

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-253/V1/21032024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en primera línea de tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable en adultos.

Fecha de publicación: 21 de marzo de 2024

Índice

Introducción.....	1
Durvalumab (Imfinzi®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	4
Seguridad.....	8
Discusión.....	10
Conclusión.....	11
Grupo de expertos.....	13
Anexo.....	14
Referencias.....	17

Introducción

El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma (CHC) representa el tumor primario hepático más frecuente, el 6º cáncer más frecuente y la 3ª causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). En España, se estimó para el año 2023 una incidencia de 6.695 casos (2). La incidencia varía a nivel mundial según la localización geográfica, siendo mayor en Asia frente al resto del mundo (1).

Se han identificado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de CHC como son la cirrosis hepática de cualquier etiología (viral o no viral), las infecciones crónicas por virus de hepatitis B y C (VHB y VHC), toxinas ambientales como la aflatoxina, consumo de alcohol, diabetes tipo 2 y el hábito tabáquico entre otros (3).

A nivel mundial la infección crónica por VHB es el principal factor de riesgo, causando el 50% de los casos. La incidencia derivada de la infección por VHC a causa de tratamientos antivirales, ha disminuido y se objetiva un incremento de la incidencia de CHC derivado de hepatitis no virales como son la hepatitis no alcohólica (NASH) asociada con el síndrome metabólico o la diabetes, particularmente en occidente (4, 5).

El diagnóstico de CHC suele ser mediante técnicas de imagen dada la captación típica que presenta en tomografía (TC) (captación en fase arterial y lavado en fase portal), criterio empleado para su diagnóstico en el caso de la presencia de una cirrosis o infección crónica por VHB. En ausencia de cirrosis es preciso un diagnóstico anatomo-patológico (4).

El manejo terapéutico del CHC viene determinado por la funcionalidad hepática derivado de la cirrosis de base combinado con las características propias del CHC y el estado general del paciente. Así la “Barcelona Clinic Liver Cancer”



(BCLC), sistema de estadificación más comúnmente empleado, establece el tratamiento a realizar en base a tres criterios, el estado general del paciente, evaluado mediante el ECOG, el grado de afectación de la funcionalidad hepática evaluado mediante el score Child-Pugh y características propias del CHC (tamaño, invasión portal y afectación a distancia) (6).

El estadio BCLC 0 o “muy inicial”, incluye pacientes con cirrosis compensada [Child-Pugh A], asintomáticos (ECOG 0), y con una única lesión hepática ≤ 2 cm sin invasión vascular ni diseminación a distancia. El estadio BCLC A o “inicial” incluye pacientes asintomáticos (ECOG 0) con función hepática conservada [Child-Pugh A y B] con un CHC solitario o un máximo de 3 lesiones y ≤ 3 cm de diámetro). Ambos estadios son candidatos a tratamientos con intención curativa (resección quirúrgica del tumor, trasplante hepático o ablación percutánea), alcanzándose tasas de supervivencia a los 5 años que varían en torno al 60%-80%. El estadio BCLC B o “intermedio” incluye a pacientes con tumores multinodulares que no cumplen los criterios descritos anteriormente, sin invasión vascular ni extrahepática, con función hepática (excepto aquellos candidatos a trasplante hepático) y estado general conservado, sin embargo, su manejo es complejo dada la heterogeneidad en el modo de presentación de este estadio. En estos casos la quimioembolización arterial es la opción de tratamiento, salvo en casos en los que se objetive una enfermedad difusa, con afectación bilobar, en cuyo caso son candidatos a tratamiento sistémico derivado de la migración de estadio B a un estadio C. Existen diferentes criterios aceptados que soportan la migración de estadio de estadio B a C (7, 8). La tasa de supervivencia se estima en tono a los 30 meses. El estadio BCLC C, objeto de discusión en este informe, se define como el estadio “avanzado” e incluye pacientes con síntomas (ECOG 1-2), con función hepática conservada [Child-Pugh A], y se definen como avanzados por la presencia de afectación extrahepática o por la presencia de invasión portal. Son pacientes candidatos a tratamiento sistémico y tienen supervivencias medianas de en torno a 2 años. Finalmente, el estadio BCLC D o “terminal” incluye pacientes sintomáticos con ECOG 3-4 y con Child-Pugh C o B, es decir pacientes descompensados (ascitis refractaria, encefalopatía hepática recurrente, peritonitis bacteriana espontánea entre otras). La mediana de supervivencia no supera los 4 meses, y el tratamiento recomendado es el mejor tratamiento de soporte (6).

La población diana de este informe son los pacientes con CHC irresecable o avanzado, en los que se recomienda un tratamiento sistémico. Se objetiva un cambio terapéutico los últimos años, cambiándose la estrategia terapéutica de inhibidores de tirosin quinasa (ITQ) a inmunoterapia (9-13).

Sorafenib (Nexavar®), un ITQ, demostró en dos estudios fase III aleatorizados beneficio en supervivencia global (SG) frente a placebo. El estudio SHARP incluyó pacientes en 21 países, demostrando un impacto en SG 10,7 meses vs 7,9 a favor de sorafenib (HR 0,69; IC del 95% 0,55-0,87, $p < 0,001$) (9). Tras ello, el estudio Asia-Pacífico, específicamente en población asiática demostró también un impacto en SG a favor de sorafenib frente a placebo 6,5 meses vs 4,2 meses (HR 0,68; IC 95% 0,5-0,93, $p 0,014$) (10).

Lenvatinib (Lenvima®), otro ITQ, demostró en el estudio REFLECT, un estudio fase III, ser no inferior a sorafenib, con una SG de 13,6 meses frente a 12,3 meses con sorafenib (11).

Tras ello el estudio Imbrave 150, estudio fase III, comparó la combinación de atezolizumab (Tecentriq®) y bevacizumab (Avastin®) frente a sorafenib en pacientes estadios B con migración de estadio y C de CHC. Este estudio tenía dos objetivos, la SG y la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluadas por un comité independiente. Se incluyeron un total de 501 pacientes en 17 países. El porcentaje de pacientes vivos a los 6 y 12 meses fue del 84,8% (IC 95% 74 80,9-88,7) y 67,2% (IC 95% 61,3-73,1) en el grupo de atezolizumab-bevacizumab; y 72,2% (IC 95% 65,1-79,4) y 54,6% (IC 95% 45,2-64,0) en el brazo de sorafenib. La SLP fue significativamente superior en el grupo atezolizumab-bevacizumab en comparación con el grupo de sorafenib (6,8 meses de mediana [IC 95% 5,7-8,3] vs 4,3 meses de mediana [IC 95% 4,0-5,6] con HR 0,59 [IC 95% 0,47-78 0,76, $p < 0,0001$]). La SLP a los 6 meses fue de 54,5% en el grupo atezolizumab-bevacizumab y 37,2% en el grupo sorafenib (12). Una actualización con 12 meses adicionales de seguimiento, es decir con una mediana de seguimiento de 15,6 meses y con 81 eventos adicionales, mostró una mediana de SG de 19,2 meses con atezolizumab + bevacizumab frente a 13,4 meses con sorafenib (HR 0,66 [IC del 95%, 0,52-0,85]; $p < 0,001$). La SG a los 18 meses fue del

52% con atezolizumab + bevacizumab y del 40% con sorafenib, sin identificar ningún biomarcador predictivo de respuesta. La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue 29,8% (medida mediante los criterios RECIST 1.1, "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors") con atezolizumab + bevacizumab con una tasa de respuesta completa (RC) del 7,7% (13). En base a este estudio atezolizumab-bevacizumab, dicho esquema se ha incorporado al algoritmo de tratamiento en primera línea (1I) en CHC en las guía europeas y americanas, siendo el tratamiento de elección (14, 15).

El estudio HIMALAYA, publicado posteriormente demostró la superioridad en términos de SG de durvalumab (Imfinzi®) y tremelimumab (Imjudo®), régimen STRIDE, frente a sorafenib, objetivo principal del estudio. La mediana de SG fue de 16,43 meses (IC 95%, 14,16 a 19,58) con el régimen STRIDE, frente a 13,77 meses (IC 95%, 12,25 a 16,13) con sorafenib. La tasa de SG a 36 meses fue de 30,7%, y 20,2% respectivamente. La HR de SG del régimen STRIDE frente a sorafenib fue de 0,78 (IC 96.2%, 0,65 a 0,93; P=0,0035). La SLP para el esquema STRIDE frente al grupo de sorafenib fue de 3,78 meses frente a 4,07 [HR 0,9 (IC 95% 0,77-1,05), p: NS]. Dicho régimen obtuvo una TRO del 20,1% (medida mediante los criterios RECIST 1.1) con una tasa de RC del 3,1%. Ello ha posicionado este esquema en la 1L de CHC, en las guías Americanas y en la guía BCLC A su vez, el estudio HIMALAYA evaluó como objetivo secundario destacado la no inferioridad de durvalumab (Imfinzi®) frente a sorafenib, objeto de este informe de posicionamiento (16).

Durvalumab (Imfizi®)

Durvalumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irreseccable (indicación objeto de este informe).

Además, durvalumab está indicado en combinación con tremelimumab para el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irreseccable (indicación objeto de otro informe de posicionamiento).

Durvalumab cuenta con otras indicaciones aprobadas:

- En monoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado en adultos, no reseccable, cuyos tumores expresan PD-L1 \geq 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino;
- En combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón no microcítico metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK positivas.
- En combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido;
- En combinación con gemcitabina y cisplatino para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de vías biliares irreseccable o metastásico;

Farmacología

Durvalumab (Imfinzi®) es un anticuerpo monoclonal completamente humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1 κ) que bloquea selectivamente la interacción de PD L1 con PD 1 y CD80 (B7.1), pero no induce citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). El bloqueo selectivo de las interacciones PD L1/PD 1 y PD L1/CD80 mejora las respuestas inmunes antitumorales y aumenta la activación de las células T.

Se presenta en viales de 2,4 ml o 10 ml, conteniendo 120mg y 500mg del fármaco respectivamente. La dosis recomendada es 1.500mg cada 4 semanas (17).

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

presencia de fármaco en placenta. No se recomienda su administración ni en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos barrera. No se recomienda la reducción de dosis en caso de aparición de efectos adversos, con lo que, en caso de presentar toxicidad derivada, el fármaco debe interrumpirse temporal o permanentemente dependiendo de la gravedad de la misma. En caso de reacciones adversas inmunomediadas habría que suspender la administración de durvalumab y administrar corticoides a dosis de 1-4mg/kg según el órgano afecto (utilizándose dosis altas en la miocarditis autoinmune). Si hay empeoramiento o no hay mejoría progresiva tras suspensión de durvalumab, habría que aumentar corticoides o añadir inmunosupresores sistémicos adicionales. Tras la mejoría hasta grado 1, se debe iniciar la reducción de corticoides progresiva y continuar con administración al menos durante un mes. Tras la suspensión, se podría reanudar la administración de durvalumab en un intervalo de 12 semanas y con dosis de corticoides menores de 10mg de prednisona por día (o equivalente). Se debe interrumpir de forma definitiva durvalumab si se producen reacciones adversas inmunomediadas recurrentes grado 3 (graves) o cualquier reacción grado 4 (potencialmente mortales), excepto endocrinopatías que se controlen con un reemplazo hormonal. No se ha establecido seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años y por encima de 75 años hay poca evidencia sobre la seguridad del fármaco. No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada. En insuficiencia renal grave los datos muy limitados. No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, no obstante, los datos en insuficiencia hepática grave son limitados. Se recomienda que los pacientes sean tratados hasta la pérdida de beneficio clínico o aparición de toxicidad inaceptable.

Eficacia

La seguridad, eficacia y farmacodinamia de durvalumab en CHC, fue evaluada en primer lugar en un estudio Fase I /II en pacientes intolerantes o tras progresión a sorafenib. Se incluyeron 332 pacientes que se aleatorizaron a recibir durvalumab/tremelimumab (STRIDE, una dosis única, régimen STRIDE) seguido de durvalumab, durvalumab en monoterapia o tremelimumab en monoterapia. El objetivo principal fue la seguridad, concluyendo que es un fármaco seguro con efectos secundarios grado 3 en el 37,8%, 20,8%, 43,5% y 24,4% respectivamente. La TRO fue del 24%,10,6%,7,2% y 9,5% y la mediana de SG fue de 18,7 ,13,6 ,15,1 y 11,3 meses respectivamente (18).

El estudio HIMALAYA, estudio principal de la indicación objeto de este informe de posicionamiento, es un ensayo clínico Fase III, que incluyó pacientes ≥ 18 años con diagnóstico histopatológico confirmado de CHC, no elegibles para tratamiento locorregional, sin tratamiento sistémico previo, con estadio BCLC B o C, puntuación Child-Pugh A, ECOG 0-1, y al menos una lesión medible de acuerdo a los criterios RECIST v1.1. No se realizó una selección de los pacientes por biomarcador. Entre los criterios de exclusión destacan la existencia de ascitis que requiriera una intervención dentro de los 6 meses previos no farmacológica, la trombosis venosa portal en rama principal, y la coinfección por VHB o VHC. A su vez destacan criterios de exclusión relacionados con la propia actividad de la inmunoterapia de especial importancia como son la presencia un trasplante alogénico (ejemplo trasplante hepático) o de una enfermedad autoinmune o inflamatoria (ej enfermedad de Crohn, diverticulitis, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis , granulomatosis de Wegener), con excepción de determinados desórdenes como son vitíligo, hipotiroidismo estable con el reemplazo hormonal, enfermedad celíaca controlada con dieta.

Se emplearon como criterios de estratificación la invasión macrovascular (sí/no), etiología de la hepatopatía (VHB, VHC, o no virales) y ECOG (0 vs 1) y los objetivos fueron analizados en la población por intención de tratar (ITT).

Los pacientes fueron aleatorizados a tres ramas de tratamiento (1:1:1) y se incluyeron desde octubre de 2017 hasta junio de 2019:

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

El objetivo principal del estudio, para la comparación entre el régimen STRIDE y sorafenib, fue la SG. La no inferioridad seguida de la superioridad en SG de durvalumab en monoterapia frente a sorafenib fueron objetivos secundarios destacados. Otros objetivos secundarios fueron la SG a 18, 24 y 36 meses, la SLP, el tiempo hasta la progresión, 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 anticuerpos frente a fármacos. El tratamiento se mantuvo hasta progresión, toxicidad inaceptable o retirada voluntaria por parte del paciente. Se podía mantener tratamiento tras la progresión si el investigador consideraba que existía beneficio clínico para el paciente. Los objetivos que atañen STRIDE no se consideran relevantes para este informe, con lo que se evaluarán los objetivos secundarios destacados derivados de la evaluación del beneficio de durvalumab frente a sorafenib.

Las características basales de los pacientes incluidos se reflejan en la tabla 1, destacando grupos bien balanceados.

Tabla 1. Características basales EC HIMALAYA

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

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

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

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

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

¶ None of the above.

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

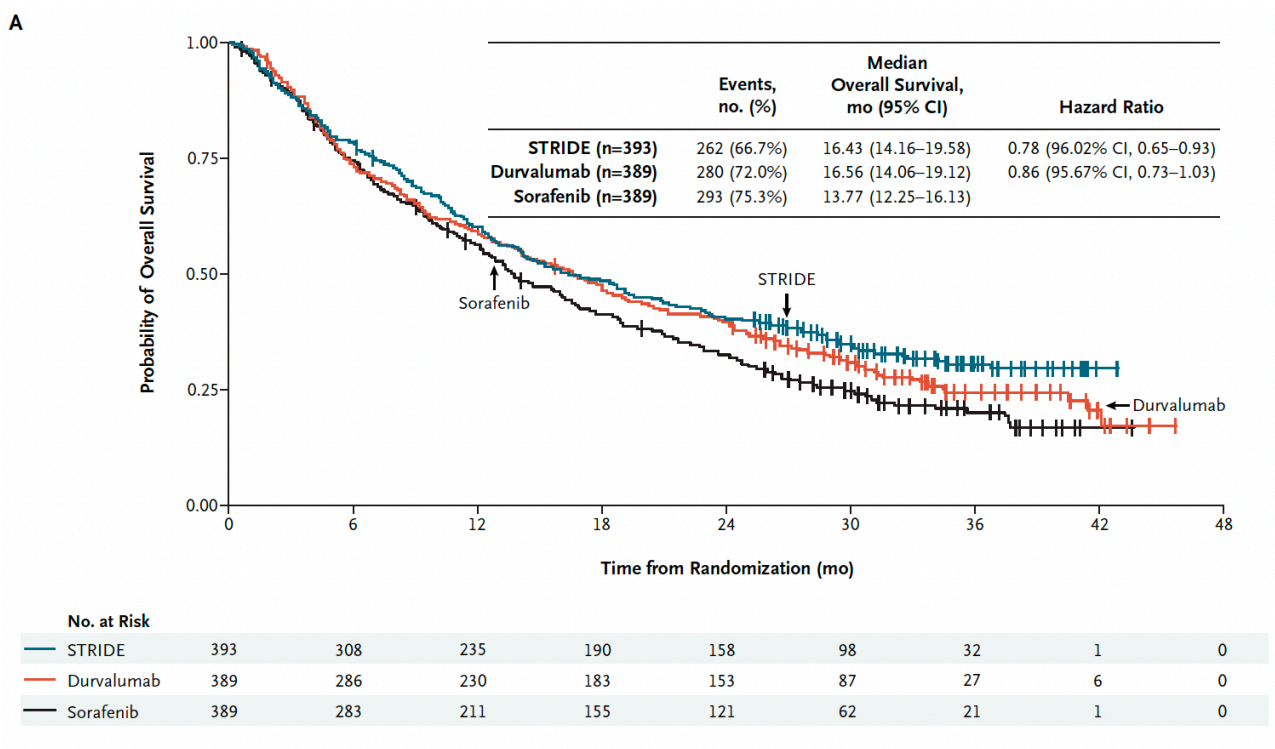
** No active viral hepatitis identified.

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

Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. 198 NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 5.

En el momento del corte de datos destaca un seguimiento de 32,56 meses (31,57 a 33,71) para el brazo de durvalumab y de 32,23 (30,42 a 33,71) para el brazo de sorafenib. En dicho momento 280 pacientes en el brazo de durvalumab (72,0%) y 293 (75,3%) en el brazo de sorafenib habían fallecido. Se alcanzó el objetivo de no inferioridad de durvalumab frente a sorafenib, SG 0,86 (IC 95,67% 0,73-1,03, margen de no inferioridad de 1,08) no alcanzándose el límite superior para el margen de no inferioridad. Dado que se alcanza la no inferioridad se procede al análisis de superioridad de durvalumab frente a sorafenib, no alcanzándose ($p=0,0674$). La mediana de SG para durvalumab fue de 16,56 meses (IC 95% 14,06-19,12) y las tasas de SG fueron de 47,4% (IC 95% 42,4-52,3) a los 18 meses, 39,6% (IC 95% 34,8-44,5) a los 24 meses y del 24,7% (IC 95% 20-29,8) a los 36 meses. Destaca una separación tardía de las curvas de supervivencia, lo que sugiere la ausencia de proporcionalidad, así la razón de riesgo (HR) para durvalumab frente a sorafenib es de 0,98 a los 9 meses (IC 95% 0,77-1,24) y de 0,77 (IC 95% 0,61-0,97) más allá de los 9 meses, tal y como se aprecia en la Figura 1.

Figura 1. SG en el estudio HIMALAYA

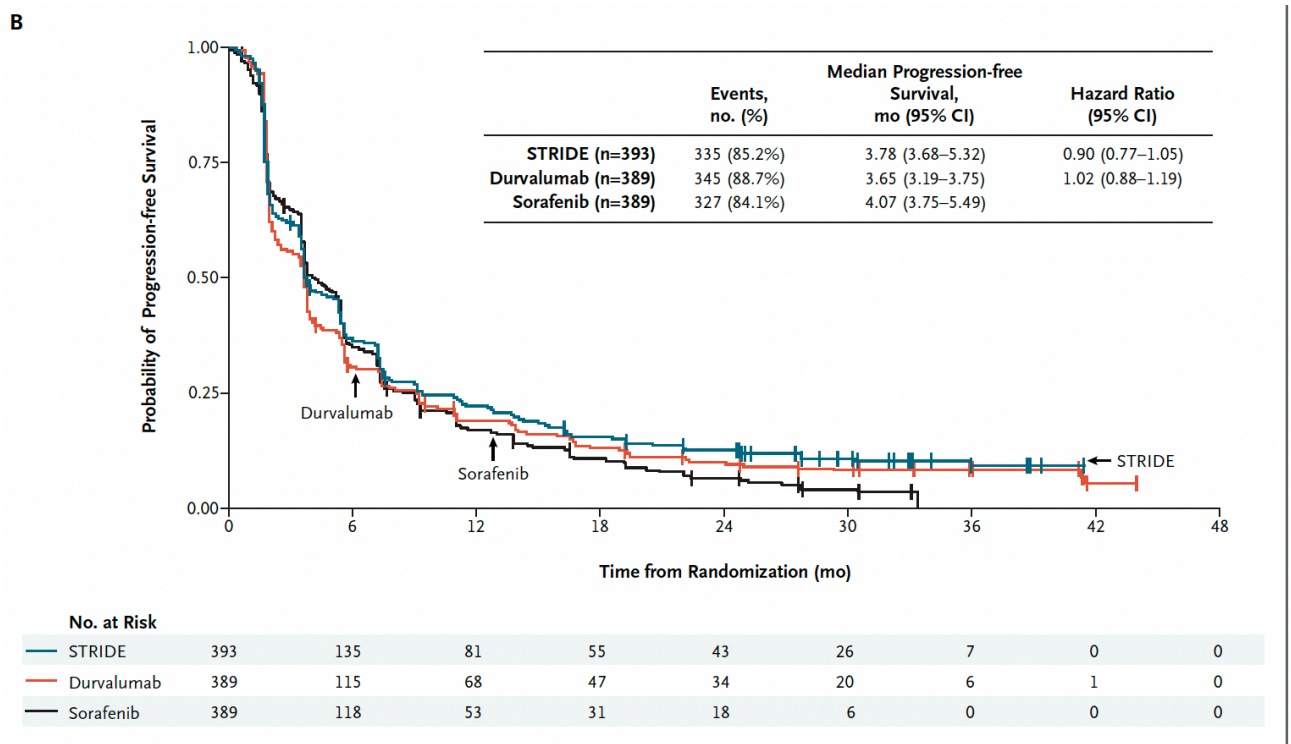


Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. 198 NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 6.

Otros objetivos secundarios no alcanzaron la significación, así los pacientes libres de progresión en el momento del corte de datos fueron el 8,2% en el brazo de durvalumab y un 4,9% en el brazo de sorafenib, como se muestra en la Figura 2. La TRO fue del 17% para durvalumab y del 5,1% para sorafenib, siendo RC en 1,5% de los pacientes tratados con durvalumab frente al 0% para los pacientes tratados con sorafenib. La mediana de duración de respuesta fue de 16,8 meses para durvalumab (7,4 -no alcanzada), y de 18,4 meses para sorafenib (6,6 a 26), con un porcentaje de pacientes en respuesta a los 12 meses del 57,8% para durvalumab y del 63,2% para sorafenib. La mediana de tiempo a deterioro clínico de la calidad de vida (CdV) comunicada por el paciente fue de 7,4 meses para durvalumab y de 5,7 meses para sorafenib, tal y como se aprecia en la Figura 3.

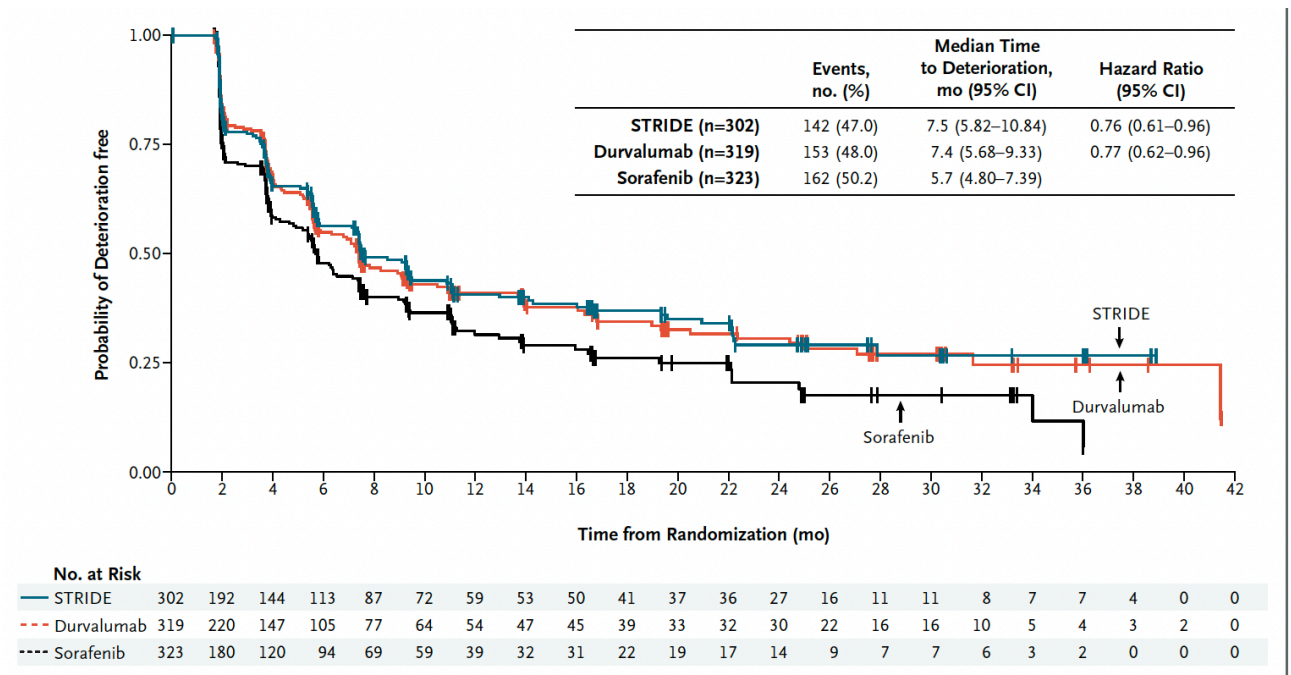
No se identificó ningún subgrupo específico que obtuviera un mayor beneficio de uno u otro esquema.

Figura 2. SLP del estudio HIMALAYA.



Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. 198 NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 6.

Figura 3. Tiempo a deterioro de la CdV evaluado mediante la escala EORTC QLQ-C30.



Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. 198 NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 8.

Seguridad

El análisis de seguridad se evaluó en todos los pacientes que hubiesen recibido al menos una dosis del fármaco, y este análisis incluyó 388 pacientes tratados con durvalumab y 374 pacientes tratados con sorafenib. La mediana de duración de tratamiento fue de 5,5 meses para durvalumab (0,4-42,7) y de 4,1 meses para la rama de sorafenib (0,1-38,6). Se documentaron acontecimientos adversos con independencia de su atribución en el 88,9% de los pacientes tratados con durvalumab y 95,5% para los pacientes tratados con sorafenib. Los eventos adversos grado 3 o 4 acontecieron en el 37,1% de los pacientes tratados con durvalumab y en el 52,4% de los pacientes tratados con sorafenib. A su vez, eventos adversos que conllevaron una discontinuación del fármaco acontecieron en el 8,2% de los pacientes tratados con durvalumab y en el 16,8% de los pacientes tratados con sorafenib. Los eventos adversos que condujeron a muerte fueron 6,7% en el brazo de durvalumab y del 7,2% en el brazo de sorafenib. Dichos eventos adversos se resumen en la Tabla 2.

Los eventos adversos más frecuentes para durvalumab fueron la diarrea (14,9%), el prurito (14,4%), aumento de AST (14,4%), aumento de ALT (11,3%), la hiporexia (13,7%) y la astenia (12,6%). Entre ellos los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron el aumento de AST (6,7%), de ALT (3,1%) y el aumento de lipasa (4,1%).

En comparativa para la rama de sorafenib los eventos adversos más frecuentes fueron la diarrea (44,7%), la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP, 46,5%), la astenia (19%), la hipertensión (18,2%), el dolor abdominal (16,8%), y la hiporexia (17,9%). De ellos, los eventos grado 3 o 4 más frecuentes fueron la EPP (9,1%), la hipertensión (6,1%) y el aumento de AST (3,2%).

Hubo un menor número de eventos adversos inmunomediados que requirieran dosis altas de corticoides en la rama de sorafenib frente a la de durvalumab (1,9% vs 9,5%), siendo los efectos adversos inmunes más frecuentes la hepatitis, diarrea/colitis, y dermatitis/rash, conduciendo a una discontinuación del tratamiento en el 2,6% de los pacientes tratados con durvalumab y en el 1,6% de los pacientes tratados con sorafenib. Los eventos hemorrágicos grado 3 o 4 acontecieron en el 0% de pacientes tratados con durvalumab y en el 1,1% de los pacientes tratados con sorafenib.

Se analizó la inmunogenicidad de los tratamientos, encontrando anticuerpos anti-durvalumab en el 2,5 % de los pacientes tratados con durvalumab en monoterapia.

Tabla 2. Gradación de eventos adversos del estudio HIMALAYA.

Table 3. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in the Safety Analysis Population.*				
Event	STRIDE (n=388)	Durvalumab (n=388)	Sorafenib (n=374)	T75+D (n=152)
Treatment-emergent adverse events of any cause				
Any	378 (97.4)	345 (88.9)	357 (95.5)	145 (95.4)
Any serious	157 (40.5)	115 (29.6)	111 (29.7)	52 (34.2)
Any grade 3 or 4	196 (50.5)	144 (37.1)	196 (52.4)	60 (39.5)
Leading to discontinuation	53 (13.7)	32 (8.2)	63 (16.8)	23 (15.1)
Leading to dose delay	134 (34.5)	95 (24.5)	178 (47.6)	58 (38.2)
Leading to death	30 (7.7)	26 (6.7)	27 (7.2)	12 (7.9)
Immune-mediated requiring high-dose steroids	78 (20.1)	37 (9.5)	7 (1.9)	29 (19.1)
Any grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	25 (6.4)	9 (2.4)	19 (12.5)
Immune-mediated leading to death	6 (1.5)	0	0	0
Any grade 3 or 4 hepatic SMQ	54 (13.9)	54 (13.9)	39 (10.4)	26 (17.1)
Treatment-related adverse events				
Any	294 (75.8)	202 (52.1)	317 (84.8)	106 (69.7)
Any serious	68 (17.5)	32 (8.2)	35 (9.4)	28 (18.4)
Grade 3 or 4	100 (25.8)	50 (12.9)	138 (36.9)	32 (21.1)
Leading to discontinuation	32 (8.2)	16 (4.1)	41 (11.0)	13 (8.6)
Leading to dose delay	83 (21.4)	54 (13.9)	144 (38.5)	42 (27.6)
Leading to death	9 (2.3)†	0	3 (0.8)‡	2 (1.3)
Grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	24 (6.2)	9 (2.4)	18 (11.8)
Any immune-mediated leading to death	6 (1.5)§	0	0	0
Grade 3 or 4 hepatic SMQ	23 (5.9)	20 (5.2)	17 (4.5)	15 (9.9)

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

† Treatment-related adverse events leading to death in the STRIDE arm included myasthenia gravis, nervous system disorder, myocarditis, acute respiratory distress syndrome, pneumonitis, hepatic failure, hepatitis (all n= 1 each), and immune-mediated hepatitis (n=2).

‡ Treatment-related adverse events leading to death in the sorafenib arm included cerebral hematoma, hepatic failure, and hematuria (all n=1 each).

§ Treatment-related immune-mediated adverse events leading to death in the STRIDE arm included pneumonitis, hepatitis, myocarditis, myasthenia gravis (all n=1 each), and immune-mediated hepatitis (n=2).

Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. 198 NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 9.

Tabla 3. Eventos Adversos más frecuentes en el estudio HIMALAYA.

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

* Data are presented as no. (%). STRIDE denotes Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab and T75ID 75 mg tremelimumab every 4 weeks for four doses plus 1500 mg durvalumab every 4 weeks.

Fuente: artículo original. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. 198 NEJM Evid. 2022; 1(8). Página 10.



Discusión

El CHC representa un problema de salud importante en nuestro medio en términos de incidencia y mortalidad. En los estadios B y C tratados con tratamiento sistémico el porcentaje de supervivientes a 5 años es inferior al 20%.

Se dispone de diferentes opciones terapéuticas que se han ubicado en las diferentes guías clínicas, así la combinación de atezolizumab y bevacizumab y la combinación de STRIDE son los tratamientos recomendados en 1L en base a los estudios Imbrave 150 e HIMALAYA en la población que cumple sus criterios de inclusión (14,15). Sin embargo, se individualiza el tratamiento en primera línea (1L) en base a una serie de condiciones más allá del ECOG, la funcionalidad hepática y el estadio de la BCLC, como son los factores de riesgo cardiovascular, la presencia de enfermedades autoinmunes y la presencia de un trasplante (19).

No se recomienda el empleo ni de atezolizumab y bevacizumab ni de STRIDE en el caso de la presencia de enfermedades autoinmunes o un trasplante alogénico, en cuyo caso los ITQs, sorafenib o bien lenvatinib representan el tratamiento de primera elección (12,16,19). No se dispone de ningún biomarcador predictivo de respuesta ni a inmunoterapia ni a ITQs.

No existen comparaciones directas ni indirectas entre la combinación atezolizumab y bevacizumab y la combinación tremelimumab con durvalumab. No podemos comparar entre sí los estudios HIMALAYA e Imbrave 150, dadas las diferentes poblaciones incluidas en ambos (por ejemplo, el estudio HIMALAYA excluye pacientes con trombosis en el tronco principal de la vena porta) y los objetivos de ambos estudios (Imbrave150 presentaba como objetivos co-primarios la SLP y SG)

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este sentido, la escala ESMO-MCBS v.1.1 otorga una puntuación de 4 para durvalumab en monoterapia para el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irreseccable (20). Aunque los dos brazos experimentales (STRIDE y monoterapia con durvalumab) no se compararon formalmente, y el diseño del estudio no permite la comparación directa entre el régimen STRIDE frente a durvalumab en monoterapia, el tratamiento con monoterapia con durvalumab mostró un beneficio de supervivencia similar y clínicamente significativo al de STRIDE en el tratamiento de 1 L del CHC, considerando solo el dato numérico de la SG, si bien, ésta sólo describe el resultado en un único punto de la curva y puede no representar adecuadamente el beneficio del tratamiento con Inhibidores de CheckPoints, que se caracterizan por su capacidad de inducir una respuesta duradera. No obstante, la ausencia de comparación entre ambos esquemas imposibilita la contextualización respecto a otras recomendaciones establecidas en guías clínicas. En el posicionamiento que nos ocupa hay varios aspectos relevantes a destacar, más allá de la positividad del objetivo principal del estudio HIMALAYA:

- Se cumplió el objetivo secundario (no inferioridad estadística de durvalumab frente a sorafenib), el alcance de este procedimiento. Al corte de datos del 27 de agosto de 2021 y después de 33 meses de seguimiento, se habían producido un 72 % de eventos de SG en el grupo durvalumab frente a un 75,3 % de eventos de SG en el grupo de sorafenib. El tratamiento con durvalumab mostró una SG no inferior en comparación con sorafenib: mediana de SG fue de 13,77 meses en el grupo de sorafenib y 16,56 meses en el grupo de durvalumab, HR 0,86 (IC 95%: 0,73-1,03). No se alcanzó el límite superior del intervalo de confianza (margen de no inferioridad preespecificado de 1,08). Como aspecto a discutir en este punto, el margen de no inferioridad utilizado en el ámbito estadístico se justificó adecuadamente y, por tanto, se considera aceptable. Aunque se realizaron cambios fundamentales en el protocolo y en el procedimiento de pruebas múltiples durante el estudio en curso, el CHMP acordó que la decisión de realizar los cambios se basó en datos externos.

- El criterio de valoración secundario de TRO según el investigador fue del 17 % para el grupo durvalumab en comparación con el 5,1 % en el grupo de sorafenib, y la mediana de duración de la respuesta fue de 16,82 meses en el grupo durvalumab frente a 18,43 meses en el grupo de sorafenib.
- Los análisis de subgrupos para SG muestran que el beneficio de durvalumab frente a sorafenib se mantiene en todos los subgrupos con independencia la edad, la infección por VHB, hepatitis no virales, el ECOG, la invasión macrovascular (MVI), la positividad PD-L1, los niveles de alfa-fetoproteína (AFP) al inicio y el estadio BCLC.
- Finalmente, el tiempo a deterioro de la CdV fue superior en el brazo de durvalumab frente a sorafenib (7,4 meses para durvalumab y de 5,7 meses para sorafenib (HR 0,77; IC 95% 0,62-0,96).

Sin embargo, existen diferentes escenarios de incertidumbre:

- No se demuestra beneficio en SLP, la mediana de SLP fue de 3,65 meses en el grupo durvalumab vs 4,07 meses en el grupo sorafenib; HR 1,02 (IC del 95%: 0,88; 1,19) para la comparación durvalumab versus sorafenib.
- Las tasas de eventos fueron del 88,9 % y 95,5 % en los brazos durvalumab y sorafenib, respectivamente.
- Las reacciones adversas más frecuentes (> 10 %) en la rama de durvalumab fueron aumento de AST/aumento de ALT, dolor abdominal, diarrea, prurito y erupción cutánea y en la rama de sorafenib síndrome mano pie, diarrea, hipertensión arterial, náuseas, alopecia, disminución del apetito, astenia y fatiga. Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes (> 2%) en la rama de durvalumab fueron aumento de AST/aumento de ALT y dolor abdominal y en la rama de sorafenib síndrome mano pie, hipertensión arterial y diarrea.
- Se observaron eventos adversos graves (AAG) en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con durvalumab y sorafenib y un 6,1 % y 7,2% de los pacientes murieron a causa de un evento adverso respectivamente, relacionándose con mayor frecuencia con insuficiencia hepática, hemorragia gastrointestinal y sangrado de varices esofágicas. Ninguna de las reacciones adversas con resultado mortal se relacionó con durvalumab a criterio del investigador.
- La incidencia de eventos adversos inmunomediados fue mucho mayor en el grupo de durvalumab frente al grupo de sorafenib (17,1% frente a 8%), y estos fueron de grado 3 o 4 en el 6,4% frente al 2,4% de los pacientes, respectivamente.
- Durvalumab se suspendió debido a reacciones adversas en el 3,7% de los pacientes, siendo las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron aumento de AST/ALT y hepatitis.
- Los datos de seguridad son limitados en población mayor de 75 años.

Conclusión

La eficacia de la monoterapia con durvalumab fue el criterio de valoración secundario del estudio HIMALAYA. Se cumplió la no inferioridad del grupo de monoterapia con durvalumab frente al grupo de sorafenib en términos de SG, aunque no se demostró superioridad en SG. Aunque los dos brazos experimentales (STRIDE y monoterapia con durvalumab) no se compararon formalmente, el tratamiento con monoterapia con durvalumab mostró un beneficio de supervivencia similar y clínicamente significativo al de STRIDE en el tratamiento de 1 L del CHC. La SLP no fue significativamente diferente entre los grupos de monoterapia con durvalumab y sorafenib, pero este patrón de beneficio de supervivencia sin incrementos pronunciados de la SLP con el tratamiento anti-PD-1 también se ha observado en otros tumores (Cáncer de pulmón de células pequeñas).

La TRO mejoró numéricamente en comparación con sorafenib y, aunque la magnitud de la respuesta está en el límite de la relevancia clínica, las respuestas fueron duraderas. Por lo tanto, la no inferioridad de la SG parece estar respaldada por la mejora de la TRO.

El perfil de seguridad de durvalumab en monoterapia para la indicación evaluada fue consistente con perfil de toxicidad ya conocido de durvalumab, siendo más favorable al perfil de seguridad de STRIDE, especialmente si se considera el menor riesgo de EA inmunomediados, la menor tasa de interrupción debido a eventos adversos y la ausencia de muertes relacionadas con el tratamiento con durvalumab.

Durvalumab se posiciona como un tratamiento alternativo a sorafenib en CHC avanzado y/o irreseccable en pacientes que no han recibido tratamiento sistémico previamente, al haber demostrado ser no inferior a sorafenib, con un perfil de respuestas favorable y un perfil de seguridad más favorable frente a la combinación de STRIDE y sorafenib.

Existen otras opciones de tratamiento, como la combinación de atezolizumab con bevacizumab y la combinación de tremelimumab con durvalumab (régimen STRIDE) con las cuales durvalumab en monoterapia no se ha comparado directamente, por lo que no es posible establecer la superioridad de una sobre otra. No obstante, estas combinaciones son las opciones terapéuticas actualmente recomendadas en primera línea de CHC avanzado o irreseccable.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ana Fernández Montes. Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

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

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

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparando durvalumab con otras opciones en 1L de CHC.

Nombre (principio activo)	Durvalumab-Tremelimumab	Durvalumab	Atezolizumab-Bevacizumab	Sorafenib	Lenvatinib
Presentación	Intravenosa	Intravenosa	Intravenosa	Oral	Oral
Posología	1500 mg durvalumab cada 4 semanas 300 mg de tremelimumab (dosis única)	1500 mg de durvalumab cada 4 semanas	1200 mg de atezolizumab 15 mg/kg de bevacizumab Cada 3 semanas	400 mg cada 12 horas	8 mg cada 24 horas (Peso < 60 kg) 12 mg cada 24 horas (Peso ≥ 60 kg)
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Efectos adversos	Diarrea Prurito Rash	Aumento AST Diarrea Prurito	Hipertensión Fatiga Proteinuria	Síndrome mano pie Diarrea Hipertensión arterial	Hipertensión Diarrea Hiporexia
Utilización de recursos	Necesidad de Hospital de Día Médico (HDM), Administración hospitalaria	Necesidad de Hospital de Día Médico (HDM), Administración hospitalaria	Necesidad de Hospital de Día Médico (HDM), Administración hospitalaria	Régimen ambulatorio	Régimen ambulatorio
Eficacia (según estudios pivotaes)	Superior a sorafenib (HIMALAYA)	No inferior a sorafenib (HIMALAYA)	Superior a sorafenib (Imbrave 150)	Superior a placebo (SHARP y Asia-Pacífico)	No inferior a sorafenib (REFLECT)

Tabla 2. Extracción de parámetros de eficacia del estudio HIMALAYA comparando durvalumab frente a sorafenib.

Parámetros de eficacia	Durvalumab(N=389)	Sorafenib (N=389)
Objetivo Secundario (1)		
No inferioridad de Supervivencia global (SG) de durvalumab frente a sorafenib (tiempo desde la randomización hasta fallecimiento por cualquier causa)		
Número de fallecimientos, n (%)	262 (75,3)	293 (75,3)
Mediana de SG en meses (IC 95%)	16,56 (14,06-19,12)	13,77 (12,25-16,13)
Ratio medio de supervivencia global a los 18 meses, % (IC 95%)	47,4 (42,4-52,3)	41,5 (36,5-46,4)
Ratio medio de supervivencia global a los 24 meses, % (IC 95%)	39,6 (34,8-44,5)	32,6 (27,9-37,4)
Ratio medio de supervivencia global a los 36 meses, % (IC 95%)	24,7 (20,0-29,8)	20,2 (15,8-25,1)
Hazard Ratio (IC 96,02%)	0,86 (0,73-1,03)	
Valor de p	Se alcanza el límite superior del intervalo (1,08), para la no inferioridad, p:0,0674	
Objetivo secundario (2)		
Supervivencia libre de progresión (tiempo desde la aleatorización hasta progresión tumoral definido por criterios RECIST 1.1 ó fallecimiento por cualquier causa)		
Pacientes que progresaron o fallecieron (nº entero)	345	327

Supervivencia libre de progresión (%) a fecha corte de datos	8,2	4,9
Hazard ratio (IC 95%)	1,02 (0,88-1,19)	
Mediana de tiempo hasta progresión en meses (IC 95%)	3,8 (3,5-5,4)	5,6 (5,1-5,8)
Tasa de respuesta objetiva (porcentaje de pacientes con respuesta parcial o completa)		
Tasa de respuesta objetiva (%) según criterios RECIST 1.1	66 (17)	20 (5,1)
Duración de respuesta (tiempo desde la respuesta parcial o completa hasta progresión de enfermedad o éxitus)		
Mediana (IQR intervalo)	16,8 (7,4-No alcanzada)	18,43 (6,51-25,99)
Tiempo hasta el deterioro de calidad de vida (EORTC QLQ-C30 Scores)		
Mediana de tiempo hasta deterioro de la calidad en meses (IC95%)	7,4 (5,68-9,33)	5,7 (4,80-7,39)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,77 (0,62-0,96)	

Referencias

1. Cancer Today: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 <https://gco.iarc.fr/today/home> (Acceso el 13 de Enero 2024)
2. Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf.
3. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 21;14(27):4300-8.
4. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 21;7(1):6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3. PMID: 33479224.
5. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):123-133. doi: 10.1002/hep.29466. Epub 2017 Dec 1. PMID: 28802062; PMCID: PMC5767767.
6. Reig M, Forner A, Rimola J et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34801630; PMCID: PMC8866082.
7. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012 Nov;32(4):348-59. doi: 10.1055/s-0032-1329906. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23397536.
8. Kudo M, Arizumi T, Ueshima K et al. Subclassification of BCLC B Stage Hepatocellular Carcinoma and Treatment Strategies: Proposal of Modified Bolondi's Subclassification (Kinki Criteria). *Dig Dis*. 2015 Oct;33(6):751-8. doi: 10.1159/000439290. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26488473.
9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857. PMID: 18650514.
10. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):25-34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19095497.
11. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1. PMID: 29433850.
12. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.
13. Cheng AL, Qin S, Ikeda M et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):862-873. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.030. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902530.
14. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations>. Acceso Enero 2024.
15. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf [Acceso Enero 2024]
16. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid*. 2022; 460 1(8).
17. Ficha técnica de durvalumab (Imfinzi®). Disponible en: https://ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-470-product-information_es.pdf (Acceso Enero 2024)
18. 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 Sep 20;39(27):2991-3001. doi: 10.1200/JCO.20.03555. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34292792; PMCID: PMC8445563.
19. Peeters F, Dekervel J. Considerations for individualized first-line systemic treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2023 Jun;70:102365. doi: 10.1016/j.coph.2023.102365. Epub 2023 Mar 25. PMID: 36972646.
20. ESMO Scorecard (Issue date: 16.01.2024). Link: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-419-1>

