Pugh clase A y, al menos, una lesión medible con el sistema de Response Evaluation Criteria in the Solid Tumors, versión 1.1 (RECIST v1.1).

Se excluyeron pacientes con ascitis clínicamente significativa que precisara de una intervención no farmacológica, trombosis del tronco principal de la vena porta o coinfección hepatitis B-C. Por lo que en esta población no se debería de pautar dicha combinación.

Merece la pena resaltar que, tras IMbrave150, el ensayo HIMALAYA es el segundo ensayo en hepatocarcinoma dónde una opción terapéutica resulta superior significativamente a otro tratamiento contrastado en primera línea, en vez de compararse con placebo.

En supervivencia global la combinación tremelimumab-durvalumab se muestra superior a sorafenib, la mediana de supervivencia con terapia STRIDE fue 16,43 meses (IC 95%, 14,16-19,58) en comparación con 13,77 meses (IC 95% 12,25-16,13) con sorafenib. La tasa de supervivencia para STRIDE y sorafenib fue 48,7% (IC 95% 43,6-53,5) vs 41,5% (IC 95% 36,5-46,4) a 18 meses, 40,5% (IC 95% 35,6-45,3) vs 32,6% (IC 95% 27,9-37,4) a 24 meses; y 30,7% (IC 95%, 25,8-35,7) vs 20,2% (IC 95% 15,8-25,1) a 36 meses, respectivamente. El porcentaje de pacientes libre de progresión a la finalización del estudio fue 12,5% para STRIDE y 4,9% para sorafenib. El Hazard ratio para supervivencia libre de progresión fue 0,90 (IC 95% 0,77-1,05) para STRIDE. Comparándolo con los datos de supervivencia de IMbrave 150, con atezolizumab + bevacizumab, se obtuvieron tasas de supervivencia global a 18 meses del 52% vs 48.7% en el mismo corte temporal (18 meses) en la terapia STRIDE (estudio HIMALAYA).

Respecto a los efectos adversos, los porcentajes fueron 97,4% (378 pacientes) en el grupo 300 mg tremelimumab-durvalumab (STRIDE) y 95,5% (357 pacientes) en el grupo sorafenib. Si nos centramos en efectos secundarios grado 3-4, se registraron 196 pacientes (50,5%) con terapia STRIDE y 196 pacientes (52,4%) con sorafenib. De estos pacientes, 53 (13,7%) del brazo STRIDE y 63 (16,8%) del brazo sorafenib tuvieron que discontinuar el tratamiento por este motivo. Los exitus directamente relacionados con los efectos adversos fueron 30 pacientes (7,7%) en pacientes bajo terapia STRIDE y 27 (7,2%) con sorafenib.

Analizando específicamente los efectos adversos por grupos, en la terapia STRIDE los más frecuente en general fueron: diarrea (26,5%), prurito (22,9%) y rash (22,4%). Respecto a los pacientes en tratamiento con sorafenib, los efectos adversos más frecuentes fueron los ya conocidos en estudios pivotaes y práctica clínica diaria: síndrome de eritema palmo-plantar (46,5%), diarrea (44,7%), fatiga (19%) e hipertensión arterial (18,2%). Habría que destacar una presencia netamente superior de efectos adversos inmunomediados que requirieron altas dosis de corticoides en los pacientes con la combinación tremelimumab-durvalumab comparándolos con sorafenib, 20,1% (78 pacientes) y 1,9% (7 pacientes) respectivamente.

## Conclusión

La combinación 300mg de tremelimumab (Imjudo®) en dosis única más 1500 mg de durvalumab (Imfinzi®) en el Ciclo 1, seguido de 1500 mg de durvalumab en monoterapia cada 4 semanas (régimen llamado STRIDE) ha demostrado ser estadísticamente superior al tratamiento con sorafenib en un ensayo clínico fase III aleatorizado, abierto, de pacientes con hepatocarcinoma avanzado y/o irresecable, Child-Pugh A, ECOG 0-1, en ausencia de ascitis clínicamente significativa, trombosis en el tronco principal de la vena o coinfección hepatitis B-C.

La mediana de supervivencia para STRIDE y sorafenib fue 16,43 meses y 13,77 meses, respectivamente (HR 0,78; IC 0,65-0,93). La ratio media de supervivencia para STRIDE y sorafenib fue 48,7% (IC 95% 43,6-53,5) vs 41,5% (IC 95% 36,5-46,4) a 18 meses, 40,5% (IC 95% 35,6-45,3) vs 32,6% (IC 95% 27,9-37,4) a 24 meses; y 30,7% (IC 95%, 25,8-35,7) vs 20,2% (IC 95% 15,8-25,1) a 36 meses, respectivamente. El porcentaje de pacientes libre de progresión en el análisis final del estudio fue 12,5% para STRIDE y 4,9% para sorafenib. El Hazard ratio para supervivencia libre de enfermedad fue 0,90 (IC 95% 0,77-1,05) para STRIDE.

Respecto a los efectos adversos, aunque el brazo tremelimumab-durvalumab tuvo globalmente más efectos adversos que sorafenib (97,4% vs 95,5%) considerando los efectos adversos grado 3-4, el porcentaje es mayor en los pacientes tratados con sorafenib (50,5% vs 52,4%). Además, de estos pacientes con efectos adversos graves, 13,7% del brazo STRIDE y 16,8% del brazo sorafenib tuvieron que discontinuar el tratamiento por este motivo.

Al igual que ocurre con lenvatinib y con atezolizumab-bevacizumab, no se dispone de datos de tremelimumab-durvalumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave (Child-Pugh B ó C) ni con insuficiencia renal grave.

La combinación de tremelimumab más durvalumab 300 mg en dosis única + durvalumab 1500 mg; seguido de durvalumab 1500 mg cada 4 semanas (régimen llamado STRIDE) 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 a sorafenib y con un perfil de seguridad que no es mejor que el de sorafenib, con importante porcentaje de efectos adversos inmunomediados aunque en general manejables.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española del Estudio del Hígado (AEEH), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), y la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparando la combinación tremelimumab-durvalumab con otras alternativas similares en primera línea de tratamiento sistémico del CHC.

Nombre (principio activo)	Tremelimumab-durvalumab	Atezolizumab-bevacizumab	Lenvatinib	Sorafenib
Nombre comercial	Imjudo®-Infinzi®	Tecentriq®-Avastin®	Lenvima®	Nexavar®
Presentación	Intravenosa	Intravenosa	Oral	Oral
Posología	300mg-tremelimumab (dosis única) 1500mg-durvalumab cada 4 semanas	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	Sí
Efectos adversos (por orden de frecuencia)	Diarrea Prurito Rash	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	Necesidad de Hospital de Día Médico (HDM). Administración intrahospitalaria	Régimen ambulatorio	Régimen ambulatorio
Eficacia (según estudios pivotales)	Superior a sorafenib (ensayo HIMALAYA)	Superior a sorafenib (ensayo Imbrave 150)	No inferior a sorafenib (ensayo REFLECT)	Superior a placebo (ensayo SHARP y Asia-Pacífico)

**Tabla 2.** Extracción y expresión de resultados sobre parámetros de eficacia del estudio pivotal HIMALAYA

Parámetros de eficacia	Tremelimumab-Durvalumab (N=393)	Sorafenib (N=389)
<b>Objetivo primario</b>		
<b>Supervivencia global (SG)</b> (tiempo desde la randomización hasta fallecimiento por cualquier causa)		
Número de fallecimientos, n (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Mediana de SG en meses (IC 95%)	16,43 (14,16-19,58)	13,77 (12,25-16,13)
Ratio medio de supervivencia global a los 18 meses, % (IC 95%)	48,7 (43,6-53,5)	41,5 (36,5-46,4)
Ratio medio de supervivencia global a los 24 meses, % (IC 95%)	40,5 (35,6-45,3)	32,6 (27,9-37,4)
Ratio medio de supervivencia global a los 36 meses, % (IC 95%)	30,7 (25,8-35,7)	20,2 (15,8-25,1)
Hazard Ratio (IC 96,02%)	0,78 (0,65-0,93)	
Valor de <i>p</i>	<i>P</i> 0,0035	
<b>Objetivo secundario</b>		
<b>Supervivencia libre de progresión</b> (tiempo desde la aleatorización hasta progresión tumoral definido por criterios RECIST 1.1 ó fallecimiento por cualquier causa)		
Pacientes que progresaron o fallecieron (nº entero)	335	327
Supervivencia libre de progresión (%) al final del estudio	12,5	4,9

Hazard ratio (IC 95%)	0,90 (0,77-1,05)	1,02 (0,88-1,19)
Mediana de tiempo hasta progresión en meses (IC 95%)	5,4 (3,8-5,6)	5,6 (5,1-5,8)
<b>Tasa de respuesta objetiva</b> (porcentaje de pacientes con respuesta parcial o completa)		
Tasa de respuesta objetiva (%) según criterios RECIST 1.1	79 (20,1)	20 (5,1)
<b>Duración de respuesta</b> (tiempo desde la respuesta parcial o completa hasta progresión de enfermedad o éxitus)		
Mediana (IQR intervalo)	22,34 (8,54-No disponible)	18,43 (6,51-25,99)
<b>Tiempo hasta el deterioro de calidad de vida (EORTC QLQ-C30 Scores)</b>		
Mediana de tiempo hasta deterioro de la calidad en meses (IC 95%)	7,5 (5,82-10,84)	5,7 (4,80-7,39)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,76 (0,61-0,96)	

## Referencias

1. Siegel, R.L, Miller, K.D. and Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA A Cancer J Clin*, 69: 7-34.
2. 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.
3. 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.
4. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Xlriers rR Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S5- S16.
5. 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.
6. Las cifras del cáncer en España 2023. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espnaa\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaa_2023.pdf) (Acceso en Febrero 2023)
7. Giovanna Fattovich, Tommaso Stroffolini, Irene Zagni, Francesco Donato, Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors, *Gastroenterology* 2004; 127 (5, Suppl 1): S35-S50
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *AASLD Practice Guideline*. *Hepatology*. 2011; 53(3):1020-22.
9. European Association for Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol*. 2012;56:908-43.
10. World Gastroenterology Organisation. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *WGO Global Guideline*. 2009;1- 15.
11. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, ET AL. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):681-693.
12. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization. *Oncology*. 2014; 87(6):330-41.
13. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4293-300 Nexavar
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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>.
19. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid*. 2022; 1(8).
20. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K et al. POSEIDON investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 20;41(6):1213-1227.
21. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tremelimumab-combination-durvalumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma> (Acceso Febrero 2023)
22. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-imjundo\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-imjundo_en.pdf) (Acceso Febrero 2023)



23. (Ficha técnica de tremelimumab (Imjudo®). Disponible en:  
[https://accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761270S000lbl.pdf](https://accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761270S000lbl.pdf)) (Acceso Febrero 2023)
24. Ficha técnica de durvalumab (Imfinzi®). Disponible en: [https://ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_es.pdf](https://ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_es.pdf)) (Acceso Febrero 2023)
25. Kelley RK, Sangro B, Harris W, Ikeda M, Okusaka T, Kang YK, Qin S, Tai DW, Lim HY, Yau T, Yong WP, Cheng AL, Gasbarrini A, Damian S, Bruix J, Borad M, Bendell J et al. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 2021 Sep 20;39(27):2991-3001.
26. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Med Clin (Barc).* 2021 May 7;156(9): 463.e1-463.e30. English, Spanish.
27. Armengol C, Sarriás MR, y Sala M. Carcinoma hepatocelular: presente y futuro. *Med Clin (Barc).* 2018;150(10):390-397.
28. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66
29. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:54-63.
30. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alfa-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomise, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:282-96).
31. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (7): 859-70.