

# Atezolizumab i bevacizumab per al tractament de primera línia del carcinoma hepatocel·lular (CHC)

## **Servei Català de la Salut**

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

14 d'abril de 2022

**Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Anna Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Sandra Fontanals, Joan Carles Galceran, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Manel Ramos, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Rosa Vidal.
- Consultors experts: Beatriz Mínguez (Servei d'Hepatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron), Mariona Calvo (Servei d'Oncologia Mèdica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals) i Maria Reig (Servei d'Oncologia Hepàtica, Hospital Clínic de Barcelona).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Gemma Puig, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Divisió Econòmica del Medicament: Enric Lizano i Guillem Saborit.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Kristopher Amaro.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Atezolizumab i bevacizumab per al tractament de primera línia del carcinoma hepatocel·lular (CHC). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.**

Paraules clau: atezolizumab, bevacizumab, immunoteràpia, carcinoma hepatocel·lular.

**Alguns drets reservats**

©2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

**Edita:**

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut .....	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia .....	5
3. Àrea descriptiva del medicament .....	7
3.1. Mecanisme d'acció.....	8
3.2. Indicació avaluada i data d'autorització .....	8
3.3. Posologia i forma d'administració.....	8
3.4. Utilització en poblacions especials .....	8
3.5. Dades farmacocinètiques .....	9
4. Evidència disponible .....	9
5. Avaluació de l'eficàcia.....	11
5.1. Assaigs clínics.....	11
6. Avaluació de la seguretat.....	18
6.1. Esdeveniments adversos .....	18
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	21
6.3. Pla de gestió de riscos .....	22
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	23
8. Àrea econòmica .....	27
8.1. Cost del tractament.....	27
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	28
Annex 1. valuació de fonts secundàries .....	32
Bibliografia .....	35

## 1. Punts clau

- La combinació d'atezolizumab i bevacizumab inclou un inhibidor de PD-L1 i un inhibidor de VEGF, i ha estat recentment aprovada per l'EMA en el tractament del carcinoma hepatocel·lular avançat o no resecable que no ha estat exposat prèviament a teràpia sistèmica.
- L'evidència sobre l'eficàcia i seguretat d'atezolizumab i bevacizumab prové d'un assaig clínic fase III, aleatoritzat, obert i controlat amb sorafenib (IMbrave150).
- La combinació d'atezolizumab i bevacizumab ha demostrat una superioritat estadísticament significativa respecte a sorafenib en les variables principals de supervivència global i de supervivència lliure de progressió. Aquest benefici s'ha observat també en les variables secundàries.
- L'assaig IMbrave150 aporta dades de qualitat de vida, en forma d'un major temps fins al deteriorament de l'estat general enfront de sorafenib.
- El perfil de seguretat d'atezolizumab i bevacizumab és similar al seu ús individual en monoteràpia. Els EA més freqüentment observats amb atezolizumab i bevacizumab van ser trastorns immunològics, reaccions relacionades amb la perfusió, prujia, hipertensió arterial i proteïnúria.
- Existeixen poques dades de l'eficàcia i la seguretat d'atezolizumab i bevacizumab en pacients amb carcinoma hepatocel·lular estadi BCLC B. Manquen dades d'eficàcia en poblacions diferents a la caucàsica i asiàtica, i en pacients amb insuficiència hepàtica (Child-Pugh B o C). Actualment, no existeix evidència de les teràpies seqüencials en cas de fracàs a la combinació atezolizumab i bevacizumab.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

El **carcinoma hepatocel·lular** (CHC) és la neoplàsia primària del fetge més freqüent, el cinquè càncer més freqüent en homes i el setè en dones, i s'associa a una elevada mortalitat, que constitueix la tercera causa de mort per càncer a escala mundial<sup>1</sup>.

Aquest tumor es desenvolupa en pacients amb una malaltia hepàtica crònica subjacent, principalment per infecció pel virus de l'hepatitis B (VHB) i C (VHC), el consum d'alcohol i l'esteatosi hepàtica no alcohòlica<sup>2</sup>. A Espanya, el consum d'alcohol constitueix la causa més freqüent de CHC, seguit per la infecció pel VHC<sup>3</sup>. Els pacients amb CHC per alcohol solen diagnosticar-se en fase avançada amb més freqüència, en el context de cirrosi descompensada, i menys freqüentment en programes de vigilància, comparat amb els CHC d'etiologia viral<sup>4</sup>. De fet, el 80% dels casos de CHC es desenvolupen en context d'una cirrosi hepàtica, i aquests pacients són candidats a cribratge per a poder detectar el CHC en un estadi inicial i iniciar un tractament curatiu<sup>5</sup>. Si més no, la majoria dels pacients amb CHC es diagnostiquen en estadis avançats o metastàtics degut a l'aparició tardana dels símptomes i s'associen a mal pronòstic, ràpida progressió i baixa supervivència.

La incidència del CHC augmenta amb l'edat, amb un pic als 70 anys aproximadament i és més freqüent en homes que en dones (relació 2,4:1)<sup>6</sup>. S'observen diferències geogràfiques importants, amb una incidència elevada en països del sud-est asiàtic i l'Àfrica subsahariana, molt en relació amb l'alta prevalença d'hepatitis crònica per virus B<sup>4</sup>. A Espanya, una estimació per a l'any 2021 descrivia un total de 6.590 casos de càncer hepàtic (5.039 en homes i 1.551 en dones), fet que suposa una incidència de 13,8 casos per cada 100.000 habitants i any<sup>7</sup>.

### 2.2. Tractament de la malaltia

L'abordatge clínic i terapèutic del CHC és complex en tractar-se d'una neoplàsia que sorgeix en el context d'un fetge patològic, per la qual cosa els pacients requereixen de tractament, tant per a la neoplàsia com per a la malaltia hepàtica de base, i l'avaluació de les respostes radiològiques al tractament es complica<sup>5,6</sup>.

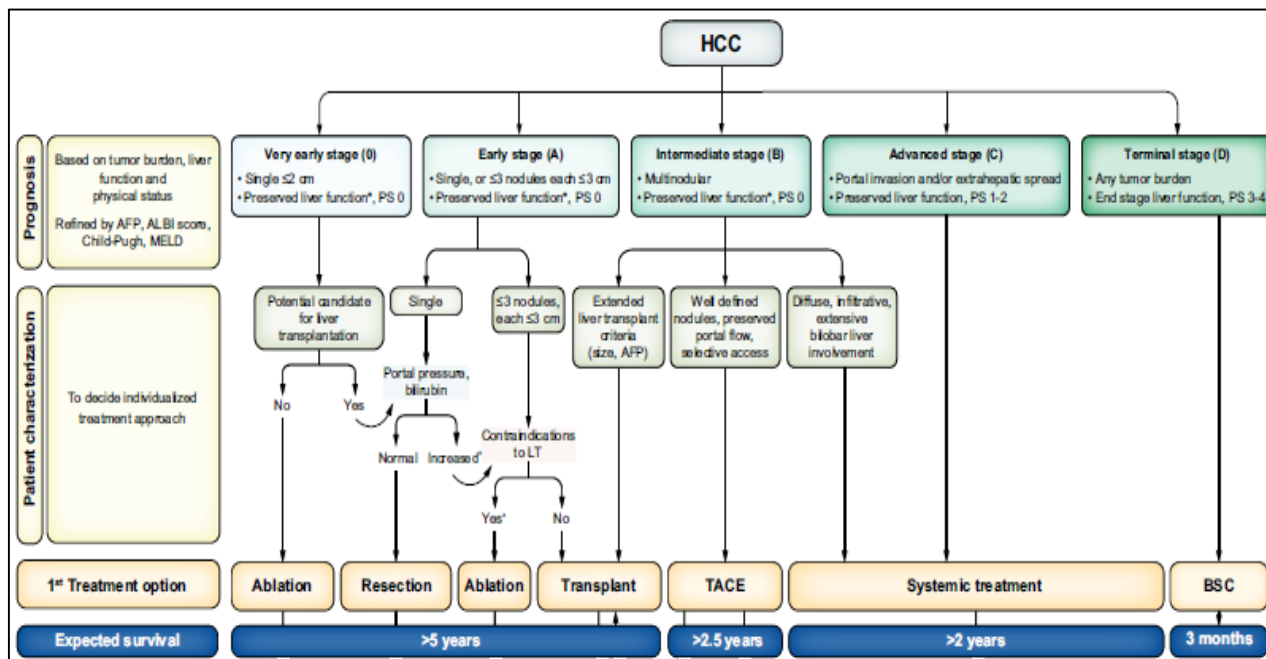
Un cop establert el diagnòstic, cal realitzar l'estudi d'extensió de la malaltia i fer una valoració pronòstica per tal d'identificar els tractaments disponibles, escollir el més adequat i valorar la resposta<sup>4</sup>. Atès que la majoria de CHC es desenvolupa en pacients cirròtics, el pronòstic de la neoplàsia ve determinat no només per l'extensió tumoral, sinó també per la funció hepàtica i la presència o absència de símptomes. Es disposa de múltiples escales d'estadiatge que tenen en compte l'extensió del tumor i la funció hepàtica, però no la presència de símptomes. El sistema de classificació Barcelona Clinic Liver Center (BCLC) és l'únic que relaciona la predicció pronòstica (basada en l'extensió del tumor, la funció hepàtica i l'estat funcional ECOG PS) amb l'opció terapèutica, establint cinc estadis de la malaltia<sup>1</sup>.

- Els **estadis molt inicial** (BCLC 0) i **inicial** (BCLC A) són candidats a tractament amb intenció curativa, que pot incloure la resecció quirúrgica, el trasplantament hepàtica o l'ablació percutània. Es poden assolir taxes de supervivència als 5 anys del 60-80%.
- En l'**estadi intermedi** (BCLC B), les opcions de tractament inclouen la quimioembolització transarterial (TACE) amb agents, com doxorubicina. La taxa de supervivència esperada sense tractament a un any és del 49,6%. Recentment s'ha publicat una actualització del sistema de classificació BCLC<sup>8</sup>, que divideix l'estadi BCLC B en tres subgrups: 1) pacients amb nòduls tumorals ben definits (candidats a trasplantament); 2) pacients amb càrrega tumoral ben definida i flux portal preservat (candidats a quimioembolització), i 3) pacients amb CHC difús, infiltrant i afectació extensa bilobar del parènquima hepàtic (candidats a teràpia sistèmica).
- L'**estadi avançat** (BCLC C) inclou pacients amb funció hepàtica conservada (grau A en l'escala Child-Pugh [C-P]), però que presenten un CHC amb invasió vascular i/o extrahepàtica. La supervivència mediana sense tractament és de 4-8 mesos. Aquest grup de pacients són candidats a tractament sistèmic.
- L'**estadi terminal** (BCLC D) inclou pacients amb descompensacions associades a mal pronòstic (ascites refractària, encefalopatia hepàtica crònica o recurrent, o peritonitis bacteriana espontània), que presenten un mal pronòstic amb medianes de supervivència inferiors a 4 mesos. Aquests pacients són tributaris a tractament simptomàtic.

Una proporció de pacients no reuneixen les condicions per al tractament assignat a l'estadi BCLC corresponent, o no presenten resposta. En aquests casos, es recomana oferir al pacient el següent tractament més adient en el mateix o el següent estadi pronòstic. Aquesta modalitat terapèutica s'anomena **migració de tractament**<sup>9</sup>. L'escenari més habitual solen ser pacients en estadi BCLC B en progressió després de ser sotmesos a quimioembolització. Aquests pacients passen a ser candidats de tractament sistèmic (estadi BCLC C), ja que ha demostrat reduir el tumor i millorar l'esperança de vida<sup>10</sup>.

Com s'ha comentat, la majoria de pacients es diagnostiquen en estadis avançats on està indicada la teràpia sistèmica. El tractament sistèmic de primera línia comprèn els inhibidors de la tirosina-cinasa. El primer fàrmac autoritzat va ser sorafenib i, posteriorment, lenvatinib<sup>8</sup>. Recentment s'ha autoritzat el tractament d'atezolizumab combinat amb bevacizumab en el tractament en primera línia del CHC<sup>5</sup>.

La figura 1 resumeix la classificació BCLC (actualització de 2022) i les diferents opcions terapèutiques i pronòstiques.

**Figura 1.** Sistema de classificació BCLC (actualització 2022)<sup>8</sup>

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'atezolizumab <sup>11</sup>	
	<b>Atezolizumab (Tecentriq®)</b>
<b>Laboratori</b>	Roche Registration GmbH
<b>Presentacions</b>	840 mg, concentrat per a solució per a perfusió, 1 vial (60 mg/mL) 1.200 mg, concentrat per a solució per a perfusió, 1 vial (60 mg/mL)
<b>Excipients de declaració obligatòria</b>	Sacarosa
<b>Codi ATC</b>	L01XC32 – Agents antineoplàstics, anticossos monoclonals
<b>Procediment d'autorització</b>	Centralitzat (EMA)
<b>Condicions de dispensació</b>	Ús hospitalari
<i>Es recomana consultar les fitxes tècniques d'atezolizumab per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.</i>	

Actualment hi ha comercialitzades diferents formulacions de bevacizumab, incloent-hi biosimilars (Alymsys®, Avastin®, Aybintio®, Mvasi®, Oyavas® i Zirabev®). Es recomana consultar la fitxa tècnica de cada producte ja que hi poden haver diferències en els excipients de declaració obligatòria.

En alguns apartats del present informe només s'utilitza de referència la informació disponible en la fitxa tècnica<sup>10</sup> i l'EPAR<sup>5</sup> d'atezolizumab, atesa la recent actualització dels documents i la informació referent a la indicació avaluada. En canvi, s'utilitza informació disponible en la fitxa tècnica de bevacizumab<sup>11</sup> en aquells apartats on sigui rellevant.

### 3.1. Mecanisme d'acció

Atezolizumab és un anticòs monoclonal humanitzat de tipus IgG1 que s'uneix directament al lligand de mort cel·lular programada (PD-L1) i proporciona un bloqueig doble dels receptors PD-1 i B7.1, que genera la inhibició mediada per PD-1/PD-L1 de la resposta immunitària, incloent-hi la reactivació de la resposta immunitària antitumoral sense induir la citotoxicitat cel·lular dependent d'anticòs. Atezolizumab promou la interacció PD-1/PD-L2 permetent que persisteixin els senyals inhibitoris<sup>11</sup>.

Bevacizumab és un anticòs monoclonal humanitzat que s'uneix al factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF), factor clau de l'angiogènesi, inhibint així la unió de VEGF als seus receptors VEGFR-1 i VEGFR-2 situats en la superfície de les cèl·lules endotelials. La neutralització de l'activitat biològica de VEGF produeix una regressió de la vascularització dels tumors, normalitza la vascularització residual del tumor i inhibeix la neovascularització tumoral, inhibint així el creixement tumoral<sup>12</sup>.

### 3.2. Indicació avaluada i data d'autorització

Taula 2. Indicació avaluada i data d'autorització de la combinació atezolizumab i bevacizumab	
<b>AEMPS EMA<sup>11</sup></b>	<b>CHC (23/02/2021)</b> - Indicada en combinació amb bevacizumab per al tractament de pacients adults amb CHC avançat o no resecable que no ha rebut tractament sistèmic previ.
<b>FDA<sup>13</sup></b>	<b>CHC (29/05/2020)</b> - Indicada en combinació amb bevacizumab per al tractament de pacients amb CHC avançat o no resecable que no ha rebut tractament sistèmic previ.
AEMPS: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. CHC: carcinoma hepatocel·lular. EMA: European Medicines Agency. FDA: Food and Drug Administration.	

### 3.3. Posologia i forma d'administració

La pauta per al tractament del CHC consisteix en 1.200 mg d'atezolizumab seguit de bevacizumab 15 mg/kg de pes corporal cada 3 setmanes en perfusió intravenosa. Atezolizumab s'ha d'administrar prèviament a bevacizumab. El tractament s'ha de continuar fins a la pèrdua del benefici clínic o fins a l'aparició de toxicitat inacceptable. No es recomanen les reduccions de dosis<sup>11</sup>.

### 3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 4. Utilització d'atezolizumab i de bevacizumab en poblacions especials		
	Atezolizumab <sup>11</sup>	Bevacizumab <sup>12</sup>
Edat avançada	No és necessari ajustar la dosi d'atezolizumab en pacients ≥ 65 anys.	No és necessari ajustar la dosi de bevacizumab en pacients ≥ 65 anys.
Població pediàtrica	No s'ha establert la seguretat i eficàcia d'atezolizumab en infants ≤ 18 anys.	No s'ha establert la seguretat i eficàcia de bevacizumab en infants ≤ 18 anys.
Insuficiència renal	No és necessari l'ajustament de la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. Les dades de pacients amb insuficiència renal greu són massa limitades per extreure'n conclusions.	No s'ha estudiat la seguretat ni l'eficàcia en pacients amb IR.
Insuficiència hepàtica	No és necessari l'ajustament de la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. No s'ha estudiat atezolizumab en pacients amb insuficiència hepàtica greu.	No s'ha estudiat la seguretat ni l'eficàcia en pacients amb IH.



Taula 4. Utilització d'atezolizumab i de bevacizumab en poblacions especials		
Embaràs	No hi ha dades relatives a l'ús d'atezolizumab en dones embarassades ni s'han realitzat estudis sobre el desenvolupament i la reproducció amb atezolizumab. Atezolizumab no ha d'utilitzar-se en l'embaràs excepte quan l'estat clínic de la pacient ho requereixi. Els estudis en animals han demostrat que la inhibició de PD-L1/PD-1 pot conduir al rebuig immunitari del fetus i a la mort fetal.	No hi ha dades relatives a l'ús de bevacizumab en dones embarassades. Els estudis en animals han mostrat toxicitat reproductiva, incloent-hi malformacions, per la qual cosa el seu ús està contraindicat en l'embaràs.
Lactància	Es desconeix si atezolizumab s'excreta en la llet materna, però s'espera que estigui present en la llet materna en tractar-se d'un anticòs monoclonal. Per tant, no es pot excloure el risc en el lactant, i cal considerar el balanç benefici-risc per al lactant i la pacient.	Es desconeix si bevacizumab s'excreta en la llet materna. Es recomana interrompre la lactància materna durant el tractament i com a mínim 6 mesos després de l'última administració.

### 3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 5. Dades farmacocinètiques d'atezolizumab i de bevacizumab		
	Atezolizumab <sup>11</sup>	Bevacizumab <sup>12</sup>
Absorció	Atezolizumab s'administra per via intravenosa.	Bevacizumab s'administra per via intravenosa.
Distribució	El volum de distribució del compartiment central és de 3,28 L i és de 6,91 L en l'estat estacionari.	El valor mitjà del volum central va ser de 2,73 L en dones i 3,28 L en homes.
Metabolisme	No s'ha estudiat directament el metabolisme d'atezolizumab. Els anticòssos s'eliminen principalment per catabolisme.	El catabolisme es produeix principalment per via proteolítica en tot l'organisme, i no depèn de l'eliminació renal ni hepàtica.
Eliminació	L'aclariment d'atezolizumab és de 0,2 L/dia i la semivida d'eliminació habitual és de 27 dies.	La semivida d'eliminació de bevacizumab és d'uns 18 a 20 dies segons el sexe, amb uns valors d'aclariment mitjà de 0,188-0,22 L/dia.

## 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins al 10 de gener de 2022. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de la combinació atezolizumab – bevacizumab (A+B) en CHC prové principalment d'un assaig clínic fase III (IMbrave150).

Estudi pivot:

- **IMbrave150** (NCT03434379)<sup>14,15</sup>: assaig clínic fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert i controlat amb sorafenib en pacients amb CHC no resecable i no tractat prèviament.

Adicionalment, s'han identificat 6 articles que inclouen un assaig clínic fase 1b d'atezolizumab amb bevacizumab<sup>16</sup> i sense, una anàlisi del subgrup de pacients de la Xina de l'assaig IMbrave150<sup>17</sup>, una anàlisi no especificada prèviament de les variables secundàries<sup>18</sup>, una anàlisi de les variables subjectives notificades pels pacients<sup>19</sup>, una revisió sistemàtica finançada pel laboratori<sup>20</sup> i un estudi observacional en pràctica clínica real<sup>21</sup> amb una mostra heterogènia de pacients que no complien els criteris de l'assaig IMbrave150. Aquests estudis mencionats prèviament no són considerats en el present informe.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis<sup>5</sup>.

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínic

### 5.2. Característiques principals dels assaigs

Les característiques de l'assaig pivot de la combinació atezolizumab i bevacizumab en CHC es resumeixen en la taula 6.

<b>Taula 6. Característiques de l'assaig IMbrave150<sup>5,14,15</sup></b>	
<b>Disseny</b>	ACA (2:1), de fase III, multicèntric, obert i controlat amb sorafenib.
<b>Nre. de pacients</b>	N = 501.
<b>Estratificació</b>	Regió geogràfica (Àsia vs. la resta, més Japó), invasió macrovascular i/o disseminació extrahepàtica (presència o absència), nivell basal de fetoproteïna alfa (< 400 ng/mL vs. ≥ 400 ng/mL) i estat d'ECOG (0 vs. 1).
<b>Criteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Diagnòstic de CHC no resecable, localment avançat o metastàtic, confirmat per histologia, citologia o clínicament en pacients cirròtics o per histologia si no presentaven cirrosi. Es permetia el diagnòstic clínic sense histologia en pacients amb cirrosi hepàtica.</li> <li>-CHC no tractat prèviament amb teràpia sistèmica.</li> <li>-CHC amb almenys una lesió mesurable per criteris RECIST 1.1, no candidats a tractament curatiu o locoregional, o que hagin progressat posteriorment a aquests.</li> <li>-ECOG 0 -1.</li> <li>-Funció hepàtica C-P grau A.</li> </ul>
<b>Criteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Antecedents de malaltia autoimmunitària.</li> <li>-Antecedents d'altra neoplàsia diferent a CHC en els 5 anys previs, excepte carcinomes localitzats i adequadament tractats, amb un baix risc de metàstasis o mort.</li> <li>-Histologia de CHC fibrolamel·lar, CHC sarcomatoide, o histologia mixta de CHC i colangiocarcinoma.</li> <li>-Ascites moderada o greu.</li> <li>-Antecedents d'encefalopatia hepàtica.</li> <li>-Coinfecció per VHB i VHC.</li> <li>-Presència de varius esofàgiques o gàstriques no tractades o tractades incompletament, hemorràgiques o amb elevat risc hemorràgic.</li> <li>-Antecedent de trasplantament d'òrgan sòlid i/o de progenitors hematopoètics.</li> <li>-Tractament amb qualsevol fàrmac que pugui interferir amb l'efecte estimulant de la immunitat d'atezolizumab i tractament amb inductors potents del CYP3A4 en els 14 dies previs a l'inici del tractament d'estudi.</li> <li>-Criteris específics per a l'ús a bevacizumab com risc de sagnat, hipertensió no controlada, perforació gastrointestinal.</li> </ul>
<b>Durada</b>	52 setmanes (1 any).
<b>Grup intervenció</b>	Atezolizumab (1.200 mg) seguit de bevacizumab (15 mg/kg), via intravenosa cada 3 setmanes (N = 336).
<b>Grup control</b>	Sorafenib 400 mg cada 12 h, via oral (N = 165).
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	Les covariables primàries van ser supervivència global (SG) i supervivència lliure de progressió (SLP). Anàlisi per intenció de tractar.
<b>Càlcul de mida mostral</b>	El càlcul de la mida de mostra es va realitzar d'acord amb demostrar l'eficàcia d'A+B en termes de SG. Assumint un error tipus I bilateral de 0,048, una aleatorització entre grups 2:1, una mediana de SG per al grup control de 12 mesos, un percentatge de pèrdues d'aleatorització del 5 i 10% per al grup experimental i control, respectivament, es va estimar que haurien d'ocórrer 312 esdeveniments per detectar una millora en la SG de 4,9 mesos per A+B respecte a control (HR = 0,71) amb una potència del 80%. Amb aquestes consideracions, es va planejar aleatoritzar uns 480 pacients.
A+B: atezolizumab + bevacizumab. ACA: assaig clínic aleatoritzat. CHC: carcinoma hepatocel·lular. C-P: escala Child-Pugh. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. HR: quocient de riscos instantanis ( <i>hazard ratio</i> ). N: nombre. SG: supervivència global. SLP: supervivència lliure de progressió. VHB: virus hepatitis B. VHC: virus hepatitis C.	

## Variables utilitzades als assaigs

Taula 7. Variables de l'assaig IMbrave150 <sup>5,14,15</sup>		
	Variable	Definició de la variable
<b>Principals</b>	Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.
	Supervivència lliure de progressió (SLP)	Temps des de l'aleatorització fins a l'aparició de progressió de la malaltia segons criteris RECIST 1,1 o mort per qualsevol causa. Anàlisi per comitè independent.
<b>Secundària clau</b>	Taxa de resposta objectiva (TRO)	Taxa de resposta de pacients amb resposta completa (RC) o parcial (RP). Anàlisi per comitè independent.
<b>Altres variables secundàries</b>	Durada de la resposta (DR)	Temps des de la documentació de la primera resposta objectiva fins a la data de progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa. Anàlisi per comitè independent.
	Temps fins al deteriorament (TD)	Temps des de l'aleatorització fins al deteriorament (descens $\geq 10$ punts) en qualsevol de les tres subescales de funcionament físic, funcionament de rol i estat de salut global de l'escala EORTC QLQ-C30.
	Seguretat	Incidència i gravetat d'esdeveniments adversos (EA) segons la NCI CTCAE, i troballes de laboratori.
DR: durada de la resposta. EA: esdeveniments adversos. EORTC QLQ-C30: qüestionari de qualitat de vida de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer. NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. RC: resposta completa. RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors. RP: resposta parcial. SG: supervivència global. SLP: supervivència lliure de progressió. TD: temps fins al deteriorament. TRO: taxa de resposta objectiva.		

L'eficàcia va ser analitzada en la població per intenció de tractar. Les variables primàries i la variable secundària clau van ser analitzades de forma jerarquitzada<sup>5,14,15</sup>.

Es van especificar dues anàlisis intermèdies per a la variable principal de SG i cap per a la variable coprimària de SLP. L'anàlisi primària de la SLP es va planejar després de 308 esdeveniments de progressió o mort, coincidint amb la primera anàlisi intermèdia de la SG (considerant 172 esdeveniments de morts, punt de tall a l'agost de 2019); i l'anàlisi final de SG estava plantejat després de 312 esdeveniments de mort (agost de 2020)<sup>5,14,15</sup>. No es permetia l'encreuament entre grups després de la progressió de la malaltia.

## Característiques dels pacients inclosos

Taula 8. Característiques basals dels pacients inclosos en l'assaig IMbrave150 <sup>5,14,15</sup>		
	A+B (n = 336)	Sorafenib (n = 165)
Mediana d'edat (RIQ), anys	64 (56 – 71)	66 (59 – 71)
Sexe masculí, n (%)	277 (82)	137 (83)
Regió geogràfica, n (%)		
Àsia (exclòs Japó)	113 (40)	68 (41)
Resta del món	203 (60)	97 (59)
ECOG, n (%)		
0	209 (62)	103 (62)
1	127 (38)	62 (38)
Estadi BCLC, n (%)		
A	8 (2)	6 (4)
B	52 (15)	26 (16)
C	276 (82)	133 (81)
Fetoproteïna alfa $\geq$ 400 ng/mL, n (%)	126 (38)	61 (37)
Invasió macrovascular, disseminació extrahepàtica o ambdues, n (%)	258 (77)	120 (73)
Invasió macrovascular	129 (38)	71 (43)
Disseminació extrahepàtica	212 (63)	93 (56)
Etiologia del CHC, n (%)		
VHB	164 (49)	76 (46)
VHC	72 (21)	36 (22)
No vírica (alcohol, no coneguda, altres)	100 (30)	53 (32)
Tractament local previ, n (%)	161 (48)	85 (52)
Radiofreqüència	47 (14)	24 (15)
Quimioembolització	130 (39)	70 (42)
Avaluació de PD-L1, n	124	58
Teixit o infiltrat inflamatori < 1%, n (%)	45 (36)**	25 (43)**
Teixit o infiltrat inflamatori $\geq$ 1%, n (%)	79 (64)**	33 (57)**
**Els percentatges del % de PD-L1 corresponen al total de pacients amb aquesta avaluació citològica, no al total de pacients inclosos en el grup.		
A+B: atezolizumab + bevacizumab. BCLC: Barcelona Clinic Liver Center. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. RIQ: rang interquartílic. VHB: virus hepatitis B. VHC: virus hepatitis C.		

Es van aleatoritzar 501 pacients que constitueix la població per ITT. No es van observar diferències entre els grups de tractament en les característiques sociodemogràfiques i de la malaltia, a excepció de la diferència numèrica en l'expressió de PD-L1, que és major en el grup A+B. Els pacients presentaven un predomini masculí i una edat al voltant dels 65 anys; la distribució per àrea geogràfica era d'un 40% de pacients asiàtics i un 60% occidentals; i gairebé un 50% dels pacients presentava una infecció per VHB com a causa del CHC. Finalment, la majoria de pacients corresponien a l'estadi BCLC C, en el qual està indicat el tractament sistèmic<sup>5,14,15</sup>.

En data de 31 d'agost de 2020, la mediana de seguiment va ser de 10,4 mesos per a sorafenib i de 17,6 mesos per a A+B. El 85% dels pacients del braç control van aturar el tractament amb sorafenib, respecte a un 56% i un 58% de pacients del braç experimental que van aturar el tractament amb atezolizumab i bevacizumab, respectivament. El principal motiu va ser la progressió de la malaltia, seguit dels esdeveniments adversos<sup>5,14,15</sup>.

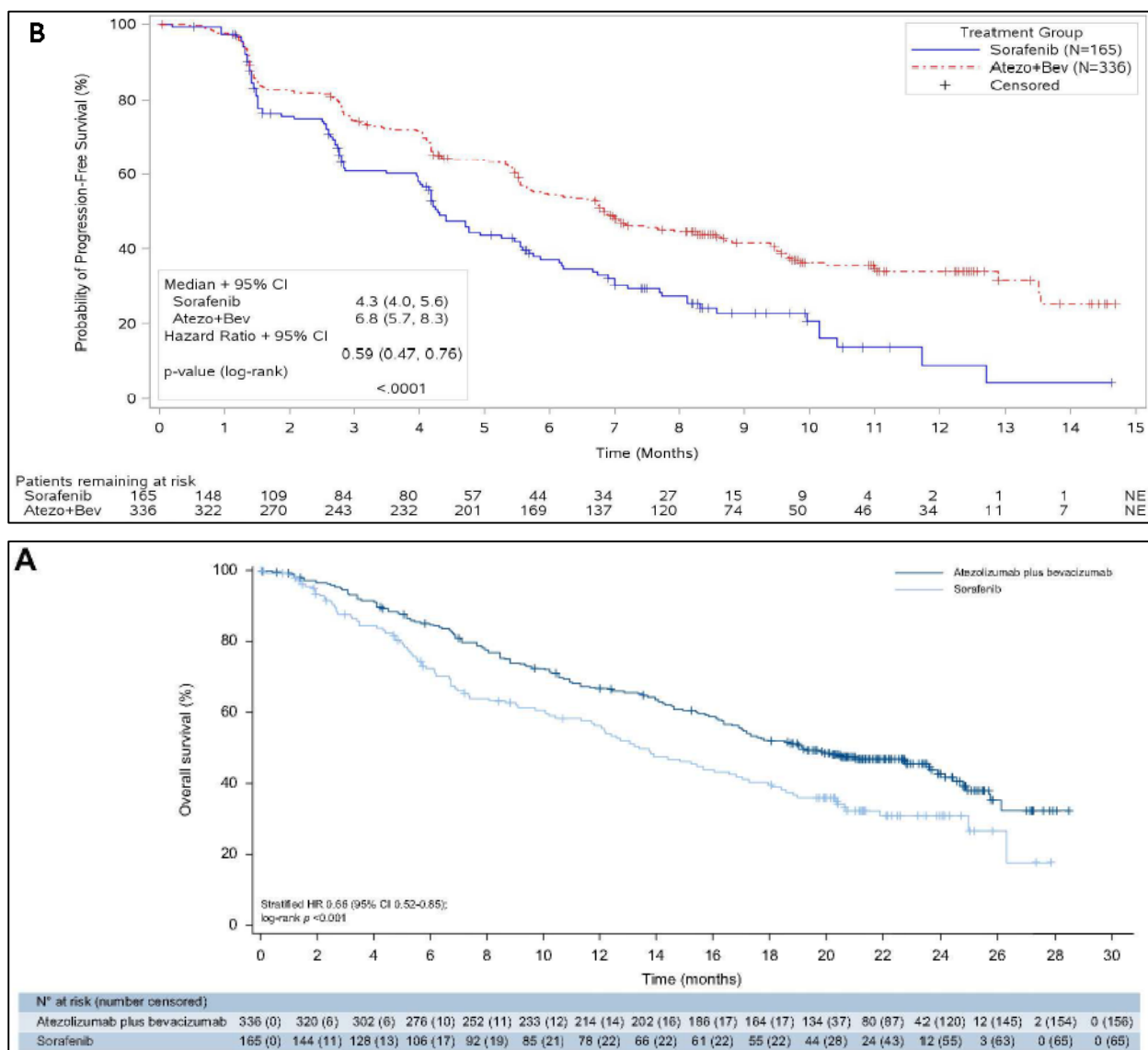
### Resultats de l'estudi

En l'anàlisi primària de SLP (agost de 2019) es va observar una millora estadísticament significativa de la combinació A+B enfront de sorafenib (HR = 0,59; IC 95% 0,47-0,76), amb una mediana de SLP de 6,8 mesos en el grup A+B i de 4,3 mesos en el grup sorafenib. Aquestes troballes es van confirmar a l'agost de 2020, i s'observa una mediana de SLP de 6,9 mesos en el grup A+B i de 4,3 mesos en el grup sorafenib (HR = 0,65; IC 95% 0,53-0,81).

L'anàlisi final de SG (agost de 2020) va mostrar una millora estadísticament significativa de la combinació A+B enfront de sorafenib (HR = 0,66; IC 95% 0,52-0,85), amb una mediana de 19,2 mesos en el grup A+B i de 13,4 mesos en el grup sorafenib. La SG als 12 mesos era del 67,2% en el grup A+B i del 54,6% en el grup sorafenib.

Les figures 2 i 3 mostren les corbes de Kaplan-Meier en les anàlisis de SG (2020) i SLP (2019), respectivament<sup>5,13,14</sup>.

**Figura 2.** Corbes de Kaplan-Meier en l'anàlisi de SG (A) i SLP (B)<sup>5,14,15</sup>



De manera similar al que s'observa en les covariables principals, es va observar una millora en les variables secundàries, amb una TRO major i estadísticament significativa seguint l'anàlisi jerarquizada (27,3% vs. 11,9%,  $p < 0,0001$ ), una DR major i una mediana de temps fins al deteriorament superior en les tres escales avaluades en el grup A+B respecte de sorafenib (11,2 mesos vs. 3,6 mesos en el qüestionari EORTC-QLQ-C30 que avalua l'estat global del pacient)<sup>5,14,15</sup>.

La taula 9 resumeix els resultats de les covariables principals i les variables secundàries de l'assaig IMbrave150<sup>5,14,15</sup>.

<b>Taula 9. Resultats de les variables principals i secundàries de l'assaig IMbrave150<sup>5,14,15</sup></b>		
	<b>A+B (n = 336)</b>	<b>Sorafenib (n = 165)</b>
<b>Mediana SG (2020), mesos (IC 95%)</b>	19,2 (17,0 – 23,7)	13,4 (11,4 – 16,9)
	HR = 0,66 (IC 95%: 0,52 – 0,85) p < 0,001	
<b>SG als 6 mesos, %</b>	84,8	72,2
<b>SG als 12 mesos, %</b>	67	52
<b>SG als 18 mesos, %</b>	56	40
<b>Mediana SLP (2019), mesos (IC 95%)</b>	6,9 (5,7 – 8,6)	4,3 (4,0 – 5,6)
	HR = 0,65 (IC 95%: 0,53 – 0,81) p < 0,001	
<b>SLP als 6 mesos, %</b>	54,5	37,2
<b>TRO (2020), n (%)</b>	97 (30)	18 (11)
RC	25	1
RP	72	17
<b>Mediana DR (2020), mesos (IC 95%)</b>	18,1 (14,5 – NA)	14,9 (4,9 – 17,0)

DR: durada de la resposta. HR: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*). IC 95%: interval de confiança al 95%. NA: no assolit.  
RC: resposta completa. RP: resposta parcial. SG: supervivència global. SLP: supervivència lliure de progressió. TRO: taxa de resposta objectiva.

Les anàlisis de subgrups suggereixen un benefici del braç experimental en tots els subgrups analitzats, tant per a SLP com per a SG, a excepció de l'anàlisi de SG dels pacients amb etiologia no vírica (HR = 1,05)<sup>15</sup>. A la figura 3 i 4 s'inclouen les anàlisis de subgrups en SG (2020) i de SLP (2019).

Figura 3. Anàlisi de subgrups en SG (2020)

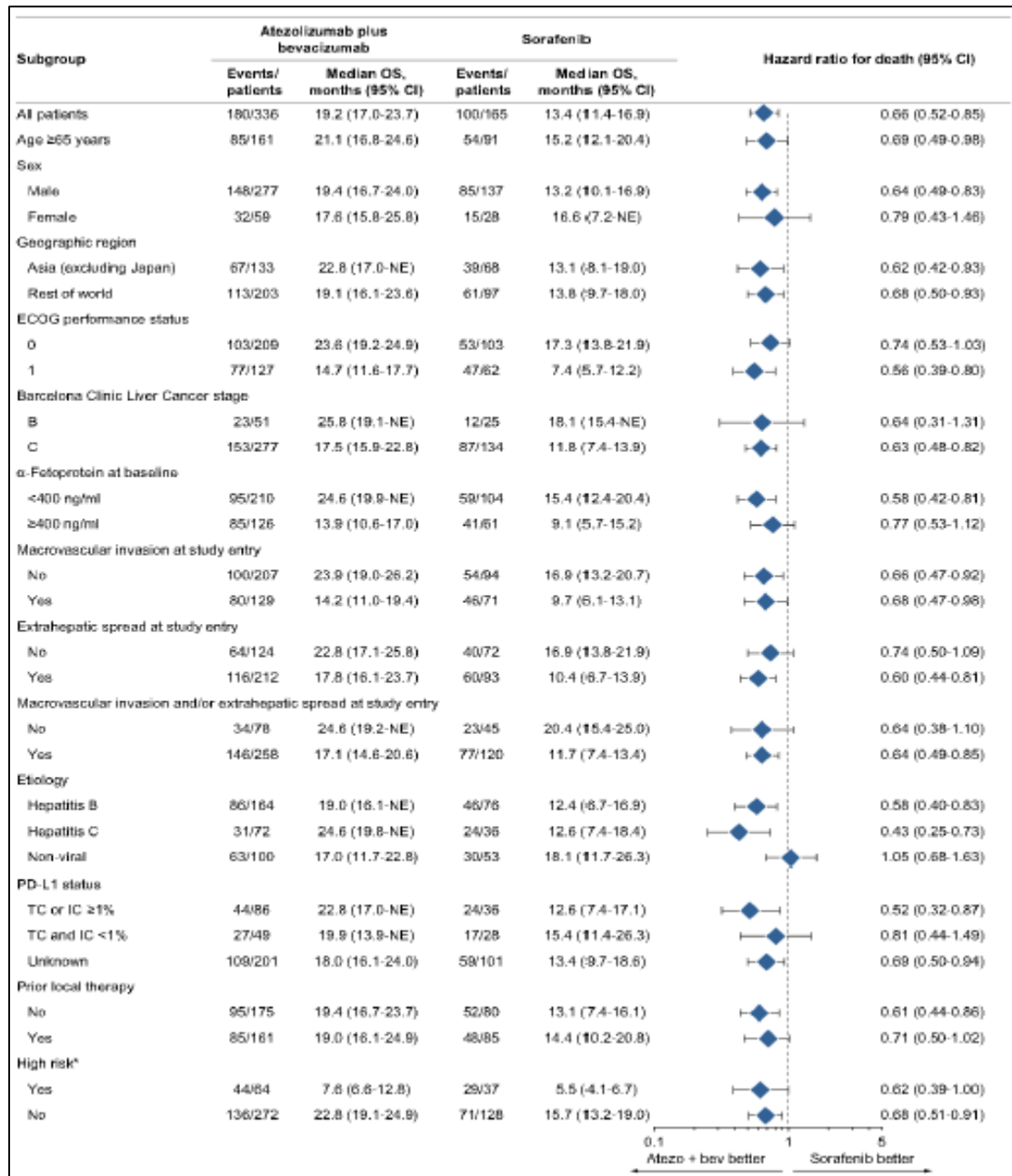
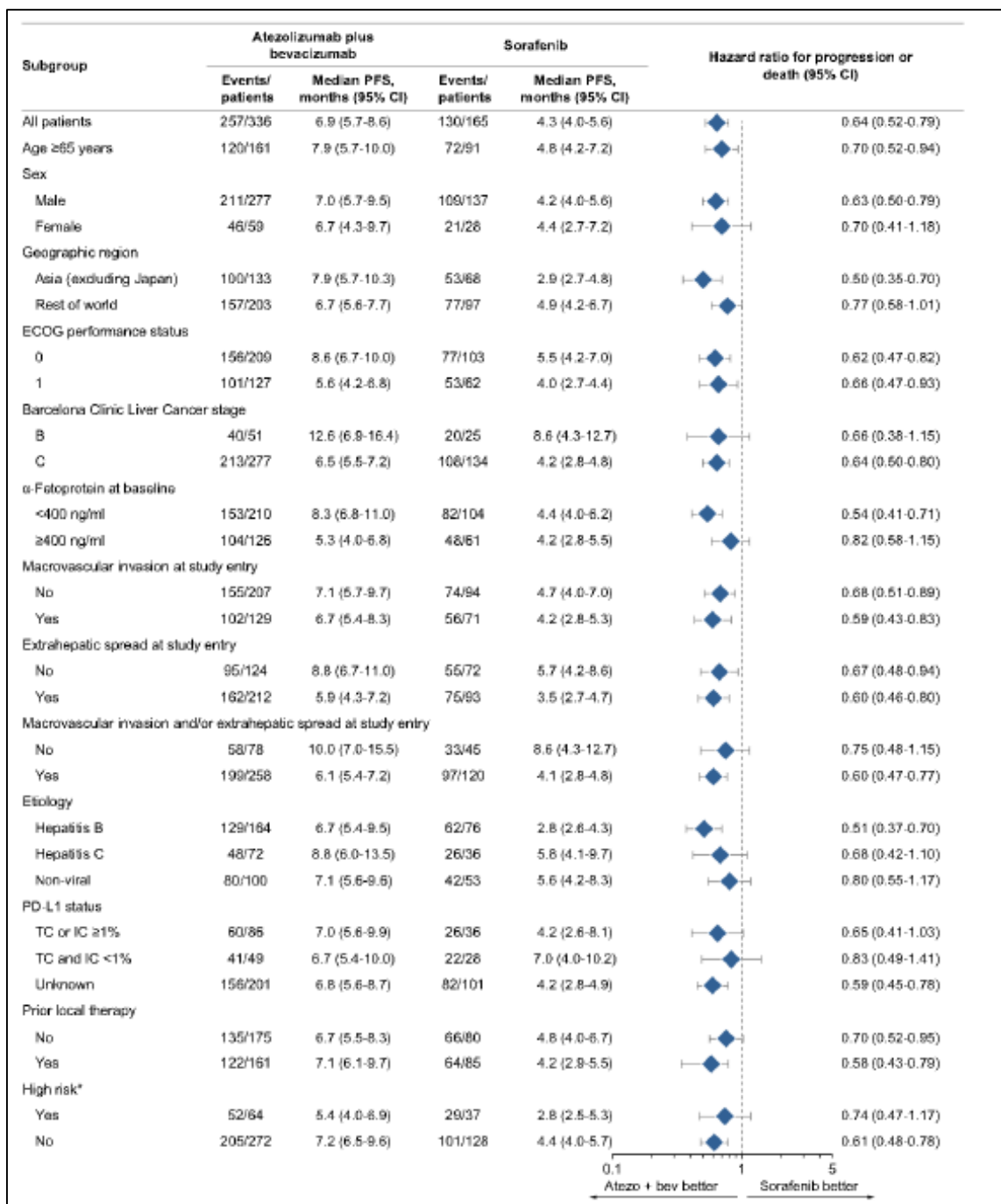




Figura 4. Anàlisi de subgrups en SLP (2020)



Una proporció elevada de pacients que van presentar progressió de la malaltia (n = 132; 56%) van mantenir el tractament amb A+B, amb una mediana de 5 cicles d'atezolizumab i de 4 cicles de bevacizumab. D'aquests pacients, 41 (32%) van rebre ≥ 10 cicles d'atezolizumab i 35 (30%) van rebre ≥ 10 cicles de bevacizumab<sup>15</sup>. Aquest subgrup de pacients va presentar una mediana de SG de 24,1 mesos.

Un 36% dels pacients del grup A+B van accedir a teràpia de segona línia, mentre que un 52% de pacients tractats amb sorafenib van rebre una segona teràpia, i un 11,5% van estar exposats a una tercera línia de tractament. En el grup A+B va ser en forma d'inhibidors de tirosina-cinasa, mentre que els pacients del grup sorafenib van rebre un segon inhibidor de tirosina-cinasa o immunoteràpia. L'ús de tractaments locoregionals de rescat, quirúrgics o radioteràpia va ser baix (< 5%)<sup>5,14,15</sup>.

Un 27,9% dels pacients va desenvolupar anticossos enfront d'atezolizumab durant l'assaig clínic<sup>5</sup>. L'anàlisi exploratòria suggereix resultats diferents en relació amb la SG entre els pacients que van desenvolupar anticossos monoclonals i els que no.

## 6. Avaluació de la seguretat

Atezolizumab i bevacizumab són fàrmacs disponibles des de fa temps i autoritzats en indicacions diferents, tant en monoteràpia com en combinació amb altres fàrmacs.

Les reaccions adverses més freqüents d'atezolizumab administrat en combinació amb altres medicaments van ser anèmia, neutropènia, nàusees, fatiga, trombocitopènia, erupció cutània, diarrea, alopecia, restrenyiment, hipoorèxia i neuropatia perifèrica. Es recomana consultar la [fitxa tècnica d'atezolizumab](#)<sup>11</sup> en cas de requerir més informació sobre les reaccions adverses.

Les reaccions adverses observades globalment amb major freqüència en pacients tractats amb bevacizumab van ser hipertensió arterial, fatiga o astènia, diarrea i dolor abdominal. Les anàlisis de les dades de seguretat clínica suggereixen que la incidència d'hipertensió arterial i proteïnúria probablement siguin dosi dependents. A més, les reaccions adverses greus van ser perforacions gastrointestinals, hemorràgies i tromboembolisme pulmonar. Es recomana consultar la [fitxa tècnica de bevacizumab](#)<sup>12</sup> en cas de requerir més informació sobre les reaccions adverses.

La seguretat de la combinació A+B ha estat avaluada en 329 pacients tractats en l'assaig IMbrave150. La durada mediana de tractament va ser de 8,4 (RIQ: 3,5-18,3) mesos per a atezolizumab, 7,0 (RIQ: 3,4-15,9) mesos per a bevacizumab i 2,8 (RIQ: 1,4-6,9) mesos en el grup sorafenib<sup>15</sup>.

### 6.1. Esdeveniments adversos

Els EA de qualsevol grau van notificar-se en la majoria de pacients d'ambdós grups (98,2% en el grup A+B i 98,7% en el grup sorafenib). Es va observar un percentatge major d'EA greus en el grup A+B (49%) enfront de sorafenib (33%). De manera similar, el percentatge de retirada del fàrmac i la interrupció del tractament per EA va ser superior en el grup A+B en comparació amb el grup sorafenib<sup>5,14,15</sup>.

<b>Taula 10. Resum dels EA en l'assaig IMbrave150<sup>5,15</sup></b>		
	<b>A+B (n = 329)</b>	<b>Sorafenib (n = 156)</b>
<b>EA de qualsevol classe, n (%)</b>	322 (98)	154 (99)
<b>EA grau 3-4, n (%)</b>	207 (63)	89 (57)
<b>EA mortals, n (%)</b>	23 (7)	9 (6)
<b>EA greus, n (%)</b>	160 (49)	51 (33)
<b>Retirada del fàrmac per EA, n (%)</b>	72 (22)	18 (12)
<b>Interrupció del fàrmac per EA, n (%)</b>	195 (59)	68 (44)
<b>Modificació de la dosi per EA*</b>	-	58 (37)
*No es permetien els ajustos de dosi en el braç d'A+B.		
A+B: atezolizumab + bevacizumab; EA: esdeveniments adversos.		

Els EA més freqüentment notificats en el grup A+B van ser hipertensió arterial, fatiga, proteïnúria, pruíja, increment d'AST, diarrea, pirèxia i hipoorèxia. Per contra, els EA més freqüentment notificats en el grup sorafenib van ser diarrea, eritrodisestèsia palmoplantar, hipoorèxia, hipertensió arterial, fatiga, dolor abdominal i erupció cutània.

La taula 11 resumeix els EA de qualsevol grau més freqüents ( $\geq 15\%$ )<sup>5,14,15</sup>. Tot i presentar una freqüència menor al 15%, cal destacar també una sèrie d'EA que van presentar-se amb major freqüència en un o altre grup de tractament durant l'assaig clínic. Així doncs, es van notificar casos d'augment d'ALT (14,0%), epistaxi (10,3%) i reaccions associades a la perfusió (11,2%) en el grup A+B; i d'alopècia (14,1%) en el grup sorafenib. L'anàlisi de 2020 va mostrar unes dades de seguretat similars.

<b>Taula 11. Freqüència dels EA de qualsevol grau més freqüents (<math>\geq 15\%</math>)<sup>5,14</sup></b>		
<b>N (%)</b>	<b>A+B (n = 329)</b>	<b>Sorafenib (n = 156)</b>
<b>Trastorns gastrointestinals</b>		
Diarrea	62 (18,8)	<b>77 (49,4)</b>
Dolor abdominal	40 (12,2)	27 (17,3)
Nàusees	40 (12,2)	25 (16,0)
<b>Trastorns generals</b>		
Fatiga	67 (20,4)	29 (18,6)
Pirèxia	<b>59 (17,9)</b>	15 (9,6)
<b>Trastorns cutanis</b>		
Pruïja	<b>64 (19,5)</b>	15 (9,6)
Erupció cutània	41 (12,5)	27 (17,3)
Eritrodisestèsia palmoplantar	3 (0,9)	<b>75 (48,1)</b>
<b>Alteracions analítiques</b>		
Augment AST	64 (19,5)	26 (16,7)
<b>Trastorns metabòlics</b>		
Hipoorèxia	58 (17,6)	38 (24,4)
<b>Trastorns vasculars</b>		
Hipertensió arterial	<b>98 (29,8)</b>	38 (24,4)
<b>Trastorns renals i urinaris</b>		
Proteïnúria	<b>66 (20,1)</b>	11 (7,1)

Els EA grau 3-4 més freqüentment notificats ( $\geq 5\%$ ) van ser hipertensió arterial (15,2%) i augment d'AST (7%) en el grup A+B; i hipertensió arterial (12,2%), eritrodisestèsia palmoplantar (8,3%), augment de bilirubina (6,4%), augment d'AST (5,1%) i diarrea (5,1%) en el grup sorafenib<sup>5</sup>.

Un 15,5% dels pacients del grup A+B van finalitzar el tractament per EA (8,5% per atezolizumab i un 14,6% per bevacizumab), i un 10,3% per sorafenib. De manera similar, els principals EA que van causar la interrupció i/o discontinuació d'A+B van ser proteïnúria, hipertensió arterial i augment d'AST i ALT; i eritrodiesestèsia palmoplantar, diarrea, augment de bilirubina, fatiga i hipoorèxia en el grup sorafenib<sup>5</sup>. En l'anàlisi de 2020, els percentatges de finalització de tractament van augmentar a un 22% i 12%, respectivament<sup>5,14,15</sup>.

En l'avaluació de causalitat, ambdós grups mostraven proporcions similars d'EA relacionats amb el tractament, i van ser novament hipertensió arterial (23,7%), proteïnúria (18,8%) i fatiga (15,2%) en el grup A+B; i eritrodiesestèsia palmoplantar (48,1%), diarrea (42,9%), hipertensió i hipoorèxia (19,9%), i erupció cutània (16,7%) en el grup sorafenib<sup>5</sup>.

Es van notificar 23 morts (7%) per EA en el grup A+B i 9 (6%) en el grup sorafenib. D'aquestes morts, 1 es va relacionar amb sorafenib (cirrosi hepàtica) i 6 amb A+B (pneumònia, hemorràgia subaracnoidal, lesió hepàtica, funció hepàtica anòmala, perforació d'úlcera gàstrica i hemorràgia gastrointestinal<sup>15</sup>.

Els principals EA d'especial interès notificat durant l'assaig clínic inclouen EA immunomediats amb l'ús d'atezolizumab, EA vasculars i hemorràgies amb bevacizumab (per separat), i toxicitat digestiva i cutània relacionada amb sorafenib. La taula 12 resumeix els EA d'especial interès notificats durant l'assaig IMbrave150<sup>5,14</sup>.

N (%)	A+B (n = 329)		Sorafenib (n = 156)
	Atezolizumab	Bevacizumab	
Hepatitis immunomediada**	142 (43,2)		62 (39,7)
Erupció cutània	64 (19,5)		96 (61,5)
Hipotiroïdisme immunomeditat	36 (10,9)		4 (2,6)
Reaccions relacionades amb la perfusió	36 (10,9)		0
Hipertensió arterial		102 (31,0)	40 (25,6)
Hemorràgia		83 (25,2)	27 (17,3)
Proteïnúria		70 (21,3)	13 (8,3)
Tromboembolisme arterial i venós		19 (5,7)	7 (4,5)
**El diagnòstic d'hepatitis inclòs a la taula engloba els diagnòstics i les alteracions analítiques.			
A+B: atezolizumab + bevacizumab.			

Finalment, les dades d'anàlisis exploratòries suggereixen que la presència d'anticossos antifàrmac s'associa a una major incidència d'EA, EA greus, interrupcions i discontinuacions<sup>5</sup>.

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar les fitxes tècniques d'[atezolizumab](#)<sup>11</sup> i [bevacizumab](#)<sup>12</sup> per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquests dos fàrmacs.

### Contraindicacions:

- Atezolizumab: hipersensibilitat al principi actiu o a qualsevol dels excipients<sup>11</sup>.
- Bevacizumab: hipersensibilitat al principi actiu o a qualsevol dels excipients; hipersensibilitat a productes derivats de cèl·lules d'ovari de hamster xinès o a altres anticossos recombinants humans o humanitzats; embaràs<sup>12</sup>.

### Precaucions<sup>4</sup>:

- Atezolizumab: la majoria de les reaccions immunomediades que ocorren durant el tractament amb atezolizumab van ser reversibles després d'interrompre l'administració del fàrmac i iniciar el tractament amb corticoides i/o tractament de suport. S'han observat reaccions adverses immunomediades que afecten més d'un sistema orgànic (pneumonitis, hepatitis, colitis, endocrinopaties, meningoencefalitis, neuropaties, pancreatitis, miocarditis, nefritis, miositis, reaccions relacionades a la perfusió, etc.). Per a les sospites de reaccions adverses immunomediades, s'ha de realitzar una avaluació exhaustiva per confirmar l'etiologia o excloure'n altres causes. En funció de la gravetat, s'ha d'interrompre el tractament i iniciar corticoides. Després de la millora a grau  $\leq 1$ , els corticoides s'han de reduir progressivament durant  $\geq 1$  mes. Atezolizumab s'ha d'interrompre davant de qualsevol reacció adversa immunomediada recurrent de grau 3 o qualsevol de grau 4, excepte endocrinopaties controlades amb tractament hormonal substitutiu<sup>11</sup>.
- Bevacizumab: les precaucions de bevacizumab en la fitxa tècnica inclouen perforacions i fistules gastrointestinals, fistules no gastrointestinals, complicacions en la cicatrització, hipertensió arterial, síndrome d'encefalopatia posterior reversible (PRES), proteïnúria, esdeveniments tromboembòlics (arterials i venosos), hemorràgia, aneurismes i disseccions arterials, insuficiència cardíaca congestiva, neutropènia i infeccions, reaccions d'hipersensibilitat i relacionades amb la perfusió, osteonecrosi maxil·lar i insuficiència ovàrica<sup>12</sup>.

La fitxa tècnica d'atezolizumab inclou una sèrie de precaucions específiques en pacients amb CHC tractats amb la combinació A+B.

- Les dades en pacients amb CHC amb funció hepàtica C-P B són molt limitades i actualment no hi ha dades en pacients amb funció hepàtica C-P C.
- Els pacients tractats amb bevacizumab presenten un risc augmentat d'hemorràgia. S'han notificat casos greus d'hemorràgia en pacients amb CHC tractats amb A+B, incloent-hi alguns casos mortals. En pacients amb CHC, el cribratge i el tractament posterior de les varius esofàgiques ha de realitzar-se segons la pràctica clínica abans d'iniciar el tractament amb A+B. S'ha de suspendre el tractament de manera permanent en pacients que experimentin sagnats grau 3 o 4.

- Durant el tractament amb A+B pot aparèixer diabetis *mellitus*. El metge o metgessa tractant ha de monitorar els nivells de glucosa a la sang abans i durant el tractament<sup>11</sup>.

#### Interaccions:

- Atezolizumab:
  - No s'han realitzat estudis formals d'interaccions medicamentoses farmacocinètiques amb atezolizumab. Com que atezolizumab s'elimina de la circulació mitjançant catabolisme, no s'esperen interaccions metabòliques medicamentoses.
  - S'ha d'evitar l'ús de corticoides sistèmics o d'immunosupressors abans de començar el tractament amb atezolizumab, a causa de la seva possible interferència amb l'activitat farmacodinàmica i l'eficàcia d'atezolizumab. No obstant, es poden utilitzar corticoides sistèmics o immunosupressors per tractar les reaccions adverses immunomediades, després de començar el tractament amb atezolizumab<sup>11</sup>.

### 6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 13. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos d'atezolizumab <sup>22</sup>	
	Atezolizumab
<b>Riscos identificats</b>	- Reaccions immunomediades: pneumonitis, hepatitis, colitis, pancreatitis, endocrinopaties, neuropaties, meningoencefalitis, miocarditis, nefritis i miositis.
<b>Riscos potencials</b>	- Toxicitat embriofetal. - Anticossos antifàrmac.
<b>Manca d'informació</b>	- Ús concomitant d'altres fàrmacs immunomoduladors. - Ús a llarg termini. S'han dissenyat estudis observacionals (MO29983 i MO39171) en altres indicacions d'atezolizumab diferents del CHC.
<b>Activitats proposades</b>	- Activitats rutinàries en la notificació espontània de reaccions adverses. - Estudi observacional WO40486: "Evaluation of the effectiveness of HCP educational materials which aims to facilitate early recognition and intervention of the important immune-related risks". - Estudi observacional MO29983: "An open-label, single arm, multicenter, safety study of atezolizumab in locally advanced or metastatic urothelial or non-urothelial carcinoma of the urinary tract". - Estudi observacional MO39171: "Single-arm long-term safety and efficacy study of atezolizumab in previously treated NSCLC patients".

Es recomana consultar l'EPAR per obtenir més informació sobre el Pla de gestió de riscos, que inclou, a més del problemes de seguretat, el Pla de farmacovigilància i les mesures de minimització de riscos.

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

L'abordatge clínic i terapèutic del CHC és complex per tractar-se d'una neoplàsia que sorgeix en un fetge patològic, i la resposta i la gravetat depenen de la neoplàsia i de la malaltia hepàtica de base. Malgrat el cribratge en pacients cirròtics, el CHC sol diagnosticar-se en fases tardanes, amb una supervivència mediana inferior a un any. Fins ara, només es disposa d'inhibidors de tirosina-cinasa en el tractament de la malaltia avançada, i els assaigs amb altres agents en monoteràpia no han demostrat eficàcia. Per això, l'autorització de la combinació A+B suposa una novetat terapèutica en una malaltia, amb un mecanisme d'acció diferent i complementari de l'efecte de l'antiangiogènic a la immunoteràpia.

### Disseny i comparador:

L'assaig clínic IMbrave150 és un assaig clínic fase III, aleatoritzat, multicèntric i obert, comparat amb el fàrmac actiu de referència en el tractament del CHC candidat a tractament sistèmic. Malgrat el risc d'introducció de biaixos en tractar-se d'un disseny obert degut a les vies d'administració diferents dels fàrmacs, el risc de biaix es minimitza amb l'avaluació de l'eficàcia per part d'un comitè independent. El fàrmac comparador és adequat, ja que inclou l'estàndard de tractament que és l'inhibidor de tirosina-cinasa sorafenib.

En el moment de realització de l'assaig clínic IMbrave150, lenvatinib no estava aprovat i, per tant, no es disposa de dades comparatives directes entre lenvatinib i A+B.

Actualment, sorafenib i lenvatinib han estat avaluats en el nostre entorn pel Programa d'harmonització farmacoterapèutica en la indicació del CHC avançat<sup>10</sup>, tot considerant l'ús segons criteris clínics per a sorafenib i l'ús excepcional per a lenvatinib. Per tant, sorafenib es considera el fàrmac de referència i el comparador adequat.

El disseny de l'assaig clínic no permetia l'encreuament de pacients. No obstant, gairebé un 20% dels pacients A+B van rebre teràpia posterior amb inhibidors de tirosina-cinasa, i fins a un 40% dels pacients tractats amb sorafenib van rebre una segona línia amb un segon inhibidor de tirosina-cinasa o amb immunoteràpia. No es disposa d'evidència actual en teràpies posteriors amb la combinació A+B.

### Variables i tipus d'anàlisi:

La SG i la SLP es consideren ambdós objectius primaris adequats per demostrar el benefici clínic en el context d'una malaltia amb poques opcions de tractament i una expectativa de vida inferior a un any. El fet que la SG i la SLP siguin covariables primàries aporta robustesa als resultats. Les variables secundàries, incloent-hi les dades de qualitat de vida, es consideren rellevants en el context de la població en estudi. L'anàlisi de les variables primàries i secundàries clau era jerarquizada, fet que aporta robustesa als resultats obtinguts.

No es permetia l'encreuament entre braços de tractament durant l'assaig. No obstant, un percentatge considerable de pacients va rebre tractament posterior, fet que pot impactar en l'anàlisi

dels resultats de SG en no presentar ajustament per a les teràpies següents.

### **Característiques de la població:**

La població candidata a participar en l'assaig IMbrave150 és representativa dels pacients amb CHC amb opció a tractament sistèmic, funció hepàtica i un estat físic conservat. Els criteris d'inclusió i exclusió van ser similars als assaigs previs SHARP<sup>23</sup>(sorafenib) i REFLECT<sup>24</sup> (lenvatinib), per la qual cosa la nova combinació d'A+B s'ha estudiat en condicions similars a les de les seves alternatives.

S'observen poques diferències rellevants entre grups en variables sociodemogràfiques i de la malaltia, a excepció de l'expressió de PD-L1, que és major en el grup A+B i pot haver influït en els resultats de l'anàlisi de subgrups. Tot i que es permetia la inclusió de pacients en estadi BCLC B, la qual cosa permetria estudiar l'estratègia de la migració de tractament, el nombre de pacients inclosos en aquest estadi va ser finalment petit.

### **Rellevància clínica dels resultats:**

La combinació A+B ha demostrat superioritat enfront de sorafenib en termes de les variables coprimàries de SG i SLP, que es confirma també en les variables secundàries. Aquests resultats es consideren concloents i clínicament rellevants en una població de pacients amb mal pronòstic. A més, cal destacar que és el primer assaig en el qual un tractament actiu demostra la superioritat de forma estadísticament significativa enfront d'una opció de tractament també activa.

Per altra banda, cal tenir en compte que una proporció de pacients que van presentar progressió de la malaltia van continuar el tractament amb A+B, i que un major nombre de pacients va rebre tractament de segona línia i posteriors en el braç sorafenib respecte al braç A+B. Aquests dos fets poden tenir un impacte en la variable principal de SG.

L'anàlisi de subgrups evidencia un benefici general de la combinació d'A+B en SG i SLP, tot i que s'observen tendències diferents en alguns grups (etiologia vírica, expressió de PD-L1  $\geq 1\%$ ). S'ha de tenir en compte, però, que aquesta anàlisi no disposa de l'anàlisi d'interacció, per la qual cosa els resultats de subgrups han d'interpretar-se amb precaució. A més, no s'han identificat biomarcadors predictors d'activitat d'A+B, i calen més estudis en aquest aspecte.

Per altra banda, els pacients amb estadi BCLC C també semblen presentar un major benefici en SG del tractament amb A+B enfront dels pacients tractats amb sorafenib, mentre que en els pacients de l'estadi BCLC B aquest benefici no s'observa. De manera similar, cal interpretar amb cautela els resultats, ja que només un 15% dels pacients presentaven un estadi B, i la mida mostral era escassa. Els estudis en pràctica clínica real demostren eficàcia i seguretat de sorafenib en pacients amb estadi BCLC B i reforcen l'aplicació de la migració de tractament en casos seleccionats. Caldria esperar una major eficàcia de la combinació A+B en la malaltia localitzada, però actualment no es disposa d'aquesta evidència.

Si comparem els resultats del grup sorafenib de l'assaig IMbrave150 i la branca sorafenib dels assaigs SHARP i REFLECT, observarem una mediana de supervivència superior de l'assaig



IMbrave150 enfront de l'assaig SHARP (13,4 mesos vs. 10,7) i l'assaig REFLECT (12,3 mesos). Aquesta diferència podria ser explicada per les característiques diferents de les poblacions dels assaigs i/o per una major experiència d'ús del fàrmac.

Finalment, és rellevant el major temps fins al deteriorament de la qualitat de vida dels pacients tractats amb A+B enfront de sorafenib. Fins al moment actual, només l'assaig REFLECT havia aportat resultats de qualitat de vida en CHC, on no es van demostrar diferències en qualitat de vida entre sorafenib i lenvatinib.

### **Seguretat:**

L'estudi IMbrave150 no va identificar nous EA en l'ús combinat d'A+B enfront del seu ús en monoteràpia. La toxicitat predominant de bevacizumab és en forma de trastorns vasculars i esdeveniments hemorràgics, mentre que per a atezolizumab és d'EA immunomediats i reaccions infusionals. Es va demostrar una incidència major d'EA immunomediats i reaccions infusionals, hipertensió arterial, proteïnúria i pruija en comparació amb sorafenib, que principalment va presentar toxicitat digestiva i eritrodisestèsia palmoplantar (ja coneguda i descrita en els assaigs previs SHARP i REFLECT). De manera global, es considera que la toxicitat d'A+B és manejable segons la pràctica clínica habitual.

Malgrat el cribratge de varius esofàgiques i el seu tractament previ a la inclusió dels pacients a l'estudi, els pacients del grup A+B van presentar una incidència augmentada d'esdeveniments hemorràgics (en forma d'epistaxi i hemorràgia digestiva), atribuïble a bevacizumab, tot observant-se alguns casos mortals d'hemorràgia digestiva. A més, es va observar un percentatge superior de pacients que van finalitzar el tractament per EA en el grup A+B, principalment per a bevacizumab, en comparació amb el grup sorafenib.

Finalment, anàlisis exploratòries suggereixen una major incidència d'EA de qualsevol gravetat, interrupcions i discontinuacions del tractament en pacients amb anticossos antifàrmac. No obstant, aquestes anàlisis presenten algunes limitacions i la mida mostral és escassa, per la qual cosa es requereixen més estudis que confirmin aquestes troballes. Aquest fet s'ha identificat en el Pla de gestió de riscos com a risc potencial.

### **Aplicabilitat:**

L'assaig IMbrave150 mostra dades d'eficàcia i seguretat que indiquen un paper important de la combinació A+B en el tractament del CHC no tractat prèviament amb teràpia sistèmica, amb una funció hepàtica conservada (estadi C-P A) i ECOG preservat. Tot i que la població de l'assaig clínic és representativa de la malaltia, existeixen diferències importants amb les característiques de la població catalana que limiten la validesa externa, donat que un 40% pertany a països asiàtics amb una major incidència d'infecció per VHB. Una anàlisi inicial (agost 2019) del subgrup de pacients xinesos de l'assaig IMbrave150 suggeria una eficàcia major en l'anàlisi provisional, especialment en el subgrup de pacients amb infecció per VHB<sup>17</sup>.

Si es compara l'assaig IMbrave150 amb els assaigs pivot de les alternatives autoritzades en CHC

(assaig SHARP per a sorafenib i REFLECT per a lenvatinib), la població és similar respecte a l'edat i al sexe. No obstant, hi ha diferències respecte als països d'origen i causes del CHC entre assaigs: l'estudi SHARP va incloure principalment pacients caucàsics amb cirrosi hepàtica per VHC i alcohol, mentre que l'assaig REFLECT va incloure població principalment asiàtica amb CHC secundari a VHB. Els tres assaigs clínics han presentat una proporció similar de pacients amb estadi BCLC C (prop del 80%) i B (entre un 15% i un 20%). Les diferències en la població inclosa, així com en el disseny, poden dificultar la comparació entre els tractaments.

És important destacar les vies d'administració diferents de la combinació avaluada i els fàrmacs disponibles actualment al mercat, així com els perfils de toxicitat diferents. Un estudi observacional de pacients amb CHC va mostrar una incidència del 44,8% d'hipertensió arterial i un 36,6% de diabetis *mellitus* en el moment del diagnòstic<sup>25</sup>. Cal tenir en compte aquestes comorbiditats, donat que està descrita la hipertensió arterial per a bevacizumab i sorafenib, i la diabetis *mellitus* per a atezolizumab. És necessari individualitzar el tractament segons les comorbiditats i les preferències del pacient, i les preferències del clínic tractant.

No es disposa de dades d'ús de la combinació A+B en pacients amb funció hepàtica alterada (estadi C-P B) i existeixen incerteses de l'eficàcia d'A+B en pacients amb estadi BCLC B, donada l'escassa mida mostral d'aquest subgrup de pacients.

L'actualització recent del sistema de classificació BCLC<sup>8</sup> ha permès definir tres subgrups de pacients en l'estadi BCLC B. Un dels subgrups es considera tributari de teràpia sistèmica per les característiques. Tot i que els assaigs clínics estaven dissenyats seguint la versió prèvia, es considera que aquesta subclassificació millorarà la indicació del tractament sistèmic.

La tolerància a la immunoteràpia pot variar en funció de la presència o absència de cirrosi hepàtica. En alguns casos, els EA de la immunoteràpia poden mimetitzar complicacions pròpies de la cirrosi hepàtica, dificultant el seu correcte diagnòstic i tractament. Per aquest motiu, és important el seguiment d'aquests pacients per equips especialitzats en el maneig dels pacients amb una malaltia hepàtica de base i amb experiència d'ús dels fàrmacs, i és recomanable la creació de comitès multidisciplinaris en aquells centres que no disposin de prou experiència individual<sup>26</sup>.

No es disposa d'una anàlisi de cost-efectivitat d'A+B davant de sorafenib i lenvatinib en l'àmbit de l'Estat espanyol. Dos estudis independents de cost-efectivitat<sup>27,28</sup> duts a terme a la Xina i als Estats Units van concloure que la combinació d'A+B era una estratègia de tractament no cost-efectiva com a tractament de primera línia i recomanaven una reducció de preu per millorar-ne el balanç cost-efectivitat. Per altra banda, en l'àmbit del Regne Unit, la NICE<sup>32</sup> va concloure que les estimacions de cost-efectivitat d'A+B enfront de sorafenib i lenvatinib es troben dins dels llindars que el NHS considera acceptables i ha recomanat el seu ús. Aquesta heterogeneïtat en les conclusions de l'anàlisi cost-efectivitat són explicables per les diferències de les condicions de comercialització i finançament dels fàrmacs dins de cada territori i són difícilment extrapolables en el nostre medi.

Es disposa d'evidència de línies posteriors de tractament després de sorafenib (regorafenib, cabozantinib, ramucirumab). Actualment, aquests fàrmacs estan aprovats però no finançats en el nostre entorn. En canvi, no hi ha evidència de línies posteriors de tractament després de la

combinació amb A+B. La informació sobre la seqüencialitat en segones línies i posteriors és, doncs, limitada.

Finalment, hi ha en marxa assaigs clínics que analitzen el paper de combinacions en immunoteràpia per al tractament de primera línia del CHC, així com estudis amb segones línies i posteriors que permetin obtenir evidència del tractament inicial i de la seqüència terapèutica. Seria esperable que alguns d'aquests esquemes puguin modificar l'escenari terapèutic actual.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament

A la taula 14 es presenta el cost del tractament combinat amb atezolizumab i bevacizumab.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Cal destacar que atezolizumab està pendent de la decisió de preu i finançament per a la indicació avaluada i, per tant, s'utilitza el seu preu actual. A l'anàlisi de sensibilitat, s'avalua una possible variació del preu d'aquest degut al finançament d'una nova indicació.

Taula 14. Cost de la combinació atezolizumab i bevacizumab i dels seus comparadors				
	Atezolizumab (Tecentriq <sup>®</sup> )	Bevacizumab (Biosimilars)	Sorafenib (Genèrics)	Lenvatinib (Lenvima <sup>®</sup> )
<b>Preu envàs<sup>†</sup></b>	1 vial 1.200 mg: 4.318,18 €* 1 vial 400 mg: 1.085,40 € (2,71 €/mg)	1 vial 100 mg: 295,06 € 1 vial 400 mg: 1.085,40 € (2,71 €/mg)	112 comp. 200 mg: 3.403,67 € (30,39 €/càpsula)	30 càps. 4 mg: 1.803,62 € (60,12 €/càps)
<b>Posologia més freqüent als AC</b>	1.200 mg cada 3 setmanes	15 mg/kg cada 3 setmanes	400 mg cada 12 h	< 60 kg: 8 mg/ 24 h ≥ 60 kg: 12 mg/ 24 h
<b>Cost cicle**</b>	7.374,14 € (A: 4.318,18 € + B: 3.055,97 €)		3.403,67 €	5.050,15 €
<b>Cost mensual***</b>	10.643,35 € (A: 6.232,57 € + B: 4.410,78 €)		3.700,27 €	5.466,79 €
<b>Cost anual***</b>	127.720,19 € (A: 74.790,83 € + B: 52.929,35 €)		44.403,30 €	65.601,45 €
<b>Cost tractament****</b>	83.229,04 € (A: 52.353,58 € + B: 30.875,46 €)		15.171,13 €	31.160,69 €
<b>Δ cost tractament<sup>‡</sup></b>	<b>+ 72.912,53 €</b>		<b>Ref.</b>	<b>+ 20.844,18 €</b>

A: atezolizumab; B: bevacizumab; Δ cost: cost incremental.

†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), gener 2022 (PVL notificat) – RD% (7,5% per a atezolizumab i lenvatinib i 4% per a sorafenib) + IVA del 4%.

\*Atezolizumab es troba pendent de la decisió de preu i finançament per a la indicació de carcinoma hepatocel·lular irreseccable o avançat i s'ha utilitzat el preu notificat actual.

\*\*S'ha considerat un pes mitjà de 70,0 kg en línia amb altres avaluacions i una durada de 21 dies per cicle per a A+B i de 28 dies per a sorafenib i lenvatinib.

\*\*\* S'assumeix que un any té 365,25 dies i, per tant, un any són 52,2 setmanes i un mes té 30,44 dies.

\*\*\*\* S'assumeix que un tractament consta de 8,4 mesos per a atezolizumab, 7,0 per a bevacizumab i 2,8 mesos per a sorafenib segons les medianes de durada de l'estudi IMbrave150 i de 5,7 mesos per a lenvatinib segons l'estudi REFLECT.

¥ S'utilitza sorafenib com a referència ja que és l'estàndard de tractament actual. Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

## 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Per estimar la població diana s'han considerat els valors trobats en la literatura que més s'apropen a l'entorn català, així com l'opinió d'experts consultats.

Taula 15. Estimació de la població diana amb CHC en tractaments de durada limitada		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya / SISCAT. Horitzó temporal d'1 any		
<b>Població adulta a Catalunya (≥ 18 anys)<sup>a</sup></b>		6.299.022
Homes adults <sup>a</sup>	48,3%	3.041.586
Dones adultes <sup>a</sup>	51,7%	3.257.436
<b>Pacients nous amb càncer de fetge</b>	<b>13,8 casos/100.000 habitants<sup>b</sup></b>	<b>870</b>
Homes amb càncer de fetge	21,7 casos/100.000 habitants <sup>b</sup>	661
Dones amb càncer de fetge	6,4 casos/100.000 habitants <sup>b</sup>	209
<b>Pacients amb CHC</b>	<b>95,3%<sup>c</sup></b>	<b>829</b>
<b>Pacients amb CHC irreseccable o avançat susceptibles a rebre teràpia sistèmica</b>	<b>22,3%<sup>d</sup></b>	<b>185</b>

CHC: carcinoma hepatocel·lular.

<sup>a</sup>INE, 2022. Projeccions de població. Sèrie 2020-2070 (En el moment de l'anàlisi l'IDESCAT no estava disponible).

<sup>b</sup>SEOM, 2021. Incidència calculada a partir del nombre de casos estimats per al 2021 en homes i dones a Espanya.

<sup>c</sup>Rodríguez de Lope *et al.* 2017.

<sup>d</sup>Rodríguez de Lope *et al.* 2017. Es considera com a estadi avançat o irreseccable els pacients en estadi BCLC C i en estadi BCLC B que presenten progressió a tractaments locoregionals (quimioembolització) o no són candidats a quimioembolització.

A partir de les assumpcions considerades anteriorment, per als pròxims tres anys, a Catalunya, s'estima que la població màxima susceptible amb CHC irreseccable o avançat susceptible de ser tractada en primera línia amb atezolizumab + bevacizumab serà de 185, 186 i 188 pacients, respectivament.

A la taula 16 es presenta l'impacte pressupostari incremental estimat per als pròxims 3 anys. En aquest impacte:

- Es considera que els comparadors, segons la indicació d'atezolizumab + bevacizumab, són sorafenib i lenvatinib. Tot i així, actualment lenvatinib té establert un ús excepcional a Catalunya i, en la pràctica clínica actual, el seu consum és molt residual i, per tant, la rellevància en aquest impacte és mínima.
- Es considera la dosi utilitzada en l'AC d'atezolizumab (IMbrave150) per a A+B i sorafenib (en línia amb les fitxes tècniques).
- S'assumeix que els pacients incidents inicien tractament repartits de manera proporcional durant els dotze mesos de l'any.

- La durada del tractament considerada és de 8,4 mesos per a atezolizumab, 7,0 per a bevacizumab i 2,8 mesos per a sorafenib en línia amb les medianes de durada de tractament de l'estudi IMbrave150.
- En les quotes de mercat per A+B assumides, es considera que el percentatge restant de pacients iniciaran tractament amb noves alternatives que està previst que siguin comercialitzades en els pròxims 2-3 anys o seran inclosos en algun assaig clínic. Tot i així, davant la falta d'alternatives comercialitzades actualment i de forma conservadora, s'assumeix que aquests serien tractats amb sorafenib (encara que pugui representar un percentatge d'ús superior al previst per als 3 anys).
- Només s'han considerat costos farmacològics i no altres costos, com els costos d'administració o dispensació.

<b>Taula 16. Estimació de l'impacte pressupostari incremental pel CatSalut</b>						
	<b>Escenari sense A+B</b>			<b>Escenari amb A+B</b>		
	<b>Any 1</b>	<b>Any 2</b>	<b>Any 3</b>	<b>Any 1</b>	<b>Any 2</b>	<b>Any 3</b>
<b>Població màxima susceptible</b>	<b>185</b>	<b>186</b>	<b>188</b>	<b>185</b>	<b>186</b>	<b>188</b>
Sorafenib (%)	185 (100%)	186 (100%)	188 (100%)	148 (80%)	100 (54%)	101 (54%)
Lenvatinib* (%)	0	0	0	0	0	0
<b>Atezolizumab + bevacizumab (%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>37 (20%)</b>	<b>86 (46%)</b>	<b>87 (46%)</b>
<b>Impacte pressupostari</b>	<b>1.760.869 €</b>	<b>1.918.073 €</b>	<b>1.937.907 €</b>	<b>3.602.998 €</b>	<b>7.033.507 €</b>	<b>8.222.108 €</b>
Sorafenib	1.760.869 €	1.918.073 €	1.937.907 €	1.408.695 €	1.074.157 €	1.046.470 €
Lenvatinib*	- €	- €	- €	- €	- €	- €
<b>Atezolizumab + bevacizumab</b>	<b>- €</b>	<b>- €</b>	<b>- €</b>	<b>2.194.303 €</b>	<b>5.959.349 €</b>	<b>7.175.638 €</b>
<b>IMPACTE PRESSUPOSTARI INCREMENTAL</b>				<b>1.842.130 €</b>	<b>5.115.434 €</b>	<b>6.284.200 €</b>

\*Actualment lenvatinib té establert un ús excepcional i, per aquest motiu, es considera que no hi ha pacients tractats amb aquesta alternativa.

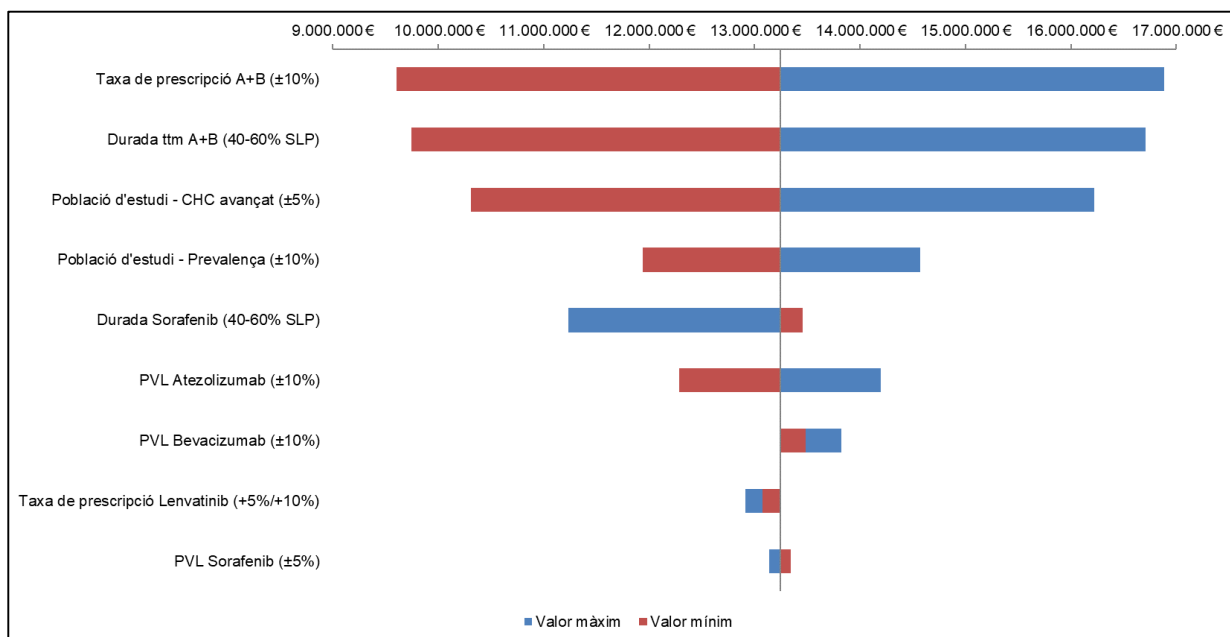
L'impacte pressupostari incremental pel CatSalut agregat per als pròxims tres anys resultant de la introducció d'atezolizumab + bevacizumab per al tractament del carcinoma hepatocel·lular (CHC) irreseccable o avançat seria d'aproximadament 13,2 M€.

### **Anàlisi de sensibilitat i escenaris**

Per avaluar la incertesa de certs paràmetres inclosos en l'anàlisi d'impacte pressupostari, s'han realitzat diferents anàlisis de sensibilitat determinístics univariants i d'escenaris, per així poder deduir quins són els que tenen més capacitat de condicionar els resultats obtinguts en el cas base. Es van modificar paràmetres relacionats amb la població, la taxa de prescripció, el cost i la durada de

tractament de cada alternativa. A la figura 5 es presenta el diagrama de tornado de l'impacte pressupostari agregat per als 3 pròxims anys resultant de la modificació dels paràmetres utilitzant valors extrems, màxims i mínims, obtinguts de l'assaig clínic o realitzant assumpcions segons cada variable.

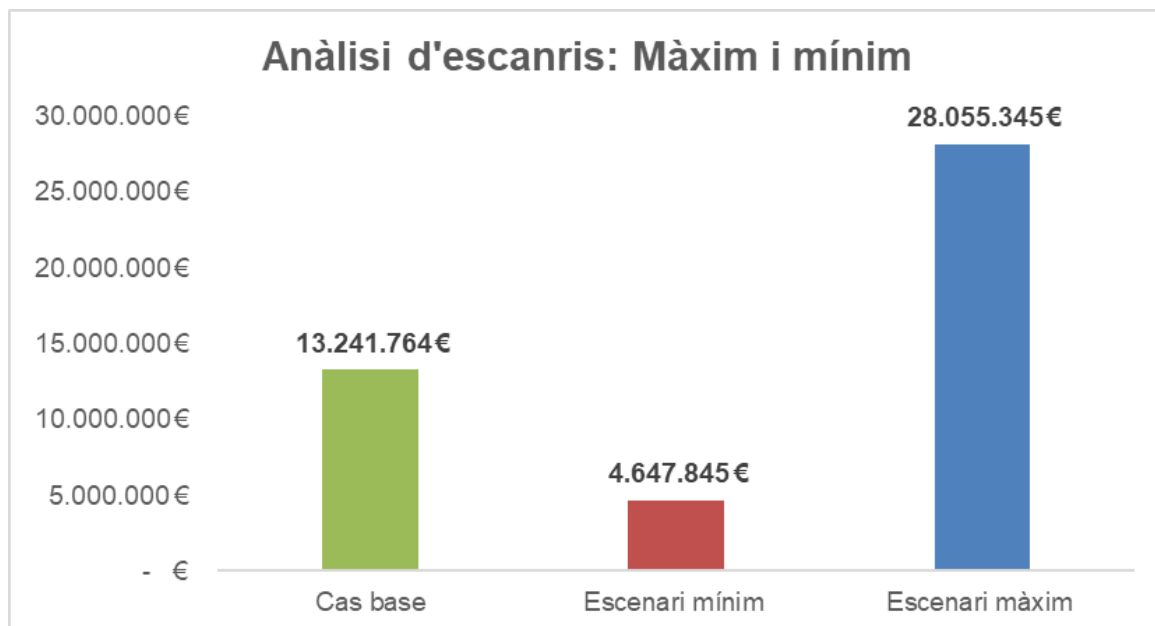
**Figura 5.** Diagrama de tornado resultant de l'anàlisi de sensibilitat de l'impacte pressupostari



A: atezolizumab; B: bevacizumab; CHC: carcinoma hepatocel·lular; PVL: preu de venda del laboratori; ttm: tractament.

Els paràmetres que van generar una major variació en el cas base van ser la taxa de prescripció i durada del tractament d'atezolizumab + bevacizumab, a més del percentatge de pacients amb CHC avançat o irreseccable.

Finalment, també es realitzà una anàlisi d'escenari hipotètic de màxim i un de mínims per obtenir una estimació de la possible variació de l'impacte pressupostari. Els resultats d'aquests anàlisis mostren que l'impacte pressupostari pot variar entre uns 4,7 M€ i 28,1 M€ segons les diferents assumpcions considerades (figura 3).

**Figura 6.** Cas base, escenari mínim i màxim de l'impacte pressupostari

## Annex 1. valuació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 5.2021**<sup>29</sup>: la combinació atezolizumab + bevacizumab és l'opció preferent en el tractament sistèmic de primera línia del CHC en pacients amb classe funcional C-P A (categoria 1). Sorafenib i lenvatinib passen a ser altres opcions de tractament recomanades en pacients amb classe funcional C-P A (categoria 1). A més, els pacients en tractament amb atezolizumab + bevacizumab han de tenir una avaluació i un tractament endoscòpic de les varius esofàgiques en els 6 mesos previs a l'inici del tractament, d'acord amb la pràctica institucional i sobre la base de l'avaluació del risc hemorràgic.
- **ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Hepatocellular carcinoma, 2021**<sup>30</sup>: la combinació atezolizumab + bevacizumab és l'opció estàndard de tractament en pacients candidats a tractament sistèmic (estadis BCLC C i B no aptes a tractament local). Sorafenib i lenvatinib esdevenen altres opcions de tractament recomanades.
- **ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)**<sup>31</sup>: l'avaluació de l'ESMO-MCBS puntua la combinació atezolizumab + bevacizumab amb 5 punts (formulari 2A), que es tradueix en un benefici clínic del tractament, ja que millora els resultats de SG i SLP i aporta dades de qualitat de vida.
- **EASL. Systemic treatment for hepatocel·lular carcinoma: an EASL position paper, 2021**<sup>9</sup>: quan el tractament sistèmic estigui indicat, l'opció preferent de tractament en aquest escenari és la combinació atezolizumab + bevacizumab.
- **BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation. The 2022 update**<sup>8</sup>: l'actualització de la classificació BCLC considera candidats a teràpia sistèmica els pacients amb malaltia avançada (estadi C) i malaltia intermèdia (estadi B), en el subgrup de pacients amb malaltia difusa, infiltrant o extensa amb afectació hepàtica bilobar. Recomanen la combinació atezolizumab + bevacizumab com a primera línia, i sorafenib o lenvatinib com a alternatives.

### Informe de posicionament terapèutic

No es disposa d'un informe de posicionament terapèutic de la combinació atezolizumab i bevacizumab en la indicació avaluada.



## Avaluacions d'altres organismes

<b>Taula 17. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre atezolizumab i bevacizumab en el tractament del CHC avançat</b>		
<b>Organisme</b>	<b>Àmbit d'aplicació</b>	<b>Recomanació</b>
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> <sup>32</sup>	Regne Unit	16-12-2020: es recomana atezolizumab i bevacizumab com una opció per al tractament de pacients adults amb CHC avançat o no reseccable, no exposats prèviament a tractament sistèmic, amb una funció hepàtica conservada (estadi C-P A) i ECOG 0-1 i si la companyia proporciona un acord comercial.
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i> <sup>33</sup>	Canadà	17-11-2021: recomana el reemborsament d'atezolizumab i bevacizumab per al tractament de pacients adults amb CHC no reseccable o metastàtic que requereixen tractament sistèmic, amb funció hepàtica conservada (estadi C-P A) i ECOG 0-1, fins a la pèrdua de benefici clínic o toxicitat inacceptable si es millora el balanç cost-efectivitat fins a un nivell acceptable.
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i> <sup>34</sup>	França	03-02-2021: opinió favorable al reemborsament de la combinació atezolizumab i bevacizumab per al tractament de pacients adults amb CHC avançat o no reseccable, no exposats prèviament a tractament sistèmic, amb funció hepàtica conservada (estadi C-P A), ECOG 0-1 i no elegibles a tractament locoregional o després del seu fracàs. Consideren la combinació un progrés terapèutic en comparació amb sorafenib.
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i> <sup>35</sup>	Escòcia	04-06-2021: es recomana el tractament amb atezolizumab i bevacizumab en pacients amb CHC avançat o no reseccable que no hagi estat exposat prèviament a tractament sistèmic. Aquesta recomanació s'aplica només en el context d'un programa d'accés de pacients.

## Annex 2. Llista d'abreviacions

- A+B: atezolizumab + bevacizumab.
- BCLC: Barcelona Clinic Liver Center.
- C-P: escala Child-Pugh.
- CHC: carcinoma hepatocel·lular.
- DR: durada de la resposta.
- EA: esdeveniment advers.
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.
- HR: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*).
- NA: no assolit.
- PD-L1: lligand de mort programada 1.
- SG: supervivència global.
- SLP: supervivència lliure de progressió.
- TD: temps fins al deteriorament.
- TRO: taxa de resposta objectiva.
- VEGF: factor de creixement de l'endoteli vascular.
- VHB: virus de l'hepatitis B.
- VHC: virus de l'hepatitis C.

## Bibliografia

1. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (Barc). 2016;146:511.e1-e22.
2. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:124-31.
3. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B, et al; en representació del Grupo de Estudio de Cáncer Hepático (GECH). Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. Med Clin (Barc). 2017;149:61-71.
4. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. Med Clin (Barc). 2021;156:463.e1-e30.
5. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report, Tecentriq (R). Publicat el 23 de febrer de 2021. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0039-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de lenvatinib (Lenvima®) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, publicat el 31 de gener de 2020. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_2-2020-lenvatinib-Lenvima.pdf?x37864](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_2-2020-lenvatinib-Lenvima.pdf?x37864).
7. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España, 2021. Disponible a: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espnaha\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf), consultat al gener de 2022.
8. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2021;S0168-8278(21)02223-6. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
9. Bruix J, Chan SL, Galle PR, Rimassa L, Sangro B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. J Hepatol. 2021;75:960-74.
10. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Sorafenib i lenvatinib per al tractament en primera línia del carcinoma hepatocel·lular (CHC). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fitxa tècnica de Tecentriq®, consultada per última vegada el 10 de gener de 2021. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT\\_1171220001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html).
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fitxa tècnica d'Avastin®, consultada per última vegada el 10 de gener de 2021. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300001/FT\\_04300001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300001/FT_04300001.html).
13. Food and Drug Administration (FDA). Fitxa tècnica de Tecentriq®, consultada per última vegada el 10 de gener de 2021. Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761034s028lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761034s028lbl.pdf).

14. 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;382:1894-1905.
15. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2021:S0168-8278(21)02241-8. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.030.
16. Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, Numata K, Stein S, Verret W, et al; GO30140 investigators. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21:808-20.
17. Qin S, Ren Z, Feng YH, Yau T, Wang B, Zhao H, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in the Chinese Subpopulation with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 Randomized, Open-Label IMbrave150 Study. *Liver Cancer.* 2021;10:296-308.
18. Salem R, Li D, Sommer N, Hernandez S, Verret W, Ding B, et al. Characterization of response to atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib for hepatocellular carcinoma: Results from the IMbrave150 trial. *Cancer Med.* 2021;10:5437-47.
19. Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:991-1001.
20. Vogel A, Rimassa L, Sun HC, Abou-Alfa GK, El-Khoueiry A, Pinato DJ, et al. Comparative Efficacy of Atezolizumab plus Bevacizumab and Other Treatment Options for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Liver Cancer.* 2021;10:240-8.
21. Chuma M, Uojima H, Hattori N, Arase Y, Fukushima T, Hirose S, et al. Safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in early clinical practice: a multicenter analysis. *Hepatol Res.* 2021. doi: 10.1111/hepr.13732.
22. European Medicines Agency (EMA). Summary of the risk management plan for atezolizumab (Tecentriq). Publicat l'1 de juliol de 2021. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tecentriq-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tecentriq-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).
23. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;3594:378-90.
24. 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;391:1163-73.
25. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B, et al.; en representació del Grupo de Estudio de Cáncer Hepático (GECH). Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. *Med Clin (Barc).* 2017;149:61-71.
26. Sangro B, Chan SL, Meyer T, Reig M, El-Khoueiry A, Galle PR. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020;72:320-41.
27. Su D, Wu B, Shi L. Cost-effectiveness of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e210037. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0037.

28. Wen F, Zheng H, Zhang P, Liao W, Zhou K, Li Q. Atezolizumab and bevacizumab combination compared with sorafenib as the first-line systemic treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in China and the United states. *Liver Int.* 2021;41:1097-1104.
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary cancers, version 5.2021.
30. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J.M, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021. Disponible a: <https://www.esmo.org/content/download/445187/8511950/1/Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Hepatocellular-Carcinoma.pdf>.
31. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Disponible a: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-215-1>.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance. Publicat el 16 de desembre de 2020. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/resources/atezolizumab-with-bevacizumab-for-treating-advanced-or-unresectable-hepatocellular-carcinoma-pdf-82609262480581>.
33. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Atezolizumab (Tecentriq®) in combination with bevacizumab (Avastin) for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma who require systemic therapy – pERC Final Recommendation, publicat el 17 de novembre de 2020. Disponible a: [https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10217AtezolizumabBevacizumabHCC\\_fnRec\\_EC\\_Post17Nov2020\\_final.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10217AtezolizumabBevacizumabHCC_fnRec_EC_Post17Nov2020_final.pdf).
34. Haute Autorité de Santé (HAS). Tecentriq (atezolizumab). Publicat el 3 de febrer de 2021. Disponible a: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/tecentriq\\_03022021\\_synthese\\_ct19001.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/tecentriq_03022021_synthese_ct19001.pdf).
35. Scottish Medicines Consortium (SMC). Atezolizumab (Tecentriq®), publicat el 4 de juny de 2021. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6103/atezolizumab-tecentriq-final-june-2021-for-website.pdf>.