

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

1. TÍTULO: Nivolumab e Ipilimumab en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable en primera línea.

2. RESUMEN.

2.1. Nombre de los fármacos: Nivolumab (Opdivo®) e Ipilimumab (Yervoy®)

2.2. Ficha técnica de los productos:

a) Nivolumab (Opdivo®) https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf

b) Ipilimumab (Yervoy®) https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_es.pdf

2.3. Indicación: Tratamiento en combinación en primera línea de adultos con CHC avanzado o irresecable.

2.4. Dosificación: Fase de inducción con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, durante 4 ciclos. Posteriormente, se administra nivolumab en monoterapia a dosis fija de 480 mg cada 4 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses (1).

2.5. Aprobación EMA: El 30 de enero de 2025, la EMA aprobó la combinación de nivolumab e ipilimumab como tratamiento de primera línea en CHC avanzado o irresecable, tras evaluar los resultados del ensayo clínico CheckMate 9DW (2)(3).

2.6. Biomarcadores: No existe biomarcador predictivo para la selección de paciente candidatos a esta combinación de tratamiento.

2.7. Score ESMO-MBCS: En base a los resultados publicados del ensayo CheckMate 9DW y aplicando los criterios de la escala ESMO-MCBS v2.0 (Form 2a, terapia no curativa), la combinación de nivolumab e ipilimumab obtendría una puntuación final de 5, sustentada en el incremento en términos de supervivencia global a 3 años, en la mejoría significativa de la calidad de vida y del tiempo hasta el deterioro sintomático (4).

2.8. Conclusión: La combinación de **nivolumab e ipilimumab** ha demostrado, en el ensayo fase III **CheckMate-9DW**, una mejora estadística y clínicamente significativa en la mediana de supervivencia global (mSG) y en la supervivencia a largo plazo frente a sorafenib o lenvatinib,

con tasas de respuesta objetiva (TRO) y duración de respuesta (DoR) entre las más elevadas reportadas hasta la fecha. Asimismo, se ha observado un retraso clínicamente relevante en el deterioro de la calidad de vida, la función y los síntomas en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. Esta combinación cuenta con la aprobación de agencias regulatorias internacionales (EMA, FDA) y está incluida en las recomendaciones de guías clínicas de referencia (ESMO, NCCN) como tratamiento de primera línea.

En consecuencia, se propone su **financiación por parte del Ministerio de Sanidad** como alternativa terapéutica de inmunoterapia dual en primera línea para pacientes adultos con CHC avanzado o irresecable, complementaria a las opciones ya disponibles.

3. FECHA DE REALIZACIÓN DE INFORME: Septiembre 2025

4. INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) constituye aproximadamente el 80-90 % de los cánceres primarios hepáticos y representa un importante problema de salud pública por su elevada mortalidad, situándose como la sexta neoplasia más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). Su distribución es heterogénea, con mayores tasas de incidencia en el este asiático y norte de África, donde se alcanzan cifras de 14,8 y 13.2 casos por 10⁵ habitantes-año respectivamente, fundamentalmente asociadas a la prevalencia de infecciones crónicas por virus hepatotrofos y otros agentes hepatotóxicos (5).

En España, según datos de la Red de Registros de Cáncer (REDECAN) y el último informe SEOM, la incidencia anual estimada para el 2025 es de alrededor de 6.800 casos nuevos; 5.278 en hombres y 1.522 en mujeres. Además, con 5.184 defunciones el CHC fue la séptima causa de muerte relacionada con el cáncer en nuestro país en el año 2023 (6).

Aproximadamente el 90% de los casos de CHC se desarrollan en el contexto de pacientes con hepatopatía crónica subyacente o cirrosis. Según los datos de los últimos registros disponibles al respecto, los principales factores de riesgo en nuestro medio son el alcoholismo y la obesidad o el daño hepático asociado con síndrome metabólico, seguidos por la infección por virus de la hepatitis C (VHC), mientras que la infección por virus de la hepatitis B (VHB) es más prevalente en áreas endémicas como Asia y África (7)(8). Se ha descrito un efecto protector del consumo de café, la metformina, el propranolol, las estatinas y la aspirina. En pacientes con cirrosis, el riesgo anual de desarrollar CHC oscila entre un 1 y un 4 % (8).

El pronóstico de estos enfermos depende no solo de la extensión tumoral, sino también del grado de preservación de la función hepática. La clasificación de Child-Pugh, el sistema MELD o la clasificación

ALBI son herramientas habituales para la estratificación clínica, mientras que la concentración sérica de alfafetoproteína (AFP) también se asocia a peor pronóstico cuando supera los 200-400 ng/mL (8).

4.1. Tratamiento

En base a todo lo anteriormente referido, actualmente el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) es el modelo más ampliamente aceptado como referencia para orientar el tratamiento y estimar pronóstico en función del volumen y extensión tumorales, la función hepática (Child-Pugh) y el estado funcional (ECOG/PS) (9).

A pesar de la disponibilidad de opciones potencialmente curativas (resección, trasplante hepático o ablación) en estadios iniciales (BCLC 0-A), hasta un 80 % de los pacientes son diagnosticados en fases avanzadas o irresecables (BCLC B-C), donde la supervivencia media está en torno a los 2-3 años, siendo incluso inferior en los casos con estadios más avanzados sin posibilidades de recibir o en progresión a tratamientos locorregionales. En este contexto, habitualmente, el tratamiento tiene intención inicialmente paliativa, buscando fundamentalmente prolongar la supervivencia y al mismo tiempo preservar la calidad de vida del paciente (9)(10).

Concretamente en el contexto de los enfermos con CHC avanzado o irresecable, con buena situación general (ECOG 0-1) y función hepática conservada (Child-Pugh A), desde los resultados iniciales y posterior aprobación obtenida por el sorafenib en 2008, el reciente desarrollo de nuevas alternativas eficaces de terapia sistémica durante la última década ha modificado sustancialmente el pronóstico de los pacientes.

Así, en este contexto y por orden cronológico, el primer fármaco en demostrar un beneficio en supervivencia global fue sorafenib, tras la publicación del ensayo pivotal SHARP en 2008, que mostró una mediana de supervivencia global (SG) de 10,7 meses frente a 7,9 meses con placebo (HR 0,69; IC 95 % 0,55–0,87; $p < 0,001$) como terapia de primera línea (11). Posteriormente, el estudio randomizado REFLECT Sonreírestableció a lenvatinib como una alternativa válida en estos enfermos al demostrar no inferioridad frente al sorafenib, con medianas de SG de 13,6 vs. 12,3 meses (HR 0,92; IC 95 % 0,79–1,06) (12).

Un cambio de paradigma se produjo en 2020 con el ensayo IMbrave150, que evaluó la combinación de atezolizumab y bevacizumab, demostrando una ganancia significativa en SG (mediana no alcanzada vs. 13,2 meses con sorafenib; HR 0,58; IC 95 % 0,42–0,79), además de una mejoría en supervivencia libre de progresión (SLP) y calidad de vida en comparación con sorafenib. Estos resultados establecieron a esta combinación como un nuevo estándar en primera línea para pacientes con CHC avanzado irresecable y función hepática preservada (13).

Más recientemente, el ensayo fase III HIMALAYA incorporó una estrategia basada exclusivamente en inmunoterapia, evaluando la combinación de durvalumab y tremelimumab (esquema STRIDE). Este régimen mostró superioridad frente a sorafenib, siendo la mediana de SG de 16.43 meses (IC 95%, 14.16 a 19.58) con STRIDE y 13.77 meses (IC 95%, 12.25 a 16.13) con sorafenib y lográndose un incremento absoluto de supervivencia a tres años del 10,5 % (30.7% vs 20.2%) y un HR de 0,78 (IC 95 % 0,65–0,93), constituyendo así la primera evidencia robusta de eficacia y seguridad de una pauta dual de inmunoterapia en este escenario (14). Ambas alternativas tienen actualmente asignada valoración de beneficio clínico mediante la escala ESMO-MCBS v2.0 = 5 (4), y además disponen ya de aprobación EMA, AEMPS y financiación por SNS (15)(16).

5. NIVOLUMAB E IPILIMUMAB. RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano dirigido contra el receptor de la muerte celular programada 1 (PD-1). Su mecanismo de acción consiste en bloquear la interacción de PD-1 con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2), lo que permite restaurar la actividad de las células T y potenciar la respuesta inmunitaria frente al cáncer (17). En España, nivolumab cuenta con múltiples indicaciones aprobadas y financiadas como terapia antitumoral, entre ellas el tratamiento del melanoma avanzado, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), el carcinoma de células renales avanzado, el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, el carcinoma urotelial y el de esófago (18).

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano dirigido contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4). Al inhibir este punto de control inmunitario, ipilimumab favorece la activación y proliferación de linfocitos T, contribuyendo a la generación de una respuesta antitumoral más intensa (19). En España, ipilimumab dispone de indicación aprobada y financiada en combinación con nivolumab en melanoma avanzado, cáncer renal avanzado, cáncer de pulmón no microcítico y mesotelioma pleural maligno irresecable (18).

5.1. Eficacia

La evidencia inicial sobre la combinación de nivolumab e ipilimumab en CHC avanzado procede del ensayo fase I/II CheckMate-040, que evaluó distintos esquemas de doble inmunoterapia en pacientes previamente tratados y no tratados. En la cohorte de primera línea, se observó una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 32 %, con respuestas duraderas cuya mediana superaba los 17 meses en algunos brazos. La SG a 24 meses alcanzó el 40 %, y el perfil de seguridad resultó manejable y consistente con el esperado para los inhibidores de puntos de control inmunitario (20). Estos resultados preliminares constituyeron la base para la realización de un ensayo confirmatorio de fase III.

El ensayo CheckMate-9DW es un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, diseñado para comparar la combinación de nivolumab más ipilimumab frente a un inhibidor de tirosina quinasa (sorafenib o lenvatinib, a elección del investigador) en pacientes con CHC avanzado no resecable que no habían recibido tratamiento sistémico previo. La población incluyó exclusivamente pacientes con función hepática conservada (Child-Pugh A), estado funcional ECOG 0-1, y etiologías diversas de CHC, incluyendo infección por virus de la hepatitis B o C, así como casos de origen no viral. Los pacientes con varices esofágicas no controladas, comorbilidades graves o enfermedad autoinmune activa fueron excluidos.

El objetivo primario del ensayo fue la SG. Los objetivos secundarios incluyeron la TRO, la duración de la respuesta (DoR), la SLP, los resultados reportados por los pacientes (calidad de vida y estado funcional) y la seguridad de las diferentes alternativas terapéuticas.

En este ensayo finalmente se incluyeron 668 enfermos. La edad media fue de 65–66 años, predominando el sexo masculino (alrededor del 80 %). Aproximadamente la mitad procedían de Asia y la otra mitad del resto del mundo, principalmente Europa y América del Norte. La etiología del CHC era diversa: hepatitis B en 35 %, hepatitis C en 28 %, y cerca del 37 % sin causa viral. La mayoría presentaba función hepática preservada (Child-Pugh A, puntaje 5–6), estado funcional ECOG 0-1, y estadio avanzado BCLC C en 73 %. La invasión vascular estaba presente en dos tercios de los pacientes, y la diseminación extrahepática entre el 23 y el 28 %. Aproximadamente el 30 % tenía un nivel elevado de AFP (≥ 400 ng/ml), y una proporción considerable había recibido tratamiento local previo (42–47 %).

El estudio demostró un beneficio clínico relevante a favor de la combinación de inmunoterapia. La mediana de SG fue de 23,7 meses con nivolumab + ipilimumab frente a 20,6 meses con sorafenib o lenvatinib, siendo en el 80% de los casos este último el fármaco comparador elegido por los profesionales, (HR 0,79; IC 95 % 0,65–0,96; $p = 0,018$). Las tasas de supervivencia a 24 y 36 meses también resultaron superiores en el brazo experimental (49 % vs. 39 % y 38 % vs. 24 %, respectivamente). En relación con la mediana de SLP, los resultados no mostraron diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento; 9,1 meses (IC 95 %: 6,6–10,5) vs 9,2 meses (IC 95 %: 7,9–11,1), con un hazard ratio de 0,87 (IC 95 %: 0,72–1,06). No obstante, el análisis de las curvas de Kaplan-Meier evidenció un beneficio sostenido a largo plazo en el brazo experimental. Así, la proporción de pacientes libres de progresión a los 18 meses fue del 34 % con nivolumab más ipilimumab frente al 18 % con lenvatinib o sorafenib; a los 24 meses, estas cifras fueron del 28 % y 12 %, respectivamente. En cuanto a la TRO se alcanzó un 36 % con la combinación frente a un 13 % en el brazo control, con una DoR de 30,4 meses frente a 12,9 meses, lo que refleja la mayor profundidad y durabilidad de las respuestas logradas con inmunoterapia (1).

En el análisis por subgrupos del estudio, se observaron beneficios consistentes en la SG con nivolumab/ipilimumab en la mayoría de los subgrupos preespecificados, incluidos aquellos con elevación de AFP >400 ng/mL, pacientes con invasión macrovascular, y pacientes con enfermedad extrahepática.

Así aún no se han identificado biomarcadores predictivos claros de respuesta a esta combinación, aunque la expresión de PD-L1, entre otras, fue evaluada como variable exploratoria (1).

Adicionalmente, se observó un beneficio significativo en el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida, el deterioro del estado funcional y en la progresión de los síntomas, medido mediante FACT-Hep y EQ-5D-3L, siendo este retraso clínicamente relevante comparado con los inhibidores tirosina quinasa (1)(21).

5.2. Seguridad

En cuanto al perfil de seguridad de los tratamientos empleados los datos parecen consistentes con lo previamente descrito para cada clase terapéutica. La incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (TRAEs) de cualquier grado fue elevada en ambos brazos, afectando al 84 % de los pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab y al 91 % de los tratados con lenvatinib o sorafenib. La frecuencia de TRAEs de grado 3–4 fue muy similar entre grupos: 41 % frente a 42 %, respectivamente (1).

Los acontecimientos inmunomediados fueron característicos del brazo experimental: se produjeron en el 58 % de los pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab, con un 28 % de grado 3–4. En este contexto, un 29 % requirió corticoides a dosis altas y un 13 % interrumpió el tratamiento por toxicidad inmunomediada. En el grupo de lenvatinib o sorafenib, por el contrario, las toxicidades más habituales fueron las clásicamente asociadas a inhibidores de tirosina quinasa, destacando la hipertensión arterial (30 %; 12 % de grado 3–4), el síndrome mano-pie (27 %; 3 % de grado 3–4) y la proteinuria (15 %; 5 % de grado 3–4) (1).

La interrupción del tratamiento por toxicidad se produjo en 18 % de los pacientes con nivolumab más ipilimumab y en 10 % de los que recibieron lenvatinib o sorafenib, siendo atribuible a TRAEs de grado 3–4 en un 13 % y 6 %, respectivamente. En relación con la mortalidad, se notificaron 12 muertes atribuibles al tratamiento en el brazo de inmunoterapia y 3 en el brazo de lenvatinib o sorafenib. En el grupo de nivolumab más ipilimumab, las causas incluyeron hepatitis inmunomediada (n=4), fallo hepático (n=3), insuficiencia hepática (n=1), cirrosis descompensada (n=1), diarrea/colitis (n=1), anemia hemolítica autoinmune (n=1) y disautonomía (n=1). En el brazo comparador, las muertes relacionadas con el tratamiento fueron por síndrome hepatorenal (n=1), ictus isquémico (n=1) y fracaso renal agudo (n=1) (1).

Tabla 1. Principales toxicidades relacionadas con el tratamiento en CheckMate 9DW (≥ 10 % cualquier grado o inmunomediadas relevantes) (1):

Evento adverso	Nivolumab + Ipilimumab (cualquier grado)	Nivolumab + Ipilimumab (grado 3–4)	Lenvatinib o Sorafenib (cualquier grado)	Lenvatinib o Sorafenib (grado 3–4)
TRAEs totales	84 %	41 %	91 %	42 %
Rash	36 %	<1 %	–	–
Prurito	34 %	–	–	–
Fatiga	33 %	–	–	–
Diarrea	25 %	–	–	–
Colitis	2 %	2 %	–	–
AST elevada	–	6 %	–	–
ALT elevada	–	5 %	–	–
Lipasa elevada	–	5 %	–	–
Hepatitis inmunomediada /autoinmune	<1 %	7 % / 5 %	–	–
Hipertensión	2 %	–	30 %	12 %
Síndrome mano-pie (PPE)	2 %	–	27 %	3 %
Proteinuria	–	–	15 %	5 %
Disfonía	–	–	15 %	–
Trombocitopenia	1 %	<1 %	7 %	1 %
Mortalidad atribuible al tratamiento	–	12 casos	–	3 casos
Interrupción del tratamiento por TRAEs	–	18 %	–	10 %

6. BENEFICIO CLÍNICO Y POSICIONAMIENTO

6.1. Aprobaciones FDA y EMA

El 11 de abril de 2025, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó nivolumab en combinación con ipilimumab como tratamiento de primera línea en adultos con CHC irresecable o metastásico, basándose en los resultados del ensayo fase 3 CheckMate-9DW (1).

Unos meses más tarde, el 30 de enero de 2025, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) adoptó una opinión positiva recomendando la modificación de los términos de la autorización de comercialización de Opdivo (nivolumab) en combinación con Yervoy (ipilimumab) para incluir la primera línea en adultos con CHC avanzado o irresecable. Posteriormente, el 17 de Marzo de 2025, la Comisión Europea emitió la decisión y actualizó el Resumen de las Características del Producto, donde consta ya la indicación: 'Opdivo en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o avanzado'(2)(3).

6.2. Beneficio clínico

En cuanto a la medición de la magnitud de beneficio clínico los resultados del ensayo CheckMate 9DW (fase III) justifican el objetivo de SG (1):

- Mediana de SG: 23,7 meses con nivolumab + ipilimumab frente a 20,6 meses con lenvatinib o sorafenib; HR 0,79 (IC 95 %: 0,65–0,96; p=0,018).
- Supervivencia a 24 y 36 meses: 49 % y 38 % con NIVO+IPI frente a 39 % y 24 % con los comparadores, respectivamente (incremento absoluto de 14 % a 3 años).
- Calidad de vida: se observó una reducción significativa en el riesgo de deterioro sintomático, con mejoría en el tiempo hasta el primer deterioro medido mediante FACT-Hep, a favor del brazo experimental.

Aunque esta valoración aún no está oficialmente asignada para esta combinación, desde un punto de vista teórico, en base a los resultados ya publicados del este estudio y aplicando los criterios de la (Form 2a) de la escala ESMO-MCBS v2.0 aplicable a este contexto clínico (4):

- Puntuación preliminar (terapia no curativa): 4 puntos (basada en el HR de SG y el beneficio absoluto a largo plazo).
- Ajuste por calidad de vida (PROs): +1 punto, por mejoría significativa en el tiempo hasta el deterioro de síntomas.
- Puntuación final: 5.

Estos hallazgos posicionan a la combinación de nivolumab más ipilimumab como una estrategia con relevancia clínica y magnitud de beneficio elevada dentro del tratamiento de primera línea del CHC avanzado o irresecable.

6.3. Posicionamiento según guías clínicas

En coherencia con estas aprobaciones, la última versión de las guías ESMO “living” 2025 incluyen nivolumab + ipilimumab como opción de 1ª línea en pacientes candidatos a inmunoterapia con función hepática conservada (BCLC C/Child-Pugh A, ECOG 0–1), con un grado de recomendación IB, estando actualmente aún pendiente de asignación definitiva de valor MCBS-ESMO, junto a atezolizumab/bevacizumab y durvalumab/tremelimumab (22). La NCCN (v1.2025) también la incorpora entre las opciones recomendadas de 1.ª línea para pacientes Child-Pugh A (23).

En el ámbito nacional, la guía SEOM-GEMCAD-TTD 2023 (publicada en 2024) es también anterior a los resultados de CheckMate-9DW y, por tanto, no incluye aún la combinación de nivolumab + ipilimumab en el tratamiento de primera línea del CHC, aunque se espera lo haga en sus próximas actualizaciones (24).

7. DISCUSIÓN

Además de los resultados positivos iniciales obtenidos con el empleo de TKis (Sorafenib y Lenvatinib) (11)(12), en la actualidad disponemos de al menos tres combinaciones adicionales con evidencia sólida en el tratamiento de primera línea del CHC avanzado o irresecable en pacientes con función hepática conservada (Child-Pugh A) y buen estado general (ECOG 0–1): atezolizumab + bevacizumab (IMbrave150), durvalumab + tremelimumab (HIMALAYA, régimen STRIDE) y nivolumab + ipilimumab (CheckMate-9DW).

La combinación de atezolizumab + bevacizumab supuso un cambio de paradigma al demostrar superioridad frente a sorafenib en términos de SG y calidad de vida, pero su uso está condicionado por el riesgo de sangrado relacionado con el anti-VEGF, que obliga a cribado endoscópico previo y genera un perfil de toxicidad con eventos hemorrágicos y cardiovasculares (13)(25).

Por su parte, el régimen durvalumab + tremelimumab (STRIDE) fue la primera combinación exclusivamente de inmunoterapia en demostrar superioridad frente a sorafenib en este contexto clínico, con un beneficio absoluto de supervivencia a tres años del 10,5 % y un perfil de seguridad manejable. Los resultados de calidad de vida mostraron retraso en el deterioro de los síntomas y de la función física, reforzando su valor clínico (26). Sin embargo, el diseño del estudio HIMALAYA no permite concluir de forma directa el beneficio adicional de la dosis inicial de tremelimumab frente a durvalumab en monoterapia (14).

Finalmente, la combinación de nivolumab + ipilimumab (CheckMate-9DW) ha demostrado el mayor beneficio en SG reportado hasta la fecha en este escenario (mediana 23,7 vs. 20,6 meses; HR 0,79), con TRO elevadas y respuestas duraderas (DoR 30,4 vs. 12,9 meses). Además, se observó un retraso

clínicamente relevante en el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida. Su perfil de toxicidad es algo más exigente que el de STRIDE o atezo/beva, con un 41 % de eventos grado 3–4 y un 13 % de interrupción por toxicidad inmunomediada, aunque la mayoría de los efectos fueron manejables en centros con experiencia (1).

Desde el punto de vista económico, tanto STRIDE como nivolumab/ipilimumab ofrecen ventajas frente a atezolizumab/bevacizumab al evitar el cribado endoscópico y los costes asociados a complicaciones hemorrágicas. STRIDE ha sido considerado coste-efectivo frente a sorafenib por NICE en un contexto de acuerdo comercial específico en su ámbito (27) y, aunque esta valoración económica no se ha realizado aún de forma específica para nivolumab/ipilimumab, esta combinación aporta un beneficio adicional en supervivencia, aunque con un posible aumento de costes derivados del manejo de toxicidades inmunomediadas que habría que tener en cuenta. De hecho, los modelos económicos europeos estiman que el coste incremental por año de vida ganado (ICER) de la combinación nivolumab/ipilimumab, empleada en otros tumores sólidos con datos extrapolables a pacientes con CHC avanzado, se sitúa dentro de los umbrales habitualmente aceptados en oncología, especialmente en pacientes no candidatos a bevacizumab, al considerar el ahorro en procedimientos endoscópicos y hospitalizaciones por hemorragias (28). Estos datos en conjunto, y de forma preliminar y aunque no totalmente extrapolables a nuestro SNS, sugieren un potencial valor clínico y económico en sistemas públicos de salud. En este sentido además, como para el resto de las alternativas eficaces en este contexto, sería recomendable promover acuerdos de financiación y acceso temprano que, de resultar ventajosos, podrían posicionar a nivolumab/ipilimumab de forma más favorable, reforzando su viabilidad en un sistema sanitario público como el nuestro.

Así pues, de forma consecuente con todo lo anterior, las tres combinaciones anteriormente mencionadas deben considerarse estrategias estándar preferentes de primera línea en este contexto clínico, reservándose actualmente los TKis (sorafenib y lenvatinib) para aquellos casos con contraindicaciones para el uso de inmunoterapia o aquellos enfermos con intolerancia a estas combinaciones, con elección individualizada condicionada por el perfil clínico del paciente: (i) atezolizumab/bevacizumab en ausencia de hipertensión portal significativa y con cribado endoscópico reciente, (ii) STRIDE como alternativa inmunoterápica segura y de administración más sencilla, y (iii) nivolumab/ipilimumab en pacientes no candidatos a anti-VEGF, o cuando se busque la mayor durabilidad de respuestas, asumiendo un perfil de toxicidad inmunológica más complejo. Por tanto, en un sistema público de salud como el nuestro, la financiación de las tres opciones, y más específicamente de la combinación de ivolumab e ipilimumab, resulta justificada por la magnitud de los beneficios clínicos y de calidad de vida, recomendándose la selección individualizada de cada una de estas alternativas según características del paciente y disponibilidad de recursos.

8. CONCLUSIÓN

La combinación de **nivolumab e ipilimumab**, al igual que previamente las de atezolizumab/bevacizumab y STRIDE, ha demostrado en el ensayo **CheckMate-9DW** un beneficio estadístico y clínicamente significativo en términos de mSG y supervivencia a largo plazo frente al tratamiento con sorafenib o lenvatinib, acompañado en este caso concreto de altas tasas de TRO y de una DoR muy prolongadas, unas de las más altas reportadas hasta la fecha en contexto de ensayo fase III, así como de un retraso relevante en el deterioro de la calidad de vida, la función y los síntomas de los pacientes con CHC avanzado. Además esta combinación está actualmente aprobada por las principales agencias reguladoras a nivel internacional (EMA, FDA...) e incluida dentro de las alternativas recomendadas por las principales guías clínicas de las sociedades científicas (ESMO, NCCN,...) como terapia de 1ª línea en este tipo de pacientes.

Así pues, dado que esta combinación constituye una opción terapéutica de inmunoterapia dual que puede complementar por su perfil de seguridad y eficacia específicos a las alternativas previamente disponibles en este escenario —incluyendo alternativas con fármacos antiangiogénicos como atezolizumab/bevacizumab y a otras combinaciones de inmunoterapia como el régimen STRIDE—, consideramos que **debería estar financiada** por el Ministerio de Sanidad para el **tratamiento de pacientes adultos con CHC avanzado o irresecable en primera línea**.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Yau T, Galle PR, Decaens T, Sangro B, Qin S, da Fonseca LG, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 24 de mayo de 2025;405(10492):1851-64.
2. Opdivo | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citado 28 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
3. Yervoy | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citado 28 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>
4. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>.
5. Rumgay H, Ferlay J, de Martel C, Georges D, Ibrahim AS, Zheng R, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. enero de 2022;161:108-18.
6. LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf [Internet]. [citado 22 de agosto de 2025]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
7. Sala M, Pascual S, Rota Roca MR, Matilla AM, Campos M, Delgado M, et al. Evolving epidemiology of HCC in Spain. *JHEP Rep Innov Hepatol*. mayo de 2025;7(5):101336.
8. 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)*. 7 de mayo de 2021;156(9):463.e1-463.e30.
9. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrell M, García-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 1 de marzo de

2022;76(3):681-93.

10. López CL, Calvo M, Cámara JC, García-Paredes B, Gómez-Martin C, López AM, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the management of hepatocarcinoma patients (2023). Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. noviembre de 2024;26(11):2800-11.
11. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 24 de julio de 2008;359(4):378-90.
12. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. 24 de marzo de 2018;391(10126):1163-73.
13. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 14 de mayo de 2020;382(20):1894-905.
14. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid. 26 de julio de 2022;1(8):EVIDoA2100070.
15. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con bevacizumab en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.
16. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=761978>
17. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 28 de junio de 2012;366(26):2443-54.
18. CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. [citado 27 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
19. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 11 de julio de 2013;369(2):122-33.
20. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1 de noviembre de 2020;6(11):e204564.
21. Rimassa L, Kudo M, Finn RS, et al. Patient-reported outcomes with nivolumab plus ipilimumab vs sorafenib/lenvatinib in advanced HCC: CheckMate 9DW. J Clin Oncol. 2025;43(15_suppl):TPS4175.
22. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, Kelley RK, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. mayo de 2025;36(5):491-506. ESMO Living Guideline: Hepatocellular Carcinoma, v1.0 April 2025. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines> (accessed September 18, 2025).
23. hcc.pdf [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf
24. López CL, Calvo M, Cámara JC, García-Paredes B, Gómez-Martin C, López AM, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the management of hepatocarcinoma patients (2023). Clin Transl Oncol. 2024;26(11):2800-11.
25. Lee CL, Freeman M, Burak KW, Moffat GT, O'Donnell CDJ, Ding PQ, et al. Real-World Outcomes of Atezolizumab with Bevacizumab Treatment in Hepatocellular Carcinoma Patients: Effectiveness, Esophagogastroduodenoscopy Utilization and Bleeding Complications. Cancers. 19 de agosto de 2024;16(16):2878.
26. Rimassa L, Chan SL, Sangro B, Lau G, Kudo M, Reig M, et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC. J Hepatol. 11 de abril de

2025;S0168-8278(25)00226-0.

27. Overview | Durvalumab with tremelimumab for untreated advanced or unresectable hepatocellular carcinoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2025 [citado 18 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1090>

28. Wan X, Zeng X, Peng L, Peng Y, Liu Q, Yi L, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Plus Ipilimumab for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Pharmacol*. 2021;12:580459.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Honorarios como ponente de Roche, AstraZeneca, MSD, BMS, Eisai, Lilly e Ipsen.

Honorarios por asesoría y consultoría de Roche, AstraZeneca, MSD, BMS, Eisai e Ipsen

Apoyo para viajes y formación por parte de Roche, AstraZeneca, MSD, BMS e Ipsen.