

## **Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial**

Shukui Q., Minshan C., Ann-Lii C. et al. for the IMbrave050 investigators

The Lancet, October 2023 (published online first)

doi: ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01796-8))

### **Background**

No adjuvant treatment has been established for patients who remain at high risk for hepatocellular carcinoma recurrence after curative-intent resection or ablation. We aimed to assess the efficacy of adjuvant atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with high-risk hepatocellular carcinoma.

### **Methods**

In the global, open-label, phase 3 IMbrave050 study, adult patients with high-risk surgically resected or ablated hepatocellular carcinoma were recruited from 134 hospitals and medical centres in 26 countries in four WHO regions (European region, region of the Americas, South-East Asia region, and Western Pacific region). Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio via an interactive voice–web response system using permuted blocks, using a block size of 4, to receive intravenous 1200 mg atezolizumab plus 15 mg/kg bevacizumab every 3 weeks for 17 cycles (12 months) or to active surveillance. The primary endpoint was recurrence-free survival by independent review facility assessment in the intention-to-treat population. This trial is registered with [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), NCT04102098.

### **Findings**

The intention-to-treat population included 668 patients randomly assigned between Dec 31, 2019, and Nov 25, 2021, to either atezolizumab plus bevacizumab (n=334) or to active surveillance (n=334). At the prespecified interim analysis (Oct 21, 2022), median duration of follow-up was 17·4 months (IQR 13·9–22·1). Adjuvant atezolizumab plus bevacizumab was associated with significantly improved recurrence-free survival (median, not evaluable [NE]; [95% CI 22·1–NE]) compared with active surveillance (median, NE [21·4–NE]; hazard ratio, 0·72 [adjusted 95% CI 0·53–0·98]; p=0·012). Grade 3 or 4 adverse events occurred in 136 (41%) of 332 patients who received atezolizumab plus bevacizumab and 44 (13%) of 330 patients in the active surveillance group. Grade 5 adverse events occurred in six patients (2%, two of which were treatment related) in the atezolizumab plus bevacizumab group, and one patient (<1%) in the active surveillance group. Both atezolizumab and bevacizumab were discontinued because of adverse events in 29 patients (9%) who received atezolizumab plus bevacizumab.

### **Interpretation**

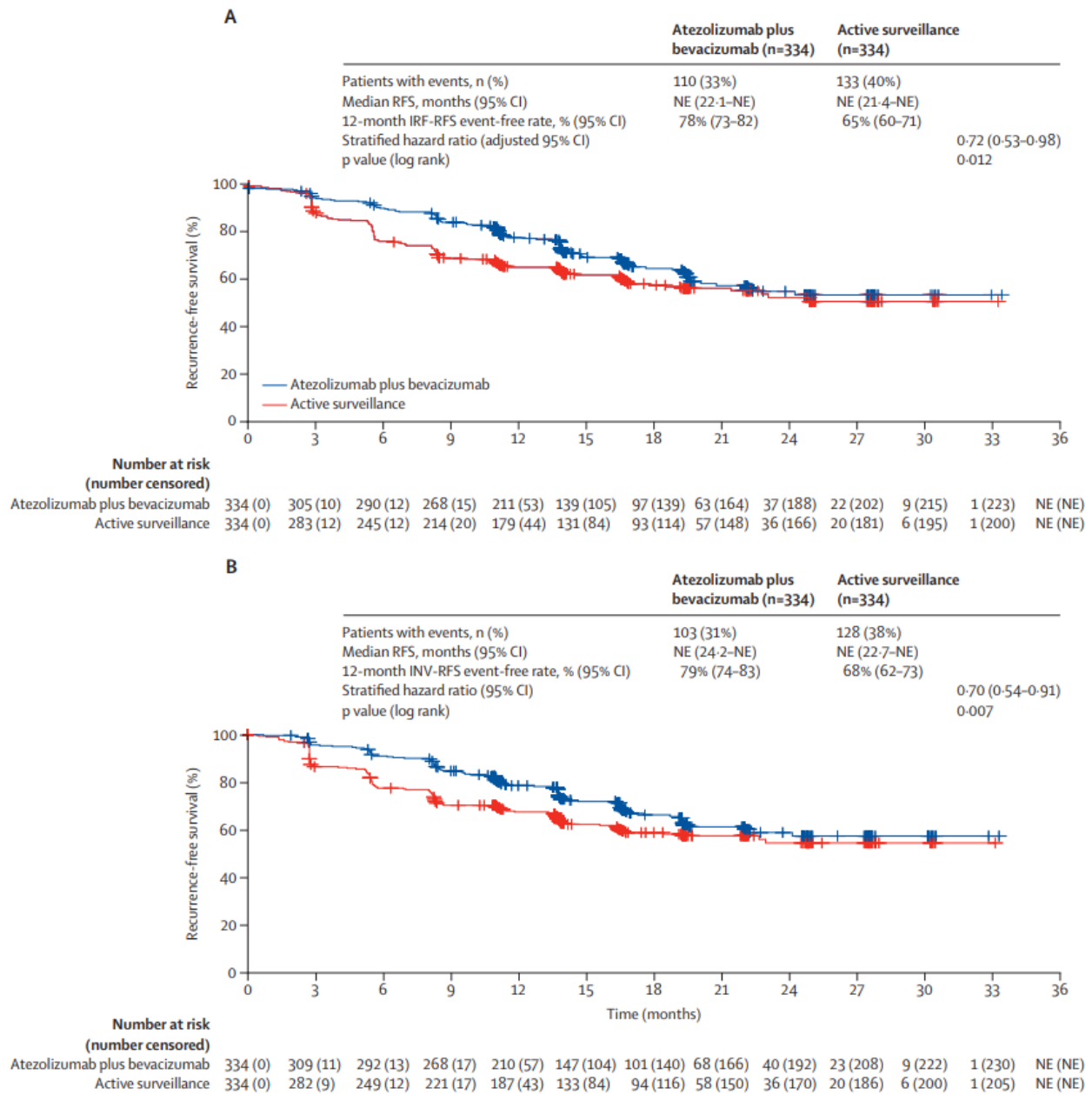
Among patients at high risk of hepatocellular carcinoma recurrence following curative-intent resection or ablation, recurrence-free survival was improved in those who received

atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance. To our knowledge, IMbrave050 is the first phase 3 study of adjuvant treatment for hepatocellular carcinoma to report positive results. However, longer follow-up for both recurrence-free and overall survival is needed to assess the benefit–risk profile more fully.

**Σχόλιο:** Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη, που επιτυγχάνει να δείξει στατιστικώς σημαντικά ευνοϊκά αποτελέσματα με τη χρήση επικουρικής θεραπείας στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) μετά από δυνητικά θεραπευτική ηπατεκτομή ή καυτηριασμό σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπή, όπως αυτοί ορίστηκαν βάσει του μεγέθους της βλάβης, του αριθμού των βλαβών, της ιστολογικής συμπεριφοράς του όγκου και της ύπαρξης μικροαγγειακής διήθησης. Ο συνδυασμός, που χρησιμοποιήθηκε, ήταν ενδοφλέβιο Atezolizumab 1200 mg με Bevacizumab 15 mg/kg κάθε 21 ημέρες με στόχο τη χορήγηση ως 12 μήνες ή 17 κύκλους θεραπείας (όποιος επέλθει πρώτος). Συγκρίθηκε προοπτικά η ομάδα των ασθενών, που έλαβαν επικουρική θεραπεία, με την ομάδα ελέγχου, που δεν έλαβε καμία θεραπεία (απλή παρακολούθηση). Μελετήθηκαν ασθενείς, που είχαν υποβληθεί κυρίως σε ηπατεκτομή (περίπου 90% και στις δύο ομάδες) και πιο σπάνια ασθενείς, που είχαν υποβληθεί σε καυτηριασμό, ενώ η μεγαλύτερη πλειοψηφία των ασθενών προέρχονταν από Ασιατικά κέντρα και είχαν ως κύρια αιτιολογία του ΗΚΚ τις ιογενείς ηπατίτιδες (HBV 62-63%, HCV 10-11%). Φάνηκε ότι η διάμεση επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (RFS) δεν κατά τη στιγμή της αξιολόγησης δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ οι ασθενείς, που έλαβαν επικουρικά Atezolizumab-Bevacizumab (διάμεσο διάστημα 11.1 μήνες και 11 μήνες αντίστοιχα) είχαν 28% μικρότερη πιθανότητα υποτροπής συγκριτικά με τους ασθενείς, που δεν έλαβαν καμία θεραπεία. Στη μελέτη των υποομάδων φάνηκε ότι μεγαλύτερο όφελος από την επικουρική θεραπεία είχαν οι ασθενείς με μέγεθος όγκου > 5εκ., με περισσότερους από έναν όζους και όσοι είχαν υποβληθεί σε καυτηριασμό. Όσον αφορά στο προφίλ ασφάλειας, η θεραπεία ήταν γενικώς καλά ανεκτή (αντίστοιχα με τη μελέτη IMBRAVE150) και οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η πρωτεϊνουρία, η υπέρταση και η θρομβοπενία. Τέλος, αν και η μελέτη αυτή παρουσιάζει στην παρούσα φάση πολύ πρώιμα αποτελέσματα, καθώς δεν μπορεί επί του παρόντος να αξιολογηθεί η επίδραση στη συνολική επιβίωση, εντούτοις είναι η πρώτη μεγάλη μελέτη με θετικά αποτελέσματα στον τομέα της επικουρικής θεραπείας του ΗΚΚ και φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει το πρώτο βήμα στην υιοθέτηση αυτής της πρακτικής στη θεραπευτική του ΗΚΚ.

Πάντζιος Σπυρίδων  
Ειδικευόμενος Εσωτερικής Παθολογίας  
Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική – Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα  
Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς « Οι Άγιοι Ανάργυροι»

**Figure 1:** Kaplan-Meier analysis of recurrence-free survival based on independent assessment (A) and investigator assessment (B).



**Figure 2: Recurrence-free survival by subgroup.**

