

1. **TÍTULO:** Durvalumab en combinación con tremelilumab para el tratamiento en primera línea del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irreseccable.

2. **RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**

- a. Nombre de los fármacos: Durvalumab (Imfinzi ®) y Tremelimumab (Imjudo ®).
- b. Ficha técnica de los fármacos:
 - i. Durvalumab (Imfinzi ®):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_es.pdf
 - ii. Tremelimumab (Imjudo ®):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imjudo-epar-product-information_es.pdf
- c. Indicación: Tratamiento en combinación en primera línea de adultos con CHC avanzado o irreseccable.
- d. Dosificación: Durvalumab 1500 mg administrados en el día 1 del ciclo cada 4 semanas. Tremelimumab 300 mg como dosis única administrado en el ciclo 1 día 1. Duración: Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- e. Aprobación EMA: El 15 de diciembre de 2022 el Comité para Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP) adoptó una opinión positiva sobre la recomendación del cambio en los términos de comercialización de durvalumab y tremelimumab para incluir la indicación de esta combinación en el tratamiento de primera línea de adultos con CHC avanzado o irreseccable (1).
- f. Escala de beneficio clínico: ESMO-MCBS v1.1. Scorecard version 1. Form 2a. Objetivo de supervivencia global (SVG) justificado en el estudio HIMALAYA (2): incremento de SVG a 3 años del 10.5%, con mejoría en el tiempo hasta el deterioro en la calidad de vida global (HR 0.76; IC 95%, 0.61-0.96). Puntuación final (tras ajustes): puntuación preliminar para terapia no curativa de 4 puntos; ajuste de 1 punto añadido por análisis de calidad de vida; puntuación final para terapia no curativa de 5 (3).
- g. No existe biomarcador predictivo para la selección de paciente candidatos a esta combinación de tratamiento.
- h. La combinación de inmunoterapia con durvalumab y tremelimumab ha demostrado beneficio estadísticamente y clínicamente significativo en términos de SVG frente al tratamiento con sorafenib, asociando el retraso en el tiempo hasta el empeoramiento de los resultados de calidad de vida, la capacidad funcional, o los síntomas relacionados con la enfermedad. Dado que la combinación de durvalumab y tremelilumab es la primera opción de tratamiento

exclusivamente basada en la inmunoterapia con eficacia y seguridad demostradas en el tratamiento de primera línea del CHC avanzado, complementando a las opciones anteriormente disponibles en este escenario, que incluyen fármacos antiangiogénicos, consideramos que debería estar financiada por el Ministerio de Sanidad para el tratamiento en primera línea del CHC avanzado o irreseccable.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: Abril 2023.

4. INTRODUCCIÓN

Se estiman 6.695 nuevos casos de CHC para este año 2023 en España, 5.164 en varones y 1.531 en mujeres (4). La incidencia del CHC se incrementa con la edad, alcanzando su pico a los 70 años. Hasta un 80% de los pacientes con diagnóstico de CHC desarrollarán enfermedad irreseccable o avanzada, pudiendo ser candidatos a tratamiento sistémico, estando este condicionado no sólo por la extensión de la enfermedad sino también por la condición física del paciente, la función hepática, y la existencia de comorbilidades asociadas (5).

La expectativa de supervivencia de los pacientes con CHC avanzado (con invasión portal y/o extensión extrahepática), con función hepática conservada y buen estado general, y que reciben tratamiento sistémico se estima por encima de los dos años (6).

Actualmente la recomendación de tratamiento sistémico en primera línea para estos pacientes, según las más recientes guías clínicas, incluye, como opción preferente, la combinación de atezolizumab y bevacizumab y, en caso de no ser esta factible, el tratamiento con sorafenib o lenvatinib (6-8). Las últimas actualizaciones de algunas de estas guías ya sitúan la combinación de durvalumab y tremelimumab al mismo nivel de recomendación que la combinación de atezolizumab y bevacizumab (6,7).

En España existe actualmente indicación aprobada y financiada por el Ministerio de Sanidad para el tratamiento en primera línea del CHC avanzado de la combinación de atezolizumab y bevacizumab (restringido a pacientes con función hepática (Child-Pugh estadio A), una puntuación ECOG de 0 o 1, en ausencia de varices esofagogástricas no tratadas o infratratadas y en ausencia de enfermedades de índole autoinmune), así como de sorafenib y lenvatinib en monoterapia (9). Más allá de los propios criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos que avalan la eficacia y justifican la indicación de estos tratamientos, no existe actualmente ningún biomarcador que permita una mejor selección de la población diana.

Todas las estrategias de carácter sistémico que actualmente tienen indicación aprobada y financiada en primera línea de tratamiento del CHC avanzado en España incluyen fármacos dirigidos frente a la angiogénesis, existiendo limitaciones para su uso en función de la comorbilidad vascular y el riesgo de sangrado, por lo que sería conveniente disponer de alternativas eficaces de tratamiento con otros mecanismos de acción que cubrieran las necesidades de los pacientes excluidos de las terapias actualmente disponibles.

Considerando que el tratamiento del CHC avanzado tiene una intención paliativa, es decir prolongar la supervivencia de los pacientes a la vez que mejorar su calidad de vida, son estos objetivos de SVG y calidad de vida los que resultan idóneos para valorar la eficacia en esta población diana.

Durvalumab es un anticuerpo (Ac) monoclonal IgG humano dirigido contra el ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1). Durvalumab bloquea la actividad de PDL-1, una molécula que se encuentra en las células T y que suprime la actividad inmunitaria frente al cáncer.

En España, durvalumab cuenta con indicación aprobada y financiada para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado en adultos, no resecable, cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq 1\%$ en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino. Por otra parte, actualmente se encuentra en estudio la financiación de la indicación de durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino en el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de vías biliares irresecable o metastásico (9).

Tremelimumab es una Ac monoclonal IgG humanizado dirigido contra antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4). Su acción contribuye a la activación de las células T, preparando la respuesta inmunitaria al cáncer.

En España, tremelimumab no cuenta hasta la fecha con indicación terapéutica aprobada y financiada.

5. EFICACIA

La eficacia de la combinación de durvalumab asociado a tremelimumab en CHC avanzado viene avalada por el estudio HIMALAYA (2).

El ensayo clínico HIMALAYA incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico confirmado de CHC, no legibles para tratamiento locoregional, sin tratamiento sistémico previo, con estadio BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) B o C, puntuación Child-Pugh clase A, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1, y al menos una lesión medible de acuerdo a los criterios RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). No se realizó ulterior selección de los pacientes por biomarcador. Entre los criterios de exclusión destacan la existencia de ascitis que requiriera una intervención no farmacológica, la trombosis venosa portal en rama principal, y la coinfección por virus hepatitis B o C (VHB o VHC).

Los pacientes fueron aleatorizados a tres ramas de tratamiento:

- 300 mg i.v. de tremelimumab, una sola dosis, seguido de 1500 mg i.v. de durvalumab día del ciclo cada 4 sems. (regimen STRIDE) (393 pacientes).
- 1500 mg i.v. de durvalumab día 1 del ciclo cada 4 sems. (389 pacientes).
- sorafenib 400 mg/12h v.o. (389 pacientes).

El objetivo principal del estudio, para la comparación entre el regimen STRIDE y sorafenib, fue la SVG. La no inferioridad y superioridad en SVG de durvalumab en monoterapia frente a sorafenib fueron objetivos secundarios destacados. Otros objetivos secundarios incluyen las tas de SVG a 18, 24 y 36 meses, la supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la progresión, la tasa de respuestas objetivas (TRO), la tasa de control de enfermedad (TCE), la duración de respuesta evaluada por el investigador según RECIST v1.1, los resultados comunicados por los pacientes, la seguridad, y los Ac frente a fármacos.

La media de edad de los pacientes incluidos en los diferentes grupos de tratamiento fue de 64-65 años (rango de 18 a 88 años), con un predominio de varones (83 a 86.6%), estadio C de BCLC (79.4 a 83.0%). La etiología del CHC fue no vírica en el 41 a 42.7% de los pacientes, VHB en el 30.6 a 31%, y VHC en el 26.7 a 28%. Entre el 24.2 y el 26.2% de los pacientes presentaban invasión macrovascular, y entre el 52.2 y el 54.5% tenían enfermedad extrahepática. La expresión de PD-L1 evaluada según el método de positividad del área tumoral (TAP) fue $\geq 1\%$ en el 37.7 a 39.6% de los pacientes.

La mediana de SVG fue de 16.43 meses (IC 95%, 14.16 a 19.58) con el regimen STRIDE,

16.56 meses (IC 95%, 14.6 a 19.12) con durvalumab, y 13.77 meses (IC 95%, 12.25 a 16.13) con sorafenib. La tasa de SVG a 36 meses fue de 30.7%, 24.7% y 20.2% respectivamente. La HR de SVG del regimen STRIDE frente a sorafenib fue de 0.78 (IC 96.2%, 0.65 a 0.93; P=0.0035). La SVG con durvalumab en monoterapia se demostró no inferior a sorafenib (HR 0.86; IC 95.67%, 0.73 a 1.03; margen de no inferioridad de 1.08). El análisis por subgrupos de SVG entre los grupos de regimen STRIDE y sorafenib muestra un beneficio homogéneo para la combinación de durvalumab y tremelimumab frente a sorafenib excepto para mujeres (HR 1.02; IC 95%, 0.67 A 1.56) y CHC con etiología por VHC (HR 1.06; IC 95%, 0.76 A 1.49), sin poderse extraer conclusiones firmes al respecto.

La mediana de SLP no fue significativamente diferente entre los tres grupos. La TRO fue del 20.1%, 17%, y 5-1% en los 3 grupos, respectivamente; con una TCE de 60.1%, 54.8%, y 60.7%; y una mediana de duración de la respuesta de 22.34, 16.82, y 18.43 meses, respectivamente para los tres grupos de tratamiento.

El análisis según expresión e PD-L1 (positiva frente a negativa) no muestra diferencias en términos de SVG [(0.85; IC 95%: 0.65-1.11) vs (0.83; IC 95%: 0.65-1.05)] ni en términos de SLP [(0.87; IC 95%: 0.66-1.13) vs (0.93; IC 95%: 0.73-1.17)], con lo que disponemos de biomarcador epidemiológico, clínico, histopatológico o molecular que permita la selección de paciente.

El análisis de los resultados comunicados por los pacientes concluyó que, tanto el tratamiento con el regimen STRIDE como el tratamiento con durvalumab en monoterapia, no impactaron en los resultados de calidad de vida reportados por los pacientes, en su capacidad funcional, ni en sus síntomas, comparativamente al tratamiento con sorafenib. Además, el regimen STRIDE y durvalumab en monoterapia se asociaron a un retraso en el tiempo hasta el empeoramiento de los resultados de calidad de vida, la capacidad funcional, o los síntomas relacionados con la enfermedad, comparados con sorafenib (10).

6. SEGURIDAD

El análisis de seguridad del estudio HIMALAYA incluyó un total de 1302 pacientes que recibieron al menos una dosis del regimen STRIDE (388 pacientes), de durvalumab en monoterapia (388 pacientes), de sorafenib (374 pacientes), y de un cuarto brazo con menor dosis de tremelimumab (75 mg/4 sems x sems) combinado con durvalumab (152 pacientes), cerrado posteriormente para reclutamiento por futilidad en base a los resultados del estudio fase II Study 22 (2,11).

No existe detalle publicado sobre el número de ciclos recibidos en cada una de las 3 ramas de tratamiento principales del estudio HIMALAYA.

Acontenciaron efectos adversos en el 97.4% de pacientes que recibieron el regimen STRIDE, en el 88.9% de lo que recibieron durvalumab, y en el 95.5% de los que recibieron sorafenib. Los efectos adversos grado 3 o 4 se presentaron en el 50%, 37.1% y 52.4%, respectivamente. Los efectos adversos que condujeron a una interrupción del tratamiento se presentaron en el 13.7%, 8.2%, y 16.8%, de los pacientes en cada grupo de tratamiento. El 7.7% de pacientes del brazo de regimen STRIDE, el 6.7% de pacientes con durvalumab, y el 7.2% de pacientes que recibieron sorafenib, presentaron efectos secundarios con resultado de muerte.

Se presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en el 75.8% de los pacientes que recibieron el regimen STRIDE, en el 52.1% de los pacientes tratados con durvalumab, y en el 84.8% de pacientes tratados con sorafenib. Estos efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron grado 3 o 4 en el 25.8%, 12.9%, y 36.9% de los

pacientes, respectivamente; provocando interrupción del tratamiento en el 8.2%, 4.1% y 11%; retraso del tratamiento en el 21.4%, 13.9%, y 38.5%; y fallecimiento en el 2.3%, 0%, y 0.8% de los pacientes, respectivamente.

Los efectos adversos grado 3 o 4 inmunomediados relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 12.6% de los pacientes tratados con el regimen STRIDE, en el 6.2% de pacientes que recibieron durvalumab en monoterapia, y en el 2.4% de pacientes aleatorizados a tratamiento con sorafenib. La interrupción de tratamiento como consecuencia de efectos adversos inmunomediados ocurrió en el 5.7%, 2.6%, y 1.6% de pacientes, respectivamente. El 1.5% de los pacientes tratados con el regimen STRIDE fallecieron como consecuencia de efectos adversos inmunomediados relacionados con el tratamiento, no existiendo fallecimientos por esta causa en los brazos de durvalumab y sorafenib. Los efectos adversos inmunomediados que requirieron tratamiento con altas dosis de corticoides acontecieron en el 20.1%, 9.5%, y 1.9% de pacientes, respectivamente. Los efectos adversos inmunomediados más frecuentes fueron los hepáticos, la diarrea-colitis, y la dermatitis-rash.

La frecuencia de efectos adversos hepáticos y hemorrágicos fue similar en los tres brazos de tratamiento, aconteciendo eventos hemorrágicos grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento en el 0.5% de pacientes tratados con el regimen STRIDE, en el 0% de pacientes tratados con durvalumab, y en el 1.1% de pacientes tratados con sorafenib.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

- Aprobación EMA: El 15 de diciembre de 2022 el Comité para Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP) adoptó una opinión positiva sobre la recomendación del cambio en los términos de comercialización de durvalumab y tremelimumab para incluir la indicación de esta combinación en el tratamiento de primera línea de adultos con CHC avanzado o irreseccable (1).
- Escala de beneficio clínico: ESMO-MCBS v1.1. Scorecard version 1. Form 2a. Objetivo de supervivencia global (SVG) justificado en el estudio HIMALAYA (2): SVG del grupo control (sorafenib) de 13.8 meses, ganancia en SVG de 2.6 meses (HR 0.78; IC 96.02%, 0.65-0.93), incremento de SVG a 3 años del 10.5%, con mejoría en el tiempo hasta el deterioro en la calidad de vida global (HR 0.76; IC 95%, 0.61-0.96). Puntuación final (tras ajustes): puntuación preliminar para terapia no curativa de 4 puntos; ajuste de 1 punto añadido por análisis de calidad de vida; puntuación final para terapia no curativa de 5 (3).

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La combinación de inmunoterapia con durvalumab y tremelimumab ha demostrado beneficio estadísticamente y clínicamente significativo en términos de SVG frente al tratamiento con sorafenib, asociando el retraso en el tiempo hasta el empeoramiento de la calidad de vida, la capacidad funcional, o los síntomas relacionados con la enfermedad.

El diseño del estudio HIMALAYA no permite la comparación directa entre el regimen STRIDE y durvalumab en monoterapia, por lo que no se puede concluir sobre el beneficio añadido de la dosis inicial de tremelimumab al tratamiento con durvalumab. La comparación indirecta, formalmente incorrecta por no estar previamente planificada en el estudio HIMALAYA, de los resultados de eficacia de las ramas de tratamiento de durvalumab asociado a tremelimumab frente a durvalumab en monoterapia muestra resultados similares

en términos de SVG, SLP y TRO, así como una menor frecuencia de efectos adversos acontecidos durante y en relación con el tratamiento, por lo que sería deseable una comparación directa que permitiera justificar el incremento de coste y el potencial impacto en toxicidad y calidad de vida que pudieran derivarse de la dosis inicial de tremelimumab del regimen STRIDE.

Las diferencias estadísticamente significativas en SVG entre el regimen STRIDE y el tratamiento con sorafenib resultan especialmente relevantes en términos de tasa de SVG a 3 años, hallazgo que justifica en sí mismo la puntuación alcanzada en la evaluación por la MCBS de ESMO; este hecho sugiere un beneficio de la combinación de tratamiento en un subgrupo de pacientes, de entre los incluidos en el estudio, para los que no disponemos de biomarcador para su selección. En un contexto en el que se aboga por la medicina de precisión en aras de optimizar los resultados de la aplicación de los tratamientos en los pacientes, así como el uso de recursos para dar sostenibilidad al sistema sanitario, es recomendable el desarrollo de ensayos clínicos que permitan no sólo ampliar y mejorar las alternativas terapéuticas de los pacientes, sino identificar los diferentes subgrupos en los que las diferentes estrategias de tratamiento disponibles alcanzan un mayor rendimiento.

Los resultados del estudio HIMALAYA son aplicables a la población que cumple los criterios de inclusión y exclusión especificados en el mismo, siendo esta consecuentemente una población seleccionada de pacientes, si bien esta crítica es extensible a otros ensayos clínicos que avalan el resto de opciones de tratamiento actualmente disponibles en primera línea para el CHC avanzado. Sería conveniente explorar si, en aquellos pacientes con CHC avanzado que no cumplen marginalmente alguno de los criterios de selección de estos estudios, la aplicación de estos tratamientos se muestra segura y eficaz de tal forma que se pudiera mejorar las expectativas de pacientes que, siendo una realidad frecuente en la practica clínica diaria, no disponen actualmente de opciones de tratamiento paliativo específico.

En línea con el comentario anterior, es deseable disponer de resultados de eficacia y seguridad de la aplicación de durvalumab y tremelimumab en pacientes con CHC avanzado que, cumpliendo los criterios de selección del estudio HIMALAYA, sean tratados en un entorno asistencial, en contraposición al controlado implícito al ensayo clínico. Sólo de esta forma conseguiremos conocer y evaluar continuada y comparativamente el impacto real de la incorporación de esta estrategia de tratamiento desde el punto de vista clínico y farmacoeconómico.

La aprobación y financiación por el Ministerior de Sanidad existente actualmente en España para la combinación de atezolizumab y bevacizumab, considerada mejor opción de tratamiento que sorafenib en las guías clínicas actualmente vigentes (6-8), posterior al diseño del estudio HIMALAYA, generan un escenario de incertidumbre sobre cuál de las dos combinaciones (durvalumab-tremelimumab o atezolizumab-bevacizumab) debiera ser la opción preferente de tratamiento. Más allá de las diferencias en los criterios de selección específicos de los pacientes en los que se puedan diferenciar ambos estudios, algunos de ellos marcados por la potencial toxicidad de los fármacos, y ante la ausencia de biomarcadores predictivos en ambos casos, no disponemos de argumentos que nos permitan dilucidar sobre la opción más conveniente entre dos alternativas que tienden a situarse con igual nivel de recomendación en las guías de recomendación clínica más recientemente actualizadas, con posterioridad a la publicación de los resultados del estudio HIMALAYA (6,7).

En conclusión, pese a que el diseño del estudio HIMALAYA no permite concluir sobre el beneficio añadido de la dosis inicial de tremelimumab al tratamiento con durvalumab; carece de biomarcador que permita una optimización en la selección de pacientes candidatos a tratamiento; y aún en el escenario de incertidumbre sobre si debiera de ser durvalumab-tremelimumab o atezolizumab-bevacizumab la actual opción preferente de tratamiento (más allá de las diferencias en los criterios de selección específicos en los que se puedan diferenciar ambos estudios, algunos de ellos marcados por la potencial toxicidad de los fármacos); consideramos que la combinación de durvalumab y tremelimumab, primera opción de tratamiento exclusivamente basada en inmunoterapia y sin incluir fármacos de acción antiangiogénica que mejora la eficacia y calidad de vida en la primera línea de tratamiento el CHC avanzado frente a sorafenib, debería estar financiada por el Ministerio de Sanidad para el tratamiento de primera línea del CHC avanzado o irreseccable.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/imfinzi-2>.
- 2.- Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Eng J Med Evid 2022; 1(8).
- 3.- <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-358-1>.
- 4.- Las cifras del cáncer en España 2023. SEOM.
- 5.- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69 (1): 182-236.
- 6.- Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J hepatol 2022; 76: 681-693.
- 7.- NCCN Guideline Hepatocellular carcinoma. Version 1.2023. NCCN.org.
- 8.- Vogel A, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol 2021; 32(6): 801-805.
- 9.- <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
- 10.- Sangro B, Galle PR, Kelley RK, et al. Patient-reported outcomes from the phase 3 HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2022; 40 (suppl.16): 4074.
- 11.- 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;39:2991-3001.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

En los últimos 2 años:

Asesoría o consultoría: AAA, Amgen, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, Lilly, Merck, MSD, Pierre-Fabre, Roche, Servier.

Fondos para investigación: Astellas, AstraZeneca, BMS, Daiichi-Sankyo, Lilly, Servier.

Ponencias: AAA, Amgen, Bayer, BMS, Ipsen, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Servier.

Actividades de formación: Amgen, Ipsen, Merck, Novartis, Pierre-Fabre, Roche.