

## Therapeutic Sequences of Systemic Therapy After Atezolizumab Plus Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma: Real- World Analysis of the IMMUreal Cohort

Ben Khaled, Najib, et al.

*Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 61, no. 11, June 2025, pp. 1755–1766,

<https://doi.org/10.1111/apt.70090>

### Abstract

**Background:** The introduction of several new systemic therapies in recent years has significantly altered the treatment landscape for advanced hepatocellular carcinoma. However, while the approval of the combination of atezolizumab and bevacizumab as the preferred first-line therapy over sorafenib represents progress, it has also raised uncertainties regarding optimal treatment sequencing for advanced disease.

**Aims:** This study evaluates the sequential treatment of hepatocellular carcinoma following therapy with atezolizumab and bevacizumab, providing evidence from a prospective real-world cohort.

**Methods:** Data were derived from the ongoing IMMUreal cohort, which investigates immunotherapy in hepatocellular carcinoma across two tertiary centres in Bavaria. A total of 124 patients treated with atezolizumab and bevacizumab as first-line therapy between June 2020 and December 2023 were analysed. Feasibility, treatment patterns, and outcomes of sequential therapy were assessed, with a focus on defined prognostic subgroups.

**Results:** The median overall survival under real-world conditions was 19.8 months. Less than half of the patients (41.2%) proceeded to second-line therapy, and only 19.2% were eligible for third-line treatment. This decline in treatment eligibility corresponded to a marked reduction in therapy duration and progressive deterioration in liver function, as indicated by Albumin-Bilirubin and Child-Pugh scores. While patients with worse baseline liver function, such as patients with Child-Pugh B or ALBI > 1, had a significantly lower probability of transitioning to 2nd line therapy, no significant association was found between the number of treatment lines and factors such as liver cirrhosis, poor physical condition, extrahepatic disease, or macrovascular invasion.

**Conclusions:** Sequential therapy following atezolizumab and bevacizumab is feasible only for selected patients. However, preserving liver function seems crucial to optimising multi-line therapy and improving outcomes in advanced hepatocellular carcinoma.

**Σχόλιο:** Η μελέτη εξετάζει την αποτελεσματικότητα και τη δυνατότητα εφαρμογής διαδοχικών συστηματικών θεραπειών μετά τη χορήγηση του συνδυασμού atezolizumab + bevacizumab σε ασθενείς με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό

καρκίνωμα (HCC). Ο συγκεκριμένος συνδυασμός έχει καθιερωθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής, ωστόσο η βέλτιστη στρατηγική στις επόμενες γραμμές παραμένει ασαφής. Σε αυτή την προοπτική κοορτή συμπεριλήφθηκαν 124 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά την περίοδο Ιουνίου 2020 έως Δεκεμβρίου 2023. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 19,8 μήνες. Παράλληλα, μόλις το 41,2% των ασθενών κατάφεραν να προχωρήσουν σε δεύτερη γραμμή θεραπείας και το 19,2% σε τρίτη γραμμή, γεγονός που αποδίδεται κυρίως στην επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας και λιγότερο σε άλλους παράγοντες όπως η παρουσία κίρρωσης, η εξωηπατική νόσος ή η μακροαγγειακή διήθηση. Ασθενείς που ήδη κατά την έναρξη της θεραπείας εμφάνιζαν χειρότερη ηπατική λειτουργία (π.χ. Child-Pugh B ή αυξημένο ALBI score) είχαν σημαντικά μειωμένες πιθανότητες να λάβουν διαδοχικές θεραπείες. Το βασικό συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι η δυνατότητα εφαρμογής πολλαπλών γραμμών θεραπείας μετά τον συνδυασμό atezolizumab + bevacizumab εξαρτάται καθοριστικά από τη διατήρηση της ηπατικής λειτουργίας. Έτσι, η στρατηγική προσέγγιση στη θεραπεία του HCC θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την ανάγκη προστασίας της ηπατικής εφεδρείας, ώστε να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς θα έχουν πρόσβαση σε περαιτέρω θεραπευτικές επιλογές στο μέλλον.

Ορέστης Σιδηρόπουλος, PhD(C)  
Γαστρεντερολόγος – Ηπατολόγος  
Επιστημονικός Συνεργάτης  
Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής  
ΓΟΝΚ 'Οι Άγιοι Ανάργυροι'