INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-442/V1/23072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) en primera línea de tratamiento de Carcinoma Hepatocelular avanzado o irresecable en adultos

Fecha de publicación: 08 de abril de 2026
Fecha de corrección de erratas: 23 de julio de 2026

En el momento actual, este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción 1
Nivolumab (Opdivo®) e Ipilimumab (Yervoy®) 3
Farmacología 4
Eficacia 4
Seguridad 6
Discusión 7
Conclusión 10
Grupo de expertos 11
Anexo 12
Referencias 16

Introducción

El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma (CHC) es considerado una de las causas más importantes de morbimortalidad a nivel mundial, impactando directamente en el pronóstico vital de los pacientes (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 y, especialmente, asentándose sobre aquellos pacientes que tienen una cirrosis hepática de base (2).

La mayor tasa de incidencia se centra principalmente en el norte de 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, con una incidencia creciente, la esteatosis hepática metabólica (MASLD) (2-4).

Según los últimos datos de la Sociedad Española de Oncología Médica, en 2023 se produjeron 5184 fallecimientos por tumores malignos hepáticos y de vías biliares intrahepáticos, y se estiman para 2025 6800 nuevos diagnósticos de

cáncer hepático (5). Globalmente, el CHC representa el sexto lugar en incidencia y tercero en mortalidad directa relacionada con cáncer (5).

El sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) sigue siendo el recomendado por la gran mayoría de las guías clínicas (6-8). El sistema BCLC establece el pronóstico según cinco estadios, y en cada uno de estos estadios se pueden contemplar diferentes opciones terapéuticas. En el año 2025 se publicó la última actualización cuya principal novedad afecta a las terapias sistémicas con la llegada de nuevos tratamientos en primera línea (9).

Los estadios BCLC 0 o muy inicial (incluye pacientes con función hepática conservada [Child-Pugh A], asintomáticos, que presentan tumores únicos < 2 cm sin invasión vascular ni enfermedad a distancia) 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 de 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, junto con la radioembolización en algunos centros con experiencia, situándose al mismo nivel que la quimioembolización aunque con un menor nivel de evidencia y en centros altamente preparados. La tasa de supervivencia sin tratamiento en este grupo sería de aproximadamente el 50% a un año, alcanzándose una mediana superior al año y medio con el empleo de estos tratamientos locorregionales.

Los pacientes con estadio BCLC D o terminal son enfermos con Child-Pugh C o Child-Pugh B con descompensaciones asociadas a pésimo pronóstico como ascitis refractaria, encefalopatía hepática recurrente, peritonitis bacteriana espontánea, etc. Estos suelen tener un mal *performance status* y/o una función hepática severamente alterada con medianas de supervivencia que no superan el año y donde la única opción terapéutica es aplicar los mejores cuidados *(best supportive care)* (9).

Por último, el estadio BCLC C o estadio avanzado, que es el estadio relacionado con el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) actual, incluye a pacientes con función hepática preservada pero que presentan un CHC con invasión macrovascular y/o enfermedad extrahepática o con afectación leve del estado general (*performance status*-ECOG 0-2) (9).

En este estadio avanzado ha habido numerosas actualizaciones terapéuticas en los últimos 5 años; actualmente se dispone de cuatro terapias de primera línea en el tratamiento del CHC en 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, donde se agotaba la vía de la quimioembolización con múltiples procedimientos hasta la progresión. Hoy en día se conoce que iniciar tratamiento sistémico de forma más precoz conlleva una mayor supervivencia y menor riesgo de descompensación de la cirrosis (10).

Sorafenib (Nexavar®) fue el primer tratamiento sistémico aprobado para el CHC avanzado basado en el ensayo pivotal SHARP publicado en 2008 (11-13), que demostró una mejoría significativa de la supervivencia global comparado con placebo (12). Posteriormente, en 2018 se aprobó lenvatinib (Lenvima®) como tratamiento de primera línea tras el ensayo REFLECT que mostró no inferioridad a sorafenib (14).

Más recientemente, en 2020, atezolizumab en combinación con bevacizumab (Tecentriq®-Avastin®) fue aprobado como primera línea del tratamiento del CHC irresecable o avanzado tras el ensayo IMbrave150, mostrando superioridad frente a sorafenib en supervivencia y control de la enfermedad (15, 16).

En 2023, previo al IPT que nos atañe, la combinación durvalumab-tremelimumab (Imfinzi®-Imjudo®) obtuvo la aprobación por las autoridades reguladoras como tratamiento de primera línea del CHC tras obtener resultados significativamente superiores a sorafenib en el ensayo pivotal llamado HIMALAYA (17).

Por último, en 2025 se han publicado los primeros resultados del ensayo pivotal CheckMate 9DW, demostrando superioridad de nivolumab (Opdivo®) junto con ipilimumab (Yervoy®) con respecto a pacientes tratados con lenvatinib o sorafenib en primera línea de tratamiento de CHC irresecable o avanzado. Este ensayo clínico es el que nos incumbe en este informe de posicionamiento terapéutico (18-20).

Nivolumab (Opdivo®) e Ipilimumab (Yervoy®)

El uso en combinación de nivolumab (Opdivo ®) e ipilimumab (Yervoy ®) está indicado, actualmente, en los siguientes escenarios clínicos como primera línea de tratamiento:

- Melanoma avanzado (21-23)
- Carcinoma de células claras renales (24,25)
- Carcinoma de células claras renales (24,25)
- Cáncer de pulmón no microcítico sin mutaciones EGFR ni translocación ALK, junto con quimioterapia basada en platino (26,27)
- Carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico en primera línea, siendo también válido la combinación de nivolumab con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino (28,29)
- Cáncer colorrectal metastásico con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina (30,31)
- Mesotelioma pleural maligno irresecable (32,33)

El objetivo de este informe de posicionamiento es evaluar la combinación de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab (Yervoy®) exclusivamente en el CHC avanzado o irresecable que no haya sido tratado anteriormente con ninguna otra terapia sistémica. Esta combinación fue aprobada por la comisión europea en febrero de 2025 (34).

La dosis recomendada para CHC tras el ensayo pivotal es de 1 mg/kg de nivolumab en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas para las 4 primeras dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra por vía intravenosa nivolumab en monoterapia, 240 mg cada dos semanas o 480 mg cada 4 semanas (18-20).

Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab, si se administran 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas (18-20).

En cuanto a la duración del tratamiento, se recomienda mantenerlo hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o 24 meses (18-20).

Nivolumab se presenta con un concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión. Está disponible en envases que contienen 1 vial de 4 ml o 1 vial de 10 ml (35).

Ipilimumab se presenta como concentrado de 5 mg/ml para solución para perfusión. Está disponible en envases que contienen 1 vial de 10 o 1 vial de 40 ml (36).

El uso de corticoides por vía sistémica (dosis equivalentes o superiores a prednisona 10 mg/24h) y otros inmunosupresores debe evitarse antes de iniciar el tratamiento por su potencial interacción farmacodinámica. Sin embargo, se podrán usar después de iniciar el tratamiento en el contexto del tratamiento de eventos adversos relacionados con la medicación, ya que resultados preliminares parecen mostrar que la inmunosupresión sistémica después de comenzar el tratamiento no altera la eficacia de nivolumab e ipilimumab (35,36).

Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano tipo inmunoglobulina G4 (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto implicado en la regulación de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. La unión de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, y podría también ser expresado por tumores y/u otras células del microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos T incluyendo respuestas antitumorales por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor (35).

El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador clave de la actividad de los linfocitos T. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4, que bloquea las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido contra las células tumorales. El bloqueo CTLA-4 puede reducir también las células-T con función reguladora que podrían modular la respuesta inmune anti-tumoral (36). Ipilimumab podría selectivamente disminuir las células-T reguladoras en la zona tumoral, permitiendo un aumento de la tasa intratumoral de células-T efectoras/células-T reguladoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales (36).

Eficacia

La actividad de la combinación de nivolumab-ipilimumab se sustenta en los resultados del ensayo clínico CheckMate 9DW (NCT04039607) donde se evaluó la eficacia y seguridad de esta combinación en pacientes con CHC irresecable o avanzado con dicha alternativa en comparación con sorafenib o lenvatinib en monoterapia (18-20).

El ensayo clínico CheckMate 9DW es un ensayo fase III, aleatorizado (1:1), global, abierto, de nivolumab en combinación con ipilimumab comparado con lenvatinib o sorafenib (a elección del investigador) como tratamiento de primera línea del CHC irresecable. En el brazo de la inmunoterapia la dosis del tratamiento fue nivolumab 1 mg/kg intravenoso más ipilimumab 3 mg/kg intravenoso cada tres semanas hasta alcanzar 4 ciclos, posteriormente nivolumab en monoterapia a dosis de 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. La dosis de sorafenib fue 400mg/12h vía oral repartido en dos tomas, y la de lenvatinib fue de 8 mg o 12 mg/24h vía oral una vez al día en función del peso del paciente (<60kg o ≥ 60 kg respectivamente) (18-20).

Se llevó a cabo una aleatorización estratificada según (1) etiología de la enfermedad hepática de base (infección por el virus de la hepatitis B vs infección por el virus de la hepatitis C vs no relacionados con causa vírica), (2) presencia o ausencia de invasión macrovascular/diseminación extrahepática y (3) niveles de alfafetoproteína (menos de 400 o ≥400 ng/ml) (18-20).

Se incluyeron pacientes de 18 años o más, con CHC confirmado histológicamente, que no hubieran recibido tratamiento sistémico previamente y que no fueran candidatos para tratamiento locoregional, o que hubieran progresado tras terapia quirúrgica o locoregional. Los pacientes tenían Estadio de BCLC B o C, score Child-Pugh clase A score 5 o 6 y

ECOG 0 o 1; y, al menos, una lesión medible con el sistema de Response Evaluation Criteria in the Solid Tumors, versión 1.1 (RECIST v1.1). Además, los pacientes no podían tener una invasión del tronco portal (Vp4) (18-20).

Los criterios de exclusión fueron: (1) CHC fibrolamelar conocido, CHC sarcomatoide o colangiocarcinoma y CHC mixtos, (2) trasplante hepático previo, (3) pacientes con cualquiera de los siguientes hallazgos en pruebas de imagen: i. CHC con ≥50% de ocupación hepática, ii. Invasión clara en el conducto biliar, iii. invasión de la vena porta en la rama portal principal (Vp4); (4) episodios de encefalopatía hepática (≥Grado 2) en los 12 meses previos a la aleatorización, (5) ascitis clínicamente significativa, (6) presencia de hipertensión portal con antecedentes de hemorragia por varices esofágicas o gástricas en los 6 meses previos a la aleatorización y (7) metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeníngeas (18-20).

El tratamiento se mantuvo hasta progresión, toxicidad inaceptable o retirada voluntaria por parte del paciente. De no ser así se mantuvo un máximo de dos años solamente en el brazo de nivolumab + ipilimumab (18-20).

La variable objetivo principal del ensayo clínico fue la mediana de supervivencia global medida en meses (tiempo desde randomización hasta fallecimiento de cada paciente por cualquier causa) comparando régimen de nivolumab-ipilimumab vs monoterapia de lenvatinib o sorafenib. Como variables objetivo secundarias se analizaron: (1) ratio de respuesta objetiva basada en los criterios RECIST v1.1 mediante una revisión centralizada ciega e independiente, (2) tiempo hasta el deterioro sintomático medido mediante la Hepatobiliary Cancer Subscale de FACT-Hep. Como criterios exploratorios claves se tuvieron en cuenta: (1) mediana de supervivencia libre de progresión según RECIST v1.1 mediante una revisión centralizada ciega e independiente y (2) seguridad de ambos brazos (20).

El tamaño de la muestra se determinó en función de la supervivencia global comparada entre los grupos. Se estimó que 650 pacientes asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 y seguidos hasta alcanzar al menos 520 eventos de supervivencia global proporcionarían una potencia estadística aproximada del 87 % para un Hazard Ratio (HR) medio de 0,74 con un error global de tipo I bilateral de 0,05. Para la supervivencia global, se comparó la distribución en los dos grupos de tratamiento aleatorizados mediante una prueba de log-rank estratificada bilateral. Se estimaron los HR y los IC del 95 % correspondientes en modelos de riesgos proporcionales de Cox estratificados utilizando el grupo de tratamiento aleatorizado como única covariable. Las medianas se estimaron utilizando métodos de Kaplan-Meier, y los IC del 95 % se calcularon utilizando un método de transformación log-log. Se evaluaron la supervivencia global, la tasa de respuesta objetiva, el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas, la prueba MaxCombo no estratificada, el tiempo medio de supervivencia restringido, el HR por tramos, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de progresión en la siguiente línea de tratamiento en todos los pacientes asignados aleatoriamente. La duración de la respuesta, basada en las estimaciones de Kaplan-Meier, y el tiempo hasta la respuesta, resumido mediante estadísticas descriptivas, se evaluaron en pacientes con una respuesta completa o parcial confirmada (20).

A fecha del primer corte (31 de enero de 2024) se habían aleatorizado un total de 668 pacientes, 335 al brazo de nivolumab e ipilimumab y 333 al brazo de lenvatinib/sorafenib. En este brazo, finalmente 325 recibieron tratamiento, el 85% (275 pacientes) recibieron lenvatinib y el 15% (50 pacientes) recibieron sorafenib. Las características basales de los pacientes incluidos se pueden observar en la tabla 2 (apartado *Anexos*) (18).

Al final del ensayo la mediana de seguimiento fue de 35,2 meses (rango: 26,8 a 48,9 meses). Centrándonos en la variable end-point primaria, se observó un beneficio de la supervivencia global con la combinación nivolumab-ipilimumab frente a lenvatinib/sorafenib. Se alcanzó una supervivencia global mediana de 23,7 meses (IC95%; 18,8-29,4 meses) en el brazo nivolumab-ipilimumab frente a 20,6 meses (IC95%; 17,5-22,5 meses) en el brazo de lenvatinib/sorafenib con un HR de 0,79 (IC95%; 0,65-0,96) y un valor de p de 0,018. En la figura 1 (apartado *Anexos*) se puede observar una mayor mediana de supervivencia global y beneficio de supervivencia a largo plazo con mayores tasas de supervivencia global a 24 y 36 meses (18).

Con respecto a variables secundarias, se observa una mayor tasa de respuesta completa en el brazo de nivolumab-ipilimumab frente a lenvatinib/sorafenib (7% frente a 2%, respectivamente). La ratio de respuesta objetiva fue del 36% (IC95%; 31-42) en el brazo de nivolumab-ipilimumab y del 13% (IC95%; 10-17) en el brazo de lenvatinib-sorafenib con p<0,0001. La tasa de respuesta parcial fue 29% para terapia nivolumab-ipilimumab y 11% para lenvatinib-sorafenib. Además, el tiempo hasta la respuesta fue menor en el brazo de nivolumab-ipilimumab (2,2 meses con rango 1,1-11,6 meses) que en el brazo lenvatinib-sorafenib (3,7 meses con rango 0,6-11,2 meses) (18).

En cuanto a la supervivencia libre de progresión, se observó un porcentaje de 34% y 28% a 18 y 24 meses con el brazo de nivolumab e ipilimumab en comparación con el 18% y 12% que alcanzó el brazo lenvatinib/sorafenib también a 18 y 24 meses de seguimiento (18).

Al analizar el tiempo hasta el primer síntoma de deterioro clínico del paciente, la combinación nivolumab-ipilimumab resultó reducir significativamente el riesgo de deterioro un 24% en comparación con lenvatinib/sorafenib con Hazard Ratio de 0,76 (0,62-0,93) y p=0,0059 (185 eventos con una mediana de 2,6 (IC95%; 2-3,9) con nivolumab-ipilimumab frente a 226 eventos con mediana de 2,1 (IC95%; 1,6-2,8) con lenvatinib/sorafenib (18).

Recientemente, en septiembre de 2024, se han publicado los datos expandidos y exploratorios de CheckMate 9DW que siguen apoyando la eficacia de la combinación nivolumab e ipilimumab por encima de lenvatinib/sorafenib, ya que además de mostrar una mejor supervivencia libre de progresión, también favorece una supervivencia libre de progresión en próximas líneas terapéuticas, definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión documentada (radiológica o clínica) después de la siguiente línea de tratamiento (es decir, posterior tratamiento sistémico) o la muerte, o hasta el inicio del segundo tratamiento sistémico de siguiente línea, con un 30% de reducción del riesgo de fallecimiento o progresión de la enfermedad en las subsecuentes líneas de tratamiento. En términos de tratamientos posteriores, el 38% de los pacientes del grupo nivolumab-ipilimumab frente al 52% del brazo lenvatinib/sorafenib recibieron terapias sistémicas posteriores contra el cáncer; además, un 13% frente a un 35% de los pacientes recibieron inmunoterapias posteriores, respectivamente en estos dos grupos (37).

Seguridad

La seguridad de la combinación nivolumab-ipilimumab ha sido definida por el análisis de eventos adversos de los 332 pacientes incluidos en el ensayo pivotal CheckMate 9DW (18-20).

A fecha de corte del ensayo en enero de 2024, la proporción de eventos adversos (independientemente del grado), relacionado con el tratamiento, fue de 278 casos (84%) en el brazo de nivolumab-ipilimumab y 297 casos (91%) en el brazo de lenvatinib/sorafenib. Considerando exclusivamente los grados 3-4, la distribución resultó en 137 pacientes (41%) en el brazo de la inmunoterapia y 138 pacientes (42%) en brazo de lenvatinib/sorafenib. En un 18% de los pacientes del brazo de inmunoterapia (59 casos) y un 10% (34 casos) de los pacientes con lenvatinib-sorafenib los eventos adversos implicaron el abandono del ensayo clínico. Doce pacientes del brazo de nivolumab-ipilimumab y 3 pacientes del brazo lenvatinib/sorafenib fallecieron como consecuencia de los efectos adversos. Ver tabla 3 (apartado *Anexos*) (18-20).

Analizando específicamente los eventos adversos, en el brazo de nivolumab-ipilimumab destacan en incidencia (sin tener en cuenta el grado) con un 28% prurito, 20% elevación de aspartato-aminotransferasa (AST), 19% elevación de alanina aminotransferasa y 19% rash, siguiéndole diarrea con un 14%, hipotiroidismo con un 12%, incremento de lipasa 11% y astenia 10%. En el brazo de lenvatinib/sorafenib destaca hipertensión arterial (41%), diarrea (35%), eritrodermia palmo-plantar (30%), seguido de hipotiroidismo (24%), pérdida de apetito (22%), proteinuria (20%), astenia (16%), fatiga (15%), disfonía (15%), pérdida de peso (11%) y náuseas (10%) (18). Si nos centramos exclusivamente en eventos adversos de grado 3-4, destacan en el brazo de nivolumab-ipilimumab elevación de AST (6%), elevación de ALT (5%) y elevación de lipasa (5%). Por el contrario, en el brazo de lenvatinib/sorafenib, destacan con una mayor incidencia la hipertensión (12%), proteinuria (5%), diarrea (3%) y eritrodermia palmo-plantar (3%). Ver figura 2 (apartado *Anexos*) (18-20). En relación

con los eventos adversos de perfil inmunomediado acontecidos en el brazo de la inmunoterapia, hubo 191 casos (58%) de eventos adversos en total, siendo 93 de ellos de grado 3-4 (28%), precisando en 96 casos (29%) altas dosis de corticoterapia, de los cuales, 42 pacientes (13%) discontinuaron el tratamiento por dicho motivo. Centrándonos en el total de casos de efectos adversos inmunomediados de cualquier grado, los más frecuentes fueron hepatitis en 63 casos (19%), hipotiroidismo/tiroiditis en 62 casos (19%) y *rash* en 51 casos (15%). Respecto a grados 3-4, los eventos adversos inmunomediados con más incidencia fueron hepatitis en 51 casos (15%), diarrea/colitis en 15 casos (5%) y *rash* en 14 pacientes (4%). Aquellos eventos adversos que requirieron altas dosis de corticoides fueron 56 casos de hepatitis (17%), 27 casos de diarrea (8%) y 10 casos de *rash* (3%). Aquellos efectos secundarios inmunomediados que obligaron a suspensión del ensayo clínico fueron hepatitis en 19 casos (6%) y diarrea en 9 casos (3%). Ver Tabla 4 (apartado *Anexos*) (18-20).

Discusión

El CHC es uno de los tumores malignos más importantes con un elevado impacto en términos de morbimortalidad y que continúa teniendo una importante incidencia (5). En los pacientes con cirrosis hepática diagnosticada se debe realizar un cribado semestral con ecografía abdominal por personal experto para detectar nódulos de nueva aparición en parénquima hepático. En pacientes con cirrosis, en caso de detectar nódulos ≥1cm, se debe realizar una prueba más específica (resonancia magnética hepática vs tomografía computarizada hepática). Si el comportamiento radiológico de dicho nódulo es típico de CHC (realce arterial más lavado portal o tardío), se puede establecer el diagnóstico. Si el comportamiento no fuese el anteriormente descrito, se debe realizar otra prueba de imagen alternativa para objetivar dicho comportamiento de realce arterial precoz y lavado venoso tardío y, en caso de no ser así, se debe obtener confirmación histológica para establecer el diagnóstico, al igual que ocurre en pacientes sin una cirrosis hepática de base (38). Hasta el momento no se han identificado biomarcadores biológicos diagnósticos específicos ni que sirvan como predictores de respuesta a un tratamiento u otro, ni que sean capaces de predecir mayor o menor supervivencia de los pacientes (39).

En las últimas décadas, y sobre todo en el último lustro, se han autorizado múltiples tratamientos que se han ido posicionando en el algoritmo terapéutico en primera línea del manejo del CHC irresecable o avanzado:

- 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 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 frente a 4,2 meses con placebo, con un HR de 0,68 (IC 95%; 0,5-0,93; p=0,014) (13).
- Lenvatinib (Lenvima®): en 2018, en el estudio REFLECT, lenvatinib alcanzó una supervivencia global de 13,6 meses frente a 12,3 meses en el caso de sorafenib. Los resultados mostraron que el levantinib no era estadísticamente superior a sorafenib, pero sí demostró ser no inferior al mismo (14).
- Atezolizumab-bevacizumab (Tecentriq®-Avastin®): en 2020, en el estudio IMbrave150, la combinación atezolizumab-bevacizumab alcanzó una supervivencia global significativamente superior 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] frente a 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 (15).

- Durvalumab-Tremelimumab (Imfinzi®-Imjudo®): en el ensayo HIMALAYA, el régimen de administración STRIDE (por las siglas *Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*) ha demostrado ser estadísticamente superior al tratamiento con sorafenib con un ratio medio de supervivencia para STRIDE y sorafenib del 48,7% (IC 95%; 43,6-53,5) frente a 41,5% (IC 95%; 36,5-46,4) a 18 meses, 40,5% (IC 95%; 35,6-45,3) frente a 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 fue 12,5% para STRIDE y 4,9% para sorafenib tras una mediana de seguimiento de 33,2 meses para STRIDE y 32,2 meses para sorafenib. El Hazard ratio para supervivencia libre de enfermedad fue de 0,90 (IC 95%; 0,77-1,05) para STRIDE y 1,02 (IC 95%; 0,88-1,19) para sorafenib (17).

Analizando los tratamientos de primera línea, durante una década (2008-2018), sorafenib era el único tratamiento sistémico disponible para el CHC. Si bien el perfil de seguridad de sorafenib era bastante tolerable, el pronóstico global con este tratamiento era deficiente en comparación con las terapias actuales. Esto llevó a numerosos ensayos para tratar de obtener nuevas alternativas (12,13). En 2018, el ensayo REFLECT buscaba superioridad de lenvatinib con respecto a sorafenib. Sin embargo, solamente fue capaz de demostrar no inferioridad. No obstante, este ensayo sí fue útil para arrojar diferencias en cuanto a eventos adversos entre ambos inhibidores de la tirosin-quinasa, como por ejemplo, la hipertensión arterial grado 3-4 (14% vs 23%) y síndrome mano-pie (11% vs 3%) en sorafenib y lenvatinib respectivamente. En el ensayo REFLECT no se incluyeron pacientes con trombosis portal tumoral, por lo que en estos pacientes no se puede plantear el uso de lenvatinib como primera línea terapéutica (14).

En 2020, se publica el estudio IMbrave 150, ensayo clínico en fase III, aleatorizado, 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 CHC localmente avanzado, irresecable o metastásico, y no 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. Sin embargo, al ser una combinación de inmunoterapia y antiangiogénico, ha mostrado limitación en pacientes con importantes factores de riesgo cardiovasculares y con evento hemorrágicos recientes en práctica clínica habitual (15).

En 2022 se presentó el ensayo clínico HIMALAYA, de fase III, multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado en tres brazos 1:1:1 (régimen STRIDE-durvalumab-tremelimumab, durvalumab en monoterapia o sorafenib). Este ensayo clínico resultó ser positivo a favor de la combinación durvalumab-tremelimumab con una mediana de supervivencia global para STRIDE y sorafenib respectivamente de 48,7% (IC 95%; 43,6-53,5) frente a 41,5% (IC 95%; 36,5-46,4) a 18 meses; 40,5% (IC 95%; 35,6-45,3) frente a 32,6% (IC 95%; 27,9-37,4) a 24 meses; 30,7% (IC 95%; 25,8-35,7) frente a 20,2% (IC 95%; 15,8-25,1) a 36 meses; 25,2% frente a 15,1% a 48 meses; y 19,6% frente a 9,4% a 60 meses. Hasta el momento, era la única combinación de dos inmunoterápicos, para el tratamiento del CHC en primera línea (17).

Hasta la fecha, sorafenib era el tratamiento estándar con el que se han comparado los actuales tratamientos farmacológicos de primera línea del CHC hasta la llegada del ensayo clínico CheckMate DW9 que se ha ido desgranando en el actual informe de posicionamiento terapéutico, donde se incluyen en el brazo a comparar pacientes en tratamiento con sorafenib y, sobre todo, en tratamiento con lenvatinib como novedad a tener en cuenta, demostrando superioridad ante ambos inhibidores de la tirosin-quinasa.

El ensayo CheckMate DW9 es un ensayo fase III, aleatorizado 1:1, global, abierto, de nivolumab en combinación con ipilimumab comparado con lenvatinib o sorafenib como tratamiento de primera línea del CHC irresecable, elegido estos últimos a elección del investigador. En el brazo de la inmunoterapia, la dosis del tratamiento fue nivolumab 1 mg/kg intravenoso más ipilimumab 3 mg/kg intravenoso cada tres semanas hasta alcanzar 4 ciclos, posteriormente nivolumab en monoterapia a dosis de 480 mg cada cuatro semanas. La dosis de sorafenib fue de 400mg/24h vía oral repartido en dos tomas y para lenvatinib de 12 mg/24h vía oral una vez al día (18-20).

Se incluyeron pacientes de 18 años o más, con CHC confirmado histológicamente que no hubieran recibido tratamiento sistémico previamente y que no fueran candidatos para tratamiento locoregional o que hubieran progresado tras terapia quirúrgica o locoregional. Los pacientes tenían Estadio de BCLC 0-A, B o C (en el brazo nivolumab + ipilimumab: 8,4%, 18,2% y 73,4%, respectivamente), score Child-Pugh clase A score 5 o 6 y ECOG 0 o 1; y, al menos, una lesión medible con el sistema de Response Evaluation Criteria in the Solid Tumors, versión 1.1 (RECIST v1.1). Además, los pacientes no podían tener una invasión del tronco portal (Vp4) (18-20).

A fecha del primer corte (31 de enero 2024) se habían aleatorizado un total de 668 pacientes: 335 al brazo de nivolumab-ipilimumab y 333 al brazo de lenvatinib/sorafenib. Ambos brazos estaban balanceados en cuanto a sexo, edad, etiología de la cirrosis, ECOG, estadio BCLC, invasión macrovascular y extrahepática y alfatoproteína >400 ng/mL. Al final del ensayo la mediana de seguimiento fue de 35.2 meses (rango: 26.8 a 48.9 meses). Se objetivó un beneficio en la supervivencia global estadísticamente significativo y clínicamente significativo con la combinación nivolumab-ipilimumab frente a lenvatinib/sorafenib. Se alcanzó una supervivencia global de 23,7 meses (IC95% 18,8-29,4 meses) en el brazo nivolumab-ipilimumab frente a 20,6 meses (IC95% 17,5-22,5 meses) en el brazo de lenvatinib/sorafenib. Además, se constató una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa de respuesta objetiva con nivolumab-ipilimumab frente a lenvatinib/sorafenib, con una mayor tasa de respuesta completa (7% frente a 2%, respectivamente) y respuestas más duraderas. La ratio de respuesta objetiva fue de 36% (IC95%; 31-42) en el brazo de nivolumab-ipilimumab y 13% (IC95% 10-17) en el brazo de lenvatinib/sorafenib. En cuanto a la supervivencia libre de progresión, el análisis exploratorio objetivó un porcentaje de 34% y 28% a 18 y 24 meses respectivamente con el brazo de nivolumab-ipilimumab en comparación con el 18% y 12% que alcanzó el brazo lenvatinib/sorafenib también a 18 y 24 meses de seguimiento (18-20).

En términos de seguridad, se constató la aparición de algún evento adverso (independientemente del grado) en 278 casos (84%) del brazo nivolumab-ipilimumab y 297 casos (91%) del brazo de lenvatinib/sorafenib Considerando exclusivamente los grados 3-4, la distribución resultó en 137 pacientes (41%) en el brazo de la inmunoterapia y 138 pacientes (42%) en brazo de lenvatinib/sorafenib. La tasa de abandono por efectos adversos fue de 59 casos (18%) del brazo de inmunoterapia frente a 34 casos (10%) del brazo lenvatinib/sorafenib. De éstos, 12 pacientes del brazo de nivolumab-ipilimumab y 3 pacientes del brazo lenvatinib/sorafenib fallecieron como consecuencia de estos efectos adversos (18). Analizando específicamente los eventos adversos, en el brazo de nivolumab-ipilimumab destaca en incidencia (sin tener en cuenta el grado) prurito (28%), elevación de AST (20%), elevación de alanina aminotransferasa (19%) y *rash* (19%), siguiéndole diarrea (14%), hipotiroidismo (12%), incremento de lipasa (11%) y astenia (10%). En el brazo de lenvatinib/sorafenib destaca hipertensión arterial (41%), diarrea (35%), eritrodermia palmo-plantar (30%), seguido de hipotiroidismo (24%), pérdida de apetito (22%), proteinuria (20%), astenia (16%), fatiga (15%), disfonía (15%), pérdida de peso (11%) y náuseas (10%) (18-20). Se observó una tendencia general hacia la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud y una reducción significativa del riesgo en el tiempo hasta el primer deterioro de los síntomas en la HCS (*Hepatobiliary Cancer Subscale)* con nivolumab más ipilimumab frente a lenvatinib o sorafenib, lo que respalda la tolerabilidad de este régimen en pacientes con CHC irresecable.

Las limitaciones de este ensayo incluyen la exclusión de pacientes con trombosis masiva de la vena porta (Vp4) y el diseño abierto. Aunque el criterio de valoración de la supervivencia global no se vio sesgado por el tratamiento asignado, la determinación de la causalidad de los acontecimientos adversos y la calidad de vida pudo verse influida por el conocimiento del tratamiento recibido. En el caso de criterios de valoración como las tasas de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión, el sesgo se mitigó mediante el uso de BICR (blinded independent central review), los resultados similares obtenidos por la evaluación del investigador sugieren que el diseño abierto potencialmente no influyó en las evaluaciones de eficacia.

A la espera de estudios comparativos en vida real o ensayos clínicos comparativos *head-to-head* en el futuro entre las combinaciones atezolizumab-bevacizumab, durvalumab-tremelimumab y nivolumab-ipilimumab, estos tres

tratamientos se postulan en primera línea de tratamiento en práctica clínica real por encima de los inhibidores de la tirosin-quinasa (sorafenib y lenvatinib), permitiendo disponer de un importante arsenal terapéutico en el paciente con CHC. Se comparan estas opciones terapéuticas en Tabla 1 (apartado *Anexos*).

Se espera que en estudios venideros se pueda obtener evidencia científica sólida sobre qué pacientes se podrían beneficiar de un tratamiento sistémico u otro en primera línea del tratamiento sistémico del CHC, tanto en términos de seguridad como de eficacia.

Conclusión

Nivolumab en combinación con ipilimumab ha sido autorizado en primera línea de tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable en adultos.

La combinación de nivolumab e ipilimumab ha demostrado ser superior al tratamiento con lenvatinib/sorafenib en el ensayo clínico CheckMate 9DW, fase III, aleatorizado 1:1, global, abierto, de pacientes con CHC avanzados y/o irresecables, que no fueran candidatos para tratamiento locoregional o que hubieran progresado tras terapia quirúrgica o locoregional, que no hubieran seguido ningún tratamiento sistémico previamente, Child-Pugh A, ECOG 0-1, y, al menos, con una lesión medible con el sistema de Response Evaluation Criteria in the Solid Tumors, versión 1.1 (RECIST v1.1), sin invasión del tronco portal (Vp4).

En este ensayo se observó un beneficio de la supervivencia global estadísticamente significativo y clínicamente relevante con la combinación nivolumab-ipilimumab frente a lenvatinib/sorafenib, alcanzando una mediana de supervivencia global de 23,7 meses (IC95%; 18,8-29,4 meses) en el brazo nivolumab-ipilimumab frente a 20,6 meses (IC95%; 17,5-22,5 meses) en el brazo de lenvatinib/sorafenib con un HR de 0,79 (IC95%; 0,65-0,96) y un valor de p de 0,018.

Respecto a los eventos adversos relacionados con el tratamiento, aunque el brazo lenvatinib/sorafenib tuvo globalmente más eventos adversos que nivolumab-ipilimumab (91% vs 84%), en los eventos adversos grado 3-4, el porcentaje en la distribución resultó similar en ambos brazos (41% en nivolumab-ipilimumab frente a 42% en lenvatinib/sorafenib). Además, de estos pacientes con eventos adversos graves, un 18% de los pacientes del brazo de inmunoterapia y un 10% de los pacientes lenvatinib-sorafenib tuvo que abandonar el ensayo clínico por dicho motivo.

Al igual que ocurre con atezolizumab-bevacizumab y durvalumab-tremelimumab, en caso de nivolumab-ipilimumab no hay datos de seguridad en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave (Child-Pugh B o C) ni con insuficiencia renal grave.

Por lo tanto, con los datos actuales y en ausencia de estudios comparativos directos entre las combinaciones atezolizumab-bevacizumab, durvalumab-tremelimumab y nivolumab-ipilimumab, estos tres tratamientos son opciones terapéuticas con el mismo nivel de evidencia como primera línea de tratamiento en este tipo de pacientes y, en cualquier caso, superior a los inhibidores de la tirosin-quinasa (sorafenib y lenvatinib), permitiendo así disponer actualmente de un importante arsenal terapéutico en el paciente con CHC avanzado.

La combinación de nivolumab-ipilimumab es una opción que aporta un valor terapéutico añadido al tratamiento de los pacientes con CHC avanzado y/o irresecable que no hayan recibido tratamiento sistémico previo con una eficacia superior a sorafenib/lenvatinib, con un perfil de seguridad diferente al de los inhibidores tirosin-quinasa, (lenvatinib/sorafenib), con efectos adversos inmunomediados en general manejables con medidas y protocolos de actuación habituales en este contexto.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Raúl Andrade Bellido. Director del Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Málaga.

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

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 los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), 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), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Tabla comparativa entre los distintos tratamientos aprobados en España como primera línea del tratamiento sistémico del CHC.

Nombre	Nivolumab-ipilimumab	Durvalumab-tremelimumab	Atezolizumab-bevacizumab	Lenvatinib	Sorafenib
Nombre comercial	Opdivo ®-Yervoy ®	Imfinzi®- Imjudo®	Tecentriq®-Avastin®	Lenvima®	Nexavar®
Presentación	Intravenosa	Intravenosa	Intravenosa	Oral	Oral
Posología	1 mg/kg nivolumab en con 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas para las 4 primeras dosis (primera fase) Nivolumab en monoterapia, 240mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas (segunda fase)	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	Sí
Efectos adversos (por orden de frecuencia)	Prurito Elevación transaminasas Erupción cutánea	Erupción cutánea Prurito Diarrea	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	Necesidad de Hospital de Día Médico (HDM). Administración intrahospitalaria	Régimen ambulatorio	Régimen ambulatorio
Eficacia (según estudios pivotales)	Superior a lenvatinib y sorafenib (ensayo CheckMate DW9)	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)

Figura 1. Eficacia en términos de supervivencia global a los 24 y 36 meses (CheckMate 9DW) (18).

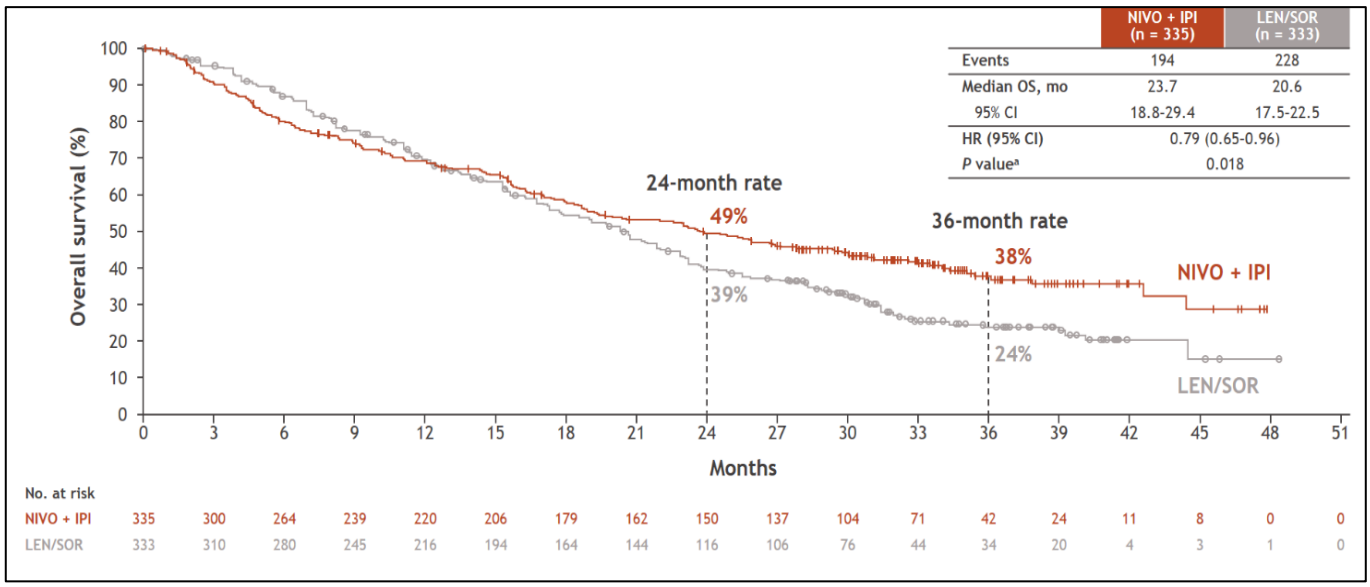


Figura 2. Efectos adversos en ensayo clínico CheckMate DW9, distribución por brazos (18).

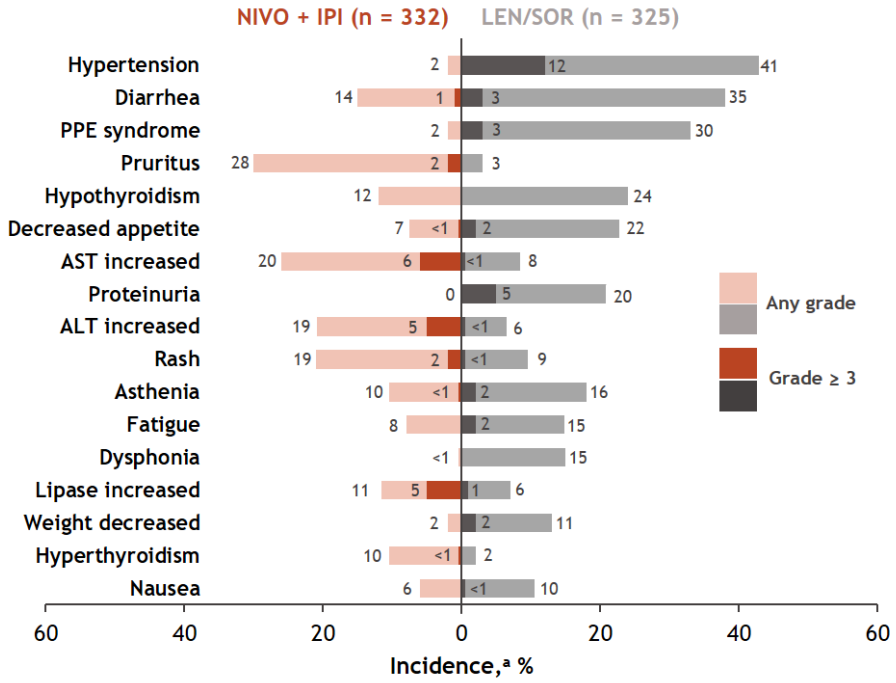


Tabla 2. Características basales de los pacientes incluidos en el ensayo clínico CheckMate 9DW (18).

All randomized	NIVO + IPI (n = 335)	LEN/SOR (n = 333)
Median age (range), years	65 (20-86)	66 (20-89)
≥ 65 years	173 (52)	184 (55)
Male, n (%)	271 (81)	277 (83)
Region, n (%)		
Asia	133 (40)	147 (44)
North America/Europe	144 (43)	145 (44)
Rest of the world	58 (17)	41 (12)
Etiology, n (%)[a,b]		
HBV	114 (34)	115 (35)
HCV	90 (27)	96 (29)
Uninfected	124 (37)	119 (36)
Child-Pugh score, n (%)[c]		
5	254 (76)	263 (79)
6	72 (21)	58 (17)
ECOG PS 1, n (%)[d]	102 (30)	89 (27)
BCLC stage, n (%)[e]		
≤ B	89 (27)	88 (26)
C	246 (73)	242 (73)
MVI/EHS, n (%)[b]		
MVI	77 (23)	92 (28)
EHS	188 (56)	172 (52)
MVI/EHS	221 (66)	217 (65)
AFP ≥ 400 ng/ml, n (%)	108 (32)	113 (34)
Prior locoregional therapy, n (%)	142 (42)	158 (47)

[a]7 patients in the NIVO + IPI arm and 3 patients in the LEN/SOR arm were reported as having both HBV and HCV as risk factors for HCC; these patients did not have active co-infection with HBV and HCV. [b]Per CRF. [c]Score ≥ 7: NIVO + IPI, n = 9; LEN/SOR, n = 11. Not reported: LEN/SOR, n = 1. [d]Not reported: LEN/SOR, n = 1. [e]Unknown: LEN/SOR, n = 3.

Tabla 3. Efectos adversos en ambos brazos del ensayo clínico CheckMate DW9 (18).

All treated patients, n (%)	NIVO + IPI (n = 332)	LEN/SOR (n = 325)
Median (range) duration of treatment, mo	4.7 (< 1 to 24.4)	6.9 (< 1 to 45.8)

All treated patients, n (%)	NIVO + IPI (n = 332)		LEN/SOR (n = 325)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
TRAEs[a]				
Any TRAEs	278 (84)	137 (41)	297 (91)	138 (42)
Serious TRAEs	94 (28)	83 (25)	47 (14)	42 (13)
TRAEs leading to discontinuation	59 (18)	44 (13)	34 (10)	21 (6)
Treatment-related deaths[b]	12 (4)[c]		3 (< 1)[d]	

Tabla 4. Eventos adversos inmunomediados en el brazo de nivolumab-ipilimumab en ensayo clínico CheckMate 9DW (18).

All treated patients, n (%)	NIVO + IPI (n = 332)			
	Any grade	Grade 3/4	Received high-dose steroids	Leading to discontinuation
Patients with IMAEs[a]	191 (58)	93 (28)	96 (29)	42 (13)
Hepatitis	63 (19)	51 (15)	56 (17)	19 (6)
Hypothyroidism/thyroiditis	62 (19)	1 (< 1)	2 (< 1)	0
Rash	51 (15)	14 (4)	10 (3)	1 (< 1)
Hyperthyroidism	36 (11)	2 (< 1)	3 (< 1)	0
Diarrhea/colitis	28 (8)	15 (5)	27 (8)	9 (3)
Adrenal insufficiency	18 (5)	6 (2)	2 (< 1)	4 (1)
Hypophysitis	9 (3)	4 (1)	3 (< 1)	4 (1)
Pneumonitis	7 (2)	3 (< 1)	6 (2)	3 (< 1)
Nephritis and renal dysfunction	5 (2)	3 (< 1)	3 (< 1)	2 (< 1)
Hypersensitivity	4 (1)	0	3 (< 1)	0
Diabetes mellitus	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0

Referencias

1. Siegel, R.L., Miller, K.D and Jemal, A. Cancer statistics, 2019. CA A Cancer J Clin, 69: 7-34
2. Zhang Y, Ren JS,ShiJF,II N,Wang YT,Qu C et al. International trends in primary liver cancer incidence from 1973 to 2007. BMC Cancer 2015; 15: 94
3. Gomaa aI, 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, Xleriers rR Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. Gastroenterology 2004; 127 (5 Suppl 1): S5- S16
5. Informe anual de la Sociedad Española de Oncología Médica: las cifras del cáncer en España 2025. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
6. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, Jou JH, Kulik LM, Agopian VG, Marrero JA, Mendiratta-Lala M, Brown DB, Rilling WS, Goyal L, Wei AC, Taddei TH. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023 Dec 1;78(6):1922-1965. doi: 10.1097/HEP.0000000000000466. Epub 2023 May 22. Erratum in: Hepatology. 2023 Dec 1;78(6):E105.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2025 Feb;82(2):315-374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39690085
8. Lau G, Obi S, Zhou J, Tateishi R, Qin S, Zhao H, Otsuka M, Ogasawara S, George J, Chow PKH, Cai J, Shiina S, Kato N, Yokosuka O, Oura K, Yau T, Chan SL, Kuang M, Ueno Y, Chen M, Cheng AL, Cheng G, Chuang WL, Baatarkhuu O, Bi F, Dan YY, Gani RA, Tanaka A, Jafri W, Jia JD, Kao JH, Hasegawa K, Lau P, Lee JM, Liang J, Liu Z, Lu Y, Pan H, Payawal DA, Rahman S, Seong J, Shen F, Shiha G, Song T, Sun HC, Masaki T, Sirachainan E, Wei L, Yang JM, Sallano JD, Zhang Y, Tanwandee T, Dokmeci A, Zheng SS, Fan J, Fan ST, Sarin SK, Omata M. APASL clinical practice guidelines on systemic therapy for hepatocellular carcinoma-2024. Hepatol Int. 2024 Dec;18(6):1661-1683
9. Reig M, Sanduzzi-Zamparelli M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrell M, Garcia-Criado A, Díaz A, Llarch N, Iserte G, Molla M, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal A, Vogel A, Yanagihara TK, Ayuso C, Torres F, Bruix J.J Hepatol 2025 Oct 27:S0168-8278(25)02571-1)
10. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocelular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization. *Oncology*. 2014; 87(6):330-41.
11. 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
12. 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
13. 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)
14. 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
15. 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
16. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, KudoM, 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
17. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocelular carcinoma. *NEJM Evid.* 2022; 1(8)
18. Galle PR, Decaens T, Kudo M, Qin S, Fonseca L, Sangro B, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): first results from CheckMate 9DW. J Clin Oncol. 2024; 42(17_Suppl):LBA4008. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba4008
19. Yau T, Galle PR, Decaens T, Sangro B, Qin S, Da Fonseca LG, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate-9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2025 May 24; 405(10492):1851–1864. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00403-9.

20. Supplement to: Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2025; published online May 8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00403-9

21. Larkin J1, Chiarion-Sileni V, Gonzalez RN Engl J Med. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma.2015 Jul 2;373(1):23-34. 11

22. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial.Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1558-1568.

23. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) en melanoma avanzado. DIsponible en: https://svadcf.es/documentos/images_ipt/pdf/IPT-nivolumab-Opdivo-ipilinumab-Yervoy-melanoma.pdf

24. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018; 378:1277

25. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) en carcinoma de células renales en primera línea. Disponible en: https://svadcf.es/documentos/images_ipt/pdf/IPT_62-2021-Opdivo.pdf

26. Hellmann L. Paz-Ares R. Bernabe Caro B. Zurawsk S, Kim E. Carcereny Costa K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2019;381:2020-31. DOI: 10.1056/NEJMoa191023.

27. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) y quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico sin mutaciones EGFR ni ALK en primera línea. Disponible en: https://svadcf.es/documentos/images_ipt/pdf/IPT_61-2021-Opdivo.pdf

28. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S et al, Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma, N Engl J Med, 2022 Feb 3;386(5):449-462, https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380. PMID: 35108470.

29. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab o quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino en carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico en primera línea. Disponible en: https://svadcf.es/documentos/images_ipt/pdf/IPT-157-Opdivo+Yervoy-cancer-esofago.pdf

30. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledeine JM, Maglinte GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an openlabel, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. Epub 2017 Jul 19. Erratum in: Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):e510.

31. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Nivolumab-Ipilimumab (Opdivo®-Yervoy®) en cáncer colorrectal metastásico (CRCm) con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina. Disponible en: https://svadcf.es/documentos/images_ipt/pdf/IPT-156-Opdivo+Yervoy-cancer-colorrectal.pdf

32. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhouir Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudelet C, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):375-386. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8. Epub 2021 Jan 21. Erratum in: Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):670.

33. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno. Disponible en: https://svadcf.es/documentos/images_ipt/pdf/IPT-150-Opdivo+Yervoy-mesotelioma-pleural.pdf

34. Aprobación por la Agencia Europea del Medicamento para nivolumab e ipilimumab para CHC irresecable o avanzado en primera línea. Disponible en: https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-therapeutic-indications-for-nivolumab-and-ipilimumab-to-unresectable-or-advanced-hcc#:~:text=On%2030%20January%202025%2C%20the%20European%20Medicines%20Agency%E2%80%99s,the%20medicinal%20products%20nivolumab%20%28Opdivo%29%20and%20ipilimumab%20%28Yervoy%29

35. Ficha técnica de nivolumab (opdivo®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html

36. Ficha técnica de ipilimumab (yervoy®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html

37. T. Decaens, T. Yau, M. Kudo, B. Sangro, S. Qin, L. Da Fonseca, H. Karachiwala, J. Park, E. Gane, M. Pinter, D.W.M. Tai, A. Santoro, G. Pizarro, C. Chiu, M. Schenker, A.R. He, Q. Wang, T. Ogata,J. Hreiki, P.R. Galle. 965MO - Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Expanded analyses from CheckMate 9DW. Annals of Oncology (2024) 35 (suppl_2): S656-S673. 10.1016/annonc/annonc1595

38. 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, SERVEI, and SETH. *Med Clin (Barc)* 2021; 156 (9): 463.e1-463.e30

39. Armengol C, Sarrias MR, y Sala M. CHC: presente y futuro. Med Clin (Barc). 2018;150(10):390–397

Fe de erratas

Con fecha 23 de julio de 2026, se han corregido las siguientes erratas:

- En la página 6, se modifica “12 y 24 meses de seguimiento” por “18 y 24 meses de seguimiento”.
- En la página 12, en la Tabla 1 del Anexo se sustituye “Imjudo®-Imfinzi®” por “Imfinzi®-Imjudo®”.