



Pautas de Oncología Médica

Cáncer digestivo

5 de Julio de 2024

Equipo docente: Camejo, Lyra, Reyes.

Equipo de posgrados: Pereira, Barrios, Borrelli.

NOTA DE CONFIDENCIALIDAD



La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene está estrictamente prohibida salvo autorización escrita de la dirección del servicio.

Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.

Conflicto de intereses.

El equipo no tiene conflicto de intereses a declarar.



Agenda

Viernes 05/07/24: HCC avanzado: tratamiento sistémico de primera línea.

- COSMIC 312 - Cabozantinib + atezolizumab vs. sorafenib
- CARES 310 - Camrelizumab + rivoceranib vs. sorafenib
- HIMALAYA - tremelimumab + durvaluman vs sorafenib

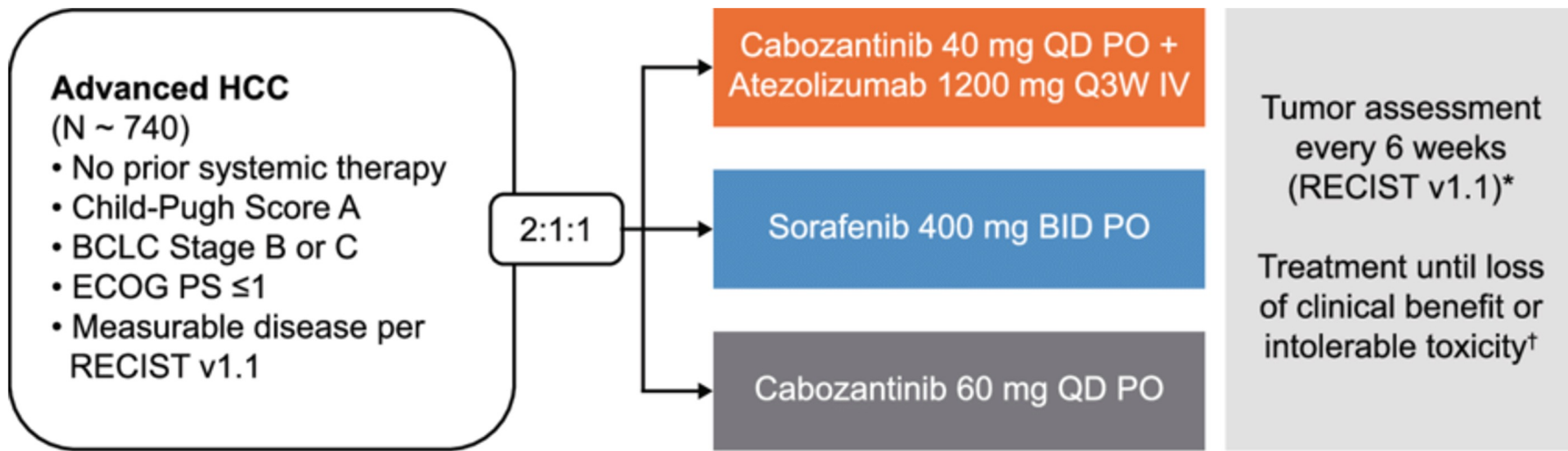
Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial

Robin Kate Kelley*, Lorenza Rimassa*, Ann-Lii Cheng, Ahmed Kaseb, Shukui Qin, Andrew X Zhu, Stephen L Chan, Tamar Melkadze, Wattana Sukeepaisarnjaroen, Valery Breder, Gontran Verset, Edward Gane, Ivan Borbath, Jose David Gomez Rangel, Baek-Yeol Ryoo, Tamta Makharadze, Philippe Merle, Fawzi Benzaghrou, Kamalika Banerjee, Saswati Hazra, Jonathan Fawcett, Thomas Yau



Fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico

Diseño de estudio



Stratification

- Disease etiology (HBV, HCV, other)
- Region (Asia, other)
- Presence of extrahepatic disease and/or macrovascular invasion (yes/no)

Primary Endpoints

- PFS and OS of cabozantinib plus atezolizumab vs sorafenib

Secondary Endpoint

- PFS of single-agent cabozantinib vs sorafenib

*Every 6 weeks for the first 48 weeks then every 12 weeks thereafter

†Patients may be treated beyond progression if there is a clinical benefit in the opinion of the investigator.

Análisis estadístico

- La mediana de SLP y SG fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier y fueron comparadas utilizando el test de log-rank
- Los HR y los IC se estimaron utilizando el modelo de Cox
- Los objetivos secundarios se analizaron utilizando el método de Kaplan-Meier

Características de los pacientes

	Progression-free survival ITT population		ITT population		
	Cabozantinib plus atezolizumab (n=250)	Sorafenib (n=122)	Cabozantinib plus atezolizumab (n=432)	Sorafenib (n=217)	Cabozantinib (n=188)
Age, years	65 (58-70)	64 (58-71)	64 (58-70)	64 (57-71)	64 (58-71)
Sex					
Male	214 (86%)	107 (88%)	360 (83%)	186 (86%)	158 (84%)
Female	36 (14%)	15 (12%)	72 (17%)	31 (14%)	30 (16%)
Geographical region					
Asia*	63 (25%)	33 (27%)	120 (28%)	63 (29%)	58 (31%)
Other regions	187 (75%)	89 (73%)	312 (72%)	154 (71%)	130 (69%)
Europe	108 (43%)	45 (37%)	254 (59%)	67 (31%)	58 (31%)
Latin America	14 (6%)	8 (7%)	39 (9%)	17 (8%)	21 (11%)
North America	18 (7%)	7 (6%)	24 (6%)	15 (7%)	18 (10%)
Australia or New Zealand	11 (4%)	8 (7%)	24 (6%)	14 (6%)	6 (3%)
Other†	36 (14%)	21 (17%)	74 (17%)	41 (19%)	27 (14%)
Race‡					
Asian	67 (27%)	36 (30%)	127 (29%)	72 (33%)	64 (34%)
Other	136 (54%)	67 (55%)	253 (59%)	120 (55%)	112 (60%)
Native American or Alaska Native	4 (2%)	2 (2%)	11 (3%)	4 (2%)	7 (4%)
Black	2 (1%)	1 (1%)	8 (2%)	1 (<1%)	5 (3%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0	0	1 (1%)
White	124 (50%)	64 (52%)	218 (50%)	113 (52%)	95 (51%)
Other	7 (3%)	2 (2%)	17 (4%)	4 (2%)	4 (2%)
Not reported	47 (19%)	19 (16%)	52 (12%)	25 (12%)	12 (6%)
ECOG performance status					
0	162 (65%)	75 (61%)	277 (64%)	144 (66%)	126 (67%)
1	87 (35%)	47 (39%)	154 (36%)	73 (34%)	62 (33%)
2	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
Aetiology of disease§					
Hepatitis B virus (with or without hepatitis C virus)	74 (30%)	35 (29%)	127 (29%)	64 (29%)	59 (31%)
Hepatitis C virus (without hepatitis B virus)	71 (28%)	34 (28%)	136 (31%)	67 (31%)	60 (32%)
Non-viral	105 (42%)	53 (43%)	169 (39%)	86 (40%)	69 (37%)
Child-Pugh class¶					
A	250 (100%)	122 (100%)	432 (100%)	217 (100%)	188 (100%)
ALBI grade					
1	147 (59%)	69 (57%)	249 (58%)	123 (57%)	102 (54%)
2	102 (41%)	50 (41%)	182 (42%)	89 (41%)	82 (44%)
3	1 (<1%)	1 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)	2 (1%)

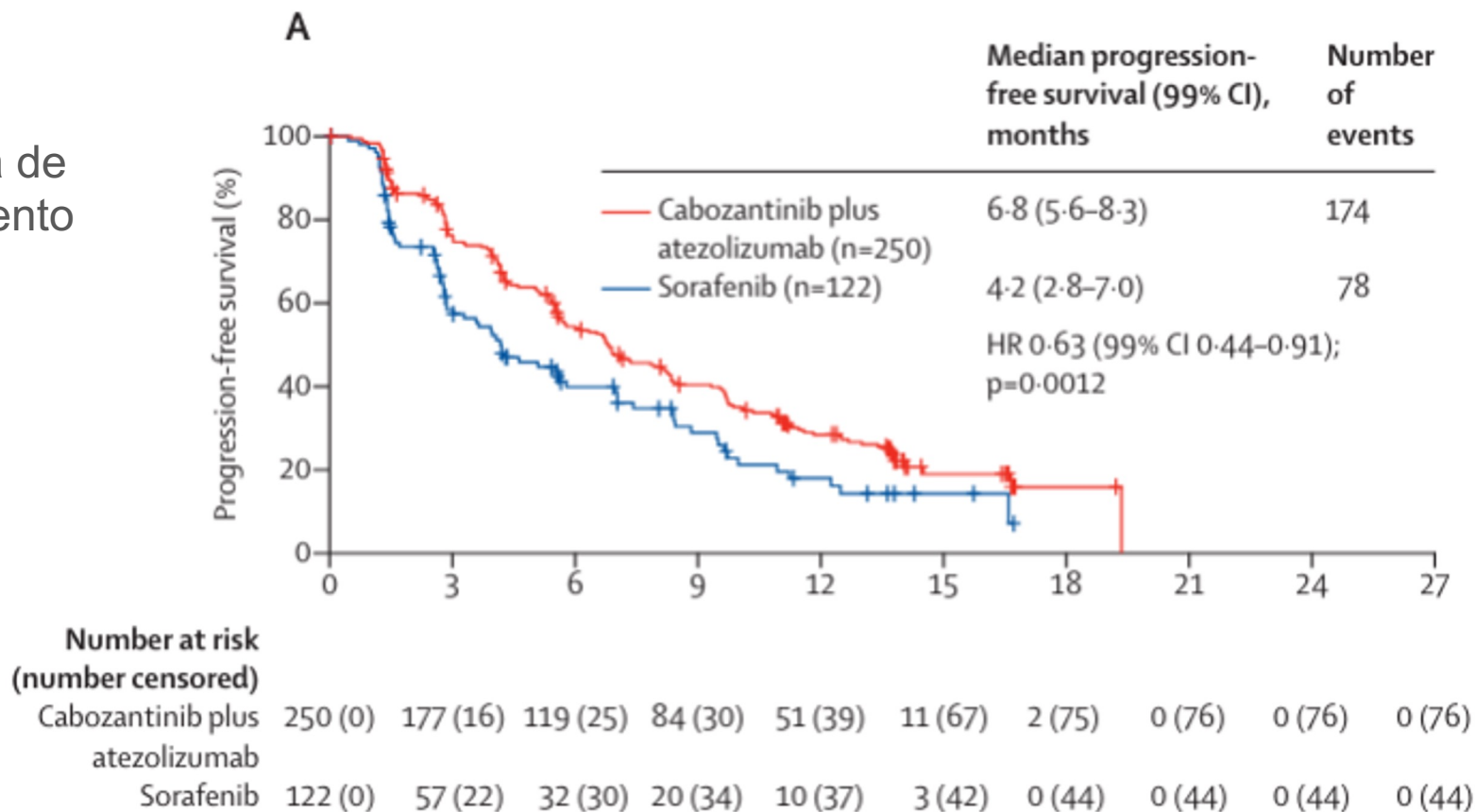
BCLC stage

B (intermediate)	83 (33%)	42 (34%)	140 (32%)	72 (33%)	66 (35%)
C (advanced)	167 (67%)	80 (66%)	292 (68%)	145 (67%)	122 (65%)
Extrahepatic spread of disease	135 (54%)	69 (57%)	232 (54%)	122 (56%)	102 (54%)

†Table 1 continues on next page.

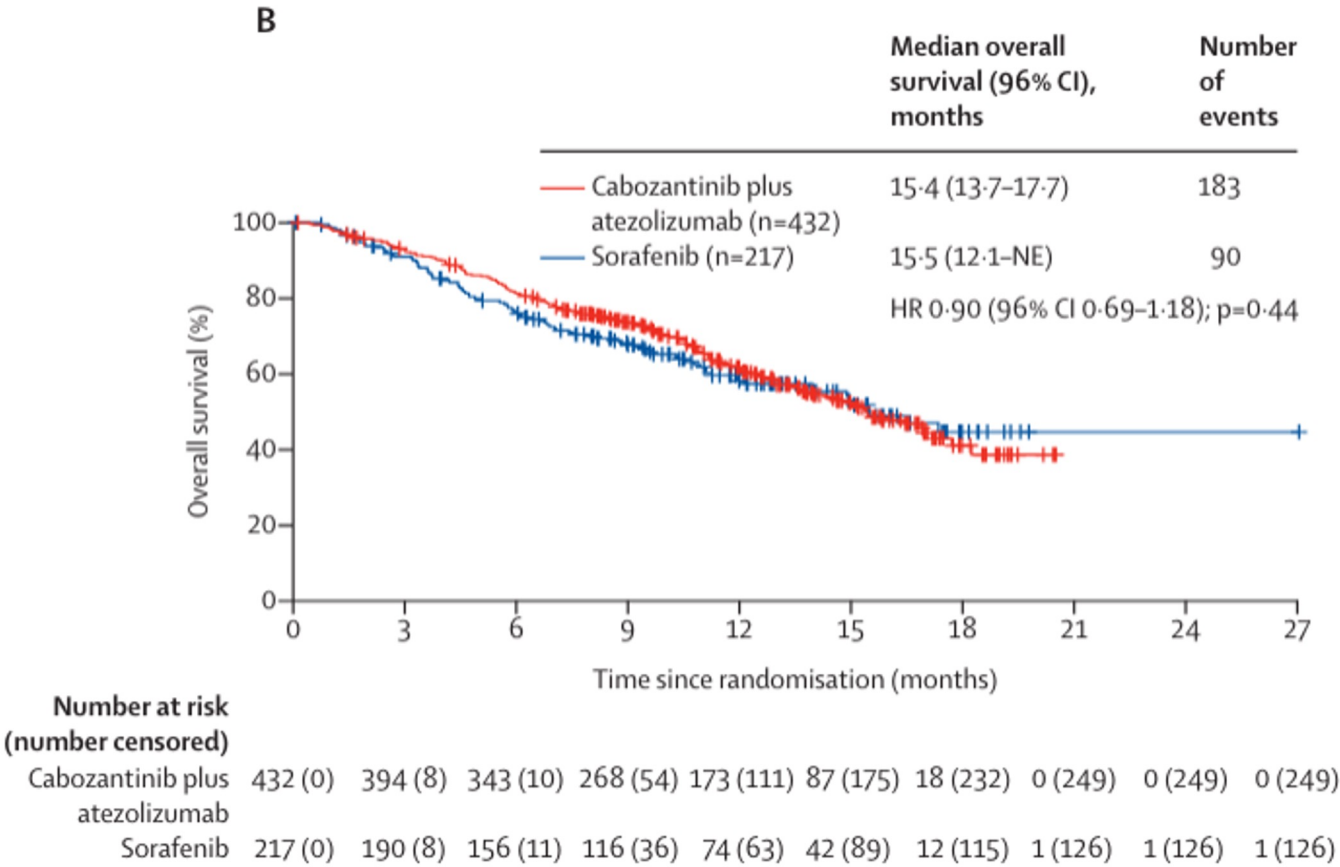
Resultados: SLP

Mediana de seguimiento de 15.8 meses

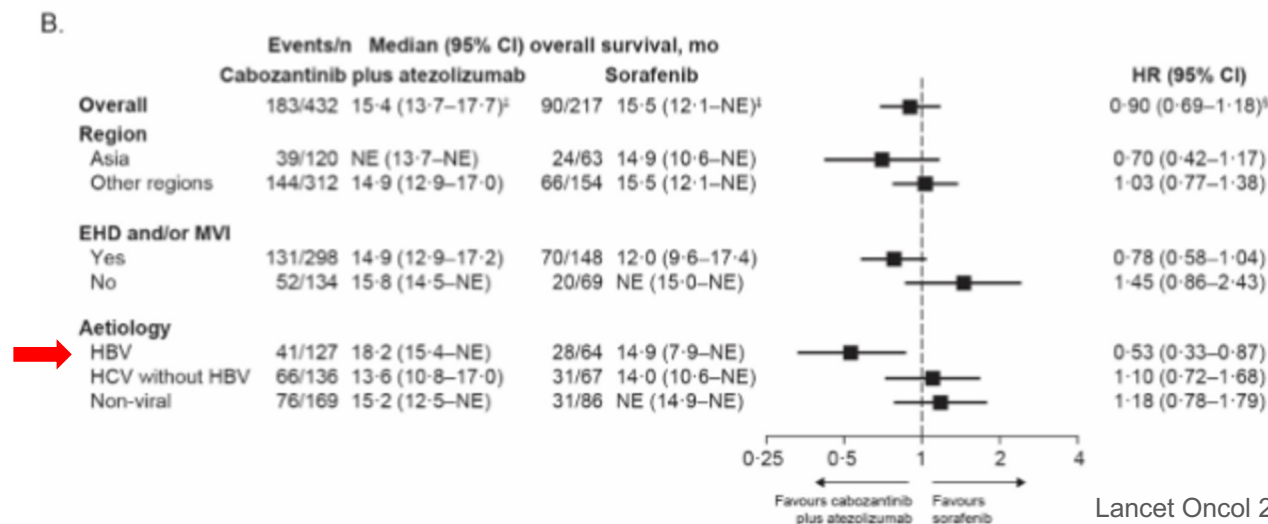
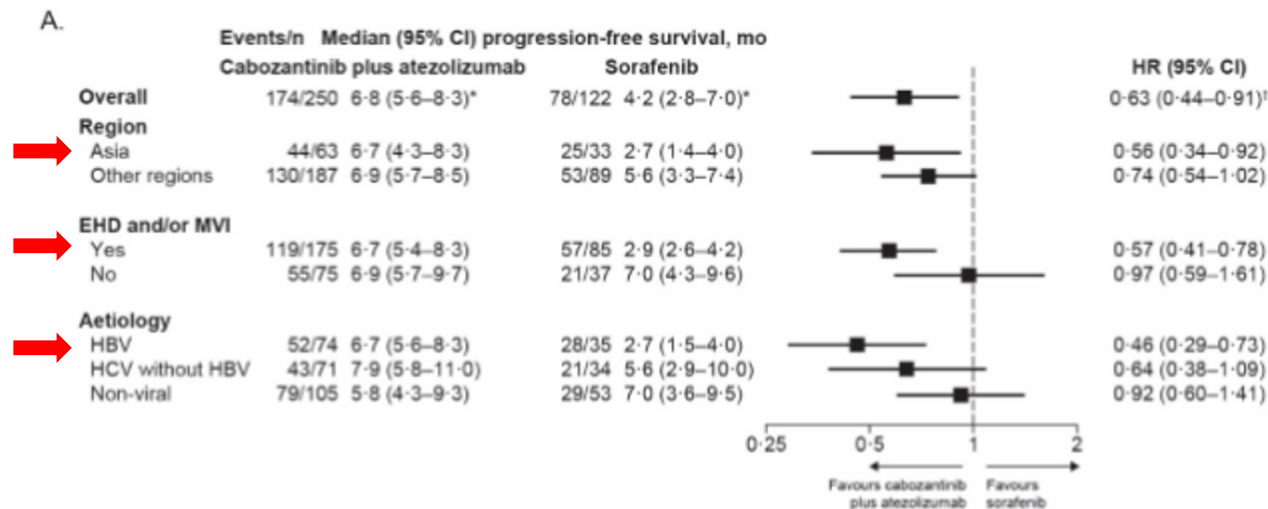


Resultados: SG

Análisis interino

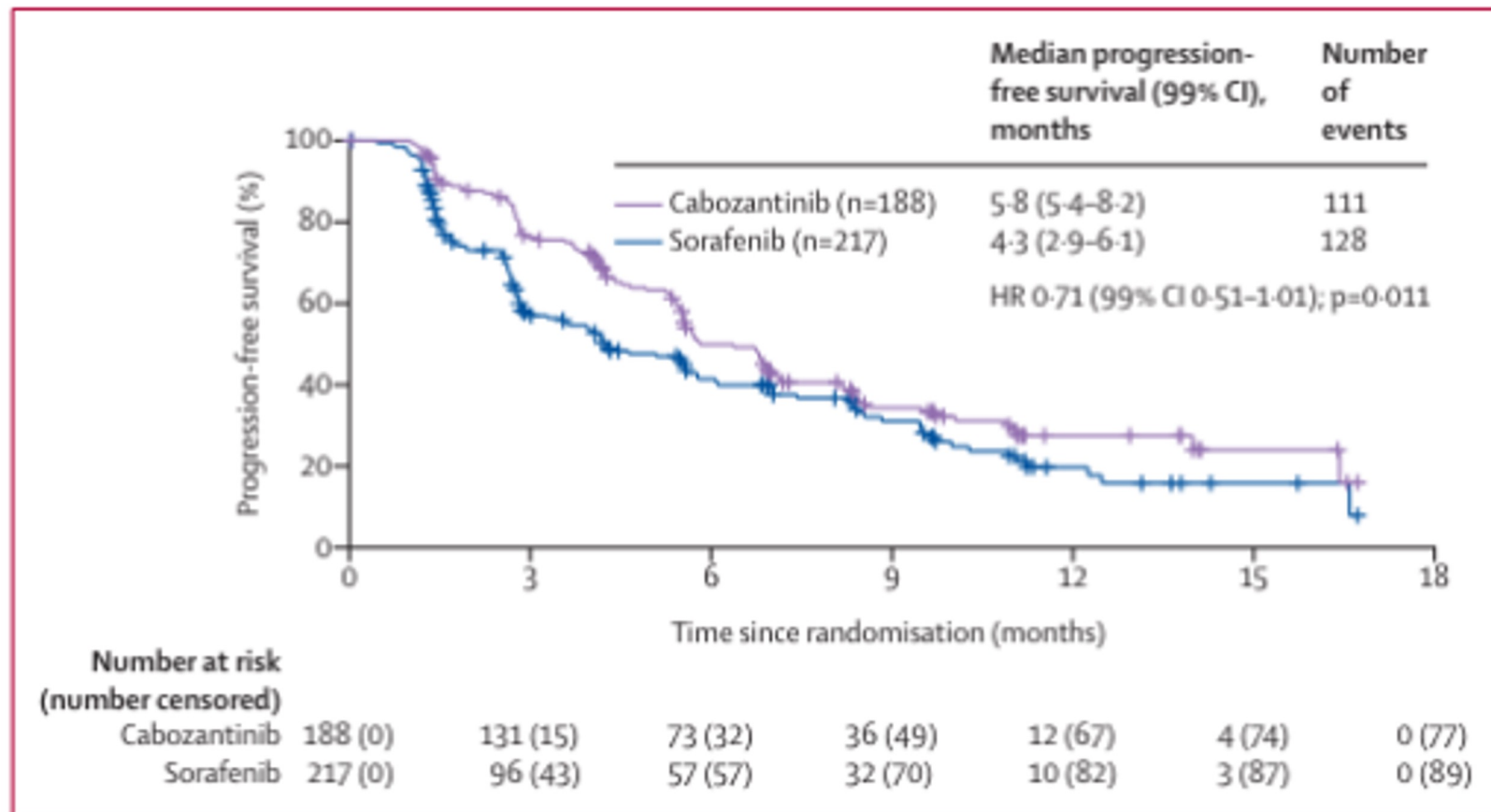


Análisis de subgrupos



Resultados: SLP

Análisis interino



	Progression-free survival ITT population		ITT population		
	Cabozantinib plus atezolizumab (n=250)	Sorafenib (n=122)	Cabozantinib plus atezolizumab (n=432)	Sorafenib (n=217)	Cabozantinib (n=188)
Objective response, n (%; 95% CI)	32 (13%; 8.9–17.6)	6 (5%; 1.8–10.4)	47 (11%; 8.1–14.2)	8 (4%; 1.6–7.1)	12 (6%; 3.3–10.9)
Best overall response					
Complete response	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
Partial response	31 (12%)	6 (5%)	46 (11%)	8 (4%)	12 (6%)
Stable disease	172 (69%)	71 (58%)	290 (67%)	132 (61%)	145 (77%)
Progressive disease	32 (13%)	26 (21%)	61 (14%)	44 (20%)	20 (11%)
Unable to evaluate or missing	12 (5%)	19 (16%)	29 (7%)	32 (15%)	8 (4%)
No measurable disease	2 (1%)	0	5 (1%)	1 (<1%)	3 (2%)
Disease control*	204 (82%)	77 (63%)	337 (78%)	140 (65%)	157 (84%)
Median time to response (IQR), months	4.1 (2.5–8.4)	3.5 (1.5–4.5)	4.0 (2.6–8.3)	3.5 (2.1–4.4)	4.2 (2.1–5.6)
Median duration of response (95% CI), months	12.4 (9.8–NE)	8.4 (3.0–NE)	10.6 (7.1–12.7)	8.8 (3.0–NE)	15.1 (4.4–NE)
Median time to progression (95% CI), months	7.1 (6.3–8.5)	4.2 (2.9–7.0)	7.0 (6.7–8.3)	4.6 (3.6–6.1)	6.8 (5.6–8.2)
Data are n (%) unless otherwise indicated. ITT=intention-to-treat. NE=not estimable. RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. *Disease control was defined as the proportion of patients with a complete response, partial response, or stable disease (post-hoc analysis). BIRC=blinded independent radiology committee.					
Table 2: Tumour response per RECIST 1.1 assessed by BIRC					

Efectos Adversos

EA G3 o más
64% para la
combinación,
46%
sorafenib y
60%
cabozantinib

	Cabozantinib plus atezolizumab (n=429)				Sorafenib (n=207)				Cabozantinib (n=188)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any event	104 (24%)	245 (57%)	28 (7%)	51 (12%)	87 (42%)	84 (41%)	11 (5%)	23 (11%)	44 (23%)	101 (54%)	12 (6%)	30 (16%)
Diarrhoea	190 (44%)	18 (4%)	0	0	93 (45%)	4 (2%)	0	0	91 (48%)	12 (6%)	0	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	148 (34%)	35 (8%)	0	0	75 (36%)	17 (8%)	0	0	66 (35%)	16 (9%)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	92 (21%)	37 (9%)	0	0	22 (11%)	7 (3%)	1 (<1%)	0	43 (23%)	18 (10%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	89 (21%)	35 (8%)	3 (1%)	0	17 (8%)	5 (2%)	1 (<1%)	0	43 (23%)	12 (6%)	0	0
Decreased appetite	109 (25%)	7 (2%)	0	0	37 (18%)	4 (2%)	0	0	69 (37%)	9 (5%)	0	0
Fatigue	91 (21%)	15 (3%)	0	0	25 (12%)	8 (4%)	0	0	52 (28%)	7 (4%)	0	0
Hypertension	63 (15%)	37 (9%)	0	0	21 (10%)	17 (8%)	0	0	32 (17%)	23 (12%)	0	0
Hypothyroidism	89 (21%)	0	0	0	7 (3%)	0	0	0	35 (19%)	0	0	0
Asthenia	56 (13%)	23 (5%)	1 (<1%)	0	28 (14%)	9 (4%)	0	0	27 (14%)	6 (3%)	0	0
Weight decreased	53 (12%)	20 (5%)	0	0	26 (13%)	2 (1%)	0	0	33 (18%)	13 (7%)	0	0
Abdominal pain	56 (13%)	7 (2%)	1 (<1%)	0	31 (15%)	10 (5%)	0	0	23 (12%)	4 (2%)	0	0
Nausea	62 (14%)	2 (<1%)	0	0	27 (13%)	1 (<1%)	0	0	35 (19%)	4 (2%)	0	0
Constipation	59 (14%)	3 (1%)	0	0	22 (11%)	0	0	0	33 (18%)	0	0	0
Rash	56 (13%)	5 (1%)	0	0	36 (17%)	1 (<1%)	0	0	28 (15%)	1 (1%)	0	0
Pyrexia	53 (12%)	4 (1%)	0	0	25 (12%)	1 (<1%)	0	0	22 (12%)	0	0	0
Blood bilirubin increased	44 (10%)	11 (3%)	1 (<1%)	0	19 (9%)	5 (2%)	0	0	19 (10%)	5 (3%)	1 (1%)	0
Ascites	41 (10%)	14 (3%)	0	0	7 (3%)	5 (2%)	0	0	17 (9%)	5 (3%)	0	0
Platelet count decreased	44 (10%)	7 (2%)	1 (<1%)	0	11 (5%)	2 (1%)	0	0	20 (11%)	5 (3%)	0	0
Dysphonia	47 (11%)	1 (<1%)	0	0	14 (7%)	0	0	0	32 (17%)	1 (1%)	0	0
Mucosal inflammation	45 (10%)	1 (<1%)	0	0	12 (6%)	0	0	0	15 (8%)	6 (3%)	0	0
Oedema peripheral	46 (11%)	0	0	0	12 (6%)	0	0	0	20 (11%)	0	0	0
Vomiting	42 (10%)	2 (<1%)	0	0	13 (6%)	1 (<1%)	0	0	32 (17%)	3 (2%)	0	0
Pruritis	43 (10%)	0	0	0	14 (7%)	0	0	0	11 (6%)	1 (1%)	0	0
Stomatitis	29 (7%)	9 (2%)	0	0	8 (4%)	0	0	0	24 (13%)	1 (1%)	0	0
Upper abdominal pain	32 (7%)	3 (1%)	0	0	16 (8%)	1 (<1%)	0	0	19 (10%)	0	0	0
Alopecia	15 (3%)	0	0	0	31 (15%)	0	0	0	14 (7%)	0	0	0
Hepatocellular carcinoma	0	6 (1%)	5 (1%)	21 (5%)	1 (<1%)	3 (1%)	2 (1%)	9 (4%)	2 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	19 (10%)

Conclusiones de los autores

- El OP, la SLP fue significativamente mayor en la combinación cabozantinib + atezolizumab vs. sorafenib
- En el análisis interino de la SG se observó una separación temprana en las curvas de Kaplan-Meier, pero no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento. Los análisis finales se presentarán a futuro
- La combinación mostró un aumento del control de la enfermedad y menor progresión primaria vs. sorafenib
- Aunque la terapia combinada fue favorecida vs. sorafenib para la SLP en pacientes con VHB y con enfermedad extrahepática o invasión macrovascular, no hubo un claro beneficio en pacientes con carcinoma hepatocelular de etiología no viral
- El análisis interino del OS SLP indicó un papel contribuyente de cabozantinib en la eficacia del tratamiento combinado y la separación temprana de las curvas de Kaplan-Meier sugirieron un rápido control de la enfermedad. El análisis final está pendiente.
- Los efectos adversos fueron los esperados según estudios previos
- Se necesitan estudios adicionales para determinar si cabozantinib + atezolizumab podría beneficiar a pacientes seleccionados

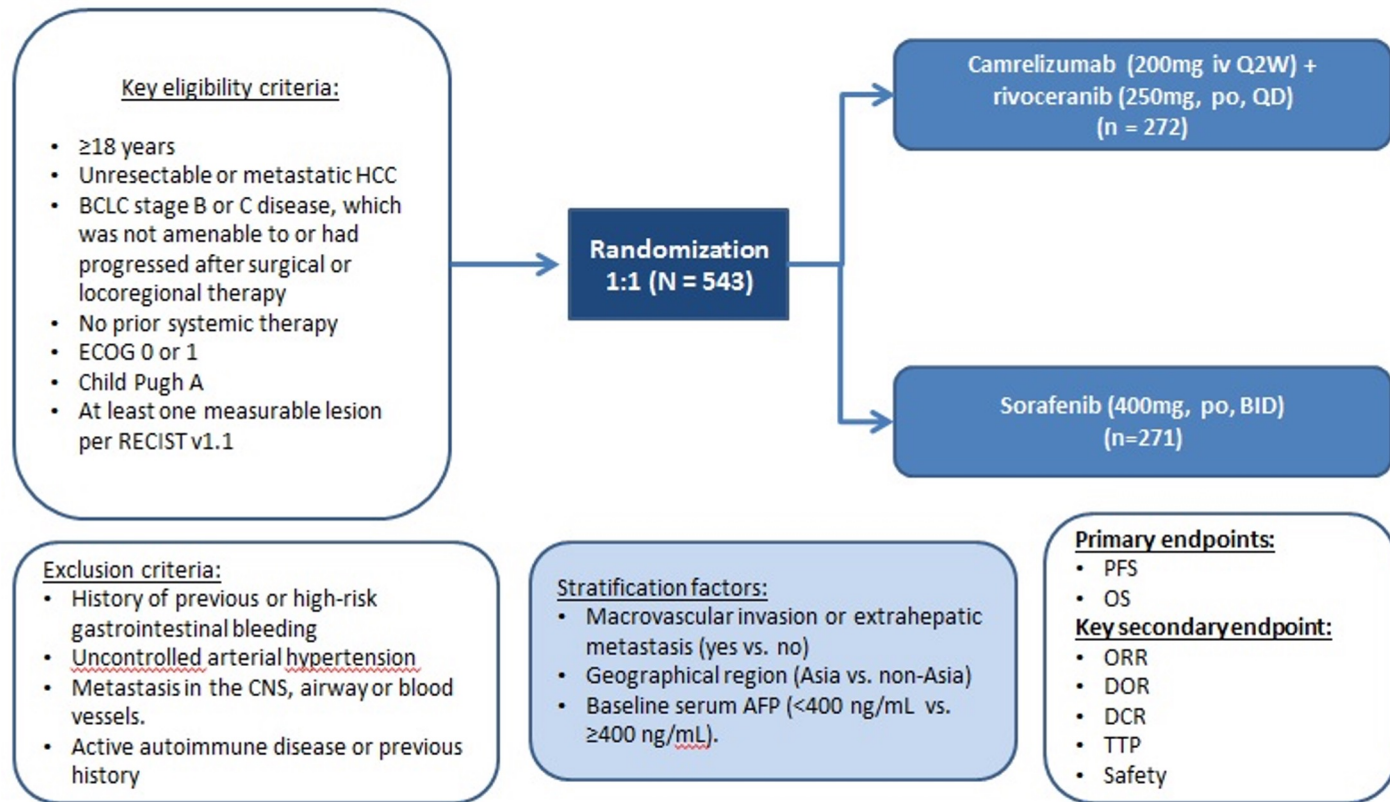
Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study

Shukui Qin, Stephen L Chan*, Shanzhi Gu, Yuxian Bai, Zhenggang Ren, Xiaoyan Lin, Zhendong Chen, Weidong Jia, Yongdong Jin, Yabing Guo, Xiaohua Hu, Zhiqiang Meng, Jun Liang, Ying Cheng, Jianping Xiong, Hong Ren, Fang Yang, Wei Li, Yajin Chen, Yong Zeng, Alexander Sultanbaev, Monika Pazgan-Simon, Margaryta Pisetska, Davide Melisi, Dmitriy Ponomarenko, Yurii Osypchuk, Ivan Sinielnikov, Tsai-Sheng Yang, Xiao Liang, Chunxia Chen, Linna Wang, Ann-Lii Cheng†, Ahmed Kaseb†, Arndt Vogel†, for the CARES-310 Study Group‡*

Antecedentes

- Se ha demostrado que la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios combinados con un TKI antiangiogénico mejora la SG, en comparación con la terapia antiangiogénica sola, en tumores sólidos avanzados.
- Camrelizumab y rivoceranib han demostrado eficacia y seguridad en el HCC avanzado y han sido aprobados como monoterapia en el tto. de 2da. línea en China.
- En un estudio fase 1 en pacientes con HCC pretratado, la combinación de camrelizumab y rivoceranib mostró buenos resultados.
- En un ensayo fase 2, en HCC avanzado, la combinación de camrelizumab y rivoceranib como terapia de 2da. línea demostró una eficacia clínica mejorada en comparación con los datos de monoterapia.
- Cuando se utilizó la combinación como tto de 1ra. línea, se observó una TRO del 34.3%, una SLP de 5.7 meses y una TSG a los 18 meses del 58.1%.

Diseño del estudio



Análisis estadístico

- La SLP, la SG, el tiempo hasta la progresión y la duración de la respuesta se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier.
- La SLP y la SG se compararon entre los grupos utilizando la prueba de log-rank estratificada.
- Los HR y los IC del 95% para la SLP y la SG en subgrupos preespecificados y post-hoc se estimaron utilizando el modelo de Cox no estratificado.

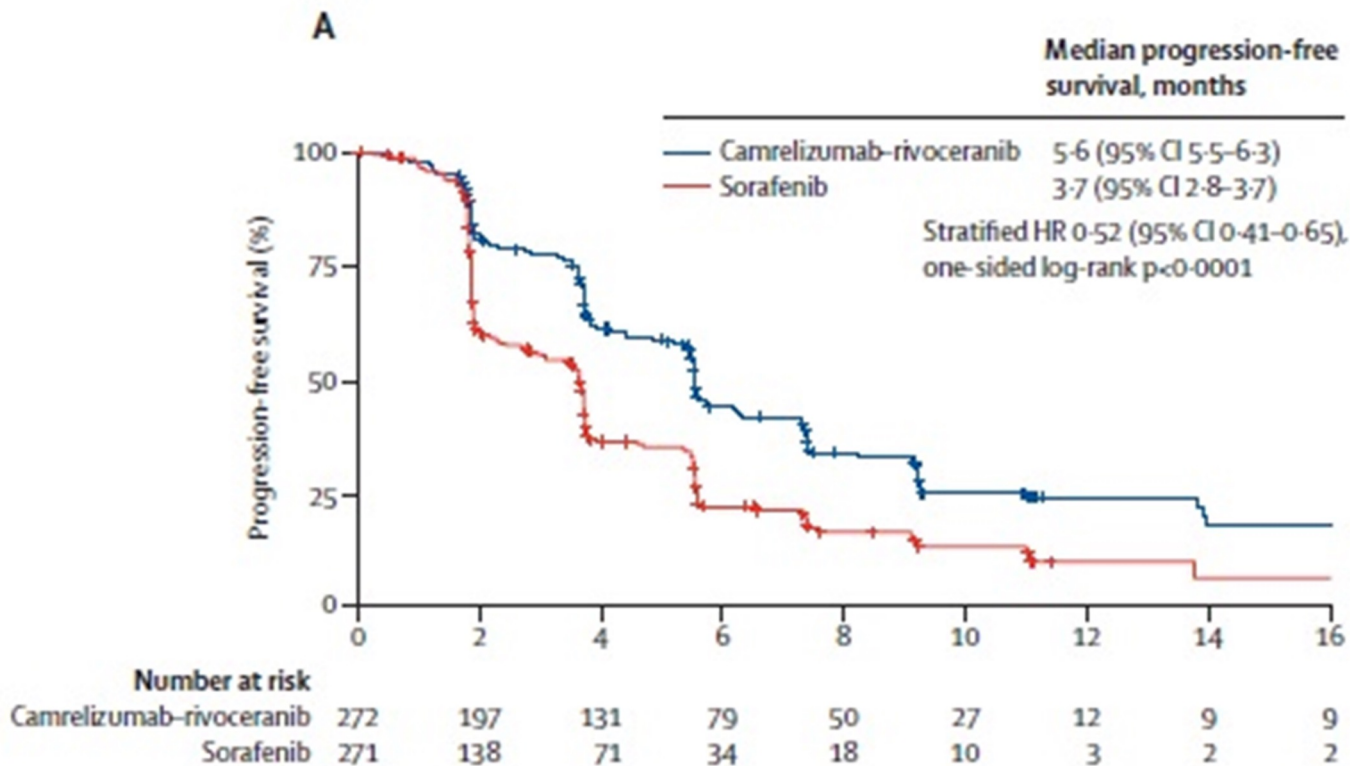
Características de la población

	Camrelizumab- rivoceranib (n=272)	Sorafenib (n=271)
Age, years	58 (48–66)	56 (47–64)
<65	191 (70%)	210 (77%)
≥65	81 (30%)	61 (23%)
Sex		
Male	227 (83%)	230 (85%)
Female	45 (17%)	41 (15%)
Geographical region		
Asia*	225 (83%)	224 (83%)
Non-Asia†	47 (17%)	47 (17%)
Race		
Asian	226 (83%)	224 (83%)
White	44 (16%)	46 (17%)
Black or African American	1 (<1%)	0
Other	1 (<1%)	1 (<1%)
Ethnicity		
Hispanic or Latinx	4 (1%)	2 (<1%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status		
0	120 (44%)	116 (43%)
1	152 (56%)	155 (57%)
Alpha-fetoprotein		
<400 ng/mL	176 (65%)	171 (63%)
≥400 ng/mL	96 (35%)	100 (37%)

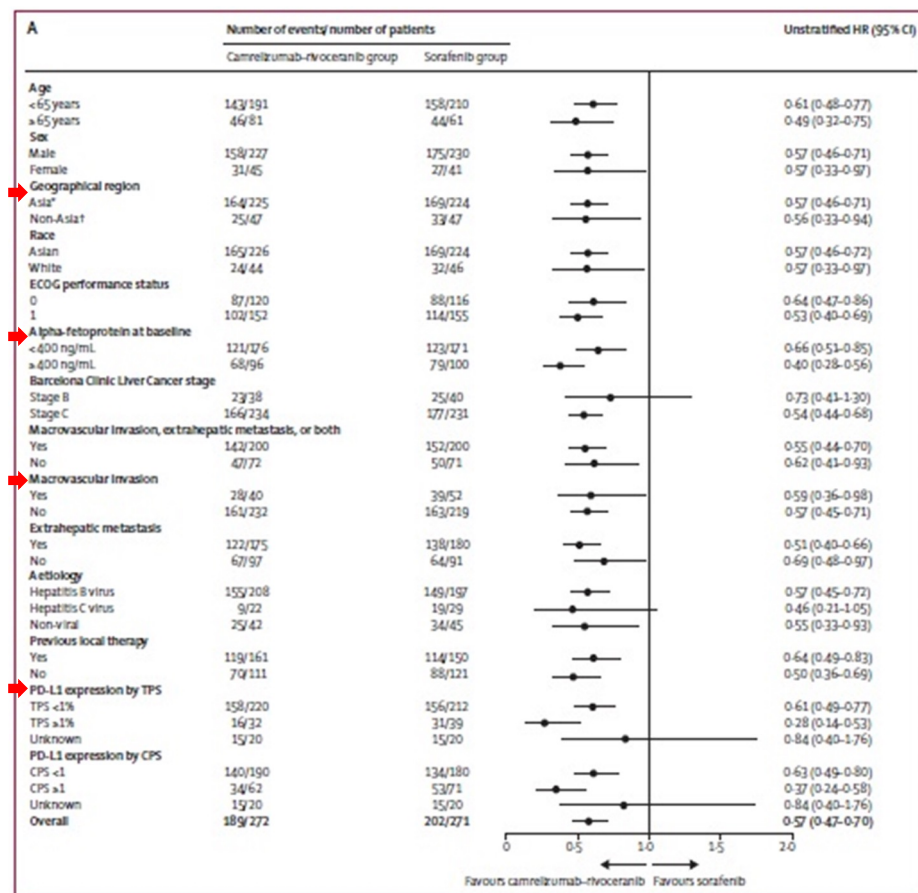
Barcelona Clinic Liver Cancer stage		
Stage B	38 (14%)	40 (15%)
Stage C	234 (86%)	231 (85%)
Child-Pugh score		
Class A (5 points)	236 (87%)	230 (85%)
Class A (6 points)	36 (13%)	41 (15%)
Albumin-bilirubin grade		
1	153 (56%)	165 (61%)
2	117 (43%)	106 (39%)
3	2 (<1%)	0
Macrovascular invasion, extrahepatic metastasis, or both	200 (74%)	200 (74%)
Macrovascular invasion‡	40 (15%)	52 (19%)
Extrahepatic metastasis	175 (64%)	180 (66%)
Aetiology§		
Hepatitis B virus	208 (76%)	197 (73%)
Hepatitis C virus	22 (8%)	29 (11%)
Non-viral¶	42 (15%)	45 (17%)
Previous local therapy for hepatocellular carcinoma	161 (59%)	150 (55%)
PD-L1 expression		
TPS <1%	220 (81%)	212 (78%)
TPS ≥1%	32 (12%)	39 (14%)
CPS <1	190 (70%)	180 (66%)
CPS ≥1	62 (23%)	71 (26%)
Unknown	20 (7%)	20 (7%)

Resultados en SLP, análisis primario

- Luego de una mediana de seguimiento de 7,8 meses

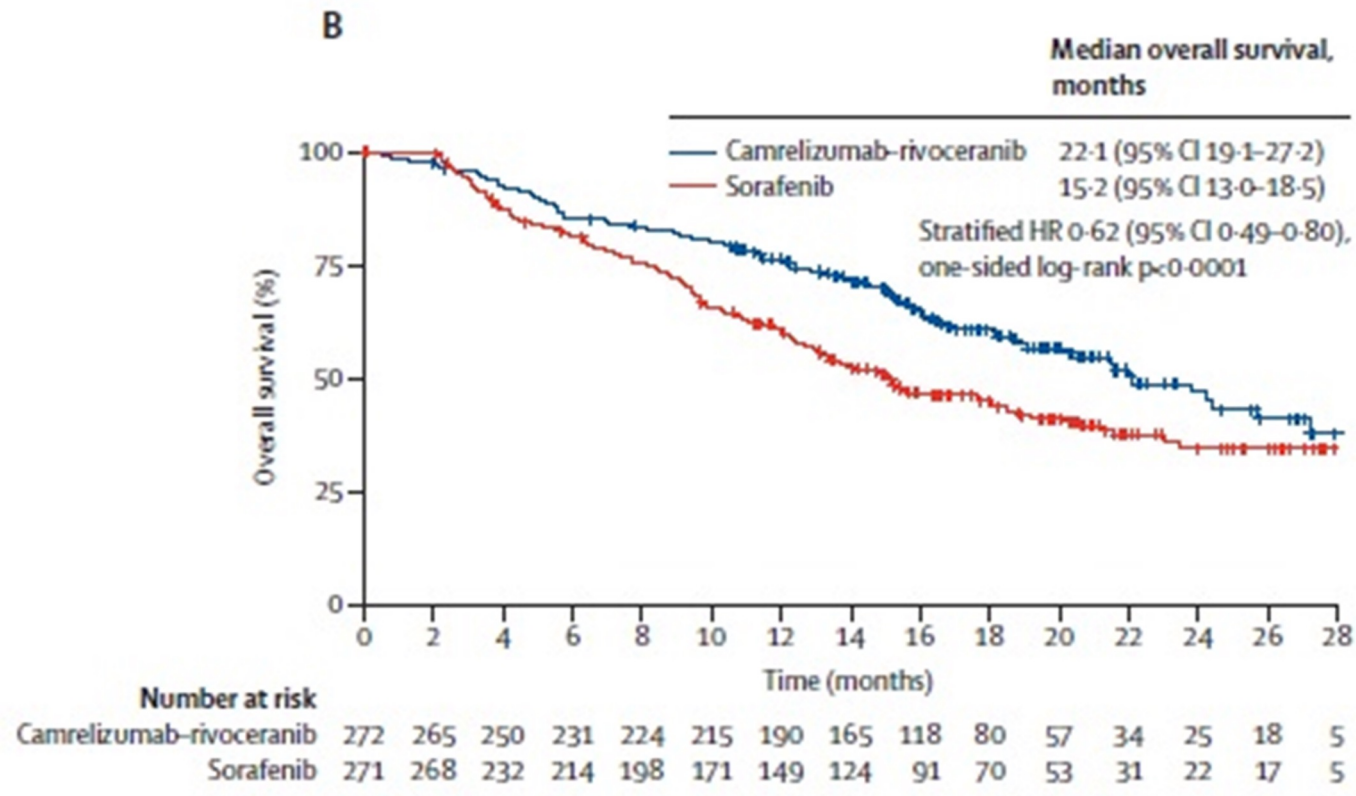


Análisis de subgrupos en SLP

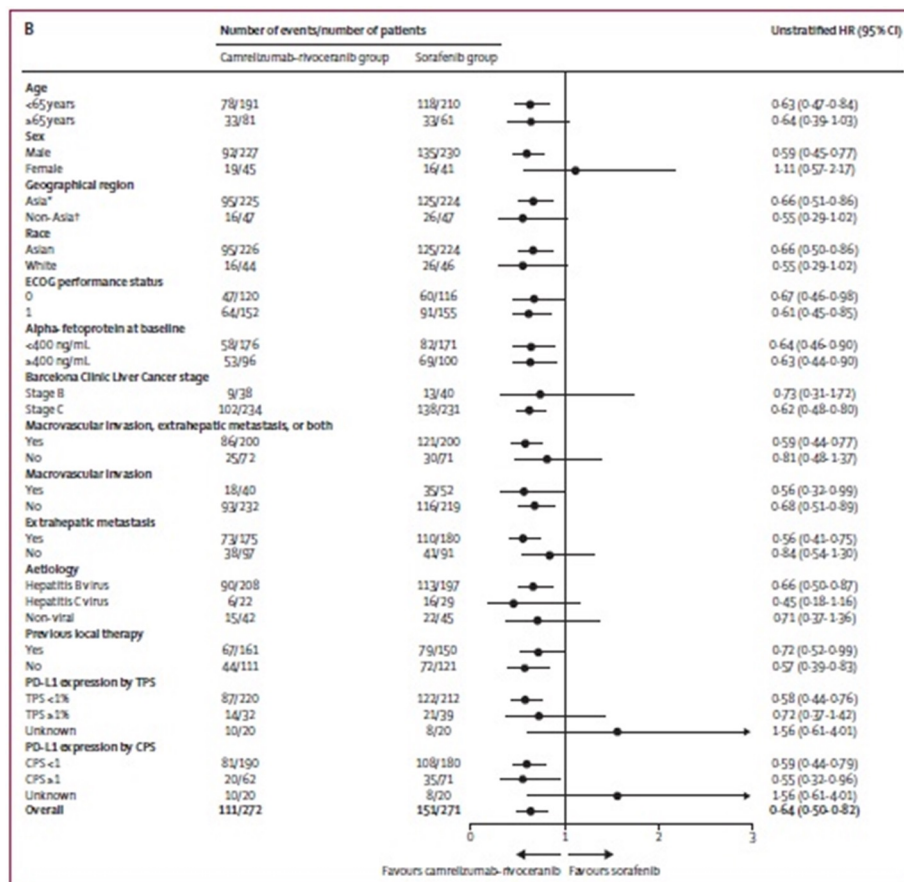


Resultados en SG, análisis intermedio

- Luego de una mediana de seguimiento de 14,5 meses



Análisis de subgrupos en SG



Resultados: objetivos secundarios

Table S6: Tumor Response according to RECIST 1.1 and mRECIST at Overall Survival Interim Analysis (ITT set)

	BIRC-assessed per RECIST 1.1		BIRC-assessed per mRECIST		INV-assessed per RECIST 1.1	
	Camrelizumab-rivoceranib (n=272)	Sorafenib (n=271)	Camrelizumab-rivoceranib (n=272)	Sorafenib (n=271)	Camrelizumab-rivoceranib (n=272)	Sorafenib (n=271)
Best overall response, n (%)						
Complete response	3 (1.1)	1 (0.4)	14 (5.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Partial response	66 (24.3)	15 (5.5)	76 (27.9)	24 (8.9)	64 (23.5)	17 (6.3)
Stable disease	144 (52.9)	130 (48.0)	123 (45.2)	125 (46.1)	156 (57.4)	140 (51.7)
Progressive disease	44 (16.2)	99 (36.5)	44 (16.2)	92 (33.9)	37 (13.6)	89 (32.8)
Not evaluable	15 (5.5)	26 (9.6)	15 (5.5)	27 (10.0)	14 (5.1)	24 (8.9)
Confirmed ORR (95% CI)*†, %	25.4 (20.3-31.0)	5.9 (3.4-9.4)	33.1 (27.5-39.0)	10.0 (6.7-14.2)	23.9 (19.0-29.4)	6.6 (4.0-10.3)
Difference (95% CI)‡, %	19.5 (13.6-25.3)		23.1 (16.5-29.8)		17.3 (11.4-23.1)	
Median DoR (95% CI)†, mo	14.8 (8.4-NR)	9.2 (5.3-NR)	12.1 (7.3-15.7)	9.2 (5.4-NR)	15.7 (10.8-NR)	7.5 (5.6-NR)
Range	1.8-25.9+	1.1-12.0+	1.8-23.0+	0.9-22.0+	1.8-25.9+	3.7-21.1+
Median time to response (TOR), mo	1.9 (1.9-3.7)	3.7 (1.9-4.7)	1.9 (1.8-3.6)	3.7 (1.9-3.9)	3.7 (1.8-5.5)	3.7 (1.9-6.5)
DCR (95% CI)†‡, %	78.3 (72.9-83.1)	53.9 (47.7-59.9)	78.3 (72.9-83.1)	56.1 (50.0-62.1)	81.3 (76.1-85.7)	58.3 (52.2-64.2)
Median TTP (95% CI)†, mo	7.2 (5.6-8.2)	3.7 (3.6-3.7)	6.3 (5.6-7.5)	3.7 (3.6-3.8)	7.4 (6.2-9.2)	3.7 (3.6-3.8)

Data cutoff was Feb. 8, 2022.

Eventos adversos

	Camrelizumab-rhoceranib (n=272)				Sorafenib (n=269)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any treatment-related adverse event	45 (17%)	193 (71%)	26 (10%)	1 (<1%)	128 (48%)	128 (48%)	12 (4%)	1 (<1%)
Hypertension	87 (32%)	100 (37%)	2 (1%)	0	76 (28%)	40 (15%)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	102 (38%)	42 (15%)	3 (1%)	0	85 (32%)	14 (5%)	0	0
Proteinuria	118 (43%)	16 (6%)	0	0	67 (25%)	5 (2%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	92 (34%)	34 (13%)	1 (<1%)	0	72 (27%)	8 (3%)	0	0
Platelet count decreased	94 (35%)	28 (10%)	4 (1%)	0	85 (32%)	4 (1%)	0	0
Blood bilirubin increased	92 (34%)	24 (9%)	0	0	71 (26%)	4 (1%)	0	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	69 (25%)	33 (12%)	0	0	122 (45%)	41 (15%)	0	0
Diarrhoea	77 (28%)	6 (2%)	0	0	91 (34%)	14 (5%)	0	0
Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation	72 (26%)	7 (3%)	0	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	57 (21%)	14 (5%)	2 (1%)	0	24 (9%)	1 (<1%)	2 (1%)	0
White blood cell count decreased	66 (24%)	7 (3%)	0	0	35 (13%)	3 (1%)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	39 (14%)	25 (9%)	2 (1%)	0	29 (11%)	15 (6%)	5 (2%)	0
Hypothyroidism	58 (21%)	0	0	0	16 (6%)	0	0	0
Fatigue	46 (17%)	7 (3%)	0	0	20 (7%)	1 (<1%)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	44 (16%)	3 (1%)	0	0	30 (11%)	3 (1%)	0	0
Conjugated blood bilirubin increased	34 (13%)	10 (4%)	2 (1%)	0	28 (10%)	6 (2%)	2 (1%)	0
Rash	40 (15%)	5 (2%)	0	0	47 (17%)	3 (1%)	0	0
Anaemia	41 (15%)	4 (1%)	0	0	19 (7%)	2 (1%)	0	0
Decreased appetite	39 (14%)	3 (1%)	0	0	31 (12%)	3 (1%)	0	0
Unconjugated blood bilirubin increased	33 (12%)	2 (1%)	0	0	20 (7%)	1 (<1%)	0	0
Hypoalbuminaemia	34 (13%)	0	0	0	21 (8%)	0	0	0
Weight decreased	28 (10%)	4 (1%)	0	0	33 (12%)	6 (2%)	0	0
Asthenia	29 (11%)	3 (1%)	0	0	15 (6%)	0	0	0
Haematuria	31 (11%)	0	0	0	12 (4%)	0	0	0
Nausea	31 (11%)	0	0	0	14 (5%)	0	0	0
Headache	28 (10%)	2 (1%)	0	0	4 (1%)	1 (<1%)	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	26 (10%)	1 (<1%)	0	0	29 (11%)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	18 (7%)	8 (3%)	0	0	14 (5%)	3 (1%)	0	0
Amylase increased	15 (6%)	9 (3%)	1 (<1%)	0	6 (2%)	0	1 (<1%)	0
Hyponatremia	13 (5%)	8 (3%)	0	0	8 (3%)	1 (<1%)	0	0
Lipase increased	7 (3%)	7 (3%)	6 (2%)	0	6 (2%)	4 (1%)	1 (<1%)	0
Hypophosphataemia	17 (6%)	2 (1%)	0	0	27 (10%)	12 (4%)	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	2 (1%)	6 (2%)	0	0	0	0	0	0
Alopecia	4 (1%)	0	0	0	52 (19%)	0	0	0

Data are n (%). Treatment-related adverse events of grade 1-2 occurring in at least 10% of patients or of grade 3-5 occurring in at least 2% of patients in either group are reported.

Table 2: Treatment-related adverse events in the safety analysis set at the interim analysis for overall survival

Resultados del análisis final

- Luego de una mediana de seguimiento de 22,1 meses para camrelizumab más rivoceranib y de 14,9 meses para sorafenib.

Efficacy outcomes at FA.

	C+R (n=272)	S (n=271)
OS event, n (%)	159 (58.5)	192 (70.8)
mOS (95% CI)*, mo	23.8 (20.6-27.2)	15.2 (13.2-18.5)
HR (95% CI) [†] ; p value [‡]	0.64 (0.52-0.79); p <0.0001	
PFS event, n (%)	199 (73.2)	209 (77.1)
mPFS (95% CI)*, mo	5.6 (5.5-7.4)	3.7 (3.1-3.7)
HR (95% CI) [†] ; p value [‡]	0.54 (0.44-0.67); p <0.0001	
ORR (95% CI)	26.8 (21.7-32.5)	5.9 (3.4-9.4)
mDoR (95% CI)*, mo	17.5 (9.3-NR)	9.2 (5.3-NR)

Conclusiones de los autores

- Camrelizumab más rivoceranib mostraron una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en comparación con sorafenib.
 - La combinación tuvo un perfil de seguridad manejable.
- ❑ Estos resultados respaldan el uso de la combinación camrelizumab más rivoceranib como una nueva opción de tratamiento de primera línea para pacientes con HCC no resecable, child pugh A.

HIMALAYA

Pautado digestivo 2024
Hepatocarcinoma



ORIGINAL ARTICLE

Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Introducción:

El hepatocarcinoma es una de las causas más comunes de muerte relacionada al cáncer globalmente.

Muchos pacientes requieren tratamiento sistémico de inicio o después de la recaída a tratamientos locales.

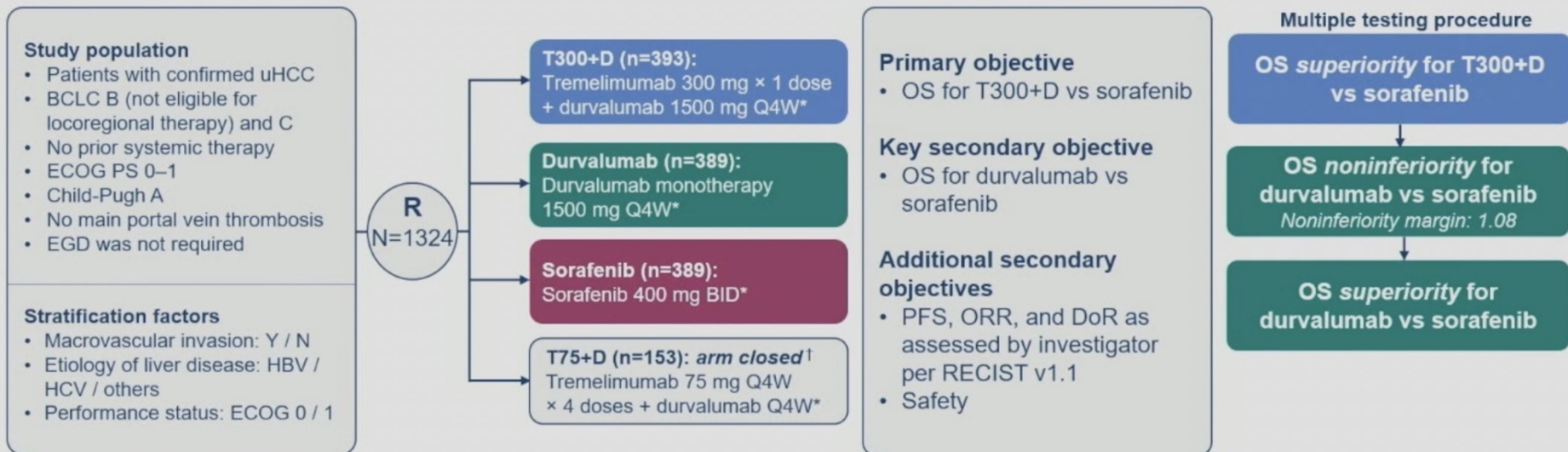
La combinación de inhibidores de CTLA4 y PDL1 mostró actividad antitumoral con efectos inmunoestimuladores complementarios

En el fase II “Study22” tremelimumab + durvalumab mostraron actividad clínica con toxicidad aceptable.

- Tremelimumab: Anti CTLA4
- Durvalumab: Anti PD-L1

HIMALAYA study design

HIMALAYA was an open-label, multicenter, global, Phase 3 trial



*Treatment continued until disease progression. Patients with progressive disease who, in the investigator's opinion, continued to benefit from treatment and met the criteria for treatment in the setting of progressive disease could continue treatment. †The T75+D arm was closed following a preplanned analysis of a Phase 2 study. Patients randomized to this arm (n=153) could continue treatment following arm closure. Results from this arm are not reported in this presentation.

BID, twice a day; EGD, esophagogastroduodenoscopy; Q4W, every 4 weeks.

Estudio randomizado, abierto, ciego para el patrocinador, multicéntrico, global, fase 3.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 años o mayores.
- Hepatocarcinoma histológicamente confirmado
- Sin tratamiento sistémico previo
- Inelegible para tratamiento locoregional
- BCLC: B ó C, Child-Pugh A, ECOG 0 - 1
- Al menos una lesión medible por RECIST 1.1

Criterios de exclusión:

- Ascitis significativa (que requiera tratamiento no farmacológico).
- Trombosis de la vena porta.
- Coinfección con hepatitis B y C.

Diseño original

En primera instancia se diseñó para randomizar pacientes 1:1:1:1

- Régimen “STRIDE”: Tremelimumab 300 mg una dosis seguido de Durvalumab 1500 mg cada 4 semanas.
- Durvalumab 1500 mg cada 4 semanas.
- Régimen “T75+D”: Tremelimumab 75 mg cada 4 semanas por 4 dosis, seguido de Durvalumab 1500 mg cada 4 semanas.
- Sorafenib 400 mg vía oral dos veces al día.

El reclutamiento para el brazo T75 + D se cerró y el protocolo fue enmendado ya que un análisis interino del ensayo “Study 22” no demostró diferencias significativas en términos de eficacia con dicho régimen y Durvalumab monodroga.

Diseño

- El tratamiento continuaba hasta progresión, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento u otro criterio de discontinuación.
- Podían continuar el tratamiento después de la progresión si cumplían criterios de continuación
- Pacientes en el brazo STRIDE que progresaran en la fase de durvalumab que en opinión del investigador se beneficiaran del tratamiento eran elegibles a re-tratamiento con una nueva dosis de tremelimumab 300mg, si cumplían los criterios.
 - La progresión no podía ser sobre lesiones de interés en las que previamente se haya confirmado respuesta.
 - No toxicidad inaceptable.
 - Síntomas que determinen PS ECOG mayor a 1.
 - Síntomas que requieran intervención urgente.

Objetivos

- Primarios: Sobrevida Global para STRIDE vs. sorafenib
- Secundarios:
 - No inferioridad y superioridad para sobrevida global de durvalumab vs. sorafenib
 - Tasas de sobrevida global a 18, 24 y 36 meses.
 - SLP, TLP, TRO, DR
 - Seguridad
 - Anticuerpos anti farmacos.

Análisis estadístico

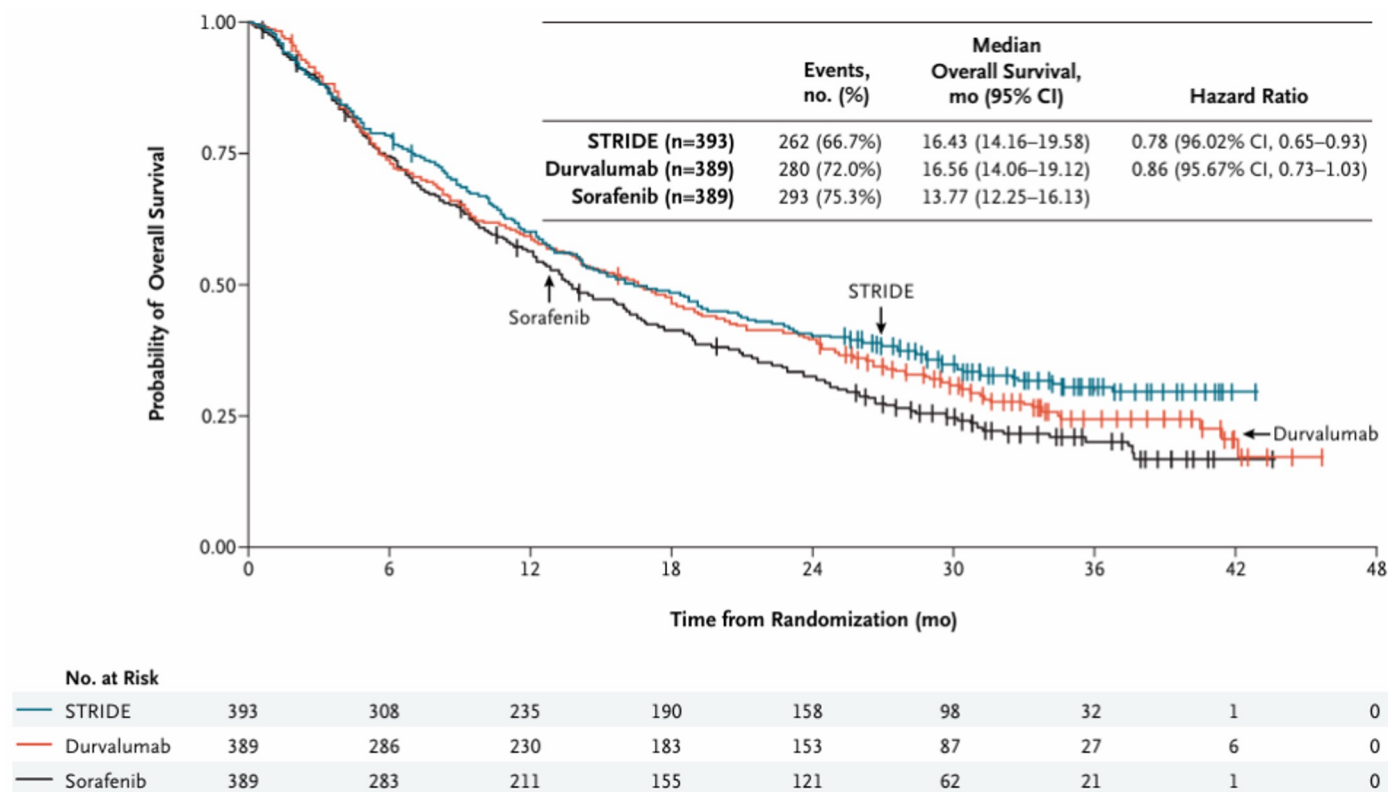
- Se planificó un análisis interino de sobrevida global
- El análisis final se planificó a aproximadamente 37.5 meses cuando se estimaban 515 eventos de SG en los brazos STRIDE y sorafenib combinados.
- SG fue evaluada con un test de log-rank estratificado ajustado por factores de estratificación
- El efecto de STRIDE vs sorafenib fue estimado con modelo de Cox.
- Datos de eficacia fueron analizados para la población por intención de tratar (pacientes randomizados en STRIDE, durvalumab o sorafenib)

Población

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

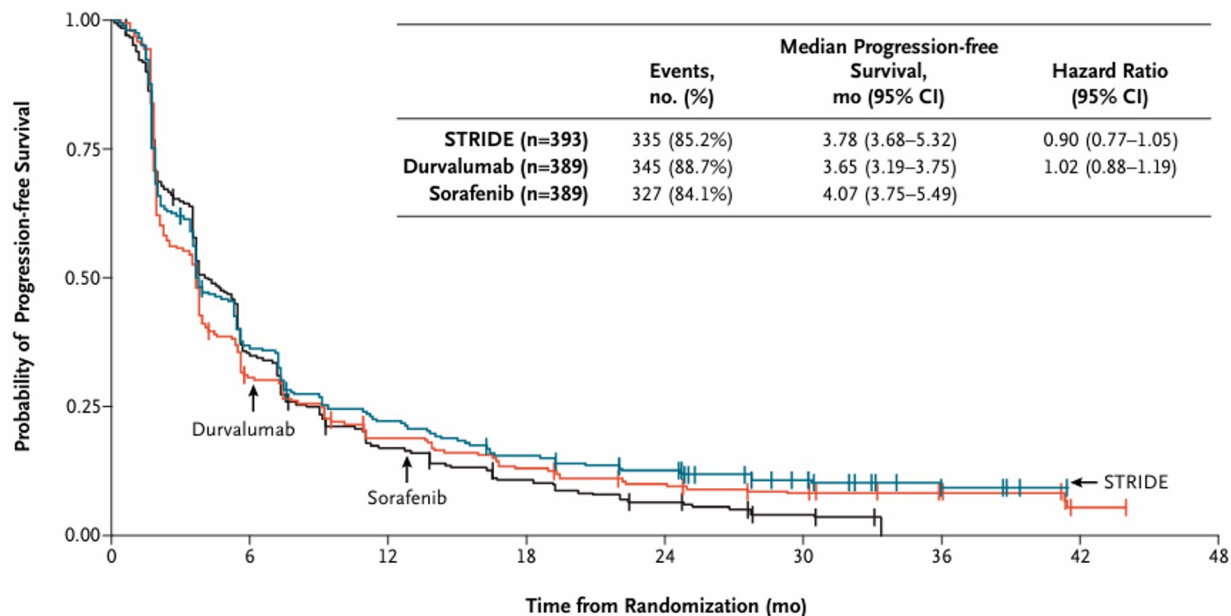
Resultados

Análisis de sobrevida global.



Análisis de sobrevida libre de progresión

B



No. at Risk									
— STRIDE	393	135	81	55	43	26	7	0	0
— Durvalumab	389	115	68	47	34	20	6	1	0
— Sorafenib	389	118	53	31	18	6	0	0	0

Objetivos secundarios

Table 2. Response Outcomes in the Intent-to-Treat Population (Confirmed).*

Parameter	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
Response — no. (%)			
Objective†	79 (20.1)	66 (17.0)	20 (5.1)
Complete	12 (3.1)	6 (1.5)	0
Partial	67 (17.0)	60 (15.4)	20 (5.1)
Stable disease — no. (%)	157 (39.9)	147 (37.8)	216 (55.5)
Disease control rate — %	236 (60.1)	213 (54.8)	236 (60.7)
Duration of response — mo‡			
Median	22.34	16.82	18.43
IQR	8.54–NR	7.43–NR	6.51–25.99
Time to response — mo			
Median	2.17	2.09	3.78
95% CI	(1.84–3.98)	(1.87–3.98)	(1.89–8.44)

Seguridad

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

Seguridad: EA inmunomediados

Table S6. Immune-mediated Adverse Events in the Safety Analysis Population.

Event — no. (%)	STRIDE	Durvalumab	Sorafenib	T75+D
	(n=388)	(n=388)	(n=374)	(n=152)
Any immune-mediated adverse event	139 (35.8)	64 (16.5)	30 (8.0)	53 (34.9)
Any grade 3 or 4 immune-mediated adverse event	49 (12.6)	25 (6.4)	9 (2.4)	19 (12.5)
Any serious immune-mediated adverse event	41 (10.6)	20 (5.2)	4 (1.1)	17 (11.2)
Any immune-mediated adverse event leading to death	6 (1.5)	0	0	0
Treatment-related immune-mediated adverse events				
Any immune-mediated adverse event	134 (34.5)	58 (14.9)	21 (5.6)	49 (32.2)
Any grade 3 or 4 immune-mediated adverse event	49 (12.6)	24 (6.2)	9 (2.4)	18 (11.8)
Any serious immune-mediated adverse event	41 (10.6)	19 (4.9)	4 (1.1)	16 (10.5)
Any immune-mediated adverse event leading to death	6 (1.5)	0	0	0

Tratamientos posteriores

Table S3. Subsequent Second-Line Anticancer Therapies in the Intent-to-Treat Population.

	STRIDE	Durvalumab	Sorafenib
	(n=393)	(n=389)	(n=389)
Any subsequent second-line therapy	160 (40.7)	168 (43.2)	175 (45.0)
— no. (%)			
Systemic therapy			
Immunotherapy	7 (1.8)	3 (0.8)	67 (17.2)
Targeted therapy	143 (36.4)	150 (38.6)	89 (22.9)
Chemotherapy	7 (1.8)	3 (0.8)	13 (3.3)

Conclusiones de los autores.

- El régimen STRIDE demostró una mejora estadísticamente significativa de la sobrevida global vs. sorafenib
- Durvalumab monoterapia demostró ser no inferior a sorafenib para sobrevida global
- Ambos con perfiles de seguridad favorables

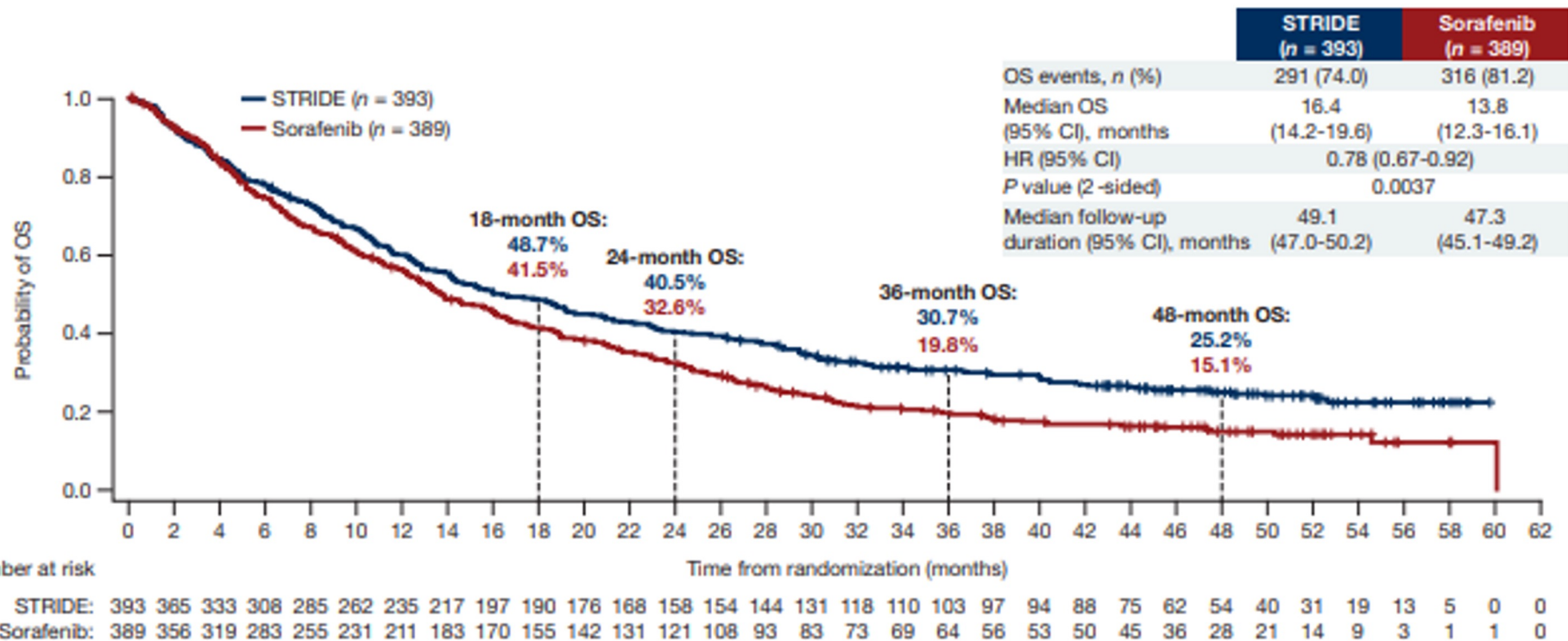
ORIGINAL ARTICLE

Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma

B. Sangro^{1,*}, S. L. Chan², R. K. Kelley³, G. Lau⁴, M. Kudo⁵, W. Sukeepaisarnjaroen⁶, M. Yarchoan⁷, E. N. De Toni⁸, J. Furuse⁹, Y. K. Kang¹⁰, P. R. Galle¹¹, L. Rimassa^{12,13}, A. Heurgué¹⁴, V. C. Tam¹⁵, T. Van Dao¹⁶, S. C. Thungappa¹⁷, V. Breder¹⁸, Y. Ostapenko¹⁹, M. Reig²⁰, M. Makowsky²¹, M. J. Paskow²², C. Gupta²³, J. F. Kurland²¹, A. Negro²¹ & G. K. Abou-Alfa^{24,25,26}, for the HIMALAYA investigators[†]

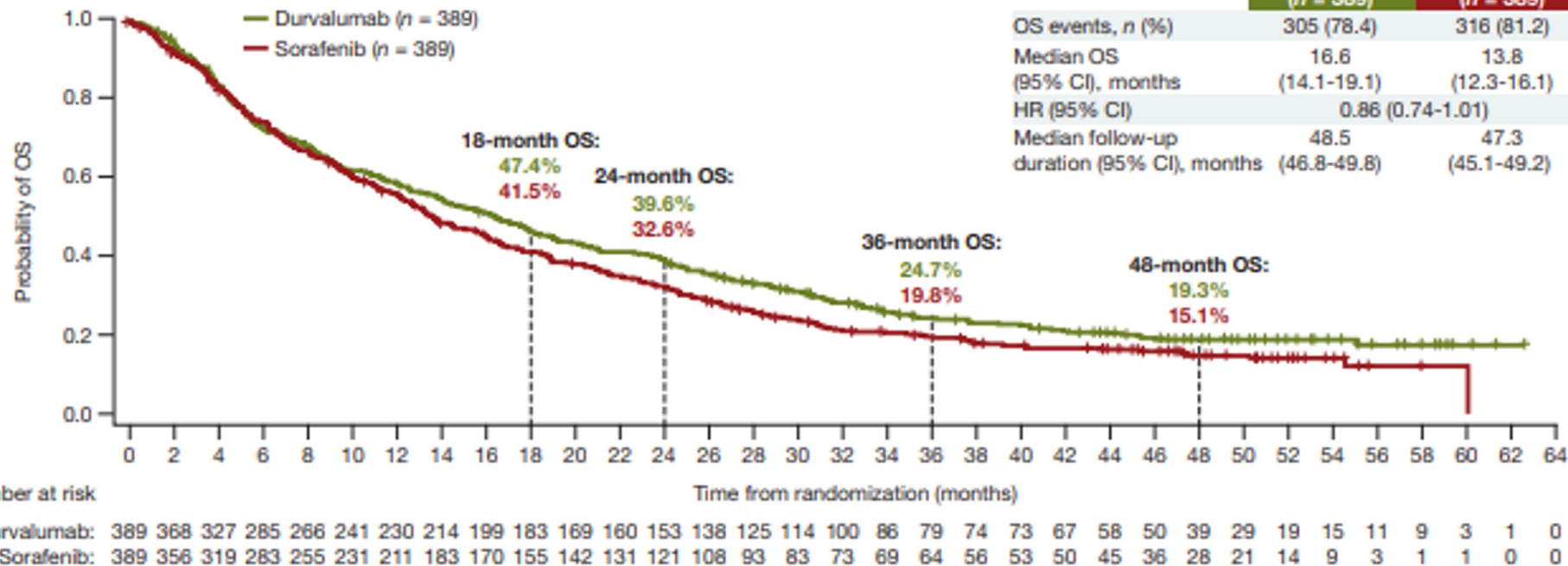
SG STRIDE vs sorafenib

A



SG durvalumab vs. sorafenib

B



Sobrevivientes de largo plazo.

- Aquellos que sobreviven a 36 meses de la randomización.

Table 1. Baseline demographics and disease characteristics of long-term survivors

Characteristic	STRIDE (n = 103)	Durvalumab (n = 79)	Sorafenib (n = 64)
Sex (male), n (%)	90 (87.4)	64 (81.0)	54 (84.4)
Age, median (range), years	66.0 (32-86)	63.0 (35-86)	64.0 (32-84)
Region, n (%)			
Asia (excluding Japan)	41 (39.8)	30 (38.0)	23 (35.9)
Rest of the world (including Japan)	62 (60.2)	49 (62.0)	41 (64.1)
Etiology of liver disease, ^{a,b} n (%)			
HBV	33 (32.0)	25 (31.6)	16 (25.0)
HCV	30 (29.1)	23 (29.1)	26 (40.6)
Nonviral	40 (38.8)	31 (39.2)	22 (34.4)
ECOG PS, n (%)			
0	75 (72.8)	58 (73.4)	51 (79.7)
1	28 (27.2)	19 (24.1)	13 (20.3)
2	0	2 (2.5)	0
BCLC, ^c n (%)			
B	28 (27.2)	23 (29.1)	14 (21.9)
C	75 (72.8)	56 (70.9)	50 (78.1)
Child-Pugh class/score, n (%)			
A/5	87 (84.5)	61 (77.2)	54 (84.4)
A/6	15 (14.6)	17 (21.5)	9 (14.1)
B/7	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (1.6)
MVI, ^d n (%)	19 (18.4)	10 (12.7)	11 (17.2)
EHS, ^e n (%)	52 (50.5)	38 (48.1)	27 (42.2)
MVI and/or EHS, ^b n (%)	61 (59.2)	44 (55.7)	37 (57.8)
AFP, ^f n (%)			
<400 ng/ml	69 (67.0)	60 (75.9)	53 (82.8)
>400 ng/ml	33 (32.0)	18 (22.8)	10 (15.6)

Table 2. Best objective response of long-term survivors

Best objective response, n (%)	STRIDE (n = 103)	Durvalumab (n = 79)	Sorafenib (n = 64)
Objective response rate	53 (51.5)	42 (53.2)	10 (15.6)
Complete response	12 (11.7)	5 (6.3)	0
Partial response	41 (39.8)	37 (46.8)	10 (15.6)
Stable disease	39 (37.9)	25 (31.6)	45 (70.3)
Progressive disease	10 (9.7)	12 (15.2)	6 (9.4)
Not evaluable	1 (1.0)	0	3 (4.7)

Seguridad

Participants with an event, n (%)	STRIDE (n = 388)	Durvalumab (n = 388)	Sorafenib (n = 374)
Any serious treatment-related AEs (including death)	68 (17.5)	33 (8.5)	36 (9.6)
Any serious AEs (including death)	160 (41.2)	123 (31.7)	111 (29.7)
Infections and infestations	46 (11.9)	25 (6.4)	24 (6.4)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	8 (2.1)	5 (1.3)	4 (1.1)
Blood and lymphatic system disorders	6 (1.5)	2 (0.5)	3 (0.8)
Immune system disorders	1 (0.3)	2 (0.5)	0
Endocrine disorders	4 (1.0)	5 (1.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	18 (4.6)	13 (3.4)	7 (1.9)
Psychiatric disorders	1 (0.3)	3 (0.8)	0
Nervous system disorders	14 (3.6)	9 (2.3)	7 (1.9)
Eye disorders	3 (0.8)	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Cardiac disorders	10 (2.6)	7 (1.8)	8 (2.1)
Vascular disorders	6 (1.5)	4 (1.0)	2 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	9 (2.3)	12 (3.1)	10 (2.7)
Gastrointestinal disorders	48 (12.4)	25 (6.4)	36 (9.6)
Hepatobiliary disorders	14 (3.6)	17 (4.4)	15 (4.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (1.8)	2 (0.5)	10 (2.7)
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	6 (1.5)	4 (1.0)	2 (0.5)
Renal and urinary disorders	7 (1.8)	4 (1.0)	7 (1.9)
General disorders and administration site conditions	10 (2.6)	19 (4.9)	9 (2.4)
Investigations	9 (2.3)	6 (1.5)	0
Injury, poisoning, and procedural complications	6 (1.5)	6 (1.5)	4 (1.1)

Conclusiones de los autores.

- STRIDE es un novel tratamiento que prolonga la sobrevida mientras mantiene un perfil de seguridad tolerable y manejable que es diferenciado de otras opciones disponibles.
- Estos datos representan el seguimiento de sobrevida global más largo a la fecha de un estudio pivotal fase III en HCC y demuestra beneficios a largo plazo sin precedentes de STRIDE con alrededor de 1 de 4 pacientes vivos a 4 años.

Conclusiones de los autores.

- STRIDE es un novel tratamiento que prolonga la sobrevida mientras mantiene un perfil de seguridad tolerable y manejable que es diferenciado de otras opciones disponibles.
- Estos datos representan el seguimiento de sobrevida global más largo a la fecha de un estudio pivotal fase III en HCC y demuestra beneficios a largo plazo sin precedentes de STRIDE con alrededor de 1 de 4 pacientes vivos a 4 años.

Propuesta de redacción.

HCC avanzado: tratamiento sistémico de primera línea.

Las combinaciones de atezolizumab-bevacizumab, tremelimumab-durvalumab (1500mg cada 4 semanas); atezolizumab-cabozantinib y camrelizumab-rivoceranib (apatinib) fueron comparadas en primera línea con sorafenib, en pacientes HCC irresecables con Child-Turcotte-Pugh A, en los estudios fase III: IMbrave 150 (N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894-1905), HIMALAYA (NEJM Evid 2022;1(8)), COSMIC 312 (Lancet Oncol 2022; 23: 995–1008) y CARES 310 (Lancet 2023; 402: 1133–46) respectivamente.

El estudio HIMALAYA, fase 3, abierto y multicéntrico, randomizó a 1.171 pacientes no tratados previamente con CHC avanzado irresecable y Child-Turcotte-Pugh A a recibir: régimen STRIDE: tremelimumab (300mg, una dosis) más durvalumab (1500mg cada 4 semanas); durvalumab (1500mg cada 4 semanas); T75+D (tremelimumab 75 mg de cada 4 semanas durante cuatro dosis más 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas) o sorafenib (400mg dos veces al día). Posteriormente, se cerró la inscripción en el grupo T75+D debido a que un análisis preplanificado del estudio fase 2 que mostró similar eficacia con T75+D y durvalumab.

La mayoría de los pacientes tenía enfermedad en estadio C del BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), 30-40% presentaba niveles elevados de alfa-fetoproteína (≥ 400 ng/mL).

Se excluyeron los pacientes con ascitis clínicamente significativa, trombosis de la vena portal principal o coinfección con los virus de la hepatitis B y C.

La aleatorización se estratificó de acuerdo con la invasión macrovascular (sí vs. no), la etiología de la enfermedad hepática (virus de la hepatitis B o C [pero no ambas] vs. otro/no viral), y PS 0 vs. 1.

El OP fue comparar la SVG del régimen STRIDE vs. sorafenib. Los objetivos secundarios fueron demostrar la no inferioridad de la SVG con durvalumab vs. sorafenib; las tasas de SVG (a los 18, 24 y 36 meses), la SVLP y la TRO.

Después de interrumpir el tratamiento, el 40.7% en el brazo STRIDE, el 43.2% en el brazo de durvalumab y el 45.0% en el brazo de sorafenib recibieron terapia de segunda línea.

La mayoría de los pacientes que recibieron terapia de segunda línea fueron tratados con terapias dirigidas: cabozantinib, lenvatinib, regorafenib, sorafenib (STRIDE: 36.4%, durvalumab: 38.6%, sorafenib: 22.9%). El 7.6% de los pacientes en el grupo STRIDE fueron retratados con tremelimumab más durvalumab.

Con un seguimiento mediano de 48 meses la SVG fue de 16.4 meses vs. 13.7 meses (HR 0.78, IC 96% 0.65-0.93; $P=0.0035$), siendo las tasas de SVG a los 36 meses fue del 30.7 % y 20.2 % para el régimen STRIDE y sorafenib respectivamente.

La SVG con durvalumab monodroga no fue inferior a la de sorafenib (HR 0.86, IC 95%, 0.73-1.03; margen de no inferioridad, 1.08). Tras confirmar la no inferioridad, se evaluó la superioridad de durvalumab frente a sorafenib, pero durvalumab no demostró ser superior a sorafenib ($P=0.0674$).

No hubo diferencias significativas en SVLP (HR 0.90, IC 95% 0.77- 1.05 para STRIDE vs. sorafenib y HR 1.02 IC 95% 0.88 -1.19 para durvalumab vs. sorafenib).

La TRO fue de 20.1% para STRIDE, 17% para durvalumab y 5.1% para sorafenib, indicando una mayor efectividad de STRIDE y durvalumab en comparación con sorafenib.

Los EA relacionados con el tratamiento más comunes para el régimen STRIDE fueron erupción cutánea (19.6%), prurito (17%), y diarrea (16.5%). Los EA $G \geq 3$ se observaron en el 25.8% de los pacientes tratados con STRIDE, siendo los más comunes la elevación de lipasa (4.4%), diarrea (3.4%), y elevación de amilasa (2.6%).

Recientemente se publicaron los resultados de SVG a 4 años (Ann Oncol. 2024 May;35(5):448-457), la mediana de SVG de 16.4 meses y de 13.8 meses para el regimen STRIDE y sorafenib respectivamente (HR 0.78, IC 95% 0.67-0.92 $p = 0.0006$) mientras que para durvalumab vs. sorafenib la mediana de SVG fue 16.6 meses y 13.8 meses (HR 0.86, IC 95% 0.74-1.01) demostrando la no inferioridad frente a sorafenib pero sin alcanzar la superioridad estadística en comparación con durvalumab. En conclusión el régimen STRIDE mostró una mejora significativa en la SVG vs. sorafenib y mantuvo un perfil de seguridad manejable.

Atezolizumab más bevacizumab y el régimen STRIDE demostraron un beneficio en SVG en pacientes con HCC avanzado. Al seleccionar el tratamiento, debemos considerar que el estudio IMbrave-150 incluyó pacientes con trombosis de la vena porta, una mayor proporción de pacientes con invasión macrovascular (40% vs. 25%) y enfermedad extrahepática (60% vs. 50%), y demostró superioridad en todas las variables medidas comparado con sorafenib, mientras que STRIDE mejoró significativamente la mediana de SVG y la TRO, aunque no mostró diferencias significativas en la SVLP.

En cuanto a los EA, con el tratamiento con AB, los más comunes fueron proteinuria (29%), HTA (28%), aumento de AST (16%) y astenia (16%). Los EA $G \geq 3$ fueron raros, siendo HTA el más común (12%). Con el regimen STRIDE, los EA más comunes fueron erupción cutánea (19.6%), prurito (17%) y diarrea (16.5%), siendo los EA $G \geq 3$ la elevación de lipasa (4.4%), diarrea (3.4%) y elevación de amilasa (2.6%).

Al momento de seleccionar entre los regímenes STRIDE y atezolizumab + bevacizumab debemos considerar las características individuales de los pacientes, la carga tumoral, la necesidad de una respuesta rápida y los perfiles de efectos secundarios. AB puede ser preferido en situaciones donde se necesita una reducción rápida del tumor debido a su mayor tasa de respuesta objetiva y en pacientes con trombosis de la vena porta.

El estudio fase III COSMIC-312 incluyó 837 pacientes con HCC irresecable o metastásico sin tratamiento sistémico previo y Child-Pugh A, que fueron asignados 2:1:1 aleatoriamente a recibir cabozantinib más atezolizumab, sorafenib, o cabozantinib. La mediana de SVLP fue superior con la combinación vs. sorafenib. Los co OP fueron la SVLP

en los primeros 372 pacientes asignados aleatoriamente a la combinación vs. sorafenib y la SVG en todos los pacientes asignados aleatoriamente a la combinación vs. sorafenib. Con una mediana de seguimiento de 14 meses, la mediana de SVLP fue superior con la combinación vs. sorafenib (6.8 meses vs. 4.2 meses, HR 0.63; P=0.0012). Sin embargo, en el análisis interino, la mediana de SVG fue similar en ambos brazos (15.4 meses vs. 15.5 meses, HR 0.90; P = 0.438). Los EA ≥ 3 ocurrieron en el 51% de los pacientes con la combinación, vs. 30% con sorafenib. En el 2024 se publicaron los resultados finales de SVG (Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 Apr;9(4):310-322) con una mediana de seguimiento de 22 meses. Si bien se mantuvo el beneficio en SVLP con la combinación vs. sorafenib, sin nuevas señales de seguridad, la SVG fue similar para ambos brazos (16.5 meses para la combinación y de 15.5 meses para el brazo de sorafenib HR 0.98 IC 95% 0.78–1.24; p=0.87). Ante estos resultados no recomendamos el uso de cabozantinib y atezolizumab como tratamiento de primera línea para HCC avanzado.

El estudio CARES-310, fase III, internacional, abierto y aleatorizado, incluyó 543 pacientes con HCC irresecable o metastásico sin tratamiento sistémico previo y Child-Pugh A. Los pacientes fueron asignados a recibir camrelizumab (200 mg intravenoso cada 2 semanas) más rivoceranib (250 mg oral diario) o sorafenib (400 mg oral dos veces al día). El 83% de los pacientes eran asiáticos.

Los co OP fueron la SVLP y la SVG. Con un seguimiento mediano de 8 meses, la mediana de SVLP fue de 5.6 vs. 3.7 meses (HR 0.52 IC 95% 0.41-0.65, $p < 0.0001$). En el análisis interino con una mediana de seguimiento de 15 meses la mediana de SVG fue de 22 vs. 15 meses (HR 0.62, IC 95% 0.49-0.80 $p < 0.0001$). Las TRO fue de 25 vs. 6%. Los EA ≥ 3 fueron más altos para la combinación (81 vs. 52%), siendo las EA $\geq$ G3 más comunes HTA (38% vs. 40%), SMP 2% vs. 15%), aumento de aspartato aminotransferasa (17% vs. 5%), y aumento de alanina aminotransferasa (13% vs. 3%).

En ASCO 2024 se presentaron los resultados con una mediana de seguimiento de 22 meses para la combinación y de 15 meses para el brazo de sorafenib (JCO 42(16_suppl):4110-4110).

La mediana de SG fue significativamente prolongada con la combinación: 23.8 vs. 15.2 meses (HR 0.64 IC 95% 0.52-0.79, $p < 0.0001$). Este beneficio fue consistente en todos los subgrupos, independientemente de la región geográfica, raza y etiología. Los beneficios en la SVLP, TRO y la duración de la respuesta con la combinación también se mantuvieron después de un seguimiento prolongado

Debido a que la combinación de camrelizumab más rivoceranib se ha estudiado predominantemente en una población asiática y no está disponible fuera de China, no es una opción a considerar en primera línea en nuestro medio.