



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-413 Tremelimumab in Kombination mit  
Durvalumab**

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab  
[Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**

- Lenvatinib: Beschluss vom 22. März 2019
- Atezolizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021

**Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:**

- Octreotid beim hepatozellulären Karzinom

**Qualitätssicherungsmaßnahmen bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms:**

- Beschluss vom 16. Juli 2009, Stand: 16.09.2021

**Bewertung nach § 137h SGB V:**

- Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. März 2017

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tremelimumab L01FX20 Imjudo	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> IMJUDO in combination with durvalumab is indicated for the first line treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC).
Sorafenib L01XE05 Nexavar	Leberzellkarzinom Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms.
Mitomycin L01DC03 Mitem	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - fortgeschrittenes Leberzellkarzinom
Lenvatinib L01XE29 Lenvima	LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq	Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC – hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.
Durvalumab L01XC28 Imfinzi	IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

### **Vorgang: 2021-B-413 (Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 29. Dezember 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	38
Referenzen .....	41

## **Abkürzungsverzeichnis**

AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver-Cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HCC	Hepatozelluläre Karzinom
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung des inoperablen hepatozellulären Karzinoms (HCC).

Es wird davon ausgegangen, dass für die Behandlung keine lokoregionalen Therapien in Frage kommen.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *hepatozelluläres Karzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 30.07.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2094 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Cochrane Reviews**

Es konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.



## 3.2 Systematische Reviews

### Wang D et al., 2020 [8].

Comparing the efficacy and safety of secondline therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of phase III trials

#### Fragestellung

This is a comparative investigation of presently approved second-line drugs for HCC based on findings from phase III randomized controlled trials.

#### Methodik

##### Population:

- pathologically or radiographically confirmed HCC patients with progression on or intolerance to sorafenib

##### Intervention:

- chemotherapy, targeted therapy, immune therapy, or other agents

##### Komparator:

- systemic therapy, placebo or best supportive therapy

##### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, the rate of all grade and grade 3–4 adverse events, and the rate of treatment discontinuation due to AEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, PubMed and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from 1 January 2005 up until 1 January 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk of bias tool

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

**Table 1.** Clinical baseline characteristics of the included studies.

First author	Study ID	Trial phase	Inclusion patients	Total number	Arm (drug/control)	Number in each arm
Finn <sup>13</sup>	KEYNOTE 240	III	Progression on/intolerance of sorafenib	413	Pembrolizumab/placebo	278/135
Zhu <sup>11</sup>	REACH 2	III	Progression on/intolerance of sorafenib; AFP >400	292	Ramucirumab/placebo	197/95
Abou-Alfa <sup>12</sup>	CELESTIAL	III	Previous treated with sorafenib/progression	707	Cabozantinib/placebo	470/237
Bruix <sup>6</sup>	RESORCE	III	Progression on/tolerance of sorafenib	591	Regorafenib/placebo	397/194
Zhu <sup>10</sup>	REACH	III	Progression on/intolerance of sorafenib	568	Ramucirumab/placebo	283/285

AFP, alpha-fetoprotein

## Charakteristika der Population:

**Table 2.** Subgroup characteristics of the included studies.

Study ID	KEYNOTE 240	RESORCE	CELESTIAL	REACH	REACH 2
Drug	Pembrolizumab	Regorafenib	Cabozantinib	Ramucirumab	Ramucirumab
Progression on first line treatment/sorafenib	242 (87.1%)	379 (100%)	335 (71%)	244 (86%)	166 (84%)
Rate of intolerant patients	36 (12.9%)	0	–	37 (13%)	31 (16%)
EHS	195 (70.1%)	265 (70%)	369 (79%)	207 (73%)	141 (72%)
MVI	36 (12.9%)	110 (29%)	129 (27%)	82 (29%)	70 (36%)
ECOG PS1	116 (41.7%)	132 (35%)	224 (48%)	124 (44%)	84 (43%)
Median duration of treatment	3.5 months	3.6 months	3.8 months	3.0 months	3.0 months
Discontinuation due to AEs	48 (17.2%)	39 (10%)	76 (16%)	28 (10%)	21 (11%)
Median time from stopping previous treatment until study treatment	1.2 months	0.9 months	1.4 months	–	1.2 months

Data are presented as number (percentage).  
AE, adverse event; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EHS, extrahepatic spread; MVI, macrovascular invasion

## Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abou-Alfa et al. 2018	+	+	+	+	+	+	+
Bruix et al. 2016	+	+	+	+	+	+	?
Finn et al. 2019	+	+	+	+	+	+	+
Zhu et al. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Zhu et al. 2019	+	+	+	+	–	+	?

## Studienergebnisse:

- OS und PFS

(A)

	Overall survival		Progression-free survival		mOS (months)
Regorafenib	0.82 (0.63-1.1)	0.81 (0.57-1.1)	<b>0.72</b> <b>(0.54-0.97)</b>	<b>0.63</b> <b>(0.50-0.79)</b>	10.6 (9.1-12.1)
1.1 (0.80-1.4)	<b>Cabozantinib</b>	0.97 (0.71-1.3)	0.88 (0.67-1.1)	<b>0.76</b> <b>(0.63-0.92)</b>	10.2 (9.1-12.0)
<b>0.63</b> <b>(0.47-0.86)</b>	<b>0.6</b> <b>(0.45-0.81)</b>	<b>Pembrolizumab</b>	0.90 (0.66-1.2)	0.78 (0.61-1.0)	13.9 (11.6-16.0)
0.73 (0.55-0.96)	0.69 (0.53-0.90)	1.2 (0.86-1.5)	<b>Ramucirumab</b>	0.87 (0.72-1.1)	9.2 (8.1-10.6)
0.46 (0.37-0.56)	0.43 (0.36-0.52)	0.72 (0.57-0.90)	0.62 (0.52-0.75)	<b>Placebo</b>	8.5 (6.8-10.2)

mPFS (months)	3.1 (2.8-4.2)	5.2 (4.0-5.5)	3.0 (2.8-4.1)	2.8 (2.7-3.9)	2.0 (1.6-2.3)
------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

- Among AEs with incidence >10%, diarrhoea, fatigue, nausea and decreased appetite occurred in all the trials of these four drugs. Diarrhoea was the most common side effect of cabozantinib. Whereas regorafenib commonly manifests with a hand-foot skin reaction. Only ramucirumab is associated with peripheral oedema, which is also the most probable side effect. Increased aspartate aminotransferase occurred in nearly one-quarter of all patients (i.e. 23%) receiving pembrolizumab. In terms of the all grade AEs, the rate of cabozantinib was 99%, and 68% in grade 3–4 AEs, which is the highest among the four drugs analysed. Ramucirumab is associated with relatively mild AEs, and all grade AEs at 44%, with grade 3–4 AEs hitting 36%. The results from indirect comparisons suggest there is no significant difference with regard to all grade AEs or 3–4 grade AEs among the interventions analysed. Ramucirumab can be considered the best in terms of safety ranking for all grade AEs, followed by pembrolizumab, cabozantinib and regorafenib. For 3–4 grade AEs, safety ranking found pembrolizumab to be superior followed by ramucirumab, cabozantinib, and regorafenib.

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

Among the four second-line HCC therapies analysed, all reduced the risk of death compared with placebo although regorafenib and cabozantinib had significant advantages in overall survival. For patients with AFP >400, cabozantinib, regorafenib and ramucirumab appear to have similar efficacy, but ramucirumab has the fewest side effects.

#### Kommentare zum Review

Pembrolizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Laut Autoren konnten mangels Head-to-Head Vergleichen keine Prüfung der Konsistenz vorgenommen werden.

---

#### Facciorusso A et al., 2019 [3].

Efficacy of regorafenib in hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis

## Fragestellung

We performed the current meta-analysis of all available studies testing regorafenib as a second-line agent after sorafenib failure in HCC patients.

## Methodik

### Population:

- HCC patients that had progressed on sorafenib

### Intervention:

- Regorafenib

### Komparator:

- k.A.

### Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), tumor response, and adverse events rate

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Embase, Google Scholar, and Cochrane library databases until October 2019

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- One study was an RCT (9) and seven non-randomized studies

9. Bruix, J.; Qin, S.; Merle, P.; Granito, A.; Huang, Y.H.; Bodoky, G.; Pracht, M.; Yokosuka, O.; Rosmorduc, O.; Breder, V.; et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017, 389, 56–66.

Darstellung der Ergebnisse beschränkt auf den RCT.

### Charakteristika der Population:

RESORCE trial, 2017 [9]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial; multinational (21 countries; 152 centers) study; May 14, 2013 to December 31, 2015	Regorafenib: 379; Placebo: 194	Median (IQR) years: Regorafenib group: 64 (54–71), Placebo group: 62 (55–68)	Regorafenib group: 333 (88%), Placebo group: 171 (88%)	Regorafenib: 373 (98%)/5 (1%)/0; Placebo group: 188 (97%)/6 (3%)/0	Regorafenib: 247 (65%)/132 (35%); Placebo: 130 (67%)/64(33%)	Regorafenib: 1 (< 1%)/53 (14%)/325 (86%); Placebo: 0/22 (11%)/172 (89%)	Regorafenib group: *HBV: 143 (38%), *HCV: 78 (21%); Placebo group: *HBV: 73 (38%), *HCV: 41 (21%)	≥400 ng/mL: Regorafenib: 162 (43%), Placebo: 87 (45%).
-------------------------	---	--------------------------------	--	--	--	--	---	---	--

### Qualität der Studien:

	Randomized controlled trial <sup>b</sup>							
	1	2	3	4	5	6	7	
RESORCE 2017	L	L	L	L	L	L	L	H

L, low; H, high; U, unclear; M, moderate; NA, Not Applicable.

<sup>a</sup> Study quality assessment performed by means of Newcastle/Ottawa scale (each asterisk represents if the respective criterion within the subsection was satisfied)

<sup>b</sup> Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias across 7 domains: 1 (Random sequence generation), 2 (Allocation concealment), 3 (Blinding of participants and personnel), 4 (Blinding of outcome assessment), 5 (Incomplete outcome data), 6 (Selective reporting) and 7 (Other bias).

## Studienergebnisse:

- OS und PFS

**Table 2.** Sensitivity analysis of the overall survival and progression-free survival. Sensitivity analysis was performed based on (a) study design (randomized trial versus retrospective study), (b) study quality (low/moderate versus high), and (c) patients' recruitment (single center versus multicenter). Numbers in parentheses indicate 95% CIs.

Variable	Subgroup	No. of Cohorts	No. of Patients	Summary Estimate (95% CI)	Within-Group Heterogeneity (I <sup>2</sup> )
<b>Overall Survival</b>					
Study design	<b>Randomized trial</b>	<b>1</b>	<b>379</b>	<b>13.8 (9.2–18.4)</b>	<b>NA</b>
	Retrospective	6	390	11.4 (9.1–13.6)	61%
Study quality	Low/moderate	4	310	10.2 (8.2–12.2)	46.5%
	High	3	459	13.2 (9.2–17.1)	68.5%
Patients recruitment	Single center	3	177	10.2 (6.9–13.5)	63.5%
	Multicenter	4	592	11.6 (9.5–13.7)	60.8%
<b>Progression-free Survival</b>					
Study design	<b>Randomized trial</b>	<b>1</b>	<b>379</b>	<b>4.3 (1.03–7.56)</b>	<b>NA</b>
	Retrospective	5	291	3.65 (2.6–4.7)	52%
Study quality	Low/moderate	3	274	3.4 (1.9–4.9)	48.3%
	High	4	499	3.74 (2.6–4.8)	52%
Patients recruitment	Single center	2	158	4.4 (2.08–6.8)	28.2%
	Multicenter	5	632	3.27 (2.6–3.9)	50%

Abbreviation: CI, Confidence Interval.

- Complete Response: Overall, only two patients in the RESORCE trial [9] experienced a complete response
- Adverse Events:

	Bruix 2013 (total=36)	<b>RESORCE trial</b>	
		Regorafenib (Total =374)	Placebo (Total = 163)
Any Adverse event			
Any Grade	35 (97.2%)	346 (92.5%)	100 (61.3%)
≥3	21 (58.3%)	187 (50%)	32 (19.6%)
Diarrhea			
Any Grade	19 (52.8%)	125 (33.4%)	18 (11.04%)
≥3	2 (5.6%)	9 (2.4%)	0
Fatigue			
Any Grade	19 (52.8%)	110 (29.4%)	37 (22.7%)
≥3	6 (16.7%)	24 (6.4%)	3 (1.8%)
Hand-foot skin reaction			
Any Grade	19 (52.8%)	196 (52.4%)	13 (7.98%)
≥3	5 (13.9%)	47 (12.6%)	1 (0.6%)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Regorafenib is an oral multikinase inhibitor of several pro-oncogenic pathways and it showed prolonged survival in patients who experienced tumor progression after the administration of sorafenib in the randomized phase 3 RESORCE trial.

---

**Huang Y et al., 2019 [7].**

Supplementary Sorafenib Therapies for Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis: Supplementary Sorafenib for Liver Cancer.

### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and safety of sorafenib as a supplementary therapy used in combination with common treatments compared with common treatments alone for HCC

### **Methodik**

SR nach a priori spezifiziertem Protokoll

#### Population:

- Patients with HCC regardless of the stage of disease, metastasis or recurrence were included.
- Patients with secondary liver cancers or those who had undergone liver transplantation were excluded

#### Intervention/ Komparator:

- sorafenib alone versus placebo or best supportive care (BSC) or
- Sorafenib in combination with a common treatment versus the same common treatment alone

#### Endpunkte:

- OS, TTP, disease control rate, objective response rate, AE

#### Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL; EMBASE; MEDLINE; Institute for Scientific Information (ISI) Web of Science
- April 12, 2018

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCT

#### Charakteristika der Studien

- 3 studies on Sorafenib Versus Placebo or BSC as first-line therapy for unresectable HCC
- 1 study on Sorafenib versus Placebo as second-line therapy
- 1 study on Sorafenib as an adjuvant therapy for BCLC stage A HCC after curative treatment in patients with an intermediate or high recurrence risk
- 6 studies on Sorafenib Plus TACE Versus Placebo Plus TACE



Trials	Design	Countries or Regions	Patient Status	Intervention vs. Control	Evaluation Criteria	Remarks
Cheng et al <sup>30</sup> (Asia-Pacific)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	China, South Korea	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh A ECOG PS=0-2 No previous systemic therapy	Sorafenib (n = 150) vs. placebo (n = 76)	RECIST 1.0	Patients with PD after surgical or locoregional therapies were also eligible
Ji et al <sup>32</sup>	Randomized, controlled, open label, intention-to-treat	China	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh B, C ECOG PS=0-2 No previous systemic therapy	Sorafenib (n = 95) vs. Best supportive care (n = 94)	RECIST 1.1	Patients with PD after surgical or locoregional therapies were also eligible
Llovet et al <sup>7</sup> (SHARP)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Americas, Australasia, Europe	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh A ECOG PS=0-2 No previous systemic therapy	Sorafenib (n = 299) vs. placebo (n = 303)	RECIST 1.0	Patients with PD after surgical or locoregional therapies were also eligible
Rimassa et al <sup>37</sup>	Phase II, randomized, controlled, open label	Italy	BCLC stage C HCC with PD after sorafenib 400 mg po bid as a first-line therapy Child-Pugh A, B	Sorafenib (600 mg po bid) +best supportive care (n = 49) vs. best supportive care (n = 52)	RECIST 1.0	More patients with BCLC stage C and Child-Pugh class B were included in the control arm
Bruix et al <sup>29</sup> (STORM)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Americas, Asia-Pacific, Europe	BCLC stage A HCC with CR 6-12 wk after curative resection/ PEI/RFA with an intermediate or high recurrence risk Child-Pugh A, B ECOG PS=0	Sorafenib (n = 556) vs. placebo (n = 558)	RECIST	Sorafenib was initiated 6-12 wk after curative treatments
Kudo et al <sup>33</sup>	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Japan, South Korea	BCLC stage B HCC with PR or CR 1-3 mo after curative TACE Child-Pugh A ECOG PS=0-1 No previous systemic or locoregional therapy	Sorafenib+TACE (n = 229) vs. placebo+TACE (n = 229)	Kanzo criteria	Sorafenib was initiated 1-3 mo after curative TACE PR was defined by the Kanzo criteria from Japan as ≥ 25% tumor necrosis and/or shrinkage
Sansonno et al <sup>38</sup>	Randomized, controlled, double-blind	Italy	BCLC stage B HCC with a CR 30 d after curative TACE Child-Pugh A ECOG PS=0-1 No previous systemic therapy	Sorafenib+TACE (n = 31) vs. placebo+TACE (n = 31)	Not reported	Sorafenib was initiated 30 d after curative TACE
Hoffmann et al <sup>31</sup> (HeiLivCa)	Phase III, randomized, controlled, double-blind	Germany	HCC meeting the Milan Criteria before liver transplantation No previous systemic or locoregional therapy	Sorafenib+TACE (n = 24) vs. placebo+TACE (n = 26)	mRECIST	Sorafenib was discontinued 3 d before and continued 3 d after each TACE treatment TACE was performed every 4 wk
Lee et al <sup>34</sup>	Post hoc analysis, randomized, controlled	Taiwan	BCLC stage A, B HCC Child-Pugh A, B ECOG PS=0-1 No previous locoregional therapy	Sorafenib+TACE (n = 36) vs. TACE (n = 36)	mRECIST	Sorafenib was initiated on day 4 and the first TACE was performed on day 1 TACE was repeated when HCC was viable every 4-8 wk
Lencioni et al <sup>35</sup> (SPACE)	Phase II, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Asia-Pacific, Europe, North America	BCLC stage B HCC Child-Pugh A ECOG PS=0 No previous systemic, surgical or locoregional therapy	Sorafenib+DEB-TACE (n = 154) vs. placebo +DEB-TACE (n = 153)	mRECIST	Sorafenib was initiated on day 1 and the first TACE treatment was performed 3-7 d later Subsequent TACE treatments were performed on day 1 of cycles 3, 7, and 13 and every 6 cycles thereafter
Meyer et al <sup>36</sup> (TACE 2)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	UK	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh A ECOG PS=0-1 No previous systemic or locoregional therapy	Sorafenib+DEB-TACE (n = 157) vs. placebo +DEB-TACE (n = 156)	RECIST 1.1, mRECIST	Sorafenib was initiated within 24 h of randomization and TACE was performed 2-5 wk after randomization TACE was repeated when HCC was viable at week 10, 22 and every 3 mo thereafter

BCLC indicates The Barcelona Clinic Liver Cancer; bid, twice daily; CR, complete response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HCC, Hepatocellular carcinoma; mRECIST, modified RECIST; PD, progressive disease; PEI, percutaneous ethanol injection; po, taken orally; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization.

## Qualität der Studien:

Supplementary Figure 1. Risk of bias summary of the included RCTs. '+' indicates low risk, '-' indicates high risk, '?' indicates unclear risk

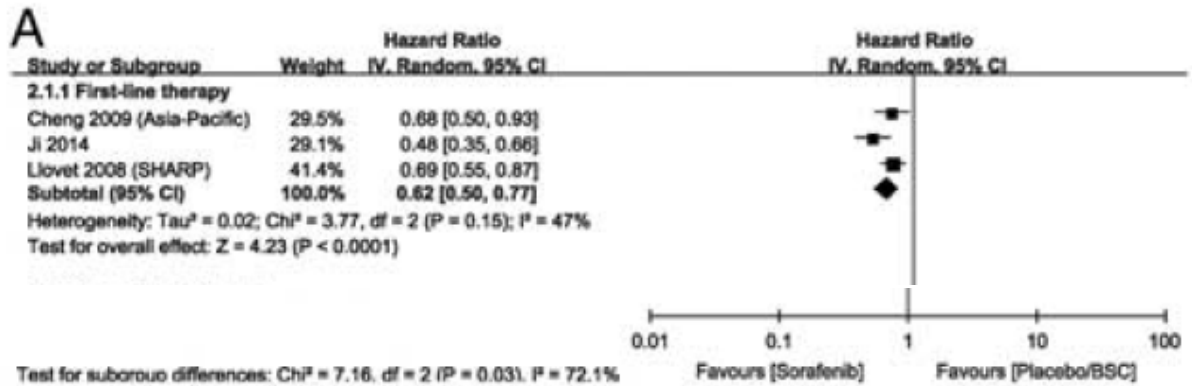
Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bruix 2015 (STORM)	+	+	+	+	+	+	+
Cheng 2009 (Asia-Pacific)	+	+	+	+	+	+	+
Hoffmann 2015 (HeiLivCa)	+	+	+	+	+	+	+
Ji 2014	?	?	?	?	?	?	?
Kudo 2011	?	?	?	?	?	?	?
Lee 2017	?	?	?	?	?	?	?
Lencioni 2016 (SPACE)	+	+	+	+	+	+	+
Llovet 2008 (SHARP)	+	+	+	+	+	+	+
Meyer 2017 (TACE 2)	+	+	+	+	+	+	+
Rimassa 2013	?	?	?	?	?	?	?
Sansonno 2012	+	+	+	+	+	+	+

## Studienergebnisse:

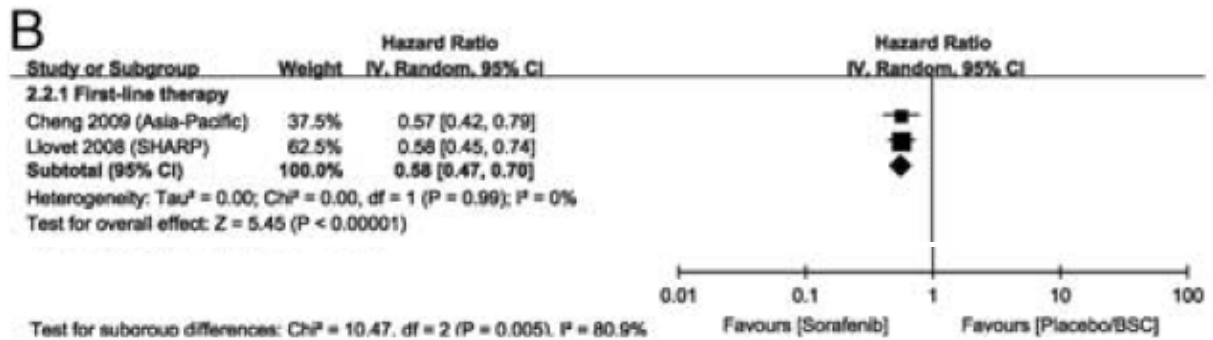
Darstellung beschränkt auf:

„Sorafenib Versus Placebo or BSC as first-line therapy for unresectable HCC“ (3 studies)

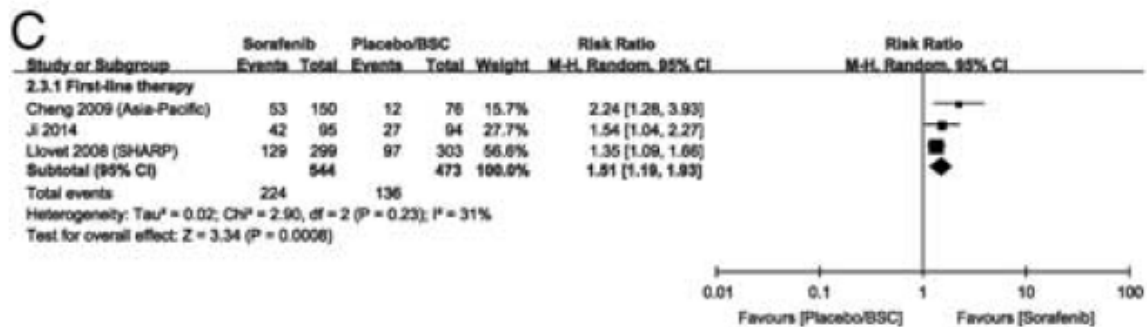
OS



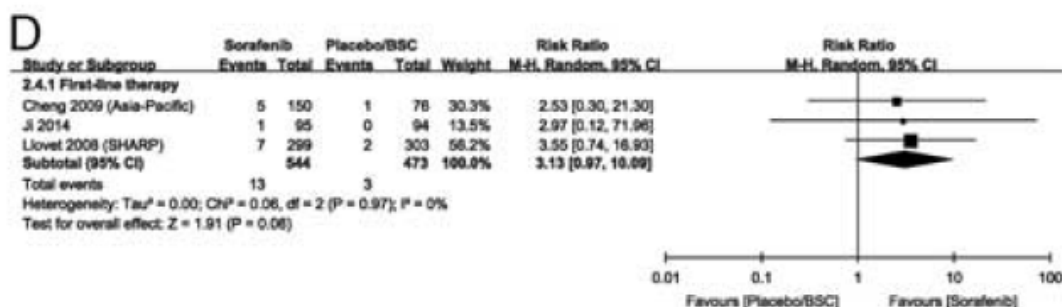
Time to progression



Disease control rate



Objective response rate





## AE

(nur deskriptive Ergebnispräsentation)

**TABLE 2.** Overall Incidence of Adverse Events

Adverse Events	Sorafenib Supplementary to			
	Placebo/BSC (n = 1143, %)		TACE (n = 603, %)	
	All	Grades 3-5	All	Grades 3-5
Hand-foot skin reaction	50.4	17.6	54.4	18.7
Diarrhea	39.3	7.3	26.9	5.1
Alopecia	23.4	0.0	19.4	0.2
Rash/Desquamation	20.6	2.4	34.2	6.8
Fatigue	18.7	3.1	35.5	7.6
Hypertension	17.0	3.8	18.2	6.3
Nausea/vomiting	12.5	0.8	21.6	4.0
Weight loss	10.8	1.7	18.1	1.0
Abdominal pain	8.7	1.4	15.4	3.3
Anorexia	6.7	0.3	0.5	0.2
Pruritus	6.1	0.3	1.8	0.0
Voice change	5.2	0.1	7.8	0.5
Constipation	4.6	0.2	18.6	0.3
Thrombocytopaenia	4.6	1.4	14.8	5.0
Bleeding	2.4	0.3	15.6	11.4

BSC indicates best supportive care; TACE, transarterial chemoembolization.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Sorafenib was effective as a first-line therapy for unresectable HCC, but it was ineffective as a second-line or adjuvant therapy. Sorafenib did not increase the efficacy of TACE.

### 3.3 Leitlinien

---

#### **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2021 [1,2].**

Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome, Leitlinienreport zur S3-Leitlinie, Version 2.0

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms (HCC), des Cholangiokarzinoms (CCA) und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern. Fachgruppen aller Disziplinen, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf oder bereits diagnostizierten hepatobiliäre Tumoren ambulant und/oder stationär behandeln, sollen durch die Leitlinie unterstützt werden.

#### **Methodik.**

##### Grundlage der Leitlinie

Update der Leitlinie von 2013.

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Die Gültigkeitsdauer wird auf drei Jahre geschätzt. Eine jährliche Aktualisierung der Leitlinie wird angestrebt.

##### Recherche/Suchzeitraum:

Externe Literaturrecherche

Suchzeitraum HCC: 01.04.2011 - 31.12.2018

Die Suche wurde in PubMed/MEDLINE und Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt. Ergänzende Handsuchen wurden in den Datenbanken PubMed/MEDLINE Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt

##### LoE

- Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Howick, J., et al., The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>, 2011. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

## GoR

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

**Tabelle 5: Konsensstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

## Sonstige methodische Hinweise

### 3.5 Systemtherapie

#### 3.5.1. Substanzen mit einem Wirksamkeitsnachweis in Phase-III-Studien für die Systemtherapie des HCC

3.74.	Evidenzbasiertes Statement	Neu 2021
Level of Evidence <b>1-2</b>	Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für <ul style="list-style-type: none"> <li>i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF;</li> <li>ii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und nach einer Vortherapie mit Sorafenib für Regorafenib und Cabozantinib;</li> <li>iii. den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von <math>\geq 400</math> ng/ml.</li> </ul>	
	Primärrecherche: Finn 2020 [344], Cheng 2009 [345], Llovet 2008 [346], Kudo 2018 [347], Bruix 2017 [348], Abou-Alfa 2018 [349], Zhu 2019 [350]	
	starker Konsens	

344 Finn, R.S., et al., Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med, 2020. 382(20): p. 1894-1905.

345. Cheng, A.L., et al., Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol, 2009. 10(1): p. 25-34.

346. Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 2008. 359(4): p. 378-90.

347. Kudo, M., et al., Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 2018. 391(10126): p. 1163-1173.
348. Bruix, J., et al., Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2017. 389(10064): p. 56-66.
349. Abou-Alfa, G.K., et al., Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 379(1): p. 54-63.
350. Zhu, A.X., et al., Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(2): p. 282-296.

### 3.5.2. Medikamentöse Erstlinien-Therapie des HCC

3.75.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.  Patienten mit einer Kontraindikation für A+B soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	Primärrecherche: Finn 2020 [344], Llovet 2008 [346], Kudo 2018 [347]	
	starker Konsens	

Die Kombinationstherapie A+B wurde im Vergleich zu Sorafenib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HCC ohne vorherige Systemtherapie getestet. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Child-Pugh A und ECOG PS 0 – 1. Besondere Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren u. a. eine Ösophagogastroduodenoskopie innerhalb 6 Monate vor Behandlungsbeginn zum Ausschluss bzw. zur Behandlung blutungsgefährdeter Varizen, keine Proteinurie > 1g/24 h, keine arterielle Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck > 150 und/oder diastolischem Blutdruck > 100 mmHg und keine Koinfektion mit Hepatitis B und C. Beide Faktoren des kombinierten primären Endpunktes Gesamtüberleben und PFS, zeigten einen Vorteil für A+B: (i) das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der Analyse im A+B Arm noch nicht erreicht gegenüber 13,2 Monate mit Sorafenib (HR: 0,58 [95% CI: 0,42; 0,79],  $p < 0,001$ ); (ii) das PFS lag für A+B bei 6,8 Monaten vs. 4,3 Monaten mit Sorafenib (HR: 0,59 [95% CI: 0,47; 0,76],  $p < 0,001$ ).

Die Ansprechrate für A+B nach RECIST 1.1 lag bei 27,3% (95% CI: 22,5; 32,5) und für Sorafenib bei 11,9% (95% CI: 7,4; 18,0). Eine Komplettremission zeigte sich bei 5,5% der Patienten mit A+B, bei Sorafenib wurde kein entsprechendes Ereignis nachgewiesen. Hauptnebenwirkungen mit Grad 3/4 Toxizität bei A+B waren arterielle Hypertonie, Erhöhung von Transaminasen oder Proteinurie. Mehr Patienten beendeten die Therapie von A+B aufgrund von Nebenwirkungen als bei Sorafenib (38% vs. 31%) bei allerdings erheblich längerer Behandlungsdauer im Median von 7,4 Monaten mit A+B gegenüber 2,8 Monaten bei Sorafenib.

Für die Messung der Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung („Time to Deterioration“, TTD) zugunsten von A+B in Bezug auf die Lebensqualität von 11,2 vs. 3,6 Monaten (HR: 0,63 [95% CI: 0,46; 0,85]), die physische Funktion von 13,1 vs. 4,9 Monaten (HR: 0,53 [95% CI: 0,39; 0,73] und der Rollenfunktion von 9,1 Monaten vs. 3,6 Monaten (HR: 0,62 [95% CI: 0,46; 0,84]).

Sorafenib führte in der 2008 berichteten Zulassungsstudie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC, ECOG 0 – 2, Albumin  $\geq 2,8$  g/dl, Gesamtbilirubin  $\leq 3$  mg/dl zu einem Gesamtüberleben von 10,7 Monaten gegenüber 7,9 Monaten mit Placebo [351]. Die Überlebensrate nach 1 Jahr betrug 44% mit Sorafenib gegenüber 33% mit Placebo, der Zeitpunkt bis zur radiologischen Progression verlängerte sich unter

Sorafenib von 2,8 auf 5,5 Monate. In einer vergleichbaren Phase-III-Studie aus dem asiatischpazifischen Raum konnte ebenfalls ein signifikant besseres Gesamtüberleben mit 6,5 Monaten gegenüber 4,2 Monaten mit Placebo erreicht werden [345]. Für Sorafenib liegen weitere Daten als Kontrollarm aus 5 Phase-III-Studien vor. In allen diesen zusätzlichen Studien fand allerdings eine Beschränkung auf Patienten mit ECOG Stadium 0 – 1 statt. Das mediane Gesamtüberleben bei 4 Studien, die keinen Vorteil gegenüber Sorafenib zeigen konnten und weitgehend vergleichbare Einschlusskriterien aufwiesen, lag für Sorafenib konsistent zwischen 9,1 und 10,2 Monaten [353-356].

Die „Nicht-Unterlegenheit“ von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib wurde für ECOG 0- 1, Tumorbefall der Leber  $\leq$  50%, Albumin  $\geq$  2,8 g/dl, Gesamtbilirubin  $\leq$  3 mg/dl und fehlender Invasion des DHC oder des Pfortaderhauptstammes 2018 berichtet [347]. Hierbei zeigte sich ein Gesamtüberleben für Lenvatinib von 13,6 Monaten und von Sorafenib in diesem Patientenkollektiv von 12,3 Monaten. Überraschend war dabei für Lenvatinib ein statistisch längeres progressionsfreies Überleben (PFS) von 7,4 Monaten gegenüber 3,7 Monaten bei Sorafenib und ein objektives Ansprechen bei 40,6% nach mRECIST und 18,8% nach RECIST 1.1 bei Lenvatinib gegenüber 12,4% nach mRECIST und 6,5% nach RECIST 1.1 bei Sorafenib. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend für eine bessere Wirkung von Lenvatinib in Bezug auf das PFS bei alkoholisch oder HBV bedingter Leberzirrhose im Vergleich zu Hepatitis C bzw. in Bezug auf das Gesamtüberleben eine etwas bessere Wirkung bei Patienten mit einem AFP-Wert von  $\geq$  200 ng/ml im Vergleich zu  $<$  200 ng/ml.

344 Finn, R.S., et al., Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 2020. 382(20): p. 1894-1905.

346. Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008. 359(4): p. 378-90.

347. Kudo, M., et al., Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 2018. 391(10126): p. 1163-1173.

351. Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008. 359(4): p. 378-90.

353. Cainap, C., et al., Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2015. 33(2): p. 172-9.

354. Johnson, P.J., et al., Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISKFL study. *J Clin Oncol*, 2013. 31(28): p. 3517-24.

355. Zhu, A.X., et al., SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2015. 33(6): p. 559-66.

356. Cheng, A.L., et al., Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31(32): p. 4067-75.

### 3.5.3. Medikamentöse Therapie nach Versagen, Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen der Erstlinientherapie des HCC

3.76.	Konsensbasiertes Statement	Neu 2021
<b>EK</b>	Die Überlegenheit von Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib führt zu einer Verschiebung der zuvor etablierten Therapielinien.	
	starker Konsens	

3.77.	Konsensbasiertes Statement	Neu 2021
<b>EK</b>	Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.	
	Konsens	

Bisher liegen keine Daten über die Therapiesequenz nach Versagen der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab vor. Bei fehlenden Daten zu dieser Frage wird davon ausgegangen, dass alle bisher etablierten Therapien eingesetzt werden können.

3.78.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei HCC-Patienten mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Sorafenib, Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1, soll eine weitere Systemtherapie angeboten werden. Hierfür stehen die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Regorafenib und Cabozantinib oder bei einem Alpha-Fetoprotein-Wert von $\geq 400$ ng/ml der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung.	
Level of Evidence <b>2</b>	Primärrecherche: Bruix 2017 [357], Abou-Alfa 2018 [349], Zhu 2019 [350]	
	starker Konsens	

3.79.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
<b>EK</b>	Bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1 mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Lenvatinib soll eine weitere tumorspezifische Therapie angeboten werden.	
	Konsens	

Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Regorafenib in der Phase-III-Studie RESORCE waren u. a. dokumentierter Progress unter einer Vortherapie mit Sorafenib, ECOG 0 - 1, kein Behandlungsabbruch von Sorafenib aufgrund von Toxizität und Toleranz von Sorafenib in einer Dosierung von  $\geq 400$  mg täglich über mindestens 20 von 28 Tagen vor der Tumorprogression [348]. In diesem selektionierten Kollektiv erreichte Regorafenib ein medianes Gesamtüberleben von 10,6 Monaten gegenüber 7,8 Monaten mit Placebo. Der mediane Zeitraum bis zur Progression lag bei 3,2 Monaten mit Regorafenib gegenüber 1,5 Monaten mit Placebo. In Subgruppenanalysen zeigte sich u. a. ein Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Regorafenib für Patienten mit extrahepatischem Tumorbefall im Vergleich zu einer Begrenzung des

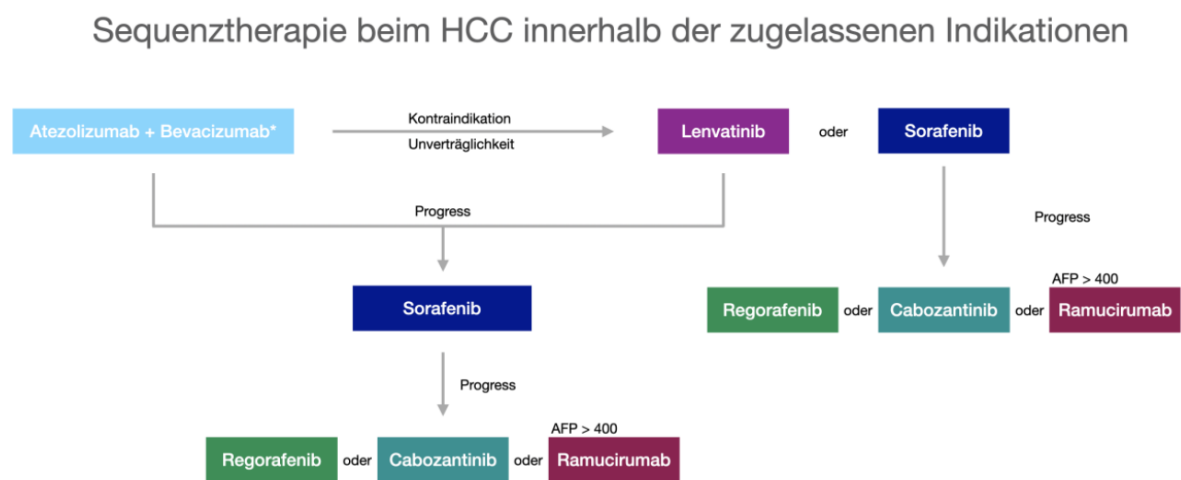
Tumors auf die Leber, für Patienten ohne Hepatitis C oder für Patienten ohne Alkoholanamnese als Ursache der Lebererkrankung. Ein objektives Ansprechen nach mRECIST zeigte sich bei 11 % und nach RECIST 1.1 bei 7% im Regorafenib-Arm gegenüber 4% (mRECIST) und 3% (RECIST 1.1) unter Placebo.

Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Cabozantinib in der Phase-III-Studie „CELESTIAL“ waren u. a. Vorbehandlung mit Sorafenib, Progression unter einer medikamentösen Vortherapie, Gabe von Cabozantinib als Zweit- oder Drittlinientherapie, ECOG 0 - 1, Bilirubin  $\leq$  2 mg/dl und Serumalbumin  $\geq$  2,8 g/dl [349]. Die Behandlung mit Cabozantinib führte zu einem medianen Gesamtüberleben von 10,2 Monaten gegenüber 8,0 Monaten mit Placebo. Das PFS war mit 5,2 Monaten deutlich verlängert im Vergleich zu Placebo mit 1,9 Monaten und die objektive Ansprechrates nach RECIST 1.1 betrug 4 % im Cabozantinib-Arm gegenüber 0,4 % unter Placebo. Die Überlebensrate nach 12 bzw. 24 Monaten war für Cabozantinib 46% bzw. 18% und für Placebo 34% bzw. 13 %. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend zu einem besseren Gesamtüberleben unter Cabozantinib für Patienten mit AFP-Wert  $\geq$  400 ng/ml, extrahepatischem Tumorbefall, Vorliegen einer HBV Infektion oder fehlender Infektion mit HBV oder HCV, sowie für lediglich eine im Vergleich zu zwei medikamentösen Vortherapien. Die mediane Dosis von Cabozantinib lag in der CELESTIAL-Studie bei 35,8 mg im Vergleich zu 58,9 mg bei Placebo (die Zieldosis der Studie lag bei 60 mg), so dass im klinischen Alltag eine Dosisreduktion im Vergleich zu den in der Zulassung empfohlenen 60 mg pro Tag die Regel sein dürfte.

Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Ramucirumab in der REACH 2 Studie waren u. a. Vorbehandlung mit Sorafenib, ECOG 0 – 1 und ein AFP-Wert von  $\geq$  400 ng/ml [352]. Patienten wurden bei klinisch bedeutsamem Aszites, mit regelmäßigen Punktionen in der Vorgeschichte, nicht eingeschlossen. Das mediane Gesamtüberleben im Ramucirumab-Arm betrug 8,5 Monate gegenüber 7,3 Monate mit Placebo. Der Zeitraum bis zur radiologischen Progression betrug 3,0 Monate mit Ramucirumab gegenüber 1,6 Monate mit Placebo. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend zur besseren Wirkung mit Ramucirumab in der Patientengruppe  $\geq$  65 Jahre, für Patienten mit extrahepatischen Metastasen und fehlender makrovaskulärer Infiltration. In einer gepoolten Analyse der REACH 2-Studie mit Patienten aus der REACH I-Studie, die ein AFP-Wert  $\geq$  400 ng/ml vor Therapiebeginn aufwiesen, zeigte sich ein etwas deutlicherer Unterschied im medianen Gesamtüberleben zugunsten von Ramucirumab mit 8,1 Monaten gegenüber 5 Monaten [352].

Es liegen keine ausreichenden Daten für eine bestimmte Therapieempfehlung nach Progress unter Lenvatinib vor, prinzipiell kommen alle Substanzen in Frage, welche in einer Phase-III-Studie als wirksam getestet wurden. Nach dem aktuellen Status der Zulassungen in Deutschland ist eine Behandlung mit Sorafenib nach Lenvatinib als „inlabel“ Therapie anzusehen, die weiteren zugelassenen Substanzen Cabozantinib, Ramucirumab und Regorafenib sind laut Zulassungstext nach einer Behandlung mit Sorafenib indiziert.

**Abbildung 4: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen**



\* Nach Leitlinie empfohlene Erstlinientherapie

349. Abou-Alfa, G.K., et al., Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 379(1): p. 54-63.
350. Zhu, A.X., et al., Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(2): p. 282-296.
352. Zhu, A.X., et al., Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2019. 20(2): p. 282-296.
357. Bruix, J., et al., Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017. 389(10064): p. 56-66.

3.81.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
<b>EK</b>	Für einzelne Immuntherapienaive HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann entweder eine Immun-Monotherapie mit den anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab oder Pembrolizumab oder eine Kombinationstherapie mit Nivolumab und dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab angeboten werden.	
	Konsens	

Die beiden PD1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab sind aufgrund einarmiger Studien in den USA für die Behandlung des HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib zugelassen worden. In Europa liegt bisher keine Zulassung für diese Checkpoint- Inhibitoren vor. Grundlage für die Zulassung für Nivolumab war die CheckMate 040- Studie mit 262 Patienten [359], in der 20% der Patienten entweder eine komplette (CR) oder partielle (PR) Remission, 45% eine stabile Erkrankung (SD) und 32% eine Tumorprogression (PD) als sog. „Best Response“ erreicht haben. Die mediane Dauer des Tumoransprechens lag bei 17 Monaten, was darauf hindeutet, dass einige Patienten erheblich von der Therapie profitieren. Klinische Charakteristika oder Biomarker, die ein Therapieansprechen vorhersagen könnten, sind bisher nicht bekannt. Vergleichbare Daten konnten für Pembrolizumab in der Keynote 224-Studie gezeigt werden [360] mit CR oder PR bei 17%, SD bei 44% und PD bei 33% der Patienten. In der Zwischenzeit sind randomisierte Phase-III-Daten in der Erstlinie für Nivolumab vs. Sorafenib (CheckMate 459; Yau et al., ESMO 2019) und in der Zweitlinie Pembrolizumab vs. Placebo [361] (Keynote 240) vorgestellt worden, ohne dass in diesen Studien ein signifikanter Vorteil für die Immuntherapie gezeigt werden konnte. Faktoren, die für ein negatives Studienergebnis beigetragen haben dürften, sind u.a. die Tatsache, dass nur eine Subgruppe von Patienten von der Therapie deutlich profitiert, Postprogressions-Therapien im Kontrollarm (u.a. Nivolumab oder Pembrolizumab) sowie fehlende Biomarker für die Therapiestratifizierung.

Die für das HCC hohe Rate an objektivem Therapieansprechen und die in den Studien berichtete mediane Dauer des Therapieansprechens zwischen 14 und 23 Monaten sprechen dafür, dass einzelne Patienten mit HCC deutlich von einer Therapie mit PD1- Hemmung profitieren können. Eine Therapie für Patienten mit ausreichendem ECOGStatus und guter Leberfunktion kommt daher im Einzelfall insbesondere bei Unverträglichkeit von Tyrosinkinase-Inhibitoren oder fehlenden anderen Therapieoptionen in Frage.

359. El-Khoueiry, A.B., et al., Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*, 2017. 389(10088): p. 2492-2502.
361. Finn, R.S., et al., Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 2020. 38(3): p. 193-202.



### Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILD-Pugh B/C

3.82.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und mit einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	Primärrecherche: Marrero 2016 [362], Ganten 2017 [363], Leal 2018 [364], Pressiani 2013 [365], Ogasawara 2015 [366]	
	Konsens	

3.83.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
<b>EK</b>	Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.	
	Konsens	

3.84.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
<b>EK</b>	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.	
	starker Konsens	

### 3.5.5. Kombination oder Vergleich von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie

3.85.	Evidenzbasiertes Statement	Neu 2021
Level of Evidence <b>2</b>	Für HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A oder B mit 7 Punkten und BCLC C mit überwiegendem Leberbefall zeigt eine TARE keine Überlegenheit zu Sorafenib.  Ein Vergleich zwischen TARE und anderen medikamentösen Therapien außer Sorafenib liegt bisher nicht vor.	
	Primärrecherche: Vilgrain 2017 [368], Abdel-Rahman 2020 [287]	
	Konsens	

In beiden Studien, SARAH und SIRveNIB zeigte der Sorafenib-Arm ein deutlich schlechteres Überleben als in den beiden aktuellsten Phase-III-Studien zur Systemtherapie. Ein Cochrane Review von Anfang 2020 [371] fasst die Datenlage zu diesem Zeitpunkt so zusammen, dass die bisherigen Vergleiche von Radioembolisation mit oder ohne Sorafenib zu Sorafenib als Systemtherapie unzureichend sind und für eine Klärung dieser Frage dringend weitere Studien benötigt werden.

362. Marrero, J.A., et al., Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child- Pugh subgroups: The GIDEON study. J Hepatol, 2016. 65(6): p. 1140-1147.

363. Ganten, T.M., et al., Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study. *Clin Cancer Res*, 2017. 23(19): p. 5720-5728.
364. Leal, C.R.G., et al., Survival and tolerance to sorafenib in Child-Pugh B patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Invest New Drugs*, 2018. 36(5): p. 911-918.
365. Pressiani, T., et al., Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol*, 2013. 24(2): p. 406- 411.
366. Ogasawara, S., et al., Sorafenib treatment in Child-Pugh A and B patients with advanced hepatocellular carcinoma: safety, efficacy and prognostic factors. *Invest New Drugs*, 2015. 33(3): p. 729-39.
368. Vilgrain, V., et al., Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(12): p. 1624-1636.
371. Abdel-Rahman, O. and Z. Elsayed, Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 1: p. CD011313.
287. Abdel-Rahman, O. and Z. Elsayed, Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 1(1): p. Cd011313

---

## **Gordon JD et al., 2020 [5]**

*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*

Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline.

### **Zielsetzung/Fragestellung**

This guideline incorporates the evidence for systemic therapy options for patients with advanced HCC to provide recommendations to clinicians who are treating patients within the target population.

### **Guideline Questions**

This clinical practice guideline addresses the following clinical question: What are the preferred systemic treatment options for first-line and subsequent systemic therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma?

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine formalen Konsensusprozesse; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed from January 1, 2007 to May 15, 2020.

#### LoE

- Certainty of the evidence (ie, evidence quality) for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) quality assessment and recommendations development process.<sup>21</sup> To facilitate the quality assessment ratings, MAGICApp guideline development software was used; within this framework, outcomes

from RCTs are rated high quality and can subsequently be downgraded as factors that affect quality (ie, certainty) are identified.<sup>22</sup>

21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al (eds): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ed 2). Chichester, UK, Wiley, 2019.

22. Brożek JL, Akl EA, Compalati E, et al: Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy* 66:588-595, 2011.

### GoR

- The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

### **Empfehlungen**

What are the preferred treatment options for first-line and subsequent line systemic therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma?

#### First-Line Therapy

Recommendation 1.1.

Atezolizumab-bevacizumab (atezo + bev) may be offered as first-line treatment for most patients with advanced HCC, Child-Pugh class A, ECOG PS 0-1, and following management of esophageal varices, when present, according to institutional guidelines (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate to high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying statements:

- Recommendation 1.1 is based on results from the IMBrave150 phase III RCT, which compared atezo + bev to sorafenib (HR for OS, 0.58; 95% CI, 0.42 to 0.79; P = .0006) in Child-Pugh class A patients. Caution should be exercised when applying these results to patients with more advanced liver disease who have a greater likelihood of portal hypertension because of the risk of bleeding complications associated with bevacizumab. [Hinweis: In der LL fehlt an dieser Stelle der Verweis auf Referenz 12]
- Due to risk of bleeding, patients in this trial were required to have undergone esophagogastroduodenoscopy (EGD) within 6 months of trial initiation and to have received treatment of esophageal varices when necessary.<sup>14</sup> The Expert Panel recognizes that some patients may have been evaluated for varices outside the 6-month window, are receiving treatment (eg, adequately dosed nonselective  $\beta$ -blockers), and/or are deemed to be low risk for variceal bleed by a hepatology specialist. In these patients, the decision to forgo an EGD prior to initiation of therapy with atezo + bev may be carefully considered.
- In an exploratory subgroup analysis, IMBrave150 study authors found that overall survival was not significantly different between treatment and control groups in the subgroup of patients who tested positive for treatment-emergent ADAs at 6 months (HR, 0.93; 95% CI, 0.57 to 1.53). The HR in the ADA-negative subgroup to sorafenib was 0.39 (95% CI, 0.26 to 0.60).<sup>29</sup>

- Patients who had a myocardial infarction or stroke within the previous 3 months, a history of autoimmune disease, were on therapeutic anticoagulation, or had coinfection with HBV and HCV were also excluded from the IMbrave150 RCT.

12. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al: Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 382:1894-1905, 2020

14. El-Khoueiry A: Atezolizumab and bevacizumab combination therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 16:145-148, 2020

29. US Food and Drug Administration: Highlights of prescribing information, 2020

### Recommendation 1.2.

Where there are contraindications to atezolizumab and/or bevacizumab, tyrosine kinase inhibitors (TKIs) sorafenib or lenvatinib may be offered as first-line treatment of patients with advanced HCC, Child-Pugh class A, and ECOG PS 0-1 (Type of recommendation: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

#### Qualifying statements:

- Treatment with recommended TKIs may be less effective for patients with more advanced liver cirrhosis. Careful patient selection is recommended.
- The choice of treatment with lenvatinib or sorafenib should be made through a discussion involving the physician and patient (and caregiver, where applicable) and should include factors such as medical history, viral etiology of liver disease, toxicities associated with treatment, cost, goals of treatment, patient preference, and expected treatment benefit. Factors affecting this choice, including response rates, are discussed further in the Clinical Interpretation.
- Several meta-analyses of RCTs have shown sorafenib to be more beneficial in patients with HCV, especially as compared with patients with HBV.<sup>15-17</sup> In the REFLECT trial, there was a trend toward improvements across endpoints for lenvatinib over sorafenib in the HBV subgroup, though it was not significant.<sup>18</sup>
- Patients with a high tumor burden, > 50% liver involvement, or those with main portal vein invasion were excluded from the REFLECT trial of sorafenib versus lenvatinib.<sup>19</sup>

15. Jackson R, Psarelli EE, Berhane S, et al: Impact of viral status on survival in patients receiving sorafenib for advanced hepatocellular cancer: A meta-analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol* 35:622-628, 2017.

16. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, et al: Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 67:999-1008, 2017 [Erratum: *J Hepatol* 69:990-991, 2018].

17. Park J, Cho J, Lim JH, et al: Relative efficacy of systemic treatments for patients with advanced hepatocellular carcinoma according to viral status: A systematic review and network meta-analysis. *Target Oncol* 14:395-403, 2019.

18. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 391:1163-1173, 2018.

19. Sangro B: State of the art management of advanced hepatocellular carcinoma. Presented at ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, CA, January 23-25, 2020.

#### Clinical interpretation

The combination of atezo + bev is recommended as first-line therapy based on the results of the IMbrave150 trial (Recommendation 1.1). Sorafenib and lenvatinib are recommended where there are contraindications to atezo + bev (Recommendation 1.2). The following points may be considered when selecting from the options presented in Recommendation 1.2:

- In an RCT, overall survival was found to be noninferior with lenvatinib compared with sorafenib; however, overall response and PFS were significantly improved with lenvatinib.

- The adverse events profiles are similar, and there is a relatively high risk of specific adverse events with these two TKI treatment options. There is a higher rate of hypertension with lenvatinib and more HFSR with sorafenib.<sup>18</sup>
- Overall, sorafenib has a low response rate but improves time to radiographic progression and lengthens disease stability.<sup>14</sup>
- Patients treated with lenvatinib reported quality-of-life scores that indicated a delay in deterioration compared with sorafenib.

14. El-Khoueiry A: Atezolizumab and bevacizumab combination therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 16:145-148, 2020.

18. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 391:1163-1173, 2018.

**TABLE 2.** Patients With Intermediate (17% BCLC B) or Advanced (83% BCLC C) HCC (Lovet et al)<sup>25</sup>

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Placebo (comparator)	Sorafenib (intervention)		
Overall survival (primary outcome)	HR, 0.69 (95% CI, 0.55 to 0.87)	330 deaths per 1,000	241 deaths per 1,000	Moderate (1)	Median overall survival 10.7 v 7.9 months, $P < .001$  Sorafenib probably improves overall survival (primary outcome) compared with placebo
	Based on data from 602 patients in one study; follow-up, 1 year	Difference: 89 fewer per 1,000 (95% CI, 132 fewer to 36 fewer)			
Time to radiologic progression (RECIST)	HR, 0.58 (95% CI, 0.46 to 0.74)	795 progressions per 1,000	601 progressions per 1,000	Low (1, 2)	Sorafenib probably improves time to radiologic progression compared with placebo
	Based on data from 602 patients in one study; follow-up, 4 months	Difference: 194 fewer per 1,000 (95% CI, 277 fewer to 105 fewer)			
Time to symptomatic progression (coprimary outcome)	HR, 1.08 (95% CI, 0.89 to 1.31)	518 progressions per 1,000	545 progressions per 1,000	Low (1, 2)	Sorafenib may have little or no effect on symptomatic time to progression compared with placebo
	Based on data from 602 patients in one study; follow-up, 4 months	Difference: 27 more per 1,000 (95% CI, 44 fewer to 98 more)			
Disease control rate	RR, 1.35 (95% CI, 1.09 to 1.66)	320 per 1,000	432 per 1,000	Moderate (1)	Sorafenib probably improves disease control rate compared with placebo
	Based on data from 602 patients in one study	Difference: 112 more per 1,000 (95% CI, 29 more to 211 more)			
Treatment-related adverse events	RR, 1.54 (95% CI, 1.36 to 1.74)	520 per 1,000	801 per 1,000	Moderate (1)	Sorafenib probably worsens treatment-related adverse events compared with placebo (Table 4)
	Based on data from 599 patients in one study	Difference: 281 more per 1,000 (95% CI, 187 more to 385 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (2) inconsistent findings for symptomatic and radiologic time to progression. Abbreviations: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HR, hazard ratio; RR, relative risk.

**TABLE 3.** Patients With Advanced (95% BCLC C) HCC (Cheng et al)<sup>10</sup>

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Placebo (comparator)	Sorafenib (intervention)		
Overall survival	HR, 0.68 (95% CI, 0.5 to 0.93)	633 deaths per 1,000	494 deaths per 1,000	Moderate (1)	Sorafenib probably improves overall survival compared with placebo
	Based on data from 226 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 139 fewer per 1,000 (95% CI, 239 fewer to 27 fewer)			
Time to radiologic progression (RECIST)	HR, 0.57 (95% CI, 0.42 to 0.79)	895 progressions per 1,000	723 progressions per 1,000	Low (1, 2)	Sorafenib probably improves time to radiologic progression compared with placebo
	Based on data from 226 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 172 fewer per 1,000 (95% CI, 283 fewer to 64 fewer)			
Time to symptomatic progression	HR, 0.9 (95% CI, 0.67 to 1.22)	789 progressions per 1,000	753 progressions per 1,000	Low (1, 2)	Sorafenib may have little or no effect on symptomatic time to progression compared with placebo
	Based on data from 226 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 36 fewer per 1,000 (95% CI, 142 fewer to 61 more)			
Adverse events	RR, 2.11 (95% CI, 1.58 to 2.84)	387 events per 1,000	817 events per 1,000	Moderate (1)	Sorafenib probably worsens adverse events compared with placebo (Table 4)
	Based on data from 224 patients in one study	Difference: 430 more per 1,000 (95% CI, 224 fewer to 712 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (2) inconsistent findings for time to radiologic and symptomatic progression. Abbreviations: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HR, hazard ratio; RR, relative risk.

**TABLE 4.** Grade 3/4 Adverse Events Experienced by  $\geq 5\%$  of Patients in Either Arm of Phase III Trials of First-Line Therapy for Advanced HCC

Comparison	HFSR	Diarrhea	Hyper- bilirubinemia	Hypertension	AST Increase	Hypo- phosphatemia	Alopecia	Proteinuria	Dysphonia	Hypo- thyroidism
Sorafenib v placebo <sup>25</sup>	8 v < 1	8 v 2				11 v 2				
Sorafenib v placebo <sup>10</sup>	11 v 0	6 v 0								
Lenvatinib v sorafenib <sup>18</sup>	Grade 3 or 4: 3 v 11	Any grade: 39 v 46		Grade 3 or 4: 23 v 14			Any grade: 3 v 25	Grade 3 or 4: 6 v 2	Any grade: 24 v 12	Any grade: 16 v 2
Atezo + bev v sorafenib <sup>12</sup>	0 v 8	2 v 5	2 v 6	15 v 12	7 v 5					

NOTE. Data presented as %.

Abbreviations: atezo + bev, atezolizumab + bevacizumab; HFSR: hand-foot skin reaction.

**TABLE 5.** Patients With Intermediate (21% BCLC B) or Advanced (79% BCLC C) Unresectable HCC (Kudo et al)<sup>18</sup>

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Sorafenib (comparator)	Lenvatinib (intervention)		
Overall survival (noninferiority primary endpoint)	HR, 0.92 (95% CI, 0.79 to 1.06)	731 deaths per 1,000	701 deaths per 1,000	Moderate (1)	Lenvatinib probably has little or no effect on overall survival compared with sorafenib
	Based on data from 954 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 30 fewer per 1,000 (95% CI, 85 fewer to 20 more)			
Progression-free survival	HR, 0.64 (95% CI, 0.55 to 0.76)	197 progressions/deaths per 1,000	131 progressions/deaths per 1,000	High (1, 2, 3)	Lenvatinib improves progression-free survival compared with sorafenib
	Based on data from 954 patients in one study; follow-up 6 months	Difference: 66 fewer per 1,000 (95% CI, 83 fewer to 43 fewer)			
Objective response rate (mRECIST, independent review)	OR, 5.01 (95% CI, 3.59 to 7.01)	124 responses per 1,000	415 responses per 1,000	High (1, 2, 3)	Of 194 responses in the lenvatinib group, 10 were complete, 184 partial; of 59 responses in the sorafenib group, 4 were complete and 55 partial
	Based on data from 954 patients in one study; follow-up, duration of study	Difference: 291 more per 1,000 (95% CI, 213 more to 374 more)			
Treatment discontinuation due to adverse events	RR, 1.46 (95% CI, 1.01 to 2.1)	73 discontinuation per 1,000	107 discontinuation per 1,000	Moderate (1, 2)	Lenvatinib has more treatment discontinuations due to adverse events compared with sorafenib <sup>a</sup>
	Based on data from 951 patients in one study; follow-up, duration of study (median follow-up 27.7 in lenvatinib group and 27.2 in sorafenib group)	Difference: 34 more per 1,000 (95% CI, 1 more to 80 more)			
Grade $\geq 3$ treatment-related adverse events	OR, 1.38 (95% CI, 1.07 to 1.79)	486 per 1,000	671 per 1,000	Moderate (1, 2)	Lenvatinib may worsen grade $\geq 3$ treatment-related adverse events compared with sorafenib <sup>a</sup> (Table 4)
	Based on data from 951 patients in one study	Difference: 185 more per 1,000 (95% CI, 34 more to 384 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (2) study participants and personnel not blinded to study allocation. (3) Upgrade: large magnitude of effect.

Abbreviations: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HR, hazard ratio; mRECIST, modified RECIST; OR, odds ratio; RR, relative risk.

<sup>a</sup>The median duration of lenvatinib treatment was 1.5 times longer than that of sorafenib treatment, which may have contributed to the higher rate of adverse events in the former group.

**TABLE 6.** Patients With Early (3% BCLC A), Intermediate (15% BCLC B) or Advanced (82% BCLC C) Unresectable HCC (Finn et al, 2020)<sup>22</sup>

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Sorafenib (comparator)	Atezo + Bev (intervention)		
Overall survival	HR, 0.58 (95% CI, 0.42 to 0.79)	278 deaths per 1,000	172 deaths per 1,000	High (1, 2, 3)	Atezo + bev improves overall survival compared with sorafenib
	Based on data from 501 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 106 fewer per 1,000 (95% CI, 150 fewer to 51 fewer)			
Progression-free survival	HR, 0.59 (95% CI, 0.47 to 0.76)	628 progressions/deaths per 1,000	442 progressions/deaths per 1,000	High (1, 2, 3)	Atezo + bev improves progression-free survival compared with sorafenib
	Based on data from 501 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 186 fewer per 1,000 (95% CI, 256 fewer to 100 fewer)			
Objective response rate (independently assessed RECIST 1.1)	RR, 2.28 (95% CI, 1.45 to 3.61)	119 responses per 1,000	251 responses per 1,000	Moderate (1, 2)	Atezo + bev probably improves objective response rate compared with sorafenib
	Based on data from 485 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 132 more per 1,000 (95% CI, 49 more to 248 more)			
Objective response rate (independently assessed HCC mRECIST 1.1)	HR, 2.5 (95% CI, 1.63 to 3.83)	133 responses per 1,000	300 responses per 1,000	Moderate (1, 2)	Complete response: atezo + bev: 18 (5.5%) v sorafenib: 0; partial response: atezo + bev: 71 (22%) v sorafenib: 19 (12%) Atezo + bev probably improves objective response rate compared with sorafenib
	Based on data from 483 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 167 more per 1,000 (95% CI, 75 more to 288 more)			
Disease control rate (complete response, partial response and stable disease)	RR, 1.33 (95% CI, 1.14 to 1.55)	553 disease controlled per 1,000	657 disease controlled per 1,000	Moderate (1, 2)	Atezo + bev probably improves disease control rate compared with sorafenib
	Based on data from 485 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 104 more per 1,000 (95% CI, 48 more to 160 more)			
Grade 3-4 adverse events	RR, 1.03 (95% CI, 0.86 to 1.22)	551 events per 1,000	568 events per 1,000	Moderate (1, 2)	Atezo + bev probably has little or no effect on rate of grade 3-4 adverse events compared with sorafenib (Table 4)
	Based on data from 485 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 17 more per 1,000 (95% CI, 77 fewer to 121 more)			
Grade 5 adverse events	RR, 0.79 (95% CI, 0.35 to 1.77)	58 events per 1,000	46 events per 1,000	Moderate (1, 2)	Atezo + bev probably has little or no effect on rate of grade 5 adverse events compared with sorafenib
	Based on data from 485 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 12 fewer per 1,000 (95% CI, 38 fewer to 45 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (2) study participants and personnel not blinded to study allocation (open-label design). Upgrade: (3) large magnitude of effect.

Abbreviations: atezo + bev, atezolizumab + bevacizumab; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; mRECIST, modified RECIST; RR, relative risk.

10. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10:25-34, 2009

12. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al: Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 382:1894-1905, 2020

18. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 391:1163-1173, 2018

25. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-390, 2008

## Second-Line Therapy

Recommendation 2.1. Following first-line treatment with atezo 1 bev, second-line therapy with a TKI (ie, sorafenib, lenvatinib, cabozantinib, or regorafenib) may be recommended (Type: informal consensus, benefits may outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

Qualifying statement:

- No data have been published on therapy options after first-line treatment with atezo 1 bev. It is the opinion of the Expert Panel that a TKI, preferably sorafenib or lenvatinib, may be offered. Cabozantinib or regorafenib are also reasonable options for second-line therapy following atezo 1 bev.

Recommendation 2.2. Following first-line therapy with sorafenib or lenvatinib, second-line therapy with another TKI (cabozantinib or regorafenib), ramucirumab (AFP  $\geq$  400 ng/mL), or atezo 1 bev may be recommended for appropriate candidates. Considerations regarding choice of therapy are included in the Clinical Interpretation (Type: informal consensus, benefits may outweigh harms; Evidence quality: low to moderate; Strength of recommendation: weak). Qualifying statement:

- It is likely that most patients being considered for atezo 1 bev in the second-line setting did not have access to this combination when they started first-line treatment.  
Recommendation

2.3. Following first-line therapy with sorafenib or lenvatinib, pembrolizumab or nivolumab are reasonable options that may be considered for appropriate candidates (Type: informal consensus, benefits may outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak). Qualifying statement:

- Immune checkpoint inhibitors pembrolizumab or nivolumab may be especially beneficial for patients who have contraindications to or cannot tolerate TKIs.

Clinical interpretation.

To date, second-line therapy options have only been evaluated following therapy with sorafenib; no second-line therapy options have been evaluated following treatment with first-line therapy options lenvatinib or atezo 1 bev. It is the opinion of the Expert Panel that data for treatment options following sorafenib may be cautiously extrapolated to the population that has received first-line therapy with lenvatinib, as both agents are TKIs. The Expert Panel also agrees that due to their differing mechanisms of action, second-line treatment with a TKI may offer clinical benefit following treatment with atezo 1 bev. Several second-line or greater therapies have been evaluated following toxicity with or progression on sorafenib. In these settings, overall survival was improved compared with placebo with regorafenib, cabozantinib, and ramucirumab in patients with higher AFP levels. In addition to sorafenib and lenvatinib, options for secondline therapy include regorafenib, cabozantinib, and ramucirumab:

- Regorafenib is US Food and Drug Administration (FDA)–approved as second-line therapy for patients who have progressed on sorafenib, based on data from the phase III placebo-controlled RESORCE trial that excluded patients who were intolerant to sorafenib. Sorafenib and regorafenib have almost identical molecular structures, and regorafenib may have a similar but stronger toxicity profile.<sup>34</sup> Therefore, the appropriate population for regorafenib would be patients with Child-Pugh A liver function who tolerated at least 400 mg of sorafenib for 20 days or longer during the 28-day period prior to disease progression.<sup>34</sup>
- Cabozantinib was evaluated in patients who were not amenable to curative treatment and would be an option for patients who were intolerant or refractory to sorafenib or other previous lines of systemic therapy.
- A survival benefit was found in the second-line setting with the antiangiogenic agent ramucirumab in patients refractory/intolerant to sorafenib with AFP  $\geq$  400 ng/mL.<sup>27</sup>

In addition, a phase III RCT of immune checkpoint inhibitor pembrolizumab as second-line therapy following sorafenib was included in the systematic review. The response rate of 18% in the pembrolizumab group was similar to that observed in previous smaller studies; however, there was no difference in PFS or OS compared with placebo.<sup>26</sup> No other fully published studies of ICIs met the inclusion criteria for this review. A recommendation for consideration of nivolumab as a second-line option is the consensus opinion of the Expert Panel, based on a response rate that was similar to pembrolizumab in a single-arm study<sup>35</sup>; however, this should be interpreted with caution, as no randomized trial data are available for this agent in the second-line setting. The Expert Panel agrees that ICIs in the second-line setting may be especially beneficial for patients who have contraindications to or cannot tolerate TKIs due to worsening performance status. Further discussion of the role of ICIs in the context of second-line therapy is included in the Discussion. Finally, extrapolating from the IMbrave150 study in the firstline setting, it is the opinion of the Expert Panel that atezo 1 bev may be considered as second-line therapy in select patients who have



progressed on or are intolerant of firstline sorafenib or lenvatinib. It is likely that most patients receiving atezo 1 bev in the second-line setting did not have access to this combination when they started first-line treatment.

**TABLE 8.** Patients With Intermediate (13% BCLC B) or Advanced (83% BCLC C) HCC Experiencing Disease Progression While Receiving Sorafenib (Bruix et al, 2017)<sup>34</sup>

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Placebo (comparator)	Regorafenib (intervention)		
Overall survival (primary outcome)	HR, 0.63 (95% CI, 0.5 to 0.79)	720 deaths per 1,000	552 deaths per 1,000	High (1, 2, 3)	Median overall survival: 10.6 for regorafenib v 7.6 for placebo  Regorafenib improves overall survival (primary outcome) compared with placebo
	Based on data from 573 patients in one study; follow-up, median 7 months	Difference: 168 fewer per 1,000 (95% CI, 249 fewer to 86 fewer)			
Progression-free survival	HR, 0.43 (95% CI, 0.35 to 0.52)	918 progressions/deaths per 1,000	641 progressions/deaths per 1,000	High (1, 2, 3)	Regorafenib improves progression-free survival compared with placebo
	Based on data from 573 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 277 fewer per 1,000 (95% CI, 345 fewer to 197 fewer)			
Disease control rate (response or stable disease maintained for at least 6 weeks)	RR, 1.81 (95% CI, 1.48 to 2.21)	360 per 1,000	652 per 1,000	Moderate (1, 2)	Regorafenib probably improves disease control rate compared with placebo
	Based on data from 573 patients in one study	Difference: 292 more per 1,000 (95% CI, 173 more to 436 more)			
Objective response rate (investigator-assessed HCC mRECIST)	RR, 2.56 (95% CI, 1.22 to 5.36)	40 per 1,000	102 per 1,000	Moderate (1, 2)	Regorafenib probably improves objective response rate compared with placebo
	Based on data from 573 patients in one study; follow-up, until discontinuation	Difference: 62 more per 1,000 (95% CI, 9 more to 174 more)			
Serious adverse events attributed to study drug	RR, 4.03 (95% CI, 1.61 to 10.05)	30 per 1,000	121 per 1,000	Moderate (1, 2)	Regorafenib probably worsens serious adverse events attributed to study drug compared with placebo
	Based on data from 567 patients in one study; follow-up, continuous monitoring	Difference: 91 more per 1,000 (95% CI, 18 more to 272 more)			
Drug-related adverse events leading to interruptions or dose reductions	RR, 5.21 (95% CI, 3.41 to 7.98)	100 per 1,000	521 per 1,000	High (1, 2, 3)	Regorafenib worsens drug-related adverse events leading to interruptions or dose reductions compared with placebo
	Based on data from 567 patients in one study; follow-up, continuous monitoring	Difference: 421 more per 1,000 (95% CI, 241 more to 697 more)			
Drug-related adverse events leading to discontinuation	RR, 2.88 (95% CI, 1.31 to 6.31)	40 per 1,000	115 per 1,000	Moderate (1, 2)	Regorafenib probably worsens drug-related adverse events leading to discontinuation compared with placebo
	Based on data from 567 patients in one study; follow-up, continuous monitoring	Difference: 75 more per 1,000 (95% CI, 12 more to 212 more)			

NOTE. Downgrade: (1) indirectness: patient population tolerant of first-line sorafenib; (2) commercially funded (risk of publication bias). Upgrade: (3) large magnitude of effect.

Abbreviations: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; mRECIST, modified RECIST; RR, relative risk.

**TABLE 9.** Patients With Noncurative HCC Previously Treated With Sorafenib and Experiencing Disease Progression After At Least One Systemic HCC Treatment (or up to two; Abou-Alfa et al, 2018)<sup>23</sup>

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Placebo (comparator)	Cabozantinib (intervention)		
Overall survival (primary outcome)	HR, 0.76 (95% CI, 0.63 to 0.92)	390 deaths per 1,000	313 deaths per 1,000	Moderate (1)	Cabozantinib probably improves overall survival compared with placebo
	Based on data from 707 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 77 fewer per 1,000 (95% CI, 122 fewer to 25 fewer)			
Progression-free survival	HR, 0.44 (95% CI, 0.36 to 0.52)	89 progressions/deaths per 1,000	40 progressions/deaths per 1,000	High (1, 2)	Cabozantinib improves progression-free survival compared with placebo
	Based on data from 707 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 49 fewer per 1,000 (95% CI, 56 fewer to 42 fewer)			
Objective response rate (investigator assessed, RECIST v1.1)	RR, 9.08 (95% CI, 1.22 to 67.58)	4 responses per 1,000	36 responses per 1,000	Low (1, 3)	Cabozantinib: 18 partial responses; placebo: 1 partial response  Cabozantinib may improve objective response rate compared with placebo
	Based on data from 707 patients in one study	Difference: 32 more per 1,000 (95% CI, 1 more to 266 more)			
Disease control (partial response or stable disease)	RR, 1.91 (95% CI, 1.58 to 2.32)	330 disease controlled per 1,000	630 disease controlled per 1,000	High (1, 2)	Cabozantinib improves disease control compared with placebo
	Based on data from 707 patients in one study	Difference: 300 more per 1,000 (95% CI, 191 more to 436 more)			
Grade 3 or 4 adverse events	RR, 1.86 (95% CI, 1.56 to 2.23)	360 per 1,000	670 per 1,000	High (1, 2)	Cabozantinib worsens grade 3 or 4 adverse events compared with placebo
	Based on data from 704 patients in one study	Difference: 310 more per 1,000 (95% CI, 202 more to 443 more)			
Discontinuation due to adverse events associated with the trial regimen	RR, 5.51 (95% CI, 2.58 to 11.76)	30 per 1,000	165 per 1,000	High (1, 2)	Cabozantinib worsens discontinuation due to adverse events associated with the trial regimen compared with placebo
	Based on data from 704 patients in one study	Difference: 135 more per 1,000 (95% CI, 47 more to 323 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (3) imprecision (wide confidence interval). Upgrade: (2) large magnitude of effect.  
Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; RR, relative risk.

**TABLE 10.** Grade 3/4 Adverse Events Experienced by ≥ 5% of Patients in Either Arm of Phase III Trials of Second or Greater-Line Therapy for Advanced HCC

Comparison	HFSR	Diarrhea	Hyperbilirubinemia	Hypertension	AST Increase	ALT Increase	Fatigue	Bleeding or Hemorrhage	Anemia	Hyponatremia	Liver Failure or Injury	Ascites
Regorafenib v placebo <sup>24</sup>	13 v 1			15 v 5			9 v 5					
Cabozantinib v placebo <sup>23</sup>	17 v 0	10 v 2		16 v 2	12 v 7		10 v 4					
Ramucirumab v placebo (AFP ≥ 400 ng/mL) <sup>27</sup>				13 v 5				6 v 3			18 v 16	5 v 2
Ramucirumab v placebo (AFP ≥ 400 ng/mL); combined data from REACH and REACH-2 trials <sup>27</sup>				13 v 4	3 v 5					5 v 2		
Pembrolizumab v placebo <sup>26</sup>			7.5 v 5.2		13.3 v 7.5	6.1 v 3.0			3.9 v 9.0			

NOTE. Data presented as %.  
Abbreviations: AFP, α-fetoprotein; ALT, alanine transaminase; HFSR, hand-foot skin reaction.



**TABLE 11.** Patients With Intermediate (18% BCLC B) or Advanced (82% BCLC C) HCC Previously Treated With Sorafenib, Baseline AFP  $\geq$  400 ng/mL (Zhu et al, 2019)<sup>27</sup>

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Placebo (comparator)	Ramucirumab (intervention)		
Overall survival	HR, 0.71 (95% CI, 0.53 to 0.95)	800 deaths per 1,000	681 deaths per 1,000	High (1, 3)	Ramucirumab improves overall survival compared with placebo
	Based on data from 292 patients in one study; follow-up, 12 months	Difference: 119 fewer per 1,000 (95% CI, 226 fewer to 17 fewer)			
Progression-free survival	HR, 0.45 (95% CI, 0.34 to 0.60)	947 progressions/deaths per 1,000	733 progressions/deaths per 1,000	High (1, 3)	Ramucirumab improves progression-free survival compared with placebo
	Based on data from 292 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 214 fewer per 1,000 (95% CI, 315 fewer to 119 fewer)			
Objective response rate (investigator assessed, RECIST 1.1)	RR, 4.34 (95% CI, 0.56 to 33.76)	10 responses per 1,000	43 responses per 1,000	Low (1, 2)	Ramucirumab may improve objective response rate compared with placebo
	Based on data from 292 patients in one study; median follow-up, 7.6 months	Difference: 33 more per 1,000 (95% CI, 4 more to 328 more)			
Serious adverse events (any grade and cause)	RR, 1.21 (95% CI, 0.84 to 1.75)	290 events per 1,000	351 events per 1,000	Low (1)	Ramucirumab may not worsen serious adverse events (any grade or cause) compared with placebo (Table 10)
	Based on data from 292 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 61 more per 1,000 (95% CI, 46 fewer to 218 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (2) imprecise estimate (wide confidence interval). Upgrade: (3) large magnitude of effect.

Abbreviations: AFP,  $\alpha$ -fetoprotein; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; RR, relative risk.

26. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al: Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 38:193-202, 2020

27. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:282-296, 2019

34. Kudo M: Targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma: Predictions for 2019 and beyond. *World J Gastroenterol* 25:789-807, 2019

35. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al: Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 389:2492-2502, 2017

36. Allaire M, Nault JC: Cabozantinib and the moving field of systemic treatments in advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 8:53-55, 2019

### Third-line therapy.

In the CELESTIAL trial of cabozantinib, 192 patients (27%) were treated with third-line systemic therapy. Within this subgroup of patients, the median survival was 8.6 months for both the placebo and cabozantinib groups (HR, 0.90; 95% CI, 0.63 to 1.29), although PFS was significantly improved by cabozantinib (HR, 0.58; 95% CI, 0.41 to 0.83), suggesting cabozantinib is an appropriate option to consider in the third-line setting.<sup>23</sup> As this subgroup was underpowered for the primary endpoint, however, this result indicates that placebo rather than cabozantinib should remain the comparator in any new clinical trials of third-line systemic therapy options.<sup>36</sup> Cabozantinib is approved as a second-line and third-line therapy option for patients with advanced HCC.<sup>37</sup>

23. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al: Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 379:54-63, 2018

24. Bruix J, Qin S, Merle P, et al: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389:56-66, 2017

25. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-390, 2008

26. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al: Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol 38:193-202, 2020
27. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased a-fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:282-296, 2019
36. Allaire M, Nault JC: Cabozantinib and the moving field of systemic treatments in advanced hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Surg Nutr 8:53-55, 2019
37. US Food and Drug Administration: FDA approves cabozantinib for hepatocellular carcinoma, 2019.

---

## Heimbach JK et al., 2018 [6].

*American Association for the Study of Liver Diseases*

AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma

### Zielsetzung

This document presents official recommendations of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) on the surveillance, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) occurring in the setting of adults with cirrhosis.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

The current guideline was developed in compliance with the Institute of Medicine standards for trustworthy practice guidelines and uses the Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach

- Zusammensetzung der LL-Entwicklungsgruppe: Experts in the field of hepatology, surgery, oncology and diagnostics, Beteiligung von Patienten unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Reviews zu 10 Schlüsselfragen, Evidenzprofile für jede Schlüsselfrage einschließlich der Bewertung der quality of evidence mit dem GRADE approach dargelegt,
- Formale Konsensusprozesse: keine Angaben; Begutachtungsverfahren: AASLD Practice Guidelines Committee provided the peer review.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine Angaben

#### Recherche/Suchzeitraum:

Für Key Question 10: Februar 2016 [4]

#### LoE/GoR

- GRADE approach zur Bewertung der quality of evidence (high, moderate, low oder very low)
- GoR : strong oder conditional

TABLE 1. The GRADE Approach

1. Rating the quality of evidence			
Study design	Initial rating of quality of evidence	Rate down when:	Rate up when:
RCT	High Moderate	Risk of bias Inconsistency Imprecision Indirectness	Large effect (e.g., RR = 0.5) Very large effect (e.g., RR = 0.2) Dose response gradient All plausible confounding would increase the association
Observational	Low Very low	Publication bias	

2. Determinants of the strength of a recommendation
Quality of evidence
Balance of benefit and harms
Patient values and preferences
Resources and costs

3. Implication of the strength of a recommendation
<b>Strong</b>
Population: Most people in this situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.
Health care workers: Most people should receive the recommended course of action.
Policy makers: The recommendation can be adapted as policy in most situations.
<b>Conditional</b>
Population: The majority of people in this situation would want the recommended course of action, but many would not.
Health care workers: Be prepared to help patients make a decision that is consistent with their values using decision aids and shared decision making.
Policy makers: There is a need for substantial debate and involvement of stakeholders.

For patients, a strong recommendation implies that most patients in this situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not. For clinicians, this would imply that patients should receive the recommended course of action, with consistent benefits and few side effects. For policy makers, the recommendation could be adopted as a policy in most situations and potentially could be used as a quality measure. For strong recommendations, the recommendation is prefaced by "The AASLD recommends..."

In contrast, a conditional recommendation (also sometimes termed a "weak" recommendation) for patients would imply that the majority of patients in this situation would want the recommended course of action, but many would not. For clinicians making a conditional recommendation, the balance of benefits, harms, and burdens is uncertain; and they should be prepared to help patients make a decision that is consistent with their own values using a shared decision-making approach. For policy makers, this recommendation type could imply a need for substantial debate and involvement of all stakeholders and is likely insufficient to be used as a quality measure. For conditional recommendations, the recommendation is prefaced by "The AASLD suggests..."

## Sonstige methodische Hinweise

Systematischer Review zur Key Question 10 separat publiziert: Finn et al. 2018 [4]

## **Empfehlungen**

**10. SHOULD ADULTS WITH CHILD-PUGH CLASS A/B CIRRHOSIS AND ADVANCED HCC WITH MACROVASCULAR INVASION AND/OR METASTATIC DISEASE BE TREATED WITH SYSTEMIC THERAPY OR LRT OR NO THERAPY?**

The AASLD recommends the use of systemic therapy over no therapy for patients with Child-Pugh class A cirrhosis or well-selected patients with Child-Pugh class B cirrhosis plus advanced HCC with macrovascular invasion and/or metastatic disease.

Quality/Certainty of Evidence: Moderate; Strength of Recommendation: Strong



### Technical Remarks

1. It was not possible to make a recommendation for systemic therapy over LRT, because there was inadequate evidence to inform the balance of benefit versus harm.
2. Advanced HCC is a heterogeneous group. The selection of treatment type may vary depending on the extent of macrovascular invasion and/or metastatic disease, the degree of underlying cirrhosis, and patient's performance status, and when patients have very poor performance status and/or advanced cirrhosis, no therapy may be the best option.
3. It is not possible to identify a preferred type of LRT based on the available evidence.
4. Most patients involved in the studies had Child-Pugh class A cirrhosis, although studies were mixed and included some patients with Child-Pugh class B cirrhosis.

### BACKGROUND

Patients with advanced HCC (macrovascular invasion and/or metastatic disease) represent a unique clinical challenge. The prognosis and treatment decision is generally dependent on the extent of the vascular invasion and/or metastatic disease, the severity of underlying cirrhosis, and the performance status of the patient. Even for patients with metastatic disease, particularly those with limited extrahepatic tumor burden, the presence of concurrent macrovascular invasion often leads to rapid tumor progression with disease-related symptoms. Therefore, many patients with limited extrahepatic metastatic disease burden and concurrent macrovascular vascular invasion have been treated with LRT. While various LRTs are provided in this setting, the evidence supporting the routine use of many of these approaches has not been established, and thus far, regardless of the treatment strategy used, the prognosis remains poor.

The intent of this question was to review the existing evidence to determine the optimal treatment recommendation for those patients with advanced HCC (macrovascular invasion and/or metastatic disease) in the setting of underlying Child-Pugh class A/B cirrhosis.

### EVIDENCE AND RATIONALE

The evidence of a *de novo* systematic review including all studies that enrolled adults with advanced HCC is summarized in Supporting Table 7. Of the 15 studies identified, four were RCTs, and the other 11 were observational studies. The four RCTs were not designed to compare the outcome of sorafenib with LRT in advanced HCC. There were no comparative trials and only a few noncomparative studies that addressed the question of whether patients should be treated with either sorafenib or LRT. The only level-one evidence that exists in patients with advanced HCC (macrovascular invasion and/or metastatic disease) is a randomized phase 3 trial with sorafenib in comparison with placebo. In the pivotal SHARP trial, of the total 602 patients enrolled, 231 patients had macrovascular invasion and 309 patients had extrahepatic metastasis. In the sorafenib arm, there were 108 patients (35%) with macrovascular invasion versus the placebo arm, which had 123 patients (41%) with macrovascular invasion. Additionally, in the sorafenib arm, 159 patients (53%) had extrahepatic disease versus the placebo arm, which had 150 patients (50%) with extrahepatic disease. Of note, the extent of macrovascular invasion was not detailed, and the extent of metastatic disease was only provided for lungs and lymph nodes. Sorafenib significantly improved the median OS in the entire population included in the study (sorafenib, 10.7 months versus placebo, 7.9 months; HR, 0.69; 95% CI, 0.55-0.87) and demonstrated a trend for improvement both for patients with macrovascular invasion (sorafenib, 8.1 months versus placebo, 4.9 months; HR, 0.68; 95% CI, 0.49-0.93) and for patients with metastatic disease (sorafenib, 8.9 months versus placebo, 8.3 months; HR, 0.85; 95% CI, 0.64-1.15).<sup>(52,91)</sup>

The definitive benefits of sorafenib in advanced HCC with underlying Child-Pugh class B cirrhosis has not been clearly established, though an ongoing randomized phase 3 trial conducted in Italy is evaluating sorafenib versus placebo in patients with advanced HCC and underlying Child-Pugh B cirrhosis (NCT01405573). There have been four published phase 3 randomized trials comparing sorafenib versus

either other targeted agents (sunitinib, brivanib, linifanib) or the combination of sorafenib with erlotinib.<sup>(92,94,95)</sup> Collectively, there were an additional 2001 patients enrolled in the sorafenib arm, with 688 patients with macrovascular invasion and 1220 patients with metastatic disease, reinforcing the benefits of sorafenib in advanced HCC. No RCTs have been published to critically assess the relative benefits of sorafenib versus LRT in advanced HCC with either macrovascular invasion or metastatic disease.

<p>Similarly, in the Asia-Pacific phase 3 trial, of the 226 patients randomized, 80 (35%) patients had macrovascular invasion and 155 (69%) patients had extrahepatic disease. Sorafenib significantly improved the median OS in comparison with placebo in the whole study population (sorafenib, 6.5 months versus placebo, 4.2 months; HR, 0.68; 95% CI, 0.50-0.93) and demonstrated a positive trend in both patients with macrovascular invasion (HR, 0.63; 95% CI, 0.39-1.03) and with metastatic disease to either lungs or lymph nodes (HR, 0.82; 95% CI, 0.57-1.18).<sup>(92,93)</sup></p>	<p>Specific to patients with macrovascular disease, one single-center retrospective observational study (N = 557) has attempted to compare the relative benefits of TACE alone (n = 295) or TACE with radiation (n = 196) with sorafenib (n = 66) in patients with advanced HCC with portal vein thrombosis (PVT).<sup>(96)</sup> The TACE/radiation group had longer median time to progression and OS than the chemoembolization alone and sorafenib groups (<math>P &lt; 0.001</math>). In an observational retrospective study, Nakazawa et al.<sup>(97)</sup> compared the survival benefits of sorafenib versus radiation in patients with advanced HCC with PVT in the main trunk or its first branch. Of the 97 patients included, 40 received sorafenib and 57 received radiation. Median survival did not differ significantly between the sorafenib group (4.3 months) and the radiation group (5.9 months; <math>P = 0.115</math>). In another retrospective observational study, Song et al.<sup>(98)</sup> compared the efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC)—which involves an actual infusion catheter directly in the hepatic artery as opposed to embolized particles mixed with chemotherapy released in the artery—with sorafenib in advanced HCC with PVT. The median OS was significantly longer in the HAIC group than in the sorafenib group (7.1 versus 5.5 months; <math>P = 0.011</math>).</p>
---	---

Evidence profile for Q10: Should adults with Child–Pugh A/B cirrhosis and advanced HCC with macrovascular invasion and/or metastatic disease be treated with systemic or locoregional therapy (LRT) or no therapy?

Intervention vs comparison	Design	Studies (n)	Child–Pugh	Outcome	Patients (n)	ES (95% CI)	GRADE
Macrovascular invasion:							
Sorafenib vs placebo	RCTs	2	Class A (96.6%) Class B (0.4%)	Overall Survival	311	HR 0.66 (0.51-0.87), $I^2 = 0\%$	⊕⊕⊕○ MODERATE†
**Sorafenib-cryoRx vs sorafenib	RCT	1	Class A (80.9%) Class B (0.19%)	1-year survival rate	104	RR 1.7 (0.99-2.78)	⊕⊕⊕○ MODERATE†
**Percutaneous RFA vs control	Observational study	1	Class A (78.9%) Class B (21.1%)	Mortality	57	RR 0.81 (0.67-0.97)	⊕○○○ VERY LOW *†
**TACE vs Y 90	Observational study	1	NR	Median Survival	323	OR 2.1 (1.04-4.2)	⊕○○○ VERY LOW *†
**131 I-lipiodol vs TACE/TAE	Observational study	1	Class A (59.7%) Class B (33.9%) Class C (6.4%)	1-year survival rate	20	RR 2.6 (0.39-16.9)	⊕○○○ VERY LOW *†
Cytotoxic chemotherapy vs sorafenib	Observational study	1	Class A (76.1%) Class B (23.9%)	Overall Survival	49	HR 0.5 (0.1-1.7)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Transhepatic arterial chemotherapy vs control	Observational study	1	Intervention (7.0 ± 2.10) Control (8.5 ± 2.20)	6-month survival rate	23	RR 11.5 (0.69 – 190.8)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (64.4%)	Overall survival	262	HR 0.28 (0.20-0.40)	⊕○○○ VERY LOW *†

			Class B (35.6%)				
**Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (100%)	Overall survival	413	HR 0.34 (0.24-0.48)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class B (100%)	Overall survival	144	HR 0.26 (0.16-0.43)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization vs sorafenib	Observational study	1	Class A (79.8%) Class B (20.2%)	Overall survival	361	HR 0.67(0.47– 0.95)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization and RT vs chemoembolization	Observational study	1	Class A (75.4%) Class B (24.6%)	Overall survival	491	HR 0.56 (0.45–0.71)	⊕○○○ VERY LOW *†
**TACE + portal vein embolization vs TACE	Observational study	1	Class A (50%) Class B (50%)	1-year survival	116	RR 1.3 (1.05-1.7)	⊕○○○ VERY LOW *†
				3-year survival rate	116	RR 1.5 (0.84-2.54)	⊕○○○ VERY LOW *†
				5-year survival rate	116	RR 15.9 (0.92-276.6)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC + sorafenib vs HAIC	Observational study	1	Class A (43.6%) Class B (56.4%)	1-year survival	38	RR 1.33 (0.5-3.6)	⊕○○○ VERY LOW *†
				3-year survival rate	38	RR 3.3 (0.38-29.25)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC + sorafenib vs HAIC	Observational study	1	Class A (100%)	1-year survival	17	RR 1.1 (0.28-4.32)	⊕○○○ VERY LOW *†
				3-year survival rate	17	RR 2.92 (0.16-52.47)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC + sorafenib vs HAIC	Observational study	1	Class B (100%)	1-year survival	21	RR 1.33 (0.29-6.23)	⊕○○○ VERY LOW *†
				3-year survival rate	21	RR 2 (0.15- 27.45)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Sorafenib vs sorafenib-TACE	Observational study	1	Class 5(49.4%), 6 (26.9%)and 7 (23.6%)	Overall survival	89	HR 1.17 ( 0.52 - 1.8)	⊕○○○ VERY LOW *†
**RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (100%)	1-year survival	56	RR 1.3 (0.67-2.7)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC vs sorafenib	Observational study	1	Class A (83.6%) Class B (16.4%)	Mortality	110	RR 0.94 (0.79-1.21)	⊕○○○ VERY LOW *†
<b>Metastatic disease:</b>							
Sorafenib vs placebo	RCTs	2	Class A (96.6%) Class B (0.4%)	Overall Survival	311	HR 0.84 (0.67-1.1), I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊕○ MODERATE†
Cytotoxic chemotherapy vs sorafenib	Observational study	1	Class A (76.1%) Class B (23.9%)	Overall Survival	66	HR 0.7 (0.2- 1.9)	⊕○○○ VERY LOW *†
Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (64.4%) Class B (35.6%)	Overall Survival	101	HR 0.66 (0.43-1.02)	⊕○○○ VERY LOW *†

\*Serious risk of bias. †Imprecision

\*\* Studies included only portal vein tumor thrombosis



## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2021) am 30.07.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Liver Neoplasms"]
2	(hepatocarcinoma* OR hepatoma* OR HCC):ti
3	(liver OR hepatic OR hepatocellular OR hepatobiliary):ti
4	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
5	{AND #3-#4}
6	{OR #1-#2, #5}
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 30.07.2021

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	"carcinoma, hepatocellular/therapy"[majr]
2	liver neoplasms/therapy[mh:noexp] OR liver neoplasms/surgery[mh:noexp] OR liver neoplasms/drug therapy[mh:noexp] OR liver neoplasms/radiotherapy[mh:noexp]
3	hepatocarcinoma*[ti] OR hepatoma*[ti] OR HCC[ti]
4	liver[ti] OR hepatic[ti] OR hepatocellular[ti] OR hepatobiliary[ti]
5	((((( ((( (tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesion*[ti]) OR malignan*[ti])
6	#4 AND #5
7	#3 OR #6
8	(#7) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treat*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
9	#1 OR #2 OR #8
10	(#9) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database

	system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
11	((#10) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.07.2021

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	liver neoplasms[mh:noexp] OR carcinoma, hepatocellular[majr]
2	hepatocarcinoma*[ti] OR hepatoma*[ti] OR HCC[ti]
3	liver[ti] OR hepatic[ti] OR hepatocellular[ti] OR hepatobiliary[ti]
4	((((((((tumor[ti] OR tumors[ti]) OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5

7	(#6) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
8	((#7) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 30.07.2021**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome, Leitlinienreport zur S3-Leitlinie, Version 2.0 [online]. Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 30.07.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-053OLm\\_S3\\_HCC\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_2021-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLm_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf).
2. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 30.07.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-053OLI\\_S3\\_HCC\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_2021-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf).
3. **Facciorusso A, Abd El Aziz MA, Sacco R.** Efficacy of regorafenib in hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019;12(1).
4. **Finn RS, Zhu AX, Farah W, Almasri J, Zaiem F, Prokop LJ, et al.** Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67(1):422-435.
5. **Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al.** Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(36):4317-4345.
6. **Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al.** AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-380.
7. **Huang Y, Cheng X, Sun P, Li T, Song Z, Zheng Q.** Supplementary Sorafenib therapies for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis; supplementary Sorafenib for liver cancer. *J Clin Gastroenterol* 2019;53(7):486-494.
8. **Wang D, Yang X, Lin J, Bai Y, Long J, Yang X, et al.** Comparing the efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of phase III trials. *Therap Adv Gastroenterol* 2020;13:1756284820932483.

---

[A] **Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-413**

**Kontaktdaten**

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

***Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:***

- **Was ist bezogen auf die Systemtherapie des inoperablen HCC der Behandlungsstandard in der medikamentösen Erstlinientherapie im Child-Pugh-A-Stadium unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?**

**Wie stellt sich diesbezüglich der Stellenwert der folgenden Therapieoptionen im Vergleich dar: Atezolizumab/Bevacizumab; Lenvatinib; Sorafenib ?**

**Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Standard bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem, nicht resektablem Karzinom und fehlender Option einer lokalen Therapie ist eine systemische Therapie mit Atezolizumab und Bevacizumab. Für Patient\*innen mit Kontraindikationen gegen diese Kombination stehen die Multikinase-Inhibitor Lenvatinib oder Sorafenib als Alternativen in der Erstlinientherapie zur Verfügung.

Auf der Basis der Zulassungen ergibt sich als Empfehlung der ersten Wahl bei Patient\*innen nach einer Erstlinientherapie mit Atezolizumab / Bevacizumab die Gabe von Sorafenib.

Ab der Drittlinientherapie stehen mit Cabozantinib und Ramucirumab (bei Patienten mit Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP)  $\geq 400$  ng/ml) ein weiterer Multikinase-Inhibitor und ein Anti-VEGFR2-Antikörper zur Verfügung. Regorafenib ist ebenfalls wirksam und in der EU zugelassen, wurde allerdings im Jahr 2016, d. h. vor der EMA-Zulassung für das HCC, durch den pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen. Diese drei Substanzen wurden nach der Erstlinientherapie mit Sorafenib untersucht. Eine weitere Option ist die Beschränkung auf Best Supportive Care.

## Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

**Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:**

## Fragestellung

Der Therapiestandard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme in dieser Indikation (2021-B-172 vom 16. Juli 2021) nicht grundlegend geändert.

## Stand des Wissens

Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2016 wurden 9.500 neue Patient\*innen mit primärem Leberkrebs erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt für Frauen bei 74, für Männer bei 71 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]

Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Tumorstaging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patient\*innen sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden“ [3].

Die systemische Therapie des HCC hat sich erstmals 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie sind wenig wirksam. Sorafenib führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. In den folgenden 10 Jahren wurden zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln als Monotherapie gegenüber Sorafenib oder in Kombination mit Sorafenib

**Kontaktdaten**

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

**Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:**

durchgeführt. Diese Phase-III-Studien waren durchgehend nicht erfolgreich [5]. Das änderte sich 2018. Mit Lenvatinib wurde ein weiterer Multikinase-Inhibitor zugelassen. Lenvatinib führt gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur leichten Verbesserung von Parametern des Patient-Reported Outcome bzw. der Lebensqualität [6].

Der nächste grundlegende Wandel fand 2019 durch die IMBRAVE 150 Studie statt [7, 8]. Die Daten zeigten erstmals eine Überlegenheit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab gegenüber Sorafenib. Basierend auf diesen Daten ist diese Immun-/Antiangiogenese-Kombination der neue Standard of care in der Erstlinie geworden. Für Patient\*innen mit Kontraindikationen wie Lebertransplantation oder Autoimmunerkrankungen stehen die beiden TKIs Lenvatinib oder Sorafenib zur Verfügung.

Entsprechend lautet die diesbezügliche Empfehlung in der aktuellen S3-Leitlinie [4]:

3.75.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.  Patienten mit einer Kontraindikation für A+B soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	Primärrecherche: Finn 2020 [344], Llovet 2008 [346], Kudo 2018 [347]	
	starker Konsens	



## Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

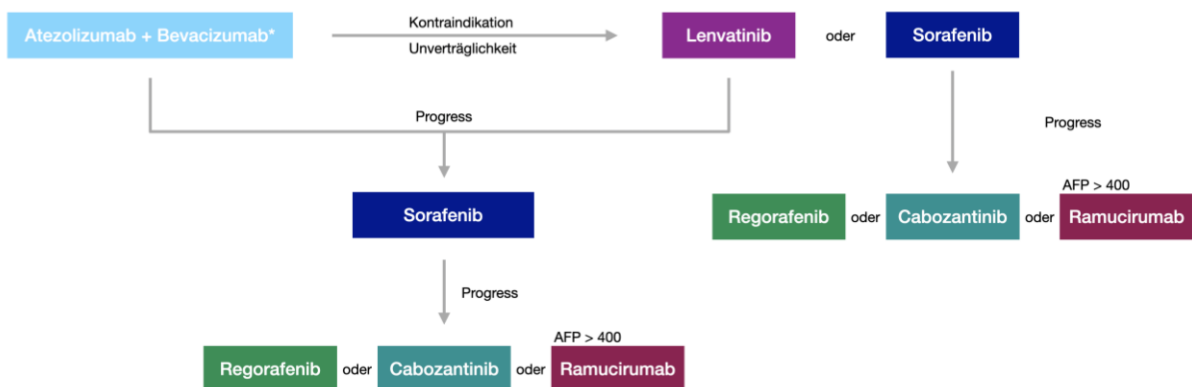
Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

**Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:**

- Was ist bezogen auf die Systemtherapie des inoperablen HCC der Behandlungsstandard der medikamentösen Therapie nach Versagen einer medikamentösen Erstlinientherapie – insbesondere im Fall einer Erstlinientherapie mit Atezolizumab/Bevacizumab oder mit Lenvatinib - unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?

Durch die Einführung von Atezolizumab in die Erstlinientherapie hat sich die Zweitlinientherapie geändert. Die Empfehlung zur Therapiesequenz aus der aktuellen S3-Leitlinie, die sich insbesondere an den Zulassungstexten in Deutschland orientiert, ist hier dargestellt [4]:

### Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen



\* Nach Leitlinie empfohlene Erstlinientherapie

#### Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

***Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:***

Die Empfehlungen basieren auf randomisierten Studien und dem jeweiligen Stand der Zulassung. Die Daten zu Sorafenib wurden oben erwähnt. Das ebenfalls wirksame Lenvatinib hat nur eine Zulassung für die Therapie des nicht-vorbehandelten HCC.

Ab der Zweitlinientherapie stehen mit Cabozantinib, Ramucirumab (bei Patient\*innen mit Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP)  $\geq 400$  ng/ml) und Regorafenib zwei weitere Multikinase-Inhibitoren und ein Anti-VEGFR2-Antikörper zur Verfügung. Diese drei Substanzen wurden nach der Erstlinientherapie mit Sorafenib untersucht. Cabozantinib führt gegenüber Placebo zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [9]. Bei Patient\*innen mit einem AFP-Wert über 400ng/ml führt auch Ramucirumab gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,71; Median 1,2 Monate) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [10 - 12]. Regorafenib ist ebenfalls wirksam und in der EU zugelassen, wurde allerdings im Jahr 2016, d. h. vor der EMA-Zulassung für das HCC, durch den pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen. Es führte ebenfalls in der Zweitlinientherapie nach Sorafenib zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit [13]. Allerdings war die Studienpopulation in der Zulassungsstudie selektioniert, insbesondere in Hinblick auf eine gute Verträglichkeit und ausreichende Dosierung von Sorafenib als Vormedikation.

Eine weitere Option ist die Beschränkung auf Best Supportive Care.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der systemische/medikamentöse Behandlung des HCC in den oben genannten Therapiesituationen, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja, einschränkend ist vor allem Komorbidität, die sich verstärkend auf die Nebenwirkungen der oben dargestellten Arzneimittel auswirken kann.

## Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

**Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:**

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Juni 2021. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-053OLI\\_S3\\_HCC\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_2021-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf)
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857)
5. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
6. Yau T, Park JW, Finn RS et al.: CheckMate 459: a randomized, multicenter phase 3 study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as firstline (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol 30: Suppl 5: v874v875 (abstract), 2019. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/CheckMate-459-A-Randomized-Multi-Center-Phase-3-Study-of-Nivolumab-NIVO-vs-Sorafenib-SOR-as-First-Line-1L-Treatment-in-Patients-pts-With-Advanced-Hepatocellular-Carcinoma-aHCC>
7. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 382:1894-1905, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745)
8. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized, open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. ASCO GI Cancer, Abstract 267, 2021. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.267](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267)

**Kontaktdaten**

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

***Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:***

9. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al.: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 379:54-63, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1717002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002)
10. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY et al.: Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 16:859-870, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9)
11. Zhu AX, Baron AD, Malfertheiner P et al.: Ramucirumab as Second-Line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Analysis of REACH Trial Results by Child-Pugh Score. JAMA Oncol 3:235-243, 2017. DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.4115](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4115)
12. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al.: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:282-296, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9)
13. Bruix J, Qin S, Merle P et al.: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 389: 56-66, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)