

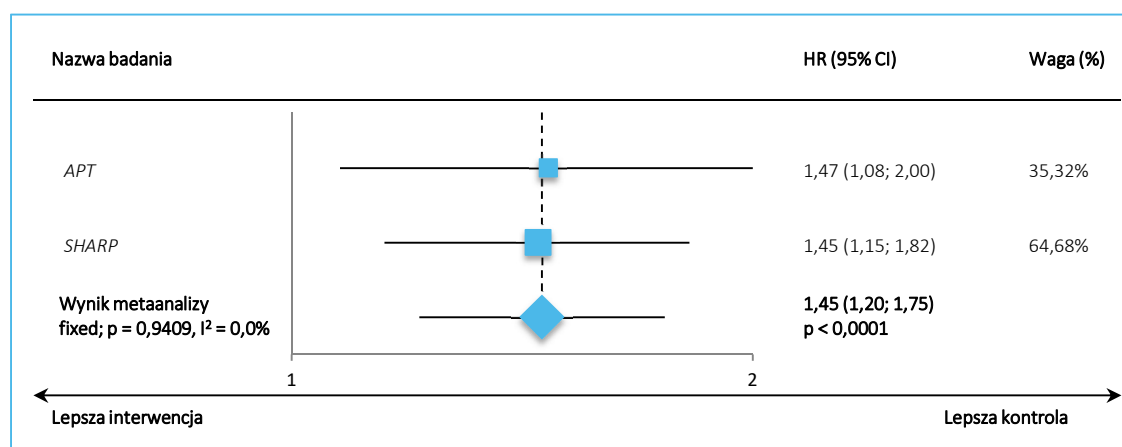
Załącznik nr 2. Uzupełnienie wyników analizy klinicznej

1 Załączniki

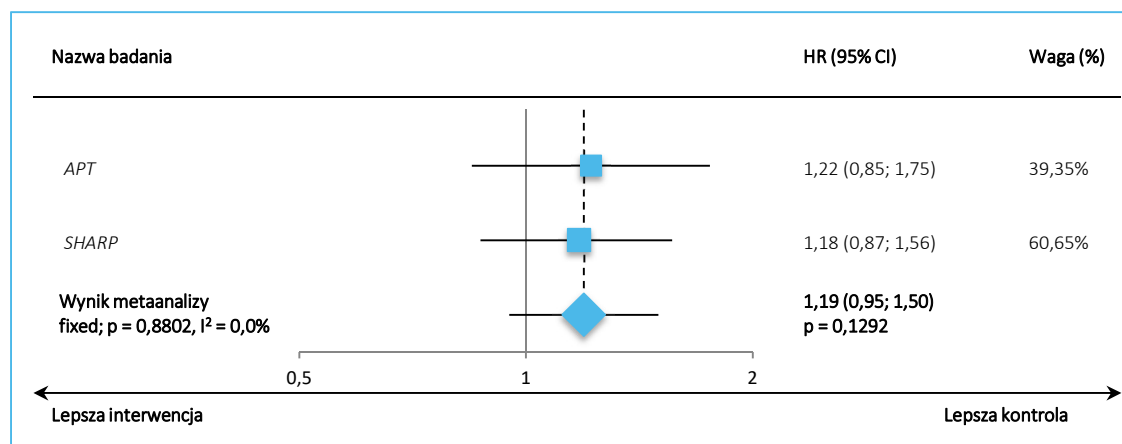
1.1 Wyniki metaanaliz

1.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

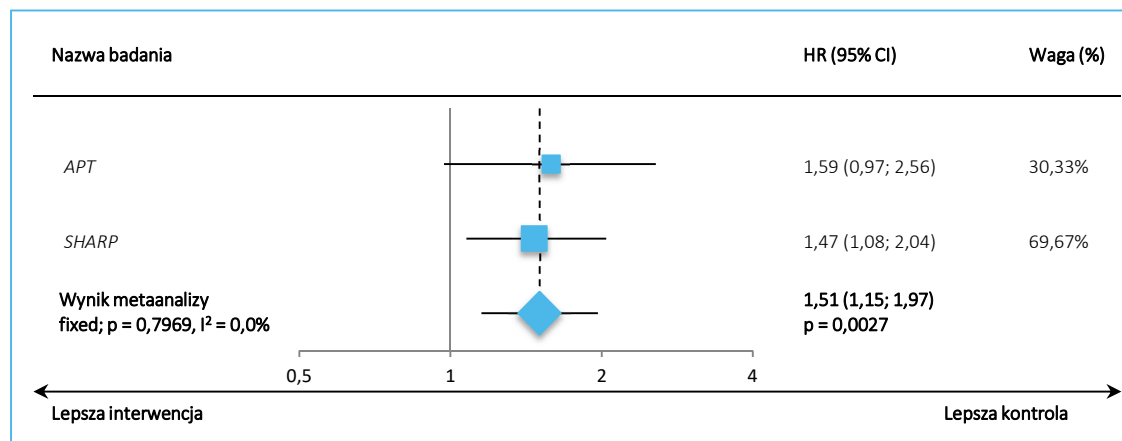
Wykres 1. OS, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR.



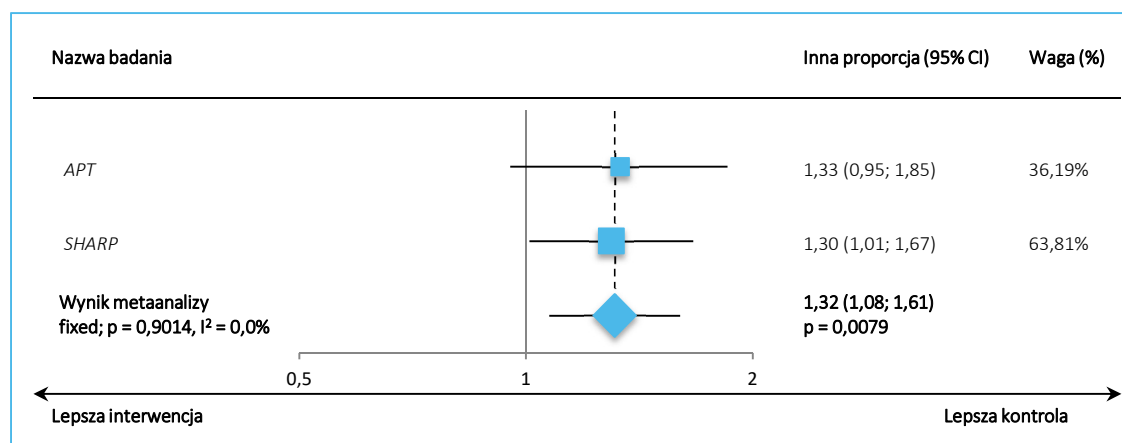
Wykres 2. OS, populacja EHS, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR.



Wykres 3. OS, populacja MVI, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR.

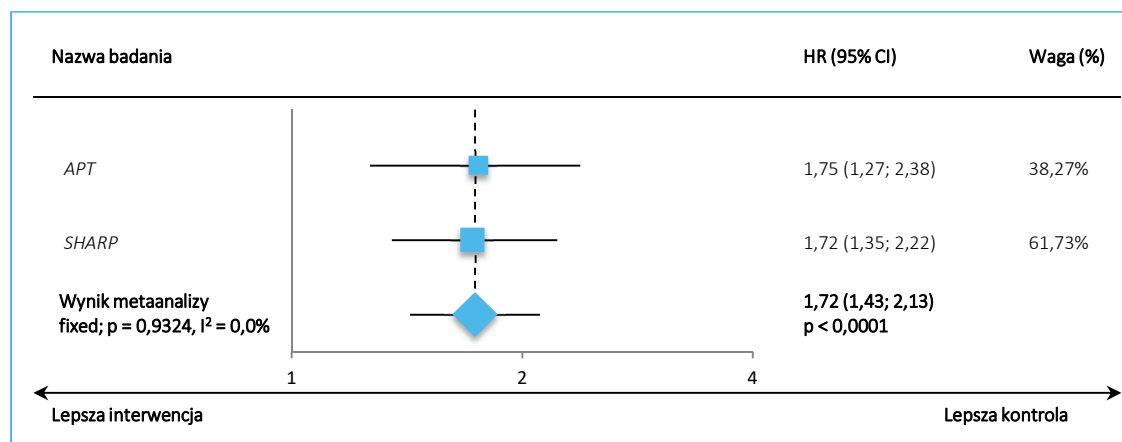


Wykres 4. OS, populacja MVI lub EHS, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR.

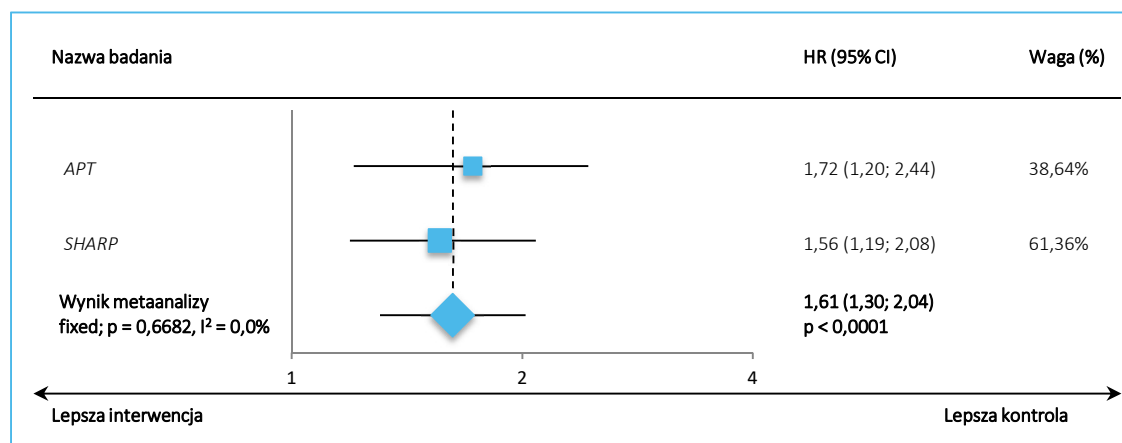


1.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wykres 5. PFS, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR.

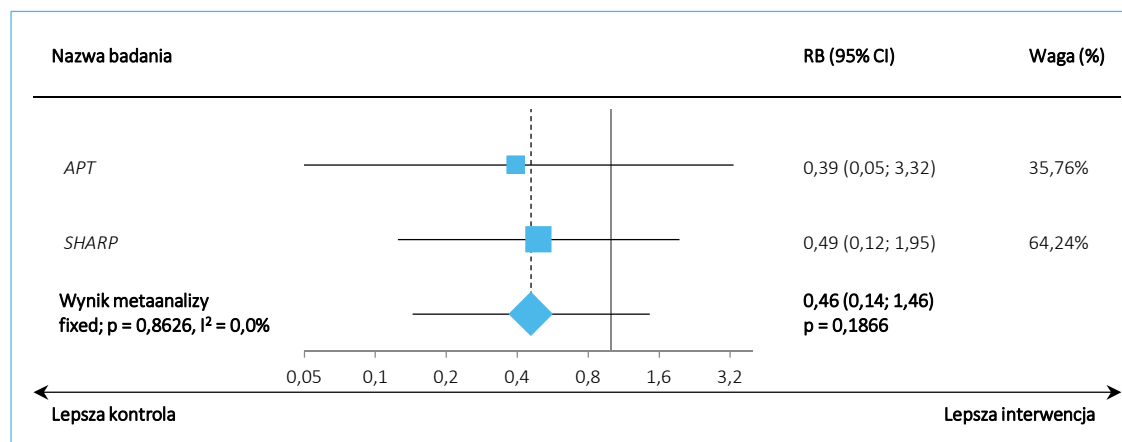


Wykres 6. PFS, populacja MVI lub EHS, metaanaliza badań APT oraz SHARP.

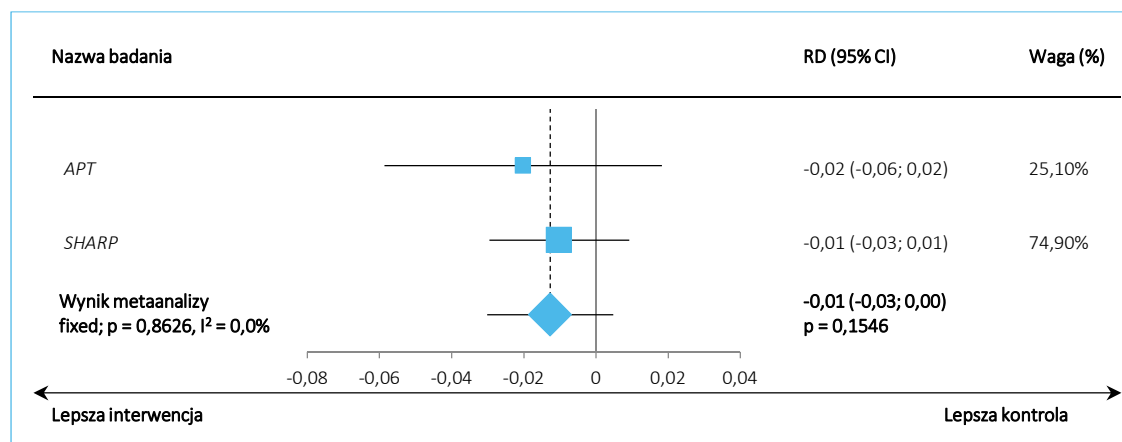


1.1.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Wykres 7. ORR, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – korzyść względna.

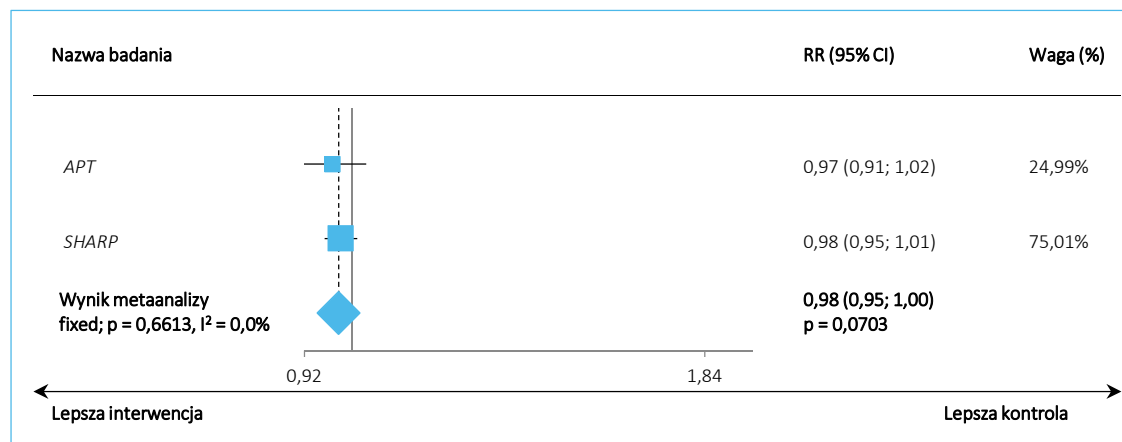


Wykres 8. ORR, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – różnica ryzyka.

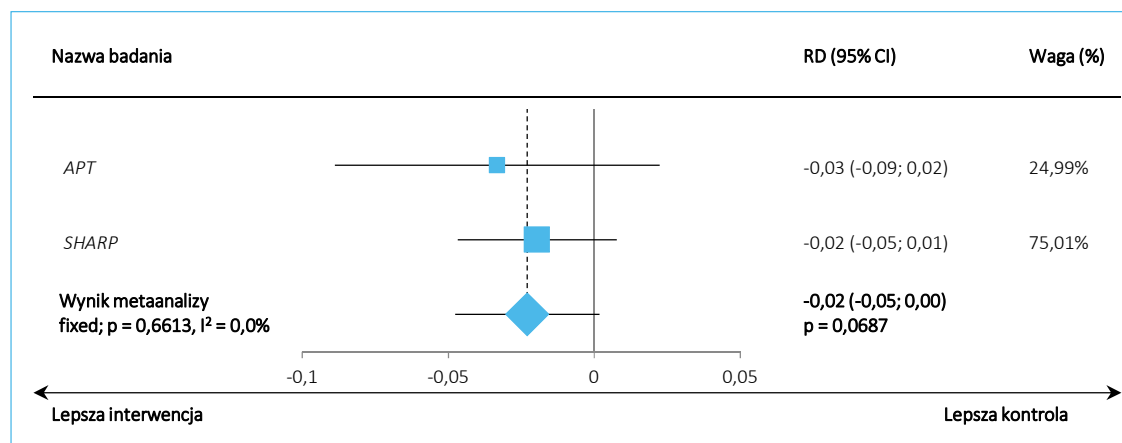


1.1.4 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wykres 9. AEs ogółem, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – ryzyko względne.

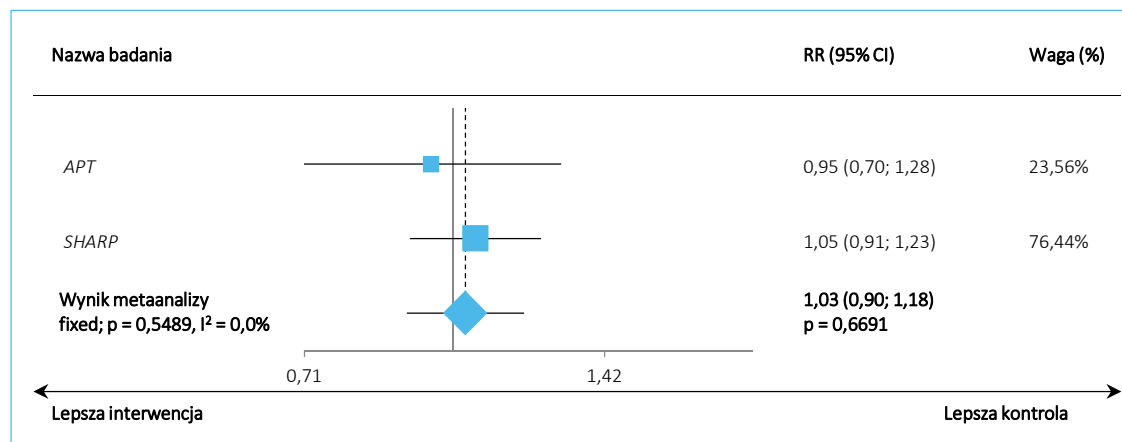


Wykres 10. AEs ogółem, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – różnica ryzyka.

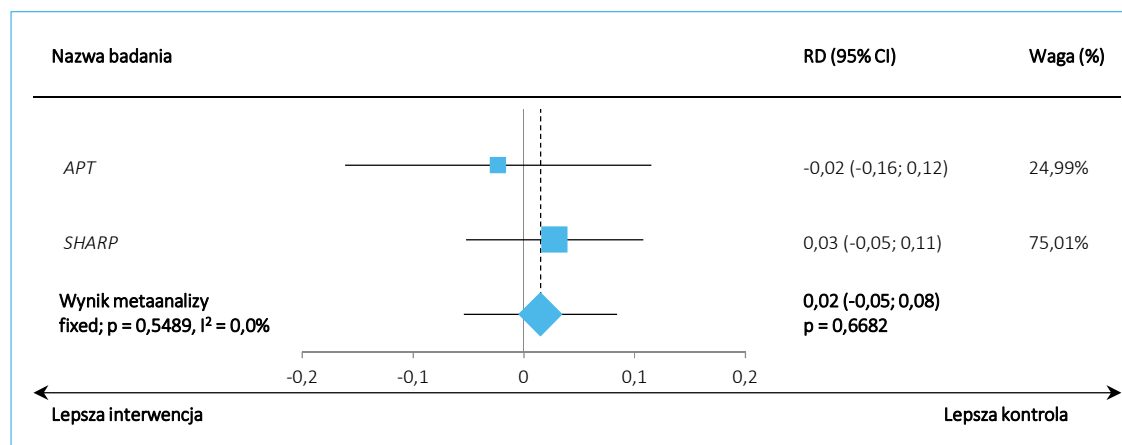


1.1.5 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

Wykres 11. SAEs ogółem, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – ryzyko względne.



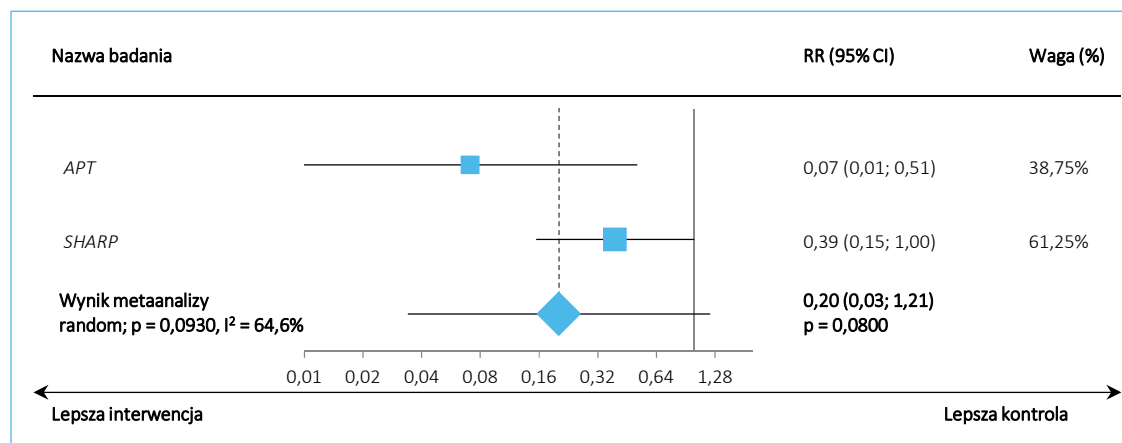
Wykres 12. SAEs ogółem, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – różnica ryzyka.



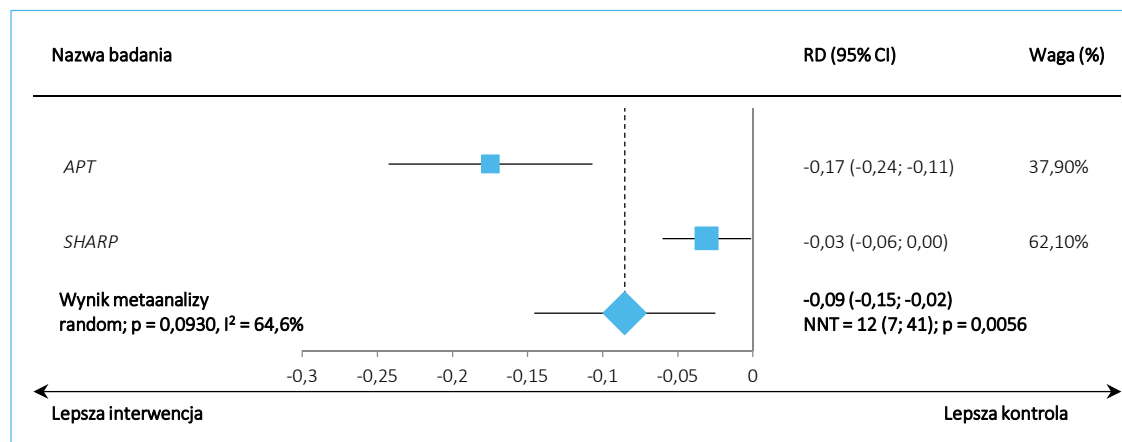
1.1.7 Poszczególne TRAEs

1.1.7.1 Nacisnienie tętnicze

Wykres 15. Nacisnienie tętnicze, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – ryzyko względne.

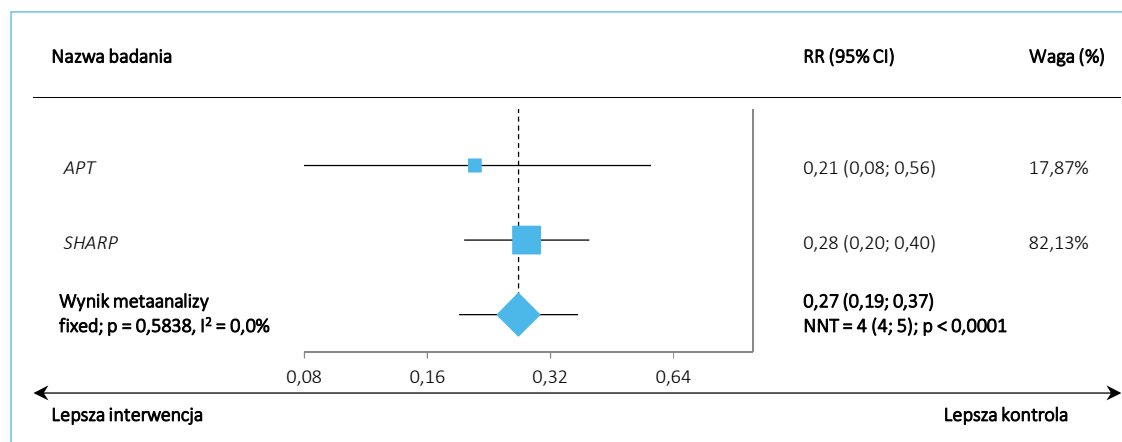


Wykres 16. Nacisnienie tętnicze, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – różnica ryzyka.

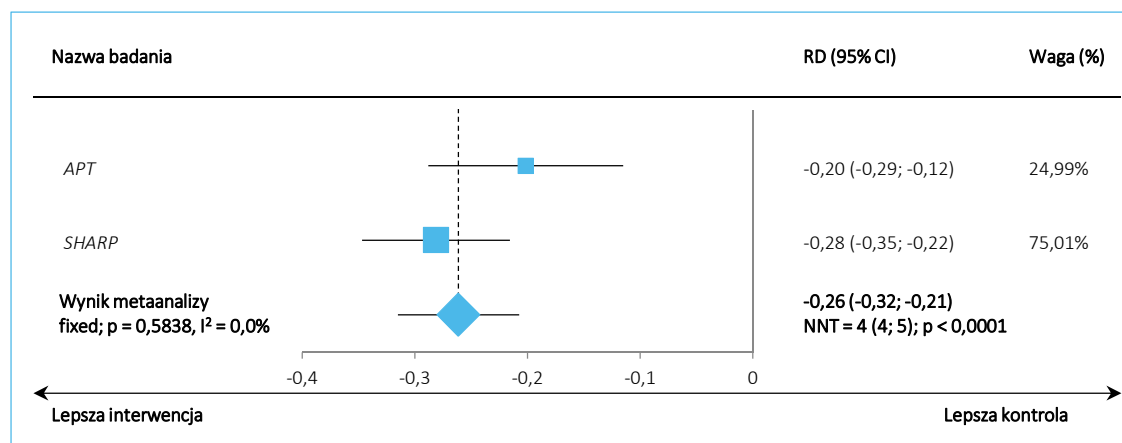


1.1.7.3 Biegunka

Wykres 19. Biegunka, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – ryzyko względne.

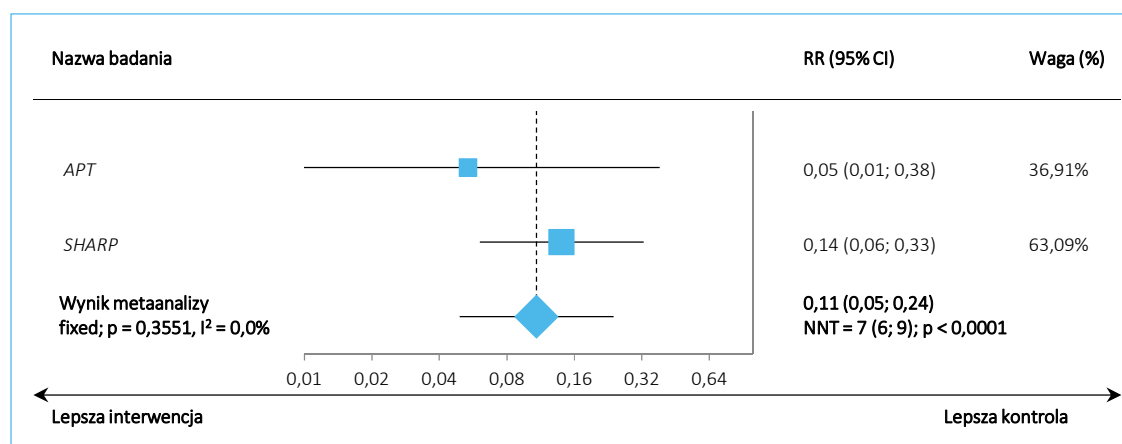


Wykres 20. Biegunka, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – różnica ryzyka.

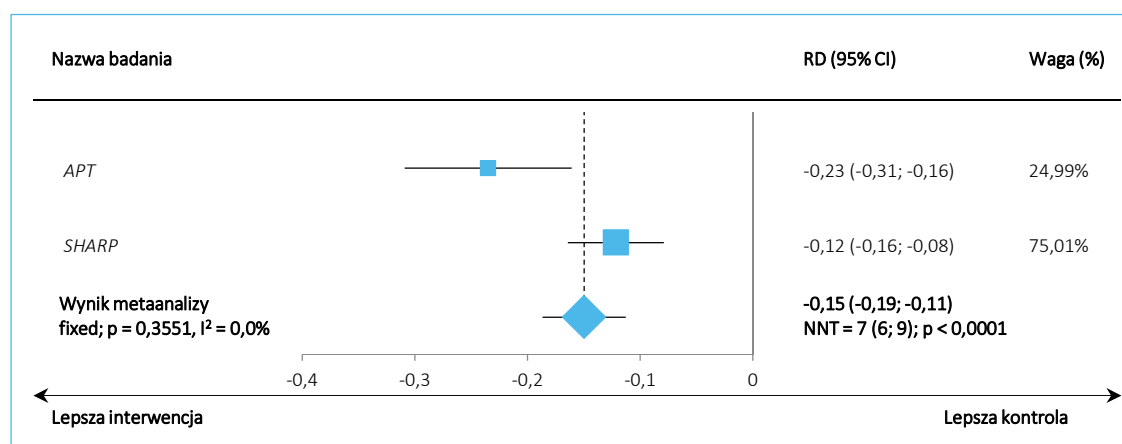


1.1.7.5 Łysienie

Wykres 23. Łysienie, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – ryzyko względne.

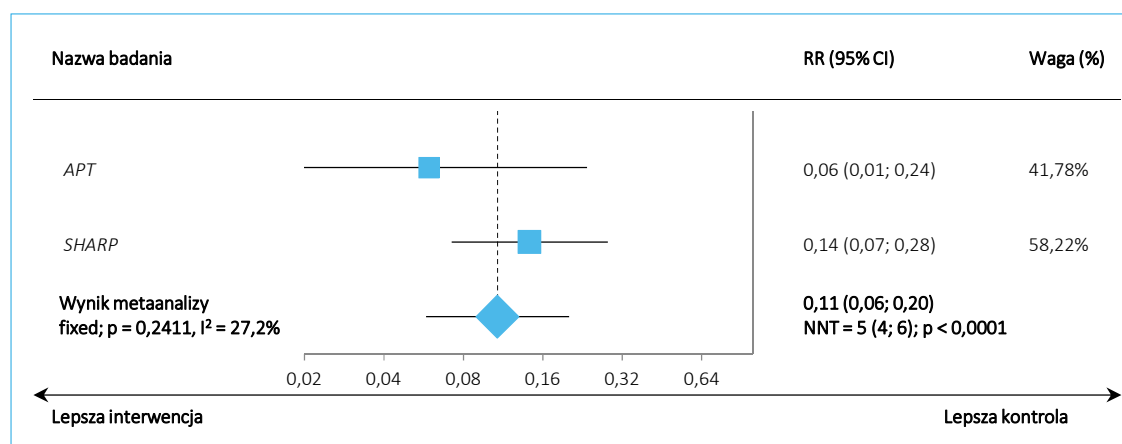


Wykres 24. Łysienie, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – różnica ryzyka.

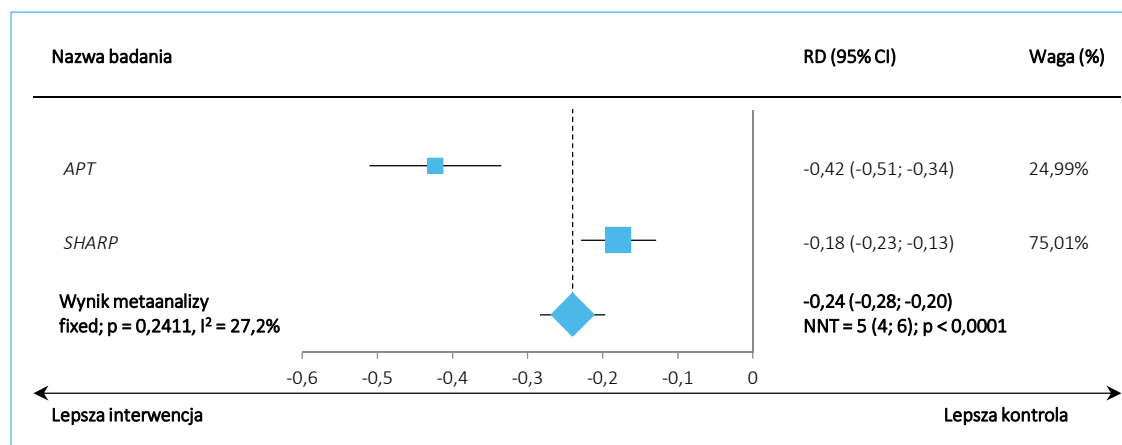


1.1.7.6 Zespół ręka-stopa

Wykres 25. Zespół ręka-stopa, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – ryzyko względne.



Wykres 26. Zespół ręka-stopa, populacja ogółem, metaanaliza badań APT oraz SHARP, BSC vs SOR – różnica ryzyka.



1.2 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

1.2.1 Badanie IMbrave150

Tabela 1. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania IMbrave150 (Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020).

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, z kontrolą placebo

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

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		

Główne punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*)
- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)

Dodatkowe punkty końcowe:

Punkty końcowe

- ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie:
 - odpowiedź całkowita (CR, z ang. *complete response*)
 - odpowiedź częściowa (PR, z ang. *partial response*)
 - potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*)
 - progresja choroby (PD, z ang. *progressive disease*)
 - choroba stabilna (StD, z ang. *stable disease*)
 - 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. *patient-reported outcomes*)
- ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

ATEZOLIZUMAB + BEWACYZUMAB (ATEZO+BEV) 1200 mg atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w stałej dawce 15 mg/kg masy ciała dożylnie w 21-dniowych cyklach

W przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności możliwe czasowe przerwanie terapii; redukcja dawek atezolizumabu i sorafenibu nie były dozwolone

SORAFENIB (SOR) 400 mg doustnie 2 razy dziennie bez przerwy, w 21-dniowych cyklach

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, świstem 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 wątrobowo-komórkowego (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 neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$, 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 ≥ 9 g/dl; dopuszczalne przetoczenie krwi do spełnienia tego kryterium
 - aktywność AST, ALT i ALP $\leq 5 \times$ GGN
 - stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 3 \times$ GGN
 - stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min (oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta)
 - stężenie albuminy w surowicy $\geq 2,8$ g/dl
 - w przypadku pacjentów nieotrzymujących leków przeciwzakrzepowych: czas protrombinowy (INR) lub APTT $\leq 2 \times$ 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 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 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 tysienia)
- 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 paraffin-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

- o płukania oskrzelowo-płucnego); próbki takie również powinny zostać dostarczone z raportem patomorfologicznym
 - o 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
 - o 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)
 - o 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
 - 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
 - w przypadku mężczyzn: abstynencja seksualna (wstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży oraz wstrzymanie się od oddawania nasienia
 - 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
-

**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 anti-CTLA-4, anti-PD-1 lub anti-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 anti-TNFα) 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, klopidogrelem 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)
 - 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
- niewleczone lub nie wyleczone 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 oskrzeli), 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
- 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 jakikolwiek 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 > 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
 - krwioplucie 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)
 - 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
 - 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 nielezione 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							
Przeptyw 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 (%*)
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 1.1⁴ (326 vs 159)
 - ORR#: 89 (27,3% [22,5%; 32,5%])⁴ vs 19 (11,9% [7,4%; 18,0%])⁴, **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 mRECIST⁴ (325 vs 158)
 - ORR#: 108 (33,2% [28,1%; 38,6%])⁴ vs 21 (13,3% [8,4%; 19,6%])⁴, **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
- 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

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

- 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)
- 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)

- odżywanie (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%)
- Najczęściej raportowane AEs specjalnego zainteresowania związane z leczeniem atezolizumabem bez względu na stopień nasilenia:

IMbrave150 (Finn 2020, Finn 2020, Toh 2020, Finn 2020a, Li 2020, Ikeda 2020; NCT03434379)

- o ogółem: 226 (68,7%) vs 128 (82,1%)
- o zapalenie wątroby (według diagnozy, nieprawidłowości w wynikach)⁶: 142 (43,2%) vs 62 (39,7%)
- o zapalenie wątroby (nieprawidłowości w wynikach)⁶: 126 (38,3%) vs 54 (34,6%)
- o wysypka: 64 (19,5%) vs 96 (61,5%)
- o zapalenie wątroby (według diagnozy)⁶: 43 (13,1%) vs 20 (12,8%)
- o niedoczynność tarczycy: 36 (10,9%) vs 4 (2,6%)
- o reakcje związane z wlewem: 36 (10,9%) vs 0 (0,0%)
- o zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej⁷: 64 (20%) vs 26 (17%)
- o podwyższone stężenie bilirubiny we krwi⁷: 43 (13%) vs 22 (14%)
- o zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej⁷: 46 (14%) vs 14 (9%)
- Najczęściej raportowane AEs specjalnego zainteresowania związane z leczeniem atezolizumabem 3-4 stopnia:
 - o ogółem: 85 (25,8%) vs 47 (30,1%)
 - o zapalenie wątroby (według diagnozy, nieprawidłowości w wynikach)⁶: 70 (21,3%) vs 26 (16,7%)
 - o 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:
 - o ogółem: 190 (57,8%) vs 76 (48,7%)
 - o nadciśnienie tętnicze: 102 (31,0%) vs 40 (25,6%)
 - o krwawienie/krwotok: 83 (25,2%) vs 27 (17,3%)
 - o białkomocz: 70 (21,3%) vs 13 (8,3%)
 - o krwawienie z nosa⁷: 34 (10%) vs 7 (5%)
- Najczęściej raportowane AEs specjalnego zainteresowania związane z leczeniem bewacyzumabem 3-4 stopnia:
 - o ogółem: 76 (23,1%) vs 29 (18,6%)
 - o 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 support</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 granicę normy;
INR	międzynarodowy czas znormalizowany;
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji;
^	dawniej ziarniniakowość 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;
- 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*

1.2.2 Badanie APT

Tabela 2. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania APT.

Asia-Pacific trial (Cheng 2009, Cheng 2012; NCT00492752)			
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	Główny punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none">■ przeżycie całkowite (OS) – od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny Dodatkowe punkty końcowe: <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■ punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (PROs, z ang. <i>patient-reported outcomes</i>) – ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza FACT-HP■ bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
SORAFENIB (SOR) 400 mg 2 razy dziennie, doustnie			
PLACEBO (PBO) dopasowane do leku			
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			

Asia-Pacific trial (Cheng 2009, Cheng 2012; NCT00492752)

badania. Terapia kontynuowana była do wystąpienia zgonu lub kryteriów przerwania leczenia (AEs wymagające, w opinii lekarza, zakończenia terapii, progresja choroby, ciąża [stwierdzona na podstawie 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 \times GGN, stężenie kreatyniny w surowicy \leq 1,5 \times 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%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w wyjściowych charakterystykach kliniczno-demograficznych						

Asia-Pacific trial (Cheng 2009, Cheng 2012; NCT00492752)

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
- Autorzy zaznaczyli, że nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza FACT-HP, ale nie przedstawiono żadnych szczegółowych wyników liczbowych

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[^]:
 - zespół ręka–stopa: 67 (45,0%)
 - biegunka: 38 (25,5%)
 - łysienie: 37 (24,8%)
 - zmęczenie: 30 (20,1%)
 - wysypka lub złuszczenie naskórka: 30 (20,1%)
 - nadciśnienie tętnicze: 28 (18,8%)

Asia-Pacific trial (Cheng 2009, Cheng 2012; NCT00492752)

- zaburzenia łąknienia: 19 (12,8%)
- AEs wymagające redukcji dawki u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup:
 - ogółem: 46 (30,9%) vs 2 (2,7%)
 - zespół ręka–stopa: 17 (11,4%) vs 0 (0,0%)
 - biegunka: 11 (7,4%) vs 0 (0,0%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia u $\geq 2,5\%$ chorych w którejkolwiek z grup:
 - ogółem: 29 (19,5%) vs 10 (13,3%)
 - krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego: 4 (2,7%) vs 3 (4,0%)
 - wodobrzusze 4 (2,7%) vs 2 (2,7%)
 - zmęczenie 4 (2,7%) vs 0 (0,0%)
 - 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 obydwie 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 ≥ 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 ≥ 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.

1.2.3 Badanie SHARP

Tabela 3. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012).

SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012; NCT00105443)			
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	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)		

SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012; NCT00105443)

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	Główne punkty końcowe: <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>) Dodatkowe punkty końcowe: <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.

Przejęcie 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: <ul style="list-style-type: none">▪ wcześniejsza molekularna terapia celowana lub inne leczenie systemowe Dodatkowe kryteria przedstawione na stronie clinicaltrials.gov: <ul style="list-style-type: none">▪ 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

SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012; NCT00105443)

- 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 odciążenia 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

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:

SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012; NCT00105443)

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): mediana 8,8 miesiąca vs 6,7 miesiąca, 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): mediana 4,1 miesiąca vs 2,8 miesiąca, 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 ręka–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
- 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.

