

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

IMbrave 150: Supervivencia global y libre de progresión en 8,6 meses con Atezolizumab + Bevacizumab frente a Sorafenib en carcinoma hepatocelular avanzado y/o irresecable, y no tratado.

Finn RS, Qin S, Ikeda M, on behalf of the IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1894-1905.

Abreviaturas: CHC: carcinoma hepatocelular; PD-1 (programmed death 1): receptor 1 de muerte programada; PD-L1 (programmed death-ligand 1): ligando 1 de muerte programada; VEGF:(vascular endotelial growth factor): factor de crecimiento del endotelio vascular; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia; tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

INTRODUCCIÓN: El carcinoma hepatocelular es un tipo frecuente y letal de cáncer. Aunque en etapas tempranas es curable mediante la resección quirúrgica, trasplante hepático o técnicas ablativas, en muchos pacientes se diagnostica en estadio avanzado, siendo una enfermedad incurable en estos casos.

Los inhibidores de múltiples kinasas como el Sorafenib o el Lenvatinib son los tratamientos aprobados en primera línea de carcinoma hepatocelular avanzado, habiendo conseguido un modesto incremento en la supervivencia global frente a placebo (en el caso del Sorafenib), y siendo dos tratamientos equivalentes (estudio comparativo de no inferioridad de Lenvatinib frente a Sorafenib). A pesar de este beneficio clínico, se asocian a efectos secundarios que, en ocasiones, alteran de forma considerable la calidad de vida de los pacientes.

Los inhibidores de PD-1 han demostrado actividad clínica en ensayos clínicos fase 1/2 en segunda línea de tratamiento de carcinoma hepatocelular, con tasas de respuesta del 15-20%, pero sin lograr un incremento significativo de la supervivencia global.

Por otro lado, se han descrito varias vías de inmunoevasión asociadas a la progresión del carcinoma hepatocelular, entre las que se incluyen la sobreexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), por lo que se postula que el uso de terapias anti-VEGF podrían reducir la inmunosupresión mediada por VEGF y contribuir a amplificar la eficacia de las terapias antiPD1 y antiPD-L1.

Con esta base biológica, y tras la previa realización de un estudio fase 1b, en el que se mostró actividad antitumoral prometedora, con un aceptable perfil de seguridad, se plantea el estudio IMbrave 150, fase 3, global, multicéntrico, abierto y aleatorizado.

OBJETIVO: Evaluar la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y seguridad de la combinación de Atezolizumab + Bevacizumab frente a Sorafenib, en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado y/o irresecable, que no han recibido previamente ninguna terapia sistémica.

MÉTODOS: Ensayo aleatorizado 2:1, controlado, multicéntrico, en fase 3, abierto, estratificado por región geográfica (Asia y resto del mundo), invasión macrovascular o diseminación extrahepática de la enfermedad (presencia y ausencia), nivel basal de alfa-fetoproteína (<400 y ≥400 ng por mililitro) y estatus de rendimiento funcional ECOG (0 y 1).

Los 336 pacientes asignados al grupo Atezolizumab + Bevacizumab recibieron 1200 mg de Atezolizumab más 15 mg por kilogramo de peso corporal de Bevacizumab por vía intravenosa cada 3 semanas. Los 165 pacientes asignados al grupo de Sorafenib recibieron 400 mg de Sorafenib por vía oral dos veces al día. Los criterios de valoración primarios fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

RESULTADOS: En una media de seguimiento de 8,6 meses, se evaluaron 336 pacientes en el grupo de Atezolizumab + Bevacizumab, y 165 en el grupo de Sorafenib. Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación de la validez de la evidencia en el **suplemento 2**.

1º Mortalidad global [en 8,6 meses]: En 8,6 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 22,81% (17,09%-29,71%) de muertes en el grupo de Atezolizumab + Bevacizumab frente al 36% en el grupo de Sorafenib; HR 0,58 (0,42-0,79); **NNT 8 (5 a 16) en 8,6 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 8,6 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a) 7 meses de tiempo medio de Supervivencia (tS)** tanto con el control como con la intervención; **b) 0,7 meses (18 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)** gracias a la intervención; y **c) 0,85 meses de tiempo de mortalidad, y por tanto sin éxito** ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 8, encontramos que, de cada 8 pacientes tratados: **a) 1** evitará el evento muerte durante los 8,6 meses si los ocho se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento muerte a los 4,6 meses si los ocho se tratan con el control; **b) 5** no tendrán el evento muerte en 8,6 meses ni siquiera con el control; y **c) 2** tendrán el evento muerte tras 5 meses con la intervención y tras 4 meses con el control.

2º Progresión de enfermedad o muerte [en 8,6 meses]: En 8,6 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 55,86% (47,88%-65,13%) de eventos en el grupo de Atezolizumab + Bevacizumab frente al 75,00% en el grupo de Sorafenib; HR 0,59 (0,47-0,76); **NNT 5 (4 a 10) en 8,6 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 8,6 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a) 4,8 meses de tiempo medio de Supervivencia libre de Evento (tSLEv)** tanto con el control como con la intervención; **b) 1,1 mes (35 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c) 2,7 meses de tiempo con evento, y por tanto sin éxito** ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 5, encontramos que, de cada 5 pacientes tratados: **a) 1** evitará el evento muerte durante los 8,6 meses si los cinco se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento a los 3 meses si los cinco se tratan con el control; **b) 1** no tendrá el evento en 8,6 meses ni siquiera con el control; y **c) 3** tendrán el evento tras 4,3 meses con la intervención y tras 3,4 con el control.

3º Efectos adversos: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los: **a)** efectos adversos grado 5, entre el 4,6-5,8% de ambos grupos; **b)** efectos adversos grados 3 ó 4, entre el 56% en ambos grupos; **c)** efectos adversos de todos los grados, entre al 98% de ambos grupos; y **d)** efectos adversos que conducen al abandono de los fármacos de estudio, entre el 15,5-10,3% en ambos grupos.

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

CONCLUSIONES del/la evaluador/a y de la Oficina Eval Mtos: En pacientes de 65 años [56-71] con carcinoma hepatocelular avanzado y/o irreseccable, y no tratado previamente, a los que se administra Atezolizumab + Bevacizumab vs Sorafenib, después de 8,6 meses de seguimiento:

1. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de grupo de Atezolizumab + Bevacizumab frente al grupo de Sorafenib en: **1) Mortalidad global**, con un **NNT 4 (5 a 16) en 8,6 meses** y una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia (PtS)* de **22 días en 8,6 meses**. Validez Alta. **2) Progresión de enfermedad**, con un **NNT 5 (4 a 10) en 8,6 meses** y una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de **35 días en 8,6 meses**. Validez Alta-Moderada.

2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los: **a) efectos adversos grado 5**, entre el 4,6-5,8% de ambos grupos; **b) efectos adversos grados 3 ó 4**, entre el 56% en ambos grupos; **c) efectos adversos de todos los grados**, entre al 98% de ambos grupos; y d) efectos adversos que conducen al abandono de los fármacos de estudio, entre el 15,5-10,3% en ambos grupos. Validez Alta-Moderada.

Tabla nnt-1: Paciente de 65 años [56-71] con carcinoma hepatocelular avanzado y/o irresecable, y no tratado previamente, a los que se administra Atezolizumab+Bevacizumab vs Sorafenib.						Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
ECA IMbrave 150, Media de seguimiento 8,6 meses (análisis interino)	Atezolizumab + Bevacizumab, n= 336	Sorafenib; n= 165	Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores			Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con	
	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Intervención	Control
Mortalidad global a los 8,6 m	22,81% (17,09%-29,71%)	36%	0,58 (0,42-0,79)	13,19% (6,29% a 18,91%)	8 (5 a 16)	30	43
Progresión o muerte, a los 8,6 meses	55,86% (47,88%-65,13%)	75,00%	0,59 (0,47-0,76)	19,14% (9,87% a 27,12%)	5 (4 a 10)	56	75

Tabla t-1 [OS, 8,6m] : Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia" (tS) por las áreas bajo las curvas

En un área de: 8,6 meses	Atezolizumab + Bevacizumab, n= 336	Sorafenib; n= 165		
	Media tS, meses	Media tS; meses	Dif Medias = PtS, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
Supervivencia global	7,75	7,04	0,71	21,6

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL		
Atezolizumab + Bevacizumab, n= 336	Sorafenib; n= 165	
Mediana de S meses	Mediana de S meses	Prolongación de la Mediana S meses
No alcanzada	13,5	-----

	meses		días
Resto de t sin éxito	0,85	9,9%	26
PtS por la intervención	0,71	8,3%	22
tS sin la intervención	7,0	81,8%	214
	8,60		262

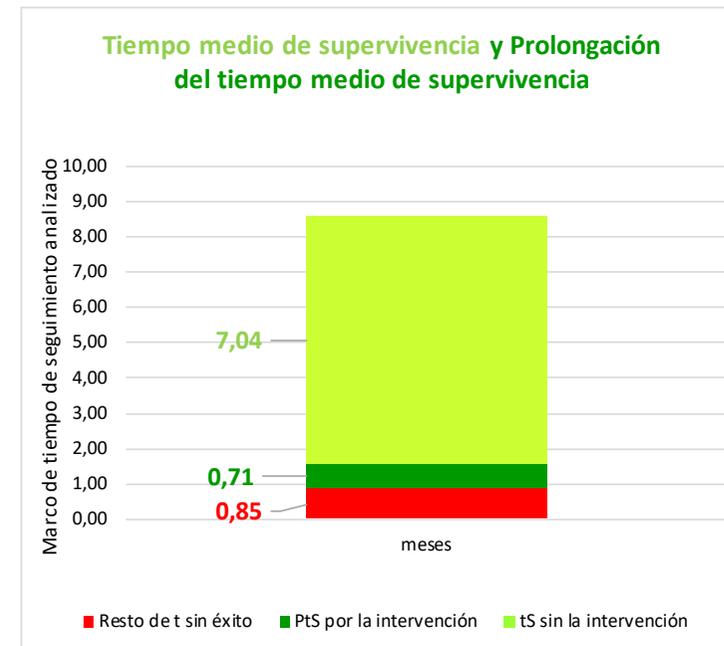
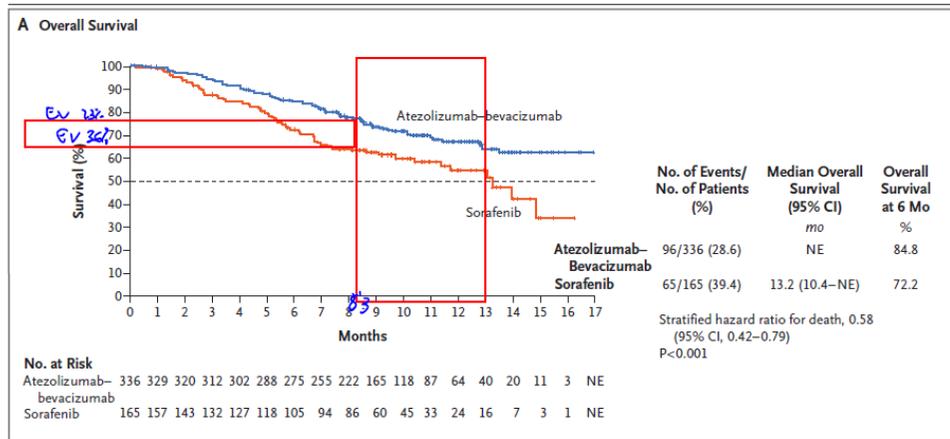


Tabla t-2 [PFS, 8,6m]: Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas

En un área de: 8,6 meses	Atezolizumab + Bevacizumab, n= 336	Sorafenib; n= 165		
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
Suupervivencia libre de progresión	5,93	4,79	1,14	34,6

Abreviaturas: tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Atezolizumab + Bevacizumab, n= 336	Sorafenib; n= 165	
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	Prolongación de la Mediana SLEv meses
6,8	4,3	2,5

	meses		días
Resto de t sin éxito	2,7	31,0%	81
PtSLEv por la intervención	1,1	13,2%	35
tSLEv sin la intervención	4,8	55,8%	146
	8,60		262

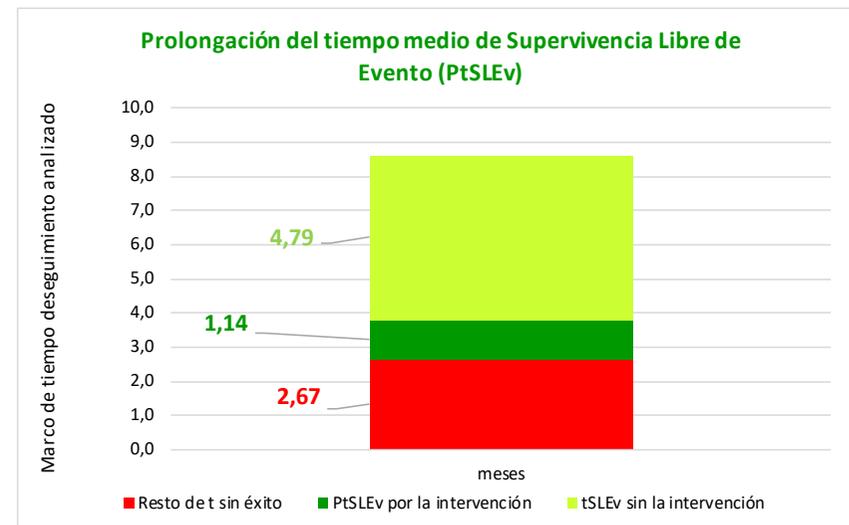
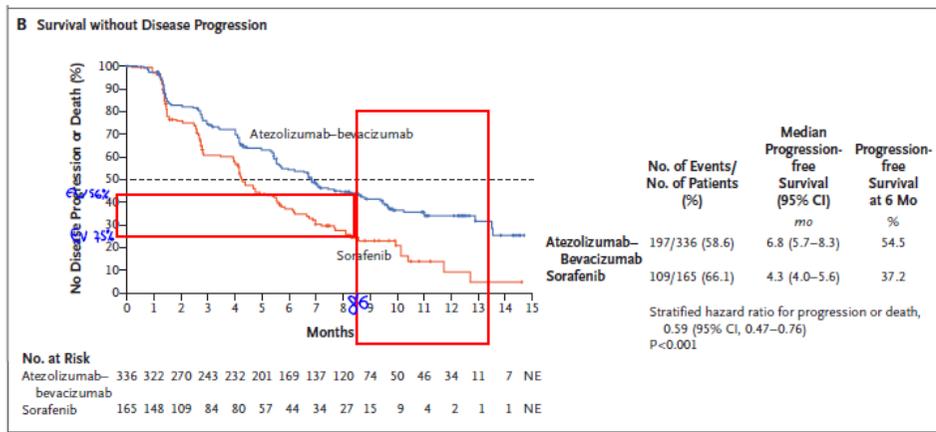


Gráfico g-2: Cruce de PtSLEv x Rg 1 en Supervivencia Libre de Progresión a los 8,6 meses

NNT	5,0	3	1	1	20200514-ECA IMb150 8,6m, CHC-ava irresecc 1L[Ate+Bev vs Finn RS, Qin S, Ikeda M, on behalf of the IMbrave150 Invest
meses		meses de los 5 del grupo Interv	meses de los 5 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	2,67	13	19		
PtSLEv por la intervención	1,14	30	24		
tSLEv sin la intervención	4,79				
	8,60	43	43		
		17	9		
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	12,5	15,4			NOTA: puede representarse llegando los 5 pacientes, a los 8,6 meses

Supervivencia Libre de Progresión

Atezolizumab + Bevacizumab, n= 336

Sorafenib; n= 165

En 8,6 meses por HR

RA interv	RA contr	RAR	NNT
55,86%	75%	19%	5,2
destinos NNT	3	1	1

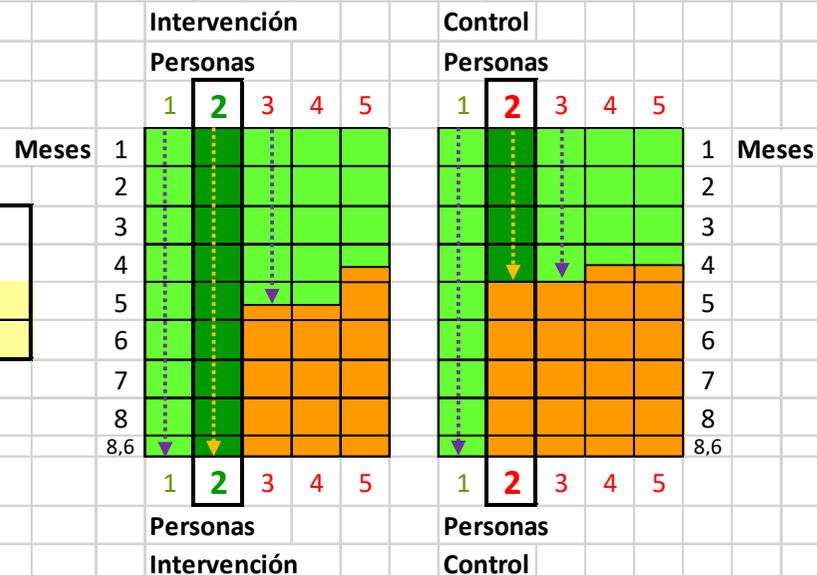


Tabla t-3 [PFS-OS, 8,6 m]: Diferencias en la distribución de "Tiempo medio de Supervivencia vivido SIN evento, vivido CON evento, y de Mortalidad"

En un área de: 8,6 meses	Atezolizumab + Bevacizumab, n= 336		Sorafenib; n= 165	
	Media, meses con Atezolizumab +	Media, meses con Sorafenib; n= 165		
tS vivido SIN evento	5,93	4,79		
tS vivido CON Evento	1,81	2,24		
t de Mortalidad	0,85	1,56		
Total t analizado	8,6	8,6		

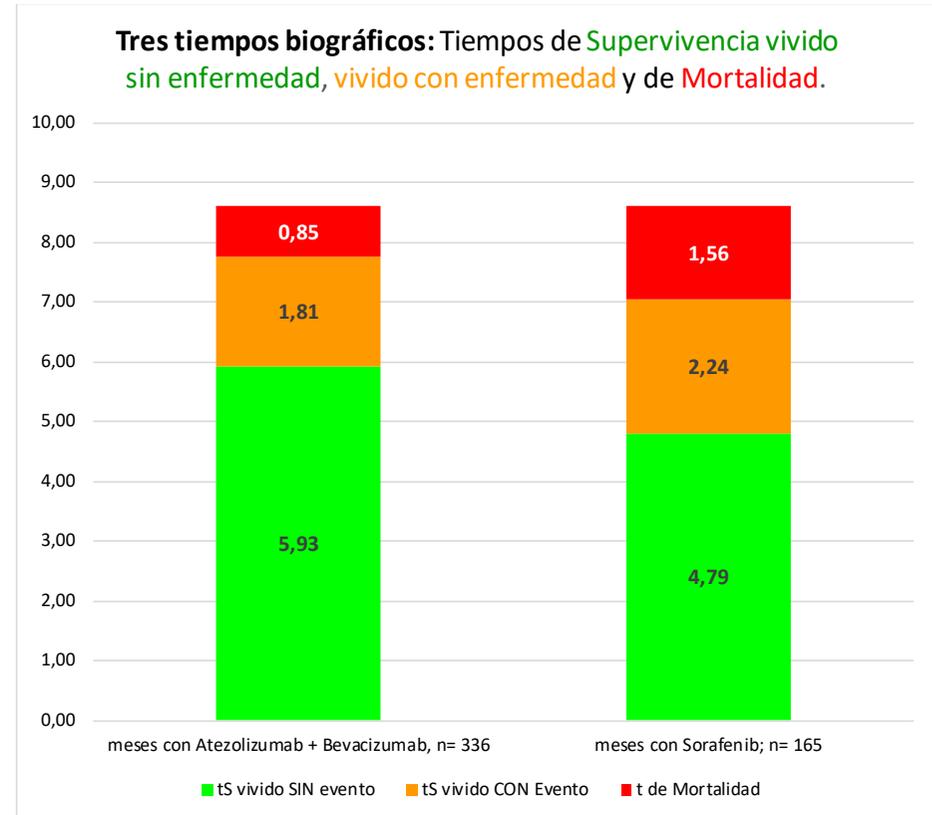


Tabla nnt-2: Paciente de 65 años [56-71] con carcinoma hepatocelular avanzado y/o irresecable, y no tratado previamente, a los que se administra Atezolizumab+Bevacizumab vs Sorafenib.

ECA IMbrave 150, Media de seguimiento 8,6 meses (análisis interino)	Atezolizumab + Bevacizumab, n= 336	Sorafenib; n= 165	Calculos por incidencias acumuladas			
	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Respuesta completa	33/325 (10,15%)	3/158 (1,9%)	5,35 (1,67-17,17)	-8,26% (-12,78% a -4,29%)	12 (8 a 23)	89,99%
Respuesta parcial	75/325 (23,08%)	18/158 (11,39%)	2,03 (1,26-3,27)	-11,68% (-18,95% a -5,33%)	9 (5 a 19)	86,34%

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC

Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con	
Intervención	Control
10	2
23	11

Efectos adversos (EA), desde grado 1 (asintomático o síntomas leves) a 5 (muerte relacionada con algún EA)

Con al menos 1 EA de cualquier grado	323/329 (98,18%)	154/156 (98,72%)	0,99 (0,97-1,02)	0,54% (-1,75% a 3,96%)	185 (25 a -57)	6,39%
EA que conducen al abandono del fármaco de estudio	51/329 (15,5%)	16/156 (10,26%)	1,51 (0,89-2,56)	-5,25% (-11,99% a 0,53%)	-19 (190 a -8)	34,6%
EA grado 5 (*)	15/329 (4,56%)	9/156 (5,77%)	0,79 (0,35-1,77)	1,21% (-3,94% a 5,12%)	83 (20 a -25)	8,29%
EA grado 3 ó 4 (*)	186/329 (56,53%)	86/156 (55,13%)	1,03 (0,86-1,22)	-1,41% (-10,72% a 8,02%)	-71 (12 a -9)	4,76%
Neutropenia, grado 3 ó 4	50/329 (15,2%)	19/156 (12,18%)	1,25 (0,76-2,04)	-3,02% (-10% a 3,01%)	-33 (33 a -10)	14,2%
Fatiga, grado 3 ó 4	8/329 (2,43%)	5/156 (3,21%)	0,76 (0,25-2,28)	0,77% (-3,48% a 3,71%)	129 (27 a -29)	7,11%
Diarrea, grado 3 ó 4	6/329 (1,82%)	8/156 (5,13%)	0,36 (0,13-1,01)	3,3% (-1,46% a 6,57%)	30 (15 a -68)	52,8%
Proteinuria, grado 3 ó 4	10/329 (3,04%)	1/156 (0,64%)	4,74 (0,61-36,71)	-2,4% (-5,61% a 0,12%)	-42 (822 a -18)	38,1%
Eritrodisestesia palmo-plantar, grado 3 ó 4	0/329 (0%)	13/156 (8,33%)	#iNUM!	8,33% (2,93% a 11,92%)	12 (8 a 34)	99,96%

98	98
14	14
5	5
56	56
14	14
3	3
3	3
2	2
0	8

(*) **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama).
Grado 4: Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.