

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Atezolizumab (Tecentriq®) y Bevacizumab (Avastin®) en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) irreseccable que no han recibido tratamiento sistémico previo**1. RESUMEN****1.1 Generalidades**

El CHC supone el 90% de los cánceres primarios del hígado, presenta una mayor incidencia en varones y una mediana de edad al diagnóstico de 50-60 años. Constituye la **6ª neoplasia más frecuente y la 3ª causa de muerte por cáncer en el mundo** (1). Su distribución es muy heterogénea y está relacionada con la prevalencia de los factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad. De acuerdo con la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), la tasa de incidencia específica por edad en 2018 en las zonas con más casos como el este asiático fue de 17.7×10^5 habitantes (1). En España, según la Red de Registros de Cáncer (REDECAN.org), los casos nuevos estimados en 2020 fueron 6.590 (5.039 en varones, 17×10^5 y 1.551 en mujeres, 6.5×10^5) con una tasa de mortalidad de 9.7×10^5 lo que lo sitúa el 7º cáncer en mortalidad (2).

Los **factores de riesgo** son todos aquellos relacionados con la cirrosis: virus de la hepatitis C (VHC), alcoholismo y obesidad son los más frecuentes en nuestro medio (3). Los pacientes con cirrosis tienen un riesgo anual de un 1-4% de desarrollar CHC. Se ha mostrado un efecto protector del café, la metformina, el propranolol, las estatinas y la aspirina (3).

El **cribado** se realiza en pacientes con cirrosis mediante ecografía abdominal cada 6 meses (3). En el **anexo 1** se muestra el algoritmo para el diagnóstico en pacientes con hepatopatía basado en el tamaño de la lesión y el patrón vascular en técnicas de imagen. El **diagnóstico** en lesiones > 1 cm con aspecto típico en tomografía y en paciente con hepatopatía puede establecerse basado en la imagen sin necesidad de biopsia (3). En pacientes sin hepatopatía crónica, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida y es necesario la realización de una biopsia para obtener el diagnóstico (3).

Dado que el CHC aparece hasta en un 90-95% de los casos sobre una hepatopatía crónica, y que el grado de alteración de la función hepática determina las opciones terapéuticas y la supervivencia independientemente de la presencia del CHC, es imprescindible considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática, el estado general del paciente y la extensión tumoral que son **variables pronósticas** independientes.

Otra variable pronóstica es el nivel plasmático de alfafetoproteína (AFP) tanto en estadios iniciales como avanzados, con 2 valores asociados con peor pronóstico, >200 o >400 ng/mL (3, 4).

Existen diferentes clasificaciones que evalúan el grado de disfunción hepática, como la clasificación Child-Pugh, el sistema MELD o la clasificación ALBI (3). Además, es importante tener presente que estos pacientes tienen comorbilidades específicas más allá de la disfunción hepática, alteraciones en la hemostasia, insuficiencia renal (incluido desequilibrio electrolítico), hipertensión portal con varices esofágicas y riesgo de sangrado, ascitis, insuficiencia cardíaca, trombosis esplácnica o síndrome hepatorenal que impactan en la evolución de la enfermedad.

1.2 Tratamiento

El sistema más usado y validado para orientar el **tratamiento** y estimar el **pronóstico** en función del estadio, la función hepática (Child-Pugh) y el estado general (clasificación *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]) es el sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (5, 6). En el **anexo 2** y basándonos en el sistema BCLC hemos resumido la terapia del CHC.

A pesar de que disponemos de tratamientos potencialmente curativos (cirugía, trasplante hepático, ablación) en estadios iniciales (0-B), hasta un 80% de los pacientes desarrollan una enfermedad

irresecable estadio avanzado (C) (7). En la actualidad, ningún tratamiento perioperatorio ha demostrado eficacia en CHC estadio A o B de la BCLC.

El estadio C de la BCLC se define como un CHC con invasión portal, N1 o M1 en el que el Child sea A-B y el ECOG 1-2. En estadio C y en estadio B refractario o no candidato a tratamiento locoregional está indicada la terapia sistémica ([anexo 2](#)).

En **1ª línea**, los tratamientos disponibles en base a ensayos de fase III son:

- **Sorafenib** (estudio SHARP, 2008): supervivencia global (SG) de 10.7 vs 7.9 meses (placebo), hazard ratio (HR): 0.69 (intervalo de confianza (IC) 95%, 0.55-0.87; $p < 0.001$) (8). Similares resultados reportó el ensayo asiático NCT00492752. En este la SG fue de 6.5 (sorafenib) vs 4.2 meses (placebo), HR: 0.68 (IC 95%, 0.5-0.93, $p = 0.014$) (9).
- **Lenvatinib** (estudio de no inferioridad REFLECT, 2018): SG de 13.6 (lenvatinib) vs 12.3 meses (sorafenib), HR 0.92 (0.79-1.06) habiéndose establecido el margen de no inferioridad en 1.08 y el de superioridad en 0.8 (10). El aumento de la tasa de respuestas y SLP con lenvatinib no se tradujo en un incremento de la SG estadísticamente significativo respecto a sorafenib aunque si se confirmó la no inferioridad. La hipertensión grado 3-4 fue superior con lenvatinib vs sorafenib (23 vs 14%) y el síndrome mano-pie con sorafenib vs lenvatinib (11 vs 3%).
- **Atezolizumab y bevacizumab (estudio IMbrave150, 2020): SG no alcanzada (NA) para el brazo experimental y 13.2 meses (sorafenib)**, HR 0.58 (0.42-0.79, $p < 0.001$) (11). Este estudio se revisará a lo largo de este documento.

Sorafenib y lenvatinib (2019) están aprobados en España para su administración como tratamientos de primera línea del CHC.

Por su parte, el ensayo clínico de fase III CheckMate 459 que comparó **nivolumab** con sorafenib en 1ª línea no alcanzó el beneficio preestablecido en SG aunque si mostró una tendencia a favor de nivolumab (12). La SG fue de 16.4 meses (nivolumab) vs 14.7 meses (sorafenib), HR: 0.85 (IC 95%, 0.72-1.02; $p = 0.0752$). La SG con sorafenib fue la más larga reportada hasta la fecha y podría atribuirse al efecto de la inmunoterapia administrada en el 20% de los pacientes a la progresión. La tasa de respuestas fue superior para nivolumab (15%) comparado con sorafenib (7%). Nivolumab se asoció con menos efectos adversos grade 3-4, 22% vs 49% con sorafenib y con mejores indicadores de calidad de vida (QoL).

Los **ensayos clínicos en marcha más importantes en 1ª línea** son: LEAP-002 (NCT03713593) que compara lenvatinib + pembrolizumab vs lenvatinib; HIMALAYA (NCT03298451) con durvalumab ± tremelimumab vs sorafenib; COSMIC-312 (NCT03755791), atezolizumab + cabozantinib vs sorafenib y CheckMate 9DW (NCT04039607) con nivolumab + ipilimumab vs sorafenib o lenvatinib.

Finalmente, no se ha podido confirmar la superioridad de ninguno de los siguientes fármacos respecto a sorafenib en 1ª línea: erlotinib, brivanib, sunitinib, linifanib, everolimus, arginina deiminasa pegilada (ADI-PEG20), doxorubicina o FOLFOX (fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino).

Previo a 2007, las antraciclinas eran el fármaco de elección a pesar de que, con más de 1000 pacientes evaluados, las tasas de respuesta se sitúan en torno al 10% sin incremento de la SG. También se han realizado estudios que compararon asociaciones de citostáticos PIAF (cisplatino, interferon, doxorubicina, 5-fluorouracilo) con doxorubicina con tasas de respuesta de 8.67% y 6,83 respectivamente, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos (3).

En **2ª línea**, tras progresión a sorafenib, los tratamientos disponibles en base a ensayos de fase III en los que se compararon con placebo son:

- **Regorafenib** (estudio RESORCE, 2017): SG de 10.6 vs 7.8 meses, HR 0.63 (IC 95%, 0.50-0.79, $p < 0.0001$) (13). Los pacientes debían tolerar sorafenib definida la tolerancia como la posibilidad de recibir al menos 400 mg/día por un periodo mínimo de 20 días, durante los 28 días previos progresión radiológica a sorafenib.

- **Cabozantinib** (estudio CELESTIAL, 2018): SG de 10.2 vs 8 meses, HR 0.76 (IC 95%, 0.63-0.92, $p=0.005$) (14). En este estudio se incluyeron pacientes en progresión a 1 o 2 líneas de tratamiento sistémico.
- **Ramucirumab** (estudio REACH-2, 2019): SG de 8.5 vs 7.3 meses, HR 0.71 (IC 95%, 0.53-0.95, $p<0.0199$) (15). En este estudio se incluyeron pacientes de especial mal pronóstico puesto que todos tenían una AFP basal ≥ 400 ng/dL. Esta población 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, pero sí en el subgrupo con AFP ≥ 400 ng/dL.

Regorafenib, cabozantinib y ramucirumab fueron aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2017, 2018 y 2019, respectivamente. En España, a 4 de febrero de 2021, ninguno de estos fármacos cuenta con precio de reembolso para su administración en 2ª línea de CHC.

También en 2ª línea, el estudio de fase II KEYNOTE-224 con pembrolizumab reportó una tasa de respuestas del 17% que llevó a un estudio de fase III, el KEYNOTE-240 (16). Este ensayo no cumplió su objetivo preestablecido para SG ($p=0.0174$) a pesar de lo cual los pacientes tratados con pembrolizumab comparados con aquellos con placebo alcanzaron una mayor SG, 13.9 y 10.6, HR 0.781 (IC 95%, 0.611-0.998; $p=0.0238$). La tasa de respuestas fue del 18.3%.

El estudio de fase I/II CheckMate 040 con nivolumab en pacientes con hepatopatía Child A o B, en progresión o intolerancia a sorafenib incluyó dos cohortes, una de escalada que estudió la seguridad y otra de expansión que analizó las respuestas (17). En la cohorte de escalada y expansión, la tolerancia fue buena; la tasa de respuestas, 15 y 20%; la mediana de duración de respuesta, 17 y 9.9 meses y la SG 15 meses y pendiente de reportar, respectivamente. El perfil de seguridad fue similar en pacientes con Child B y A.

Cuando no se disponía de fármacos con actividad contrastada en 2ª línea se realizaron estudios que mostraron beneficio de continuar con sorafenib más allá de la progresión radiológica, hasta progresión sintomática. El subgrupo que presentó peor SG con el mantenimiento de sorafenib postprogresión fueron los pacientes con progresión radiológica por nuevas lesiones extrahepáticas o nueva invasión vascular (18). Sin embargo, ninguno de los ensayos de 2ª línea incluyó el mantenimiento del fármaco de 1ª línea, sorafenib, como brazo control. Por ello, continuar con sorafenib o lenvatinib tras la progresión radiológica no cuenta con evidencia basada en ensayos clínicos específicos.

Dado que las poblaciones incluidas en los estudios no son comparables, tampoco se deben confrontar los resultados al elegir el fármaco de 2ª línea. Así, el estudio de regorafenib solo incluyó pacientes con buena tolerancia a sorafenib mientras que el de nivolumab incluyó pacientes intolerantes a sorafenib y Child B y el de ramucirumab, pacientes de mal pronóstico por valores elevados de AFP (13, 15, 17).

En **resumen**, actualmente se dispone de fármacos que aumentan la SG tanto en primera como en segunda línea y la decisión de indicar uno u otro puede estar condicionada por las características del paciente, el perfil de efectos adversos y la disponibilidad en España y en cada centro. En dicha elección se debe tener en cuenta que los inhibidores de tirosina quinasa (sorafenib, lenvatinib, regorafenib y cabozantinib) y los anticuerpos monoclonales (bevacizumab y ramucirumab) son agentes antiangiogénicos frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF/R). Por su parte, atezolizumab es un inhibidor de PD-L1 y pembrolizumab y nivolumab son inhibidores de PD-1. Los **factores pronósticos** como la elevación de AFP (>400 mg/dl), la extensión/progresión extrahepática y la invasión macrovascular pueden influir en la decisión terapéutica especialmente en 2ª línea.

Así mismo, la secuencia de tratamientos sistémicos todavía no está bien establecida en CHC. Esto se debe fundamentalmente a que todos los ensayos de fase III de 2ª línea con resultados favorables con el fármaco experimental incluyeron pacientes que habían progresado a sorafenib en 1ª línea. En el

anexo 3 se resumen las posibles secuencias de tratamiento sistémico en CHC incluyendo la evidencia basada en ensayos clínicos y alternativas de práctica clínica.

1.3 Ensayo clínico de fase III IMbrave150 (11)

El estudio IMbrave150 demostró un beneficio significativo en SG, SLP y QoL con atezolizumab y bevacizumab frente a sorafenib (tratamiento hasta entonces de referencia) en CHC irreseccable en 1ª línea. En base a estos resultados, esta combinación ha sido **aprobada por la FDA en mayo de 2020 y por la EMA en septiembre** para esta indicación convirtiéndose en la alternativa de tratamiento más activa en pacientes con buen estado general (ECOG 0-1), Child-Pugh A, con varices esofágicas tratadas y controladas, sin hemorragia activa y sin riesgo alto de sangrado.

El **score ESMO-MCBS v1.1** le otorga la máxima puntuación, 5, dado que aporta una ganancia en SG de 9.6 meses (HR 0.58 (0.42-0.79); $p < 0.001$); en SLP de 2.5 meses (HR 0,59 (0.47-0.76); $p < 0.001$) lo que supone 4 puntos y, como se asocia con un retardo en el deterioro de la QoL, se suma +1 (19).

A lo largo del presente documento se revisará la aportación de atezolizumab y bevacizumab en pacientes con CHC avanzado que no han recibido tratamiento sistémico previo (11).

2. TÍTULO

Atezolizumab (Tecentriq) y Bevacizumab (Avastin) en pacientes con CHC avanzado (BCLC C) que no han recibido tratamiento sistémico previo

3. FECHA DE EVALUACIÓN

Febrero 2021.

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Ficha técnica de Atezolizumab (Tecentriq®):

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf

Ficha técnica de Bevacizumab (Avastin®):

https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/04300002/FT_04300002.html

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico (Form 2ª) (19):

- **Objetivos primarios:** SLP y SG
- **SLP rama control**, sorafenib: 4.3 meses (IC 95% 4.0-5.6)
- **SLP rama experimental**, atezolizumab y bevacizumab: 6.8 meses (5.7-8.3)
- **Ganancia en SLP:** 2.5 meses
- **HR-SLP:** 0,59 (0.47-0.76); $p < 0.001$
- **SG rama control**, sorafenib: 13.2 meses
- **SG rama experimental**, atezolizumab y bevacizumab: NA la mediana en la fecha del análisis
- **Ganancia en SG:** 9.6 meses
- **HR- SG:** 0.58 (0.42-0.79); $p < 0.001$
- **Calidad de vida (QoL):** retardo en el deterioro
- **Score ESMO-MCBS v1.1 para tratamiento no curativo: 5 (4 + 1 [QoL]) (19)**

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles

a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos

ENSAYO CLÍNICO DE FASE IB GO30140 (20)

La rama A del estudio evaluó un esquema de tratamiento, atezolizumab y bevacizumab, en pacientes con CHC irreseccable sin tratamiento y mostró un perfil de toxicidad aceptable y una actividad antitumoral prometedora, con una tasa de respuesta del 36% y una SLP de 7.3 meses, lo que generó evidencia para realizar estudios aleatorizados de mayor tamaño muestral. En esta cohorte se incluyeron sujetos con mal pronóstico (33% con invasión macrovascular y 78% con extensión extrahepática y/o macrovascular). La tasa de respuestas fue menor en el CHC de estadio avanzado (25%, 16/64), definido como aquel con invasión macrovascular y/o extensión extrahepática, que en el CHC de estadio intermedio (50%, 4/8), definido como aquel sin ninguna de las previas.

La rama F del estudio comparó la actividad de atezolizumab en monoterapia con atezolizumab y bevacizumab lo que permitió conocer si los resultados favorables del brazo A se deben únicamente a la eficacia de atezolizumab o a la combinación. La tasa de respuesta en el grupo de atezolizumab y bevacizumab fue ligeramente superior (20%) a la alcanzada con la monoterapia convencional anti-PD-1/PD-L1 (15-18,4%) con nivolumab o pembrolizumab, que a su vez fue similar al 17% visto en este estudio con atezolizumab. El efecto de la adición de bevacizumab fue evidente. La SLP fue de 5.6 meses (IC 95%, 3.6-7.4) con la combinación y 3.4 meses (1.9-5.2) con atezolizumab, HR 0.55 (IC 95%, 0.40-0.74; p=0,0108).

En **resumen**, los resultados del brazo F sugieren la hipótesis del efecto aditivo de bevacizumab lo cual se ha atribuido a que podría tener un papel adyuvante en el proceso de inmunomodulador del atezolizumab (20).

ENSAYO CLINICO DE FASE III IMBRAVE150 (NCT03434379 YO40245) (11)

Se trata de un **ensayo** aleatorizado, abierto, multicéntrico e internacional que compara la combinación atezolizumab y bevacizumab frente a sorafenib en pacientes con CHC localmente avanzado irreseccable o metastásico que no habían recibido previamente terapia sistémica.

Los **objetivos co-primarios** fueron la SG y la SLP.

Los **criterios de inclusión** fueron no haber recibido tratamiento sistémico previo, tener enfermedad medible según criterios RECIST 1.1 no susceptible de tratamiento curativo o terapias locorregionales o haber progresado a las mismas, tener un estado general ECOG ≤ 1 y un Child-Pugh A. Los pacientes con historia previa de enfermedad autoinmune, coinfección con hepatitis B o C y aquellos con varices esófago-gástricas no tratadas o no completamente resueltas fueron excluidos.

El brazo de **tratamiento** experimental consistió en atezolizumab (1200 mg iv) y bevacizumab (15 mg/kg iv) cada 3 semanas y el brazo control fue sorafenib (400 mg vo 2 veces al día). El tratamiento se mantuvo hasta toxicidad inaceptable, ausencia de beneficio clínico y se permitía continuar con el tratamiento a la progresión si a criterio del investigador se mantenía beneficio clínico. No se permitieron modificaciones de dosis en el brazo experimental pero sí en el grupo con sorafenib. Si atezolizumab o bevacizumab se suspendían por toxicidad se permitía continuar con el otro fármaco en monoterapia.

Se llevo a cabo una estratificación por: región geográfica (Asia excluyendo Japón vs resto del mundo), invasión macrovascular o diseminación extrahepática (presencia vs ausencia), niveles basales de AFP (< vs ≥ 400 ng/ml) y ECOG (0 vs 1).

Entre el 15/03/2018 y el 30/01/2019, se aleatorizaron **501 pacientes** en 111 centros de 17 países, asignándose 336 a atezolizumab y bevacizumab y 165 a sorafenib.

Las **características basales** estuvieron bien balanceadas. La etiología más común fue la hepatopatía por VHB (47.9%), 81.6% presentaban un estadio C de la BCLC, todos menos un paciente tenían un Child A y un 48% había recibido previamente algún tratamiento locorregional. En relación con factores pronósticos desfavorables, un 38% de los pacientes presentaba un valor basal de AFP ≥ 400 mg/dL, 38% tenían invasión macrovascular y el 78% extensión extrahepática y/o macrovascular.

Entre los 111 centros de 17 países se incluyeron 6 en España que reclutaron un total de 11 pacientes.

Tras una mediana de seguimiento de 8.6 meses (29/08/2019), se produjeron 161 eventos (fallecimientos), un 28.6% vs un 39.4% con atezolizumab y bevacizumab vs sorafenib, respectivamente. Se objetivó un beneficio estadísticamente significativo en **SG**, HR 0.58, IC 95%, 0.42-0.79, $p < 0.001$ y **SLP**, HR 0.59, 0.47-0.76, $p < 0.001$.

Las tasas de supervivencia para atezolizumab y bevacizumab vs sorafenib, estimadas a los 6 meses fueron del 84.8% vs 72.2% y a 12 meses, del 67.2% y 54.6%, respectivamente.

En el primer análisis reportado que recoge los datos publicados en la revista NEJM, la SG no se había alcanzado con atezolizumab y bevacizumab, y fue de 13.2 (10.4-NA) para sorafenib (11).

La SLP para atezolizumab y bevacizumab vs sorafenib fue de 6.8 (IC 95% 5.7-8.3) vs 4.3 meses (4-5.6), respectivamente. Las curvas Kaplan y Meier para SG y SLP se recogen en el [anexo 4](#). El beneficio en SG y SLP para atezolizumab y bevacizumab fue consistente en todos los **subgrupos analizados**, precoz y mantenido en el tiempo desde el inicio del tratamiento. El beneficio fue independiente de la expresión del PD-L1. En particular, los resultados con presencia o ausencia de invasión macrovascular/extensión extrahepática fueron mejores en el brazo de la combinación. La SG y la SLP de los pacientes con VHB o VHC fueron favorables para el brazo de combinación en comparación con los de los pacientes con etiología no viral.

La **tasa de respuestas objetivas** atezolizumab y bevacizumab vs sorafenib también fue estadísticamente significativa, 27.3% (IC 95%, 22.5-32.5) y 11.9% (7.4-18.0), respectivamente. Dieciocho pacientes (5.5%) con atezolizumab y bevacizumab y ninguno con sorafenib alcanzaron una respuesta completa y la duración de respuesta con atezolizumab y bevacizumab vs sorafenib fue > 6 meses en el 87.6% vs 59.1%, respectivamente.

La **QoL** también fue favorable, con un tiempo más largo hasta el deterioro de la QoL atezolizumab y bevacizumab vs sorafenib, 11.2 vs 3.6 meses, respectivamente.

Un 98.2% vs 98.7% con atezolizumab y bevacizumab vs sorafenib presentaron algún **efecto adverso**. La tasa de eventos adversos grado ≥ 3 fue similar en ambos grupos (56.5% y 55.1%), siendo la hipertensión grado ≥ 3 el evento adverso más frecuente con atezolizumab y bevacizumab (15.2%) frente a un 12.2% con sorafenib. La toxicidad fue consistente con la previamente reportada para cada uno de los fármacos.

En relación con el tratamiento oncológico post-ensayo clínico, 20.5% en la rama de combinación y 44.2% en sorafenib recibieron tratamiento.

En ASCO-GI 2021, se presentó una actualización **a los 18 meses** (21). La SG para atezolizumab y bevacizumab vs sorafenib fue de 19.2 vs 13.4, HR 0.66 (IC 95%, 0.52-0.85, $p = 0.0009$). La **tasa de supervivencia** en este punto fue del 52% con atezolizumab y bevacizumab frente al 40% con sorafenib.

En **conclusión**, el estudio IMbrave150 demostró un beneficio significativo en SG, SLP y QoL con atezolizumab y bevacizumab frente a sorafenib (tratamiento hasta entonces de referencia) en CHC localmente avanzado irreseccable o metastásico en 1ª línea (11). En base a estos resultados, esta combinación ha sido aprobada por la FDA en mayo de 2020 y por la EMA en septiembre para esta indicación convirtiéndose en la alternativa de tratamiento más activa en pacientes con buen estado general (ECOG 0-1), Child-Pugh A, sin varices esofágicas o sin las tienen, tratadas y controladas, sin hemorragia activa y sin riesgo alto de sangrado.

ENSAYO CLÍNICO DE FASE III IMBRAVE050 (22)

Este estudio en marcha evalúa la combinación de atezolizumab y bevacizumab en pacientes de alto riesgo con CHC reseccado como tratamiento adyuvante.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida (11)

En el ensayo clínico IMbrave150 rellenaron el cuestionario de QoL EORTC QLQ-C30 (completaron mínimo una pregunta) al menos el 93% de los pacientes desde el inicio del tratamiento hasta el ciclo 17 y al menos el 80% a partir de entonces hasta la interrupción del tratamiento.

Con atezolizumab y bevacizumab vs sorafenib, **la mediana de tiempo hasta el deterioro de la QoL informada por los pacientes** fue de 11.2 vs 3.6 meses, HR 0.63, IC 95%, 0.46-0.85 en la escala completa; 13.1 vs 4.9 meses, HR 0.53, 0.39-0.73 en la subescala de funcionamiento físico y 9.1 vs 3.6 meses, HR 0.62, 0.46-0.84 en la subescala de rol funcional.

El único ensayo clínico de fase III en CHC que también demostró un efecto favorable sobre la QoL fue el estudio REACH-2 con ramucirumab (15). Esto podría deberse a que, a diferencia de los inhibidores de tirosina quinasa, el tratamiento con inmunoterapia y/o anticuerpos monoclonales antiVEGFR se asocia con mejor tolerancia y un perfil de efectos adversos favorables. De hecho, el estudio SHARP examinó de forma similar el tiempo hasta la progresión sintomática y no logró encontrar una mejora con sorafenib (8).

En **resumen**, la QoL se recogió de forma sistemática a lo largo del tratamiento y mostró beneficio para el grupo de pacientes tratados con atezolizumab y bevacizumab frente a sorafenib en todos los ítems y también en los de funcionalidad en conjunto y el de funcionamiento físico en concreto (11).

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

Solo hemos encontrado un **metaanálisis (Rao Q y colaboradores)** que incluyó el estudio IMbrave150 (23). Además, sumó otros 2 ensayos clínicos de fase III, el CheckMate 459 con nivolumab en 1ª línea (12), y el KEYNOTE-240 con pembrolizumab en 2ª línea (16) y 20 estudios de paciente con CHC avanzado tratados con inmunoterapia en monoterapia o asociada con otros fármacos antineoplásicos (23). De los 20 estudios, 13 fueron de fármacos en monoterapia y 7 de combinaciones. Se utilizaron 8 inhibidores de PD-1/PD-L1, 5 antiPD-1 (camrelizumab, nivolumab, pembrolizumab, tislelizumab, cemiplimab) y 3 antiPD-L1 (durvalumab, atezolizumab, avelumab). Los estudios de combinaciones asociaron un inhibidor de PD-1/PD-L1 con siete fármacos/esquemas diferentes: apatinib, bevacizumab, ramucirumab, axitinib, lenvatinib, codrituzumab, y FOLFOX/GEMOX, constituyendo la combinación de inhibidor de PD-1/PD-L1 y agente anti-VEGF (5 drogas distintas) el grupo más numeroso.

En los estudios con monoterapia vs combinación de fármacos, la tasa de respuestas parciales fue del 15% (IC 95%, 13–18) vs 24% (15-36) y la de control de la enfermedad de 54% vs 75%, respectivamente. En los pacientes tratados con antiPD-1/PD-L1 y antiVEGF, se obtuvo la mayor tasa de respuestas que fue del 29% (IC 95%, 0.15-0.43).

La mediana de SLP y SG de todos los estudios en conjunto fueron de 3.58 (IC 95%, 2.65-4.50) y 12.24 meses (10.48-14.00), respectivamente. En los pacientes tratados con monoterapia (antiPD-1/PD-L1), la SLP y SG fueron 3.32 (IC 95%, 2.34–4.29) y 12.36 meses (10.54–14.18).

Sumando todos los estudios, la tasa global de efectos adversos fue del 63% (IC 95%, 45-78) y la de acontecimientos adversos graves del 11% (6-22%). La toxicidad inmunomediada fue un 9% (IC 95%, 3–22%), y la inmunomediada grado 3-4, 5% (2-9%).

En este metaanálisis se realizó un análisis de subgrupos para valorar las variables que modifican la respuesta a la inmunoterapia en pacientes con CHC. Se encontró que los estudios con una proporción de pacientes infectados por el VHB/VHC > 50% tenían una tasa relativamente mayor de respuestas, una SG más larga y una SLP más corta. Los estudios que incluyeron solo pacientes con una hepatopatía Child A reportaron mejores resultados que aquellos con pacientes con mayor daño hepático. No obstante, los autores enumeran otros factores que pueden influir en la eficacia de los inhibidores de PD-1/PD-L1 como el complejo microambiente inmunitario del CHC, la expresión de PD-L1 en la superficie de las células tumorales, la selección del inhibidor de puntos de control y/o del

fármaco para combinar con este (quimioterapia, agentes antiVEGF u otro inhibidor de puntos de control), el momento de inicio del tratamiento, el tratamiento previo y el manejo de la toxicidad y la insuficiencia hepática.

En el caso de terapia combinada, el estudio de Shigeta y colaboradores, incluido en este metaanálisis, sugirió que la combinación de agentes antiPD-1 y antiVEGFR-2 tiene un efecto sinérgico y aumenta la SG tanto en CHC resistente a la terapia anti-PD-1 como en los que responden a dicha terapia (23).

Como **conclusión**, los autores de este metaanálisis recogen que los inhibidores de PD-1/PD-L1 muestran beneficio en tasa de respuesta y SG en el CHC avanzado y que en los próximos años se establecerá si es posible administrarlo en el contexto perioperatorio en tumores estadio A y, en estadio avanzado, con que otros agentes combinarlos para incrementar y prolongar su actividad (23).

El **metaanálisis de Ding y colaboradores** incluyó ensayos clínicos aleatorizados de CHC avanzado y/o irresecable publicados antes del 30.06.2019, cuando todavía no estaban disponibles los datos del estudio IMbrave150 (25). El análisis estadístico empleó un enfoque bayesiano. En total se seleccionaron 22 ensayos clínicos con 9.288 pacientes y 13 agentes antitumorales (bevacizumab, brivanib, dovitinib, erlotinib, everolimus, lenvatinib, linifanib, nintedanib, orantinib, sorafenib, sunitinib, tigatuzumab, vandetanib) que se compararon con sorafenib o placebo.

En este metanálisis, brivanib, lenvatinib, linifanib y sorafenib fueron superiores en tiempo a progresión en comparación con placebo. Por su parte, lenvatinib y linifanib mostraron incremento del tiempo a progresión respecto a sorafenib. Sin embargo, únicamente sorafenib confirmó superioridad en SLP y SG respecto a placebo. Vandetanib 100 mg también fue superior a placebo en SG. Aunque tigatuzumab 6 mg + sorafenib y vandetanib 300 mg o 100 mg fueron las tres intervenciones con mejores resultados, no mostraron superioridad en SG en comparación con sorafenib. En cuanto a la tasa de respuestas y la toxicidad grado 3-4, no hubo diferencias significativas entre los fármacos evaluados.

En **conclusión**, en este metaanálisis que no incluyó el ensayo clínico IMbrave150 y si el ensayo REFLECT de lenvatinib, ningún fármaco ni esquema mostró superioridad a sorafenib en términos de SG (25).

5.3. Biomarcadores

Los biomarcadores empleados en la selección y definición de poblaciones o cánceres que más se benefician de una determinada terapia requieren una interpretación clínica de su valor.

El CHC es un **tumor muy vascularizado** que expresa altos niveles de VEGF, factor de crecimiento implicado en la angiogénesis, la vía de las metástasis, la regeneración hepática y en los últimos años se ha descrito su implicación en la generación y mantenimiento de un microentorno tumoral inmunodepresor a través de la destrucción de linfocitos T CD8+ efectoras y células dendríticas presentadoras de antígenos (26). A pesar de que la actividad de los agentes antiangiogénicos no está condicionada a la presencia de biomarcadores moleculares es probable que la elevada vascularización del CHC favorezca la expresión de VEGF y esta a su vez, la actividad de los fármacos antiangiogénicos en este cáncer. De hecho, hasta la fecha y antes de la publicación de los datos del ensayo IMbrave150, todos los fármacos disponibles para el tratamiento del CHC avanzado eran agentes antiangiogénicos.

La administración de un anticuerpo **antiVEGF-A** como bevacizumab podría aumentar la afluencia de linfocitos T CD8+, mejorar la capacidad de presentación de antígenos de las células dendríticas además de reducir las células inmunosupresoras como las mieloides, las T reguladoras (Tregs), los macrófagos (TAMs), las citoquinas supresoras y la expresión de puntos de control inmunitario inhibidores en los linfocitos T CD8+ presentes en los tumores (3).

Al revertir la inmunosupresión mediada por VEGF en el tumor y en el microambiente tumoral, los fármacos antiVEGF podrían promover la infiltración de células T y mejorar la eficacia de los agentes antiPD1 y antiPD-L1 (26). De este modo, podrían convertir un microambiente tumoral inmunosupresor en uno inmunopermisivo (27).

Los agentes antiVEGF ejercen 4 acciones para **restablecer una respuesta inmune eficaz** frente al cáncer (28):

1. **Efecto de reconocimiento:** inhiben la supresión de la maduración de las células dendríticas lo que permite una activación eficiente de la respuesta de las células T contra los antígenos tumorales.
2. **Efecto de reclutamiento:** normalizan la vascularización tumoral, lo que resulta en una mayor infiltración de células T en el tumor.
3. **Efecto de reprogramación:** disminuyen la actividad de las células mieloides supresoras, Tregs y TAMs, reduciendo la inmunosupresión inducida por el cáncer.
4. **Efecto restaurador:** refuerza la capacidad inmunomoduladora de los inhibidores de puntos de control mediada por células.

Estudios con lenvatinib indican que la inhibición del microambiente tumoral inmunosupresor que involucra a los TAMs y Tregs resulta en una disminución del factor de crecimiento transformante bet (TGF- β) y de la interleucina 10 (IL-10), en la regulación a la baja de la expresión de PD-1 y Tim 3, así como la inducción de la inmunidad frente al tumor (28, 29). Estos descubrimientos contribuyen a justificar la realización de estudios con la combinación de un inhibidor de tirosina quinasa con actividad inhibitoria del receptor del VEGF y anticuerpos antiPD-1/PD-L1. Por tanto, es muy probable que la acción inmunorreguladora de los inhibidores tirosina quinasa se deba fundamentalmente al efecto anti-VEGF.

En relación con los biomarcadores predictores de actividad de atezolizumab, **no existen datos para apoyar el valor predictivo de la expresión de PD-L1** en CHC (11). Tampoco se ha confirmado el valor de otros biomarcadores como la carga mutacional. Por su parte, si parece existir un mayor beneficio en SG en pacientes con CHC asociado con infección por VHB o VHC (11). Tampoco se confirmó en el ensayo IMbrave150 que los niveles de AFP establezcan grupos con distinta respuesta a atezolizumab y bevacizumab.

Hasta la fecha, AFP es el único marcador predictor de beneficio con un agente antineoplásico en CHC. Así, ramucirumab es eficaz en 2ª línea en pacientes con un valor de AFP basal ≥ 400 ng/dL mientras que su actividad no se ha podido confirmar cuando el valor es < 400 ng/dL (15).

Por tanto, son necesarios estudios de biomarcadores para identificar el subgrupo de cánceres y pacientes que más se beneficiaría de la combinación de atezolizumab y bevacizumab. Hasta entonces, no debería seleccionarse este tratamiento en base a ningún biomarcador sino en base a los criterios de elegibilidad del ensayo clínico IMbrave150 (11).

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad

El CHC es un **tumor quimiorresistente** por lo que antes de confirmarse la actividad de los agentes inhibidores tirosina quinasa no se disponía de un tratamiento sistémico eficaz. De este modo, previo a sorafenib, había una tendencia a extender el uso de terapias locoregionales como la quimioembolización y la terapia de radiación interna selectiva (SIRT) a estadios avanzados.

Los ensayos clínicos de fase III (SARAH, SIRveNIB) en pacientes con enfermedad estadio C de la BCLC no encontraron mejoría en la supervivencia al comparar SIRT con sorafenib (30, 31). Por tanto, basados en su eficacia, la **SIRT no es una alternativa a atezolizumab y bevacizumab** en estadio avanzado.

En cuanto al tratamiento sistémico, el ensayo clínico de fase III SHARP fue el primero en confirmar la actividad de un agente antineoplásico, **sorafenib**, en CHC avanzado irreseccable (8). Desde 2007,

sorafenib continúa siendo el tratamiento de referencia en todo el mundo (8, 9). Sin embargo, su impacto sobre la SG es limitado, y con frecuencia es necesario reducir la dosis o suspender el fármaco debido a eventos adversos como la diarrea, la fatiga, la disfunción hepática y la reacción cutánea palmoplantar.

El otro fármaco disponible, **lenvatinib**, presenta ventajas frente limitadas a la tasa de respuestas o SLP, ya que en comparación con sorafenib demostró no inferioridad, pero no superioridad en SG (10). Además, presenta una incidencia elevada de eventos adversos, una necesidad frecuente de reducción de dosis, interrupción temporal o suspensión definitiva del tratamiento (10).

A la progresión a sorafenib, tanto regorafenib como cabozantinib y ramucirumab presentan una actividad limitada y, además, ninguno de los tres está reembolsado en España (13-15). En el **anexo 3** se muestra la secuencia de tratamientos sistémicos según el recibido en la línea previa.

Por todo lo anterior, **atezolizumab y bevacizumab es el esquema de elección en pacientes con CHC localmente avanzado irreseccable o metastásico que no han recibido tratamiento sistémico previo**. Esta combinación supone un beneficio estadística y clínicamente significativo en SG, SLP, tasa de respuestas y QoL con un perfil de efectos adversos manejable y, por tanto, desplaza a sorafenib en el contexto de la 1ª línea.

A la progresión, no está claro que fármaco administrar puesto que todos los ensayos de fase III positivos en 2ª línea incluyeron a pacientes tratados con sorafenib en 1ª línea (**anexo 3**).

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales

a. Aprobaciones FDA y EMA

Aprobación FDA

El **29 de mayo de 2020**, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó atezolizumab en combinación con bevacizumab para pacientes con CHC irreseccable o metastásico que no hayan recibido tratamiento sistémico previo (32).

Aprobación EMA

El **27 de octubre del 2020**, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó atezolizumab (tecentriq) y en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con CHC avanzado o irreseccable que no hayan recibido terapia sistémica previa (33).

b. Guías de práctica clínica internacionales

La Sociedad Europea de Oncología Médica (**ESMO** por sus siglas en inglés) publicó el 19 de junio de 2020 unas recomendaciones que actualizaban la guía ESMO de CHC de 2018.

En esta actualización se recoge la indicación de atezolizumab y bevacizumab en primera línea en CHC estadio C de la BCLC [I, A] (34).

La Sociedad Americana de Oncología Médica (**ASCO** por sus siglas en inglés) publicó su guía de CHC el 31 de enero de 2021.

En esta se recoge que atezolizumab y bevacizumab debe ofrecerse en 1ª línea a los pacientes con CHC avanzado, Child A, ECOG 0-1, una vez controladas las varices esofágicas si estuviesen presentes (35). En relación con el riesgo de sangrado asociado con bevacizumab, esta guía recomienda tener precaución en pacientes con hipertensión portal, disponer de una endoscopia digestiva alta en los 6 meses previos a inicio del tratamiento y solicitar, en pacientes de riesgo. Una valoración por un hepatólogo del riesgo de sangrado.

First-Line Therapy

Recommendation 1.1. Atezolizumab-bevacizumab (atezo + bev) may be offered as first-line treatment for most patients with advanced HCC, Child-Pugh class A, ECOG PS 0-1, and following management of esophageal varices, when present, according to institutional guidelines (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate to high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying statements:

- Recommendation 1.1 is based on results from the IMbrave150 phase III RCT¹² comparison of atezo + bev to sorafenib (HR for OS, 0.58; 95% CI, 0.42 to 0.79; $P = .0006$) in Child-Pugh class A patients. Caution should be exercised when applying these results to patients with more advanced liver disease who have a greater likelihood of portal hypertension because of the risk of bleeding complications associated with bevacizumab.
- Due to risk of bleeding, patients in this trial were required to have undergone esophagogastroduodenoscopy (EGD) within 6 months of trial initiation and to have received treatment of esophageal varices when necessary.¹⁴ The Expert Panel recognizes that some patients may have been evaluated for varices outside the 6-month window, are receiving treatment (eg, adequately dosed nonselective β -blockers), and/or are deemed to be low risk for variceal bleed by a hepatology specialist. In these patients, the decision to forgo an EGD prior to initiation of therapy with atezo + bev may be carefully considered.
- Patients who had a myocardial infarction or stroke within the previous 3 months, had a history of autoimmune disease, were on therapeutic anticoagulation, or had coinfection with HBV and HCV were also excluded from the IMbrave150 RCT.

La *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* de Estados Unidos desde su versión 4.2020 (14/07/2020) recoge 3 alternativas preferentes en 1ª línea para pacientes con CHC Child A (categoría 1): sorafenib, lenvatinib y atezolizumab + bevacizumab (36):

First-line systemic therapy

Preferred Regimens

- Sorafenib (Child-Pugh Class A [category 1] or B7)^{a,b,1,2}
- Lenvatinib (Child-Pugh Class A only)^{3,4} (category 1)
- Atezolizumab + bevacizumab (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{c,d,5}

La *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* publicó un 2020 un consenso sobre el diseño y los objetivos de los ensayos clínicos en CHC. En dicha revisión se recoge que en la actualidad atezolizumab y bevacizumab debe establecerse como brazo control en los ensayos aleatorizados de 1ª línea (37).

c. Guía SEOM más reciente

La última guía **SEOM** es de 2015 por lo que no incluye los nuevos ensayos clínicos de primera línea (38).

En el **anexo 5** se recoge la secuencia temporal de disponibilidad de tratamientos sistémicos en CHC.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica

a. Coste-oportunidad general

El ensayo IMbrave150 confirmó que recibir atezolizumab y bevacizumab en 1ª línea supone un beneficio estadística y clínicamente significativo en SLP y SG con una reducción del riesgo de progresión (HR 0.59) del 41% y del de fallecimiento (HR 0.58) del 42% (11).

En la actualización presentada ASCO-GI 2021, el beneficio se mantuvo a largo plazo, con la tasa de supervivencia a 18 meses del 52% para atezolizumab y bevacizumab frente al 40% para sorafenib.

Los pacientes que no lo reciben pierden en torno a 6 meses de SG y 2.5 meses de SLP. Esto se consigue con una tasa de toxicidad similar a la de sorafenib, aunque con unos efectos adversos diferente con cada esquema y con impacto favorable en QoL constatándose un retardo en el deterioro de esta por lo que **no supone un coste adicional** en toxicidad o calidad de vida.

La sinergia y beneficio con inhibidor de PD-L1 y antiVEGF respecto a otras alternativas en 1ª línea se confirmó con el metaanálisis de Rao Q y colaboradores (23).

Además, en base a los ensayos clínicos disponibles con inmunoterapia, retrasar este esquema a una 2ª línea podría suponer una pérdida de beneficio (12, 16, 17). Así, el ensayo KEYNOTE-240 no cumplió su objetivo primario, sugiriendo que retrasar la inmunoterapia a una 2ª línea se asocia con una reducción de la magnitud de efecto (16). La SG en este estudio para pembrolizumab vs placebo fue del 13.9 vs 10.6, HR 0.781 (IC 95%, 0.611-0.998; p=0.0238).

Igualmente, el beneficio demostrado por los inhibidores de tirosina quinasa (regorafenib y cabozantinib) o de anticuerpos antiVEGFR (ramucirumab) en 2ª línea es modesto (13-15).

Así mismo y muy especialmente en España, no dar este tratamiento en 1ª línea tiene un impacto negativo en SG al no disponer de ninguna alternativa con precio de reembolso en líneas sucesivas.

El tratamiento conlleva para el paciente y el centro el coste adicional de su administración intravenosa durante 2.5 horas en la 1ª infusión y 1.5 hora en las sucesivas, cada 3 semanas. La mediana de ciclos que recibieron los pacientes fueron 10.

Para reducir al máximo la exposición del paciente a un tratamiento ineficaz, la evaluación al menos inicialmente, debería realizarse como en el ensayo clínico, cada 6 semanas mediante TC o RM (11).

En el **anexo 6** se muestra el beneficio incremental en porcentaje de supervivencia entre las distintas y sucesivas modalidades de tratamiento disponibles: quimioterapia, agente biológico, inmunoterapia y la asociación de inmunoterapia (atezolizumab) y biológico (bevacizumab).

Por todo lo anterior, atezolizumab y bevacizumab constituye el esquema terapéutico de elección en 1ª línea de CHC localmente avanzado irresecable o metastásico, sin alternativas en el momento actual que aporten resultados similares.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

El **balance beneficio-riesgo fue favorable a atezolizumab y bevacizumab** puesto que el beneficio medido en los 2 objetivos primarios, SLP y SG, fue claro; también el retardo al deterioro de la QoL y no hubo una toxicidad inmanejable ni desconocida o desfavorable con atezolizumab-bevacizumab (11). La mediana de duración del tratamiento fue 7,4 meses para la rama combinación y 2,8 meses para la rama de sorafenib.

La **toxicidad** destacable fue (atezolizumab-bevacizumab vs sorafenib) (11):

- No hubo incremento en **los acontecimientos adversos** de cualquier grado, 98.2% vs 98.7 y fue del 38% vs 30.8% en los de grado 3-4.
- El **acontecimiento más frecuente de grado 3-4** con atezolizumab-bevacizumab fue la hipertensión (15.2%), un hallazgo consistente con el perfil de seguridad conocido de bevacizumab y fue del 12.2% con sorafenib. Siendo a su vez, la toxicidad más frecuente de cualquier grado la hipertensión para la combinación (29,8%) frente al síndrome mano-pie para sorafenib (48,1%).
- La **toxicidad relacionada con el tratamiento que se produjo en ≥10% de los pacientes o de grado 3 o 4 en ≥2%** se muestra en la **Tabla S6**. En relación con la toxicidad grado 3-4, tan solo la proteinuria (2.7 vs 0.6%) y la elevación de transaminasas (4.3 vs 2.6%) fue superior con atezolizumab y bevacizumab vs sorafenib mientras que el síndrome palmo-plantar (8.3 vs 0%), el incremento de la bilirrubina (2.6 vs 0.6%), la astenia (1.9 vs 0%) y la hipopotasemia (3.2 vs 0.3%) fueron más frecuentes con sorafenib vs atezolizumab y bevacizumab.

- Con atezolizumab y bevacizumab vs sorafenib, **no hubo incremento de los tromboembolismos pulmonares** (0.9 vs 1.3%) **ni de la hemorragia digestiva alta grado 3-4** (0.6 vs 1.3%) o de cualquier grado (1.2 vs 1.3%). En el brazo de la combinación ocho pacientes (2.4%) desarrollaron hemorragia digestiva por varices esofágicas de cualquier grado y seis (1.8%) grado 3-4.
- La incidencia de **eventos fatales** fue comparable entre atezolizumab y bevacizumab y sorafenib (4,6% vs 5,8%).
- Los **acontecimientos adversos condujeron a la modificación o interrupción de la dosis** en el 49,5% (atezolizumab y bevacizumab) y en el 60,9% (sorafenib) y a la interrupción en el 15.5 y 10.3%, respectivamente. Las causas de discontinuación fueron variadas, afectando cada una a 1-2 pacientes y la única que fue común a 3 pacientes (0.9%) en el brazo experimental fue el sangrado digestivo que los investigadores no atribuyeron al tratamiento en ninguno de los 3 casos. Es importante tener en cuenta que, por el incremento en SLP y la tolerancia, el tiempo de tratamiento con atezolizumab fue muy superior en la rama de la combinación, 7,4 meses que, en el brazo con sorafenib, 2,8 meses. A pesar de esto las interrupciones o modificaciones de dosis fueron más frecuentes con sorafenib.
- La **toxicidad específica de fármaco** fue la esperable siendo la más frecuente de grado 3-4: la hepatitis relacionada con atezolizumab, 23.1% y la hipertensión, atribuible a bevacizumab, 15.2%, **Tabla S8**.
- Casi no se observaron **acontecimientos adversos inmunomediados**, salvo alguna reacción a la infusión.

Table S6. Treatment-Related Adverse Events

Treatment-Related Adverse Events with an Incidence of ≥10% of Any Grade, or Events of Grade 3 or 4 with an Incidence of ≥2% in Either Group, n (%)	Atezolizumab plus Bevacizumab (n = 329)		Sorafenib (n = 156)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Hypertension	78 (23.7)	34 (10.3)	31 (19.9)	14 (9.0)
Proteinuria	62 (18.8)	9 (2.7)	7 (4.5)	1 (0.6)
Fatigue	50 (15.2)	5 (1.5)	24 (15.4)	5 (3.2)
Aspartate aminotransferase increase	46 (14.0)	14 (4.3)	11 (7.1)	4 (2.6)
Pruritus	43 (13.1)	0	13 (8.3)	0
Infusion-related reaction	36 (10.9)	7 (2.1)	0	0
Diarhea	34 (10.3)	1 (0.3)	67 (42.9)	6 (3.8)
Alanine aminotransferase increase	34 (10.3)	7 (2.1)	4 (2.6)	0
Decreased appetite	33 (10.0)	2 (0.6)	31 (19.9)	6 (3.8)
Rash	29 (8.8)	0	26 (16.7)	4 (2.6)
Platelet count decrease	27 (8.2)	8 (2.4)	15 (9.6)	1 (0.6)
Blood bilirubin increase	27 (8.2)	2 (0.6)	9 (5.8)	4 (2.6)
Nausea	21 (6.4)	0	20 (12.8)	0
Asthenia	11 (3.3)	0	16 (10.3)	3 (1.9)
Alopecia	3 (0.9)	0	21 (13.5)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	2 (0.6)	0	75 (48.1)	13 (8.3)
Hypophosphatemia	3 (0.9)	1 (0.3)	7 (4.5)	5 (3.2)

Table S8. Adverse Events of Special Interest

All-Causality Adverse Events of Special Interest by Medical Concept*	Atezolizumab plus Bevacizumab (n = 329)		Sorafenib (n = 156)	
	All grade	Grade 3 or 4	All grade	Grade 3 or 4
Atezolizumab related, n (%)				
Patients with at least one event	226 (68.7)	85 (25.8)	128 (82.1)	47 (30.1)
• Hepatitis (diagnosis, laboratory abnormality)†	142 (43.2)	70 (21.3)	62 (39.7)	26 (16.7)
Hepatitis (laboratory abnormality)†	126 (38.3)	55 (16.7)	54 (34.6)	22 (14.1)
Hepatitis (diagnosis)†	43 (13.1)	23 (7.0)	20 (12.8)	8 (5.1)
Rash	64 (19.5)	2 (0.6)	96 (61.5)	21 (13.5)
Hypothyroidism	36 (10.9)	0	4 (2.6)	0
Infusion-related reaction	36 (10.9)	8 (2.4)	0	0
Hyperthyroidism	15 (4.6)	1 (0.3)	0	0
Pancreatitis	9 (2.7)	3 (0.9)	6 (3.8)	5 (3.2)
Diabetes mellitus	8 (2.4)	1 (0.3)	0	0
Colitis	6 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Pneumonitis	4 (1.2)	0	0	0
Nephritis	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0
Systemic immune activation	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Autoimmune hemolytic anemia	1 (0.3)	0	0	0
Adrenal insufficiency	1 (0.3)	0	0	0
Ocular inflammatory toxicity	1 (0.3)	0	0	0
Severe cutaneous reactions	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Vasculitis	1 (0.3)	0	0	0
Bevacizumab related, n (%)				
Patients with at least one event	190 (57.8)	76 (23.1)	76 (48.7)	29 (18.6)
• Hypertension	102 (31.0)	50 (15.2)	40 (25.6)	19 (12.2)
Bleeding/hemorrhage	83 (25.2)	21 (6.4)	27 (17.3)	9 (5.8)
• Proteinuria	70 (21.3)	10 (3.0)	13 (8.3)	1 (0.6)
Thromboembolic event—venous	10 (3.0)	5 (1.5)	5 (3.2)	2 (1.3)
Thromboembolic event—arterial	9 (2.7)	4 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.6)
Congestive heart failure	1 (0.3)	0	2 (1.3)	0
Wound healing complications	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
Fistula/abscess (nongastrointestinal)	0	0	1 (0.6)	0
Gastrointestinal perforation	1 (0.3)	0	0	0

* Grouped Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) preferred terms.

† Hepatitis (diagnosis) (e.g., hepatic failure, liver injury, etc.) and hepatitis (laboratory abnormality) (e.g., alanine aminotransferase increase, blood bilirubin increase, etc.) were grouped per MedDRA preferred terms based on adverse event terms reported by the investigators.

En base a todo lo anterior, el **balance beneficio-toxicidad fue favorable a atezolizumab y bevacizumab** con un incremento de supervivencia asociado con una buena tolerancia (11).

c. Definición de subgrupos de acuerdo a los datos de los estudios

El **subgrupo de pacientes en el que es seguro administrar atezolizumab y bevacizumab** en 1ª línea puesto que fueron los incluidos y con representación en el ensayo clínico de fase III IMbrave150 fueron: adultos (≥ 18 años) con buen estado general (ECOG 0-1), con buena función hepática (Child-Pugh A), con una función hematológica y orgánica adecuada, sin varices esofágicas o si las tuviese que estén controladas y sin hemorragia activa ni alto riesgo de sangrado (11).

El ensayo incluyó **subgrupos de pacientes de alto riesgo o mal pronóstico** excluidos de otros ensayos de fase III: en torno al 40% tenía invasión macrovascular; o invasión de la vena porta principal o invasión de la rama de la vena porta contralateral al lóbulo principalmente afectado y se incluyeron pacientes con un 50% de afectación hepática.

Los subanálisis del estudio IMbrave150 mostraron una mejor SG y SLP con atezolizumab y bevacizumab independientemente de la edad, el sexo, la región, el estado general, la etiología, el nivel de AFP, la presencia o ausencia de invasión macrovascular y/o extensión extrahepática, y de la terapia previa. En particular, los resultados con presencia o ausencia de invasión macrovascular/extensión extrahepática fueron mejores en el brazo de la combinación. La SG y la SLP de los pacientes con VHB o VHC fueron favorables para el brazo de combinación en comparación con los pacientes con etiología no viral.

El **subgrupo de pacientes en el que se requieren más estudios antes de recomendar la administración de atezolizumab y bevacizumab** son aquellos con (11):

- Estado general ECOG 2, no estaban representados en este estudio y fueron tan solo un 8% y 5% en los ensayos de sorafenib, SHARP y asiático
- Función hepática Child B
- Enfermedad esofágica o várices esofágicas/gástricas no tratadas o con hemorragia o alto riesgo de hemorragia
- Enfermedad autoinmune activa
- Coinfección con hepatitis B y hepatitis C

En **resumen**, atezolizumab y bevacizumab en 1ª línea de CHC deben administrarse a paciente adultos (≥ 18 años), con buen estado general (ECOG 0-1), con buena función hepática (Child-Pugh A), con una función hematológica y orgánica adecuadas, sin varices esofágicas o si las tuviese que estén controladas y sin hemorragia activa ni alto riesgo de sangrado. Su actividad es independiente del valor de AFP e incluso favorable en pacientes con alta carga tumoral hepática y con invasión vascular (11).

5.7. Valoración desde una perspectiva social

a. Innovación

Atezolizumab y bevacizumab es el primer esquema de dos fármacos que confirma su actividad en CHC. Hasta ahora, disponíamos de fármacos en monoterapia.

La adicción de ambos fármacos se basa en un efecto biológico sinérgico, aditivo y plausible en el que el agente antiangiogénico, antiVEGFR bevacizumab favorece la respuesta inmune inducida por el inhibidor del punto de control, antiPD-L1, atezolizumab (26-29).

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

El impacto socioeconómico y familiar de la introducción de esta terapia no se ha determinado específicamente. Sin embargo, el retraso prolongado (> 6 meses) en el deterioro de los principales

indicadores de la QoL sugiere un impacto favorable. Así, al mantenerse la funcionalidad en todos sus roles sin deterioro durante un periodo más largo con atezolizumab y bevacizumab comparado con sorafenib es previsible una menor carga familiar, social y económica (11).

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte

Sorafenib es un fármaco de administración oral mientras que atezolizumab y bevacizumab se administran intravenosos en pauta trisemanal por lo que requieren un consumo de 2.5 horas la primera infusión y 1.5 hora en las sucesivas infusiones en un hospital de día oncológico con supervisión por personal de enfermería.

Atezolizumab se administra como una inyección intravenosa durante 60 minutos para la primera **infusión**, y si no hay reacción a la infusión, durante 30 minutos para cada infusión posterior.

Bevacizumab se administra a través de una infusión intravenosa durante 90 minutos la primera infusión y si no tiene una reacción a la infusión, la segunda se administrará en 60 minutos.

Atezolizumab y bevacizumab **no requieren la administración de fármacos profilácticos de efectos adversos** como soporte que si pudieran estar indicados en caso de la aparición de alguna toxicidad.

Por tanto, el **impacto en recursos sanitarios** se basa únicamente en la necesidad de disponer de 2.5 horas en el hospital de día oncológico para la 1ª dosis y 1.5 hora para las dosis sucesivas cada 3 semanas.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes

En España se estiman para el año 2021, unos 6590 casos nuevos de CHC (39). Del total, la mitad precisarán tratamiento sistémico en su evolución lo que supone unos 3295.

Si tenemos en cuenta que en el ensayo clínico IMbrave150 31% de los pacientes reclutados no cumplieron criterios de inclusión, nos quedaríamos con un 69% candidatos a este tratamiento, es decir, 2273.

En el estudio IMbrave150 cada paciente se trató durante una mediana de 7.4 meses que corresponde con 10 ciclos de atezolizumab y bevacizumab.

El coste de cada ciclo y cada paciente tratado está supeditado al precio que se fije en España cuando consiga financiación.

Por tanto, se calcula que unos **2273 pacientes podrían beneficiarse de atezolizumab y bevacizumab cada año en España** y que su tratamiento supondría unos **22730 ciclos** (2273 pacientes x 10 ciclos/pacientes) contabilizando a todos los pacientes tratables.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Se requiere información adicional de práctica clínica sobre la eficacia y seguridad de la combinación en una **población más amplia que la incluida en el ensayo clínico IMbrave** antes de su generalización.

Estos resultados no pueden extrapolarse a otros grupos de enfermos diferentes como aquellos con un estado general ECOG 2, con una función hepática alterada (Child B), con una inadecuada reserva funcional, medular y/u orgánica, con una enfermedad esofágica o várices esofágicas/gástricas no tratadas, con una enfermedad autoinmune activa o con coinfección vírica (hepatitis B y hepatitis C) que fueron excluidos del ensayo y que pueden llegar a constituir hasta un 30% de los pacientes con

un CHC estadio C de la BCLC. En estos **se requieren estudios específicos para conocer la actividad de atezolizumab y bevacizumab, así como su seguridad.**

Además, es precisa **más información relativa a los pacientes ancianos, aquellos con cirrosis de causa distinta al VHB o con varices esofágicas** que estaban infrarrepresentados en el estudio.

Los estudios futuros deberían dar prioridad a **identificar biomarcadores que permitan una mejor selección de pacientes** en base a características del tumor.

El **anexo 7** resume las poblaciones/tumores en los que se dispone de evidencia basada en el ensayo clínico IMbrave150 para administrar atezolizumab y bevacizumab y aquella en la que se requieren estudios.

9. CONCLUSIONES

El tratamiento con atezolizumab y bevacizumab se asoció a unos resultados de SG (HR 0.58, IC 95%, 0.42-0.79, $p < 0.001$) y SLP (HR 0.59, 0.47-0.76, $p < 0.001$) significativamente mejores que los del sorafenib en pacientes con CHC avanzado irresecable no tratados previamente con terapia sistémica. Se observaron efectos secundarios graves en el 38% de los pacientes siendo la más frecuente la hipertensión grado 3-4 (15.2%), pero no efectos secundarios nuevos o inesperados. La tolerancia fue buena precisando únicamente un 15.5% suspender el tratamiento por toxicidad, de ellos tan solo un 0.9% lo detuvieron por sangrado digestivo que los investigadores no atribuyeron al tratamiento en ninguno de los 3 casos. La terapia combinada también dio lugar a un tiempo más largo que sorafenib hasta el deterioro de la calidad de vida y el funcionamiento. El score ESMO-MCBS v1.1 fue 5 (4 + 1 [QoL]).

En base a estos resultados, esta combinación ha sido aprobada por la FDA en mayo y por la EMA en septiembre de 2020 para esta indicación y se convierte en la alternativa de tratamiento de elección en pacientes sin terapia sistémica previa con un CHC estadio C de la BCLC.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Con los datos y las alternativas disponibles de tratamiento de primera línea, atezolizumab y bevacizumab es el tratamiento de elección en pacientes con CHC avanzado irresecable no tratados previamente con terapia sistémica con un ECOG 0-1, Child A y sin varices esofágicas o con ellas controladas.

Actualmente, mientras no existan datos específicos en estas poblaciones no es recomendable el uso de esta combinación en pacientes con CHC avanzado BCLC D, que presenten un ECOG ≥ 2 , una función hepática con Child Pugh B o C ni en aquellos con varices esofágicas no controladas por el potencial riesgo de sangrado (población excluida del estudio de referencia).

Este esquema es activo independientemente de la expresión de PD-L1 o de los niveles de AFP por lo que ni estos ni otros biomarcadores tienen utilidad actualmente para la selección de pacientes/cánceres.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Population Fact Sheets. 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
2. Las cifras del cáncer en España 2021 – SEOM. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
3. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Minguez 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:S0025-7753(20)30769-7.
4. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma bio-markers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2012;18:2290–300.

5. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329–38.196.
6. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology.* 2005;41(4):707–16.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
8. 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.
9. 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 17epatocelu, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34.
10. 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 17epatocelu phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–73.
11. **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.**
12. Yau T, Park JW, Finn R, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs. sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol.* 2019;30:v874–5.
13. 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 17epatocelu, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56–66.
14. 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.
15. 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 hepatocellular, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:282–96.
16. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab as second line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE 240: a randomized, double blind, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:193-202.
17. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase ½ dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389(10088):2492-2502.
18. Reig M, Rimola J, Torres F, Darnell A, Rodriguez-Lope C, Forner A, et al. Post-progression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: Rationale for second-line trial design. *Hepatology.* 2013;58:2023–31.
19. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-215-1>
20. Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, Numata K, Stein S, Verret W, et al. Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (Atezo) + bevacizumab (Bev) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol.* 2019;30:Suppl 5:v875. Abstract.
21. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo)+ bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2021; 39, no. 3_suppl,267-267.
22. Hack SP, Spahn J, Chen M, Cheng AL, Kaseb A, Kudo M, et al. Imbrave 050: a Phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation. *Future Oncol.* 2020;16(15):975-989.
23. Rao Q, Li M, Xu W, Pang K, Guo X, Wang D, Liu J, Guo W, Zhang Z. Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020;14(5):765-775.
24. Shigeta K, Datta M, Hato T, Kitahara S, Chen IX, Matsui A, Kikuchi H, et al. Duan programmed death receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade promotes vascular normalization and enhances antitumor immune responses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2019;71:1247–1261.

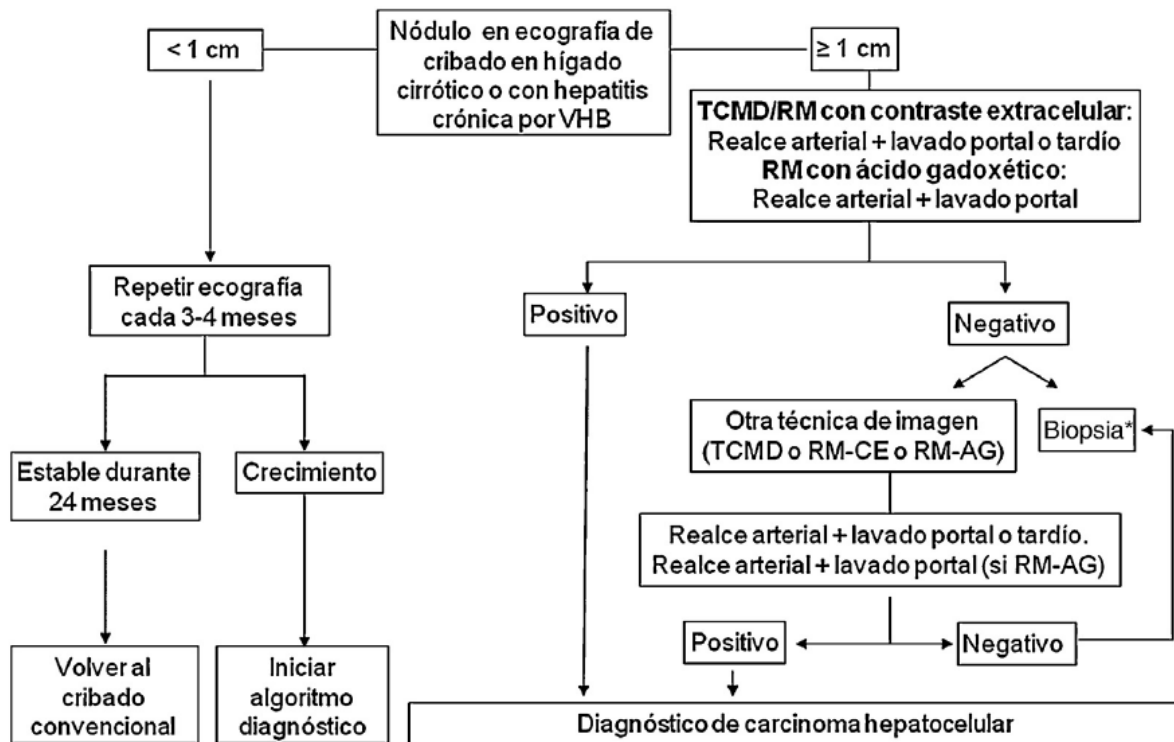
25. Ding W, Tan Y, Qian Y, Xue W, Wang Y, Jiang P, et al. First-line targeted therapies of advanced hepatocellular carcinoma: A Bayesian network analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229492.
26. Morse MA, Sun W, Kim R, He AR, Abada PB, Mynderse M, et al. The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019 Feb 1;25(3):912-920.
27. Kudo M. A New Era in Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Atezolizumab plus Bevacizumab Combination Therapy. *Liver Cancer*. 2020;9(2):119-137.
28. Kato Y, Tabata K, Kimura T, Yachie-Kinoshita A, Ozawa Y, Yamada K, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212513.
29. Kudo M. Targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma: predictions for 2019 and beyond. *World J Gastroenterol*. 2019;25(7):789-807.
30. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al; SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label hepatocellular controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1624-1636.
31. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1913-1921.
32. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma#:~:text=On%20May%2029%2C%202020%2C%20the,not%20received%20prior%20systemic%20therapy>.
33. Disponible en: <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-indications-for-atezolizumab3>.
34. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations3>
35. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4317-4345.
36. NCCN Versión 5.2020: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
37. Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle PR, et al; AASLD Panel of Experts on Trial Design in HCC. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatology*. 2020 May 20.
38. Sastre J, Díaz-Beveridge R, García-Foncillas J, Guardado R, López C, Pazo R, et al. Clinical guideline SEOM: Hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):988-95.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la temática de este trabajo.

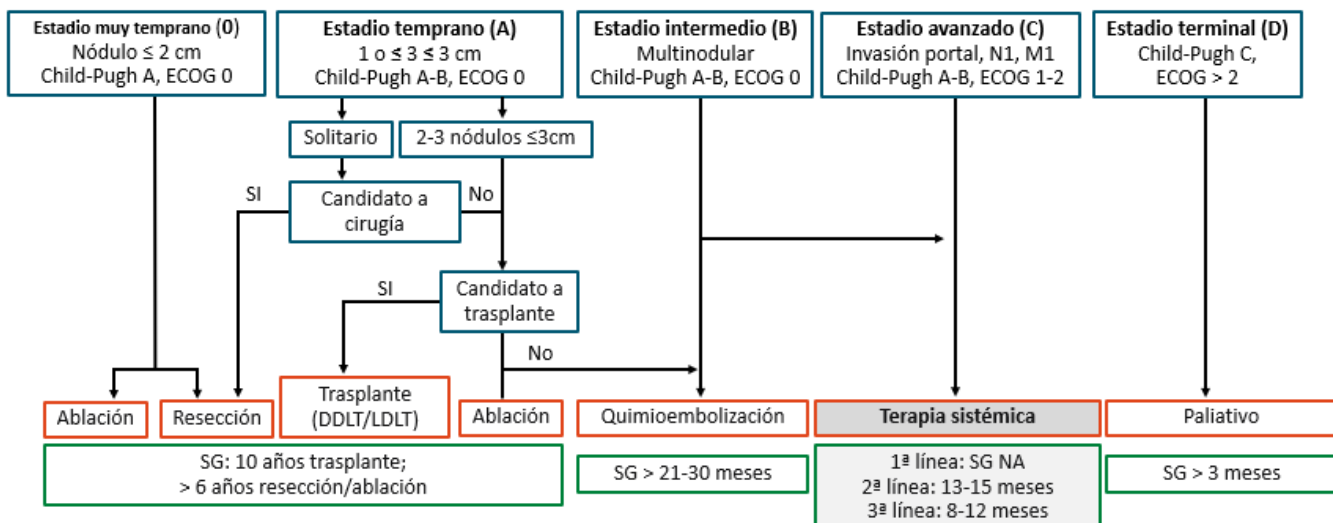
10. ANEXOS

Anexo 1. Algoritmo de diagnóstico del CHC.



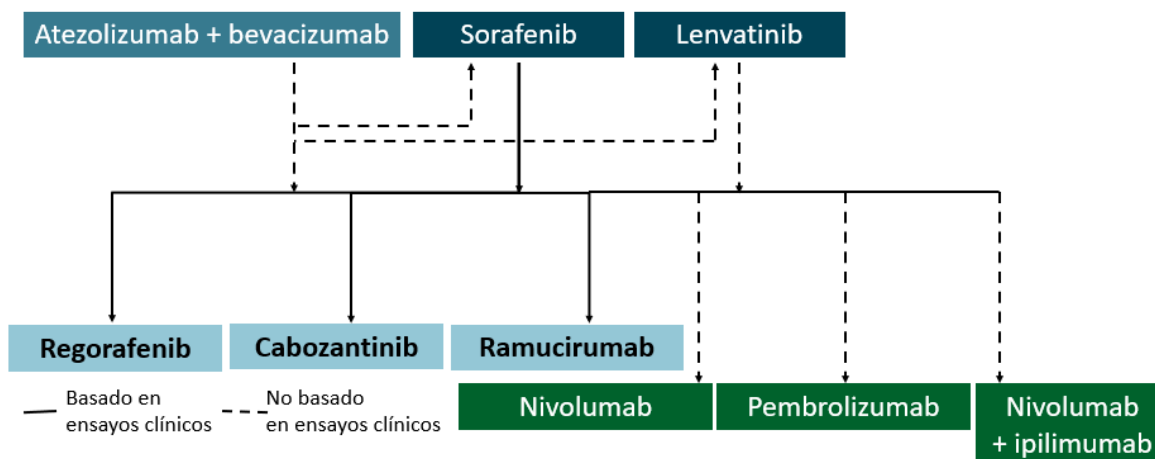
Fuente: adaptado por los autores

Anexo 2. Algoritmo terapéutico adaptado tomado como referencia el sistema BCLC.



Fuente: adaptado por los autores

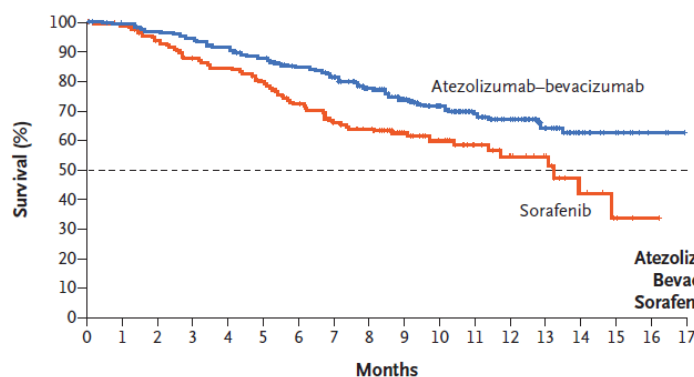
Anexo 3. Secuencia de tratamiento sistémico en CHC.



Fuente: creado por los autores

Anexo 4. Curvas Kaplan y Meier de SG y SLF. Fuente: artículo original (11)

Overall Survival



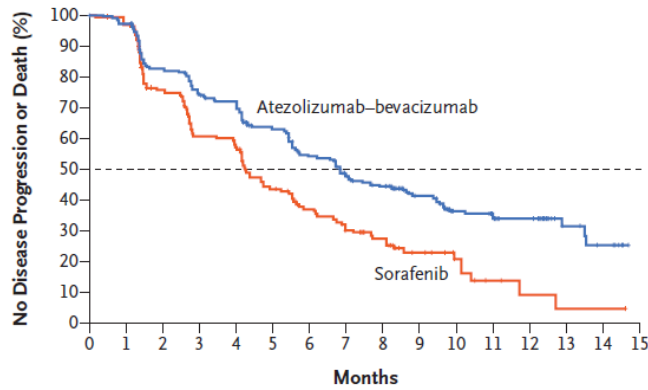
No. of Events/ No. of Patients (%)	Median Overall Survival (95% CI) mo	Overall Survival at 6 Mo %	
Atezolizumab– Bevacizumab	96/336 (28.6)	NE	84.8
Sorafenib	65/165 (39.4)	13.2 (10.4–NE)	72.2

Stratified hazard ratio for death, 0.58
(95% CI, 0.42–0.79)
P<0.001

No. at Risk

Atezolizumab– bevacizumab	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE

Survival without Disease Progression



	No. of Events/ No. of Patients (%)	Median Progression-free Survival (95% CI) mo	Progression-free Survival at 6 Mo %
Atezolizumab– Bevacizumab	197/336 (58.6)	6.8 (5.7–8.3)	54.5
Sorafenib	109/165 (66.1)	4.3 (4.0–5.6)	37.2

Stratified hazard ratio for progression or death, 0.59 (95% CI, 0.47–0.76)
P<0.001

No. at Risk

Atezolizumab– bevacizumab	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

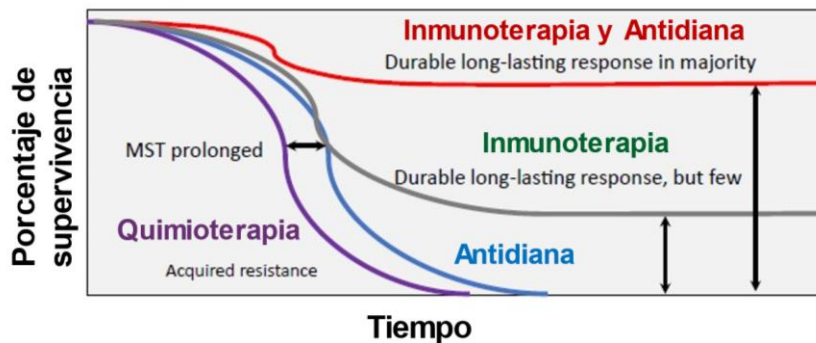
Fuente: artículo original, referencia 11, Finn RS, et al. N Engl J Med. 2020;382(20):1894-1905.

Anexo 5. Secuencia temporal de disponibilidad de tratamientos sistémicos en CHC.



Fuente: creado por los autores

Anexo 6. Beneficio incremental en porcentaje de supervivencia alcanzado en pacientes con CHC con las distintas y sucesivas modalidades de tratamiento sistémico.



Fuente: creado por los autores

Anexo 7. Población en la que se dispone o no de evidencia basada en el ensayo clínico IMbrave150 para administrar atezolizumab y bevacizumab.

Población	Evidencia	Falta de evidencia
Estado general: ECOG	0 y 1	≥2
Función hepática: Child	A	B
Varices esofágicas	Ausentes o tratadas o con bajo riesgo de sangrado	No tratadas o con riesgo alto de sangrado
Infección por virus de la hepatitis	VHB o VHC	Coinfección
Comorbilidades	Sin disfunción orgánica	Con disfunción orgánica
Enfermedad autoinmune	Inactiva o que no precisa tratamiento	Activa
Extensión tumoral extrahepática	Si	---
Extensión tumoral amplia intrahepática	Si	---
Invasión macrovascular	Si	---
Terapia locorregional hepática previa	Si	---

Fuente: creado por los autores