

Analiza Kliniczna

Tecentriq[®] (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem,
w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego
raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 grudnia 2020 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	22
1 Cel opracowania.....	23
2 Metodyka	23
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	23
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	24
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	24
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	27
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	28
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	28
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	28
2.2 Ocena bezpieczeństwa	29
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	29
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	29
2.5 Analiza statystyczna.....	30
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	32
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	47
5 Atezolizumab+bewacyzumab vs sorafenib – badanie z randomizacją	50
5.1.1 Opis metodyki włączonych badań	50
5.1.2 Charakterystyka włączonej populacji	56
5.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	56
5.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	63
5.1.2.3 Zgodność populacji badania <i>IMbrave150</i> z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	67
5.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	74
5.1.3.1 Charakterystyka schematów zastosowanych w dalszych liniach leczenia	80
5.2 Skuteczność kliniczna.....	82
5.2.1 Przeżycie całkowite (OS).....	83
5.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	87

5.2.3	Odpowiedź na leczenie	90
5.2.4	Czas do pogorszenia oceny jakości życia	93
5.3	Bezpieczeństwo	95
5.3.1	Zdarzenia niepożądane (AEs)	95
5.3.2	AEs 3 lub 4 stopnia	96
5.3.3	AEs 5 stopnia	96
5.3.3.1	Poszczególne AEs 5 stopnia	97
5.3.4	AEs związane z leczeniem (TRAEs)	98
5.3.4.1	TRAEs bez względu na stopień nasilenia	99
5.3.4.2	TRAEs 3 lub 4 stopnia	101
5.3.4.3	TRAEs 5 stopnia	103
5.3.4.4	Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs (STRAEs).....	103
5.3.5	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs)	104
5.3.6	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	104
5.3.7	AEs prowadzące do zmniejszenia dawki leczenia lub przerwania terapii.....	106
5.3.8	AEs specjalnego zainteresowania.....	107
5.3.9	Poszczególne AEs	113
5.3.9.1	Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia.....	113
5.3.9.2	Poszczególne AEs 3 lub 4 stopnia	117
6	Atezolizumab+bewacyzumab – badanie fazy 1b.....	121
6.1	Opis metodyki włączonych badań	121
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	123
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	123
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	133
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	135
6.4	Skuteczność kliniczna.....	137
6.4.1	Przeżycie całkowite (OS).....	138
6.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	139
6.4.3	Czas do progresji radiologicznej (TTRP).....	141
6.4.4	Ocena odpowiedzi na leczenie	141
6.5	Bezpieczeństwo	144
6.5.1	Zdarzenia niepożądane (AEs)	145

6.5.2	AEs 3 lub 4 stopnia	145
6.5.3	AEs 5 stopnia	145
6.5.4	AEs związane z leczeniem (TRAEs)	146
6.5.5	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs)	148
6.5.6	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	148
6.5.7	AEs prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia	150
6.5.8	AEs specjalnego zainteresowania	151
6.5.9	Poszczególne AEs	157
7	Atezolizumab+bewacyzumab vs BSC – porównanie pośrednie	161
7.1	Opis metodyki włączonych badań	161
7.2	Charakterystyka włączonej populacji	167
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	167
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	183
7.2.3	Wiarygodność zewnętrzna prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim	186
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	197
7.4	Zakres analiz porównania pośredniego	198
7.5	Skuteczność kliniczna	201
7.5.1	Przeżycie całkowite (OS)	201
7.5.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	203
7.5.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	205
7.6	Bezpieczeństwo	207
7.6.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	207
7.6.2	Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia	208
7.6.3	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	209
7.6.4	Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	210
7.6.5	Poszczególne AEs	211
7.6.6	Poszczególne TRAEs	215
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	218
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	227
10	Badania w toku	230
11	Wyniki	233
12	Dyskusja	244

13	Ograniczenia	249
14	Wnioski końcowe	252
15	Załączniki.....	253
15.1	Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania <i>IMbrave150</i>	253
15.2	Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania <i>APT</i>	257
15.3	Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania <i>SHARP</i>	260
15.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie	263
15.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias (RoB2).....	263
15.4.2	Skala Jadad.....	268
15.4.3	Skala NICE	268
15.4.4	Skala AMSTAR 2	269
15.4.5	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30/moduł QLQ-HCC18	275
15.4.6	Kwestionariusz FHSI-8.....	276
15.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	277
15.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	278
15.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 280	
15.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	280
15.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	281
15.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	287
15.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	289
15.11.1	Badanie <i>IMbrave150</i>	289
15.11.2	Badanie <i>GO30140</i>	300
15.11.3	Badanie <i>APT</i>	305
15.11.4	Badanie <i>SHARP</i>	308
	Wkład autorów w opracowanie raportu	313
	Spis Tabel	314
	Spis Wykresów	319
	Piśmiennictwo	320

Wykaz skrótów

AASLD	amerykańskie stowarzyszenie badań nad chorobami wątroby (z ang. <i>American Association For The Study Of Liver Diseases</i>)
ADA	przeciwciała skierowane przeciw stosowanemu leкови (z ang. <i>antidrug antibody</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AFP	alfa-fetoproteina (z ang. <i>alpha-fetoprotein</i>)
ALP	fosfataza zasadowa (z ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AMSTAR	narzędzie oceny przeglądów systematycznych (z ang. <i>a measurement tool to assess systematic reviews</i>)
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>absolute neutrophil count</i>);
AOTMiT	agencja oceny technologii medycznych i taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
ATEZO	atezolizumab
BCLC	barceloński system klasyfikacji zaawansowania nowotworu wątroby (z ang. <i>barcelona clinic liver cancer</i>)
bd.	brak danych
BEV	bewacyzumab
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>best supportive care</i>)
CHF	zastoinowa niewydolność serca (z ang. <i>congestive heart failure</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (z ang. <i>complete response</i>)
DCR	odsetek kontroli choroby (z ang. <i>disease control rate</i>) – suma odpowiedzi całkowitej, częściowej oraz choroby stabilnej
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>duration of response</i>)
EBM	medycyna oparta na faktach (z ang. <i>evidence based medicine</i>)
ECOG	organizacja <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGD	panendoskopia (z ang. <i>esophagogastroduodenoscopy</i>);
EHS	roziew pozawątrobowy (z ang. <i>extrahepatic spread</i>)
EMA	europejska agencja ds. leków (z ang. <i>european medicines agency</i>)
FAERS	system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (z ang. <i>FDA adverse event reporting system</i>)
FDA	agencja ds. żywności i leków (z ang. <i>food and drug administration</i>)
FFPE	próbki guza utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie (z ang. <i>formalin-fixed paraffin-embedded</i>)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

FU	fluorouracyl
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor support</i>)
GGN	górną granicę normy
HBV	wirus zapalenia wątroby typu b (z ang. <i>hepatitis b virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu c (z ang. <i>hepatitis c virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>health technology assessment</i>)
IC	komórki układu immunologicznego (ang. <i>immunologic cells</i>)
IFN	interferon
IL	interleukina
INR	czas protrombinowy standaryzowany (z ang. <i>international normalized ratio</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention to treat</i>)
IU	jednostki międzynarodowe (z ang. <i>international unit</i>)
IVRS	interaktywny system głosowy (z ang. <i>interactive voice response system</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MD	średnia różnica (z ang. <i>mean difference</i>)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>modified intention to treat</i>)
MODS	niewydolność wielonarządowa (z ang. <i>multiple-organ dysfunction syndrome</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MVI	naciekanie dużych naczyń krwionośnych wątroby (z ang. <i>macrovascular invasion</i>)
MZ	ministerstwo zdrowia
ND	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>national institute for health and care excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>number needed to treat</i>)
NO	nie osiągnięto
NS	nieistotne statystycznie

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

NYHA	klasyfikacja ciężkości objawów niewydolności serca według organizacji <i>New York Heart Association</i>
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (orr, z ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PD	progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>population, intervention, comparator, outcome</i>)
PICOS	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>population, intervention, comparator, outcome</i>)
PLT	płytki krwi
PP	populacja <i>per protocol</i>
PR	odpowiedź częściowa na leczenia (z ang. <i>partial response</i>)
PRAC	europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (z ang. <i>pharmacovigilance risk assessment committee</i>)
PRISMA	wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (z ang. <i>preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>)
PRO	punkty końcowe raportowane przez pacjenta (z ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
PS	przeгляд systematyczny
QUOROM	<i>quality of reporting of meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (z ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RFA	termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (z ang. <i>radiofrequency ablation</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy
ROB	ryzyko błędu systematycznego (z ang. <i>risk of bias</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RTG	badanie obrazowe radiologiczne
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i>)
SAP	plan analizy statystycznej (z ang. <i>statistical analysis plan</i>)
SD	odchylenie standardowe (z and. <i>standard deviation</i>)
SOR	sorafenib
TACE	chemoembolizacja przestętnicza (z ang. <i>transarterial chemoembolization</i>);

TC	komórka guza (z ang. <i>tumor cell</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TIA	przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>transient ischemic attack</i>)
TK	tomografia komputerowa
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TNF	czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
TSH	hormon tyreotropowy
TTRP	czas do progresji radiologicznej (z ang. <i>time to radiological progression</i>)
TTSP	czas do progresji objawowej (z ang. <i>time to symptomatic progression</i>)
URPL	urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów leczniczych i produktów biobójczych
UVA	promieniowanie ultrafioletowe A
VTE	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (z ang. <i>venous thromboembolism</i>)
WHO	światowa organizacja zdrowia (z ang. <i>world health organization</i>)
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Cel

Celem analizy była porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na zaawansowanego lub nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo.

Rak wątrobowokomórkowy jest chorobą rzadką (w 2020 roku: 2,9 na 10000 przypadków w krajach Unii Europejskiej, przy progu kwalifikacji dla leku sierocznego wynoszącym 5 na 10000 przypadków, *EMA 2020a*), a terapie opracowywane w celu leczenia tego nowotworu otrzymują status leków sierocnych w Europejskiej Agencji Leków (*EMA 2006, EMA 2020a*).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeeglądów systematycznych i meta-analiz) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem u chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego

Do analizy skuteczności klinicznej terapii xxx włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy (HCC)
 - brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych, lub ich nieskuteczność
 - niestosowanie w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego
 - wiek ≥ 18 lat
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** atezolizumab, stosowany w dawce 1200 mg, w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg masy ciała, stosowane we wlewie dożylnym co trzy tygodnie
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - sorafenib +/- placebo (chorzy spełniający kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, tj. bez EHS)
 - najlepsze leczenie wspomagające (BSC) +/- placebo (chorzy z rozsiewem pozawątrobowym)
 - dodatkowo celem możliwości oceny wykonania porównania pośredniego

włączano badania porównujące sorafenib z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) +/-placebo

• **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**

- przeżycie całkowite (OS)
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
- ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)
- jakość życia (QoL)
- bezpieczeństwo

• **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**

- Atezolizumab+bewacyzumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji (z lub bez grupy kontrolnej), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje
- Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

Odnaleziono 8 przeglądów systematycznych (*Bangaru 2020, Gordan 2020, Gryziak 2020, Li 2020, Lim 2020, Pinter 2018, Sonbol 2020 oraz Ziogas 2020*), które prezentowały informacje odnośnie ocenianego schematu leczenia. Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania i wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Wnioski autorów wskazują na wysoką skuteczność kliniczną skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem, przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Ponadto, wynik porównania z sorafenibem wskazuje na istotnie wyższą skuteczność terapii skojarzonej atezolizumabu i bewacyzumabu, przy podobnym, a w niektórych przypadkach lepszym profilu bezpieczeństwa, przy zachowaniu dobrej jakości życia leczonych pacjentów.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją – próbę *IMbrave150*, w ramach której porównano terapię skojarzoną atezolizumabem i bewacyzumabem z terapią sorafenibem, a także jedno badanie fazy 1b – próbę *GO30140*. Ponadto zidentyfikowano dwie próby kliniczne z randomizacją, które pozwoliły porównać pośrednio terapię skojarzoną z najlepszym leczeniem wspomagającym, przez wspólny komparator (sorafenib): *APT* oraz *SHARP*.

Atezolizumab+bewacyzumab vs sorafenib – badanie z randomizacją

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne z randomizacją i bez zaślepienia, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem w porównaniu do terapii sorafenibem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym i/lub niere-sekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, u których wcześniej nie stosowano leczenia ogólnoustrojowego HCC: *IMbrave150* (główna publikacja – *Finn 2020* oraz 6 doniesień konferencyjnych: *Ducreux 2020* – dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa; *Finn 2020a* – dodatkowe dane odnośnie wartości p w analizie przeżycia całkowitego; *Hsu 2020* – dodatkowa analiza bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych względem infekcji HCV lub HBV; *Ikeda 2020* – informacje o zdarzeniach niepożądanych specjalnego zainteresowania; *Li 2020* – analiza w podgrupach wyróżnionych względem wieku; *Toh 2020* – dodatkowa analiza w podgrupie chorych z populacji chińskiej). Badanie przeprowadzono w 111 ośrodkach w 17 krajach (w tym w Polsce). Do badania włączono 336 chorych w grupie ATEZO+BEV oraz 165 w grupie SOR – u 60,9% z nich występował rozsiew pozawątrobowy (EHS). Dla daty odcięcia danych w dniu 29 sierpnia 2019 r. (analiza PFS i ocena *interim* OS) mediana okresu obserwacji wyniosła 8,6 miesiąca (8,9 miesiąca w grupie ATEZO+BEV i 8,1 miesiąca w grupie SOR).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby. W analizie niezależnej jednostki oceniającej mediana PFS była istotnie dłuższa u chorych z grupy ATEZO+BEV w porównaniu do pacjentów z

grupy SOR, odpowiednio 6,8 vs 4,3 miesiące: HR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,76), $p < 0,001$. Podobne wyniki dała ocena PFS wg badaczy: HR = 0,45 (95% CI: 0,36; 0,57). Odsetki półrocznego przeżycia bez progresji choroby wyniosły 54,5% w grupie terapii skojarzonej i 37,2% w grupie kontrolnej.

Wyniki były spójne i wskazywały na zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu przy zastosowaniu ATEZO+BEVA w poszczególnych podgrupach wyróżnionych względem charakterystyk wyjściowych pacjentów i w większości przypadków znamienne statystycznie. Obejmowało to także chorych z rozsiewem pozawątrobowym EHS (*extrahepatic spread*): HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,73), naciekaniem dużych naczyń krwionośnych MVI (*macrovascular invasion*): HR = 0,53 (95% CI: 0,37; 0,76), bądź MVI i/lub EHS w momencie włączenia: HR = 0,53 (95% CI: 0,41; 0,70). Przeżycie bez progresji choroby było także znamienne dłuższe w podgrupie bez EHS (spełniającej kryteria obecnego programu lekowego) przy zastosowaniu ATEZO+BEV w odniesieniu do SOR: HR = 0,61 (95% CI: 0,41; 0,91).

Przeżycie całkowite. W publikacji *Finn 2020* przedstawiono wyniki pierwszej analizy *interim* OS, w której ryzyko zgonu było znamienne, o 42% niższe podczas terapii atezolizumabem i bewacyzumabem w odniesieniu do leczenia sorafenibem: HR = 0,58 (95% CI: 0,42; 0,79), $p < 0,001$. W grupie ATEZO+BEV mediana OS nie została osiągnięta, a w grupie SOR wyniosła 13,2 miesiąca. Sześciomiesięczne przeżycie całkowite wyniosło w ATEZO+BEV – 84,8% (95% CI: 80,9%; 88,7%), a w SOR – 72,2% (95% CI: 65,1%; 79,4%), natomiast 12-miesięczne OS odpowiednio 67,2% (95% CI: 65,1%; 73,1%) i 54,6% (95% CI: 45,2%; 64,0%).

Wpływ na redukcję ryzyka zgonu podczas terapii ATEZO+BEV był spójny i w większości podgrup wyróżnionych względem charakterystyk wyjściowych pacjentów znamiennej statystycznie. Dotyczyło to między innymi podgrup pacjentów z MVI: HR = 0,58 (95% CI: 0,38; 0,89), EHS: HR = 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73) bądź MVI i/lub EHS w momencie włączenia: HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,77). Natomiast podgrupa o lepszym rokowaniu bez EHS (populacja obecnego programu lekowego) była mniej liczna (196 vs 305 chorych) i ogólnie częstość zdarzeń była mniejsza o ponad 30% (25% vs 37%) w doniesieniu do EHS, choć ATEZO+BEV zmniejszał ryzyko zgonu w porównaniu do SOR to wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: HR = 0,77 (95% CI: 0,43; 1,36) (podobną zależność obserwowano w podgrupie bez naciekania dużych naczyń krwionośnych – MVI: HR = 0,64 [95% CI: 0,40; 1,02]).

Odpowiedź na leczenie. Potwierdzona niezależnie obiektywna odpowiedź na leczenie została stwierdzona u prawie 2,5 razy większego odsetka chorych z grupy atezolizumabu i bewacyzumabu w odniesieniu do grupy sorafenibu (27,3% vs 11,9%), a wyniki były istotne statystycznie: RB = 2,28 (95% CI: 1,45; 3,61), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), $p = 0,0004$. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi całkowitej w ocenie niezależnej komisji także było istotnie, ponad 18 razy większe podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia sorafenibem: RB = 18,10 (95% CI: 1,10; 298,50), NNT = 19 (95% CI: 13; 35), $p = 0,0428$. Również prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi częściowej i kontroli choroby (odpowiedź CR, PR i StD) było znamienne, odpowiednio o 82% i 33% większe dla terapii skojarzonej w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio RB = 1,82 (95% CI: 1,14; 2,91), NNT = 11 (95% CI: 7;33), $p = 0,0122$ i RB = 1,33 (95% CI: 1,14; 1,55), NNT = 6 (95% CI: 4; 11),

$p < 0,0001$. Odpowiedź na leczenie trwające > 6 miesięcy także występowała istotnie częściej podczas terapii ATEZO+BEV: RB = 1,48 (95% CI: 1,30; 1,70), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem częstości choroby stabilnej, progresji choroby, jak i obiektywnej odpowiedzi, która trwała w momencie daty odcięcia danych. Podobne wyniki pod względem istotności statystycznej dla poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie obserwowano także przy zastosowaniu kryteriów *HCC-specific modified RECIST*.

Z kolei w analizie według oceny badaczy pod względem potwierdzonej odpowiedzi na leczenie, jak i odpowiedzi częściowej jej wyniki były zgodne z oceną niezależnej komisji z użyciem RECIST, jak i mRECIST, odpowiednio RB = 4,69 (95% CI: 2,42; 9,09), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$ i RB = 4,53 (95% CI: 2,34; 8,78), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$. Nie odnotowano istotnych różnic w częstości odpowiedzi całkowitej, ale stwierdzono ją dla choroby stabilnej, której prawdopodobieństwo wystąpienia było o 41% większe podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia SOR, RB = 1,41 (95% CI: 1,20; 1,65), NNT = 5 (95% CI: 4; 9), $p < 0,0001$.

Czas do pogorszenia poszczególnych parametrów oceny jakości życia. Mediana czasu do pogorszenia jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniosła 11,2 miesiąca w ATEZO+BEV i 3,6 w SOR, różnica na korzyść ATEZO+BEV była istotna statystycznie: HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85). Wydłużenie czasu do pogorszenia w wyniku zastosowania ATEZO+BEV zamiast SOR odnotowano także w zakresie funkcjonowania fizycznego – HR = 0,53 (95% CI: 0,39; 0,73) oraz funkcjonowania w rolach społecznych – HR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84).

Bezpieczeństwo

W badaniu *IMbrave150* nie stwierdzono istotnych różnic między atezolizumabem stosowanym w skojarzeniu z bewacyzumabem, a monoterapią sorafenibem w częstości występowania **AEs, AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia, AEs prowadzących do zgonu, AEs prowadzących do zakończenia leczenia, AEs prowadzących do czasowego przerwania terapii którymkolwiek lekiem oraz ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych**. Podobne wyniki zaobserwowano w analizie w podgrupach pacjentów z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV.

Natomiast ryzyko wystąpienia **AEs prowadzących do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia którymkolwiek z leków** było znamienne, o 19%, mniejsze podczas leczenia ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia SOR (49,5% vs 60,9%): RR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96), p = 0,0151; NNT = 9 (95% CI: 5; 51).

Także ryzyko występowania **AEs specjalnego zainteresowania związanych z atezolizumabem bez względu na stopień nasilenia** było znamienne mniejsze dla terapii skojarzonej: RR = 0,84 (95% CI: 0,75; 0,93), p = 0,0008, NNT = 8 (95% CI: 5; 19). W tej grupie zdarzeń niepożądanych znamienne częściej w grupie ATEZO+BEV obserwowano: **niedoczynność tarczycy** (RR = 4,27 [95% CI: 1,55; 11,78], p = 0,0051, NNH = 12 [95% CI: 8; 24]) oraz **reakcje związane z wlewem** (RR = 34,73 [95% CI: 2,15; 562,20], p = 0,0125, NNH = 10 [95% CI: 7; 14]) – sorafenib jest stosowany doustnie. Z kolei istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia podczas terapii skojarzonej, w porównaniu do grupy kontrolnej, stwierdzono w przypadku **wysypki**: RR = 0,32 (95% CI: 0,25; 0,41), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 3). W ocenie **AEs specjalnego zainteresowania w 3 lub 4**

stopniu nasilenia nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ich występowania tak ogółem, jak i dla większości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych. Tylko **wysypka** występowała w tej grupie AEs istotnie rzadziej podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia SOR: RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,19), p < 0,0001, NNT = 8 (95% CI: 6; 14).

W ocenie **AEs specjalnego zainteresowania związanych z bewacyzumabem** nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia tak w ocenie częstości tych zdarzeń ogółem, jak i w przypadku większości poszczególnych AEs. Istotnie częściej w grupie leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do sorafenibu jako AEs bez względu na stopień nasilenia raportowano **białkomocz** (RR = 2,55 [95% CI: 1,46; 4,47], p = 0,0010, NNH = 8 [95% CI: 6; 15]) i **krwawienie z nosa** (RR = 2,30 [95% CI: 1,04; 5,08], p = 0,0387, NNH = 18 [95% CI: 10; 82]).

Biorąc pod uwagę **TRAEs bez względu na stopień nasilenia**, stwierdzono, że istotnie większe ryzyko ich wystąpienia podczas terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem dotyczy: **białkomoczu** (RR = 4,20 [95% CI: 1,97; 8,96], p = 0,0002, NNH = 7 [95% CI: 6; 12]), **zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej** (RR = 1,98 [95% CI: 1,06; 3,72], p = 0,0331, NNH = 15 [95% CI: 9; 70]), **reakcji związanych z wlewem** (RR = 34,73 [95% CI: 2,15; 562,20], p = 0,0125, NNH = 10 [95% CI: 7; 14]) oraz **zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej** (RR = 4,03 [95% CI: 1,46; 11,16], p = 0,0073, NNH = 13 [95% CI: 9; 28]). Natomiast istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść terapii skojarzonej w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono w przypadku: **biegunki** (RR = 0,24 [95% CI: 0,17; 0,35], p < 0,0001, NNT = 4 [95% CI: 3; 5]), **zmniejszonego łaknienia** (RR =

0,50 [95% CI: 0,32; 0,79], $p = 0,0030$, NNT = 11 [95% CI: 6; 36]), **wysypki** (RR = 0,53 [95% CI: 0,32; 0,87], $p = 0,0115$, NNT = 13 [95% CI: 7; 80]), **nudności** (RR = 0,50 [95% CI: 0,28; 0,89], $p = 0,0188$, NNT = 16 [95% CI: 9; 178]), **astenii** (RR = 0,33 [95% CI: 0,15; 0,69], $p = 0,0031$, NNT = 15 [95% CI: 9; 57]), **tyśienia** (RR = 0,07 [95% CI: 0,02; 0,22], $p < 0,0001$, NNT = 8 [95% CI: 6; 15]), **zespołu ręka–stopa** (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,05], $p < 0,0001$, NNT = 3 [95% CI: 2; 3]) oraz **hipofosfatemii** (RR = 0,20 [95% CI: 0,05; 0,78]), $p = 0,0197$, NNT = 28 [95% CI: 15; 595]). Dane z doniesienia konferencyjnego *Hsu 2020* pozwoliły wykazać, że ryzyko wystąpienia **TRAEs bez względu na stopień nasilenia** jest istotnie niższe podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia SOR w podgrupie pacjentów z nowotworem związanym z zakażeniem HBV: RR = 0,89 (95% CI: 0,81; 0,99), $p = 0,0350$, NNT = 10 (95% CI: 6; 132). W przypadku chorych z nowotworem związanym z zakażeniem HCV nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w ocenie tego punktu końcowego. Natomiast analiza poszczególnych TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia wskazała, że istotnie rzadziej w grupie ATEZO+BEV w porównaniu do SOR wystąpiły **biegunka** (RR = 0,08 [95% CI: 0,01; 0,65], $p = 0,0183$, NNT = 29 [95% CI: 16; 215]), **zmniejszone łaknienie** (RR = 0,16 [95% CI: 0,03; 0,77], $p = 0,0229$, NNT = 31 [95% CI: 16; 946]), **zespół ręka–stopa** (RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,29], $p = 0,0049$, NNT = 12 [95% CI: 8; 26]) oraz **hipofosfatemia** (RR = 0,09 [95% CI: 0,01; 0,80], $p = 0,0309$, NNT = 35 [95% CI: 18; 1353]).

W przypadku **poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia** istotnie częściej w grupie ATEZO+BEV w porównaniu do grupy SOR odnotowano: **białkomoc** (RR = 2,84 [95% CI: 1,55; 5,23], $p = 0,0008$, NNH = 8 [95% CI: 6; 15]), **świąd** (RR = 2,02 [95% CI: 1,19; 3,43], $p = 0,0090$, NNH = 11 [95% CI: 7;

29]), **gorączkę** (RR = 1,87 [95% CI: 1,09; 3,18], $p = 0,0221$, NNH = 13 [95% CI: 7; 48]), **reakcje związane z wlewem** (RR = 35,68 [95% CI: 2,21; 577,32], $p = 0,0118$, NNH = 9 [95% CI: 7; 13]) oraz **krwawienia z nosa** (RR = 2,30 [95% CI: 1,04; 5,08], $p = 0,0387$, NNH = 18 [95% CI: 10; 82]). Z kolei znamienne niższe ryzyko podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono w przypadku: **zespołu ręka–stopa** (RR = 0,02 [95% CI: 0,01; 0,06], $p < 0,0001$, NNT = 3 [95% CI: 2; 3]), **biegunki** (RR = 0,38 [95% CI: 0,29; 0,50], $p < 0,0001$, NNT = 4 [95% CI: 3; 5]), **astenii** (RR = 0,50 [95% CI: 0,28; 0,88], $p = 0,0155$, NNT = 15 [95% CI: 8; 129]), **tyśienia** (RR = 0,09 [95% CI: 0,03; 0,25], $p < 0,0001$, NNT = 8 [95% CI: 6; 14]) oraz **hipofosfatemii** (RR = 0,30 [95% CI: 0,12; 0,76], $p = 0,0114$, NNT = 21 [95% CI: 11; 163]).

W odniesieniu do większości analizowanych **AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia** nie odnotowano znamienych różnic między ATEZO+BEV, a SOR. Ryzyko wystąpienia **zespołu ręka–stopa** (RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,29], $p = 0,0049$, NNT = 12 [95% CI: 8; 26]) i **hipofosfatemii** (RR = 0,16 [95% CI: 0,03; 0,77], $p = 0,0229$, NNT = 31 [95% CI: 16; 946]) było istotnie mniejsze u leczonych ATEZO+BEV.

Atezolizumab+bewacyzumab – badanie fazy 1b

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono także 1 badanie kliniczne, w którym oceniano stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w populacji chorych z histologicznie, cytologicznie lub klinicznie potwierdzonym zaawansowanym lub przerzutowym HCC, który sklasyfikowano jako nieresekcyjny, u których nie stosowano wcześniej terapii ogólnoustrojowej: *GO30140*. Była to wieloośrodkowa próba prowadzona bez zaślepienia i z wieloma

ramionami. W publikacji *Lee 2020* przedstawiono dane dla chorych z HCC – oprócz tego wyróżniono jeszcze 3 kohorty, w których znajdowali się pacjenci z innymi guzami litymi. Wśród chorych z HCC wyróżniono dwie grupy – w grupie A pacjenci otrzymywali tylko atezolizumab z bewacyzumabem, natomiast w grupie F przeprowadzono randomizację chorych do ATEZO+BEV lub monoterapii ATEZO. Ponieważ leczenie tylko atezolizumabem nie było docelową interwencją ani komparatorem w niniejszej analizie całą próbę opisano jako badanie bez randomizacji, z dwoma kohortami otrzymującymi ATEZO+BEV (gdzie było to możliwe przedstawiono wyniki zbiorcze dla grupy A i F).

łącznie w obu analizowanych grupach uwzględniono 164 pacjentów – 104 w grupie A i 60 w grupie F. W grupie A w momencie odcięcia danych w dniu 14 czerwca 2019 r. mediana okresu obserwacji wyniosła 12,4 miesiąca (IQR: 8,0; 16,2), natomiast w grupie F 6,6 miesiąca (IQR: 5,5; 8,5). W grupie A analizę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii atezolizumabem i bewacyzumabem, natomiast w grupie F taką analizę prowadzono w populacji ITT, bez względu na terapię, którą ostatecznie otrzymali pacjenci. W obu grupach ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii atezolizumabem i bewacyzumabem.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. W grupie A mediana OS wyniosła 17,1 (95% CI: 13,8; NO) miesiąca. W momencie odcięcia danych w dniu 14 czerwca 2019 r. 57 (55%) chorych pozostało przy życiu. Z kolei w grupie F mediana OS u chorych leczonych ATEZO+BEV nie została osiągnięta (95% CI: 8,3; NO). W momencie daty odcięcia danych w

grupie ATEZO+BEV zmarło 16/60 (27%) chorych.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W zależności od przyjętych kryteriów w obu grupach łącznie zdarzenie progresji lub zgonu wystąpiło u 63% (ocena wg RECIST 1.1. lub mRECIST) lub u 67% pacjentów (ocena badaczy). W grupie A mediana PFS wynosiła 7,3 miesiąca w ocenie RECIST 1.1 lub mRECIST i 7,4 miesiąca w ocenie badaczy. W grupie F wartości te wyniosły odpowiednio 5,6 i 5,7 miesiąca. W ramach analizy PFS w wyróżnionych podgrupach względem charakterystyk wyjściowych pacjentów wykazano, że mediana PFS mieściła się w zakresie 3,6-7,4 miesiąca.

Czas do progresji radiologicznej (TTRP). W grupie A mediana czasu do progresji radiologicznej wyniosła 8,9 (95% CI: 5,6; 13,6) miesiąca, natomiast w grupie F mediana czasu do progresji radiologicznej była dużo krótsza niż w grupie A i wyniosła 5,6 (95% CI: 3,7; nie osiągnięto), w obu przypadkach w ocenie niezależnej komisji według kryteriów RECIST 1.1.

Ocena odpowiedzi na leczenie. W zależności od przyjętych kryteriów analizy – RECIST 1.1, mRECIST oraz oceny badacza – potwierdzoną odpowiedź obiektywną uzyskało łącznie w obu grupach analizowanych w badaniu odpowiednio 30%, 35% i 26% chorych. W przypadku dwóch pierwszych kryteriów stosowanych przez niezależną instytucję oceniającą odpowiedź całkowitą uzyskało 8% i 12% w obu analizowanych grupach – znacznie mniej, bo tylko u 2% chorych CR stwierdzili w ramach swojej analizy badacze. Z kolei stabilną chorobę badacze odnotowali u większego odsetka pacjentów niż w przypadku dwóch pozostałych analiz, odpowiednio 47% vs 35-40%.

Niezależnie od przyjętych kryteriów kontrolę choroby uzyskało 70-73% pacjentów. Odpowiedź dłuższą niż 6 miesięcy stwierdzono u 24 (23%) chorych wg RECIST 1.1. Odsetek chorych uzyskujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie, jak i CR, był większy w grupie A w porównaniu do grupy F. W żadnej z grup nie została osiągnięta mediana czasu trwania odpowiedzi. Dodatkowo dla grupy A podano, że odsetek chorych, u których w momencie odcięcia danych trwała odpowiedź na leczenie mieścił się w zakresie 68-76%. Odpowiedź na leczenie w grupie A występowała najczęściej podczas pierwszej lub drugiej oceny nowotworu (30/37 [81%] chorych), a u 7/37 (19%) pacjentów odpowiedź odnotowano po 5 miesiącach.

W zależności od analizowanej podgrupy wyróżnionej w grupie F na podstawie wyjściowych charakterystyk, odpowiedź obiektywna mieściła się najczęściej w zakresie 27-62%, wyjątek stanowili chorzy, u których etiologia HCC była niewirusowa (18%). Większy odsetek ORR stwierdzono u pacjentów bez MVI (43% vs 29%), EHS (53% vs 28%) czy MVI i/lub EHS (62% vs 32%) w porównaniu do chorych z tymi cechami zaawansowania choroby.

Bezpieczeństwo

Łącznie u wszystkich chorych leczonych ATEZO+BEV odsetek AEs wyniósł 95,7%, z kolei częstość **zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu** podano tylko dla grupy A i wyniosła ona 53%. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane raportowano u 37,2% chorych otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem – wśród pacjentów w grupie A SAEs odnotowano u 44% pacjentów, natomiast w grupie F u 25% chorych.

W obu grupach łącznie **najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień nasilenia** wśród pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem były: białkomocz (31,7%), zmniejszone łaknienie (26,8%), zmęczenie (25,0%) oraz wysypka (22,0%). Natomiast **zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia, które zaobserwowano najczęściej**, to nadciśnienie tętnicze (11,0%) oraz białkomocz (6,1%).

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania bez względu na stopień nasilenia podczas terapii atezolizumabem były wysypka (22,0%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (11,6%) oraz podwyższone stężenie bilirubiny we krwi (11,0%). **W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w stopniu 3 lub 4** najczęściej raportowano podwyższone stężenie bilirubiny we krwi (4,9%) oraz zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej (4,3%). Odsetki pozostałych AEs specjalnego zainteresowania w 3 lub 4 stopniu nie przekraczały 2%.

Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do jednoczesnego zakończenia leczenia atezolizumabem i bewacyzumabem odnotowano w grupie A u 10% chorych, a w grupie F u 3% pacjentów. Z kolei AEs, których wystąpienie skutkowało zakończeniem terapii którymkolwiek z leków stwierdzono u 17% chorych z grupy A, a w grupie F u 10% chorych odnotowano AEs, które doprowadziły do zakończenia terapii atezolizumabem, bewacyzumabem lub obydwoma lekami. Większość AEs, które prowadziły do zakończenia terapii wystąpiły tylko u 1 chorego – wyjątek stanowi krwotok z żyłaków przełyku, który zaobserwowano u 2 pacjentów i który doprowadził do zakończenia terapii tylko bewacyzumabem. **Zdarzenia niepożądane prowadzące**

do przerywania leczenia którymkolwiek z produktów leczniczych raportowano u 48% chorych w grupie A. Wśród pacjentów w grupie F takie AEs odnotowano u 15%, przy czym mediana czasu leczenia była o ponad 3 miesiące dłuższa w grupie A.

AEs 5 stopnia stwierdzono u 7% pacjentów – trzy z tych zdarzeń niepożądanych zostały uznane za związane ze stosowaną terapią (zaburzenia czynności wątroby, zapalenie płuc oraz marskość wątroby). Łącznie w obu grupach u 80,5% chorych odnotowano **zdarzenia niepożądane związane z prowadzonym leczeniem** – najczęstszymi z nich było nadciśnienie tętnicze i białkomocz. **Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem** raportowano u 24% chorych w grupie A oraz u 12% w grupie F – ogółem u 19,5% otrzymujących leczenie atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem

Atezolizumab+bewacyzumab vs BSC – porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio terapię skojarzoną atezolizumabem i bewacyzumabem z najlepszym leczeniem wspomagającym, przeprowadzono porównanie pośrednie przez jedyny dostępny wspólny komparator – sorafenib. Zidentyfikowano dwie duże próby kliniczne, w ramach których porównywano sorafenib z placebo (grupa kontrolna, w której nie stosowano systemowego leczenia przeciwnowotworowego, a wyłącznie leczenie objawowe – BSC, ang. *best supportive care*): próby *APT* oraz *SHARP*. Były to duże, wieloośrodkowe badania z podwójnym zaślepieniem, obejmujące odpowiednio 226 chorych (SOR vs BSC: 150 vs 76) oraz 602 chorych (SOR vs BSC: 299 vs 303). W każdym z badań wyróżniono również podgrupę chorych z

rozszewem pozawątrobowym (EHS) – w badaniu *SHARP* podgrupa ta liczyła łącznie 309 chorych: 159 (53%) w grupie SOR oraz 150 (50%) w grupie BSC, natomiast w próbie *APT* podgrupa z EHS obejmowała łącznie 155 chorych, z czego 103 (68,7%) otrzymywało sorafenib, a 52 (68,4%) najlepsze leczenie wspomagające.

W badaniu *IMbrave150* oraz badaniach *APT* i *SHARP* uwzględniono podobne populacje chorych. Do wszystkich trzech badaniach włączono chorych z zaawansowanym lub przerzutowym i/lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, nie leczonych wcześniej systemowo. Rozpoznanie HCC mogło być potwierdzone histopatologicznie lub cytologicznie, a w badaniu *IMbrave150* dodatkowo u pacjentów z marskością wątroby diagnoza mogła zostać potwierdzona za pomocą oceny cech klinicznych według kryteriów AASLD. W badaniach wymagano obecności zmian mierzalnych wg RECIST, a docelowa zmiana nie mogła kwalifikować się do zabiegu chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych bądź takiej terapii musiały wykazać nieskuteczność w postaci wystąpienia progresji po ich zastosowaniu (w próbie *APT* włączano również chorych z nawrotem choroby po wcześniejszych resekcjach guza). W badaniu *IMbrave150* wymagano sprawności chorego w zakresie 0-1 punktów w skali ECOG, natomiast w próbach *APT* i *SHARP* wymagano sprawności w zakresie 0-2 punktów. W każdym z trzech analizowanych badań kryterium kwalifikacji stanowiła utrzymywana czynność wątroby, czyli ocena A w klasyfikacji Child-Pugh.

W badaniach *IMbrave150* oraz *SHARP* uwzględniono pacjentów w podobnym wieku, natomiast mediana wieku była o ponad 10 lat niższa w próbie *APT*. Odmienny był także region pochodzenia, przede wszystkim odnośnie próby *APT*, do której włączano jedynie mieszkańców

krajów azjatyckich. W badaniu *IMbrave150* Azjaci (wyłączając Japończyków) stanowili około 40% włączonych pacjentów. W badaniu *SHARP* 87-88% chorych (w zależności od grupy) pochodziło z Europy i Australazji.

W ramach porównania pośredniego uwzględniono najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oraz obiektywną odpowiedź na leczenie. W badaniach *APT* oraz *SHARP* oceniano jedynie czas do progresji choroby (a więc punkt nieco odmienny od PFS zdefiniowanego w próbie *IMbrave150* jako czas do progresji lub zgonu), co mogło wpłynąć na ograniczenie wiarygodności porównania pośredniego w zakresie tego punktu końcowego. W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, dla których odnaleziono dane w trzech ocenianych próbach klinicznych: AEs ogółem (TEAEs), AEs 3 lub 4 stopnia, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia, a także poszczególne zdarzenia niepożądane, które zostały opisane jako „bardzo częste” w charakterystyce produktu leczniczego dla atezolizumabu, dla stosowania tego leku w schematach skojarzonych.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. W podgrupie chorych z rozsiewem pozawątrobowym (EHS) obserwowano znamienne, 58% zmniejszenie ryzyka zgonu wśród chorych otrzymujących ATEZO+BEV, w porównaniu do chorych otrzymujących jedynie BSC: HR = 0,42 (95% CI: 0,27; 0,65). W ogólnej populacji chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego HCC również wykazano istotne

zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu terapii skojarzonej, w porównaniu z BSC: HR = 0,40 (95% CI: 0,28; 0,58).

Przeżycie wolne od progresji choroby. Wśród pacjentów z EHS obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 69% po zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym: HR = 0,31 (95% CI: 0,20; 0,49). Wynik w populacji ogólnej chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego HCC świadczył o 64% zmniejszeniu tego ryzyka względem BSC i również był istotny statystycznie: HR = 0,34 (95% CI: 0,25; 0,47).

Obiektywna odpowiedź na leczenie. Porównanie pośrednie między ATEZO+BEV a BSC było możliwe jedynie w populacji ogólnej chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego HCC. Terapia skojarzona istotnie, niemal czterokrotnie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym: RB = 4,99 (95% CI: 1,44; 17,33), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), co oznacza, że lecząc 7 pacjentów terapią skojarzoną zamiast stosując BSC, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej ATEZO+BEV był zbliżony do profilu BSC – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs bez względu na stopień nasilenia: RR = 1,02 (95% CI: 0,98; 1,05), podobnie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych: RR = 1,20 (95% CI: 0,88; 1,63), jak również w ryzyku zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: RR = 0,73

(95% CI: 0,39; 1,39). Natomiast istotne zwiększenie ryzyka u chorych leczonych ATEZO+BEV w porównaniu do BSC odnotowano w przypadku zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia : RR = 1,44 (95% CI: 1,10; 1,88), NNH = 7 (95% CI: 4,46).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ATEZO+BEV a BSC w ryzyku występowania w większości AEs analizowanych w porównaniu pośrednim. Spośród ocenianych AEs, istotnie częściej w grupie ATEZO+BEV występował świąd: RR = 2,62 (95% CI: 1,33; 5,17), NNH = 8 (95% CI: 5; 21). Z kolei ryzyko wystąpienia zespołu ręka–stopa było istotnie mniejsze u leczonych ATEZO+BEV : RR = 0,13 (95% CI: 0,04; 0,50), NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

Ryzyko większości analizowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) nie różniło się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami. Odnotowywano jednak istotnie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu ręka–stopa podczas terapii skojarzonej ATEZO+BEV w porównaniu z BSC: RR = 0,12 (95% CI: 0,03; 0,54), NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Wnioski

Rak wątrobowokomórkowy jest nowotworem złośliwym o niekorzystnym rokowaniu, spełniającym kryteria choroby rzadkiej. Średni czas przeżycia chorych na zaawansowanego HCC, niekwalifikującego się do leczenia miejscowego wynosi zaledwie kilka miesięcy, a jakość życia jest znacząco obniżona, zwłaszcza przez silne dolegliwości bólowe. Obecnie refundowana terapia sorafenibem umożliwia jedynie nieznaczne wydłużenie przeżycia, przy braku korzystnego wpływu na jakość życia i obecność

uciążliwej toksyczności skórnej, ponadto terapia ta jest nierefundowana w przypadku chorych z przerzutami poza wątrobą.

Leczenie skojarzone atezolizumabem i bewacyzumabem jest nowym schematem terapeutycznym, który umożliwia skuteczną i bezpieczną terapię pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, niekwalifikujących się do leczenia miejscowego lub lokoregionalnego, i którzy nie otrzymywali dotychczas leczenia systemowego. Określona jako leczenie przełomowe przez agencję FDA, terapia skojarzona okazała się lepsza od sorafenibu w odniesieniu do znamiennej statystycznie, o ponad 40% redukcji zarówno ryzyka zgonu, jak również zgonu lub progresji choroby, zwiększania prawdopodobieństwa obiektywnej odpowiedzi na leczenie czy wydłużenia o ponad 7 miesięcy mediany czasu bez niepogorszenia jakości życia pacjentów, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

Wprowadzenie programu lekowego obejmującego leczenie skojarzone atezolizumabem i bewacyzumabem pacjentom z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub lokoregionalnego i nie otrzymywali dotychczas terapii systemowej, będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę skutecznej i bezpiecznej terapii. Wnioskowany program przyniesie korzyści zarówno grupie chorych z obecnym rozsiewem pozawątrobowym, która obecnie nie ma dostępu do żadnego zalecanego leczenia przeciwnowotworowego, jak i pacjentom bez przerzutów poza wątrobą – w uwagi na niezadowolające efekty i toksyczności obecnie dostępnego leczenia.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na zaawansowanego lub nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo.

Rak wątrobowokomórkowy jest chorobą rzadką (w 2020 roku: 2,9 na 10000 przypadków w krajach Unii Europejskiej, przy progu kwalifikacji dla leku sierocego wynoszącym 5 na 10000 przypadków, *EMA 2020a*), a terapie opracowywane w celu leczenia tego nowotworu otrzymują status leków sierocych w Europejskiej Agencji Leków (*EMA 2006, EMA 2020a*).

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (M.R., Ł.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (data wyszukiwania: 16 grudnia 2020 roku; dodatkowych informacji na temat badania *IMbrave150* poszukiwano tylko dla doniesień z 2020 r., a odnośnie do badań *SHARP* i *Asia-Pacific* w pełnym zakresie prezentowanych poniżej dat):

- *American Association of Cancer Research Annual Meeting* – lata 2008-2020;
- *World Congress on Gastrointestinal Cancer* – lata 2008-2020;
- *European Society for Medical Oncology Congress* (w latach 2008 i 2010 sekcje: *developmental therapeutics, gastrointestinal tumors, supportive care, palliative care* i *late-breaking abstract*) – lata 2008, 2010, 2012, 2014, 2016-2020;
- *International Liver Congress* – lata 2009-2020;
- *Annual Conference of APASL* – lata 2008, 2014-2020;
- *Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver* – lata 2008-2017;
- *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting* – lata 2011-2020;
- *Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Disease* – lata 2008-2020.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli

otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Strategia umożliwiała również odnalezienie badań pozwalających na wykonanie porównania pośredniego z BSC (docelowo w podgrupie pacjentów nie objętych kryteriami włączenia do obecnego programu lekowego) poprzez wspólny komparator (sorafenib) – w tym przypadku wprowadzono kwerendy ograniczające wyszukiwanie do badań z randomizacją. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	atezolizumab[all]
2	cancer[all] OR carcinoma[all]
3	hepatic[all] OR liver[all] OR hepatocellular[all]
4	#2 AND #3
5	"Carcinoma Hepatocellular"[mh]
6	#4 OR #5
7	#1 AND #6
8	sorafenib[all]
9	#6 AND #8
10	randomized controlled trial[pt]
11	random allocation[mh]
12	random*[tiab]
13	controlled[tiab]
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#9 AND #14

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Nr	Kwerendy
16	#7 OR #15

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'atezolizumab'/exp AND [embase]/lim
2	(hepatic OR liver OR hepatocellular) AND [embase]/lim
3	(cancer OR carcinoma) AND [embase]/lim
4	#2 AND #3
5	'liver cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim
6	#4 OR #5
7	#1 AND #6
8	sorafenib AND [embase]/lim
9	#6 AND #8
10	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
11	random*:ab,ti AND [embase]/lim
12	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
13	randomization:de AND [embase]/lim
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#9 AND #14
16	#7 OR #15

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	atezolizumab
2	hepatic OR liver OR hepatocellular
3	cancer OR carcinoma
4	#2 AND #3
5	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"]
6	#4 OR #5
7	#1 AND #6
8	sorafenib in Trials
9	#6 AND #8 in Trials
10	#7 OR #9

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wyszukiwanie przeprowadzono do 15 grudnia 2020 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2020*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy (HCC) ▪ brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych, lub ich nieskuteczność ▪ niestosowanie w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego ▪ wiek \geq 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy na HCC, u których jest możliwość podjęcia skutecznego leczenia chirurgicznego lub lokoregionalnego ▪ chorzy otrzymujący wcześniej leczenie systemowe w HCC ▪ inne populacje chorych, niespełniających kryteriów włączenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atezolizumab, stosowany w dawce 1200 mg, w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg masy ciała, stosowane we wlewie dożylnym co trzy tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atezolizumab w innym schemacie skojarzonym lub monoterapii ▪ dawkowanie niezgodne z zalecanym ▪ inne terapie niespełniające kryteriów włączenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sorafenib +/- placebo (chorzy spełniający kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, tj. bez przerzutów poza wątrobą) ▪ najlepsze leczenie wspomagające (BSC) +/- placebo (chorzy z rozsiewem pozawątrobowym) ▪ dodatkowo celem możliwości oceny wykonania porównania pośredniego włączano badania porównujące sorafenib z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) +/- placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sorafenib w schematach skojarzonych ▪ lenwatinib ▪ niwolumab ▪ inne terapie niespełniające kryteriów włączenia ▪ włączano badania prowadzone w populacji ogólnej (z i bez rozsiewu pozawątrobowego) poszukując następnie wyników w poszczególnych podgrupach
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie całkowite (OS) ▪ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ▪ ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) ▪ jakość życia (QoL) ▪ bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ parametry farmakokinetyczne ▪ parametry farmakodynamiczne
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Atezolizumab+bewacyzumab</u>: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji (z lub bez grupy kontrolnej), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania na zwierzętach ▪ opracowania wtórne ▪ badania <i>in vitro</i> ▪ serie przypadków ▪ opisy przypadków

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Porównanie pośrednie</u>: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ analizy ekonomiczne ▪ abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu skojarzonego z bewacyzumabem w docelowej populacji, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych,

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały atezolizumab w populacji chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K., D.S.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (Ł.K., D.S.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych

zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Sterne 2019, Higgins 2020). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A

z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (Glenny 2005, Gartlehner 2008).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 1149 opracowań wtórnych, które były następnie analizowane w postaci tytułów oraz streszczeń w celu identyfikacji przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem u chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego. W wyniku tej analizy wyselekcjonowano 57 rekordów, które następnie analizowano w postaci pełnotekstowej – w wyniku tej analizy zidentyfikowano łącznie 8 pozycji, które szerzej opisano w dalszej części tego rozdziału: *Bangaru 2020*, *Gordan 2020*, *Gryziak 2020*, *Li 2020*, *Lim 2020*, *Pinter 2018*, *Sonbol 2020* oraz *Ziogas 2020*. Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Opracowania *Bangaru 2020* oraz *Pinter 2018* nie były wyczerpującymi przeglądami systematycznymi, gdyż w ramach tych opracowań przejrzano jedynie bazę Pubmed oraz doniesienia konferencyjne ważniejszych towarzystw naukowych związanych z leczeniem raka wątrobowokomórkowego, przy czym opis wyszukiwania ograniczał się jedynie do stwierdzenia (przedstawione w streszczeniu opracowań) że przejrzano te źródła, bez szczegółów odnośnie kryteriów jakimi się kierowano przy wyborze danych badań. Oba opracowania były przekrojowymi analizami mającymi na celu przegląd i podsumowanie nowych terapii celowanych w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. W ramach opracowania *Pinter 2018* podsumowano trwające badania III fazy, oceniające inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*) – w obrębie tego zestawienia ujęto również próbę *IMbrave150* (NCT03434379), wskazując ją jako trwające badanie rekrutujące pacjentów. Poza wyszczególnieniem tej próby jako badania w toku, nie podano żadnych szczegółów odnośnie badania ani wstępnych wyników. Z kolei, w opracowaniu *Bangaru 2020* poświęcono osobny rozdział terapiom skojarzonym stosowanym w leczeniu zaawansowanego HCC, jako nowemu kierunkowi rozwoju badań. W ramach tego rozdziału przedstawiono informacje o dwóch badaniach oceniających skojarzenie atezolizumabu oraz bewacyzumabu. Pierwsza z tych prób to badanie fazy 1b (autorzy przeglądu opisując to badanie powołują się na doniesienie *Stein 2018*). Badanie prowadzono w populacji chorych z nieresekcyjnym HCC i raportowano odsetek obiektywnych odpowiedzi na poziomie 34% (25/73 chorych) oraz kontroli choroby na poziomie 75% (55/73 pacjentów) po zastosowaniu atezolizumabu skojarzonego z bewacyzumabem. Drugie wspomniane badanie to próba III fazy *IMbrave150* – zaznaczono, że terapia skojarzona atezolizumabem i bewacyzumabem została uznana za przełomową (ang. *breakthrough*) przez FDA i obecnie w ramach tego badania prowadzona jest ocena jej skuteczności i bezpieczeństwa w

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

leczeniu I linii chorych z zaawansowanym HCC. Nie przedstawiono żadnych dodatkowych szczegółów tego badania ani wstępnych wyników. Z uwagi na zdawkowy charakter opracowań *Bangaru 2020* oraz *Pinter 2018*, ograniczony zakres wykonanego w ich ramach przeglądu oraz brak wyników dotyczących ocenianego zagadnienia klinicznego, nie analizowano ich jakości według skali AMSTAR. Niemniej jednak, opracowania te sugerują, że badanie *IMbrave150* jest obecnie jedyną próbą III fazy oceniającą skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu, co jest zgodne z wynikami przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy. Dodatkowo, badanie fazy 1b opisane w ramach publikacji *Bangaru 2020* zostało zidentyfikowane jako próba *GO30140* (NCT02715531), której wyniki zostały obecnie opublikowane w pracy *Lee 2020*, odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby niniejszego opracowania – publikacja ta została włączona do niniejszej analizy. Opracowania wtórne potwierdzają więc, że próby *IMbrave150* oraz *GO30140* są obecnie jedynymi badaniami dotyczącymi oceny skojarzenia atezolizumabu oraz bewacyzumabu w leczeniu chorych z zaawansowanym HCC.

Pozostałe 6 opracowań (*Gordan 2020*, *Gryziak 2020*, *Li 2020*, *Lim 2020*, *Sonbol 2020*, *Ziogas 2020*) było przeglądami systematycznymi, gdzie wyszukiwanie było bardziej dokładnie udokumentowane (użyte słowa kluczowe, szczegółowe kryteria selekcji publikacji) w porównaniu do przeglądów opisanych powyżej. Ocenę jakości opracowań tych opracowań przeprowadzono skali AMSTAR 2 i wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 tych opracowań przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Gordan 2020</i>	-	-	-	-	nd.	-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Gryziak 2020</i>	-	-	-	-	nd.	-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Li 2020</i>	-	+/-	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Lim 2020</i>	-	-	-	-	nd.	-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Sonbol 2020</i>	-	-	-	+	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Ziogas 2020</i>	-	-	-	-	nd.	-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Z uwagi na brak spełnienia większości kluczowych kryteriów, analizowane przeglądy systematyczne otrzymały ocenę krytycznie niskiej wiarygodności.

Szczegóły odnośnie metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów podano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem w leczeniu chorych z nieresekcyjnym HCC, nie otrzymujących wcześniej leczenia systemowego.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Gordan 2020</p> <p>Opracowanie miało na celu ustalenie wytycznych leczenia pacjentów z zaawansowanym HCC dla organizacji ASCO (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)</p> <p><u>konflikt interesów</u>: zadeklarowano potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: ASCO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przeгляд systematyczny: Przeszukane bazy danych: Pubmed Wyszukiwanie przeprowadzono w zakresie czasowym od 1 stycznia 2007 do 15 maja 2020, uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim • Oceniana interwencja: terapie pierwszej i kolejnych linii leczenia uwzględniające ogólnoustrojowe inhibitory kinaz tyrozynowych, w tym: sorafenib, regorafenib, lenwatynib; inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych, w tym atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab, oraz terapie antyangiogenne, w tym bewacyzumab oraz ramucryrumab; dopuszczono skojarzenia wybranych terapii • Oceniana populacja: pacjenci z nieresekcyjnym, zaawansowanym HCC, w tym chorzy nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub miejscowych terapii (m.in. pacjenci z wielogniskową chorobą lub naciekaniem naczyń wątrobowych, oraz chorzy z rozsiewem poza-wątrobowym) • Rodzaj badań: badania RCT III fazy, porównujące oceniane interwencje między sobą lub z placebo, prezentujące wyniki oceny OS, PFS, czasu do progresji, ORR, odsetka chorych przerywających leczenie, zdarzeń niepożądanych oraz jakości życia 	<p>W ramach przeglądu uwzględniono ogółem 9 badań, wśród nich opisano jedno badanie RCT III fazy oceniające skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu 1 linii HCC: próbę <i>IMbrave150</i> (wyniki na podstawie publikacji <i>Finn 2020</i>)</p>	<p>Badanie <i>IMbrave150</i>, wyniki dla porównania ATEZO+BEV vs SOR</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS): <ul style="list-style-type: none"> • HR = 0,58 (95% CI: 0,42; 0,79) (na podstawie danych dla 501 pacjentów, okres obserwacji 6 miesięcy) • 172 zgonów/1000 pacjentów vs 278 zgonów/1000 pacjentów • Różnica w częstości zgonów: -106/1000 (95% CI: -150/1000; -51/1000) ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): <ul style="list-style-type: none"> • HR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,76) (na podstawie danych dla 501 pacjentów, okres obserwacji o medianie 8,6 miesięcy) • 442 zdarzeń/1000 pacjentów vs 628 zdarzeń/1000 pacjentów • Różnica w częstości zdarzeń: -186/1000 (95% CI: -256/1000; -100/1000) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Na podstawie wyników badania <i>IMbrave150</i>, organizacja ASCO rekomenduje stosowanie skojarzenia ATEZO+BEV w leczeniu 1 linii zaawansowanego HCC, u pacjentów z czynnością wątroby według klasy A skali Child-Pugh, ze stanem sprawności ECOG PS 0-1; w przypadku obecnych żylaków przełyku należy wprowadzić ich leczenie zgodnie z lokalnymi wytycznymi ▪ Organizacja ASCO określiła jakość dowodów dla terapii w 1 linii HCC jako umiarkowaną do wysokiej, z silną rekomendacją

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Tecentriq® (atezolizumab)			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), ocena niezależnej komisji wg kryteriów RECIST 1.1: <ul style="list-style-type: none"> • RR = 2,28 (95% CI: 1,45; 3,61) (na podstawie danych dla 485 pacjentów, okres obserwacji o medianie 8,6 miesięcy) • 251 zdarzeń/1000 pacjentów vs 119 zdarzeń/1000 pacjentów • Różnica w częstości zdarzeń: 132/1000 (95% CI: 49/1000; 248/1000) ▪ Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), ocena niezależnej komisji wg kryteriów mRECIST 1.1 (zmodyfikowane kryteria dla HCC): <ul style="list-style-type: none"> • RR = 2,50 (95% CI: 1,63; 3,83) (na podstawie danych dla 483 pacjentów, okres obserwacji o medianie 8,6 miesięcy) • 300 zdarzeń/1000 pacjentów vs 133 zdarzenia/1000 pacjentów • Różnica w częstości zdarzeń: 167/1000 (95% CI: 75/1000; 288/1000) ▪ Kontrola choroby (DCR, suma odpowiedzi całkowitej, częściowej oraz choroby stabilnej): 	

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • RR = 1,33 (95% CI: 1,14; 1,55) (na podstawie danych dla 485 pacjentów, okres obserwacji o medianie 8,6 miesięcy) • 657 zdarzeń/1000 pacjentów vs 553 zdarzenia/1000 pacjentów • Różnica w częstości zdarzeń: 104/1000 (95% CI: 48/1000; 160/1000) ▪ AEs w stopniu nasilenia 3 lub 4: <ul style="list-style-type: none"> • RR = 1,03 (95% CI: 0,86; 1,22) (na podstawie danych dla 485 pacjentów, okres obserwacji o medianie 8,6 miesięcy) • 568 zdarzeń/1000 pacjentów vs 551 zdarzeń/1000 pacjentów • Różnica w częstości zdarzeń: 17/1000 (95% CI: -77/1000; 121/1000) ▪ AEs w stopniu nasilenia 5: <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0,79 (95% CI: 0,35; 1,77) (na podstawie danych dla 4853 pacjentów, okres obserwacji o medianie 8,6 miesięcy) 	

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Gryziak 2020</p> <p>Przegląd badań klinicznych oceniających terapie stosowane w leczeniu HCC</p> <p><u>konflikt interesów</u>: zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: Scopus oraz Pubmed Wyszukiwanie przeprowadzono w zakresie czasowym od 1 stycznia 2008 do 20 kwietnia 2020, uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim • <u>Oceniana interwencja</u>: leczenie systemowe stosowane w terapii HCC • <u>Oceniana populacja</u>: dorośli pacjenci (> 18 roku życia) z zaawansowanym/nieresekcyjnym HCC • <u>Rodzaj badań</u>: prospektywne badania RCT III fazy, opublikowane w pełnym tekście, przedstawiające wyniki dotyczące oceny OS, PFS/TTP (czasu do progresji) oraz bezpieczeństwa 	<p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano jedno badanie RCT III fazy oceniające skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu: próbę <i>IMbrave150</i> (publikacja <i>Finn 2020</i>)</p> <p>Autorzy zaznaczyli, że w momencie wykonania przeglądu pełnotekstowa publikacja nie była dostępna (została opublikowana w maju 2020 roku), ale badanie zostało opisane skrótowo z uwagi na jego istotność i obiecujące wyniki</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 46 zdarzeń/1000 pacjentów vs 58 zdarzeń/1000 pacjentów • Różnica w częstości zdarzeń: -12/1000 (95% CI: -38/1000; 45/1000) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorzy przytoczyli w dyskusji najważniejsze wyniki badania <i>IMbrave150</i> dla porównania ATEZO+BEV vs SOR: ▪ OS: mediana nie osiągnięta vs 13,2 miesiące, HR = 0,58 (95% CI: 0,42; 0,79), p = 0,0006, odsetek rocznego OS 67,2% (61,3%; 73,1%) vs 54,6% (95% CI: 45,2%; 64,0%) ▪ ORR: 27% vs 12%, p < 0,0001 (kryteria RECIST) ▪ PFS: mediana 6,8 vs 4,3 miesiące, HR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,76), p < 0,0001 ▪ AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 56,5% vs 55,1% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorzy przeglądu wnioskuje, że terapia HCC wciąż stanowi wyzwanie dla lekarzy, ale ostatecznie badania kliniczne nad nowymi schematami leczenia z zakresu immunoterapii wskazują na nowe możliwości, które mogą zmienić obecnie stosowane standardy leczenia tego nowotworu
<p>Li 2020</p> <p>Celem opracowania była ocena wpływu współistniejącej infekcji HBV na skuteczność i bezpieczeństwo leków z grupy inhibitorów PD-1/PD-L1 stosowanych w leczeniu zaawansowanego HCC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: Przeszukane bazy danych: Pubmed oraz Em-base (do września 2019 roku). Dodatkowo przejrano doniesienia konferencyjne towarzystw ASCO oraz ESMO, ponadto przejrano referencje odnalezionych badań Nie wprowadzono restrykcji językowych. 	<p>W ramach przeglądu odnaleziono dwa badania oceniające skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu: badanie fazy 1b <i>GO30140</i> oraz badanie III fazy <i>IMbrave150</i> (wyniku obu prób przedstawiono na</p>	<p>Wyniki przedstawiono jedynie dla atezolizumabu skojarzonego z bewacyzumabem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Badanie <i>GO30140</i></u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Obiektywna odpowiedź: 23 (32%) ogółem, w tym 11/36 (31%) w podgrupie HBV+ oraz 2/14 (14%) w 	<p>Autorzy przeglądu mieli na celu ogólną ocenę inhibitorów PD-1/PD-L1 w populacji chorych z HCC i współistniejącym zakażeniem HBV, więc nie przedstawili swoich wniosków odnośnie terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem</p>

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>konflikt interesów</u>: zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: granty Natural Science Foundation of China Youth Program (Grant No. 81802350 and No. 81802355)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: inhibitory PD-1/PD-L1 • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na raka wątrobowokomórkowego (potwierdzony badaniem histopatologicznym), ze współistniejącym zarażeniem wirusem HBV • <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT prezentujące wyniki dla podgrupy chorych z zakażeniem HBV (odpowiedź na leczenie) 	<p>podstawie doniesień konferencyjnych, odpowiednio <i>Pishvaian 2018</i> oraz <i>Cheng 2019</i>)</p>	<p>podgrupie HBV- (OR = 2,64 [95% CI: 0,50; 13,83])</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kontrola choroby: 56 (77%) ogółem ○ Brak nowych sygnałów bezpieczeństwa w podgrupie HBV+ ○ TRAEs: 84 (82%) ogółem, 30 (27%) stopnia ≥ 3 ○ Poszczególne TRAEs ogółem: zmniejszenie apetytu (53%), zmęczenie (20%), wysypka (20%) gorączka (20%) ○ Poszczególne TRAEs stopnia ≥ 3: nadciśnienie tętnicze (10%) <p>▪ <u>Badanie IMbrave150</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Obiektywna odpowiedź: 89 (27%) ogółem ○ Kontrola choroby: 240 (74%) ogółem ○ Brak oceny bezpieczeństwa w podgrupie HBV+ ○ TRAEs: 276 (84%) ogółem, 117 (36%) stopnia ≥ 3 ○ Poszczególne TRAEs ogółem: nadciśnienie tętnicze (prawie 30%), biegunka, 	

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Lim 2020</p> <p>Celem opracowania była ocena terapii celowanych stosowanych w leczeniu umiarkowanego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, na podstawie wyników badań RCT III fazy</p> <p><u>konflikt interesów</u>: przedstawiono potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: granty : Hoffmann La-Roche Canada, Eisai Limited, Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc., Merck Canada Inc., Bayer Canada, Inc., Eli Lilly Canada Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: Pubmed (do 7 listopada 2019 roku). Dodatkowo przejrano doniesienia konferencyjne towarzystw: ASCO, ESMO oraz konferencję ESMO-Asia (z lat 2018-2019). Przejrzano również referencje odnalezionych publikacji. Włączano tylko publikacje w języku angielskim. • <u>Oceniana interwencja</u>: terapia celowana (przeciwciała monoklonalne lub małe cząsteczki ukierunkowane na komórki guza) • <u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z HCC nie kwalifikujący się do leczenia lokoregionalnego • <u>Rodzaj badań</u>: badania kliniczne III fazy 	<p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano jedno badanie RCT III fazy oceniające skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu: próbę <i>IMbrave150</i> (wyniki na podstawie doniesienia <i>Cheng 2019a</i> oraz publikacji <i>Finn 2020</i>)</p>	<p>zmniejszenie apetytu, gorączka, wzrost aktywności ALT (wszystkie > 10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> o Poszczególne TRAEs stopnia ≥ 3: nadciśnienie tętnicze (10%) <p><u>Badanie <i>IMbrave150</i> (mediana okresu obserwacji 8,6 miesięcy), porównanie atezolizumabu i bewacyzumabu (skojarzone) z sorafenibem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS: mediana nie osiągnięta vs 13,2 miesiąca, HR = 0,58 (95% CI: 0,42; 0,70), $p < 0,001$ ▪ PFS: mediana 6,8 vs 4,3 miesiąca, HR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,76), $p < 0,001$ ▪ ORR: 33,2% vs 13,3%, $p < 0,001$ (kryteria mRECIST) ▪ Czas trwania odpowiedzi, mediana: nie osiągnięta vs 6,3 (95% CI: 4,9; nie osiągnięta) miesięcy ▪ Czas do pogorszenia jakości życia: mediana 11,2 vs 3,6 miesiąca, HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85) <p>Ocena bezpieczeństwa (n = 329 vs n = 156, terapia skojarzona vs sorafenib)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TRAEs prowadzące do przerwania leczenia: 15,5% vs 10,3% ▪ TRAEs ogółem: 83,9% vs 94,2% 	<p>W badaniu <i>IMbrave150</i> wykazano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu oraz ryzyka progresji przy zastosowaniu atezolizumabu skojarzonego z bewacyzumabem w porównaniu do sorafenibu, około 2,5-krotne zwiększenie odsetka odpowiedzi obiektywnych (również istotne), poprawę jakości życia oraz mniejszą częstość TRAEs 3 lub 4 stopnia. Duża skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej atezolizumabu oraz bewacyzumabu sprawiają, że terapia ta może być nowym standardem pierwszej linii leczenia chorych z nieresekcyjnym HCC</p>

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Sonbol 2020</p> <p>Celem opracowania była porównawcza ocena różnych schematów terapii systemowych stosowanych w leczeniu chorych z zaawansowanym HCC, w obrębie poszczególnych linii leczenia</p> <p><u>konflikt interesów</u>: zadeklarowano potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie przedstawiono</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową</u>: Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane. • <u>Oceniana interwencja</u>: inhibitory VEGF, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych, lub ich skojarzenia • <u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z zaawansowanym (nieresekcyjnym lub przerzutowym) HCC • <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT III fazy 	<p>W ramach przeglądu uwzględniono ogółem 8 badań oceniających leczenie pacjentów w I linii, wśród nich opisano jedno badanie RCT III fazy oceniające skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu: próbę <i>IMbrave150</i> (wyniki na podstawie publikacji Finn 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TRAEs 3 lub 4 stopnia: 35,6% vs 45,5%, w tym najczęściej: nadciśnienie tętnicze (10,3% vs 9,0%), wzrost aktywności AST (4,3% vs 2,6%), białkomocz (2,7% vs 0,6%), zmniejszenie liczby płytek krwi (2,4% vs 0,6%), oraz reakcje związane z infuzją leku i wzrost aktywność ALT (w obu przypadkach 2,1% vs 0) ▪ Zgony z powodu TRAEs: 1,8% vs 0,6% ▪ Reakcje skórne dłoni i stóp: 1% vs 48% (ogółem) oraz 0 vs 9% (3 lub 4 stopień) ▪ Uzyskany w wyniku porównania pośredniego HR dla porównania ATEZO+BEV vs sorafenib wyniósł 0,59 (95% CI: 0,46; 0,75) dla oceny PFS, oraz 0,58 (95% CI: 0,42; 0,80) dla oceny OS ▪ Uzyskany w wyniku porównania pośredniego HR dla porównania ATEZO+BEV vs placebo wyniósł 0,40 (95% CI: 0,28; 0,56) dla oceny OS (nie przedstawiono wyniku oceny PFS w tym porównaniu) ▪ Terapia ATEZO+BEV istotnie zmniejszyła ryzyko zgonu również względem pozostałych terapii, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego (vs niwolumab, 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W pierwszej linii leczenia chorych z zaawansowanym HCC, terapia ATEZO+BEV istotnie zmniejszyła prawdopodobieństwo zgonu w porównaniu z innymi terapiami ▪ Skojarzenie ATEZOI+BEV jest obecnie traktowane jako standardowa terapia w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HCC

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Ziogas 2020</p> <p>Celem opracowania był systematyczny przegląd literatury i podsumowanie roli immunoterapii w leczeniu HCC</p> <p><u>konflikt interesów</u>: nie przedstawiono</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie przedstawiono</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny z łącznym podsumowaniem danych (ang. pooled analysis)</u>: Przeszukane bazy danych: Pubmed, Cochrane, baza clinicaltrials.gov • Wyszukiwanie przeprowadzono do 7 listopada 2020 roku, uwzględniono publikacje w języku angielskim • <u>Oceniana interwencja</u>: inhibitory PD-1, PD-L1, CTLA-4 • <u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z zaawansowanym (nieresekcyjnym lub przerzutowym) HCC • <u>Rodzaj badań</u>: opublikowane w pełnym tekście badania kliniczne, badania kohortowe, serie przypadków oraz opisy przypadków 	<p>W ramach przeglądu uwzględniono ogółem 11 badań klinicznych, w tym 4 RCT oraz 7 badań bez randomizacji, 8 badań kohortowych, 12 opisów serii przypadków oraz 32 raporty pojedynczych przypadków</p> <p>Wśród odnalezionych badań, dwa oceniały skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu: badanie fazy 1b <i>GO30140</i> oraz badanie III fazy <i>IMbrave150</i> (publikacje <i>Lee 2020</i> oraz <i>Finn 2020</i>)</p>	<p>lenwatynib, linifanib, briwanib, oraz sunitynib)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorzy nie wykonywali analiz porównawczych, a jedynie podsumowali skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych terapii (nie była to więc klasycznie rozumiana metaanaliza) ▪ Na podstawie połączonych danych dla ramienia ATEZO+BEV z badań <i>GO30140</i> oraz <i>IMbrave150</i> stwierdzono, że: <ul style="list-style-type: none"> • ORR wynosił 30% (138/460, 95% CI: 26,0%; 34,3%), • DCR wynosił 77,0% (354/460, 95% CI: 72,9%; 80,6%), • mediana PFS wyniosła 6,8 miesięcy, • nie określono mediany OS, 6-miesięczne i roczne przeżycie wyniosło odpowiednio 84,1% (370/440, 95% CI: 80,4%; 87,2%) oraz 66,4% (292/440, 95% CI: 61,8%; 70,6%) • 37,4% (187/500, 95% CI: 33,3%; 41,7%) pacjentów zakończyło leczenie z powodu AEs. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poszczególne immunoterapie są skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z nieresekcyjnym HCC ▪ Pomimo szerokiego zakresu obserwowanych zdarzeń niepożądanych podczas immunoterapii, leczenie to może być dobrze tolerowane przez pacjentów, ze stosunkowo niskim odsetkiem przerwania terapii z powodu AEs

TRAEs – zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

OS – przeżycia całkowite;

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby;

TTP – czas do progresji choroby;

ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie;

DCR – odsetek kontroli choroby (ORR + choroba stabilna)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

W przeglądach *Gardan 2020*, *Gryziak 2020*, *Lim 2020* oraz *Ziogas 2020* nie przeprowadzono formalnych metaanaliz uwzględnionych badań, a jedynie przedstawiono i omówiono wyniki dostępnych badań (w próbie *Ziogas 2020* podano co prawda łącznie wyniki dwóch badań, ale nie wykorzystano metod stosowanych w metaanalizach, a podsumowanie przedstawiono jedynie dla ramienia ATEZO+BEV). Z kolei, opracowania *Li 2020* oraz *Sonbol 2020* były przeglądami systematycznymi z metaanalizą. Wszystkie te próby uwzględniły badanie *IMbrave150* jako próbę oceniającą skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia chorych na HCC, przy czym w przeglądach *Li 2020* oraz *Ziogas 2020* uwzględniono i opisano również badanie fazy 1b – próbę *GO30140*.

Celem przeglądów systematycznych *Gryziak 2020* oraz *Lim 2020* była ocena terapii celowanych w raku wątrobowokomórkowym (nie kwalifikującym się do leczenia lokoregionalnego), wykonana na podstawie wiarygodnych badań klinicznych – prób RCT III fazy. W ramach przeglądu systematycznego *Gryziak 2020* przejrzano bazy Scopus oraz Pubmed, natomiast w ramach przeglądu *Lim 2020* przejrzano bazę Pubmed oraz doniesienia konferencyjne towarzystw ASCO oraz ESMO, a także referencje odnalezionych badań. W wyniku tego przeglądu zidentyfikowano badanie *IMbrave150* i zostało ono opisane jako próba reprezentująca efektywność skojarzonej terapii celowanej w pierwszej linii leczenia chorych z zaawansowanym HCC. Pomimo zadeklarowania wyszukiwania w bazie danych do kwietnia 2020 roku w przypadku przeglądu *Gryziak 2020* oraz do listopada 2019 roku w przypadku przeglądu *Lim 2020*, autorzy zidentyfikowali badanie *IMbrave150* i przedstawili jego wyniki (wartości były zgodne z tymi zaprezentowanymi w publikacji *Finn 2020*). Ogółem autorzy przeglądów podali, że według wyników badania *IMbrave150*, terapia skojarzona atezolizumabem oraz bewacyzumabem, w porównaniu z terapią sorafenibem zmniejszała istotnie o 42% ryzyko zgonu (HR = 0,58, p < 0,01), o 41% ryzyko progresji (HR = 0,59, p < 0,001) oraz zwiększała około 2,5-krotnie prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (27% vs 12%, p < 0,0001 według ogólnych kryteriów RECIST, oraz 33,2% vs 13,3%, p < 0,001 w przypadku kryteriów zmodyfikowanych w celu uwzględnienia specyfiki HCC, tzw. kryteria mRECIST). Wskazano przy tym, że leczenie to również przynosiło korzyść pacjentom w postaci wydłużenia czasu do pogorszenia jakości życia (HR = 0,63), przy czym profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej był dobry i obserwowano mniej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu 3 lub 4: 56,5% vs 55,1% ogółem oraz 35,6% vs 45,5% w przypadku TRAEs, w porównaniu z sorafenibem, przy porównywanej częstości występowania nadciśnienia tętniczego (30% vs 24% ogółem oraz 15% vs 12% przy zdarzeniach w 3 lub 4 stopniu nasilenia) oraz znacznie niższej częstości występowania reakcji skórnych na dłoniach i stopach (ang. *hand-foot skin reactions*) – 1% vs 48% ogółem oraz 0% vs 9% w przypadku zdarzeń w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Autorzy podsumowują, że przy istotnej statystycznie poprawie OS, PFS oraz ORR, i

dodatkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa, terapia skojarzona atezolizumabem i bewacyzumabem może reprezentować nowy standard leczenia pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub lokoregionalnego.

Przegląd *Gardan 2020* został przeprowadzony w celu opracowania wytycznych postępowania w leczeniu HCC na potrzeby organizacji ASCO (ang. *American Society of Clinical Oncology*). Autorzy oparli swoje rekomendacje na wynikach badania *IMbrave150*, przedstawionych w publikacji *Finn 2020*. Szczegółowe wyniki badania przytaczane przez autorów przeglądu podsumowano w tabeli powyżej. Na podstawie wyników tego badania, organizacja ASCO rekomenduje stosowanie skojarzenia ATEZO+BEV w leczeniu 1 linii zaawansowanego HCC, u pacjentów z czynnością wątroby według klasy A skali Child-Pugh, ze stanem sprawności ECOG PS 0-1; w przypadku obecnych żylaków przełyku należy wprowadzić ich leczenie zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Jakość dowodów określono jako umiarkowaną do wysokiej, przy dużej sile zaleceń.

Przegląd systematyczny *Li 2020* miał bardzo specyficzny cel – ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-L1 wśród chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, ze współistniejącym zakażeniem HBV, a także scharakteryzowanie skuteczności takiej terapii względem pacjentów bez zakażenia tym wirusem. W ramach tego przeglądu przejrano bazy danych Pubmed oraz Embase, a także doniesienia konferencyjne wybranych towarzystw naukowych (ASCO, ESMO), poszukując badań RCT oceniających inhibitory PD-1/PD-L1, które prezentowałyby wyniki dla podgrupy chorych z HCC i współistniejącym zakażeniem HBV. W ramach przeglądu zidentyfikowano kilkanaście badań, w tym dwie próby opisujące skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem stosowane w pierwszej linii leczenia chorych na HCC: *GO30140* oraz *IMbrave150*. Dane odnośnie tych badań zostały zaczerpnięte z doniesień konferencyjnych, odpowiednio *Pishvaian 2018* oraz *Cheng 2019*. W ramach opracowania *Li 2020* wykonano metaanalizę danych z odnalezionych badań, ale miała ona na celu porównanie skuteczności leczenia ogólnie inhibitorów PD-1/PD-L1 w podgrupie chorych z HCC i obecną infekcją HBV do skuteczności tych terapii w populacji HCC bez współistniejącego zakażenia HBV – nie zaprezentowanego więc wyników istotnych z punktu widzenia niniejszej analizy. Przytoczono jednak najważniejsze wyniki obu wspomnianych badań – efektywność terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem była zbliżona w podgrupach ze współistniejącą infekcją HBV oraz bez takiego zakażenia. Wskazywało to na brak wpływu zakażenia HBV na efektywność ocenianego skojarzenia (w ramach opracowania wykazano również brak różnic pomiędzy takimi grupami w ogólnie efektywności inhibitorów PD-1/PD-L1). Zaznaczyć należy że w zasadzie jedynym punktem końcowym, jaki udało się porównać w ramach wspomnianych podgrup była ocena

obiektywnej odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *GO30140* – odpowiedź ta wyniosła 31% (11/36) u chorych ze współistniejącym zakażeniem HBV oraz 14% (2/14) u chorych bez zakażenia HBV: OR = 2,64 (95% CI: 0,50; 13,83). Autorzy przeglądu zaznaczyli, że w badaniu *GO30140* nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa wśród chorych ze współistniejącym zakażeniem HBV w porównaniu do całej populacji chorych na HCC, otrzymujących terapię skojarzoną atezolizumabem i bewacyzumabem.

Autorzy przeglądu *Ziogas 2020* przedstawili podsumowanie skuteczności i bezpieczeństwa dla ramienia ATEZO+BEV na podstawie wyników badań *IMbrave150* oraz *GO30140*. Autorzy ustalili, że odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 30%, odsetek kontroli choroby – 77%, natomiast mediana PFS – 6,8 miesiący. Nie określono mediany OS, ale półroczne i roczne przeżycie wyniosło odpowiednio 84% oraz 66%. Zakończenie leczenia z powodu AEs było konieczne u około 37% chorych.

Celem opracowania *Sonbol 2020* była porównawcza ocena różnych schematów terapii stosowanych w leczeniu chorych z zaawansowanym HCC. W ramach oceny schematów w pierwszej linii leczenia, terapia skojarzona ATEZO+BEV okazała się istotnie zmniejszać ryzyko zgonu w porównaniu z pozostałymi terapiami uwzględnionymi w sieci, w tym również z ramieniem placebo (reprezentującym standardową opiekę medyczną): HR = 0,40 (95% CI: 0,28; 0,56). Autorzy podali również, że odnotowano również istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu (PFS) u chorych leczonych ATEZO+BEV w porównaniu do sorafenibu – wynik był bardzo zbliżony do tego bezpośrednio raportowanego w badaniu *IMbrave150*, HR = 0,59 (95% CI: 0,46; 0,75).

Podsumowując, odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w ramach niniejszej analizy strategii wyszukiwania i potwierdzono, że obecnie jedynie dwie próby kliniczne analizowały skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem jako pierwszej linii leczenia chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym HCC. Wyniki tych badań wskazują na dużą skuteczność tego leczenia przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Ponadto, wynik porównania z sorafenibem wskazuje na istotnie wyższą skuteczność terapii skojarzonej przy podobnym, a w niektórych przypadkach lepszym profilu bezpieczeństwa, przy zachowaniu dobrej jakości życia leczonych pacjentów.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 15 grudnia 2020 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 4332 trafienia: 710 w Pubmed, 2468 w Embase oraz 1154 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 1141 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 3191 pozycji, spośród których 3174 wykluczono na tym etapie – 79 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 950 było doniesieniami konferencyjnymi, a 1146 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 749 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 111 oceniało niewłaściwą interwencję, a 88 nieprawidłową populację. W 51 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 17 publikacji, spośród których 8 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 3 rekordy było opracowaniami wtórnymi, w 1 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w 2 była oceniana nieodpowiednia populacja. Ponadto 2 publikacje wykluczono z uwagi na porównanie z innym komparatorem niż uwzględniane w raporcie.

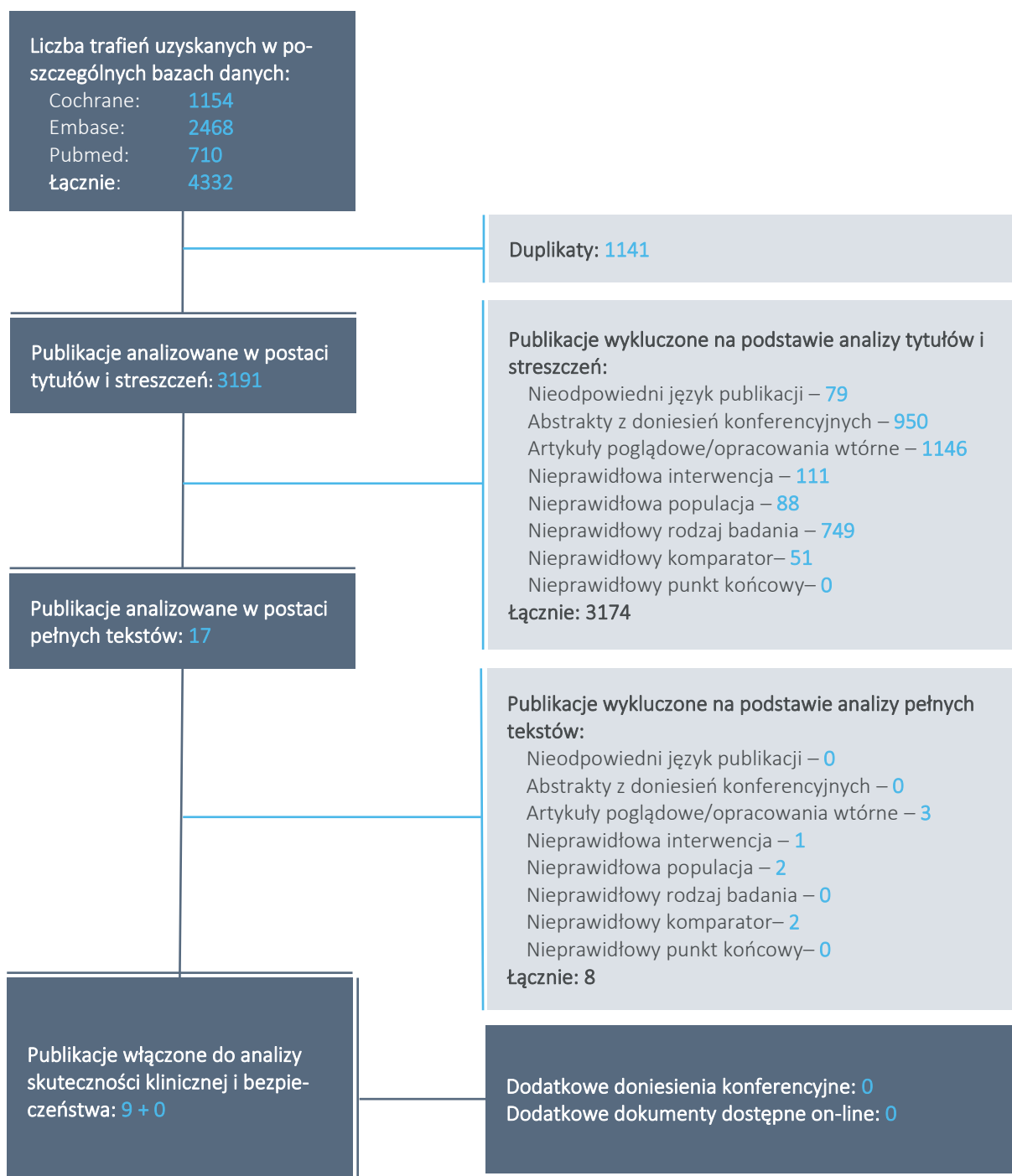
Do raportu włączono 9 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- 1 publikację (*Finn 2020*) przedstawiającą wyniki badania RCT porównującego skojarzenie atezolizumabu oraz bewacyzumabu z sorafenibem – badania *IMbrave150*;
- 1 publikację (*Lee 2020*) przedstawiającą wyniki badania fazy 1b, uwzględniającego kilka kohort, w tym chorych z HCC leczonych terapią skojarzoną atezolizumabu z bewacyzumabem – próbę *GO30140*;
- 7 publikacji prezentujących wyniki badań RCT porównujących sorafenib z placebo/najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu z BSC, w tym:
 - 4 publikacje prezentujące wyniki badania *SHARP*: *Bruix 2012, Llovet 2008, Llovet 2012, Raoul 2012*;
 - 2 publikacje prezentujące wyniki badania *APT (Asia-Pacific)*: *Cheng 2009, Cheng 2012*;
 - 1 publikację prezentującą dodatkowe wyniki obu wspomnianych badań (*SHARP* oraz *APT*) – *Bruix 2017*.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 6 doniesień konferencyjnych, prezentujących dodatkowe informacje do badania *IMbrave150*: *Ducreux 2020*, *Finn 2020a*, *Hsu 2020*, *Ikeda 2020*, *Li 2020* i *Toh 2020*.

Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku. Proces wyszukiwania podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Atezolizumab+bewacyzumab vs sorafenib – badanie z randomizacją

5.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem w porównaniu do terapii sorafenibem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym i/lub niere-sekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, u których wcześniej nie stosowano terapii ogólnoustrojowej ukierunkowanej na HCC: *IMbrave150*, opublikowane w głównej publikacji pełnotekstowej (*Finn 2020*) oraz w 6 doniesieniach konferencyjnych, prezentujących dodatkowe dane: *Ducreux 2020* (dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa), *Finn 2020a* (dodatkowe dane odnośnie wartości p w analizie przeżycia całkowitego), *Hsu 2020* (dodatkowa analiza bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych względem infekcji HCV lub HBV), *Ikeda 2020* (informacje o zdarzeniach niepożądanych specjalnego zainteresowania), *Li 2020* (analiza w podgrupach wyróżnionych względem wieku) i *Toh 2020* (dodatkowa analiza w podgrupie chorych z populacji chińskiej).

W próbie weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem nad sorafenibem. Badanie przeprowadzono w 111 ośrodkach w 17 krajach (w tym w Polsce). Próba została sfinansowana przez F. Hoffman-La Roche/Genentech.

Najważniejsze cechy metodyki próby klinicznej *IMbrave150* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *IMbrave150*, ATEZO+BEV vs SOR (*Finn 2020*).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i>	IIA; 3 (R2, B0, W1)	mediana: 8,6 miesiąca (8,9 miesiąca w grupie ATEZO+BEV vs 8,1 miesiąca w grupie SOR)	tak	ATEZO+BEV vs SOR: <ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ITT: 336 vs 165 ▪ populacja bezpieczeństwa: 329 vs 156 	analiza skuteczności: populacja ITT [^] ; analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa ^{^^}	wieloośrodkowe (111 ośrodków w 17 krajach)	F. Hoffman-La Roche/Genentech

[^] populacja ITT obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;

^{^^} do populacji bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia;

Punktacja Jadad: R – ocena randomizacji, B – ocena zaślepienia, W – ocena przepływu chorych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Mediana okresu obserwacji w dacie odcięcia danych 29 sierpnia 2019 r. (końcowa analiza PFS oraz analiza *interim* OS) wynosiła 8,6 miesiąca (8,9 miesiąca w grupie ATEZO+BEV i 8,1 miesiąca w grupie SOR), natomiast mediana czasu leczenia wyniosła 7,4 miesiąca dla atezolizumabu, 6,9 miesiąca dla bewacyzumabu i 2,8 miesiąca dla sorafenibu. Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (populacja ITT), natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii.

W ramach badania oszacowano, że wymagane jest włączenie do próby 480 pacjentów i odnotowanie 312 zgonów, aby z 80% mocą testu *log-rank* przy dwustronnym poziomie istotności $p = 0,048$ wykryć HR dla OS wynoszący 0,71 i świadczący o wyższości terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem nad sorafenibem i korespondujący z poprawą mediany OS o 4,9 miesiąca w grupie ATEZO+BEV w odniesieniu do grupy kontrolnej (przy uwzględnieniu utraty chorych w ciągu 12 miesięcy z pierwszej grup na poziomie 5%, a w drugiej na poziomie 10%). Poziom istotności dla analizy PFS wynosił $p = 0,002$. Zaplanowano jedną analizę przeżycia wolnego od progresji choroby oraz dwie analizy *interim* i końcową analizę przeżycia całkowitego. Analizę pierwotną dla PFS i pierwszą analizę *interim* dla OS zaplanowano po wystąpieniu około 308 zdarzeń progresji lub zgonów. Taka liczba miała zapewnić 97% moc statystyczną w głównej analizie PFS w populacji ITT w wykazaniu HR na poziomie 0,55, co będzie odpowiadało wydłużeniu mediany PFS o 3,3 miesiąca w grupie ATEZO+BEV w porównaniu do sorafenibu, przy uwzględnieniu utraty chorych w ciągu 12 miesięcy z pierwszej grup na poziomie 5%, a w drugiej na poziomie 10%. W momencie przeprowadzania analizy PFS zaplanowano przeprowadzenie analizy *interim* OS. Drugą analizę *interim* OS zaplanowano po wystąpieniu 243 zgonów, co zgodnie z szacunkami badaczy miało nastąpić po około 24 miesiącach od włączenia. Ostateczna analiza OS będzie przeprowadzono po wystąpieniu 312 zgonów, czyli po około 33 miesiącach od włączenia do badania pierwszego pacjenta. W podanej w publikacji *Finn 2020* dacie odcięcia danych wystąpiło łącznie 306 przypadków progresji lub zgonu, w tym 161 zgonów – na tej podstawie podano, że dopasowany, dwustronny poziom istotności statystycznej dla pierwszej analizy *interim* OS wyniósł 0,0033.

Ryzyko błędu pierwszego rodzaju w analizie kontrolowano z wykorzystaniem algorytmu graficznego. Łączny dwustronny poziom istotności statystycznej wynoszący 0,05 podzielono na poziom istotności 0,048 dla testowania OS i 0,002 dla pierwotnej oceny PFS. W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej dla OS, zadany poziom 0,048 mógł być przeniesiony na ocenę PFS, tj. PFS testowano na poziomie istotności 0,05 (zamiast 0,02). Z kolei w przypadku istotności PFS, dwustronny poziom 0,002 mógł być wykorzystany do testowania kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (ORR wg RECIST 1.1.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

i wg mRECIST) metodą hierarchiczną. W sytuacji, gdy zarówno PFS jak i wszystkie punkty drugorzędowe były istotne na poziomie 0,002, OS mógł być testowany na poziomie 0,05 (zamiast 0,048). Wartości graniczne dla OS O'Brien-Fleminga aproksymowano za pomocą funkcji Lan-DeMets.

W badaniu *IMbrave150* głównymi, równoważnymi (*coprimary*) punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Pierwszy z nich zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji wg kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w analizie niezależnej jednostki oceniającej (dodatkowo ocenę przeprowadzili badacze). OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ponadto w próbie oceniono częstość występowania poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie, progresja choroby, wskaźnik kontroli choroby, choroba stabilna, obiektywna odpowiedź trwająca > 6 miesięcy – analizy odpowiedzi na leczenie dokonano wg oceny niezależnej komisji według kryteriów RECIST 1.1 i mRECIST, oraz w ocenie badaczy według kryteriów RECIST 1.1, a szczegółowe definicje tych punktów końcowych podano w rozdziale opisującym skuteczność). Badacze przedstawili także informacje na temat czasu do pogorszenia wyniku ogólnego oraz podskal funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania w rolach społecznych skali QLQ-C30, a także analizę bezpieczeństwa.

Szczegółowe informacje na temat przepływu pacjentów w próbie *IMbrave150* zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 8. Przepływ chorych w badaniu *IMbrave150*.

		ATEZO+BEV, n (%*)	SOR, n (%*)
Pacjenci poddani randomizacji		501	
Pacjenci przypisani do leczenia (populacja ITT)		336 (100%)	165 (100%)
Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (populacja bezpieczeństwa)		329 (97,9%)	156 (94,5%)
Pacjenci, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia	ogółem	7 (2,1%)	9 (5,5%)
	wycofali zgodę na udział w badaniu	5 (1,5%)	6 (3,6%)
	nie przestrzegali protokołu	1 (0,3%)	-
	doświadczyli objawowego pogorszenia (<i>symptomatic deterioration</i>)	1 (0,3%)	1 (0,6%)
	decyzja badacza	-	2 (1,2%)
Przerwanie udziału w badaniu	ogółem	108 (32,1%)	84 (50,9%) [#]
	zgon pacjenta	95 (28,3%)	65 (39,4%) [#]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

	ATEZO+BEV, n (%*)	SOR, n (%*)
progresja choroby	1 (0,3%)	-
wycofanie zgody na udział w badaniu [^]	12 (3,6%)	19 (11,5%) [#]
W trakcie leczenia	146 (43,5%)	24 (14,5%) [#]
W trakcie obserwacji (<i>in follow-up</i>)	82 (24,4%)	57 (34,5%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

różnice istotne statystycznie – odpowiednio dla przerwania leczenia ogółem RR = 0,63 (95% CI: 0,51; 0,78), p < 0,0001, dla przerwania leczenia w wyniku zgonu RR = 0,72 (95% CI: 0,56; 0,93), p = 0,0107, dla przerwania leczenia z powodu wycofania zgody RR = 0,31 (95% CI: 0,15; 0,62), p = 0,0010, a dla chorych kontynuujących terapię w dacie odcięcia danych RB = 2,99 (95% CI: 2,02; 4,41), p < 0,0001;

[^] włączając chorych, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu przed otrzymaniem przypisanego leczenia.

Do próby klinicznej *IMbrave150* włączono 501 chorych. Spośród nich, 336 pacjentów zostało przypisanych do leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, a 165 chorych otrzymało sorafenib – pacjenci Ci stanowili populacji ITT. Z kolei w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia, a więc odpowiednio 329 (97,9%) i 156 (94,5%) pacjentów. Przedwcześnie terapię przerwało 32,1% w grupie ATEZO+BEV i 50,9% w grupie SOR – najczęstszą przyczyną przerwania terapii był zgon chorego, odpowiednio 28,3% i 39,4%. Wspomniane różnice między grupami były istotne statystycznie – pierwsza na korzyść terapii skojarzonej (ATEZO+BEV), druga na korzyść grupy kontrolnej. W momencie daty odcięcia danych terapię ATEZO+BEV wciąż otrzymywało 43,5% chorych, a leczenie sorafenibem 14,5% pacjentów – różnice te były istotne, RB = 2,99 (95% CI: 2,02; 4,41), p < 0,0001. Zgodnie z liczbami przedstawionymi w przepływie pacjentów w badaniu, żaden chory nie został utracony z obserwacji (*lost to follow-up*).

Jakość badania *IMbrave150* oceniano za pomocą narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. Podsumowanie oceny dla głównych punktów końcowych (OS, PFS, ORR, ocena jakości życia i analiza bezpieczeństwa) według tego narzędzia podsumowano w tabeli poniżej, natomiast szczegółową ocenę tych punktów zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 9. Podsumowanie oceny jakości badania *IMbrave150* według skali ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie całkowite (OS) - populacja ITT	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - populacja ITT	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) - populacja chorych poddanych randomizacji, u których występowała mierzalna choroba wg kryteriów RECIST 1.1	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena jakości życia - populacja pacjentów poddanych randomizacji, którzy wypełnili odpowiednie kwestionariusze dotyczące takiej oceny	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
Ocena bezpieczeństwa - populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

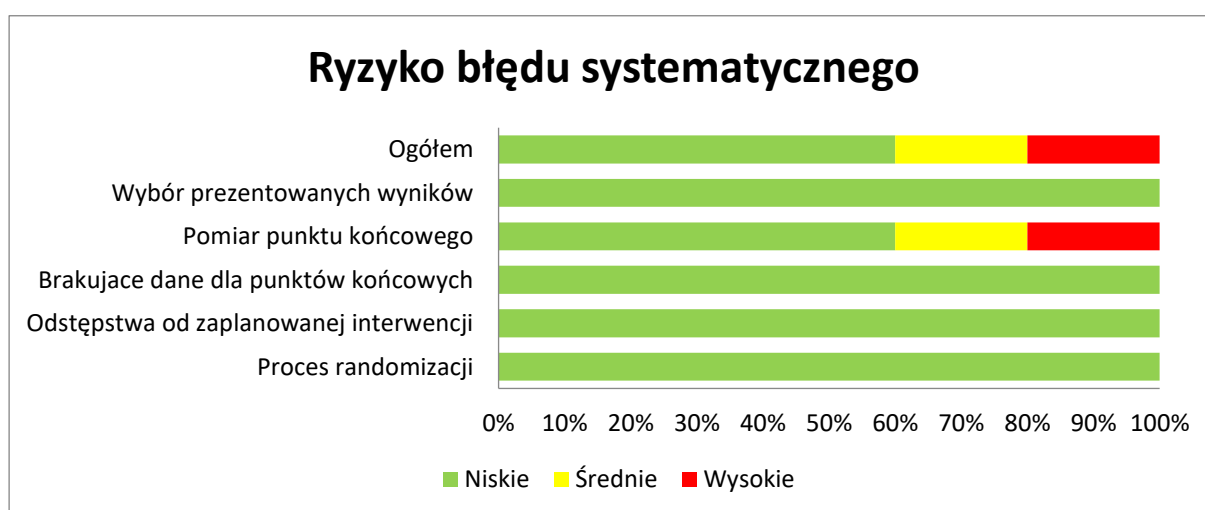
Ogółem, proces randomizacji zastosowany w próbie był poprawny – chorych przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup w stosunku 2:1, wykorzystując interaktywny system głosowy lub internetowy oraz bloki permutacyjne. Dodatkowo, wprowadzono stratyfikację względem regionu geograficznego (Azja z wyłączeniem Japonii vs reszta świata), naciekania dużych naczyń i/lub przerzutów pozawątrobowych (obecne vs brak), wyjściowego stężenia AFP (< 400 ng/ml vs ≥ 400 ng/ml) oraz stanu sprawności według ECOG (0 vs 1). Ryzyko w tym zakresie oceniono na niskie. Jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – pomimo braku zaślepienia w badaniu (co potencjalnie mogło skutkować chęcią zmiany przydzielonej grupy przez pacjenta), chorzy otrzymali leczenie do którego zostali przypisani, ponadto wszystkie modyfikacje dawek czy też czasowego przerwania terapii zostały dokładnie opisane w protokole próby, natomiast ocenę skuteczności klinicznej prowadzono zgodnie z zasadą ITT – w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji. Dane dla głównego punktu końcowego (PFS), oraz kluczowego dodatkowego (OS), a także dla ORR były dostępne dla większości chorych – w badaniu nie utracono nikogo z obserwacji, natomiast analizy, jak już wspomniano, w przypadku OS i PFS przeprowadzono dla populacji ITT, dla ORR w populacji chorych poddanych randomizacji, u których występowała mierzalna choroba wg kryteriów RECIST 1.1, dla analizy jakości życia wśród pacjentów poddanych randomizacji, którzy wypełnili odpowiednie kwestionariusze, a dla oceny bezpieczeństwa w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanego leczenia. W związku z tym również w tej kategorii ryzyko pojawienia się błędu systematycznego oceniono jako niskie. W przypadku oceny błędu systematycznego wynikającego z metody przyjętej do oceny danego punktu końcowego, zarówno dla oceny PFS, jak i dla oceny OS oraz ORR ryzyko uznano za niskie – przeżycie całkowite

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

jest obiektywnym punktem końcowym, gdyż przypadek zgonu jest jednoznaczny. Z kolei progresja choroby, stanowiąca podstawę oceny PFS, była analizowana przez niezależną, zaślepioną jednostkę oceniającą, na podstawie przyjętych kryteriów (RECIST 1.1) i ocena była prowadzona w takich samych punktach czasowych po stronie ATEZO+BEV i SOR. Natomiast odpowiedź na leczenie analizowała zarówno niezależna komisja (wg kryteriów RECIST 1.1, oraz mRECIST – zmodyfikowanych kryteriów specyficznych dla HCC), jak i badacze (według kryteriów RECIST 1.1), co niweluje ograniczenia wynikające z braku zaślepienia w próbie. W przypadku oceny jakości życia uznano, że brak zaślepienia niesie ze sobą wysokie ryzyko w analizie tego punktu końcowego (np. wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentów). Natomiast w ocenie bezpieczeństwa ryzyko określono jako średnie, gdyż brak zaślepienia badaczy i pacjentów może różnie wpływać na podatność na błąd detekcji w zależności od charakteru zdarzenia niepożądanego. Nie stwierdzono również, by dane wykorzystane w ocenie analizowanych punktów końcowych zostały wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępny był protokół badania oraz plan analizy statystycznej, które były przestrzegane – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie. Ogółem, badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, a ryzyko pojawienia się błędu systematycznego w większość domen oceniono jako niskie, przy czym ogólny wynik wskazywał na niskie ryzyko pojawienia się błędu dla najważniejszych punktów końcowych (OS, PFS, ORR), co wynikało z braku informacji o utajeniu procesu randomizacji. Wynik oceny wg ROB2 przedstawiono także na poniższym wykresie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania *IMbrave150* według skali ROB2 w zakresie oceny OS, PFS, ORR, oceny jakości życia i analizy bezpieczeństwa.



5.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do próby *IMbrave150* włączano dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym i/lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, potwierdzonym histopatologicznie lub cytologicznie bądź za pomocą oceny cech klinicznych według kryteriów Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD, ang. *American Association for the Study of Liver Diseases*) dla pacjentów z marskością wątroby. W przypadku pacjentów z brakiem marskości wątroby wymagano histopatologicznego potwierdzenia diagnozy. Chorzy musieli mieć co najmniej jedną nieleczoną zmianę mierzalną w ocenie według kryteriów RECIST v1.1 oraz brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych bądź musiała nastąpić progresja po takiej terapii.

Dodatkowo, pacjenci nie mogli przyjmować wcześniej terapii ogólnoustrojowej, ukierunkowanej na HCC. Chorzy, którzy otrzymali wcześniejszą terapię miejscową, taką jak ablacja falami magnetycznymi o częstotliwości radiowej lub przezskórna iniekcja etanolu lub kwasu octowego, mogli zostać włączeni do badania, jeżeli zmiana docelowa nie była wcześniej poddana terapii miejscowej lub nastąpiła progresja zmiany docelowej w obszarze wcześniejszego leczenia miejscowego w ocenie według kryteriów RECIST v1.1.

Kolejnymi kryteriami włączenia była czynność wątroby oceniona jako A według klasyfikacji Childa i Pugh'a, prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (szczegółowe informacje zawiera tabela poniżej), ujemne wyniki testu na obecność HIV, wykonanie testów na zakażenie HBV i HCV oraz status ogólnej sprawności 0 lub 1 według ECOG. Wymagano także abstynencji seksualnej lub stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Do badania nie włączano pacjentów, u których stwierdzono: przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych, objawowe, nieleczone i aktywnie progresujące przerzuty do OUN (w badaniu mogli wziąć udział chorzy z bezobjawowymi, leczonymi przerzutami do OUN, ale musieli spełnić kilka warunków opisanych w tabeli poniżej), a także przerzuty obejmujące główne drogi oddechowe lub naczynia krwionośne bądź centralnie zlokalizowany guz śródpiersia o dużej objętości.

Bardzo dużo kryteriów dyskwalifikujących pacjentów z badania dotyczyło wcześniejszego leczenia. Wykluczano pacjentów po przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych lub przeszczepieniu narządów litych. Chorzy nie mogli przyjmować doustnych lub dożylnych antybiotyków w okresie 2 tygodni

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia lub żywych, atenuowanych szczepionek w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania (lub planować takiego szczepienia). Niedozwolone było przyjmowanie leków w fazie badań na 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki ocenianego leczenia. Wykluczano też pacjentów otrzymujących silne induktory CYP3A4 w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia, leczonych inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego lub agonistami CD137 (w tym przeciwciałami anti-CTLA-4, anti PD-1 lub anti PD-L1) oraz przyjmujących leki stymulujące układ odpornościowy w ciągu 4 tygodni lub w okresie 5-krotnego czasu półtrwania danego stymulanta (które- kolwiek było dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leku. Jako kryterium wykluczenia określono również przyjmowanie ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej w okresie 2 tygodni przed otrzymaniem ocenianego leczenia (wykluczano również chorych, u których przewidywano konieczność zastosowania takiej terapii w takcie trwania badania). Inne kryteria dyskwalifikujące pacjentów z udziału w próbie obejmowały obostrzenia dotyczące radioterapii, leczenia przeciwwakrzepowego lub trombolitycznego, stosowania aspiryny oraz dipirydamolu, tiklopidyny, kłopidogrelu lub cilostazolu, a także zabiegów chirurgicznych, biopsji oraz terapii NLPZ.

Wśród kryteriów wykluczenia znalazło się też wiele chorób współistniejących – wymienić tutaj można chorobę autoimmunologiczną lub niedobór odporności (z zaznaczonymi wyjątkami), nieleczone lub niewyleczone całkowicie żylaki przełyku lub żołądka z występującym krwawieniem lub wysokim ryzykiem krwawienia, gruźlicę, istotną klinicznie chorobę układu krążenia, nowotwory złośliwe inne niż HCC w wywiadzie, ciężkie zakażenia, w tym współwystępowanie HCV i HBV, niekontrolowany wysięk w opłucnej, osierdziu lub wodobrzusze, wymagające powtarzających się zabiegów drenażu, niewłaściwie kontrolowane nadciśnienie tętnicze, istotna klinicznie choroba naczyń krwionośnych, a także ciężkie, nieogajające się lub rozchodzące się (*dehiscing*) rany, aktywne wrzody lub nieleczone złamania kości. U pacjentów w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania nie mógł zostać przeprowadzony duży zabieg chirurgiczny, a w ciągu 3 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia bewacyzumabem również biopsja rdzeniowa lub inne drobne zabiegi chirurgiczne.

Kryteria włączenia i wykluczenia szczegółowo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji chorych do badania *IMbrave150*.

Kryterium	<i>IMbrave150</i>
Kryteria włączenia	
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego i/lub nieresekcyjnego raka wątrobowo-komórkowego (HCC), potwierdzonego histopatologicznie lub cytologicznie lub za pomocą oceny cech

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150
	<p>klinicznych według kryteriów Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby (AA-SLD, ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>) dla pacjentów z marskością wątroby (w przypadku pacjentów z brakiem marskości wątroby wymagano potwierdzenia diagnozy w ocenie histopatologicznej)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność co najmniej jednej nieleczonej zmiany mierzalnej w ocenie według kryteriów RECIST v1.1 ▪ brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych lub progresja po takim leczeniu
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, ukierunkowanej na HCC ▪ pacjenci, którzy otrzymali wcześniejszą terapię miejscową (jak na przykład ablacja przeskórna o częstotliwości radiowej, przeskórna iniekcja etanolu lub kwasu octowego czy krioablacja) byli włączani pod warunkiem, że zmiana docelowa nie była wcześniej poddana terapii miejscowej lub nastąpiła progresja zmiany docelowej w obszarze wcześniejszego leczenia miejscowego w ocenie według kryteriów RECIST v1.1
Kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat w dniu podpisywania świadomej zgody na udział w badaniu ▪ w odniesieniu do rozszerzonej fazy włączania do badania w Chinach: chińskie pochodzenie oraz stałe zamieszkanie na terenie Chin, Hong Kongu lub Tajwanu, z włączeniem w miejscach rozpoznawanych przez Chińską FDA
Czynność narządów wewnętrznych/ choroby współtowarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klasyfikacja wydolności wątroby według Childa i Pugh'a: klasa A ▪ prawidłowa czynność układu hematologicznego oraz wątroby, oceniana na podstawie wyników badań diagnostycznych, uzyskanych w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia, chyba że określono inaczej: <ul style="list-style-type: none"> ○ bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\mu\text{l}$, bez uprzedniego podania czynnika G-CSF ○ liczba limfocytów $\geq 500/\mu\text{l}$ ○ liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$ bez transfuzji krwi ○ stężenie hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dl}$; dopuszczalne przetoczenie krwi do spełnienia tego kryterium ○ aktywność AST, ALT i ALP $\leq 5 \times \text{GGN}$ ○ stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 3 \times \text{GGN}$ ○ stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub klirens kreatyniny $\geq 50\ \text{ml/min}$ (oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta) ○ stężenie albuminy w surowicy $\geq 2,8\ \text{g/dl}$ ○ w przypadku pacjentów nieotrzymujących leków przeciwzakrzepowych: czas protrombinowy (INR) lub APTT $\leq 2 \times \text{GGN}$ ○ test paskowy na białkomocz $< 2+$ (w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia): <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci, u których wykryto białkomocz $> 2+$ przy użyciu testu paskowego powinni wykonać dobową zbiórkę moczu z wynikiem stężenia białka $< 1\ \text{g/24 h}$ ▪ ujemny wynik testu na obecność wirusa HIV podczas badań przesiewowych ▪ wykonanie testów na HBV i HCV; w przypadku zakażenia HBV: <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba kopii DNA HBV $< 500\ \text{IU/ml}$ w ocenie klinicznej w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia, oraz ○ leczenie HBV (zgodne z obowiązującą rzeczywistą praktyką medyczną, na przykład entekawir) przez co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania oraz chęć kontynuowania leczenia przez okres trwania badania ▪ ustąpienie jakiegokolwiek ostrej, klinicznie istotnej toksyczności związanej z przyjmowaniem wcześniejszego leczenia do ≤ 1 stopnia nasilenia przed włączeniem do badania (z wyjątkiem łysienia)
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ status sprawności według ECOG: 0 lub 1 ▪ pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ zdolność do postępowania zgodnego z wytycznymi zawartymi w protokole, oceniane przez badacza

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ próbka tkanki guza przed poddaniem leczeniu, jeśli była dostępna: <ul style="list-style-type: none"> ○ próbki utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie (FFPE, ang. <i>formalin-fixed parafin-embedded</i>), w bloczkach parafinowych lub w postaci 10-15 świeżych, niewybarwionych preparatów, powinny zostać dostarczona razem z raportem patomorfologicznym w ciągu 4 tygodni od randomizacji ○ jeśli próbki FFPE nie są dostępne, dopuszczalne są inne rodzaje próbek (w tym próbki pobrane metodą aspiracji cienkoigłowej lub próbki pobrane z płynu w jamie opłucnej lub z procedury płukania oskrzelowo-płucnego); próbki takie również powinny zostać dostarczone z raportem patomorfologicznym ○ w przypadku braku dostępnych próbek (na przykład z powodu wykorzystania ich do wcześniejszych badań diagnostycznych), pacjenci nadal kwalifikują się do włączenia do badania ▪ w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę abstynencja seksualna (wstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży (< 1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku) przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu, 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki bewacyzumabu lub 1 miesiąc po ostatniej dawce sorafenibu <ul style="list-style-type: none"> ○ zdolność do zajścia w ciążę stwierdzano w przypadku kobiet będących po pierwszej menstruacji i nie będących w wieku pomenopauzalnym (≥ 12 następujących po sobie miesięcy braku menstruacji bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza), które nie zostały poddane sterylizacji chirurgicznej (usunięcie jajników i/lub macicy) ○ przykładowe metody skutecznej antykoncepcji z < 1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku, to: podwiązanie jajowodów, wazektomia, leki hormonalne zapobiegające ciąży poprzez wstrzymanie owulacji, wkładki hormonalne domaciczne, miedziane wkładki domaciczne ○ wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i codziennego stylu życia pacjenta; okresowa abstynencja (na przykład metoda kalendarzykowa, przewidywania owulacji i tym podobne) oraz stosunek przerywany nie są akceptowanymi metodami antykoncepcji ▪ w przypadku mężczyzn: abstynencja seksualna (wstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży oraz wstrzymanie się od oddawania nasienia <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku partnerek zdolnych do zajścia w ciążę: abstynencja seksualna lub stosowanie prezerwatyw i dodatkowych skutecznych metod zapobiegania ciąży dających łącznie < 1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku, przez cały okres leczenia oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce bewacyzumabu lub 3 miesiące po ostatniej dawce sorafenibu; mężczyźni będący dawcami nasienia powinni wstrzymać się od oddawania nasienia przez taki sam okres ○ w przypadku partnerek będących w ciąży: abstynencja seksualna lub stosowanie prezerwatyw przez cały okres leczenia oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce bewacyzumabu lub przez 3 miesiące po ostatniej dawce sorafenibu w celu uniknięcia ekspozycji płodu na lek ○ wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i codziennego stylu życia pacjenta; okresowa abstynencja (na przykład metoda kalendarzykowa, przewidywania owulacji i tym podobne) oraz stosunek przerywany nie są akceptowanymi metodami antykoncepcji

Kryterium	IMbrave150
Zakres zmian chorobowych	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przerzuty w oponach mózgowo-rdzeniowych (<i>leptomeningeal disease</i>) ▪ objawowe, nieleczone i aktywnie progresujące przerzuty do OUN; chorzy z bezobjawowymi, leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni pod następującymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiany mierzalne według kryteriów RECIST v1.1 muszą znajdować się poza OUN ○ brak krwawień wewnątrzczaszkowych lub do rdzenia kręgowego w wywiadzie ○ dopuszczalne jedynie przerzuty nadnamiotowe i mózdkowe (brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego lub rdzenia kręgowego) ○ brak dowodów wskazujących na progresję w czasie od zakończenia terapii celowanej na zmiany w OUN do momentu rozpoczęcia leczenia ocenianą interwencją ○ brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub naświetlania całego mózgu w ciągu 14 dni lub zabiegu resekcji neurochirurgicznej w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ○ brak konieczności terapii kortykosteroidami w leczeniu przerzutów w OUN; dozwolone było otrzymywanie leków przeciwpadaczkowych w stałych dawkach ▪ pacjenci z bezobjawowymi przerzutami w OUN, wykrytymi podczas skryningu, mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem poddania się radioterapii lub zabiegowi chirurgicznemu, bez konieczności powtarzania badań ▪ przerzuty obejmujące główne drogi oddechowe lub naczynia krwionośne bądź centralnie zlokalizowany guz śródpiersia o dużej objętości (< 30 mm od tchawicy) <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci z przerzutami naciekającymi żyłę wrotną lub naczynia krwionośne wątroby mogą zostać włączeni
Dotychczasowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie doustnych lub dożylnych antybiotyków w ciągu 2 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy przyjmujący antybiotyki w ramach leczenia profilaktycznego (na przykład w celu zapobiegania zakażenia układu moczowego lub zaostrzenia POChP) mogą zostać włączeni do badania ▪ przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych lub przeszczepienie narządów litych w przeszłości ▪ otrzymanie szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub planowanie szczepienia w trakcie leczenia atezolizumabem lub w ciągu 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu ▪ przyjmowanie leku w fazie badań w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ leczenie silnymi induktorami CYP3A4 w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia, w tym ryfampicyną lub jej analogami bądź preparatami z dziurawca zwyczajnego ▪ wcześniejsza terapia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego lub agonistami CD137, w tym przeciwciałami anty-CTLA-4, anty-PD-1 lub anty-PD-L1 ▪ stosowanie leków stymulujących układ odpornościowy (w tym interferony oraz IL-2) w ciągu 4 tygodni lub w okresie 5-krotnego czasu półtrwania danego stymulanta (którekolwiek jest dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej (w tym kortykosteroidy, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid czy anty-TNFα) w ciągu 2 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia lub przewidywana konieczność przyjęcia takiej terapii w trakcie trwania badania <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy otrzymujący ogólnoustrojową terapię immunosupresyjną w małych dawkach lub jednorazowo (na przykład przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu 48 godzin w leczeniu nadwrażliwości na kontrast) mogą zostać włączeni do badania ○ pacjenci otrzymujący mineralokortykoidy (na przykład fludrokortyzon), kortykosteroidy w leczeniu POChP lub astmy bądź niskie dawki kortykosteroidów w leczeniu hipotonii ortostatycznej lub niedoczynności kory nadnerczy, mogli zostać włączeni do badania

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie aspiryną (> 325 mg dziennie) obecnie lub w przeszłości (w ciągu 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia) bądź terapia dipirydamolem, tiklopidyną, kłopidogrelem lub cilostazolem ▪ otrzymywanie pełnych dawek doustnego lub pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego lub trombolitycznego w celach terapeutycznych (w przeciwieństwie do profilaktycznych) obecnie lub w przeszłości (w ciągu 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia) <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe w celu utrzymania drożności dostępu żylnego było dopuszczalne pod warunkiem utrzymania wartości INR < 1,5 x GGN i APTT w granicach zakresu normy w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia ○ dopuszczalne leczenie profilaktyczne heparyną drobnocząsteczkową (na przykład enoksaparyna 40 mg dziennie) ▪ radioterapia w ciągu 28 dni oraz radioterapia jamy brzusznej lub miednicy w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej zmian kostnych w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia ▪ istotny zabieg chirurgiczny, biopsja lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia lub zabieg chirurgiczny jamy brzusznej, interwencje w obrębie jamy brzusznej bądź znaczny uraz w obrębie jamy brzusznej w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia lub przewidywana konieczność przeprowadzenia znacznego zabiegu w obrębie jamy brzusznej w trakcie trwania badania lub niewyleczone zdarzenia niepożądane związane z którąkolwiek z tych procedur ▪ przewlekłe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) <ul style="list-style-type: none"> ○ okazjonalne, doraźne przyjmowanie NLPZ na przykład w celu leczenia bólu głowy było dopuszczalne
<p>Choroby towarzyszące/ czynności narządów wewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ choroba autoimmunologiczna lub niedobór odporności, obecny lub w wywiadzie, włączając miastecznicy, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zespół antyfosfolipidowy, ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym[^], zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo czy stwardnienie rozsiane, z następującymi wyjątkami: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy z niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, którzy przyjmowali zastępczą terapię hormonalną, mogli być włączeni do badania ○ pacjenci z cukrzycą typu 1, stosujący insulinoterapię, mogli zostać włączeni do badania ○ chorzy z egzemą, łuszczycą, liszajem prostym przewlekłym lub bielactwem nabytym, u których wystąpiły tylko objawy dermatologiczne, mogli zostać włączeni do badania (na przykład pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów są wykluczeni), pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – wysypka pokrywająca < 10% powierzchni ciała – choroba dobrze kontrolowana, wymagająca jedynie miejscowego stosowania kortykosteroidów o małej sile działania – brak ostrych zaostrzeń choroby, wymagających fototerapii UVA w połączeniu z psolarenem, leczenia metotreksatem, retinoidami, czynnikami biologicznymi, inhibitorami kalcyneuryny lub kortykosteroidów doustnych lub o dużej sile działania w ciągu ostatnich 12 miesięcy ▪ niewyleczone lub niewyleczone całkowicie żylaki przełyku lub żołądka z występującym krwawieniem lub wysokim ryzykiem krwawienia <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy musieli poddać się badaniu EGD; wszystkie żylaki niezależnie od wielkości musiały zostać poddane ocenie i leczeniu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej przed włączeniem do badania; pacjenci, u których wykonano EGD w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, nie musieli poddawać się badaniu ponownie ▪ idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (na przykład zarostowe zapalenie oskrzelików), zapalenie płuc indukowane lekami (<i>drug-induced pneumonitis</i>) lub idiopatyczne zapalenie płuc w wywiadzie, lub aktywne zapalenie płuc, wykazane poprzez TK klatki piersiowej <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy z popromiennym zapaleniem płuc w obszarze napromieniania (zwłóknienie tkanki płuc) w wywiadzie byli włączani do badania ▪ obecna gruźlica

Kryterium	IMbrave150
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ istotna klinicznie choroba układu krążenia (w tym choroby serca, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu ≥ 2 stopnia według kryteriów NYHA) w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, nieunormowane zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dusznica bolesna ▪ nowotwory złośliwe inne niż HCC w wywiadzie, w ciągu 5 lat przed skryningiem, z wyjątkiem tych z nieistotnym ryzykiem przerzutowania lub zgonu (na przykład 5-letni wskaźnik OS $> 90\%$) jak odpowiednio leczony rak <i>in situ</i> szyjki macicy, rak skóry inny niż czerniak, wczesny (zlokalizowany) rak gruczołu krokowego, rak przewodowy <i>in situ</i> lub rak macicy I stopnia ▪ ciężkie zakażenie w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, w tym hospitalizacja związana z powikłaniami zakażenia, bakteriemii lub ciężkie zapalenie płuc ▪ jakiegokolwiek inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizykalnego lub analizy laboratoryjnej, które stanowiły przeciwwskazanie do przyjęcia ocenianej interwencji, mogły wpłynąć na interpretację wyników lub narazić pacjenta na wysokie ryzyko powikłań związanych z leczeniem ▪ ciężka reakcja alergiczna, anafilaktyczna lub inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne w wywiadzie ▪ nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego lub na jakiegokolwiek składnik atezolizumabu lub bewacyzumabu ▪ włóknisto-błaskkowy HCC, HCC typ mięsakowy lub HCC w połączeniu z rakiem przewodów żółciowych ▪ wodobrzusze o średnim lub poważnym nasileniu (<i>moderate or severe</i>) ▪ encefalopatia wątrobowa w wywiadzie ▪ współzakażenie HBV i HCV <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjentów z zakażeniem HCV w wywiadzie, u których nie wykazano obecności RNA HCV w badaniu PCR, uważano za niezakażonych HCV ▪ niekontrolowany ból związany z guzem <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci wymagający otrzymywania leków przeciwbólowych powinni przyjmować stałe schematy leczenia przed rozpoczęciem badania ○ zmiany objawowe (takie jak przerzuty w kościach lub przerzuty powodujące uszkodzenie nerwów), które mogły być poddane paliatywnej radioterapii powinny być leczone przed włączeniem do badania; zdarzenia niepożądane związane z przyjęciem promieniowania powinny zostać wyleczone (brak wymaganego minimalnego czasu do wyleczenia) ○ bezobjawowe zmiany przerzutowe, których powiększenie może spowodować upośledzenie funkcjonowania lub oporny na leczenie ból (na przykład przerzuty zewnątrzoponowe niezwiązane z uciskiem na rdzeń kręgowy) powinny zostać poddane w miarę możliwości terapii lokalnej przed włączeniem do badania ▪ niekontrolowany wysięk w opłucnej, osierdziu lub wodobrzusze, wymagające powtarzających się zabiegów drenażu (raz w miesiącu lub częściej); dopuszczano pacjentów z założonym drenażem (na przykład PleurX) ▪ niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (wapń zjonizowany $> 1,5$ mmol/l, wapń > 12 mg/dl lub skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> \text{GGN}$) ▪ niewłaściwie kontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ≥ 150 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mmHg), w oparciu o średnią z ≥ 3 pomiarów w ≥ 2 ocenach; dozwolone leczenie hipotensyjne w celu osiągnięcia takich wyników ▪ przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa w przeszłości w wywiadzie ▪ istotna klinicznie choroba naczyń krwionośnych (na przykład tętniak aorty, wymagający interwencji chirurgicznej lub niedawna zakrzepica tętnic obwodowych) w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ krwiotłucie w przeszłości ($\geq 2,5$ ml jasnoczerwonej krwi w trakcie jednego epizodu) w ciągu 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ udowodniona skłonność do krwawień lub istotne zaburzenia krzepnięcia krwi (u pacjentów nie otrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego)

Kryterium	IMbrave150
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przetoka brzuszna lub tchawiczo-przełykowa w wywiadzie, perforacja przewodu pokarmowego lub ropień wewnątrzbrzuszny w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ niedrożność jelit w wywiadzie i/lub oznaki kliniczne lub objawowe niedrożności przewodu pokarmowego, włączając chorobę okluzyjną związaną z chorobą podstawową, lub konieczność rutynowego nawadniania pozajelitowego, żywienia pozajelitowego lub karmienia przez zgłębnik, w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy z oznakami klinicznymi lub objawowymi choroby podokluzyjnej i okluzyjnej lub niedrożności jelit w momencie wstępnej oceny mogli zostać włączeni do badania, jeśli otrzymali skuteczne leczenie (chirurgiczne) ▪ obecność wolnego powietrza w jamie brzusznej, którego nie można wyjaśnić przeprowadzoną paracentezą lub niedawnym zabiegiem chirurgicznym ▪ ciężkie, niegojące się lub rozchodzące się (<i>dehiscing</i>) rany, aktywne wrzody lub nieleczone złamania kości ▪ wewnątrzbrzuszny proces zapalny w wywiadzie, w tym choroba wrzodowa, zapalenie uchyłków jelita lub zapalenie okrężnicy, w okresie 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ duży zabieg chirurgiczny, inny niż diagnostyczny, w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub spodziewana konieczność przeprowadzenia takiego zabiegu w trakcie trwania badania ▪ ciąża lub karmienie piersią, lub planowanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia lub w ciągu co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leczenia atezolizumabem, 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki bewacyzumabu lub 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki sorafenibu <ul style="list-style-type: none"> ○ kobiety zdolne do zajścia w ciążę zobowiązane były do przedstawienia ujemnego wyniku testu ciążowego w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ biopsja rdzeniowa lub inne drobne zabiegi chirurgiczne, z wyłączeniem założenia dostępu żylnego, w ciągu 3 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia bewacyzumabem
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>);
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor suport</i>);
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>);
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>);
ALP	fosfataza zasadowa (ang. <i>alkaline phosphatase</i>);
GGN	górna granica normy;
INR	międzynarodowy czas znormalizowany;
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji;
^	dawniej ziarniniakowość Wegenera;
TK	tomografia komputerowa;
NYHA	klasyfikacja ciężkości objawów niewydolności serca według <i>New York Heart Association</i> ;
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc;
EGD	panendoskopia (ang. <i>esophagogastroduodenoscopy</i>);
OUN	ośrodkowy układ nerwowy.

5.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do próby klinicznej *IMbrave150*. Badacze zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki klucznie i demograficzne były dobrze zbalansowane między wyróżnionymi grupami.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w populacji ITT, badanie IM-brave150.

Charakterystyka wyjściowa [^]		ATEZO+BEV, N = 336	SOR, N = 165
Mediana wieku (IQR) [lata]		64 (56-71)	66 (59-71)
Wiek ≥ 65 lat, n (%)		161 (48%)	91 (55%)
Liczba mężczyzn (%)		277 (82%)	137 (83%)
Rasa, n (%)	Biała	123 (37%)	52 (32%)
	Azjaci	188 (56%)	96 (58%)
	Czarna lub Afroamerykanie	6 (1,8%)	4 (2,4%)
	Nieznana	19 (6%)	12 (7%)
Region geograficzny, n (%)	Azja (wyluczając Japonię)	133 (40%)	68 (41%)
	Reszta świata (włączając USA, Australię, Nową Zelandię i Japonię)	203 (60%)	97 (59%)
Metoda potwierdzenia diagnozy, n (%)	kliniczna	116 (35%)	65 (39%)
	histologiczna	150 (45%)	62 (38%)
	kliniczna i histologiczna	70 (21%)	38 (23%)
Stopień sprawności pacjenta według ECOG, n (%)	0	209 (62%)	103 (62%)
	1	127 (38%)	62 (38%)
Ocena stopnia niewydolności wątroby według klasyfikacji Childa i Pugh, n/N (%)	A5	239/333 (72%)	121/165 (73%)
	A6	94/333 (28%)	44/165 (27%)
	B7**	1 (< 1)	0
Stadium raka według klasyfikacji barcelońskiej ^{^^} , n (%)	A (wczesne)	8 (2%)	6 (4%)
	B (pośrednie)	52 (15%)	26 (16%)
	C (zaawansowane)	276 (82%)	133 (81%)
Stężenie alfa-fetoproteiny (AFP) ≥ 400 ng/ml, n (%)		126 (38%)	61 (37%)
Nowotwór naciekający naczynia krwionośne wątroby i/lub obecność przerzutów pozawątrobowych, n (%)	ogółem	258 (77%)	120 (73%)
	nowotwór naciekający naczynia krwionośne wątroby, n (%)	129 (38%)	71 (43%)
	obecność przerzutów pozawątrobowych, n (%)	212 (63%)	93 (56%)
Żylaki przełyku lub żołądka, n (%)	obecne wyjściowo	88 (26%)	43 (26%)
	wyleczone wyjściowo	36 (11%)	23 (14%)
Etiologia raka wątrobowo-komórkowego, n (%)	wirusowe zapalenie wątroby typu B	164 (49%)	76 (46%)
	wirusowe zapalenie wątroby typu C	72 (21%)	36 (22%)
	niewirusowe:	100 (30%)	53 (32%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Charakterystyka wyjściowa [^]	ATEZO+BEV, N = 336	SOR, N = 165
▪ alkohol	35 (10%)	23 (14%)
▪ inne	38 (11%)	16 (10%)
▪ nieznanne ^{^^}	27 (8%)	14 (8%)
Ocena spożycia alkoholu przez pacjenta, n (%)		
obecnie	48 (14%)	25 (15%)
nigdy	121 (36%)	61 (37%)
w przeszłości	166 (50%)	79 (48%)
Ocena ekspresji PD-L1 ^{^^^}		
TC i IC < 1%	45 (36%)	25 (43%)
TC lub IC ≥ 1%	79 (64%)	33 (57%)
TC ≥ 5% lub IC ≥ 5%	46 (37%)	17 (29%)
TC ≥ 10% lub IC ≥ 10%	12 (10%)	5 (9%)
Wcześniejsze leczenie miejscowe raka wątrobowokomórkowego, n (%)		
co najmniej jedna wcześniejsza terapia	161 (48%)	85 (52%)
chemoembolizacja przezcietnicza	130 (39%)	70 (42%)
ablacja falami elektromagnetycznymi o częstotliwości radiowej	47 (14%)	24 (15%)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	34 (10%)	17 (10%)

[^] ze względu na zaokrąglenie odsetka pacjentów w przypadku niektórych charakterystyk wynik całkowity może nie sumować się do 100%;

^{^^} obejmuje nieznanne przyczyny niezwiązane z wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C;

^{^^^} badanie ekspresji PD-L1 na komórkach guza (TC, ang. *tumour cells*) i/lub komórkach układu immunologicznego naciekających guz (IC, ang. *immunologic cells*) nie było wymagane, więc próbki tkanek pobrano od 182/501 (36%) włączonych pacjentów; ekspresję PD-L1 na IC i TC oceniano retrospektywnie przy użyciu testu immunohistochemicznego SP263; podany wynik dla TC wyraża odsetek wszystkich komórek TC, na których wystąpiła ekspresja inhibitora PD-L1, natomiast wynik dla IC stanowi liczbę komórek IC na których wystąpiła ekspresja inhibitora PD-L1, wyrażoną jako odsetek powierzchni guza;

^{**} w badaniu wszyscy pacjenci musieli charakteryzować się klasą A według klasyfikacji Child-Pugh, ale jeden pacjent uzyskał ocenę B7 i nie był uwzględniany w obliczeniach – jednocześnie, nie odjęto tego chorego od liczby pacjentów z klasyfikacją A, w związku z czym poszczególne kategorie oceny A sumują się do 100%;

W populacji ITT uwzględniono łącznie 501 chorych, 336 pacjentów przypisano do leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, a do terapii sorafenibem 165 chorych. Mediana wieku wynosiła 64 lata w grupie ATEZO+BEV oraz 66 lat w grupie SOR. Pacjenci w wieku 65 lat i więcej stanowili 48% grupy otrzymującej ATEZO+BEV oraz 55% grupy, która przyjmowała SOR. W obu grupach ponad 80% chorych stanowili mężczyźni. Odsetek pacjentów rasy białej wynosił 37% w grupie ATEZO+BEV i 32% w grupie SOR. Ponad połowę każdej z grup stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego. Odnośnie regionu geograficznego, pacjenci leczeni w Azji (z wyłączeniem Japonii) stanowili około 40% każdej z grup.

Rozpoznanie przerzutowego i/lub nieresekcyjnego, zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego potwierdzono klinicznie u 35% chorych w grupie przypisanej do ATEZO+BEV i 39% leczonych sorafeni-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

bem, zaś histologicznie u 45% pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną ATEZO+BEV i 38% otrzymujących sorafenib. Potwierdzenie wyniku klinicznie i histologicznie otrzymało ponad 20% pacjentów z obu grup.

Większość chorych uwzględnionych w badaniu charakteryzowała się dobrą sprawnością w ocenie według skali ECOG. W obu grupach sprawność 62% chorych oceniono jako prawidłową, ze zdolnością do samodzielnego wykonywania codziennych czynności (0 punktów według ECOG). U 38% w obu grupach stwierdzono obecność objawów choroby, z możliwością chodzenia i wykonywania lekkiej pracy (1 punkt według ECOG). U większości pacjentów (333 w grupie atezolizumabu i 156 w grupie sorafenibu) nie stwierdzono wskazań do przeszczepu wątroby (A5-A6). U jednego z pacjentów przypisanych do terapii atezolizumabem i bewacyzumabem otrzymano wyniki świadczące o istniejących wskazaniach do przeszczepu wątroby (klasa B7). Ponad 80% pacjentów w każdej z grup miała zaawansowane stadium raka według klasyfikacji barcelońskiej, u około 15-16% populacji ITT rozpoznano stadium pośrednie, natomiast u 2% w grupie ATEZO+BEV i u 4% w grupie SOR stwierdzono wczesne stadium raka.

Przed włączeniem do próby klinicznej badacze oznaczali stężenie markera alfa-fetoproteiny (AFP), który stosuje się pomocniczo w celu wykrycia HCC. Wysokie stężenie AFP (≥ 400 ng/ml) stwierdzono u niemal 40% pacjentów w obu grupach (38% w grupie ATEZO+BEV i 37% w grupie SOR). U 77% chorych przypisanych do terapii skojarzonej (atezolizumab + bewacyzumab) i 73% otrzymujących sorafenib raportowano raka naciekającego naczynia krwionośne wątroby i/lub obecność przerzutów pozawątrobowych, w tym u 38% pacjentów w grupie ATEZO+BEV i 43% w grupie SOR stwierdzono obecność nowotworu naciekającego naczynia krwionośne wątroby, a u ponad połowy (63% w grupie ATEZO+BEV i 56% w grupie SOR) wykryto przerzuty pozawątrobowe. Uznana za zwiększającą ryzyko rozwoju HCC obecność żyłaków przełyku stwierdzono u 26% pacjentów w każdej z grup, a u 11% w grupie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i 14% w grupie sorafenibu raportowano żyłaki wyleczone przed włączeniem do badania.

U niemal połowy pacjentów z obu grup jako przyczynę HCC uznano wirusowe zapalenie wątroby typu B, natomiast u ponad 20% – WZW typu C. U około 30% chorych stwierdzono HCC powstałe z przyczyn innych niż wirusowe, z czego u prawie 12% pacjentów przyczyną HCC było spożywanie alkoholu. W ocenie wyjściowej 14% pacjentów przypisanych do grupy ATEZO+BEV i 15% z grupy sorafenibu przyznało, że spożywa alkohol, a około połowa chorych z obu grup spożywała alkohol w przeszłości, natomiast mniej niż 40% w każdej z grup deklarowało, że nigdy nie spożywało alkoholu.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Dodatkowo, wśród pacjentów włączonych do badania przeprowadzono retrospektywnie ocenę ekspresji liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1). Według informacji podanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tecentriq, ekspresja PD-L1 może występować na komórkach guza (TC, ang. *tumour cells*) i/lub komórkach układu immunologicznego naciekających guz (IC, ang. *immunologic cells*), przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza (*ChPL Tecentriq 2020*). Ocena ekspresji PD-L1 na TC i IC nie była wymagana przed włączeniem do próby, w związku z czym uzyskano wyniki dla próbek 36% włączonych pacjentów. Ekspresję PD-L1 na TC i IC poniżej 1% stwierdzono u 36% chorych z grupy ATEZO+BEV i 43% w grupie SOR. Ekspresję na TC lub IC większą lub równą 1% raportowano u największego odsetka pacjentów – u 64% w grupie przypisanej do terapii skojarzonej (ATEZO+BEVA) i 57% w grupie kontrolnej. Ekspresja PD-L1 na TC lub IC większa niż 5% była raportowana u 37% chorych przypisanych do grupy ATEZO+BEV i 29% pacjentów leczonych sorafenibem, zaś ekspresję większą niż 10% na TC lub IC wykryto u 10% chorych w każdej z grup.

Co najmniej 1 wcześniejsze leczenie miejscowe raka wątrobowokomórkowego wdrożono u 48% chorych z grupy ATEZO+BEV i 52% z grupy SOR, w tym chemoembolizację przętętniczą zastosowano u odpowiednio 39% i 42% pacjentów, a ablację przezskórną o częstotliwości radiowej u 14% i 15% chorych. Badacze podali także informacje odnośnie wcześniejszej radioterapii, którą stosowano u 10% pacjentów w obu grupach.

5.1.2.3 Zgodność populacji badania *IMbrave150* z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

[Redacted text block]

Tabela 12.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

W tabeli powyżej zamieszczono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do proponowanego programu lekowego, oraz analogiczne kryteria stosowane w badaniu *IMbrave150*. Ogółem, kryteria włączenia do badania *IMbrave150* były w dużym stopniu zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego, w szczególności w zakresie jednostki chorobowej oraz historii wcześniejszego leczenia. Zarówno w badaniu, jak i w programie uwzględniono chorych z histopatologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym (w obu przypadkach umieszczono zapis, że w ewidentnym przypadku marskości wątroby i obecności cech klinicznych nowotworu, potwierdzenie histopatologiczne nie było konieczne). Pacjenci kwalifikowani do badania oraz do programu lekowego musieli wykazywać zmiany mierzalne według kryteriów RECIST, przy czym w badaniu *IMbrave150* sprecyzowano, że musiały być to kryteria w wersji 1.1. Kryteria odnośnie linii leczenia również były zgodne pomiędzy programem a badaniem klinicznym – pacjenci nie mogli otrzymywać wcześniej systemowego leczenia ukierunkowanego na raka wątrobowokomórkowego, a więc była to kwalifikacja do 1 linii leczenia choroby zaawansowanej. Dodatkowo, zarówno w programie, jak i w badaniu wymagano, by chorzy nie kwalifikowali się do zabiegu chirurgicznego lub leczenia lokoregionalnego, lub by takie leczenie było nieskuteczne. W obu przypadkach uwzględniono pacjentów z dobrym stanem sprawności (ocena WHO/ECOG 0 lub 1), oraz z zachowaną czynnością wątroby (klasa A według klasyfikacji Child-Pugh). W programie lekowym sprecyzowano szereg parametrów laboratoryjnych, które musiały być spełnione, aby pacjent mógł przystąpić do programu – ogółem, chodziło o potwierdzenie prawidłowej czynności nerek, układu krwionośnego oraz wątroby – analogiczne kryteria zamieszczono również w badaniu klinicznym, do tego w obu przypadkach wymagano braku istotnych schorzeń współistniejących oraz braku przeciwwskazań do stosowania ocenianych terapii (w tym potwierdzonego braku ciąży u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę). W badaniu klinicznym kryteria odnośnie współistniejących chorób, dozwolonego wcześniejszego leczenia oraz reakcji w związku z nietolerancją leczenia były bardzo szczegółowe, więc w tabeli powyżej nie zostały szczegółowo przytoczone (wszystkie zostały dokładnie przedstawione w rozdziale powyżej, dotyczącym kryteriów włączenia pacjentów do badania *IMbrave150*). Kryteria uniemożliwiające udział w programie również były zbliżone do kryteriów wykluczenia w analizowanym badaniu i w większości przypadków dotyczyły współistniejących chorób, których obecność mogła ograniczać możliwość leczenia pacjenta.

Podsumowując, z uwagi na wysoką zgodność kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu *IMbrave150* oraz w zapisach proponowanego programu lekowego, należy uznać populację badania za reprezentatywną dla ocenianego problemu klinicznego, a wyniki w niej uzyskane reprezentatywne dla populacji, która potencjalnie będzie uczestniczyć w proponowanym programie lekowym.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

5.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Ogółem, w badaniu *IMbrave150* pacjentów randomizowano do dwóch grup, otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem lub sorafenib. Pacjenci otrzymywali atezolizumab w stałej dawce 1200 mg razem z bewacyzumabem w stałej dawce 15 mg/kg masy ciała dożylnie w 21-dniowych cyklach. Chorzy przypisani do grupy kontrolnej otrzymywali sorafenib w dawce 400 mg doustnie 2 razy dziennie bez przerwy, również w 21-dniowych cyklach. Modyfikacje dawki atezolizumabu i bewacyzumabu nie były dozwolone. Natomiast dawki sorafenibu mogły być zmniejszane w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (co szczegółowo opisano w tabeli poniżej). W przypadku terapii skojarzone (atezolizumab + bewacyzumab) możliwe było czasowe przerwanie terapii do 12 tygodni lub jej całkowite zakończenie w przypadku wystąpienia poszczególnych AEs w określonym stopniu nasilenia.

Chorzy otrzymywali przypisaną terapię do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub stwierdzenia braku korzyści klinicznych (*clinical benefit*) w ocenie na podstawie wyników badań radiograficznych i biochemicznych oraz oceny stanu klinicznego pacjenta (na przykład objawowe pogorszenie stanu pacjenta, takie jak ból odczuwany z powodu choroby). Pacjenci, u których nie raportowano wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, mogli kontynuować leczenie pomimo progresji choroby stwierdzonej według kryteriów RECIST v1.1, w przypadku spełnienia dodatkowych kryteriów opisanych poniżej.

Wśród terapii zabronionych w badaniu podczas terapii atezolizumabem znalazły się m.in. żywe, atenuowane szczepionki w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką, ogólnoustrojowe leczenie immunostymulujące w ciągu 4 tygodni lub w czasie 5 okresów półtrwania leku czy leczenie immunosupresyjne. Ogółem pacjenci nie mogli stosować też jednoczesnej innej terapii w leczeniu raka (w tym chemioterapii, terapii hormonalnej, immunoterapii czy radioterapii), innego leczenia w fazie badań czy pełnych dawek antykoagulantów lub leczenia trombolitycznego, a także warfaryny i jej odpowiedników. Z kolei wśród terapii dozwolonych wyróżnić można m.in. leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i/lub przeciwbólowe w przypadku AEs związanych z wlewem, kortykosteroidy w leczeniu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności bądź terapii POChP i astmy, hormonalna terapia zastępcza, inaktywowane szczepionki przeciw grupie czy radioterapia paliatywna

Szczegółowe informacje odnośnie interwencji stosowanych w badaniu *IMbrave150* podsumowano w tabeli poniżej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *IMbrave150*.

	ATEZO+BEV	SOR
Schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atezolizumab podawany dożylnie w stałej dawce 1200 mg w skojarzeniu z bewacyzumabem w stałej dawce 15 mg/kg masy ciała w 21-dniowych cyklach ▪ pierwsza dawka atezolizumabu powinna zostać podana w ciągu 60 (± 15) minut; druga i kolejne dawki powinny być podawane w ciągu 30 (± 10) minut jeżeli pierwsza lub kolejna dawka była tolerowana bez reakcji związanych z wlewem, lub w ciągu 60 (± 15) minut jeśli u pacjenta odnotowano reakcję związaną z wlewem podczas poprzedniego podania leku ▪ pierwsza dawka bewacyzumabu powinna zostać podana w ciągu 90 (± 15) minut; druga i kolejne dawki powinny być podawane w ciągu 60 (± 10) minut jeżeli pierwsza lub kolejna dawka była tolerowana bez reakcji związanych z wlewem, lub w ciągu 90 (± 15) minut jeśli u pacjenta odnotowano reakcję związaną z wlewem podczas poprzedniego podania leku; jeżeli po podaniu bewacyzumabu we wlewie 60-minutowym nie wystąpią reakcje związane z wlewem, czas podania leku może zostać skrócony do 30 (± 15) minut ▪ pacjenci, u których wstrzymano lub całkowicie zakończono leczenie atezolizumabem lub bewacyzumabem z powodu AEs, mogli kontynuować leczenie drugim ze składników terapii (atezolizumab lub bewacyzumab) do momentu braku korzyści klinicznych w ocenie badacza po konsultacji z jednostką monitorującą stan pacjenta (<i>Medical Monitor</i>) ▪ w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności uznanej za związaną z leczeniem, podanie atezolizumabu mogło zostać czasowo wstrzymane; jeżeli podanie leku zostało wstrzymane na > 105 dni, następowało zakończenie leczenia atezolizumabem; jednakże, terapia atezolizumabem mogła zostać wstrzymana na > 105 dni w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidów przed wznowieniem leczenia ▪ leczenie atezolizumabem może zostać wznowione po > 105 dniach, jeżeli w ocenie jednostki monitorującej stan pacjenta może on odnieść korzyści kliniczne z terapii ▪ leczenie bewacyzumabem może zostać czasowo wstrzymane w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, która mogła być związana z podawaną terapią; jeżeli stopień nasilenia zdarzenia zostanie zmniejszony do ≤ 1 stopnia, leczenie bewacyzumabem może zostać wznowione 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sorafenib podawany doustnie w dawce 400 mg 2 razy dziennie, bez przerwy, w 3-tygodniowych cyklach, rozpoczynając od 1 dnia 1 cyklu; lek powinien być zażywany co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku, popijany około 240 ml wody; dawka popołudniowa powinna być zażywana około 12 godzin po porannej dawce

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

	ATEZO+BEV	SOR
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jeżeli leczenie bewacyzumabem zostało wstrzymane z powodu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności > 42 dni po upływie terminu, w którym pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę, leczenie bewacyzumabem musi zostać zakończone ▪ leczenie bewacyzumabem może zostać wznowione po > 42 dniach, jeżeli w ocenie jednostki monitorującej stan pacjenta może on odnieść korzyści kliniczne z terapii ▪ w przypadku wyrażenia zgody przez jednostkę monitorującą stan pacjenta, leczenie atezolizumabem lub bewacyzumabem może zostać czasowo wstrzymane z powodów innych niż wystąpienie niedopuszczalnej toksyczności, na przykład w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego; badacze w konsultacji z jednostką monitorującą stan pacjenta mogą ustalić akceptowalny czas przerwania terapii 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy otrzymywali przypisaną terapię do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub stwierdzenia braku korzyści klinicznych (<i>clinical benefit</i>) w ocenie na podstawie wyników badań radiograficznych i biochemicznych oraz oceny stanu klinicznego pacjenta (na przykład objawowe pogorszenie stanu pacjenta, takie jak ból odczuwany z powodu choroby) ▪ pacjenci, u których nie raportowano wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, mogli kontynuować leczenie pomimo progresji choroby stwierdzonej według kryteriów RECIST v1.1, w przypadku spełnienia wszystkich poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ obserwowanych przez badacza korzyści klinicznych, w ocenie na podstawie dostępnych danych ○ braku wyraźnych objawów wskazujących jednoznacznie na progresję choroby (w ocenie klinicznej, jak na przykład pogłębiająca się hiperkalcemia) ○ brak pogorszenia stanu sprawności pacjenta w ocenie według ECOG, spowodowanej przez progresję choroby ○ brak progresji nowotworu w narządów krytycznych (<i>critical anatomical sites</i>), których nie można leczyć za pomocą interwencji dozwolonych w protokole (na przykład przerzuty w oponach mózgowo-rdzeniowych)
Dodatkowe leczenie dozwolone w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku raportowania zdarzeń związanych z wlewem w trakcie podawania pierwszej lub kolejnych dawek atezolizomabu lub bewacyzumabu, przy następnych wlewach badacz może zlecić dodatkowo podanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i/lub przeciwbólowych ▪ jeżeli w celu leczenia wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności po podaniu atezolizomabu rozpoczęto stosowanie kortykosteroidów, w ciągu ≥ 1 miesiąca dawka musi zostać zmniejszona do ≤ 10 mg/dobę w przypadku doustnego podania prednizonu lub jego odpowiednika przed wznowieniem terapii atezolizumabem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, należy zastosować leczenie zgodnie z najlepszą praktyką kliniczną
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ doustne środki antykoncepcyjne 	

	ATEZO+BEV	SOR
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hormonalna terapia zastępcza ▪ inaktywowane szczepionki przeciw grypie ▪ octan megasterolu podawany jako środek pobudzający apetyt ▪ mineralokortykoidy (na przykład fludrokortyzon) ▪ kortykosteroidy podawane w leczeniu POChP lub astmy ▪ niskie dawki kortykosteroidów stosowane w leczeniu hipotonii ortostatycznej lub niewydolności kory nadnerczy ▪ radioterapia paliatywna (na przykład w leczeniu przerzutów do kości lub objawowym leczeniu bólu): <ul style="list-style-type: none"> ○ radioterapia paliatywna była dozwolona, jeśli nie miała wpływu na ocenę badanych zmian nowotworowych (zmiana leczona radioterapią nie może być jedyną zmianą mierzalną); leczenie atezolizumabem mogło być kontynuowane w trakcie radioterapii paliatywnej ▪ radioterapia zmian w obrębie mózgu: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy, u których guz zlokalizowany poza czaszką był stabilny lub uzyskano odpowiedź na leczenie, a następnie zlokalizowano u nich ≤ 3 przerzuty w obrębie mózgu, mogli zostać poddani radioterapii w obrębie mózgu (radioterapia stereotaktyczna lub radioterapia całego mózgowia), pod warunkiem spełnienia poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – nie raportowano progresji choroby lub krwotoku po terapii ukierunkowanej na OUN – pacjent nie wymagał przyjmowania stałej terapii kortykosteroidami w leczeniu zmian OUN; chorzy wymagający terapii kortykosteroidami ≥ 7 dni od zakończenia radioterapii, musieli przerwać leczenie ocenianą terapią – leki przeciwdrgawkowe, podawane w stałych dawkach, jeśli są wymagane – leczenie atezolizumabem i bewacyzumabem należy wstrzymać na czas radioterapii ukierunkowanej na OUN ▪ inne leczenie miejscowe (takie jak zabieg chirurgiczny, radioterapia stereotaktyczna, radioterapia, ablacja falami magnetycznymi o częstotliwości radiowej) <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy, u których wystąpiła odpowiedź mieszana wymagająca leczenia miejscowego ≤ 3 zmian innych niż docelowe, mogą kontynuować leczenie po uzyskaniu zgody od jednostki monitorującej stan pacjenta ▪ pacjenci, u których raportowano zdarzenia związane z wlewem, mogą otrzymać leczenie paracetamolem (acetaminofenem), ibuprofenem, difenhydraminą i/lub antagonistami receptora H_2 (takimi jak famotydyna czy cymetydyna) lub lekami równoważnymi, stosowanymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej ▪ chorzy, u których odnotowano ciężkie zdarzenia związane z wlewem, objawiające się dusznością, nadciśnieniem tętniczym, świstem oddechowym, skurczem oskrzeli, przyspieszeniem akcji serca, zmniejszoną saturacją lub niewydolnością oddechową, powinni otrzymać odpowiednią terapię zgodnie z wytycznymi klinicznymi 	
Leczenie zabronione w badaniu ^{1,2,3}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zabroniona premedykacja podczas podawania pierwszych dawek atezolizumabu i bewacyzumabu ▪ stosowanie żywych szczepionek atenuowanych (takich jak FluMist) w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki atezolizumabu, w trakcie trwania badania oraz przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leczenia ▪ ogólnoustrojowe leczenie immunostymulujące (w tym interferon i IL-2), w ciągu 4 tygodni lub w czasie 5 okresów półtrwania leku (zależnie od tego, co trwa dłużej) przed przyję- 	

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

	ATEZO+BEV	SOR
	<p>ciem przez chorego pierwszej dawki ocenianego leczenia oraz w trakcie trwania badania, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia chorób autoimmunologicznych w przypadku jednoczesnego podawania takiej terapii i atezolizumabu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie immunosupresyjne (w tym cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat) w trakcie trwania badania, ze względu na możliwy wpływ takiego leczenia na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu ▪ silne induktory CYP3A (w tym fenytoina, preparaty z dziurawca zwyczajnego, deksametazon) są zabronione u pacjentów przyjmujących sorafenib, w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia oraz w trakcie trwania badania <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jednoczesna inna terapia w leczeniu raka (w tym chemioterapia, terapia hormonalna, immunoterapia, radioterapia, bez względu na to, czy jest to leczenie eksperymentalne czy oficjalnie zatwierdzone przez organy ds. zdrowia; w zależności od składnika ocenianego leczenia, stosowanie jednocześnie innej terapii zabronione jest w różnych okresach czasowych, przed przyjęciem pierwszej dawki ocenianego leczenia, przez cały okres badania oraz po jego zakończeniu, do momentu progresji choroby lub do oficjalnego zakończenia leczenia przez pacjenta; wyjątek stanowi radioterapia paliatywna oraz niektóre przypadki leczenia miejscowego (opisane powyżej) ▪ jednoczesne stosowanie terapii ziołowych lub tradycyjnej medycyny chińskiej ukierunkowanej na leczenie raka są zabronione ze względu na brak danych dotyczących wpływu takiego leczenia na ocenianą terapię <ul style="list-style-type: none"> ○ terapie ziołowe lub chińskie leki ziołowe nieprzeznaczone do leczenia raka mogą być stosowane w trakcie badania według uznania badacza ▪ inna terapia w fazie badania, stosowana w ciągu 28 dni przed przyjęciem przez chorego pierwszej dawki ocenianego leczenia oraz w trakcie trwania badania ▪ stosowanie pełnych dawek antykoagulantów lub leczenia trombolitycznego w dawkach terapeutycznych; w przypadku wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, ang. <i>venous thromboembolism</i>) w trakcie przyjmowania ocenianej interwencji, pacjent może stosować przepisane leczenie pomimo terapii antykoagulantami ▪ całkowicie zabronione stosowanie warfaryny lub jej odpowiedniki (w tym leczenie profilaktyczne) <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyczna terapia przy użyciu niskich dawek leków przeciwzakrzepowych, heparyny niefrakcjonowanej lub heparyny drobnocząsteczkowej była dozwolona; w ramach takiej terapii według kryteriów ASCO powinno zostać wybrane leczenie heparyną drobnocząsteczkową ▪ jednoczesne leczenie profilaktyczne NLPZ w trakcie otrzymywania ocenianej interwencji było zabronione; wyjątek stanowiło sporadyczne lub krótkotrwałe przyjmowanie NLPZ w celu uśmierzania bólu lub złagodzenia objawów chorobowych (takich jak ból głowy czy gorączka), przy jednoczesnym podawaniu inhibitorów pompy protonowej w celu zmniejszenia ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego 	
Możliwość redukcji dawki leku	<ul style="list-style-type: none"> ▪ redukcja dawek atezolizumabu i sorafenibu nie były dozwolone ▪ czasowe przerwanie terapii do 12 tygodni lub jej całkowite zakończenie przewidziano w przypadku poszczególnych stopni nasilenia następujących zdarzeń niepożądanych: zapalenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ redukcja dawki sorafenibu była dozwolona ▪ możliwe redukcje dawki sorafenibu przy odnotowaniu reakcji skórnych dłoni i stóp (<i>hand-foot skin reaction</i>)

ATEZO+BEV	SOR
<p>mięśni o podłożu immunologicznym, AEs związane z nerkami, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych związane z układem odpornościowym, zaburzeń neurologicznych, dermatologicznych AEs, zdarzeń trzustkowych, reakcji związanych z wlewem, zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, AEs związanych z oczami, endokrynologicznych AEs, AEs żołądkowo-jelitowych, AEs związanych z wątroba i płucami; w każdym z tych przypadków zalecano monitorowanie pacjenta, a często także stosowanie dodatkowego leczenia doraźnego np. miejscowe kortykosteroidy w przypadku dermatologicznych AEs, jak i przeprowadzenie odpowiednich badań</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku odnotowania zdarzeń w 1 stopniu nasilenia: odrętwienia, dysestezji, parestezji, uczucia mrowienia, bolesnego obrzęku, rumienia lub uczucia dyskomfortu dłoni i stóp nie zakłócającego codziennych czynności pacjenta, należało kontynuować leczenie z ewentualnym zastosowaniem leczenia miejscowego ○ przy zdarzeniach 2 stopnia: bolesnego rumienia i obrzęku dłoni lub stóp i/lub uczucia dyskomfortu wpływającego na codzienne czynności chorego: <ul style="list-style-type: none"> – przy pierwszym raportowaniu zdarzenia: kontynuowanie terapii z ewentualnym zastosowaniem leczenia miejscowego; przerwanie leczenia sorafenibem do momentu złagodzenia zdarzenia do 0 lub 1 stopnia – w przypadku braku poprawy w ciągu 7 dni lub drugiego lub trzeciego odnotowania zdarzenia: przerwanie leczenia sorafenibem do momentu złagodzenia zdarzenia do 0 lub 1 stopnia; przy wznowieniu leczenia zmniejszenie dawki sorafenibu do 400 mg dziennie – w przypadku raportowania zdarzenia po raz czwarty: zakończenie leczenia sorafenibem ○ przy zdarzeniach 3 stopnia: wilgotnego złuszczenia naskórka (<i>moist desquamation</i>), owrzodzenia, powstające pęcherze (<i>blistering</i>) lub ból dłoni lub stóp o poważnym nasileniu lub odczuwany dyskomfort o poważnym nasileniu, powodujący niezdolność do pracy lub wykonywania codziennych czynności: <ul style="list-style-type: none"> – podczas pierwszego lub drugiego raportowania zdarzenia: przerwanie leczenia sorafenibem do momentu złagodzenia zdarzenia do 0 lub 1 stopnia; przy wznowieniu leczenia zmniejszenie dawki sorafenibu do 400 mg dziennie – przy trzecim raportowaniu zdarzenia: zakończenie leczenia sorafenibem

- 1 leczenie ogólnoustrojowe kortykosteroidami lub inhibitorami TNF- α może mieć wpływ na efekty leczenia atezolizumabem, w związku z czym zalecane było zastosowanie innej terapii (takiej jak leki przeciwhistaminowe) w trakcie trwania tej terapii;
- 2 na podstawie wyników oceny *in vitro* można wnioskować, że sorafenib może hamować CYP2B6 i CYP2C8, w związku z czym zaleca się wstrzymanie terapii substratami CYP2B6 i CYP2C8, a jeśli to nie możliwe, stosowanie ich pod nadzorem jednostki monitorującej stan pacjenta;
- 3 w badaniach *in vitro* sorafenib hamował glukuronidację poprzez UGT1A1 i UGT1A9, w związku z czym wymagana była ostrożność w trakcie leczenia.

5.1.3.1 Charakterystyka schematów zastosowanych w dalszych liniach leczenia

W tabeli poniżej podsumowano leczenie stosowane w dalszych liniach leczenia u chorych z badania *IMbrave150*.

Tabela 14. Schematy leczenia stosowane w dalszych liniach leczenia w badaniu *IMbrave150*.

Oceniany parametr	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Leczenie systemowe				
Pacjenci z przynajmniej 1 leczeniem systemowym	69/336 (20,5%)	73/165 (44,2%)	0,46 (0,35; 0,61) p < 0,0001	-0,24 (-0,32; -0,15) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Całkowita liczba zastosowanych schematów leczenia [^]	95	124	-	-
2 linia leczenia	62/336 (18,5%)	68/165 (41,2%)	0,45 (0,34; 0,60) p < 0,0001	-0,23 (-0,31; -0,14) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
3 linia leczenia	11/336 (3,3%)	19/165 (11,5%)	0,28 (0,14; 0,58) p = 0,0006	-0,08 (-0,13; -0,03) NNT = 13 (8; 34) p = 0,0020
4 linia leczenia	1/336 (0,3%)	4/165 (2,4%)	0,12 (0,01; 1,09) p = 0,0597	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0847
Nie dotyczy	7/336 (2,1%)	7/165 (4,2%)	0,49 (0,18; 1,38) p = 0,1764	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2178
Stosowane schematy leczenia [^]	-	-	-	-
TKI	63/336 (18,8%)	43/165 (26,1%)	0,72 (0,51; 1,01) p = 0,0577	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0694
Przeciwciała monoklonalne – inhibitory angiogenezy	2/336 (0,6%)	5/165 (3,0%)	0,20 (0,04; 1,00) p = 0,0502	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0817
Chemioterapia	4/336 (1,2%)	10/165 (6,1%)	0,20 (0,06; 0,62) p = 0,0053	-0,05 (-0,09; -0,01) NNT = 21 (12; 96) p = 0,0125
Immunoterapia	4/336 (1,2%)	31/165 (18,8%)	0,06 (0,02; 0,18) p < 0,0001	-0,18 (-0,24; -0,12) NNT = 6 (5; 9) p < 0,0001
Inne	2/336 (0,6%)	5/165 (3,0%)	0,20 (0,04; 1,00) p = 0,0502	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0817

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Oceniany parametr	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Leczenie miejscowe				
Radioablacja miejscowa	1/336 (0,3%)	0/165 (0,0%)	1,48 (0,06; 36,08) p = 0,8107	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5944
Embolizacja dotętnicza	2/336 (0,6%)	2/165 (1,2%)	0,49 (0,07; 3,46) p = 0,4750	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5160
Chemoembolizacja dotętnicza	4/336 (1,2%)	4/165 (2,4%)	0,49 (0,12; 1,94) p = 0,3101	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3556
Wlew przez port dotętniczny	1/336 (0,3%)	2/165 (1,2%)	0,25 (0,02; 2,69) p = 0,2501	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3108
Radioembolizacja dotętnicza	1/336 (0,3%)	0/165 (0,0%)	1,48 (0,06; 36,08) p = 0,8107	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5944
Pacjenci z przynajmniej 1 zabiegiem chirurgicznym	5/336 (1,5%)	1/165 (0,6%)	2,46 (0,29; 20,85) p = 0,4104	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3245
Pacjenci z przynajmniej 1 zabiegiem radioterapii	9/336 (2,7%)	7/165 (4,2%)	0,63 (0,24; 1,67) p = 0,3528	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3848

[^] pacjentów uwzględniano tylko raz w danej kategorii;

Ogółem, przynajmniej 1 schemat leczenia systemowego otrzymało 20,5% chorych z grupy ATEZO+BEV, w porównaniu do 44,2% chorych z grupy sorafenibu – różnice te były znamienne statystycznie, RR = 0,46 (95% CI: 0,35; 0,61), wskazując na mniejszy odsetek pacjentów otrzymujących dalsze leczenie systemowe w grupie terapii skojarzonej (ATEZO+BEV). Pacjenci najczęściej otrzymywali 2 linię leczenia, przy czym 3 i kolejne linie leczenia otrzymywali częściej pacjenci z grupy sorafenibu: 11,5% 3 linia, 2,4% 4 linia, w porównaniu do odpowiednio 3,3% oraz 0,3% w grupie terapii skojarzonej. Inhibitory kinazy tyrozynowej były stosowane jako dalsze leczenie systemowe u 18,8% chorych z grupy ATEZO+BEV, w porównaniu do 26,1% w grupie sorafenibu, ale różnice te nie były znamienne statystycznie. Zabiegi chirurgiczne oraz radioterapia były stosowane rzadko (odpowiednio < 2% oraz < 5%). Immunoterapię w kolejnej linii otrzymało znamienne więcej chorych z grupy SOR (18,8%) niż ATEZO+BEV (1,2%).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

5.2 Skuteczność kliniczna

W badaniu *IMbrave150* głównymi, równoważnymi (*coprimary*) punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Szczegółowe informacje o punktach końcowych analizowanych w próbie i ich definicjach podsumowano w tabeli poniżej. Przedstawione w kolejnych rozdziałach informacje dotyczą odcięcia danych w dniu 29 sierpnia 2019 r.

Tabela 15. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności w badaniu *IM-brave150*.

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)	Czas od randomizacji do progresji wg kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; analiza niezależnej jednostki oceniającej; dodatkowo ocenę przeprowadzili badacze.
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Odpowiedź na leczenie	<p>Definicje poszczególnych rodzajów odpowiedzi w przypadku docelowych (<i>target</i> – o najdłuższych średnicach, reprezentatywne dla wszystkich zajętych narządów) zmian chorobowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete response</i>) – zniknięcie wszystkich docelowych zmian; wszelkie patologiczne węzły chłonne musiały mieć redukcję w osi krótkiej do 10 mm • Odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>) – $\geq 30\%$ zmniejszenie sumy średnic wszystkich docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie wyjściową sumę średnic tych zmian, przy braku CR • Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – CR lub PR, obserwowana w dwóch następujących po sobie ocenach, przeprowadzonych co najmniej w odstępie 28 dni • Progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i>) – $\geq 20\%$ wzrost sumy średnic zmian docelowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę tych średnic w badaniu (z uwzględnieniem wartości wyjściowych); poza tym suma średnic musiała wykazywać bezwzględne zwiększenie o ≥ 5 mm • Choroba stabilna (StD, z ang. <i>stable disease</i>) – zmniejszenie lub zwiększenie zmian, które nie kwalifikowało się do CR, PR, ani PD • Wskaźnik kontroli choroby – CR + PR + StD • Obiektywna odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych • Odpowiedź na leczenie trwająca > 6 miesięcy <p>Analiza w ocenie niezależnej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1, oraz mRECIST – zmodyfikowanych kryteriów specyficznych dla HCC) lub w ocenie badaczy (według kryteriów RECIST 1.1)</p>
Punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (PRO, ang. <i>patient-reported outcomes</i>)	Czas do pogorszenia wyniku ogólnego oraz podskal funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania w rolach społecznych skali

Punkt końcowy	Definicja
	<p>QLQ-C30; pogorszenie zdefiniowano jako obniżenie punktacji w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 10 punktów, utrzymujące się przez dwa następujące po sobie pomiary lub obniżenie o ≥ 10 punktów po jednym pomiarze, po którym w ciągu 3 tygodniu nastąpił zgon z dowolnej przyczyny. Szczegóły odnośnie kwestionariusza przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu</p> <p>Dodatkowo w doniesieniu <i>Li 2020</i> przedstawiono również czas do pogorszenia wyniku QLQ-C30 oraz jego modułu specyficznego dla raka wątrobowokomórkowego (QLQ-HCC18) w ramach poszczególnych podskal tych narzędzi, w podziale na populację starszych i młodszych chorych, ale nie przedstawiono dokładnej definicji pogorszenia wyniku w przypadku tych dodatkowych analiz</p>

5.2.1 Przeżycie całkowite (OS)

W dacie odciążenia danych prezentowanych dla badania *IMbrave150* w publikacji *Finn 2020* (29 sierpnia 2019 r.) przeprowadzono pierwszą analizę *interim* przeżycia całkowitego – łącznie odnotowano 161 zgonów. Wyniki tej analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Przeżycie całkowite, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

ATEZO+BEV			SOR			HR (95% CI), p
N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	
336	96 (28,6%)	NO (NO; NO)	165	65 (39,4%)	13,2 (10,4; NO)	0,58 (0,42; 0,79)[^], p < 0,001^{^^}

[^] w doniesieniu konferencyjnym *Toh 2020* podano, że w populacji chińskiej (N = 133 w grupie ATEZO+BEV i N = 61 w grupie SOR) HR = 0,44 (95% CI: 0,25; 0,76);

^{^^} w doniesieniu konferencyjnym *Finn 2020a* podano p dla HR w ocenie OS wyniosło 0,0006; NO – nie osiągnięto.

Ryzyko wystąpienia zgonu było znamienne, o 42% niższe podczas terapii atezolizumabem i bewacyzumabem w odniesieniu do leczenia sorafenibem: HR = 0,58 (95% CI: 0,42; 0,79), p < 0,001. 6-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło w pierwszej z grup 84,8% (95% CI: 80,9%; 88,7%), a w drugiej 72,2% (95% CI: 65,1%; 79,4%), natomiast 12-miesięczne OS odpowiednio 67,2% (95% CI: 65,1%; 73,1%) i 54,6% (95% CI: 45,2%; 64,0%).

Badacze wykonali także dodatkową analizę OS w wyróżnionych podgrupach względem charakterystyk wyjściowych pacjentów. Prezentuje ją kolejna tabela.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 17. Ocena przeżycia całkowitego w podgrupach, ATEZO+BEV vs SOR, badanie IMbrave150.

Podgrupa	Liczba chorych ze zdarzeniem		HR (95% CI) [^]
	ATEZO+BEV, n	SOR, n	
Populacja ogólna (ITT), N = 501	96	65	0,60 (0,44; 0,82)
Wiek ≥ 65 lat, N = 252	39	32	0,58 (0,36; 0,92)
Płeć	Mężczyźni, N = 414	53	0,66 (0,47; 0,92)
	Kobiety, N = 87	12	0,35 (0,15; 0,81)
Region geograficzny	Azja (z wyłączeniem Japonii), N = 201	27	0,53 (0,32; 0,87)
	Reszta świata, N = 300	38	0,65 (0,44; 0,98)
Stopień sprawności wg ECOG	0, N = 312	31	0,67 (0,43; 1,06)
	1, N = 189	34	0,51 (0,33; 0,80)
Stadium BCLC	B, N = 78	4	1,09 (0,33; 3,53)
	C, N = 409	61	0,54 (0,39; 0,75)
Stężenie AFP	< 400 ng/ml, N = 314	36	0,52 (0,34; 0,81)
	≥ 400 ng/ml, N = 187	29	0,68 (0,43; 1,08)
MVI w momencie włączenia	Nie, N = 301	29	0,64 (0,40; 1,02)
	Tak, N = 200	36	0,58 (0,38; 0,89)
EHS w momencie włączenia	Nie, N = 196	20	0,77 (0,43; 1,36)
	Tak, N = 305	45	0,50 (0,34; 0,73)
MVI i/lub EHS w momencie włączenia	Nie, N = 123	9	0,69 (0,29; 1,65)
	Tak, N = 378	56	0,55 (0,39; 0,77)
Etiologia choroby	WZW typu B, N = 240	31	0,51 (0,32; 0,81)
	WZW typu C, N = 108	15	0,43 (0,22; 0,87)
	Niewirusowa, N = 153	19	0,91 (0,52; 1,60)
Wcześniejsza terapia miejscowa (<i>local</i>)	Nie, N = 255	37	0,57 (0,38; 0,87)
	Tak, N = 246	28	0,63 (0,39; 1,01)

[^] analiza bez stratyfikacji.

W niemal wszystkich (z wyjątkiem pacjentów ze stadium B wg BCLC, która to podgrupa była mało liczna, a ponadto odnotowano tam niewiele zdarzeń – łącznie 13 [17%]) z przeprowadzonych analiz w podgrupach zaobserwowano spójnie zmniejszenie ryzyka zgonu i w większości przypadków wyniki były zbliżone do wyniku w populacji ogólnej, osiągając próg istotności statystycznej. Przekroczenia progu znamienności nie odnotowano w przypadku analiz wśród: chorych ze stopniem sprawności 0 wg ECOG, pacjentów ze stadium B wg BCLC, chorych ze stężeniem AFP ≥ 400 ng/ml, chorych, u których w momencie włącze-

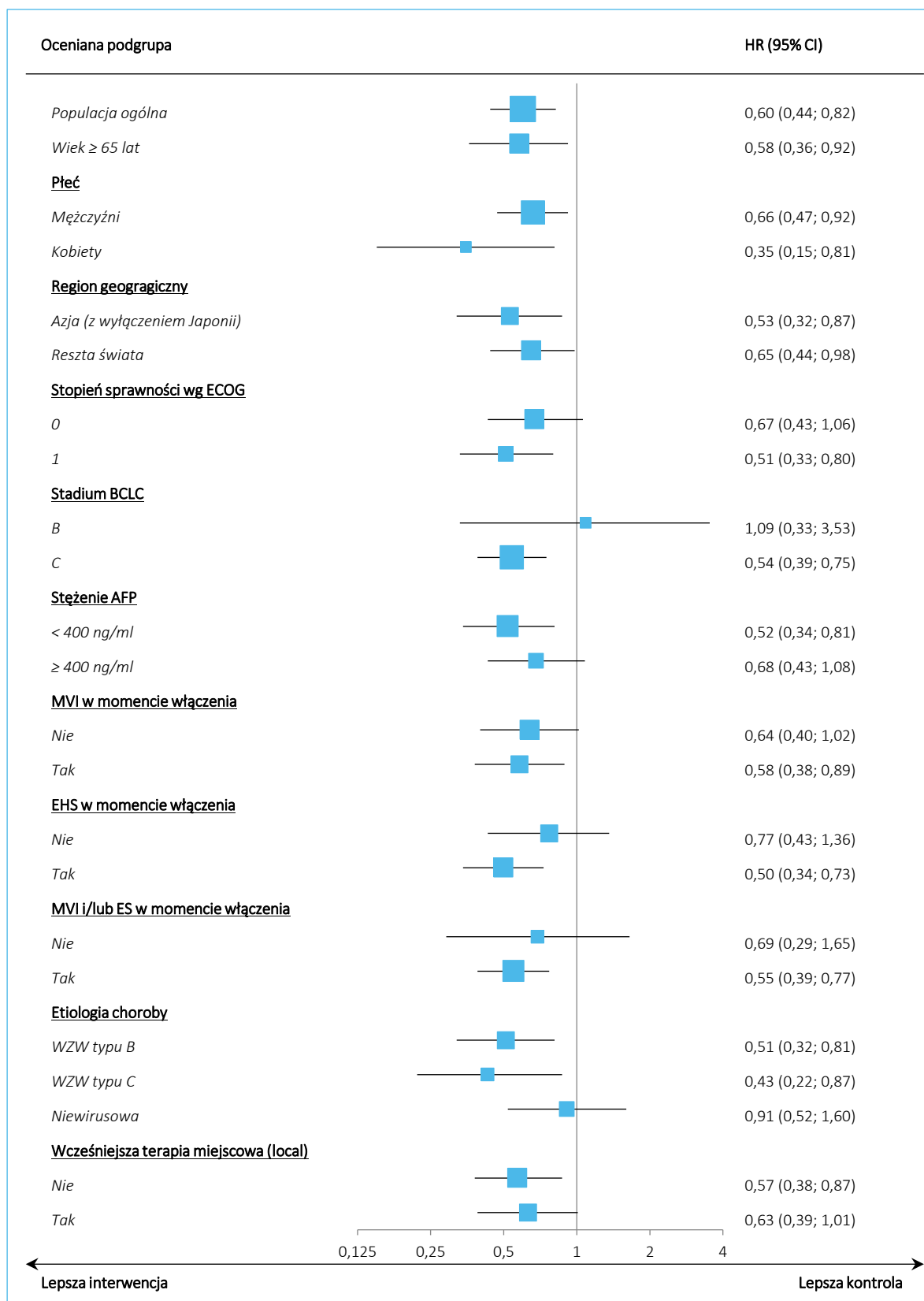
Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

nia nie stwierdzono MVI, EHS bądź MVI i/lub EHS, a także chorych z HCC o etiologii niewirusowej i pacjentów, u których zastosowano wcześniej leczenie miejscowe. W przypadku pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym (EHS), czyli nie spełniających kryteria wejścia do obowiązującego programu lekowego, ATEZO+BEV znacząco zmniejszyło ryzyko zgonu: HR = 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73), natomiast podgrupa bez EHS (populacja obecnego programu lekowego) była mniej liczna (196 vs 305 chorych) i ogólnie częstość zdarzeń była mniejsza (25% vs 37%) w doniesieniu do EHS, choć ATEZO+BEV zmniejszał ryzyko zgonu w porównaniu do SOR to wyniki nie osiągnęły znaczącości statystycznej: HR = 0,77 (95% CI: 0,43; 1,36) (podobną zależność obserwowano w podgrupie bez naciekania dużych naczyń krwionośnych – MVI: HR = 0,64 [95% CI: 0,40; 1,02]).

Przy ocenie OS należy zwrócić uwagę, że w ATEZO+BEV istotnie mniej chorych otrzymało przynajmniej 1 kolejny schemat leczenia systemowego – 20,5% chorych z grupy, w porównaniu do 44,2% chorych z grupy sorafenibu. Inhibitory kinazy tyrozynowej były stosowane jako dalsze leczenie systemowe u 18,8% chorych z grupy ATEZO+BEV, w porównaniu do 26,1% w grupie sorafenibu, immunoterapię w kolejnej linii otrzymało znacząco więcej chorych z grupy SOR (18,8%) niż ATEZO+BEV (1,2%).

Wyniki analizy OS w podgrupach zaprezentowano graficznie na wykresie poniżej. Wielkość znacznika odzwierciedla ogólną liczebność danej podgrupy.

Wykres 3. Ocena przeżycia całkowitego w podgrupach, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

5.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Końcowa analiza przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *IMbrave150* została przeprowadzona po wystąpieniu 306 zdarzeń progresji lub zgonu, co nastąpiło w dacie odcięcia danych 29 sierpnia 2019 r. Mediana okresu obserwacji wyniosła wtedy 8,6 miesiąca (8,9 miesiąca w grupie ATEZO+BEV i 8,1 miesiąca w grupie SOR). Wyniki tej oceny zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

ATEZO+BEV			SOR			HR (95% CI), p
N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	
W analizie niezależnej jednostki oceniającej						
336	197 (58,6%)	6,8 (95% CI: 5,7; 8,3)	165	109 (66,1%)	4,3 (95% CI: 4,0; 5,6)	0,59 (0,47; 0,76)[^], p < 0,001
W ocenie badaczy						
336	bd.	7,1 (95% CI: 5,7; 8,4)	165	bd.	2,9 (95% CI: 2,8; 4,2)	0,45 (0,36; 0,57)

[^] w doniesieniu konferencyjnym *Toh 2020* podano, że w populacji chińskiej (N = 133 w grupie ATEZO+BEV i N = 61 w grupie SOR) HR = 0,60 (95% CI: 0,40; 0,90).

Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez niezależną jednostkę oceniającą mediana PFS była istotnie dłuższa u chorych z grupy ATEZO+BEV w porównaniu do pacjentów z grupy SOR, odpowiednio 6,8 vs 4,3 miesiące, HR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,76), p < 0,001. Podobne wnioski dotyczyły analizy przeprowadzonej przez badaczy, HR = 0,45 (95% CI: 0,36; 0,57). Badacze podali także, że odsetki półrocznego przeżycia bez progresji choroby wyniosły 54,5% w grupie terapii skojarzonej i 37,2% w grupie kontrolnej.

W publikacji *Finn 2020* przedstawiono również dodatkową analizę PFS w wyróżnionych podgrupach względem charakterystyk wyjściowych pacjentów – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Podgrupa	Liczba chorych ze zdarzeniem		HR (95% CI) [^]
	ATEZO+BEV, n	SOR, n	
Populacja ogólna (ITT), N = 501	197	109	0,59 (0,47; 0,75)
Wiek ≥ 65 lat, N = 252	88	58	0,63 (0,45; 0,89)^{***}
Płeć	Mężczyźni, N = 414	161	0,59 (0,45; 0,77)
	Kobiety, N = 87	36	0,60 (0,34; 1,06)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Podgrupa	Liczba chorych ze zdarzeniem		HR (95% CI) [^]	
	ATEZO+BEV, n	SOR, n		
Region geograficzny	Azja (z wyłączeniem Japonii), N = 201	75	46	0,46 (0,31; 0,67)
	Reszta świata, N = 300	122	63	0,70 (0,52; 0,96)
Stopień sprawności wg ECOG	0, N = 312	113	61	0,57 (0,42; 0,78)
	1, N = 189	84	48	0,63 (0,44; 0,91)
Stadium BCLC	B, N = 78	22	13	0,65 (0,33; 1,30)
	C, N = 409	172	95	0,58 (0,45; 0,75)
Stężenie AFP	< 400 ng/ml, N = 314	109	70	0,49 (0,36; 0,66)
	≥ 400 ng/ml, N = 187	88	39	0,79 (0,54; 1,16)
MVI w momencie włączenia	Nie, N = 301	116	58	0,65 (0,48; 0,90)
	Tak, N = 200	81	51	0,53 (0,37; 0,76)
EHS w momencie włączenia	Nie, N = 196	63	41	0,61 (0,41; 0,91)
	Tak, N = 305	134	68	0,54 (0,40; 0,73)
MVI i/lub EHS w momencie włączenia	Nie, N = 123	36	21	0,72 (0,42; 1,24)
	Tak, N = 378	161	88	0,53 (0,41; 0,70)
Etiologia choroby	WZW typu B, N = 240	98	53	0,47 (0,33; 0,67)
	WZW typu C, N = 108	39	19	0,69 (0,39; 1,20)
	Niewirusowa, N = 153	60	37	0,71 (0,47; 1,08)
Wcześniejsza terapia miejscowa (<i>local</i>)	Nie, N = 255	108	59	0,68 (0,49; 0,93)
	Tak, N = 246	89	50	0,51 (0,35; 0,72)

* w prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020* podano, że mediana w grupie ATEZO+BEV wyniosła 7,7, a w grupie SOR 4,8 miesiąca;

[^] analiza bez stratyfikacji;

^{^^} w prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020* podano, że HR dla PFS w podgrupie chorych w wieku < 65 lat wyniósł 0,50 (95% CI: 0,36; 0,71), mediana w grupie ATEZO+BEV wyniosła 6,7, a w grupie SOR 2,9 miesiąca.

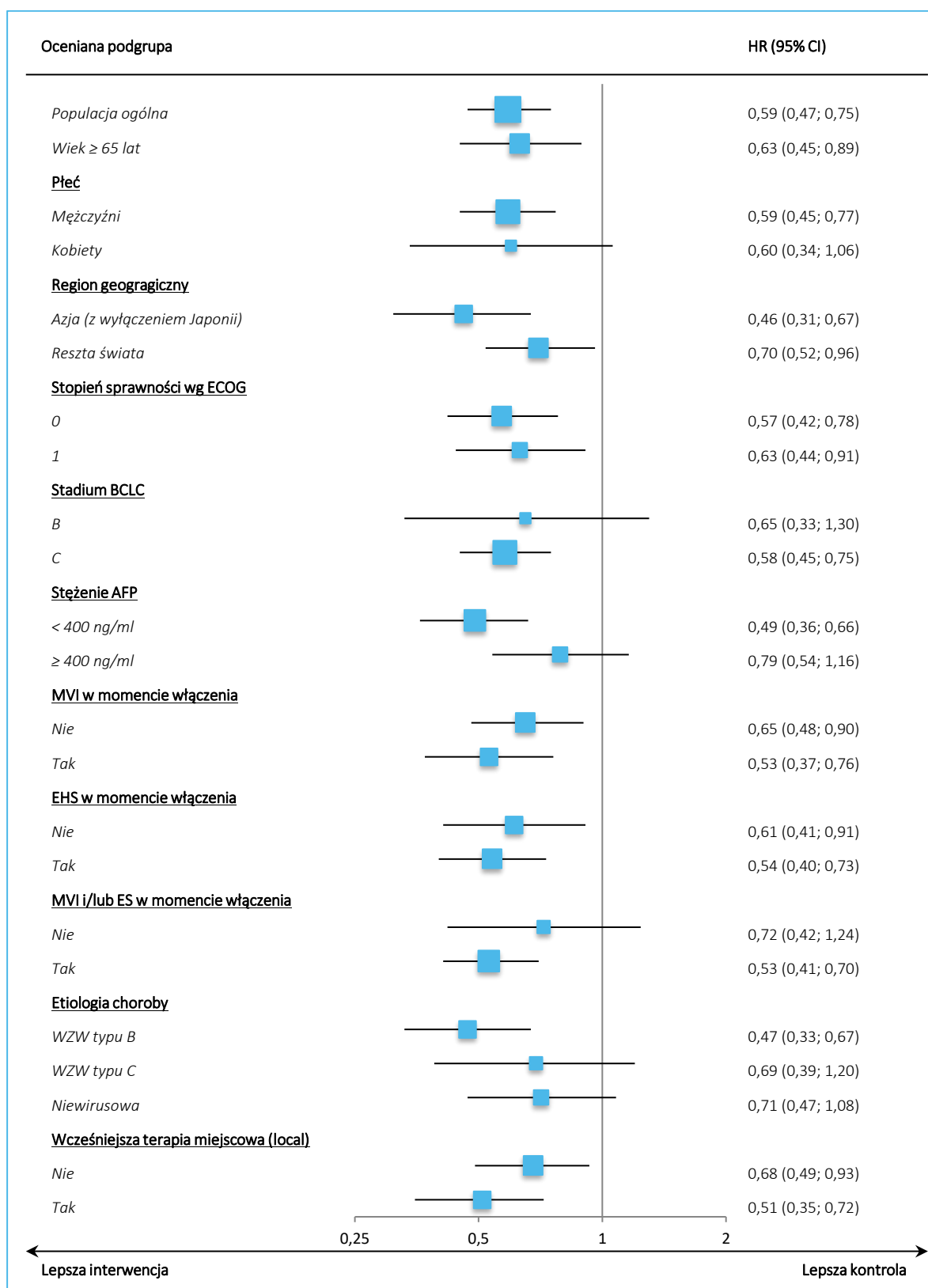
W każdej z przeprowadzonych analiz w podgrupach zaobserwowano spójne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu i w większości przypadków wyniki były zbliżone do wyniku w populacji ogólnej, osiągając próg istotności statystycznej. Znamiennych wyników nie odnotowano w przypadku analiz wśród: kobiet, pacjentów ze stadium B wg BCLC, chorych ze stężeniem AFP ≥ 400 ng/ml, pacjentów, u których w momencie włączenia nie stwierdzono MVI i/lub EHS, a także chorych z HCC spowodowanym WZW typu C lub wynikającym z przyczyn niewirusowych.

Graficznie wyniki oceny PFS w podgrupach zaprezentowano na wykresie poniżej. Wielkość znacznika odzwierciedla ogólną liczebność danej podgrupy.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wykres 4. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach, ATEZO+BEV vs SOR, badanie IMbrave150.



Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

5.2.3 Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli zamieszczono dane na temat poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie, które obserwowano w badaniu *IMbrave150*.

Tabela 20. Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie – ocena niezależnej komisji wg RECIST lub mRECIST, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	ATEZO+BEV, n (%)	SOR, n (%)	RB/RR ^{^^} (95% CI)*	RD (95% CI)*
wg RECIST 1.1** (N = 326 vs N = 159)				
Potwierdzona [#] obiektywna odpowiedź na leczenie (95% CI)	89 (27,3% [22,5%; 32,5%])***	19 (11,9% [7,4%; 18,0%])***	2,28 (1,45; 3,61) p = 0,0004; p < 0,001 ^{^^}	0,15 (0,08; 0,22) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita (CR) ^{##}	18 (5,5%)	0 (0%)	18,10 (1,10; 298,50) p = 0,0428	0,06 (0,03; 0,08) NNT = 19 (13; 35) p < 0,0001
Odpowiedź częściowa (PR) ^{##}	71 (21,8%)	19 (11,9%)	1,82 (1,14; 2,91) p = 0,0122	0,10 (0,03; 0,17) NNT = 11 (7; 33) p = 0,0043
Choroba stabilna (StD)	151 (46,3%)	69 (43,4%)	1,07 (0,86; 1,32) p = 0,5478	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5429
Wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + StD)	240 (73,6%)	88 (55,3%)	1,33 (1,14; 1,55) p = 0,0003	0,18 (0,09; 0,27) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
Progresja choroby (PD)	64 (19,6%)	39 (24,5%)	0,80 (0,56; 1,14) p = 0,2126	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2278
Brak możliwości oceny	8 (2,5%)	14 (8,8%)	-	-
Brak danych	14 (4,3%)	18 (11,3%)	-	-
Obiektywna odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych	77/89 (86,5%)	13/19 (68,4%)	1,26 (0,92; 1,73) p = 0,1459	0,18 (-0,04; 0,40) p = 0,1081
Odpowiedź na leczenie trwająca > 6 miesięcy	286* (87,6%)	94* (59,1%)	1,48 (1,30; 1,70) p < 0,0001	0,29 (0,20; 0,37) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
wg mRECIST^{^^} (N = 325 vs N = 158)				
Potwierdzona [#] obiektywna odpowiedź na leczenie (95% CI)	108 (33,2% [28,1%; 38,6%])***	21 (13,3% [8,4%; 19,6%])***	2,50 (1,63; 3,83) p < 0,0001; p < 0,001 ^{^^}	0,20 (0,13; 0,27) NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita (CR)	33 (10,2%)	3 (1,9%)	5,35 (1,67; 17,17) p = 0,0048	0,08 (0,04; 0,12) NNT = 13 (9; 24) p < 0,0001
Odpowiedź częściowa (PR)	75 (23,1%)	18 (11,4%)	2,03 (1,26; 3,27) p = 0,0038	0,12 (0,05; 0,18) NNT = 9 (6; 21) p = 0,0007

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	ATEZO+BEV, n (%)	SOR, n (%)	RB/RR ^{^^} (95% CI)*	RD (95% CI)*
Choroba stabilna (StD)	127 (39,1%)	66 (41,8%)	0,94 (0,74; 1,18) p = 0,5676	-0,03 (-0,12; 0,07) p = 0,5718
Wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + StD)	235 (72,3%)	87 (55,1%)	1,31 (1,12; 1,54) p = 0,0006	0,17 (0,08; 0,26) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0002
Progresja choroby (PD)	66 (20,3%)	40 (25,3%)	0,80 (0,57; 1,13) p = 0,2087	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2237
Brak możliwości oceny	10 (3,1%)	14 (8,9%)	-	-
Brak danych	14 (4,3%)	17 (10,8%)	-	-
Obiektywna odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych	84/108 (77,8%)	13/21 (61,9%)	1,26 (0,89; 1,78) p = 0,2016	0,16 (-0,06; 0,38) p = 0,1611

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** uwzględniono pacjentów z chorobą mierzalną wg tych kryteriów;

*** w doniesieniu konferencyjnym *Finn 2020a* podano, że wg RECIST 1.1 odsetki ORR wyniosły odpowiednio 27% dla ATEZO+BEV i 12% dla SOR, a wg mRECIST odpowiednio 33% vs 13% – autorzy raportu przyjęli, że głównymi wynikami są te przedstawione w publikacji pełnotekstowej *Finn 2020*;

zdefiniowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź, obserwowana w dwóch następujących po sobie ocenach, przeprowadzonych co najmniej w odstępie 28 dni;

w prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020* podano, że odsetki chorych z ORR w podgrupie pacjentów w wieku < 65 lat wyniosły 29% (49/175) w grupie ATEZO+BEV i 10% (7/74) (obliczony przez autorów raportu HR = 2,96 [95% CI: 1,41; 6,23], NNT = 6 [95% CI: 4; 11], p = 0,0042), natomiast w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat odpowiednio 26% (40/161) i 13% (12/91) (obliczony przez autorów raportu HR = 1,88 [95% CI: 1,04; 3,40], NNT = 9 [95% CI: 5; 50], p = 0,0359); z kolei odsetki chorych z CR w podgrupie pacjentów w wieku < 65 lat wyniosły 6% (11/175) w grupie ATEZO+BEV i 0% (0/74) (obliczony przez autorów raportu HR = 9,80 [95% CI: 0,59; 164,18], p = 0,1125), natomiast w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat odpowiednio 5% (7/161) i 0% (0/91) (obliczony przez autorów raportu HR = 8,52 [95% CI: 0,49; 147,45], p = 0,1409);

[^] *hepatocellular carcinoma (HCC)-specific modified RECIST*;

^{^^} dane z publikacji *Finn 2020*;

^{^^^} dla oceny progresji choroby.

Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie została stwierdzona u prawie 2,5 razy większego odsetka chorych z grupy atezolizumabu i bewacyzumabu w odniesieniu do grupy sorafenibu, odpowiednio 27,3% vs 11,9%, i była to różnica znamienna statystycznie, RB = 2,28 (95% CI: 1,45; 3,61), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), p = 0,0004. Zgodnie z danymi z doniesienia konferencyjnego *Li 2020* i prezentacji do niego, istotne różnice w ocenie tego punktu końcowego na korzyść terapii skojarzonej wystąpiły tak u chorych w wieku < 65 lat, jak i ≥ 65 lat, odpowiednio HR = 2,96 (95% CI: 1,41; 6,23), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), p = 0,0042 i HR = 1,88 (95% CI: 1,04; 3,40), NNT = 9 (95% CI: 5; 50), p = 0,0359.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi całkowitej także było istotne, ponad 18 razy większe podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia tylko sorafenibem, RB = 18,10 (95% CI: 1,10; 298,50), NNT = 19 (95% CI: 13; 35), p = 0,0428. Również prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi częściowej i kontroli choroby (odpowiedź CR, PR i StD) było znamienne, odpowiednio o 82% i 33% większe dla terapii skojarzonej w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiedni RB = 1,82 (95% CI: 1,14; 2,91), NNT

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

= 11 (95% CI: 7;33), $p = 0,0122$ i $RB = 1,33$ (95% CI: 1,14; 1,55), $NNT = 6$ (95% CI: 4; 11), $p < 0,0001$. Odpowiedź na leczenie trwające > 6 miesięcy także występowała istotnie częściej podczas terapii ATEZO+BEV, $RB = 1,48$ (95% CI: 1,30; 1,70), $NNT = 4$ (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$.

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem częstości choroby stabilnej, progresji choroby, jak i obiektywnej odpowiedzi, która trwała w momencie daty odcięcia danych. Podobne wyniki pod względem istotności dla poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie obserwowano także przy zastosowaniu kryteriów *HCC-specific modified RECIST*. W doniesieniu konferencyjnym *Finn 2020a* podano także, że wśród odpowiadających na leczenie mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 2,8 (zakres: 1,2-11,3) miesiąca w grupie terapii skojarzonej i 3,3 (zakres: 1,2-7,2) miesiące w grupie kontrolnej. Z kolei dane z prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020* wskazują, że istotność statystyczna na korzyść terapii ATEZO+BEV w ocenie CR, obserwowana w populacji ogólnej badania, nie była stwierdzona w analizie dla tego punktu końcowego w podgrupach chorych w wieku < 65 lat i w wieku ≥ 65 lat.

Dodatkowo przeprowadzono analizę odpowiedzi na leczenie według oceny badaczy (według kryteriów RECIST). Jej wyniki przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. Pod względem potwierdzonej odpowiedzi na leczenie, jak i odpowiedzi częściowej jej wyniki były zgodne z oceną niezależnej komisji wg RECIST, jak i mRECIST, odpowiednio $RB = 4,69$ (95% CI: 2,42; 9,09), $NNT = 5$ (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$ i $RB = 4,53$ (95% CI: 2,34; 8,78), $NNT = 6$ (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$. Natomiast w ocenie badaczy nie odnotowano istotnych różnic w częstości odpowiedzi całkowitej. Znamienne różnice między grupami stwierdzono z kolei dla choroby stabilnej, której prawdopodobieństwo wystąpienia było o 41% większe podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia SOR, $RB = 1,41$ (95% CI: 1,20; 1,65), $NNT = 5$ (95% CI: 4; 9), $p < 0,0001$.

Tabela 21. Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie – ocena badaczy, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	ATEZO+BEV, n (%)	SOR, n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
wg oceny badaczy (N = 336 vs N = 165)				
Potwierdzona [#] obiektywna odpowiedź na leczenie (95% CI)	86 (25,6% [21,0%; 30,6%])	9 (5,5% [2,5%; 10,2%])	4,69 (2,42; 9,09) p < 0,0001	0,20 (0,14; 0,26) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita (CR)	3 (0,9%)	0 (0%)	3,45 (0,18; 66,36) p = 0,4120	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2002
Odpowiedź częściowa (PR)	83 (24,7%)	9 (5,5%)	4,53 (2,34; 8,78) p < 0,0001	0,19 (0,13; 0,25) NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001
Choroba stabilna (StD)	249 (74,1%)	87 (53,0%)	1,41 (1,20; 1,65) p < 0,0001	0,21 (0,12; 0,30) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
Wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + StD)	163 (48,5%)	78 (47,6%)	1,03 (0,84; 1,25) p = 0,7950	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,7941

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.2.4 Czas do pogorszenia oceny jakości życia

W próbie *IMbrave150* badacze przedstawili również ocenę PROs w postaci analizy czasu do pogorszenia poszczególnych punktów oceny jakości życia. Pacjenci wypełniali kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) – w populacji ITT do 17. cyklu uzupełniło go 93% chorych (56 pacjentów w 51. tygodniu), a po tym okresie do momentu zakończenia leczenia 80% pacjentów.

Tabela 22. Czas do pogorszenia poszczególnych punktów oceny jakości życia, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Punkt oceny jakości życia	ATEZO+BEV		SOR		HR (95% CI)
	N	Mediana pogorszenia jakości życia (95% CI) [miesiące]	N	Mediana pogorszenia jakości życia (95% CI) [miesiące]	
Ogółem	336	11,2 (6,0; NO)	165	3,6 (3,0; 7,0)	0,63 (0,46; 0,85)
Funkcjonowanie fizyczne	336	13,1 (9,7; NO)	165	4,9 (3,5; 6,2)	0,53 (0,39; 0,73)
Funkcjonowanie w rolach społecznych	336	9,1 (6,5; NO)	165	3,6 (2,2; 6,0)	0,62 (0,46; 0,84)

NO – nie osiągnięto.

Skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem opóźniło wystąpienie w czasie pogorszenia jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – odpowiednio w grupie ATEZO+BEV mediana

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

czasu do takiego zdarzenia wyniosła 11,2 miesiąca, a w grupie SOR 3,6 miesiąca. Obliczony dla tego porównania hazard względny był znamieny statystycznie, HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85). Podobnie było w przypadku oceny funkcjonowanie fizycznego i funkcjonowania w rolach społecznych – odpowiednio HR = 0,53 (95% CI: 0,39; 0,73) i HR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84).

Dodatkowo w prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020* przedstawiono analizę czasu do pogorszenia jakości życia według poszczególnych podskal w ramach kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-HCC18, w podgrupach pacjentów w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat. W większości wyniki wskazywały na istotne wydłużenie czasu do pogorszenia poszczególnych punktów oceny jakości życia (brak istotnych zmian wykazano dla podgrupy chorych w wieku < 65 lat w przypadku oceny funkcjonowania w rolach społecznych, obrzęku brzucha, żółtaczki oraz odżywiania, a dla podgrupy pacjentów w wieku ≥ 65 lat w przypadku oceny ogólnej jakości życia za pomocą skali QLQ-C30, zmęczenia za pomocą QLQ-HCC18, żółtaczki i bólu za pomocą skali QLQ-HCC18). Szczegółowe dane na ten temat zawiera poniższa tabela.

Tabela 23. Ocena jakości życia (czas do pogorszenia) w podgrupach chorych w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Punkt oceny jakości życia	Podgrupa chorych w wieku < 65 lat		Podgrupa chorych w wieku ≥ 65 lat	
	ATEZO+BEV vs SOR, HR (95% CI)			
	N = 175 vs N = 74		N = 161 vs N = 91	
Funkcjonowanie fizyczne (QLQ-C30)	0,60 (0,37; 0,98)		0,48 (0,32; 0,73)	
Funkcjonowanie w rolach społecznych (QLQ-C30)	0,68 (0,44; 1,07)		0,61 (0,40; 0,91)	
Ogólna jakość życia (QLQ-C30)	0,57 (0,36; 0,91)		0,71 (0,47; 1,07)	
Obrzęk brzucha (QLQ-HCC18)	0,64 (0,33; 1,25)		0,58 (0,34; 0,99)	
Utrata apetytu (QLQ-C30)	0,51 (0,31; 0,85)		0,63 (0,40; 0,99)	
Biegunka (QLQ-C30)	0,19 (0,11; 0,33)		0,27 (0,16; 0,45)	
Zmęczenie (QLQ-C30)	0,63 (0,41; 0,99)		0,69 (0,48; 0,99)	
Zmęczenie (QLQ-HCC18)	0,46 (0,31; 0,69)		0,77 (0,52; 1,13)	
Żółtaczka (QLQ-HCC18)	0,80 (0,48; 1,32)		0,72 (0,46; 1,13)	
Odżywianie (QLQ-HCC18)	0,60 (0,35; 1,02)		0,57 (0,37; 0,90)	
Ból (QLQ-C30)	0,51 (0,33; 0,78)		0,43 (0,28; 0,64)	
Ból (QLQ-HCC18)	0,55 (0,33; 0,91)		0,79 (0,49; 1,27)	

5.3 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia: 329 chorych w grupie ATEZO+BEV i 156 w grupie SOR. Dane dotyczące oceny poszczególnych AEs pozyskano z publikacji głównej *Finn 2020* oraz doniesień konferencyjnych *Li 2020*, *Hsu 2020*, *Toh 2020*, *Ducreux 2020*, *Ikeda 2020*.

5.3.1 Zdarzenia niepożądane (AEs)

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, z publikacji głównej do badania *IMbrave150*. Przedstawiono też wyniki w podgrupach z doniesień konferencyjnych: w zależności od wieku pacjentów (< 65 lat i ≥ 65 lat; *Li 2020*) oraz pacjentów z nowotworem związanym z zakażeniem wirusami HBV lub HCV (*Hsu 2020*).

Tabela 24. AEs, populacja ogólna i poszczególne podgrupy, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Podgrupa	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	323/329 (98,2%)	154/156 (98,7%)	0,99 (0,97; 1,02) p = 0,6416	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6418
Wiek < 65 lat [^]	166/171 (97%)	bd.	-	-
Wiek ≥ 65 lat [^]	157/158 (99%)	bd.	-	-
HBV ^{^^}	106/108 (98%)	41/42 (98%)	1,01 (0,95; 1,06) p = 0,8441	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8439
HCV ^{^^}	37/37 (100%)	21/21 (100%)	1,01 (0,94; 1,09) p = 0,7951	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020*;

^{^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Hsu 2020*.

Odsetek raportowanych AEs w obu grupach był podobny. W populacji ogólnej co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 98,2% chorych otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz u 98,7% przyjmujących sorafenib. Różnice między grupami nie były statystycznie istotne, RR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,02), p = 0,6416. Według danych z prezentacji do doniesienia *Li 2020*, podobny odsetek AEs odnotowano w grupie ATEZO+BEV zarówno u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (97%), jak i chorych mających 65 lat lub więcej (99%). Autorzy nie przedstawili danych odnośnie grup wiekowych wśród chorych leczonych sorafenibem. W podgrupie zakażonych HBV odsetek pacjentów, u których raportowano AEs, wynosił 98% w obu grupach. W przypadku podgrupy pacjentów zakażonych HCV co najmniej jedno AEs odnotowano u wszystkich pacjentów w obu grupach.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

5.3.2 AEs 3 lub 4 stopnia

Informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia zamieszczono w poniższej tabeli. Dane w populacji ogólnej próby *IMbrave150* pozyskano z publikacji *Finn 2020*. Dodatkowe dane w podgrupach odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych: wyniki dla populacji mieszkańców Chin w doniesieniu *Toh 2020*, dla chorych w grupach wiekowych < 65 lat i ≥ 65 lat w doniesieniu *Li 2020* oraz dla pacjentów z nowotworem związanym z zakażeniem wirusami HBV lub HCV w doniesieniu *Hsu 2020*.

Tabela 25. AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, populacja ogólna i poszczególne podgrupy, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Podgrupa	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	186/329 (56,5%)	86/156 (55,1%)	1,03 (0,86; 1,22) p = 0,7719	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,7708
Podgrupa populacji Chin [^]	78*/133 (59%)	29*/61 (47%)	1,23 (0,91; 1,66) p = 0,1699	0,11 (-0,04; 0,26) p = 0,1486
Pacjenci w wieku < 65 lat ^{^^}	92/171 (54%)	bd.	-	-
Pacjenci w wieku ≥ 65 lat ^{^^}	94/158 (59%)	bd.	-	-
HBV ^{^^^}	66/108 (61%)	21/42 (50%)	1,22 (0,87; 1,71) p = 0,2443	0,11 (-0,07; 0,29) p = 0,2185
HCV ^{^^^}	26/37 (70%)	14/21 (67%)	1,05 (0,73; 1,52) p = 0,7792	0,04 (-0,21; 0,29) p = 0,7773

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Toh 2020*;

^{^^} dane z prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020*;

^{^^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Hsu 2020*.

Na podstawie danych z badania *IMbrave150* nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanym schematami leczenia pod względem występowania AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Także analiza w podgrupie populacji chińskiej oraz pacjentów z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV dała podobne wyniki. W podgrupie pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu bewacyzumabem w wieku poniżej 65 lat AEs 3 lub 4 stopnia raportowano u 54% chorych, a w wieku ≥ 65 lat – u 59% pacjentów. Autorzy nie podali danych z wyróżnieniem grup wiekowych wśród leczonych sorafenibem.

5.3.3 AEs 5 stopnia

Autorzy przedstawili dodatkowo dane dotyczące zdarzeń niepożądanych 5 stopnia, oznaczających zgon pacjenta w wyniku AEs – zamieszczono je w poniższej tabeli. Wyniki w populacji bezpieczeństwa dostępne były w publikacji głównej, a wyniki w podgrupach w doniesieniach konferencyjnych *Li 2020* (dane

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

dla grup wiekowych < 65 lat i ≥ 65 lat) oraz *Hsu 2020* (pacjenci z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV).

Tabela 26. AEs raportowane w 5 stopniu nasilenia, populacja ogólna i poszczególne podgrupy, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Podgrupa	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	15/329 (4,6%)	9/156 (5,8%)	0,79 (0,35; 1,77) p = 0,5662	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5811
Wiek < 65 lat [^]	7/171 (4%)	bd.	-	-
Wiek ≥ 65 lat [^]	8/158 (5%)	bd.	-	-
HBV ^{^^}	1/108 (1%)	0/42 (0%)	1,18 (0,05; 28,49) p = 0,9173	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6399
HCV ^{^^}	1/37 (3%)	1/21 (5%)	0,57 (0,04; 8,61) p = 0,6831	-0,02 (-0,13; 0,08) p = 0,7007

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020*;

^{^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Hsu 2020*.

Zdarzenia niepożądane 5 stopnia raportowano u 4,6% chorych w grupie ATEZO+BEV oraz 5,8% w grupie SOR – różnice między grupami nie były znamienne statystycznie, RR = 0,79 (95% CI: 0,35; 1,77), p = 0,5662. Znamiennych różnic między ATEZO+BEV vs SOR pod względem oceny tego punktu końcowego nie stwierdzono także w przypadku podgrup chorych z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV. W podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek odsetek pacjentów, którzy zmarli w wyniku AEs był podobny i wynosił 4% dla pacjentów w wieku < 65 lat i 5% dla chorych w wieku ≥ 65 lat.

5.3.3.1 Poszczególne AEs 5 stopnia

W kolejnej tabeli przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu chorych.

Tabela 27. Poszczególne AEs 5 stopnia, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Krwotok z przewodu pokarmowego (<i>gastrointestinal haemorrhage</i>)	3/329 (0,9%)	0/156 (0,0%)	3,33 (0,17; 64,08) p = 0,4252	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2061
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	2/329 (0,6%)	0/156 (0,0%)	2,38 (0,11; 49,25) p = 0,5752	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3539
Ropniak (<i>empyema</i>)	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Perforacja wrzodu żołądka	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia czynności wątroby	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Uszkodzenie wątroby (<i>liver injury</i>)	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Niewydolność wielonarządowa (MODS, ang. <i>multiple-organ dysfunction syndrome</i>)	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Krwotok z żyłaków przełyku	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Krwotok podpajęczynówkowy	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Niewydolność oddechowa	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Posocznica (<i>sepsis</i>)	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Nagłe zatrzymanie krążenia	1/329 (0,3%)	1/156 (0,6%)	0,47 (0,03; 7,53) p = 0,5969	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6337
Zgon	0/329 (0,0%)	2/156 (1,3%)	0,10 (0,00; 1,97) p = 0,1282	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2096
Marskość wątroby	0/329 (0,0%)	2/156 (1,3%)	0,10 (0,00; 1,97) p = 0,1282	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2096
Niewydolność serca	0/329 (0,0%)	1/156 (0,6%)	0,16 (0,01; 3,87) p = 0,2586	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4261
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego pacjenta	0/329 (0,0%)	1/156 (0,6%)	0,16 (0,01; 3,87) p = 0,2586	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4261
WZW typu E	0/329 (0,0%)	1/156 (0,6%)	0,16 (0,01; 3,87) p = 0,2586	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4261
Krwotok otrzewnowy (<i>peritoneal hemorrhage</i>)	0/329 (0,0%)	1/156 (0,6%)	0,16 (0,01; 3,87) p = 0,2586	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4261

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Żadne z poszczególnych AEs prowadzących do zgonu pacjenta nie stwierdzono częściej niż u 0,9% chorych. Ryzyko wystąpienia żadnego z wymienionych AEs tego typu nie różniło się istotnie między chorymi z grupy ATEZO+BEV, a pacjentami leczonymi SOR.

5.3.4 AEs związane z leczeniem (TRAEs)

W badaniu *IMbrave150* przedstawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowanym przez pacjentów leczeniem (TRAEs, z ang. *treatment-related adverse events*) bez względu na stopień nasilenia, 3 lub 4 stopnia, 5 stopnia oraz ciężkich (*serious*) AEs w populacji ogólnej

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

(dane z publikacji głównej *Finn 2020*) oraz z wyszczególnionych poszczególnych podgrupach (dane z doniesień konferencyjnych).

5.3.4.1 TRAEs bez względu na stopień nasilenia

W następnym tabeli przedstawiono dane dotyczące poszczególnych TRAEs bez względu na stopień nasilenia w populacji ogólnej badania *IMbrave150* (w badaniu nie przedstawiono informacji na temat częstości tego rodzaju AEs ogółem).

Tabela 28. Poszczególne TRAEs bez względu na stopień nasilenia, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze	78/329 (23,7%)	31/156 (19,9%)	1,19 (0,82; 1,73) p = 0,3497	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3330
Białkomocz	62/329 (18,8%)	7/156 (4,5%)	4,20 (1,97; 8,96) p = 0,0002	0,14 (0,09; 0,20) NNH = 7 (6; 12) p < 0,0001
Zmęczenie	50/329 (15,2%)	24/156 (15,4%)	0,99 (0,63; 1,55) p = 0,9573	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9574
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	46/329 (14,0%)	11/156 (7,1%)	1,98 (1,06; 3,72) p = 0,0331	0,07 (0,01; 0,12) NNH = 15 (9; 70) p = 0,0134
Świąd	43/329 (13,1%)	13/156 (8,3%)	1,57 (0,87; 2,83) p = 0,1351	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,1012
Reakcja związana z wlewem	36/329 (10,9%)	0/156 (0,0%)	34,73 (2,15; 562,20) p = 0,0125	0,11 (0,07; 0,14) NNH = 10 (7; 14) p < 0,0001
Biegunka	34/329 (10,3%)	67/156 (42,9%)	0,24 (0,17; 0,35) p < 0,0001	-0,33 (-0,41; -0,24) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Zwiększona aktywność aminotransferazy alani- nowej	34/329 (10,3%)	4/156 (2,6%)	4,03 (1,46; 11,16) p = 0,0073	0,08 (0,04; 0,12) NNH = 13 (9; 28) p = 0,0002
Zmniejszone łaknienie	33/329 (10,0%)	31/156 (19,9%)	0,50 (0,32; 0,79) p = 0,0030	-0,10 (-0,17; -0,03) NNT = 11 (6; 36) p = 0,0062
Wysypka	29/329 (8,8%)	26/156 (16,7%)	0,53 (0,32; 0,87) p = 0,0115	-0,08 (-0,14; -0,01) NNT = 13 (7; 80) p = 0,0197
Zmniejszona liczba płytek krwi	27/329 (8,2%)	15/156 (9,6%)	0,85 (0,47; 1,56) p = 0,6059	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6154
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	27/329 (8,2%)	9/156 (5,8%)	1,42 (0,69; 2,95) p = 0,3440	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3104

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nudności	21/329 (6,4%)	20/156 (12,8%)	0,50 (0,28; 0,89) p = 0,0188	-0,06 (-0,12;-0,01) NNT = 16 (9; 178) p = 0,0317
Astenia	11/329 (3,3%)	16/156 (10,3%)	0,33 (0,15; 0,69) p = 0,0031	-0,07 (-0,12;-0,02) NNT = 15 (9; 57) p = 0,0084
Łysienie	3/329 (0,9%)	21/156 (13,5%)	0,07 (0,02; 0,22) p < 0,0001	-0,13 (-0,18;-0,07) NNT = 8 (6; 15) p < 0,0001
Zespół ręka–stopa	2/329 (0,6%)	75/156 (48,1%)	0,01 (0,00; 0,05) p < 0,0001	-0,47 (-0,55;-0,40) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001
Hipofosfatemia	3/329 (0,9%)	7/156 (4,5%)	0,20 (0,05; 0,78) p = 0,0197	-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 28 (15; 595) p = 0,0397

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Istotnie większe ryzyko wystąpienia podczas terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem odnotowano dla następujących AEs związanych z leczeniem: białkomoczu (RR = 4,20 [95% CI: 1,97; 8,96], p = 0,0002, NNH = 7 [95% CI: 6; 12]), zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR = 1,98 [95% CI: 1,06; 3,72], p = 0,0331, NNH = 15 [95% CI: 9; 70]), reakcji związanych z wlewem – należy przy tym przypomnieć, że sorafenib jest stosowany doustnie – (RR = 34,73 [95% CI: 2,15; 562,20], p = 0,0125, NNH = 10 [95% CI: 7; 14]) oraz zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej (RR = 4,03 [95% CI: 1,46; 11,16], p = 0,0073, NNH = 13 [95% CI: 9; 28]).

Z kolei istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść terapii skojarzonej w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono w przypadku: biegunki (RR = 0,24 [95% CI: 0,17; 0,35], p < 0,0001, NNT = 4 [95% CI: 3; 5]), zmniejszonego łaknienia (RR = 0,50 [95% CI: 0,32; 0,79], p = 0,0030, NNT = 11 [95% CI: 6; 36]), wysypki (RR = 0,53 [95% CI: 0,32; 0,87], p = 0,0115, NNT = 13 [95% CI: 7; 80]), nudności (RR = 0,50 [95% CI: 0,28; 0,89], p = 0,0188, NNT = 16 [95% CI: 9; 178]), astenii (RR = 0,33 [95% CI: 0,15; 0,69], p = 0,0031, NNT = 15 [95% CI: 9; 57]), łysienia (RR = 0,07 [95% CI: 0,02; 0,22], p < 0,0001, NNT = 8 [95% CI: 6; 15]), zespołu ręka–stopa (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,05], p < 0,0001, NNT = 3 [95% CI: 2; 3]) oraz hipofosfatemii (RR = 0,20 [95% CI: 0,05; 0,78]), p = 0,0197, NNT = 28 [95% CI: 15; 595]).

W przypadku pozostałych TRAEs raportowanych bez względu na stopień nasilenia nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami.

Dodatkowo w doniesieniu *Hsu 2020* odnaleziono informacje dotyczące TRAEs bez względu na stopień nasilenia w podgrupach z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV – zamieszczono je w poniższej tabeli.

Tabela 29. TRAEs bez względu na stopień nasilenia, podgrupy z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
HBV [^]	92/108 (85%)	40/42 (95%)	0,89 (0,81; 0,99) p = 0,0350	-0,10 (-0,19; -0,01) NNT = 10 (6; 132) p = 0,0340
HCV [^]	37/37 (100%)	21/21 (100%)	1,01 (0,94; 1,09) p = 0,7951	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Hsu 2020*.

Wśród pacjentów zakażonych HBV zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były raportowane istotnie rzadziej u leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do otrzymujących sorafenib (85% vs 95%), RR = 0,89 (95% CI: 0,81; 0,99), p = 0,0350, NNT = 10 (95% CI: 6; 132). W przypadku chorych zakażonych HCV nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w ocenie tego punktu końcowego.

5.3.4.2 TRAEs 3 lub 4 stopnia

W badaniu *IMbrave150* przedstawiono dane dotyczące poszczególnych TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia w populacji ogólnej – przedstawia je poniższa tabela. W badaniu nie przedstawiono informacji na temat częstości tego rodzaju AEs ogółem.

Tabela 30. Poszczególne TRAEs 3 lub 4 stopnia, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze	34/329 (10,3%)	14/156 (9,0%)	1,15 (0,64; 2,08) p = 0,6407	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6318
Białkomocz	9/329 (2,7%)	1/156 (0,6%)	4,27 (0,55; 33,39) p = 0,1668	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0576
Zmęczenie	5/329 (1,5%)	5/156 (3,2%)	0,47 (0,14; 1,61) p = 0,2325	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2810
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	14/329 (4,3%)	4/156 (2,6%)	1,66 (0,56; 4,96) p = 0,3644	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3156
Świąd	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcja związana z wlewem	7/329 (2,1%)	0/156 (0,0%)	7,14 (0,41; 124,16) p = 0,1775	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0230
Biegunka	1/329 (0,3%)	6/156 (3,8%)	0,08 (0,01; 0,65) p = 0,0183	-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 29 (16; 215) p = 0,0240
Zwiększona aktywność aminotransferazy alani- nowej	7/329 (2,1%)	0/156 (0,0%)	7,14 (0,41; 124,16) p = 0,1775	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0230
Zmniejszone łaknienie	2/329 (0,6%)	6/156 (3,8%)	0,16 (0,03; 0,77) p = 0,0229	-0,03 (-0,06; 0,00) NNT = 31 (16; 946) p = 0,0427
Wysypka	0/329 (0,0%)	4/156 (2,6%)	0,05 (0,00; 0,98) p = 0,0481	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0573
Zmniejszona liczba płytek krwi	8/329 (2,4%)	1/156 (0,6%)	3,79 (0,48; 30,06) p = 0,2068	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0920
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	2/329 (0,6%)	4/156 (2,6%)	0,24 (0,04; 1,28) p = 0,0944	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1432
Nudności	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Astenia	0/329 (0,0%)	3/156 (1,9%)	0,07 (0,00; 1,31) p = 0,0747	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1083
Łysienie	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zespół ręka–stopa	0/329 (0,0%)	13/156 (8,3%)	0,02 (0,00; 0,29) p = 0,0049	-0,08 (-0,13; -0,04) NNT = 12 (8; 26) p = 0,0002
Hipofosfatemia	1/329 (0,3%)	5/156 (3,2%)	0,09 (0,01; 0,80) p = 0,0309	-0,03 (-0,06; 0,00) NNT = 35 (18; 1353) p = 0,0443

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, które występowały istotnie rzadziej w grupie ATEZO+BEV w porównaniu do SOR były: biegunka (RR = 0,08 [95% CI: 0,01; 0,65], p = 0,0183, NNT = 29 [95% CI: 16; 215]), zmniejszone łaknienie (RR = 0,16 [95% CI: 0,03; 0,77], p = 0,0229, NNT = 31 [95% CI: 16; 946]), NNT = 39 [95% CI: 20; 1260]), zespół ręka stopa (RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,29], p = 0,0049, NNT = 12 [95% CI: 8; 26]) oraz hipofosfatemia (RR = 0,09 [95% CI: 0,01; 0,80], p = 0,0309, NNT = 35 [95% CI: 18; 1353]). W przypadku pozostałych TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia nie odnotowano istotnie statystycznych różnic między analizowanymi terapiami.

Osobno przedstawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 3 lub 4 stopniu nasilenia dla podgrup z doniesień konferencyjnych *Li 2020* i *Hsu 2020*.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 31. TRAEs 3 lub 4 stopnia, poszczególne podgrupy, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Podgrupa	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wiek \geq 65 lat [^]	62/158 (39%)	bd.	-	-
Wiek < 65 lat [^]	55/171 (32%)	bd.	-	-
HBV ^{^^}	46/108 (43%)	17/42 (40%)	1,05 (0,69; 1,61) p = 0,8151	0,02 (-0,15; 0,20) p = 0,8130
HCV ^{^^}	16/37 (43%)	12/21 (57%)	0,76 (0,45; 1,28) p = 0,2962	-0,14 (-0,40; 0,13) p = 0,3041

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Li 2020*;

^{^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Hsu 2020*.

W odniesieniu do pacjentów leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, TRAEs 3 lub 4 stopnia raportowano wśród 39% chorych w wieku 65 lat lub starszych oraz 32% pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Ani w podgrupie chorych z HBV, ani w podgrupie pacjentów z HCV nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia różniło się między analizowanymi interwencjami.

5.3.4.3 TRAEs 5 stopnia

W doniesieniu konferencyjnym *Hsu 2020*, w którym prezentowano informacje w podgrupach chorych z HBV lub HCV, podano, że nie stwierdzono w nich żadnego przypadku zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem 5 stopnia nasilenia. Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Li 2020* podano, że podczas terapii ATEZO+BEV w podgrupie wiekowej < 65 lat takie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 1 (1%) chorego, a w podgrupie wiekowej \geq 65 lat u 4 (3%) chorych.

5.3.4.4 Ciężkie (*serious*) TRAEs (STRAEs)

Autorzy doniesienia konferencyjnego *Hsu 2020* podali również informacje dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych, uznanych za związane z leczeniem (STRAEs, z ang. *serious treatment-related adverse events*), w podgrupach pacjentów z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV – wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 32. STRAEs, podgrupy z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Podgrupa	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
HBV [^]	15/108 (14%)	4/42 (10%)	1,46 (0,51; 4,14) p = 0,4786	0,04 (-0,07; 0,15) p = 0,4374
HCV [^]	7/37 (19%)	3/21 (14%)	1,32 (0,38; 4,59) p = 0,6576	0,05 (-0,15; 0,24) p = 0,6427

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Hsu 2020*.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wśród pacjentów zakażonych HBV, STRAEs odnotowano u 14% chorych w grupie ATEZO+BEV w porównaniu do 10% w grupie SOR – różnice nie były istotne statystycznie, RR = 1,46 (95% CI: 0,51; 4,14), p = 0,4786. W podgrupie zakażonych HCV, zdarzenia takie raportowano u 19% pacjentów w grupie ATEZO+BEV i u 14% w grupie SOR. Obserwowane różnice także nie były znamienne, RR = 1,32 (95% CI: 0,38; 4,59), p = 0,6576.

5.3.5 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych, które raportowano w populacji ogólnej oraz w podgrupach chorych < 65 lat i ≥ 65 lat (*Li 2020*) i pacjentów z z nowotworem związanym z zakażeniem wirusami hepatotropowymi (HBV lub HCV, *Hsu 2020*).

Tabela 33. SAEs, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Podgrupa	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	125/329 (38,0%)	48/156 (30,8%)	1,23 (0,94; 1,62) p = 0,1298	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1133
Wiek < 65 lat [^]	61/171 (36%)	bd.	-	-
Wiek ≥ 65 lat [^]	64/158 (41%)	bd.	-	-
WZW typu B ^{^^}	31/108 (29%)	6/42 (14%)	2,01 (0,90; 4,46) p = 0,0866	0,14 (0,01; 0,28) p = 0,0376
WZW typu C ^{^^}	17/37 (46%)	7/21 (33%)	1,38 (0,69; 2,77) p = 0,3679	0,13 (-0,13; 0,38) p = 0,3375

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^] dane z prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020*;

^{^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Hsu 2020*.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ciężkich AEs między analizowanymi grupami leczenia w populacji ogólnej, RR = 1,23 (95% CI: 0,94; 1,62), p = 0,1298. Znamiennych różnic w ocenie tego punktu końcowego nie odnotowano także w podgrupach pacjentów z zakażeniem HBV lub HCV. Wśród otrzymujących terapię skojarzoną, w podgrupie w wieku poniżej 65 lat SAEs raportowano u 36% chorych, natomiast wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat zdarzenia takie odnotowano u 41%.

5.3.6 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

W tabeli poniżej podano informacje na temat zdarzeń niepożądanych, które prowadziły do zakończenia leczenia. Zestawiono dane odnośnie takich zdarzeń w populacji ogólnej badania (*Finn 2020*) oraz w podgrupach wyróżnionych względem wieku pacjentów (< 65 lat i ≥ 65 lat; *Li 2020*) oraz z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV (*Hsu 2020*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 34. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Podgrupa	ATEZO+BEV, n/N (%)	ATEZO, n/N (%)	BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	ATEZO+BEV vs SOR, RR (95% CI)*	ATEZO+BEV vs SOR, RD (95% CI)*
Ogółem	51 [^] /329 (15,5%)	28/329 (8,5%)	48/329 (14,6%)	16/156 (10,3%)	1,51 (0,89; 2,56) p = 0,1254	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0952
		23 (7,0%) [^]				
Wiek < 65 lat ^{^^}	21/171 (12%)	9/171 (5%) [^]		bd.	-	-
Wiek ≥ 65 lat ^{^^}	30/158 (19%)	14/158 (9%) [^]		bd.	-	-
WZW typu B ^{^^^}	12/108 (11%)	bd.	bd.	0/42 (0%)	9,86 (0,60; 162,93) p = 0,1097	0,11 (0,04; 0,18) p = 0,0013
WZW typu C ^{^^^}	7/37 (19%)	bd.	bd.	3/21 (14%)	1,32 (0,38; 4,59) p = 0,6576	0,05 (-0,15; 0,24) p = 0,6427

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] zakończenie terapii zarówno atezolizumabem, jak bewacyzumabem;

^{^^} dane z prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020*;

^{^^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Hsu 2020*.

Nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia między grupą ATEZO+BEV, a grupą SOR, RR = 0,68 (95% CI: 0,37; 1,25), p = 0,2173. Podobne obserwacje poczyniono dla podgrup chorych z zakażeniem HBV i HCV. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem odnotowano u 8,5% chorych, a leczenie bewacyzumabem zakończono u 14,6% pacjentów. U 7,0% chorych stwierdzono AEs, które doprowadziły do zakończenia terapii zarówno atezolizumabem, jak bewacyzumabem. Wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat, zakończenie całej terapii (ATEZO+BEV) z powodu AEs raportowano u 5%, a u chorych w wieku ≥ 65 lat leczenie atezolizumabem i bewacyzumabem zakończono u 9%.

W publikacji głównej *Finn 2020* badacze przedstawili dodatkowo poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia (wymienili oni AEs występujące u ≥ 1% w którejkolwiek z analizowanych grup; w niniejszym raporcie przedstawiono informacje na temat tego typu zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u ≥ 2 chorych w grupie terapii skojarzonej). Dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35. Poszczególne AEs prowadzące do zakończenia leczenia (występujące u ≥ 2 chorych w grupie terapii skojarzonej), ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	ATEZO, n/N (%)	BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	Porównanie interwencji ATEZO+BEV vs SOR, RR (95% CI)*	Porównanie interwencji ATEZO+BEV vs SOR, RD (95% CI)*
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	2/329 (0,6%)	2/329 (0,6%)	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	2,38 (0,11; 49,25) p = 0,5752	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3539
Krwotok z przewodu pokarmowego (<i>gastrointestinal haemorrhage</i>)	3/329 (0,9%)	2/329 (0,6%)	3/329 (0,9%)	0/156 (0,0%)	3,33 (0,17; 64,08) p = 0,4252	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2061
Reakcje związane z wlewem	2/329 (0,6%)	2/329 (0,6%)	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	2,38 (0,11; 49,25) p = 0,5752	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3539
Zwiększona aktywność aminotransferaz	2/329 (0,6%)	2/329 (0,6%)	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	2,38 (0,11; 49,25) p = 0,5752	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3539
Krwotok z przełyku	2/329 (0,6%)	0/329 (0,0%)	2/329 (0,6%)	0/156 (0,0%)	2,38 (0,11; 49,25) p = 0,5752	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3539
Krwotok z żyłaków przełyku	4/329 (1,2%)	0/329 (0,0%)	4/329 (1,2%)	0/156 (0,0%)	4,28 (0,23; 79,04) p = 0,3282	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1195
Białkomocz	2/329 (0,6%)	0/329 (0,0%)	2/329 (0,6%)	0/156 (0,0%)	2,38 (0,11; 49,25) p = 0,5752	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3539

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, był krwotok z przewodu pokarmowego, który raportowano u 0,9% pacjentów. W grupie leczonych sorafenibem w wyszczególnionych AEs nie odnotowano takiego zdarzenia niepożądanego. W przypadku żadnego z powyższych AEs nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania między analizowanymi schematami leczenia.

5.3.7 AEs prowadzące do zmniejszenia dawki leczenia lub przerwania terapii

Osobno przedstawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych, które prowadziły do zmniejszenia dawki przypisanego leczenia lub czasowego przerwania terapii – zamieszczono je w poniższej tabeli.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Należy przypomnieć, że modyfikacje dawkowania nie były dozwolone po stronie leczenia skojarzonego, gdzie możliwe było tylko czasowe lub trwałe wstrzymanie zarówno atezolizumabu, jak i bewacyzumabu.

Tabela 36. AEs prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia którymkolwiek lekiem	163/329 (49,5%)	95/156 (60,9%)	0,81 (0,69; 0,96) p = 0,0151	-0,11 (-0,21;-0,02) NNT = 9 (5; 51) p = 0,0176
Prowadzące do czasowego przerwania leczenia którymkolwiek lekiem	163/329 (49,5%)	64 [^] /156 (41,0%)	1,21 (0,97; 1,50) p = 0,0890	0,09 (-0,01; 0,18) p = 0,0764

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wśród nich zmniejszenie dawki sorafenibu z powodu AEs raportowano u 58 (37,2%) pacjentów; w grupie ATEZO+BEV modyfikacja dawki nie była dozwolona.

Ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia którymkolwiek z leków było znamienne, o 19% mniejsze podczas leczenia ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia SOR, 49,5% vs 60,9%, RR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96), p = 0,0151, NNT = 9 (95% CI: 5; 51). Pomiędzy grupami nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie tylko AEs prowadzących do przerwania terapii.

W doniesieniu konferencyjnym *Li 2020* odnaleziono dodatkowo dane dotyczące AEs prowadzących do zmniejszenia dawki leczenia lub jego przerwania w podgrupach pacjentów w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat. Przedstawia je poniższa tabela.

Tabela 37. AEs prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia, pacjenci w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

Podgrupa [^]	ATEZO+BEV, n/N (%)
Pacjenci w wieku < 65 lat	76/171 (44%)
Pacjenci w wieku ≥ 65 lat	87/158 (55%)

[^] dane z prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020*.

Zdarzenia niepożądane, w wyniku których należało zmniejszyć dawkę lub czasowo przerwać leczenie, odnotowano u 44% pacjentów poniżej 65 lat oraz u 55% chorych mających 65 lat lub więcej. Autorzy doniesienia nie przedstawili takich danych dla grupy kontrolnej.

5.3.8 AEs specjalnego zainteresowania

W próbie *IMbrave150* wyszczególniono także zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania. Dane na temat takich AEs związanych z leczeniem atezolizumabem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 38. AEs specjalnego zainteresowania związane z leczeniem atezolizumabem, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie IMbrave150.

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
bez względu na stopień nasilenia				
Ogółem	226/329 (68,7%)	128/156 (82,1%)	0,84 (0,75; 0,93) p = 0,0008	-0,13 (-0,21; -0,06) NNT = 8 (5; 19) p = 0,0008
Zapalenie wątroby (według diagnozy, nieprawidłowości w wynikach) ^{^#}	142/329 (43,2%)	62/156 (39,7%)	1,09 (0,86; 1,37) p = 0,4813	0,03 (-0,06; 0,13) p = 0,4742
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości w wynikach) [^]	126/329 (38,3%)	54/156 (34,6%)	1,11 (0,86; 1,43) p = 0,4382	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,4291
Zapalenie wątroby (według diagnozy) [^]	43/329 (13,1%)	20/156 (12,8%)	1,02 (0,62; 1,67) p = 0,9392	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9390
Wysypka	64/329 (19,5%)	96/156 (61,5%)	0,32 (0,25; 0,41) p < 0,0001	-0,42 (-0,51; -0,33) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001
Niedoczynność tarczycy	36/329 (10,9%)	4/156 (2,6%)	4,27 (1,55; 11,78) p = 0,0051	0,08 (0,04; 0,13) NNH = 12 (8; 24) p < 0,0001
Reakcje związane z wlewem	36/329 (10,9%)	0/156 (0,0%)	34,73 (2,15; 562,20) p = 0,0125	0,11 (0,07; 0,14) NNH = 10 (7; 14) p < 0,0001
Nadczynność tarczycy	15/329 (4,6%)	0/156 (0,0%)	14,75 (0,89; 244,91) p = 0,0605	0,05 (0,02; 0,07) p = 0,0003
Zapalenie trzustki	9/329 (2,7%)	6/156 (3,8%)	0,71 (0,26; 1,96) p = 0,5107	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5334
Cukrzyca	8/329 (2,4%)	0/156 (0,0%)	8,09 (0,47; 139,24) p = 0,1500	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0132
Zapalenie jelita grubego	6/329 (1,8%)	1/156 (0,6%)	2,84 (0,35; 23,43) p = 0,3311	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2256
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	4/329 (1,2%)	0/156 (0,0%)	4,28 (0,23; 79,04) p = 0,3282	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1195
Zapalenie nerek	3/329 (0,9%)	0/156 (0,0%)	3,33 (0,17; 64,08) p = 0,4252	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2061
Nadmierna aktywność układu odpornościowego (<i>systemic immune activation</i>)	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Niedoczynność kory nadnerczy	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Toksyczny stan zapalny oka (<i>ocular inflammatory toxicity</i>)	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Ciężkie reakcje skórne (<i>severe cutaneous reactions</i>)	0/329 (0,0%)	1/156 (0,6%)	0,16 (0,01; 3,87) p = 0,2586	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4261
Zapalenie naczyń krwionośnych	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ^{^^}	64/329 (20%)	26/156 (17%)	1,17 (0,77; 1,77) p = 0,4644	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4510
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi ^{^^}	43/329 (13%)	22/156 (14%)	0,93 (0,58; 1,49) p = 0,7548	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7578
Zwiększona aktywność aminotransferazy alani- nowej ^{^^}	46/329 (14%)	14/156 (9%)	1,56 (0,88; 2,75) p = 0,1254	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0931
Wodobrzusze ^{^^}	23/329 (7%)	9/156 (6%)	1,21 (0,57; 2,56) p = 0,6142	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,6011
3 lub 4 stopnia				
Ogółem	85/329 (25,8%)	47/156 (30,1%)	0,86 (0,63; 1,16) p = 0,3170	-0,04 (-0,13; 0,04) p = 0,3288
Zapalenie wątroby (według diagnozy, nieprawidłowości w wynikach) [^]	70/329 (21,3%)	26/156 (16,7%)	1,28 (0,85; 1,92) p = 0,2406	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2178
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości w wynikach) [^]	55/329 (16,7%)	22/156 (14,1%)	1,19 (0,75; 1,87) p = 0,4650	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4503
Zapalenie wątroby (według diagnozy) [^]	23/329 (7,0%)	8/156 (5,1%)	1,36 (0,62; 2,98) p = 0,4372	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4093
Wysypka	2/329 (0,6%)	21/156 (13,5%)	0,05 (0,01; 0,19) p < 0,0001	-0,13 (-0,18; -0,07) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001
Niedoczynność tarczycy	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Reakcje związane z wlewem	8/329 (2,4%)	0/156 (0,0%)	8,09 (0,47; 139,24) p = 0,1500	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0132
Nadczynność tarczycy	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Zapalenie trzustki	3/329 (0,9%)	5/156 (3,2%)	0,28 (0,07; 1,18) p = 0,0824	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1274
Cukrzyca	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Zapalenie jelita grubego	2/329 (0,6%)	1/156 (0,6%)	0,95 (0,09; 10,38) p = 0,9653	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,9657

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zapalenie nerek	2/329 (0,6%)	0/156 (0,0%)	2,38 (0,11; 49,25) p = 0,5752	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3539
Nadmierna aktywność układu odpornościowego (<i>systemic immune activation</i>)	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Niedoczynność kory nadnerczy	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Toksyczny stan zapalny oka (<i>ocular inflammatory toxicity</i>)	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Ciężkie reakcje skórne (<i>severe cutaneous reactions</i>)	0/329 (0,0%)	1/156 (0,6%)	0,16 (0,01; 3,87) p = 0,2586	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4261
Zapalenie naczyń krwionośnych	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ^{^^}	23/329 (7%)	8/156 (5%)	1,36 (0,62; 2,98) p = 0,4372	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4093
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi ^{^^}	8/329 (2%)	10/156 (6%)	0,38 (0,15; 0,94) p = 0,0368	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0626
Zwiększona aktywność aminotransferazy alani- nowej ^{^^}	12/329 (4%)	2/156 (1%)	2,84 (0,64; 12,56) p = 0,1675	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0845
Wodobrzusze ^{^^}	6/329 (2%)	2/156 (1%)	1,42 (0,29; 6,97) p = 0,6638	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6418

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w doniesieniu konferencyjnym *Hsu 2020* podano, że to AEs doprowadziło do zakończenia terapii ATEZO u 8 (2,4% chorych) i SOR u 4 (2,6%) pacjentów;

[^] zdiagnozowane zapalenie wątroby (na przykład niewydolność lub uszkodzenie wątroby) oraz zapalenie wątroby stwierdzone na podstawie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (na przykład zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, podwyższone stężenie bilirubiny we krwi) zostały pogrupowane według MedDRA w oparciu o zdarzenia niepożądane raportowane przez badaczy;

^{^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Ikedo 2020*.

W przypadku terapii atezolizumabem, AEs specjalnego zainteresowania bez względu na stopień nasilenia były raportowane istotnie rzadziej w grupie leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do sorafenibu (68,7% vs 82,1%), RR = 0,84 (95% CI: 0,75; 0,93), p = 0,0008, NNT = 8 (95% CI: 5; 19). Znamienne częściej w grupie ATEZO+BEV obserwowano: niedoczynność tarczycy (RR = 4,27 [95% CI: 1,55; 11,78], p = 0,0051, NNH = 12 [95% CI: 8; 24]) oraz reakcje związane z wlewem (RR = 34,73 [95% CI: 2,15; 562,20], p = 0,0125, NNH = 10 [95% CI: 7; 14]). Z kolei istotnie mniejsze ryzyko

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

wystąpienia podczas terapii skojarzonej w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono w przypadku wysypki, RR = 0,32 (95% CI: 0,25; 0,41), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 2; 3). Dla pozostałych AEs specjalnego zainteresowania bez względu na stopień ciężkości nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami.

W ocenie AEs specjalnego zainteresowania w 3 lub 4 stopniu nasilenia nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ich występowania tak ogółem, jak i dla większości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych. Tylko wysypka występowała istotnie rzadziej podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia SOR, odpowiednio RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,19), $p < 0,0001$, NNT = 8 (95% CI: 6; 14) i RR = 0,38 (95% CI: 0,15; 0,94), $p = 0,0368$, NNT = 26 (95% CI: 13; 477).

W następnym tabeli przedstawiono informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z bewacyzumabem.

Tabela 39. AEs specjalnego zainteresowania związane z leczeniem bewacyzumabem, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie IMbrave150.

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
bez względu na stopień nasilenia				
Ogółem	190/329 (57,8%)	76/156 (48,7%)	1,19 (0,98; 1,43) $p = 0,0725$	0,09 (0,00; 0,19) $p = 0,0620$
Nadciśnienie tętnicze	102/329 (31,0%)	40/156 (25,6%)	1,21 (0,88; 1,65) $p = 0,2330$	0,05 (-0,03; 0,14) $p = 0,2153$
Krwawienie/krwotok	83/329 (25,2%)	27/156 (17,3%)	1,46 (0,99; 2,15) $p = 0,0584$	0,08 (0,00; 0,15) $p = 0,0402$
Białkomocz	70/329 (21,3%)	13/156 (8,3%)	2,55 (1,46; 4,47) $p = 0,0010$	0,13 (0,07; 0,19) NNH = 8 (6; 15) $p < 0,0001$
Zdarzenie zakrzepowozatorowe (żylnie) (<i>thromboembolic event-venous</i>)	10/329 (3,0%)	5/156 (3,2%)	0,95 (0,33; 2,73) $p = 0,9216$	0,00 (-0,03; 0,03) $p = 0,9223$
Zdarzenie zakrzepowozatorowe (tętnicze) (<i>thromboembolic event-arterial</i>)	9/329 (2,7%)	2/156 (1,3%)	2,13 (0,47; 9,76) $p = 0,3285$	0,01 (-0,01; 0,04) $p = 0,2535$
Zastoinowa niewydolność serca	1/329 (0,3%)	2/156 (1,3%)	0,24 (0,02; 2,59) $p = 0,2384$	-0,01 (-0,03; 0,01) $p = 0,3034$
Powikłania w gojeniu ran	2/329 (0,6%)	0/156 (0,0%)	2,38 (0,11; 49,25) $p = 0,5752$	0,01 (-0,01; 0,02) $p = 0,3539$

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przetoka/ropień (nie żołądkowo-jelitowy) (<i>fi-stula/abscess [nongastrointestinal]</i>)	0/329 (0,0%)	1/156 (0,6%)	0,16 (0,01; 3,87) p = 0,2586	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4261
Perforacja przewodu pokarmowego	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Krwawienie z nosa [^]	34/329 (10%)	7/156 (5%)	2,30 (1,04; 5,08) p = 0,0387	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 82) p = 0,0132
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego [^]	24/329 (7%)	8/156 (5%)	1,42 (0,65; 3,09) p = 0,3741	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3408
3 lub 4 stopnia				
Ogółem	76/329 (23,1%)	29/156 (18,6%)	1,24 (0,85; 1,82) p = 0,2663	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2458
Nadciśnienie tętnicze	50/329 (15,2%)	19/156 (12,2%)	1,25 (0,76; 2,04) p = 0,3785	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3578
Krwawienie/krwotok	21/329 (6,4%)	9/156 (5,8%)	1,11 (0,52; 2,36) p = 0,7936	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7898
Białkomocz	10/329 (3,0%)	1/156 (0,6%)	4,74 (0,61; 36,71) p = 0,1361	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0357
Zdarzenie zakrzepowozatorowe (żylne) (<i>thromboembolic event-venous</i>)	5/329 (1,5%)	2/156 (1,3%)	1,19 (0,23; 6,04) p = 0,8378	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8327
Zdarzenie zakrzepowozatorowe (tętnicze) (<i>thromboembolic event-arterial</i>)	4/329 (1,2%)	1/156 (0,6%)	1,90 (0,21; 16,83) p = 0,5655	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5134
Zastoinowa niewydolność serca	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Powikłania w gojeniu ran	1/329 (0,3%)	0/156 (0,0%)	1,43 (0,06; 34,84) p = 0,8272	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6018
Przetoka/ropień (nie żołądkowo-jelitowy) (<i>fi-stula/abscess [nongastrointestinal]</i>)	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Perforacja przewodu pokarmowego	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) p = 0,7100	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Krwawienie z nosa [^]	0/329 (0,0%)	1/156 (1%)	0,16 (0,01; 3,87) p = 0,2586	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4261
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego [^]	15/329 (5%)	8/156 (5%)	0,89 (0,39; 2,05) p = 0,7829	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7872

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Ikedo 2020*.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs specjalnego zainteresowania powiązane z leczeniem bewacyzumabem bez względu na stopień nasilenia, były raportowane nieco częściej w grupie ATEZO+BEV w porównaniu do grupy SOR (57,8% vs 48,7%), ale różnice te nie były istotne statystycznie, RR = 1,19 (95% CI: 0,98; 1,43), p = 0,0725. Istotnie częściej w grupie leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do sora-fenibu jako AEs bez względu na stopień nasilenia raportowano białkomocz (RR = 2,55 [95% CI: 1,46; 4,47], p = 0,0010, NNH = 8 [95% CI: 6; 15]) i krwawienie z nosa (RR = 2,30 [95% CI: 1,04; 5,08], p = 0,0387, NNH = 18 [95% CI: 10; 82]). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami leczenia biorąc pod uwagę AEs specjalnego zainteresowania w stopniu 3 lub 4 tak ogółem, jak i w przypadku poszczególnych zdarzeń.

5.3.9 Poszczególne AEs

Odnaleziono również dane dotyczące częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia bądź 3 lub 4 stopnia. Informacje dotyczące całej populacji pochodzą z publikacji głównej *Finn 2020*, a dodatkowe wyniki w podgrupie pacjentów w wieku < 65 lat lub ≥ 65 lat były dostępne w doniesieniu konferencyjnym *Li 2020*.

5.3.9.1 Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące poszczególnych AEs bez względu na stopień nasilenia.

Tabela 40. Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IMbrave150*.

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze	98/329 (29,8%)	38/156 (24,4%)	1,22 (0,89; 1,69) p = 0,2214	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,2028
Zmęczenie	67/329 (20,4%)	29/156 (18,6%)	1,10 (0,74; 1,62) p = 0,6482	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6426
Białkomocz	66/329 (20,1%)	11/156 (7,1%)	2,84 (1,55; 5,23) p = 0,0008	0,13 (0,07; 0,19) NNH = 8 (6; 15) p < 0,0001
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	64/329 (19,5%)	26/156 (16,7%)	1,17 (0,77; 1,77) p = 0,4644	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4510
Świąd	64/329 (19,5%)	15/156 (9,6%)	2,02 (1,19; 3,43) p = 0,0090	0,10 (0,04; 0,16) NNH = 11 (7; 29) p = 0,0022

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka	62/329 (18,8%)	77/156 (49,4%)	0,38 (0,29; 0,50) p < 0,0001	-0,31 (-0,39; -0,22) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Zmniejszone łaknienie	58/329 (17,6%)	38/156 (24,4%)	0,72 (0,50; 1,04) p = 0,0800	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0948
Gorączka	59/329 (17,9%)	15/156 (9,6%)	1,87 (1,09; 3,18) p = 0,0221	0,08 (0,02; 0,15) NNH = 13 (7; 48) p = 0,0087
Zwiększona aktywność aminotransferazy alani- nowej	46/329 (14,0%)	14/156 (9,0%)	1,56 (0,88; 2,75) p = 0,1254	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0931
Zaparcia	44/329 (13,4%)	22/156 (14,1%)	0,95 (0,59; 1,52) p = 0,8267	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8283
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	43/329 (13,1%)	22/156 (14,1%)	0,93 (0,58; 1,49) p = 0,7548	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7578
Wysypka	41/329 (12,5%)	27/156 (17,3%)	0,72 (0,46; 1,13) p = 0,1497	-0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1703
Ból brzucha	40/329 (12,2%)	27/156 (17,3%)	0,70 (0,45; 1,10) p = 0,1236	-0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1440
Nudności	40/329 (12,2%)	25/156 (16,0%)	0,76 (0,48; 1,20) p = 0,2413	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2617
Kaszel	39/329 (11,9%)	15/156 (9,6%)	1,23 (0,70; 2,17) p = 0,4671	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4491
Reakcje związane z wle- wem	37/329 (11,2%)	0/156 (0,0%)	35,68 (2,21; 577,32) p = 0,0118	0,11 (0,08; 0,15) NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001
Zmniejszenie masy ciała	37/329 (11,2%)	15/156 (9,6%)	1,17 (0,66; 2,07) p = 0,5894	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5782
Zmniejszenie liczby pły- tek krwi	35/329 (10,6%)	18/156 (11,5%)	0,92 (0,54; 1,58) p = 0,7663	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7695
Krwawienie z nosa (<i>epi- staxis</i>)	34/329 (10,3%)	7/156 (4,5%)	2,30 (1,04; 5,08) p = 0,0387	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 82) p = 0,0132
Astenia	22/329 (6,7%)	21/156 (13,5%)	0,50 (0,28; 0,88) p = 0,0155	-0,07 (-0,13; -0,01) NNT = 15 (8; 129) p = 0,0268
Łysienie	4/329 (1,2%)	22/156 (14,1%)	0,09 (0,03; 0,25) p < 0,0001	-0,13 (-0,18; -0,07) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001
Zespół ręka–stopa	3/329 (0,9%)	75/156 (48,1%)	0,02 (0,01; 0,06) p < 0,0001	-0,47 (-0,55; -0,39) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001
Wymioty	33/329 (10,0%)	13/156 (8,3%)	1,20 (0,65; 2,22) p = 0,5533	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5392

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowa-
nego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli
leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	30/329 (9,1%)	15/156 (9,6%)	0,95 (0,53; 1,71) p = 0,8601	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,8613
Duszność	29/329 (8,8%)	7/156 (4,5%)	1,96 (0,88; 4,39) p = 0,0994	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0575
Małopłytkowość	27/329 (8,2%)	8/156 (5,1%)	1,60 (0,74; 3,44) p = 0,2287	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1856
Wzdęcie brzucha	23/329 (7,0%)	5/156 (3,2%)	2,18 (0,85; 5,63) p = 0,1070	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0573
Wodobrzusze (<i>ascites</i>)	23/329 (7,0%)	9/156 (5,8%)	1,21 (0,57; 2,56) p = 0,6142	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,6011
Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	22/329 (6,7%)	9/156 (5,8%)	1,16 (0,55; 2,46) p = 0,7003	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,6924
Hiponatremia	19/329 (5,8%)	9/156 (5,8%)	1,00 (0,46; 2,16) p = 0,9979	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9979
Hiperglikemia	16/329 (4,9%)	4/156 (2,6%)	1,90 (0,64; 5,58) p = 0,2449	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1849
Zmniejszona liczba białych krwinek	13/329 (4,0%)	8/156 (5,1%)	0,77 (0,33; 1,82) p = 0,5524	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5691
Zmniejszona liczba neutrofilii	12/329 (3,6%)	3/156 (1,9%)	1,90 (0,54; 6,62) p = 0,3158	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2532
Hiperkaliemia	11/329 (3,3%)	4/156 (2,6%)	1,30 (0,42; 4,03) p = 0,6448	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6278
Zmniejszona liczba limfocytów	11/329 (3,3%)	2/156 (1,3%)	2,61 (0,59; 11,62) p = 0,2087	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1237
Hipokaliemia	9/329 (2,7%)	10/156 (6,4%)	0,43 (0,18; 1,03) p = 0,0579	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,0885
Niestrawność (dyspepsja)	8/329 (2,4%)	3/156 (1,9%)	1,26 (0,34; 4,70) p = 0,7262	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7143
Krwotok z żyłaków przełyku (<i>esophageal varices haemorrhage</i>)	8/329 (2,4%)	1/156 (0,6%)	3,79 (0,48; 30,06) p = 0,2068	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0920
Podwyższona aktywność γ -glutamylotransferazy	8/329 (2,4%)	7/156 (4,5%)	0,54 (0,20; 1,47) p = 0,2281	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2697
Krwotok z przewodu pokarmowego (<i>gastrointestinal haemorrhage</i>)	8/329 (2,4%)	3/156 (1,9%)	1,26 (0,34; 4,70) p = 0,7262	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7143
Zaburzenia czynności wątroby	7/329 (2,1%)	5/156 (3,2%)	0,66 (0,21; 2,06) p = 0,4780	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5058
Hipofosfatemia	7/329 (2,1%)	11/156 (7,1%)	0,30 (0,12; 0,76) p = 0,0114	-0,05 (-0,09; -0,01) NNT = 21 (11; 163) p = 0,0251
Zapalenie dróg żółciowych	5/329 (1,5%)	1/156 (0,6%)	2,37 (0,28; 20,12) p = 0,4289	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3442

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipoglikemia	5/329 (1,5%)	3/156 (1,9%)	0,79 (0,19; 3,26) p = 0,7450	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7545
Zatorowość płucna	5/329 (1,5%)	3/156 (1,9%)	0,79 (0,19; 3,26) p = 0,7450	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7545
Encefalopatia wątrobowa	5/329 (1,5%)	3/156 (1,9%)	0,79 (0,19; 3,26) p = 0,7450	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7545
Zwiększona aktywność amylazy	4/329 (1,2%)	3/156 (1,9%)	0,63 (0,14; 2,79) p = 0,5450	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5729
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	4/329 (1,2%)	2/156 (1,3%)	0,95 (0,18; 5,12) p = 0,9508	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9513
Ostre uszkodzenie nerek (<i>acute kidney injury</i>)	3/329 (0,9%)	3/156 (1,9%)	0,47 (0,10; 2,32) p = 0,3573	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4064
Zapalenie trzustki	3/329 (0,9%)	2/156 (1,3%)	0,71 (0,12; 4,21) p = 0,7074	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7224
Szczeliny okołoodbytnicze (<i>anal fissure</i>)	2/329 (0,6%)	3/156 (1,9%)	0,32 (0,05; 1,87) p = 0,2045	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2651
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego pacjenta	0/329 (0,0%)	4/156 (2,6%)	0,05 (0,00; 0,98) p = 0,0481	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0573
Niewydolność wątroby	0/329 (0,0%)	2/156 (1,3%)	0,10 (0,00; 1,97) p = 0,1282	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2096
Reaktywacja wirusa HBV w podgrupie zakażonych HBV [^]	2/108 (2%)	3/42 (7%)	0,26 (0,04; 1,50) p = 0,1313	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2056
Reaktywacja wirusa HCV w podgrupie zakażonych HCV [^]	6/37 (16%)	3/21 (14%)	1,14 (0,32; 4,08) p = 0,8459	0,02 (-0,17; 0,21) p = 0,8430
Zaostrzenie (<i>flare</i>) zakażenia HBV w podgrupie zakażonych HBV [^]	0/108 (0%)	0/42 (0%)	-	-
Zaostrzenie (<i>flare</i>) zakażenia HCV w podgrupie zakażonych HCV [^]	0/37 (0%)	1/21 (5%)	0,19 (0,01; 4,54) p = 0,3071	-0,05 (-0,16; 0,06) p = 0,4021

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego Hsu 2020.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia istotnie częściej w grupie ATEZO+BEV w porównaniu do grupy SOR odnotowano: białkomocz (RR = 2,84 [95% CI: 1,55; 5,23], p = 0,0008, NNH = 8 [95% CI: 6; 15]), świąd (RR = 2,02 [95% CI: 1,19; 3,43], p = 0,0090, NNH = 11 [95% CI: 7; 29]), gorączka (RR = 1,87 [95% CI: 1,09; 3,18], p = 0,0221, NNH = 13 [95% CI: 7; 48]), reakcje związane z wlewem – przy czym należy przypomnieć, że sorafenib jest stosowany doustnie – (RR = 35,68

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

[95% CI: 2,21; 577,32], $p = 0,0118$, NNH = 9 [95% CI: [7; 13]] oraz krwawienie z nosa (RR = 2,30 [95% CI: 1,04; 5,08], $p = 0,0387$, NNH = 18 [95% CI: 10; 82]).

Z kolei znamienne niższe ryzyko podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono w przypadku: zespołu ręka stopa (RR = 0,02 [95% CI: 0,01; 0,06], $p < 0,0001$, NNT = 3 [95% CI: 2; 3]), biegunki (RR = 0,38 [95% CI: 0,29; 0,50], $p < 0,0001$, NNT = 4 [95% CI: 3; 5]), astenii (RR = 0,50 [95% CI: 0,28; 0,88], $p = 0,0155$, NNT = 15 [95% CI: 8; 129]), łysienia (RR = 0,09 [95% CI: 0,03; 0,25], $p < 0,0001$, NNT = 8 [95% CI: 6; 14]) oraz hipofosfatemii (RR = 0,30 [95% CI: 0,12; 0,76], $p = 0,0114$, NNT = 21 [95% CI: 11; 163]).

5.3.9.2 Poszczególne AEs 3 lub 4 stopnia

Osobno przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które zostały odnotowane w populacji bezpieczeństwa – dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 41. Poszczególne AEs 3 lub 4 stopnia, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie *IM-brave150*.

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze	50/329 (15,2%)	19/156 (12,2%)	1,25 (0,76; 2,04) $p = 0,3785$	0,03 (-0,03; 0,09) $p = 0,3578$
Zmęczenie	8/329 (2,4%)	5/156 (3,2%)	0,76 (0,25; 2,28) $p = 0,6229$	-0,01 (-0,04; 0,02) $p = 0,6384$
Białkomocz	10/329 (3,0%)	1/156 (0,6%)	4,74 (0,61; 36,71) $p = 0,1361$	0,02 (0,00; 0,05) $p = 0,0357$
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	23/329 (7,0%)	8/156 (5,1%)	1,36 (0,62; 2,98) $p = 0,4372$	0,02 (-0,03; 0,06) $p = 0,4093$
Świąd	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) $p = 0,7100$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 1,0000$
Biegunka	6/329 (1,8%)	8/156 (5,1%)	0,36 (0,13; 1,01) $p = 0,0516$	-0,03 (-0,07; 0,00) $p = 0,0842$
Zmniejszone łaknienie	4/329 (1,2%)	6/156 (3,8%)	0,32 (0,09; 1,10) $p = 0,0711$	-0,03 (-0,06; 0,01) $p = 0,1118$
Gorączka	4/329 (1,2%)	2/156 (1,3%)	0,95 (0,18; 5,12) $p = 0,9508$	0,00 (-0,02; 0,02) $p = 0,9513$
Zwiększona aktywność aminotransferazy alani- nowej	12/329 (3,6%)	2/156 (1,3%)	2,84 (0,64; 12,56) $p = 0,1675$	0,02 (0,00; 0,05) $p = 0,0845$
Zaparcia	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	0,48 (0,01; 23,87) $p = 0,7100$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 1,0000$

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	8/329 (2,4%)	10/156 (6,4%)	0,38 (0,15; 0,94) p = 0,0368	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0626
Wysypka	0/329 (0,0%)	4/156 (2,6%)	0,05 (0,00; 0,98) p = 0,0481	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0573
Ból brzucha	4/329 (1,2%)	4/156 (2,6%)	0,47 (0,12; 1,87) p = 0,2867	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3363
Nudności	1/329 (0,3%)	1/156 (0,6%)	0,47 (0,03; 7,53) p = 0,5969	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6337
Kaszel	0/329 (0,0%)	1/156 (0,6%)	0,16 (0,01; 3,87) p = 0,2586	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4261
Reakcje związane z wlewem	8/329 (2,4%)	0/156 (0,0%)	8,09 (0,47; 139,24) p = 0,1500	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0132
Zmniejszenie masy ciała	0/329 (0,0%)	1/156 (0,6%)	0,16 (0,01; 3,87) p = 0,2586	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4261
Zmniejszenie liczby płytek krwi	11/329 (3,3%)	2/156 (1,3%)	2,61 (0,59; 11,62) p = 0,2087	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1237
Krwawienie z nosa (<i>epistaxis</i>)	0/329 (0,0%)	1/156 (0,6%)	0,16 (0,01; 3,87) p = 0,2586	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4261
Astenia	1/329 (0,3%)	4/156 (2,6%)	0,12 (0,01; 1,05) p = 0,0555	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0824
Łysienie	0/329 (0,0%)	0/156 (0,0%)	-	-
Zespół ręka–stopa	0/329 (0,0%)	13/156 (8,3%)	0,02 (0,00; 0,29) p = 0,0049	-0,08 (-0,13; -0,04) NNT = 12 (8; 26) p = 0,0002
Wymioty	2/329 (0,6%)	1/156 (0,6%)	0,95 (0,09; 10,38) p = 0,9653	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,9657
Niedokrwistość	9/329 (2,7%)	4/156 (2,6%)	1,07 (0,33; 3,41) p = 0,9131	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9121
Duszność	4/329 (1,2%)	3/156 (1,9%)	0,63 (0,14; 2,79) p = 0,5450	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5729
Małopłytkowość	6/329 (1,8%)	3/156 (1,9%)	0,95 (0,24; 3,74) p = 0,9396	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,9402
Wzdęcia brzucha	1/329 (0,3%)	2/156 (1,3%)	0,24 (0,02; 2,59) p = 0,2384	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3034
Wodobrzusze (<i>ascites</i>)	6/329 (1,8%)	2/156 (1,3%)	1,42 (0,29; 6,97) p = 0,6638	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6418
Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	4/329 (1,2%)	0/156 (0,0%)	4,28 (0,23; 79,04) p = 0,3282	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1195
Hiponatremia	9/329 (2,7%)	3/156 (1,9%)	1,42 (0,39; 5,18) p = 0,5931	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5673
Hiperglikemia	2/329 (0,6%)	2/156 (1,3%)	0,47 (0,07; 3,34) p = 0,4534	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4991

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmniejszona liczba białych krwinek	3/329 (0,9%)	2/156 (1,3%)	0,71 (0,12; 4,21) p = 0,7074	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7224
Zmniejszona liczba neutrofilii	5/329 (1,5%)	1/156 (0,6%)	2,37 (0,28; 20,12) p = 0,4289	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3442
Hiperkaliemia	4/329 (1,2%)	0/156 (0,0%)	4,28 (0,23; 79,04) p = 0,3282	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1195
Zmniejszona liczba limfocytów	4/329 (1,2%)	0/156 (0,0%)	4,28 (0,23; 79,04) p = 0,3282	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1195
Hipokaliemia	2/329 (0,6%)	4/156 (2,6%)	0,24 (0,04; 1,28) p = 0,0944	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1432
Niestrawność (dyspepsja)	0/329 (0,0%)	2/156 (1,3%)	0,10 (0,00; 1,97) p = 0,1282	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2096
Krwotok z żyłaków przełyku (<i>esophageal varices haemorrhage</i>)	6/329 (1,8%)	1/156 (0,6%)	2,84 (0,35; 23,43) p = 0,3311	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2256
Podwyższona aktywność γ -glutamylotransferazy	5/329 (1,5%)	3/156 (1,9%)	0,79 (0,19; 3,26) p = 0,7450	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7545
Krwotok z przewodu pokarmowego (<i>gastrointestinal haemorrhage</i>)	4/329 (1,2%)	3/156 (1,9%)	0,63 (0,14; 2,79) p = 0,5450	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5729
Zaburzenia czynności wątroby	2/329 (0,6%)	2/156 (1,3%)	0,47 (0,07; 3,34) p = 0,4534	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4991
Hipofosfatemia	2/329 (0,6%)	6/156 (3,8%)	0,16 (0,03; 0,77) p = 0,0229	-0,03 (-0,06; 0,00) NNT = 31 (16; 946) p = 0,0427
Zapalenie dróg żółciowych	4/329 (1,2%)	1/156 (0,6%)	1,90 (0,21; 16,83) p = 0,5655	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5134
Hipoglikemia	3/329 (0,9%)	2/156 (1,3%)	0,71 (0,12; 4,21) p = 0,7074	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7224
Zatorowość płucna	3/329 (0,9%)	2/156 (1,3%)	0,71 (0,12; 4,21) p = 0,7074	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7224
Encefalopatia wątrobowa	2/329 (0,6%)	2/156 (1,3%)	0,47 (0,07; 3,34) p = 0,4534	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4991
Zwiększona aktywność amylazy	1/329 (0,3%)	2/156 (1,3%)	0,24 (0,02; 2,59) p = 0,2384	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3034
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	2/329 (0,6%)	2/156 (1,3%)	0,47 (0,07; 3,34) p = 0,4534	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4991
Ostre uszkodzenie nerek (<i>acute kidney injury</i>)	1/329 (0,3%)	3/156 (1,9%)	0,16 (0,02; 1,51) p = 0,1089	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1558
Zapalenie trzustki	1/329 (0,3%)	2/156 (1,3%)	0,24 (0,02; 2,59) p = 0,2384	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3034
Szczeliny okołoodbytnicze (<i>anal fissure</i>)	0/329 (0,0%)	2/156 (1,3%)	0,10 (0,00; 1,97) p = 0,1282	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2096

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	ATEZO+BEV, n/N (%)	SOR, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego pacjenta	0/329 (0,0%)	2/156 (1,3%)	0,10 (0,00; 1,97) p = 0,1282	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2096
Niewydolność wątroby	0/329 (0,0%)	2/156 (1,3%)	0,10 (0,00; 1,97) p = 0,1282	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2096

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Biorąc pod uwagę AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, w większości analizowanych zdarzeń nie odnotowano znamiennych różnic między ATEZO+BEV a SOR. Istotnie mniejsze ryzyko występowania podczas terapii skojarzonej stwierdzono w przypadku zespołu ręka–stopa (RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,29], p = 0,0049, NNT = 12 [95% CI: 8; 26]) oraz hipofosfatemii (RR = 0,16 [95% CI: 0,03; 0,77], p = 0,0229, NNT = 31 [95% CI: 16; 946]).

6 Atezolizumab+bewacyzumab – badanie fazy 1b

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie, w którym przedstawiono informacje na temat stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem (ATEZO+BEV) w populacji chorych z histologicznie, cytologicznie lub klinicznie potwierdzonym zaawansowanym lub przerzutowym HCC, który sklasyfikowano jako nieresekcyjny oraz wobec którego nie stosowano wcześniej terapii ogólnoustrojowej: *GO30140* (publikacja *Lee 2020*).

Próba była wieloramiennym, wielośrodkowym badaniem prowadzonym bez zaślepienia. W odnalezionej publikacji *Lee 2020* przedstawiono dane dla chorych z HCC – oprócz tego wyróżniono jeszcze 3 kohorty, w których znajdowali się pacjenci z innymi guzami litymi. Wśród chorych z HCC wyróżniono dwie grupy oznaczone jako A oraz F – w grupie A pacjenci otrzymywali tylko atezolizumab z bewacyzumabem, natomiast w grupie F przeprowadzono randomizację chorych do ATEZO+BEV lub monoterapii ATEZO. Ponieważ leczenie tylko atezolizumabem nie było docelową interwencją ani komparatorem w niniejszym raporcie, opisano jedynie wyniki dla terapii ATEZO+BEV (gdzie było to możliwe przedstawiono wyniki zbiorcze dla grupy A i F, gdyż poza kilkoma szczegółami dotyczącymi kryteriów włączenia/wykluczenia, a także medianą okresu obserwacji grupy te nie różniły się od siebie).

Szczegółowe informacje na temat badania *GO30140*, sponsorowanego przez F. Hoffmann-La Roche/Genentech, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Charakterystyka metodyki badania *GO30140*.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT	Punkta-cja NICE	Okres obserwacji, mediana	Liczebność grupy	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>GO30140</i> (<i>Lee 2020</i>)	IVC – prospektywne badanie bez randomizacji z dwoma wyróżnionymi grupami chorych z HCC, które nie stanowiły dla siebie kontroli [^]	1. + 2. + 3. + 4. + 5. + 6. + (w grupie F) 7. + 8. –	W grupie A: 12,4 miesiąca (IQR: 8,0; 16,2) W grupie F: 6,6 miesiąca (IQR: 5,5; 8,5) – dla ATEZO+BEV	W grupie A: 104 W grupie F: 60	analiza skuteczności (grupa A: populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii atezolizumabem i bewacyzumabem; grupa F: populacja ITT [przydzieleni do grupy ATEZO+BEV]) i bezpieczeństwa	wielośrodkowe (7 krajów na całym świecie)	F. Hoffmann-La Roche/Genentech

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Badanie	Klasyfikacja AOT-MIT	Punkta-cja NICE	Okres obserwacji, mediana	Liczebność grupy	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
					(populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii atezolizumabem i bewacyzumabem)		

^ oprócz tego wyróżniono jeszcze 3 kohorty, w których znajdowali się pacjenci z innymi guzami litymi.

Badanie *GO30140* było próbą o bardzo dobrej jakości, uzyskując 7/8 punktów wg skali NICE. Mediana okresu obserwacji była dłuższa w grupie A, w porównaniu do grupy F i wynosiła odpowiednio 12,4 miesiąca w porównaniu do 6,6 miesiąca. W grupie A główny punkt końcowy stanowiła ocena potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie na podstawie analizy niezależnej komisji oceniającej wg RECIST 1.1, a w grupie F analiza przeżycia bez progresji choroby. W grupie A analizę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii atezolizumabem i bewacyzumabem, natomiast w grupie F taką analizę prowadzono w populacji ITT (chorzy przydzieleni do grupy leczenia ATEZO+BEV). W obu grupach ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii atezolizumabem i bewacyzumabem. Grupę A stanowiła pojedyncza kohorta pacjentów, bez wystarczającej mocy statystycznej do przeprowadzenia wnioskowania statystycznego – zamiast tego ustalono, że 100 osób będzie wystarczającą liczbą chorych, by z wystarczającą precyzją oszacować główny punkt końcowy (odsetek obiektywnych odpowiedzi), jako miarę wielkości aktywności klinicznej terapii. W grupie F założono formalne testowanie hipotez, aby porównać PFS pomiędzy grupami ATEZO+BEV oraz ATEZO – założono, że aby wykryć HR dla PFS na poziomie 0,55, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,2$ z mocą statystyczną 89%, należy uwzględnić 120 pacjentów by uzyskać wymaganą liczbę zdarzeń – 73. Porównanie z grupą ATEZO nie było celem niniejszego raportu, dlatego dalsze wyniki przedstawiono jedynie dla grupy otrzymującej ATEZO+BEV w ramach kohorty F.

łącznie w obu analizowanych grupach uwzględniono 164 pacjentów – 104 w grupie A i 60 w grupie F. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisane leczenie. Przedwcześnie terapię zakończyło 69% chorych, a najczęstszą tego przyczyną była progresja choroby i zdarzenia niepożądane, odpowiednio 48% i 8%. Wszyscy włączeni pacjenci zostali uwzględnieni w analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Szczegółowe informacje na temat przepływu pacjentów z HCC w ramach próby *GO30140* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 43. Przepływ chorych w grupie A i grupie F badania GO30140.

	Grupa A	Grupa F	Łącznie
Włączeni do grupy (populacja ITT)	104	60	164*
Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (populacja oceny skuteczności w grupie A i populacja bezpieczeństwa w obu grupach)	104 (100%)	60 (100%)	164* (100%)
ogółem	78 (75%*)	35 (58%*)	113 (69%*)
progresja choroby	53 (51%*)	26 (43%*)	79 (48%*)
AEs	11 (11%*)	2 (3%*)	13 (8%*)
Przedwczesne przerwanie leczenia			
Pogorszenie objawów	5 (5%*)	4 (7%*)	9 (5%*)
Wycofanie zgody	5 (5%*)	1 (2%*)	6 (4%*)
Zgon	3 (3%*)	0 (0%*)	3 (2%*)
Decyzja badacza	0 (0%*)	2 (3%*)	2 (1%*)
Inne	1 (1%*)	0 (0%*)	1 (1%*)
Uwzględnieni w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	104 (100%)	60 (100%)	164 (100%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ogółem, do badania GO30140 włączono pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym i/lub niere-sekcyjnym HCC, z diagnozą potwierdzoną histologicznie, cytologicznie lub klinicznie wg kryteriów AASLD dla pacjentów z marskością wątroby. W przypadku pacjentów z brakiem marskości wątroby wymagano potwierdzenia diagnozy w ocenie histopatologicznej. Choroba musiała być mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, a pacjent nie mógł kwalifikować się do leczenia z intencją wyleczenia (np. resekcji czy też przeszczepienia). W obu grupach u chorych nie mogło być wcześniej zastosowane leczenie ogólnoustrojowe, a w grupie F dodatkowo zaznaczono, że pacjenci, którzy otrzymali wcześniejszą terapię miejscową (jak na przykład ablacja przezskórna o częstotliwości radiowej, przezskórna iniekcja etanolu lub kwasu octowego, krioablacja) byli włączani pod warunkiem, że oceniana zmiana docelowa (lub zmiany) nie była wcześniej poddana terapii miejscowej. W tej grupie zdefiniowano także kryterium oczekiwanej długość życia, która musiała wynosić ≥ 3 miesiące (w ocenie badacza).

W przypadku aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, chorzy z obu grup musieli stosować terapię przeciwwirusową zgodnie z lokalnymi standardami opieki. Ponadto chorzy z zakażeniem

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

HBV musieli spełnić następujące kryteria: liczba kopii DNA HBV < 500 IU/ml (przez co najmniej 3 poprzedzające miesiące w grupie A i w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem terapii w badaniu w grupie F), chęć podjęcia terapii anty-HBV (np. entekawir) w okresie trwania badania, trwające leczenie anty-HBV (np. entekawir) w momencie rozpoczęcia badania i przez minimum 3 wcześniejsze miesiące w grupie A lub 14 dni przed włączeniem w grupie F.

Kolejnymi kryteriami włączenia były: czynność wątroby oceniona według klasyfikacji Childa i Puga (w grupie A uwzględniono pacjentów z oceną do B7, natomiast w grupie F – chorych z oceną A), prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (szczegółowe informacje zawiera tabela poniżej), wykonanie testów na zakażenie HBV i HCV oraz status ogólnej sprawności 0 lub 1 według ECOG. Wymagano także abstynencji seksualnej lub stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Do badania nie włączano pacjentów, u których stwierdzono nowotwory OUN lub nieleczone i aktywnie przerzuty do OUN (progresujące lub wymagające leczenia przeciwdrgawkowego lub kortykosteroidami w celu kontroli objawów). W badaniu mogli wziąć udział chorzy z bezobjawowymi, leczonymi przerzutami do OUN, ale musieli spełnić kilka warunków opisanych w tabeli poniżej. Z badania wykluczała również obecność przerzutów obejmujących główne drogi oddechowe lub naczynia krwionośne bądź centralnie zlokalizowany guz śródpiersia o dużej objętości.

Bardzo dużo kryteriów dyskwalifikujących pacjentów z badania dotyczyło wcześniejszego leczenia. Wykluczano pacjentów po przeszczepieniu allogenicznym szpiku kostnego lub przeszczepieniu narządów litych. Chorzy nie mogli przyjmować doustnych lub dożylnych antybiotyków w okresie 2 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia lub żywych, atenuowanych szczepionek w ciągu 4 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia (nie dopuszczone było również planowanie szczepienia w trakcie leczenia atezolizumabem lub w ciągu 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu). Niedozwolone było przyjmowanie leków eksperymentalnych w ciągu 4 tygodni przed skryningiem (lub w okresie ich 5-krotnego okresu półtrwania, w zależności od tego, co było dłuższe). Wykluczano też pacjentów otrzymujących terapię przeciwciałami anty-CTLA-4, anty PD-1 lub anty PD-L1) oraz przyjmujących ogólnoustrojowe leki stymulujące układ odpornościowy (między innymi IFN- α oraz IL-2) w ciągu 6 tygodni lub w okresie 6-krotnego czasu półtrwania danego stymulanta (którekolwiek było dłuższe). Jako kryterium wykluczenia wskazano również przyjmowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych (w tym prednizonu, azatiopryny czy talidomidu) w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia. Inne kryteria dyskwalifikujące pacjentów z udziału w próbie obejmowały obostrzenia dotyczące radioterapii, leczenia

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

przeciwzakrzepowego lub trombolitycznego, stosowania aspiryny oraz dipirydamolu, tiklopidyny, klopidogrelu lub cilostazolu, a także zabiegów chirurgicznych, biopsji oraz terapii NLPZ.

Wśród kryteriów wykluczenia znalazło się też wiele chorób współistniejących – wymienić tutaj można chorobę autoimmunologiczną, nieleczone lub niewyleczone całkowicie żylaki przełyku lub żołądka z występującym krwawieniem lub wysokim ryzykiem krwawienia, aktywną gruźlicę, istotną klinicznie chorobę układu krążenia, nowotwory złośliwe inne niż HCC w wywiadzie, ciężkie zakażenia, w tym współwystępowanie HCV i HBV, niekontrolowany wysięk w opłucnej, osierdziu lub wodobrzusze, niewłaściwie kontrolowane nadciśnienie tętnicze, istotna klinicznie choroba naczyń krwionośnych, a także ciężkie, niegojące się lub rozchodzące się (ang. *dehiscing*) rany, aktywne wrzody lub nieleczone złamania kości. U pacjentów nie mogła zostać przeprowadzona biopsja rdzeniowa lub inne drobne zabiegi chirurgiczne, z wyłączeniem założenia dostępu żylnego, w ciągu 3 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia bewacyzumabem.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Kryteria selekcji pacjentów do grup A i F badania GO30140.

Kategoria	Kryteria włączenia i wykluczenia
Jednostka chorobowa	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaawansowany lub przerzutowy i/lub nieresekcyjny HCC, z diagnozą potwierdzoną histologicznie, cytologicznie lub klinicznie wg kryteriów AASLD dla pacjentów z marskością wątroby (w przypadku pacjentów z brakiem marskości wątroby wymagano potwierdzenia diagnozy w ocenie histopatologicznej) ▪ Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 ▪ Choroba, która nie mogła zostać poddana leczeniu z intencją wyleczenia (np. resekcji czy też przeszczepieniu) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznane nowotwory OUN lub nieleczone bądź aktywne przerzuty do OUN (progresujące lub wymagające leczenia przeciwdrgawkowego lub kortykosteroidami w celu kontroli objawów); w przypadku bezobjawowych chorych z leczonymi przerzutami do OUN w wywiadzie wymagano: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiany mierzalne muszą znajdować się poza OUN ○ brak dowodów wskazujących na progresję w czasie od zakończenia terapii celowanej na zmiany w OUN do radiologicznego skryningu w badaniu ○ brak krwawień wewnątrzczaszkowych lub do rdzenia kręgowego w wywiadzie ○ brak konieczności stosowania deksametazonu w terapii choroby OUN; leki przeciwdrgawkowe były dopuszczone w stabilnych dawkach ○ brak radioterapii stereotaktycznej, naświetlania całego mózgu lub zabiegu resekcji neurochirurgicznej w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ○ brak przerzutów do pnia mózgu, śródmózgowia, mosty, rdzenia lub w promieniu 10 mm od nerwów wzrokowych i skrzyżowania ○ przesiewowe badania radiograficzne musiało zostać wykonane ≥ 4 tygodnie od momentu zakończenia radioterapii i ≥ 2 tygodnie od momentu zakończenia leczenia kortykosteroidami ▪ Przerzuty obejmujące główne drogi oddechowe lub naczynia krwionośne bądź centralnie zlokalizowany guz śródpiersia o dużej objętości (< 30 mm od tchawicy); pacjenci z przerzutami naciekającymi żyłę wrotną lub naczynia krwionośne wątroby mogą zostać włączeni
Wcześniejsze leczenie	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego (włączano pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej sorafenibu) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Miejscowe leczenie wątroby (np. ablacja przeskórna o częstotliwości radiowej czy przeskórna iniekcja etanolu) w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia lub nieustąpienie AEs związanych z nim ▪ Inna zatwierdzona terapia przeciwnowotworowa (w tym chemioterapia, terapia hormonalna lub radioterapia lub leki ziołowe przeznaczone do takiego leczenia) w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (dozwolone były: hormonalna terapia zastępcza, radioterapia paliatywna w leczeniu przerzutów do kości < 2 tygodniu przez 1 dniem 1 cyklu leczenia) ▪ Leczenie bifosfonianami objawowej hiperkalcemii (w innym celu ta terapia była dozwolona)
Tecentriq® (atezolizumab)	<p>w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo</p>

Kategoria	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doustne lub dożylnie antybiotyki w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia (chorzy przyjmujący antybiotyki w ramach leczenia profilaktycznego [na przykład w celu zapobiegania zakażenia układu moczowego lub zaostrzenia POChP] mogą zostać włączeni do badania) ▪ Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia lub planowanie takiego zabiegu w trakcie trwania badania (nie obejmowało to założenia centralnego cewnika dożylnego) ▪ Otrzymanie szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia lub planowanie szczepienia w trakcie leczenia atezolizumabem lub w ciągu 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu ▪ Terapia przeciwciałami anti-CTLA-4, anti-PD-1 lub anti-PD-L1 ▪ Stosowanie ogólnoustrojowych leków stymulujących układ odpornościowy (IFN-α oraz IL-2) w ciągu 6 tygodni lub w okresie 6-krotnego czasu półtrwania danego stymulanta (którekolwiek jest dłuższe) przed skryningiem ▪ Przyjmowanie leku eksperymentalnego w ciągu 4 tygodni przed skryningiem (lub jego 5-krotnego okresu półtrwania, w zależności od tego, co jest dłuższe) ▪ Leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (w tym prednizonem, azatiopryną czy talidomidem) w ciągu 2 tygodni przez 1 dniem 1 cyklu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy stosujący ostre leczenie w małej dawce, na przykład jednorazową dawkę deksametazonu w przypadku nudności, mogli zostać włączeni do badania po wyrażeniu na to zgody przez z jednostkę monitorującą stan pacjenta (<i>Medical Monitor</i>) ○ chorzy z historią reakcji alergicznych na dożylny kontrast wymagających leczenia kortykosteroidami musieli mieć wykonywane wyjściową i późniejszą ocenę nowotworu za pomocą MRI ○ dozwolone było stosowanie wziewnych kortykosteroidów i mineralokortykosteroidów (np. fludrokortyzon) w leczeniu niedociśnienia ortostaticznego, POChP i niewydolności kory nadnerczy ▪ Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego lub przeszczepienie narządów litych ▪ Obecne lub niedawne (w ciągu 10 dni przed pierwszą dawką leczenia) stosowanie aspiryny (> 325 mg/dzień) lub leczenie dipirydamolem, tiklopidyną, kłopidogrelem lub cilostazolem ▪ Otrzymywanie pełnych dawek doustnego lub pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego lub trombolitycznego w celach terapeutycznych (w przeciwieństwie do profilaktycznych) obecnie lub w przeszłości (w ciągu 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia) <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe w celu utrzymania drożności dostępu żylnego było dopuszczalne pod warunkiem utrzymania wartości INR < 1,5 x GGN i APTT w granicach zakresu normy w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia ○ dopuszczalne leczenie profilaktyczne heparyną drobnocząsteczkową (na przykład enoksaparyna 40 mg dziennie) ▪ Radioterapia w ciągu 28 dni oraz radioterapia jamy brzusznej lub miednicy w ciągu 60 dni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej zmian kostnych w ciągu 7 dni przed podaniem 1 dniem 1 cyklu leczenia ▪ Istotny zabieg chirurgiczny, biopsja lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia lub zabieg chirurgiczny jamy brzusznej, interwencje w obrębie jamy brzusznej bądź znaczny uraz w obrębie jamy brzusznej w ciągu 60 dni przed 1 dniem pierwszego cyklu leczenia lub przewidywana konieczność przeprowadzenia znacznego zabiegu w obrębie jamy brzusznej w trakcie trwania badania lub niewyleczone zdarzenia niepożądane związane z którąkolwiek z tych procedur

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kategoria	Kryteria włączenia i wykluczenia
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przewlekłe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) – okazjonalne, doraźne przyjmowanie NLPZ na przykład w celu leczenia bólu głowy czy gorączki było dopuszczalne ▪ Terapia anty-HCV w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia (taka terapia mogła być stosowana po 8 cyklu leczenia w grupie A i F, pod warunkiem udzielenia zgody przez jednostkę monitorującą stan pacjenta) <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Złożenie pisemnej zgody na udział w badaniu ▪ Zdolność do przestrzegania założeń protokołu badania ▪ Klasyfikacja wydolności wątroby według Childa i Pugh'a: <ul style="list-style-type: none"> ○ klasa do B7 w grupie A ○ klasa A w grupie F ▪ Stopień sprawności ECOG 0 lub 1 ▪ Prawidłowa funkcja narządów, zdefiniowana jako następujące wartości parametrów laboratoryjnych podczas 2 tygodni przed włączeniem do badania (kryteria te dotyczyły tylko pacjentów, którzy nie otrzymywali leczenia przeciwwzakrzepowego; u chorych otrzymujących taką terapię wymagane były stabilne dawki tego leczenia): <ul style="list-style-type: none"> ○ bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$, bez uprzedniego podania czynnika G-CSF w ciągu 2 tygodni przez 1 dniem 1 cyklu leczenia ○ liczba białych krwinek $\geq 2500/\mu\text{l}$ ○ liczba limfocytów $\geq 500/\mu\text{l}$ (lub w ramach prawidłowych wartości lokalnych) ○ liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ dla grupy A i $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$ dla grupy F (bez transfuzji) ○ stężenie hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dl}$ ○ stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 3 \times \text{GGN}$ ○ stężenie albuminy w surowicy $\geq 2,8\ \text{g/dl}$ ○ INR i aPTT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ ○ aktywność AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ (u chorych z przerzutami wątrobowymi AST i/lub ALT $\leq 5 \times \text{GGN}$) ○ ALP $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ (u chorych z przerzutami wątrobowymi i kostnymi ALP $\leq 5 \times \text{GGN}$) ○ stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub klirens kreatyniny $\geq 50\ \text{ml/min}$ ▪ udokumentowany status wirusologiczny zapalenia wątroby, potwierdzony w badaniach przesiewowych antygenem powierzchniowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg), oznaczaniu przeciwciał przeciw rdzeniowemu antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBc) oraz przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kategoria	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ustąpienie jakiegokolwiek ostrej, klinicznie istotnej toksyczności związanej z wcześniejszą terapią do 1 stopnia nasilenia przed przystąpieniem do badania (z wyjątkiem łysienia) ▪ w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę abstynencja seksualna (wstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży (< 1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku) przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu i 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki bewacyzumabu, a także zgoda na brak oddawania komórek jajowych <ul style="list-style-type: none"> ○ zdolność do zajścia w ciążę stwierdzano w przypadku kobiet będących po pierwszej menstruacji i nie będących w wieku pomenopauzalnym (≥ 12 następujących po sobie miesięcy braku menstruacji bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza), które nie zostały poddane sterylizacji chirurgicznej (usunięcie jajników i/lub macicy) ○ wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i codziennego stylu życia pacjenta; okresowa abstynencja (na przykład metoda kalendarzykowa, przewidywania owulacji i tym podobne) oraz stosunek przerywany nie są akceptowanymi metodami antykoncepcji ▪ w przypadku mężczyzn: abstynencja seksualna (wstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży oraz wstrzymanie się od oddawania nasienia <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku partnerek z potencjałem rozrodczym: abstynencja seksualna lub stosowanie prezerwatyw z dodatkowymi metodami antykoncepcyjnymi (dających łącznie < 1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku) przez cały okres leczenia oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce bewacyzumabu, w tym czasie mężczyźni powinni powstrzymać się także od oddawania nasienia ○ wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i codziennego stylu życia pacjenta; okresowa abstynencja (na przykład metoda kalendarzykowa, przewidywania owulacji i tym podobne) oraz stosunek przerywany nie są akceptowanymi metodami antykoncepcji ▪ kobiety, które nie są w wieku pomenopauzalnym lub nie zostały poddane sterylizacji powinny mieć ujemny wynik testu ciążowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia ▪ dodatkowe kryteria w grupie A: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku aktywnego wirusa zapalenia wątroby typu B chorzy musieli stosować terapię przeciwwirusową zgodnie z lokalnymi standardami opieki; chorzy z zakażeniem HBV musieli spełnić kryteria: liczba kopii DNA HBV < 500 IU/ml przez co najmniej 3 poprzedzające miesiące, chęć podjęcia terapii anty-HBV (np. entekawir) w okresie trwania badania, trwające leczenie anty-HBV (np. entekawir) w momencie rozpoczęcia badania i przez minimum 3 wcześniejsze miesiące ○ dostępność wycinków w miejscu guza w blockach parafinowych (preferowana forma) lub ≥ 16 niewybarwionych preparatów, łącznie z powiązanym raportem patologicznym (w przypadku braku dostępności wycinków, pacjent nadal może zostać zakwalifikowany do badania, jeśli wyrażą wolę na dostarczenie takich preparatów lub zgodę na wykonanie biopsji guza (w tej grupie wymagana jest biopsja gruboigłowa w okresie przesiewowym tylko wtedy, gdy próbka została pobrana > 6 miesięcy przed 1 dniem 1 cyklu leczenia); dopuszczona jest biopsja wątroby przez naczynia szyjne u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia ▪ dodatkowe kryteria w grupie F:

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kategoria	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące ○ pacjenci, którzy otrzymali wcześniejszą terapię miejscową (jak na przykład ablacja falami magnetycznymi o częstotliwości radiowej, przezskórna iniekcja etanolu lub kwasu octowego czy krioablacja) byli włączani pod warunkiem, że istniała u nich zmiana docelowa, która nie była wcześniej poddana terapii miejscowej ○ w przypadku aktywnego wirusa zapalenia wątroby typu B chorzy musieli stosować terapię przeciwwirusową zgodnie z lokalnymi standardami opieki; chorzy z zakażeniem HBV musieli spełnić kryteria: liczba kopii DNA HBV < 500 IU/ml w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem terapii w badaniu, leczenie anty-HBV (np. entekawir) trwające przynajmniej 14 dni przed włączeniem do badania i chęć jego kontynuowania podczas trwania badania
	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niekontrolowany wysięk w opłucnej, osierdziu lub wodobrzusze; dopuszczano pacjentów z założonym drenażem (na przykład PleurX) ▪ Niekontrolowany ból związany z guzem <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci wymagający otrzymywania leków przeciwbólowych powinni przyjmować stałe schematy leczenia przed rozpoczęciem badania ○ zmiany objawowe (takie jak przerzuty w kościach lub przerzuty powodujące uszkodzenie nerwów), które mogły być poddane paliatywnej radioterapii powinny być leczone przed włączeniem do badania; zdarzenia niepożądane związane z przyjęciem promieniowania powinny zostać wyleczone (brak wymaganego minimalnego czasu do wyleczenia) ○ bezobjawowe zmiany przerzutowe, których powiększenie może spowodować upośledzenie funkcjonowania lub oporny na leczenie ból (na przykład przerzuty zewnątrzoponowe niezwiązane z uciskiem na rdzeń kręgowy) powinny zostać poddane w miarę możliwości terapii lokoregionalnej przed włączeniem do badania ▪ Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (wapń zjonizowany $> 1,5$ mmol/l, wapń > 12 mg/dl lub skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> \text{GGN}$) lub objawowa hiperkalcemia wymagająca terapii bifosfonianami (chorzy otrzymujący denosumab muszą zakończyć jego stosowanie i zamienić go na bifosfonian – nie określono minimalnego okresu wymywania dla denosumab; do badania kwalifikują się pacjenci, którzy otrzymywali terapię bifosfonianami w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym i u których nie występowała istotna klinicznie hiperkalcemia) ▪ Ciąża, laktacja lub planowane zajście w ciążę podczas badania ▪ Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego lub inne ludzkie przeciwciała rekombinowane ▪ Brak możliwości przestrzegania protokołu badania ▪ Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, włączając m.in. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo czy stwardnienie rozsiane, z następującymi wyjątkami: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy z niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, którzy przyjmowali zastępczą terapię hormonalną, mogli być włączeni do badania ○ pacjenci z cukrzycą typu 1, stosujący insulinoterapię, mogli zostać włączeni do badania

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kategoria	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy z egzemą, łuszczycą, liszajem prostym przewlekłym lub bielactwem nabytym, u których wystąpiły tylko objawy dermatologiczne, mogli zostać włączeni do badania (na przykład pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów), pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci z łuszczycą musieli przejść badania okulistyczne, by wykluczyć objawy oczne – wysypka pokrywająca < 10% powierzchni ciała – choroba dobrze kontrolowana, wymagająca jedynie miejscowego stosowania kortykosteroidów o małej sile działania (np. hydrokortyzon 2,5%) – brak ostrych zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wymagających np. fototerapii UVA w połączeniu z psolarenem, leczenia metotrekساتem, retinoidami, czynnikami biologicznymi, doustnymi inhibitorami kalcyneuryny lub kortykosteroidów ▪ Idiopatyczne włóknienie płuc (w tym zapalenie płuc [<i>pneumonitis</i>]), organizujące się zapalenie płuc (na przykład zarostowe zapalenie oskrzelików), zapalenie płuc indukowane lekami (<i>drug-induced pneumonitis</i>) w wywiadzie lub aktywne zapalenie płuc, wykazane poprzez TK klatki piersiowej <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy z popromiennym zapaleniem płuc w obszarze napromieniania (zwłóknienie tkanki płuc) w wywiadzie byli włączani do badania ▪ Jakiegokolwiek inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizykalnego lub analizy laboratoryjnej, które stanowiły przeciwwskazanie do przyjęcia ocenianej interwencji, mogły wpłynąć na interpretację wyników lub narazić pacjenta na wysokie ryzyko powikłań związanych z leczeniem (zgodnie z oceną badacza lub jednostki monitorującej stan pacjenta) ▪ Dodatni wynik testu na HIV ▪ Aktywna gruźlica ▪ Ciężkie zakażenia w ciągu 4 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia, w tym m.in. hospitalizacja z powodu powikłań zakażeń lub ciężkiego zapalenia płuc ▪ Oznaki lub objawy istotnych zakażeń w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia ▪ Istotna klinicznie choroba układu krążenia (choroby kardiologiczne ≥ 2 stopnia według kryteriów NYHA, zawał mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed 1 dniem 1 cyklu leczenia, nieunormowane zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dusznica bolesna (wykluczano chorych z LVEF < 40%, a pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca [CHF], którzy nie spełniają powyższych kryteriów lub mają LVEF < 50%, muszą stosować stabilny schemat leczenia, zoptymalizowany w opinii lekarza prowadzącego, w razie potrzeby po konsultacji z kardiologiem) ▪ Udar, długotrwały odwracalny niedokrwienny efekt neurologiczny lub przejściowy atak niedokrwienny w ciągu 6 miesięcy przed 1 dniem 1 cyklu leczenia ▪ Wszelkie poważne schorzenia lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które w ocenie badania lub jednostki monitorującej stan pacjenta wyklucza chorego z udziału w badaniu ▪ Nowotwory złośliwe inne niż HCC w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania, z wyjątkiem takich, w przypadku których ryzyko przerzutów lub zgonu jest znikome (np. dla których 5-letnie OS wynosi 90%) i były one leczone terapią z intencją wyleczenia (np. leczony rak szyjki macicy in situ, rak podstawno- lub płaskonabłonkowy skóry czy zlokalizowany rak prostaty leczony chirurgicznie z zamiarem wyleczenia) ▪ Znane alergie na oksaliplatinę, leukoworynę, 5-FU, nab-paklitaksel lub gemcytabinę ▪ Niewłaściwie kontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ≥ 150 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mmHg), w oparciu o średnią z ≥ 3 pomiarów w ≥ 2 ocenach; dozwolone leczenie hipotensyjne w celu osiągnięcia takich wyników ▪ Przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa w przeszłości w wywiadzie

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kategoria	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Istotna klinicznie choroba naczyń krwionośnych (na przykład tętniak aorty, wymagający interwencji chirurgicznej lub niedawna zakrzepica tętnic obwodowych) w ciągu 6 miesięcy przed 1 dniem 1 cyklu leczenia ▪ Krwioplucie ($\geq 2,5$ ml jasnoczerwonej krwi w trakcie jednego epizodu) w ciągu 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ Udowodniona skłonność do krwawień lub istotne zaburzenia krzepnięcia krwi (u pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego) ▪ Biopsja rdzeniowa lub inne drobne zabiegi chirurgiczne, z wyłączeniem założenia dostępu żylnego, w ciągu 3 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia bewacyzumabem ▪ Przetoka brzuszna lub tchawiczno-przełykowa w wywiadzie, perforacja przewodu pokarmowego lub ropień wewnątrzbrzuszny w ciągu 6 miesięcy przed 1 dniem 1 cyklu leczenia ▪ Niedrożność jelit w wywiadzie i/lub oznaki kliniczne lub objawowe niedrożności przewodu pokarmowego, włączając chorobę okluzyjną związaną z chorobą podstawową, lub konieczność rutynowego nawadniania pozajelitowego, żywienia pozajelitowego lub karmienia przez zgłębnik, w ciągu 6 miesięcy przed 1 dniem 1 cyklu leczenia <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy z oznakami klinicznymi lub objawowymi choroby podokluzyjnej i okluzyjnej lub niedrożności jelit w momencie wstępnej oceny mogli zostać włączeni do badania, jeśli otrzymali skuteczne leczenie (chirurgiczne) ▪ Obecność wolnego powietrza w jamie brzusznej, którego nie można wyjaśnić przeprowadzoną paracentezą lub niedawnym zabiegiem chirurgicznym ▪ Ciężkie, niegojące się lub rozchodzące się (<i>dehiscing</i>) rany, aktywne wrzody lub nielezione złamania kości ▪ Proteinuria na podstawie testu paskowego lub dobowej zbiórki moczu z wynikiem stężenia białka > 1 g/24 h (wszyscy pacjenci, u których wynik testu paskowego wynosił $>2+$ musieli mieć wykonaną dobową zbiórkę moczu w celu oceny stężenia białka) ▪ Wewnątrzbrzuszny proces zapalny w wywiadzie, w tym choroba wrzodowa, zapalenie uchyłków jelita lub zapalenie okrężnicy, w okresie 6 miesięcy przed 1 dniem 1 cyklu leczenia ▪ Nielezione lub niewyleczone całkowicie żylaki przełyku lub żołądka z występującym krwawieniem lub wysokim ryzykiem krwawienia <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy musieli poddać się badaniu EGD; wszystkie żylaki niezależnie od wielkości musiały zostać poddane ocenie i leczeniu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej przed włączeniem do badania; w grupie F pacjenci, u których wykonano EGD w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, nie musieli poddawać się badaniu ponownie ▪ Wodobrzusze o średnim lub poważnym nasileniu (<i>moderate or severe</i>) ▪ Współistniejące zakażenia HBV i HCV (pacjentów z zakażeniem HCV w wywiadzie, u których nie wykazano obecności RNA HCV w badaniu PCR, uważano za niezakażonych HCV) ▪ Encefalopatia wątrobowa – obecnie lub w wywiadzie ▪ Dodatkowe kryteria w grupie F: <ul style="list-style-type: none"> ○ wcześniejsze krwawienie z żylaków przełyku lub żołądka w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu GO30140 w grupie A uwzględniono 104, a w grupie F 60 pacjentów z HCC, którzy otrzymali w ramach próby terapię ATEZO+BEV – łącznie 164 chorych. Mediana wieku w obu grupach była zbliżona i wynosiła odpowiednio 62 i 60 lat, w tym największy odsetek stanowili chorzy w wieku 41-64 lat (59%). Większy odsetek analizowanych pacjentów stanowili mężczyźni (84%), pacjenci rasy azjatyckiej (73%) i chorzy pochodzący z Azji (z wyłączeniem Japonii; 60%).

Stopnie sprawności ECOG 0 lub 1 występowały z podobną częstością, odpowiednio 48% vs 52%. Większość pacjentów wykazywała niewydolność wątroby stopnia A5 według klasyfikacji Childa i Pugh'a oraz stadium C raka według klasyfikacji barcelońskiej, odpowiednio 73% i 90%. U 34% chorych z obu grup odnotowano stężenie alfa-fetoproteiny (AFP) \geq 400 ng/ml.

Nowotwór naciekający naczynia krwionośne wątroby i/lub obecność przerzutów wątrobowych stwierdzono u 84% pacjentów, w tym obecność przerzutów wątrobowych u 70% chorych, a nowotwór naciekający naczynia krwionośne wątroby u 46% pacjentów. U znacznie mniejszego odsetka chorych występowało zajęcie dróg żółciowych, zajęcie żyły wrotnej i zajęcie wątroby \geq 50%, odpowiednio 3%, 12% i 7%.

U ponad połowy chorych HCC było spowodowane wirusowym zapaleniem wątroby typu B (52%). Większość (59%) pacjentów deklarowała spożycie alkoholu tylko w przeszłości. U pacjentów stwierdzono przeważnie ekspresję PD-L1 na TC i IC \geq 1% (54% chorych).

Szczegółową charakterystykę włączonej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna w grupie A i grupie F badania GO30140.

Charakterystyka wyjściowa [^]	ATEZO+BEV, grupa A (N = 104)	ATEZO+BEV, grupa F (N = 60)	ATEZO+BEV, łącznie (N = 164)
Mediana wieku (zakres) [lata]	62 (23-82)	60 (22-82)	bd. (22-82)
18-40 [lat]	6 (6%)	3 (5%)	9 (5%)*
41-64 [lat]	61 (59%)	36 (60%)	97 (59%)*
\geq 65 [lat]	37 (36%)	21 (35%)	58 (35%)*
Płeć (%)	Mężczyźni	84 (81%)	138 (84%)*
	Kobiety	20 (19%)	26 (16%)*

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Charakterystyka wyjściowa [^]	ATEZO+BEV, grupa A (N = 104)	ATEZO+BEV, grupa F (N = 60)	ATEZO+BEV, łącznie (N = 164)	
Rasa, n (%)	Biała	20 (19%)	14 (23%)	34 (21%)*
	Azjaci	75 (72%)	45 (75%)	120 (73%)*
	Czarna lub Afroamerykanie	7 (7%)	1 (2%)	8 (5%)*
	Nieznana	2 (2%)	0 (0%)	2 (1%)*
Region geograficzny, n (%)	Azja (wyłączając Japonię)	59 (57%)	39 (65%)	98 (60%)*
	Reszta świata (włączając USA, Australię, Nową Zelandię i Japonię)	45 (43%)	21 (35%)	66 (40%)*
Stopień sprawności pacjenta według ECOG, n (%)	0	52 (50%)	27 (45%)	79 (48%)*
	1	52 (50%)	33 (55%)	85 (52%)*
Ocena stopnia niewydolności wątroby według klasyfikacji Childa i Pugh, n/N (%)	A5	77 (74%)	43 (72%)	120 (73%)*
	A6	21 (20%)	17 (28%)	38 (23%)*
	B7 [^]	6 (6%)	0 (0%)	6 (4%)*
Stadium raka według klasyfikacji barcelońskiej, n (%)	A4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	B	10 (10%)	6 (10%)	16 (10%)*
	C	94 (90%)	54 (90%)	148 (90%)*
Stężenie alfa-fetoproteiny (AFP) \geq 400 ng/ml, n (%)		37 (36%)	18 (30%)	55 (34%)*
Nowotwór naciekający naczynia krwionośne wątroby i/lub obecność przerzutów pozawątrobowych, n (%)	ogółem	91 (88%)	47 (78%)	138 (84%)*
	nowotwór naciekający naczynia krwionośne wątroby, n (%)	55 (53%)	20 (33%)	75 (46%)*
	obecność przerzutów pozawątrobowych, n (%)	74 (71%)	40 (67%)	114 (70%)*
Zajęcie dróg żółciowych	5 (5%)	0 (0%)	5 (3%)*	
Zajęcie żyły wrotnej	14 (13%)	6 (10%)	20 (12%)*	
Zajęcie wątroby \geq 50%	10 (10%)	2 (3%)	12 (7%)*	
Przyczyna raka wątrobowokomórkowego, n (%)	wirusowe zapalenie wątroby typu B	51 (49%)	34 (57%)	85 (52%)*
	wirusowe zapalenie wątroby typu C	31 (30%)	11 (18%)	42 (26%)*
	niewirusowe (obejmujące nieznaną przyczynę)	22 (21%)	15 (25%)	37 (23%)*
Ocena używania alkoholu przez pacjenta, n (%)	obecnie	14 (13%)	7 (12%)	21 (13%)*
	nigdy	32 (31%)	14 (23%)	46 (28%)*
	w przeszłości	58 (56%)	39 (65%)	97 (59%)*

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Charakterystyka wyjściowa [^]	ATEZO+BEV, grupa A (N = 104)	ATEZO+BEV, grupa F (N = 60)	ATEZO+BEV, łącznie (N = 164)
TC i IC < 1%	25 (24%)	15 (25%)	40 (24%)*
TC lub IC ≥ 1%	61 (59%)	28 (47%)	89 (54%)*
Ocena ekspresji PD-L1			
TC ≥ 5% lub IC ≥ 5%	37 (36%)	8 (13%)	45 (27%)*
TC ≥ 10% lub IC ≥ 10%	30 (29%)	5 (8%)	35 (21%)*
bd.	18 (17%)	17 (28%)	35 (21%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w publikacji podano, że jest to punktacja „A7”, ale zgodnie z kryteriami włączenia w tej grupie i charakterystyką skali (punkty 5-6 tylko w klasie A) przyjęto, że autorom chodziło o punktację „B7”.

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Zarówno w grupie A, jak i grupie F pacjenci otrzymywali atezolizumab w dawce 1200 mg razem z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg masy ciała dożylnie, co trzy tygodnie. Redukcje dawek nie były dozwolone. Leczenie było kontynuowane do momentu utraty korzyści klinicznych w ocenie badacza (np. objawowego pogorszenia w wyniku progresji choroby) lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Szczegółowe informacje o interwencjach stosowanych w badaniu GO30140, w tym dodatkowym leczeniu dozwolonym i zabronionym, zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 46. Opis interwencji stosowanych w grupie A i grupie F badania GO30140.

Opisywany parametr	Szczegóły interwencji
Stosowana interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atezolizumab podawany dożylnie w dawce 1200 mg w skojarzeniu z bewacyzumabem, podawanym także dożylnie w dawce 15 mg/kg masy ciała w 3-tygodniowych cyklach ▪ atezolizumab podawano we wlewie trwającym 60 (±15) minut podczas pierwszego podania i 30 (±15) podczas kolejnych podań ▪ bewacyzumab podawano we wlewie trwającym 90 (±30) minut podczas pierwszego podania i 60 (±15), a następnie 30 (±15) podczas kolejnych podań ▪ leczenie było kontynuowane do momentu utraty korzyści klinicznych lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności
Modyfikacja leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Redukcje dawki nie były dozwolone
Dodatkowe leczenie dozwolone/zabronione	<p>Terapie dozwolone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólnoustrojowe kortykosteroidy oraz inhibitory TNF-α w leczeniu AEs pochodzenia immunologicznego, ale z zastrzeżeniem, że mogą one osłabiać potencjalne immunologiczne korzyści (decyzje podejmuje lekarz po konsultacji z jednostką oceniającą stan pacjenta) ▪ paliatywna radioterapia ▪ inaktywowane szczepionki przeciw grypie ▪ megestrol stosowany jako środek pobudzający apetyt ▪ wziewne kortykosteroidy stosowane w POChP ▪ mineralokortykosteroidy (np. fludrokortyzon)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Opisywany parametr	Szczegóły interwencji
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niskie dawki kortykosteroidów w terapii niedociśnienia ortostatycznego lub niewydolności kory nadnerczy ▪ profilaktyczne niskie dawki (< 325 mg/dzień) aspiryny (zalecane jest stosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu zmniejszenia potencjalnego uszkodzenia przewodu pokarmowego) ▪ bifosfoniany w zapobieganiu powikłaniom kostnym (chorzy otrzymujący denosumab mogą otrzymać podczas trwania badania bifosfoniany – nie określonego minimalnego okresu wymywanie denosumabu) ▪ terapia antywirusowa zgodna z lokalną praktyką u pacjentów z aktywnym zakażeniem HCV było dozwolona po 8 cyklu leczenia, po wyrażeniu na to zgody jednostki monitorującej stan pacjenta ▪ dopuszczona była radiochirurgia stereotaktyczna lub radioterapia całego mózgu u pacjentów ze stabilnym obciążeniem nowotworowym poza czaszką lub chorych reagujących na leczenie, pod następującymi warunkami: ▪ nie raportowano progresji choroby lub krwotoku po terapii ukierunkowanej na OUN ▪ pacjent nie wymagał przyjmowania stałej terapii kortykosteroidami w leczeniu zmian OUN (leki przeciwdrgawkowe w stabilnej dawce były dozwolone); chorzy wymagający terapii kortykosteroidami ≥ 7 dni od zakończenia radioterapii, musieli przerwać leczenie ocenianą terapią (ale terapia ATEZO+BEV powinna zostać przerwana podczas radioterapii ukierunkowanej na OUN) ▪ objawy związane z wlewem leczono acetaminofenem, ibuprofenem, difenhydraminą i/lub fentanylą lub innymi antagonistami receptora H2, zgodnie ze standardową praktyką ▪ czynniki stymulujące tworzenie kolonii, takie jak G-CSF i erytropoetyna powinny być stosowane wg lokalnych zasad albo wytycznych ASCO/ASH ▪ profilaktyczne niskie dawki leków przeciwzakrzepowych, heparyny niefrakcjonowanej oraz heparyny drobnocząsteczkowej <p>Terapie zabronione:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ inna terapia w leczeniu raka (w tym chemioterapia, terapia hormonalna, immunoterapia, radioterapia, leki w fazie badań czy terapie ziołowe); po 2 cyklu dopuszczalne były pewne formy radioterapii w celu łagodzenia bólu ▪ aktywator receptora inhibitora liganda czynnika jądrowego kappa- B (denosumab) ▪ leki immunomodulujące, w tym interferony lub IL-2 ▪ leczenie immunosupresyjne (w tym cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat) ▪ sterydy stosowane jako premedykacja u pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania TK z kontrastem ▪ żywe szczepionki atenuowane (takich jak FluMist) w ciągu 28 dni przed włączeniem, podczas leczenia i 5 miesięcy od ostatniej dawki atezolizumabu ▪ pełna dawka antykoagulantów (w tym bezpośrednich doustnych antykoagulantów), terapia trombolityczna w dawkach terapeutycznych lub terapia przeciwplatekowa ▪ warfaryna lub produkty podobne do kumadyny ▪ długotrwałe stosowanie NLPZ; wyjątek stanowiło przerywane lub krótkotrwałe przyjmowanie NLPZ w celu uśmierzania bólu lub złagodzenia objawów chorobowych (takich jak ból głowy czy gorączka), przy jednoczesnym podawaniu inhibitorów pompy protonowej w celu zmniejszenia ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego ▪ stosowanie innych leków immunomodulujących w ciągu 10 tygodniu od zakończenia terapii atezolizumabem <p>Terapia wymagające ostrożności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kortykosteroidy i inhibitory TNF-α ▪ terapie ziołowe ▪ leczenie przeciwdrgawkowe, jak leukoworyna

6.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu GO30140 wyróżniono dwie grupy, w których chorzy z nieresekcyjnym HCC i bez wcześniejszego zastosowania terapii ogólnoustrojowej otrzymywali atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem – grupę A i grupę F. W pierwszej z nich w momencie odcięcia danych w dniu 14 czerwca 2019 r. mediana okresu obserwacji wyniosła 12,4 miesiąca (IQR: 8,0; 16,2), natomiast w drugiej 6,6 miesiąca (IQR: 5,5; 8,5). W grupie A analizę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii atezolizumabem i bewacyzumabem, natomiast w grupie F taką analizę przeprowadzono w populacji ITT, bez względu na terapię, którą otrzymali pacjenci.

Szczegółowe informacje o definicjach poszczególnych punktów końcowych ocenianych w tej próbie, w tym głównych – potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie A i analizie przeżycia bez progresji choroby w grupie F (w obu przypadkach, w analizie niezależnej jednostki oceniającej wg RECIST 1.1), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności w badaniu GO30140.

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)	Grupa A: Czas od pierwszego podania dawki leków analizowanych w badaniu do pierwszego zdarzenia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpi pierwsze. Grupa F: Czas od randomizacji do pierwszego zdarzenia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpi pierwsze.
Czas do progresji radiologicznej (TTRP, ang. <i>time to radiographic progression</i>)	Grupa A: Czas od pierwszego podania dawki leków analizowanych w badaniu do pierwszego zdarzenia radiologicznej progresji choroby. Grupa F: Czas od randomizacji do pierwszego zdarzenia radiologicznej progresji choroby
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	Czas od pierwszego podania dawki leków analizowanych w badaniu/randomizacji (grupa A/grupa F) do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Ocena odpowiedzi na leczenie	Definicje poszczególnych rodzajów odpowiedzi w przypadku docelowych (<i>target</i> – o najdłuższych średnicach, reprezentatywne dla wszystkich zajętych narządów) zmian chorobowych: <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete response</i>) – zniknięcie wszystkich docelowych zmian; wszelkie patologiczne węzły chłonne musiały mieć redukcję w osi krótkiej do 10 mm • Odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>) – $\geq 30\%$ zmniejszenie sumy średnic wszystkich docelowych

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Punkt końcowy	Definicja
	<p>zmian, przyjmując jako odniesienie wyjściową sumę średnic tych zmian, przy braku CR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona odpowiedź na leczenie (ORR) – CR lub PR, obserwowana w dwóch następujących po sobie ocenach, przeprowadzonych co najmniej w odstępie 28 dni • Progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i>) – $\geq 20\%$ wzrost sumy średnic zmian docelowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę tych średnic w badaniu (z uwzględnieniem wartości wyjściowych); poza tym suma średnic musiała wykazywać bezwzględne zwiększenie o ≥ 5 mm • Choroba stabilna (StD, z ang. <i>stable disease</i>) – zmniejszenie lub zwiększenie zmian, które nie kwalifikowało się do CR, PR, ani PD • Wskaźnik kontroli choroby – CR + PR + StD • Obiektywna odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych • Odpowiedź na leczenie trwająca > 6 miesięcy • Czas trwania odpowiedzi – czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej odpowiedzi obiektywnej do progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpi pierwsze.

Ocenę odpowiedzi na leczenie/progresji przedstawiono w 3 wariantach:

- oceny niezależnej komisji według kryteriów RECIST wersja 1.1;
- oceny niezależnej komisji według zmodyfikowanych kryteriów RECIST (mRECIST);
- oceny lokalnej badaczki według kryteriów RECIST wersja 1.1

6.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej podsumowano mediany przeżycia całkowitego, odnotowane w ramach badania GO30140.

Tabela 48. Przeżycie całkowite, ATEZO+BEV, badanie GO30140.

ATEZO+BEV, mediana przeżycia całkowitego (95% CI) [miesiące]	
Grupa A	Grupa F
17,1 (13,8; NO)	NO (8,3; NO)

NO – nie osiągnięto.

W publikacji Lee 2020 do badania GO30140 podano, że w grupie A mediana OS wyniosła 17,1 (95% CI: 13,8; NO) miesiąca. W momencie odcięcia danych w dniu 14 czerwca 2019 r. 57 (55%) chorych pozostało przy życiu.

Z kolei dla terapii skojarzonej z grupy F mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 8,3; NO). W momencie daty odcięcia danych w grupie ATEZO+BEV zmarło 16/60 (27%) chorych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

6.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W tabeli poniżej zebrano informacje na temat przeżycia wolnego od progresji choroby w grupach A i F badania GO30140. Analizy dokonywała niezależna jednostka oceniająca zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zmodyfikowanymi kryteriami (mRECIST) oraz sami badacze z użyciem kryteriów RECIST 1.1.

Tabela 49. Przeżycie wolne od progresji choroby, ATEZO+BEV, badanie GO30140.

Ocena	ATEZO+BEV	
	Liczba zdarzeń	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]
Grupa A		
ocena niezależnej komisji wg RECIST 1.1	69/104 (66%)	7,3 (5,4; 9,9)
ocena niezależnej komisji wg mRECIST	69/104 (66%)	7,3 (5,4; 9,9)
ocena lokalna badaczy wg RECIST 1.1	75/104 (72%)	7,4 (5,6; 10,7)
Grupa F		
ocena niezależnej komisji wg RECIST 1.1	35/60 (58%)	5,6 (3,6; 7,4)
ocena niezależnej komisji wg mRECIST	34/60 (57%)	5,6 (3,6; 7,4)
ocena lokalna badaczy wg RECIST 1.1	35/60 (58%)	5,7 (3,5; 9,3)
Ogółem		
ocena niezależnej komisji wg RECIST 1.1	104/164 (63%)*	-
ocena niezależnej komisji wg mRECIST	103/164 (63%)*	-
ocena lokalna badaczy wg RECIST 1.1	110/164 (67%)*	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

W zależności od przyjętych kryteriów w obu grupach łącznie zdarzenie progresji lub zgonu wystąpiło u 63% (ocena wg RECIST 1.1. lub mRECIST) lub u 67% pacjentów (ocena badaczy). W grupie A mediana PFS wynosiła 7,3 miesiąca w ocenie RECIST 1.1 lub mRECIST i 7,4 miesiąca w ocenie badaczy. W grupie F wartości te wyniosły odpowiednio 5,6 i 5,7 miesiąca.

Badacze wykonali także dodatkową analizę PFS (progresja oceniana przez niezależną komisję według kryteriów RECIST 1.1) w wyróżnionych podgrupach względem charakterystyk wyjściowych pacjentów, dla grupy F – mediana PFS mieściła się w zakresie 3,6-7,4 miesiąca. Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach (pacjenci z grupy F) wg RECIST 1.1, ATEZO+BEV, badanie GO30140.

Podgrupa		ATEZO+BEV, mediana (95% CI) [miesiące]	
Łącznie		5,6 (3,6; 7,4)	
Wiek	< 65 lat	5,3 (1,9; 7,1)	
	≥ 65 lat	7,4 (2,6; NO)	
Płeć	Mężczyźni	5,7 (3,5; 7,4)	
	Kobiety	3,6 (1,2; NO)	
Rasa	Azjatycka	5,3 (2,2; NO)	
	Biała	6,3 (1,9; 8,6)	
Region geograficzny	Azja (z wyłączeniem Japonii)	4,5 (2,0; NO)	
	Reszta świata	6,6 (2,2; NO)	
Stopień sprawności wg ECOG	0	7,4 (5,3; NO)	
	1	3,4 (1,9; 5,7)	
Stężenie AFP	< 400 ng/ml	6,3 (3,6; NO)	
	≥ 400 ng/ml	4,0 (1,9; 6,6)	
MVI	Tak	4,4 (1,9; 8,6)	
	Nie	5,6 (3,4; NO)	
EHS	Tak	4,5 (1,9; 6,6)	
	Nie	8,6 (3,4; NO)	
MVI lub EHS	Tak	4,5 (2,0; 6,6)	
	Nie	7,4 (2,2; NO)	
Przyczyna HCC	WZW typu B	4,5 (1,9; NO)	
	WZW typu C	6,6 (1,9; NO)	
	Niewirusowa	6,3 (2,2; NO)	
Status PD-L1	Odcięcie 1%	TC lub IC ≥ 1%	5,6 (2,6; NO)
		TC i IC < 1%	5,7 (3,6; NO)
	Odcięcie 5%	TC lub IC ≥ 5%	4,1 (1,8; NO)
		TC i IC < 5%	5,7 (3,6; NO)
	Odcięcie 10%	TC lub IC ≥ 10%	3,7 (1,8; NO)
		TC i IC < 10%	5,7 (4,4; NO)

NO – nie osiągnięto.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

6.4.3 Czas do progresji radiologicznej (TTRP)

Informacje odnośnie czasu wystąpienia progresji radiologicznej, przedstawione przez autorów badania *GO30140*, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Czas do progresji radiologicznej, ATEZO+BEV, badanie *GO30140*.

Ocena	ATEZO+BEV, mediana czasu do progresji radiologicznej (95% CI) [miesiące]	
	Grupa A	Grupa F
ocena niezależnej komisji wg RECIST 1.1	8,9 (5,6; 13,6)	5,6 (3,7; NO)
ocena niezależnej komisji wg mRECIST	8,9 (6,0; 13,6)	5,6 (3,7; NO)
ocena lokalna badaczy wg RECIST 1.1	9,0 (6,0; 12,8)	7,5 (3,8; 9,4)

NO – nie osiągnięto.

W grupie A mediana czasu do progresji radiologicznej wyniosła 8,9 (95% CI: 5,6; 13,6) miesiąca w ocenie niezależnej komisji według kryteriów RECIST 1.1. Pozostałe warianty analizy były zbliżone i spójne z tym wynikiem – również ocena lokalna badaczy, w której mediana czasu do progresji radiologicznej wyniosła 9,0 (95% CI: 6,0; 12,8) miesięcy.

W grupie F mediana czasu do progresji radiologicznej była dużo krótsza niż w grupie A i wyniosła 5,6 (95% CI: 3,7; nie osiągnięto) miesięcy w ocenie niezależnej komisji według kryteriów RECIST. Identyczny wynik komisja podała, korzystając z definicji progresji w oparciu o zmodyfikowane kryteria RECIST. Natomiast w ocenie lokalnej badaczy mediana czasu do progresji radiologicznej była dłuższa – wyniosła 7,5 (95% CI: 3,8; 9,4) miesiąca.

6.4.4 Ocena odpowiedzi na leczenie

Kolejna tabela przedstawia informacje na temat poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie, które odnotowano w grupach A i F badania *GO30140*. Badacze podali, że odpowiedź na leczenie w grupie A występowała najczęściej podczas pierwszej lub drugiej oceny nowotworu (30/37 [81%] chorych), a u 7/37 (19%) pacjentów odpowiedź odnotowano po 5 miesiącach.

Tabela 52. Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie, ATEZO+BEV, badanie *GO30140*.

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	ATEZO+BEV, n (%)		
	wg RECIST 1.1	wg mRECIST	wg oceny badaczy
Grupa A			
Potwierdzona obiektywna odpowiedź (95% CI)	37/104 (36% [26%; 46%])	41/104 (39% [30%; 50%])	34/104 (33% [24%; 43%])

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	ATEZO+BEV, n (%)		
	wg RECIST 1.1	wg mRECIST	wg oceny badaczy
CR	12/104 (12%)	16/104 (15%)	3/104 (3%)
PR	25/104 (24%)	25/104 (24%)	31/104 (30%)
StD	37/104 (36%)	33/104 (32%)	44/104 (42%)
PD	25/104 (24%)	25/104 (24%)	20/104 (19%)
Wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + StD)	74/104 (71%)	74/104 (71%)	78/104 (75%)
Odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych	28/37 (76%)	28/41 (68%)	24/34 (71%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [miesiące]	NO (11,8; NO)	NO (11,8; NO)	NO (11,7; NO)
Odpowiedź na leczenie trwająca > 6 miesięcy	24/104 (23%*)	bd.	bd.
Grupa F			
Potwierdzona obiektywna odpowiedź (95% CI)	12*/60 (20% [11%; 32%])	16*/60 (27% [16%; 40%])	8*/60 (13% [6%; 25%])
CR	1/60 (2%)	3/60 (5%)	0/60 (0%)
PR	11/60 (18%)	13/60 (22%)	8/60 (13%)
StD	28/60 (47%)	25/60 (42%)	33/60 (55%)
PD	17/60 (28%)	16/60 (27%)	17/60 (28%)
Wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + StD)	40/60 (67%)	41/60 (68%)	41/60 (68%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [miesiące]	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	NO (5,5; NO)
Ogółem			
Potwierdzona obiektywna odpowiedź (95% CI)	49/164 (30%)*	57/164 (35%)*	42/164 (26%)*
CR	13/164 (8%)*	19/164 (12%)*	3/164 (2%)*
PR	36/164 (22%)*	38/164 (23%)*	39/164 (24%)*
StD	65/164 (40%)*	58/164 (35%)*	77/164 (47%)*
PD	42/164 (26%)*	41/164 (25%)*	37/164 (23%)*
Wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + StD)	114/164 (70%)*	115/164 (70%)*	119/164 (73%)*
Odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych	nd.^	nd.^	nd.^
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [miesiące]	nd.	nd.	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ nie podano takich informacji dla grupy F, co uniemożliwiło przedstawienie danych zbiorczo dla obu grup;

NO – nie osiągnięto.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

W zależności od przyjętych kryteriów analizy – RECIST 1.1, mRECIST oraz oceny badacza – potwierdzoną odpowiedź obiektywną uzyskało łącznie w obu grupach odpowiednio 30%, 35% i 26% chorych. W przypadku dwóch pierwszych kryteriów stosowanych przez niezależną instytucję oceniającą odpowiedź całkowitą uzyskało 8% i 12% w obu analizowanych grupach – znacznie mniej, bo tylko u 2% chorych CR stwierdzili w ramach swojej analizy badacze. Z kolei stabilną chorobę badacze odnotowali u większego odsetka pacjentów niż w przypadku dwóch pozostałych analiz, odpowiednio 47% vs 35-40%. Niezależnie od przyjętych kryteriów kontrolę choroby uzyskało 70-73% pacjentów. Odpowiedź dłuższą niż 6 miesięcy stwierdzono u 24 (23%) chorych wg RECIST 1.1. Odsetek chorych uzyskujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie, jak i CR, był większy w grupie A w porównaniu do grupy F. W żadnej z grup nie została osiągnięta mediana czasu trwania odpowiedzi. Dodatkowo dla grupy A podano, że odsetek chorych, u których w momencie odcięcia danych trwała odpowiedź na leczenie mieścił się w zakresie 68-76%.

W badaniu GO30140 podano także informacje na temat obiektywnej odpowiedzi wg RECIST 1.1 w wyróżnionych podgrupach chorych w ramach grupy A. W zależności od analizowanej podgrupy odpowiedź obiektywna mieściła się najczęściej w zakresie 27-62%, wyjątek stanowili chorzy, u których etiologia HCC była niewirusowa (18%). Zauważyć można, że znacznie większy odsetek ORR stwierdzono u pacjentów bez MVI, EHS czy MVI lub EHS w porównaniu do chorych z tymi cechami chorobowymi, odpowiednio 43% vs 29%, 53% vs 28% i 62% vs 32%. Dane te prezentuje kolejna tabela.

Tabela 53. Odpowiedź obiektywna na leczenie, analiza w podgrupach, ATEZO+BEV, badanie GO30140.

Podgrupa		ATEZO+BEV, n/N (% [95% CI])
łącznie		37/104 (36% [26%; 46%])
Wiek	< 65 lat	25/67 (37% [26%; 50%])
	≥ 65 lat	12/37 (32% [18%; 50%])
Płeć	Mężczyźni	30/84 (36% [26%; 47%])
	Kobiety	7/20 (35% [15%; 59%])
Rasa	Azjatycka	26/75 (35% [24%; 47%])
	Biała	8/20 (40% [19%; 64%])
	Czarna lub afroamerykańska	3/7 (43% [10%; 82%])
Region geograficzny	Azja (z wyłączeniem Japonii)	19/59 (32% [21%; 46%])
	Reszta świata	18/45 (40% [26%; 56%])
Stopień sprawności wg ECOG	0	23/52 (44% [31%; 59%])
	1	14/52 (27% [16%; 41%])

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Podgrupa		ATEZO+BEV, n/N (% [95% CI])	
Stężenie AFP	< 400 ng/ml	23/60 (38% [26%; 52%])	
	≥ 400 ng/ml	13/37 (35% [20%; 53%])	
MVI	Tak	16/55 (29% [18%; 43%])	
	Nie	21/49 (43% [29%; 58%])	
EHS	Tak	21/74 (28% [19%; 40%])	
	Nie	16/30 (53% [34%; 72%])	
MVI lub EHS	Tak	29/91 (32% [23%; 43%])	
	Nie	8/13 (62% [32%; 86%])	
Choroba wysokiego ryzyka [^]	Tak	9/26 (35% [17%; 56%])	
	Nie	28/78 (36% [25%; 48%])	
Przyczyna HCC	WZW typu B	17/51 (33% [21%; 48%])	
	WZW typu C	16/31 (52% [33%; 70%])	
	Niewirusowa	4/22 (18% [5%; 40%])	
Status PD-L1	Odcięcie 1%	TC lub IC ≥ 1%	25/61 (41% [29%; 54%])
		TC i IC < 1%	7/25 (28% [12%; 49%])
	Odcięcie 5%	TC lub IC ≥ 5%	17/37 (46% [30%; 63%])
		TC i IC < 5%	15/49 (31% [18%; 45%])
	Odcięcie 10%	TC lub IC ≥ 10%	15/30 (50% [31%; 69%])
		TC i IC < 10%	17/56 (30% [19%; 44%])

[^] chorzy z naciekiem przewodu żółciowego, głównej żyły wrotnej i ≥ 50% zajęciem wątroby.

6.5 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia (atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem): 104 chorych w grupie A i 60 w grupie F (nie przedstawiono informacji z drugiego ramienia tej grupy, w którym stosowano monoterapię atezolizumabem, gdyż nie była ona przedmiotem analizy niniejszego raportu). W grupie A mediana leczenia wyniosła 8,3 miesiąca (IQR: 3,4; 12,5) dla atezolizumabu i 8,2 miesiąca (IQR: 2,8; 12,2) dla bewacyzumabu, a w grupie F 5,2 miesiąca (IQR: 2,9; 6,9) dla atezolizumabu i 4,9 miesiąca (IQR: 2,8; 6,4) dla bewacyzumabu.

Ponieważ w obu grupach stosowano taki sam schemat dawkowania, gdzie było to możliwe, dane zostały zsumowane.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

6.5.1 Zdarzenia niepożądane (AEs)

Autorzy badania *GO30140* podali informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych w grupach A i F leczonych ATEZO+BEV bez względu na stopień nasilenia. Dane te prezentuje poniższa tabela.

Tabela 54. AEs, populacja bezpieczeństwa, badanie *GO30140*.

Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
100/104 (96%)	57/60 (95%)	157/164 (95,7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość raportowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Ogółem odsetek pacjentów, u których wystąpiło AE bez względu na stopień nasilenia wynosił 95,7%.

6.5.2 AEs 3 lub 4 stopnia

Osobno przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych przyjmujących terapię ATEZO+BEV w 3 lub 4 stopniu nasilenia – szczegóły zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 55. AEs 3 lub 4 stopnia, populacja bezpieczeństwa, badanie *GO30140*.

Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)
55/104 (53%)	bd.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia raportowano u 53% pacjentów leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie A. Autorzy nie podali informacji dotyczących takich AEs dla terapii skojarzonej w grupie F.

6.5.3 AEs 5 stopnia

Dodatkowo podano informacje dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych 5 stopnia – szczegóły w tabeli poniżej. AEs 5 stopnia raportowano jedynie wśród pacjentów w grupie A; w grupie F nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych.

Tabela 56. AEs raportowane w 5 stopniu nasilenia, populacja bezpieczeństwa, badanie *GO30140*.

AEs	Grupa A, n/N (%)
Ogółem	7/104 (7%)
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1/104 (1%)
Zakażenie krwi (<i>bacteraemia</i>)	1/104 (1%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	Grupa A, n/N (%)
Bakteryjne zapalenie otrzewnej	1/104 (1%)
Nagłe zatrzymanie krążenia	1/104 (1%)
Zaburzenia czynności wątroby	1/104 (1%)
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	1/104 (1%)
Marskość wątroby	1/104 (1%)

Odsetek chorych, u których raportowano AEs 5 stopnia, wyniósł 7%. Wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w badaniu GO30140 można wyróżnić: krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zakażenie krwi, bakteryjne zapalenie otrzewnej, nagłe zatrzymanie krążenia, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie płuc (*pneumonitis*) i marskość wątroby. Trzy z nich, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie płuc oraz marskość wątroby, zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem.

6.5.4 AEs związane z leczeniem (TRAEs)

Osobno przedstawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych, które w ocenie badacza mogły być związane z podawanym leczeniem – szczegóły w poniższej tabeli.

Tabela 57. TRAEs, populacja bezpieczeństwa, badanie GO30140.

TRAEs [^]	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%) [*]	
Ogółem	91/104 (88%)	41/60 (68%)	132/164 (80,5%)	
3 lub 4 stopnia	Ogółem	bd.	nd.	
	Nadciśnienie tętnicze [#]	13/104 (13%)	3/60 (5%)	16/164 (9,8%)
	Białkomocz [#]	7/104 (7%)	2/60 (3%)	9/164 (5,5%)
5 stopnia	Zaburzenia czynności wątroby	1/104 (1%)	bd.	nd.
	Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	1/104 (1%)	bd.	nd.
	Marskość wątroby	1/104 (1%)	bd.	nd.
STRAEs	Ogółem	25/104 (24%)	7/60 (12%)	32/164 (19,5%)
	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	2/104 (2%)	bd.	nd.
	Zapalenie okrężnicy (<i>colitis</i>)	2/104 (2%)	bd.	nd.
	Krwotok z żyłaków przełyku	2/104 (2%)	bd.	nd.

TRAEs [^]	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%) [*]
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	2/104 (2%)	bd.	nd.
Biegunka	bd.	1/60 (2%*) ^{^^}	nd.
Krwotok z wrzodu dwunastnicy (<i>duodenal ulcer haemorrhage</i>)	bd.	1/60 (2%*) ^{^^}	nd.
Krwotok z przewodu pokarmowego (<i>gastric haemorrhage</i>)	bd.	1/60 (2%*) ^{^^}	nd.
Zespół Guillaina-Barrégo	bd.	1/60 (2%*) ^{^^}	nd.
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	bd.	1/60 (2%*) ^{^^}	nd.
Krwawienie z nosa	bd.	1/60 (2%*) ^{^^}	nd.
Gorączka	bd.	1/60 (2%*) ^{^^}	nd.
Zator (<i>embolism</i>)	bd.	1/60 (2%*) ^{^^}	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

wymienione jako najczęstsze TRAEs 3 lub 4 stopnia;

[^] zdarzenia związane z leczeniem w ocenie badacza;

^{^^} żadne ze zdarzeń nie było raportowane u więcej niż jednego pacjenta.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem bez względu na stopień nasilenia łącznie wystąpiły u 80,5% chorych otrzymujących atezolizumab i bewacyzumab. Biorąc pod uwagę grupy osobno, w grupie A stwierdzono je u 88% pacjentów, a w grupie F u 68% chorych, co może wynikać z faktu, że w pierwszej grupie mediana czasu leczenia była ponad 3 miesiące dłuższa niż w drugiej (8,2 vs 5,2 miesiąca dla atezolizumabu i 8,2 vs 4,9 miesiąca dla bewacyzumabu).

TRAEs 3 lub 4 stopnia odnotowano u 37% chorych w grupie F – danych takich nie przedstawiono w badaniu dla grupy A. Najczęściej raportowanym TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia łącznie w obu grupach było nadciśnienie tętnicze (9,8%).

W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, trzy z nich uznano za związane z prowadzonym leczeniem: zaburzenia czynności wątroby, zapalenie płuc oraz marskość wątroby. Każde z nich wystąpiło u 1 chorego.

Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 24% chorych w grupie A oraz u 12% w grupie F – ogółem u 19,5% otrzymujących leczenie atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem. Różnice między grupami mogą wynikać z faktu, że jak wspomniano wyżej w pierwszej grupie mediana czasu leczenia była ponad 3 miesiące dłuższa niż w drugiej. Odsetek poszczególnych STRAEs był niewielki i wynosił 2% w przypadku każdego z podanych zdarzeń.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

6.5.5 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

Autorzy badania *GO30140* podali informacje dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych, które raportowano u pacjentów leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem – szczegóły w poniższej tabeli.

Tabela 58. SAEs, populacja bezpieczeństwa, badanie *GO30140*.

Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
46/104 (44%)	15/60 (25%)	61/164 (37,2%)

Podsumowując dane obu grup, ciężkie zdarzenie niepożądane raportowano u 37,2% chorych otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem. Wśród pacjentów w grupie A SAEs odnotowano u 44% pacjentów, natomiast w grupie F u 25% chorych. Różnice między grupami mogą wynikać z faktu, że w pierwszej grupie mediana czasu leczenia była ponad 3 miesiące dłuższa niż w drugiej (8,2 vs 5,2 miesiąca dla atezolizumabu i 8,2 vs 4,9 miesiąca dla bewacyzumabu).

6.5.6 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz dodatkowo dane odnośnie AEs prowadzących do zakończenia leczenia tylko jednym z leków w ramach analizowanej terapii skojarzonej.

Tabela 59. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, populacja bezpieczeństwa, badanie *GO30140*.

AEs	Grupa A			Grupa F			ATEZO+BEV ogółem, n/N (%)*
	ATEZO+BEV, n/N (%)	ATEZO, n/N (%)	BEV, n/N (%)	ATEZO+BEV, n/N (%)	ATEZO, n/N (%)	BEV, n/N (%)	
Ogółem	10/104 (10%)	18/104 (17%) [^]		2/60 (3%)	6/60 (10%) ^{^^}		12/164 (7,3%)
Zaburzenia czynności wątroby (<i>abnormal hepatic function</i>)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Niedoczynność kory nadnerczy	1/104 (1%)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Autoimmunologiczne zapalenie mózgu (<i>autoimmune encephalitis</i>)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zespół ucisku rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym	1/104 (1%)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	Grupa A			Grupa F			ATEZO+BEV ogółem, n/N (%)*
	ATEZO+BEV, n/N (%)	ATEZO, n/N (%)	BEV, n/N (%)	ATEZO+BEV, n/N (%)	ATEZO, n/N (%)	BEV, n/N (%)	
Zapalenie dróg żółciowych	1/104 (1%)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Polekowe uszkodzenia wątroby	1/104 (1%)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Duszności	1/104 (1%)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwotok z przewodu pokarmowego (<i>gastrointestinal haemorrhage</i>)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	1/104 (1%)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Bakteryjne zapalenie otrzewnej	1/104 (1%)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwotok podpajęczynówkowy	1/104 (1%)	1/104 (1%)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zespół Guillaina-Barre'go	0/104 (0%)	0/104 (0%)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/60 (2%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Uczucie niepokoju (<i>anxiety</i>)	0/104 (0%)	0/104 (0%)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/60 (2%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	bd.	1/104 (1%)	0/104 (0%)	bd.	0/60 (0%)	0/60 (0%)	nd.
Gorączka	bd.	0/104 (0%)	bd.	bd.	1/60 (2%)	bd.	nd.
Krwotok z żyłaków przetyku	bd.	bd.	2/104 (2%)	bd.	bd.	0/60 (0%)	nd.
Białkomocz	bd.	bd.	1/104 (1%)	bd.	bd.	1/60 (2%)	nd.
Krwotok z wrzodu dwunastnicy (<i>duodenal ulcer haemorrhage</i>)	bd.	bd.	0/104 (0%)	bd.	bd.	1/60 (2%)	nd.
Krwotok do jamy otrzewnej (<i>intra-abdominal haemorrhage</i>)	bd.	bd.	1/104 (1%)	bd.	bd.	0/60 (0%)	nd.
Leukoencefalopatia	bd.	bd.	1/104 (1%)	bd.	bd.	0/60 (0%)	nd.
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	bd.	bd.	1/104 (1%)	bd.	bd.	0/60 (0%)	nd.
Pęknięcie wrzodu dwunastnicy	bd.	bd.	1/104 (1%)	bd.	bd.	0/60 (0%)	nd.
Krwawienie z nosa	bd.	bd.	0/104 (0%)	bd.	bd.	1/60 (2%)	nd.
Nefropatia nadciśnieniowa	bd.	bd.	0/104 (0%)	bd.	bd.	1/60 (2%)	nd.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane dotyczą zakończenia leczenia którymkolwiek z produktów leczniczych (ATEZO lub BEV);

^^ dane prezentują liczbę i odsetek chorych, którzy zakończyli terapię jednym lub obydwoma analizowanymi lekami.

Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do jednoczesnego zakończenia leczenia atezolizumabem i bewacyzumabem odnotowano w grupie A u 10% chorych, a w grupie F u 3% pacjentów. Z kolei AEs, których wystąpienie skutkowało zakończeniem terapii którymkolwiek z leków stwierdzono u 17% chorych z grupy A, a w grupie F u 10% chorych odnotowano AEs, które doprowadziły do zakończenia terapii atezolizumabem, bewacyzumabem lub obydwoma lekami. Obserwowane różnice między grupami mogą wynikać z faktu, że w pierwszej grupie mediana czasu leczenia była ponad 3 miesiące dłuższa niż w drugiej (8,2 vs 5,2 miesiąca dla atezolizumabu i 8,2 vs 4,9 miesiąca dla bewacyzumabu). Łącznie AEs prowadzące do jednoczesnego zakończenia terapii ATEZO i BEV stwierdzono u 7,3% chorych.

Większość AEs, które prowadziły do zakończenia terapii wystąpiły tylko u 1 chorego – wyjątek stanowi krwotok z żyłaków przełyku, który zaobserwowano u 2 pacjentów i który doprowadził do zakończenia terapii tylko bewacyzumabem.

6.5.7 AEs prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, które prowadziły do zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Ponieważ w opisie procedur stosowanych w badaniu zaznaczono, że redukcja dawki nie była dozwolona, można przyjąć, że badacze podali informacje tylko o czasowym przerwaniu analizowanego leczenia (*interruption*).

Tabela 60. AEs prowadzące do zmniejszenia dawek leczenia, populacja bezpieczeństwa, badanie GO30140.

Grupa	ATEZO+BEV, n/N (%)	ATEZO, n/N (%)	BEV, n/N (%)
Grupa A	bd.	50/104 (48%) [^]	
Grupa F	9/60 (15%) ^{^^}		

[^] dane dotyczą zakończenia leczenia którymkolwiek z produktów leczniczych (ATEZO lub BEV);

^{^^} badacze nie sprecyzowali, czy czasowe przerwanie terapii nastąpiło dla jednego (ATEZO lub BEV) z analizowanych leków czy dla obu jednocześnie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia którymkolwiek z produktów leczniczych raportowano u 48% chorych w grupie A. Wśród pacjentów w grupie F takie AEs odnotowano u 15%. Obserwowane różnice między grupami mogą wynikać z faktu, że w pierwszej grupie mediana czasu leczenia była ponad 3 miesiące dłuższa niż w drugiej (8,2 vs 5,2 miesiąca dla atezolizumabu i 8,2 vs 4,9 miesiąca dla bewacyzumabu).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

6.5.8 AEs specjalnego zainteresowania

Autorzy przedstawili także informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania podczas terapii atezolizumabem bez względu na stopień nasilenia oraz 3 lub 4 stopnia – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 61. AEs specjalnego zainteresowania dotyczące leczenia atezolizumabem, badanie GO30140.

AEs	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
bez względu na stopień nasilenia			
Wysypka	24/104 (23%)	12/60 (20%)	36/164 (22,0%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	16/104 (15%)	3/60 (5%)	19/164 (11,6%)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	14/104 (14%)	4/60 (7%)	18/164 (11,0%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	12/104 (12%)	3/60 (5%)	15/164 (9,1%)
Niedoczynność tarczycy	9/104 (9%)	3/60 (5%)	12/164 (7,3%)
Wodobrzusze	7/104 (7%)	4/60 (7%)	11/164 (6,7%)
Reakcje związane z wlewem	5/104 (5%)	2/60 (3%)	7/164 (4,3%)
Encefalopatia wątrobowa	4/104 (4%)	1/60 (2%)	5/164 (3,0%)
Hiperbilirubinemia	4/104 (4%)	0/60 (0%)	4/164 (2,4%)
Zapalenie jelita grubego	3/104 (3%)	0/60 (0%)	3/164 (1,8%)
Wysypka plamisto-grudkowa (<i>maculo-papular rash</i>)	3/104 (3%)	2/60 (3%)	5/164 (3,0%)
Hiperamonemia	3/104 (3%)	0/60 (0%)	3/164 (1,8%)
Podwyższona aktywność γ -glutamylotransferazy	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Krwotok z żyłaków przetyku	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Rabdomioliza	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Egzema	2/104 (2%)	1/60 (2%)	3/164 (1,8%)
Zaburzenia czynności wątroby	1/104 (1%)	2/60 (3%)	3/164 (1,8%)
Polekowe uszkodzenia wątroby	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Podwyższone stężenie amoniaku w surowicy krwi	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Niedoczynność kory nadnerczy	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Autoimmunologiczne zapalenie mózgu (<i>autoimmune encephalitis</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Cukrzyca	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Niewydolność wątroby	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)

AEs	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
Zapalenie wątroby	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Podwyższona aktywność enzymów trzustkowych	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zaburzenia w wynikach czynnościowych testów wątrobowych	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zapalenie trzustki	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Ropne zapalenie mięśni (<i>pyomyositis</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Cukrzyca typu I	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Trądzikopodobne zapalenie skóry	1/104 (1%)	1/60 (2%)	2/164 (1,2%)
Żylaki przełyku	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Nadczynność tarczycy	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Wysypka krostkowa (<i>pustular rash</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zapalenie skóry (<i>dermatitis</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Wysypka rumieniowa (<i>erythematous rash</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Niedokrwistość hemolityczna	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Marskość wątroby	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Wysypka ze świądem (<i>pruritic rash</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Wrzody skórne (<i>skin ulcer</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zespół Guillaina-Barrégo	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Ostre zapalenie oskrzelików (<i>bronchiolitis</i>)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Zapalenie mięśnia sercowego	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Wysypka o charakterze grudkowym (<i>papular rash</i>)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Łuszczenie się skóry	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Chorioretinopatia	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Podwyższona aktywność aminotransferaz	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
3 lub 4 stopnia			
Wysypka	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	5/104 (5%)	2/60 (3%)	7/164 (4,3%)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	6/104 (6%)	2/60 (3%)	8/164 (4,9%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	3/104 (3%)	0/60 (0%)	3/164 (1,8%)
Niedoczynność tarczycy	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Wodobrzusze	3/104 (3%)	0/60 (0%)	3/164 (1,8%)
Reakcje związane z wlewem	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)

AEs	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
Encefalopatia wątrobowa	2/104 (2%)	1/60 (2%)	3/164 (1,8%)
Hiperbilirubinemia	3/104 (3%)	0/60 (0%)	3/164 (1,8%)
Zapalenie jelita grubego	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Wysypka plamisto-grudkowa (<i>maculo-papular rash</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Hiperamonemia	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Podwyższona aktywność γ -glutamylotransferazy	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwotok z żyłaków przełyku	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Rabdomioliza	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Egzema	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zaburzenia czynności wątroby	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Polekowe uszkodzenia wątroby	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Podwyższone stężenie amoniaku w surowicy krwi	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Niedoczynność kory nadnerczy	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Autoimmunologiczne zapalenie mózgu (<i>autoimmune encephalitis</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Cukrzyca	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Niewydolność wątroby	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zapalenie wątroby	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Podwyższona aktywność enzymów trzustkowych	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zaburzenia w wynikach czynnościowych testów wątrobowych	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zapalenie trzustki	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Ropne zapalenie mięśni (<i>pyomyositis</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Cukrzyca typu I	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Trądzikopodobne zapalenie skóry	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Żyłaki przełyku	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Nadczynność tarczycy	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Wysypka krostkowa (<i>pustular rash</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zapalenie skóry (<i>dermatitis</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Wysypka rumieniowa (<i>erythematous rash</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Niedokrwistość hemolityczna	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
Marskość wątroby	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Wysypka ze świądem (<i>pruritic rash</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Wrzody skórne (<i>skin ulcer</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zespół Guillaina-Barrégo	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Ostre zapalenie oskrzelików (<i>bronchiolitis</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zapalenie mięśnia sercowego	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Wysypka o charakterze grudkowym (<i>papular rash</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Łuszczenie się skóry	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Chorioretinopatia	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Podwyższona aktywność aminotransferaz	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania bez względu na stopień nasilenia podczas terapii atezolizumabem były wysypka (22,0%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (11,6%) oraz podwyższone stężenie bilirubiny we krwi (11,0%). Biorąc pod uwagę osobno obie grupy w przypadku dwóch ostatnich AEs odsetki chorych były odpowiednio 3- i 2-krotnie wyższe w grupie A, co może wynikać z faktu, że mediana okresu obserwacji była ponad 3 miesiące dłuższa w tej grupie niż w drugiej z analizowanych w badaniu (8,2 vs 5,2 miesiąca dla atezolizumabu i 8,2 vs 4,9 miesiąca dla bewacyzumabu).

W przypadku zdarzeń 3 lub 4 stopnia najczęściej raportowano podwyższone stężenie bilirubiny we krwi (4,9%) oraz zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej (4,3%). Odsetki pozostałych AEs specjalnego zainteresowania w 3 lub 4 stopniu nie przekraczały 2%.

Osobno przedstawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania odnoszących się do leczenia bewacyzumabem bez względu na stopień nasilenia oraz 3 lub 4 stopnia – zebrano je w poniższej tabeli.

Tabela 62. AEs specjalnego zainteresowania dotyczące leczenia bewacyzumabem, badanie GO30140.

AEs	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
bez względu na stopień nasilenia			
Białkomocz	38/104 (37%)	14/60 (23%)	52/164 (31,7%)
Nadciśnienie tętnicze	22/104 (21%)	9/60 (15%)	31/164 (18,9%)
Krwawienie z nosa	13/104 (13%)	7/60 (12%)	20/164 (12,2%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
Siniec (<i>contusion</i>)	3/104 (3%)	1/60 (2%)	4/164 (2,4%)
Krwiomocz	3/104 (3%)	1/60 (2%)	4/164 (2,4%)
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	3/104 (3%)^	0/60 (0%)	3/164 (1,8%)
Krwotok z żyłaków przełyku (<i>esophageal varices haemorrhage</i>)	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Krwotok z guzków krwawniczych (<i>haemorrhoidal haemorrhage</i>)	2/104 (2%)	1/60 (2%)	3/164 (1,8%)
Hematochezja	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Krwotok z przewodu pokarmowego (<i>gastrointestinal haemorrhage</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Udar niedokrwienny mózgu	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Pęknięcie wrzodu dwunastnicy	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwotok do jamy otrzewnej (<i>intra-abdominal haemorrhage</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zatorowość płucna	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Ropień zaotrzewnowy	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwotok podpajęczynówkowy	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwotok z przewodu pokarmowego (<i>gastric haemorrhage</i>)	1/104 (1%)	1/60 (2%)	2/164 (1,2%)
Krwawienie z dziąseł (<i>gingival bleeding</i>)	1/104 (1%)	1/60 (2%)	2/164 (1,2%)
Zaburzenia gojenia ran (<i>impaired healing</i>)	1/104 (1%)	1/60 (2%)	2/164 (1,2%)
Krwotok z odbyticy	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Nagłe zatrzymanie krążenia	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Wybroczyny (<i>ecchymosis</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwioplucie	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zakrzepica żyły szyjnej	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Leukoencefalopatia	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwotok otrzewnowy (<i>peritoneal hemorrhage</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Bakteryjne zapalenie otrzewnej	1/104 (1%)^	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zakrzepica	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Przemijający atak niedokrwienny (ang. TIA, <i>Transient Ischemic Attack</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwotok z wrzodu dwunastnicy (<i>duodenal ulcer haemorrhage</i>)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Zator (<i>embolism</i>)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Nadciśnienie tętnicze pierwotne	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
Nefropatia nadciśnieniowa	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Krwotok z guza (<i>tumour haemorrhage</i>)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Zakrzepica żyły głównej (<i>vena cava thrombosis</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Stolec smolisty	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
3 lub 4 stopnia			
Białkomocz	7/104 (7%)	3/60 (5%)	10/164 (6,1%)
Nadciśnienie tętnicze	15/104 (14%)	3/60 (5%)	18/164 (11,0%)
Krwawienie z nosa	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Siniac (<i>contusion</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Krwiomocz	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Krwotok z żyłaków przełyku (<i>esophageal varices haemorrhage</i>)	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Krwotok z guzków krwawniczych (<i>haemorrhoidal haemorrhage</i>)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Hematochezja	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Krwotok z przewodu pokarmowego (<i>gastrointestinal haemorrhage</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Udar niedokrwienny mózgu	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Pęknięcie wrzodu dwunastnicy	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwotok do jamy otrzewnej (<i>intra-abdominal haemorrhage</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zatorowość płucna	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Ropień zaotrzewnowy	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwotok podpajęczynówkowy	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Krwotok z przewodu pokarmowego (<i>gastric haemorrhage</i>)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Krwawienie z dziąseł (<i>gingival bleeding</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zaburzenia gojenia ran (<i>impaired healing</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Krwotok z odbytnicy	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Nagłe zatrzymanie krążenia	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Wybroczyny (<i>ecchymosis</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Krwioplucie	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zakrzepica żyły szyjnej	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Leukoencefalopatia	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Krwotok otrzewnowy (<i>peritoneal hemorrhage</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
Bakteryjne zapalenie otrzewnej	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zakrzepica	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Przemijający atak niedokrwienny (ang. TIA, <i>Transient Ischemic Attack</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Krwotok z wrzodu dwunastnicy (<i>duodenal ulcer haemorrhage</i>)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Zator (<i>embolism</i>)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze pierwotne	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Nefropatia nadciśnieniowa	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Krwotok z guza (<i>tumour haemorrhage</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zakrzepica żyły głównej (<i>vena cava thrombosis</i>)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Stolec smolisty	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ odnośnie tych AEs odnotowano po jednym przypadku zgonu.

Biorąc pod uwagę dane łączne dla obu grup, najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania jakiegokolwiek stopnia dotyczące leczenia bewacyzumabem to białkomocz (31,7%), nadciśnienie tętnicze (18,9%) oraz krwawienie z nosa (12,2%). Odsetki przedstawionych AEs były podobne w obu wyróżnionych grupach.

Z kolei wśród AEs specjalnego zainteresowania 3 lub 4 stopnia najczęściej w obu analizowanych grupach łącznie obserwowano: nadciśnienie tętnicze (11,0%) i białkomocz (6,1%). Odsetki pozostałych AEs specjalnego zainteresowania wynosiły nie więcej niż 2%.

6.5.9 Poszczególne AEs

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane, raportowane u chorych w grupach A i F, leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, bez względu na stopień nasilenia oraz 3 lub 4 stopnia (opisano AEs bez względu na stopień nasilenia, występujące u $\geq 5\%$ chorych z grupy ATEZO+BEV [grupa A lub F], a następnie podano dla tych zdarzeń informacje o ich częstotliwości w 3 lub 4 stopniu nasilenia).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 63. Poszczególne AEs raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów z grupy ATEZO+BEV [grupa A lub F] (bez względu na stopień nasilenia oraz w 3 lub 4 stopniu), populacja bezpieczeństwa, badanie G030140.

AEs	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
bez względu na stopień nasilenia			
Białkomocz	38/104 (37%)	14/60 (23%)	52/164 (31,7%)
Zmniejszone łaknienie	36/104 (35%)	8/60 (13%)	44/164 (26,8%)
Zmęczenie	29/104 (28%)	12/60 (20%)	41/164 (25,0%)
Gorączka	24/104 (23%)	6/60 (10%)	30/164 (18,3%)
Wysypka	24/104 (23%)	12/60 (20%)	36/164 (22,0%)
Biegunka	23/104 (22%)	9/60 (15%)	32/164 (19,5%)
Nadciśnienie tętnicze	22/104 (21%)	9/60 (15%)	31/164 (18,9%)
Ból brzucha	21/104 (20%)	9/60 (15%)	30/164 (18,3%)
Świąd	21/104 (20%)	3/60 (5%)	24/164 (14,6%)
Zaparcia	20/104 (19%)	5/60 (8%)	25/164 (15,2%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	19/104 (18%)	5/60 (8%)	24/164 (14,6%)
Obrzęk obwodowy	17/104 (16%)	5/60 (8%)	22/164 (13,4%)
Ból stawów	16/104 (15%)	8/60 (13%)	24/164 (14,6%)
Kaszel	16/104 (15%)	4/60 (7%)	20/164 (12,2%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	16/104 (15%)	3/60 (5%)	19/164 (11,6%)
Niedokrwistość	15/104 (14%)	1/60 (2%)	16/164 (9,8%)
Zmiana głosu (dysfonia)	14/104 (13%)	3/60 (5%)	17/164 (10,4%)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	14/104 (13%)	4/60 (7%)	18/164 (11,0%)
Nudności	14/104 (13%)	4/60 (7%)	18/164 (11,0%)
Krwawienie z nosa	13/104 (13%)	7/60 (12%)	20/164 (12,2%)
Hipoalbuminemia	13/104 (13%)	4/60 (7%)	17/164 (10,4%)
Niestrawność	12/104 (12%)	1/60 (2%)	13/164 (7,9%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	12/104 (12%)	3/60 (5%)	15/164 (9,1%)
Bezsenna	12/104 (12%)	1/60 (2%)	13/164 (7,9%)
Podwyższone stężenie fosfatasy alkalicznej we krwi	11/104 (11%)	0/60 (0%)	11/164 (6,7%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	11/104 (11%)	5/60 (8%)	16/164 (9,8%)
Wzdęcie brzucha	10/104 (10%)	3/60 (5%)	13/164 (7,9%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
Duszności	10/104 (10%)	4/60 (7%)	14/164 (8,5%)
Wymioty	10/104 (10%)	1/60 (2%)	11/164 (6,7%)
Spadek masy ciała	9/104 (9%)	2/60 (3%)	11/164 (6,7%)
Ból pleców	8/104 (8%)	3/60 (5%)	11/164 (6,7%)
Ból mięśni	8/104 (8%)	3/60 (5%)	11/164 (6,7%)
Zapalenie jamy ustnej (<i>stomatitis</i>)	8/104 (8%)	5/60 (8%)	13/164 (7,9%)
Wodobrzusze	7/104 (7%)	4/60 (7%)	11/164 (6,7%)
Astenia	6/104 (6%)	1/60 (2%)	7/164 (4,3%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	5/104 (5%)	3/60 (5%)	8/164 (4,9%)
Hiponatremia	5/104 (5%)	0/60 (0%)	5/164 (3,0%)
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	2/104 (2%)	3/60 (5%)	5/164 (3,0%)
3 lub 4 stopnia			
Białkomocz	7/104 (7%)	3/60 (5%)	10/164 (6,1%)
Zmniejszone łaknienie	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zmęczenie	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Gorączka	2/104 (2%)	1/60 (2%)	3/164 (1,8%)
Wysypka	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Biegunka	3/104 (3%)	1/60 (2%)	4/164 (2,4%)
Nadciśnienie tętnicze	15/104 (14%)	3/60 (5%)	18/164 (11,0%)
Ból brzucha	4/104 (4%)	0/60 (0%)	4/164 (2,4%)
Świąd	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zaparcia	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	5/104 (5%)	0/60 (0%)	5/164 (3,0%)
Obrzęk obwodowy	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Ból stawów	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Kaszel	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	5/104 (5%)	2/60 (3%)	7/164 (4,3%)
Niedokrwistość	3/104 (3%)	1/60 (2%)	4/164 (2,4%)
Zmiana głosu (dysfonia)	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	6/104 (6%)	2/60 (3%)	8/164 (4,9%)
Nudności	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Krwawienie z nosa	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

AEs	Grupa A, n/N (%)	Grupa F, n/N (%)	Ogółem, n/N (%)*
Hipoalbuminemia	2/104 (2%)	1/60 (2%)	3/164 (1,8%)
Niestrawność	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	3/104 (3%)	0/60 (0%)	3/164 (1,8%)
Bezsenna	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0/104 (0%)	0/60 (0%)	0/164 (0,0%)
Wzdęcie brzucha	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)
Duszności	2/104 (2%)	3/60 (5%)	5/164 (3,0%)
Wymioty	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Spadek masy ciała	2/104 (2%)	0/60 (0%)	2/164 (1,2%)
Ból pleców	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Ból mięśni	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zapalenie jamy ustnej (<i>stomatitis</i>)	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Wodobrzusze	3/104 (3%)	0/60 (0%)	3/164 (1,8%)
Astenia	1/104 (1%)	0/60 (0%)	1/164 (0,6%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	4/104 (4%)	0/60 (0%)	4/164 (2,4%)
Hiponatremia	5/104 (5%)	1/60 (2%)	6/164 (3,7%)
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	0/104 (0%)	1/60 (2%)	1/164 (0,6%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Biorąc pod uwagę dane zbiorcze dla obu grup, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień nasilenia wśród pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, były białkomocz (31,7%), zmniejszone łaknienie (26,8%), zmęczenie (25,0%) oraz wysypka (22,0%). Natomiast zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia, które zaobserwowano najczęściej, to nadciśnienie tętnicze (11,0%) oraz białkomocz (6,1%). Niezależnie od stopnia nasilenia, większy odsetek zdarzeń niepożądanych raportowano wśród pacjentów w grupie A, w której mediana okresu obserwacji była ponad 3 miesiące dłuższa niż w grupie F.

7 Atezolizumab+bewacyzumab vs BSC – porównanie pośrednie

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ATEZO+BEV vs BSC (+/- placebo) w populacji ogólnej ani w podgrupie nieobjętej obecnym programem lekowym (z EHS). Odnaleziono natomiast badanie RCT *IMbrave150*, w których analizowano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w odniesieniu do sorafenibu oraz 2 badania RCT *APT* i *SHARP* porównujące sorafenib z placebo w ogólnej populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym i/lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, u których wcześniej nie stosowano ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej.

Były to wielośrodkowe próby, przeprowadzone w ramach metodyki poprawnie zaprojektowanego badania klinicznego z randomizacją. Próba *IMbrave150* była prowadzona bez zaślepienia, natomiast w *APT* i *SHARP* zastosowano podwójne zaślepienie, które utrzymywano za pomocą odpowiednio dostosowanego placebo. W badaniu *IMbrave150* oceniano skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem w porównaniu do sorafenibu, a w próbach *APT* i *SHARP* sorafenib w porównaniu do placebo. W grupie placebo pacjenci nie otrzymywali leczenia systemowego ukierunkowanego na raka wątrobowokomórkowego, dlatego przyjęto, że grupa ta będzie reprezentować pacjentów otrzymujących najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Sponsorem próby *IMbrave150* były firmy F. Hoffman-La Roche/Genentech, a badań *APT* i *SHARP* Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals. Szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania efektywności klinicznej atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i placebo.

Badanie	Rodzaj hipotezy	Klasyfikacja AOT-MiT/skala Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy statystycznej	Liczebność grup	Rodzaj analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Badanie oceniające porównanie skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu z sorafenibem								
<i>IMbrave150 (Finn 2020)</i>	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana okresu obserwacji: 8,6 miesiąca (8,9 miesiąca w grupie ATEZO+BEV vs 8,1 miesiąca w grupie SOR)	tak	ATEZO+BEV vs SOR: <ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ITT: 336 vs 165 ▪ populacja bezpieczeństwa: 329 vs 156 	analiza skuteczności: populacja ITT; analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa [^]	wieloośrodkowe (111 ośrodków w 17 krajach, w tym Polska)	F. Hoffman-La Roche/Genentech
Badania oceniające porównanie sorafenibu z placebo								
<i>APT (Cheng 2009, Cheng 2012)</i>	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2;B2;W1)	brak danych ^{^^}	tak	SOR vs BSC: 150 vs 76	analiza skuteczności – pop. ITT; analiza bezpieczeństwa – pop. poddana leczeniu	23 (Chiny, Południowa Korea, Tajwan)	Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals, Inc.
<i>SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012)</i>	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2;B2;W1)	brak danych ^{^^^}	tak	SOR vs BSC: 299 vs 303	analiza skuteczności – pop. ITT; analiza bezpieczeństwa – pop. poddana leczeniu	121 (Europa, Ameryka Płn., Afryka Pd., Australazja)	Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals

[^] pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanego leczenia;

^{^^} okres obserwacji od włączenia do zgonu, zakończenia leczenia, utraty z obserwacji lub daty odcięcia danych;

^{^^^} okres obserwacji do daty odcięcia danych: 17 październik 2006, mediana okresu leczenia: sorafenibem 5,3 mies. (zakres: 0,2-16,1), placebo 4,3 mies. (zakres: 0,1-16,6).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Mediana okresu obserwacji w próbie *IMbrave150* wynosiła 8,6 miesiąca (8,9 miesiąca w grupie ATEZO+BEV i 8,1 miesiąca w grupie SOR). W przypadku obu badań oceniających porównanie sorafenibu z BSC, badacze nie podali dokładnego okresu obserwacji. W próbie *APT* zaznaczono jedynie, że obserwacja pacjenta trwała od włączenia do badania do momentu zgonu, zakończenia leczenia, utraty z obserwacji lub daty odcięcia danych, natomiast w badaniu *SHARP* podano datę odcięcia danych dla planowanej drugiej analizy *interim* przeżycia całkowitego (17 października 2006 roku) oraz medianę czasu leczenia, która wynosiła 4,3 (zakres: 0,1-16,6) miesiąca w grupie otrzymującej BSC oraz 5,3 (0,2-16,1) miesiąca w grupie przyjmującej sorafenib. W próbach *IMbrave150* i *APT* przydzielano pacjentów w stosunku 2:1, natomiast w badaniu *SHARP* w stosunku 1:1.

Wszystkie trzy badania były stosunkowo liczne, uwzględniając kilkaset pacjentów, przy czym pod względem liczebności największa była próba *SHARP*, w której randomizowano 602 chorych (SOR vs BSC: 299 vs 303), a do badania *IMbrave150* o stu pacjentów mniej (dokładnie 501 chorych, ATEZO+BEV vs SOR: 336 vs 165). Najmniej pacjentów obejmowała próba *APT* – randomizacji poddano 226 chorych (SOR vs BSC: 150 vs 76). W każdym z badań wyróżniono również podgrupę chorych z rozsiewem pozawątrobowym (EHS) – w próbie *IMBrave150* podgrupa ta liczyła łącznie 305 chorych: 212 (63%) w grupie ATEZO+BEV oraz 93 (56%) w grupie SOR, podobny udział takich pacjentów obserwowano również w badaniu *SHARP*, gdzie podgrupa ta liczyła łącznie 309 chorych: 159 (53%) w grupie SOR oraz 150 (50%) w grupie BSC. Z kolei w najmniejszej próbie *APT* podgrupa z EHS obejmowała łącznie 155 chorych, z czego 103 (68,7%) otrzymywało sorafenib, a 52 (68,4%) znalazły się w grupie placebo i otrzymały najlepsze leczenie wspomagające. Dodatkowo, w badaniach wyróżniano także podgrupę chorych z naciekiem dużych naczyń krwionośnych i jej liczebność wyniosła 129 (38%) vs 71 (43%) w badaniu *IMbrave150* (ATEZO+BEV vs SOR), 108 (36%) vs 123 (41%) w próbie *SHARP* (SOR vs BSC), oraz 54 (36%) vs 26 (34,2%) w próbie *APT* (SOR vs BSC).

Analiza skuteczności w uwzględnionych badaniach została przeprowadzona w populacji ITT, a analiza bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie (jednocześnie przerywając udział w badaniu) był ponad dwukrotnie niższy w przypadku terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem w porównaniu do placebo (32,1% vs 94,7% i 79,9%, odpowiednio dla prób *IMbrave150*, *APT* i *SHARP*). W przypadku badań oceniających sorafenib w porównaniu z BSC pacjenci mimo zakończenia terapii nadal byli ujęci w badaniu. W porównaniu do BSC, w grupie leczonej atezolizumabem i bewacyzumabem odnotowano

znacznie mniejszy odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu progresji choroby (0,3% vs 63,2% i 20,5%, odpowiednio dla *IMbrave150*, *APT* i *SHARP*).

Tabela 65. Przepływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem i placebo.

Liczebność pacjentów w trakcie badania		
<i>IMbrave150</i>	<i>APT</i>	<i>SHARP</i>
<u>Włączenie do badania (randomizacja):</u>		
ATEZO+BEV: 336 SOR: 165	BSC: 76 SOR: 150	BSC: 303 SOR: 299
<u>Analiza skuteczności:</u>		
ATEZO+BEV: 336 (100%) SOR: 165 (100%)	BSC: 76 (100%) SOR: 150 (100%)	BSC: 303 (100%) SOR: 299 (100%)
<u>Analiza bezpieczeństwa:</u>		
ATEZO+BEV: 329 (97,9%*) SOR: 156 (94,5%*)	BSC: 75 (98,7%*) SOR: 149 (99,3%*)	BSC: 302 (99,7%*) SOR: 297 (99,3%*)
<u>Kontynuacja terapii na końcu okresu obserwacji</u>		
ATEZO+BEV: 146 (43,5%) SOR: 24 (14,5%)	BSC: 3 (3,9%*) SOR: 20 (13,3%*)	BSC: 60 (19,8%*) SOR: 71 (23,7%*)
<u>Przerwanie udziału w badaniu/zakończenie terapii[^]</u>		
	BSC:	BSC:
	<ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 72 (94,7%*) • progresja choroby: 48 (63,2%*) • zdarzenia niepożądane: 7 (9,2%*) • wycofanie zgody: 11 (14,5%*) • zgon pacjenta: 2 (2,6%*) • utrata z obserwacji: 3 (3,9%*) inne: 1 (1,3%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 242 (79,9%*) • progresja choroby: 62 (20,5%*) • zdarzenia niepożądane: 90 (29,7%*) • wycofanie zgody: 25 (8,3%*) • zgon pacjenta: 6 (2,0%*) • utrata z obserwacji: 0 (0,0%*) inne: 59 (19,5%*)
<p>ATEZO+BEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 108 (32,1%) • zgon pacjenta: 95 (28,3%) • progresja choroby: 1 (0,3%) • wycofanie zgody na udział w badaniu^{^^}: 12 (3,6%) <p>SOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 84 (50,9%) • zgon pacjenta: 65 (39,4%) • progresja choroby:- • wycofanie zgody na udział w badaniu^{^^}: 19 (11,5%) 	SOR:	SOR:
	<ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 129 (86,0%*) • progresja choroby: 69 (46,0%*) • zdarzenia niepożądane: 22 (14,7%*) • wycofanie zgody: 23 (15,3%*) • zgon pacjenta: 12 (8,0%*) • utrata z obserwacji: 2 (1,3%*) • inne: 1 (0,7%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 226 (75,6%*) • progresja choroby: 61 (20,4%*) • zdarzenia niepożądane: 86 (28,8%*) • wycofanie zgody: 28 (9,4%*) • zgon pacjenta: 3 (1,0%*) • utrata z obserwacji: 0 (0,0%*) • inne: 48 (16,1%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniach *APT* i *SHARP* zamieszczono informacje odnośnie chorych, którzy zakończyli leczenie, jednak byli nadal ujęci w badaniu, natomiast w próbie *IMbrave150* przedstawiono dane pacjentów, którzy całkowicie przerwali udział w badaniu (autorzy podali dodatkowo informacje o pacjentach, którzy pozostali w obserwacji: 82 [24,4%] w grupie ATEZO+BEV i 57 [34,5%] w grupie SOR);

^{^^} włączając chorych, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu przed otrzymaniem przypisanego leczenia

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Badanie *IMbrave150* ze względu na brak zaślepienia zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad, natomiast próby *APT* i *SHARP* otrzymały wynik 5/5 punktów. Ponadto przeprowadzono ocenę jakości włączonych badań pod względem analizy OS, PFS, ORR oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem narzędzia ROB 2 – jej wyniki w skrótovej formie graficznej zamieszczono w tabeli poniżej, zaś szczegółowe informacje dotyczące tej oceny dla analizowanych prób znajdują się w załączniku.

Tabela 66. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla głównego punktu końcowego w badaniach włączonych do porównania pośredniego skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem i placebo.

Punkt końcowy	Badanie	Ocena ryzyka błędu systematycznego w zakresie poszczególnych domen					Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego
		Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Pomiar punktu końcowego	Selekcja opisanego wyniku	
OS	<i>IMbrave150</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>APT</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>SHARP</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	<i>IMbrave150</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>APT</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>SHARP</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	<i>IMbrave150</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>APT</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>SHARP</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ocena bezpieczeństwa	<i>IMbrave150</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
	<i>APT</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>SHARP</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko średnie, kolor czerwony – ryzyko wysokie.

W badaniu *IMbrave150* zastosowany proces randomizacji został uznany za poprawny (chorych przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup w stosunku 2:1, wykorzystując interaktywny system głosowy lub internetowy oraz bloki permutacyjne oraz wprowadzono stratyfikację względem regionu geograficznego [Azja z wyłączeniem Japonii vs reszta świata], naciekania naczyń krwionośnych przez nowotwór i/lub przerzutów pozawątrobowych [obecne vs brak], wyjściowego stężenia AFP [< 400 ng/ml vs ≥ 400 ng/ml] oraz stanu sprawności według ECOG [0 vs 1]), ryzyko błędu systematycznego oceniono więc na

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

niskie. W przypadku prób *APT* i *SHARP* ryzyko w tym zakresie również zostało ocenione na niskie – w obu badaniach chorzy byli przydzieleni do grup w sposób losowy (w próbie *APT* w stosunku 1:1, a w *SHARP* w stosunku 2:1), z wykorzystaniem systemów komputerowych oraz ze stratyfikacją względem regionu geograficznego, stanu sprawności według ECOG, obecności lub braku MVI oraz obecności lub braku rozprzestrzenienia choroby poza wątrobę.

Oдноśnie ryzyka błędu systematycznego dotyczącego odstępstw od zaplanowanych interwencji – we wszystkich badaniach zostało ocenione na niskie: w badaniach oceniających sorafenib w porównaniu z placebo ze względu na podwójne zaślepienie (dodatkowo w *SHARP* szczegółowy opis wszystkich modyfikacji dawek przypisanego pacjentom leczenia), a w próbie *IMbrave150* z uwagi na zawarty w protokole szczegółowy opis wszystkich modyfikacji dawek oraz ewentualnego czasowego przerwania terapii. Jedynie w badaniu *APT* doszło do utraty z obserwacji kilku pacjentów (2 w grupie SOR i 3 w grupie BSC) – ale analizę OS, PFS i ORR przeprowadzano w populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanego leku, w związku z czym ryzyko wystąpienia błędu w tym zakresie uznano za niskie. W pozostałych ocenianych badaniach z obserwacji nie utracono żadnego chorego.

Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z metody przyjętej do analizy danego punktu końcowego, we wszystkich badaniach zostało uznane za niskie dla: przeżycia całkowitego, które jest obiektywnym punktem końcowym, dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, którą dokonywano zgodnie z kryteriami RECIST (w badaniu *IMbrave150* mimo braku ogólnego zaślepienia w badaniu przeprowadzała ją niezależna komisja, nieświadoma przydzielenia pacjentów do grup leczenia, a w pozostałych próbach stosowano podwójne zaślepienie [w próbie *SHARP* ocenę PFS wykonywała niezależna komisja]), a także dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie, którą także analizowano zgodnie z kryteriami RECIST (w badaniach *APT* i *SHARP* utrzymywano podwójne zaślepienie, a w próbie *IMbrave150* pomimo braku zaślepienia, analizę ORR poza badaczami przeprowadziła też niezależna komisja). W przypadku oceny bezpieczeństwa w badaniach *APT* i *SHARP* ryzyko błędu statystycznego przy pomiarze punktu końcowego z uwagi na zastosowane zaślepienie uznano za niskie, natomiast w próbie *IMbrave150* za średnie, ponieważ brak zaślepienia badaczy i pacjentów może różnie wpływać na podatność na błąd detekcji w zależności od charakteru zdarzenia niepożądanego.

Ponieważ nie stwierdzono, aby dane dotyczące oceny analizowanych punktów końcowych zostały wybrane wybiórczo, a analizy przeprowadzono zgodnie z planem analizy statystycznej zawartym w publikacjach, dlatego ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych otrzymanych wyników

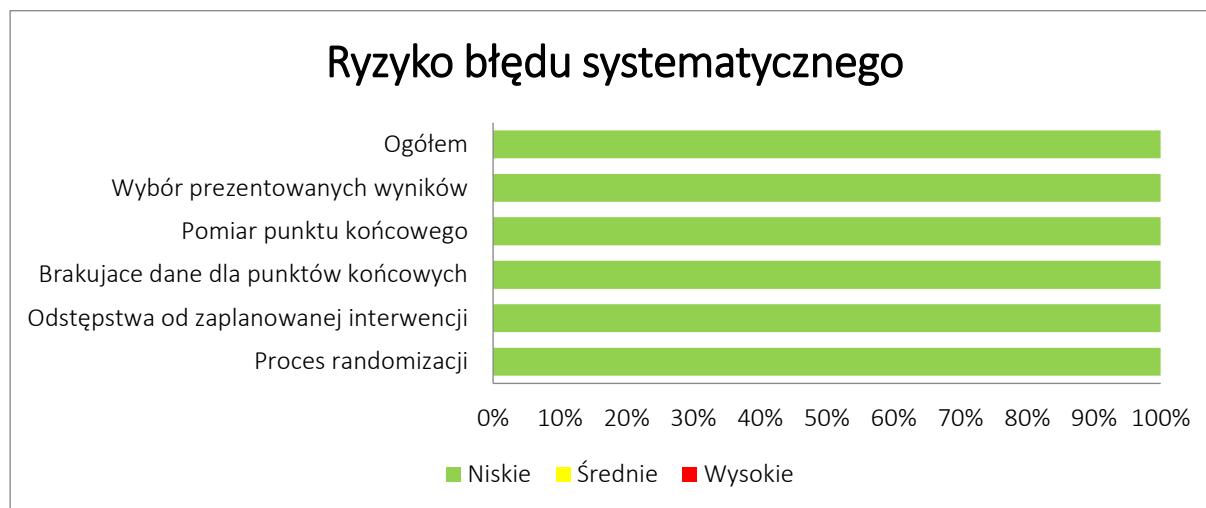
Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

także oceniono na niskie. Biorąc wszystko powyższe pod uwagę można stwierdzić, że ogółem analizowane próby cechowały się bardzo dobrą jakością.

Podsumowanie oceny ROB2 dla badań *APT* oraz *SHARP* przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 5. Podsumowanie oceny jakości badań *APT* oraz *SHARP* według skali ROB2 w zakresie oceny OS, PFS, ORR, oceny jakości życia i analizy bezpieczeństwa.



7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich trzech badaniach włączono chorych z zaawansowanym lub przerzutowym i/lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, nie leczonym wcześniej terapią ogólnoustrojową, który musiał być potwierdzony histopatologicznie (w próbach *IMbrave150* i *APT* mógł być też potwierdzony cytologicznie, a w badaniu *IMbrave150* u pacjentów z marskością wątroby diagnoza mogła zostać potwierdzona również za pomocą oceny cech klinicznych według kryteriów AASLD). W próbach *IMbrave150* i *APT* zaznaczono, że pacjenci muszą być pełnoletni, w *SHARP* nie podano takiego kryterium, choć dane odnośnie wieku pacjentów wskazywały na uwzględnienie dorosłych chorych. Wymagano obecności co najmniej jednej zmiany mierzalnej w ocenie według kryteriów RECIST. W badaniach *IMbrave150* i *SHARP* u pacjentów musiały wystąpić przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego lub miejscowego, lub progresja po takiej terapii. W próbie *APT* wymagano progresji po leczeniu miejscowym lub chirurgicznym (zwiększenie zmiany docelowej o $\geq 25\%$ po leczeniu miejscowym lub brak takiej terapii, lub nawrót choroby po wcześniejszej resekcji), a także, w przypadku stosowania leczenia miejscowego lub lokoregionalnego, musiało się ono zakończyć co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania. Dodatkowo

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

w próbie *IMbrave150* zaznaczono, że pacjenci, którzy otrzymali wcześniejszą terapię miejscową byli włączani pod warunkiem, że zmiana docelowa nie była wcześniej poddana terapii miejscowej/lokoregionalnej, lub nastąpiła progresja zmiany docelowej w obszarze wcześniejszego leczenia miejscowego/lokoregionalnego w ocenie według kryteriów RECIST v1.1.

W badaniu oceniającym skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem wymagano sprawności chorego w zakresie 0-1 punktów w skali ECOG, natomiast w próbach *APT* i *SHARP* wymagano sprawności w zakresie 0-2 punktów. Dodatkowo w próbach *APT* i *SHARP* przewidywana długość życia pacjenta musiała wynosić co najmniej 12 tygodni. W każdym z badań wymagano prawidłowej czynności układu hematologicznego, wątroby i nerek, popartej odpowiednimi wynikami badań laboratoryjnych. Kolejnym kryterium włączenia we wszystkich trzech badaniach była czynność wątroby oceniona jako A według klasyfikacji Childa i Pugh'a. W próbach *IMbrave150* i *APT* wymagano także ujemnego wyniku testu na obecność HIV, a także braku innych klinicznie istotnych zakażeń (w tym w *IMbrave150* współzakażenia HBV lub HCV). Do badania *IMbrave150* nie włączano chorych z przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych i objawowymi, nieleczonymi, aktywnie progresującymi przerzutami do OUN – mogli być włączeni jedynie w przypadku spełnienia szczegółowych kryteriów (zamieszczonych w poniższej tabeli). W *APT* oraz *SHARP* podano ogólne kryterium wykluczenia chorób nowotworowych w OUN. W próbie *IMbrave150* wykluczano także chorych z przerzutami obejmującymi m.in. drogi oddechowe oraz z chorobami współistniejącymi, takimi jak niedobór odporności, cukrzyca, choroby skórne (na przykład egzema, łuszczyca), choroby płuc (takie jak idiopatyczne włóknienie płuc czy gruźlica), choroby układu krążenia czy inne nowotwory złośliwe. W próbach *IMbrave150* i *APT* wykluczano także pacjentów, u których dokonano przeszczepu allogenicznego. Odnośnie pacjentów przypisanych do leczenia skojarzeniem ATEZO+BEV wymieniono także szereg wykluczeń dotyczących stosowanego przez nich wcześniejszego leczenia przed przyjęciem pierwszej dawki ocenianej terapii, między innymi antybiotyków, leków stymulujących układ odpornościowy czy ogólnoustrojowe terapie immunosupresyjne (szczegóły w poniższej tabeli).

Pacjentki włączone do *IMbrave150* i *APT* nie mogły być w ciąży i/lub karmić piersią w trakcie badania (w *IMbrave150* pacjentki oraz pacjenci otrzymali szczegółowe wytyczne odnośnie stosowania środków zapobiegania ciąży lub abstynencji seksualnej).

Szczegóły dotyczące kryteriów selekcji chorych w opisywanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 67. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej ATEZO+BEV vs BSC, badania *IMbrave150*, *APT* i *SHARP*.

Kryterium	<i>IMbrave150</i>	<i>APT</i>	<i>SHARP</i>
Kryteria włączenia			
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy i/lub nieresekcyjny rak wątrobowokomórkowy (HCC), potwierdzony histopatologicznie lub cytologicznie lub za pomocą oceny cech klinicznych według kryteriów AASLD dla pacjentów z marskością wątroby (w przypadku pacjentów z brakiem marskości wątroby wymagano potwierdzenia diagnozy w ocenie histopatologicznej) ▪ ≥ 1 nieleczone zmiany mierzalne w ocenie według kryteriów RECIST v1.1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zaawansowany (nieresekcyjny lub przerzutowy) rak wątrobowokomórkowy (HCC), potwierdzony histopatologicznie lub cytologicznie ▪ ≥ 1 nieleczone wcześniej zmiany, mierzalne w jednym wymiarze, zgodnie z RECIST 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zaawansowany rak wątrobowokomórkowy (HCC), potwierdzony histopatologicznie ▪ ≥ 1 nieleczone zmiany, mierzalne w jednym wymiarze, zgodnie z RECIST
Kryteria chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych, lub progresja po takim leczeniu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy otrzymujący wcześniej terapię miejscową (leczenie chirurgiczne, radioterapia, embolizacja tętnic wątrobowych, chemoembolizacja, termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości [RFA], ablacja przezskórna, krioablacja) byli włączani pod warunkiem, że zmiana docelowa zwiększyła się o $\geq 25\%$ lub gdy taka zmiana nie była poddana terapii miejscowej, włączono również chorych z nawrotem choroby po wcześniejszych resekcjach guza 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego lub miejscowego lub progresja po takim leczeniu
Kryteria odnośnie wcześniejszej chemioterapii lub ogólnie wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, ukierunkowanej na HCC ▪ pacjenci, którzy otrzymali wcześniejszą terapię miejscową (jak na przykład ablacja falami magnetycznymi o częstotliwości radiowej, przezskórna iniekcja etanolu lub kwasu octowego czy krioablacja) byli włączani pod warunkiem, że zmiana docelowa nie była wcześniej poddana terapii miejscowej lub nastąpiła progresja zmiany docelowej w obszarze wcześniejszego leczenia miejscowego w ocenie według kryteriów RECIST v1.1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej ▪ w przypadku stosowania terapii miejscowej lub lokoregionalnej, musiała się ona zakończyć ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej ▪ dozwolone jednoczesne leczenie przeciwwirusowe
Tecentriq® (atezolizumab)	w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo		

Kryterium	IMbrave150	APT	SHARP
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat w dniu podpisywania świadomej zgody na udział w badaniu ▪ w odniesieniu do rozszerzonej fazy włączania do badania w Chinach: chińskie pochodzenie oraz stałe zamieszkanie na terenie Chin, Hong Kongu lub Tajwanu, z włączeniem w miejscach rozpoznawanych przez Chińską FDA ▪ klasyfikacja wydolności wątroby według Childa i Pugh'a: klasa A ▪ prawidłowa czynność układu hematologicznego oraz wątroby, oceniana na podstawie wyników badań diagnostycznych, uzyskanych w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia, chyba że określono inaczej: <ul style="list-style-type: none"> ○ bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\mu\text{l}$, bez uprzedniego podania czynnika G-CSF ○ liczba limfocytów $\geq 500/\mu\text{l}$ ○ liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$ bez transfuzji krwi ○ stężenie hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dl}$; dopuszczalne przetoczenie krwi do spełnienia tego kryterium ○ aktywność AST, ALT i ALP $\leq 5 \times \text{GGN}$ ○ stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 3 \times \text{GGN}$ ○ stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub klirens kreatyniny $\geq 50\ \text{ml/min}$ (oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta) ○ stężenie albuminy w surowicy $\geq 2,8\ \text{g/dl}$ ○ w przypadku pacjentów nieotrzymujących leków przeciwzakrzepowych: czas protrombinowy (INR) lub APTT $\leq 2 \times \text{GGN}$ ○ test paskowy na białkomocz $< 2+$ (w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia): <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci, u których wykryto białkomocz $> 2+$ przy użyciu testu paskowego powinni wykonać dobową zbiórkę moczu z wynikiem stężenia białka $< 1\ \text{g/24}$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ ECOG 0-2 ▪ przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni ▪ klasyfikacja wydolności wątroby wg Child-Pugh klasy A ▪ prawidłowe wartości parametrów hematologicznych: liczba PLT $\geq 60 \times 10^9/\text{l}$, stężenie Hb $\geq 8,5\ \text{g/dl}$, INR $\leq 2,3$ lub PT do 6 s wydłużenia w stosunku do osocza kontrolnego ▪ prawidłowa czynność wątroby: stężenie albuminy $\geq 2,8\ \text{g/dl}$, całkowite stężenie bilirubiny $\leq 51,3\ \mu\text{mol/l}$, aktywność ALT $\leq 5 \times \text{GGN}$ ▪ prawidłowa czynność nerek: stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0-2 ▪ przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni ▪ klasyfikacja wydolności wątroby wg Child-Pugh klasy A ▪ prawidłowe wartości parametrów hematologicznych: liczba PLT $\geq 60 \times 10^9/\text{l}$, stężenie Hb $\geq 8,5\ \text{g/dl}$, INR $\leq 2,3$ lub PT do 6 s wydłużenia w stosunku do osocza kontrolnego ▪ prawidłowa czynność wątroby: stężenie albuminy $\geq 2,8\ \text{g/dl}$, stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 3\ \text{mg/dl}$ ($51,3\ \mu\text{mol/l}$) oraz aktywność ALT i AST $\leq 5 \times \text{GGN}$ ▪ prawidłowa czynność nerek: stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150	APT	SHARP
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ negatywny wynik testu na obecność wirusa HIV podczas badań przesiewowych ▪ wykonanie testów na HBV i HCV; w przypadku zakażenia HBV: <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba kopii DNA HBV < 500 IU/ml w ocenie klinicznej w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia, oraz ○ leczenie HBV (zgodne z obowiązującą rzeczywistą praktyką medyczną, na przykład entekawir) przez co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania oraz chęć kontynuowania leczenia przez okres trwania ▪ ustąpienie jakiegokolwiek ostrej, klinicznie istotnej toksyczności związanej z przyjmowaniem wcześniejszego leczenia do ≤ 1 stopnia nasilenia przed włączeniem do badania (z wyjątkiem tyśnienia) ▪ status sprawności według ECOG: 0 lub 1 ▪ pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ zdolność do postępowania zgodnego z wytycznymi zawartymi w protokole, oceniane przez badacza ▪ próbka tkanki guza przed poddaniem leczeniu, jeśli była dostępna: <ul style="list-style-type: none"> ○ próbki utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie (FFPE, ang. <i>formalin-fixed paraffin-embedded</i>), w bloczkach parafinowych lub w postaci 10-15 świeżych, niewybarwionych preparatów, powinny zostać dostarczona razem z raportem patomorfologicznym w ciągu 4 tygodni od randomizacji ○ jeśli próbki FFPE nie są dostępne, dopuszczalne są inne rodzaje próbek (w tym próbki pobrane metodą aspiracji cienkoigłowej lub próbki pobrane z płynu w jamie opłucnej lub z procedury płukania oskrzelowo-płucnego); próbki takie również powinny zostać dostarczone z raportem patomorfologicznym 		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150	APT	SHARP
	<ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku braku dostępnych próbek (na przykład z powodu wykorzystania ich do wcześniejszych badań diagnostycznych), pacjenci nadal kwalifikują się do włączenia do badania ▪ w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę abstynencja seksualna (wstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży (< 1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku) przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu, 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki bewacyzumabu lub 1 miesiąc po ostatniej dawce sorafenibu ○ zdolność do zajścia w ciążę stwierdzano w przypadku kobiet będących po pierwszej menstruacji i nie będących w wieku pomenopauzalnym (≥ 12 następujących po sobie miesięcy braku menstruacji bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza), które nie zostały poddane sterylizacji chirurgicznej (usunięcie jajników i/lub macicy) ○ przykładowe metody skutecznej antykoncepcji z < 1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku, to: podwiązanie jajowodów, wazektomia, leki hormonalne zapobiegające ciąży poprzez wstrzymanie owulacji, wkładki hormonalne domaciczne, miedziane wkładki domaciczne ○ wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i codziennego stylu życia pacjenta; okresowa abstynencja (na przykład metoda kalendarzykowa, przewidywania owulacji i tym podobne) oraz stosunek przerywany nie są akceptowanymi metodami antykoncepcji ▪ w przypadku mężczyzn: abstynencja seksualna (wstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży oraz wstrzymanie się od oddawania nasienia 		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	<i>IMbrave150</i>	<i>APT</i>	<i>SHARP</i>
	<ul style="list-style-type: none"> o w przypadku partnerek zdolnych do zajścia w ciążę: abstynencja seksualna lub stosowanie prezerwatyw i dodatkowych skutecznych metod zapobiegania ciąży dających łącznie < 1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku, przez cały okres leczenia oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce bewacyzumabu lub 3 miesiące po ostatniej dawce sorafenibu; mężczyźni będący dawcami nasienia powinni wstrzymać się od oddawania nasienia przez taki sam okres o w przypadku partnerek będących w ciąży: abstynencja seksualna lub stosowanie prezerwatyw przez cały okres leczenia oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce bewacyzumabu lub przez 3 miesiące po ostatniej dawce sorafenibu w celu uniknięcia ekspozycji płodu na lek o wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i codziennego stylu życia pacjenta; okresowa abstynencja (na przykład metoda kalendarzykowa, przewidywania owulacji i tym podobne) oraz stosunek przerywany nie są akceptowanymi metodami antykoncepcji 		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150	APT	SHARP
Kryteria wykluczenia[^]			
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przerzuty w oponach mózgowo-rdzeniowych (<i>leptomeningeal disease</i>) ▪ objawowe, nieleczone i aktywnie progresujące przerzuty do OUN; chorzy z bezobjawowymi, leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni pod następującymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiany mierzalne według kryteriów RECIST v1.1 muszą znajdować się poza OUN ○ brak krwawień wewnątrzczaszkowych lub do rdzenia kręgowego w wywiadzie ○ dopuszczalne jedynie przerzuty nadnamiotowe i mózdkowe (brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego lub rdzenia kręgowego) ○ brak dowodów wskazujących na progresję w czasie od zakończenia terapii celowanej na zmiany w OUN do momentu rozpoczęcia leczenia ocenianą interwencją ○ brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub naświetlania całego mózgu w ciągu 14 dni lub zabiegu resekcji neurochirurgicznej w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ○ brak konieczności terapii kortykosteroidami w leczeniu przerzutów w OUN; dozwolone było otrzymywanie leków przeciwpadaczkowych w stałych dawkach ▪ przerzuty obejmujące główne drogi oddechowe lub naczynia krwionośne bądź centralnie zlokalizowany guz śródpiersia o dużej objętości (< 30 mm od tchawicy) <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci z przerzutami naciekającymi żyłę wrotną lub naczynia krwionośne wątroby mogą zostać włączeni 	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsze lub obecne inne nowotwory, z wyjątkiem raka szyjki macicy in situ, leczonego raka podstawonokomórkowego, łagodnych nowotworów pęcherza (dopuszczono chorych z innym nowotworem, jeśli został wyleczony w ciągu > 3 lat przed włączeniem do badania) ▪ obecność nowotworów w ośrodkowym układzie nerwowym, w tym przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym ▪ niewydolność nerek wymagająca dializy ▪ choroby serca w wywiadzie

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	<i>IMbrave150</i>	<i>APT</i>	<i>SHARP</i>
Kryteria chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z bezobjawowymi przerzutami w OUN, wykrytymi podczas skryningu, mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem poddania się radioterapii lub zabiegowi chirurgicznemu, bez konieczności powtarzania badań ▪ duży zabieg chirurgiczny, inny niż diagnostyczny, w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub spodziewana konieczność przeprowadzenia takiego zabiegu w trakcie trwania badania ▪ biopsja rdzeniowa lub inne drobne zabiegi chirurgiczne, z wyłączeniem założenia dostępu żylnego, w ciągu 3 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia bewacyzumabem 	-	-
Kryteria odnośnie wcześniejszej chemioterapii lub ogólnie wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie doustnych lub dożylnych antybiotyków w ciągu 2 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy przyjmujący antybiotyki w ramach leczenia profilaktycznego (na przykład w celu zapobiegania zakażenia układu moczowego lub zaostrzenia POChP) mogą zostać włączeni do badania ▪ przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych lub przeszczepienie narządów litych w przeszłości ▪ otrzymanie szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub planowanie szczepienia w trakcie leczenia atezolizumabem lub w ciągu 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu ▪ przyjmowanie leku w fazie badań w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ leczenie silnymi induktorami CYP3A4 w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia, w tym ryfampicyną lub jej analogami bądź preparatami z dziurawca zwyczajnego ▪ wcześniejsza terapia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego lub agonistami CD137, w tym przeciwciałami anty-CTLA-4, anty-PD-1 lub anty-PD-L1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsza molekularna terapia celowana lub inne leczenie ogólnoustrojowe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsza molekularna terapia celowana lub inne leczenie ogólnoustrojowe

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150	APT	SHARP
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie leków stymulujących układ odpornościowy (w tym interferony oraz IL-2) w ciągu 4 tygodni lub w okresie 5-krotnego czasu półtrwania danego stymulanta (którekolwiek jest dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej (w tym kortykosteroidy, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid czy anty-TNFα) w ciągu 2 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia lub przewidywana konieczność przyjęcia takiej terapii w trakcie trwania badania <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy otrzymujący ogólnoustrojową terapię immunosupresyjną w małych dawkach lub jednorazowo (na przykład przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu 48 godzin w leczeniu nadwrażliwości na kontrast) mogą zostać włączeni do badania ○ pacjenci otrzymujący mineralokortykoidy (na przykład fludrokortyzon), kortykosteroidy w leczeniu POChP lub astmy bądź niskie dawki kortykosteroidów w leczeniu hipotonii ortostaticznej lub niedoczynności kory nadnerczy, mogli zostać włączeni do badania ▪ leczenie aspiryną (> 325 mg dziennie) obecnie lub w przeszłości (w ciągu 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia) bądź terapia dipirydamolem, tiklopidyną, kłopidogrelem lub cilostazolem ▪ otrzymywanie pełnych dawek doustnego lub pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego lub trombolitycznego w celach terapeutycznych (w przeciwieństwie do profilaktycznych) obecnie lub w przeszłości (w ciągu 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia) <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe w celu utrzymania drożności dostępu żylnego było dopuszczalne pod warunkiem utrzymania wartości INR < 1,5 x GGN i APTT w granicach zakresu normy w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia 		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150	APT	SHARP
	<ul style="list-style-type: none"> o dopuszczalne leczenie profilaktyczne heparyną drobnocząsteczkową (na przykład enoksaparyna 40 mg dziennie) ▪ radioterapia w ciągu 28 dni oraz radioterapia jamy brzusznej lub miednicy w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej zmian kostnych w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia ▪ istotny zabieg chirurgiczny, biopsja lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia lub zabieg chirurgiczny jamy brzusznej, interwencje w obrębie jamy brzusznej bądź znaczny uraz w obrębie jamy brzusznej w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia lub przewidywana konieczność przeprowadzenia znacznego zabiegu w obrębie jamy brzusznej w trakcie trwania badania lub niewyleczone zdarzenia niepożądane związane z którąkolwiek z tych procedur ▪ przewlekłe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) <ul style="list-style-type: none"> o okazjonalne, doraźne przyjmowanie NLPZ na przykład w celu leczenia bólu głowy było dopuszczalne 		
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ choroba autoimmunologiczna lub niedobór odporności, obecny lub w wywiadzie, włączając miastenię, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zespół antyfosfolipidowy, ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym[^], zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo czy stwardnienie rozsiane, z następującymi wyjątkami: <ul style="list-style-type: none"> o chorzy z niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, którzy przyjmowali zastępczą terapię hormonalną, mogli być włączeni do badania o pacjenci z cukrzycą typu 1, stosujący insulinoterapię, mogli zostać włączeni do badania o chorzy z egzemą, łuszczycą, liszajem prostym przewlekłym lub bielactwem nabytym, u których wystąpiły tylko objawy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zakażenie HIV ▪ klinicznie istotne zakażenia ▪ obecność uzależnień w wywiadzie ▪ przeszczepienie allogeniczne narządów w wywiadzie ▪ choroba serca w wywiadzie ▪ nowotwór OUN w wywiadzie ▪ krwawienie z przewodu pokarmowego w czasie 30 dni przed włączeniem do badania ▪ ciąża lub karmienie piersią 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywne klinicznie, poważne zakażenia ▪ zakażenie HIV w wywiadzie ▪ klinicznie istotne krwawienia z układu pokarmowego w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150	APT	SHARP
	<p>dermatologiczne, mogli zostać włączeni do badania (na przykład pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów są wykluczeni), pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wysypka pokrywająca < 10% powierzchni ciała – choroba dobrze kontrolowana, wymagająca jedynie miejscowego stosowania kortykosteroidów o małej sile działania – brak ostrych zaostrzeń choroby, wymagających fototerapii UVA w połączeniu z psolarenem, leczenia metotrexatem, retinoidami, czynnikami biologicznymi, inhibitorami kalcyneuryny lub kortykosteroidów doustnych lub o dużej sile działania w ciągu ostatnich 12 miesięcy <ul style="list-style-type: none"> ▪ nieleczone lub niewyleczone całkowicie żylaki z występującym krwawieniem lub wysokim ryzykiem krwawienia ▪ chorzy musieli poddać się badaniu EGD; wszystkie żylaki niezależnie od wielkości musiały zostać poddane ocenie i leczeniu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej przed włączeniem do badania; pacjenci, u których wykonano EGD w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, nie musieli poddawać się badaniu ponownie ▪ idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (na przykład zarostowe zapalenie oskrzelików), zapalenie płuc indukowane lekami (<i>drug-induced pneumonitis</i>) lub idiopatyczne zapalenie płuc w wywiadzie, lub aktywne zapalenie płuc, wykazane poprzez TK klatki piersiowej ▪ chorzy z popromiennym zapaleniem płuc w obszarze napromieniania (zwłóknienie tkanki płuc) w wywiadzie byli włączani do badania ▪ obecna gruźlica ▪ istotna klinicznie choroba układu krążenia (w tym choroby serca, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu ≥ 2 stopnia według kryteriów NYHA) w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem 		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150	APT	SHARP
	<p>badania, nieunormowane zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dusznica bolesna</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nowotwory złośliwe inne niż HCC w wywiadzie, w ciągu 5 lat przed skryningiem, z wyjątkiem tych z nieistotnym ryzykiem przerzutowania lub zgonu (na przykład 5-letni wskaźnik OS > 90%) jak odpowiednio leczony rak <i>in situ</i> szyjki macicy, rak skóry inny niż czerniak, wczesny (zlokalizowany) rak gruczołu krokowego, rak przewodowy <i>in situ</i> lub rak macicy I stopnia ▪ ciężkie zakażenie w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, w tym hospitalizacja związana z powikłaniami zakażenia, bakteriemii lub ciężkie zapalenie płuc ▪ jakiegokolwiek inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizykalnego lub analizy laboratoryjnej, które stanowiły przeciwwskazanie do przyjęcia ocenianej interwencji, mogły wpłynąć na interpretację wyników lub narazić pacjenta na wysokie ryzyko powikłań związanych z leczeniem ▪ ciężka reakcja alergiczna, anafilaktyczna lub inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne w wywiadzie ▪ nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego lub na jakikolwiek składnik atezolizumabu lub bewacyzumabu ▪ włóknisto-blaszkowy HCC, HCC typ mięsakowy lub HCC w połączeniu z rakiem przewodów żółciowych ▪ wodobrzusze o średnim lub poważnym nasileniu (<i>moderate or severe</i>) ▪ encefalopatia wątrobowa w wywiadzie ▪ współzakażenie HBV i HCV <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjentów z zakażeniem HCV w wywiadzie, u których nie wykazano obecności RNA HCV w badaniu PCR, uważano za niezakażonych HCV ▪ niekontrolowany ból związany z guzem 		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150	APT	SHARP
	<ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci wymagający otrzymywania leków przeciwbólowych powinni przyjmować stałe schematy leczenia przed rozpoczęciem badania ○ zmiany objawowe (takie jak przerzuty w kościach lub przerzuty powodujące uszkodzenie nerwów), które mogły być poddane paliatywnej radioterapii powinny być leczone przed włączeniem do badania; zdarzenia niepożądane związane z przyjęciem promieniowania powinny zostać wyleczone (brak wymaganego minimalnego czasu do wyleczenia) ○ bezobjawowe zmiany przerzutowe, których powiększenie może spowodować upośledzenie funkcjonowania lub oporny na leczenie ból (na przykład przerzuty zewnątrzoponowe niezwiązane z uciskiem na rdzeń kręgowy) powinny zostać poddane w miarę możliwości terapii lokoregionalnej przed włączeniem do badania ▪ niekontrolowany wysięk w opłucnej, osierdziu lub wodobrzusze, wymagające powtarzających się zabiegów drenażu (raz w miesiącu lub częściej); dopuszczano pacjentów z założonym drenażem (na przykład PleurX) ▪ niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (wapń zjonizowany > 1,5 mmol/l, wapń > 12 mg/dl lub skorygowane stężenie wapnia w surowicy > GGN) ▪ niewłaściwie kontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe \geq 150 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mmHg), w oparciu o średnią z \geq 3 pomiarów w \geq 2 ocenach; dozwolone leczenie hipotensyjne w celu osiągnięcia takich wyników ▪ przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa w przeszłości w wywiadzie ▪ istotna klinicznie choroba naczyń krwionośnych (na przykład tętniak aorty, wymagający interwencji chirurgicznej lub niedawna zakrzepica tętnic obwodowych) w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia 		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150	APT	SHARP
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ krwiopłucie w przeszłości ($\geq 2,5$ ml jasnoczerwonej krwi w trakcie jednego epizodu) w ciągu 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ udowodniona skłonność do krwawień lub istotne zaburzenia krzepnięcia krwi (u pacjentów nie otrzymujących leczenia przeciwwązkowego) ▪ przetoka brzuszna lub tchawiczo-przełykowa w wywiadzie, perforacja przewodu pokarmowego lub ropień wewnątrzbrzuszny w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ niedrożność jelit w wywiadzie i/lub oznaki kliniczne lub objawowe niedrożności przewodu pokarmowego, włączając chorobę okluzyjną związaną z chorobą podstawową, lub konieczność rutynowego nawadniania pozajelitowego, żywienia pozajelitowego lub karmienia przez zgłębnik, w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy z oznakami klinicznymi lub objawowymi choroby podokluzyjnej i okluzyjnej lub niedrożności jelit w momencie wstępnej oceny mogli zostać włączeni do badania, jeśli otrzymali skuteczne leczenie (chirurgiczne) ▪ obecność wolnego powietrza w jamie brzusznej, którego nie można wyjaśnić przeprowadzoną paracentezą lub niedawnym zabiegiem chirurgicznym ▪ ciężkie, niegojące się lub rozchodzące się (<i>dehiscing</i>) rany, aktywne wrzody lub nieleczone złamania kości ▪ wewnątrzbrzuszny proces zapalny w wywiadzie, w tym choroba wrzodowa, zapalenie uchyłków jelita lub zapalenie okrężnicy, w okresie 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia ▪ ciąża lub karmienie piersią, lub planowanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia lub w ciągu co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leczenia atezolizumabem, 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki bewacyzumabu lub 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki sorafenibu 		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Kryterium	IMbrave150	APT	SHARP
	o kobiety zdolne do zajścia w ciążę zobowiązane były do przedstawienia ujemnego wyniku testu ciążowego w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia		

[^] szczegółowe kryteria wykluczenia w badaniu SHARP uzyskano z portalu clinicaltrials.gov

AASLD	Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby (z ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>);
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>);
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor suport</i>);
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>);
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>);
ALP	fosfataza zasadowa (ang. <i>alkaline phosphatase</i>);
GGN	górną granicą normy;
INR	międzynarodowy czas znormalizowany;
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji;
[^]	dawniej ziarniniakowatość Wegenera;
TK	tomografia komputerowa;
NYHA	New York Heart Association;
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc;
EGD	panendoskopia (ang. <i>esophagogastroduodenoscopy</i>);
OUN	ośrodkowy układ nerwowy.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia do próby *IMbrave150* odnaleziono w protokole do badania. W przypadku badań *APT* i *SHARP* protokół nie był dostępny, ale dodatkowe kryteria wykluczenia dla badania *SHARP* pozyskano z portalu *clinicaltrials.gov*. Podsumowując należy uznać, że główne kryteria selekcji opisywanych badań są zgodne we wszystkich trzech badaniach, co umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator w postaci sorafenibu.

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki pacjentów włączonych do wszystkich trzech porównywanych badań (w próbie *IMbrave150* łącznie oceniono 501 chorych, w badaniu *APT* było to 226 pacjentów, a w *SHARP* 602 chorych) uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Na ich podstawie można stwierdzić, że ponad 80% chorych włączonych do oceny stanowili mężczyźni. Stan sprawności większości pacjentów (92-100%) oceniano na 0 do 1 w skali ECOG i u większości chorych nie było upośledzenia czynności wątroby kwalifikującego pacjenta do przeszczepu wątroby (klasa A według kryteriów Child-Pugh, niemal 100% w każdej z grup). Jedynie u kilku pacjentów (<1%-5%) odnotowano wyniki świadczące o istniejących wskazaniach do przeszczepu wątroby (klasa B). Zaznaczyć jednak należy, że w próbie *IMbrave150* nie dopuszczano udziału pacjentów ze stopniem sprawności ocenionym na 2 lub wyżej, ani nie dopuszczano chorych z klasyfikacją Child-Pugh inną niż A, podczas gdy w obu pozostałych badaniach tacy pacjenci mogli brać udział i ogółem chorych ze stopniem sprawności 2 lub więcej było 5% w próbie *APT* oraz około 8% w próbie *SHARP*, natomiast chorych z klasyfikacją stanu wątroby na B odpowiednio 3% oraz około 4%. Ponad 80% pacjentów w każdej z grup miało zaawansowane stadium raka według klasyfikacji barcelońskiej (klasa C). W przypadku prób *IMbrave150* i *SHARP* u około 15-18% chorych zdiagnozowano stadium średnie (klasa B), a w *IMbrave150* u około 2-4% stwierdzono stadium wczesne (klasa A). W każdym z badań przedstawiono informacje odnośnie odsetka pacjentów z rozszewem pozawątrobowym (EHS) – podgrupy mającej istotne znaczenie w ocenie niniejszego raportu – i odsetki te były zbliżone (różnice nie przekraczały 10 punktów procentowych) w każdej z prób: 305/501 (60,9%) w badaniu *IMbrave150*, 309/602 (51,3%) w badaniu *SHARP* oraz 155/226 (68,6%) w badaniu *APT* – niestety, w żadnej z prób nie przedstawiono osobnych charakterystyk wyjściowych pacjentów z tej podgrupy.

W badaniach *IMbrave150* oraz *SHARP* uwzględniono pacjentów w podobnym wieku, natomiast mediana wieku była o ponad 10 lat niższa w próbie *APT*. Odmienny był także region pochodzenia, przede wszystkim odnośnie próby *APT*, w której oceniano jedynie mieszkańców krajów azjatyckich. W badaniu *IMbrave150* Azjaci (wyłączając Japończyków) stanowili około 40% włączonych pacjentów. Autorzy badania *SHARP* podali, że 87-88% chorych pochodziło z Europy i Australazji. Znaczne różnice odnotowano odnośnie przyczyn raka wątrobowokomórkowego. W próbie *IMbrave150* u niemal połowy za etiologię HCC uznano wirusowe zapalenie wątroby typu B, podczas gdy w badaniu *APT* odsetek chorych, u których WZW typu B było prawdopodobną przyczyną HCC wynosiło ponad 70%, a w próbie *SHARP* niecałe 20%. W przypadku wirusowego zapalenia wątroby typu C było to odpowiednio 21-22% w badaniu *IMbrave150* i 27-29% w *SHARP*, natomiast w próbie *APT* WZW typu C zostało uznane za przyczynę HCC u 10,7% chorych przypisanych do leczenia sorafenibem i zaledwie 3,9% w grupie placebo. W próbie *IMbrave150* u około 30% pacjentów stwierdzono HCC powstałe z przyczyn innych niż wirusowe, w porównaniu do niecałych 20% w badaniu *APT* i ponad połowy chorych w próbie *SHARP*. Dodatkowo różnice odnotowano w przypadku informacji odnośnie stosowanego wcześniej leczenia miejscowego lub loko-regionalnego. Autorzy *IMbrave150* poinformowali, że u około połowy pacjentów stosowano wcześniej chemoembolizację przektętniczą i/lub ablację falami elektromagnetycznymi o częstotliwości radiowej, natomiast 10% chorych otrzymało radioterapię. W badaniu *APT* nie podano danych dotyczących stosowanego wcześniej leczenia, a w próbie *SHARP* wymieniono kilka terapii, między innymi chemoembolizację przektętniczą, którą stosowano u około 30% pacjentów, ablacje falami elektromagnetycznymi o częstotliwości radiowej zastosowane u 4-6% chorych oraz radioterapię, którą leczono ≤ 5% pacjentów.

Tabela 68. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, ATEZO+BEV vs BSC, badania *IMbrave150*, *APT* i *SHARP*.

Charakterystyka wyjściowa	Badanie <i>IMbrave150</i>		Badanie <i>APT</i>		Badanie <i>SHARP</i>	
	ATEZO+BEV (N = 336)	SOR (N = 165)	SOR (N = 150)	BSC (N = 76)	SOR (N = 299)	BSC (N = 303)
Wiek [lata]						
Mediana/średnia	mediana: 64 (IQR: 56-71)	mediana: 66 (IQR: 59-71)	mediana: 51 (zakres: 23-86)	mediana 52 (zakres: 25-79)	średnia: 64,9 (SD: 11,2)	średnia: 66,3 (SD: 10,2)
Płeć, n (%)						
Mężczyźni	277 (82%)	137 (83%)	127 (84,7%)	66 (86,8%)	260 (87%)	264 (87%)
Region pochodzenia[^], n (%)						
Azja (wyłączając Japonię)	133 (40%)	68 (41%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Reszta świata (włączając USA,	203 (60%)	97 (59%)	bd.	bd.	bd.	bd.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Charakterystyka wyjściowa	Badanie <i>IMbrave150</i>		Badanie <i>APT</i>		Badanie <i>SHARP</i>	
	ATEZO+BEV (N = 336)	SOR (N = 165)	SOR (N = 150)	BSC (N = 76)	SOR (N = 299)	BSC (N = 303)
Australię, Nową Zelandię i Japonię)						
Europa i Australia	bd.	bd.	0 (0%)	0 (0%)	263 (88%)	263 (87%)
Ameryka Północna	bd.	bd.	0 (0%)	0 (0%)	27 (9)	29 (10)
Ameryka Środkowa i Południowa	bd.	bd.	0 (0%)	0 (0%)	9 (3%)	11 (4%)
Kraje Azjatyckie	bd.	bd.	150 (100%)	76 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Stopień sprawności pacjenta według ECOG, n (%)						
0	209 (62%)	103 (62%)	38 (25,3%)	21 (27,6%)	161 (54%)	164 (54%)
1	127 (38%)	62 (38%)	104 (69,3%)	51 (67,1%)	114 (38%)	117 (39%)
2	0 (0%)	0 (0%)	8 (5,3%)	4 (5,3%)	24 (8%)	22 (7%)
Ocena stopnia niewydolności wątroby według klasyfikacji Childa-Pugha, n (%)						
ogółem	333/333 (100%)	165/165 (100%)	146 (97,3%)	74 (97,4%)	284 (95%)	297 (98%)
A	A5, n/N (%)	239/333 (72%)	121/165 (73%)	bd.	bd.	bd.
	A6, n/N (%)	94/333 (28%)	44/165 (27%)	bd.	bd.	bd.
B	ogółem	bd.	bd.	4 (2,7%)	2 (2,6%)	14 (5%)
	B7	1 (< 1%)**	0	bd.	bd.	bd.
Stadium BCLC, n (%)						
A	8 (2%)	6 (4%)	bd.	bd.	bd.	bd.
B	52 (15%)	26 (16%)	bd.	bd.	54 (18%)	51 (17%)
C	276 (82%)	133 (81%)	143 (95,3%)	73 (96,1%)	244 (82%)^	252 (83%)
Przyczyna raka wątrobowokomórkowego^^, n (%)						
WZW typu B	164 (49%)	76 (46%)	106 (70,7%)	59 (77,6%)	56 (19%)	55 (18%)
WZW typu C	72 (21%)	36 (22%)	16 (10,7%)	3 (3,9%)	87 (29%)	82 (27%)
alkohol	35 (10%)	23 (14%)			79 (26%)	80 (26%)
inne	38 (11%)	16 (10%)	18 (18,6%)*	14 (18,5%)*	49 (16%)	56 (19%)
nieznane ¹	27 (8%)	14 (8%)			28 (9%)	29 (10%)
MVI i/lub EHS, n (%)						
MVI i/lub EHS	258 (77%)	120 (73%)	bd.	bd.	bd.	bd.
MVI lub EHS	bd.	bd.	118 (78,7%*)	61 (80,3%*)	209 (70%)	212 (70%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Charakterystyka wyjściowa	Badanie <i>IMbrave150</i>		Badanie <i>APT</i>		Badanie <i>SHARP</i>	
	ATEZO+BEV (N = 336)	SOR (N = 165)	SOR (N = 150)	BSC (N = 76)	SOR (N = 299)	BSC (N = 303)
MVI	129 (38%)	71 (43%)	54 (36,0%)	26 (34,2%)	108 (36%)	123 (41%)
EHS	212 (63%)	93 (56%)	103 (68,7%)	52 (68,4 %)	159 (53%)	150 (50%)
Wcześniejsze leczenie miejscowe raka wątrobowokomórkowego², n (%)						
TACE	130 (39%)	70 (42%)	bd.	bd.	86 (29%)	90 (30%)
RFA	47 (14%)	24 (15%)	bd.	bd.	17 (6%)	12 (4%)
radioterapia	34 (10%)	17 (10%)	bd.	bd.	13 (4%)	15 (5%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ autorzy próby *IMbrave150* zastosowali inny podział regionów geograficznych niż badacze z *APT* i *SHARP*;

^^ w badaniu *APT* przedstawiono informacje jedynie o zakażeniu HCV oraz HBV, chorzy z inną przyczyną stanowili około 19% populacji i nie przedstawiono szczegółowych informacji na ich temat;

1 obejmuje nieznaną przyczynę niezwiązaną z wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C;

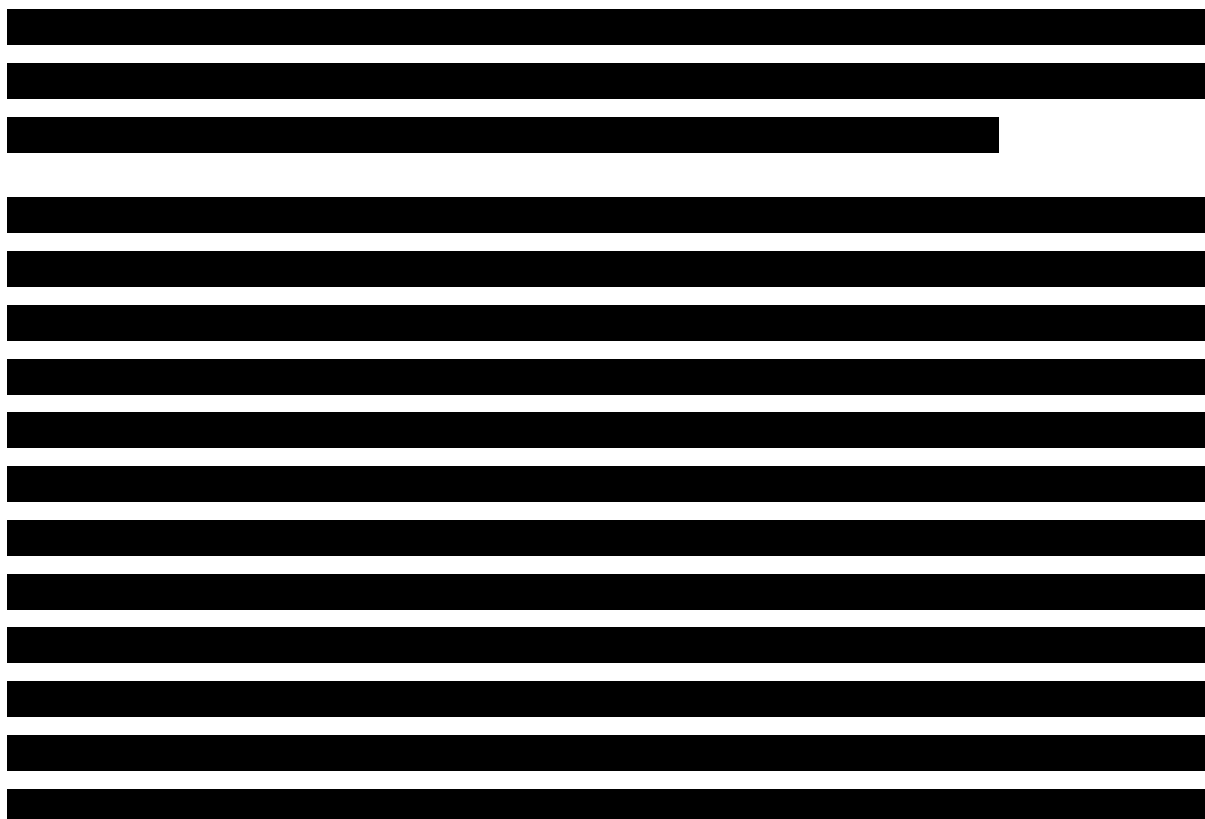
2 w próbie *IMbrave150* odnośnie TACE i RFA zaznaczono, że chory mógł otrzymywać co najmniej jedną z tych terapii, natomiast w badaniu *SHARP* odnosiło się to do wszystkich wymienionych (w publikacji do *SHARP* wymieniono więcej stosowanych typów wcześniejszego leczenia, jednak na potrzeby niniejszego raportu wymieniono te, które możliwe były do porównania z danymi z *IMbrave150*);

** autorzy *IMbrave150* podali, że jeden chory w rzeczywistości miał ocenę B7 i nie był uwzględniany w obliczeniach – jednocześnie, nie odjęto tego chorego od liczby pacjentów z klasyfikacją A, w związku z czym poszczególne kategorie oceny A sumują się do 100%;

TACE chemoembolizacja przezciętnicza (z ang. *transarterial chemoembolization*);

RFA ablacja falami elektromagnetycznymi o częstotliwości radiowej.

7.2.3 Wiarygodność zewnętrzna prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim





[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 69.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

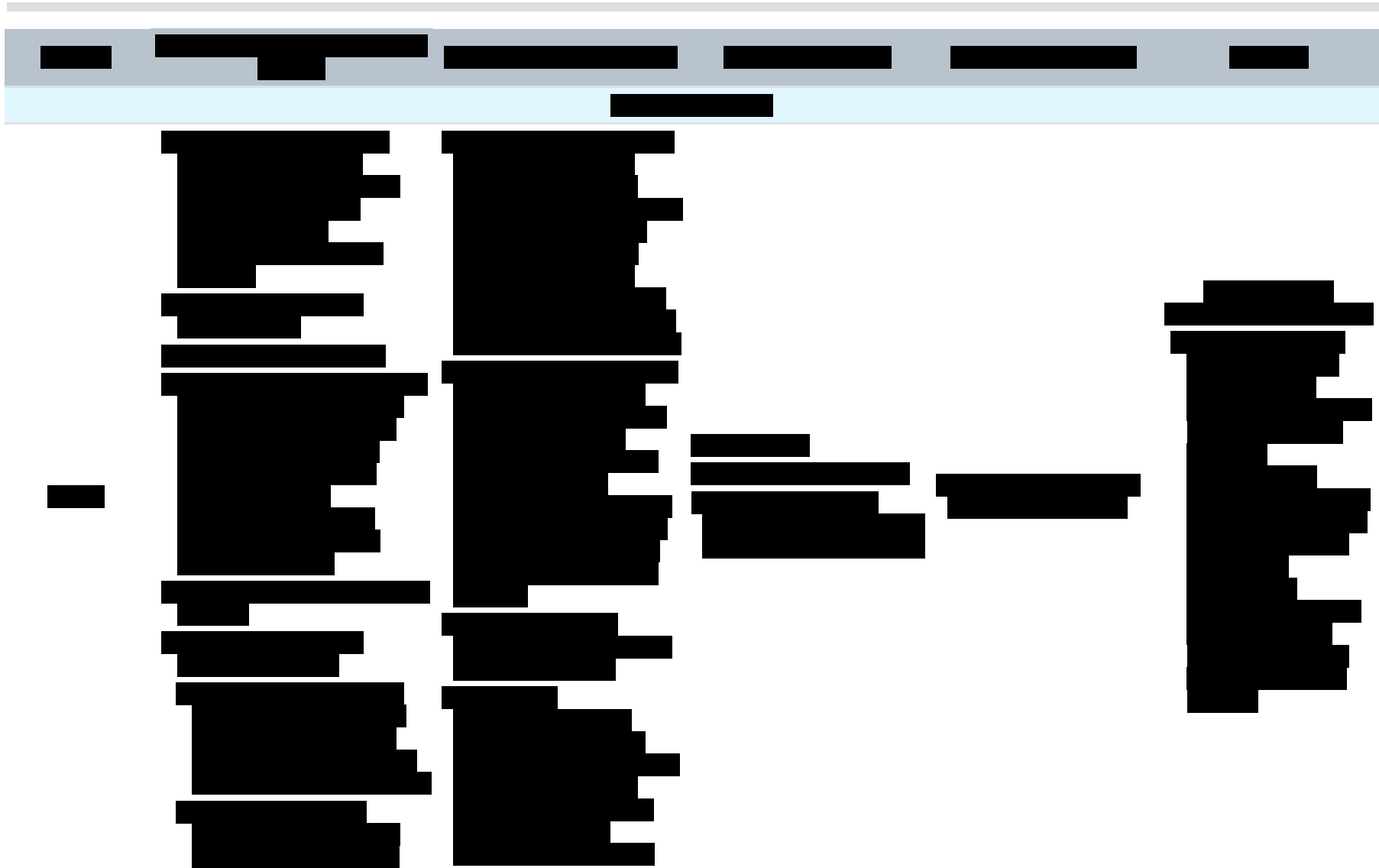
w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo



Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Droga podania skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem różniła się od podania sorafenibu i placebo. W przypadku tego pierwszego chorzy otrzymywali dożylnie atezolizumab w stałej dawce 1200 mg razem z bewacyzumabem w stałej dawce 15 mg/kg masy ciała w 21-dniowych cyklach, natomiast pacjenci otrzymujący sorafenib lub placebo – produkt w formie doustnej w dawce 400 mg dwa razy dziennie. W badaniach *APT* i *SHARP* chorzy przypisani do grupy placebo nie otrzymywali terapii systemowej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, dlatego uznano tą grupę jako reprezentującą najlepsze leczenie wspomagające (BSC, z ang. *best supportive care*), nie odnaleziono jednak szczegółowych informacji odnośnie podawanych produktów leczniczych oraz ich dawkowania w tej grupie. W przypadku każdej terapii pacjenci otrzymywali przypisane leczenie do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, progresji choroby lub zgonu, ale występowały różnice pomiędzy badaniami – w próbach *IMbrave150* oraz *SHARP* pacjenci mogli kontynuować leczenie po progresji radiologicznej, jeśli występowała dalej korzyść kliniczna (czyli w głównej mierze brak progresji objawowej), natomiast zapisy w badaniu *APT* sugerują, że pacjenci kończyli leczenie w momencie progresji choroby, niezależnie od jej charakteru. Różnice te nie powinny mieć istotnego wpływu na wyniki oceny klinicznej przeżycia wolnego od progresji choroby (ten punkt końcowy zdefiniowano w kontekście czasu do progresji radiologicznej), nie jest jasne jednak jak różnice w czasie leczenia mogły wpłynąć na ocenę pozostałych porównywanych punktów końcowych. Ponadto, w badaniach *APT* oraz *SHARP* nie przedstawiono informacji odnośnie dalszego leczenia, stosowanego po zakończeniu terapii otrzymywanej w ramach badania, przez co nie można było ocenić ewentualnych różnic w schematach otrzymywanych w dalszym leczeniu, co może być z kolei istotne z uwagi na potencjalny wpływ takiego leczenia na ocenę przeżycia całkowitego.

Szczegóły dotyczące procedur stosowanych w opisywanych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 70. Charakterystyka procedur medycznych, którym zostały poddane osoby badane w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej ATEZO+BEV vs BSC, badania *IMbrave150*, *APT* i *SHARP*

	<i>IMbrave150</i>	<i>APT</i>	<i>SHARP</i>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> atezolizumab dożylnie w stałej dawce 1200 mg w skojarzeniu z bewacyzumabem w stałej dawce 15 mg/kg masy ciała w 21-dniowych cyklach do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub stwierdzenia braku korzyści klinicznych (<i>clinical benefit</i>) w ocenie na podstawie wyników badań radiograficznych i biochemicznych oraz oceny stanu klinicznego pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> sorafenib 400 mg 2 razy dziennie, doustnie, do momentu wystąpienia zgonu lub kryteriów przerwania leczenia (AEs wymagające, w opinii lekarza, zakończenia terapii, progresja choroby, ciąża [stwierdzona na podstawie pomiaru βhCG], pogorszenie stanu sprawności wg ECOG do 4, wystąpienie drugiego nowotworu, wycofanie zgody chorego, stosowanie zabronionych leków, które w opinii lekarza mogły wpłynąć na toksyczność terapii, utrata pacjenta z obserwacji [<i>lost to follow-up</i>]). 	<ul style="list-style-type: none"> sorafenib 400 mg 2 razy dziennie, doustnie, do momentu wystąpienia progresji radiologicznej i objawowej, stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności albo zgonu
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> sorafenib doustnie w dawce 400 mg 2 razy dziennie, bez przerwy, w 3-tygodniowych cyklach, rozpoczynając od 1 dnia 1 cyklu; lek powinien być zażywany co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku, popijany około 240 ml wody; dawka popołudniowa powinna być zażywana około 12 godzin po porannej dawce do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub stwierdzenia braku korzyści klinicznych (<i>clinical benefit</i>) w ocenie na podstawie wyników badań radiograficznych i biochemicznych oraz oceny stanu klinicznego pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> placebo dopasowane do leku (grupa uznana za reprezentującą najlepsze leczenie wspomagające – BSC) 	<ul style="list-style-type: none"> placebo dopasowane do leku (grupa uznana za reprezentującą najlepsze leczenie wspomagające – BSC)

7.4 Zakres analiz porównania pośredniego

Z uwagi na obecność jedynie dwóch porównywanych interwencji (ATEZO+BEV oraz BSC), a także obecność tylko jednego wspólnego komparatora (sorafenibu), obliczenia postanowiono przeprowadzić prostą metodą Buchera. Szczegóły metody przedstawiono w metodyce raportu.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

W ocenie skuteczności klinicznej wybrano najważniejsze punkty końcowe w badaniach onkologicznych: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (sumę odpowiedzi częściowej oraz całkowitej). Punkty te zostały ocenione w każdym z badań wykorzystywanych w porównaniu pośrednim – *IMbrave150* po stronie terapii skojarzonej, oraz *APT* i *SHARP* po stronie BSC.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje punktów końcowych w analizowanych badaniach, które wykorzystano w ocenie skuteczności w ramach porównanie pośredniego.

Tabela 71. Zestawienie definicji punktów końcowych z badań *IMbrave150*, *APT* oraz *SHARP*, wykorzystanych w ocenie skuteczności przeprowadzonego porównania pośredniego.

Punkt końcowy	<i>IMbrave150</i>	<i>APT</i>	<i>SHARP</i>
OS	czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
PFS	Czas od randomizacji do progresji wg kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; w ocenie niezależnej komisji	W badaniu oceniano czas do progresji choroby, zdefiniowany jako okres od randomizacji do stwierdzenia progresji choroby według RECIST w ocenie niezależnej komisji	W badaniu oceniano czas do progresji choroby, zdefiniowany jako okres od randomizacji do stwierdzenia progresji choroby według RECIST, w ocenie niezależnej komisji
Obiektywna odpowiedź na leczenie	uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 w ocenie niezależnej komisji, w dwóch następujących po sobie ocenach przeprowadzonych co najmniej w odstępie 28 dni	W badaniu nie zdefiniowano tego punktu końcowego, ale przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w poszczególnych kategoriach (ocena RECIST przez niezależną komisję) – obiektywną odpowiedź na leczenie obliczono jako sumę liczby pacjentów z odpowiedzią całkowitą oraz częściową	W badaniu nie zdefiniowano tego punktu końcowego, ale przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w poszczególnych kategoriach (ocena RECIST przez niezależną komisję) – obiektywną odpowiedź na leczenie obliczono jako sumę liczby pacjentów z odpowiedzią całkowitą oraz częściową

Definicja przeżycia całkowitego była zgodna we wszystkich analizowanych badaniach – ten punkt końcowy został zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku oceny czasu wolnego od progresji choroby, definicje były jednak nieco inne: w badaniu *IMbrave150* oceniono standardowo zdefiniowane PFS, czyli czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast w próbach *APT* oraz *SHARP* oceniono jedynie czas do wystąpienia progresji, zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszej stwierdzonej progresji choroby – a więc bez uwzględnienia zgonu jako zdarzenia. W związku z tym, wiarygodność porównania pośredniego w zakresie tego punktu końcowego była niższa. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku PFS definiowa-

nego jako zdarzenie progresji lub zgonu możemy się spodziewać większej liczby zdarzeń, niż w przypadku definicji uwzględniającej jedynie zdarzenie progresji – tym samym, wynik porównania pośredniego należy uznać za konserwatywny, gdyż potencjalnie więcej zdarzeń po stronie terapii ATEZO+BEV będzie zaniżał skuteczność tej terapii w porównaniu do BSC, gdzie zdarzeń, z uwagi na definicję, może być potencjalnie mniej. Obiektywną odpowiedź na leczenie oceniono bezpośrednio jedynie w próbie *IMbrave150*, i została zdefiniowana jako suma odpowiedzi całkowitej i częściowej – w pozostałych badaniach ten punkt końcowy nie był definiowany, ale przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi w poszczególnych kategoriach, dzięki czemu można było policzyć chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą i częściową i zestawić te wyniki z badaniem *IMbrave150*. W każdym z badań progresję oraz odpowiedź oceniała niezależna komisja w oparciu o kryteria RECIST, przy czym w próbie *IMbrave150* wykorzystano kryteria RECIST w wersji 1.1.

Wyniki porównania pośredniego dla analizy skuteczności klinicznej przedstawiono zarówno dla populacji ogółem, jak i w podgrupach istotnych dla niniejszej analizy: chorych z rozsiewem pozawątrobowym (EHS) lub naciekaniem dużych naczyń wątrobowych (MVI), a także w podgrupie obejmującej EHS lub MVI. Gdy było to możliwe, metaanalizowano dane dla badań *APT* oraz *SHARP* i wynik metaanalizy był wykorzystywany w obliczeniach porównania pośredniego. W każdej z analiz przedstawiono informacje o publikacji stanowiącej źródło danych dla danego porównania, oraz informacje czy dane pochodziły z metaanalizy, czy z pojedynczych badań. W ramach oceny przeżycia całkowitego (OS) w podgrupach chorych z MVI oraz z EHS przeprowadzono dodatkowo analizy wrażliwości, w których, zamiast własnych metaanaliz, wykorzystano dane z publikacji *Bruix 2017*, w której zaprezentowano ocenę OS we wspomnianych podgrupach, dla połączonej populacji badań *APT* oraz *SHARP*.

W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem z najlepszym leczeniem wspomagającym (z wykorzystaniem sorafenibu jako wspólnego komparatora), uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, dla których odnaleziono dane w trzech ocenianych próbach klinicznych (*IMbrave150*, *APT*, *SHARP*): AEs ogółem (TEAEs), AEs 3 lub 4 stopnia, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia. Zaplanowano także przeprowadzenie porównania dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych, wskazanych jako „bardzo częste” w Charakterystyce Produktu Leczniczego Atezolizumab, dla atezolizumabu stosowanego w skojarzeniu. Spośród wymienionych we wspomnianych dokumencie AEs uwzględniono te, dla których odnaleziono informacje na temat częstości ich występowania w analizowanych

badaniach (*IMbrave150* oraz *APT* i/lub *SHARP*): zmęczenie, świąd, biegunkę, gorączkę, zaparcie, wysypkę (w tym, w przypadku próby *SHARP*, wysypkę lub złuszczenie naskórka), nudności, łysienie, zespół ręka–stopa oraz wymioty. Dodatkowo przedstawiono porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ocenianymi produktami leczniczymi, dla których odnaleziono informacje odnośnie częstości ich występowania: nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, świąd, biegunka, nudności, łysienie oraz zespół ręka–stopa. Nie przeprowadzono porównania TRAEs ogółem ze względu na brak danych o częstości ich występowania w próbie *IMbrave150*.

7.5 Skuteczność kliniczna

7.5.1 Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki porównania pośredniego terapii skojarzonej z BSC dla oceny przeżycia całkowitego w populacji ogólnej, oraz w podgrupach z obecnymi naciekami dużych naczyń, z rozsiewem pozawątrobowym oraz w podgrupie uwzględniającej obie te cechy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+BEV vs BSC.

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, HR (95% CI)	BSC vs SOR, HR (95% CI)*
Populacja ogółem		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020</i>)	0,58 (0,42; 0,79); IS	1,45 (1,20; 1,75); IS
BSC: metaanaliza badań <i>APT</i> (<i>Cheng 2009</i>) i <i>SHARP</i> (<i>Llovet 2008</i>)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	0,40 (0,28; 0,58); IS	
Pacjenci z obecnym rozsiewem pozawątrobowym (EHS)		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020</i>)	0,50 (0,34; 0,73); IS	1,19 (0,95; 1,50); NS
BSC: metaanaliza badań <i>APT</i> (<i>Cheng 2009</i>) i <i>SHARP</i> (<i>Llovet 2008</i>)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	0,42 (0,27; 0,65); IS	
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020</i>)	0,50 (0,34; 0,73); IS	1,19 (0,95; 1,49); NS
BSC: połączone wyniki badań <i>APT</i> i <i>SHARP</i> (publikacja <i>Bruix 2017</i>)		
Wynik porównania pośredniego (analiza wrażliwości), ATEZO+BEV vs BSC	0,42 (0,27; 0,65); IS	
Pacjenci z obecnymi naciekami dużych naczyń (MVI)		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020</i>)	0,58 (0,38; 0,89); IS	1,51 (1,15; 1,97); IS

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

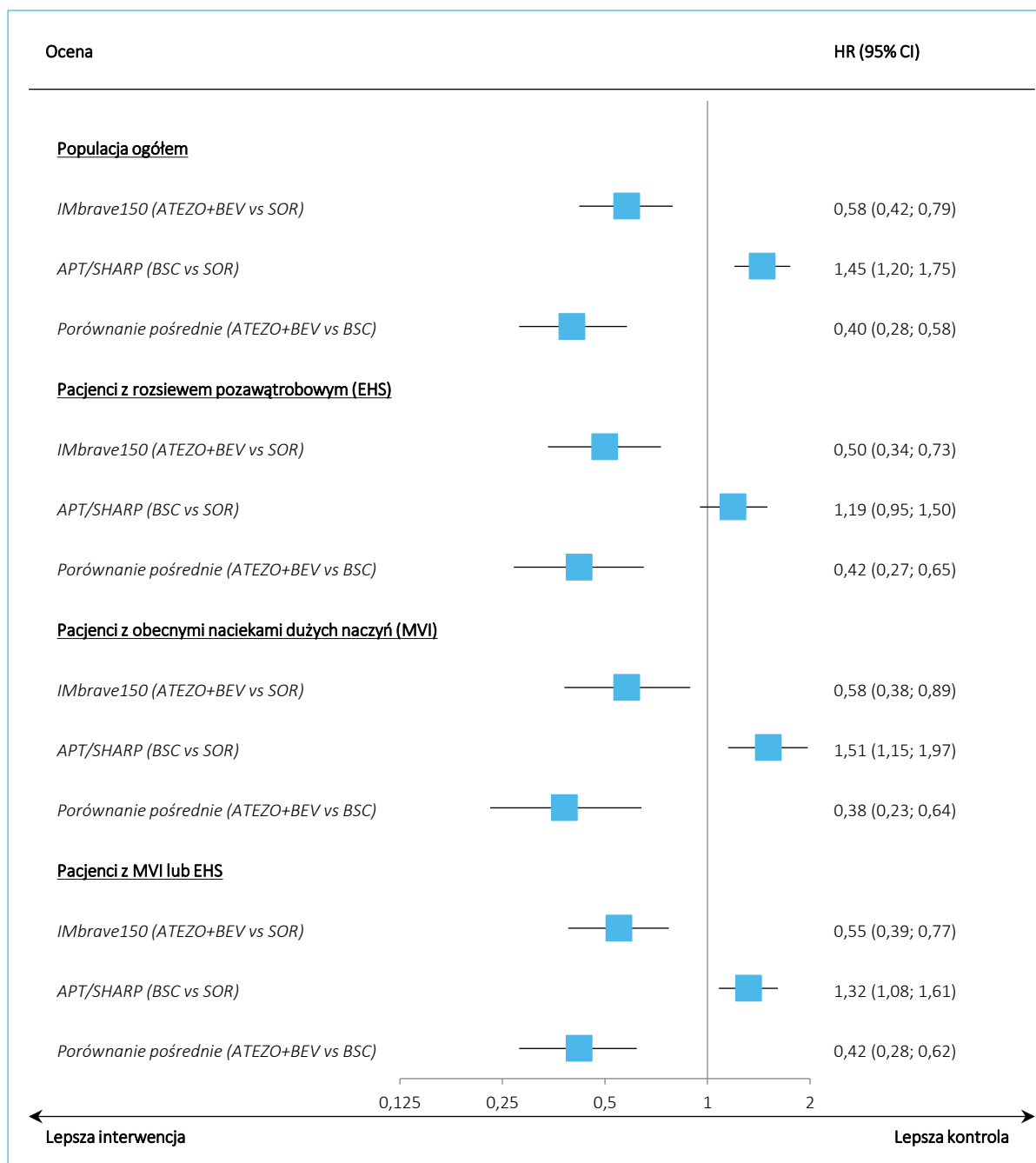
Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, HR (95% CI)	BSC vs SOR, HR (95% CI)*
BSC: metaanaliza badań <i>APT (Cheng 2009)</i> i <i>SHARP (Llovet 2008)</i>		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,39 (0,23; 0,64); IS</u>	
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150 (Finn 2020)</i>	0,58 (0,38; 0,89); IS	1,45 (1,12; 1,89); IS
BSC: połączone wyniki badań <i>APT</i> i <i>SHARP</i> (publikacja <i>Bruix 2017</i>)		
Wynik porównania pośredniego (analiza wrażliwości), ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,40 (0,24; 0,66); IS</u>	
Pacjenci z MVI lub EHS		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150 (Finn 2020)</i>	0,55 (0,39; 0,77); IS	1,32 (1,08; 1,61); IS
BSC: metaanaliza badań <i>APT (Cheng 2009)</i> i <i>SHARP (Llovet 2008)</i>		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,42 (0,28; 0,62); IS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 HR hazard względny;
 IS istotne statystycznie;
 NS nieistotne statystycznie.

W badanej populacji ogółem wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu terapii skojarzonej, w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym: HR = 0,40 (95% CI: 0,28; 0,58). Podobnie, istotne wyniki wskazujące na korzyść terapii skojarzonej obserwowano w każdej z wyróżnionych podgrup. W podgrupie chorych z **rozszewem pozawątrobowym (EHS)**, która była docelową grupą dla porównania terapii skojarzonej z BSC, obserwowano 58% zmniejszenie ryzyka zgonu w danym czasie: HR = 0,42 (95% CI: 0,27; 0,65), podobnie w podgrupie chorych z naciekaniem dużych naczyń wątrobowych (MVI) wynik wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w przypadku terapii skojarzonej – HR = 0,39 (95% CI: 0,23; 0,64). Analizy wrażliwości wykonane dla obliczeń w podgrupach z MVI oraz EHS, w których wykorzystano zamiast własnych obliczeń metaanaliz dane z publikacji *Bruix 2017*, dały bardzo zbliżone wyniki i potwierdziły wnioskowanie z podstawowego wariantu analizy.

Najważniejsze wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 6. Wyniki porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+BEV vs BSC.



7.5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wyniki porównania pośredniego terapii skojarzonej atezolizumabu oraz bewacyzumabu z BSC podsumowano w tabeli poniżej. Obliczenia wykonano dla całej populacji uwzględnionej w analizowanych badaniach oraz dla podgrup z obecnością nacieków dużych naczyń i rozsiewem pozawątrobowym, a także w podgrupie z przynajmniej jedną z tych cech.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 73. Wyniki porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+BEV vs BSC.

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, HR (95% CI)*	BSC vs SOR, HR (95% CI)*
Populacja ogółem		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020</i>)	0,59 (0,47; 0,76); IS	1,72 (1,43; 2,13); IS
BSC: metaanaliza badań <i>APT</i> (<i>Cheng 2009</i>) i <i>SHARP</i> (<i>Llovet 2008</i>)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	0,34 (0,25; 0,47); IS	
Pacjenci z obecnym rozsiewem pozawątrobowym (EHS)		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020</i>)	0,54 (0,40; 0,73); IS	1,72 (1,23; 2,38); IS
BSC: badanie <i>SHARP</i> (<i>Llovet 2008</i>)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	0,31 (0,20; 0,49); IS	
Pacjenci z obecnymi naciekami dużych naczyń (MVI)		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020</i>)	0,53 (0,37; 0,76); IS	1,75 (1,23; 2,38); IS
BSC: badanie <i>SHARP</i> (<i>Llovet 2008</i>)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	0,30 (0,19; 0,49); IS	
Pacjenci z MVI lub EHS		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020</i>)	0,53 (0,41; 0,70); IS	1,61 (1,30; 2,04); IS
BSC: metaanaliza badań <i>APT</i> (<i>Cheng 2009</i>) i <i>SHARP</i> (<i>Llovet 2008</i>)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	0,33 (0,23; 0,47); IS	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

RR ryzyko względne;

IS istotne statystycznie.

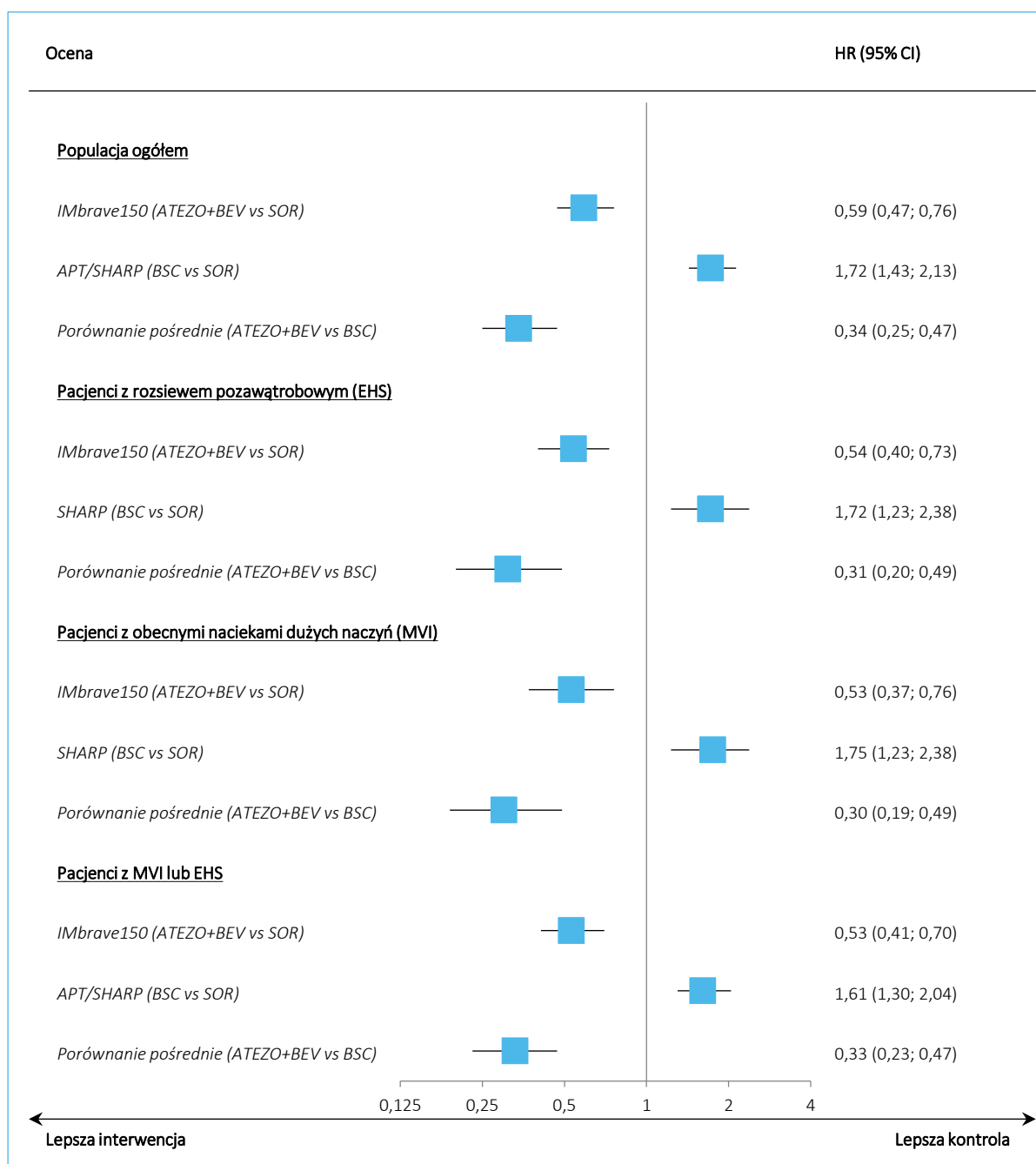
Terapia skojarzona ATEZO+BEV skutecznie zmniejszyła ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie – wynik w populacji ogólnej świadczył o 64% zmniejszeniu tego ryzyka względem najlepszego leczenia wspomagającego, HR = 0,34 (95% CI: 0,25; 0,47). W obrębie wyróżnionych podgrup wyniki były podobne i w każdym przypadku świadczyły o istotnie korzystnym efekcie terapii skojarzonej. Wśród pacjentów **z obecnym rozsiewem pozawątrobowym (EHS)**, stanowiących docelową grupę w której starano się porównać terapię skojarzoną z BSC, efekt był nieco wyższy niż w całej populacji: obserwowano zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 69% po zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu z BSC, HR = 0,31 (95% CI: 0,20; 0,49).

Najważniejsze wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wykres 7. Wyniki porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+BEV vs BSC.



7.5.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Informacje odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie uzyskane w ramach obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na brak wyników w

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

podgrupach dla tego punktu końcowego po stronie terapii skojarzonej, obliczenia przeprowadzono jedynie w całej ocenianej populacji analizowanych badań.

Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ATEZO+BEV vs BSC.

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, RB (95% CI)*	BSC vs SOR, RB (95% CI)*
Populacja ogółem		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020</i>)	2,28 (1,45; 3,61); IS	0,46 (0,14; 1,46) [^] ; NS
BSC: metaanaliza badań <i>APT</i> (<i>Cheng 2009</i>) i <i>SHARP</i> (<i>Llovet 2008</i>)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC		<u>4,99 (1,44; 17,33); IS</u> <u>NNT = 7 (5; 11)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] obliczenia wykonano przyjmując, że w badaniu *APT* liczba pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie wyniosła 1/76 (1,3%) w grupie BSC oraz 5/150 (3,3%) w grupie SOR, natomiast w badaniu *SHARP* odpowiednio 3/303 (1%) oraz 6/299 (2%)

RB korzyść względna;

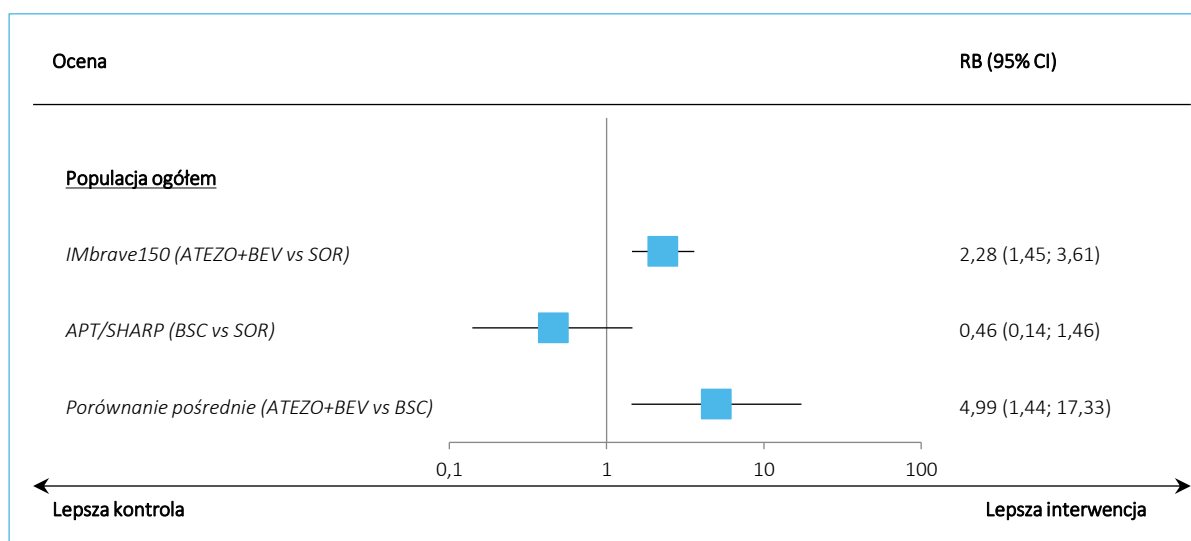
IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

Terapia skojarzona istotnie, niemal pięciokrotnie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z BSC: RB = 4,99 (95% CI: 1,44; 17,33). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyznaczony w ramach porównania pośredniego wyniósł 7 (95% CI: 5; 11) co oznacza, że lecząc 7 pacjentów terapią skojarzoną zamiast najlepszego leczenia wspomagającego, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Najważniejsze wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 8. Wyniki porównania pośredniego dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ATEZO+BEV vs BSC.



7.6 Bezpieczeństwo

7.6.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w czasie terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz placebo (TEAEs). Po stronie atezolizumabu i bewacyzumabu wykorzystano dane z próby *IMbrave150*, a po stronie placebo metaanalizę danych z badań *APT* i *SHARP*.

Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego dla oceny TEAEs bez względu na stopień nasilenia; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, RR (95% CI)*	BSC vs SOR, RR (95% CI)*
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)		
BSC: metaanaliza <i>APT</i> (Cheng 2009) i <i>SHARP</i> (Llovet 2008)	0,99 (0,97; 1,02), NS	0,98 (0,95; 1,00), NS
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>1,02 (0,98; 1,05), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
RR ryzyko względne;
NS nieistotne statystycznie.

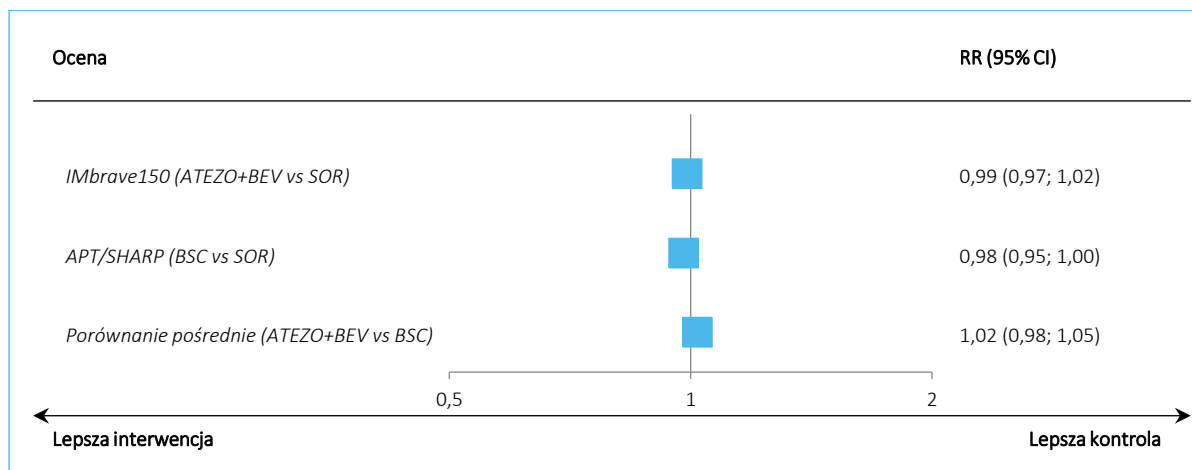
Zarówno w przypadku porównania terapii skojarzonej z sorafenibem, jak i BSC z sorafenibem, nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Porównanie terapii ATEZO+BEV z najlepszym leczeniem wspomagającym również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 1,02 (95% CI: 0,98; 1,05).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 9. Wyniki porównania pośredniego dla oceny TEAEs bez względu na stopień nasilenia; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.



7.6.2 Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia

Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia odnotowanych w trakcie terapii skojarzonej ATEZO+BEV oraz w trakcie BSC zamieszczono w tabeli poniżej. Po stronie atezolizumabu i bewacyzumabu wykorzystano dane z próby *IMbrave150*, a po stronie placebo dane z badania *SHARP*.

Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs 3 lub 4 stopnia; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, RR (95% CI)*	BSC vs SOR, RR (95% CI)*
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020</i>)	1,03 (0,86; 1,22), NS	0,71 (0,58; 0,88), IS
BSC: badanie <i>SHARP</i> (<i>Llovet 2008</i>)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC		<u>1,44 (1,10; 1,88), IS</u> <u>NNH = 7 (4; 46)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
RR ryzyko względne;
NS nieistotne statystycznie;
IS istotne statystycznie.

W przypadku porównania atezolizumabu i bewacyzumabu z sorafenibem uzyskany wynik nie był istotny, natomiast w porównaniu BSC i sorafenibu, wynik wskazywał istotnie na korzyść najlepszej opieki medycznej. W porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia

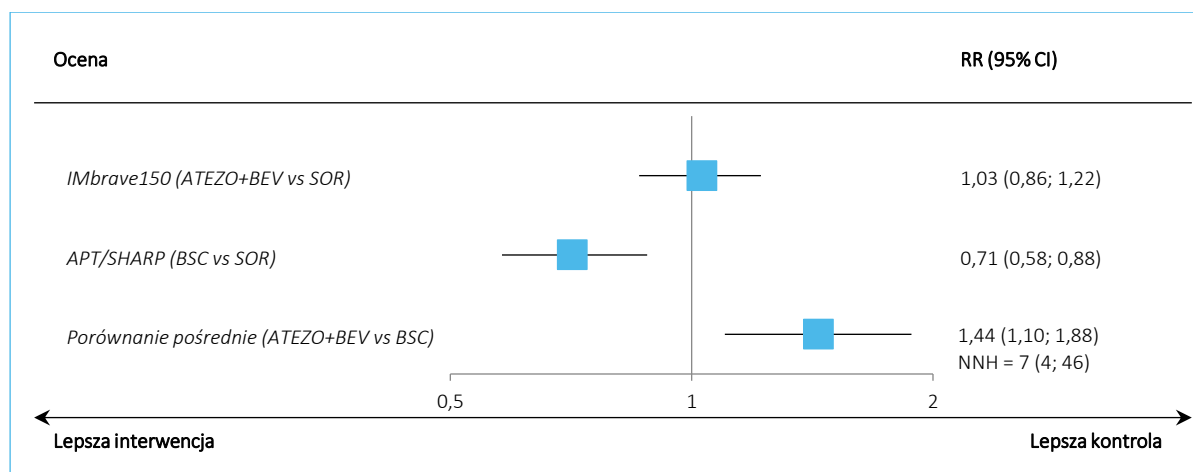
Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

wynik wskazywał istotnie na niekorzyść terapii skojarzonej: w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub 4 wzrastało o 44%, RR = 1,44 (95% CI: 1,10; 1,88), NNH = 7 (95% CI: 4,46).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 10. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs 3 lub 4 stopnia; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.



7.6.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane

W kolejnej tabeli podsumowano wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs) podczas terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz w trakcie BSC. Po stronie atezolizumabu i bewacyzumabu wykorzystano dane z próby *IMbrave150*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *APT* i *SHARP*.

Tabela 77. Wyniki porównania pośredniego dla oceny SAEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, RR (95% CI)*	BSC vs SOR, RR (95% CI)*
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	1,23 (0,94; 1,62), NS	1,03 (0,90; 1,18), NS
BSC: metaanaliza <i>APT</i> (Cheng 2009) i <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>1,20 (0,88; 1,63), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

RR ryzyko względne;

NS nieistotne statystycznie.

W przypadku terapii skojarzonej oraz najlepszego leczenia wspomagającego, ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie w porównaniu do grupy sorafenibu. Wynik uzyskany

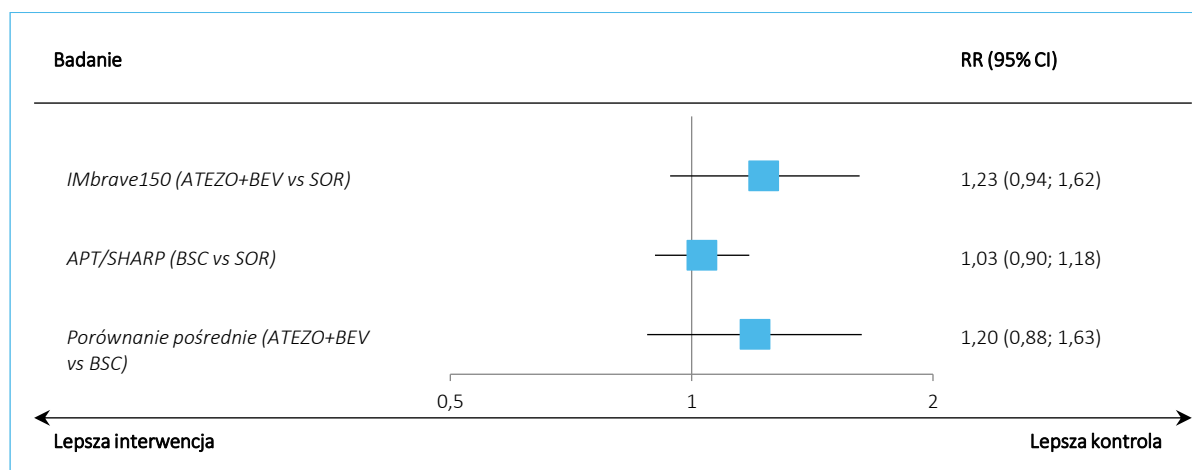
Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia SAEs również nie był znamieny, RR = 1,20 (95% CI: 0,88; 1,63).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 11. Wyniki porównania pośredniego dla oceny SAEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.



7.6.4 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Po stronie atezolizumabu i bewacyzumabu wykorzystano dane z próby *IMbrave150*, natomiast po stronie placebo metaanalizę danych z badań *APT* i *SHARP*.

Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, RR (95% CI)*	BSC vs SOR, RR (95% CI)*
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)		
BSC: metaanaliza <i>APT</i> (Cheng 2009) i <i>SHARP</i> (Llovet 2008)	0,68 (0,37; 1,25), NS	0,93 (0,76; 1,14), NS
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,73 (0,39; 1,39), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
RR ryzyko względne;
NS nieistotne statystycznie.

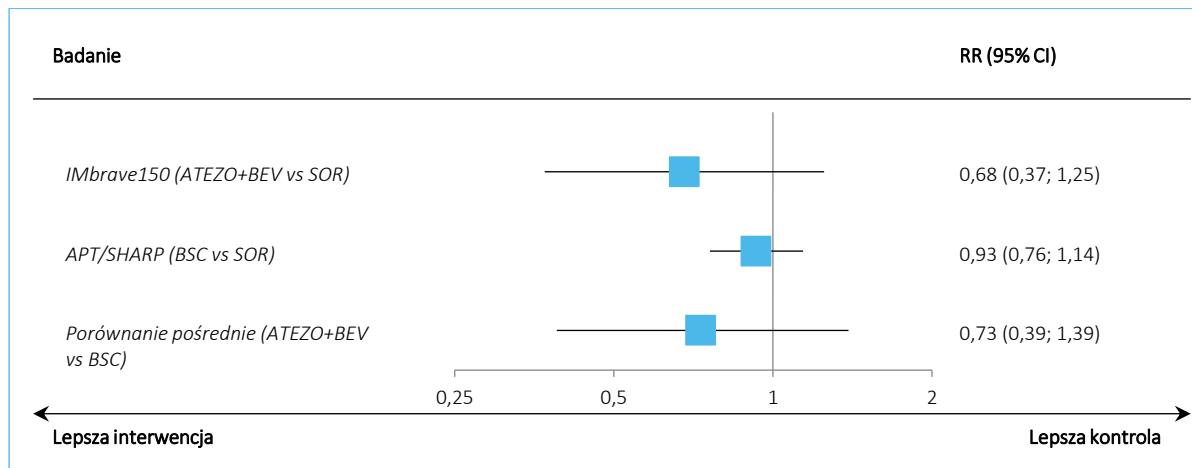
Zarówno w przypadku terapii ATEZO+BEV jak i najlepszego leczenia wspomagającego, wyniki porównania z sorafenibem nie były statystycznie znamienne. Wynik uzyskany w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia, dla porównania ATEZO+BEV z BSC również był nieistotny statystycznie, RR = 0,73 (95% CI: 0,39; 1,39).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 12. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.



7.6.5 Poszczególne AEs

W następnym tabeli przedstawiono informacje na temat poszczególnych AEs analizowanych w ramach porównania pośredniego.

Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego dla oceny poszczególnych AEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, RR (95% CI)*	BSC vs SOR, RR (95% CI)*
Zmęczenie		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150 (Finn 2020)</i>	1,10 (0,74; 1,62), NS	0,98 (0,82; 1,16), NS
BSC: badanie <i>SHARP (Llovet 2008)</i>		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>1,12 (0,73; 1,72), NS</u>	
Świąd		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150 (Finn 2020)</i>	2,02 (1,19; 3,43), IS	0,77 (0,50; 1,18), NS
BSC: badanie <i>SHARP (Llovet 2008)</i>		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>2,62 (1,33; 5,17), IS</u> NNH = 8 (5; 21)	
Biegunka		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, RR (95% CI)*	BSC vs SOR, RR (95% CI)*
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	0,38 (0,29; 0,50), IS	0,46 (0,37; 0,57), IS
BSC: badanie <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,83 (0,59; 1,18), NS</u>	
Gorączka		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	1,87 (1,09; 3,18), IS	0,98 (0,61; 1,59), NS
BSC: badanie <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>1,90 (0,93; 3,89), NS</u>	
Zaparcie		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	0,95 (0,59; 1,52), NS	0,70 (0,45; 1,09), NS
BSC: badanie <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>1,35 (0,71; 2,58), NS</u>	
Wysypka[^]		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	0,72 (0,46; 1,13), NS	0,74 (0,51; 1,06), NS
BSC: badanie <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,98 (0,55; 1,74), NS</u>	
Nudności		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	0,76 (0,48; 1,20), NS	0,83 (0,61; 1,13), NS
BSC: badanie <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,91 (0,53; 1,59), NS</u>	
Łysienie		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	0,09 (0,03; 0,25), IS	0,14 (0,06; 0,33), IS
BSC: badanie <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,61 (0,16; 2,35), NS</u>	
Zespół ręka–stopa		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	0,02 (0,01; 0,06), IS	0,14 (0,07; 0,28), IS
BSC: badanie <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,13 (0,04; 0,50), IS</u> NNT = 4 (3; 6)	

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, RR (95% CI)*	BSC vs SOR, RR (95% CI)*
Wymioty		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150 (Finn 2020)</i>	1,20 (0,65; 2,22), NS	0,72 (0,47; 1,10), NS
BSC: badanie <i>SHARP (Llovet 2008)</i>		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>1,67 (0,79; 3,51), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w próbie *SHARP* w ramach tego AEs raportowano wysypkę lub złuszczenie naskórka;

RR ryzyko względne;

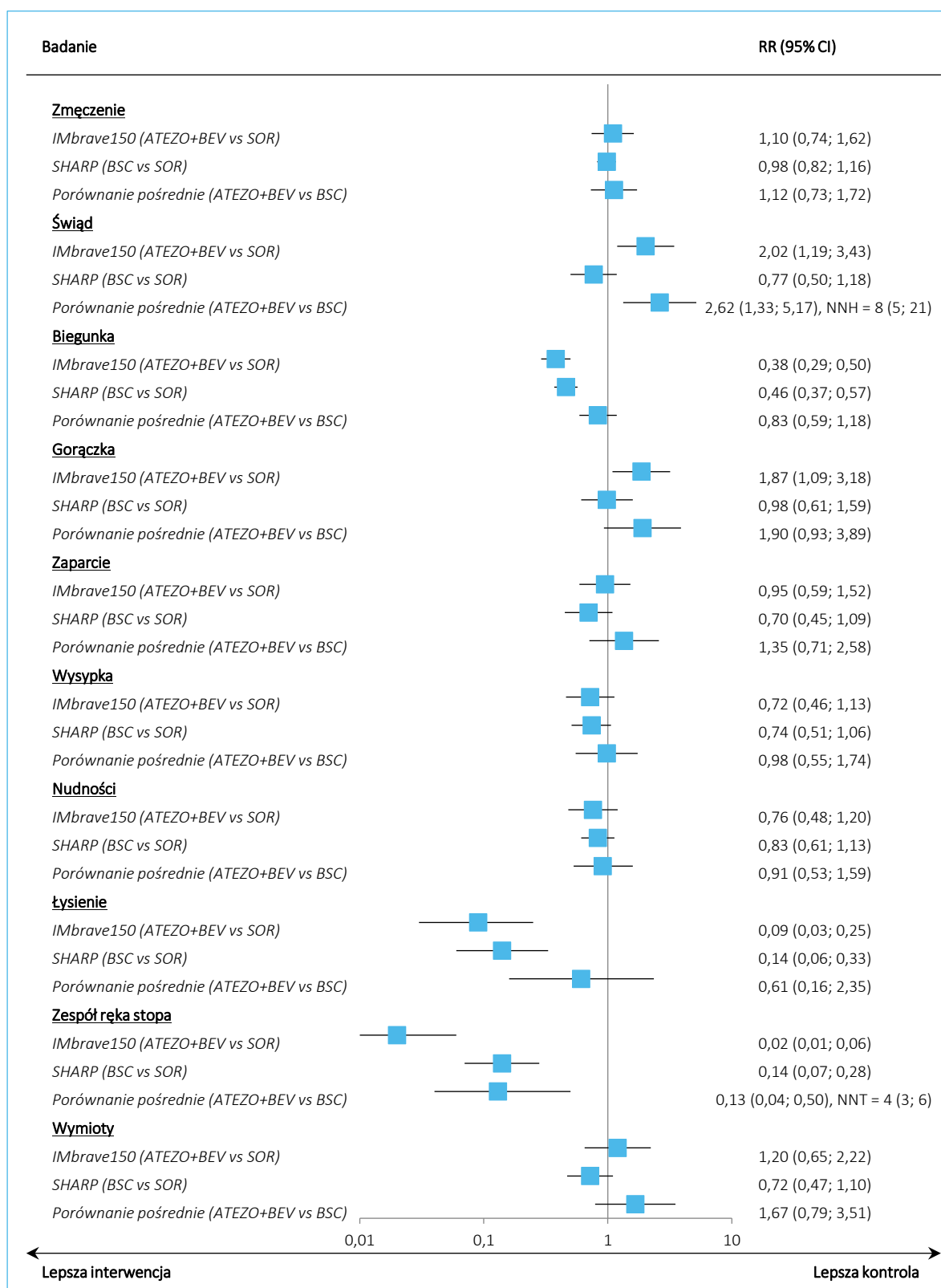
NS nieistotne statystycznie;

IS istotne statystycznie.

W przypadku większości analizowanych w ramach porównania pośredniego poszczególnych AEs nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku ich występowania pomiędzy atezolizumabem i bewacyzumabem, a BSC. Jedynie świąd występował istotnie częściej podczas leczenia skojarzonego: RR = 2,62 (95% CI: 1,33; 5,17), NNH = 8 (95% CI: 5; 21). W przypadku zespołu ręka–stopa, ryzyko wystąpienia zdarzenia było z kolei istotnie mniejsze w przypadku terapii ATEZO+BEV w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego, RR = 0,13 (95% CI: 0,04; 0,50), NNH = 4 (95% CI: 3; 6).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 13. Wyniki porównania pośredniego dla oceny poszczególnych AEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.



7.6.6 Poszczególne TRAEs

W tabeli poniżej zamieszczono informacje dotyczące poszczególnych TRAEs (ang. *treatment-related adverse events*, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane ze stosowanym leczeniem) analizowanych w ramach porównania pośredniego. Po stronie atezolizumabu i bewacyzumabu wykorzystano dane z badania *IMbrave150*, a po stronie BSC, tam gdzie było to możliwe, metaanalizę danych z prób *APT* i *SHARP* lub dane z jednego z tych badań.

Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego dla oceny poszczególnych TRAEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, RR (95% CI)*	BSC vs SOR, RR (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	1,19 (0,82; 1,73), NS	0,20 (0,03; 1,21), NS
BSC: metaanaliza <i>APT</i> (Cheng 2009) i <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>5,89 (0,95; 36,55), NS</u>	
Zmęczenie		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	0,99 (0,63; 1,55), NS	0,65 (0,47; 0,89), IS
BSC: metaanaliza <i>APT</i> (Cheng 2009) i <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>1,52 (0,88; 2,63), NS</u>	
Świąd		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	1,57 (0,87; 2,83), NS	0,86 (0,49; 1,51), NS
BSC: badanie <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>1,82 (0,81; 4,12), NS</u>	
Biegunka		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150</i> (Finn 2020)	0,24 (0,17; 0,35), IS	0,27 (0,19; 0,37), IS
BSC: metaanaliza <i>APT</i> (Cheng 2009) i <i>SHARP</i> (Llovet 2008)		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,90 (0,55; 1,48), NS</u>	

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Źródło danych	ATEZO+BEV vs SOR, RR (95% CI)*	BSC vs SOR, RR (95% CI)*
Nudności		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150 (Finn 2020)</i>	0,50 (0,28; 0,89), IS	0,77 (0,51; 1,18), NS
BSC: metaanaliza <i>APT (Cheng 2009)</i> i <i>SHARP (Llovet 2008)</i>		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,65 (0,31; 1,33), NS</u>	
Łysienie		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150 (Finn 2020)</i>	0,07 (0,02; 0,22), IS	0,11 (0,05; 0,24), IS
BSC: metaanaliza <i>APT (Cheng 2009)</i> i <i>SHARP (Llovet 2008)</i>		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,62 (0,15; 2,62), NS</u>	
Zespół ręka–stopa		
Atezolizumab+bewacyzumab: badanie <i>IMbrave150 (Finn 2020)</i>	0,01 (0,00; 0,05), IS	0,11 (0,06; 0,20), IS
BSC: metaanaliza <i>APT (Cheng 2009)</i> i <i>SHARP (Llovet 2008)</i>		
Wynik porównania pośredniego, ATEZO+BEV vs BSC	<u>0,12 (0,03; 0,54), IS</u> <u>NNT = 5 (4; 7)</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

RR ryzyko względne;

NS nieistotne statystycznie;

IS istotne statystycznie.

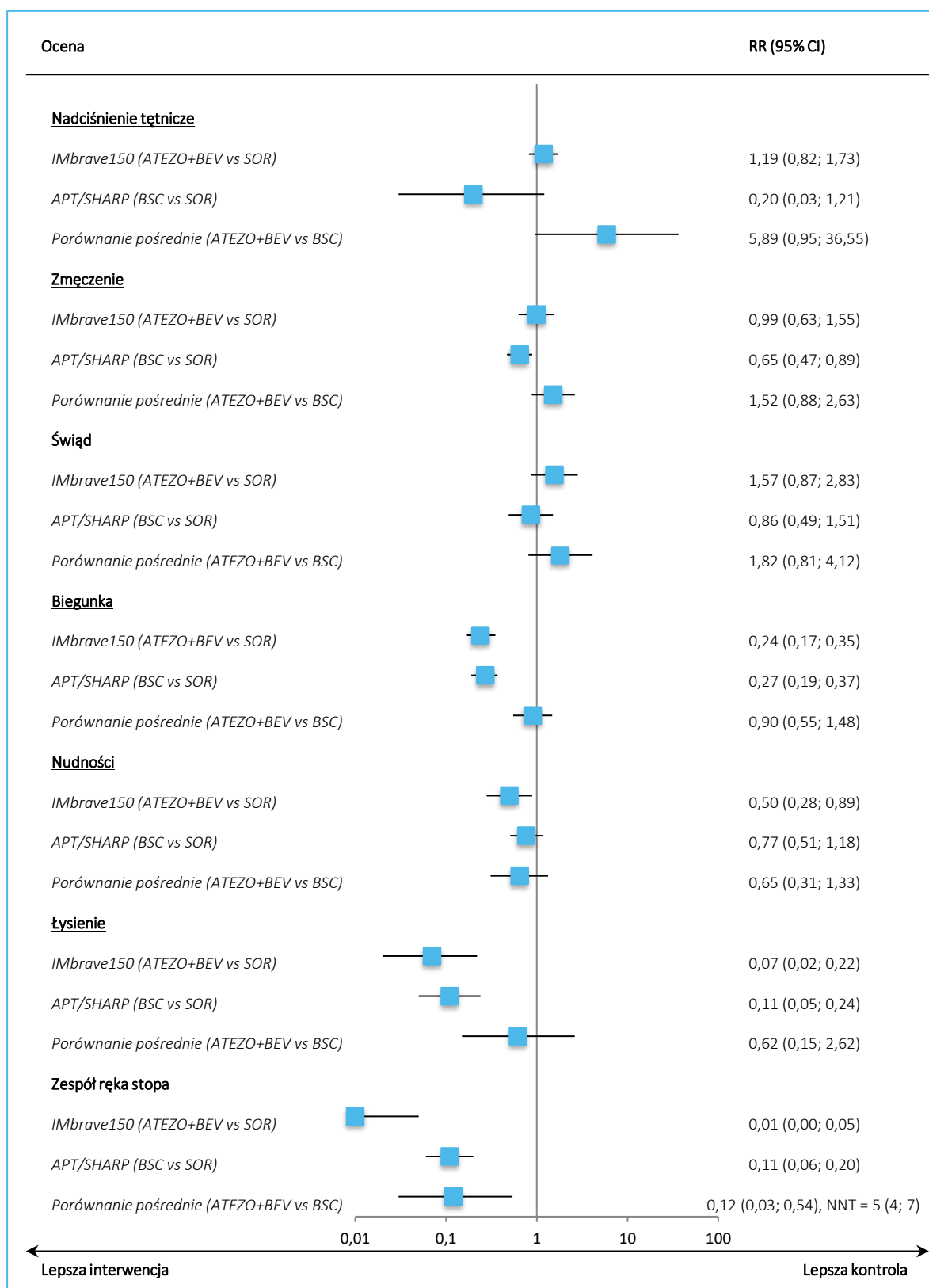
Dla większości ocenianych w ramach porównania pośredniego poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku ich występowania pomiędzy atezolizumabem i bewacyzumabem, a najlepszym leczeniem wspomagającym. Tylko w jednym z ocenianych AEs uzyskano istotny wynik – w przypadku zespołu ręka–stopa. Zdarzenie to odnotowywano istotnie rzadziej podczas terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do BSC, RR = 0,12 (95% CI: 0,03; 0,54), NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wykres 14. Wyniki porównania pośredniego dla oceny poszczególnych AEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.



Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe opracowanie wykonano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq z dnia 27 października 2020 roku (*ChPL Tecentriq 2020*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3568 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (34,5%), zmniejszony apetyt (24,0%), nudności (22,4%), gorączka (20,1%), biegunka (19,9%), kaszel (19,8%), wysypka (19,8%), duszność (19,0%), bóle mięśniowo-szkieletowe (14,7%), ból pleców (14,4%), wymioty (14,1%), świąd (14,0%), osłabienie (13,9%), bóle stawów (13,6%), zakażenia układu moczowego (13,1%) i ból głowy (10,9%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 4 371 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (35,8%), nudności (34,4%), uczucie zmęczenia (33,0%), małopłytkowość (27,7%), wysypka (27,2%), biegunka (27,1%), łysienie (26,4%), zaparcie (25,7%), zmniejszony apetyt (25,0%), neuropatia obwodowa (23,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w tabeli poniżej, dla atezolizumabu podawanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane, o których wiadomo, że mogą wystąpić po stosowaniu atezolizumabu lub chemioterapii podawanych oddzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi łącznie, nawet jeśli reakcji tych nie odnotowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często o ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$). Działania niepożądane w obrębie każdej kategorii częstości występowania wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 81. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych kategoriach podczas terapii atezolizumabem na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq (ChPL Tecentriq 2020).

Częstość występowania	Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	zakażenie układu moczowego ¹	zakażenie płuc ²
Często	-	Posocznica ³⁶
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	-	niedokrwistość, małopłytkowość ⁴ , neutropenia ⁵ , leukopenia ⁶
Często	małopłytkowość ⁴	limfopenia ⁷
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z wlewem ⁸	reakcja związana z wlewem ⁸
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	-	niedoczynność tarczycy ⁹
Często	niedoczynność tarczycy ⁹	nadczynność tarczycy ¹⁰
Niezbyt często	nadczynność tarczycy ¹⁰ , cukrzyca ¹¹ , niedoczynność nadnerczy ¹²	-
Rzadko	Zapalenie przysadki mózgowej ¹³	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszony apetyt	zmniejszony apetyt
Często	hipokaliemia ¹⁵ , hiponatremia ¹⁶ , hiperglikemia	hipokaliemia ¹⁵ , hiponatremia ¹⁶ , hipomagnezemia ¹⁴
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	-	neuropatia obwodowa ¹⁷ , ból głowy
Często	-	omdlenie, zawroty głowy
Niezbyt często	zespół Guillaina-Barrégo ¹⁸ , zapalenie opon i mózgu ¹⁹	-
Rzadko	zespół miasteniczny ²⁰	-
Zaburzenia oka		
Rzadko	zapalenie błony naczyniowej oka	-
Zaburzenia serca		
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego ²¹	-
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często	-	nadciśnienie ²²
Często	hipotensja	-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Częstość występowania	Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	kaszel, duszność	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc ²³ , niedotlenienie narządów i tkanek ²⁴ , przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła	dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	nudności, wymioty, biegunka ²⁵	nudności, biegunka ²⁵ , zaparcie, wymioty
Często	ból brzucha, zapalenie jelita grubego ²⁶ , dysfagia, ból jamy ustnej i gardła ²⁷	zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku
Niezbyt często	zapalenie trzustki ²⁸	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	wzrost aktywność AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby ²⁹	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	wysypka ³⁰ , świąd	wysypka ³⁰ , świąd, łysienie ³¹
Często	suchość skóry	-
Niezbyt często	łuszczyca	łuszczyca
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe ³²	ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe ³² , ból pleców
Niezbyt często	zapalenie mięśni ³³	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	białkomocz ³⁴ , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ³
Rzadko	zapalenie nerek ³⁵	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęki obwodowe
Często	choroba grypopodobna, dreszcze	-
Badania diagnostyczne		
Często	-	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

1 w tym zgłoszenia przypadków zakażenia układu moczowego, zapalenia pęcherza moczowego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażenia układu moczowego pałeczkami escherichia, bakteryjnego zakażenia układu moczowego, zakażenia nerek, ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, grzybiczego zakażenia układu moczowego, zakażenia układu moczowego bakterią pseudomonas;

2 w tym zgłoszenia przypadków zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, zakażenia płuc, zakażenia dolnych dróg oddechowych, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego wysięku w jamie opłucnej, zapalenia tchawicy i drzewa oskrzelowego, atypowego zapalenia płuc, ropnia płuc, paranowotworowego zapalenia płuc, ropnia opłucnej z odmą, zakażenia opłucnej;

3 w tym zgłoszenia przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, hiperkreatyninemii;

4 w tym zgłoszenia przypadków małopłytkowości, zmniejszonej liczby płytek krwi;

5 w tym zgłoszenia przypadków neutropenii, zmniejszenia liczby neutrofilii, gorączki neutropenicznej, posocznicy neutropenicznej i granulocytopenii;

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- 6 w tym zgłoszenia przypadków zmniejszenia liczby białych krwinek, leukopenii;
- 7 w tym zgłoszenia przypadków limfopenii, zmniejszenia liczby limfocytów;
- 8 w tym zgłoszenia przypadków zespołu uwalniania cytokin, nadwrażliwości, reakcji anafilaktycznej;
- 9 w tym zgłoszenia przypadków autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, nieprawidłowego stężenia tyreotropiny we krwi, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej ft3 i ft4 (ang. *euthyroid sick syndrome*), wola, niedoczynności tarczycy, obrzęku śluzowego, śpiączki w przebiegu obrzęku śluzowego, choroby tarczycy, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, zapalenia tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia trijodotyroniny, nieprawidłowego stężenia wolnej trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny, bezobjawowego zapalenia tarczycy, przewlekłego zapalenia tarczycy;
- 10 w tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, choroby Basedowa, oftalmopatii endokrynej, wytrzeszczu;
- 11 w tym zgłoszenia cukrzycy, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy ketonowej;
- 12 w tym zgłoszenia niedoczynności nadnerczy, pierwotnej niedoczynności nadnerczy;
- 13 w tym zgłoszenia zapalenia przysadki mózgowej i zaburzenia regulacji termicznej;
- 14 w tym zgłoszenia przypadków hipomagnezemu, zmniejszenia stężenia magnezu we krwi; 18
- 15 w tym zgłoszenia przypadków hipokaliemii, zmniejszenia stężenia potasu we krwi;
- 16 w tym zgłoszenia przypadków hiponatremii, zmniejszenia stężenia sodu we krwi;
- 17 w tym zgłoszenia przypadków neuropatii obwodowej, neuropatii autoimmunologicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, polineuropatii, zakażenia *herpes zoster*, obwodowej neuropatii ruchowej, neuralgii amiotroficznej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, neuropatii toksycznej, neuropatii aksonalnej, pleksopatii łędźwiowo-krzyżowej, neuropatii artropatycznej, zakażenia nerwów obwodowych;
- 18 w tym zgłoszenia zespołu guillaina-barrégo i polineuropatii demielinizacyjnej;
- 19 w tym przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, światłowstrętu;
- 20 w tym przypadki miastenii (ang. *myasthenia gravis*);
- 21 zgłaszane w badaniach poza zestawem danych zbiorczych; częstość występowania podana na podstawie ekspozycji w całym programie;
- 22 w tym zgłoszenia przypadków nadciśnienia, zwiększonego ciśnienia krwi, przełomu nadciśnieniowego, zwiększonego ciśnienia skurczowego krwi, nadciśnienia rozkurczowego, niedostatecznie kontrolowanego ciśnienia krwi, retinopatii nadciśnieniowej;
- 23 w tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, choroby śródmiąższowej płuc, popromiennego zapalenia płuc;
- 24 w tym zgłoszenia przypadków niedotlenienia narządów i tkanek, zmniejszonej saturacji tlenem;
- 25 w tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego, biegunki z krwią;
- 26 w tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- 27 w tym zgłoszenia przypadków bólu jamy ustnej i gardła, uczucia dyskomfortu jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła;
- 28 w tym zgłoszenia autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia aktywności lipazy, zwiększenia aktywności amylazy;
- 29 w tym zgłoszenia przypadków wodobrzusza, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzenia komórek wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby, toksycznych działań na wątrobę, zaburzeń czynności wątroby, polekowego uszkodzenia wątroby, niewydolności wątroby, stłuszczenia wątroby, zmian w wątrobie, krwotoku z żyłaków przełyku, żyłaków przełyku;
- 30 w tym zgłoszenia przypadków trądziku, trądziku krostkowego, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego zapalenia skóry, uogólnionego złuszczonego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia wielopostaciowego, rumienia powiek, wysypki złuszczonej, wysypki na powiekach, trwałej wysypki, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, rumienia uogólnionego, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki okołomieszkowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki plamkowogrudkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-łuskowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrodożeń skóry, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i toksycznych zmian skórnych;
- 31 w tym zgłoszenia przypadków łysienia, wypadania brwi lub rzęs, łysienia plackowatego, łysienia całkowitego, skąpego owłosienia;
- 32 w tym zgłoszenia bólów mięśniowo-szkieletowych, bólów mięśni, bólu kości;
- 33 w tym zgłoszenia przypadków zapalenia mięśni, rabdomiolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórnomięśniowego, ropnia mięśni, obecności mioglobiny w moczu;
- 34 w tym zgłoszenia przypadków białkomoczu, obecności białka w moczu, hemoglobinurii, nieprawidłowości w badaniach moczu, zespołu nerczycowego;
- 35 w tym zgłoszenie przypadków zapalenia nerek, zapalenia nerek w przebiegu plamicy Schönleina-Henocha;
- 36 w tym zgłoszenia przypadków posocznicy, wstrząsu septycznego, posocznicy moczopochodnej, posocznicy z neutropenią, posocznicy płucnej, posocznicy bakteryjnej, posocznicy wywołanej przez bakterie z rodzaju *Klebsiella*, posocznicy jamy brzusznej, posocznicy wywołanej przez: grzyby z rodzaju *Candida*, bakterie z rodzaju *Escherichia*, bakterie z rodzaju *Pseudomonas*, bakterie z rodzaju gronkowców.

Opis wybranych działań niepożądanych

Poniższe dane odzwierciedlają informacje o istotnych działaniach niepożądanych występujących po zastosowaniu atezolizumabu w monoterapii w badaniach klinicznych. Szczegółowe informacje o istotnych

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

działaniach niepożądanych po podaniu atezolizumabu w leczeniu skojarzonym zostały przedstawione w sytuacji klinicznie istotnych różnic w porównaniu z monoterapią atezolizumabem.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc występowało u 2,8% (99/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Odnotowano jeden przypadek zgonu na 99 pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 3 dni do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 0 dni do 21,7+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 15 (0,4%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,5% (53/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 1,8% (66/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. U dwóch z 66 pacjentów wystąpił zgon. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 6 dni do 18,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 0 dni do 22,0+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 9 (0,3%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (19/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,2% (43/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,0 miesiąca (zakres: 15 dni do 17,2 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 3 dni do 17,8+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 15 (0,4%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (19/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Zaburzenia tarczycy

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 6,0% (214/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,4 miesiąca (zakres 0 dni do 31,3 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 1,3% (47/3568) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 21 dni do 15,7 miesiąca).

Niedoczynność nadnerczy

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 0,4% (13/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,7 miesiąca (zakres: 3 dni do 19 miesięcy). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 16,8 miesiąca (zakres: 0 dni do 20,9 miesiąca + oznacza wartość odciętą). Niedoczynność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta. Niedoczynność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,3% (10/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie przysadki mózgowej

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u <0,1% (3/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 24 dni do 13,7 miesiąca). Dwoch (<0,1%) pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów, a leczenie atezolizumabem zakończono u 1 (<0,1%) pacjenta.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,8 % (3/393) pacjentów otrzymujących atezolizumab z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 7,7 miesiąca (zakres: 5,0 do 8,8 miesiąca). Dwoch pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,4% (2/473) pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,2 miesiąca (zakres: 5,1 do 5,3 miesiąca). Obaj pacjenci wymagali zastosowania kortykosteroidów.

Cukrzyca

Cukrzyca wystąpiła u 0,3% (11/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,2 miesiąca (zakres: 3 dni do 9,9 miesiąca). Cukrzyca wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u < 0,1% (3/3568) pacjentów.

Cukrzyca wystąpiła u 2,0% (10/493) pacjentów z HCC otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,4 miesiąca (zakres: 1,2 miesiąca do 8,3 miesiąca). W żadnym przypadku cukrzyca nie była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wystąpiło u 0,4% (14/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni (zakres: 0 dni do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 21 dni (zakres: 6 dni do 14,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą).

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (6/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab i czterej pacjenci zakończyli leczenie atezolizumabem.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,1% (5/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wyniosła 7 miesięcy (zakres: 18 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzeń wyniosła 8,0 miesięcy (zakres 18 dni do 8,3+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zespół Guillaina-Barrégo doprowadził do zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 pacjenta (<0,1%). Zespół Guillaina-Barrégo wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpił u <0,1% (2/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u < 0,1% (1/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do początku zdarzenia wyniósł 1,2 miesiąca.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,8% (27/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,3 miesiąca (zakres: 0 dni do 16,9 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 27 dni (zakres: 3 dni do 22,4+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie trzustki było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,1% (4/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u < 0,1% (2/8000) pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych z atezolizumabem w wielu rodzajach guzów i w wielu schematach leczenia skojarzonego. Czas do wystąpienia zdarzenia wyniósł 18 i 33 dni. Obaj pacjenci wymagali podawania kortykosteroidów i zakończyli leczenie atezolizumabem.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek stwierdzono u 0,2% (8/3568) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 6,0 miesiąca (zakres: 2,0 do 17,5 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 4/3568 (0,1%) pacjentów. Dwóch (<0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,4% (15/3568) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,9 miesiąca (zakres: 0,4 do 11,0 miesięcy). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 3,8 miesiąca (zakres 3 dni do 22,6+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta. Siedmioro (0,2%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną

W badaniu oceniającym leczenie pierwszego rzutu NDRP (*IMpower150*) zaobserwowano ogólną większą częstość zdarzeń niepożądanych podczas stosowania schematu czterolekowego obejmującego atezolizumab, bewacyzumab, paklitaksel i karboplatinę w porównaniu ze schematem obejmującym atezolizumab, paklitaksel i karboplatinę, w tym zdarzenia 3 i 4 stopnia (63,6% w porównaniu do 57,5%), zdarzenia 5 stopnia (6,1% w porównaniu do 2,5%), zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla atezolizumabu (52,4% w porównaniu do 48,0%), a także zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania jakiegokolwiek leczenia w badaniu (33,8% w porównaniu do 13,3%). Nudności, biegunkę, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, gorączkę, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie i białkomocz zgłaszano częściej (różnica $\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną. Innymi zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym, jakie występowały częściej podczas stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, było krwawienie z nosa, krwioplucie i zdarzenia naczyniowo-mózgowe, włącznie ze zdarzeniami zakończonymi zgonem.

Immunogenność

W wielu badaniach III fazy u 13,1% do 36,4% pacjentów doszło do powstania przeciwciał przeciwelektowych (ADA) wywołanego leczeniem.

W danych zbiorczych obejmujących pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii (N=2705) oraz w terapii skojarzonej (N=2285) odnotowano następujące odsetki zdarzeń niepożądanych (AE) odpowiednio w populacji pacjentów z ADA w porównaniu z populacją pacjentów bez ADA: AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 49,1% w por. z 44,3%, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE): 42,4% w por. z 37,6%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 6,1% w por. z 6,7% (w przypadku monoterapii); AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 63,9% w por. z 60,9%, SAE: 43,9% w por. z 35,6%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 22,8% w por. z 18,4% (w przypadku leczenia skojarzonego). Dostępne dane nie pozwalają jednak na sformułowanie pewnych wniosków na temat możliwych wzorców występowania działań niepożądanych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Przejrzano również 3 bazy danych zbierające informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych: EudraVigilance, VigiAccess oraz FAERS. Opracowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa wykonano z datą odcięcia 16 grudnia 2020 roku.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono dokument prezentujący uaktualnienie informacji odnośnie atezolizumabu, wydane przez komisję PRAC (z 6 kwietnia 2020 roku, na podstawie posiedzenia z marca 2020 roku) – w ramach dokumentu zmianie uległa treść Charakterystyki Produktu Leczniczego w sekcji dotyczącej specjalnych ostrzeżeń – zmieniono fragment odnośnie zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, który obecnie ma postać: „[...] Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc oraz wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym.” (zmianę w stosunku do poprzedniej wersji wyróżniono podkreśleniem). Zmiana ta jest obecnie uwzględniona w obowiązującej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq (URPL 2020).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono ulotkę dla preparatu Tecentriq, z ogólnymi uwagami dotyczącymi bezpieczeństwa leku – najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) wśród chorych z nowotworem urotelialnym były zmęczenie, zmniejszony apetyt, nudności, zakażenia układu moczowego, gorączka oraz zaparcia. Z kolei wśród chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, leczonych preparatem Tecentriq, najczęściej obserwowano zmęczenie, zmniejszenie apetytu, duszność, kaszel, nudności, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz zaparcia (FDA 2020). Odnaleziono również informację odnośnie potencjalnych poważnych AEs zidentyfikowanych w ramach systemu FAERS (aktualną liczbę raportowanych AEs dla atezolizumabu w tym systemie przedstawiono poniżej, w dalszej części tego rozdziału) odnośnie możliwości odrzutu przeszczepów organów u pacjentów stosujących atezolizumab (FDA 2020a). W ramach alertów bezpieczeństwa nie odnotowano informacji

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

o zdarzeniach niepożądanych dotyczących monoterapii atezolizumabem lub jego skojarzenia z bewacyzumabem (FDA 2020b).

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) w podsumowaniu informacji dotyczących atezolizumabu podano, że najczęściej (u więcej niż 1/10 chorych) obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w przypadku preparatu Tecentriq podawanego w monoterapii były: zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nudności, wymioty, kaszel, trudności w oddychaniu, biegunka, wysypka, gorączka, bóle pleców i stawów, mięśni oraz kości, osłabienie, świąd oraz przypadki zakażenia dróg moczowych. Z kolei w przypadku preparatu Tecentriq stosowanego ogólnie w skojarzeniu z innymi lekami, najczęstszymi (częstsze niż 2/10 osób) zdarzeniami niepożądanymi były: neuropatia obwodowa, nudności, niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, wysypka, uczucie zmęczenia, zaparcia, zmniejszony apetyt, biegunka oraz kaszel (EMA 2020). Przejrzano również sprawozdania z komisji PRAC – poza wspomnianym, przytoczonym powyżej sprawozdaniu odnalezionym w bazie URPL, zidentyfikowano sprawozdania z listopada 2017 roku (PRAC 2017) oraz maja 2018 roku (PRAC 2018), w których wnioskowano o dodanie zapalenia mięśnia sercowego oraz niedokrwistości hemolitycznej jako nowych zdarzeń niepożądanych dla atezolizumabu. Sprawozdanie ze stycznia 2019 roku (PRAC 2019) wspomina o nowym sygnale bezpieczeństwa – możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznej podczas terapii preparatem Tecentriq. W sprawozdaniu z maja 2019 roku (PRAC 2019a) podano informację o aktualizacji ChPL o nowe zdarzenie – zapalenie mięśni związane z układem immunologicznym. Ponadto, w sprawozdaniach z września 2019 roku (PRAC 2019b), ze stycznia 2020 roku (PRAC 2020), a następnie marca 2020 roku (PRAC 2020a) wspomniano o gruźlicy jako potencjalnym nowym sygnale bezpieczeństwa, natomiast w sprawozdaniu z października 2020 roku (PRAC 2020b) wymieniono jako sygnał bezpieczeństwa zapalenie pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym.

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 3614 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem atezolizumabu (dane do 15 grudnia 2020 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii zdarzeń) należały: zdarzenia ogólne i stany w miejscu podana (n = 932; 25,8%), zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersiu (n = 622; 17,2%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 521; 14,4%), zaburzenia krwi i układu limfatycznego (n = 471; 13,0%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 434, 12,0%) (*EudraVigilance 2020*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 7088 chorych otrzymujących terapię zawierającą atezolizumab. Najwięcej zgłoszeń (5 najczęstszych kategorii) dotyczyło kategorii: zdarzenia ogólne i stany w miejscu podana (n = 2260; 31,9%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 1155; 16,3%), zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersiu (n = 1152; 16,3%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 929; 13,1%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 735, 10,4%) (VigiAccess 2020).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 30 września 2020 roku) odnotowano łącznie 8677 przypadków zdarzeń niepożądanych dotyczących substancji atezolizumab, w tym 8098 (93,3%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1903 (21,9%) zgonów. Do najczęstszych (5 najczęstszych) kategorii zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu atezolizumabu, należały: zdarzenia ogólne i stany w miejscu podana (n = 2378; 27,4%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 1466; 16,9%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1334; 15,4%), zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersiu (n = 1297; 14,9%) oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (n = 1091; 12,6%) (FDA 2020c).

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem w populacji docelowej niniejszej analizy, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(tecentriq OR atezolizumab) AND (HCC OR hepatocellular carcinoma)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 17 grudnia 2020 r. i otrzymano 27 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 99 wyników w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Z wyszukiwania wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 6 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej. Na liście umieszczono również badanie *IMbrave150*, które w momencie przeprowadzenia wyszukiwania zostało opisane na stronach clinicaltrials.gov jako próba w toku, bez opublikowanych wyników.

Tabela 82. Badania w toku oceniające atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego, nieleczzonego wcześniej systemowo.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02715531	An Open-Label, Multicenter Phase Ib Study of The Safety and Efficacy of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Patients With Solid Tumors	Metodyka: wieloośrodkowe badanie fazy 1b Cel: ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki atezolizumabu w skojarzeniu z różnymi innymi terapiami w leczeniu guzów litych (badanie <i>GO30140</i> , którego wyniki dla skojarzenia ATEZO+BEV zostały opisane w niniejszej analizie na podstawie publikacji <i>Lee 2020</i>)	Rozpoczęcie: 4 kwietnia 2016 r. Zakończenie: 9 września 2021 r. Liczba uczestników: 430 Sponsor: Hoffmann-La Roche Status: badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów
NCT04180072	Atezolizumab Plus Bevacizumab for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Chronic	Metodyka: wieloośrodkowe badanie II fazy, jednoramienne, bez zaślepienia	Rozpoczęcie: 1 stycznia 2020 r. Zakończenie: 30 czerwca 2022 r. (data zakończenia dla

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Hepatitis B Virus (HBV) Infection	Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym i współistniejącą przewlekłą infekcją wirusem HBV, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego	głównego punktu końcowego: 31 grudnia 2019 r.) Liczba uczestników: 48 Sponsor: National Health Research Institutes, Tajwan Status: jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji
NCT03434379 EudraCT: 2017-003691-31	A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma	Metodyka: wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną grupą kontrolną, bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego, w porównaniu do sorafenibu (badanie <i>IMbrave150</i>)	Rozpoczęcie: 15 marca 2018 r. Zakończenie: 30 czerwca 2022 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 28 luty 2021 r.) Liczba uczestników: 480 Sponsor: Hoffmann-La Roche Status: badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów
NCT04224636 EudraCT: 2019-002430-36	A Randomized, 2-arm Non-comparative Phase II Study on the Efficacy of Atezolizumab and Roche Bevacizumab (Atezo/Bev) Followed by On-demand Selective TACE (sdTACE) Upon Detection of Disease Progression or of Initial Synchronous Treatment With TACE and Atezo/Bev on 24-months Survival Rate in the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients	Metodyka: badanie II fazy z randomizacją, w układzie równoległym (nie porównywano ocenianych grup) Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego, otrzymujących dodatkowo chemoembolizację po progresji, lub jednocześnie z atezolizumabem/bewacyzumabem	Rozpoczęcie: 6 kwietnia 2020 r. Zakończenie: 1 marca 2025 Liczba uczestników: 106 Sponsor: Ludwig-Maximilians - University of Munich Status: badanie aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT04487067	A Phase IIIB, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) in Combination With Bevacizumab to Investigate Safety and Efficacy in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma Not Previously Treated With Systemic Therapy-Amethysta	Metodyka: badanie fazy IIIB, jednoramienne, bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego (badanie <i>AMETHISTA</i>)	Rozpoczęcie: 25 sierpnia 2025 r. Zakończenie: 31 lipca 2023 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 31 października 2022 r.) Liczba uczestników: 150 Sponsor: Hoffmann-La Roche Status: badanie aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT04563338	An Exploratory Evaluation of the Evolution of the Tumor Immune Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma and Non-Small Cell Lung	Metodyka: badanie fazy II, z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia	Rozpoczęcie: 5 października 2020 r. Zakończenie: 5 października 2024 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Cancer With Liver Metastases Treated With Atezolizumab and Bevacizumab (INTEGRATE)	Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego (jedno z ramion badania), a także u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i przerzutami do wątroby (dwa pozostałe ramiona badania)	Liczba uczestników: 36 Sponsor: University Health Network, Toronto Status: jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji
NCT03232593	Post-Marketing Surveillance of Tecentriq in MFDS-Approved Indication(s)	Metodyka: badanie obserwacyjne IV fazy Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności atezolizumabu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w zakresie rzeczywistej praktyki klinicznej	Rozpoczęcie: 29 listopada 2017 r. Zakończenie: 11 stycznia 2023 r. Liczba uczestników: 3000 Sponsor: Hoffmann-La Roche Status: badanie aktualnie rekrutuje pacjentów

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

11 Wyniki

Odnaleziono 8 przeglądów systematycznych (*Bangaru 2020, Gordan 2020, Gryziak 2020, Li 2020, Lim 2020, Pinter 2018, Sonbol 2020 oraz Ziogas 2020*), które prezentowały informacje odnośnie ocenianego schematu leczenia. Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania i wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Wnioski autorów wskazują na wysoką skuteczność kliniczną skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem, przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Ponadto, wynik porównania z sorafenibem wskazuje na istotnie wyższą skuteczność terapii skojarzonej atezolizumabu i bewacyzumabu, przy podobnym, a w niektórych przypadkach lepszym profilu bezpieczeństwa, przy zachowaniu dobrej jakości życia leczonych pacjentów.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją – próbę *IMbrave150*, w ramach której porównano terapię skojarzoną atezolizumabem i bewacyzumabem z terapią sorafenibem, a także jedno badanie fazy 1b – próbę *GO30140*. Ponadto zidentyfikowano dwie próby kliniczne z randomizacją, które pozwoliły porównać pośrednio terapię skojarzoną z najlepszym leczeniem wspomagającym, przez wspólny komparator (sorafenib): *APT* oraz *SHARP*.

Atezolizumab+bewacyzumab vs sorafenib – badanie z randomizacją

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne z randomizacją i bez zaślepienia, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem w porównaniu do terapii sorafenibem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym i/lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, u których wcześniej nie stosowano leczenia ogólnoustrojowego HCC: *IMbrave150* (główna publikacja – *Finn 2020* oraz 6 doniesień konferencyjnych: *Ducreux 2020* – dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa; *Finn 2020a* – dodatkowe dane odnośnie wartości p w analizie przeżycia całkowitego; *Hsu 2020* – dodatkowa analiza bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych względem infekcji HCV lub HBV; *Ikeda 2020* – informacje o zdarzeniach niepożądanych specjalnego zainteresowania; *Li 2020* – analiza w podgrupach wyróżnionych względem wieku; *Toh 2020* – dodatkowa analiza w podgrupie chorych z populacji chińskiej). Badanie przeprowadzono w 111 ośrodkach w 17 krajach (w tym w Polsce). Do badania włączono 336 chorych w grupie ATEZO+BEV oraz 165 w grupie SOR – u 60,9% z nich występował rozsiew pozawątrobowy (EHS). Dla daty odcięcia danych w dniu 29 sierpnia 2019 r. (analiza PFS i ocena *interim OS*) mediana okresu obserwacji wyniosła 8,6 miesiąca (8,9 miesiąca w grupie ATEZO+BEV i 8,1 miesiąca w grupie SOR).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby. W analizie niezależnej jednostki oceniającej mediana PFS była istotnie dłuższa u chorych z grupy ATEZO+BEV w porównaniu do pacjentów z grupy SOR, odpowiednio 6,8 vs 4,3 miesiące: HR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,76), $p < 0,001$. Podobne wyniki dała ocena PFS wg badaczy: HR = 0,45 (95% CI: 0,36; 0,57). Odsetki półrocznego przeżycia bez progresji choroby wyniosły 54,5% w grupie terapii skojarzonej i 37,2% w grupie kontrolnej.

Wyniki były spójne i wskazywały na zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu przy zastosowaniu ATEZO+BEVA w poszczególnych podgrupach wyróżnionych względem charakterystyk wyjściowych pacjentów i w większości przypadków znamienne statystycznie. Obejmowało to także chorych z rozsiewem pozawątrobowym EHS (*extrahepatic spread*): HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,73), naciekaniem dużych naczyń krwionośnych MVI (*macrovascular invasion*): HR = 0,53 (95% CI: 0,37; 0,76), bądź MVI i/lub EHS w momencie włączenia: HR = 0,53 (95% CI: 0,41; 0,70). Przeżycie bez progresji choroby było także znamienne dłuższe w podgrupie bez EHS (spełniającej kryteria obecnego programu lekowego) przy zastosowaniu ATEZO+BEV w odniesieniu do SOR: HR = 0,61 (95% CI: 0,41; 0,91).

Przeżycie całkowite. W publikacji *Finn 2020* przedstawiono wyniki pierwszej analizy *interim OS*, w której ryzyko zgonu było znamienne, o 42% niższe podczas terapii atezolizumabem i bewacyzumabem w odniesieniu do leczenia sorafenibem: HR = 0,58 (95% CI: 0,42; 0,79), $p < 0,001$. W grupie ATEZO+BEV mediana OS nie została osiągnięta, a w grupie SOR wyniosła 13,2 miesiąca. Sześciomiesięczne przeżycie całkowite wyniosło w ATEZO+BEV – 84,8% (95% CI: 80,9%; 88,7%), a w SOR – 72,2% (95% CI: 65,1%; 79,4%), natomiast 12-miesięczne OS odpowiednio 67,2% (95% CI: 65,1%; 73,1%) i 54,6% (95% CI: 45,2%; 64,0%).

Wpływ na redukcję ryzyka zgonu podczas terapii ATEZO+BEV był spójny i w większości podgrup wyróżnionych względem charakterystyk wyjściowych pacjentów znamienne statystycznie. Dotyczyło to między innymi podgrup pacjentów z MVI: HR = 0,58 (95% CI: 0,38; 0,89), EHS: HR = 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73) bądź MVI i/lub EHS w momencie włączenia: HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,77). Natomiast podgrupa o lepszym rokowaniu bez EHS (populacja obecnego programu lekowego) była mniej liczna (196 vs 305 chorych) i ogólnie częstość zdarzeń była mniejsza o ponad 30% (25% vs 37%) w doniesieniu do EHS, choć ATEZO+BEV zmniejszał ryzyko zgonu w porównaniu do SOR to wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: HR = 0,77 (95% CI: 0,43; 1,36) (podobną zależność obserwowano w podgrupie bez naciekania dużych naczyń krwionośnych – MVI: HR = 0,64 [95% CI: 0,40; 1,02]).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Odpowiedź na leczenie. Potwierdzona niezależnie obiektywna odpowiedź na leczenie została stwierdzona u prawie 2,5 razy większego odsetka chorych z grupy atezolizumabu i bewacyzumabu w odniesieniu do grupy sorafenibu (27,3% vs 11,9%), a wyniki były istotne statystycznie: RB = 2,28 (95% CI: 1,45; 3,61), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), $p = 0,0004$. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi całkowitej w ocenie niezależnej komisji także było istotnie, ponad 18 razy większe podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia sorafenibem: RB = 18,10 (95% CI: 1,10; 298,50), NNT = 19 (95% CI: 13; 35), $p = 0,0428$. Również prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi częściowej i kontroli choroby (odpowiedź CR, PR i StD) było znamienne, odpowiednio o 82% i 33% większe dla terapii skojarzonej w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio RB = 1,82 (95% CI: 1,14; 2,91), NNT = 11 (95% CI: 7;33), $p = 0,0122$ i RB = 1,33 (95% CI: 1,14; 1,55), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), $p < 0,0001$. Odpowiedź na leczenie trwające > 6 miesięcy także występowała istotnie częściej podczas terapii ATEZO+BEV: RB = 1,48 (95% CI: 1,30; 1,70), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem częstości choroby stabilnej, progresji choroby, jak i obiektywnej odpowiedzi, która trwała w momencie daty odcięcia danych. Podobne wyniki pod względem istotności statystycznej dla poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie obserwowano także przy zastosowaniu kryteriów *HCC-specific modified RECIST*.

Z kolei w analizie według oceny badaczy pod względem potwierdzonej odpowiedzi na leczenie, jak i odpowiedzi częściowej jej wyniki były zgodne z oceną niezależnej komisji z użyciem RECIST, jak i mRECIST, odpowiednio RB = 4,69 (95% CI: 2,42; 9,09), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$ i RB = 4,53 (95% CI: 2,34; 8,78), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$. Nie odnotowano istotnych różnic w częstości odpowiedzi całkowitej, ale stwierdzono ją dla choroby stabilnej, której prawdopodobieństwo wystąpienia było o 41% większe podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia SOR, RB = 1,41 (95% CI: 1,20; 1,65), NNT = 5 (95% CI: 4; 9), $p < 0,0001$.

Czas do pogorszenia poszczególnych parametrów oceny jakości życia. Mediana czasu do pogorszenia jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniosła 11,2 miesiąca w ATEZO+BEV i 3,6 w SOR, różnica na korzyść ATEZO+BEV była istotna statystycznie: HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85). Wydłużenie czasu do pogorszenia w wyniku zastosowania ATEZO+BEV zamiast SOR odnotowano także w zakresie funkcjonowania fizycznego – HR = 0,53 (95% CI: 0,39; 0,73) oraz funkcjonowania w rolach społecznych – HR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84).

Bezpieczeństwo

W badaniu *IMbrave150* nie stwierdzono istotnych różnic między atezolizumabem stosowanym w skojarzeniu z bewacyzumabem, a monoterapią sorafenibem w częstości występowania **AEs, AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia, AEs prowadzących do zgonu, AEs prowadzących do zakończenia leczenia, AEs prowadzących do czasowego przerwania terapii którymkolwiek lekiem oraz ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych**. Podobne wyniki zaobserwowano w analizie w podgrupach pacjentów z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV.

Natomiast ryzyko wystąpienia **AEs prowadzących do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia którymkolwiek z leków** było znacząco mniejsze podczas leczenia ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia SOR (49,5% vs 60,9%): RR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96), p = 0,0151; NNT = 9 (95% CI: 5; 51).

Także ryzyko występowania **AEs specjalnego zainteresowania związanych z atezolizumabem bez względu na stopień nasilenia** było znacząco mniejsze dla terapii skojarzonej: RR = 0,84 (95% CI: 0,75; 0,93), p = 0,0008, NNT = 8 (95% CI: 5; 19). W tej grupie zdarzeń niepożądanych znacząco częściej w grupie ATEZO+BEV obserwowano: **niedoczynność tarczycy** (RR = 4,27 [95% CI: 1,55; 11,78], p = 0,0051, NNH = 12 [95% CI: 8; 24]) oraz **reakcje związane z wlewem** (RR = 34,73 [95% CI: 2,15; 562,20], p = 0,0125, NNH = 10 [95% CI: 7; 14]) – sorafenib jest stosowany doustnie. Z kolei istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia podczas terapii skojarzonej, w porównaniu do grupy kontrolnej, stwierdzono w przypadku **wysypki**: RR = 0,32 (95% CI: 0,25; 0,41), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 3). W ocenie **AEs specjalnego zainteresowania w 3 lub 4 stopniu nasilenia** nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ich występowania tak ogółem, jak i dla większości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych. Tylko **wysypka** występowała w tej grupie AEs istotnie rzadziej podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia SOR: RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,19), p < 0,0001, NNT = 8 (95% CI: 6; 14).

W ocenie **AEs specjalnego zainteresowania związanych z bewacyzumabem** nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia tak w ocenie częstości tych zdarzeń ogółem, jak i w przypadku większości poszczególnych AEs. Istotnie częściej w grupie leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do sorafenibu jako AEs bez względu na stopień nasilenia raportowano **białkomocz** (RR = 2,55 [95% CI: 1,46; 4,47], p = 0,0010, NNH = 8 [95% CI: 6; 15]) i **krwawienie z nosa** (RR = 2,30 [95% CI: 1,04; 5,08], p = 0,0387, NNH = 18 [95% CI: 10; 82]).

Biorąc pod uwagę **TRAEs bez względu na stopień nasilenia**, stwierdzono, że istotnie większe ryzyko ich wystąpienia podczas terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem dotyczy: **białkomoczu** (RR = 4,20 [95% CI: 1,97; 8,96], p = 0,0002, NNH = 7 [95% CI: 6; 12]), **zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej** (RR = 1,98 [95% CI: 1,06; 3,72], p = 0,0331, NNH = 15 [95% CI: 9; 70]), **reakcji związanych z wlewem** (RR = 34,73 [95% CI: 2,15; 562,20], p = 0,0125, NNH = 10 [95% CI: 7; 14]) oraz **zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej** (RR = 4,03 [95% CI: 1,46; 11,16], p = 0,0073, NNH = 13 [95% CI: 9; 28]). Natomiast istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść terapii skojarzonej w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono w przypadku: **biegunki** (RR = 0,24 [95% CI: 0,17; 0,35], p < 0,0001, NNT = 4 [95% CI: 3; 5]), **zmniejszonego łaknienia** (RR = 0,50 [95% CI: 0,32; 0,79], p = 0,0030, NNT = 11 [95% CI: 6; 36]), **wysypki** (RR = 0,53 [95% CI: 0,32; 0,87], p = 0,0115, NNT = 13 [95% CI: 7; 80]), **nudności** (RR = 0,50 [95% CI: 0,28; 0,89], p = 0,0188, NNT = 16 [95% CI: 9; 178]), **astenii** (RR = 0,33 [95% CI: 0,15; 0,69], p = 0,0031, NNT = 15 [95% CI: 9; 57]), **łyśnienia** (RR = 0,07 [95% CI: 0,02; 0,22], p < 0,0001, NNT = 8 [95% CI: 6; 15]), **zespołu ręka–stopa** (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,05], p < 0,0001, NNT = 3 [95% CI: 2; 3]) oraz **hipofosfatemii** (RR = 0,20 [95% CI: 0,05; 0,78]), p = 0,0197, NNT = 28 [95% CI: 15; 595]). Dane z doniesienia konferencyjnego *Hsu 2020* pozwoliły wykazać, że ryzyko wystąpienia **TRAEs bez względu na stopień nasilenia** jest istotnie niższe podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do leczenia SOR w podgrupie pacjentów z nowotworem związanym z zakażeniem HBV: RR = 0,89 (95% CI: 0,81; 0,99), p = 0,0350, NNT = 10 (95% CI: 6; 132). W przypadku chorych z nowotworem związanym z zakażeniem HCV nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w ocenie tego punktu końcowego. Natomiast analiza poszczególnych TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia wskazała, że istotnie rzadziej w grupie ATEZO+BEV w porównaniu do SOR wystąpiły **biegunka** (RR = 0,08 [95% CI: 0,01; 0,65], p = 0,0183, NNT = 29 [95% CI: 16; 215]), **zmniejszone łaknienie** (RR = 0,16 [95% CI: 0,03; 0,77], p = 0,0229, NNT = 31 [95% CI: 16; 946]), **zespół ręka–stopa** (RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,29], p = 0,0049, NNT = 12 [95% CI: 8; 26]) oraz **hipofosfatemia** (RR = 0,09 [95% CI: 0,01; 0,80], p = 0,0309, NNT = 35 [95% CI: 18; 1353]).

W przypadku **poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia** istotnie częściej w grupie ATEZO+BEV w porównaniu do grupy SOR odnotowano: **białkomocz** (RR = 2,84 [95% CI: 1,55; 5,23], p = 0,0008, NNH = 8 [95% CI: 6; 15]), **świąd** (RR = 2,02 [95% CI: 1,19; 3,43], p = 0,0090, NNH = 11 [95% CI: 7; 29]), **gorączkę** (RR = 1,87 [95% CI: 1,09; 3,18], p = 0,0221, NNH = 13 [95% CI: 7; 48]), **reakcje związane z wlewem** (RR = 35,68 [95% CI: 2,21; 577,32], p = 0,0118, NNH = 9 [95% CI: 7; 13]) oraz **krwawienia z nosa** (RR = 2,30 [95% CI: 1,04; 5,08], p = 0,0387, NNH = 18 [95% CI: 10; 82]). Z kolei znamienne niższe ryzyko podczas terapii ATEZO+BEV w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono w przypadku: **zespołu ręka–stopa** (RR = 0,02 [95% CI: 0,01; 0,06], p < 0,0001, NNT = 3 [95% CI: 2; 3]), **biegunki** (RR =

0,38 [95% CI: 0,29; 0,50], $p < 0,0001$, NNT = 4 [95% CI: 3; 5]), **astenii** (RR = 0,50 [95% CI: 0,28; 0,88], $p = 0,0155$, NNT = 15 [95% CI: 8; 129]), **łysienia** (RR = 0,09 [95% CI: 0,03; 0,25], $p < 0,0001$, NNT = 8 [95% CI: 6; 14]) oraz **hipofosfatemii** (RR = 0,30 [95% CI: 0,12; 0,76], $p = 0,0114$, NNT = 21 [95% CI: 11; 163]).

W odniesieniu do większości analizowanych **AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia** nie odnotowano znamien-nych różnic między ATEZO+BEV, a SOR. Ryzyko wystąpienia **zespołu ręka–stopa** (RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,29], $p = 0,0049$, NNT = 12 [95% CI: 8; 26]) i **hipofosfatemii** (RR = 0,16 [95% CI: 0,03; 0,77], $p = 0,0229$, NNT = 31 [95% CI: 16; 946]) było istotnie mniejsze u leczonych ATEZO+BEV.

Atezolizumab+bewacyzumab – badanie fazy 1b

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono także 1 badanie kliniczne, w którym oceniano stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w populacji chorych z histologicznie, cytologicznie lub klinicznie potwierdzonym zaawansowanym lub przerzutowym HCC, który sklasyfikowano jako nieresekcyjny, u których nie stosowano wcześniej terapii ogólnoustrojowej: *GO30140*. Była to wielo-środkowa próba prowadzona bez zaślepienia i z wieloma ramionami. W publikacji *Lee 2020* przedstawiono dane dla chorych z HCC – oprócz tego wyróżniono jeszcze 3 kohorty, w których znajdowali się pacjenci z innymi guzami litymi. Wśród chorych z HCC wyróżniono dwie grupy – w grupie A pacjenci otrzymywali tylko atezolizumab z bewacyzumabem, natomiast w grupie F przeprowadzono randomizację chorych do ATEZO+BEV lub monoterapii ATEZO. Ponieważ leczenie tylko atezolizumabem nie było docelową interwencją ani komparatorem w niniejszej analizie całą próbę opisano jako badanie bez randomizacji, z dwoma kohortami otrzymującymi ATEZO+BEV (gdzie było to możliwe przedstawiono wyniki zbiorcze dla grupy A i F).

łącznie w obu analizowanych grupach uwzględniono 164 pacjentów – 104 w grupie A i 60 w grupie F. W grupie A w momencie odcięcia danych w dniu 14 czerwca 2019 r. mediana okresu obserwacji wyniosła 12,4 miesiąca (IQR: 8,0; 16,2), natomiast w grupie F 6,6 miesiąca (IQR: 5,5; 8,5). W grupie A analizę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii atezolizumabem i bewacyzumabem, natomiast w grupie F taką analizę prowadzono w populacji ITT, bez względu na terapię, którą ostatecznie otrzymali pacjenci. W obu grupach ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii atezolizumabem i bewacyzumabem.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. W grupie A mediana OS wyniosła 17,1 (95% CI: 13,8; NO) miesiąca. W momencie odcięcia danych w dniu 14 czerwca 2019 r. 57 (55%) chorych pozostało przy życiu. Z kolei w grupie F mediana OS u chorych leczonych ATEZO+BEV nie została osiągnięta (95% CI: 8,3; NO). W momencie daty odcięcia danych w grupie ATEZO+BEV zmarło 16/60 (27%) chorych.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W zależności od przyjętych kryteriów w obu grupach łącznie zdarzenie progresji lub zgonu wystąpiło u 63% (ocena wg RECIST 1.1. lub mRECIST) lub u 67% pacjentów (ocena badaczy). W grupie A mediana PFS wynosiła 7,3 miesiąca w ocenie RECIST 1.1 lub mRECIST i 7,4 miesiąca w ocenie badaczy. W grupie F wartości te wyniosły odpowiednio 5,6 i 5,7 miesiąca. W ramach analizy PFS w wyróżnionych podgrupach względem charakterystyk wyjściowych pacjentów wykazano, że mediana PFS mieściła się w zakresie 3,6-7,4 miesiąca.

Czas do progresji radiologicznej (TTRP). W grupie A mediana czasu do progresji radiologicznej wyniosła 8,9 (95% CI: 5,6; 13,6) miesiąca, natomiast w grupie F mediana czasu do progresji radiologicznej była dużo krótsza niż w grupie A i wyniosła 5,6 (95% CI: 3,7; nie osiągnięto), w obu przypadkach w ocenie niezależnej komisji według kryteriów RECIST 1.1.

Ocena odpowiedzi na leczenie. W zależności od przyjętych kryteriów analizy – RECIST 1.1, mRECIST oraz oceny badacza – potwierdzoną odpowiedź obiektywną uzyskało łącznie w obu grupach analizowanych w badaniu odpowiednio 30%, 35% i 26% chorych. W przypadku dwóch pierwszych kryteriów stosowanych przez niezależną instytucję oceniającą odpowiedź całkowitą uzyskało 8% i 12% w obu analizowanych grupach – znacznie mniej, bo tylko u 2% chorych CR stwierdzili w ramach swojej analizy badacze. Z kolei stabilną chorobę badacze odnotowali u większego odsetka pacjentów niż w przypadku dwóch pozostałych analiz, odpowiednio 47% vs 35-40%.

Niezależnie od przyjętych kryteriów kontrolę choroby uzyskało 70-73% pacjentów. Odpowiedź dłuższą niż 6 miesięcy stwierdzono u 24 (23%) chorych wg RECIST 1.1. Odsetek chorych uzyskujących potwierdzoną odpowiedź na leczenie, jak i CR, był większy w grupie A w porównaniu do grupy F. W żadnej z grup nie została osiągnięta mediana czasu trwania odpowiedzi. Dodatkowo dla grupy A podano, że odsetek chorych, u których w momencie odcięcia danych trwała odpowiedź na leczenie mieścił się w zakresie 68-76%. Odpowiedź na leczenie w grupie A występowała najczęściej podczas pierwszej lub drugiej oceny nowotworu (30/37 [81%] chorych), a u 7/37 (19%) pacjentów odpowiedź odnotowano po 5 miesiącach.

W zależności od analizowanej podgrupy wyróżnionej w grupie F na podstawie wyjściowych charakterystyk, odpowiedź obiektywna mieściła się najczęściej w zakresie 27-62%, wyjątek stanowili chorzy, u których etiologia HCC była niewirusowa (18%). Większy odsetek ORR stwierdzono u pacjentów bez MVI (43% vs 29%), EHS (53% vs 28%) czy MVI i/lub EHS (62% vs 32%) w porównaniu do chorych z tymi cechami zaawansowania choroby.

Bezpieczeństwo

łącznie u wszystkich chorych leczonych ATEZO+BEV odsetek **AEs** wyniósł 95,7%, z kolei częstość **zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu** podano tylko dla grupy A i wyniosła ona 53%. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane raportowano u 37,2% chorych otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem – wśród pacjentów w grupie A SAEs odnotowano u 44% pacjentów, natomiast w grupie F u 25% chorych.

W obu grupach łącznie **najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień nasilenia** wśród pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem były: białkomocz (31,7%), zmniejszone łaknienie (26,8%), zmęczenie (25,0%) oraz wysypka (22,0%). Natomiast **zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia, które zaobserwowano najczęściej**, to nadciśnienie tętnicze (11,0%) oraz białkomocz (6,1%).

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania bez względu na stopień nasilenia podczas terapii atezolizumabem były wysypka (22,0%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (11,6%) oraz podwyższone stężenie bilirubiny we krwi (11,0%). **W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w stopniu 3 lub 4** najczęściej raportowano podwyższone stężenie bilirubiny we krwi (4,9%) oraz zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej (4,3%). Odsetki pozostałych AEs specjalnego zainteresowania w 3 lub 4 stopniu nie przekraczały 2%.

Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do jednoczesnego zakończenia leczenia atezolizumabem i bewacyzumabem odnotowano w grupie A u 10% chorych, a w grupie F u 3% pacjentów. Z kolei AEs, których wystąpienie skutkowało zakończeniem terapii którymkolwiek z leków stwierdzono u 17% chorych z grupy A, a w grupie F u 10% chorych odnotowano AEs, które doprowadziły do zakończenia terapii atezolizumabem, bewacyzumabem lub obydwooma lekami. Większość AEs, które prowadziły do zakoń-

czenia terapii wystąpiły tylko u 1 chorego – wyjątek stanowi krwotok z żyłaków przełyku, który zaobserwowano u 2 pacjentów i który doprowadził do zakończenia terapii tylko bewacyzumabem. **Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia** którymkolwiek z produktów leczniczych raportowano u 48% chorych w grupie A. Wśród pacjentów w grupie F takie AEs odnotowano u 15%, przy czym mediana czasu leczenia była o ponad 3 miesiące dłuższa w grupie A.

AEs 5 stopnia stwierdzono u 7% pacjentów – trzy z tych zdarzeń niepożądanych zostały uznane za związane ze stosowaną terapią (zaburzenia czynności wątroby, zapalenie płuc oraz marskość wątroby). Łącznie w obu grupach u 80,5% chorych odnotowano **zdarzenia niepożądane związane z prowadzonym leczeniem** – najczęstszymi z nich było nadciśnienie tętnicze i białkomocz. **Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem** raportowano u 24% chorych w grupie A oraz u 12% w grupie F – ogółem u 19,5% otrzymujących leczenie atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem

Atezolizumab+bewacyzumab vs BSC – porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio terapię skojarzoną atezolizumabem i bewacyzumabem z najlepszym leczeniem wspomagającym, przeprowadzono porównanie pośrednie przez jedyny dostępny wspólny komparator – sorafenib. Zidentyfikowano dwie duże próby kliniczne, w ramach których porównywano sorafenib z placebo (grupa kontrolna, w której nie stosowano systemowego leczenia przeciwnowotworowego, a wyłącznie leczenie objawowe – BSC, ang. *best supportive care*): próby *APT* oraz *SHARP*. Były to duże, wieloośrodkowe badania z podwójnym zaślepieniem, obejmujące odpowiednio 226 chorych (SOR vs BSC: 150 vs 76) oraz 602 chorych (SOR vs BSC: 299 vs 303). W każdym z badań wyróżniono również podgrupę chorych z rozsiewem pozawątrobowym (EHS) – w badaniu *SHARP* podgrupa ta liczyła łącznie 309 chorych: 159 (53%) w grupie SOR oraz 150 (50%) w grupie BSC, natomiast w próbie *APT* podgrupa z EHS obejmowała łącznie 155 chorych, z czego 103 (68,7%) otrzymywało sorafenib, a 52 (68,4%) najlepsze leczenie wspomagające.

W badaniu *IMbrave150* oraz badaniach *APT* i *SHARP* uwzględniono podobne populacje chorych. Do wszystkich trzech badaniach włączono chorych z zaawansowanym lub przerzutowym i/lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, nie leczonych wcześniej systemowo. Rozpoznanie HCC mogło być potwierdzone histopatologicznie lub cytologicznie, a w badaniu *IMbrave150* dodatkowo u pacjentów z marskością wątroby diagnoza mogła zostać potwierdzona za pomocą oceny cech klinicznych według kryteriów AASLD. W badaniach wymagano obecności zmian mierzalnych wg RECIST, a docelowa zmiana

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

nie mogła kwalifikować się do zabiegu chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych bądź takie terapie musiały wykazać nieskuteczność w postaci wystąpienia progresji po ich zastosowaniu (w próbie *APT* włączano również chorych z nawrotem choroby po wcześniejszych resekcjach guza). W badaniu *IMbrave150* wymagano sprawności chorego w zakresie 0-1 punktów w skali ECOG, natomiast w próbach *APT* i *SHARP* wymagano sprawności w zakresie 0-2 punktów. W każdym z trzech analizowanych badań kryterium kwalifikacji stanowiła utrzymana czynność wątroby, czyli ocena A w klasyfikacji Child-Pugh.

W badaniach *IMbrave150* oraz *SHARP* uwzględniono pacjentów w podobnym wieku, natomiast mediana wieku była o ponad 10 lat niższa w próbie *APT*. Odmienny był także region pochodzenia, przede wszystkim odnośnie próby *APT*, do której włączano jedynie mieszkańców krajów azjatyckich. W badaniu *IMbrave150* Azjaci (wyłączając Japończyków) stanowili około 40% włączonych pacjentów. W badaniu *SHARP* 87-88% chorych (w zależności od grupy) pochodziło z Europy i Australazji.

W ramach porównania pośredniego uwzględniono najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oraz obiektywną odpowiedź na leczenie. W badaniach *APT* oraz *SHARP* oceniano jedynie czas do progresji choroby (a więc punkt nieco odmienny od PFS zdefiniowanego w próbie *IMbrave150* jako czas do progresji lub zgonu), co mogło wpłynąć na ograniczenie wiarygodności porównania pośredniego w zakresie tego punktu końcowego. W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, dla których odnaleziono dane w trzech ocenianych próbach klinicznych: AEs ogółem (TEAEs), AEs 3 lub 4 stopnia, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia, a także poszczególne zdarzenia niepożądane, które zostały opisane jako „bardzo częste” w charakterystyce produktu leczniczego dla atezolizumabu, dla stosowania tego leku w schematach skojarzonych.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. W podgrupie chorych z rozsiewem pozawątrobowym (EHS) obserwowano znamienne, 58% zmniejszenie ryzyka zgonu wśród chorych otrzymujących ATEZO+BEV, w porównaniu do chorych otrzymujących jedynie BSC: HR = 0,42 (95% CI: 0,27; 0,65). W ogólnej populacji chorych na nie-resekcyjnego/przerzutowego HCC również wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu terapii skojarzonej, w porównaniu z BSC: HR = 0,40 (95% CI: 0,28; 0,58).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Przeżycie wolne od progresji choroby. Wśród pacjentów z EHS obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 69% po zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym: HR = 0,31 (95% CI: 0,20; 0,49). Wynik w populacji ogólnej chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego HCC świadczył o 64% zmniejszeniu tego ryzyka względem BSC i również był istotny statystycznie: HR = 0,34 (95% CI: 0,25; 0,47).

Obiektywna odpowiedź na leczenie. Porównanie pośrednie między ATEZO+BEV a BSC było możliwe jedynie w populacji ogólnej chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego HCC. Terapia skojarzona istotnie, niemal czterokrotnie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym: RB = 4,99 (95% CI: 1,44; 17,33), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), co oznacza, że lecząc 7 pacjentów terapią skojarzoną zamiast stosując BSC, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej ATEZO+BEV był zbliżony do profilu BSC – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs bez względu na stopień nasilenia: RR = 1,02 (95% CI: 0,98; 1,05), podobnie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych: RR = 1,20 (95% CI: 0,88; 1,63), jak również w ryzyku zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: RR = 0,73 (95% CI: 0,39; 1,39). Natomiast istotne zwiększenie ryzyka u chorych leczonych ATEZO+BEV w porównaniu do BSC odnotowano w przypadku zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia: RR = 1,44 (95% CI: 1,10; 1,88), NNH = 7 (95% CI: 4,46).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ATEZO+BEV a BSC w ryzyku występowania w większości AEs analizowanych w porównaniu pośrednim. Spośród ocenianych AEs, istotnie częściej w grupie ATEZO+BEV występował świąd: RR = 2,62 (95% CI: 1,33; 5,17), NNH = 8 (95% CI: 5; 21). Z kolei ryzyko wystąpienia zespołu ręka–stopa było istotnie mniejsze u leczonych ATEZO+BEV: RR = 0,13 (95% CI: 0,04; 0,50), NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

Ryzyko większości analizowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) nie różniło się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami. Odnotowywano jednak istotnie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu ręka–stopa podczas terapii skojarzonej ATEZO+BEV w porównaniu z BSC: RR = 0,12 (95% CI: 0,03; 0,54), NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

12 Dyskusja

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*) jest najczęściej występującym pierwotnym nowotworem wątroby, w większości przypadków rozwijającym się na podłożu istniejącej wcześniej patologii tego narządu (marskość wątroby, przewlekłe zakażenia HBV lub HCV, choroba stłuszczeniowa wątroby; *Krawczyk 2015*). Rokowanie pacjentów z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego jest związane ze stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, jednak w większości przypadków jest niekorzystne – odsetek przeżyć 5-letnich wynosi ogółem 10%, a średni czas przeżycia chorych niekwalifikujących się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy (*Herman 2015*). Dlatego istotne jest wdrożenie skutecznych metod leczenia, szczególnie dla pacjentów diagnozowanych w stopniu zaawansowanym, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego ani lokoregionalnego. Ponadto, rak ten jest klasyfikowany jako choroba rzadka (w 2020 roku: 2,9 na 10000 przypadków w krajach Unii Europejskiej, przy progu kwalifikacji dla leku sierocznego wynoszącym 5 na 10000 przypadków, *EMA 2020a*), a terapie opracowywane w celu leczenia tego nowotworu otrzymują status leków sierocnych w Europejskiej Agencji Leków (*EMA 2006, EMA 2020a*).

Obecnie w Polsce pacjenci z rozpoznaniem HCC, u których nie ma możliwości zastosowania leczenia miejscowego ani lokoregionalnego lub jest ono nieskuteczne mogą otrzymać leczenie sorafenibem w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. Obecnie z programu wykluczani są jednak chorzy z obecnością przerzutów poza wątrobą (tzw. rozsiew pozawątrobowy, EHS ang. *extrahepatic spread*). W zdecydowanej większości wspomniana grupa chorych otrzymuje jedynie leczenie objawowe/podtrzymujące (BSC, ang. *best supportive care*), a w indywidualnych przypadkach stosowane są zróżnicowane schematy chemioterapii – której stosowanie nie jest jednak zalecane przez jakiegokolwiek wytyczne postępowania klinicznego, ze względu na brak skuteczności takiego postępowania i obciążanie pacjentów jedynie toksycznościami chemioterapeutyków (*APD Tecentriq 2020*). Zatem obecnie w Polsce chorzy na zaawansowanego HCC, z obecnością EHS – ale w stanie ogólnym umożliwiającym dalsze aktywne leczenie (ECOG 0-1, zachowana czynność wątroby), nie mają dostępu do którejkolwiek zalecanej terapii (tj. sorafenibu, lenwatynibu ani wnioskowanej terapii atezolizumabem z bewacyzumabem) – co wskazuje na obecność bardzo silnej, niezaspokojonej potrzeby klinicznej. Potrzeba skuteczniejszej terapii dotyczy jednak także chorych bez EHS, kwalifikujących się do aktualnego programu lekowego. Sorafenib jest pierwszą terapią, w przypadku której, w rozpatrywanej populacji chorych, wykazano wydłużenie całkowitego przeżycia (w porównaniu z BSC/placebo). W ocenie ekspertów klinicznych – autorów wytycznych praktyki klinicznej (PTOK) uzyskiwane wydłużenie OS

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

jest jednak „nieznaczne”: różnica median na korzyść sorafenibu w badaniu *SHARP*, przeprowadzonym w populacji krajów Europejskich i Ameryki Północnej, wyniosła 2,8 miesiąca. Przy tym, jak zauważają cytowani eksperci kliniczni, nie stwierdzono wpływu terapii sorafenibem na wydłużenie czasu do wystąpienia progresji objawowej definiowanej jako pogorszenie stanu sprawności, pogorszenie jakości życia lub zgon, co pośrednio może świadczyć o tym, że lek u części chorych niekorzystnie wpływa na jakość życia (*Herman 2015, za: APD Tecentriq 2020*). Przeglądy systematyczne, poświęcone ocenie czynników wpływających na jakość życia chorych na HCC wykazują, że jedną z najistotniejszych przyczyn pogarszających QoL u chorych na zaawansowanego HCC, poza objawami samej choroby, jest toksyczność skórna stosowanego leczenia. U pacjentów leczonych sorafenibem dochodzi do reakcji skórnych typu ręka–stopa, biegunki i utraty masy ciała; stosowanie sorafenibu nie prowadzi natomiast do łagodzenia objawów choroby. W badaniu przeprowadzonym w rzeczywistej praktyce klinicznej chorzy na zaawansowanego HCC leczeni sorafenibem zgłaszali istotne pogorszenie jakości życia, w odniesieniu do ogólnego wskaźnika QoL, jak i w zakresie poszczególnych domen oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, takie jak zmęczenie, reakcje ręka–stopa i małopłytkowość, co prowadziło do przerwania leczenia u 33% pacjentów (*Kang 2020, Kohn 2019; za: APD Tecentriq 2020*). W globalnym badaniu ankietowym ponad 80% chorych leczonych sorafenibem zgłosiło pogorszenie jakości życia, a ponad 40% oceniało jakość swojego życia jako „złą” (*Gill 2018; za: APD Tecentriq 2020*). Zatem cała docelowa populacja pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HCC, u których leczenie miejscowe ani lokoregionalne nie jest już możliwe, ale którzy z uwagi na zachowaną sprawność i funkcję wątroby wciąż mogą uzyskać istotną korzyść z aktywnego leczenia, zdecydowanie potrzebuje dostępu do skuteczniejszej i lepiej tolerowanej terapii przeciwnowotworowej, pozwalającej na wymierne wydłużenie przeżycia, przy zachowaniu niepogorszonej jakości życia.

Atezolizumab podawany w skojarzeniu z bewacyzumabem to nowa opcja terapii dla pacjentów chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego ani lokoregionalnego. Badaniem potwierdzającym efektywność kliniczną wnioskowanej terapii skojarzonej była duża, randomizowana próba kliniczna III fazy – *IMbrave150*, prowadzona od 2018 roku. Wyniki wspomnianego badania stanowiły podstawę rejestracji wnioskowanej terapii, na podstawie dodatniego stosunku korzyści do ryzyka, w Unii Europejskiej i USA. W świetle obecnie dostępnych wyników tego badania, agencja FDA podjęła decyzję o przyspieszonej rejestracji terapii lekiem Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem w maju 2020 roku, po wcześniejszym nadaniu jej statusu terapii „przełomowej” (ang. *breakthrough therapy*) (*FDA 2020d*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Niniejsza analiza miała więc na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego i nie byli wcześniej leczeni systemowo, w związku z wnioskiem o refundację wspomnianej terapii w ramach programu lekowego. Odpowiednio do aktualnej sytuacji refundacyjnej, jako komparatory dla proponowanej terapii wybrano obecnie stosowany w ramach programu lekowego sorafenib (wśród pacjentów bez rozsiewu pozawątrobowego) oraz najlepsze leczenie wspomagające (wśród chorych, którzy nie kwalifikują się do obecnie prowadzonego programu lekowego z uwagi na obecność rozsiewu pozawątrobowego) (APD Tecentriq 2020).

Przeprowadzony przegląd systematyczny pozwolił na zidentyfikowanie 2 badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem – badania fazy 1b *GO30140* (NCT02715531) oraz wspomnianego już badania III fazy *IMBrave150* (NCT03434379). Obecnie są to jedyne próby kliniczne oceniające skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem, których wyniki zostały już opublikowane, co potwierdzono również analizując najnowsze przeglądy systematyczne dotyczące leczenia chorych z rakiem wątrobowokomórkowym. Dostępność dwóch badań klinicznych, w tym jednej próby III fazy, może być interpretowana jako ograniczenie dostępności dowodów naukowych dla ocenianej terapii, ale należy mieć na uwadze, że oceniane skojarzenie jest stosunkowo nową terapią (badanie *IMBrave150* rozpoczęto w 2018 roku, a *GO30140* – w 2016 roku). Dodatkowo badanie *IMBrave150* było próbą o stosunkowo dużej liczebności (N = 501), obejmującą zróżnicowane subpopulacje chorych (m.in. pod względem etiologii HCC i obecności EHS), a łącznie w przeglądzie systematycznym uwzględniono wyniki oceny 665 chorych włączonych do badań *IMBrave150* lub *GO30140*, w tym 500 leczonych atezolizumabem z bewacyzumabem. Badanie to było również próbą dobrej jakości, uzyskując w większości domen narzędzia ROB2 ocenę wskazującą na niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego. W próbie *GO30140* atezolizumab+bewacyzumab porównywano z atezolizumabem w monoterapii – stąd grupa kontrolna tego badania nie mogła zostać wykorzystana w niniejszej analizie. Natomiast komparatorem w ramach badania *IMBrave150* był sorafenib, a więc terapia wybrana jako jeden z komparatorów w niniejszej analizie. Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono żadnych badań, które porównałyby terapię skojarzoną atezolizumabem i bewacyzumabem z najlepszym leczeniem wspomagającym (a więc drugim komparatorem rozpatrywanym w niniejszej analizie), podjęto decyzję o przeprowadzeniu porównania pośredniego przez dostępny wspólny komparator – sorafenib. W tym celu wykonano również wyszukiwanie badań RCT, które porównywały sorafenib z BSC w zakładanej populacji chorych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Wyniki badania *IMbrave150* wskazują na uzyskiwanie istotnej korzyści klinicznej przez pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną atezolizumabem i bewacyzumabem, w porównaniu do chorych otrzymujących sorafenib, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. W badaniu odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem w porównaniu z samym sorafenibem – hazard zgonu został zmniejszony o 42%. Podobną korzyść z nowej terapii uzyskano w odniesieniu do ryzyka progresji choroby lub zgonu – było ono niższe o 41% w grupie otrzymującej terapię atezolizumab+bewacyzumab, co przekładało się na wydłużenie mediany PFS o 2,5 miesiąca w stosunku do grupy otrzymującej sorafenib. Oszacowanie przeciętnego wydłużenia OS nie było jeszcze możliwe, z uwagi na wysoką przeżywalność w grupie wnioskowanej terapii – mediana OS w grupie ATEZO+BEW nie została jeszcze osiągnięta (tj. > 50% pacjentów w tej grupie pozostawało przy życiu) w momencie analizy wyników, podczas, gdy w grupie leczonej sorafenibem do zgonu doszło już w przypadku większości chorych (mediana OS równa 13,2 mies.). Pacjenci otrzymujący terapię skojarzoną istotnie częściej uzyskiwali również obiektywną odpowiedź na leczenie (27,3% vs 11,9%) i odpowiedź ta u większego odsetka chorych z grupy terapii skojarzonej utrzymywała się przez ponad 6 miesięcy (87,6% vs 59,1%). Ponadto, leczenie atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem istotnie wydłużało czas do pogorszenia jakości życia pacjentów (HR = 0,63).

Porównanie wnioskowanej terapii atezolizumab+bewacyzumab z sorafenibem, wykonane w ramach badania *IMbrave150*, zostało przeprowadzone w populacji obejmującej zarówno chorych bez rozsiewu pozawątrobowego, jak i pacjentów z przerzutami obecnymi poza wątrobą. Badanie to obejmuje zatem całą wnioskowaną populację, z której część jest objęta obecnym programem lekowym z sorafenibem, a część nie ma dostępu do skutecznego leczenia. Patrząc konserwatywnie i przyjmując, że sorafenib jest skuteczniejszy od BSC, należy oczekiwać, że wyniki w łącznej populacji po rozpoczęciu nowego programu lekowego będą co najmniej tak dobre jak w *IMbrave150*.

W badaniu przeprowadzono analizy w podgrupach wyróżnionych względem obecności EHS i w przypadku oceny PFS, zarówno wśród chorych z obecnym wyjściowo rozsiewem pozawątrobowym, jak i bez niego obserwowano istotnie wyższą skuteczność terapii skojarzonej względem sorafenibu. Natomiast ocena przeżycia całkowitego w obu podgrupach wskazywała spójnie na zmniejszenie ryzyka zgonu, ale w przypadku pacjentów bez EHS wyniki nie przekroczyły progu znaczenia statystycznego. Należy jednak zaznaczyć, że jest to pierwsza wstępna (*interim*) ocena OS, a podgrupa bez EHS była mniej liczna (196 vs 305 chorych) i charakteryzuje się lepszym rokowaniem klinicznym – ogólnie częstość zdarzeń była mniejsza (25% vs 37%) w odniesieniu do EHS. Podkreślić należy także różnice w częstości i udziałach

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

dalszych liniach leczenia przeciwnowotworowego pomiędzy grupami ATEZO+BEV a SOR, co mogło wpływać na dalszą ocenę OS.

Profil zdarzeń niepożądanych terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem obserwowany w badaniu *IMbrave150* nie odbiegał od oczekiwanego; zdarzenia niepożądane były charakterystyczne dla obu leków i były podobne w zakresie częstości i ciężkości od raportowanych już w literaturze zarówno dla atezolizumabu, jak i dla bewacyzumabu. Nieznacznie więcej pacjentów w grupie terapii skojarzonej zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do sorafenibu (15% vs 10%, różnica nieistotna statystycznie, $p = 0,1254$). Najczęściej przerwanie leczenia wynikało z wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym, co było spodziewane u chorych z rakiem wątroby i najczęściej marskością wątroby – np. krwawienie jest znanym zdarzeniem niepożądanym związanym z bewacyzumabem (*ChPL Avastin 2020, ChPL Tecentriq 2020*), a krwotok z górnych odcinków przewodu pokarmowego jest częstym i często zagrażającym życiu zdarzeniem niepożądanym pojawiającym się u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i marskością wątroby (*Finn 2020*). Ogółem, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego odnotowano u 7% chorych otrzymujących terapię skojarzoną, w porównaniu do 4,5% w grupie sorafenibu, co było zgodne z wcześniejszymi danymi na temat tego AEs, uzyskanymi w poprzednich badaniach nad bewacyzumabem w leczeniu HCC (*Finn 2020*).

Wyniki porównania pośredniego potwierdziły istotny efekt terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem, zarówno w zakresie poprawy OS, jak i PFS, w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym – istotną korzyść kliniczną z zastosowania wnioskowanej terapii zamiast BSC obserwowano zarówno w całej analizowanej populacji, jak i w obrębie podgrupy chorych z EHS (czyli podgrupy reprezentatywnej dla subpopulacji pacjentów, w której aktualną praktykę kliniczną w Polsce stanowi BSC). Mała liczba badań, a także ograniczona liczba pacjentów (w szczególności dla istotnych podgrup) wykorzystanych w porównaniu pośrednim zarówno po stronie terapii skojarzonej, jak i po stronie BSC może ograniczać wiarygodność tego porównania – wydaje się jednak bardzo prawdopodobne, że badanie bezpośrednio porównujące terapię skojarzoną z BSC wykazałoby tak samo istotnie wyższy efekt w grupie otrzymującej terapię skojarzoną, skoro jest ona istotnie bardziej skuteczna od sorafenibu, który z kolei ma udowodnioną skuteczność względem najlepszej opieki medycznej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie fazy 1b (*GO30140*) oraz tylko jedno badanie fazy III (*IMbrave150*) oceniające skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu w populacji pacjentów z zaawansowanym HCC, nie kwalifikujących się do leczenia miejscowego lub lokoregionalnego i nie otrzymujących wcześniej leczenia systemowego, należy przy tym podkreślić, że HCC jest chorobą rzadką (*EMA 2006, EMA 2020a*), a RCT III fazy *IMbrave150* było poprawnie zaprojektowana i przeprowadzoną próbą kliniczną o względnie dużej liczebności, uwzględniającą pacjentów z wielu ośrodków;
- nie zidentyfikowano żadnych badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które oceniałyby skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem w leczeniu chorych na HCC, co wynika z względnie krótkiego czasu od pierwszego dopuszczenia tej terapii do obrotu (przez FDA w maju 2020 r.); jednocześnie jednak należy mieć na uwadze, że zarówno atezolizumab, jak i bewacyzumab, są lekami stosowanymi w innych wskazaniach w praktyce klinicznej (także w Polsce), a w skojarzeniu (atezolizumab + bewacyzumab + chemioterapia) leki te są zarejestrowane także w leczeniu chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca – bezpieczeństwo ich stosowania jest zatem dobrze poznane;
- odnalezione badania pozwoliły na przeprowadzenie bezpośredniego porównania wyłącznie z sorafenibem, a więc tylko jednym z wybranych komparatorów – skutkowało to koniecznością wykonania porównania pośredniego atezolizumabu i bewacyzumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) przez wspólny komparator, którym był sorafenib, co wprowadza pewne ograniczenia odnośnie oceny efektu terapii skojarzonej względem BSC (w podgrupie z rozszerzeniem pozawątrobowym, a zatem nieobjętej obecnym programem lekowym z sorafenibem). Patrząc jednak konserwatywnie i przyjmując, że sorafenib jest skuteczniejszy od BSC, należy oczekiwać, że wyniki w łącznej populacji po rozpoczęciu nowego programu lekowego będą co najmniej tak dobre jak w *IMbrave150*;
- w badaniu *IMbrave150* choć wykazano statystycznie znamienne i spójny wpływ na PFS bez względu na obecność EHS i podobnie spójny wynik odnośnie OS, to podgrupie bez EHS wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej w przypadku analizy przeżycia całkowitego. Należy jednak zaznaczyć, że jest to pierwsza wstępna (*interim*) ocena OS, a podgrupa bez EHS

była mniej liczna (196 vs 305 chorych) i charakteryzuje się lepszym rokowanie klinicznym – ogólnie częstość zdarzeń była mniejsza (25% vs 37%) w odniesieniu do EHS, co utrudnia też wykazanie znamienności statystycznej. Przy ocenie OS należy zwrócić uwagę, że w ATEZO+BEV istotnie mniej chorych otrzymało przynajmniej 1 kolejny schemat leczenia systemowego – 20,5% chorych z grupy, w porównaniu do 44,2% chorych z grupy sorafenibu. Inhibitory kinazy tyrozynowej były stosowane jako dalsze leczenie systemowe u 18,8% chorych z grupy ATEZO+BEV, w porównaniu do 26,1% w grupie sorafenibu, immunoterapię w kolejnej linii otrzymało znamienne więcej chorych z grupy SOR (18,8%) niż ATEZO+BEV (1,2%);

- w badaniu *IMbrave150* ocenie poddano PFS, czyli czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast w badaniach *APT* oraz *SHARP* czas od randomizacji do pierwszej stwierdzonej progresji choroby. W związku z tym wiarygodność porównania pośredniego w zakresie tego punktu końcowego była niższa, należy także zaznaczyć, że w przypadku PFS definiowanego jako wystąpienie progresji lub zgonu możemy się spodziewać większej liczby zdarzeń, a zatem wykazania krótszego czasu do zdarzenia niż w przypadku definicji uwzględniającej jedynie progresję choroby – tym samym wynik porównania pośredniego można uznać za konserwatywny.

Ograniczenia odnalezionych badań

- badanie *IMbrave150* przeprowadzono bez zaślepienia, co mogło wpływać na ocenę subiektywnych punktów końcowych, takich jak jakość życia; niemniej ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie i PFS była przeprowadzona przez niezależną zaślepioną komisję;
- w publikacjach z badań *APT* oraz *SHARP* nie przedstawiono informacji odnośnie dalszego leczenia, stosowanego po zakończeniu terapii otrzymywanej w ramach badania, przez co nie można było ocenić ewentualnych różnic w schematach otrzymywanych w dalszym leczeniu, co może być z kolei istotne z uwagi na potencjalny wpływ takiego leczenia na ocenę przeżycia całkowitego;
- w analizowanych badaniach, choć zaprezentowano wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na obecność EHS, to nie zaprezentowano dokładnej charakterystyki tych grup, przez co nie można ocenić zgodności tych podgrup pomiędzy analizowanymi próbami w ramach porównania pośredniego;

- w ramach badania *IMbrave150* odnotowano istotny efekt OS w populacji ogółem, oraz w podgrupie chorych z rozsiewem pozawątrobowym, natomiast nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ramach podgrupy bez EHS (choć kierunek efektu był zgodny w tym obserwowanym dla całej populacji) – trzeba zaznaczyć, że oprócz różnic w liczebności tych podgrup, wspomnianych powyżej, różniła je również liczba odnotowanych zdarzeń (w przypadku OS było to około 25% zgonów w grupie bez EHS oraz 38% w grupie z EHS) – z uwagi na fakt, że grupa z EHS jest ogółem bardziej obciążoną populacją, łatwiej w niej uzyskać wyższą liczbę zdarzeń, a zatem łatwiej wykazać istotność ocenianego efektu;
- badanie *GO30140* było wieloramienną próbą kliniczną fazy 1b, gdzie w obrębie dwóch ramion chorzy otrzymywali skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem (ramiona oznaczone jako A oraz F) u pacjentów z HCC; w przypadku ramienia F chorych poddano randomizacji do dwóch grup – otrzymujących terapię skojarzoną oraz otrzymujących monoterapię atezolizumabem – z uwagi na fakt, że atezolizumab w monoterapii nie był uważany za komparator w niniejszej analizie, opisano jedynie wyniki uzyskane w pojedynczych ramionach badania – w których pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną;
- w badaniu badanie *GO30140* do grupy A włączano chorych z klasą B7, oprócz klasy A (według skali Child-Pugh) czynności wątroby, co może stanowić ograniczenie (populacja szersza niż zakładana w niniejszej analizie), niemniej tacy pacjenci stanowili tylko 6% analizowanej grupy;
- w badaniu *GO30140* mediana czasu leczenia była ponad 3 miesiące dłuższa w grupie A w porównaniu do grupy F (8,2 vs 5,2 miesiąca dla atezolizumabu i 8,2 vs 4,9 miesiąca dla bewacyzumabu), co może mieć wpływ na częstość występowania obserwowanych AEs w opisywanych grupach.

14 Wnioski końcowe

Rak wątrobowokomórkowy jest nowotworem złośliwym o niekorzystnym rokowaniu, spełniającym kryteria choroby rzadkiej. Średni czas przeżycia chorych na zaawansowanego HCC, niekwalifikującego się do leczenia miejscowego wynosi zaledwie kilka miesięcy, a jakość życia jest znacząco obniżona, zwłaszcza przez silne dolegliwości bólowe. Obecnie refundowana terapia sorafenibem umożliwia jedynie nieznaczne wydłużenie przeżycia, przy braku korzystnego wpływu na jakość życia i obecność uciążliwej toksyczności skórnej, ponadto terapia ta jest nierefundowana w przypadku chorych z przerzutami poza wątrobą.

Leczenie skojarzone atezolizumabem i bewacyzumabem jest nowym schematem terapeutycznym, który umożliwia skuteczną i bezpieczną terapię pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, niekwalifikujących się do leczenia miejscowego lub lokoregionalnego, i którzy nie otrzymywali dotychczas leczenia systemowego. Określona jako leczenie przełomowe przez agencję FDA, terapia skojarzona okazała się lepsza od sorafenibu w odniesieniu do znamiennej statystycznie, o ponad 40% redukcji zarówno ryzyka zgonu, jak również zgonu lub progresji choroby, zwiększania prawdopodobieństwa obiektywnej odpowiedzi na leczenie czy wydłużenia o ponad 7 miesięcy mediany czasu bez niepogorszenia jakości życia pacjentów, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

Wprowadzenie programu lekowego obejmującego leczenie skojarzone atezolizumabem i bewacyzumabem pacjentom z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub lokoregionalnego i nie otrzymywali dotychczas terapii systemowej, będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę skutecznej i bezpiecznej terapii. Wnioskowany program przyniesie korzyści zarówno grupie chorych z obecnym rozsiewem pozawątrobowym, która obecnie nie ma dostępu do żadnego zalecanego leczenia przeciwnowotworowego, jak i pacjentom bez przerzutów poza wątrobą – w uwagi na niezadowalające efekty i toksyczności obecnie dostępnego leczenia.

15 Załączniki

15.1 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania *IMbrave150*

Tabela 83. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *IMbrave150*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>IMbrave150</i>
Oceniane porównanie		ATEZO+BEV vs SOR
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoł badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego lub internetowego, przy użyciu permutacji blokowej, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego (Azja z wyłączeniem Japonii vs reszta świata), naciekania naczyń krwionośnych przez nowotwór i/lub przerzutów pozawątrobowych (obecne vs brak), wyjściowego stężenia AFP (< 400 ng/ml vs ≥ 400 ng/ml) oraz stanu sprawności według ECOG (0 vs 1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjentów poddano randomizacji 2:1 przy użyciu interaktywnego systemu głosowego i internetowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki wyjściowe zostały określone jako dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie było prowadzone bez zaślepienia (open-label) ze względu na różną formę podania ocenianych produktów leczniczych (atezolizumab i bewacyzumab dożylnie, natomiast sorafenib doustnie) oraz specyficzne dla każdego z nich profile toksyczności - według oceny badaczy, istniało duże ryzyko, że pacjent jak i lekarz podający choremu leczenie mogliby szybko zorientować się, jaka terapia została przypisana pomimo wprowadzenia zaślepienia; dodatkowo, pacjenci przyjmujący sorafenib musieliby dodatkowo otrzymywać placebo w formie dwóch wlewów, co badacze uznali za niepotrzebne obciążenie dla chorych
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone było bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	Autorzy nie raportowali odstępstw od zaplanowanych interwencji; odnotowane redukcje dawki przypisanego leczenia lub przerwanie leczenia ze

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		względu na wystąpienie niedopuszczalnej toksyczności zostały uwzględnione w protokole badania
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ocenę OS i PFS przeprowadzono w populacji ITT ▪ ocenę ORR przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, u których występowała mierzalna choroba wg kryteriów RECIST 1.1 ▪ ocenę jakości życia przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy wypełnili odpowiednie kwestionariusze dotyczące takiej oceny (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 w populacji ITT do 17. cyklu uzupełniło 93% chorych [56 pacjentów w 51. tygodniu], a po tym okresie do momentu zakończenia leczenia 80% pacjentów) ▪ ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych – OS i PFS		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Dane były dostępne dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (w tym badaniu nie utracono pacjentów z obserwacji)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych – ORR		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Dane były dostępne dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, u których występowała mierzalna choroba wg kryteriów RECIST 1.1 (w tym badaniu nie utracono pacjentów z obserwacji)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Brakujące dane dla punktów końcowych – ocena jakości życia		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę jakości życia przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy wypełnili odpowiednie kwestionariusze dotyczące takiej oceny (w tym badaniu nie utracono pacjentów z obserwacji)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych – bezpieczeństwo		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Dane były dostępne dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku (w tym badaniu nie utracono pacjentów z obserwacji)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – OS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena zgonu jest jednoznaczna
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – PFS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję oceniano wg kryteriów RECIST 1.1 – główną analizę przeprowadzała niezależna jednostka oceniająca, nieświadoma przydzielenia pacjentów do grup leczenia; ocena w takim samym zaplanowanym terminie dla obu ocenianych grup
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – ORR		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Odpowiedź na leczenie analizowano w ocenie niezależnej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1, oraz mRECIST – zmodyfikowanych kryteriów specyficznych dla HCC) lub w ocenie badaczy (według kryteriów RECIST 1.1)
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – ocena jakości życia		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-HCC18
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentów
Pomiar punktu końcowego – bezpieczeństwo		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń –

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		brak zaślepienia może działać konserwatywnie np. na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.2 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania APT

Tabela 84. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu APT.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		APT
Oceniane porównanie		SOR vs PBO
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, plan analizy statystycznej (SAP)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Przeprowadzono randomizację centralną za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS), w stosunku 2:1 (sorafenib:placebo) z czynnikami stratyfikacji: obecność lub brak MVI lub ES (lub obydwie obecne), stan sprawności wg ECOG (0, 1, 2), region geograficzny (Chiny, Tajwan, Korea Płd.)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci byli przypisywani losowo do interwencji przy użyciu IVRS; zarówno wobec pacjentów, jak i badaczy utrzymywano zaślepienie w trakcie badania; interwencja oraz placebo były podawane tak, by nie było możliwe ich rozróżnienie

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki wyjściowe zostały określone jako dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie prowadzono w układzie podwójnego zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie prowadzono w układzie podwójnego zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ocenę OS, PFS i ORR przeprowadzono w populacji ITT ▪ analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Z obserwacji utracono tylko ok. 2% chorych; OS, PFS, ORR oceniano w populacji ITT, a bezpieczeństwo w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – OS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena zgonu jest jednoznaczna
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – PFS		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	PFS zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby, zgodnie z kryteriami RECIST
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – ORR		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W ocenie ORR wykorzystano kryteria RECIST
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – bezpieczeństwo		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.3 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania SHARP

Tabela 85. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu SHARP.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		SHARP
Oceniane porównanie		SOR vs PBO
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Przeprowadzono centralną randomizację komputerową w stosunku 1:1 z czynnikami stratyfikacji: region geograficzny, stan sprawności wg ECOG (0 lub 1-2), obecność albo brak MVI (żyła wrotna lub gałęzie) lub ES
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjenci byli przypisywani losowo do interwencji przy użyciu systemu komputerowego; zarówno wobec pacjentów, jak i badaczy utrzymywano zaślepienie w trakcie badania; placebo było dopasowane do ocenianej interwencji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki wyjściowe zostały określone jako dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie prowadzono w układzie podwójnego zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie prowadzono w układzie podwójnego zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ocenę OS, PFS i ORR przeprowadzono w populacji ITT

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		<ul style="list-style-type: none"> analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W badaniu nie utracono pacjentów z obserwacji; OS, PFS, ORR oceniano w populacji ITT, a bezpieczeństwo w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – OS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena zgonu jest jednoznaczna
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – PFS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Przeżycie wolne od progresji (radiologicznej) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, zgodnie z kryteriami RECIST - analizę przeprowadzała niezależna komisja radiologiczna
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Pomiar punktu końcowego – ORR		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W ocenie ORR wykorzystano kryteria RECIST, a analizę przeprowadzała niezależna komisja radiologiczna
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – bezpieczeństwo		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias (RoB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 86. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB 2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 87. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB 2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 88. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB 2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 89. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB 2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Tabela 90. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB 2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 91. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB 2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 92. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB 2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

15.4.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 93. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

15.4.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 94. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

15.4.4 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 95. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe • metodykę badań (<i>studies design</i>) 	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	nie-RCT Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale (NOS)*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.4.5 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30/moduł QLQ-HCC18

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskaleę

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

jakości życia, podskale funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskale objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatecznie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo. Wyższy wynik kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz podskali oceniającej funkcjonalność, natomiast w przypadku podskali objawów wyższy wynik oznaczał pogorszenie jakości życia (Dancey 2004).

Moduł QLQ-HCC18 to dodatkowy moduł do kwestionariusza QLQ-C30, ukierunkowany na ocenę jakości życia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. Obejmuje 18 pytań, oceniających aspekty specyficzne dla chorych z takim nowotworem: odczucie zmęczenia (3 pytania), obraz własnego ciała (2 pytania), objawy żółtaczki (2 pytania), aspekty żywieniowe (5 pytań), ocenę bólu (2 pytania) oraz ocenę objawu gorączki (2 pytania), zainteresowanie aktywnością seksualną (1 pytanie) oraz objawy opuchlizny brzusznej (1 pytanie) (Blazeby 2004). Podobnie jak w ogólnym kwestionariuszu QLQ-C30 pacjent udziela odpowiedzi na 4-stopniowej skali, gdzie 1 oznacza brak zgody z prezentowanym pytaniem, a 4 oznacza całkowitą zgodę z treścią pytania.

15.4.6 Kwestionariusz FHSI-8

FHSI jest narzędziem służącym do oceny objawów związanych z rakiem wątroby oraz przewodów żółciowych i stanowi 8-elementową podskale większego instrumentu, kwestionariusza FACT-Hep, służącego ocenie funkcjonowania chorych z rakiem wątroby lub przewodów żółciowych. Kwestionariusz zawiera osiem stwierdzeń („Odczuwam brak energii”, „Odczuwam nudności”, „Odczuwam ból”, „Masa mojego ciała ulega zmniejszeniu”, „Odczuwam ból pleców”, „Odczuwam zmęczenie”, „Jestem zaniepokojony zażółceniem mojej skóry”, „Odczuwam dyskomfort lub ból okolicy brzucha”), do których pacjent ustosunkowuje się przy pomocy 5-cio stopniowej skali (od najmniejszej zgody z przedstawionym twierdzeniem do całkowitego zgodzenia się z przedstawionym stwierdzeniem). Rozpatruje się odczucia chorego z ostatnich 7 dni. Pacjent może otrzymać 0-4 punktów za każde pytanie, co przekłada się na zakres możliwych wyników kwestionariusza od 0 do 32 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów. Opis skali przygotowano na podstawie strony www organizacji FACIT (FACIT 2020).

15.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

<i>Gordan 2020</i>	<i>Gryziak 2020</i>	<i>Li 2020</i>	<i>Lim 2020</i>	<i>Sonbol 2020</i>	<i>Ziogas 2020</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]					
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	Włączono jedynie badania III fazy, wykluczając bez uzasadnienia próby retrospektywne oraz prospektywne innych faz	Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	uwzględniono badania bez względu na metodykę
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przeszukiwano 1 bazę danych: Pubmed Podano słowa kluczowe Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia	Przeszukiwano 2 bazy danych: Scopus oraz Pubmed Podano słowa kluczowe Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia	Przeszukiwano dwie bazy danych: Embase oraz Pubmed Podano słowa kluczowe Nie stosowano ograniczeń językowych	Przeszukiwano 1 bazę danych: Pubmed Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia	Przeszukiwano 5 baz danych: Medline, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Podano słowa kluczowe Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia	Przeszukiwano 3 bazy danych: Pubmed, Cochrane, oraz bazę badań w toku <i>clinicaltrials.gov</i> Podano słowa kluczowe Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]					
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję		Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję		
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników		
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]					
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

Gordan 2020	Gryziak 2020	Li 2020	Lim 2020	Sonbol 2020	Ziogas 2020
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]					
NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono wyczerpującej analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono wyczerpującej analizy RoB
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]					
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]					
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]					
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]					
SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz potencjalne konflikty interesów	SPEŁNIONO Autorzy podali że przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz potencjalne konflikty interesów	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono informacji o źródłach finansowania przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono informacji o źródłach finansowania przeglądu oraz o konfliktach interesów
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

15.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badania oceniające skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem

Finn 2020 (IM-Brave150)

Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England journal of medicine* 2020; 382(20):1894-1905

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- Lee 2020 (GO30140)** Lee MS, Ryoo B-Y, Hsu C-H, Numata K, Stein S, Verret W, Hack SP, Spahn J, Liu B, Abdullah H, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet oncology* 2020; 21(6):808-820
- Ducreux 2020 (doniesienie konferencyjne)** Ducreux M, Zhu A, Qin S, Ikeda M, Kim T-Y, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Verret W, Xu Z, Hernandez S, Liu J, Shao H, Huang C, Cheng A-L, Finn R, Galle P. LBO10 - Atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: safety results from the Phase III IMbrave150 study. *Journal of Hepatology*. 2020;73:S121. doi:10.1016/S0168-8278(20)30759-5
- Finn 2020a (doniesienie konferencyjne)** Finn R, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Kim T-Y, Kudo M, Lim H, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Feng Y-H, Verret W, Xu D-Z, Hernandez S, Ding B, Zhu A, Cheng A-L. Complete responses (CR) in patients receiving atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in IMbrave150: A phase III clinical trial for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:4596-4596. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4596
- Hsu 2020 (doniesienie konferencyjne)** Hsu C, Ducreux M, Zhu AX, Qin S, Ikeda M, Kim TY, Galle PR, Finn R, Chen E, Shao H, Stanzel SF, Xu DZ, Cheng AL. Hepatic events and viral kinetics in patients (pts) with hepatitis b/c virus (hbv/hcv)-related, Unresectable hepatocellular carcinoma (hcc) Treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) or sorafenib (sor) in IMbrave150. *HEPATOLOGY, VOLUME 72, NUMBER 1 (SUPPL); 2020*
- Ikeda 2020 (doniesienie konferencyjne)** Ikeda M, Zhu AX, Qin S, Kim T-Y, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Ma N, Villalobos M, Stanzel S, Gaillard VE, Xu D-Z, Hernandez S, Cheng A-L, Finn RS, Galle PR, Ducreux MP. 1008P IMbrave150: Management of adverse events of special interest (AESIs) for atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in unresectable HCC. *Annals of Oncology*. 2020;31:S698-S699. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.1124
- Li 2020 (doniesienie konferencyjne)** Li D, Toh H, Merle P, Tsuchiya K, Hernandez S, Shao H, Mulla S, Ding B, Kudo M. O-8 Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: Results from older adults enrolled in IMbrave150. *Annals of Oncology*. 2020;31:234. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.061
- Toh 2020 (doniesienie konferencyjne)** Toh HC, Kim TY, Cheng AL, Ryoo BY, Kudo M, Ikeda M, Ren Z, Feng YH, Lim HY, Verret W, Xu DZ, Li L, Hernandez S, Huang C, Ding B, Qin S. Atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): results from the global and China enrolment phases of IMbrave150. *Hepatol Int* (2020) 14 (Suppl 1):S1-S470

Badania porównujące sorafenib z BSC, wykorzystane w porównaniu pośrednim

- Bruix 2012 (SHARP)** Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, Santoro A, Beaugrand M, Sangiovanni A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *Journal of hepatology* 2012; 57(4):821-829
- Llovet 2008 (SHARP)** Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine* 2008; 359(4):378-390
- Llovet 2012 (SHARP)** Llovet JM, Peña CE, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18(8):2290-2300
- Raoul 2012 (SHARP)** Raoul JL, Bruix J, Greten TF, Sherman M, Mazzaferro V, Hilgard P, Scherubl H, Scheulen ME, Germanidis G, Dominguez S, et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. *Journal of hepatology* 2012; 56(5):1080-1088
- Cheng 2009 (APT)** Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2009; 10(1):25-34
- Cheng 2012 (APT)** Cheng AL, Guan Z, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Yang TS, Tak WY, Pan H, Yu S, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *European journal of cancer (oxford, england : 1990)* 2012; 48(10):1452-1465
- Bruix 2017 (APT, SHARP)** Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67(5):999-1008

15.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Abdel-Rahman O, Abdel-Wahab M, Shaker M, Abdel-Wahab S, Elbassiony M, Ellithy M. Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2013; 30(3)
- Choi JH, Chung WJ, Bae SH, Song DS, Song MJ, Kim YS, Yim HJ, Jung YK, Suh SJ, Park JY, et al. Randomized, prospective, comparative study on the effects and safety of sorafenib vs. hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2018; 82(3):469-478
- Galle PR. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma - We have won a battle not the war. *J Hepatol* 2008; 49(5):871-873
- Ji Y-X, Zhang Z-F, Lan K-T, Nie K-K, Geng C-X, Liu S-C, Zhang L, Zhuan X-J, Zou X, Sun L, Zhang Z-C. Sorafenib in liver function impaired advanced hepatocellular carcinoma. *Chin Med Sci J* 2014; 29(1):7-14
- Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *European journal of cancer (oxford, england : 1990)* 2011; 47(14):2117-2127
- Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9(6):739-745
- Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist* 2012; 17(3):359-366
- Scanga A, Kowdley K. Sorafenib: a glimmer of hope for unresectable hepatocellular carcinoma?. *Hepatology (baltimore, md)* 2009; 49(1):332-334
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano sorafenib z chemioterapią (kapecytabiną), nie rozważaną jako komparator w niniejszej analizie
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano sorafenib z chemioterapią, nie rozważaną jako komparator w niniejszej analizie
- Opracowanie wtórne - komentarz do badania SHARP
- Nieprawidłowa populacja - do badania włączono chorych odpowiadających na wcześniejsze leczenie TACE
- Nieprawidłowa populacja - do badania włączono pacjentów z HCC i czynnościowym stanem wątroby w kategorii B lub C na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh
- Opracowanie wtórne - komentarz do badania SHARP
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu stosowano skojarzenie sorafenibu z TACE i PBO z TACE
- Opracowanie wtórne - komentarz do badania SHARP

15.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Bangaru 2020** Bangaru S, Marrero JA, Singal AG. Review article: new therapeutic interventions for advanced hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51(1):78-89

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Gordan 2020	Gordan J D, Kennedy E B, Abou-Alfa G K, Beg M S, Brower S T, Gade T P, Goff L, Gupta S, Guy J, Harris W P, Iyer R, Jaiyesimi I, Jhaver M, Karippot A, Kaseb A O, Kelley R K, Knox J J, Kortmansky J, Leaf A, Remak W M, Shroff R T, Sohal D P S, Taddei T H, Venepalli N K, Wilson A, Zhu A X, Rose M G. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. <i>J Clin Oncol</i> 2020;Jco2002672
Gryziak 2020	Gryziak M, Woźniak K, Kraj L, Stec R. Milestones in the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2020; 157:103179
Li 2020	Li B, Yan C, Zhu J, Chen X, Fu Q, Zhang H, Tong Z, Liu L, Zheng Y, Zhao P, Jiang W, Fang W. Anti-PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy Employed in Treating Hepatitis B Virus Infection-Related Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review. <i>Front Immunol</i> 2020; 11
Lim 2020	Lim H, Ramjeesingh R, Liu D, Tam VC, Knox JJ, Card PB, Meyers BM. Optimizing Survival by Changing the Landscape of Targeted Therapy for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2020
Pinter 2018	Pinter M, Peck-Radosavljevic M. Review article: systemic treatment of hepatocellular carcinoma. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2018; 48(6):598-609
Sonbol 2020	Sonbol M B, Riaz I B, Naqvi S A A, Almquist D R, Mina S, Almasri J, Shah S, Almader-Douglas D, Uson Junior P L S, Mahipal A, Wee W, Jin Z, Mody K, Starr J, Borad M J, Ahn D H, Murad M H, Bekaii-Saab T. Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>JAMA Oncol</i> 2020; 6(12):e204930
Ziogas 2020	Ziogas I A, Evangelidou A P, Giannis D, Hayat M H, Mylonas K S, Tohme S, Geller D A, Elias N, Goyal L, Tsoulfas G. The Role of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of 2,402 patients. <i>Oncologist</i> 2020

15.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Bomze D, Meirson T, Azoulay D. Atezolizumab and Bevacizumab in Hepatocellular Carcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2020; 383(7):693-694	Brak znamion przeglądu systematycznego - komentarz odnośnie do badania <i>IMbrave150</i>
Busato D, Mossenta M, Baboci L, Di Cintio F, Toffoli G, Dal Bo M. Novel immunotherapeutic approaches for hepatocellular carcinoma treatment. <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> 2019; 12(5):453-470	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat nowych immunoterapii w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny
Carr BI. Review of therapies for intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma, not suitable for curative therapies: a rapidly changing landscape. <i>Hepatoma Res</i> 2019; 5	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii stosowanych w leczeniu umiarkowanego lub zaawansowanego HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny
Casak S J, Donoghue M, Fashoyin-Aje L, Jiang X, Rodriguez L, Shen Y L, Xu Y, Jiang X, Liu J, Zhao H, Pierce W F, Mehta S, Goldberg K B, Theoret M R, Kluetz P G, Pazdur R, Lemery S J. FDA Approval Summary: Atezolizumab plus bevacizumab for the treatment of patients with advanced unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. <i>Clin Cancer Res</i> 2020	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne podsumowujące proces akceptacji terapii atezolizumabu skojarzonego z bewacyzumabem przez organizację FDA - nie podano informacji odnośnie wyszukiwania badań pierwotnych, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Chang Lee R, Tebbutt N. Systemic treatment of advanced hepatocellular cancer: new hope on	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat nowych terapii w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

the horizon. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; 19(4):343-353

Cho E, Cho HA, Jun CH, Kim HJ, Cho SB, Choi SK. A review of hepatocellular carcinoma in elderly patients focused on management and outcomes. *In Vivo* 2019; 33(5):1411-1420

Cucchetti A, Piscaglia F, Pinna AD, Djulbegovic B, Mazzotti F, Bolondi L. Efficacy and Safety of Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis of Phase III Trials. *Liver Cancer* 2017; 6(4):337-348

De Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, Schutz F, Bellmunt J, Sonpavde GP, Hodi FS, Choueiri TK. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res* 2017; 5(4):312-318

Dika IE, Makki I, Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma, novel therapies on the horizon. *Chin Clin Oncol* 2020; 9(3)

Ding W, Tan Y, Qian Y, Xue W, Wang Y, Jiang P, Xu X. First-line targeted therapies of advanced hepatocellular carcinoma: A Bayesian network analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2020; 15(3)

Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: Changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control* 2014; 21(3):231-237

Doycheva I, Thuluvath PJ. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Update of a Rapidly Evolving Field. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9(5):588-596

El-Khoueiry A. Atezolizumab and bevacizumab combination therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 16(3):145-148

Faivre S, Rimassa L, Finn RS. Molecular therapies for HCC: Looking outside the box. *J Hepatol* 2020; 72(2):342-352

Federico P, Petrillo A, Giordano P, Bosso D, Fabrocini A, Ottaviano M, Rosanova M, Silvestri A, Tufo A, Cozzolino A, Daniele B. Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Novel Perspectives. *Cancers (Basel)* 2020; 12(10)

Feng GS, Hanley KL, Liang Y, Lin X. Improving the Efficacy of Liver Cancer Immunotherapy: the Power of Combined Preclinical and Clinical Studies. *Hepatology* 2020

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający terapie stosowane u osób starszych z HCC; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii ogólnoustrojowych (z badań III fazy) w zaawansowanym HCC; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat immuno-zależnych AEs związanych ze stosowaniem inhibitorów CTLA-4 i PD-1/PD-L1 w terapii różnego rodzaju nowotworów; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu w terapii HCC

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat nowych terapii w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat terapii I linii w zaawansowanym HCC; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat inhibitorów PD-1; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu w terapii HCC

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat ogólnoustrojowych terapii w leczeniu zaawansowanego HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu w terapii HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat molekularnych terapii w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne podsumowujące obecny status i perspektywy rozwoju inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych stosowanych w leczeniu raka wątrobowokomórkowego - nie podano informacji odnośnie wyszukiwania badań pierwotnych, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat immunoterapii w leczeniu nowotworów wątroby; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Feng Z, Rong P, Wang W. Meta-analysis of the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors administered alone or in combination with anti-VEGF agents in advanced hepatocellular carcinoma. *Gut* 2020; 69(10):1904-1906

Finn RS, Zhu AX, Farah W, Almasri J, Zaiem F, Prokop LJ, Murad MH, Mohammed K. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67(1):422-435

Graziadei I. Systemic therapy in advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Memo Mag Euro Med Oncol* 2020; 13(2):212-217

Hametner-Schreil S. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Memo Mag Euro Med Oncol* 2020; 13(2):218-222

Kang S, Bai X, Chen S, Song Y, Liu L. The potential combinational immunotherapies for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Intervent Med* 2019; 2(2):47-51

Kelley RK. Atezolizumab plus Bevacizumab - A Landmark in Liver Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(20):1953-1955

Kudo M. A New Era in Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Atezolizumab plus Bevacizumab Combination Therapy. *Liver Cancer* 2020; 9(2):119-137

Kudo M. Combination Cancer Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2018; 7(1):20-27

Kudo M. Combination cancer immunotherapy with molecular targeted agents/Anti-CTLA-4 antibody for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2019; 8(1):1-11

Kudo M. Recent advances in systemic therapy for hepatocellular carcinoma in an aging society: 2020 update. *Liver Cancer* 2020

Kudo M. Scientific Rationale for Combined Immunotherapy with PD-1/PD-L1 Antibodies and VEGF Inhibitors in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12(5)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny w postaci krótkiego listu do redakcji, w którym autorzy przedstawiają wyniki metaanalizy punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa dla terapii inhibitorami PD-1/PD-L1, administrowanymi osobno lub w skojarzeniu z lekami anty VEGF – metaanalizy dotyczyły całych grup leczenia, natomiast wyniki pojedynczych badań uwzględnionych w analizie nie mogły być odczytane z uwagi na niską jakość wykresu przedstawionego w publikacji; wiadomo, że autorzy uwzględnili w obliczeniach badania *IMbrave150* oraz *GO30140* i jest mało prawdopodobne, by wykorzystano inne niż opublikowane wyniki

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat sposobów leczenia zaawansowanego HCC z przerzutami i naciekaniami dużych naczyń krwionośnych; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat ogólnoustrojowych terapii w leczeniu zaawansowanego HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat immunoterapii w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii skojarzonych z zastosowaniem immunoterapii w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne w postaci krótkiej notki redakcyjnej, dyskutujące wykorzystanie terapii skojarzonej atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu chorych z rakiem wątrobowokomórkowym

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii atezolizumabem i bewacyzumabem w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii skojarzonej z udziałem immunoterapii w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii skojarzonej z udziałem molekularnych leków celowanych/anty-CTLA-4 w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne podsumowujące najnowsze postępy w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w starzejących się społecznościach - nie podano informacji odnośnie wyszukiwania badań pierwotnych, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne dotyczące stosowania skojarzenia immunoterapii z przeciwciałami PD-1/PD-L1 i inhibitorami VEGF w leczeniu zaawansowanego HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

- Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Latest advances. *Cancers* 2018; 10(11)
- Li S, Sun S, Xiang H, Yang J, Peng M, Gao Q. Liver metastases and the efficacy of the PD-1 or PD-L1 inhibitors in cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Immunology* 2020; 9(1)
- Li X, Wan J, Wu Z, Tu J, Hu Y, Wu S, Lou L. Fatal adverse events with molecular targeted agents in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Dev Ther* 2018; 12:3043-3049
- Liu T, Jin B, Chen J, Wang H, Lin S, Dang J, Li G. Comparative risk of serious and fatal treatment-related adverse events caused by 19 immune checkpoint inhibitors used in cancer treatment: a network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12
- Marquardt JU, Saborowski A, Czauderna C, Vogel A. The Changing Landscape of Systemic Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: New Targeted Agents and Immunotherapies. *Targeted Oncol* 2019; 14(2):115-123
- Nakano S, Eso Y, Okada H, Takai A, Takahashi K, Seno H. Recent advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancers* 2020; 12(4)
- Park R, Eshrat F, Al-Jumayli M, Saeed A, Saeed A. Immuno-Oncotherapeutic Approaches in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Vaccines (Basel)* 2020; 8(3)
- Pinter M, Scheiner B, Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups. *Gut* 2020
- Pinter M, Jain R K, Duda D G. The Current Landscape of Immune Checkpoint Blockade in Hepatocellular Carcinoma: A Review. *JAMA Oncol* 2020
- Pollock R F, Brennan V K, Shergill S, Colaone F. A systematic literature review and network meta-analysis of first-line treatments for unresectable hepatocellular carcinoma based on data from randomized controlled trials. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 2020
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat ogólnoustrojowych terapii stosowanych w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający skuteczność inhibitorów PD-1 lub PD-L1 w terapii nowotworowej; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu HCC
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat AEs prowadzących do zgonu podczas leczenia zaawansowanego HCC za pomocą celowanego leczenia molekularnego; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu HCC
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat ciężkich AEs i AEs prowadzących do zgonu podczas leczenia nowotworowego inhibitorami immunologicznymi; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu HCC
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat nowych terapii celowanych i molekularnych stosowanych w ramach terapii ogólnoustrojowej w leczeniu zaawansowanego HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat nowych immunoterapii w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii immuno-onkologicznej stosowanej w leczeniu zaawansowanego HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne podsumowujące skuteczność immunoterapii w specyficznych podgrupach chorych z rakiem wątrobowokomórkowym - nie podano informacji odnośnie wyszukiwania badań pierwotnych, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne podsumowujące obecny status i perspektywy rozwoju inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych stosowanych w leczeniu raka wątrobowokomórkowego - nie podano informacji odnośnie wyszukiwania badań pierwotnych, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący terapii stosowanej w pierwszej linii leczenia raka wątrobowokomórkowego, ale nie uwzględniono w przeglądzie skojarzenia atezolizumabu z bewacyzumabem - autorzy zaznaczyli w dyskusji że badanie *IMbrave150*, oceniające takie skojarzenie zostało opublikowane po zatwierdzeniu protokołu do przeglądu

<p>Raybould A L, Sanoff H. Combination Antiangiogenic and Immunotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Evidence to Date. <i>J Hepatocell Carcinoma</i> 2020; 7:133-142</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne podsumowujące obecny status terapii skojarzonych (leczenie antyangiogenne oraz immunoterapia) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego - nie podano informacji odnośnie wyszukiwania badań pierwotnych, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>Roderburg C, Özdirik B, Wree A, Demir M, Tacke F. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: from sorafenib to combination therapies. <i>Hepat Oncol</i> 2020; 7(2):HEP20</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii ogólnoustrojowych w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. <i>J Cancer Res Ther</i> 2011; 7(4):463-475</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat sposobów leczenia HCC; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu</p>
<p>Si X, Song P, Ni J, Di M, He C, Zhang L, Liu X, Li Y, Wang H, Guo X, Zhou J, Duan L, Yang X, Wang M, Zhang L. Management of immune checkpoint inhibitor-related adverse events: A review of case reports. <i>Thorac Cancer</i> 2020; 11(3):498-504</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający przypadki AEs podczas stosowania inhibitorów immunologicznych; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu HCC</p>
<p>Vogel A, Saborowski A. Current strategies for the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma. <i>Cancer Treat Rev</i> 2020; 82</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat aktualnych terapii w leczeniu umiarkowanego i zaawansowanego HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>von Felden J. New systemic agents for hepatocellular carcinoma: an update 2020. <i>Curr Opin Gastroenterol</i> 2020; 36(3):177-183</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat nowych terapii ogólnoustrojowych w leczeniu HCC; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>Wang H, Wang H, Yu Z, Liu H. Alternative treatment strategies to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized Phase III trials. <i>Onco Targets Ther</i> 2018; 11:5195-5201</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat alternatywnych względem sorafenibu terapii, które są stosowane w leczeniu zaawansowanego HCC; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu</p>
<p>Wang X, Wu S, Chen Y, Shao E, Zhuang T, Lu L, Chen X. Fatal adverse events associated with programmed cell death ligand 1 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. <i>Front Pharmacol</i> 2020; 11</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat AEs prowadzących do zgonu podczas terapii inhibitorami PD-L1; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu HCC</p>
<p>Weinmann A, Galle P R. Role of immunotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: Current standards and future directions. <i>Current Oncology</i> 2020; 27(S3):S152-S164</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne podsumowujące obecny status i perspektywy rozwoju terapii immunologicznych stosowanych w leczeniu raka wątrobowokomórkowego - nie podano informacji odnośnie wyszukiwania badań pierwotnych, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>Xu C, Chen Y-P, Du X-J, Liu J-Q, Huang C-L, Chen L, Zhou G-Q, Li W-F, Mao Y-P, Hsu C, Liu Q, Lin A-H, Tang L-L, Sun Y, Ma J. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: Systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ (Online)</i> 2018; 363</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat bezpieczeństwa stosowania ICI w terapii nowotworowej; nie przedstawiono informacji na temat skojarzenia atezolizumabu i bewacyzumabu w leczeniu HCC</p>
<p>Yang X, Wang D, Lin J, Yang X, Zhao H. Atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Lancet Oncol</i> 2020; 21(9):e412</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat badań <i>GO30140</i> i <i>IMbrave150</i>; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny</p>

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Zhang DX. Atezolizumab and bevacizumab: the revolutionary duo as a game changer in advanced hepatocellular carcinoma. *Immuno-Oncology Technol* 2020; 7:1

Brak znamion przeglądu systematycznego - komentarz na temat badania *IMbrave150*; autorzy nie przedstawili informacji, które pozwalają określić opracowanie jako przegląd systematyczny

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

15.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 15 grudnia 2020 roku.

Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	atezolizumab[all]	1337
2	cancer[all] OR carcinoma[all]	4301688
3	hepatic[all] OR liver[all] OR hepatocellular[all]	1246138
4	#2 AND #3	337906
5	"Carcinoma, Hepatocellular"[mh]	86417
6	#4 OR #5	337906
7	#1 AND #6	115
8	sorafenib[all]	9239
9	#6 AND #8	4753
10	randomized controlled trial[pt]	520196
11	random allocation[mh]	104213
12	random*[tiab]	1182512
13	controlled[tiab]	803815
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	1808307
15	#9 AND #14	603
16	#7 OR #15	710

Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'atezolizumab'/exp AND [embase]/lim	6218
2	(hepatic OR liver OR hepatocellular) AND [embase]/lim	1479460
3	(cancer OR carcinoma) AND [embase]/lim	4060385
4	#2 AND #3	428010
5	'liver cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	149031
6	#4 OR #5	428010
7	#1 AND #6	877
8	'sorafenib'/exp AND [embase]/lim	29343
9	#6 AND #8	13008

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
10	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	506984
11	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1338201
12	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	853717
13	randomization:de AND [embase]/lim	58510
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	1859881
15	#9 AND #14	1624
16	#7 OR #15	2468

Tabela 98. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	atezolizumab	794
2	hepatic OR liver OR hepatocellular	69265
3	cancer OR carcinoma	193589
4	#2 AND #3	17040
5	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"]	1744
6	#4 OR #5	17040
7	#1 AND #6	109
8	sorafenib in Trials	1810
9	#6 AND #8 in Trials	1073
10	#7 OR #9	1154

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

15.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.11.1 Badanie *IMbrave150*

Tabela 99. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *IMbrave150* (*Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020*).

<i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020</i> ; NCT03434379)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	111 ośrodków w 17 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	F. Hoffman-La Roche/Genentech
Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji: 8,6 miesiąca (8,9 miesiąca w grupie ATEZO+BEV vs 8,1 miesiąca w grupie SOR); data odcięcia danych: 29 sierpnia 2019 r.		
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że należy włączyć do próby 480 pacjentów, aby z 80% mocą testu <i>log-rank</i> przy dwustronnym poziomie istotności $p = 0,048$ wykryć HR dla OS wynoszący 0,71 i świadczący o wyższości terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem nad sorafenibem i korespondujący z poprawą mediany OS o 4,9 miesiąca w grupie ATEZO+BEV w odniesieniu do grupy kontrolnej		
Analiza statystyczna	analiza główna oraz pierwsza i druga analiza <i>interim</i> punktów typu „czas do zdarzenia”; ryzyko błędu pierwszego rodzaju w analizie kontrolowano z wykorzystaniem podejścia graficznego; do testowania drugorzędowych punktów końcowych zastosowano metodę hierarchiczną		
	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) ▪ przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete response</i>) ○ odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>) ○ potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>) ○ progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i>) ○ choroba stabilna (StD, z ang. <i>stable disease</i>) ○ wskaźnik kontroli choroby – CR + PR + StD ○ obiektywna odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych ○ odpowiedź na leczenie trwająca > 6 miesięcy ▪ punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (PROs, z ang. <i>patient-reported outcomes</i>) 		
	<p>Punkty końcowe</p>		
Interwencja i komparatory			
<p>ATEZOLIZUMAB + BEWACYZUMAB (ATEZO+BEV) 1200 mg atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w stałej dawce 15 mg/kg masy ciała dożylnie w 21-dniowych cyklach</p> <p>W przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności możliwe czasowe przerwanie terapii; redukcja dawek atezolizumabu i sorafenibu nie były dozwolone</p> <p>SORAFENIB (SOR) 400 mg doustnie 2 razy dziennie bez przerwy, w 21-dniowych cyklach</p>			

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

W przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności możliwe czasowe przerwanie terapii lub redukcja dawki leku

Dodatkowe leczenie: dozwolone m.in. leki przeciwbólowe w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem; w przypadku reakcji objawiających się dusznością, nadciśnieniem tętniczym, świsłem oddechowym, skurczem oskrzeli, przyspieszeniem akcji serca, zmniejszoną saturacją lub niewydolnością oddechową, zastosowanie odpowiedniej terapii zgodnie z wytycznymi klinicznymi

Populacja**Kryteria
włączenia**

- rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego i/lub nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), potwierdzonego histopatologicznie lub cytologicznie lub za pomocą oceny cech klinicznych według kryteriów Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD, ang. *American Association for the Study of Liver Diseases*) dla pacjentów z marskością wątroby (w przypadku pacjentów z brakiem marskości wątroby wymagano potwierdzenia diagnozy w ocenie histopatologicznej)
- obecność co najmniej jednej nieleczonej zmiany mierzalnej w ocenie według kryteriów RECIST v1.1
- przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego i/lub terapii lokoregionalnych, lub progresja po takim leczeniu
- brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, ukierunkowanej na HCC
- pacjenci, którzy otrzymali wcześniejszą terapię miejscową (jak na przykład ablacja falami magnetycznymi o częstotliwości radiowej, przezskórna iniekcja etanolu lub kwasu octowego czy krioablacja) byli włączani pod warunkiem, że zmiana docelowa nie była wcześniej poddana terapii miejscowej lub nastąpiła progresja zmiany docelowej w obszarze wcześniejszego leczenia miejscowego w ocenie według kryteriów RECIST v1.1
- wiek ≥ 18 lat w dniu podpisywania świadomej zgody na udział w badaniu
- w odniesieniu do rozszerzonej fazy włączania do badania w Chinach: chińskie pochodzenie oraz stałe zamieszkanie na terenie Chin, Hong Kongu lub Tajwanu, z włączeniem w miejscach rozpoznawanych przez Chińską FDA
- klasyfikacja wydolności wątroby według Childa i Pugh'a: klasa A
- prawidłowa czynność układu hematologicznego oraz wątroby, oceniana na podstawie wyników badań diagnostycznych, uzyskanych w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia, chyba że określono inaczej:
 - bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\mu\text{l}$, bez uprzedniego podania czynnika G-CSF
 - liczba limfocytów $\geq 500/\mu\text{l}$
 - liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$ bez transfuzji krwi
 - stężenie hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dl}$; dopuszczalne przetoczenie krwi do spełnienia tego kryterium
 - aktywność AST, ALT i ALP $\leq 5 \times \text{GGN}$
 - stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 3 \times \text{GGN}$
 - stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub klirens kreatyniny $\geq 50\ \text{ml/min}$ (oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta)
 - stężenie albuminy w surowicy $\geq 2,8\ \text{g/dl}$
 - w przypadku pacjentów nieotrzymujących leków przeciwzakrzepowych: czas protrombinowy (INR) lub APTT $\leq 2 \times \text{GGN}$
 - test paskowy na białkomocz $< 2+$ (w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia):
 - pacjenci, u których wykryto białkomocz $> 2+$ przy użyciu testu paskowego powinni wykonać dobową zbiórkę moczu z wynikiem stężenia białka $< 1\ \text{g/24 h}$
- negatywny wynik testu na obecność wirusa HIV podczas badań przesiewowych
- wykonanie testów na HBV i HCV; w przypadku zakażenia HBV:
 - liczba kopii DNA HBV $< 500\ \text{IU/ml}$ w ocenie klinicznej w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia, oraz

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

- leczenie HBV (zgodne z obowiązującą rzeczywistą praktyką medyczną, na przykład entekawir) przez co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania oraz chęć kontynuowania leczenia przez okres trwania badania
- ustąpienie jakiegokolwiek ostrej, klinicznie istotnej toksyczności związanej z przyjmowaniem wcześniejszego leczenia do ≤ 1 stopnia nasilenia przed włączeniem do badania (z wyjątkiem łysienia)
- status sprawności według ECOG: 0 lub 1
- pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu
- zdolność do postępowania zgodnego z wytycznymi zawartymi w protokole, oceniane przez badacza
- próbka tkanki guza przed poddaniem leczeniu, jeśli była dostępna:
 - próbki utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie (FFPE, ang. *formalin-fixed parafin-embedded*), w bloczkach parafinowych lub w postaci 10-15 świeżych, niewybarwionych preparatów, powinny zostać dostarczona razem z raportem patomorfologicznym w ciągu 4 tygodni od randomizacji
 - jeśli próbki FFPE nie są dostępne, dopuszczalne są inne rodzaje próbek (w tym próbki pobrane metodą aspiracji cienkoigłowej lub próbki pobrane z płynu w jamie opłucnej lub z procedury płukania oskrzelowo-płucnego); próbki takie również powinny zostać dostarczone z raportem patomorfologicznym
 - w przypadku braku dostępnych próbek (na przykład z powodu wykorzystania ich do wcześniejszych badań diagnostycznych), pacjenci nadal kwalifikują się do włączenia do badania
- w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę abstynencja seksualna (wstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży (< 1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku) przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu, 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki bewacyzumabu lub 1 miesiąc po ostatniej dawce sorafenibu
 - zdolność do zajścia w ciążę stwierdzano w przypadku kobiet będących po pierwszej menstruacji i nie będących w wieku pomenopauzalnym (≥ 12 następujących po sobie miesięcy braku menstruacji bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza), które nie zostały poddane sterylizacji chirurgicznej (usunięcie jajników i/lub macicy)
 - przykładowe metody skutecznej antykoncepcji z < 1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku, to: podwiązanie jajowodów, wazektomia, leki hormonalne zapobiegające ciąży poprzez wstrzymanie owulacji, wkładki hormonalne domaciczne, miedziane wkładki domaciczne
 - wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i codziennego stylu życia pacjenta; okresowa abstynencja (na przykład metoda kalendarzykowa, przewidywania owulacji i tym podobne) oraz stosunek przerywany nie są akceptowanymi metodami antykoncepcji
- w przypadku mężczyzn: abstynencja seksualna (wstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży oraz wstrzymanie się od oddawania nasienia
 - w przypadku partnerek zdolnych do zajścia w ciążę: abstynencja seksualna lub stosowanie prezerwatyw i dodatkowych skutecznych metod zapobiegania ciąży dających łącznie < 1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku, przez cały okres leczenia oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce bewacyzumabu lub 3 miesiące po ostatniej dawce sorafenibu; mężczyźni będący dawcami nasienia powinni wstrzymać się od oddawania nasienia przez taki sam okres
 - w przypadku partnerek będących w ciąży: abstynencja seksualna lub stosowanie prezerwatyw przez cały okres leczenia oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce bewacyzumabu lub przez 3 miesiące po ostatniej dawce sorafenibu w celu uniknięcia ekspozycji płodu na lek
 - wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i codziennego stylu życia pacjenta; okresowa abstynencja (na przykład metoda kalendarzykowa, przewidywania owulacji i tym podobne) oraz stosunek przerywany nie są akceptowanymi metodami antykoncepcji

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)
**Kryteria
wykluczenia**

- przerzuty w oponach mózgowo-rdzeniowych (*leptomeningeal disease*)
- objawowe, nieleczone i aktywnie progresujące przerzuty do OUN; chorzy z bezobjawowymi, leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni pod następującymi warunkami:
 - zmiany mierzalne według kryteriów RECIST v1.1 muszą znajdować się poza OUN
 - brak krwawień wewnątrzczaszkowych lub do rdzenia kręgowego w wywiadzie
 - dopuszczalne jedynie przerzuty nadnamiotowe i mózdkowe (brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego lub rdzenia kręgowego)
 - brak dowodów wskazujących na progresję w czasie od zakończenia terapii celowanej na zmiany w OUN do momentu rozpoczęcia leczenia ocenianą interwencją
 - brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub naświetlania całego mózgu w ciągu 14 dni lub zabiegu resekcji neurochirurgicznej w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia
 - brak konieczności terapii kortykosteroidami w leczeniu przerzutów w OUN; dozwolone było otrzymywanie leków przeciwpadaczkowych w stałych dawkach
- pacjenci z bezobjawowymi przerzutami w OUN, wykrytymi podczas skryningu, mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem poddania się radioterapii lub zabiegowi chirurgicznemu, bez konieczności powtarzania badań
- przerzuty obejmujące główne drogi oddechowe lub naczynia krwionośne bądź centralnie zlokalizowany guz śródpiersia o dużej objętości (< 30 mm od tchawicy)
 - pacjenci z przerzutami naciekającymi żyłę wrotną lub naczynia krwionośne wątroby mogą zostać włączeni
- przyjęcie doustnych lub dożylnych antybiotyków w ciągu 2 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia
 - chorzy przyjmujący antybiotyki w ramach leczenia profilaktycznego (na przykład w celu zapobiegania zakażenia układu moczowego lub zaostrzenia POChP) mogą zostać włączeni do badania
- przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych lub przeszczepienie narządów litych w przeszłości
- otrzymanie szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub planowanie szczepienia w trakcie leczenia atezolizumabem lub w ciągu 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu
- przyjmowanie leku w fazie badań w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia
- leczenie silnymi induktorami CYP3A4 w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia, w tym ryfampicyną lub jej analogami bądź preparatami z dziurawca zwyczajnego
- wcześniejsza terapia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego lub agonistami CD137, w tym przeciwciałami anty-CTLA-4, anty-PD-1 lub anty-PD-L1
- stosowanie leków stymulujących układ odpornościowy (w tym interferony oraz IL-2) w ciągu 4 tygodni lub w okresie 5-krotnego czasu półtrwania danego stymulanta (którekolwiek jest dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia
- otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej (w tym kortykosteroidy, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid czy anty-TNF α) w ciągu 2 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia lub przewidywana konieczność przyjęcia takiej terapii w trakcie trwania badania
 - chorzy otrzymujący ogólnoustrojową terapię immunosupresyjną w małych dawkach lub jednorazowo (na przykład przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu 48 godzin w leczeniu nadwrażliwości na kontrast) mogą zostać włączeni do badania
 - pacjenci otrzymujący mineralokortykoidy (na przykład fludrokortyzon), kortykosteroidy w leczeniu POChP lub astmy bądź niskie dawki kortykosteroidów w leczeniu hipotonii ortostatycznej lub niedoczynności kory nadnerczy, mogli zostać włączeni do badania
- leczenie aspiryną (> 325 mg dziennie) obecnie lub w przeszłości (w ciągu 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia) bądź terapia dipirydamolem, tiklopidyną, kłopidogrelem lub cilostazolem

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

- otrzymywanie pełnych dawek doustnego lub pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego lub trombolitycznego w celach terapeutycznych (w przeciwieństwie do profilaktycznych) obecnie lub w przeszłości (w ciągu 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia)
 - profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe w celu utrzymania drożności dostępu żylnego było dopuszczalne pod warunkiem utrzymania wartości INR < 1,5 x GGN i APTT w granicach zakresu normy w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia
 - dopuszczalne leczenie profilaktyczne heparyną drobnocząsteczkową (na przykład enoksaparyna 40 mg dziennie)
- radioterapia w ciągu 28 dni oraz radioterapia jamy brzusznej lub miednicy w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej zmian kostnych w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia
- istotny zabieg chirurgiczny, biopsja lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia lub zabieg chirurgiczny jamy brzusznej, interwencje w obrębie jamy brzusznej bądź znaczny uraz w obrębie jamy brzusznej w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia lub przewidywana konieczność przeprowadzenia znacznego zabiegu w obrębie jamy brzusznej w trakcie trwania badania lub niewyleczone zdarzenia niepożądane związane z którąkolwiek z tych procedur
- przewlekłe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)
 - okazjonalne, doraźne przyjmowanie NLPZ na przykład w celu leczenia bólu głowy było dopuszczalne
- choroba autoimmunologiczna lub niedobór odporności, obecny lub w wywiadzie, włączając miastenię, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zespół antyfosfolipidowy, ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym[^], zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo czy stwardnienie rozsiane, z następującymi wyjątkami:
 - chorzy z niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, którzy przyjmowali zastępczą terapię hormonalną, mogli być włączeni do badania
 - pacjenci z cukrzycą typu 1, stosujący insulinoterapię, mogli zostać włączeni do badania
 - chorzy z egzemą, łuszczycą, liszajem prostym przewlekłym lub bielactwem nabytym, u których wystąpiły tylko objawy dermatologiczne, mogli zostać włączeni do badania (na przykład pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów są wykluczeni), pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych kryteriów:
 - wysypka pokrywająca < 10% powierzchni ciała
 - choroba dobrze kontrolowana, wymagająca jedynie miejscowego stosowania kortykosteroidów o małej sile działania
 - brak ostrych zaostrzeń choroby, wymagających fototerapii UVA w połączeniu z psolarenem, leczenia metotreksatem, retinoidami, czynnikami biologicznymi, inhibitorami kalcyneuryny lub kortykosteroidów doustnych lub o dużej sile działania w ciągu ostatnich 12 miesięcy
- niewyleczone lub nie wyleczone całkowicie żyłaki z występującym krwawieniem lub wysokim ryzykiem krwawienia
 - chorzy musieli poddać się badaniu EGD; wszystkie żyłaki niezależnie od wielkości musiały zostać poddane ocenie i leczeniu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej przed włączeniem do badania; pacjenci, u których wykonano EGD w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, nie musieli poddawać się badaniu ponownie
- idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (na przykład zarostowe zapalenie oskrzelików), zapalenie płuc indukowane lekami (*drug-induced pneumonitis*) lub idiopatyczne zapalenie płuc w wywiadzie, lub aktywne zapalenie płuc, wykazane poprzez TK klatki piersiowej
 - chorzy z popromiennym zapaleniem płuc w obszarze napromieniania (zwłóknienie tkanki płuc) w wywiadzie byli włączani do badania
- obecna gruźlica

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

- istotna klinicznie choroba układu krążenia (w tym choroby serca, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu ≥ 2 stopnia według kryteriów NYHA) w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, nieunormowane zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dusznica bolesna
- nowotwory złośliwe inne niż HCC w wywiadzie, w ciągu 5 lat przed skryningiem, z wyjątkiem tych z nieistotnym ryzykiem przerzutowania lub zgonu (na przykład 5-letni wskaźnik OS $> 90\%$) jak odpowiednio leczony rak *in situ* szyjki macicy, rak skóry inny niż czerniak, wczesny (zlokalizowany) rak gruczołu krokowego, rak przewodowy *in situ* lub rak macicy I stopnia
- ciężkie zakażenie w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, w tym hospitalizacja związana z powikłaniami zakażenia, bakteriemii lub ciężkie zapalenie płuc
- jakiegokolwiek inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizykalnego lub analizy laboratoryjnej, które stanowiły przeciwwskazanie do przyjęcia ocenianej interwencji, mogły wpłynąć na interpretację wyników lub narazić pacjenta na wysokie ryzyko powikłań związanych z leczeniem
- ciężka reakcja alergiczna, anafilaktyczna lub inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne w wywiadzie
- nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego lub na jakiegokolwiek składnik atezolizumabu lub bewacyzumabu
- włóknisto-błazkowy HCC, HCC typ mięsakowy lub HCC w połączeniu z rakiem przewodów żółciowych
- wodobrzusze o średnim lub poważnym nasileniu (*moderate or severe*)
- encefalopatia wątrobowa w wywiadzie
- współzakażenie HBV lub HCV
 - pacjentów z zakażeniem HCV w wywiadzie, u których nie wykazano obecności RNA HCV w badaniu PCR, uważano za niezakażonych HCV
- niekontrolowany ból związany z guzem
 - pacjenci wymagający otrzymywania leków przeciwbólowych powinni przyjmować stałe schematy leczenia przed rozpoczęciem badania
 - zmiany objawowe (takie jak przerzuty w kościach lub przerzuty powodujące uszkodzenie nerwów), które mogły być poddane paliatywnej radioterapii powinny być leczone przed włączeniem do badania; zdarzenia niepożądane związane z przyjęciem promieniowania powinny zostać wyleczone (brak wymaganego minimalnego czasu do wyleczenia)
 - bezobjawowe zmiany przerzutowe, których powiększenie może spowodować upośledzenie funkcjonowania lub oporny na leczenie ból (na przykład przerzuty zewnątrzoponowe niezwiązane z uciskiem na rdzeń kręgowy) powinny zostać poddane w miarę możliwości terapii lokalnej przed włączeniem do badania
- niekontrolowany wysięk w opłucnej, osierdziu lub wodobrzusze, wymagające powtarzających się zabiegów drenażu (raz w miesiącu lub częściej); dopuszczano pacjentów z założonym drenażem (na przykład PleurX)
- niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (wapń zjonizowany $> 1,5$ mmol/l, wapń > 12 mg/dl lub skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> \text{GGN}$)
- niewłaściwie kontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ≥ 150 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mmHg), w oparciu o średnią z ≥ 3 pomiarów w ≥ 2 ocenach; dozwolone leczenie hipotensyjne w celu osiągnięcia takich wyników
- przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa w przeszłości w wywiadzie
- istotna klinicznie choroba naczyń krwionośnych (na przykład tętniak aorty, wymagający interwencji chirurgicznej lub niedawna zakrzepica tętnic obwodowych) w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia
- krwiotłucie w przeszłości ($\geq 2,5$ ml jasnoczerwonej krwi w trakcie jednego epizodu) w ciągu 1 miesiąca przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia
- udowodniona skłonność do krwawień lub istotne zaburzenia krzepnięcia krwi (u pacjentów nie otrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego)

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

- przetoka brzuszna lub tchawiczowo-przetykowa w wywiadzie, perforacja przewodu pokarmowego lub ropień wewnątrzbrzuszny w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia
- niedrożność jelit w wywiadzie i/lub oznaki kliniczne lub objawowe niedrożności przewodu pokarmowego, włączając chorobę okluzyjną związaną z chorobą podstawową, lub konieczność rutynowego nawadniania pozajelitowego, żywienia pozajelitowego lub karmienia przez zgłębnik, w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia
 - chorzy z oznakami klinicznymi lub objawowymi choroby podokluzyjnej i okluzyjnej lub niedrożności jelit w momencie wstępnej oceny mogli zostać włączeni do badania, jeśli otrzymali skuteczne leczenie (chirurgiczne)
- obecność wolnego powietrza w jamie brzusznej, którego nie można wyjaśnić przeprowadzoną paracentezą lub niedawnym zabiegiem chirurgicznym
- ciężkie, niegojące się lub rozchodzące się (*dehiscing*) rany, aktywne wrzody lub nieleczone złamania kości
- wewnątrzbrzuszny proces zapalny w wywiadzie, w tym choroba wrzodowa, zapalenie uchyłków jelita lub zapalenie okrężnicy, w okresie 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia
- duży zabieg chirurgiczny, inny niż diagnostyczny, w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub spodziewana konieczność przeprowadzenia takiego zabiegu w trakcie trwania badania
- ciąża lub karmienie piersią, lub planowanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia lub w ciągu co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leczenia atezolizumabem, 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki bewacyzumabu lub 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki sorafenibu
 - kobiety zdolne do zajścia w ciążę zobowiązane były do przedstawienia ujemnego wyniku testu ciążowego w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia
- biopsja rdzeniowa lub inne drobne zabiegi chirurgiczne, z wyłączeniem założenia dostępu żylnego, w ciągu 3 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia bewacyzumabem

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Płeć męska, n (%)	Stopień sprawności według ECOG, n (%)	Klasyfikacja wydolności wątroby wg Childa-Pugha, n (%)	Status BCLC, n (%)	Przyczyna choroby, n (%)	Stężenie AFP ≥ 400 ng/ml, n (%)
ATEZO+BEV, N = 336	64 (56-71)	277 (82%)	0: 209 (62%) 1: 127 (38%)	A5: 239/333 (72%) A6: 94/333 (28%) B7: 1 (< 1%)	A: 8 (2%) B: 52 (15%) C: 276 (82%)	WZW typu B: 164 (49%) WZW typu C: 72 (21%) niewirusowa: 100 (30%)	126 (38%)
SOR, N = 165	66 (59-71)	137 (83%)	0: 103 (62%) 1: 62 (38%)	A5: 121/165 (73%) A6: 44/165 (27%) B7: 0 (0%)	A: 6 (4%) B: 26 (16%) C: 133 (81%)	WZW typu B: 76 (46%) WZW typu C: 36 (22%) niewirusowa: 53 (32%)	61 (37%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w wyjściowych charakterystykach kliniczno-demograficznych						
Przeptyły chorych	Randomizacja (ITT), n (%*)	Otrzymało leczenie (populacja bezpieczeństwa), n (%*)	Nie otrzymało leczenia, n (%*)	Przerwanie udziału w badaniu ogółem, n (%*)	Przerwanie udziału w badaniu z powodu progresji choroby, n (%*)	Przerwanie udziału w badaniu z powodu zgonu pacjenta, n (%*)	W trakcie leczenia, n (%*) W trakcie obserwacji (<i>in follow-up</i>), n (%*)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

ATEZO+BEV 336 (100%) 329 (97,9%) 7 (2,1%) 108 (32,1%) 1 (0,3%) 95 (28,3%) 146 (43,5%) 82 (24,4%)

SOR 165 (100%) 156 (94,5%) 9 (5,5%) 84 (50,9%) - 65 (39,4%) 24 (14,5%) 57 (34,5%)

Wyniki

Analiza skuteczności: ATEZO+BEV vs SOR

Populacja ogólna ITT (336 vs 165):

Ocena PFS:

- w analizie niezależnej jednostki oceniającej:
 - 197 (58,6%) vs 109 (66,1%)
 - mediana [miesiące]: 6,8 (95% CI: 5,7; 8,3) vs 4,3 (95% CI: 4,0; 5,6), **HR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,76)¹, p < 0,001**
- w ocenie badaczy:
 - mediana [miesiące]: 7,1 (95% CI: 5,7; 8,4) vs 2,9 (95% CI: 2,8; 4,2), **HR = 0,45 (95% CI: 0,36; 0,57)**

Ocena OS:

- 96 (28,6%) vs 65 (39,4%), **HR = 0,58 (95% CI: 0,42; 0,79)², p < 0,001³**
- mediana [miesiące]: NO (95% CI: NO; NO) vs 13,2 (95% CI: 10,4; NO)

Ocena odpowiedzi na leczenie:

- wg RECIST 1.1^{^^} (326 vs 159)
 - ORR#: 89 (27,3% [22,5%; 32,5%])^{^^^} vs 19 (11,9% [7,4%; 18,0%])^{^^^}, **RB = 2,28 (95% CI: 1,45; 3,61), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), p = 0,0004, p < 0,001⁴**
 - CR: 18 (5,5%) vs 0 (0%), **RB = 18,10 (95% CI: 1,10; 298,50), NNT = 19 (95% CI: 13; 35), p = 0,0428**
 - PR: 71 (21,8%) vs 19 (11,9%), **RB = 1,82 (95% CI: 1,14; 2,91), NNT = 11 (95% CI: 7; 33), p = 0,0122**
 - StD: 151 (46,3%) vs 69 (43,4%), RR = 1,07 (95% CI: 0,86; 1,32), p = 0,5478
 - CR + PR + StD: 240 (73,6%) vs 88 (55,3%), **RB = 1,33 (95% CI: 1,14; 1,55), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), p = 0,0003**
 - PD: 64 (19,6%) vs 39 (24,5%), RR = 0,80 (95% CI: 0,56; 1,14), p = 0,2126
 - brak możliwości oceny: 8 (2,5%) vs 14 (8,8%)
 - brak danych: 14 (4,3%) vs 18 (11,3%)
 - obiektywna odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych: 77/89 (86,5%) vs 13/19 (68,4%), RR = 1,26 (95% CI: 0,92; 1,73), p = 0,1459
 - odpowiedź trwająca > 6 miesięcy: 286* (87,6%) vs 94* (59,1%), **RR = 1,48 (95% CI: 1,30; 1,70), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001**
- wg mRECIST^{^^} (325 vs 158)
 - ORR#: 108 (33,2% [28,1%; 38,6%])^{^^^} vs 21 (13,3% [8,4%; 19,6%])^{^^^}, **RB = 2,50 (95% CI: 1,63; 3,83), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001, p < 0,001⁴**
 - CR: 33 (10,2%) vs 3 (1,9%), **RB = 5,35 (1,67; 17,17), NNT = 13 (9; 24), p = 0,0048**
 - PR: 75 (23,1%) vs 18 (11,4%), **RB = 2,03 (1,26; 3,27), NNT = 9 (6; 21), p = 0,0038**
 - StD: 127 (39,1%) vs 66 (41,8%), RR = 0,94 (0,74; 1,18), p = 0,5676
 - CR + PR + StD: 235 (72,3%) vs 87 (55,1%), **RB = 1,31 (1,12; 1,54), NNT = 6 (4; 13), p = 0,0006**
 - PD: 66 (20,3%) vs 40 (25,3%), RR = 0,80 (0,57; 1,13), p = 0,2087
 - brak możliwości oceny: 10 (3,1%) vs 14 (8,9%)
 - brak danych: 14 (4,3%) vs 17 (10,8%)
 - obiektywna odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych: 84/108 (77,8%) vs 13/21 (61,9%), RR = 1,26 (0,89; 1,78), p = 0,2016

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

- wg oceny badaczy (336 vs 165)
 - ORR#: 86 (25,6% [21,0%; 30,6%]) vs 9 (5,5% [2,5%; 10,2%]), **RB = 4,69 (95% CI: 2,42; 9,09), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001**
 - CR: 3 (0,9%) vs 0 (0%), RR = 3,45 (95% CI: 0,18; 66,36), p = 0,4120
 - PR: 83 (24,7%) vs 9 (5,5%), **RB = 4,53 (95% CI: 2,34; 8,78), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001**
 - StD: 249 (74,1%) vs 87 (53,0%), **RB = 1,41 (95% CI: 1,20; 1,65), NNT = 5 (95% CI: 4; 9), p < 0,0001**
- CR + PR + StD: 163 (48,5%) vs 78 (47,6%), RR = 1,03 (95% CI: 0,84; 1,25), p = 0,7950

Mediana czasu do pogorszenia poszczególnych punktów oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 [miesiące]:

- jakość życia ogółem: 11,2 (95% CI: 6,0; NO) vs 3,6 (95% CI: 3,0; 7,0), **HR = 0,63, (95% CI: 0,46; 0,85)**
- funkcjonowanie fizyczne: 13,1 (95% CI: 9,7; NO) vs 4,9 (95% CI: 3,5; 6,2), **HR = 0,53, (95% CI: 0,39; 0,73)**
- funkcjonowanie w rolach społecznych: 9,1 (95% CI: 6,5; NO) vs 3,6 (95% CI: 2,2; 6,0), **HR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84)**

Podgrupa w wieku ≥ 65 lat (161 vs 91)⁵

Ocena PFS:

- mediana [miesiące]: 7,7 vs 4,8
- 88 (54,7%*) vs 58 (63,7%*), **HR = 0,63 (95% CI: 0,45; 0,89)**

Ocena OS:

- 39 (24,2%*) vs 32 (35,2%*), **HR = 0,58 (95% CI: 0,36; 0,92)**

Ocena odpowiedzi na leczenie:

- ORR#: 40 (26%) vs 12 (13%), **HR = 1,88 (95% CI: 1,04; 3,40), NNT = 9 (95% CI: 5; 50), p = 0,0359**
- CR: 7 (5%) i 0 (0%), HR = 8,52 (95% CI: 0,49; 147,45), p = 0,1409

Czas do pogorszenia poszczególnych punktów oceny jakości życia (HR [95% CI]):

- funkcjonowanie fizyczne (QLQ-C30): **0,48 (0,32; 0,73)**
- funkcjonowanie w rolach społecznych (QLQ-C30): **0,61 (0,40; 0,91)**
- ogólna jakość życia (QLQ-C30): 0,71 (0,47; 1,07)
- obrzęk brzucha (QLQ-HCC18): **0,58 (0,34; 0,99)**
- utrata apetytu (QLQ-C30): **0,63 (0,40; 0,99)**
- biegunka (QLQ-C30): **0,27 (0,16; 0,45)**
- zmęczenie (QLQ-C30): **0,69 (0,48; 0,99)**
- zmęczenie (QLQ-HCC18): 0,77 (0,52; 1,13)
- żółtaczka (QLQ-HCC18): 0,72 (0,46; 1,13)
- odżywianie (QLQ-HCC18): **0,57 (0,37; 0,90)**
- ból (QLQ-C30): **0,43 (0,28; 0,64)**
- ból (QLQ-HCC18): 0,79 (0,49; 1,27)

Podgrupa w wieku < 65 lat (175 vs 74)⁵

Mediana PFS [miesiące]: 6,7 vs 2,9, HR = ,50 (95% CI: 0,36; 0,71)

Ocena odpowiedzi na leczenie:

- ORR#: 49 (29%) vs 7 (10%), **HR = 2,96 (95% CI: 1,41; 6,23), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), p = 0,0042**
- CR: 11 (6%) vs 0 (0%), HR = 9,80 (95% CI: 0,59; 164,18), p = 0,1125

Czas do pogorszenia poszczególnych punktów oceny jakości życia (HR [95% CI]):

- funkcjonowanie fizyczne (QLQ-C30): **0,60 (0,37; 0,98)**
- funkcjonowanie w rolach społecznych (QLQ-C30): 0,68 (0,44; 1,07)
- ogólna jakość życia (QLQ-C30): **0,57 (0,36; 0,91)**
- obrzęk brzucha (QLQ-HCC18): 0,64 (0,33; 1,25)

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

- utrata apetytu (QLQ-C30): **0,51 (0,31; 0,85)**
- biegunka (QLQ-C30): **0,19 (0,11; 0,33)**
- zmęczenie (QLQ-C30): **0,63 (0,41; 0,99)**
- zmęczenie (QLQ-HCC18): **0,46 (0,31; 0,69)**
- żółtaczka (QLQ-HCC18): 0,80 (0,48; 1,32)
- odżywianie (QLQ-HCC18): 0,60 (0,35; 1,02)
- ból (QLQ-C30): **0,51 (0,33; 0,78)**
- ból (QLQ-HCC18): **0,55 (0,33; 0,91)**

Analiza bezpieczeństwa: ATEZO+BEV vs SOR (329 vs 156)

- AEs: 323 (98,2%) vs 154 (98,7%)
- Najczęściej raportowane AEs bez względu na stopień nasilenia:
 - nadciśnienie tętnicze: 98 (29,8%) vs 38 (24,4%)
 - zmęczenie: 67 (20,4%) vs 29 (18,6%)
 - białkomocz: 66 (20,1%) vs 11 (7,1%)
 - zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej: 64 (19,5%) vs 26 (16,7%)
 - świąd: 64 (19,5%) vs 15 (9,6%)
 - biegunka: 62 (18,8%) vs 77 (49,4%)
 - zmniejszone łaknienie: 58 (17,6%) vs 38 (24,4%)
 - gorączka: 59 (17,9%) vs 15 (9,6%)
 - wysypka: 41 (12,5%) vs 27 (17,3%)
 - ból brzucha: 40 (12,2%) vs 27 (17,3%)
 - nudności: 40 (12,2%) vs 25 (16,0%)
- Najczęściej raportowane AEs 3-4 stopnia:
 - nadciśnienie tętnicze: 50 (15,2%) vs 19 (12,2%)
 - zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej: 23 (7,0%) vs 8 (5,1%)
- AEs 3-4 stopnia: 186 (56,5%) vs 86 (55,1%)
- AEs 5 stopnia: 15 (4,6%) vs 9(5,8%)
- Najczęściej raportowane TRAEs bez względu na stopień nasilenia:
 - nadciśnienie tętnicze: 78 (23,7%) vs 31 (19,9%)
 - białkomocz: 62 (18,8%) vs 7 (4,5%)
 - zmęczenie: 50 (15,2%) vs 24 (15,4%)
 - zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej: 46 (14,0%) vs 11 (7,1%)
 - świąd: 43 (13,1%) vs 13 (8,3%)
 - reakcja związana z wlewem: 36 (10,9%) vs 0 (0,0%)
 - biegunka: 34 (10,3%) vs 67 (42,9%)
 - zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej: 34 (10,3%) vs 4 (2,6%)
 - zmniejszone łaknienie: 33 (10,0%) vs 31 (19,9%)
- Najczęściej raportowane TRAEs 3-4 stopnia:
 - nadciśnienie tętnicze: 34 (10,3%) vs 14 (9,0%)
 - zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej: 14 (4,3%) vs 4 (2,6%)
- SAEs: 125 (38,0%) vs 48 (30,8%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia każdym z produktów leczniczych: 51 (15,5%) vs 16 (10,3%)
- AEs prowadzące do zmniejszenia dawki/przerwania leczenia: 163 (49,5%) vs 95 (60,9%)

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

- Najczęściej raportowane AEs specjalnego zainteresowania związane z leczeniem atezolizumabem bez względu na stopień nasilenia:
 - ogółem: 226 (68,7%) vs 128 (82,1%)
 - zapalenie wątroby (według diagnozy, nieprawidłowości w wynikach)⁶: 142 (43,2%) vs 62 (39,7%)
 - zapalenie wątroby (nieprawidłowości w wynikach)⁶: 126 (38,3%) vs 54 (34,6%)
 - wysypka: 64 (19,5%) vs 96 (61,5%)
 - zapalenie wątroby (według diagnozy)⁶: 43 (13,1%) vs 20 (12,8%)
 - niedoczynność tarczycy: 36 (10,9%) vs 4 (2,6%)
 - reakcje związane z wlewem: 36 (10,9%) vs 0 (0,0%)
 - zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej⁷: 64 (20%) vs 26 (17%)
 - podwyższone stężenie bilirubiny we krwi⁷: 43 (13%) vs 22 (14%)
 - zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej⁷: 46 (14%) vs 14 (9%)
- Najczęściej raportowane AEs specjalnego zainteresowania związane z leczeniem atezolizumabem 3-4 stopnia:
 - ogółem: 85 (25,8%) vs 47 (30,1%)
 - zapalenie wątroby (według diagnozy, nieprawidłowości w wynikach)⁶: 70 (21,3%) vs 26 (16,7%)
 - zapalenie wątroby (nieprawidłowości w wynikach)⁶: 55 (16,7%) vs 22 (14,1%)
- Najczęściej raportowane AEs specjalnego zainteresowania związane z leczeniem bewacyzumabem bez względu na stopień nasilenia:
 - ogółem: 190 (57,8%) vs 76 (48,7%)
 - nadciśnienie tętnicze: 102 (31,0%) vs 40 (25,6%)
 - krwawienie/krwotok: 83 (25,2%) vs 27 (17,3%)
 - białkomocz: 70 (21,3%) vs 13 (8,3%)
 - krwawienie z nosa⁷: 34 (10%) vs 7 (5%)
- Najczęściej raportowane AEs specjalnego zainteresowania związane z leczeniem bewacyzumabem 3-4 stopnia:
 - ogółem: 76 (23,1%) vs 29 (18,6%)
 - nadciśnienie tętnicze: 50 (15,2%) vs 19 (12,2%)

Uwagi

- analiza skuteczności – chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)
- analiza bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>);
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor suport</i>);
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>);
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>);
ALP	fosfataza zasadowa (ang. <i>alkaline phosphatase</i>);
GGN	górną granicą normy;
INR	międzynarodowy czas znormalizowany;
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji;
^	dawniej ziarniniakowatość Wegenera;
TK	tomografia komputerowa;
NYHA	New York Heart Association;
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc;
EGD	panendoskopia (ang. <i>esophagogastroduodenoscopy</i>);
OUN	ośrodkowy układ nerwowy;

NO nie osiągnięto;

- 1 w doniesieniu konferencyjnym *Toh 2020* podano, że w populacji chińskiej (N = 133 w grupie ATEZO+BEV i N = 61 w grupie SOR) HR = 0,60 (95% CI: 0,40; 0,90);
- 2 w doniesieniu konferencyjnym *Toh 2020* podano, że w populacji chińskiej (N = 133 w grupie ATEZO+BEV i N = 61 w grupie SOR) HR = 0,44 (95% CI: 0,25; 0,76);
- 3 w doniesieniu konferencyjnym *Finn 2020a* podano p dla HR w ocenie OS wyniosło 0,0006;

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

- 4 dane z publikacji *Finn 2020*;
- 5 dane z prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Li 2020*;
- 6 zdiagnozowane zapalenie wątroby (na przykład niewydolność lub uszkodzenie wątroby) oraz zapalenie wątroby stwierdzone na podstawie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (na przykład zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, podwyższone stężenie bilirubiny we krwi) zostały pogrupowane według MedDRA w oparciu o zdarzenia niepożądane raportowane przez badaczy;
- 7 dane z doniesienia konferencyjnego *Ikeda 2020*;
- ^^ uwzględniono pacjentów z chorobą mierzalną wg tych kryteriów;
- ^^^ w doniesieniu konferencyjnym *Finn 2020a* podano, że wg RECIST 1.1 odsetki ORR wyniosły odpowiednio 27% dla ATEZO+BEV i 12% dla SOR, a wg mRECIST odpowiednio 33% vs 13% – autorzy raportu przyjęli, że głównymi wynikami są te przedstawione w publikacji pełnotekstowej *Finn 2020*;
- # zdefiniowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź, obserwowana w dwóch następujących po sobie ocenach, przeprowadzonych co najmniej w odstępie 28 dni;
- mRECIST ocena *hepatocellular carcinoma (HCC)–specific modified RECIST*

15.11.2 Badanie GO30140

Tabela 100. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania GO30140 (*Lee 2020*).

GO30140 (<i>Lee 2020</i> ; NCT02715531)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez randomizacji z dwoma wyróżnionymi grupami chorych z HCC (grupa A oraz grupa F)		
Zaślepienie	brak		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOT-MIT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (7 krajów na całym świecie)	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche/Genentech
Okres obserwacji	W grupie A: mediana 12,4 miesiąca (IQR: 8,0; 16,2) W grupie F: mediana 6,6 miesiąca (IQR: 5,5; 8,5) – dla ATEZO+BEV		
Oszacowanie wielkości próby	Grupę A stanowiła pojedyncza kohorta pacjentów, bez wystarczającej mocy statystycznej do przeprowadzenia wnioskowania statystycznego – zamiast tego ustalono, że 100 osób będzie wystarczającą liczbą chorych, by z wystarczającą precyzją oszacować główny punkt końcowy (odsetek obiektywnych odpowiedzi), jako miarę wielkości aktywności klinicznej terapii W grupie F założono formalne testowanie hipotez, aby porównać PFS pomiędzy grupami ATEZO+BEV oraz ATEZO – założono, że aby wykryć HR dla PFS na poziomie 0,55, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,2$ z mocą statystyczną 89%, należy uwzględnić 120 pacjentów by uzyskać wymaganą liczbę zdarzeń – 73. Porównanie z grupą ATEZO nie było celem niniejszego raportu, dlatego dalsze wyniki przedstawiono jedynie dla grupy otrzymującej ATEZO+BEV w ramach kohorty F		
Analiza statystyczna	Statystyki dla grup otrzymujących ATEZO+BEV, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie, przedstawiono w sposób opisowy		
Punkty końcowe	<p>W grupie A:</p> <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie całkowitą lub częściową według kryteriów RECIST 1.1 (w ocenie niezależnej komisji) <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ORR w ocenie lokalnej badaczy ORR w ocenie niezależnej komisji według zmodyfikowanych kryteriów RECIST (mRECIST) Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – definiowane jako czas od pierwszej dawki leku do progresji choroby lub zgonu 		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

GO30140 (Lee 2020; NCT02715531)

- Czas trwania odpowiedzi (DOR) – czas od uzyskania ORR do progresji lub zgonu
- Czas do radiologicznej progresji (TTRP) – czas od otrzymania pierwszej dawki leku do progresji radiologicznej
- Przeżycie całkowite (OS)
- Bezpieczeństwo
- PFS, DOR oraz TTRP oceniano w trzech wariantach: ocena niezależnej komisji wg RECIST, ocena lokalna wg RECIST, oraz ocena niezależnej komisji wg mRECIST

W grupie F:Główne punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – definiowane jako czas od pierwszej dawki leku do progresji choroby lub zgonu, w ocenie niezależnej komisji wg kryteriów RECIST

Dodatkowe punkty końcowe:

- PFS w ocenie lokalnej badacza
- PFS w ocenie niezależnej komisji według zmodyfikowanych kryteriów RECIST (mRECIST)
- ORR
- DOR
- TTRP
- OS
- Bezpieczeństwo
- DOR oraz TTRP w ramach dodatkowych punktów końcowych oceniano w trzech wariantach: ocena niezależnej komisji wg RECIST, ocena lokalna wg RECIST, oraz ocena niezależnej komisji wg mRECIST

Interwencja i komparatory**Interwencja: ATEZO+BEV**

- atezolizumab podawany dożylnie w dawce 1200 mg w skojarzeniu z bewacyzumabem, podawanym także dożylnie w dawce 15 mg/kg masy ciała w 3-tygodniowych cyklach
- atezolizumab podawano we wlewie trwającym 60 (±15) minut podczas pierwszego podania i 30 (±15) podczas kolejnych podań
- bewacyzumab podawano we wlewie trwającym 90 (±30) minut podczas pierwszego podania i 60 (±15), a następnie 30 (±15) podczas kolejnych podań
- Leczenie było kontynuowane do momentu utraty korzyści klinicznych lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności
- Redukcje dawki nie były dozwolone

Populacja**Wspólne kryteria w grupie A oraz F****Kryteria włączenia**

- Wiek ≥ 18 lat
- Zaawansowany lub przerzutowy i/lub nieresekcyjny HCC, z diagnozą potwierdzoną histologicznie, cytologicznie lub klinicznie wg kryteriów AASLD dla pacjentów z marskością wątroby (w przypadku pacjentów z brakiem marskości wątroby wymagano potwierdzenia diagnozy w ocenie histopatologicznej)
- Choroba mierzalna wg RECIST 1.1
- Choroba, która nie mogła zostać poddana leczeniu z intencją wyleczenia (np. resekcji czy też przeszczepieniu)
- Brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego (włączano pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej sorafenibu)
- Stopień sprawności ECOG 0 lub 1
- Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych oraz układu hematologicznego
- Udokumentowany status wirusologiczny zapalenia wątroby

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

GO30140 (Lee 2020; NCT02715531)

- Dostępność próbek biopsji guza (nie starsze niż 6 miesięcy), lub gotowość do poddania się biopsji
- Wykonany zabieg panendoskopii – wszystkie zidentyfikowane żyłki przewodu pokarmowe musiały zostać poddane leczeniu według lokalnych standardów
- W badaniu umożliwiono udział również pacjentom z naciekaniami przewodów żółciowych, żył wątrobowych lub żyły wrotnej, lub z zajęciem wątroby przez guz $\geq 50\%$
- Stężenie bilirubiny nie większe niż 3-krotność górnej granicy normy
- Stężenie albumin $> 2,8$ g/dl
- Chorzy z aktywnym zapaleniem wątroby typu B musieli otrzymywać leczenie przeciwwirusowe według lokalnych standardów oraz spełnić odpowiednie kryteria w zależności od grupy badania

Kryteria specyficzne dla grupy A

- W przypadku aktywnego zapalenia wątroby typu B: zawartość wirusowego DNA 500 IU/ml lub mniej oraz trwające leczenie przeciwwirusowe przynajmniej od 3 miesięcy przed włączeniem do badania
- Czynność wątroby oceniona na B7 (lub lepsza) według klasyfikacji Child-Pugh
- Liczba płytek krwi przynajmniej 100000 na μ l

Kryteria specyficzne dla grupy F

- W przypadku aktywnego zapalenia wątroby typu B: zawartość wirusowego DNA 500 IU/ml lub mniej w pomiarze wykonanym nie później niż na 28 dni przed włączeniem do badania, oraz aktywne leczenie przeciwwirusowej przez przynajmniej 14 dni przed włączeniem do badania
- Czynność wątroby oceniona na A według klasyfikacji Child-Pugh
- Oczekiwana dalsza długość życia przynajmniej 3 miesiące
- Liczba płytek krwi przynajmniej 75000 na μ l

Kryteria wykluczenia

- Leczenie lekami przeciwwirusowymi w przebiegu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C w ciągu 2 tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach badania
- Ciężkie lub umiarkowane wodobrzusze
- Encefalopatia wątrobowa (aktualnie lub w wywiadzie)
- Zakażenie jednocześnie wirusami zapalenia wątroby typu B oraz typu C
- Nielezione lub niewyleczone kompletnie żyłki, krwawiące lub z wysokim ryzykiem krwawienia
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- Perforacje przewodu pokarmowego

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	Status sprawności wg ECOG, n (%)	MVI, n (%)	EHS, n (%)	Klasyfikacja wydolności wątroby wg Childa-Pugha, n (%)
ATEZO+BEV, grupa A (N = 104)	62 (23-82)	84 (81%)	0: 52 (50%) 1: 52 (50%)	55 (53%)	74 (71%)	A5: 77 (74%) A6: 21 (20%) B7: 6 (6%)
ATEZO+BEV, grupa F (N = 60)	60 (22-82)	54 (90%)	0: 27 (45%) 1: 33 (55%)	20 (33%)	40 (67%)	A5: 43 (72%) A6: 17 (28%) B7: 0 (0%)
Przeptyw chorych	Pacjenci otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leczenia		Przedwczesne przerwanie leczenia		Uwzględnieni w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	
ATEZO+BEV, grupa A (N = 104)	104 (100%)		Ogółem: 78 (75%*) Progresja choroby: 53 (51%*) AEs: 11 (11%*) Pogorszenie objawów: 5 (5%*) Wycofanie zgody: 5 (5%*)		104 (100%)	

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

GO30140 (Lee 2020; NCT02715531)

		Zgon: 3 (3%*) Decyzja badacza: 0 (0%)* Inne: 1 (1%*)	
ATEZO+BEV, grupa F (N = 60)	60 (100%)	Ogółem: 35 (58%*) Progresja choroby: 26 (43%*) AEs: 2 (3%*) Pogorszenie objawów: 4 (7%*) Wycofanie zgody: 1 (2%*) Zgon: 0 (0%)* Decyzja badacza: 2 (3%*) Inne: 0 (0%)*	60 (100%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (grupy ATEZO+BEV)

Grupa A (n = 104)

ORR, ocena niezależnej komisji, kryteria RECIST n (%; 95% CI): 37 (36%, 26; 46)

ORR, ocena niezależnej komisji, kryteria mRECIST n (%; 95% CI): 41 (39%, 30; 50)

ORR, ocena lokalna badaczy, kryteria RECIST n (%; 95% CI): 34 (33%, 24; 43)

DOR, ocena niezależnej komisji, kryteria RECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: NO (11,8; NO)

DOR, ocena niezależnej komisji, kryteria mRECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: NO (11,8; NO)

DOR, ocena lokalna badaczy, kryteria RECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: NO (11,7; NO)

TTRP, ocena niezależnej komisji, kryteria RECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: 8,9 (5,6; 13,6)

TTRP, ocena niezależnej komisji, kryteria mRECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: 8,9 (6,0; 13,6)

TTRP, ocena lokalna badaczy, kryteria RECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: 9,0 (6,0; 12,8)

PFS, ocena niezależnej komisji, kryteria RECIST, zdarzenia n/N (%), mediana (95% CI) [miesiące]: 69/104 (66%), 7,3 (5,4; 9,9)

PFS, ocena niezależnej komisji, kryteria mRECIST, zdarzenia n/N (%), mediana (95% CI) [miesiące]: 69/104 (66%), 7,3 (5,4; 9,9)

PFS, ocena lokalna badaczy, kryteria RECIST, zdarzenia n/N (%), mediana (95% CI) [miesiące]: 75/104 (72%), 7,4 (5,6; 10,7)

OS, mediana (95% CI): 17,1 (13,8; NO) miesiąca

Grupa F (n = 60)

PFS, ocena niezależnej komisji, kryteria RECIST, zdarzenia n/N (%), mediana (95% CI) [miesiące]: 35/60 (58%), 5,6 (3,6; 7,4)

PFS, ocena niezależnej komisji, kryteria mRECIST, zdarzenia n/N (%), mediana (95% CI) [miesiące]: 34/60 (57%), 5,6 (3,6; 7,4)

PFS, ocena lokalna badaczy, kryteria RECIST, zdarzenia n/N (%), mediana (95% CI) [miesiące]: 35/60 (58%), 5,7 (3,5; 9,3)

ORR, ocena niezależnej komisji, kryteria RECIST % (95% CI): 20% (11; 32)

ORR, ocena niezależnej komisji, kryteria mRECIST % (95% CI): 27% (16; 40)

ORR, ocena lokalna badaczy, kryteria RECIST % (95% CI): 13% (6; 25)

DOR, ocena niezależnej komisji, kryteria RECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: NO (NO; NO)

DOR, ocena niezależnej komisji, kryteria mRECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: NO (NO; NO)

DOR, ocena lokalna badaczy, kryteria RECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: NO (5,5; NO)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

GO30140 (Lee 2020; NCT02715531)

TTRP, ocena niezależnej komisji, kryteria RECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: 5,6 (3,7; NO)

TTRP, ocena niezależnej komisji, kryteria mRECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: 5,6 (3,7; NO)

TTRP, ocena lokalna badaczy, kryteria RECIST, mediana (95% CI) [miesiące]: 7,5 (3,8; 9,4)

OS, mediana (95% CI): NO (8,3; NO):

Bezpieczeństwo (grupy ATEZO+BEV)**Grupa A (n = 104)**

- Białkomocz, n (%): stopień 1-2: 31 (30%), stopień 3: 7 (7%)
- Zmniejszenie łaknienia, n (%): stopień 1-2: 35 (34%), stopień 3: 1 (1%)
- Zmęczenie, n (%): stopień 1-2: 28 (27%), stopień 3: 1 (1%)
- Gorączka, n (%): stopień 1-2: 22 (21%), stopień 3: 2 (2%)
- Wysypka, n (%): stopień 1-2: 24 (23%)
- Biegunka, n (%): stopień 1-2: 20 (19%), stopień 3: 3 (3%)
- Nadciśnienie tętnicze: , n (%): stopień 1-2: 7 (7%), stopień 3: 15 (14%)
- Ból brzucha, n (%): stopień 1-2: 17 (16%), stopień 3: 4 (4%)
- Świąd, n (%): stopień 1-2: 21 (20%)
- Zaparcia, n (%): stopień 1-2: 19 (18%), stopień 3: 1 (1%)
- Zmniejszona liczba płytek krwi, n (%): stopień 1-2: 14 (13%), stopień 3: 5 (5%)
- Obrzęk obwodowy, n (%): stopień 1-2: 17 (16%)
- Ból stawów, n (%): stopień 1-2: 16 (15%)
- Kaszel, n (%): stopień 1-2: 16 (15%)
- Wzrost aktywności ALT, n (%): stopień 1-2: 11 (11%), stopień 3: 3 (3%), stopień 4: 2 (2%)

Grupa F (n = 60)

- Białkomocz, n (%): stopień 1-2: 11 (18%), stopień 3: 3 (5%)
- Zmniejszenie łaknienia, n (%): stopień 1-2: 8 (13%),
- Zmęczenie, n (%): stopień 1-2: 12 (2%),
- Gorączka, n (%): stopień 1-2: 5 (8%),
- Wysypka, n (%): stopień 1-2: 12 (20%),
- Biegunka, n (%): stopień 1-2: 8 (13%), stopień 3: 1 (2%)
- Nadciśnienie tętnicze: , n (%): stopień 1-2: 6 (10%), stopień 3: 3 (5%)
- Ból brzucha, n (%): stopień 1-2: 9 (15%),
- Świąd, n (%): stopień 1-2: 3 (5%),
- Zaparcia, n (%): stopień 1-2: 5 (8%),
- Zmniejszona liczba płytek krwi, n (%): stopień 1-2: 5 (8%),
- Obrzęk obwodowy, n (%): stopień 1-2: 5 (8%),
- Ból stawów, n (%): stopień 1-2: 8 (13%),
- Kaszel, n (%): stopień 1-2: 4 (7%),
- Wzrost aktywności ALT, n (%): stopień 1-2: 1 (2%), stopień 3: 2 (3%)

Uwagi

- w grupie A pacjenci otrzymywali tylko atezolizumab z bewacyzumabem, natomiast w grupie F przeprowadzono randomizację chorych do ATEZO+BEV lub monoterapii ATEZO. Ponieważ leczenie tylko atezolizumabem nie było docelową interwencją

GO30140 (Lee 2020; NCT02715531)

ani komparatorem w niniejszym raporcie, opisano jedynie wyniki dla terapii ATEZO+BEV; oprócz tego wyróżniono jeszcze 3 kohorty, w których znajdowali się pacjenci z innymi guzami litymi.

* obliczono na podstawie danych przedstawionych w publikacji;

15.11.3 Badanie APT

Tabela 101. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania APT.

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	23 (Chiny, Południowa Korea, Tajwan)	Sponsor	Bayer HealthCare Pharmaceuticals i Onyx Pharmaceuticals, Inc.
Okres obserwacji	brak danych (od włączenia do zgonu, zakończenia leczenia, utraty z obserwacji lub daty odcięcia danych)		
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że założoną hipotezę z wystarczającą mocą i wysokim prawdopodobieństwem wykaże się po wystąpieniu 165 zgonów; w tym celu potrzeba włączyć 222 chorych (148 w ramieniu sorafenibu i 74 w ramieniu placebo)		
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) sorafenibu nad placebo w wydłużeniu przeżycia całkowitego; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$; w sierpniu 2007 wykonano wstępną (<i>interim</i>) analizę przeżycia, po wystąpieniu 167 zgonów, w której wykazano zakładaną hipotezę wyższości sorafenibu, $p = 0,014$ dla testu jednostronnego; na tej podstawie i na podstawie wyników wstępnej analizy bezpieczeństwa (do marca 2007) niezależna komisja monitorująca zaleciła zmianę placebo na sorafenib; zaplanowano wykonanie analiz eksploracyjnych na podstawie wyjściowych charakterystyk (wiek < 65 vs ≥ 65 lat, obecność lub brak MVI lub EHS, lub oba, status ECOG, zakażenie HBV)		
Punkty końcowe	<p>Główny punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) – od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> TTP i TTSP – od daty randomizacji do progresji choroby wg RECIST lub progresji objawów wg kwestionariusza FHSI-8 DCR – odsetek chorych z najlepszą odpowiedzią na leczenie w postaci CR, PR, lub StD utrzymującą się ≥ 4 tygodnie od pierwszego jej stwierdzenia bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
SORAFENIB (SOR) 400 mg 2 razy dziennie, doustnie			
PLACEBO (PBO) dopasowane do leku			

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Asia-Pacific trial (Cheng 2009, Cheng 2012; NCT00492752)

Czasowe przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki (najpierw 200 mg 2 × dziennie, potem 200 mg 1 × dziennie) dozwolone w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem. Jeśli konieczna była dalsza redukcja dawki, usuwano pacjenta z badania. Terapia kontynuowana była do wystąpienia zgonu lub kryteriów przerwania leczenia (AEs wymagające, w opinii lekarza, zakończenia terapii, progresja choroby, ciąża [stwierdzona na pod-stawie pomiaru β hCG], pogorszenie stanu sprawności wg ECOG do 4, wystąpienie drugiego nowotworu, wycofanie zgody chorego, stosowanie zabronionych leków, które w opinii lekarza mogły wpłynąć na toksyczność terapii, utrata pacjenta z obserwacji [lost to follow-up]).

Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano

		Populacja					
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek \geq 18 lat ▪ zaawansowany (nieresekcyjny lub przerzutowy) HCC potwierdzony histologicznie lub cytologicznie ▪ brak wcześniejszego leczenia systemowego ▪ status ECOG 0-2 ▪ klasyfikacja wydolności wątroby wg Child-Pugh klasy A ▪ przewidywana długość życia \geq 12 tygodni ▪ prawidłowa czynność nerek, wątroby i hematologia: liczba PLT \geq $60 \times 10^9/l$, stężenie Hb \geq 85 g/l, całkowite stężenie bilirubiny \leq 51,3 μmol/l, aktywność ALT \leq 5 × GGN, stężenie kreatyniny w surowicy \leq 1,5 × GGN, INR \leq 2,3 lub PT \leq 6 s powyżej kontroli ▪ \geq 1 nieleczona zmiana, mierzalna w jednym wymiarze, zgodnie z RECIST ▪ chorzy otrzymujący wcześniej terapię miejscową (leczenie chirurgiczne, radioterapia, embolizacja tętnic wątrobowych, chemoembolizacja, termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości [RFA], ablacja przezskórna, krioablacja) byli włączani pod warunkiem, że zmiana chorobowa zwiększyła się o \geq 25% lub nie była ona poddana terapii miejscowej ▪ w przypadku stosowania terapii miejscowej, musiała się ona zakończyć \geq 4 tygodnie przed włączeniem do badania ▪ nawrót choroby po wcześniejszej resekcji guza 					
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsza molekularna terapia celowana lub inne leczenie systemowe ▪ zakażenie HIV ▪ klinicznie istotne zakażenia ▪ obecność uzależnień w wywiadzie ▪ przeszczepienie narządów w wywiadzie ▪ choroba serca w wywiadzie ▪ nowotwór ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie ▪ krwawienie z przewodu pokarmowego w okresie 30 dni przed włączeniem do badania ▪ ciąża lub karmienie piersią 					
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	Status sprawności wg ECOG, n (%)	Chorzy z MVI, n (%)	Chorzy z EHS, n (%)	Klasyfikacja wydolności wątroby wg Childa-Pugha, n (%)	Stadium B wg BCLC, n (%)
SOR, N = 150	51 (23-86)	127 (84,7%)	0: 38 (25,3%) 1: 104 (69,3%) 2: 8 (5,3%)	54 (36,0%)	103 (68,7%)	A: 146 (97,3%) B: 4 (2,7%)	143 (95,3%)
PBO, N = 76	52 (25-79)	66 (86,8%)	0: 21 (27,6%) 1: 51 (67,1%) 2: 4 (5,3%)	26 (34,2%)	52 (68,4%)	A: 74 (97,4%) B: 2 (2,6%)	73 (96,1%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

Asia-Pacific trial (Cheng 2009, Cheng 2012; NCT00492752)

Wyjściowe różnice między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w wyjściowych charakterystykach kliniczno-demograficznych

Przeptyw chorych	Randomizacja (populacja ITT), n (%*)	Nie otrzymało leczenia, n (%*)	Otrzymało leczenie (populacja bezpieczeństwa), n (%*)	Zakończenie leczenia ogółem, n (%*)	Zakończenie leczenia z powodu AEs, n (%*)	Zakończenie leczenia z powodu progresji choroby, n (%*)	Utrata z obserwacji (lost to follow-up), n (%*)	Kontynuacja terapii na końcu okresu obserwacji, n (%*)
SOR	150 (100%)	1 (0,7%)	149 (99,3%)	129 (86,0%)	22 (14,7%)	69 (46,0%)	2 (1,3%)	20 (13,3%)
PBO	76 (100%)	1 (1,3%)	75 (98,7%)	72 (94,7%)	7 (9,2%)	48 (63,2%)	3 (3,9%)	3 (3,9%)

Wyniki

Analiza skuteczności: SOR vs PBO

Populacja ogólna ITT (150 vs 76):

Ocena OS:

- mediana [miesiące]: 6,5 (95% CI: 5,56; 7,56) vs 4,2 (95% CI: 3,75; 5,46), HR = 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), p = 0,014
- 6-miesięczne OS: 53,3% vs 36,7%

Mediana TTRP [miesiące]: 2,8 (95% CI: 2,63; 3,58) vs 1,4 (95% CI: 1,35; 1,55), HR = 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79), p = 0,0005

Mediana TTSP [miesiące]: 3,5 (95% CI: 2,80; 4,24) vs 3,4 (95% CI: 2,40; 4,08), HR = 0,90 (95% CI: 0,67; 1,22), p = 0,50

Ocena odpowiedzi na leczenie:

- CR: 0 (0%) vs 0 (0%)
- PR: 5 (3,3%) vs 1 (1,3%)
- StD: 81 (54,0%) vs 21 (27,6%)
- PD: 46 (30,7%) vs 41 (54,0%)
- niemożliwa do oceny: 18 (12,0%) vs 13 (17,1%)
- DCR: 53 (35,3%; 95% CI: 27,7%; 43,6%) vs 12 (15,8%; 95% CI: 8,4%; 26,0%), p = 0,0019

Ocena w podgrupach:

Ocena OS:

- MVI (54 vs 26): HR = 0,63 (95% CI: 0,39; 1,03)
- EHS (103 vs 52): HR = 0,82 (95% CI: 0,57; 1,18)
- MVI lub EHS (118 vs 61): mediana [miesiące]: 5,6 (95% CI: 4,8; 6,7) vs 4,1 (95% CI: 3,4; 4,8), HR = 0,75 (95% CI: 0,54; 1,05)

Ocena TTRP:

- MVI lub EHS (118 vs 61): mediana [miesiące]: 2,7 (95% CI: 2,4; 2,8) vs 1,3 (95% CI: 1,3; 1,4), HR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,83)

Analiza bezpieczeństwa: SOR vs PBO (149 vs 75)

- TEAEs: 146 (98,0%) vs 71 (94,7%)
- TRAEs: 122 (81,9%) vs 29 (38,7%)
- Najczęściej raportowane AEs związane z leczeniem sorafenibem[^]:
 - o zespół ręka–stopa: 67 (45,0%)
 - o biegunka: 38 (25,5%)
 - o łysienie: 37 (24,8%)
 - o zmęczenie: 30 (20,1%)

Asia-Pacific trial (Cheng 2009, Cheng 2012; NCT00492752)

- o wysypka lub złuszczenie naskórka: 30 (20,1%)
- o nadciśnienie tętnicze: 28 (18,8%)
- o zaburzenia łaknienia: 19 (12,8%)
- AEs wymagające redukcji dawki u \geq 5% chorych w którejkolwiek z grup:
 - o ogółem: 46 (30,9%) vs 2 (2,7%)
 - o zespół ręka–stopa: 17 (11,4%) vs 0 (0,0%)
 - o biegunka: 11 (7,4%) vs 0 (0,0%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia u \geq 2,5% chorych w którejkolwiek z grup:
 - o ogółem: 29 (19,5%) vs 10 (13,3%)
 - o krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego: 4 (2,7%) vs 3 (4,0%)
 - o wodobrzusze 4 (2,7%) vs 2 (2,7%)
 - o zmęczenie 4 (2,7%) vs 0 (0,0%)
 - o zaburzenia czynności wątroby: 1 (0,7%) vs 2 (2,7%)
- ciężkie (*serious*) TEAEs: 71 (47,7%) vs 34 (45,3%)
- ciężkie (*serious*) TRAEs: 13 (8,7%) vs 1 (1,3%)
- zgony związane z SAEs^{^^}: 46 (30,9%*) vs 24 (32,0%*)

Uwagi

- centralna randomizacja w stosunku 2:1 (sorafenib:placebo), za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS)
- czynniki stratyfikacji: obecność lub brak MVI lub EHS (lub obydwa obecne), stan sprawności wg ECOG (0, 1, 2), region geograficzny (Chiny, Tajwan, Korea Południowa)
- analiza skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)
- analiza bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali \geq 1 dawkę sorafenibu lub placebo (populacja bezpieczeństwa)
- do badania włączano od 20 września 2005 do 31 stycznia 2007
- progresję objawową definiowano jako zmniejszenie od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza FHS18 \geq 4 punkty, lub uzyskanie wyniku oceny sprawności wg ECOG 4, którekolwiek nastąpiło wcześniej

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wszystkie istotnie częściej niż w grupie placebo, w większości o 1-2. stopniu nasilenia;

^{^^} żaden przypadek nie został uznany za związany z leczeniem.

15.11.4 Badanie SHARPTabela 102. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012).**SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012; NCT00105443)****Metodyka**

Rodzaj badania	Prospektywne, wielośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012; NCT00105443)

Liczba ośrodków	121 (Europa, Północna Ameryka, Południowa Afryka, Australia)	Sponsor	Bayer HealthCare Pharmaceuticals- Onyx Pharmaceuticals
Okres obserwacji	nie podano, data odcięcia danych: 17 października 2006 r.; mediana czasu leczenia: sorafenibem: 5,3 mies. (zakres: 0,2-16,1), placebo: 4,3 mies. (zakres: 0,1-16,6)		
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że założoną hipotezę z 90% mocą statystyczną wykaże się po wystąpieniu 424 zgonów – na tej podstawie ustalono, że do badania trzeba włączyć około 560 pacjentów		
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) sorafenibu nad placebo w wydłużeniu przeżycia całkowitego; próg istotności dla głównej analizy OS wyniósł $p = 0,02$, a dla oceny czasu do progresji objawowej $p = 0,005$; dla pozostałych punktów końcowych poziom istotności wyniósł $p = 0,05$ dla porównań dwustronnych		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>) ▪ czas do progresji objawowej wg kwestionariusza FHSI-8 (TTSP, ang. <i>time to symptomatic progression</i>) <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas do progresji radiologicznej wg kryteriów RECIST (TTRP, ang. <i>time to radiologic progression</i>) ▪ wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. <i>disease-control rate</i>) ▪ bezpieczeństwo 		

Interwencja i komparatory

SORAFENIB (SOR) w dawce 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) 2 razy dziennie, doustnie

PLACEBO (PBO) dopasowane do leku

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem następowało przerwanie terapii lub redukcja dawki leku (za pierwszym razem do 400 mg na dzień, za drugim do 400 mg co dwa dni). Dalsza konieczność redukcji dawki skutkowałą wycofaniem chorego z badania.

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji radiologicznej i objawowej, stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu.

Przejście chorego z grupy placebo do leczenia sorafenibem możliwe było dopiero po ostatecznej analizie przeżycia całkowitego.

Dodatkowe leczenie: dozwolone: systemowe leczenie antywirusowe

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zaawansowany HCC (potwierdzony w badaniu patologicznym), nieresekcyjny (przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego lub miejscowego) lub z progresją po wcześniejszym leczeniu ▪ ≥ 1 nieleczona zmiana, mierzalna w jednym wymiarze, zgodnie z RECIST ▪ brak wcześniejszego leczenia systemowego ▪ ECOG 0-2 ▪ klasyfikacja wydolności wątroby wg Child-Pugh klasy A ▪ przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni ▪ prawidłowe wartości parametrów hematologicznych: liczba PLT $\geq 60 \times 10^9/l$, stężenie Hb $\geq 8,5$ g/dl, INR $\leq 2,3$, PT ≤ 6 s powyżej kontroli ▪ prawidłowa czynność wątroby: stężenie albuminy $\geq 2,8$ g/dl, stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 3 mg/dl (51,3 $\mu\text{mol/l}$) oraz aktywność ALT i AST $\leq 5 \times$ GGN ▪ prawidłowa funkcja nerek: stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN
Kryteria wykluczenia	Kryteria podane w publikacji:

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012; NCT00105443)

- wcześniejsza molekularna terapia celowana lub inne leczenie systemowe

Dodatkowe kryteria przedstawione na stronie clinicaltrials.gov:

- wcześniejsze lub obecne inne nowotwory, z wyjątkiem raka szyjki macicy in situ, leczonego raka podstawnomórkowego, łagodnych nowotworów pęcherza (dopuszczono chorych z innym nowotworem, jeśli został wyleczony w ciągu > 3 lat przed włączeniem do badania)
- niewydolność nerek wymagająca dializy
- choroby serca w wywiadzie
- aktywne klinicznie, poważne zakażenia
- zakażenie HIV w wywiadzie
- obecność nowotworów w ośrodkowym układzie nerwowym, w tym przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym
- klinicznie istotne krwawienia z układu pokarmowego w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania

Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Status sprawności wg ECOG, n (%)	MVI lub EHS, n (%)	Przyczyna choroby, n (%)	Status BCLC, n (%)	Klasyfikacja wydolności wątroby wg Childa-Pugha, n (%)
SOR, N = 299	64,9 (11,2)	260 (87%)	0: 161 (54%) 1: 114 (38%) 2: 24 (8%)	tak: 209 (70%) nie: 90 (30%)	WZW typu C: 87 (29%) nadużywanie alkoholu: 79 (26%) WZW typu B: 56 (19%) nieznana: 49 (16%) inna: 28 (9%)	B: 54 (18%) C: 244 (82%) [^]	A: 284 (95%) B: 15 (%)
PBO, N = 303	66,3 (10,2)	264 (87%)	0: 164 (54%) 1: 117 (39%) 2: 22 (7%)	tak: 212 (70%) nie: 91 (30%)	WZW typu C: 82 (27%) nadużywanie alkoholu: 80 (26%) WZW typu B: 55 (18%) nieznana: 56 (19%) inna: 29 (10%)	B: 51 (17%) C: 252 (83%)	A: 297 (98%) B: 6 (2%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w wyjściowych charakterystykach kliniczno-demograficznych						

Przeptyw chorych	Randomizacja (ITT), n (%)*	Nie otrzymało leczenia, n (%)	Otrzymało leczenie (populacja bezpieczeństwa), n (%)	Zakończenie leczenia ogółem, n (%)*	Zakończenie leczenia z powodu AEs, n (%)*	Zakończenie leczenia z powodu progresji choroby, n (%)*	Otrzymywanie leczenia po dacie odcięcia danych, n (%)*
SOR	299 (100%)	AEs: 1 (0,3%) naruszenie protokołu: 1 (0,3%)	297 (99,3%)	226 (75,6%)	86 (28,8%)	61 (20,4%)	71 (23,7%)
PBO	303 (100%)	naruszenie protokołu: 1 (0,3%)	302 (99,7%)	242 (79,9%)	90 (29,7%)	62 (20,5%)	60 (19,8%)

Wyniki**Tecentriq® (atezolizumab)**

w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy dotychczas nie byli leczeni systemowo

SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012; NCT00105443)**Analiza skuteczności: SOR vs PBO****Populacja ogólna ITT (299 vs 303):**Ocena OS:

- mediana [miesiące]: 10,7 (95% CI: 9,4; 13,3) vs 7,9 (95% CI: 6,8; 9,1), HR = 0,69 (95% CI: 0,55; 0,87), p < 0,001
- 12-miesięczne OS: 44% vs 33%, p = 0,009

Mediana TTSP [miesiące]: 4,1 (95% CI: 3,5; 4,8) vs 4,9 (95% CI: 4,2; 6,3), HR = 1,08 (95% CI: 0,88; 1,31), p = 0,77

Mediana TTRP [miesiące]: 5,5 (95% CI: 4,1; 6,9) vs 2,8 (95% CI: 2,7; 3,9), HR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,74), p < 0,001

Ocena odpowiedzi na leczenie:

- CR: 0 (0%) vs 0 (0%)
- PR: 7 (2%) vs 2 (1%), p = 0,05
- StD: 211 (71%) vs 204 (67%), p = 0,17
- DCR: 129 (43%) vs 97 (32%), p = 0,002

Ocena w podgrupach:Ocena OS:

- MVI (108 vs 123): HR = 0,68 (95% CI: 0,49; 0,93)
- EHS (159 vs 150): HR = 0,85 (95% CI: 0,64; 1,15)
- MVI lub EHS (209 vs 212): HR = 0,77 (95% CI: 0,60; 0,99)

Ocena TTRP:

- MVI (108 vs 123): HR 0,57 (95% CI: 0,39; 0,84)
- EHS (159 vs 150): HR = 0,58 (95% CI: 0,42; 0,81)
- MVI lub EHS (209 vs 212): HR = 0,64 (95% CI: 0,48; 0,84)

Ocena DCR:

- MVI (108 vs 123): 38,9% vs 26,8%
- EHS (159 vs 150): 44,0% vs 28,0%
- MVI lub EHS (209 vs 212): 41,2% vs 27,8%

Analiza bezpieczeństwa: SOR vs PBO (297 vs 302)

- TEAEs: 291 (98%) vs 290 (96%)
- TRAEs: 238 (80%) vs 157 (52%)
- Najczęściej raportowane AEs związane z leczeniem sorafenibem:
 - biegunka: 39% vs 11%
 - zmęczenie: 22% vs 16%
 - zespół ręką–stopa: 21% vs 3%
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 113 (38%) vs 112 (37%)
- Ciężkie (*serious*) TEAEs: 153 (52%) vs 164 (54%)
- Zgony do 30 dni od ostatniej dawki leku: 13 (4,4%) vs 29 (9,6%); żaden z przypadków nie był związany z progresją choroby

Uwagi

- centralna randomizacja komputerowa, w stosunku 1:1
- czynniki stratyfikacji: region geograficzny, stan sprawności wg ECOG (0 lub 1-2), obecność albo brak MVI (żyła wrotna lub gałęzie) lub EHS
- analiza skuteczności – chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)
- analiza bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- do badania włączano od 10 marca 2005 do 11 kwietnia 2006

SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012; NCT00105443)

- progresję objawową definiowano jako zmniejszenie od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza FHS18 ≥ 4 punkty, lub uzyskanie wyniku oceny sprawności wg ECOG 4, lub zgonu, którekolwiek nastąpiło wcześniej

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ u jednego z pacjentów stwierdzono stopień D według BCLC oraz stan wydolności wątroby klasa C według Childa-Pugha.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	25
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	26
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	26
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	27
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	33
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem w leczeniu chorych z nieresekcyjnym HCC, nie otrzymujących wcześniej leczenia systemowego.	35
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>IMbrave150</i> , ATEZO+BEV vs SOR (<i>Finn 2020</i>).	50
Tabela 8. Przepływ chorych w badaniu <i>IMbrave150</i>	52
Tabela 9. Podsumowanie oceny jakości badania <i>IMbrave150</i> według skali ROB2.	53
Tabela 10. Kryteria selekcji chorych do badania <i>IMbrave150</i>	57
Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w populacji ITT, badanie <i>IMbrave150</i>	64
Tabela 12. [REDACTED]	68
Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>IMbrave150</i>	75
Tabela 14. Schematy leczenia stosowane w dalszych liniach leczenia w badaniu <i>IMbrave150</i>	80
Tabela 15. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności w badaniu <i>IMbrave150</i>	82
Tabela 16. Przeżycie całkowite, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	83
Tabela 17. Ocena przeżycia całkowitego w podgrupach, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	84
Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	87
Tabela 19. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	87
Tabela 20. Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie – ocena niezależnej komisji wg RECIST lub mRECIST, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	90
Tabela 21. Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie – ocena badaczy, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	93
Tabela 22. Czas do pogorszenia poszczególnych punktów oceny jakości życia, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	93

Tabela 23. Ocena jakości życia (czas do pogorszenia) w podgrupach chorych w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	94
Tabela 24. AEs, populacja ogólna i poszczególne podgrupy, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	95
Tabela 25. AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, populacja ogólna i poszczególne podgrupy, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	96
Tabela 26. AEs raportowane w 5 stopniu nasilenia, populacja ogólna i poszczególne podgrupy, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	97
Tabela 27. Poszczególne AEs 5 stopnia, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	97
Tabela 28. Poszczególne TRAEs bez względu na stopień nasilenia, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	99
Tabela 29. TRAEs bez względu na stopień nasilenia, podgrupy z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	101
Tabela 30. Poszczególne TRAEs 3 lub 4 stopnia, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	101
Tabela 31. TRAEs 3 lub 4 stopnia, poszczególne podgrupy, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	103
Tabela 32. STRAEs, podgrupy z nowotworem związanym z zakażeniem HBV lub HCV, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	103
Tabela 33. SAEs, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	104
Tabela 34. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	105
Tabela 35. Poszczególne AEs prowadzące do zakończenia leczenia (występujące u ≥ 2 chorych w grupie terapii skojarzonej), ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	106
Tabela 36. AEs prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	107
Tabela 37. AEs prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia, pacjenci w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	107
Tabela 38. AEs specjalnego zainteresowania związane z leczeniem atezolizumabem, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	108
Tabela 39. AEs specjalnego zainteresowania związane z leczeniem bewacyzumabem, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	111
Tabela 40. Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	113
Tabela 41. Poszczególne AEs 3 lub 4 stopnia, populacja ogólna, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	117
Tabela 42. Charakterystyka metodyki badania <i>GO30140</i>	121
Tabela 43. Przepływ chorych w grupie A i grupie F badania <i>GO30140</i>	123
Tabela 44. Kryteria selekcji pacjentów do grup A i F badania <i>GO30140</i>	126
Tabela 45. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna w grupie A i grupie F badania <i>GO30140</i>	133

Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+BEV vs BSC.....	201
Tabela 73. Wyniki porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+BEV vs BSC.....	204
Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ATEZO+BEV vs BSC.....	206
Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego dla oceny TEAEs bez względu na stopień nasilenia; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.....	207
Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs 3 lub 4 stopnia; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.....	208
Tabela 77. Wyniki porównania pośredniego dla oceny SAEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC....	209
Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.....	210
Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego dla oceny poszczególnych AEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.....	211
Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego dla oceny poszczególnych TRAEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.....	215
Tabela 81. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych kategoriach podczas terapii atezolizumabem na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq (<i>ChPL Tecentriq 2020</i>).....	219
Tabela 82. Badania w toku oceniające atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego, nieleczzonego wcześniej systemowo.....	230
Tabela 83. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>IMbrave150</i>	253
Tabela 84. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>APT</i>	257
Tabela 85. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>SHARP</i>	260
Tabela 86. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB 2.....	263
Tabela 87. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB 2.....	265
Tabela 88. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB 2.....	265
Tabela 89. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB 2.....	266
Tabela 90. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB 2.....	267
Tabela 91. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB 2.....	267

Tabela 92. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB 2.	267
Tabela 93. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	268
Tabela 94. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	268
Tabela 95. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	271
Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	287
Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	287
Tabela 98. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	288
Tabela 99. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>IMbrave150</i> (<i>Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020</i>).	289
Tabela 100. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>GO30140</i> (<i>Lee 2020</i>).	300
Tabela 101. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>APT</i>	305
Tabela 102. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>SHARP</i> (<i>Llovet 2008, Bruix 2012</i>).	308

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	49
Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania <i>IMbrave150</i> według skali ROB2 w zakresie oceny OS, PFS, ORR, oceny jakości życia i analizy bezpieczeństwa.	55
Wykres 3. Ocena przeżycia całkowitego w podgrupach, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	86
Wykres 4. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach, ATEZO+BEV vs SOR, badanie <i>IMbrave150</i>	89
Wykres 5. Podsumowanie oceny jakości badań <i>APT</i> oraz <i>SHARP</i> według skali ROB2 w zakresie oceny OS, PFS, ORR, oceny jakości życia i analizy bezpieczeństwa.	167
Wykres 6. Wyniki porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+BEV vs BSC.....	203
Wykres 7. Wyniki porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+BEV vs BSC.	205
Wykres 8. Wyniki porównania pośredniego dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ATEZO+BEV vs BSC.	207
Wykres 9. Wyniki porównania pośredniego dla oceny TEAEs bez względu na stopień nasilenia; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.	208
Wykres 10. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs 3 lub 4 stopnia; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.....	209
Wykres 11. Wyniki porównania pośredniego dla oceny SAEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC. .	210
Wykres 12. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.	211
Wykres 13. Wyniki porównania pośredniego dla oceny poszczególnych AEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.....	214
Wykres 14. Wyniki porównania pośredniego dla oceny poszczególnych AEs; populacja bezpieczeństwa, ATEZO+BEV vs BSC.....	217

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Tecentriq 2020** Aestimo sc. Analiza problemu decyzyjnego – Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego. Kraków 2020
- Bangaru 2020** Bangaru S, Marrero JA, Singal AG. Review article: new therapeutic interventions for advanced hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51(1):78-89
- Blazeby 2004** Blazeby JM, Currie E, Zee BCY, Chie W-C, Poon RT, Garden OJ, EORTC Quality of Life Group. Development of a questionnaire module to supplement the EORTC QLQ-C30 to assess quality of life in patients with hepatocellular carcinoma, the EORTC QLQ-HCC18. *Eur J Cancer*. 2004;40(16):2439-2444. doi:10.1016/j.ejca.2004.06.033
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Bruix 2012** Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, Santoro A, Beaugrand M, Sangiovanni A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *Journal of hepatology* 2012; 57(4):821-829
- Bruix 2017** Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67(5):999-1008
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 683-91.
- Cheng 2009** Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2009; 10(1):25-34
- Cheng 2012** Cheng AL, Guan Z, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Yang TS, Tak WY, Pan H, Yu S, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *European journal of cancer (oxford, england : 1990)* 2012; 48(10):1452-1465
- Cheng 2019** Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Zhu A, et al. Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: phase 3 results from IMbrave150. In: Presentation Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) ASIA Congress 2019. November 22-24. Singapore: Republic of Singapore (2019).
- Cheng 2019a** Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Zhu A, et al. IMbrave150: efficacy and safety results from a phase III study evaluating atezolizumab (atezo)+ bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Annals of Oncology*. 2019;30:ix186-ix7.
- ChPL Avastin** Charakterystyka produktu leczniczego Avastin, ostatnia aktualizacja 3 kwietnia 2020 r., dostępna w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h300.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.11.2020.

- ChPL Tecentriq 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq, ostatnia aktualizacja 27 października 2020 r., dostępna w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.11.2020.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.
- Ducreux 2020** Ducreux M, Zhu A, Qin S, Ikeda M, Kim T-Y, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Verret W, Xu Z, Hernandez S, Liu J, Shao H, Huang C, Cheng A-L, Finn R, Galle P. LBO10 - Atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: safety results from the Phase III IMbrave150 study. *Journal of Hepatology.* 2020;73:S121. doi:10.1016/S0168-8278(20)30759-5
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2006** EMA. Orphan designation EU/3/06/364 (Sorafenib). Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu306364>
Data ostatniego dostępu: 6 listopada 2020 r.
- EMA 2020** What are the risks associated with Tecentriq? Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- EMA 2020a** EMA. Orphan designation EU/3/20/2285. Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202285>
Data ostatniego dostępu: 6 listopada 2020 r.
- EudraVigilance 2020** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- FACIT 2020** Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Cancer Symptom Index – 8 Item Version. Dostępne online pod adresem: <https://www.facit.org/measures/FHSI>
Data ostatniego dostępu: 10 listopada 2020 r.
- FDA 2020** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. TECENTRIQ. Dostęp online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761041lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- FDA 2020a** Potencjalne sygnały bezpieczeństwa identyfikowane w ramach bazy FAERS. Dostępne pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- FDA 2020b** Alerty dotyczące bezpieczeństwa leków Dostępne pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- FDA 2020c** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.

- FDA 2020d** FDA approves atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma
Dostępne pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2020 r.
- Finn 2020** Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England journal of medicine* 2020; 382(20):1894-1905
- Finn 2020a** Finn R, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Kim T-Y, Kudo M, Lim H, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Feng Y-H, Verret W, Xu D-Z, Hernandez S, Ding B, Zhu A, Cheng A-L. Complete responses (CR) in patients receiving atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in IMbrave150: A phase III clinical trial for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:4596-4596.
doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4596
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Gordan 2020** Gordan J D, Kennedy E B, Abou-Alfa G K, Beg M S, Brower S T, Gade T P, Goff L, Gupta S, Guy J, Harris W P, Iyer R, Jaiyesimi I, Jhaver M, Karippot A, Kaseb A O, Kelley R K, Knox J J, Kortmansky J, Leaf A, Remak W M, Shroff R T, Sohal D P S, Taddei T H, Venepalli N K, Wilson A, Zhu A X, Rose M G. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020:Jco2002672
- Gryziak 2020** Gryziak M, Woźniak K, Kraj L, Stec R. Milestones in the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 157:103179
- Herman 2015** Herman R, Reguła J, Łacko A, Pałucki J, Polkowski W. Pierwotne nowotwory wątroby. W: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Aktualizacja na dzień: 02.12.2015. Dostęp online: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>*
Data ostatniego dostępu: 10.11.2020.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hsu 2020** Hsu C, Ducreux M, Zhu AX, Qin S, Ikeda M, Kim TY, Galle PR, Finn R, Chen E, Shao H, Stanzel SF, Xu DZ, Cheng AL. Hepatic events and viral kinetics in patients (pts) with hepatitis b/c virus (hbv/hcv)-related, Unresectable hepatocellular carcinoma (hcc) Treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) or sorafenib (sor) in IMbrave150. *HEPATOLOGY, VOLUME 72, NUMBER 1 (SUPPL); 2020*
- Ikeda 2020** Ikeda M, Zhu AX, Qin S, Kim T-Y, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Ma N, Villalobos M, Stanzel S, Gaillard VE, Xu D-Z, Hernandez S, Cheng A-L, Finn RS, Galle PR, Ducreux MP. 1008P IMbrave150: Management of adverse events of special interest (AESIs) for atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in unresectable HCC. *Annals of Oncology*. 2020;31:S698-S699. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.1124
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Krawczyk 2015** Krawczyk M, Wasilewicz MP, Hartleb M, Krzakowski M, Milkiewicz P, Habor A, Górnicka B, Cierpka L, Król R, Cichoż-Lach H, Raszeja-Wyszomirska J, Gastroenterologii członkowie

- SHPT. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego — rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. *Gastroenterologia Kliniczna Postępy i Standardy*. 2015;7(3):65-89.
- Lee 2020** Lee MS, Ryoo B-Y, Hsu C-H, Numata K, Stein S, Verret W, Hack SP, Spahn J, Liu B, Abdullah H, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet oncology* 2020; 21(6):808-820
- Li 2020** Li D, Toh H, Merle P, Tsuchiya K, Hernandez S, Shao H, Mulla S, Ding B, Kudo M. O-8 Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: Results from older adults enrolled in IMbrave150. *Annals of Oncology*. 2020;31:234. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.061
- Li 2020** Li B, Yan C, Zhu J, Chen X, Fu Q, Zhang H, Tong Z, Liu L, Zheng Y, Zhao P, Jiang W, Fang W. Anti-PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy Employed in Treating Hepatitis B Virus Infection-Related Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review. *Front Immunol* 2020; 11
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Lim 2020** Lim H, Ramjeesingh R, Liu D, Tam VC, Knox JJ, Card PB, Meyers BM. Optimizing Survival by Changing the Landscape of Targeted Therapy for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2020
- Llovet 2008** Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine* 2008; 359(4):378-390
- Llovet 2012** Llovet JM, Peña CE, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18(8):2290-2300
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Pinter 2018** Pinter M, Peck-Radosavljevic M. Review article: systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48(6):598-609
- Pishvaian 2018** Pishvaian MJ, Lee MS, Ryoo B-Y, Stein S, Lee K-H, Liu B, et al. Phase Ib Study of atezolizumab + bevacizumab in HCC- updated safety and clinical activity. In: Presentation Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2018. October 19-23. Munich (2018).
- PRAC 2017** Sprawozdanie ze spotkania komisji PRAC z listopada 2017 r. Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-november-2017> Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- PRAC 2018** Sprawozdanie ze spotkania komisji PRAC z lutego 2018 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-5-8-february-2018_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.

- PRAC 2019** Sprawozdanie ze spotkania komisji PRAC ze stycznia 2019 r.
Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-14-17-january-2019>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- PRAC 2019a** Sprawozdanie ze spotkania komisji PRAC z maja 2019 r.
Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-13-16-may-2019>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- PRAC 2019b** Sprawozdanie ze spotkania komisji PRAC z września 2019 r.
Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-2-5-september-2019>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- PRAC 2020** Sprawozdanie ze spotkania komisji PRAC ze stycznia 2020 r.
Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-13-16-january-2020>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- PRAC 2020a** Sprawozdanie ze spotkania komisji PRAC z marca 2020 r.
Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-march-2020>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- PRAC 2020b** Sprawozdanie ze spotkania komisji PRAC z października 2020 r.
Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-26-29-october-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- Raoul 2012** Raoul JL, Bruix J, Greten TF, Sherman M, Mazzaferro V, Hilgard P, Scherubl H, Scheulen ME, Germanidis G, Dominguez S, et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. *Journal of hepatology* 2012; 56(5):1080-1088
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sonbol 2020** Sonbol M B, Riaz I B, Naqvi S A A, Almquist D R, Mina S, Almasri J, Shah S, Almader-Douglas D, Uson Junior P L S, Mahipal A, Wee W, Jin Z, Mody K, Starr J, Borad M J, Ahn D H, Murad M H, Bekaii-Saab T. Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020; 6(12):e204930
- Stein 2018** Stein S, Pishvaian MJ, Lee MS, et al. Safety and clinical activity of 1L atezolizumab + bevacizumab in a phase Ib study in hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2018;36:4074.
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

- Toh 2020** Toh HC , Kim TY , Cheng AL , Ryou BY , Kudo M , Ikeda M , Ren Z , Feng YH, Lim HY, Verret W, Xu DZ, Li L, Hernandez S, Huang C, Ding B, Qin S. Atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): results from the global and China enrolment phases of IMbrave150. *Hepatol Int* (2020) 14 (Suppl 1):S1–S470
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- VigiAccess 2020** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2020 r.
- Ziogas 2020** Ziogas I A, Evangeliou A P, Giannis D, Hayat M H, Mylonas K S, Tohme S, Geller D A, Elias N, Goyal L, Tsoulfas G. The Role of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of 2,402 patients. *Oncologist* 2020