



# Lenvima<sup>®</sup> (lenwatynib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, maj 2019

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Ewopharma AG Sp. z o.o.  
ul. Leszno 14  
01-192 Warszawa

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ewopharma AG Sp. z o.o.

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Cel pracy.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Metodyka .....</b>	<b>10</b>
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych .....	10
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	10
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	12
2.4 Ocena jakości informacji.....	13
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) .....	13
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne) .....	14
<b>3 Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>15</b>
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych .....	15
3.1.1 Opracowania pierwotne.....	15
3.1.2 Badania efektywności praktycznej .....	16
3.1.3 Opracowania wtórne .....	18
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....	20
3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji.....	22
3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy .....	24
3.5 Ocena jakości informacji.....	25
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	26
<b>4 Analiza wyników badań pierwotnych .....</b>	<b>28</b>
4.1 Skuteczność leczenia .....	28
4.1.1 Przeżycie całkowite .....	28
4.1.2 Przeżycie wolne od progresji.....	34
4.1.3 Czas do progresji.....	37
4.1.4 Obiektywna odpowiedź (ORR).....	39
4.1.5 Całkowita odpowiedź (CR).....	42
4.1.6 Częściowa odpowiedź (PR) .....	43
4.1.7 Stabilna choroba (SD) .....	43
4.1.8 Trwała stabilizacja choroby (dSD).....	44
4.1.9 Progresja choroby (PD).....	44
4.1.10 Wskaźnik kontroli choroby (DCR).....	45
4.2 Jakość życia .....	45
4.3 Profil bezpieczeństwa .....	48
<b>5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>52</b>
5.1 Poszerzona analiza skuteczności.....	52

---

5.2	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	53
5.2.1	VigiAccess.....	53
5.2.2	ADRRReports .....	54
<b>6</b>	<b>Analiza wyników efektywności praktycznej.....</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia .....</b>	<b>59</b>
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	59
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia .....	69
7.3	Wyniki innych analiz .....	70
7.4	Siła dowodów.....	70
<b>8</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>72</b>
<b>Aneks 1.</b>	<b>Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>	<b>73</b>
	Identyfikacja opracowań pierwotnych .....	73
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej .....	75
	Identyfikacja opracowań wtórnych .....	77
<b>Aneks 2.</b>	<b>Prace włączone do opracowania .....</b>	<b>80</b>
	Badania pierwotne .....	80
	Badania efektywności praktycznej .....	81
	Opracowania wtórne .....	82
<b>Aneks 3.</b>	<b>Prace wykluczone z opracowania.....</b>	<b>83</b>
	Badania pierwotne .....	83
	Badania efektywności praktycznej .....	85
	Opracowania wtórne .....	86
<b>Aneks 4.</b>	<b>Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych.....</b>	<b>87</b>
	clinicaltrials.gov .....	87
	clinicaltrialsregister.eu .....	87
<b>Aneks 5.</b>	<b>Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>	<b>88</b>
<b>Aneks 6.</b>	<b>Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>	<b>90</b>
<b>Aneks 7.</b>	<b>Przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>92</b>
<b>Aneks 8.</b>	<b>Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania .....</b>	<b>93</b>
<b>Aneks 9.</b>	<b>Podsumowanie metody badań.....</b>	<b>95</b>
<b>Aneks 10.</b>	<b>Ocena ryzyka błędów systematycznego .....</b>	<b>96</b>
<b>Aneks 11.</b>	<b>Formularze ekstrakcji danych .....</b>	<b>98</b>
<b>Aneks 12.</b>	<b>Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>99</b>
<b>Aneks 13.</b>	<b>Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych.....</b>	<b>101</b>
<b>Aneks 14.</b>	<b>Kryteria RECIST .....</b>	<b>110</b>
<b>Aneks 15.</b>	<b>Skala ECOG .....</b>	<b>111</b>



<b>Aneks 16. Skala Karnofsky 'ego.....</b>	<b>112</b>
<b>Spis rysunków.....</b>	<b>113</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>114</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>117</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AFP</b>	Alfa-fetoproteina
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>BCLC</b>	Barcelona-Clinic Liver Cancer
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristics</i> )
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>EASL</b>	European Association for the Study of the Liver
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FACT-Hep</b>	Functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> )
<b>HCC</b>	rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> )
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i> )
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>HR</b>	ryzyko względne/współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HRQL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>INAHTA</b>	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
<b>ITT</b>	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LDT</b>	terapia celowana (ang. <i>liver-directed (locoregional) therapy</i> )
<b>MSKCC</b>	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>n.r.</b>	nie raportowano
<b>NAFLD</b>	niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (ang. <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> )
<b>NASH</b>	niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. <i>non-alcoholic steatohepatitis</i> )
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNTB</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
<b>NNTH</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )

<b>OB</b>	odczyn Biernackiego
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>ORR</b>	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>p</b>	istotność statystyczna
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i> )
<b>RCT</b>	badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RECIST</b>	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>TNM</b>	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenwatinibu (produkt leczniczy Lenvima®) w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane poddano syntezie ilościowej.

## Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa jedno RCT porównujące lenwatinib (LEN) z sorafenibem (SOR), REFLECT. W badaniu uzyskano następujące wyniki:

- **przeżycie całkowite (OS):** brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy LEN i SOR; analiza subpopulacji ze względu na charakterystykę wyjściową pacjentów wykazała istotny statystycznie wynik na korzyść LEN wśród pacjentów z wyjściowym poziomem AFP  $\geq 200$  g/ml;
- **przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz czas do progresji (TTP):** LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1;
- **odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR):** LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1;
- **częściowa odpowiedź (PR), progresja choroby (PD) oraz współczynnik kontroli choroby (DCR):** wykazano istotną statystycznie wyższość LEN niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1;
- **całkowita odpowiedź (CR):** zidentyfikowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- **stabilizacja choroby (SD):** LEN okazał się istotnie statystycznie gorszy od SOR przy ocenie przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST; w przypadku oceny przez badacza, a także oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; w przypadku natomiast trwałej stabilizacji choroby (dSD) LEN okazuje się istotnie statystycznie lepszy od SOR w ocenie przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, natomiast w przypadku oceny przez badacza oraz oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST wykazano brak istotnych statystycznie różnic między grupami;
- **jakości życia:** w przypadku domen: odgrywanie ról, ból, biegunka, żywienie oraz obraz ciała kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-HCC18, odnotowano istotne statystycznie pogorszenie, które szybciej występowało w grupie SOR, co przemawia na korzyść LEN;

- **analiza bezpieczeństwa:** wykazała odmienny profil bezpieczeństwa LEN i SOR, co przemawia na korzyść zasadności finansowania LEN, gdyż jako lek o innym spektrum toksyczności stanowi szansę dla pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować SOR.

## **Wnioski**

W kontekście powyższych wyników zastosowanie lenwatynibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu raka wątrobowokomórkowego wśród pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.

# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania lenwatynibu (Lenvima®) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Lenvima].

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
<b>Populacja (P)</b>	Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu.
<b>Interwencja (I)</b>	Lenwatynib (Lenvima) w dawce: <ul style="list-style-type: none"><li>• 8 mg (dwie kapsułki po 4 mg) raz na dobę u pacjentów o masie ciała &lt;60 kg;</li><li>• 12 mg (trzy kapsułki po 4 mg) raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg.</li></ul>
<b>Komparator (C)</b>	Sorafenib (Nexavar) w dawce: 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg).
<b>Efekty zdrowotne (O)</b>	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie całkowite,</li><li>• przeżycie wolne od progresji,</li><li>• odpowiedź na leczenie.</li></ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane.</li></ul>
<b>Typ badań (S)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,</li><li>• badania dotyczące efektywności praktycznej,</li><li>• opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.</li></ul>

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 18.05.2020.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

**Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, uprzednio nieleczeni systemowo.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Pacjenci po wcześniejszym leczeniu systemowym (leczenie drugiej i kolejnej linii).
<b>Interwencja</b>	Lenwatinib (Lenvima) w dawce: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 mg (dwie kapsułki po 4 mg) raz na dobę u pacjentów o masie ciała &lt;60 kg;</li> <li>• 12 mg (trzy kapsułki po 4 mg) raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg.</li> </ul>	Lenwatinib podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
<b>Komparatory</b>	Sorafenib (Nexavar) w dawce: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg).</li> </ul>	Sorafenib podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Inna terapia.
<b>Punkty końcowe</b>	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji,</li> <li>• odpowiedź na leczenie.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
<b>Typ badań</b>	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

**Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
<b>Interwencja</b>		
<b>Komparatory</b>		



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Opracowania, w których przeszukano co najmniej 2 bazy danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.</p>	<p>Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</p> <p>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych spośród: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

**Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	<p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, <i>real world evidence</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne;</li> <li>• retrospektywne;</li> <li>• obserwacyjne;</li> <li>• bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul>	<p>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo).</p> <p>Opisy przypadków.</p> <p>Prace poglądowe.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p>

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.D.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (T.M.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 11). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących

z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych\*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiało przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Tam, gdzie było to możliwe, przeprowadzono własne obliczenia statystyczne, natomiast w przypadku, gdy dane były niewystarczające do przeprowadzenia własnych obliczeń, korzystano z danych dostarczonych przez firmę Eisai oraz z danych opublikowanych

---

\* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

<sup>†</sup> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

w ramach publikacji z badań klinicznych i na stronie rejestru badań klinicznych, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB/NNTH. Liczbę NNTB/NNTH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe, o ile było to możliwe, przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Gdy obliczenie własnych statystyk nie było możliwe (wyniki raportowane w formie mediany i zakresu wartości), przytaczano statystyki w postaci ryzyka względnego (ang. *hazard ratio*, HR) za danymi zawartymi w publikacji źródłowej.

Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania, przeprowadzenie metaanaliz nie było możliwe.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

## **2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)**

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania, przeprowadzenie metaanaliz nie było możliwe.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii lenwatynibem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 935 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 25 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 13 prac (zarówno pełnotekstowych - 4, jak i abstraktów konferencyjnych - 9), które opisywały 1 badanie RCT.

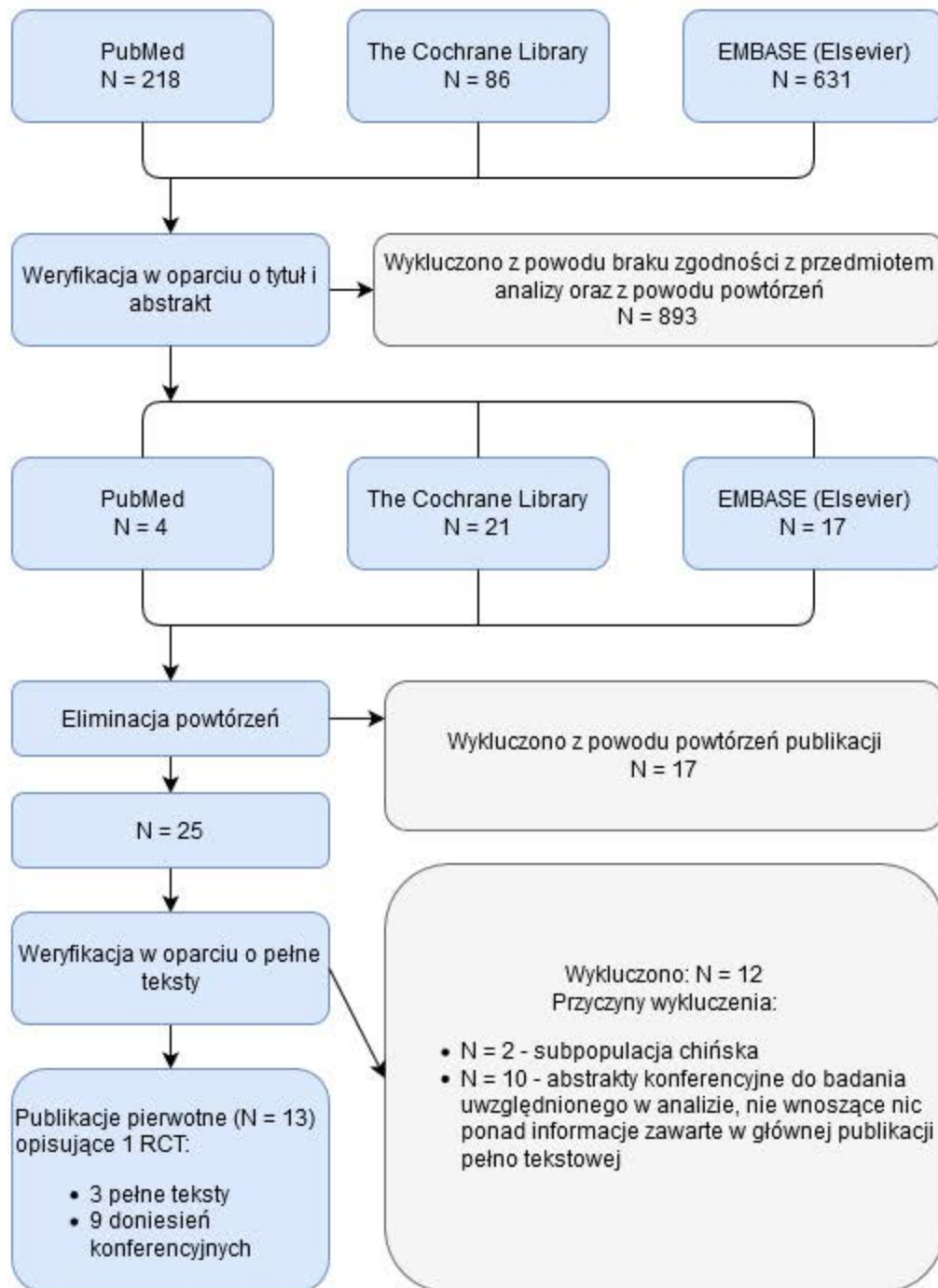
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu włączono:

- badanie REFLECT.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwania baz danych 935 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu

i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 13 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 7 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 5 badań z zakresu efektywności praktycznej.

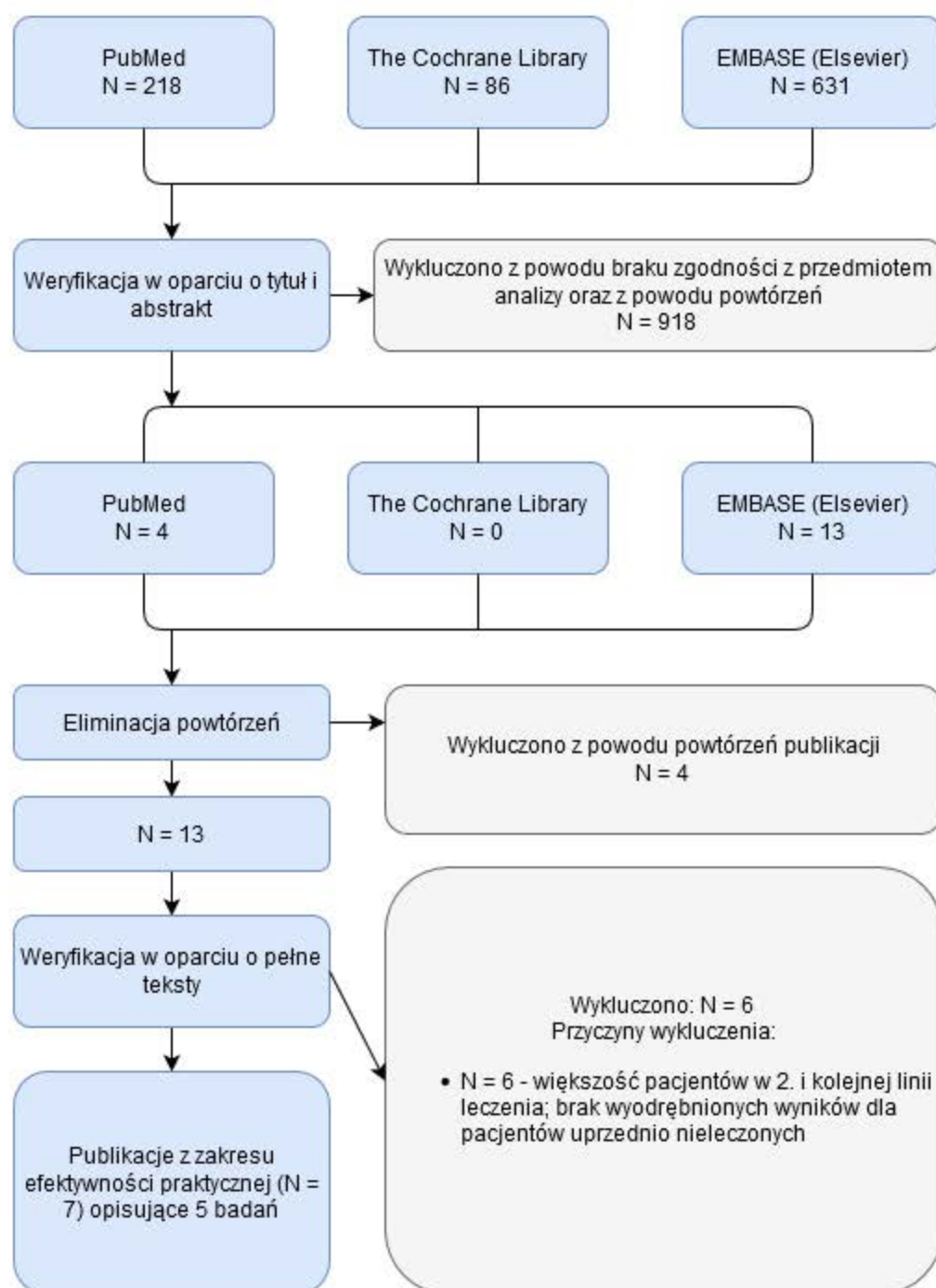
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej lenwatynibu włączono:

- badanie RELPEC (publikacja pełnotekstowa Hiraoka 2019a);
- badanie Obi 2019 (publikacja pełnotekstowa Obi 2019);
- badanie Tsuchiya 2019 (doniesienie konferencyjne Tsuchiya 2019a);
- badanie Maruta 2019 (doniesienia konferencyjne: Maruta 2019 i Ogasawara 2019);
- badanie Sho 2019 (publikacja pełnotekstowa Sho 2019a i doniesienie konferencyjne Sho 2019b).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwania baz danych 935 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 4 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 2 opracowania wtórne:

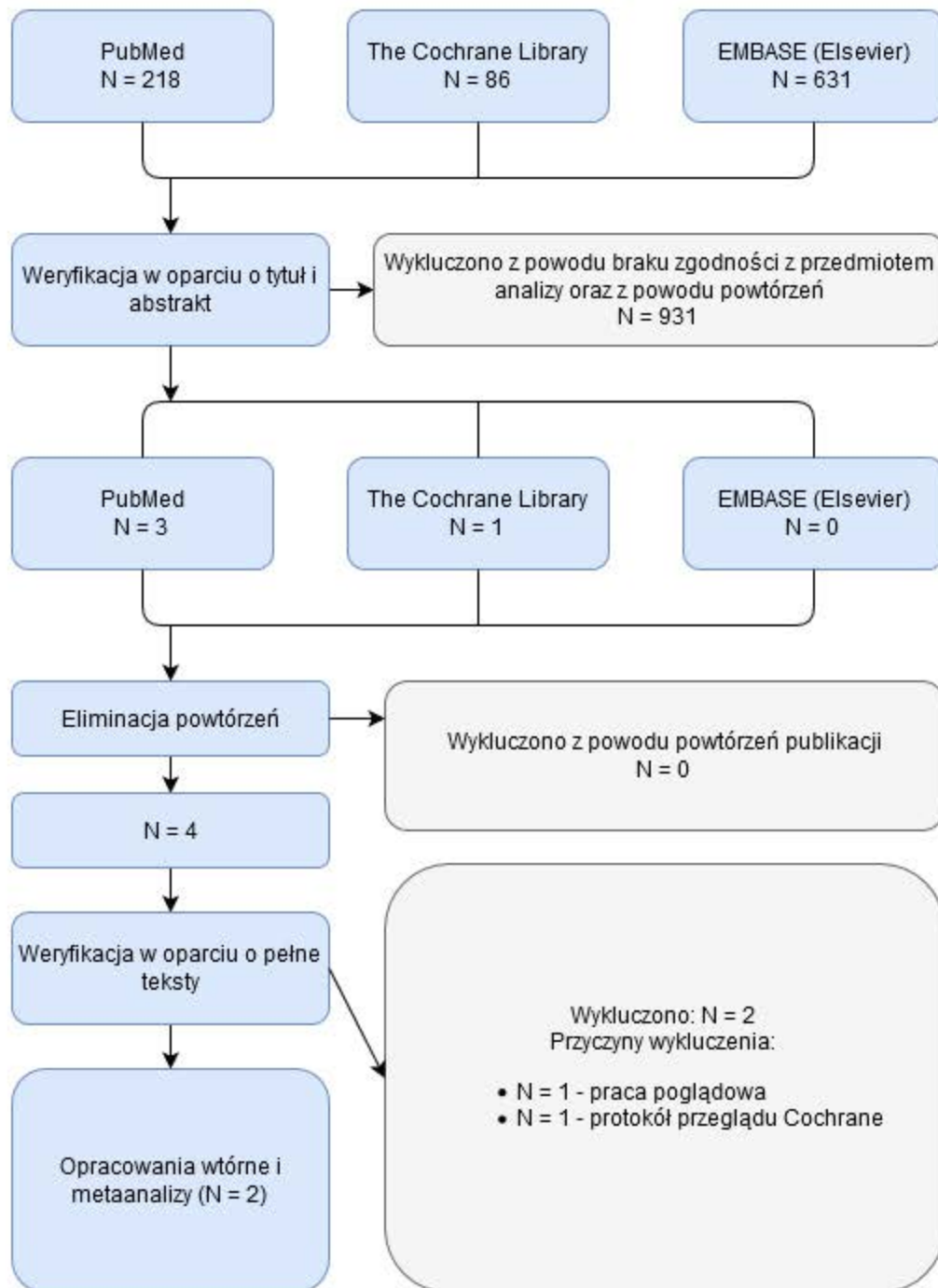
- Guo 2019;
- Park 2019.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.



Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo lenwatinibu w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.

Ze względu na niedawną rejestrację lenwatynibu (2018 rok) i fakt, iż do tej pory opublikowano wyłącznie jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące tego leku, naturalną kolejną rzeczą jest, iż nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających szczegółowo kryteria włączenia do analizy. Z tego względu zdecydowano się przedstawić również inne opracowania wtórne, tj. metaanalizy wszystkich terapii celowanych stosowanych w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym. [Park 2019; Guo 2019]

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 5.

**Tab. 5. Opracowania wtórne.**

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Park 2019	<b>Źródło finansowania</b> Brak finansowania zewnętrznego. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.	<b>Cel</b> Ocena porównawcza skuteczności systemowych terapii celowanych w zależności od statusu HBV i HCV w pierwszej linii i oraz drugiej i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego HCC. <b>Przeszukane bazy</b> PubMed, EMBASE, Cochrane oraz abstrakty konferencyjne. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> do stycznia 2019.	<b>Populacja</b> Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym HCC. <b>Interwencja</b> Leki ukierunkowane molekularnie, w tym LEN. <b>Komparator</b> Uwzględniono badanie REFLECT (LEN vs SOR), jednak przeprowadzono metaanalizę sieciową z wszystkimi lekami celowanymi. <b>Metodyka</b> Przeprowadzono metaanalizę sieciową metodą Bayesowską w celu oszacowania HR dla OS i ustalenia rankingu uwzględnionych schematów leczenia. Metaanaliza objęła 16 badań z udziałem 6410 pacjentów.	<b>Włączone badania</b> REFLECT w przypadku LEN. <b>Wyniki</b> W leczeniu 1. rzutu LEN był najlepszym lekiem zarówno w podgrupie z HBV, jak i HCV, prezentując najkorzystniejsze HR w porównaniu do SOR (HR 0,83, 95% CrI 0,68-1,01 i HR 0,91, 95% CrI 0,66-1,25), i został sklasyfikowany jako najlepszy środek (SUCRA odpowiednio 87% i 85%) wśród włączonych leków. <b>Wnioski</b> W porównaniu z SOR, LEN był bardziej skuteczny w podgrupie HBV niż w podgrupie HCV.
Guo 2019	<b>Źródło finansowania</b> Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.	<b>Cel</b> ocena różnych ukierunkowanych leków przeciwnowotworowych u pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym HCC na podstawie metaanalizy sieciowej. <b>Przeszukane bazy</b> MEDLINE, PMC, EMBASE, Cochrane. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> do marca 2019.	<b>Populacja</b> Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym HCC. <b>Interwencja</b> Leki ukierunkowane molekularnie, w tym LEN. <b>Komparator</b> Uwzględniono badanie REFLECT (LEN vs SOR), jednak przeprowadzono metaanalizę sieciową z wszystkimi lekami celowanymi. <b>Metodyka</b> Przeprowadzono metaanalizę sieciową metodą Bayesowską dla oszacowania OS, PFS i AE. Wartości SUCRA dotyczące każdego parametru zostały obliczone i uszeregowane. Do metaanalizy sieciowej ostatecznie włączono 31 RCT zawierających 20 różnych leków lub skojarzeń lekowych.	<b>Włączone badania</b> REFLECT w przypadku LEN. <b>Wyniki</b> U pacjentów bez wcześniejszego systemowego leczenia LEN miał najlepszy wpływ kliniczny na OS (SUCRA, 0,22), a apatynib był lepszy pod względem PFS (SUCRA, 0,41) i AE (SUCRA, 0,15). <b>Wnioski</b> Według obecnych dowodów lenwatynib i apatynib miały lepsze efekty kliniczne u pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego.

LEN - lenwatinib; SOR - sorafenib; TKI - inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilna choroba (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*); CRR - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); DCR - odsetek kontroli choroby (ang. *disease control rate*); HCC - rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular cancer*); CT - tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); MRI - rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*); SUCRA - powierzchnia pod skumulowanym rankingiem (ang. *surface under the cumulative ranking*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); HBV - wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HCV - wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*); RCT - randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CrI - przedział ufności (ang. *credible interval*).

### 3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Dodatkowo przeszukano również bazę danych Centre for Reviews and Dissemination (posłużono się następującymi słowami kluczowymi: lenvatinib, lenvima, hepatocellular carcinoma, HCC). Poszukiwano raportów dotyczących zastosowania lenwatinibu w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. Poszukiwano raportów opublikowanych w języku polskim oraz angielskim. Data ostatniego przeszukiwania: 18.05.2020.

**Tab. 6. Raporty dla lenwatinibu opublikowane na stronach agencji HTA.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE, grudzień 2018	Nieleczony rak wątrobowokomórkowy	Dowody kliniczne pochodzą z III fazy, otwartego, randomizowanego, kontrolowanego badania (REFLECT) porównującego lenwatinib z sorafenibem w nieleczonym, zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym u 954 osób dorosłych z oceną Child-Pugh A oraz Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszącą 0 lub 1. W badaniu wykluczono osoby z upośledzeniem pracy wątroby stopnia B Childa-Pugha lub mniejszym oraz osoby o stanie sprawności ECOG równym 2 lub więcej, a komisja zrozumiała, że wyniki mogą nie być możliwe do uogólnienia dla tych grup. Eksperti kliniczni wyjaśnili, że lenwatinib może nie być skuteczny klinicznie w tych grupach i że kryteria te są również stosowane w praktyce klinicznej w celu podjęcia decyzji o najbardziej odpowiednich opcjach leczenia. Komitet doszedł do wniosku, że osoby z upośledzeniem stopnia złośliwości dla dzieci i dzieci oraz od stanu sprawności ECOG od 0 do 1 stanowią najbardziej odpowiednią klinicznie populację, i zgodził się na uwzględnienie kryteriów włączenia do badania podczas formułowania zaleceń. Dowody z badań klinicznych wskazują, że lenwatinib spowalnia postęp choroby i powoduje większe zmniejszenie nowotworu niż sorafenibu. Dowody wskazują również, że osoby przyjmujące lenwatinib mają porównywalne przeżycie całkowite, jak osoby przyjmujące sorafenib. Lenwatinib ma inne skutki uboczne niż sorafenib, co byłoby korzystne dla niektórych pacjentów.



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC, kwiecień 2019	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo	W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli leczeni z powodu zaawansowanej choroby, lenwatynib nie był gorszy od innego inhibitora multikinazy pod względem całkowitego przeżycia. Rekomendacja obejmuje wariant ze schematem podziału ryzyka.
HAS, marzec 2020	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo	W otwartym badaniu 3. fazy REFLECT porównywano lenwatynib z sorafenibem u 954 pacjentów z HCC, z zaburzeniami czynności wątroby (Child Pugh A) i zachowanym ogólnym stanem zdrowia (ECOG 0-1). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 27,7 miesiący w grupie lenwatynibu i 27,2 miesiący w grupie sorafenibu, wykazano, że lenwatynib nie jest gorszy w porównaniu z sorafenibem pod względem przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności). Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wyniosła 13,6 miesiąca w grupie lenwatynibu w porównaniu do 12,3 miesiąca w grupie sorafenibu (HR = 0,92; CI 95% [0,79; 1,06]; z góry określony limit non-inferiority = 1,08). Należy podkreślić, że w przypadku progresji choroby pacjenci z grupy lenwatynibu otrzymywali sorafenib, podczas gdy pacjenci z grupy sorafenibu nie mogli otrzymywać lenwatynibu, ponieważ ten ostatni nie jest wskazany jako leczenie drugiego rzutu raka wątroby. Dlatego u pacjentów, którzy otrzymywali leczenie po progresji, w grupie lenwatynibu 77,6% otrzymywało sorafenib, a 9,6% produkt leczniczy badany klinicznie, podczas gdy w grupie sorafenibu 30,4% było leczonych sorafenibem, a 24,5% uczestniczyło w badaniu klinicznym. Wreszcie, wyższość lenwatynibu w porównaniu z sorafenibem w stosunku do przeżycia całkowitego przetestowano, ale nie wykazano. Lenwatynib wykazał wyższość w porównaniu z sorafenibem dla następujących ocen wtórnych: przeżycie bez progresji (7,4 miesiąca vs 3,7 miesiąca; $\Delta$ = 3,7 miesiąca; HR = 0,66; CI95% [0,57; 0,77]; p <0,00001), czas do progresji (8,9 miesiąca vs 3,7 miesiąca; $\Delta$ = 5,2 miesiąca; HR = 0,63; CI95% [0,53; 0,73]; p <0,00001) i obiektywny wskaźnik odpowiedzi (24,1% vs 9,2%; $\Delta$ = 14,8%; OR = 3,08; CI95% [2,12; 4,48]; p <0,00001). Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania REFLECT potwierdziły profil bezpieczeństwa lenwatynibu obserwowany w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie lenwatynibu były nadciśnienie, biegunka, zmniejszenie apetytu, utrata masy ciała, białkomocz, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE) i dysfonia. Wskaźniki zdarzeń stopnia > 3 (75,0% vs 66,5%), SAE (43,1% vs. 30,3%) i AE, które doprowadziły do przerwania leczenia (19,7% vs 14,5%), wydają się wyższe w przypadku lenwatynibu niż w przypadku sorafenibu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH, sierpień 2019	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo	<p>W tej populacji stwierdzono, iż zastosowanie lenwatinibu może przynieść korzyści kliniczne. Wnioskowanie oparto na niegorszych wynikach w porównaniu z sorafenibem pod względem przeżycia całkowitego, innym profilu toksyczności w porównaniu z sorafenibem oraz braku negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów.</p> <p>Kluczowe wyniki skuteczności: niegorszy OS, dłuższy czas przeżycia bez progresji. Badanie REFLECT statystycznie wykazało niegorszość lenwatinibu w stosunku do sorafenibu pod względem OS, z górną granicą CI, która była poniżej marginesu niegorszości próby, która została ustalona na 1,08. Mediana OS wyniosła odpowiednio 13,6 i 12,3 miesiąca w grupach lenwatinibu i sorafenibu (HR: 0,92, 95% CI, 0,79 do 1,06). Wskaźnik OS po 6, 12 i 24 miesiącach wynosił odpowiednio 80,8% w porównaniu z 75,2%, 55,0% w porównaniu z 50,0% i 29,9% w porównaniu z 26,2% oraz w grupie lenwatinibu w porównaniu do grupy sorafenibu. Analizy eksploracyjne podgrup OS wykazały spójne wyniki we wszystkich podgrupach. Kluczowe drugorzędne punkty końcowe obejmowały PFS, czas do progresji (TTP) i ORR ocenione na podstawie oceny badacza przy użyciu mRECIST, z których wszystkie wykazały wyższą statystyczną lenwatinibu w porównaniu z sorafenibem (P &lt;0,0001). Mediana PFS była dwukrotnie większa w ramieniu lenwatinibu w porównaniu z ramieniem sorafenibu odpowiednio po 7,4 i 3,7 miesiąca. Statystyczną przewagę PFS wykazano w większości podgrup. TTP był statystycznie istotny i około dwa razy dłuższy w przypadku lenwatinibu w porównaniu z grupami sorafenibu, odpowiednio po 8,9 miesiąca w porównaniu z 3,7 miesiąca (HR: 0,63; 95% CI, 0,53 do 0,73). ORR był również statystycznie znacząco wyższy w przypadku lenwatinibu w porównaniu z grupą sorafenibu (ORR: odpowiednio 24,1% w porównaniu z 9,2%). Wyniki zgłaszane przez pacjentów wykazały brak pogorszenia jakości życia. Pod względem bezpieczeństwa, uznano, iż lenwatinib charakteryzuje inny i łatwiejszy do opanowania profil toksyczności niż sorafenib.</p>

### 3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono jedno kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania włączonego do analizy.

Tab. 7. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>BADANIE</b> REFLECT <b>Źródło finansowania:</b> Eisai Inc.	<b>Badanie III fazy:</b> randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, równoległe. <b>Interwencja</b> leniwatynib doustnie 12 mg/dobę (w przypadku masy ciała $\geq 60$ kg) lub 8 mg/dobę (w przypadku masy ciała $< 60$ kg) <b>Komparator</b> sorafenib 400 mg dwa razy na dobę <b>Czas obserwacji</b> 45 miesięcy <b>Hipoteza</b> Non-inferiority	<b>Kryteria włączenia</b> Nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy, którego diagnozę potwierdzono histologicznie lub cytologicznie, lub klinicznie zgodnie z kryteriami American Association for the Study of Liver Diseases. Jedna lub więcej mierzalnych zmian docelowych (zmiany uprzednio leczone radioterapią lub terapią lokoregionalną musiały wykazywać radiograficzny dowód progresji choroby, aby uznać ją za zmiany docelowe) na podstawie zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (mRECIST), BCLC B lub C, Klasy A w skali Child-Purga oraz stanu sprawności ECOG 0 lub 1. Kontrolowane ciśnienie krwi ( $\leq 150/90$ mm Hg), odpowiednia czynność wątroby (albumina $\geq 2,8$ g/dl, bilirubina $\leq 3,0$ mg/dl oraz aminotransferaza asparaginowa, fosfataza alkaliczna i aminotransferaza alaninowa $\leq 5$ razy większa niż górna granica normy), i odpowiednia funkcja szpiku kostnego (hemoglobina $\geq 8,5$ g/dl, liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9$ na litr i bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^4$ na litr) oraz krwi krew (INR $\leq 2,3$ ), prawidłowa czynność nerek i trzustki. <b>Kryteria wykluczenia</b> Pacjenci z zajęciem wątroby o 50% lub wyższym, zajęciem przewodu żółciowego lub zajęciem głównej żyły wrotnej. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej terapię systemową raka wątrobowokomórkowego <b>Liczba pacjentów</b> N=954 (ITT) Leniwatynib: n=478 Sorafenib: n=476	<b>Pierwszorzędowy</b> przeżycie całkowite (OS) <b>Pozostałe</b> przeżycie wolne od progresji (PFS) czas do progresji (TTP) odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) jakość życia parametry farmakokinetyczne zdarzenia niepożądane

ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); mRECIST - zmodyfikowane kryteria odpowiedzi w guzach litych (ang. *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalised ratio*); ECOG - skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group.

### 3.5 Ocena jakości informacji

Oceny jakości danych wg skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych dokonano dla jedyne go uwzględnionego w analizie badania prospektywnego: REFLECT. Badanie cechowało niska jakość popełnienia błędu systematycznego. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono jako niskie we wszystkich ocenianych domenach. Proces randomizacji, jak również ukrycie jej kodu, zostały dokładnie opisane i przebiegły w sposób właściwy. Wyniki kliniczne były oceniane przez niezależny komitet, zaślepiony pod względem tego, czyje wyniki ocenia. Nie zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy punktami końcowymi, które planowano ocenić, a tymi, dla których wyniki zostały opublikowane. Różnice pomiędzy liczbą pacjentów, którzy zostali wykluczeni z analizy w obu analizowanych grupach były minimalne, a przyczyny wykluczenia w obu grupach były bardzo zbliżone.

Jedyna kwestia, która może budzić jakąkolwiek wątpliwość, to zaślepienie pacjentów i badaczy. Badanie REFLECT miało charakter otwarty, co oznacza, że ani pacjenci, ani badacze nie byli zaślepieni pod względem alokacji do poszczególnych grup terapeutycznych. Należy jednak mieć na uwadze, iż zgodnie z podręcznikiem Cochrane [Cochrane Handbook], wiedza na temat przypisanej interwencji może wpływać na wyniki behawioralne (takie jak liczba wizyt w klinice), nie wpływa jednak na wyniki fizjologiczne ani śmiertelność. W przypadku badania REFLECT, populację stanowią pacjenci w zaawansowanym stadium raka, w przypadku których brak zaślepienia ma niewielką szansę wpłynąć na zachowania

pacjentów z poszczególnych grup pod względem zastosowania się do zaleceń. Co więcej, brak zaślepienia nie ma wpływu na punkty końcowe oceniane w badaniu, takie jak przeżycie całkowite, czas do progresji czy odsetek obiektywnych odpowiedzi. Z tego względu należy uznać, iż brak zaślepienia pacjentów i badaczy nie stanowi podstawy od obniżenia oceny w tej domenie.

### **3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Ze względu na fakt, iż zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy, ocenę spójności wewnętrznej ograniczono do analizy heterogeniczności populacji pacjentów włączonych do badania REFLECT.

Populacja pacjentów włączonych do badania REFLECT była dobrze zbilansowana pomiędzy obiema analizowanymi grupami i cechowała się dużą homogenicznością. Mediana wieku pacjentów w grupie lenwatinibu wynosiła 63 lata, przy zakresie 20-88 lat, natomiast w grupie w grupie sorafenibu - 62 lata, przy zakresie 22-88 lat. Mężczyźni stanowili 85% populacji w grupie lenwatinibu i 84% w grupie sorafenibu. Rasa biała w grupie lenwatinibu wynosiła 25%, a w grupie sorafenibu - 30%. Rasa azjatycka stanowiła odpowiednio 70% i 68% populacji. Obie grupy były zbilansowane pod względem wyjściowego stanu sprawności wg ECOG - ocenę sprawności równą 0 otrzymało 63-64% pacjentów, a ocenę równą 1 - 36-37% pacjentów. Podobne odsetki pacjentów miało przerzuty pozawątrobowe (61% i 62% odpowiednio w grupie lenwatinibu i grupie sorafenibu) oraz naciekanie naczyń krwionośnych (odpowiednio 23% i 19% pacjentów). Utrata pacjentów z obserwacji z biegiem badania nie różniła się znacząco pomiędzy grupami - różnica wyniosła mniej niż 1%.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu REFLECT była natomiast nie do końca zrównoważona pod względem dwóch istotnych czynników. Więcej pacjentów w grupie lenwatinibu miało poziom alfa-fetoproteiny wynoszący  $\geq 200$  ng/ml w porównaniu z grupą sorafenibu. Ponadto, występowały różnice pod względem istniejących wcześniej chorób wątroby leżących u podłoża raka wątrobowokomórkowego (zapalenie wątroby typu C, zapalenie wątroby typu B lub nadużywanie alkoholu) w obu grupach. U większości pacjentów z obu grup było to zakażenie HBV (48% i 53% pacjentów odpowiednio w grupie lenwatinibu i sorafenibu), zakażenie HCV (19% i 26% pacjentów odpowiednio w grupie lenwatinibu i sorafenibu) i nadużywanie alkoholu (odpowiednio 8% i 4%). Te różnice pod względem charakterystyki wyjściowej mogą wpływać na efekty zdrowotne obserwowane w przypadku lenwatinibu, ponieważ stanowią one potencjalnie ważne czynniki prognostyczne. Jednak eksperci kliniczni NICE wyjaśnili, że podobna korzyść z leczenia jest prawdopodobna niezależnie od wcześniej istniejących chorób wątroby. Ekspert kliniczny European Research Group przyznał, że chociaż poziom alfa-fetoproteiny stanowi czynnik prognostyczny, nie uważa wartości granicznej 200 ng/ml za istotną klinicznie. Co więcej, brak istotnego wpływu na wyniki, spowodowanego przez wyżej wspomniane różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów, potwierdzają wyniki uzyskane na drodze analiz w rozbiciu na subpopulacje ze względu na charakterystykę wyjściową.

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonym badaniu z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, jak również we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.



Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia raka wątrobowokomórkowego (zgodnie z wytycznymi ESMO, EASL, AASLD i NCCN z 2018 i 2019 roku [APD Lenvima]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu REFLECT, na którym oparto analizę, jest przeżycie całkowite - ten punkt pozwala na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, jest to punkt istotny z punktu widzenia pacjenta oraz lekarza, a jego wybór w opinii analityków jest jak najbardziej zasadny i wynika z wytycznych oraz z Analizy Problemu Decyzyjnego. [APD Lenvima] Ponadto, wybór zarówno pierwszorzędownego, jak i drugorzędownych punktów końcowych jest zgodny z europejskimi i amerykańskimi wytycznymi dotyczącymi oceny efektywności leków stosowanych w chorobach onkologicznych.

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2017] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędownych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku.

W wytycznych EMA wskazano także, że niezależnie od wyboru pierwszorzędownego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych w przypadku badań z jednym analizowanym ramieniem należą [FDA 2007]: odsetek odpowiedzi obiektywnych; odpowiedź całkowita i przeżycie wolne od progresji. Punkty końcowe oceniane w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie pokrywają się z efektami zdrowotnymi, które zostały uznane przez wyżej wymienione instytucje za istotne w przypadku chorób nowotworowych.

Podsumowując, spójność wewnętrzną badania włączonego do niniejszej analizy można określić jako relatywnie wysoką. Populacja jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Mimo zidentyfikowania wyłącznie jednego badania, co nie dziwi w obliczu faktu, iż lek od niedawna jest badany w analizowanym wskazaniu, badanie jest randomizowane, dobrej jakości, a jego populacja pod względem większości cech homogenna i spójna z kryteriami włączenia do analizy. Dwie kwestie, pod względem których zaobserwowano różnice w charakterystyce wyjściowej nie niosą dużego ryzyka zaburzenia wyników, co wykazano w analizie subpopulacji. Punkty końcowe są istotne dla danej jednostki chorobowej.



## 4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia lenwatinibem i sorafenibem. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

### 4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędowy punkt końcowy:
  - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- drugorzędowe punkty końcowe:
  - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
  - czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP);
  - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
  - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR);
  - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR);
  - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*, SD);
  - trwała stabilizacja choroby (ang. *durable stable disease*, dSD);
  - progresja choroby (ang. *progressed disease*, PD);
  - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR).

Punkty końcowe z zakresu skuteczności zostały ocenione w badaniu REFLECT zarówno przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający (IRC, ang. *Independent Review Committee*).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi, odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, stabilizację choroby, trwałą stabilizację choroby, progresję choroby oraz wskaźnik kontroli choroby oceniono w badaniu REFLECT zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST (mRECIST), jak i z kryteriami RECIST w wersji 1.1 (RECIST v1.1), przy czym ocena zgodnie z mRECIST została przeprowadzona zarówno przez badacza, jak i niezależny komitet oceniający, natomiast ocena zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 została przeprowadzona wyłącznie przez niezależny komitet.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

#### 4.1.1 Przeżycie całkowite

W momencie odcięcia danych, 13 listopada 2016 r., odnotowano zgon 73,4% pacjentów przyjmujących lenwatinib i 73,5% pacjentów przyjmujących sorafenib z badania REFLECT. Mediana OS wyniosła 13,6 miesiąca dla lenwatinibu i 12,3 miesiąca dla sorafenibu, natomiast HR wyniosło 0,92 (95% CI: 0,79-1,06). W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując nieistotność OS w przypadku lenwatinibu w porównaniu z sorafenibem. Chociaż

zaobserwowano nominalną poprawę mediany OS i HR, pierwotny wynik nie spełniał statystycznych kryteriów wyższości.

**Tab. 8. Przeżycie całkowite - lenwatynib vs sorafenib.**

Badanie	Lenwatynib			Sorafenib			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Ocena przez badacza	478	13,6	12,1-14,9	476	12,3	10,4-13,9	0,92 (0,79-1,06)	-

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz

W przypadku przeżycia całkowitego przeprowadzono również analizy w rozbiu na subpopulacje oparte na czynnikach stratyfikacji randomizacji oraz innych czynnikach wyjściowych, takich jak wiek, płeć, czy etiologia HCC. Wyniki dla poszczególnych subgrup przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

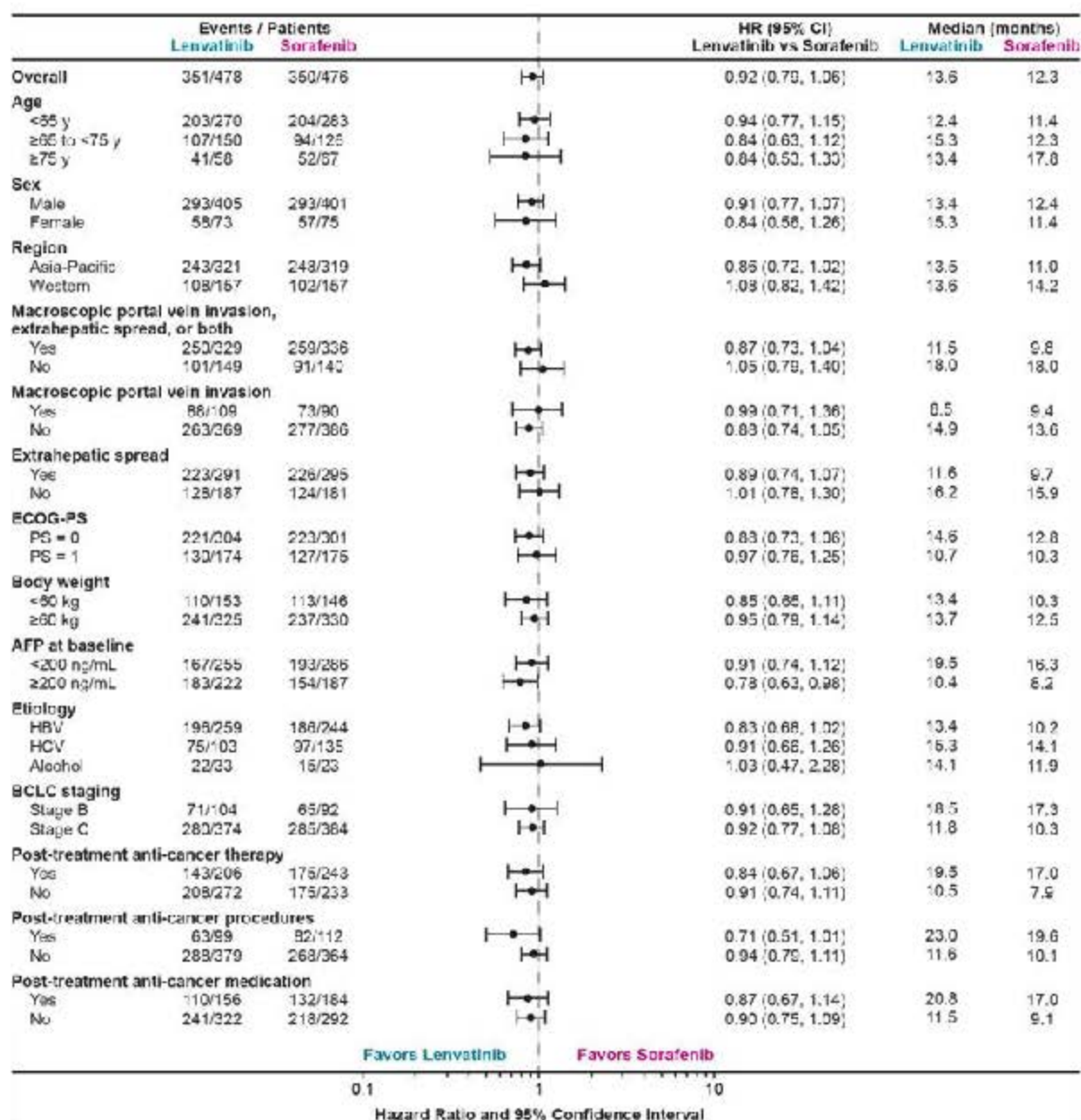
**Tab. 9. Przeżycie całkowite - analiza subpopulacji - lenwatynib vs sorafenib.**

Badanie	Lenwatynib			Sorafenib			Różnica efektu
	n	N	Mediana	n	N	Mediana	HR (95% CI)
<b>Wiek (lata)</b>							
<65	203	270	12,4	204	283	11,4	0,94 (0,77-1,15)
≥65	148	208	14,6	146	193	13,4	0,84 (0,66-1,07)
<b>Płeć</b>							
męska	293	404	13,4	293	401	12,4	0,91 (0,77-1,07)
żeńska	58	73	15,3	57	75	11,4	0,84 (0,56-1,26)
<b>Region</b>							
Azja Pacyfik	243	321	13,5	248	319	11,0	0,86 (0,72-1,02)
Zachód	108	157	13,6	102	157	14,2	1,08 (0,82-1,42)
<b>EOG-PS</b>							
PS=0	221	304	14,6	223	301	12,8	0,88 (0,73-1,06)
PS=1	130	174	10,7	127	175	10,3	0,97 (0,76-1,25)
<b>Masa ciała (kg)</b>							
<60	110	153	13,4	113	146	10,3	0,85 (0,65-1,11)
≥60	241	325	13,7	237	330	12,5	0,95 (0,79-1,14)
<b>Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie</b>							
tak	250	329	11,5	259	336	9,8	0,87 (0,73-1,04)
nie	101	149	18,0	91	140	18,0	1,05 (0,79-1,40)
<b>AFP wyjściowo (ng/ml)</b>							
<200	167	255	19,5	193	286	16,3	0,91 (0,74-1,12)
≥200	183	222	10,4	154	187	8,2	0,78 (0,63-0,98)
<b>Etiologia</b>							
HBV	196	259	13,4	186	244	10,2	0,83 (0,68-1,02)
HCV	75	103	15,3	97	135	14,1	0,91 (0,66-1,26)
nadużywanie alkoholu	22	33	14,1	15	23	11,9	1,03 (0,47-2,28)
<b>Stadium wg BCLC</b>							
B	71	104	18,5	65	92	17,3	0,91 (0,65-1,28)
C	280	374	11,8	285	384	10,3	0,92 (0,77-1,08)

Badanie	Lerwatynib			Sorafenib			Różnica efektu
	n	N	Mediana	n	N	Mediana	HR (95% CI)
Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu							
tak	143	206	19,5	175	243	17,0	0,84 (0,67-1,06)
nie	208	272	10,5	175	233	7,9	0,91 (0,74-1,11)
Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	63	99	23,0	82	112	19,6	0,71 (0,51-1,01)
nie	288	379	11,6	268	364	10,1	0,94 (0,79-1,11)
Leki przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	110	156	20,8	132	184	17,0	0,87 (0,67-1,14)
nie	241	322	11,5	218	292	9,1	0,90 (0,75-1,09)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz

Rys. 4. Przeżycie całkowite - analiza subpopulacji - lenwatynib vs sorafenib.



Wpływ lenwatynibu i sorafenibu na OS był generalnie spójny pomiędzy wszystkimi podgrupami, w tym w przypadku podgrup ze względu na wiek, płeć i masę ciała; HR (lenwatynib: sorafenib) wynosił <1 dla większości podgrup. Wpływ lenwatynibu na OS był spójny pomiędzy regionami Zachodu oraz Azji i Pacyfiku, podczas gdy OS dla sorafenibu było dłuższe w regionie Zachodu niż w regionie Azji i Pacyfiku. W ramieniu lenwatynibu mediana OS w regionie Zachodni (13,6 miesiąca; 95% CI: 11,5; 17,7) była zgodna z obserwowaną w regionie Azji i Pacyfiku (13,5 miesiąca; 95% CI: 11,7; 15,1) i Chinach (14,7 miesiąca; 95% CI: 11,4; 19,1). Natomiast mediana OS w ramieniu sorafenibu w regionie Zachodu (14,2 miesiąca; 95% CI: 11,9; 18,0) była dłuższa niż mediana OS w ramieniu sorafenibu w regionie Azji i Pacyfiku (11,0 miesięcy; 95% CI: 9,6; 12,5). Lenwatynib wykazał również spójny efekt zarówno w podgrupach z etiologią HBV, jak i HCV, z medianą OS wynoszącą 13,4 i 15,3 miesiąca, w przeciwieństwie do odpowiednio 10,2 i 14,1 miesiąca dla sorafenibu (HR: 0,83 odpowiednio



dla HBV i 0,91 dla HCV). Wpływ lenwatynibu był spójny niezależnie od grupy ze względu na masę ciała (mediana OS 13,4 i 13,7 miesięcy odpowiednio dla masy ciała <60 kg i ≥ 60 kg (HR odpowiednio 0,85 i 0,95).

Występowały wyjściowe zaburzenia równowagi między ramionami lenwatynibu i sorafenibu w odniesieniu do odsetka pacjentów z poziomem AFP ≥200 ng/ml oraz etiologii HCC (HBV, HCV, alkohol). Przeprowadzono wstępnie zaplanowane analizy zmiennych towarzyszących w celu oceny czynników wyjściowych, które mogły mieć wpływ na OS w całej badanej populacji, w tym poziomu AFP i etiologii HCC.

Wyniki skorygowane o indywidualne cechy wyjściowe były zasadniczo zgodne z wynikami pierwotnej analizy OS (HR <1) (tabela poniżej).

**Tab. 10. Przeżycie całkowite z czynnikami stratyfikacji skorygowane o charakterystykę wyjściową.**

Charakterystyka wyjściowa	Lenwatynib/sorafenib HR (95% CI)
Ogółem	0,916 (0,789-1,064)
Wiek (<65, ≥65 do <75, ≥75 lat)	0,919 (0,791-1,067)
Płeć (męska, żeńska)	0,916 (0,789-1,064)
Region (Azja Pacyfik, Zachód)	0,915 (0,789-1,062)
Makroskopowe zajęcie żyły wrotnej (tak, nie)	0,910 (0,784-1,057)
Rozsiew poza wątrobę (tak, nie)	0,915 (0,788-1,062)
Makroskopowe zajęcie żyły wrotnej, rozsiew poza wątrobę lub oba (tak, nie)	0,908 (0,783-1,054)
ECOG-PS (0, ≥1)	0,923 (0,795-1,071)
Masa ciała (<60 kg, ≥60 kg)	0,923 (0,796-1,071)
AFP wyjściowo (<200 ng/ml, ≥200 ng/ml)	0,856 (0,736-0,995)
Terapia przeciwwirusowa z powodu HCB lub HCV (tak, nie)	0,912 (0,785-1,059)
Liczba miejsc zajętych chorobowo wyjściowo (1, 2, ≥3)	0,878 (0,755-1,020)
Etiologia (HBV, HCV, alkohol)	0,855 (0,721-1,013)
Marskość wątroby u podłoża HCC (tak, nie)	0,916 (0,789-1,063)
Stadium BCLC (B, C)	0,918 (0,791-1,067)
Wcześniejsze procedury (tak, nie)	0,902 (0,777-1,048)

W przypadku korekty pod względem wyjściowego poziomu AFP, wynik HR dla lenwatynibu vs sorafenib był nominalnie lepszy (HR = 0,856), a górna granica 95% CI wynosiła <1 (95% CI: 0,736, 0,995). Analiza współzmiennych skorygowana o etiologię HCC (wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C, nadużywanie alkoholu) skutkowało wynikiem HR dla lenwatynibu vs sorafenibu na poziomie 0,855, przy 95% CI: 0,721, 1,013.

Przeprowadzono wieloczynnikową analizę post-hoc w celu zbadania wpływu podstawowych czynników prognostycznych zidentyfikowanych przez klinicystów, w tym wyjściowego AFP, na OS w badaniu REFLECT. Dostosowanie wieloczynnikowe dało nominalnie lepsze skorygowane HR w przypadku OS dla lenwatynibu 0,81 (95% CI: 0,70-0,95), w porównaniu z nieskorygowanym HR w przypadku OS dla lenwatynibu 0,92 (95% CI: 0,79-1,06) [Briggs 2020].

Po zakończeniu leczenia badanymi lekami, pacjenci wciąż byli obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego. W tym czasie mogli oni być poddawani różnym terapiom, albo

pozostawać nieleczeni. Wszystkie możliwości, wraz z odsetkami pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 11. Leczenie przeciwnowotworowe po zakończeniu terapii w ramach badania w rozbiciu na poszczególne regiony oraz łącznie.**

	Lenwatynib			Sorafenib		
	Zachód (N=157)	Azja Pacyfik (N=321)	Łącznie (N=478)	Zachód (N=157)	Azja pacyfik (N=319)	Łącznie (N=476)
Otrzymali jakąkolwiek terapię przeciwnowotworową* podczas obserwacji pod kątem przeżycia całkowitego, n (%)	44 (28,0)	162 (50,5)	206 (43,1)	71 (45,2)	172 (53,9)	243 (51,1)
Otrzymali jakąkolwiek lek przeciwnowotworowy (inny niż badany) podczas obserwacji pod kątem przeżycia całkowitego, n (%)	41 (26,1)	115 (35,8)	156 (32,6)	61 (38,9)	123 (38,6)	184 (38,7)
Mieli jakąkolwiek procedure przeciwnowotworową podczas obserwacji pod kątem przeżycia całkowitego, n (%)	11 (7,0)	111 (34,6)	122 (25,5)	18 (11,5)	112 (35,1)	130 (27,3)

\* Terapia przeciwnowotworowa podczas obserwacji pod kątem przeżycia całkowitego obejmuje zarówno jakąkolwiek lek przeciwnowotworowy, jak również jakąkolwiek procedure.

W każdym ramieniu terapeutycznym pacjenci, którzy otrzymywali terapię przeciwnowotworową po leczeniu, podczas obserwacji obejmującej przeżycie całkowite, mieli dłuższy średni czas przeżycia niż ci, którzy nie otrzymywali terapii. W przypadku lenwatynibu mediana OS wynosiła 19,5 miesiąca (95% CI: 15,7; 23,0) u pacjentów, którzy otrzymali leczenie przeciwnowotworowe po terapii w porównaniu do 10,5 miesiąca (95% CI: 8,6; 12,2) w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii, a dla sorafenibu - mediana OS wynosiła 17,0 miesięcy (95% CI: 14,2; 18,8) u pacjentów, którzy otrzymywali terapię przeciwnowotworową po leczeniu w porównaniu do 7,9 miesiąca (95% CI: 6,6; 9,7) w przypadku pacjentów nieotrzymujących terapii.

W szczególności w całej populacji zaobserwowano nierównowagę między ramionami leczenia pod względem odsetka pacjentów, którzy otrzymywali terapię przeciwnowotworową po leczeniu podczas okresu obserwacji przeżycia całkowitego. Wyższy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej sorafenib niż w grupie leczonej lenwatynibem otrzymał leczenie przeciwnowotworowe po zakończeniu badanej terapii: odpowiednio 51,1% (243/476) w porównaniu z 43,1% (206/478). Ponadto wyższy odsetek pacjentów w ramieniu sorafenibu niż w ramieniu lenwatynibu (9,5% vs 3,1%) otrzymał po leczeniu terapię przeciwnowotworową z zastosowaniem eksperymentalnych leków, w tym regorafenibu, głównie w ramach badań klinicznych. Pod koniec leczenia w ramach badania pacjenci z ramienia sorafenibu mieli możliwość zakwalifikowania do badań drugiego rzutu, których celem było włączenie pacjentów po niepowodzeniu leczenia sorafenibem lub nietolerujących sorafenibu. Pacjenci leczeni lenwatynibem nie kwalifikowali się do takich badań. Zatem ta nierównowaga w leczeniu nowymi środkami jest raczej artefaktem projektów badań klinicznych niż praktyką kliniczną. Większość pacjentów leczonych

lenwatinibem (121/156), którzy przyjmowali leki przeciwnowotworowe po leczeniu, otrzymywała sorafenib.

Dopasowanie ze względu na zastosowanie terapii przeciwnowotworowej po leczeniu w badaniu REFLECT wpłynęło na poprawę HR dla OS w przypadku lenwatinibu do 0,87 (95% CI: 0,75-1,01) [EMA 2018]. Włączenie terapii przeciwnowotworowej po leczeniu do wieloczynnikowej korekty post hoc dla wyjściowego AFP i innych wyjściowych czynników prognostycznych zidentyfikowanych przez klinicystę dało skorygowaną wartość HR dla OS w przypadku lenwatinibu na poziomie 0,760 (95% CI: 0,652-0,887;  $p < 0,001$ ). Podsumowując, wyniki tych analiz zdecydowanie sugerują, że w pierwotnym badaniu o hipotezie non-inferiority, REFLECT, prawdopodobnie nie doceniono prawdziwego wpływu lenwatinibu na OS z powodu nierównowagi w wyjściowych czynnikach prognostycznych (w szczególności poziomie AFP) i stosunkowo większego wykorzystania terapii przeciwnowotworowej po leczeniu w ramieniu sorafenibu [Briggs 2020].

#### 4.1.2 Przeżycie wolne od progresji

Leczenie lenwatinibem wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem PFS w porównaniu z sorafenibem. Mediana PFS podwoiła się w przypadku lenwatinibu w porównaniu z sorafenibem, odpowiednio 7,4 miesiąca w porównaniu z 3,7 miesiąca (HR = 0,66; 95% CI 0,57; 0,77;  $P < 0,00001$ ).

**Tab. 12. Przeżycie wolne od progresji choroby - lenwatinib vs sorafenib.**

Badanie	Lenwatinib			Sorafenib			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Ocena przez badacza	478	7,4	6,9-8,8	476	3,7	3,6-4,6	0,66 (0,57-0,77)	<0,0001
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	478	7,3	5,6-7,5	476	3,6	3,6-3,7	0,64 (0,55-0,75)	<0,0001
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	478	7,3	5,6-7,5	476	3,6	3,6-3,9	0,65 (0,56-0,77)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz

Podobnie, jak w przypadku przeżycia całkowitego, w przypadku kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, jakim jest PFS również przeprowadzono analizy w rozbiciu na subpopulacje oparte na czynnikach stratyfikacji randomizacji oraz innych czynnikach wyjściowych, takich jak wiek, płeć, czy etiologia HCC. Wyniki dla poszczególnych subgrup przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tab. 13. Przeżycie wolne od progresji choroby - analiza subpopulacji - lenwatinib vs sorafenib.**

Badanie	Lenwatinib			Sorafenib			Różnica efektu HR (95% CI)
	n	N	Mediana	n	N	Mediana	
Wiek (lata)							
<65	201	270	7,3	223	283	3,6	0,67 (0,55-0,82)
≥65	148	208	7,4	144	193	5,4	0,61 (0,48-0,78)

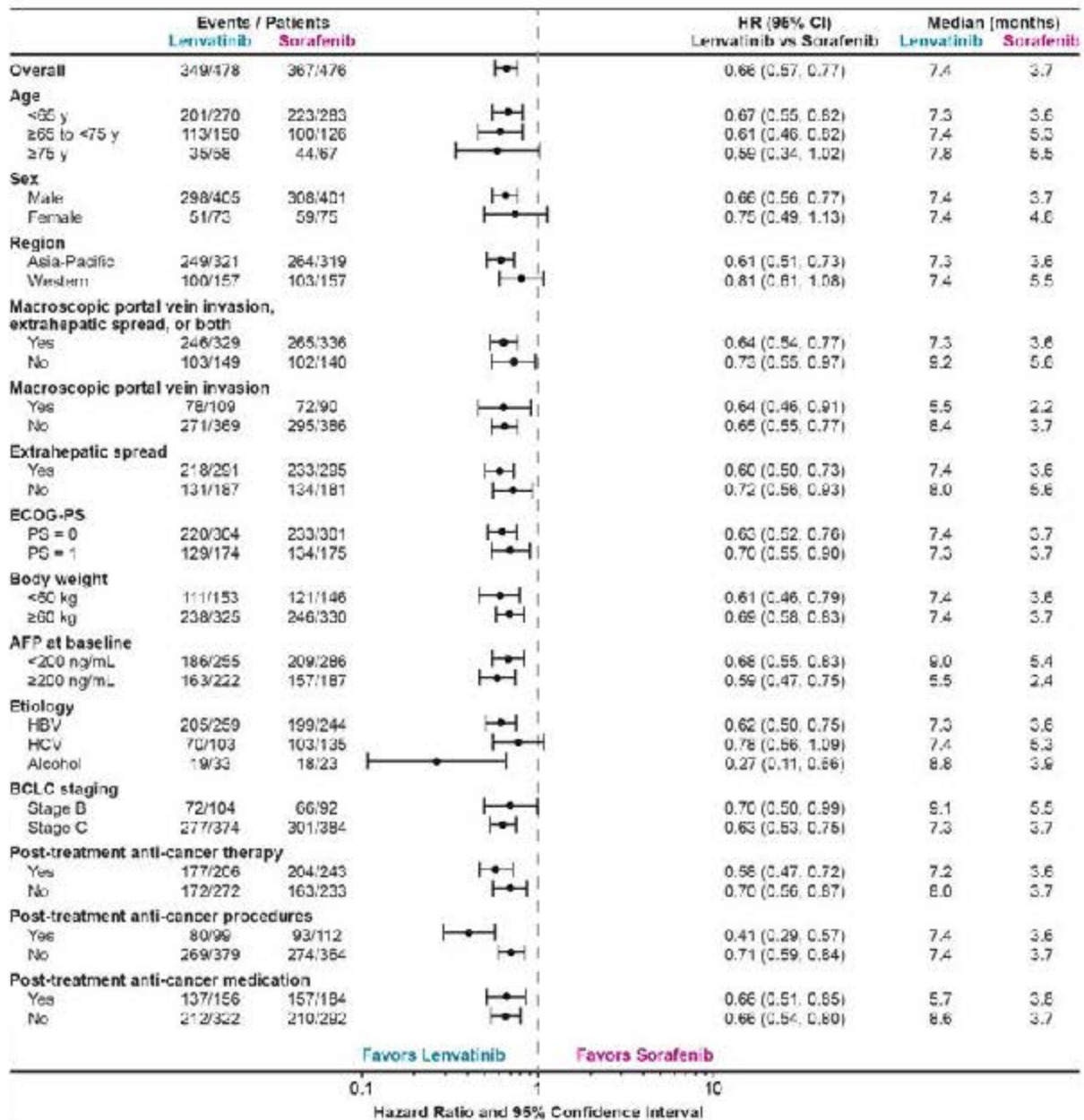


Badanie	Lerwatynib			Sorafenib			Różnica efektu
	n	N	Mediana	n	N	Mediana	HR (95% CI)
Płeć							
męska	298	404	7,4	308	401	3,7	0,66 (0,56-0,77)
żeńska	51	73	7,4	59	75	4,6	0,75 (0,49-1,13)
Region							
Azja Pacyfik	249	321	7,3	264	319	3,6	0,61 (0,51-0,73)
Zachód	100	157	7,4	103	157	5,5	0,81 (0,61-1,08)
ECOG-PS							
PS=0	220	304	7,4	233	301	3,7	0,63 (0,52-0,76)
PS=1	129	174	7,3	134	175	3,7	0,70 (0,55-0,90)
Masa ciała (kg)							
<60	111	153	7,4	121	146	3,6	0,61 (0,46-0,79)
≥60	238	325	7,4	246	330	3,7	0,69 (0,58-0,83)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie							
tak	246	329	7,3	265	336	3,6	0,64 (0,54-0,77)
nie	103	149	9,2	102	140	5,6	0,73 (0,55-0,97)
AFP wyjściowo (ng/ml)							
<200	186	255	9,0	209	286	5,4	0,68 (0,55-0,83)
≥200	163	222	5,5	157	187	2,4	0,59 (0,47-0,75)
Etiologia							
HBV	205	259	7,3	199	244	3,6	0,62 (0,50-0,75)
HCV	70	103	7,4	103	135	5,3	0,78 (0,56-1,09)
nadużywanie alkoholu	19	33	8,8	18	23	3,9	0,27 (0,11-0,66)
Stadium wg BCLC							
B	72	104	9,1	66	92	5,5	0,70 (0,50-0,99)
C	277	374	7,3	301	384	3,7	0,63 (0,53-0,75)
Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu							
tak	177	206	7,2	204	243	3,6	0,58 (0,47-0,72)
nie	172	272	8,0	163	233	3,7	0,70 (0,56-0,87)
Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	80	99	7,4	93	112	3,6	0,41 (0,29-0,57)
nie	269	379	7,4	274	364	3,7	0,71 (0,59-0,84)
Leki przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	137	156	5,7	157	184	3,8	0,66 (0,51-0,85)
nie	212	322	8,6	210	292	3,7	0,66 (0,54-0,80)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz



**Rys. 5. Przżycie wolne od progresji choroby - analiza subpopulacji - lenwatynib vs sorafenib.**



Mediana PFS była dłuższa dla lenwatynibu niż dla sorafenibu w każdej z badanych podgrup. Podobnie jak w całej populacji, leczenie lenwatynibem spowodowało klinicznie znaczącą poprawę PFS w porównaniu z sorafenibem; HR (lenwatynib: sorafenib) wynosił <1 w każdej badanej podgrupie.

Wpływ lenwatynibu na medianę PFS dla regionu Zachodu (7,4 miesiąca, 95% CI: 6,2; 9,3) był zgodny z obserwowanym dla regionu Azji i Pacyfiku (7,3 miesiąca, 95% CI: 5,6; 9,0) i dla całej populacji (7,4 miesiąca, 95% CI: 6,9; 8,8) (ryc. 25). HR dla PFS (lenwatynib: sorafenib) wynosił <1 dla wszystkich badanych regionów.

### 4.1.3 Czas do progresji

Leczenie lenwatynibem znacznie wydłużyło TTP w porównaniu z sorafenibem, a mediana TTP była ponad dwukrotnie dłuższa niż w przypadku sorafenibu: 8,9 miesiąca dla lenwatynibu w porównaniu do 3,7 miesiąca dla sorafenibu (HR = 0,63; 95% CI 0,53; 0,73; P <0,00001).

Tab. 14. Czas do progresji choroby - lenwatynib vs sorafenib.

Badanie	Lenwatynib			Sorafenib			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Ocena przez badacza	478	8,9	7,4-9,2	476	3,7	3,6-5,4	0,63 (0,53-0,73)	<0,0001
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	478	7,4	7,2-9,1	476	3,7	3,6-3,9	0,60 (0,51-0,71)	<0,0001
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	478	7,4	7,3-9,1	476	3,7	3,6-5,4	0,61 (0,51-0,72)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz

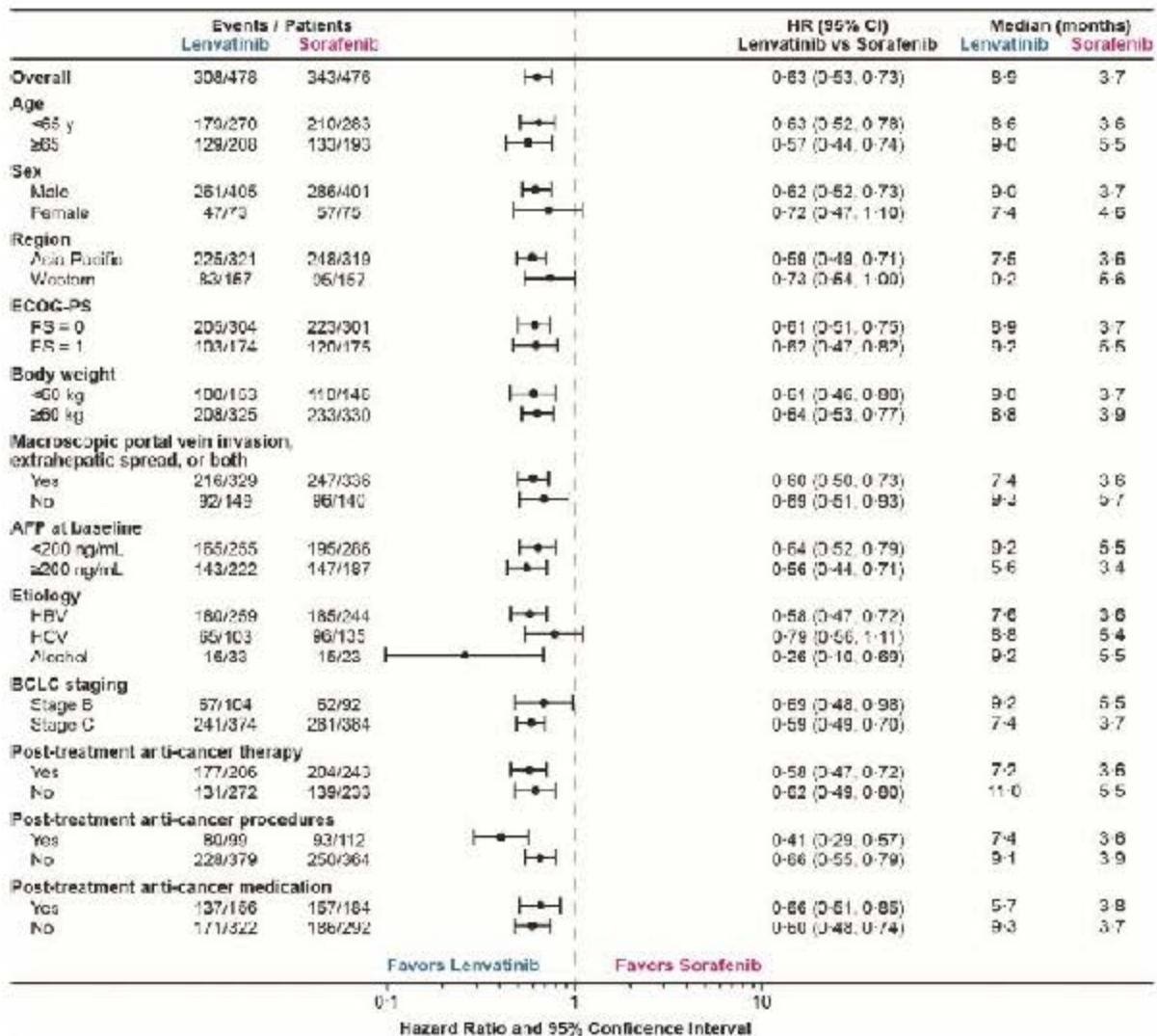
Tab. 15. Czas do progresji choroby - analiza subpopulacji - lenwatynib vs sorafenib.

Badanie	Lenwatynib			Sorafenib			Różnica efektu HR (95% CI)
	n	N	Mediana	n	N	Mediana	
Wiek (lata)							
<65	179	270	8,6	210	283	3,6	0,63 (0,52, 0,78)
≥65	129	208	9,0	133	193	5,5	0,57 (0,44, 0,74)
Płeć							
męska	261	404	9,0	286	401	3,7	0,62 (0,52, 0,73)
żeńską	47	73	7,4	57	75	4,6	0,72 (0,47, 1,10)
Region							
Azja Pacyfik	225	321	7,5	248	319	3,6	0,59 (0,49, 0,71)
Zachód	83	157	9,2	95	157	5,6	0,73 (0,54, 1,00)
ECOG-PS							
PS=0	205	304	8,9	223	301	3,7	0,61 (0,46, 0,80)
PS=1	103	174	9,2	120	175	5,5	0,62 (0,47, 0,82)
Masa ciała (kg)							
<60	100	153	9,0	110	146	3,7	0,61 (0,46, 0,80)
≥60	208	325	8,8	233	330	3,9	0,64 (0,53, 0,77)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie							
tak	216	329	7,4	247	336	3,6	0,60 (0,50, 0,73)
nie	92	149	9,3	96	140	5,7	0,69 (0,51, 0,93)
AFP wyjściowo (ng/ml)							
<200	165	255	9,2	195	286	5,5	0,64 (0,52, 0,79)
≥200	143	222	5,6	147	187	3,4	0,56 (0,44, 0,71)
Etiologia							
HBV	180	259	7,6	185	244	3,5	0,58 (0,47, 0,72)

Badanie	Lerwatynib			Sorafenib			Różnica efektu
	n	N	Mediana	n	N	Mediana	HR (95% CI)
HCV	65	103	8,8	96	135	5,4	0,79 (0,56, 1,11)
nadużywanie alkoholu	16	33	9,2	15	23	5,5	0,26 (0,10, 0,69)
Stadium BCLC							
B	67	104	9,2	62	92	5,5	0,69 (0,48, 0,98)
C	24	374	7,4	281	384	3,7	0,59 (0,49, 0,80)
Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu							
tak	177	206	7,2	204	243	3,6	0,58 (0,77, 0,72)
nie	131	272	11,0	139	233	5,5	0,62 (0,49, 0,80)
Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	80	99	7,4	93	112	3,6	0,41 (0,29, 0,57)
nie	228	379	9,1	250	364	3,9	0,66 (0,55, 0,79)
Leki przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	137	156	5,7	157	184	3,8	0,66 (0,51, 0,85)
nie	171	322	9,3	186	292	3,7	0,60 (0,48, 0,74)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz

**Rys. 6. Czas do progresji choroby - analiza subpopulacji - lenwatynib vs sorafenib.**



#### 4.1.4 Obiektywna odpowiedź (ORR)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lenwatynib w odniesieniu do sorafenibu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Co więcej, istotne statystycznie różnice odnotowano zarówno w przypadku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający (niezależnie od tego, czy kryterium oceny przyjęto na podstawie mRECIST, czy RECIST v1.1). Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

**Tab. 16. Obiektywna odpowiedź (ORR) - lenwatynib vs sorafenib.**

Badanie	Lenvatinib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	115/478 (24,1%)	44/476 (9,2%)	3,11 (2,14; 4,52)	<0,0001	14,81 (10,18; 19,45)	<0,0001	6,75 (5,14; 9,82)



Badanie	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	194/478 (40,6%)	59/476 (12,4%)	4,83 (3,48; 6,70)	<0,0001	28,19 (22,89; 33,50)	<0,0001	3,55 (2,99; 4,37)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	90/478 (18,8%)	31/476 (6,5%)	3,33 (2,17; 5,12)	<0,0001	12,32 (8,17; 16,46)	<0,0001	8,12 (6,07; 12,24)

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; CR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

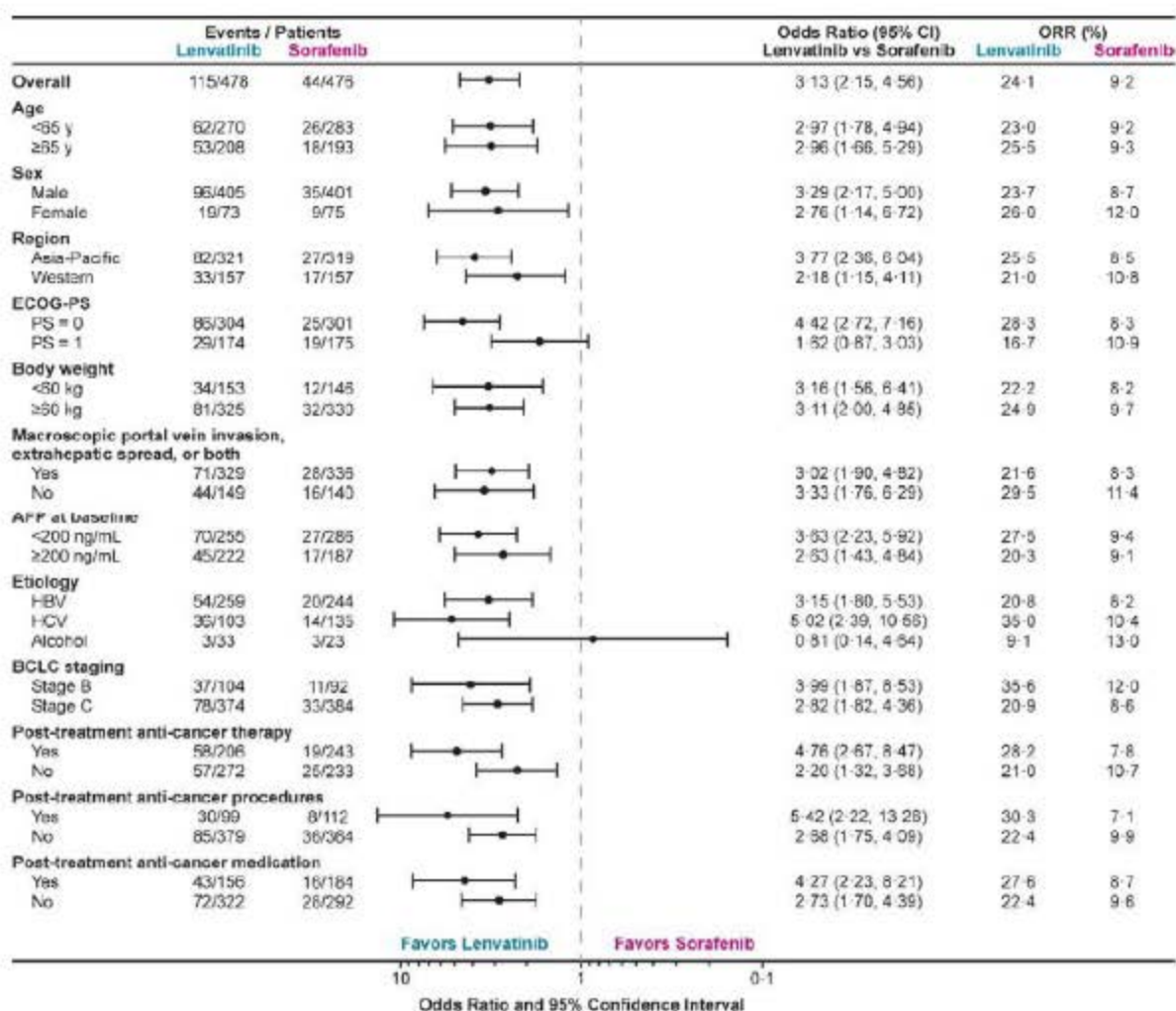
**Tab. 17. Obiektywna odpowiedź - analiza subpopulacji - lenwatynib vs sorafenib.**

Badanie	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wiek (lata)							
<65	62/270 (23,0%)	26/283 (9,2%)	2,95 (1,80; 4,82)	<0,0001	13,78 (7,73; 19,82)	<0,0001	7,26 (5,05; 12,93)
≥65	53/208 (25,5%)	18/193 (9,3%)	3,32 (1,87; 5,92)	<0,0001	16,15 (8,95; 23,36)	<0,0001	6,19 (4,28; 11,17)
Płeć							
męska	96/404 (23,8%)	35/401 (8,7%)	3,26 (2,15; 4,94)	<0,0001	15,03 (10,05; 20,02)	<0,0001	6,65 (5,00; 9,95)
żeńska	19/73 (26,0%)	9/75 (12,0%)	2,58 (1,08; 6,16)	0,0329	14,03 (1,56; 26,49)	0,0274	7,13 (3,77; 64,06)
Region							
Azja Pacyfik	82/321 (25,5%)	27/319 (8,5%)	3,71 (2,33; 5,92)	<0,0001	17,08 (11,42; 22,75)	<0,0001	5,85 (4,40; 8,76)
Zachód	33/157 (21,0%)	17/157 (10,8%)	2,19 (1,16; 4,13)	0,0151	10,19 (2,18; 18,21)	0,0127	9,81 (5,49; 45,96)
ECOG-PS							
PS=0	86/304 (28,3%)	25/301 (8,3%)	4,36 (2,70; 7,03)	<0,0001	19,98 (14,04; 25,93)	<0,0001	5,00 (3,86; 7,12)
PS=1	29/174 (16,7%)	19/175 (10,9%)	1,64 (0,88; 3,06)	0,1176	5,81 (-1,40; 13,01)	0,1140	-
Masa ciała (kg)							
<60	34/153 (22,2%)	12/146 (8,2%)	3,19 (1,58; 6,44)	0,0012	14,00 (6,05; 21,96)	0,0006	7,14 (4,55; 16,53)
≥60	81/325 (24,9%)	32/330 (9,7%)	3,09 (1,99; 4,81)	<0,0001	15,23 (9,54; 20,91)	<0,0001	6,57 (4,78; 10,48)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie							
tak	71/329 (21,6%)	28/336 (8,3%)	3,03 (1,90; 4,83)	<0,0001	13,25 (7,91; 18,59)	<0,0001	7,55 (5,38; 12,64)
nie	44/149 (29,5%)	16/140 (11,4%)	3,25 (1,73; 6,09)	0,0002	18,10 (9,08; 27,13)	0,0001	5,52 (3,69; 11,02)
AFP wyjściowo (ng/ml)							
<200	70/255 (27,5%)	27/286 (9,4%)	3,63 (2,24; 5,88)	<0,0001	18,01 (11,57; 24,45)	<0,0001	5,55 (4,09; 8,64)
≥200	45/222 (20,3%)	17/187 (9,1%)	2,54 (1,40; 4,62)	0,0022	11,18 (4,48; 17,88)	0,0011	8,95 (5,59; 22,34)
Etiologia							

Badanie	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
HBV	54/259 (20,8%)	20/244 (8,2%)	2,95 (1,71; 5,10)	0,0001	12,65 (6,63; 18,68)	<0,0001	7,90 (5,35; 15,09)
HCV	36/103 (35,0%)	14/135 (10,4%)	4,64 (2,34; 9,22)	<0,0001	24,58 (14,03; 35,13)	<0,0001	4,07 (2,85; 7,13)
nadużywanie alkoholu	3/33 (9,1%)	3/23 (13,0%)	0,67 (0,12; 3,64)	0,6396	-3,95 (- 20,85; 12,95)	0,6467	-
Stadium BCLC							
B	37/104 (35,6%)	11/92 (12,0%)	4,07 (1,93; 8,58)	0,0002	23,62 (12,28; 34,96)	<0,0001	4,23 (2,86; 8,14)
C	78/374 (20,9%)	33/384 (8,6%)	2,80 (1,81; 4,33)	<0,0001	12,26 (7,28; 17,24)	<0,0001	8,16 (5,80; 13,74)
Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu							
tak	58/206 (28,2%)	19/243 (7,8%)	4,62 (2,64; 8,07)	<0,0001	20,34 (13,33; 27,34)	<0,0001	4,92 (3,66; 7,50)
nie	57/272 (21,0%)	25/233 (10,7%)	2,21 (1,33; 3,66)	0,0022	10,23 (3,97; 16,49)	0,0014	9,78 (6,07; 25,21)
Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	30/99 (30,3%)	8/112 (7,1%)	5,65 (2,45; 13,06)	0,0001	23,16 (12,93; 33,39)	<0,0001	4,32 (2,99; 7,74)
nie	85/379 (22,4%)	36/364 (9,9%)	2,63 (1,73; 4,01)	<0,0001	12,54 (7,34; 17,74)	<0,0001	7,98 (5,64; 13,63)
Leki przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	43/156 (27,6%)	16/184 (8,7%)	4,00 (2,15; 7,44)	<0,0001	18,87 (10,76; 26,98)	<0,0001	5,30 (3,71; 9,29)
nie	72/322 (22,4%)	28/292 (9,6%)	2,72 (1,70; 4,34)	<0,0001	12,77 (7,10; 18,44)	<0,0001	7,83 (5,42; 14,08)

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

**Rys. 7. Obiektywna odpowiedź - analiza subpopulacji - lenwatynib vs sorafenib.**



#### 4.1.5 Całkowita odpowiedź (CR)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów stosujących lenwatynib oraz sorafenib, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano zarówno w przypadku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający (niezależnie od tego, czy kryterium oceny przyjęto na podstawie mRECIST, czy RECIST v1.1). Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

**Tab. 18. Całkowita odpowiedź (CR) - lenwatynib vs sorafenib.**

Badanie	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	6/478 (1,3%)	2/476 (0,4%)	3,01 (0,60; 15,00)	0,1782	0,84 (-0,32; 1,99)	0,1564	-



Badanie	Lenwatinib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	10/478 (2,1%)	4/476 (0,8%)	2,52 (0,79; 8,10)	0,1202	1,25 (-0,27; 2,77)	0,1071	-
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	2/478 (0,4%)	1/476 (0,2%)	2,00 (0,18; 22,09)	0,5731	0,21 (-0,50; 0,92)	0,5652	-

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

#### 4.1.6 Częściowa odpowiedź (PR)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających częściową odpowiedź, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lenwatinib w odniesieniu do sorafenibu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Co więcej, istotne statystycznie różnice odnotowano zarówno w przypadku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający (niezależnie od tego, czy kryterium oceny przyjęto na podstawie mRECIST, czy RECIST v1.1). Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Częściowa odpowiedź (PR) - lenwatinib vs sorafenib.

Badanie	Lenwatinib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	109/478 (22,8%)	42/476 (8,8%)	3,05 (2,08; 4,47)	<0,0001	13,98 (9,44; 18,52)	<0,0001	7,15 (5,40; 10,60)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	184/478 (38,5%)	55/476 (11,6%)	4,79 (3,42; 6,70)	<0,0001	26,94 (21,72; 32,16)	<0,0001	3,71 (3,11; 4,60)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	88/478 (18,4%)	30/476 (6,3%)	3,35 (2,17; 5,19)	<0,0001	12,11 (8,00; 16,21)	<0,0001	8,26 (6,17; 12,49)

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

#### 4.1.7 Stabilna choroba (SD)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających stabilizację choroby, w przypadku oceny przez badacza oraz oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. W przypadku oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sorafenib w odniesieniu do lenwatinibu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 20.



**Tab. 20. Stabilna choroba (SD) - lenwatynib vs sorafenib.**

Badanie	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	246/478 (51,5%)	244/476 (51,3%)	1,01 (0,78; 1,30)	0,9498	0,20 (-6,14; 6,55)	0,9498	-
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	159/478 (33,3%)	219/476 (46,0%)	0,58 (0,45; 0,76)	0,0001	-12,74 (- 18,90; -6,59)	<0,0001	7,85 (5,29; 15,18)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	258/478 (54,0%)	250/476 (52,5%)	1,06 (0,82; 1,37)	0,6527	1,45 (-4,88; 7,79)	0,6527	-

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

#### 4.1.8 Trwała stabilizacja choroby (dSD)

W zakresie trwałej stabilizacji choroby, tj. utrzymującej się  $\geq 23$  tygodnie, w przypadku oceny przez badacza oraz oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. W przypadku oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lenwatynib w odniesieniu do sorafenibu. Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

**Tab. 21. Trwała stabilizacja choroby (dSD) - lenwatynib vs sorafenib.**

Badanie	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	167/478 (34,9%)	139/476 (29,2%)	1,30 (0,99; 1,71)	0,0580	5,74 (-0,18; 11,65)	0,0572	-
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	84/478 (17,6%)	90/476 (18,9%)	0,91 (0,66; 1,27)	0,5937	-1,33 (-6,23; 3,57)	0,5936	-
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	163/478 (34,1%)	118/476 (24,8%)	1,57 (1,19; 2,08)	0,0017	9,31 (3,56; 15,06)	0,0015	10,74 (6,64; 28,12)

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

#### 4.1.9 Progresa choroby (PD)

W zakresie odsetka pacjentów, u których występuje progresja choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lenwatynib w odniesieniu do sorafenibu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Co więcej, istotne statystycznie różnice odnotowano zarówno w przypadku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający (niezależnie od tego, czy kryterium oceny przyjęto na podstawie mRECIST, czy RECIST v1.1). Wyniki przedstawiono w Tab. 22.

**Tab. 22. Progresja choroby (PD) - lenwatynib vs sorafenib.**

Badanie	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	71/478 (14,9%)	147/476 (30,9%)	0,39 (0,28; 0,54)	<0,0001	-16,03 (- 21,26; - 10,80)	<0,0001	6,24 (4,70; 9,26)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	79/478 (16,5%)	152/476 (31,9%)	0,42 (0,31; 0,57)	<0,0001	-15,41 (- 20,76; - 10,05)	<0,0001	6,49 (4,82; 9,95)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	84/478 (17,6%)	152/476 (31,9%)	0,45 (0,34; 0,62)	<0,0001	-14,36 (- 19,76; -8,96)	<0,0001	6,96 (5,06; 11,16)

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*).

#### 4.1.10 Wskaźnik kontroli choroby (DCR)

W zakresie odsetka pacjentów, u których osiągnięto kontrolę choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lenwatynib w odniesieniu do sorafenibu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Co więcej, istotne statystycznie różnice odnotowano zarówno w przypadku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający (niezależnie od tego, czy kryterium oceny przyjęto na podstawie mRECIST, czy RECIST v1.1). Wyniki przedstawiono w Tab. 23.

**Tab. 23. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) - lenwatynib vs sorafenib.**

Badanie	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez badacza	361/478 (75,5%)	288/476 (60,5%)	2,01 (1,53; 2,66)	<0,0001	15,02 (9,18; 20,86)	<0,0001	6,66 (4,79; 10,90)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	353/478 (73,8%)	278/476 (58,4%)	2,01 (1,53; 2,64)	<0,0001	15,45 (9,52; 21,37)	<0,0001	6,47 (4,68; 10,51)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	348/478 (72,8%)	281/476 (59,0%)	1,86 (1,42; 2,44)	<0,0001	13,77 (7,82; 19,72)	<0,0001	7,26 (5,07; 12,79)

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

## 4.2 Jakość życia

Wyjściowe wyniki w kwestionariuszach zdrowotnych EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-HCC18 były podobne w grupach leczonych lenwatynibem i sorafenibem. Po leczeniu wyniki spadły w obu grupach. Analiza czasu do istotnego klinicznie pogorszenia wykazała, że pod względem odgrywania ról ( $p=0,0193$ ), bólu ( $p=0,1005$ ) i biegunki ( $p<0,0001$ ) (domen ocenianych zgodnie z kwestionariuszem EORTC QLQ-C30) oraz żywienia ( $p=0,0113$ ) i obrazu ciała ( $p=0,0051$ ) (domeny oceniane zgodnie z kwestionariuszem EORTC QLQ-HCC18) pogorszenie

obserwowano wcześniej u pacjentów leczonych sorafenibem niż u pacjentów leczonych lenwatynibem. Dla porównania między grupami wynik sumaryczny nie różnił się istotnie między ramionami leczenia (HR 0,87, 95% CI 0,754-1,013).

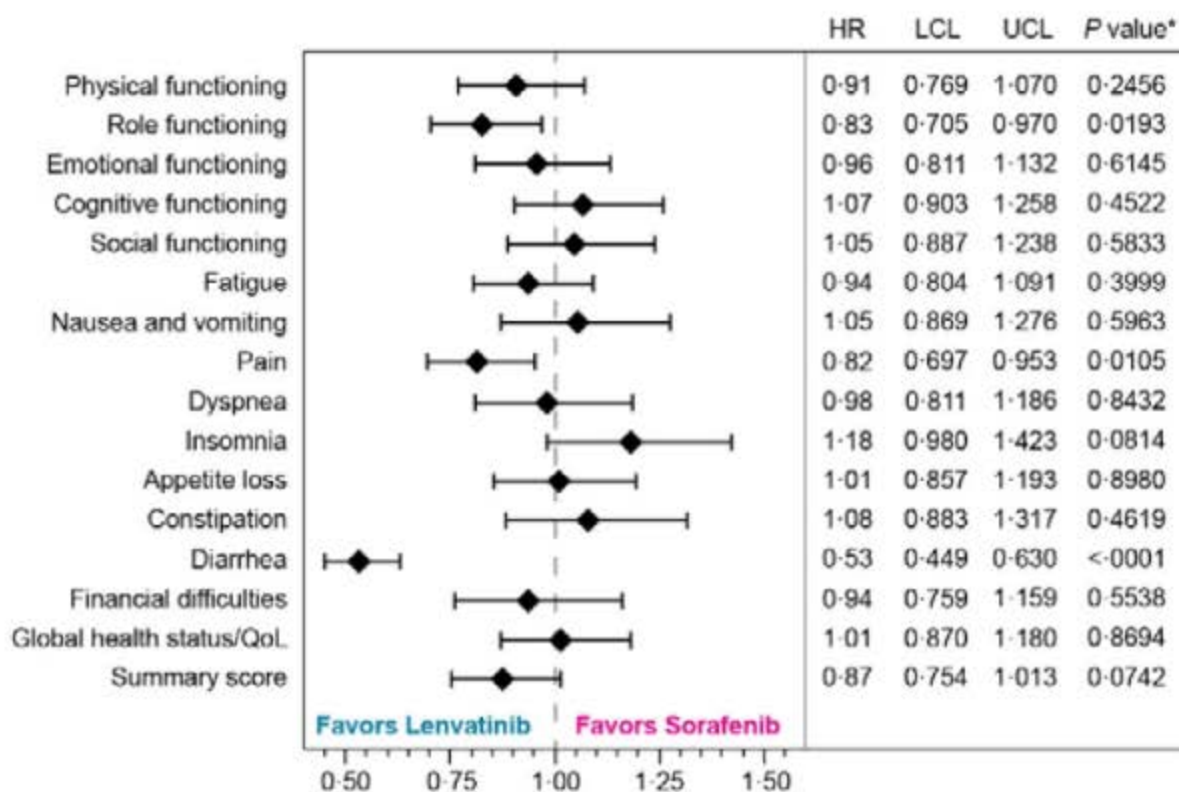
Ryzyko względne (HR, ang. *hazard ratio*) czasu do klinicznego pogorszenia wyników kwestionariusza QLQ-C30 przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tab. 24. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-C30.**

Domena	HR	LCL	UCL	Wartość p
Funkcjonowanie fizyczne	0,91	0,769	1,070	0,2456
Odgrywanie ról	0,83	0,705	0,970	0,0193
Funkcjonowanie emocjonalne	0,96	0,811	1,132	0,6145
Funkcje poznawcze	1,07	0,903	1,258	0,4522
Funkcjonowanie społeczne	1,05	0,887	1,238	0,5833
Zmęczenie	0,94	0,804	1,091	0,3999
Nudności i wymioty	1,05	0,869	1,276	0,5963
Ból	0,82	0,697	0,953	0,0105
Duszność	0,98	0,811	1,186	0,8432
Bezsenność	1,18	0,960	1,423	0,0814
Utrata apetytu	1,01	0,857	1,193	0,8980
Zaparcia	1,08	0,883	1,317	0,6419
Biegunka	0,53	0,449	0,630	<0,0001
Trudności finansowe	0,94	0,759	1,159	0,5538
Ogólny stan zdrowia/QoL	1,01	0,870	1,180	0,8694
Wartość sumaryczna	0,87	0,754	1,013	0,0742



Rys. 8. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-C30.

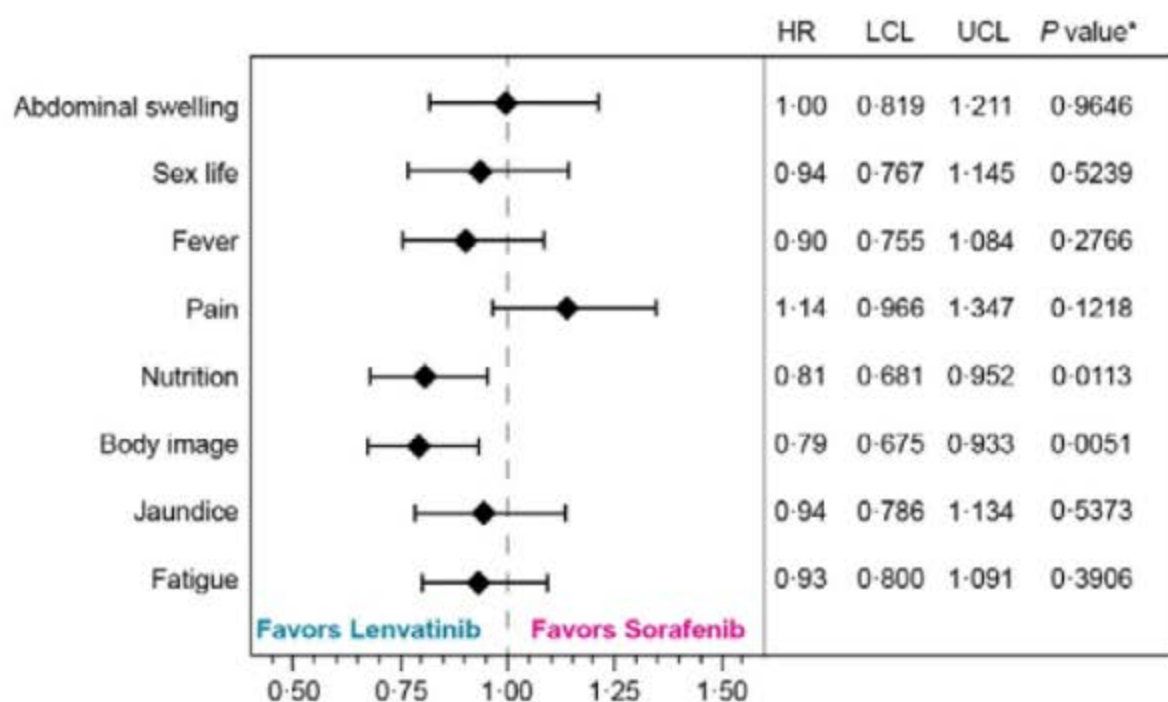


Ryzyko względne (HR, ang. *hazard ratio*) czasu do klinicznego pogorszenia wyników kwestionariusza HCC18 przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tab. 25. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-HCC18.

Domena	HR	LCL	UCL	Wartość p
Obrzęk brzucha	1,00	0,819	1,211	0,9646
Życie seksualne	0,94	0,767	1,145	0,5239
Gorączka	0,90	0,755	1,084	0,2766
Ból	1,14	0,966	1,347	0,1218
Żywnienie	0,81	0,681	0,952	0,0113
Obraz ciała	0,79	0,675	0,933	0,0051
Żółtaczka	0,94	0,786	1,134	0,5373
Zmęczenie	0,93	0,800	1,091	0,3906

Rys. 9. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-HCC18.



Pod względem wartości EQ-5D, zaobserwowano spadek średniej zmiany w stosunku do wyjściowych wyników w wizualnej skali analogowej wraz z pogorszeniem wyników zgodnie z mRECIST, a więc z pogorszeniem choroby. Ramiona LEN i SOR miały wyjściowo podobne wyniki użyteczności zdrowotnej (odpowiednio: 0,804 w porównaniu z 0,811).

Tab. 26. Zmiana wartości EQ-5D-3L w stosunku do wartości wyjściowej.

Miara QoL	Lenvatinib		Sorafenib	
	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)
VAS	478	2,8 (2,17, 3,65)	476	1,9 (1,84, 2,33)
HUI	478	2,8 (1,97, 3,52)	476	1,9 (1,84, 2,66)

### 4.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia lenwatinibem i sorafenibem. Analizowano zarówno zdarzenia niepożądane ogółem (Tab. 27), jak i poszczególne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów, które dodatkowo podzielono na zdarzenia jakiegokolwiek stopnia (Tab. 28), jak i zdarzenia niepożądane stopnia 3 i wyższego (Tab. 29).

Tab. 27. Zdarzenia niepożądane ogółem.

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
TEAE	470/476 (98,7%)	472/475 (99,4%)	0,50 (0,12; 2,00)	0,3260	-0,63 (-1,86; 0,60)	0,3161	-
TRAE	447/476 (93,9%)	452/475 (95,2%)	0,78 (0,45; 1,38)	0,3974	-1,25 (-4,14; 1,64)	0,3962	-
TEAE stopnia ≥3	357/476 (75,0%)	316/475 (66,5%)	1,51 (1,14; 2,00)	0,0042	8,47 (2,72; 14,23)	0,0039	11,80 (7,03; 36,81)
SAE	270/476 (56,7%)	231/475 (48,6%)	1,38 (1,07; 1,79)	0,0126	8,09 (1,77; 14,42)	0,0122	12,36 (6,94; 56,65)
STRAE	205/476 (43,1%)	144/475 (30,3%)	1,74 (1,33; 2,27)	<0,0001	12,75 (6,68; 18,82)	<0,0001	7,84 (5,31; 14,97)

TEAE - zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); STRAE - poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *serious treatment related adverse events*); n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; CR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*).

Tab. 28. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Erytrodysestezja dłoniowo- podeszwowa	128/476 (26,9%)	249/475 (52,4%)	0,33 (0,25; 0,44)	<0,0001	-25,53 (- 31,53; - 19,53)	<0,0001	3,92 (3,17; 5,12)
Biegunka	184/476 (38,7%)	220/475 (46,3%)	0,73 (0,56; 0,95)	0,0170	-7,66 (- 13,93; - 1,40)	0,0165	13,05 (7,18; 71,65)
Nadciśnienie	201/476 (42,2%)	144/475 (30,3%)	1,68 (1,29; 2,19)	0,0001	11,91 (5,85; 17,98)	0,0001	8,40 (5,56; 17,10)
Spadek apetytu	162/476 (34,0%)	127/475 (26,7%)	1,41 (1,07; 1,87)	0,0146	7,30 (1,47; 13,12)	0,0141	13,70 (7,62; 68,07)
Spadek wagi	147/476 (30,9%)	106/475 (22,3%)	1,56 (1,16; 2,08)	0,0029	8,57 (2,98; 14,16)	0,0027	11,67 (7,06; 33,59)
Zmęczenie	141/476 (29,6%)	119/475 (25,1%)	1,26 (0,95; 1,68)	0,1143	4,57 (-1,09; 10,23)	0,1134	-
Łysienie	14/476 (2,9%)	119/475 (25,1%)	0,09 (0,05; 0,16)	<0,0001	-22,11 (- 26,29; - 17,93)	<0,0001	4,52 (3,80; 5,58)
Proteinuria	117/476 (24,6%)	54/475 (11,4%)	2,54 (1,79; 3,61)	<0,0001	13,21 (8,40; 18,02)	<0,0001	7,57 (5,55; 11,90)
Dysfonia	113/476 (23,7%)	57/475 (12,0%)	2,28 (1,61; 3,23)	<0,0001	11,74 (6,93; 16,55)	<0,0001	8,52 (6,04; 14,43)
Nudności	93/476 (19,5%)	68/475 (14,3%)	1,45 (1,03; 2,05)	0,0324	5,22 (0,47; 9,98)	0,0313	19,15 (10,02; 214,02)
Ból brzucha	81/476 (17,0%)	87/475 (18,3%)	0,91 (0,66; 1,28)	0,5995	-1,30 (-6,15; 3,55)	0,5994	-
Spadek liczby płytek krwi	87/476 (18,3%)	58/475 (12,2%)	1,61 (1,12; 2,30)	0,0097	6,07 (1,51; 10,62)	0,0090	16,48 (9,42; 66,03)
Wzrost AST	65/476 (13,7%)	80/475 (16,8%)	0,78 (0,55; 1,11)	0,1723	-3,19 (-7,75; 1,38)	0,1713	-
Niedoczynność tarczycy	78/476 (16,4%)	8/475 (1,7%)	11,44 (5,46; 23,97)	<0,0001	14,70 (11,18; 18,22)	<0,0001	6,80 (5,49; 8,94)

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wymioty	77/476 (16,2%)	36/475 (7,6%)	2,35 (1,55; 3,58)	0,0001	8,60 (4,52; 12,67)	<0,0001	11,63 (7,89; 22,11)
Zaparcia	76/476 (16,0%)	52/475 (10,9%)	1,55 (1,06; 2,26)	0,0241	5,02 (0,69; 9,34)	0,0230	19,92 (10,70; 144,26)
Wysypka	46/476 (9,7%)	76/475 (16,0%)	0,56 (0,38; 0,83)	0,0038	-6,34 (- 10,57; - 2,10)	0,0033	15,78 (9,46; 47,54)
Wzrost poziomu bilirubiny we kwi	71/476 (14,9%)	63/475 (13,3%)	1,15 (0,80; 1,65)	0,4641	1,65 (-2,77; 6,07)	0,4637	-

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*).

Tab. 29. Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia.

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Erytrodysestezja dłoniowo- podeszwiowa	14/476 (2,9%)	54/475 (11,4%)	0,24 (0,13; 0,43)	0,0000	-8,43 (- 11,66; - 5,19)	0,0000	11,87 (8,58; 19,25)
Biegunka	20/476 (4,2%)	20/475 (4,2%)	1,00 (0,53; 1,88)	0,9946	-0,01 (-2,56; 2,54)	0,9946	-
Nadciśnienie	111/476 (23,3%)	68/475 (14,3%)	1,82 (1,30; 2,54)	0,0004	9,00 (4,07; 13,94)	0,0003	11,11 (7,17; 24,58)
Spadek apetytu	22/476 (4,6%)	6/475 (1,3%)	3,79 (1,52; 9,43)	0,0042	3,36 (1,22; 5,50)	0,0021	29,77 (18,20; 81,85)
Spadek wagi	36/476 (7,6%)	14/475 (2,9%)	2,69 (1,43; 5,06)	0,0021	4,62 (1,80; 7,44)	0,0013	21,67 (13,45; 55,71)
Zmęczenie	18/476 (3,8%)	17/475 (3,6%)	1,06 (0,54; 2,08)	0,8683	0,20 (-2,19; 2,60)	0,8682	-
Łysienie	0/476 (0,0%)	0/475 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,41; 0,41)	1,0000	-
Proteinuria	27/476 (5,7%)	8/475 (1,7%)	3,51 (1,58; 7,81)	0,0021	3,99 (1,64; 6,37)	0,0010	25,07 (15,71; 62,13)
Dysfonia	1/476 (0,2%)	0/475 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,83)	0,5014	0,21 (-0,37; 0,79)	0,4782	-
Nudności	4/476 (0,8%)	4/475 (0,8%)	1,00 (0,25; 4,01)	0,9976	0,00 (-1,16; 1,16)	0,9976	-
Ból brzucha	8/476 (1,7%)	13/475 (2,7%)	0,61 (0,25; 1,48)	0,2724	-1,06 (-2,92; 0,81)	0,2676	-
Spadek liczby płytek krwi	26/476 (5,5%)	16/475 (3,4%)	1,66 (0,88; 3,13)	0,1195	2,09 (-0,51; 4,70)	0,1156	-
Wzrost AST	24/476 (5,0%)	38/475 (8,0%)	0,61 (0,36; 1,04)	0,0669	-2,96 (-6,09; 0,18)	0,0643	-
Niedoczynność tarczycy	0/476 (0,0%)	0/475 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,41; 0,41)	1,0000	-
Wymioty	6/476 (1,3%)	5/475 (1,1%)	1,20 (0,36; 3,96)	0,7647	0,21 (-1,15; 1,57)	0,7643	-
Zaparcia	3/476 (0,6%)	0/475 (0,0%)	7,03 (0,36; 136,47)	0,1975	0,63 (-0,19; 1,45)	0,1316	-



Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wysypka	0/476 (0,0%)	2/475 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,15)	0,2974	-0,42 (-1,13; 0,29)	0,2460	-
Wzrost poziomu bilirubiny we kwi	31/476 (6,5%)	23/475 (4,8%)	1,37 (0,79; 2,38)	0,2674	1,67 (-1,27; 4,61)	0,2653	-

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*).



## 5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 5.1 Poszerzona analiza skuteczności

W ramach poszerzonej analizy skuteczności zdecydowano się uwzględnić 3 publikacje:

- 2 opisujące dwa badania retrospektywne:
  - Hiraoka 2019, którego celem było określenie relatywnej zmiany pod względem rezerwy funkcji wątroby na wczesnym etapie leczenia lenwatynibem;
  - Ohya 2019, którego celem było określenie wczesnych zmian pod względem poziomu amoniaku i funkcji wątroby;
- 1 opisującą badanie typu proof-of-concept (dowód słuszności koncepcji), a więc badanie przeprowadzane na wczesnym etapie rozwoju leku, które ma wykazać, że lek działa w zamierzonym miejscu docelowym i wpływa na analizowaną chorobę:
  - Kudo 2019, którego celem było zestawienie wyników uzyskanych po zastosowaniu lenwatynibu i TACE.

Skrótowną charakterystykę zidentyfikowanych badań, a także najważniejsze wyniki i wnioski przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 30. Poszerzona analiza skuteczności.**

Kod badania	Rodzaj badania	Populacja	Wyniki	Wnioski
Hiraoka 2019	Retrospektywne	123 pacjentów z u-HCC (mediana wieku 71 lat; mężczyźni: kobiety 95:28; wynik Child-Pugh 5:6:7 = 65:50:8; mALBI stopień 1:2a:2b:3 = 44:28:50:1; BCLC A:B:C = 1:49:73)	Mediana przeżycia wyniosła 11,3 miesiąca. Wynik Child-Pugh spadł w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu LEN (wynik 5:6:7:8:9:≥10 = 65:50:8:0:0:0 vs 50:39:22:8:0:4, p<0,001). Porównanie wyników ALBI wyjściowo i po 2 i 4 tyg. od rozpoczęcia LEN ujawniło istotne zmiany względne (-2,36±0,45 do -2,20±0,49 po 2 tyg., -2,15±0,50 po 4 tyg., p<0,001, metoda Bonferroniego), podczas gdy nie było znaczącej różnicy między wynikami i po 2 i 4 tygodniach (p=0,210, metoda Bonferroniego). Oceny względnych zmian wyniku ALBI u pacjentów podzielonych według stopnia 1, 2a i 2b lub więcej w skali mALBI wykazały znaczący spadek wyniku niezależnie od stopnia (2,82±0,17 do -2,53±0,34, p<0,001; -2,46±0,10 do -2,31±0,33, p=0,017; -1,90±0,26 do -1,75±0,42, p=0,009).	Pogorszenie czynności wątroby występuje często we wczesnym stadium (≤ 4 tygodnie, szczególnie w ciągu 2 tygodni) po wprowadzeniu LEN. Ważne jest aby stosować LEN u pacjentów z lepszą czynnością wątroby, u których w największym stopniu dochodzi do niepowodzenia TACE wraz z uwzględnieniem negatywnego wpływu LEN na wczesną odpowiedź czynności wątroby.

Kudo 2019	Proof-Of-Concept	176 pacjentów z HCC początkowo leczonych LEN lub TACE Ostatecznie włączono 30 pacjentów prospektywnie leczonych LEN (14 w badaniach klinicznych, 1 w programie wczesnego dostępu i 15 w warunkach rzeczywistych) i 60 pacjentów leczonych cTACE	Zmiana wyniku albuminy-bilirubiny (ALBI) w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -2,61 do -2,61 dla 30 pacjentów w grupie LEN (p = 0,254) i -2,66 do -2,09 w grupie cTACE (p <0,01). W grupie LEN odnotowano znacznie wyższy obiektywny wskaźnik odpowiedzi (73,3% vs 33,3%; p <0,001) i znacznie dłuższą medianę czasu przeżycia bez progresji niż w grupie cTACE (16,0 vs 3,0 miesiące; p <0,001). Całkowite przeżycie było istotnie dłuższe w grupie LEN niż w grupie cTACE (37,9 vs. 21,3 miesiąca; współczynnik ryzyka: 0,48, p <0,01).	U pacjentów z dużym lub wielozmianowym HCC w stadium pośrednim z czynnością wątroby Child-Pugh A, którzy zwykle nie kwalifikują się do TACE, LEN zapewnia bardziej korzystny wynik niż TACE.
Ohya 2019	Retrospektywne	23 pacjentów z a-HCC, którzy mogli otrzymywać lenwatinib w sposób ciągły przez co najmniej 1 tydzień	Przed podaniem LEN pacjenci z PSC mieli znacznie gorsze poziomy amoniaku i czynności wątroby niż pacjenci bez PSC (odpowiednio NH3: P=0,013, Bil: P=0,004, PT: P=0,047). Ponadto, wskaźniki były gorsze u wszystkich pacjentów po 1 tygodniu stosowania LEN niż przed podaniem (odpowiednio NH3: P=0,001, Bil: P=0,025, PT: P<0,001). Poziom amoniaku wzrósł, osiągając maksimum po 2 tygodniach, ale spadł po 3 tygodniach. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia LEN z powodu zdarzenia niepożądanego.	Poziom amoniaku u badanych pacjentów wzrósł w ciągu tygodnia od podania LEN, ale leczenie można było kontynuować przez 4 tygodnie, stosując odpowiednie postępowanie.

LEN - lenwatinib; TACE - chemoembolizacja (ang. *transcatheter arterial chemoembolization*); cTACE - konwencjonalna chemoembolizacja (ang. *conventional TACE*); HCC - rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*); a-HCC - zaawansowany rak wątrobowokomórkowy (ang. *advanced HCC*); u-HCC - nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy (ang. *unresectable HCC*); ALBI - współczynnik albumina-bilirubiny; mALBI - zmodyfikowany współczynnik albumina-bilirubiny; p - poziom istotności statystycznej; NH3 - amoniak; Bil - bilirubina; PT - protrombina; PSCs - kolaterale wrotno-systemowe (ang. *portosystemic collaterals*).

## 5.2 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### 5.2.1 VigiAccess

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu Lenvima®. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 31.

**Tab. 31. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 19.05.2020). [vigiaccess.org]**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	201
Choroby serca	294

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	12
Choroby ucha i błędnika	39
Choroby endokrynologiczne	88
Choroby oka	116
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2431
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	2193
Choroby wątroby i dróg żółciowych	370
Choroby układu odpornościowego	44
Infekcje i choroby pasożytnicze	719
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	447
Odchylenia w parametrach badań	1712
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1361
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	797
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	539
Choroby układu nerwowego	1350
Kwestie związane z produktem	6
Choroby psychiatryczne	390
Choroby nerek i dróg moczowych	487
Choroby układu rozrodczego i piersi	55
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1059
Choroby skóry i tkanki podskórnej	766
Zaburzenia społeczne	13
Procedury chirurgiczne i medyczne	34
Choroby naczyniowe	1004

### 5.2.2 ADRReports

Zidentyfikowano zestawienie działań niepożądanych na stronie europejskiej bazy danych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Lenvima®. Zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Zestawienie przedstawiono w Tab. 32.

**Tab. 32. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 19.05.2020). [adrreports.eu]**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	110
Choroby serca	140

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	6
Choroby ucha i błędnika	3
Choroby endokrynologiczne	128
Choroby oka	23
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	794
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	737
Choroby wątroby i dróg żółciowych	299
Choroby układu odpornościowego	3
Infekcje i choroby pasożytnicze	236
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	114
Odchylenia w parametrach badań	574
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	565
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	150
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	284
Choroby układu nerwowego	515
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiatryczne	55
Choroby nerek i dróg moczowych	346
Choroby układu rozrodczego i piersi	12
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	323
Choroby skóry i tkanki podskórnej	291
Zaburzenia społeczne	3
Procedury chirurgiczne i medyczne	3
Choroby naczyniowe	489
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>2565</b>



## 6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Do analizy włączono 7 publikacji (3 w postaci pełnych tekstów oraz 4 w postaci doniesień konferencyjnych) opisujących 5 badań:

- RELPEC (publikacja pełnotekstowa Hiraoka 2019a);
- Obi 2019 (publikacja pełnotekstowa Obi 2019);
- Tsuchiya 2019 (doniesienie konferencyjne Tsuchiya 2019a);
- Maruta 2019 (doniesienia konferencyjne: Maruta 2019 i Ogasawara 2019);
- Sho 2019 (publikacja pełnotekstowa Sho 2019a i doniesienie konferencyjne Sho 2019b).

W przypadku badania RELPEC, spośród 4 zidentyfikowanych publikacji [Hiraoka 2019a; Hiraoka 2019b; Hiraoka 2019c; Hiraoka 2019d], wyłącznie jedną uwzględniono w analizie. Wynika to z faktu, iż w badaniu w przeważającej większości uwzględniono pacjentów w 2 i kolejnej linii leczenia systemowego, a dane dla subpopulacji pacjentów nieleczonych uprzednio systemowo pojawiają się tylko w jednej publikacji.

W przypadku badania Tsuchiya 2019 zidentyfikowano 3 publikacje [Tsuchiya 2019a; Tsuchiya 2019b; Tsuchiya 2019c], z których tylko jedną uwzględniono w niniejszej analizie. Badanie uwzględniało pacjentów, którzy nie zakwalifikowali się do badania REFLECT. Większość pacjentów nie kwalifikowała się do badania ze względu na wcześniejsze leczenie TKI. Wyłącznie w jednej publikacji zidentyfikowano dane dla subpopulacji pacjentów nieleczonych uprzednio systemowo i dane dla tej subpopulacji zawarto w niniejszej analizie. Podczas analizy wyników należy mieć na uwadze, że pacjenci ci nie zakwalifikowali się do badania REFLECT z innych względów, np. nieodpowiedniej ciężkości choroby, zbyt dużego zajęcia wątroby itp., co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Podsumowanie metodyki poszczególnych badań oraz wyników w nich uzyskanych przedstawiono w Tab. 33. poniżej.

**Tab. 33. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej.**

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski
RELPEC*	<p>Bad. retrospektywne mające na celu ocenę potencjału terapeutycznego LEN w praktyce klinicznej.</p> <p>Do badania włączono 105 pacjentów z u-HOC leczonych LEN od marca do sierpnia 2018 r., z tego 33 naiwnych na wcześniejsze leczenie systemowe.</p> <p>Lenwatinib podawano doustnie pacjentom o masie ciała &lt;60 kg w dawce 8 mg/dobę i 12 mg/dobę pacjentom o masie ciała ≥60 kg.</p> <p>Pacjentów oceniano pod kątem ich charakterystyki i wczesnej odpowiedzi terapeutycznej przy użyciu kryteriów mRECIST w celu ustalenia wyników obserwacji (CT i MRI) po 4 tygodniach od wprowadzenia LEN.</p>	<p>Średni wiek pacjentów naiwnych wynosił <math>74,6 \pm 11,2</math> lat, a 81,8% pacjentów stanowili mężczyźni.</p> <p>Dawka LEN wynosiła odpowiednio 8 i 12 mg odpowiednio u 22 i 11 pacjentów.</p> <p>PFS wśród pacjentów naiwnych wynosił odpowiednio 89,7%, 80,4% i 80,4% po 4, 8 i 12 tyg., natomiast OS: 96,7%, 96,7% i 96,7%</p>	<p>LEN może być ważnym lečeniem pod względem obecnej niezaspokojonej potrzeby dotyczącej leczenia TKI przeciwko u-HOC.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski
Obi 2019	<p>Retrospektywne, wieloośrodkowe bad. obserwacyjne. Kryteria włączenia i wyłączenia oparto na badaniu fazy 3, REFLECT, a uczestników obserwowano przez co najmniej 12 tygodni. Efekt terapeutyczny określono za kryteriów mRECIST w 8. tygodniu.</p> <p>Pacjenci otrzymywali lenwatinib doustnie w dawce 12 mg/dobę (masa ciała &gt;60 kg) lub 8 mg/dobę (masa ciała &lt;60 kg). Dopuszczalne były przerwany w dawkowaniu, a następnie zmniejszenie dawki z powodu toksyczności związanej z lenwatinibem.</p>	<p>Wszystkich 16 pacjentów objętych badaniem miało wcześniejszą historię leczenia, a mediana czasu od leczenia pierwszej linii wynosiła 3,9 roku. Zmęczenie, nadciśnienie i białkomocz były najczęstszymi AE i były &gt;2 stopnia. AE można było kontrolować poprzez odpowiednie zmniejszenie dawki, przerwanie i leczenie objawowe zgodnie z protokołem.</p> <p>W ocenie mRECIST w 8. tygodniu odpowiednio 0, 6, 8 i 1 pacjent uzyskali odpowiednio całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź, stabilizację choroby i progresję choroby. Obiektywny odsetek odpowiedzi wyniósł 40%.</p>	<p>Leczenie lenwatinibem można wiązać się z korzystnym profilem bezpieczeństwa i dobrą reakcją kliniczną w warunkach rzeczywistej praktyki.</p>
Tsuchiya 2019 <sup>^</sup>	<p>Od marca 2018 r. 202 pacjentów otrzymywało LEN w 21 ośrodkach w Japonii. Oceny guza zgodnie ze mRECIST przeprowadzono za pomocą CT lub MRI w ciągu 4-8 tygodni, a następnie co 6-8 tygodni. Zdarzenia niepożądane zostały ocenione zgodnie z CTCAE ver. 4.0.</p> <p>W tym badaniu 128 z 202 (63%) pacjentów nie spełniło kryteriów włączenia do badania REFLECT z następujących powodów: 69 pacjentów otrzymało terapię TKI przed LEN, 37 pacjentów miało B w skali Childa-Pugha, 6 pacjentów miało inwazję głównej żyły wrotnej, 13 pacjentów miało HCC zajmującego ≥50% wątroby, a 22 pacjentów miało zbyt niski poziom płytek krwi (&lt;75 × 10<sup>9</sup> na litr).</p>	<p>Mediana czasu obserwacji wyniosła 4,1 miesiąca u wszystkich pacjentów, 22 pacjentów zmarło, a mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) nie została osiągnięta.</p> <p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) i wskaźnik kontroli choroby (DCR) u pacjentów wcześniej nieleczonych TKI wynosił 37% i 84%.</p>	<p>Skuteczność terapii LEN w rzeczywistej praktyce w Japonii była podobna do tej odnotowanej w badaniu klinicznym fazy 3.</p>
Maruta 2019	<p>Między 26 marca 2018 r. (data rejestracji LEN) a końcem sierpnia 2018 r. zebrano retrospektywnie dane dotyczące pacjentów z zaawansowanym HCC, którym podano TKI (sorafenib, lenwatinib lub regorafenib) jako leczenie systemowe pierwszego rzutu, a następnie zmieniono TKI na inny (tj. drugiej lub późniejszej linii) z 7 japońskich instytucji. Oceny dokonano zgodnie z kryteriami RECIST i mRECIST.</p> <p>Ogółem 104 pacjentów otrzymało terapię TKI, z czego 86 to mężczyźni (83%), a mediana wieku pacjentów wynosiła 72 lata. Najczęstszą etiologią był HCV (44%), następnie HBV (14%) i nadużywanie alkoholu (27%). Spośród 66 pacjentów leczonych TKI jako leczenie pierwszego rzutu, 47 (71%) leczono LEN.</p>	<p>Wśród pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie LEN jako leczenie pierwszej linii, ORR według mRECIST wyniósł 43%, a według RECIST wyniósł 19%. Zmniejszenie wartości α-fetoproteiny o ≥ 20% u tych pacjentów wyniosło 44%.</p>	<p>LEN stał się pierwszym alternatywnym lekiem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym HCC w Japonii.</p>



Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski
Sho 2019	<p>Wśród pacjentów, którzy otrzymali LEN z powodu zaawansowanego HCC od kwietnia do października 2018 r. w szpitalu uniwersyteckim Hokkaido i powiązanych szpitalach, oceniono tych, którzy byli obserwowani przez ponad 2 miesiące i których odpowiedź na leczenie została oceniona za pomocą dynamicznej tomografii komputerowej na początku badania i 2 miesiące po inicjacji leczenia. Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli mieli niewyrownaną marskość wątroby, byli obserwowani krócej niż 2 miesiące lub nie byli oceniani po 2 miesiącach. Pacjentów poddano także stratyfikacji według zgodności z kryteriami włączenia REFLECT do dalszej analizy.</p> <p>Uwzględniono ogółem 41 pacjentów; ponad 50% nie spełniało kryteriów włączenia REFLECT.</p>	<p>Spośród 18 pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia do badania REFLECT, 2 (11,1%), 9 (50,0%), 5 (27,8%) i 2 (11,1%) wykazało odpowiednio całkowitą odpowiedź, odpowiedź częściową, chorobę stabilną i postępującą. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 61,1%, a odsetek kontroli choroby: 88,9%</p>	<p>Lenwatynib wykazał wysoki odsetek wczesnych odpowiedzi i tolerancję u pacjentów z zaawansowanym HCC. Korzystne wyniki obserwowano podobnie u pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia REFLECT, a także u tych, którzy spełniali te kryteria.</p>

LEN - lenwatynib; TKI - inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilna choroba (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*); ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); DCR - odsetek kontroli choroby (ang. *disease control rate*); HCC - rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular cancer*); CT - tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); MRI - rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*); RECIST - radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*); mRECIST - zmodyfikowane radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. *modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

\* W przypadku badania RELPEC, spośród 4 zidentyfikowanych publikacji [Hiraoka 2019a; Hiraoka 2019b; Hiraoka 2019c; Hiraoka 2019d], wyłącznie jedną uwzględniono w analizie. Wynika to z faktu, iż w badaniu w przeważającej większości uwzględniono pacjentów w 2 i kolejnej linii leczenia systemowego, a dane dla subpopulacji pacjentów nieleczonych uprzednio systemowo pojawiają się tylko w jednej publikacji.

^ W przypadku badania Tsuchiya 2019 również zidentyfikowano 4 publikacje [Tsuchiya 2019a; Tsuchiya 2019b; Tsuchiya 2019c; Tsuchiya 2019d], z których tylko jedną uwzględniono w niniejszej analizie. Badanie uwzględniało pacjentów, którzy nie zakwalifikowali się do badania REFLECT. Większość pacjentów nie kwalifikowała się do badania ze względu na wcześniejsze leczenie TKI. Wyłączenie w jednej publikacji zidentyfikowano dane dla subpopulacji pacjentów nieleczonych uprzednio systemowo i dane dla tej subpopulacji zawarto w niniejszej analizie. Podczas analizy wyników należy mieć na uwadze, że pacjenci ci nie zakwalifikowali się do badania REFLECT z innych względów, np. nieodpowiedniej ciężkości choroby, zbyt dużego zajęcia wątroby itp., co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Zidentyfikowane badania obejmowały pacjentów leczonych lenwatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu (tj. marzec 2018). Badania miały na celu udowodnienie efektywności praktycznej leczenia lenwatynibem, tj. zastosowania leku w warunkach rzeczywistej praktyki, a także odniesienie ich do wyników uzyskanych wskutek randomizowanego badania klinicznego 3. fazy - REFLECT. W niniejszej analizie, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, skupiono się na leczeniu pierwszej linii, choć większość badań uwzględniała także lenwatynib jako leczenie drugiej i kolejnej linii, tj. po uprzednim leczeniu przy użyciu innych inhibitorów kinazy tyrozynowej. Wszystkie zidentyfikowane badania wykazały korzystny profil efektywności i bezpieczeństwa lenwatynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Ponadto, wyniki uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki okazały się zbliżone do tych uzyskanych w badaniu klinicznym, co wzmacnia wnioskowanie płynące z badania klinicznego REFLECT i pozwala wnioskować, iż uzyskane wyniki mogą mieć przełożenie na warunki realnej praktyki lekarskiej.

## 7 Dyskusja i ograniczenia

### 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania lenwatynibu (Lenvima®) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego wśród pacjentów uprzednio nieleczonych (pierwsza linia leczenia) w porównaniu do sorafenibu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania pierwotnego, niemożliwe było przeprowadzenie metaanaliz.

Do dnia 18.05.2020, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu 1 kontrolowane badanie kliniczne REFLECT.

Ponadto, zidentyfikowano 5 opracowań z zakresu efektywności praktycznej oraz 2 opracowania wtórne.

Badanie REFLECT to badanie III fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, równoległe. Interwencję stanowił lenwatynib, natomiast komparatorem był sorafenib.

Badanie REFLECT zostało ocenione w skali Cochrane jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Lenwatynib spełnił wymóg non-inferiority pod względem OS w badaniu REFLECT, z HR dla OS równym 0,92 (95% CI: 0,79-1,06). Pod względem mediany OS lenwatynib wykazał poprawę w stosunku do mediany OS dla sorafenibu o 1,3 miesiąca. Pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS) stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy LEN i SOR.

Dowody sugerują, że w pierwotnym badaniu non-inferiority, REFLECT, prawdopodobnie nie doceniono prawdziwego wpływu lenwatynibu na OS z powodu nierównowagi w wyjściowych czynnikach prognostycznych (w szczególności wyjściowym poziomie AFP) i stosunkowo większego zastosowania terapii przeciwnowotworowych po leczeniu w grupie sorafenibu [Briggs 2020].

Pod względem przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do progresji (TTP) LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1. Analiza subpopulacji ze względu na charakterystykę wyjściową pacjentów wykazała istotność statystyczną na korzyść LEN w przypadku większości subpopulacji, z wyjątkiem subpopulacji: pacjentów płci żeńskiej, pacjentów

z regionu Zachodu oraz pacjentów z etiologią HCV, w których uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie.

Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) LEN był istotnie statystycznie lepszy od SOR niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1. Analiza subpopulacji ze względu na charakterystykę wyjściową pacjentów wykazała istotność statystyczną na korzyść LEN w przypadku większości subpopulacji z wyjątkiem: pacjentów z wyjściową oceną w skali ECOG równą 1 oraz pacjentów z etiologią w postaci nadużywania alkoholu, w których uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie.

W przypadku częściowej odpowiedzi (PR), progresji choroby (PD) oraz współczynnika kontroli choroby (DCR) wykazano istotną statystycznie wyższość LEN niezależnie od tego, czy oceny dokonywał badacz, czy niezależny komitet oceniający, jak również od tego, czy oceny dokonywano zgodnie z kryteriami mRECIST czy RECIST v1.1.

W przypadku całkowitej odpowiedzi (CR) zidentyfikowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W przypadku stabilizacji choroby (SD) LEN okazał się istotnie statystycznie gorszy od SOR przy ocenie przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST. W przypadku oceny przez badacza, a także oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W przypadku natomiast trwałej stabilizacji choroby (dSD) LEN okazuje się istotnie statystycznie lepszy od SOR w ocenie przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, natomiast w przypadku oceny przez badacza oraz oceny przez niezależny komitet zgodnie z kryteriami mRECIST wykazano brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

Pod względem jakości życia, w przypadku domen: odgrywanie ról, ból, biegunka, żywienie oraz obraz ciała kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-HCC18, odnotowano istotne statystycznie pogorszenie, które szybciej występowało w grupie SOR, co przemawia na korzyść LEN.

Analiza bezpieczeństwa wykazała odmienny profil bezpieczeństwa LEN i SOR, co przemawia na korzyść zasadności finansowania LEN, gdyż jako lek o innym spektrum toksyczności stanowi szansę dla pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować SOR.

Szczegółowe wyniki uzyskane w badaniu przedstawiono w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubieniem.

Zmienna	Lenwatynib			Sorafenib			Różnica efektu
	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	HR (95% CI)
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>							
Ogółem							
Ocena przez badacza	478	13,6	12,1-14,9	476	12,3	10,4-13,9	0,92 (0,79-1,06)
W rozbiciu na subpopulacje							
Wiek (lata)							
<65	203	270	12,4	204	283	11,4	0,94 (0,77-1,15)
≥65	148	208	14,6	146	193	13,4	0,84 (0,66-1,07)

Zmienna	Lerwatynib			Sorafenib			Różnica efektu
	N*/n^	Mediana*/N^	95% CI*/Mediana^	N*/n^	Mediana*/N^	95% CI*/Mediana^	HR (95% CI)
Płeć							
męska	293	404	13,4	293	401	12,4	0,91 (0,77-1,07)
żeńska	58	73	15,3	57	75	11,4	0,84 (0,56-1,26)
Region							
Azja Pacyfik	243	321	13,5	248	319	11,0	0,86 (0,72-1,02)
Zachód	108	157	13,6	102	157	14,2	1,08 (0,82-1,42)
ECOG-PS							
PS=0	221	304	14,6	223	301	12,8	0,88 (0,73-1,06)
PS=1	130	174	10,7	127	175	10,3	0,97 (0,76-1,25)
Masa ciała (kg)							
<60	110	153	13,4	113	146	10,3	0,85 (0,65-1,11)
≥60	241	325	13,7	237	330	12,5	0,95 (0,79-1,14)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie							
tak	250	329	11,5	259	336	9,8	0,87 (0,73-1,04)
nie	101	149	18,0	91	140	18,0	1,05 (0,79-1,40)
AFP wyjściowo (ng/ml)							
<200	167	255	19,5	193	286	16,3	0,91 (0,74-1,12)
≥200	<b>183</b>	<b>222</b>	<b>10,4</b>	<b>154</b>	<b>187</b>	<b>8,2</b>	<b>0,78 (0,63-0,98)</b>
Etiologia							
HBV	196	259	13,4	186	244	10,2	0,83 (0,68-1,02)
HCV	75	103	15,3	97	135	14,1	0,91 (0,66-1,26)
nadużywanie alkoholu	22	33	14,1	15	23	11,9	1,03 (0,47-2,28)
Stadium wg BCLC							
B	71	104	18,5	65	92	17,3	0,91 (0,65-1,28)
C	280	374	11,8	285	384	10,3	0,92 (0,77-1,08)
Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu							
tak	143	206	19,5	175	243	17,0	0,84 (0,67-1,06)
nie	208	272	10,5	175	233	7,9	0,91 (0,74-1,11)
Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	63	99	23,0	82	112	19,6	0,71 (0,51-1,01)
nie	288	379	11,6	268	364	10,1	0,94 (0,79-1,11)
Leki przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	110	156	20,8	132	184	17,0	0,87 (0,67-1,14)
nie	241	322	11,5	218	292	9,1	0,90 (0,75-1,09)
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>							
Ogółem							
Ocena przez badacza	<b>478</b>	<b>7,4</b>	<b>6,9-8,8</b>	<b>476</b>	<b>3,7</b>	<b>3,6-4,6</b>	<b>0,66 (0,57-0,77)</b>
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	<b>478</b>	<b>7,3</b>	<b>5,6-7,5</b>	<b>476</b>	<b>3,6</b>	<b>3,6-3,7</b>	<b>0,64 (0,55-0,75)</b>
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	<b>478</b>	<b>7,3</b>	<b>5,6-7,5</b>	<b>476</b>	<b>3,6</b>	<b>3,6-3,9</b>	<b>0,65 (0,56-0,77)</b>
W rozbiću na subpopulacje							
Wiek (lata)							



Zmienna	Lerwatynib			Sorafenib			Różnica efektu
	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	HR (95% CI)
<65	201	270	7,3	223	283	3,6	0,67 (0,55-0,82)
≥65	148	208	7,4	144	193	5,4	0,61 (0,48-0,78)
Płeć							
męska	298	404	7,4	308	401	3,7	0,66 (0,56-0,77)
żeńska	51	73	7,4	59	75	4,6	0,75 (0,49-1,13)
Region							
Azja Pacyfik	249	321	7,3	264	319	3,6	0,61 (0,51-0,73)
Zachód	100	157	7,4	103	157	5,5	0,81 (0,61-1,08)
EOG-PS							
PS=0	220	304	7,4	233	301	3,7	0,63 (0,52-0,76)
PS=1	129	174	7,3	134	175	3,7	0,70 (0,55-0,90)
Masa ciała (kg)							
<60	111	153	7,4	121	146	3,6	0,61 (0,46-0,79)
≥60	238	325	7,4	246	330	3,7	0,69 (0,58-0,83)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie							
tak	246	329	7,3	265	336	3,6	0,64 (0,54-0,77)
nie	103	149	9,2	102	140	5,6	0,73 (0,55-0,97)
AFP wyjściowo (ng/ml)							
<200	186	255	9,0	209	286	5,4	0,68 (0,55-0,83)
≥200	163	222	5,5	157	187	2,4	0,59 (0,47-0,75)
Etiologia							
HBV	205	259	7,3	199	244	3,6	0,62 (0,50-0,75)
HCV	70	103	7,4	103	135	5,3	0,78 (0,56-1,09)
nadużywanie alkoholu	19	33	8,8	18	23	3,9	0,27 (0,11-0,66)
Stadium wg BCLC							
B	72	104	9,1	66	92	5,5	0,70 (0,50-0,99)
C	277	374	7,3	301	384	3,7	0,63 (0,53-0,75)
Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu							
tak	177	206	7,2	204	243	3,6	0,58 (0,47-0,72)
nie	172	272	8,0	163	233	3,7	0,70 (0,56-0,87)
Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	80	99	7,4	93	112	3,6	0,41 (0,29-0,57)
nie	269	379	7,4	274	364	3,7	0,71 (0,59-0,84)
Leki przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	137	156	5,7	157	184	3,8	0,66 (0,51-0,85)
nie	212	322	8,6	210	292	3,7	0,66 (0,54-0,80)
Czas do progresji choroby (TTP)							
Ogółem							
Ocena przez badacza	478	8,9	7,4-9,2	476	3,7	3,6-5,4	0,63 (0,53-0,73)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	478	7,4	7,2-9,1	476	3,7	3,6-3,9	0,60 (0,51-0,71)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	478	7,4	7,3-9,1	476	3,7	3,6-5,4	0,61 (0,51-0,72)

Zmienna	Lerwatynib			Sorafenib			Różnica efektu
	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	HR (95% CI)
W rozbiściu na subpopulacje							
Wiek (lata)							
<65	179	270	8,6	210	283	3,6	0,63 (0,52, 0,78)
≥65	129	208	9,0	133	193	5,5	0,57 (0,44, 0,74)
Płeć							
męska	261	404	9,0	286	401	3,7	0,62 (0,52, 0,73)
żeńska	47	73	7,4	57	75	4,6	0,72 (0,47, 1,10)
Region							
Azja Pacyfik	225	321	7,5	248	319	3,6	0,59 (0,49, 0,71)
Zachód	83	157	9,2	95	157	5,6	0,73 (0,54, 1,00)
EOOG-PS							
PS=0	205	304	8,9	223	301	3,7	0,61 (0,46, 0,80)
PS=1	103	174	9,2	120	175	5,5	0,62 (0,47, 0,82)
Masa ciała (kg)							
<60	100	153	9,0	110	146	3,7	0,61 (0,46, 0,80)
≥60	208	325	8,8	233	330	3,9	0,64 (0,53, 0,77)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie							
tak	216	329	7,4	247	336	3,6	0,60 (0,50, 0,73)
nie	92	149	9,3	96	140	5,7	0,69 (0,51, 0,93)
AFP wyjściowo (ng/ml)							
<200	165	255	9,2	195	286	5,5	0,64 (0,52, 0,79)
≥200	143	222	5,6	147	187	3,4	0,56 (0,44, 0,71)
Etiologia							
HBV	180	259	7,6	185	244	3,5	0,58 (0,47, 0,72)
HCV	65	103	8,8	96	135	5,4	0,79 (0,56, 1,11)
nadużywanie alkoholu	16	33	9,2	15	23	5,5	0,26 (0,10, 0,69)
Stadium BCLC							
B	67	104	9,2	62	92	5,5	0,69 (0,48, 0,98)
C	24	374	7,4	281	384	3,7	0,59 (0,49, 0,80)
Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu							
tak	177	206	7,2	204	243	3,6	0,58 (0,47, 0,72)
nie	131	272	11,0	139	233	5,5	0,62 (0,49, 0,80)
Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	80	99	7,4	93	112	3,6	0,41 (0,29, 0,57)
nie	228	379	9,1	250	364	3,9	0,66 (0,55, 0,79)
Leki przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	137	156	5,7	157	184	3,8	0,66 (0,51, 0,85)
nie	171	322	9,3	186	292	3,7	0,60 (0,48, 0,74)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz

\* Dotyczy wartości ogółem.

^ Dotyczy wartości w rozbiściu na subpopulacje.



Zmienna	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Obiektywna odpowiedź (ORR)</b>							
Ocena przez badacza	115/478 (24,1%)	44/476 (9,2%)	3,11 (2,14; 4,52)	<0,0001	14,81 (10,18; 19,45)	<0,0001	6,75 (5,14; 9,82)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	194/478 (40,6%)	59/476 (12,4%)	4,83 (3,48; 6,70)	<0,0001	28,19 (22,89; 33,50)	<0,0001	3,55 (2,99; 4,37)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	90/478 (18,8%)	31/476 (6,5%)	3,33 (2,17; 5,12)	<0,0001	12,32 (8,17; 16,46)	<0,0001	8,12 (6,07; 12,24)
W rozbiściu na subpopulacje							
Wiek (lata)							
<65	62/270 (23,0%)	26/283 (9,2%)	2,95 (1,80; 4,82)	<0,0001	13,78 (7,73; 19,82)	<0,0001	7,26 (5,05; 12,93)
≥65	53/208 (25,5%)	18/193 (9,3%)	3,32 (1,87; 5,92)	<0,0001	16,15 (8,95; 23,36)	<0,0001	6,19 (4,28; 11,17)
Płeć							
męska	96/404 (23,8%)	35/401 (8,7%)	3,26 (2,15; 4,94)	<0,0001	15,03 (10,05; 20,02)	<0,0001	6,65 (5,00; 9,95)
żeńiska	19/73 (26,0%)	9/75 (12,0%)	2,58 (1,08; 6,16)	0,0329	14,03 (1,56; 26,49)	0,0274	7,13 (3,77; 64,06)
Region							
Azja Pacyfik	82/321 (25,5%)	27/319 (8,5%)	3,71 (2,33; 5,92)	<0,0001	17,08 (11,42; 22,75)	<0,0001	5,85 (4,40; 8,76)
Zachód	33/157 (21,0%)	17/157 (10,8%)	2,19 (1,16; 4,13)	0,0151	10,19 (2,18; 18,21)	0,0127	9,81 (5,49; 45,96)
EOOG-PS							
PS=0	86/304 (28,3%)	25/301 (8,3%)	4,36 (2,70; 7,03)	<0,0001	19,98 (14,04; 25,93)	<0,0001	5,00 (3,86; 7,12)
PS=1	29/174 (16,7%)	19/175 (10,9%)	1,64 (0,88; 3,06)	0,1176	5,81 (-1,40; 13,01)	0,1140	-
Masa ciała (kg)							
<60	34/153 (22,2%)	12/146 (8,2%)	3,19 (1,58; 6,44)	0,0012	14,00 (6,05; 21,96)	0,0006	7,14 (4,55; 16,53)
≥60	81/325 (24,9%)	32/330 (9,7%)	3,09 (1,99; 4,81)	<0,0001	15,23 (9,54; 20,91)	<0,0001	6,57 (4,78; 10,48)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie							
tak	71/329 (21,6%)	28/336 (8,3%)	3,03 (1,90; 4,83)	<0,0001	13,25 (7,91; 18,59)	<0,0001	7,55 (5,38; 12,64)
nie	44/149 (29,5%)	16/140 (11,4%)	3,25 (1,73; 6,09)	0,0002	18,10 (9,08; 27,13)	0,0001	5,52 (3,69; 11,02)
AFP wyjściowo (ng/ml)							
<200	70/255 (27,5%)	27/286 (9,4%)	3,63 (2,24; 5,88)	<0,0001	18,01 (11,57; 24,45)	<0,0001	5,55 (4,09; 8,64)
≥200	45/222 (20,3%)	17/187 (9,1%)	2,54 (1,40; 4,62)	0,0022	11,18 (4,48; 17,88)	0,0011	8,95 (5,59; 22,34)
Etiologia							
HBV	54/259 (20,8%)	20/244 (8,2%)	2,95 (1,71; 5,10)	0,0001	12,65 (6,63; 18,68)	<0,0001	7,90 (5,35; 15,09)

Zmienna	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
HCV	36/103 (35,0%)	14/135 (10,4%)	4,64 (2,34; 9,22)	<0,0001	24,58 (14,03; 35,13)	<0,0001	4,07 (2,85; 7,13)
nadużywanie alkoholu	3/33 (9,1%)	3/23 (13,0%)	0,67 (0,12; 3,64)	0,6396	-3,95 (- 20,85; 12,95)	0,6467	-
<b>Stadium BCLC</b>							
B	37/104 (35,6%)	11/92 (12,0%)	4,07 (1,93; 8,58)	0,0002	23,62 (12,28; 34,96)	<0,0001	4,23 (2,86; 8,14)
C	78/374 (20,9%)	33/384 (8,6%)	2,80 (1,81; 4,33)	<0,0001	12,26 (7,28; 17,24)	<0,0001	8,16 (5,80; 13,74)
<b>Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu</b>							
tak	58/206 (28,2%)	19/243 (7,8%)	4,62 (2,64; 8,07)	<0,0001	20,34 (13,33; 27,34)	<0,0001	4,92 (3,66; 7,50)
nie	57/272 (21,0%)	25/233 (10,7%)	2,21 (1,33; 3,66)	0,0022	10,23 (3,97; 16,49)	0,0014	9,78 (6,07; 25,21)
<b>Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu</b>							
tak	30/99 (30,3%)	8/112 (7,1%)	5,65 (2,45; 13,06)	0,0001	23,16 (12,93; 33,39)	<0,0001	4,32 (2,99; 7,74)
nie	85/379 (22,4%)	36/364 (9,9%)	2,63 (1,73; 4,01)	<0,0001	12,54 (7,34; 17,74)	<0,0001	7,98 (5,64; 13,63)
<b>Leki przeciwnowotworowe po leczeniu</b>							
tak	43/156 (27,6%)	16/184 (8,7%)	4,00 (2,15; 7,44)	<0,0001	18,87 (10,76; 26,98)	<0,0001	5,30 (3,71; 9,29)
nie	72/322 (22,4%)	28/292 (9,6%)	2,72 (1,70; 4,34)	<0,0001	12,77 (7,10; 18,44)	<0,0001	7,83 (5,42; 14,08)
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>							
Ocena przez badacza	6/478 (1,3%)	2/476 (0,4%)	3,01 (0,60; 15,00)	0,1782	0,84 (-0,32; 1,99)	0,1564	-
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	10/478 (2,1%)	4/476 (0,8%)	2,52 (0,79; 8,10)	0,1202	1,25 (-0,27; 2,77)	0,1071	-
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	2/478 (0,4%)	1/476 (0,2%)	2,00 (0,18; 22,09)	0,5731	0,21 (-0,50; 0,92)	0,5652	-
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>							
Ocena przez badacza	109/478 (22,8%)	42/476 (8,8%)	3,05 (2,08; 4,47)	<0,0001	13,98 (9,44; 18,52)	<0,0001	7,15 (5,40; 10,60)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	184/478 (38,5%)	55/476 (11,6%)	4,79 (3,42; 6,70)	<0,0001	26,94 (21,72; 32,16)	<0,0001	3,71 (3,11; 4,60)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	88/478 (18,4%)	30/476 (6,3%)	3,35 (2,17; 5,19)	<0,0001	12,11 (8,00; 16,21)	<0,0001	8,26 (6,17; 12,49)
<b>Stabilna choroba (SD)</b>							
Ocena przez badacza	246/478 (51,5%)	244/476 (51,3%)	1,01 (0,78; 1,30)	0,9498	0,20 (-6,14; 6,55)	0,9498	-

Zmienna	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	159/478 (33,3%)	219/476 (46,0%)	0,58 (0,45; 0,76)	0,0001	-12,74 (- 18,90; - 6,59)	<0,0001	7,85 (5,29; 15,18)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	258/478 (54,0%)	250/476 (52,5%)	1,06 (0,82; 1,37)	0,6527	1,45 (-4,88; 7,79)	0,6527	-
<b>Trwała stabilizacja choroby (dSD)</b>							
Ocena przez badacza	167/478 (34,9%)	139/476 (29,2%)	1,30 (0,99; 1,71)	0,0580	5,74 (-0,18; 11,65)	0,0572	-
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	84/478 (17,6%)	90/476 (18,9%)	0,91 (0,66; 1,27)	0,5937	-1,33 (-6,23; 3,57)	0,5936	-
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	163/478 (34,1%)	118/476 (24,8%)	1,57 (1,19; 2,08)	0,0017	9,31 (3,56; 15,06)	0,0015	10,74 (6,64; 28,12)
<b>Progresja choroby (PD)</b>							
Ocena przez badacza	71/478 (14,9%)	147/476 (30,9%)	0,39 (0,28; 0,54)	<0,0001	-16,03 (- 21,26; - 10,80)	<0,0001	6,24 (4,70; 9,26)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	79/478 (16,5%)	152/476 (31,9%)	0,42 (0,31; 0,57)	<0,0001	-15,41 (- 20,76; - 10,05)	<0,0001	6,49 (4,82; 9,95)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	84/478 (17,6%)	152/476 (31,9%)	0,45 (0,34; 0,62)	<0,0001	-14,36 (- 19,76; - 8,96)	<0,0001	6,96 (5,06; 11,16)
<b>Wskaźnik kontroli choroby (DCR)</b>							
Ocena przez badacza	361/478 (75,5%)	288/476 (60,5%)	2,01 (1,53; 2,66)	<0,0001	15,02 (9,18; 20,86)	<0,0001	6,66 (4,79; 10,90)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	353/478 (73,8%)	278/476 (58,4%)	2,01 (1,53; 2,64)	<0,0001	15,45 (9,52; 21,37)	<0,0001	6,47 (4,68; 10,51)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	348/478 (72,8%)	281/476 (59,0%)	1,86 (1,42; 2,44)	<0,0001	13,77 (7,82; 19,72)	<0,0001	7,26 (5,07; 12,79)

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Domena	HR	LCL	UCL	Wartość p
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-C30				
Funkcjonowanie fizyczne	0,91	0,769	1,070	0,2456
<b>Odgrywanie ról</b>	<b>0,83</b>	<b>0,705</b>	<b>0,970</b>	<b>0,0193</b>
Funkcjonowanie emocjonalne	0,96	0,811	1,132	0,6145
Funkcje kognitywne	1,07	0,903	1,258	0,4522
Funkcjonowanie społeczne	1,05	0,887	1,238	0,5833
Zmęczenie	0,94	0,804	1,091	0,3999
Nudności i wymioty	1,05	0,869	1,276	0,5963



<b>Ból</b>	<b>0,82</b>	<b>0,697</b>	<b>0,953</b>	<b>0,0105</b>
Duszność	0,98	0,811	1,186	0,8432
Bezsenność	1,18	0,980	1,423	0,0814
Utrata apetytu	1,01	0,857	1,193	0,8980
Zaparcia	1,08	0,883	1,317	0,6419
<b>Biegunka</b>	<b>0,53</b>	<b>0,449</b>	<b>0,630</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Trudności finansowe	0,94	0,759	1,159	0,5538
Ogólny stan zdrowia/QoL	1,01	0,870	1,180	0,8694
Wartość sumaryczna	0,87	0,754	1,013	0,0742
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-HCC18				
Obrzęk brzucha	1,00	0,819	1,211	0,9646
Życie seksualne	0,94	0,767	1,145	0,5239
Gorączka	0,90	0,755	1,084	0,2766
Ból	1,14	0,966	1,347	0,1218
<b>Żywnienie</b>	<b>0,81</b>	<b>0,681</b>	<b>0,952</b>	<b>0,0113</b>
<b>Obraz ciała</b>	<b>0,79</b>	<b>0,675</b>	<b>0,933</b>	<b>0,0051</b>
Żółtaczką	0,94	0,786	1,134	0,5373
Zmęczenie	0,93	0,800	1,091	0,3906

Miara QoL wg EQ-5D-3L	Lenwatynib		Sorafenib	
	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)
VAS	478	2,8 (2,17, 3,65)	476	1,9 (1,84, 2,33)
HUI	478	2,8 (1,97, 3,52)	476	1,9 (1,84, 2,66)

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>							
TEAE	470/476 (98,7%)	472/475 (99,4%)	0,50 (0,12; 2,00)	0,3260	-0,63 (-1,86; 0,60)	0,3161	-
TRAE	447/476 (93,9%)	452/475 (95,2%)	0,78 (0,45; 1,38)	0,3974	-1,25 (-4,14; 1,64)	0,3962	-
<b>TEAE stopnia ≥3</b>	<b>357/476 (75,0%)</b>	<b>316/475 (66,5%)</b>	<b>1,51 (1,14; 2,00)</b>	<b>0,0042</b>	<b>8,47 (2,72; 14,23)</b>	<b>0,0039</b>	<b>11,80 (7,03; 36,81)</b>
SAE	270/476 (56,7%)	231/475 (48,6%)	1,38 (1,07; 1,79)	0,0126	8,09 (1,77; 14,42)	0,0122	12,36 (6,94; 56,65)
STRAE	205/476 (43,1%)	144/475 (30,3%)	1,74 (1,33; 2,27)	<0,0001	12,75 (6,68; 18,82)	<0,0001	7,84 (5,31; 14,97)
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia</b>							
Erytrodysestezja dłoniowo- podeszwowa	128/476 (26,9%)	249/475 (52,4%)	0,33 (0,25; 0,44)	<0,0001	-25,53 (- 31,53; - 19,53)	<0,0001	3,92 (3,17; 5,12)
Biegunka	184/476 (38,7%)	220/475 (46,3%)	0,73 (0,56; 0,95)	0,0170	-7,66 (- 13,93; - 1,40)	0,0165	13,05 (7,18; 71,65)
Nadciśnienie	201/476 (42,2%)	144/475 (30,3%)	1,68 (1,29; 2,19)	0,0001	11,91 (5,85; 17,98)	0,0001	8,40 (5,56; 17,10)

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Spadek apetytu	162/476 (34,0%)	127/475 (26,7%)	1,41 (1,07; 1,87)	0,0146	7,30 (1,47; 13,12)	0,0141	13,70 (7,62; 68,07)
Spadek wagi	147/476 (30,9%)	106/475 (22,3%)	1,56 (1,16; 2,08)	0,0029	8,57 (2,98; 14,16)	0,0027	11,67 (7,06; 33,59)
Zmęczenie	141/476 (29,6%)	119/475 (25,1%)	1,26 (0,95; 1,68)	0,1143	4,57 (-1,09; 10,23)	0,1134	-
Łysienie	14/476 (2,9%)	119/475 (25,1%)	0,09 (0,05; 0,16)	<0,0001	-22,11 (- 26,29; - 17,93)	<0,0001	4,52 (3,80; 5,58)
Proteinuria	117/476 (24,6%)	54/475 (11,4%)	2,54 (1,79; 3,61)	<0,0001	13,21 (8,40; 18,02)	<0,0001	7,57 (5,55; 11,90)
Dysfonia	113/476 (23,7%)	57/475 (12,0%)	2,28 (1,61; 3,23)	<0,0001	11,74 (6,93; 16,55)	<0,0001	8,52 (6,04; 14,43)
Nudności	93/476 (19,5%)	68/475 (14,3%)	1,45 (1,03; 2,05)	0,0324	5,22 (0,47; 9,98)	0,0313	19,15 (10,02; 214,02)
Ból brzucha	81/476 (17,0%)	87/475 (18,3%)	0,91 (0,66; 1,28)	0,5995	-1,30 (-6,15; 3,55)	0,5994	-
Spadek liczby płytek krwi	87/476 (18,3%)	58/475 (12,2%)	1,61 (1,12; 2,30)	0,0097	6,07 (1,51; 10,62)	0,0090	16,48 (9,42; 66,03)
Wzrost AST	65/476 (13,7%)	80/475 (16,8%)	0,78 (0,55; 1,11)	0,1723	-3,19 (-7,75; 1,38)	0,1713	-
Niedoczynność tarczycy	78/476 (16,4%)	8/475 (1,7%)	11,44 (5,46; 23,97)	<0,0001	14,70 (11,18; 18,22)	<0,0001	6,80 (5,49; 8,94)
Wymioty	77/476 (16,2%)	36/475 (7,6%)	2,35 (1,55; 3,58)	0,0001	8,60 (4,52; 12,67)	<0,0001	11,63 (7,89; 22,11)
Zaparcia	76/476 (16,0%)	52/475 (10,9%)	1,55 (1,06; 2,26)	0,0241	5,02 (0,69; 9,34)	0,0230	19,92 (10,70; 144,26)
Wysypka	46/476 (9,7%)	76/475 (16,0%)	0,56 (0,38; 0,83)	0,0038	-6,34 (- 10,57; - 2,10)	0,0033	15,78 (9,46; 47,54)
Wzrost poziomu błiwubinywe kwi	71/476 (14,9%)	63/475 (13,3%)	1,15 (0,80; 1,65)	0,4641	1,65 (-2,77; 6,07)	0,4637	-
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia</b>							
Erytrodysestezja dłoniowo- podeszwowa	14/476 (2,9%)	54/475 (11,4%)	0,24 (0,13; 0,43)	0,0000	-8,43 (- 11,66; - 5,19)	0,0000	11,87 (8,58; 19,25)
Biegunka	20/476 (4,2%)	20/475 (4,2%)	1,00 (0,53; 1,88)	0,9946	-0,01 (-2,56; 2,54)	0,9946	-
Nadciśnienie	111/476 (23,3%)	68/475 (14,3%)	1,82 (1,30; 2,54)	0,0004	9,00 (4,07; 13,94)	0,0003	11,11 (7,17; 24,58)
Spadek apetytu	22/476 (4,6%)	6/475 (1,3%)	3,79 (1,52; 9,43)	0,0042	3,36 (1,22; 5,50)	0,0021	29,77 (18,20; 81,85)
Spadek wagi	36/476 (7,6%)	14/475 (2,9%)	2,69 (1,43; 5,06)	0,0021	4,62 (1,80; 7,44)	0,0013	21,67 (13,45; 55,71)



Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zmęczenie	18/476 (3,8%)	17/475 (3,6%)	1,06 (0,54; 2,08)	0,8683	0,20 (-2,19; 2,60)	0,8682	-
Łysienie	0/476 (0,0%)	0/475 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,41; 0,41)	1,0000	-
<b>Proteinuria</b>	<b>27/476 (5,7%)</b>	<b>8/475 (1,7%)</b>	<b>3,51 (1,58; 7,81)</b>	<b>0,0021</b>	<b>3,99 (1,61; 6,37)</b>	<b>0,0010</b>	<b>25,07 (15,71; 62,13)</b>
Dysfonia	1/476 (0,2%)	0/475 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,83)	0,5014	0,21 (-0,37; 0,79)	0,4782	-
Nudności	4/476 (0,8%)	4/475 (0,8%)	1,00 (0,25; 4,01)	0,9976	0,00 (-1,16; 1,16)	0,9976	-
Ból brzucha	8/476 (1,7%)	13/475 (2,7%)	0,61 (0,25; 1,48)	0,2724	-1,06 (-2,92; 0,81)	0,2676	-
Spadek liczby płytek krwi	26/476 (5,5%)	16/475 (3,4%)	1,66 (0,88; 3,13)	0,1195	2,09 (-0,51; 4,70)	0,1156	-
Wzrost AST	24/476 (5,0%)	38/475 (8,0%)	0,61 (0,36; 1,04)	0,0669	-2,96 (-6,09; 0,18)	0,0643	-
Niedoczynność tarczycy	0/476 (0,0%)	0/475 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,41; 0,41)	1,0000	-
Wymioty	6/476 (1,3%)	5/475 (1,1%)	1,20 (0,36; 3,96)	0,7647	0,21 (-1,15; 1,57)	0,7643	-
Zaparcia	3/476 (0,6%)	0/475 (0,0%)	7,03 (0,36; 136,47)	0,1975	0,63 (-0,19; 1,45)	0,1316	-
Wysypka	0/476 (0,0%)	2/475 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,15)	0,2974	-0,42 (-1,13; 0,29)	0,2460	-
Wzrost poziomu bilirubiny we kwi	31/476 (6,5%)	23/475 (4,8%)	1,37 (0,79; 2,38)	0,2674	1,67 (-1,27; 4,61)	0,2653	-

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*).

## 7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

- W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie pierwotne. Ograniczone dane wynikają zapewne z niedawnej rejestracji leku w analizowanym wskazaniu. Oprócz RCT w analizie uwzględniono także 5 badań z zakresu efektywności praktycznej, 2 opracowania wtórne, a także dodatkowe doniesienia z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, co poszerza zakres danych stanowi dodatkowe wsparcie dowodów przedstawionych w RCT.
- Potencjalnym ograniczeniem badania był brak zaślepienia. Jednak ze względu na wymagania dotyczące toksyczności i zarządzania dawką, brak zaślepienia był niezbędny dla zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż istotne odchylenia od protokołu były nieliczne i zrównoważone pomiędzy grupami, odsetek pacjentów z progresją choroby i tych, którzy odstawili lek był podobny w obu ramionach, a wyniki zostały potwierdzone przez zaślepiiony niezależny komitet oceniający. Z tego względu można wnioskować, że ryzyko błędu wprowadzone przez brak zaślepienia badania jest minimalne.
- Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu REFLECT była niezrównoważona pod względem dwóch istotnych czynników. Więcej pacjentów w grupie lenwatynibu

miało poziom alfa-fetoproteiny wynoszący  $\geq 200$  ng/ml w porównaniu z grupą sorafenibu. Ponadto, występowały różnice pod względem istniejących wcześniej chorób wątroby leżących u podłoża raka wątrobowokomórkowego (zapalenie wątroby typu C, zapalenie wątroby typu B lub nadużywanie alkoholu) w obu grupach. Zmienne te nie zostały uwzględnione jako czynniki stratyfikacyjne podczas randomizacji. Te różnice pod względem charakterystyki wyjściowej mogą wpływać na efekty zdrowotne obserwowane w przypadku lenwatinibu, ponieważ stanowią one potencjalnie ważne czynniki prognostyczne. Jednak eksperci kliniczni NICE wyjaśnili, że podobna korzyść z leczenia jest prawdopodobna niezależnie od wcześniej istniejących chorób wątroby. Ekspert kliniczny European Research Group przyznał, że chociaż poziom alfa-fetoproteiny stanowi czynnik prognostyczny, nie uważa wartości granicznej 200 ng/ml za istotną klinicznie.

- W badaniu REFLECT leczenie po progresji choroby było dozwolone zarówno w ramieniu lenwatinibu, jak i sorafenibu. W ramieniu lenwatinibu pacjenci mogli zmienić leczenie na sorafenib, ale nie kwalifikowali się do badań z zastosowaniem leczenia drugiego rzutu. W grupie przyjmującej sorafenib pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie sorafenibu, jak również kwalifikować się do badań z zastosowaniem terapii drugiego rzutu, takich jak regorafenib. Regorafenib nie jest obecnie refundowany w Polsce. W grupie sorafenibu 51% pacjentów było leczonych po progresji w porównaniu z 43% w grupie lenwatinibu. Można oczekiwać dłuższego całkowitego przeżycia u osób poddawanych leczeniu po progresji, więc ogólne wyniki przeżycia mogą sprzyjać pacjentom randomizowanym do grupy sorafenibu. W związku z powyższym, większa liczba pacjentów leczonych po progresji w ramieniu sorafenibu może wpływać na oszacowane efekty leczenia w odniesieniu do przeżycia całkowitego.
- Mediana czasu leczenia lenwatinibem była 1,5 razy dłuższa, niż mediana czasu leczenia sorafenibem, co mogło się przyczynić do większej liczby zdarzeń niepożądanych. Po korekcji o czas trwania leczenia, prawie wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w ramionach lenwatinibu i sorafenibu.

## 7.3 Wyniki innych analiz

## 7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania lenwatinibu w leczeniu pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio nieleczonych wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów.

Podczas analizy zidentyfikowano 1 badanie randomizowane.

Siłę dowodów podwyższa fakt, iż zidentyfikowane badanie REFLECT uwzględnione w analizie jest badaniem randomizowanym, przeprowadzonym w dużej grupie pacjentów (954 pacjentów). Badanie miało poprawnie i wyczerpująco opisaną metodykę oraz szczegółowo charakteryzowało włączonych pacjentów.

Dodatkowo, oceniane we włączonym do analizy badaniu i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia raka wątrobowokomórkowego (według zaleceń SHPTG, PTOK, EASL, ESMO, AASLD i NCCN), dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu z drzwotnego. Co więcej, wybór punktów końcowych jest zgodny z wytycznymi EMA [EMA 2017] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Zgodnie ze wspomnianymi wytycznymi, do preferowanych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: OS lub PFS, ponadto powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Sposób raportowania wyników dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach jest prawidłowy, jednakże w przypadku zmiennych ciągłych nie pozwalał na obliczenie własnych statystyk.

Badanie REFLECT zostało ocenione w skali Cochrane jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Zidentyfikowano dane z zakresu efektywności praktycznej interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy oraz doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia - europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO - VigiAccess. Zarówno dane z zakresu efektywności praktycznej, jak i dane pochodzące z obu baz monitorowania bezpieczeństwa zdają się potwierdzać wyniki uzyskane w badaniu REFLECT i wskazywać na akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz fakt, iż jest on odmienny od profilu bezpieczeństwa aktualnie stosowanej w Polsce alternatywy - sorafenibu.

## 8 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie lenwatinibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu raka wątrobowokomórkowego wśród pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni. Lenwatinib okazał się lepszy od sorafenibu - dotychczasowej alternatywy w warunkach polskich - pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego, przy uwzględnieniu analizy wieloczynnikowej. Więcej pacjentów doświadczyło wcześniejszej progresji choroby w przypadku leczenia sorafenibem, w porównaniu z lenwatinibem. Wiąże się to także z pogorszeniem jakości życia pacjentów leczonych sorafenibem, ponieważ wykazano, iż wyjściowa wartość jakości życia znacznie bardziej pogarszała się w przypadku pacjentów, u których progresja w czasie leczenia występowała wcześniej. Lenwatinib wykazał również istotną statystycznie poprawę w porównaniu z sorafenibem pod względem wszystkich drugorzędowych punktów końcowych ocenianych przez badacza zgodnie z kryteriami mRECIST. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że oba leki różnią się profilem bezpieczeństwa, co zwiększa szansę na dobranie terapii dobrze tolerowanej przez danego pacjenta.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 18.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Hepatocellular [MeSH Terms]	83 576
#2	Carcinoma, Hepatocellular [Text Word]	83 576
#3	Carcinomas, Hepatocellular [Text Word]	117 285
#4	Hepatocellular Carcinomas [Text Word]	6293
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult [Text Word]	28 418
#6	Liver Cancer, Adult [Text Word]	0
#7	Adult Liver Cancer [Text Word]	8
#8	Adult Liver Cancers [Text Word]	3
#9	Cancer, Adult Liver [Text Word]	0
#10	Cancers, Adult Liver [Text Word]	396
#11	Liver Cancers, Adult [Text Word]	57 003
#12	Liver Cell Carcinoma [Text Word]	298
#13	Carcinoma, Liver Cell [Text Word]	1
#14	Carcinomas, Liver Cell [Text Word]	2194
#15	Cell Carcinoma, Liver [Text Word]	4
#16	Cell Carcinomas, Liver [Text Word]	64 084
#17	Liver Cell Carcinomas [Text Word]	50
#18	Hepatocellular Carcinoma [Text Word]	114 524
#19	Hepatoma [Text Word]	27 323
#20	Hepatomas [Text Word]	2389
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	181 850
#22	Lenvatinib [Supplementary Concept]	261
#23	Lenvatinib [Text Word]	648
#24	Lenvima [Text Word]	15
#25	E 7080 [Text Word]	3
#26	E-7080 [Text Word]	3
#27	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	649
#28	#21 AND #27	218



**Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 18.05.2020.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1688
#2	Carcinoma, Hepatocellular	4654
#3	Carcinomas, Hepatocellular	243
#4	Hepatocellular Carcinomas	243
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult	1649
#6	Liver Cancer, Adult	4810
#7	Adult Liver Cancer	4810
#8	Adult Liver Cancers	413
#9	Cancer, Adult Liver	4810
#10	Cancers, Adult Liver	413
#11	Liver Cancers, Adult	413
#12	Liver Cell Carcinoma	3125
#13	Carcinoma, Liver Cell	3125
#14	Carcinomas, Liver Cell	330
#15	Cell Carcinoma, Liver	3125
#16	Cell Carcinomas, Liver	330
#17	Liver Cell Carcinomas	330
#18	Hepatocellular Carcinoma	4654
#19	Hepatoma	146
#20	Hepatomas	32
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	9344
#22	Lenvatinib	248
#23	Lenvima	7
#24	E 7080	211
#25	E-7080	0
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	459
#27	#21 AND #26	86

**Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 18.05.2020.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma'	161 263
#2	'lenvatinib'	2272
#3	1 AND 2	631

## Identyfikacja badań efektywności praktycznej

**Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 18.05.2020.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Hepatocellular [MeSH Terms]	83 576
#2	Carcinoma, Hepatocellular [Text Word]	83 576
#3	Carcinomas, Hepatocellular [Text Word]	117 285
#4	Hepatocellular Carcinomas [Text Word]	6293
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult [Text Word]	28 418
#6	Liver Cancer, Adult [Text Word]	0
#7	Adult Liver Cancer [Text Word]	8
#8	Adult Liver Cancers [Text Word]	3
#9	Cancer, Adult Liver [Text Word]	0
#10	Cancers, Adult Liver [Text Word]	396
#11	Liver Cancers, Adult [Text Word]	57 003
#12	Liver Cell Carcinoma [Text Word]	298
#13	Carcinoma, Liver Cell [Text Word]	1
#14	Carcinomas, Liver Cell [Text Word]	2194
#15	Cell Carcinoma, Liver [Text Word]	4
#16	Cell Carcinomas, Liver [Text Word]	64 084
#17	Liver Cell Carcinomas [Text Word]	50
#18	Hepatocellular Carcinoma [Text Word]	114 524
#19	Hepatoma [Text Word]	27 323
#20	Hepatomas [Text Word]	2389
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	181 850
#22	Lenvatinib [Supplementary Concept]	261
#23	Lenvatinib [Text Word]	648
#24	Lenvima [Text Word]	15
#25	E 7080 [Text Word]	3
#26	E-7080 [Text Word]	3
#27	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	649

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#28	#21 AND #27	218

**Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 18. 05. 2020.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1688
#2	Carcinoma, Hepatocellular	4654
#3	Carcinomas, Hepatocellular	243
#4	Hepatocellular Carcinomas	243
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult	1649
#6	Liver Cancer, Adult	4810
#7	Adult Liver Cancer	4810
#8	Adult Liver Cancers	413
#9	Cancer, Adult Liver	4810
#10	Cancers, Adult Liver	413
#11	Liver Cancers, Adult	413
#12	Liver Cell Carcinoma	3125
#13	Carcinoma, Liver Cell	3125
#14	Carcinomas, Liver Cell	330
#15	Cell Carcinoma, Liver	3125
#16	Cell Carcinomas, Liver	330
#17	Liver Cell Carcinomas	330
#18	Hepatocellular Carcinoma	4654
#19	Hepatoma	146
#20	Hepatomas	32
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	9344
#22	Lenvatinib	248
#23	Lenvima	7
#24	E 7080	211
#25	E-7080	0
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	459
#27	#21 AND #26	86

**Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 18.05.2020.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma'	161 263
#2	'lenvatinib'	2272
#3	1 AND 2	631

## Identyfikacja opracowań wtórnych

**Tab. 40. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 18. 05.2020.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Hepatocellular [MeSH Terms]	83 576
#2	Carcinoma, Hepatocellular [Text Word]	83 576
#3	Carcinomas, Hepatocellular [Text Word]	117 285
#4	Hepatocellular Carcinomas [Text Word]	6293
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult [Text Word]	28 418
#6	Liver Cancer, Adult [Text Word]	0
#7	Adult Liver Cancer [Text Word]	8
#8	Adult Liver Cancers [Text Word]	3
#9	Cancer, Adult Liver [Text Word]	0
#10	Cancers, Adult Liver [Text Word]	396
#11	Liver Cancers, Adult [Text Word]	57 003
#12	Liver Cell Carcinoma [Text Word]	298
#13	Carcinoma, Liver Cell [Text Word]	1
#14	Carcinomas, Liver Cell [Text Word]	2194
#15	Cell Carcinoma, Liver [Text Word]	4
#16	Cell Carcinomas, Liver [Text Word]	64 084
#17	Liver Cell Carcinomas [Text Word]	50
#18	Hepatocellular Carcinoma [Text Word]	114 524
#19	Hepatoma [Text Word]	27 323
#20	Hepatomas [Text Word]	2389
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	181 850
#22	Lenvatinib [Supplementary Concept]	261
#23	Lenvatinib [Text Word]	648
#24	Lenvima [Text Word]	15
#25	E 7080 [Text Word]	3
#26	E-7080 [Text Word]	3
#27	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	649

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#28	#21 AND #27	218

**Tab. 41. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 18.05.2020.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1688
#2	Carcinoma, Hepatocellular	4654
#3	Carcinomas, Hepatocellular	243
#4	Hepatocellular Carcinomas	243
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult	1649
#6	Liver Cancer, Adult	4810
#7	Adult Liver Cancer	4810
#8	Adult Liver Cancers	413
#9	Cancer, Adult Liver	4810
#10	Cancers, Adult Liver	413
#11	Liver Cancers, Adult	413
#12	Liver Cell Carcinoma	3125
#13	Carcinoma, Liver Cell	3125
#14	Carcinomas, Liver Cell	330
#15	Cell Carcinoma, Liver	3125
#16	Cell Carcinomas, Liver	330
#17	Liver Cell Carcinomas	330
#18	Hepatocellular Carcinoma	4654
#19	Hepatoma	146
#20	Hepatomas	32
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	9344
#22	Lenvatinib	248
#23	Lenvima	7
#24	E 7080	211
#25	E-7080	0
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	459
#27	#21 AND #26	86



**Tab. 42. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 18.05.2020.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma'	161 263
#2	'lenvatinib'	2272
#3	1 AND 2	631

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

### Badania pierwotne

#### REFLECT

##### publikacje pełnotekstowe

Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.

Evans TRJ, Kudo M, Finn RS, Han KH, Cheng AL, Ikeda M, Kraljevic S, Ren M, Dutcus CE, Piscaglia F, Sung MW. Urine protein: creatinine ratio vs 24-hour urine protein for proteinuria management: analysis from the phase 3 REFLECT study of lenvatinib vs sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2019 Jul;121(3):218-221.

Evans TRJ, Kudo M, Finn RS, Han KH, Cheng AL, Ikeda M, Kraljevic S, Ren M, Dutcus CE, Piscaglia F, Sung MW. Correction: Urine protein: creatinine ratio vs 24-hour urine protein for proteinuria management: analysis from the phase 3 REFLECT study of lenvatinib vs sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2019 Oct;121(7):625. [korekta do Evans 2019]

Briggs A, Daniele B, Dick K, Evans TRJ, Galle PR, Hubner RA, Lopez C, Siebert U, Tremblay G. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2020 Apr 8. doi: 10.1038/s41416-020-0817-7. [Epub ahead of print]

##### abstrakty konferencyjne

Hudgens S, Copher R, Meier G. Evaluation of the disease-specific items on the EORTC in hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib or sorafenib. *Value in health*. 2018; 21; S37.

Sung MW, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Cheng A-L, Kudo M, Tateishi R, Ikeda M, Breder V, et al. Association between overall survival and adverse events with lenvatinib treatment in patients with hepatocellular carcinoma (REFLECT). *Journal of clinical oncology*; 2019; 37.

Hudgens S, Copher R, Floden L, Meier G. Understanding quality of life in hepatocellular carcinoma patients. *Journal of clinical oncology*; 2018; 36; 15.

Hudgens S, Copher R, Floden L, Meier G. Understanding quality of life in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018; 33; 77.

Hudgens S, Copher R, Meier G. Longitudinal analysis of adjusted EQ-5D utility score at baseline, progression-free survival, and progression for lenvatinib versus sorafenib. *Value in health*. 2018; 21; S35.

Okusaka T, Ikeda K, Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Cheng A-L, Piscaglia F, Kobayashi M, Sung MW, et al. Safety and efficacy of lenvatinib by starting dose (8 mg or 12 mg) based on body weight in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in REFLECT. *Journal of clinical oncology*; 2019; 37.

Finn RS, Kudo M, Cheng A-L, Wyrwicz L, Ngan R, Blanc JF, Baron AD, Vogel A, Ikeda M, Piscaglia F et al. Final analysis of serum biomarkers in patients (pts) from the phase III study of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Annals of oncology*; 2018; 29; viii17-viii18.

Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Cheng A-L, Piscaglia F, Ueshima K, Aikata H, Vogel A, Lopez C, Pracht M, Meng Z, Daniele B, Park J-W, Palmer DH, Dutcus CE, Tamai T, Saito K, Lencioni R. Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepatocellular carcinoma in a phase III study of lenvatinib (REFLECT). *Journal of Clinical Oncology* (2019) 37 Supplement 4.

Lencioni R, Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Cheng A-L, Piscaglia F, Han G, Ikeda M, Simon K, Komov D, Yang XO, Evans TRJ, Sung MW, Binder TA, Damon A, Kraljevic S, Ren M, Ryou B-Y. Independent imaging review (IIR) results in a phase 3 trial of lenvatinib (LEN) versus sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Journal of Clinical Oncology* (2018) 36:4 Supplement 1.

## **Badania efektywności praktycznej**

### **RELPEC**

#### **publikacje pełnotekstowe**

Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Takaguchi K, Atsukawa M, Itobayashi E, Tsuji K, Tajiri K, Hirooka M, Shimada N, Shibata H, Ishikawa T, Ochi H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Tsutsui A, Itokawa N, Imai M, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K; Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group, HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan). Clinical features of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world conditions: Multicenter analysis. *Cancer Med.* 2019 Jan;8(1):137-146.

### **Obi 2019**

#### **publikacje pełnotekstowe**

Obi S, Sato T, Sato S, Kanda M, Tokudome Y, Kojima Y, Suzuki Y, Hosoda K, Kawai T, Kondo Y, Isomura Y, Ohyama H, Nakagomi K, Ashizawa H, Miura Y, Amano H, Mochizuki H, Omata M. The efficacy and safety of lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma in a real-world setting. *Hepatol Int.* 2019 Mar;13(2):199-204.

### **Tsuchiya 2019**

#### **abstrakty konferencyjne**

Tsuchiya K, Kurosaki M, Marusawa H, Abe T, Ogawa C, Sohda T, Kimura H, Kondo M, Tsuji K, Furuta K, Shigeno M, Joko K, Narita R, Uchida Y, Yoshida H, Akahane T, Kobashi H, Mitsuda A, Kojima Y, Izumi N. The efficacy and safety of lenvatinib in patients who did not meet the inclusion criteria of the phase 3 trial (REFLECT trial) in real-world practice in Japan: A

nationwide multicenter study in Japan. *Journal of Clinical Oncology* (2019) 37 Supplement 15.

#### **Maruta 2019**

##### **abstrakty konferencyjne**

Maruta S, Ogasawara S, Ooka Y, Inoue M, Itokawa N, Obu M, Seki A, Haga Y, Okabe S, Itobayashi E, Atsukawa M, Azemoto R, Mizumoto H, Sugiura N, Maeda T, Kobayashi K, Suzuki E, Nakamoto S, Yasui S, Tawada A, Chiba T, Arai M, Kanda T, Maruyama H, Kato N. The real world practice of systemic therapies in patients with advanced hepatocellular carcinoma in Japan: what has changed since lenvatinib approval? *Journal of Hepatology* (2019) 70:1 Supplement (e614-e615).

Ogasawara S, Maruta S, Ooka Y, Maeda T, Kanzaki H, Kanayama K, Kusakabe Y, Kobayashi K, Kiyono S, Nakamura M, Saito T, Suzuki E, Nakamoto S, Yasui S, Tawada A, Chiba T, Arai M, Kanda T, Kato N, Maruyama H. Safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma; initial experience from Japanese field practice. *Hepatology International* (2019) 13 Supplement 1 (S174).

#### **Sho 2019**

##### **abstrakty konferencyjne**

Sho T, Suda G, Ogawa K, Nakai M, Morikawa K, Sakamoto N. Early response and safety of lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma in a real-world setting. *Journal of Hepatology* (2019) 70:1 (621).

Sho T, Suda G, Ogawa K, Kimura M, Shimazaki T, Maehara O, Shigesawa T, Suzuki K, Nakamura A, Ohara M, Umemura M, Kawagishi N, Natsuizaka M, Nakai M, Morikawa K, Furuya K, Baba M, Yamamoto Y, Kobayashi T, Meguro T, Saga A, Miyagishima T, Yokoo H, Kamiyama T, Taketomi A, Sakamoto N. Early response and safety of lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma in a real-world setting *JGH Open* (2019).

## **Opracowania wtórne**

Park J, Cho J, Lim JH, Lee MH, Kim J. Relative Efficacy of Systemic Treatments for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma According to Viral Status: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Target Oncol.* 2019 Aug;14(4):395-403.

Guo T, Liu P, Yang J, Wu P, Chen B, Liu Z, Li Z. Evaluation of Targeted Agents for Advanced and Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *J Cancer.* 2019 Aug 19;10(19):4671-4678.

## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

### Badania pierwotne

Tab. 43. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Tremblay 2018	Tremblay G, Copher R, Garib SA, Pan J. Unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib or sorafenib: A disease modeling study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018 36:15_suppl, e16157-e16157	Doniesienie konferencyjne niewnoszące nic ponad dane zawarte w głównej publikacji pełnotekstowej
Saito 2019	Qin S, Ouyang X, Bai Y, Cheng Y, Chen Z, Ren Z, Song T, Dutcus C, Saito K, Tamai T, et al. Subgroup analysis of Chinese patients in a phase 3 study of lenvatinib vs sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Hepatology international</i> , 2019; 13; S170.	Subpopulacja chińska
Hudgens 2017	Hudgens S, Misurski D, Meier G. Time to clinically meaningful worsening in hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib or sorafenib. <i>Value in health</i> , 2017; 20; 9; A416.	Doniesienie konferencyjne niewnoszące nic ponad dane zawarte w głównej publikacji pełnotekstowej
Cheng 2017	Cheng A-L, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park J-W, Han G, Jassem J, et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (PTS) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). <i>Asia-pacific journal of clinical oncology</i> ; 2017; 13; 116.	Doniesienie konferencyjne niewnoszące nic ponad dane zawarte w głównej publikacji pełnotekstowej
Hudgens 2017	Hudgens S, Misurski D, Meier G. Detrimental impact of toxicity on quality of life in hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib or sorafenib. <i>Value in health</i> ; 2017; 20; 9; A411-A412.	Doniesienie konferencyjne niewnoszące nic ponad dane zawarte w głównej publikacji pełnotekstowej
Cheng 2017	Cheng A-L, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park J-W, Han G, Jassem J, et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). <i>Oncology research and treatment</i> ; 2017; 40; 211.	Doniesienie konferencyjne niewnoszące nic ponad dane zawarte w głównej publikacji pełnotekstowej
Vogel 2017	Vogel A, Qin S, Kudo M, Hudgens S, Yamashita T, Yoon J-H, Fartoux L, Simon K, Lopez CL, Sung M, et al. Health-related quality of life (HRQOL) and disease symptoms in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated with lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR). <i>Hepatology (baltimore, md.)</i> ; 2017; 66; 734A.	Doniesienie konferencyjne niewnoszące nic ponad dane zawarte w głównej publikacji pełnotekstowej



Finn 2017	Finn RS, Kudo M, Cheng A-L, Wyrwicz L, Ngan R, Blanc J-F, Baron AD, Vogel A, Ikeda M, Piscaglia F, et al. Analysis of serum biomarkers (BM) in patients (pts) from a phase 3 study of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). <i>Annals of oncology</i> ; 2017; 28; v617.	Doniesienie konferencyjne niewnoszące nic ponad dane zawarte w głównej publikacji pełnotekstowej
Vogel 2017	Vogel A, Qin S, Kudo M, Hudgens S, Yamashita T, Yoon J-H, Fartoux L, Simon K, Lopez Lopez C, Sung M, et al. Health-related quality of Life (HRQOL) and disease symptoms in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated with lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR). <i>Value in health</i> ; 2017; 20; 9; A454-A455.	Doniesienie konferencyjne niewnoszące nic ponad dane zawarte w głównej publikacji pełnotekstowej
Qin 2019	Qin S, Ouyang X, Bai Y, Cheng Y, Chen Z, Ren Z, Song T, Dutcus C, Saito K, Tamai T, Yau TCC, Rau K-M, Cheng A-L, Han G. Subgroup analysis of Chinese patients in a phase 3 study of lenvatinib vs sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Hepatology International</i> (2019) 13 Supplement 1 (S170).	Subpopulacja chińska
Han 2017	Han K-H, Qin S, Piscaglia F, Park J-W, Komov D, Ryoo B-Y, OuYang X, Yoon J-H, Tak WY, Ren M., Stepan D, Tamai T, Dutcus CE, Cheng A-L. Efficacy and safety of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with baseline hepatitis B virus (HBV) <i>Hepatology</i> (2017) 66 Supplement 1 (740A-741A).	Doniesienie konferencyjne niewnoszące nic ponad dane zawarte w głównej publikacji pełnotekstowej
Vogel 2017	Vogel A, Qin S, Kudo M, Hudgens S, Yamashita T, Yoon J-H, Fartoux L, Simon K, López López C, Sung M, Dutcus C, Kraljevic S, Tamai T, Grunow N, Meier G, Breder V. Health-related quality of Life (HRQOL) and disease symptoms in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated with lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR). <i>Annals of Oncology</i> (2017) 28 Supplement 5 (v210).	Doniesienie konferencyjne niewnoszące nic ponad dane zawarte w głównej publikacji pełnotekstowej

## Badania efektywności praktycznej

Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Hiraoka 2019b (RELPEC)	Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Takaguchi K, Itobayashi E, Shimada N, Tajiri K, Tsuji K, Ishikawa T, Ochi H, Hirooka M, Tsutsui A, Shibata H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K; Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and the HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan). Therapeutic potential of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: Multicenter analysis. <i>Hepatol Res.</i> 2019 Jan;49(1):111-117.	Przeważająca większość pacjentów w 2 i kolejnej linii leczenia; brak wyodrębnionych wyników dla naiwnych.
Hiraoka 2019c (RELPEC)	Hiraoka A, Kumada T, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y, Michitaka K, Kudo M; Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group, HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan). Prognostic factor of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world conditions-Multicenter analysis. <i>Cancer Med.</i> 2019 Jul;8(8):3719-3728.	Przeważająca większość pacjentów w 2 i kolejnej linii leczenia; brak wyodrębnionych wyników dla naiwnych.
Hiraoka 2019d (RELPEC)	Hiraoka A, Kumada T, Takaguchi K, Kariyama K, Kunihiro T, Itobayashi E, Ochi H, Tajiri K, Masashi H, Shimada N, Ishikawa T, Tsutsui A, Shibata H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Itokawa N, Joko K, Atsukawa M, Imai M, Michitaka K, Hiasa Y, Kudo M. Can lenvatinib meet clinical needs of patients with unresectable hepatocellular carcinoma? Multicenter analysis. <i>Journal of Hepatology</i> (2019) 70:1 (e87-e88).	Przeważająca większość pacjentów w 2 i kolejnej linii leczenia; brak wyodrębnionych wyników dla naiwnych.
Tsuchiya 2019b	Tsuchiya K, Kurosaki M, Kaneko S, Kimura T, Marusawa H, Arai H, Abe T, Kimura H, Tsuji K, Furuta K, Ogawa C, Narita R, Kojima Y, Akahane T, Uchida Y, Yoshida H, Kobashi H, Kusakabe A, Joko K, Izumi N. A nationwide multicenter study in Japanese patients treated with lenvatinib in real world practice. <i>Journal of Hepatology</i> (2019) 70:1 (622).	Przeważająca większość pacjentów w 2 i kolejnej linii leczenia; brak wyodrębnionych wyników dla naiwnych.

Tsuchiya 2019c	Tsuchiya K, Kurosaki M, Kaneko S, Kimura T, Marusawa H, Arai H, Abe T, Kimura H, Tsuji K, Furuta K, Ogawa C, Narita R, Kojima Y, Akahane T, Uchida Y, Yoshida H, Kobashi H, Kusakabe A, Joko K, Izumi N. A nationwide multicenter study in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib in real world practice in Japan. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2019) 37 Supplement 4.	Przeważająca większość pacjentów w 2 i kolejnej linii leczenia; brak wyodrębnionych wyników dla naiwnych.
Kotani 2019	Kotani K, Suoh M, Uchida-Kobayashi S, Hagihara A, Motoyama H, Fujii H, Morikawa H, Enomoto M, Murakami Y, Tamori A, Tanaka S, Takemura S, Kubo S, Kawada N. Real-world data for preliminary evaluation of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: Comparison with the REFLECT study. <i>Hepatology International</i> (2019) 13 Supplement 1 (S168).	W badaniu uwzględnieni również pacjenci w 2 i kolejnej linii leczenia - brak wyszczególnionych wyników dla kohorty naiwnych.

## Opracowania wtórne

Tab. 45. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Capozzi 2019	Capozzi M, De Divitiis C, Ottaiano A, von Arx C, Scala S, Tatangelo F, Delrio P, Tafuto S. Lenvatinib, a molecule with versatile application: from preclinical evidence to future development in anti-cancer treatment. <i>Cancer Manag Res.</i> 2019 May 1;11:3847-3860.	Praca pogładowa, nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Abdel-Rahman 2019	Abdel-Rahman O, Elsayed Z. Immune checkpoint inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; 2019; 9; John Wiley & Sons, Ltd; 1465-1858.	Protokół przeglądu Cochrane, który dopiero ma zostać opracowany.

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Data ostatniego przeszukiwania: 14.10.2019.

### clinicaltrials.gov

Tab. 46. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT01761266	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	Lenvatinib Dawka doustna 12 mg (lub 8 mg) raz dziennie (QD).	Sorafenib Dawka doustna 400 mg dwa razy na dobę (BID).	Tak	Kudo 2018 Evans 2019	Aktywne, nie rekrutuje pacjentów.

### clinicaltrialsregister.eu

Tab. 47. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
EUCTR2012-002992-33-IT	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	Lenvatinib Dawka doustna 12 mg (lub 8 mg) raz dziennie (QD).	Sorafenib Dawka doustna 400 mg dwa razy na dobę (BID).	Tak	Kudo 2018 Evans 2019	Aktywne.

## Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 48. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
REFLECT	<p>Dorośli (w wieku <math>\geq 18</math> lat) z potwierdzoną histologicznie lub cytologicznie diagnozą nieoperacyjnego HCC lub klinicznie potwierdzoną diagnozą HCC zgodnie z kryteriami American Association for the Study of Liver Diseases, w tym marskością wątroby o dowolnej etiologii lub z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C.</p> <p>Pacjenci musieli mieć co najmniej 1 mierzalną docelową zmianę w wątrobie lub poza wątrobą, zgodnie z mRECIST, oraz odpowiednią czynność wątroby, szpiku kostnego, krzepnięcia krwi, nerek i trzustki, jak określono w protokole. Kobiety w wieku rozrodczym nie mogą być w ciąży ani karmić piersią.</p> <p>Inne kluczowe kryteria włączenia obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci ze stadium B (niekwalifikujący się do TACE) lub stadium C na podstawie systemu oceny stopnia zaawansowania raka wątroby BCLC.</li> <li>• Odpowiednio kontrolowane ciśnienie krwi (BP), przy zastosowaniu maksymalnie 3 leków przeciwnadciśnieniowych, zdefiniowe jako BP <math>\leq 150/90</math> mmHg w badaniu przesiewowym i bez zmian leków przeciwnadciśnieniowych w ciągu 1 tygodnia przed cyklem 1/dniem 1.</li> <li>• Klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha.</li> <li>• Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) wynoszący 0 lub 1.</li> <li>• Oczekiwany czas przeżycia 12 tygodni lub dłużej po rozpoczęciu badania.</li> </ul> <p>Mierzalną chorobę zdefiniowano następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana w wątrobie</li> </ul>	<p>Pacjenci nie kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli mieli wcześniej jakąkolwiek ogólnoustrojową terapię przeciwnowotworową lub jeśli otrzymywali którykolwiek z badanych leków przeciwnowotworowych, w tym lenwatinib stosowany w leczeniu zaawansowanego / nieoperacyjnego HCC. Pacjenci, którzy przyjmowali ziołowe lub tradycyjne chińskie leki (TCM) zatwierdzone do stosowania w zaawansowanym HCC w Chinach, kwalifikowali się do udziału w badaniu.</p> <p>Pacjenci zostali również wykluczeni, jeśli mieli wyniki obrazowania wskazujące na HCC z zajęciem wątroby <math>\geq 50\%</math>, wyraźną inwazję do przewodu żółciowego lub inwazję głównego portalu żylnego (Vp4) lub otrzymali jakiegokolwiek leczenie wzbogacające krew w ciągu 28 dni do randomizacji.</p> <p>Inne kluczowe kryteria wykluczenia obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których nie zwalczono objawów toksyczności w wyniku wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, z wyjątkiem łysienia i bezpłodności. Zwalczenie toksyczności zdefiniowano jako stopień ciężkości <math>&lt; 2</math> według wspólnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE) v4.0.</li> <li>• Znaczące zaburzenia sercowo-naczyniowe: historia zastoinowej niewydolności serca większej niż klasa II wg New York Heart Association (NYHA), niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu w ciągu 6 miesięcy do pierwszej dawki badanego leku lub arytmia serca wymagająca leczenia wykryta w badaniu przesiewowym.</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o zmianę można dokładnie zmierzyć w co najmniej 1 wymiarze jako <math>\geq 1,0</math> cm</li> <li>o zmiana umożliwiła powtórzenie pomiaru</li> <li>• Zmiana poza wątrobą <ul style="list-style-type: none"> <li>o zmiana w obrębie węzła chłonnego, które mierzyła w co najmniej 1 wymiarze <math>\geq 1,5</math> cm w krótkiej osi, z wyjątkiem węzła chłonnego Porta hepatitis, który powinien mierzyć <math>\geq 2,0</math> cm w krótkiej osi</li> <li>o zmiana inna niż w obrębie węzłów chłonnych mierząca <math>\geq 1,0</math> cm w najdłuższej średnicy</li> </ul> </li> </ul> <p>Zmiany uprzednio leczone radioterapią lub terapią lokoregionalną muszą wykazywać radiograficzne oznaki progresji choroby, aby można je było uznać za zmiany docelowe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wydłużenie odstępu QTc do <math>&gt;480</math> ms.</li> <li>• Krwawienie lub zaburzenia zakrzepowe, lub stosowanie leków przeciwzakrzepowych wymagających monitorowania terapeutycznego międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), np. warfaryny lub podobnych leków.</li> <li>• Dozwolone było leczenie heparyną drobnocząsteczkową i inhibitorami czynnika X, które nie wymagały monitorowania INR. Leki przeciwplatekcyjne były zabronione podczas całego badania.</li> <li>• Zaburzenie wchłaniania z przewodu pokarmowego lub jakiegokolwiek inne schorzenie, które mogło mieć wpływ na wchłanianie lenwatinibu w opinii badacza.</li> <li>• Krwawienie z przewodu pokarmowego lub czynne krwiopłucie (jasnoczerwona krew co najmniej 0,5 łyżeczki) w ciągu 28 dni przed randomizacją.</li> <li>• Żylaki żołądka lub przetyku, które wymagały aktywnego leczenia interwencyjnego w ciągu 28 dni przed randomizacją. Dozwolona była profilaktyka za pomocą terapii farmakologicznej (np. nieselektywny beta-bloker).</li> <li>• Pacjenci, których jedyną zmianą docelową była zmiana w kości.</li> <li>• Rak opon mózgowo-rdzeniowych.</li> <li>• Przerzuty do mózgu lub podtwardówkowe obecnie lub kiedykolwiek w wywiadzie.</li> </ul>

BCLC - Barcelona Clinic Liver Cancer; BP - ciśnienie krwi (ang. *blood pressure*); CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HCC - rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*); INR - International Normalised Ratio; mRECIST - modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; NYHA - New York Heart Association; TACE - przezskórna chemoembolizacja (ang. *transcatheter arterial chemoembolization*).

## Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 49. Wyjściowe dane demograficzne.

REFLECT	Lenvatinib			Sorafenib
	8 mg <sup>†</sup> (N = 151)	12 mg <sup>†</sup> (N = 327)	Łącznie (N = 478)	(N = 476)
Wiek (lata)				
Średnia (SD)	63,1 (12,30)	60,4 (11,32)	61,3 (11,69)	61,2 (12,01)
Mediana	65,0	62,0	63,0	62,0
Q1, Q3	56,0; 72,0	53,0; 68,0	54,0; 70,0	54,0; 70,0
Min, max	20; 86	24; 88	20; 88	22; 88
Grupy wiekowe (lata), n (%)				
<65	69 (45,7)	201 (61,5)	270 (56,5)	283 (59,5)
≥65 do <75	56 (37,1)	94 (28,7)	150 (31,4)	126 (26,5)
≥75	26 (17,2)	32 (9,8)	58 (12,1)	67 (14,1)
Płeć, n (%)				
Mężczyźni	106 (70,2)	299 (91,4)	405 (84,7)	401 (84,2)
Kobiety	45 (29,8)	28 (8,6)	73 (15,3)	75 (15,8)
Pochodzenie geograficzne, n (%)				
Zachodnie <sup>†</sup>	21 (13,9)	136 (41,6)	157 (32,8)	157 (33,0)
Azja-Pacyficzna <sup>†</sup>	130 (86,1)	191 (58,4)	321 (67,2)	319 (67,0)
Rasa, n (%)				
Biała	17 (11,3)	118 (36,1)	135 (28,2)	141 (29,6)
Czarna/Afroamerykanie	0 (0,0)	7 (2,1)	7 (1,5)	6 (1,3)
Azjatycka	134 (88,7)	200 (61,2)	334 (69,9)	326 (68,5)
Indiańska/iniicka	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,2)	0 (0,0)
Hawajska /wysp pacyficznych	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Inna	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,2)	2 (0,4)
Masa ciała (kg)				
Średnia (SD)	52,7 (4,90)	75,9 (14,40)	68,6 (16,32)	68,1 (13,90)
Mediana	53,0	72,0	66,2	67,0
Q1, Q3	50,0; 56,5	65,3; 82,0	57,0; 76,2	57,6; 77,0
Min, max	39, 60	60, 142	39, 142	39, 123
Grupy pod względem masy ciała, n (%)				
<60 kg	151 (100,0)	2 (0,6)	153 (32,0)	146 (30,7)
≥60 kg	0 (0,0)	325 (99,4)	325 (68,0)	330 (69,3)
ECOG PS, n (%)				
0	93 (61,6)	211 (64,5)	304 (63,6)	301 (63,2)
1	58 (38,4)	116 (35,5)	174 (36,4)	175 (36,8)
Klasyfikacja NYHA, n (%)				
I	4 (2,6)	33 (10,1)	37 (7,7)	44 (9,2)
II	1 (0,7)	7 (2,1)	8 (1,7)	6 (1,3)
Nie dotyczy	145 (96,0)	287 (87,8)	432 (90,4)	426 (89,5)
Brak danych	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Wynik w skali Child-Pugh, n (%)				

REFLECT	Lenvatinib			Sorafenib
	8 mg <sup>†</sup> (N = 151)	12 mg <sup>†</sup> (N = 327)	Łącznie (N = 478)	(N = 476)
5	111 (73,5)	257 (78,6)	368 (77,0)	357 (75,0)
6	40 (26,5)	67 (20,5)	107 (22,4)	114 (23,9)
7	0 (0,0)	3 (0,9)	3 (0,6)	4 (0,8)
8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, n (%)				
Tak	38 (25,2)	71 (21,7)	109 (22,8)	90 (18,9)
Nie	113 (74,8)	256 (78,3)	369 (77,2)	386 (81,1)
Rozsiew poza wątrobę, n (%)				
Tak	91 (60,3)	200 (61,2)	291 (60,9)	295 (62,0)
Nie	60 (39,7)	127 (38,8)	187 (39,1)	181 (38,0)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozsiew poza wątrobę lub oba, n (%)				
Tak	105 (69,5)	224 (68,5)	329 (68,8)	336 (70,6)
Nie	46 (30,5)	103 (31,5)	149 (31,2)	140 (29,4)
Marskość wątroby, n (%)				
Tak <sup>§</sup>	75 (49,7)	168 (51,4)	243 (50,8)	231 (48,5)
Nie	76 (50,3)	159 (48,6)	235 (49,2)	245 (51,5)

<sup>†</sup> Pacjentów mają więcej niż 1 miejsce choroby; <sup>†</sup> Na podstawie połączonych danych z diagnozy HCC i wywiadu medycznego.

<sup>§</sup> Pacjentów można zaliczyć do więcej niż 1 czynnika wywołującego HCC.

BCLC - Barcelona Clinic Liver Cancer; FAS - Full Analysis Set; HCC - rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*); Q - kwartył (ang. *quartile*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 50. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	REFLECT	
	Lenwatynib	Sorafenib
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	478	476
Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	476	475
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	478	476
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	476	475
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]*	451 (94,7%)	451 (94,9%)
Liczba pacjentów, którzy kontynuowali leczenie [n (%)]*^	27 (5,7%)	25 (5,3%)
Przyczyny nieukończenia badania [n (%)]**		
Progresja choroby radiologiczna	311 (61,1%)	347 (72,9%)
Progresja choroby klinicznej	32 (6,7%)	33 (6,9%)
Działania niepożądane	63 (13,2%)	43 (9,0%)
Decyzja pacjenta	28 (5,9%)	15 (3,2%)
Utrata z obserwacji	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Wycofanie zgody	9 (1,9%)	5 (1,1%)
Inne	5 (1,0%)	7 (1,5%)

\* Odsetek wszystkich pacjentów, którzy byli randomizowani.

\*\* Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie.

^ W momencie odcięcia danych dla analizy pierwotnej.

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 51. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowy punkt końcowy	
Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i> ) zostało zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki badanego leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny. Przeżycie całkowite stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.
Skuteczność - drugorzędowe punkty końcowe	
Przeżycie wolne od progresji choroby	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression Free Survival</i> ) jest definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leczenia do pierwszej radiograficznej dokumentacji obiektywnej progresji choroby lub do zgonu w trakcie trwania badania z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi wcześniej.
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. <i>Objective Response Rate</i> ) jest zdefiniowany jako liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą poprzez uzyskanie potwierdzonej odpowiedzi całkowitej lub potwierdzonej odpowiedzi częściowej według RECIST v1.1, w stosunku do całej populacji pacjentów. Potwierdzone odpowiedzi to te, które utrzymywały się na powtarzającym obrazowaniu co najmniej 4 tygodnie po pierwotnej dokumentacji odpowiedzi.
Odpowiedź całkowita	Odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>Complete Response</i> ) została zdefiniowana i oceniona zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 oraz mRECIST. Wg RECIST v1.1: ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych. Wg mRECIST: ustąpienie wszystkich przejawów wzmocnienia naczyniowego w obrębie guza.
Częściowa odpowiedź	Odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>Partial Response</i> ) została zdefiniowana i oceniona zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 oraz mRECIST. Wg RECIST v1.1: zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w stosunku do badania wyjściowego. Wg mRECIST: zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy średnic uwidocznionych (wzmocnienie w fazie tętnicznej) zmian docelowych, przyjmując za odniesienie sumę średnic docelowych zmian w badaniu wyjściowym.
Stabilizacja choroby	Stabilizacja choroby (SD, ang. <i>Stable Disease</i> ) została zdefiniowana i oceniona zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 oraz mRECIST. Wg RECIST v1.1 oraz mRECIST: zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.
Progresja choroby	Progresja choroby (PD, ang. <i>Progressed Disease</i> ) została zdefiniowana i oceniona zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 oraz mRECIST. Wg RECIST v1.1: zwiększenie sumy wymiarów zmian docelowych o przynajmniej 20% w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia. Wg mRECIST: zwiększenie sumy wymiarów uwidocznionych (wzmocnienie w fazie tętnicznej) zmian docelowych o przynajmniej 20% w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia.



Punkt końcowy	Komentarz
Wskaźnik kontroli choroby	Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. <i>Disease Control Rate</i> ) zdefiniowano jako odsetek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź i stabilną chorobę na interwencję terapeutyczną.
Jakość życia	
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0) został utworzony przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (w skrócie EORTC) i jest przeznaczony do badania jakości życia osób chorujących na nowotwory. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalają ocenić jakość życia pacjentów po względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). Oceny dokonuje się w skali od 1 do 4.
EORTC QLQ-HCC18	Kwestionariusz EORTC QLQ-HCC18 (wersja 3.0) został utworzony przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (w skrócie EORTC) i jest przeznaczony do badania jakości życia osób chorujących na raka wątrobowokomórkowego. Kwestionariusz składa się z 18 pytań specyficznych dla raka wątrobowokomórkowego. Oceny dokonuje się w skali od 1 do 4.
EQ-5D-3L	Kwestionariusz EQ-5D składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza składa się z 5 domen, takich jak: mobilność, samoobsługa, zwykłe, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdą z domen ocenia się w skali od 1 do 3. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Bezpieczeństwo było oceniane w sposób ciągły, a ciężkość zdarzeń niepożądanych była oceniana przez badacza zgodnie z ogólnymi kryteriami terminologii dla zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, wersja 4.0. Oceniane punkty końcowe (każdy w zróżnicowaniu ze względu na ciężkość: jakiegokolwiek stopnia, min. 3. stopnia).

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 52. Metodyka badań.

Badanie	REFLECT
Metoda badania	Badanie III razy, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie.
Typ badania	Równoległe.
Lokalizacja ośrodków	154 ośrodki w 20 krajach.
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	954/954/951
Czas obserwacji	Od 1 marca 2013 r. (otrzymanie zgody od pierwszego pacjenta włączonego do badania) do 13 listopada 2016 r. (data odłączenia danych dla pierwotnej analizy). 45 miesięcy.
Populacja	Dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego, wcześniej nieleczeni systemowo.
Porównywane interwencje	Lenwatinib 12 mg/dobę (w przypadku masy ciała $\geq 60$ kg) lub 8 mg/dobę (w przypadku masy ciała $< 60$ kg) Sorafenib 400 mg/2 x na dobę w 28-dniowych cyklach
Szczegółowy protokół leczenia	Tak.
Metody statystyczne	Tak.
Uzasadnienie liczebności próby	Wymagana liczba zdarzeń do pierwotnej analizy wynosiła 700 zgonów, przy założeniu 5% rezygnacji.
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Eisai Inc.
Analiza ITT	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Hipoteza	Non inferiority - badanie zaprojektowano tak, by wykazać, iż lenwatinib jest niegorszy od sorafenibu pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS) - pierwszorzędowy punkt końcowy ogólnego przeżycia był na pierw testowany pod kątem non-inferiority, a następnie pod kątem superiority.

## Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
REFLECT	niskie <sup>*</sup>	niskie <sup>*</sup>	niskie <sup>**</sup>	niskie <sup>‡</sup>	niskie <sup>^</sup>	niskie	niskie

\* Allokacji do grup terapeutycznych dokonano za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowo-internetowej, który również działał jako metoda ukrywania allokacji. Jako czynniki stratyfikacji wykorzystano: region (Azja i Pacyfik [zdefiniowane jako Chiny, Hongkong, Japonia, Korea Południowa, Maleszja, Filipiny, Singapur, Tajwan i Tajlandia] lub zachodni [zdefiniowany jako Belgia, Wielka Brytania, Hiszpania, Niemcy, Włochy, Polska, Francja, USA, Kanada, Izrael i Rosja]), obecność makroskopowej inwazji żyły wrotnej, rozszewu pozawątrobowego lub obu (tak lub nie), stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (0 lub 1) i masę ciała (<60 kg lub ≥ 60 kg). Zastosowano rozmiar bloku randomizacji 2. Sekwencja randomizacji została wygenerowana przez niezależnego statystyka związanego z dostawcą systemu, a badacze uzyskali losowe przypisania do grup bezpośrednio z systemu.

\*\* Badanie było otwarte, a więc niezaslepienie pod względem pacjentów i badaczy, jednak ze względu na charakter badanego stanu chorobowego, brak zaslepienia nie powinien mieć wpływu na ocenę efektów.

‡ Wyniki badań obrazowych były oceniane przez zaslepiony niezależny komitet.

^ Różnica pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów utraconych z obserwacji wynosi 0,2%, a przyczyny nieukończenia badania są zbliżone w obu grupach.

### Legenda:

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaslepienie lub badanie niezaslepienie, jednak brak zaslepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaslepienie; brak zaslepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaslepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

## Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 54. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 55. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95%CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)



## Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa lenwatynibu (Lenvima®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2019.

### EMA

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lenvima (mogące wystąpić u więcej niż 3 na 10 osób) to nadciśnienie, biegunka, zmniejszenie apetytu i masy ciała, zmęczenie, nudności, białkomocz, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, dysfonia, ból głowy i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

Najważniejsze poważne działania niepożądane to niewydolność nerek i zaburzenia ich czynności; zaburzenia związane z sercem i krążeniem, takie jak niewydolność serca, zakrzepy w tętnicach prowadzące do udaru mózgu lub zawału serca, krwawienie w mózgu, zespół znany jako „zespół tylnej odwracalnej encefalopatii” charakteryzujący się bólem głowy, splątaniem, napadami i utratą wzroku, niewydolność wątroby, encefalopatia wątrobowa (uszkodzenie mózgu spowodowane niewydolnością wątroby), udar i zawał serca.

Lenvima nie może być przyjmowana przez kobiety karmiące piersią. [EMA Lenvinma]

### FDA

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych lenwatynibem z HCC ( $\geq 20\%$ ) w kolejności malejącej częstości były nadciśnienie, zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu, bóle stawów, bóle mięśni, zmniejszenie masy ciała, ból brzucha, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, białkomocz, dysfonia, zdarzenia krwotoczne, niedoczynność tarczycy i nudności.

Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszystkie poważne zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek ze stosowaniem jleku do systemu raportowania MedWatch FDA. [FDA Lenvima]

### **Lareb**

W niderlandzkiej bazie Lareb zidentyfikowano 5 zgłoszeń dotyczących kwestii bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem produktu Lenvima. 3 zgłoszenia dotyczyły zdarzeń niepożądanych innych niż poważne, natomiast 2 dotyczyły poważnych zdarzeń:

- zespół ręka-stopą: 1;
- ropień: 1;
- ostry brzuch: 1;
- biegunka: 2;
- zapalenie jelit: 1;
- nudności: 1;
- ból w górnej części brzucha: 1;
- przetoka: 1;
- zmniejszenie masy ciała: 1;
- zakrzep w śródczaszkowej zatoce żyłnej: 1.

Na pozostałych stronach internetowych nie zidentyfikowano żadnych doniesień z zakresu bezpieczeństwa zastosowania produktu Lenvima.

## Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 56. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe.

Zmienna	Lerwatynib			Sorafenib			Różnica efektu HR (95% CI)
	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/ N <sup>^</sup>	95% CI*/Media na <sup>^</sup>	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/ N <sup>^</sup>	95% CI*/Media na <sup>^</sup>	
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>							
Ogółem							
Ocena przez badacza	478	13,6	12,1-14,9	476	12,3	10,4-13,9	0,92 (0,79-1,06)
W rozbiciu na subpopulacje							
Wiek (lata)							
<65	203	270	12,4	204	283	11,4	0,94 (0,77-1,15)
≥65	148	208	14,6	146	193	13,4	0,84 (0,66-1,07)
Płeć							
męska	293	404	13,4	293	401	12,4	0,91 (0,77-1,07)
żeńska	88	73	15,3	57	75	11,4	0,84 (0,56-1,26)
Region							
Azja Pacyfik	243	321	13,5	248	319	11,0	0,86 (0,72-1,02)
Zachód	108	157	13,6	102	157	14,2	1,08 (0,82-1,42)
ECOG-PS							
PS=0	221	304	14,6	223	301	12,8	0,88 (0,73-1,06)
PS=1	130	174	10,7	127	175	10,3	0,97 (0,76-1,25)
Masa ciała (kg)							
<60	110	153	13,4	113	146	10,3	0,85 (0,65-1,11)
≥60	241	325	13,7	237	330	12,5	0,95 (0,79-1,14)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie							
tak	280	329	11,5	259	336	9,8	0,87 (0,73-1,04)
nie	101	149	18,0	91	140	18,0	1,05 (0,79-1,40)
AFP wyjściowo (ng/ml)							
<200	167	255	19,5	193	286	16,3	0,91 (0,74-1,12)
≥200	183	222	10,4	154	187	8,2	0,78 (0,63-0,98)
Etiologia							
HBV	196	259	13,4	186	244	10,2	0,83 (0,68-1,02)
HCV	75	103	15,3	97	135	14,1	0,91 (0,66-1,26)
nadużywanie alkoholu	22	33	14,1	15	23	11,9	1,03 (0,47-2,28)
Stadium wg BCLC							
B	71	104	18,5	65	92	17,3	0,91 (0,65-1,28)
C	280	374	11,8	285	384	10,3	0,92 (0,77-1,08)
Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu							
tak	143	206	19,5	175	243	17,0	0,84 (0,67-1,06)
nie	208	272	10,5	175	233	7,9	0,91 (0,74-1,11)
Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	63	99	23,0	82	112	19,6	0,71 (0,51-1,01)

Zmienna	Lerwatynib			Sorafenib			Różnica efektu
	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	HR (95% CI)
nie	288	379	11,6	268	364	10,1	0,94 (0,79-1,11)
Leki przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	110	156	20,8	132	184	17,0	0,87 (0,67-1,14)
nie	241	322	11,5	218	292	9,1	0,90 (0,75-1,09)
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>							
Ogółem							
Ocena przez badacza	478	7,4	6,9-8,8	476	3,7	3,6-4,6	0,66 (0,57-0,77)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	478	7,3	5,6-7,5	476	3,6	3,6-3,7	0,64 (0,55-0,75)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	478	7,3	5,6-7,5	476	3,6	3,6-3,9	0,65 (0,56-0,77)
W rozbiściu na subpopulacje							
Wiek (lata)							
<65	201	270	7,3	223	283	3,6	0,67 (0,55-0,82)
≥65	148	208	7,4	144	193	5,4	0,61 (0,48-0,78)
Płeć							
męska	298	404	7,4	308	401	3,7	0,66 (0,56-0,77)
żeńska	51	73	7,4	59	75	4,6	0,75 (0,49-1,13)
Region							
Azja Pacyfik	249	321	7,3	264	319	3,6	0,61 (0,51-0,73)
Zachód	100	157	7,4	103	157	5,5	0,81 (0,61-1,08)
EOOG-PS							
PS=0	220	304	7,4	233	301	3,7	0,63 (0,52-0,76)
PS=1	129	174	7,3	134	175	3,7	0,70 (0,55-0,90)
Masa ciała (kg)							
<60	111	153	7,4	121	146	3,6	0,61 (0,46-0,79)
≥60	238	325	7,4	246	330	3,7	0,69 (0,58-0,83)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie							
tak	246	329	7,3	265	336	3,6	0,64 (0,54-0,77)
nie	103	149	9,2	102	140	5,6	0,73 (0,55-0,97)
AFP wyjściowo (ng/ml)							
<200	186	255	9,0	209	286	5,4	0,68 (0,55-0,83)
≥200	163	222	5,5	157	187	2,4	0,59 (0,47-0,75)
Etiologia							
HBV	205	259	7,3	199	244	3,6	0,62 (0,50-0,75)
HCV	70	103	7,4	103	135	5,3	0,78 (0,56-1,09)
nadużywanie alkoholu	19	33	8,8	18	23	3,9	0,27 (0,11-0,66)
Stadium wg BCLC							
B	72	104	9,1	66	92	5,5	0,70 (0,50-0,99)
C	277	374	7,3	301	384	3,7	0,63 (0,53-0,75)
Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu							
tak	177	206	7,2	204	243	3,6	0,58 (0,47-0,72)
nie	172	272	8,0	163	233	3,7	0,70 (0,56-0,87)

Zmienna	Lenwatynib			Sorafenib			Różnica efektu
	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	HR (95% CI)
Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	80	99	7,4	93	112	3,6	0,41 (0,29-0,57)
nie	269	379	7,4	274	364	3,7	0,71 (0,59-0,84)
Leki przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	137	156	5,7	157	184	3,8	0,66 (0,51-0,85)
nie	212	322	8,6	210	292	3,7	0,66 (0,54-0,80)
<b>Czas do progresji choroby (TTP)</b>							
Ogółem							
Ocena przez badacza	478	8,9	7,4-9,2	476	3,7	3,6-5,4	0,63 (0,53-0,73)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	478	7,4	7,2-9,1	476	3,7	3,6-3,9	0,60 (0,51-0,71)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	478	7,4	7,3-9,1	476	3,7	3,6-5,4	0,61 (0,51-0,72)
W rozbiciu na subpopulacje							
Wiek (lata)							
<65	179	270	8,6	210	283	3,6	0,63 (0,52, 0,78)
≥65	129	208	9,0	133	193	5,5	0,57 (0,44, 0,74)
Płeć							
męska	261	404	9,0	286	401	3,7	0,62 (0,52, 0,73)
żeńska	47	73	7,4	57	75	4,6	0,72 (0,47, 1,10)
Region							
Azja Pacyfik	225	321	7,5	248	319	3,6	0,59 (0,49, 0,71)
Zachód	83	157	9,2	95	157	5,6	0,73 (0,54, 1,00)
ECOG-PS							
PS=0	205	304	8,9	223	301	3,7	0,61 (0,46, 0,80)
PS=1	103	174	9,2	120	175	5,5	0,62 (0,47, 0,82)
Masa ciała (kg)							
<60	100	153	9,0	110	146	3,7	0,61 (0,46, 0,80)
≥60	208	325	8,8	233	330	3,9	0,64 (0,53, 0,77)
Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie							
tak	216	329	7,4	247	336	3,6	0,60 (0,50, 0,73)
nie	92	149	9,3	96	140	5,7	0,69 (0,51, 0,93)
AFP wyjściowo (ng/ml)							
<200	165	255	9,2	195	286	5,5	0,64 (0,52, 0,79)
≥200	143	222	5,6	147	187	3,4	0,56 (0,44, 0,71)
Etiologia							
HBV	180	259	7,6	185	244	3,5	0,58 (0,47, 0,72)
HCV	65	103	8,8	96	135	5,4	0,79 (0,56, 1,11)
nadużywanie alkoholu	16	33	9,2	15	23	5,5	0,26 (0,10, 0,69)
Stadium BCLC							
B	67	104	9,2	62	92	5,5	0,69 (0,48, 0,98)
C	24	374	7,4	281	384	3,7	0,59 (0,49, 0,80)
Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu							



Zmienna	Lenwatynib			Sorafenib			Różnica efektu
	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	N*/n <sup>^</sup>	Mediana*/N <sup>^</sup>	95% CI*/Mediana <sup>^</sup>	HR (95% CI)
tak	177	206	7,2	204	243	3,6	0,58 (0,77, 0,72)
nie	131	272	11,0	139	233	5,5	0,62 (0,49, 0,80)
Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	80	99	7,4	93	112	3,6	0,41 (0,29, 0,57)
nie	228	379	9,1	250	364	3,9	0,66 (0,55, 0,79)
Leki przeciwnowotworowe po leczeniu							
tak	137	156	5,7	157	184	3,8	0,66 (0,51, 0,85)
nie	171	322	9,3	186	292	3,7	0,60 (0,48, 0,74)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz

\* Dotyczy wartości ogółem.

<sup>^</sup> Dotyczy wartości w rozbiciu na subpopulacje.

Tab. 57. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne.

Zmienna	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Obiektywna odpowiedź (ORR)</b>							
Ocena przez badacza	115/478 (24,1%)	44/476 (9,2%)	3,11 (2,14; 4,52)	<0,0001	14,81 (10,18; 19,45)	<0,0001	6,75 (5,14; 9,82)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	194/478 (40,6%)	59/476 (12,4%)	4,83 (3,48; 6,70)	<0,0001	28,19 (22,89; 33,50)	<0,0001	3,55 (2,99; 4,37)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	90/478 (18,8%)	31/476 (6,5%)	3,33 (2,17; 5,12)	<0,0001	12,32 (8,17; 16,46)	<0,0001	8,12 (6,07; 12,24)
W rozbiciu na subpopulacje							
Wiek (lata)							
<65	62/270 (23,0%)	26/283 (9,2%)	2,95 (1,80; 4,82)	<0,0001	13,78 (7,73; 19,82)	<0,0001	7,26 (5,05; 12,93)
≥65	53/208 (25,5%)	18/193 (9,3%)	3,32 (1,87; 5,92)	<0,0001	16,15 (8,95; 23,36)	<0,0001	6,19 (4,28; 11,17)
Płeć							
męska	96/404 (23,8%)	35/401 (8,7%)	3,26 (2,15; 4,94)	<0,0001	15,03 (10,05; 20,02)	<0,0001	6,65 (5,00; 9,95)
żeńska	19/73 (26,0%)	9/75 (12,0%)	2,58 (1,08; 6,16)	0,0329	14,03 (1,56; 26,49)	0,0274	7,13 (3,77; 64,06)
Region							
Azja Pacyfik	82/321 (25,5%)	27/319 (8,5%)	3,71 (2,33; 5,92)	<0,0001	17,08 (11,42; 22,75)	<0,0001	5,85 (4,40; 8,76)
Zachód	33/157 (21,0%)	17/157 (10,8%)	2,19 (1,16; 4,13)	0,0151	10,19 (2,18; 18,21)	0,0127	9,81 (5,49; 45,96)
ECOG-PS							
PS=0	86/304 (28,3%)	25/301 (8,3%)	4,36 (2,70; 7,03)	<0,0001	19,98 (14,04; 25,93)	<0,0001	5,00 (3,86; 7,12)
PS=1	29/174 (16,7%)	19/175 (10,9%)	1,64 (0,88; 3,06)	0,1176	5,81 (-1,40; 13,01)	0,1140	-
Masa ciała (kg)							

Zmienna	Lenwatinib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<60	34/153 (22,2%)	12/146 (8,2%)	3,19 (1,58; 6,44)	0,0012	14,00 (6,05; 21,96)	0,0006	7,14 (4,55; 16,53)
≥60	81/325 (24,9%)	32/330 (9,7%)	3,09 (1,99; 4,81)	<0,0001	15,23 (9,54; 20,91)	<0,0001	6,57 (4,78; 10,48)
<b>Makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub jedno i drugie</b>							
tak	71/329 (21,6%)	28/336 (8,3%)	3,03 (1,90; 4,83)	<0,0001	13,25 (7,91; 18,59)	<0,0001	7,55 (5,38; 12,64)
nie	44/149 (29,5%)	16/140 (11,4%)	3,25 (1,73; 6,09)	0,0002	18,10 (9,08; 27,13)	0,0001	5,52 (3,69; 11,02)
<b>AFP wyjściowo (ng/ml)</b>							
<200	70/255 (27,5%)	27/286 (9,4%)	3,63 (2,24; 5,88)	<0,0001	18,01 (11,57; 24,45)	<0,0001	5,55 (4,09; 8,64)
≥200	45/222 (20,3%)	17/187 (9,1%)	2,54 (1,40; 4,62)	0,0022	11,18 (4,48; 17,88)	0,0011	8,95 (5,59; 22,34)
<b>Etiologia</b>							
HBV	54/259 (20,8%)	20/244 (8,2%)	2,95 (1,71; 5,10)	0,0001	12,65 (6,63; 18,68)	<0,0001	7,90 (5,35; 15,09)
HCV	36/103 (35,0%)	14/135 (10,4%)	4,64 (2,34; 9,22)	<0,0001	24,58 (14,03; 35,13)	<0,0001	4,07 (2,85; 7,13)
nadużywanie alkoholu	3/33 (9,1%)	3/23 (13,0%)	0,67 (0,12; 3,64)	0,6396	-3,95 (- 20,85; 12,95)	0,6467	-
<b>Stadium BCLC</b>							
B	37/104 (35,6%)	11/92 (12,0%)	4,07 (1,93; 8,58)	0,0002	23,62 (12,28; 34,96)	<0,0001	4,23 (2,86; 8,14)
C	78/374 (20,9%)	33/384 (8,6%)	2,80 (1,81; 4,33)	<0,0001	12,26 (7,28; 17,24)	<0,0001	8,16 (5,80; 13,74)
<b>Terapia przeciwnowotworowa po leczeniu</b>							
tak	58/206 (28,2%)	19/243 (7,8%)	4,62 (2,64; 8,07)	<0,0001	20,34 (13,33; 27,34)	<0,0001	4,92 (3,66; 7,50)
nie	57/272 (21,0%)	25/233 (10,7%)	2,21 (1,33; 3,66)	0,0022	10,23 (3,97; 16,49)	0,0014	9,78 (6,07; 25,21)
<b>Procedury przeciwnowotworowe po leczeniu</b>							
tak	30/99 (30,3%)	8/112 (7,1%)	5,65 (2,45; 13,06)	0,0001	23,16 (12,93; 33,39)	<0,0001	4,32 (2,99; 7,74)
nie	85/379 (22,4%)	36/364 (9,9%)	2,63 (1,73; 4,01)	<0,0001	12,54 (7,34; 17,74)	<0,0001	7,98 (5,64; 13,63)
<b>Leki przeciwnowotworowe po leczeniu</b>							
tak	43/156 (27,6%)	16/184 (8,7%)	4,00 (2,15; 7,44)	<0,0001	18,87 (10,76; 26,98)	<0,0001	5,30 (3,71; 9,29)
nie	72/322 (22,4%)	28/292 (9,6%)	2,72 (1,70; 4,34)	<0,0001	12,77 (7,10; 18,44)	<0,0001	7,83 (5,42; 14,08)
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>							
Ocena przez badacza	6/478 (1,3%)	2/476 (0,4%)	3,01 (0,60; 15,00)	0,1782	0,84 (-0,32; 1,99)	0,1564	-
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	10/478 (2,1%)	4/476 (0,8%)	2,52 (0,79; 8,10)	0,1202	1,25 (-0,27; 2,77)	0,1071	-
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	2/478 (0,4%)	1/476 (0,2%)	2,00 (0,18; 22,09)	0,5731	0,21 (-0,50; 0,92)	0,5652	-
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>							
Ocena przez badacza	109/478 (22,8%)	42/476 (8,8%)	3,05 (2,08; 4,47)	<0,0001	13,98 (9,44; 18,52)	<0,0001	7,15 (5,40; 10,60)

Zmienna	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	184/478 (38,5%)	55/476 (11,6%)	4,79 (3,42; 6,70)	<0,0001	26,94 (21,72; 32,16)	<0,0001	3,71 (3,11; 4,60)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	88/478 (18,4%)	30/476 (6,3%)	3,35 (2,17; 5,19)	<0,0001	12,11 (8,00; 16,21)	<0,0001	8,26 (6,17; 12,49)
<b>Stabilna choroba (SD)</b>							
Ocena przez badacza	246/478 (51,5%)	244/476 (51,3%)	1,01 (0,78; 1,30)	0,9498	0,20 (-6,14; 6,55)	0,9498	-
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	159/478 (33,3%)	219/476 (46,0%)	0,58 (0,45; 0,76)	0,0001	-12,74 (- 18,90; -6,59)	<0,0001	7,85 (5,29; 15,18)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	258/478 (54,0%)	250/476 (52,5%)	1,06 (0,82; 1,37)	0,6527	1,45 (-4,88; 7,79)	0,6527	-
<b>Trwała stabilizacja choroby (dSD)</b>							
Ocena przez badacza	167/478 (34,9%)	139/476 (29,2%)	1,30 (0,99; 1,71)	0,0580	5,74 (-0,18; 11,65)	0,0572	-
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	84/478 (17,6%)	90/476 (18,9%)	0,91 (0,66; 1,27)	0,5937	-1,33 (-6,23; 3,57)	0,5936	-
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	163/478 (34,1%)	118/476 (24,8%)	1,57 (1,19; 2,08)	0,0017	9,31 (3,56; 15,06)	0,0015	10,74 (6,64; 28,12)
<b>Progresja choroby (PD)</b>							
Ocena przez badacza	71/478 (14,9%)	147/476 (30,9%)	0,39 (0,28; 0,54)	<0,0001	-16,03 (- 21,26; - 10,80)	<0,0001	6,24 (4,70; 9,26)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	79/478 (16,5%)	152/476 (31,9%)	0,42 (0,31; 0,57)	<0,0001	-15,41 (- 20,76; - 10,05)	<0,0001	6,49 (4,82; 9,95)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	84/478 (17,6%)	152/476 (31,9%)	0,45 (0,34; 0,62)	<0,0001	-14,36 (- 19,76; -8,96)	<0,0001	6,96 (5,06; 11,16)
<b>Wskaźnik kontroli choroby (DCR)</b>							
Ocena przez badacza	361/478 (75,5%)	288/476 (60,5%)	2,01 (1,53; 2,66)	<0,0001	15,02 (9,18; 20,86)	<0,0001	6,66 (4,79; 10,90)
Ocena przez niezależny komitet (mRECIST)	353/478 (73,8%)	278/476 (58,4%)	2,01 (1,53; 2,64)	<0,0001	15,45 (9,52; 21,37)	<0,0001	6,47 (4,68; 10,51)
Ocena przez niezależny komitet (RECIST 1.1)	348/478 (72,8%)	281/476 (59,0%)	1,86 (1,42; 2,44)	<0,0001	13,77 (7,82; 19,72)	<0,0001	7,26 (5,07; 12,79)

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzyści punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).



**Tab. 58. Wyniki z zakresu jakości życia - QLQ.**

Domena	HR	LCL	UCL	Wartość p
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-C30				
Funkcjonowanie fizyczne	0,91	0,769	1,070	0,2456
Odgrywanie ról	0,83	0,705	0,970	0,0193
Funkcjonowanie emocjonalne	0,96	0,811	1,132	0,6145
Funkcje kognitywne	1,07	0,903	1,258	0,4522
Funkcjonowanie społeczne	1,05	0,887	1,238	0,5833
Zmęczenie	0,94	0,804	1,091	0,3999
Nudności i wymioty	1,05	0,869	1,276	0,5963
Ból	0,82	0,697	0,953	0,0105
Duszność	0,98	0,811	1,186	0,8432
Bezsenność	1,18	0,980	1,423	0,0814
Utrata apetytu	1,01	0,857	1,193	0,8980
Zaparcia	1,08	0,883	1,317	0,6419
Biegunka	0,53	0,449	0,630	<0,0001
Trudności finansowe	0,94	0,759	1,159	0,5538
Ogólny stan zdrowia/QoL	1,01	0,870	1,180	0,8694
Wartość sumaryczna	0,87	0,754	1,013	0,0742
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-HCC18				
Obrzęk brzucha	1,00	0,819	1,211	0,9646
Życie seksualne	0,94	0,767	1,145	0,5239
Gorączka	0,90	0,755	1,084	0,2766
Ból	1,14	0,966	1,347	0,1218
Żywność	0,81	0,681	0,952	0,0113
Obraz ciała	0,79	0,675	0,933	0,0051
Żółtaczka	0,94	0,786	1,134	0,5373
Zmęczenie	0,93	0,800	1,091	0,3906

**Tab. 59. Wyniki z zakresu jakości życia - EQ-5D-3L.**

Miara QoL wg EQ-5D-3L	Lenwatynib		Sorafenib	
	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)
VAS	478	2,8 (2,17, 3,65)	476	1,9 (1,84, 2,33)
HUI	478	2,8 (1,97, 3,52)	476	1,9 (1,84, 2,66)

**Tab. 60. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa.**

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>							
TEAE	470/476 (98,7%)	472/475 (99,4%)	0,50 (0,12; 2,00)	0,3260	-0,63 (-1,86; 0,60)	0,3161	-
TRAE	447/476 (93,9%)	452/475 (95,2%)	0,78 (0,45; 1,38)	0,3974	-1,25 (-4,14; 1,64)	0,3962	-
TEAE stopnia ≥3	357/476 (75,0%)	316/475 (66,5%)	1,51 (1,14; 2,00)	0,0042	8,47 (2,72; 14,23)	0,0039	11,80 (7,03; 36,81)
SAE	270/476 (56,7%)	231/475 (48,6%)	1,38 (1,07; 1,79)	0,0126	8,09 (1,77; 14,42)	0,0122	12,36 (6,94; 56,65)

Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
STRAE	205/476 (43,1%)	144/475 (30,3%)	1,74 (1,33; 2,27)	<0,0001	12,75 (6,68; 18,82)	<0,0001	7,84 (5,31; 14,97)
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia</b>							
Erytrodysestezja dłoniowo- podeszwowa	128/476 (26,9%)	249/475 (52,4%)	0,33 (0,25; 0,44)	<0,0001	-25,53 (- 31,53; - 19,53)	<0,0001	3,92 (3,17; 5,12)
Biegunka	184/476 (38,7%)	220/475 (46,3%)	0,73 (0,56; 0,95)	0,0170	-7,66 (- 13,93; - 1,40)	0,0165	13,05 (7,18; 21,65)
Nadciśnienie	201/476 (42,2%)	144/475 (30,3%)	1,68 (1,29; 2,19)	0,0001	11,91 (5,85; 17,98)	0,0001	8,40 (5,56; 12,10)
Spadek apetytu	162/476 (34,0%)	127/475 (26,7%)	1,41 (1,07; 1,87)	0,0146	7,30 (1,47; 13,12)	0,0141	13,70 (7,62; 21,68)
Spadek wagi	147/476 (30,9%)	106/475 (22,3%)	1,56 (1,16; 2,08)	0,0029	8,57 (2,98; 14,16)	0,0027	11,67 (7,06; 18,39)
Zmęczenie	141/476 (29,6%)	119/475 (25,1%)	1,26 (0,95; 1,68)	0,1143	4,57 (-1,09; 10,23)	0,1134	-
Łysienie	14/476 (2,9%)	119/475 (25,1%)	0,09 (0,05; 0,16)	<0,0001	-22,11 (- 26,29; - 17,93)	<0,0001	4,52 (3,80; 5,38)
Proteinuria	117/476 (24,6%)	54/475 (11,4%)	2,54 (1,79; 3,61)	<0,0001	13,21 (8,40; 18,02)	<0,0001	7,57 (5,55; 10,40)
Dysfonia	113/476 (23,7%)	57/475 (12,0%)	2,28 (1,61; 3,23)	<0,0001	11,74 (6,93; 16,55)	<0,0001	8,52 (6,04; 12,00)
Nudności	93/476 (19,5%)	68/475 (14,3%)	1,45 (1,03; 2,05)	0,0024	5,22 (0,47; 9,98)	0,0013	19,15 (10,02; 31,02)
Ból brzucha	81/476 (17,0%)	87/475 (18,3%)	0,91 (0,66; 1,28)	0,5995	-1,30 (-6,15; 3,55)	0,5994	-
Spadek liczby płytek krwi	87/476 (18,3%)	58/475 (12,2%)	1,61 (1,12; 2,30)	0,0097	6,07 (1,51; 10,62)	0,0090	16,48 (9,42; 25,54)
Wzrost AST	65/476 (13,7%)	80/475 (16,8%)	0,78 (0,55; 1,11)	0,1723	-3,19 (-7,75; 1,38)	0,1713	-
Niedoczynność tarczycy	78/476 (16,4%)	8/475 (1,7%)	11,44 (5,46; 23,97)	<0,0001	14,70 (11,18; 18,22)	<0,0001	6,80 (5,49; 8,54)
Wymioty	77/476 (16,2%)	36/475 (7,6%)	2,35 (1,55; 3,58)	0,0001	8,60 (4,52; 12,67)	<0,0001	11,63 (7,89; 17,57)
Zaparcia	76/476 (16,0%)	52/475 (10,9%)	1,55 (1,06; 2,26)	0,0241	5,02 (0,69; 9,34)	0,0230	19,92 (10,70; 31,14)
Wysypka	46/476 (9,7%)	76/475 (16,0%)	0,56 (0,38; 0,83)	0,0038	-6,34 (- 10,57; - 2,10)	0,0033	15,78 (9,46; 24,10)
Wzrost poziomu bilirubiny we kwi	71/476 (14,9%)	63/475 (13,3%)	1,15 (0,80; 1,65)	0,4641	1,65 (-2,77; 6,07)	0,4637	-
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia</b>							
Erytrodysestezja dłoniowo- podeszwowa	14/476 (2,9%)	54/475 (11,4%)	0,24 (0,13; 0,43)	0,0000	-8,43 (- 11,66; - 5,19)	0,0000	11,87 (8,58; 16,16)
Biegunka	20/476 (4,2%)	20/475 (4,2%)	1,00 (0,53; 1,88)	0,9946	-0,01 (-2,56; 2,54)	0,9946	-
Nadciśnienie	111/476 (23,3%)	68/475 (14,3%)	1,82 (1,30; 2,54)	0,0004	9,00 (4,07; 13,94)	0,0003	11,11 (7,17; 17,05)



Punkt końcowy	Lenwatynib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Spadek apetytu	22/476 (4,6%)	6/475 (1,3%)	3,79 (1,52; 9,43)	0,0042	3,36 (1,22; 5,50)	0,0021	29,77 (18,20; 81,85)
Spadek wagi	36/476 (7,6%)	14/475 (2,9%)	2,69 (1,43; 5,06)	0,0021	4,62 (1,80; 7,44)	0,0013	21,67 (13,45; 55,71)
Zmęczenie	18/476 (3,8%)	17/475 (3,6%)	1,06 (0,54; 2,08)	0,8683	0,20 (-2,19; 2,60)	0,8682	-
Łysienie	0/476 (0,0%)	0/475 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,41; 0,41)	1,0000	-
Proteinuria	27/476 (5,7%)	8/475 (1,7%)	3,51 (1,58; 7,81)	0,0021	3,99 (1,61; 6,37)	0,0010	25,07 (15,71; 62,13)
Dysfonia	1/476 (0,2%)	0/475 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,83)	0,8014	0,21 (-0,37; 0,79)	0,4782	-
Nudności	4/476 (0,8%)	4/475 (0,8%)	1,00 (0,25; 4,01)	0,9976	0,00 (-1,16; 1,16)	0,9976	-
Ból brzucha	8/476 (1,7%)	13/475 (2,7%)	0,61 (0,25; 1,48)	0,2724	-1,06 (-2,92; 0,81)	0,2676	-
Spadek liczby płytek krwi	26/476 (5,5%)	16/475 (3,4%)	1,66 (0,88; 3,13)	0,1195	2,09 (-0,51; 4,70)	0,1156	-
Wzrost AST	24/476 (5,0%)	38/475 (8,0%)	0,61 (0,36; 1,04)	0,0669	-2,96 (-6,09; 0,18)	0,0643	-
Niedoczynność tarczycy	0/476 (0,0%)	0/475 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,41; 0,41)	1,0000	-
Wymioty	6/476 (1,3%)	5/475 (1,1%)	1,20 (0,36; 3,96)	0,7647	0,21 (-1,15; 1,57)	0,7643	-
Zaparcia	3/476 (0,6%)	0/475 (0,0%)	7,03 (0,36; 136,47)	0,1975	0,63 (-0,19; 1,45)	0,1316	-
Wysypka	0/476 (0,0%)	2/475 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,15)	0,2974	-0,42 (-1,13; 0,29)	0,2460	-
Wzrost poziomu bilirubiny we kwi	31/476 (6,5%)	23/475 (4,8%)	1,37 (0,79; 2,38)	0,2674	1,67 (-1,27; 4,61)	0,2653	-

n - liczba zdarzeń w danej grupie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*).

## Aneks 14. Kryteria RECIST

Od 2000 roku kryteria RECIST stanowią standard oceny odpowiedzi w badaniach klinicznych. Obecnie zaleca się stosowanie uaktualnionej wersji kryteriów RECIST - wersja 1.1. Najistotniejsze zmiany względem wersji 1.0 dotyczą zmniejszenia liczby ocenianych zmian mierzalnych, wykonywania pomiaru węzłów chłonnych w osi krótkiej, definicji progresji choroby oraz wprowadzenia nowych metod obserwacji. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kryteriów RECIST 1.1. [Płużański 2014]

**Tab. 61. Kryteria RECIST 1.1.**

Charakterystyka	RECIST			
Sposób pomiaru wielkości zmiany na początku	Zmiany mierzalne: aby uznać zmianę za mierzalną, jej najdłuższy wymiar mierzony na podstawie badania TK musi przekraczać 10 mm. W przeciwieństwie do pozostałych zmian mierzalnych węzły chłonne mierzone są w osi krótkiej.			
	Zmiany niemierzalne: wszystkie inne zmiany, ogniska choroby poniżej 10 mm lub niespełniające kryteriów minimalnego wymiaru dla zmian mierzalnych przy innych metodach pomiaru, a także powiększone węzły chłonne, mierzone w osi krótkiej między 10 a 15 mm.			
Odpowiedź	1. Zmiany mierzalne			
	CR: ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm			
	PR: zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym			
	PD: zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany			
	SD: zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD			
	2. Zmiany niemierzalne			
	CR: ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych (gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych)			
PD: wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych				
Nie-CR i Nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych (gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych)			
Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
	CR	CR	Nie	CR
	CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR
	PR	Nie-PD	Nie	PR
	SD	Nie-PD	Nie	SD
	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD
	Każda odpowiedź	PD	Tak lub Nie	PD
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	PD

TK - tomografia komputerowa; CR - odpowiedź całkowita; PR - odpowiedź częściowa; PD - progresja choroby; NC - brak zmian; SD - stabilna choroba.

*Źródło: Płużański 2014*

## Aneks 15. Skala ECOG

Skala ECOG (skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group) pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. [skala ECOG]

**Tab. 62. Skala ECOG.**

Stopień sprawności	Opis
0	Bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.
5	Zgon.

## Aneks 16. Skala Karnofsky'ego

Skala Karnofsky'ego pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 - zgon. [skala Karnofsky'ego]

Tab. 63. Skala Karnofsky'ego.

Stopień sprawności	Opis
100	Stan prawidłowy, w pełni aktywny, sprawność normalna, bez dolegliwości, bez objawów choroby.
90	Zdolny do normalnej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby.
80	Stan niemal pełnej aktywności, ale utrzymanie aktywności wymaga pewnego wysiłku, niewielkie dolegliwości i objawy choroby.
70	Zdolny do samodzielnego życia i samobsługi, nie jest zdolny do normalnej aktywności i pracy.
60	Wykonuje codzienne czynności, jest zdolny do prawie samodzielnego życia. Sporadycznie, okresowo wymaga pomocy i/lub opieki.
50	Wymaga znacznej i częstej pomocy i interwencji medycznych.
40	Niesprawny, wymaga ciągłej pomocy i specjalistycznej opieki.
30	W znacznym stopniu niesprawny, często wskazana hospitalizacja, ale bez bezpośredniego zagrożenia życia.
20	Ciężko chory, niezbędna hospitalizacja, wymaga intensywnego leczenia wspierającego.
10	Stan gwałtownego pogarszania się zdrowia i narastania zagrożenia życia.
0	Zgon.

## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	16
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	18
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	20
Rys. 4. Przeżycie całkowite - analiza subpopulacji - lenwatynib vs sorafenib. ....	31
Rys. 5. Przeżycie wolne od progresji choroby - analiza subpopulacji - lenwatynib vs sorafenib. ....	36
Rys. 6. Czas do progresji choroby - analiza subpopulacji - lenwatynib vs sorafenib.....	39
Rys. 7. Obiektywna odpowiedź - analiza subpopulacji - lenwatynib vs sorafenib.....	42
Rys. 8. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-C30. ...	47
Rys. 9. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-HCC18. ....	48



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	9
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. ....	11
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. ....	11
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....	12
Tab. 5. Opracowania wtórne. ....	21
Tab. 6. Raporty dla lenwatinibu opublikowane na stronach agencji HTA. ....	22
Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy. ....	25
Tab. 8. Przeżycie całkowite - lenwatinib vs sorafenib. ....	29
Tab. 9. Przeżycie całkowite - analiza subpopulacji - lenwatinib vs sorafenib. ....	29
Tab. 10. Przeżycie całkowite z czynnikami stratyfikacji skorygowane o charakterystykę wyjściową. ....	32
Tab. 11. Leczenie przeciwnowotworowe po zakończeniu terapii w ramach badania w rozbiću na poszczególne regiony oraz łącznie. ....	33
Tab. 12. Przeżycie wolne od progresji choroby - lenwatinib vs sorafenib.....	34
Tab. 13. Przeżycie wolne od progresji choroby - analiza subpopulacji - lenwatinib vs sorafenib. ....	34
Tab. 14. Czas do progresji choroby - lenwatinib vs sorafenib.....	37
Tab. 15. Czas do progresji choroby - analiza subpopulacji - lenwatinib vs sorafenib. ....	37
Tab. 16. Obiektywna odpowiedź (ORR) - lenwatinib vs sorafenib. ....	39
Tab. 17. Obiektywna odpowiedź - analiza subpopulacji - lenwatinib vs sorafenib.....	40
Tab. 18. Całkowita odpowiedź (CR) - lenwatinib vs sorafenib. ....	42
Tab. 19. Częściowa odpowiedź (PR) - lenwatinib vs sorafenib.....	43
Tab. 20. Stabilna choroba (SD) - lenwatinib vs sorafenib. ....	44
Tab. 21. Trwała stabilizacja choroby (dSD) - lenwatinib vs sorafenib.....	44
Tab. 22. Progresja choroby (PD) - lenwatinib vs sorafenib. ....	45
Tab. 23. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) - lenwatinib vs sorafenib. ....	45
Tab. 24. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-C30...	46
Tab. 25. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyników w kwestionariuszu QLQ-HCC18. ....	47
Tab. 26. Zmiana wartości EQ-5D-3L w stosunku do wartości wyjściowej. ....	48
Tab. 27. Zdarzenia niepożądane ogółem. ....	49
Tab. 28. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia. ....	49
Tab. 29. Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia.....	50
Tab. 30. Poszerzona analiza skuteczności. ....	52

Tab. 31. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 19.05.2020). [vigiaaccess.org].....	53
Tab. 32. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 19.05.2020). [adrreports.eu].....	54
Tab. 33. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej. ....	56
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 18.05.2020.....	73
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 18.05.2020.....	74
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 18.05.2020.....	75
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 18.05.2020. ....	75
Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 18.05.2020.....	76
Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 18.05.2020.....	77
Tab. 40. Strategia wyszukiwania opracowań wtórych w bazie Medline (PubMed), 18.05.2020. ....	77
Tab. 41. Strategia wyszukiwania opracowań wtórych w bazie Cochrane Library, 18.05.2020.....	78
Tab. 42. Strategia wyszukiwania opracowań wtórych w bazie Embase, 18.05.2020.....	79
Tab. 43. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. ....	83
Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	85
Tab. 45. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....	86
Tab. 46. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. ....	87
Tab. 47. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	87
Tab. 48. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	88
Tab. 49. Wyjściowe dane demograficzne.....	90
Tab. 50. Przyczyny nieukończenia badania. ....	92
Tab. 51. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	93
Tab. 52. Metodyka badań. ....	95
Tab. 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	96
Tab. 54. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....	98
Tab. 55. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. ....	98
Tab. 56. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe.....	101

Tab. 57. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne.....	104
Tab. 58. Wyniki z zakresu jakości życia - QLQ.....	107
Tab. 59. Wyniki z zakresu jakości życia - EQ-5D-3L.....	107
Tab. 60. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa.....	107
Tab. 61. Kryteria RECIST 1.1. ....	110
Tab. 62. Skala ECOG.....	111
Tab. 63. Skala Karnofsky'ego.....	112

## Bibliografia

- AASLD 2018** Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-380.
- ADR Reports** <http://www.adrreports.eu/en/search.html>. [Dostęp online: 2020.05.19].
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- APD Lenvima** Lenvima® (lenvatinib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2019.
- Briggs 2020** Briggs A, Daniele B, Dick K, et al. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Br J Cancer*. 2020;10.1038/s41416-020-0817-7. doi:10.1038/s41416-020-0817-7
- ChPL Lenvima** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenvima. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_pl.pdf); dostęp: 2020.05.19].
- Cochrane Handbook** <http://handbook.cochrane.org/>. [Dostęp online: 2020.05.19].
- EASL 2018** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 69, 182-236 (2018).
- EASL-EASD-EASO 2016** European Association for the Study of the L., European Association for the Study of, D. & European Association for the Study of, O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64, 1388-402 (2016).
- EMA 2018** European Medicines Agency. Lenvima European Public Assessment Report (EPAR), . 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lenvima-h-c-3727-ii-0011-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lenvima-h-c-3727-ii-0011-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- EMA Cabometyx** European Medicines Agency. Cabometyx. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabometyx>. [Dostęp online: 2020.05.19].
- FDA Cabometyx** <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm497483.htm>. [Dostęp online: 2020.05.19].
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- NCCN 2018** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hepatobiliary Cancer. Version 5.2018 - November 19, 2018.
- Płużański 2014** Płużański A. Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014, volume 64, number 4, 331-335.
- PTOK 2013** Potemski P, Polkowski W (red.), *Nowotwory pokarmowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. [aktualizacja na dzień 02.12.2015]*
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu

medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

**SHPTG 2016**

Marcin Krawczyk, Michał P. Wasilewicz, Marek Hartleb, Maciej Krzakowski, Piotr Milkiewicz, Andrzej Habior, Bogna Górnicka, Lech Cierpka, Robert Król, Halina Cichoż-Lach, Joanna Raszeja-Wyszomirska oraz członkowie Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego – rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 3, 65-89.

**skala ECOG**

<http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/>. [Dostęp online: 2020.05.19].

**skala Karnofsky’ego**

<http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-karnofskyego/>. [Dostęp online: 2020.05.19].

**Ustawa refundacyjna 2011**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).