

# PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

## ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SORAFENIBU (NEXAVAR®) W LECZENIU NIEOPERACYJNEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

Dorota Bolisęga  
Beata Serafin  
Magdalena Bebrysz  
Anna Tytuła  
Joanna Sękiewicz

---

Wersja 2.1  
Kraków  
wrzesień 2012



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

[www.hta.pl](http://www.hta.pl)

Kierownik projektu: Magdalena Władysiuk (MW)

Autorzy pierwotnej analizy:

: Agnieszka Nadzieja-Kozioł (ANK)  
Magdalena Władysiuk (MW)  
Marcin Gąsiorowski (MG)

Autorzy aktualizacji:

Dorota Bolisęga (DB)  
Beata Serafin (BS)  
Magdalena Bebrysz (MB)  
Anna Tytuła (AT)  
Joanna Sękiewicz (JS)

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta obliczeń: Marta Fedyna (MF)

Kontrola merytoryczna: Magdalena Władysiuk

Korekta językowa: Magdalena Władysiuk

Przeгляд systematyczny finansowany przez firmę:

**Bayer Sp. z o.o.**

Al. Jerozolimskie 158,

02-326 Warszawa

Reprezentowaną przez:

Imię i nazwisko – Andrzeja Dziukałę

## SPIS TREŚCI

<b>Indeks skrótów</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Cele analizy</b> .....	<b>10</b>
<b>2. Problem zdrowotny</b> .....	<b>11</b>
2.1. POPULACJA DOCELOWA.....	11
2.2. EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA .....	12
2.3. OBJAWY KLINICZNE.....	14
2.4. SKALE OCENY ZAAWANSOWANIA CHOROBY.....	14
2.5. ROKOWANIE I PRZEBIEG CHOROBY.....	16
2.6. OPCJE TERAPEUTYCZNE W ZAAWANSOWANYM RAKU WĄTROBOWOKOMÓRKOWYM.....	16
2.7. UZASADNIENIE DOBORU KOMPparatorów.....	23
<b>3. Interwencja</b> .....	<b>34</b>
3.1. PORÓWNYWANE INTERWENCJE.....	34
3.1.1. Tosylat sorafenibu (Nexavar ®) [35, 36, 37, 38].....	34
<b>4. Metodyka analizy efektywności klinicznej</b> .....	<b>37</b>
4.1. SCHEMAT PRZEPROWADZENIA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ.....	37
4.2. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ DO ANALIZY .....	37
4.2.1. Kryteria włączenia .....	37
4.2.2. Kryteria wykluczenia .....	38
4.3. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH .....	39
4.3.1. Strategia wyszukiwania.....	39
4.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej.....	40
4.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	41
4.4. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ.....	41
4.5. EKSTRAKCJA DANYCH.....	42
4.6. ANALIZA STATYSTYCZNA.....	43
<b>5. Wyniki opracowań wtórnych</b> .....	<b>44</b>
5.1. CHARAKTERYSTYKA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	44
5.2. WNIOSKI Z PRZEGLĄDU OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	49
<b>6. Charakterystyka badań włączonych do analizy</b> .....	<b>51</b>
6.1. WYNIKI PRZESZUKANIA ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ.....	51
6.2. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI I INTERWENCJI.....	52
<b>7. Wyniki analizy efektywności klinicznej sorafenibu</b> .....	<b>56</b>
7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI SORAFENIBU VS PLACEBO.....	56
7.1.1. Śmiertelność i przeżycie całkowite .....	56
7.1.2. Czas przeżycia całkowitego (OS).....	56
7.1.3. Czas do progresji objawowej (TTSP).....	58
7.1.4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.....	59
7.1.5. Czas do progresji choroby (TTP) lub przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	59
7.1.6. Odsetek pacjentów z dobrą kontrolą choroby .....	61
7.1.7. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania sorafenib vs placebo .....	63
7.2. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....	65
7.2.1. Analiza bezpieczeństwa dla porównania SOR 400 z placebo (badanie SHARP).....	65

7.2.2. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla sorafenibu.....	73
<b>8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....</b>	<b>74</b>
8.1. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI I INNE DANE Z CHPL .....	74
8.2. DODATKOWE INFORMACJE ZE STRON FDA, MHRA, EMA I URPLWMIPB.....	76
8.3. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA TERAPII SOR 400 – BADANIA EKSPERYMENTALNE (II FAZY) I OBSERWACYJNE .....	78
<b>9. Wnioski końcowe.....</b>	<b>100</b>
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>102</b>
10.1. DOSTĘPNE DANE, ZASTOSOWANE METODY, WYNIKI .....	102
10.2. ZIDENTYFIKOWANE OGRANICZENIA .....	103
10.3. WYNIKI INNYCH ANALIZ .....	103
10.4. SIŁA DOWODÓW .....	103
<b>11. Piśmiennictwo.....</b>	<b>104</b>
<b>12. Spis tabel i rysunków .....</b>	<b>113</b>
12.1. SPIS TABEL.....	113
12.2. SPIS RYSUNKÓW .....	114
<b>13. Aneks.....</b>	<b>115</b>
13.1. FORMULARZ OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....	115
13.2. KLASYFIKACJA DONIESIEŃ NAUKOWYCH ODNOSZĄCYCH SIĘ DO TERAPII .....	116
13.3. WYNIKI PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ .....	117
13.4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ PIERWOTNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ .....	123
13.5. CHARAKTERYSTYKA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH ANALIZ WYNIKÓW W PODGRUPACH BADANIA SHARP .....	125
13.6. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO POSZERZONEJ ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA .....	129
13.7. ZESTAWIENIE BADAŃ NIESPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA .....	135
13.8. ZESTAWIENIE BADAŃ W TOKU .....	139

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Działanie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>AFP</b>	Alfafetoproteina ( <i>Alfafetoprotein</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Aminotransferase</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>Agency of Health Technology Assessment in Poland</i> )
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
<b>BCLC</b>	Klasyfikacja Barcelońska raka wątroby ( <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i> )
<b>bid</b>	Podawanie leku dwa razy dziennie ( <i>Bis in Die</i> )
<b>Ch-P</b>	Skala Child-Pugh ( <i>Child-Pugh Scale</i> )
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita na leczenie ( <i>Complete Response</i> )
<b>DCR</b>	Poziom kontroli choroby ( <i>Disease Control Rate</i> )
<b>DNA</b>	Kwas dezoksyrybonukleinowy ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
<b>DOKS</b>	Doksorubicyna ( <i>Doxorubicine</i> )
<b>ECOG</b>	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EKS</b>	Badanie eksperymentalne
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC</b>	Europejska organizacja zajmująca się badaniami naukowymi w onkologii ( <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do spraw żywności i leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FHSI8</b>	( <i>FACT-Hepatobiliary Symptom Index-8</i> )
<b>HbsAg</b>	Antygen powierzchniowy WZW typu B; inaczej antygen Hbs ( <i>Hepatitis B Surface Antigen</i> )
<b>HFSR</b>	Zespół ręka-stopa - erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa ( <i>Hand-Foot Skin Reaction</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ITT</b>	Zgodność z intencją leczenia ( <i>Intention-To-Treat</i> )

<b>MR</b>	Mała odpowiedź na leczenie ( <i>Minor Response</i> )
<b>MHRA</b>	<i>The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
<b>N</b>	Liczebność grupy, łączna liczba osób w danej grupie (np. w grupie badanej lub w grupie kontrolnej)
<b>n</b>	Liczba zdarzeń (wystąpień określonego punktu końcowego) w danej grupie (np. liczba zgonów w grupie badanej lub w grupie kontrolnej)
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie ( <i>Number Needed-To-Treat</i> )
<b>OCR</b>	Dobra kontrola odpowiedzi ( <i>Overall Complete Response</i> )
<b>OBS</b>	Badanie obserwacyjne
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>ORR</b>	Odpowiedź łączna na leczenie ( <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>p</b>	Wartość p ( <i>p-value</i> )
<b>PICO</b>	Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparators, Outcomes</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progressive Disease</i> )
<b>PET</b>	Pozytronowa Tomografia Emisyjna ( <i>Positron Emission Tomography</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>PIAF</b>	Schemat chemioterapii zawierający cisplatynę, interferon alfa-2b, adriamycynę, oraz 5-fluorouracyl ( <i>Cisplatin, Interferon Alpha-2b, Doxorubicin, Fluorouracil</i> )
<b>PLB</b>	Placebo
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial Response</i> )
<b>PSUR</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego ( <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression Free Survival</i> )
<b>QoL</b>	Jakość życia ( <i>Quality of Life</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RNA</b>	Kwas rybonukleinowy
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )

<b>RW</b>	Rak wątrobowokomórkowy ( <i>Hepatocellular Carcinoma, HCC</i> )
<b>s.c.</b>	Podskórze (w odniesieniu do drogi podania leku) ( <i>Subcutaneous</i> )
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby ( <i>Stabilization of Disease</i> )
<b>SHARP</b>	Badanie randomizowane III fazy u chorych z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu w porównaniu z placebo ( <i>Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol</i> )
<b>SOR</b>	Tosylat sorafenibu (Sorafenib) ( <i>Nexavar, Sorafenib Tosylate</i> )
<b>TAE/TACE</b>	Przecewnikowa embolizacja/chemioembolizacja dotętnicza ( <i>Transcatheter Arterial Embolization/Chemoembolization</i> )
<b>TNM</b>	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu ( <i>Tumor – guz, Nodes – węzły, Metastases – przerzuty</i> )
<b>TTP</b>	Czas do progresji choroby ( <i>Time-To-Progression</i> )
<b>TTSP</b>	Czas do progresji objawowej ( <i>Time-To-Symptomatic-Progression</i> )
<b>URPLWMiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WZW</b>	Wirusowe zapalenie wątroby ( <i>Virus Hepatitis</i> )
<b>ZRW</b>	Zaawansowany rak wątrobowokomórkowy

## Streszczenie

**Cel** Celem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w monoterapii w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (RW) zgodnie z nowymi kryteriami włączania do programu lekowego.

**Metodyka** Ocena została dokonana na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline, EMBASE, Cochrane Library i in). Na wszystkich etapach selekcja badań dokonywana była niezależnie przez co najmniej 2 autorów. Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona głównie w oparciu o wyniki 1 badania klinicznego III fazy. Obliczenia przeprowadzono przy pomocy programu MS Excel i StatsDirect.

### Badania włączone do analizy

Do analizy skuteczności włączono 1 badanie kliniczne (opisane w 8 doniesieniach):

- 1 badanie randomizowane III fazy dotyczące porównania SOR 400 mg bid z PLB (badanie SHARP oraz 7 doniesień prezentujących analizę wyników podgrup pacjentów biorących udział w tym badaniu - 1 w postaci pełnego tekstu i 6 w postaci abstraktów konferencyjnych),

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 12 badań (opisanych w 15 doniesieniach).

### Analiza skuteczności – sorafenib vs placebo

#### Przeżycie całkowite

W badaniu SHARP stwierdzono, że:

- przeżycie całkowite w okresie 12 miesięcy w grupie leczonej sorafenibem było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie placebo (RR=1,34; CI<sub>95%</sub> [1,09; 1,64]),
- mediana przeżycia całkowitego w grupie leczonej sorafenibem wynosiła 10,7 miesiąca; a w grupie placebo: 7,9 miesiąca (HR=0,69; CI<sub>95%</sub> [0,55; 0,87]),

#### Czas do progresji objawowej (TTSP)

W badaniu SHARP nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w czasie do progresji objawowej (pogorszenie wyników w skali FHSI8 lub ECOG lub zgon) pomiędzy grupą leczoną sorafenibem w dawce 400 mg bid (mediana - 4,1 miesiąca) a grupą placebo (mediana - 4,9 miesiąca).

#### Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie

W badaniu SHARP nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR), częściową (PR), stabilizacją (SD) oraz progresją choroby (PD) dla porównania sorafenibu w dawce 400 mg bid z placebo.

#### Czas do progresji (TTP)

W badaniu SHARP mediana czasu do progresji choroby (stwierdzonej radiologicznie) wynosiła: w grupie sorafenibu 400 mg bid 24 tygodnie, w grupie placebo 12 tygodni (HR=0,58; CI<sub>95%</sub> [0,45; 0,74]).

U pacjentów z WZW C czas do progresji choroby (w niezależnej ocenie) w grupie leczonej sorafenibem wynosił 7,59 miesięcy, w grupie placebo 2,76 miesięcy (HR=0,44; CI<sub>95%</sub> [0,25; 0,76]).

#### Odsetek pacjentów z dobrą kontrolą choroby

W badaniu SHARP wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść sorafenibu w porównaniu z placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów z dobrą kontrolą choroby (RR=1,35; CI<sub>95%</sub> [1,09; 1,66]) po okresie 24 tygodni obserwacji.

#### Odsetek pacjentów bez progresji choroby po 4 miesiącach

W badaniu SHARP wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść sorafenibu w porównaniu z placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów bez progresji choroby po 4 miesiącach leczenia (RR=1,48; CI<sub>95%</sub> [1,26; 1,73]).



**Analiza w podgrupach**

Analiza w podgrupach w zależności od wybranych czynników prognostycznych wskazuje na istotną statystycznie korzyść ze stosowania sorafenibu w większości analizowanych subpopulacji.

**Analiza bezpieczeństwa**

W grupie leczonej sorafenibem 400 mg istotnie statystycznie częściej występowały działania niepożądane niezależnie od ich charakteru (RR=1,54 CI95% [1,37; 1,75]) takie jak: zmiany skórne, utrata wagi ciała, spadek masy ciała z utratą łaknienia i biegunką, nadciśnienie, zmiana głosu oraz ból podbrzusza nieznanego pochodzenia. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach. W grupie sorafenibu 400 mg bid obserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko biegunki, zespołu ręka-stopą, utraty wagi w stopniu 3 lub 4.

**Wnioski końcowe**

Sorafenib (podawany 2 razy dziennie w dawce 400 mg) jest lekiem o udowodnionej skuteczności w terapii pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (w tym u pacjentów z przerzutami poza wątrobą stanowiących ok. 50% pacjentów badania SHARP). Jest jedyną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu o udowodnionej skuteczności klinicznej. Sorafenib jest lekiem o istotnej statystycznie sile interwencji, pozwalającym na przedłużenie życia pacjentowi o około 2,8 miesiąca.

W ramach przeprowadzanych analiz wyników badania SHARP w podgrupach (ze względu na stan zaawansowania choroby w klasyfikacji BCLC, stopień sprawności w skali ECOG, wcześniejszą terapię, etiologię nowotworu oraz jego rozsiew) wykazano skuteczność leczenia sorafenibem w odniesieniu do przeżycia całkowitego, czasu do progresji oraz kontroli choroby bez względu na charakterystyki początkowe pacjentów. W szczególności wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść sorafenibu w podgrupie pacjentów z przerzutami poza wątrobę dla czasu do progresji oraz istotną statystycznie różnicę na korzyść sorafenibu w podgrupie pacjentów z przerzutami poza wątrobę lub cechami makroskopowego naciekania naczyń w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Brak różnic statystycznie istotnych w zakresie przeżycia całkowitego wśród pacjentów z przerzutami poza wątrobę może wynikać z metodyki przeprowadzonej analizy post-hoc i niewielkiej liczebności próby, dlatego trudno jest wnioskować na temat różnic w przeżyciu całkowitym w tej podgrupie pacjentów.

Terapia sorafenibem wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych w porównaniu z placebo. W oparciu o wyniki włączonych badań klinicznych wykazano, że sorafenib zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych 3. stopnia takich jak: biegunki, zespół ręka-stopą (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) oraz utrata masy ciała. Analogiczne działania niepożądane występowały w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na stan pacjenta, etiologię choroby, poziom ALT/AST czy wcześniejszą terapię. Działania niepożądane obserwowane w ramach badań eksperymentalnych II fazy i obserwacyjnych pokrywają się w większości z działaniami niepożądanymi wyszczególnionymi w badaniu SHARP.

# 1. CELE ANALIZY

Celem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu w monoterapii w porównaniu z placebo u pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, zgodnie z nowymi kryteriami włączania do programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration oraz wytycznymi AOTM (Agencji Oceny Technologii Medycznych). W opracowaniu przedstawiono dodatkowo wyniki z dostępnych publikacji wtórnych.

Problem badawczy zdefiniowano zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

**Populacja:** dorośli pacjenci z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (RW)

**Interwencja:** sorafenib (SOR)

**Komparator:** placebo (PLB)

**Wyniki dla:** śmiertelność / całkowite przeżycie,  
czas do progresji objawowej (TTSP),  
odpowiedź na leczenie,  
czas wolny od progresji (TTP),  
działania niepożądane.

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla zastosowania terapii tosylatem sorafenibu (SOR) stanowią pacjenci z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (RW), zgodnie z nowymi kryteriami włączania do programu lekowego.

Zmiany w stosunku do zapisów obowiązującego programu lekowego stanowią:

- możliwość włączenia pacjentów z obecnymi przerzutami poza wątrobą,
- możliwość włączenia pacjentów, których stan sprawności określono na 2 punkty wg WHO
- kryteria rozpoznania raka wątrobowo komórkowego (zgodne z tzw. kryteriami barcelońskimi w miejsce rozpoznania histologicznego lub cytologicznego).

Populację pacjentów włączonych do programu lekowego leczenia sorafenibem (zgodnie z projektem programu lekowego) stanowią zatem pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:

1. rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego zgodne z tzw. kryteriami barcelońskimi (rekomendacje AASLD,EASL), załącznik nr 1.1
2. brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność;
3. stan sprawności 0-2 według WHO;
4. czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh; starannie wybrani chorzy z czynnością wątroby w kategorii B według klasyfikacji Child-Pugh (Child-Pugh B7 będący wynikiem przejściowego podwyższonego poziomu bilirubiny)
5. obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami RECIST;
6. wskaźniki morfologii krwi:
  - a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,5 g/dl,
  - b) liczba granulocytów większa lub równa  $1,0 \times 10^9/l$ ,
  - c) liczba płytek większa lub równa  $60 \times 10^9/l$ ;
7. wskaźniki czynności nerek – stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5-krotności górnej granicy normy;
8. wskaźniki czynności wątroby:
  - a) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 3 mg/dl,
  - b) stężenie AspAT i AlAT mniejsze lub równe 5-krotności górnej granicy normy,
  - c) stężenie albumin większe lub równe 3 g/dl,
  - d) INR mniejsze lub równe 2,3 lub czas protrombinowy przedłużony o maksymalnie 6 sekund powyżej górnej granicy normy;
9. niestosowanie w przeszłości farmakologicznego leczenia przeciwnowotworowego z powodu raka wątrobowokomórkowego;
10. u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążowego.

## 2.2. Epidemiologia, etiologia i czynniki ryzyka

Pierwotny nowotwór wątroby, w tym rak wątrobowokomórkowy (RW), jest piątym pod względem częstości występowania nowotworem na świecie (rak płuc – 27%, rak piersi, jelit, żołądka – po 20%, rak wątrobowokomórkowy – 13%). Z powodu RW na świecie rocznie umiera między 250 000 a milionem osób. [1, 2, 3, 7].

Zapadalność na RW na świecie różni się w zależności od położenia geograficznego. Najwyższe wskaźniki zapadalności na RW odnotowuje się w Chinach (ok. 100 przypadków/100 000/rok) [9]. Wysokie wskaźniki zapadalności (powyżej 15 przypadków/100 000/rok) odnotowuje się również w południowej Afryce, Hong Kongu i na Tajwanie. Powyżej 40% wszystkich przypadków RW występuje w Chinach, gdzie roczna zapadalność wynosi 137 000. [1, 2, 3] Wymienione obszary o najwyższych wskaźnikach zapadalności na RW stanowią strefy endemiczne zachorowań na pierwotne nowotwory wątroby, co w dużej mierze związane jest z wysokimi wskaźnikami nosicielstwa HbsAg. [8]

Ameryka Północna i Południowa, większa część Europy, Australia oraz niektóre kraje bliskiego wschodu to obszary niskiej zapadalności na RW (mniej niż 3 przypadki/100 000/rok). Niemniej, w ostatnim 20-leciu, w Stanach Zjednoczonych zapadalność na RW wzrosła. Wzrost ten tłumaczony jest coraz większą liczbą osób chorujących na wirusowe zapalenie wątroby typu C. [1, 2, 3, 4, 5, 6] Dane pochodzące z rejestrów nowotworów wskazują na rosnącą zapadalność i umieralność z powodu tego raka w USA, Francji, Japonii, Szkocji, Australii i Włoszech [6, 30, 31, 32, 33, 34].

W Polsce, według przybliżonych danych, liczba zakażonych wirusem WZW C wynosi 600 do 700 tysięcy (2004 r.). Biorąc pod uwagę te dane oraz dane dotyczące częstości występowania RW w tej części Europy, można szacować, że w Polsce rozpoznawanych jest rocznie od 1 500 do 6 000 nowych przypadków raka wątrobowokomórkowego (aktualne dane z Krajowego Rejestru Nowotworów [143] zestawiono poniżej). [10, 11]

**Tabela 1.**  
Zachorowania na nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (ICD-10: C22) w Polsce oraz surowe współczynniki zapadalności na C22<sup>2</sup> na podstawie danych KRN (dla osób powyżej 15 roku życia)

Źródło	Charakterystyka źródła	Rok	Liczba zachorowań na C22 <sup>2</sup> w Polsce	Współczynnik zapadalności na C22 <sup>2</sup> /100 000 <sup>1</sup>
Krajowy Rejestr Nowotworów [143]	Rejestr	1999	1 728	5,6
		2000	1 591	5,1
		2001	1 610	5,2
		2002	1 425	4,5
		2003	1 551	4,9
		2004	1 403	4,4
		2005	1 229	3,8
		2006	1 444	4,5
		2007	1 338	4,2
		2008	1 276	3,9
		2009	1 300	4,0

1) obliczony na podstawie danych o liczbie ludności Polski wg GUS

2) nowotwór złośliwy wątroby i przewodów wewnątrzwątrobowych - zgodnie z ICD-10 grupa C22

**Tabela 2.**  
Główne czynniki etiologiczne RW w różnych częściach świata

Region	Etiologia
Azja, Afryka	WZW B
Europa, USA, Japonia	WZW C
Europa, USA	alkohol
Wschodnia Azja, Afryka	aflatoksyna

### Zróźnicowanie wskaźników pod względem płci i wieku

Rak wątrobowokomórkowy jest nowotworem złośliwym, występującym głównie u mężczyzn. Mężczyźni zapadają na RW od 2,1 do 5,7 razy częściej niż kobiety (średnio 3,7 do 1). [1, 2, 3, 4]. Relacja pomiędzy płcią a częstością zachorowania na RW nie jest w pełni poznana [5, 6, 8]. Guz występuje najczęściej w szóstej i siódmej dekadzie życia [8].

### Czynniki ryzyka

Wśród najpoważniejszych czynników ryzyka raka wątrobowokomórkowego wyróżnia się:

- zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C,
- przewlekłe choroby wątroby, m.in. marskość wątroby, pierwotną marskość żółciową,
- ekspozycję na aflatoksynę B1,
- płeć męską,

- alkohol,
- wiek. [8, 9]

Ponadto do czynników ryzyka RW zaliczane są:

- stosowanie hormonów płciowych,
- nitrozaminy,
- czterochlorek węgla,
- p-dimetyloaminobenzen,
- chlorek winylowy,
- hemochromatoza,
- niedobór alfa-1 antytrypsyny,
- niedobory żywieniowe (kwashiorkor),
- tyrozynergia,
- późna i ostra przerywana porfiria skórna,
- zespół Budd-Chiari,
- choroba Wilsona. [8, 9]

### 2.3. Objawy kliniczne

Choroba w początkowym etapie manifestuje się nieswoistymi objawami, które często maskowane są przez dolegliwości związane z zapaleniem wątroby lub marskość. Nasilenie objawów zależy od stopnia zaawansowania nowotworu. Początkowo są to między innymi brak łaknienia, nudności i wymioty, uczucie ciężaru w jamie brzusznej, osłabienie, utrata ciężaru ciała, żółtaczką, gorączka. Z uwagi na skąpoobjawowy początkowy etap choroby oraz najczęściej współistnienie dodatkowych chorób istnieją problemy z prawidłowym rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego. Często podejrzenie obecności raka stawiane jest dopiero na podstawie nagłego pogorszenia stanu ogólnego chorego. [8, 9, 40]

W późniejszym etapie pojawiają się dodatkowe objawy, do których zalicza się wodobrzusze, żółtaczkę, niewyjaśnione stany hipoglikemiczne, powiększenie wątroby z wyczuwalną jej guzkowatością, powiększoną śledzionę, przerzuty nowotworowe do płuc, węzłów chłonnych, mózgu oraz kości. Do rzadziej pojawiających się objawów należą: ginekomastia, wirylicacja, przedwczesne pokwitanie, erytrocytoza, hiperkalcemia, nadciśnienie płucne oraz obecność krwi w jamie otrzewnej. U niemal 2% wszystkich przypadków choroba przebiega bezobjawowo. [8].

### 2.4. Skale oceny zaawansowania choroby

Do oceny stopnia zaawansowania raka wątrobowokomórkowego najczęściej stosowane są:

- skala sprawności ECOG,
- skala Child-Pugh.

Skala ECOG (skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group) umożliwia określenie stanu ogólnego pacjenta z chorobą nowotworową, ale stosowana jest również w geriatric i psychiatrii lub innych ciężkich i przewlekłych chorobach. Zgodnie z nazewnictwem WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda lub skalą Zubroda-ECOG-WHO.

**Tabela 3.**  
**Kliniczny podział stopni zaawansowania według klasyfikacji ECOG [39]**

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

Skala Child-Pugh (nazywana także skalą Child-Turcotte-Pugh) jest stosowana do określenia rokowania w schorzeniach prowadzących do niewydolności wątroby (głównie w marskości wątroby) oraz w przypadku kwalifikacji pacjentów do przeszczepów wątroby. Po raz pierwszy skala została zaproponowana w 1964 roku przez C.G. Child'a oraz J.G. Turcotte'a z Uniwersytetu Michigan. Zmodyfikował ją następnie w 1974 roku Pugh. Modyfikacja polegała na zamianie występującego w oryginalnej wersji stopnia odżywienia pacjenta na czas protrombinowy, eliminując w ten sposób najbardziej subiektywny parametr skali.

Za pomocą skali oceniane jest pięć parametrów:

- obecność encefalopatii wątrobowej,
- obecność wodobrzusza,
- stężenie bilirubiny,
- poziom albumin,
- czas protrombinowy.

**Tabela 4.**  
**Skala Child-Pugh**

Parametr	1 punkt	2 punkty	3 punkty
bilirubina [mg/dl ( $\mu\text{mol/l}$ )]	<2 (<35) w PBC <4 (<70)	2-3 (35-50) w PBC 4-10 (70-170)	>3 (>50) w PBC >10 (>170)
albumina [g/dl]	>3,5	2,8-3,5	<2,8
czas protrombinowy [w sekundach ponad normę]	1-4	5-10	>10

Parametr	1 punkt	2 punkty	3 punkty
napięcie powłok brzusznych	brak napięcia	umiarkowane napięcie	napięte
encefalopatia wątrobowa	brak	stopień 1-2	stopień 3-4

Za każdy parametr przyznaje się od 1 do 3 punktów w zależności od nasilenia dolegliwości (im wyższa wartość tym bardziej zaawansowany proces). W zależności od uzyskanej liczby punktów następuje kwalifikacja do jednej z trzech klas wg (A, B lub C). Ostatecznie wynik w klasie A wskazuje na brak wskazań do przeszczepu wątroby, natomiast wynik w klasie B lub C – na konieczność wykonania przeszczepu.

**Tabela 5.**  
Interpretacja wyników skali Child-Pugh

Punkty	Klasa	Roczna przeżywalność	5-letnia przeżywalność	10-letnia przeżywalność
5-6	A	84%	44%	27%
7-9	B	62%	20%	10%
10-15	C	42%	21%	0%

## 2.5. Rokowanie i przebieg choroby

W przypadkach, gdy udaje się usunąć główną masę guza z częścią wątroby, średni czas przeżycia wynosi około 3 lata. Po 5 latach po zabiegu przeżywa tylko 20% chorych. Operacja jest ciężka i obciążona ryzykiem ciężkich powikłań. [8]

W przypadku nieoperacyjnych zmian w przebiegu raka wątrobowokomórkowego większość chorych umiera po 4 miesiącach od wystąpienia objawów choroby. [10]

## 2.6. Opcje terapeutyczne w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym

W terapii radykalnej, czyli mającej na celu trwałe wyleczenie, u chorych z rozpoznaniem rakiem wątroby stosuje się przeszczep wątroby lub usunięcie części miększu wątroby. W terapii paliatywnej lub jako leczenie uzupełniające (spowalniające rozwój choroby u chorych zakwalifikowanych do przeszczepu wątroby) stosuje się również metody bezpośredniego oddziaływania na guz, do których zalicza się:

- terapię lokoregionalną (embolizację lub chemoembolizację tętnicy wątrobowej, ablację termiczną, ablację alkoholem),
- hipertermię generowaną prądem o wysokiej częstotliwości (radiofrequency ablation),
- radioterapię,



- chemioterapię. [10]

## **Przeszczepienie wątroby**

Przeszczepienie wątroby jest leczeniem pierwszego wyboru u pacjentów z wieloma małymi guzkami (3 guzki <3 cm) lub u pacjentów z zaawansowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Teoretycznie przeszczepienie może wyleczyć jednocześnie nowotwór i leżącą u jego podłoża marskość. Kandydatami do przeszczepów, według kryteriów mediolańskich są pacjenci z pojedynczą zmianą ≤5 cm lub nie więcej niż 3 guzkami <3 cm, wśród których w dużych ośrodkach uzyskuje się częstość nawrotów poniżej 15%. Niektóre wytyczne wskazują na możliwość wykorzystania rozszerzonych kryteriów kwalifikacji do przeszczepu wątroby, np. kryteriów Uniwersytetu Kalifornijskiego (UCSF), które mówią o pojedynczym guzie ≤6,5 cm lub dwóch lub trzech guzach nie większych niż 4,5 cm każdy o łącznej średnicy nie przekraczającej 8 cm, bez naciekania przestrzeni naczyniowych. [145], Jednak niewielka liczba dawców skłania autorów wytycznych do zawężania populacji, w której metoda będzie rekomendowana do osób u których może ona przynieść najlepsze wyniki. [44, 45, 46] [144]

## **Chemoembolizacja (TACE)**

Zabieg ten polega na podaniu do tętnicy wątrobowej mieszaniny chemioterapeutyków (cisplatyny, adriamycyny, fluorouracylu, mitomycyny C) oraz lipiodolu, za pomocą cewnika, a następnie zamknięciu naczynia, które doprowadza krew do guza za pomocą metalowych sprężynek lub gąbki fibrynowej. [12] Zaletą tego typu zabiegu jest uzyskanie większej koncentracji leku w pobliżu komórek guza, minimalizacja ogólnoustrojowych działań niepożądanych, a także spowodowanie martwicy niedokrwiennej nowotworu. Dostęp do tętnicy wątrobowej uzyskiwany jest poprzez nakłucie tętnicy udowej. Zastosowanie lipiodolu pozwala na selektywne wychwytywanie cytostatyków przez komórki raka, a także na powolne uwalnianie leku przez okres 6-12 tygodni. Po 3-6 tygodniach weryfikuje się stopień embolizacji naczyń guza za pomocą USG metodą Dopplera, a w przypadku stwierdzenia ich rekanalizacji zabieg jest powtarzany. [10 13, 14, 17]

Chemoembolizacja jest wskazana u pacjentów z marskością wątroby, w stopniu A lub B wg Child-Pugh, z guzem o ograniczonej wielkości (im mniejszy guz tym zabieg jest bardziej skuteczny), bez stwierdzonych nieprawidłowości dróg żółciowych ani zaburzeń przepływu w zakresie żyły wrotnej (zakrzepica żyły wątrobowej). Do głównych powikłań zabiegu należy gorączka oraz wzrost poziomu transaminaz. U połowy chorych obserwuje się bóle brzucha, wymioty oraz dekomensację funkcji wątroby. U pacjentów w grupie C wg Child-Pugh nie zaleca się wykonywania tego zabiegu, z uwagi na wysoką śmiertelność (nawet do 40%). [15, 16] Innym przeciwwskazaniem do zabiegu jest rozprzestrzenienie guza na dwa płaty wątroby lub występowanie przerzutów pozawątrobowych. [145]

## **Termoablacja (RFA)**

Termiczna ablacja jest wykonywana w znieczuleniu ogólnym. Może być wykonywana z dostępu operacyjnego, laparoskopowego lub przezskórnie. Termoablację najczęściej wykonuje się metodą przezskórną. Znaczącym ograniczeniem stosowania jest wielkość guzów powyżej 5 cm, ograniczenie

liczby guzów do trzech, a także ich lokalizacja w miększu wątroby, która uniemożliwia wkłucie z zewnątrz. [145]

Specjalną igłę-elektrodę wprowadza się przez 1-centymetrowe nacięcie skóry pod kontrolą aparatu USG, przystosowanego do wykonywania biopsji celowanych [10]. Można zastosować także aparaty TK oraz MRI. W momencie wkłucia do wnętrza guza przez elektrodę przepływa prąd o wysokiej częstotliwości. Rodzaj uszkodzenia tkanki uzależniony jest od wytworzonej temperatury efektywnej oraz od czasu przepływu prądu. Temperatura rzędu 60-100 stopni Celsjusza powoduje martwicę koagulacyjną (120 sekund przy 90 stopniach). Powyżej 100 stopni dochodzi do wrzenia oraz karbonizacji tkanek, co jest zjawiskiem niekorzystnym, uniemożliwiającym równomierne rozchodzenie się ciepła. Dlatego też elektrody wyposażone są w system chłodzący. W przypadku metody laparoskopowej lub w trakcie klasycznej laparotomii, możliwa jest ablacja guzów o większej średnicy (ponad 3 cm), oraz większej ich liczby, a także guzów sąsiadujących z dużymi naczyniami wątroby. [12, 17, 18]

### **Ablacja alkoholem (PEI)**

Metoda polega na bezpośrednim wstrzykiwaniu alkoholu absolutnego do ognisk nowotworowych w wątrobie pod kontrolą USG. Alkohol po wstrzyknięciu mechanicznie i chemicznie niszczy komórki. Objętość wstrzykiwanego alkoholu wynosi 2/3 objętości guza nowotworowego. Najlepsze wyniki leczenia pierwotnych nieoperacyjnych raków wątroby uzyskuje się u chorych z małymi zmianami o średnicy ok. 1,5–2,0 cm, i wówczas, gdy ich liczba jest nie większa niż 3. [27] Ablacja alkoholem może być wykonywana przezskórnym pod kontrolą ultrasonografii, w znieczuleniu miejscowym. W guzach do 3 cm wyniki ablacji alkoholem są porównywalne z wynikami resekcji. W guzach o średnicy większej niż 5 cm wyniki są gorsze, lecz jest metodą zalecaną u chorych z przeciwwskazaniami do resekcji wątroby. Pomimo zachęcających wstępnych wyników, wstrzyknięcia bezpośrednio w guz alkoholu nadal pozostają paliatywną formą leczenia zaawansowanego pierwotnego raka wątroby. [10]

### **Radioembolizacja z wykorzystaniem mikrosfer z izotopem itru Y-90**

Ten nieoperacyjny zabieg, polegający na dostarczeniu do miejsca zmiany za pomocą cewnika mikrosfer żywicznych lub szklanych, zawierających radioizotop Y90, jest przeznaczony dla pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym jako terapia podstawowa (w przypadku zmian rozproszonych) lub jako terapia wspomagająca przed zabiegiem przeszczepu lub resekcji. Dzięki stosowaniu bezpośrednio w regionie zmian nowotworowych, pozwala on na dostarczenie znacznie wyższej dawki promieniowania niż radioterapia konwencjonalna. Stosowanie terapii nie jest ograniczone wielkością ani położeniem guza, może być alternatywą dla chemoembolizacji. Występowanie przerzutów poza wątrobę jest jedynym przeciwwskazaniem do stosowania omawianej terapii. [145]

### **Radioterapia**

Radioterapia, ze względu na konieczność stosowania dużych dawek promieniowania oraz ryzyko zakrzepicy żył wątrobowych nie jest rutynowo stosowana, w guzach pierwotnych wątroby. Kliniczne

próby stosowania dotętniczego lipiodolu znakowanego izotopem jodu wskazują na ograniczoną skuteczność tej metody w guzach nieprzekraczających 5 cm. Następowala częściowa regresja zmian, ale przypadkowe przedostawanie się radioizotopu do krążenia prowadziło do powikłań pod postacią popromiennego uszkodzenia wątroby, żołądka, dwunastnicy oraz płuc. [10]

## Chemioterapia systemowa

Zastosowanie chemioterapii systemowej jest bardzo ograniczone, ze względu na to, że rak wątroby często rozwija się w wątrobie marskiej, a chory prezentuje mniej lub bardziej nasiloną niewydolność wątroby. Dodatkowo, rak wątrobowokomórkowy jest nowotworem o niewielkiej chemiowrażliwości, a więc dawka terapeutyczna powinna być wysoka, co niestety wiąże się z większą toksycznością ogólnoustrojową. Chemioterapia w leczeniu raka wątrobowokomórkowego stosowana jest głównie w przypadkach nieoperacyjnego nowotworu, jako leczenie paliatywne lub w ramach badań klinicznych. [12, 20]

Chemioterapia systemowa nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego obejmuje stosowanie cytostatyków (cisplatyna, doksorubicyna, winkrystyna, 5-fluorouracyl, etopozyd) w monoterapii czy też zestawach wielolekowych. W Polsce najczęstszym postępowaniem pozostaje schemat z zastosowaniem doksorubicyny (DCF – doksorubicyna, cisplatyna, fluorouracyl). [21]

W przypadku jednej trzeciej nowotworów wątroby obecne są receptory estrogenowe. [22] To spowodowało zainteresowanie leczeniem za pomocą tamoksyfenu. Pomimo obiecujących wstępnych wyników kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych, terapia tamoksyfenem nie znalazła większego zastosowania, ze względu na brak korzystnego wpływu na przeżycie, zaobserwowanego w kolejnych większych badaniach. [23, 24, 25, 26]

Hormonoterapia i chemioterapia w paliatywnym leczeniu RW w świetle aktualnych doniesień są nieskuteczne, choć opisywane są przypadki konwersji 10-20% nieoperacyjnych RW w operacyjne, na skutek podawania PIAF (platyna, interferon, adriamycyna, 5-fluorouracyl). [8, 10]

**Tabela 6.**  
**Finansowanie ze środków publicznych terapii stosowanych w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym w Polsce**

Terapia	Sposób finansowania
Przeszczep wątroby	Leczenie szpitalne - w ramach świadczeń wysokospecjalistycznych [136]
Chemoembolizacja narządowa	Leczenie szpitalne - w ramach grupy JGP – kod procedury 39.992. [134]
Termoablacja zmiany wątroby	Leczenie szpitalne - w ramach grup JGP – kod procedury 50.293. [134]
Ablacja alkoholem	Leczenie szpitalne - w ramach katalogu JGP – kod procedury 50.299. [134]
Radioterapia	Leczenie szpitalne lub ambulatoryjne - w ramach katalogu radioterapii [135]
Leki stosowane w chemioterapii systemowej	Leczenie szpitalne lub ambulatoryjne - w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (katalog chemioterapii) [133]

Tabela 7.  
Rekomendacje dotyczące terapii pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym

Opracowanie	Rekomendacje	Poziom dowodów i rekomendacji
Ryder 2003 Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults [44]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszkórna ablacja alkoholem – zmiany o średnicy mniejszej niż 3 cm (poziom dowodów - IIb, rekomendacja - B).</li> <li>Radioablacja jest zalecana jako metoda alternatywna (poziom dowodów IIb).</li> <li>Chemoembolizacja prowadzi do nekrozy i wykazano jej skuteczność w przeżyciu w wybranej grupie pacjentów z wydolnością wątroby. Chemoembolizacja za pomocą lipiodolu jest metodą skuteczną w terapii bólu i krwawień u pacjentów z HCC (poziom dowodów - IIa, rekomendacja - B).</li> <li>Systemowa chemioterapia za pomocą standardowych leków charakteryzuje się niską odpowiedzią na terapię i powinna być jedynie stosowana w ramach badań klinicznych (poziom dowodów - I, rekomendacja - A).</li> <li>Terapia hormonalna za pomocą tamoksyfenu nie prowadzi do przedłużenia życia pacjentów w badaniach klinicznych (poziom dowodów - I, rekomendacja - A) i nie jest zalecana.</li> </ul>	<p><b>Ia:</b> Metaanaliza randomizowanych badań kontrolnych.  <b>Ib:</b> Co najmniej jedno RCT.  <b>IIa:</b> Co najmniej jedno dobrze zaprojektowane eksperymentalne badanie kontrolowane bez randomizacji.  <b>IIb:</b> Co najmniej jedno dobrze zaprojektowane quasi eksperymentalne badanie kontrolowane  <b>III:</b> Co najmniej jedno dobrze zaprojektowane badanie obserwacyjne (kohortowe, kliniczno-kontrolne)  <b>IV:</b> Opinia ekspertów</p> <p><b>Rekomendacja A:</b> konieczność przeprowadzenia co najmniej jednego RCT.  <b>Rekomendacja B:</b> konieczność przeprowadzenia badania z grupą kontrolną (bez randomizacji)  <b>Rekomendacja C:</b> Wymagana jest co najmniej opinia ekspertów.</p>
Bruix 2011 AASLD PRACTICE GUIDELINE : AN UPDATE [144]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszczep wątroby jest opcją dla pacjentów spełniających kryteria mediolańskie: zmiana pojedyncza &lt;5 cm lub 3 zmiany &lt;3 cm (II). Brak jest dowodów na słusność poszerzenia niniejszych kryteriów kwalifikujących do przeszczepu. (III)</li> <li>Ablacja alkoholem lub radioablacja jest porównywalnie skuteczna u pacjentów z zmianami &lt;2 cm. Skuteczność radioablacji jest wyższa dla guzów wszystkich wielkości, szczególnie większych (I).</li> <li>Ablacja alkoholem oraz RFA są rekomendowane jako terapie pierwszej linii w przypadku raka nieoperacyjnego lub jako leczenie pomocnicze przed zabiegiem transplantacji (II).</li> <li>Przeziębna chemoembolizacja jest paliatywną terapią pierwszej linii u pacjentów nieoperacyjnych z dużymi lub licznymi RW bez cech objawów naciekania naczyń lub naciekania pozawątrobowego (I).</li> <li>Tamoksyfen, antyandrogeny, oktreotyd oraz embolizacja tętnicy wątrobowej nie są rekomendowane (I). Inne metody (lipiodol czy immunoterapia) nie są rekomendowane jako leczenie standardowe poza badaniami klinicznymi.</li> <li>Sorafenib jest rekomendowany w przypadku nieskuteczności lub braku możliwości zastosowania TACE, transplantacji, resekcji lub ablacji w przypadku gdy mają zachowaną funkcje wątroby (I).</li> <li>Radioembolizacja z wykorzystaniem mikrosfer z izotopem itru Y-90 ma udowodniony wpływ na obumieranie nowotworów, jednak brak badań dotyczących wpływu terapii na przeżycie pacjentów dlatego nie może być ona rekomendowana jako terapia standardowa w klinicznej praktyce leczenia zaawansowanego HCC (II). Leczenie systemowe czy selektywna przeziębna chemioterapia nie jest rekomendowana jako terapia standardowa u pacjentów z nieoperacyjnymi zmianami (II).</li> </ul>	<p><b>I</b> – randomizowane badania kontrolowane  <b>II-1</b> – kontrolowane badania bez randomizacji  <b>II-2</b> – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne  <b>II-3</b> – serie przypadków, badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej  <b>III</b> – opinie ekspertów, badania epidemiologiczne</p>
Jelic 2010 ESMO Clinical Practice Guidelines [145]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszczep wątroby może być wykonywany u pacjentów spełniających kryteria mediolańskie lub kryteria UCSF.</li> <li>Chemoembolizacja jest przeznaczona jako leczenie paliatywne lub jako terapia umożliwiająca spełnienie kryteriów przeszczepu lub ułatwiająca kontrolę wzrostu guza w czasie oczekiwania na przeszczep.</li> <li>Termoablacja jest stosowana jako metoda paliatywna w przypadku guzów nieoperacyjnych lub jako terapia</li> </ul>	<p>Typ badania [I-V]  Typ rekomendacji [A-D]  wg klasyfikacji the American Society of Clinical Oncology</p> <p>pozostałe stwierdzenia są oparte o standardy w praktyce klinicznej wg ekspertów i ESMO</p>

Opracowanie	Rekomendacje	Poziom dowodów i rekomendacji
	<p>wspomagająca przed przeszczepem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ablacja alkoholem jest wskazana w przypadku pacjentów z &lt;4 guzami o średnicy ≤5 (III B)</li> <li>• Sorafenib jest terapią pierwszej linii leczenia systemowego (IA).</li> <li>• Chemioterapia systemowa nie jest zalecana jako standardowa terapia, należy jednak rozważyć ją w przypadku niedostępności opcji leczenia lokoregionalnego.</li> </ul> <p>W zależności od oceny na skali BCLC rekomendowane są następujące terapie pierwszej linii:  B – TACE, RFA lub PEI  C – sorafenib  D – BSC</p>	
<b>EASL_EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2011 [146]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszczep wątroby jest terapią pierwszej linii pod warunkiem że spełnione są kryteria mediolańskie, a resekcja nie była wskazana. (badanie 2A, rekomendacja 1A).</li> <li>• RFA lub ablacja alkoholem są rekomendowane jako terapia standardowa w leczeniu nieoperacyjnego raka w stadium 0-A na skali BCLC (badanie 2A, rekomendacja 1B).</li> <li>• Chemoembolizacja jest zalecana u pacjentów w stadium B na skali BCLC, z kilkoma guzami, bez nacieków naczyń lub zmianami pozawątrobowymi. (badanie 1iD, rekomendacja 1A).</li> <li>• Chemoembolizacja nie jest zalecana w przypadku znacznej niedoczynności funkcji wątroby lub w przypadku naciekania naczyń lub zmian pozawątrobowych. (badanie 1iiA, rekomendacja 1B).</li> <li>• Radioembolizacja z wykorzystaniem mikrosfer, mimo obiecujących wyników, nie może być jeszcze rekomendowana jako terapia standardowa (badanie 2A, rekomendacja 2B).</li> <li>• Zewnętrzna, trójwymiarowa radioterapia konformacyjna jest obecnie badaną metodą o nieudowodnionej jeszcze skuteczności (badanie 3A, rekomendacja 2C).</li> <li>• Selektywna chemioterapia przetętnicza nie są rekomendowane w leczeniu HCC (badanie 2A, rekomendacja 2B)</li> <li>• Sorafenib jest standardową terapią systemową, rekomendowaną dla pacjentów z zachowaną funkcją wątroby (klasa A na skali Child-Pugh) i zaawansowanym nowotworem (stopień C na skali BCLC) lub w przypadku nieskuteczności terapii lokoregionalnych (badanie 1iA, rekomendacja 1A).</li> <li>• Chemioterapia systemowa, tamoksifen, immunoterapia, terapia antyandrogenowa lub leki ziołowe nie są rekomendowane (badanie 1-2A, rekomendacja 1A/B)</li> <li>• Brak jest leczenia drugiej linii w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji sorafenibu. W takim przypadku rekomendowane jest najlepsze dostępne leczenie objawowe (BSC)</li> <li>• Pacjenci w stadium D na skali BCLC standardowo nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, lokoregionalnego ani systemowego, powinni otrzymywać opiekę paliatywną (rekomendacja 2B).</li> </ul>	<p><b>Typ badania:</b>  <b>1</b> - RCT lub metaanaliza randomizowanych badań klinicznych  i – podwójnie zaślepienie  ii – niez zaślepienie  <b>2</b> – nierandomizowane kontrolne badania kliniczne  <b>3</b> – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne  i – populacyjne, seria przypadków konsekwentnych  ii – niepopulacyjne, seria przypadków konsekwentnych  iii – seria przypadków niekonsekwentnych</p> <p><b>Ocena badania:</b>  <b>A</b> – dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią pewności oszacowania wyniku  <b>B</b> – dalsze badania mogą wpłynąć na pewność oszacowania wyniku lub jego wartość  <b>C</b> - dalsze badania z dużym prawdopodobieństwem wpłyną znacznie na wynik</p> <p><b>Typ rekomendacji</b> (w zależności od punktów końcowych):  <b>A</b> – ogólna śmiertelność lub całkowite przeżycie w określonym okresie czasu  <b>B</b> – śmiertelność z określonych powodów 9ogółem lub w określonym okresie czasu  <b>C</b> – jakość życia  <b>D</b> – surogaty  i – przeżycie do wystąpienia zdarzenia  ii – przeżycie do wystąpienia choroby  iii – przeżyciedo zaostrzenia choroby  iv – odpowiedź na leczenie</p> <p><b>Ocena rekomendacji:</b>  <b>1</b> – rekomendacja jest oparta na mocnych dowodach, ważnych dla pacjenta punktach końcowych i istotnych kosztach  <b>2</b> – rekomendacja jest mniej pewna</p>
<b>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszczep wątroby jest zalecany spełniających kryteria mediolańskie lub kalifornijskie.</li> <li>• Terapia miejscowa (RFA, TACE) jest zalecana w przypadku osób niekwalifikujących się do resekcji, z guzem &lt;3cm w przypadku RFA, z wydolną wątrobą (ze</li> </ul>	<p style="text-align: center;">x</p>

Opracowanie	Rekomendacje	Poziom dowodów i rekomendacji
[147]	<p>stopniem A lub B na skali Child-Pugh) i bez naciekania naczyń (stopień B wg BCLC) w przypadku TACE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie systemowe jest rekomendowane pacjentom którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub po tego typu leczeniu nastąpiła u nich progresja.</li> <li>Chemioterapia i radioterapia nie są wskazane w leczeniu HCC.</li> <li>W przypadku chorych ze stopniem C na skali Child-Pugh jedynym dostępnym sposobem leczenia jest leczenie objawowe</li> </ul>	
<b>NICE 2012 Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (STA)</b> [148]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorafenib nie jest rekomendowany w leczeniu HCC u pacjentów u których leczenie operacyjne lub lokoregionalne było niemożliwe lub nieskuteczne z powodu.</li> <li>Sorafenib został uznany przez autorów raportu za lek efektywny klinicznie ale nieefektywny kosztowo.</li> <li>Pojawiły się zastrzeżenia dotyczące możliwości uogólniania wyników badania SHARP na populację pacjentów obejmującą stopnie A i B na skali Child-Pugh, z uwagi na podejrzenie zmniejszonej skuteczności sorafenibu wśród pacjentów z stopniem B na skali Child-Pugh.</li> </ul>	x
<b>Schwarz 2010 Nonoperative therapies for combined modality treatment of hepatocellular cancer: expert consensus statement</b> [149]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chemoembolizacja jest standardową terapią w leczeniu nieoperacyjnego, średniozaawansowanego i zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, także w przypadku nacieku na żyłę wrotną.</li> <li>Sorafenib jest rekomendowaną terapią systemową w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym HCC z przeciwwskazaniami do leczenia terapiami lokalnymi.</li> <li>Przyczyna i zakres marskości wpływają na wyniki uzyskiwane za pomocą terapii systemowych.</li> <li>Termoablacja i radioembolizacja są wskazane do stosowania u pacjentów oczekujących na przeszczep lub w celu spełnienia kryteriów przeszczepu. Radioembolizacja może być też wykorzystywana w przypadku pacjentów z zakrzepem żyły wrotnej i w zaawansowanym HCC (naciekiem naczyniowym).</li> <li>Radioterapia może zapewnić kontrolę wybranych nieoperowalnych zmian wywołanych HCC.</li> </ul>	x
<b>NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology Hepatobiliary Cancers version 1.2011</b> [150]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszczep wątroby jest zalecany pacjentom spełniającym kryteria UNOS (średnica guza ≤5 cm lub 2-3 guzy ≤3 cm, brak nacieków na naczynia, brak przerzutów pozawątrobowych) (2A)</li> <li>Opcje terapeutyczne dla pacjentów z guzem nieoperacyjnym to sorafenib (o ile mają oni stopień A (1) lub B na skali Child-Pugh (2A)), terapia lokoregionalna (2A), radioterapia konformalna lub stereotaktyczna (2B)</li> <li>W przypadku pacjentów nieoperacyjnych z powodu chorób współwystępujących lub z powodu ogólnego stanu zdrowia rekomendowane są: sorafenib, terapia lokoregionalna lub radioterapia konformalna lub stereotaktyczna (2B)</li> <li>W przypadku przerzutowego raka wątrobowokomórkowego sorafenib to jedyna opcja terapeutyczna, poza leczeniem objawowym</li> </ul>	x
<b>Krzakowski 2009 (w oparciu o przegląd literatury światowej)</b> [151]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszczep jest metodą zalecaną pacjentom spełniającym kryteria mediolańskie lub kalifornijskie</li> <li>RFA jest stosowane u chorych ze zmianami o średnicy &lt;3 cm, których ze względu na stan ogólny zdrowia nie można poddać resekcji.</li> <li>TACE stosuje się u chorych z wydolną wątrobą z licznymi guzami, które nie wywołują nacieków na naczynia wątroby (klasa B na skali BCLC)</li> <li>Systemowa chemioterapia nie jest metodą użyteczną w klinicznej praktyce</li> <li>Hormonoterapia i immunoterapia nie mają zastosowania w paliatywnym postępowaniu u chorych na zaawansowanego HCC.</li> <li>Zastosowanie sorafenibu dotyczy pacjentów z zaawansowanym HCC z prawidłową czynnością</li> </ul>	x

Opracowanie	Rekomendacje	Poziom dowodów i rekomendacji
	<p>wątroby (A na skali Child-Pugh) i bardzo dobrą sprawnością (stopień 0-1 na skali WHO Performance Status).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia klasyczna ma ograniczone zastosowanie z uwagi na znaczną promieniowrażliwość miększu wątroby, a nowe metody takie jak celowane promieniowanie wiązkami zewnętrznymi czy selektywna brachyterapia z wykorzystaniem radioizotopu Y90 lub lipidolu znakowanego nie znalazły jeszcze zastosowania w praktyce klinicznej.</li> </ul>	

## 2.7. Uzasadnienie doboru komparatorów

Chemioterapia systemowa jest postępowaniem paliatywnym u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego. W literaturze opisywane są następujące schematy przeznaczone dla zaawansowanej postaci HCC:

- monoterapia 5-fluorouracylem, doksorubicyną,
- schemat DSF – doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna,
- schemat PIAF – cisplatyna, interferon alfa 2b, doksorubicyną, 5-fluorouracyl)

W przeglądzie systematycznym Simonetti 1997 nie wykazano skuteczności terapii doksorubicyną. Pozostałe schematy chemioterapii również autorzy przeglądu uznali za interwencje o niskiej lub nieudowodnionej skuteczności.

W przeglądzie systematycznym Lopez 2006 nie potwierdzono skuteczności tamoksyfenu (pomimo wyników przeglądu z Simonetti 1997), który uznany został za lek o nieudowodnionej skuteczności w porównaniu z leczeniem zachowawczym w leczeniu nieoperacyjnego RW. Schemat PIAF w porównaniu z monoterapią doksorubicyną (cisplatyna/interferon alfa 2b/doksorubicyna/5-fluorouracyl) został oceniony w jednym badaniu RCT. Odsetek odpowiedzi (obiektywnej) wynosił w grupie leczonej PIAF 20,9%, a w grupie leczonej doksorubicyną 10,5%. Mediana przeżycia w grupach wynosiła odpowiednio 8,67 miesiąca i 6,83 miesięcy. Odnotowano istotnie statystycznie częstsze występowanie objawów mielotoksyczności w grupie leczonej PIAF.

W przeglądzie systematycznym Ji 2011 [137] porównano rezultaty terapii oktreotydem (analog somatostatyny) z placebo lub brakiem leczenia. Nie potwierdzono jednak wyższej skuteczności leczenia aktywnego w stosunku do grupy kontrolnej w populacji państw zachodnich.

Omawiane powyżej metody leczenia nie zostały uwzględnione jako komparatory w analizie, gdyż na podstawie odnalezionych przeglądów są terapiami o nieudowodnionej lub wątpliwej skuteczności. Należy podkreślić, że międzynarodowe wytyczne nie zalecają stosowania w/w schematów chemioterapii poza badaniami klinicznymi. Zgodnie z wytycznymi (rozdział 2.6) opracowanymi na świecie nie ma przyjętego standardu postępowania z pacjentami w tym stadium choroby.

Wobec braku opcji terapeutycznych o udowodnionej skuteczności u pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (również po nieskutecznym leczeniu lokoregionalnym np. chemoembolizacji) sorafenib został porównany z aktualnym standardem postępowania czyli leczeniem wspomagającym + placebo. Należy tutaj podkreślić, że wobec braku potwierdzenia skuteczności jakichkolwiek innych opcji terapeutycznych ewentualne porównanie z nimi mogłoby prowadzić do błędnych wniosków.

## **Wyniki przeglądu Simonetti 1997 [63]**

### **Cel:**

Celem przeglądu jest ocena jakości, skuteczności i bezpieczeństwa niechirurgicznych metod leczenia raka wątrobowokomórkowego na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

### **Metodyka:**

W wyniku przeszukiwania bazy MEDLINE (listopad 1978 do grudzień 1995) odnaleziono 37 randomizowanych badań kontrolowanych oceniających działanie metod niechirurgicznego leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC). Wszystkie badania zostały ocenione pod względem jakości, wiarygodności zewnętrznej.

### **Wyniki:**

W 37 odnalezionych badaniach RCT włączono 2 803 pacjentów (mediana 56 pacjentów, zakres od 20 do 289). Prognoza dla pacjentów w badaniach była bardzo zróżnicowana, co uniemożliwiło zaprezentowanie informacji odnośnie ich charakterystyk. W 10 badaniach RCT włączono grupę kontrolną z placebo lub brakiem leczenia. W pozostałych 27 badaniach porównywano różne sposoby podawania chemioterapii (dożylnie lub dotętniczo z lub bez embolizacji tętnicy wątroby), hormono- lub immunoterapii.

### **Chemioterapia**

W 10 badaniach oceniano zastosowanie różnych chemioterapii - w 7 badaniach oceniano stosowanie doksorubicyny (DOKS) oraz w 2 badaniach stosowanie analogów doksorubicyny. W 6 badaniach oceniano skuteczność DOKS w porównaniu z innymi lekami (w monoterapii lub w skojarzeniu w schematach). Terapia doksorubicyną była istotnie statystycznie skuteczniejsza (przeżywalność w okresie 1 roku) niż terapia 5-fluorouracylem u pacjentów z nieoperacyjnym RW. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic wyników porównania pomiędzy doksorubicyną:

- vs brak leczenia (Lai 1988),
- + VM26 + 5-FU vs m-AMSA (aminoakrydyna) + VM26 + 5-FU (Bezwoda 1987),
- vs neocarzinostatin (Falkson 1984),
- vs m-AMSA (Falkson 1984),



W dwóch badaniach przedstawiono niejednorodne wyniki dotyczące porównania DOKS vs 5-FU + methil-CCNU (metylolomustyna) oraz 5-FU + streptozocin (Falkson 1978, Falkson 1984). Nie odnotowano różnic pomiędzy 4'dezoksrubicyną vs acivin (Falkson 1990).

W okresie 2 lat nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi lekami. Po tym okresie obserwacji przy życiu pozostawało niewielu pacjentów.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównania 5-FU podawanego dotętniczo z 5-FU i.v w schemacie z 4-epidoksrubicyną (Kajanti 1992).

Wykazano, że stosowanie doksrubicyny jest związane z wyższym ryzykiem występowania nudności, wymiotów oraz łysienia (które stwierdzono u prawie wszystkich pacjentów leczonych DOKS). W tabeli 6 zaprezentowano wyniki badań dotyczących chemioterapii.

### **Hormonoterapia**

Tamoksyfen był oceniany w 5 badaniach i porównywany z brakiem terapii (w jednym badaniu tamoksyfen był skojarzony z analogiem triptoreliny). W 7 badaniach wykazano poprawę przeżywalności jednorocznej po tamoksyfenie (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami) u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym – skumulowany OR = 2,2 (CI<sub>95%</sub> [1,4; 3,5]). Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy dla okresu 2 lat – OR = 1,5 (CI<sub>95%</sub> [0,8; 2,7]). W 1 z 4 badań odnotowano poprawę przeżywalności na granicy istotności statystycznej na korzyść monoterapii tamoksyfenem w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (wynik dla 1 roku). Wynik skumulowanego OR dla tych badań po 1 roku wynosił 2,0 (CI<sub>95%</sub> [1,1; 3,6]) (Chi kwadrat dla heterogeniczności p=0,3). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic po 2 latach terapii 1,2 (CI<sub>95%</sub> [0,6; 2,0]). Działania niepożądane występowały rzadko.

### **Wnioski**

Na podstawie badań włączonych do przeglądu stwierdzono, że brak jest dowodów na skuteczność chemioterapii zarówno systemowej, jak i dodanej do TAE (dotętnicza embolizacja) lub L-TAE (dotętnicza embolizacja lipiodolem), stąd jej stosowanie jest nieuzasadnione.

Tamoksyfen jest jedynym lekiem, który u pacjentów z zaawansowanym i nieoperacyjnym RZW może przynieść potencjalne korzyści (w przeglądzie Lopez 2006 nie potwierdzono wyników dotyczących skuteczności tamoksyfenu).

**Tabela 8**  
**Wyniki dla badań oceniających skuteczność różnych schematów chemioterapii w przeglądzie Simonetti 1997**

Badanie	Liczba pacjentów	Średnia wieku (zakres)	Terapia (liczba pacjentów w ramieniu)	Mediana przeżycia [tyg.]	Przeżycie 1 rok			Zgon związany z terapią
					Gr badana [%]	Gr kontr. [%]	OR [CI <sub>95%</sub> ]	[%]
Falkson 1978 (badanie krzyżowe tylko dla części pacjentów)	168	Brak oceny	a) doksorubicyna 60 mg/kg i.v. (42) b) 5-FU 600 mg/kg do p.o. - 45 c) 5-FU 600 mg/kg do p.o + streptozotocin 500 mg/kg i.v. - 34 d) 5-FU 600 mg/kg do p.o + MeCCNU 150 i.v. - 47	14 # 6 20 15	a) 34 # a) 34 # a) 34 #	b) 5 # c) 25 # d) 16 #	<b>8,06 [2,3; 28,2]</b> 1,50 [0,5; 4,5] 2,7 [0,9; 8,1]	Infekcja b) 4 c) 6
Melia 1983 (badanie krzyżowe)	35	47 [16; 47]	a) doksorubicyna 60 mg/mq i.v. – 21 b) VP-16 180 mg/mq i.v. - 14	16 13	a) 38 &	b) 11 &	3,1 [0,7; 13,6]	x
Choi 1984	39	50	a) doksorubicyna 70 mg/mq i.v. - 20 b) metotreksat 0,5 mg/kg + 5-FU 10 mg/kg + cyklofosamid 5 mg/kg i.v. + winkrystyna 0,025 mg/kg i.v. - 19	13 6,5	a) 5	b) 2,5	0,9 [0,1; 15,7]	x
Falkson 1984 (badanie krzyżowe tylko dla części pacjentów)	234	Brak oceny	a) DOKS 60 mg/kg i.v. – 65 b) 5-FU 325 mg/mq + MeCCNU 150 mg/kg i.v. - 62 c) 5-FU 400 mg/mq + streptozotocin 500 mg/mq i.v. – 62 d) DOKS 40 mg/kg i.v. + 5-FU 325 mg/mq + MeCCNU 110 mg/kg + - 45	x @ x x x	a) 9 a) 9 a) 9	b) 24 c) 18 d) 24	0,4 [0,1; 1,1] 0,5 [0,1; 1,5] 0,3 [0,1; 1,1]	x
Falkson 1984 (badanie krzyżowe tylko dla części pacjentów)	76	Brak oceny	a) DOKS 60 mg/kg i.v. – 29 * b) neocarzinostatin 2250 U/m1 i.v. – 31 * c) m-AMSA 120 mg/mq i.v. – 33 *	15 12 13	a) 15 a) 15 b) 89	b) 8 c) 10 c) 10	2,2 [0,4; 12]a 1,6 [0,3; 7,6] 0,7 [0,1; 4,3]	x
Bezвода 1987	47	41	a) DOKS 60 mg/mq i.v. + VM26 100 mg/mq + 5_FU 500 mg/mq i.v. – 24 b) m-AMSA 75 mg/mq + VM26 100 mg/mq + 5_FU 500 mg/mq i.v. 23	x x	a) 21	b) 9	2,5 [0,5; 12,5]	Infekcje” a) 8 b) 13

Badanie	Liczba pacjentów	Średnia wieku (zakres)	Terapia (liczba pacjentów w ramieniu)	Mediana przeżycia [tyg.]	Przeżycie 1 rok			Zgon związany z terapią
					Gr badana [%]	Gr kontr. [%]	OR [CI <sub>95%</sub> ]	[%]
Falkson 1987	86	Brak oceny większość > 60 lat	a) mitoksantron 14 mg/mq i.v. – (brak danych) b) cisplatyna 75 mg/mq i.v. – (brak danych)	14 14	Brak oceny			kardiotoksyczność 1/(brak danych)
Lai 1988	106	54 [16; 80]	a) DOKS 60 mg/mq i.v. – 60 b) brak terapii – 46	10,6 7,5	a) 3	b) 2	1,5 [0,1; 15,2]	kardiotoksyczność 10
Falkson 1990	75	Brak oceny	a) 4' dezoksyDOKS 30 mg/mq i.v. -30 b) acivin 20 mg/mq i.v. - 26	21,4 11,6	a) 23	b) 23	1,0 [0,3; 3,5]	Posocznica 3
Kajanti 1992	20	53 [21; 85]	a) 4' epidoksorubicyna + 5-FU 500 mg/mq i.a. - 10 b) 4' epidoksorubicyna + 5-FU 500 mg/mq i.v. - 10	15,2 13,8	a) 10	b) 10	1,0 [0,06; 17,2]	x

# – pacjenci bez uprzedniej chemioterapii,

@ – brak danych o całej grupie

\* – pacjenci stratyfikowani wg miejsca pochodzenia: pacjenci z Ameryki północnej i Europy zrandomizowani do neocarzinostatin lub m\_AMSA, pacjenci z południowej Afryki zrandomizowani do neocarzinostatin lub doksorubicyną. 9 pacjentów zostało włączono o badania po przeprowadzenia pierwszego ramienia badania cross-over

& – 8 miesięczna przeżycie

x – nie raportowano

**Tabela 9**  
**Wyniki dla badań oceniających skuteczność hormonoterapii**

Badanie	Liczba pacjentów	Średnia wieku (zakres)	Terapia (liczba pacjentów w ramieniu)	Mediana przeżycia [tyg.]	Przeżycie 1 rok			Przeżycie 2 lata			Zgon związany z terapią
					Gr badana [%]	OR [CI <sub>95%</sub> ]	OR [CI <sub>95%</sub> ]	Gr badana [%]	OR [CI <sub>95%</sub> ]	OR [CI <sub>95%</sub> ]	[%]
Melia	59	52 [20; 73]	a) DOKS 60 mg/kq + tamoksyfen 20 mg/d - 29 b) DOKS 60 mg/mq - 30	6 8	a) 16	b) 11	1,6 [0,3; 7,6]	a) 16	b) 11	1,6 [0,3; 7,6]	x
Farinati	38	64	a) tamoksyfen 30 mg/d - 19 b) brak leczenia - 19	36 8	a) 22	b) 5	3,8 [0,6; 25]	x	x	x	x
Uchino	30	59 [31; 75]	a) DOKS 13 mg/mq i.a. + cisplatina 60 mg/kq + 5-FU mg/d p.o. + tamoksyfen 25 mg/mq/d i medroksy-progesteron 40 mgp.o. - 15 b) DOKS 13 mg/mq i.a. + cisplatina 60 mg/kq + 5-FU mg/d p.o - 15	NR NR	a) 44	b) 33	2,4 [0,5; 10,9]	a) 44	b) 14	3,8 [0,7; 21]	x
Elba	22	Brak oceny	a) tamoksyfen 60 mg/d - 11 b) brak terapii - 11	74 52	a) 72	b) 54	2,1 [0,4; 11,6]	a) 40	b) 9	5,7 [0,9; 36]	x
Martinez-Cerezo	36	66	a) tamoksyfen 20 mg/d - 20 b) brak terapii - 16	37 25	a) 48	b) 9	7,4 [1,8; 30,3]	x	x	x	x
Manesis	85	62	a) tamoksyfen 30 mg/d + triptorelin 3,75 mg i.m./mies. - 33 b) flutamid 750 mg/d + triptorelin 3,75 mg i.m./mies. - 23 c) placebo - 29	40 # 16 # 18 #	a) 28 b) 8	c) 6 c) 6	3,9 [1,1; 14] 1,3 [0,2; 9,8]	x	x	x	x
Castells	120	65	a) tamoksyfen 20 mg/d - 58 b) placebo - 62	NR NR	a) 51	b) 43	1,3 [0,6; 2,6]	a) 27	(b) 29	0,8 [0,3; 1,6]	x

# – średnia przeżycia,  
 NR – nie raportowano

## Wyniki przeglądu Llovet 2003 [64]

### Cel

Celem przeglądu jest ocena jakości, skuteczności metod leczenia raka wątrobowokomórkowego na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

### Metodyka

Do analizy włączono badania oceniające przeżywalność pacjentów po terapii pierwszej linii nieresekcyjnego HCC. Przeszukano bazy PubMed, Cochrane oraz Cancerlit oraz ręcznie czasopisma opublikowane w języku angielskim pomiędzy 1978 rokiem a majem 2002 roku.

Ogółem odnaleziono 63 badania RCT. Odnaleziono również dużą liczbę badań kohortowych. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie odnalezionych publikacji z podziałem na rodzaj interwencji. Analizę włączonych badań dotyczących leczenia HCC podzielono wg dwóch kategorii: terapii oraz leczenia paliatywnego. Do terapii zakwalifikowano następujące metody terapeutyczne: resekcja, transplantacja wątroby, przezskórna ablacja. Zaznaczono, że celem leczenia paliatywnego nie jest całkowite wyleczenie, lecz uzyskanie odpowiedzi na leczenie lub wydłużenie czasu przeżycia.

**Tabela 10**  
**Wyniki przeszukiwania baz informacji medycznej Llovet 2003**

Rodzaje badań i metody leczenia	Liczba badań
<b>Badania RCT</b>	
Duże (> 1000 pacjentów)	0
Małe	x
- przez skórne wstrzyknięcie etanolu	5
- embolizacja / chemoembolizacja tętnicza	17
- chemioterapia tętnicza (lipiodolizacja)	10
- wewnętrzne napromieniowanie	3
- tamoksyfen	9
- chemioterapia systemowa	9
- interferon	4
- octeotride	2
- antaindogeny, megestrol	2
- inna terapia	2
<b>RAZEM</b>	<b>63</b>
<b>Metaanalizy</b>	
Indywidualnych danych pacjentów (RCT)	0
Badań (RCT)	x
- embolizacja / chemoembolizacja tętnicza	7

Rodzaje badań i metody leczenia	Liczba badań
- tamoksyfen	7
<b>Badania kohortowe</b>	
Resekcja chirurgiczna	Nie podano liczby badań kohortowych lub obserwacyjnych z uwagi na ich bardzo dużą ilość
Transplantacja wątroby	
- pobrana od zmarłego	
- pobrana od żywej osoby	
Terapia przez skórę	
- przez skórne wstrzyknięcie etanolu	
- ablacja radiologiczna	
- krioablacja	
- koagulacja mikrofalowa	

### **Wnioski**

Pacjenci w bardzo wczesnej fazie HCC (faza 0 - stage) lub wczesnej (faza 1) są najlepszymi kandydatami do resekcji, gdy występuje u nich pojedyncza zmiana (dodatkowo brak nadciśnienia wrotnego oraz podwyższonego poziomu bilirubiny). Transplantacja powinna być rozpatrywana u pacjentów, u których występują mniej niż 3 guzki (mniejsze niż 3 cm) lub pojedynczy nowotwór mniejszy niż 5 cm i upośledzenie funkcji wątroby. W przypadku długiego oczekiwania na transplantację rekomendowana jest terapia adjuwantowa lub przezskórne leczenie. Można w takim przypadku rozpatrywać transplantację jednego płata od żywego dawcy. W przypadku występowania małego niereskcyjnego RW powinna być rozpatrzona terapia przezskórna (lokoregionalna) – ablacja etanolem lub ablacja radiologiczna. Bezobjawowi pacjenci z rozszanymi zmianami (faza B) są najlepszymi kandydatami do stosowania chemoembolizacji zwłaszcza w grupie Ch-P-A z wyrównaną marskością wątroby. Pacjenci z zaawansowanym nowotworem (faza C) z naciekami na naczynia lub rozprzestrzenionym nowotworem poza obszar wątroby lub ogólnym złym stanie klinicznym (skala ECOG 1-2) powinni być leczeni nowymi chemioterapeutykami w ramach badań klinicznych. Pacjenci w stanie terminalnym (faza D), których stan fizyczny jest bardzo ciężki (performance status test score > 2) lub tumour burden (Okuda faza III) powinni otrzymywać jedynie terapię objawową.

### **Wyniki przeglądu Lopez 2006 [65]**

#### **Cel**

Celem przeglądu jest ocena jakości, skuteczności metod leczenia raka wątrobowokomórkowego na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

#### **Metodyka**

W analizowanym przeglądzie dokonano uaktualnienia wyników (na lata 2002 do 2005) uzyskanych w przeglądzie Llovet 2003. Nie przeprowadzono agregacji wyników z wynikami wcześniejszego

przeglądu, ale przedstawiono je osobno dla tego okresu. Z 223 opublikowanych w tym okresie doniesień do analizy włączono 16 badań spełniających kryteria włączenia (badania RCT 3 fazy, opublikowane w pełnym tekście w języku angielskim, oceniające leczenie RW pierwszej linii). 6 badań oceniało skuteczność przezskórnej ablacji, 4 inne leczenie lokoregionalne oraz 6 leczenie systemowe. W 4 badaniach włączono ponad 200 pacjentów. W 12 przypadkach ocena przeżycia była pierwszorzędnym punktem końcowym. Połowa z włączonych do analizy badań została oceniona jako badania wysokiej jakości (w 10-punktowej zmodyfikowanej skali Jadad).

**Tabela 11.**  
**Wyniki przeglądu systematycznego Lopez 2006 dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym**

Terapia		
<b>Wyniki badań 1978-2002</b>		
Tamoksyfen	7 badań RCT porównujących tamoksyfen z leczeniem zachowawczym w grupie 898 pacjentów	<p><b>Wyniki:</b> Nie odnotowano różnic wyników pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżywalności. W metaanalizie nie wykazano zmian w przeżywalności ani nie uzyskano odpowiedzi na leczenie za pomocą tamoksyfenu.</p> <p><b>Zalecenia / wnioski:</b> Terapia tamoksyfenem nie jest zalecana w terapii pacjentów z zaawansowanym RW.</p>
<b>Wyniki badań 2002-2005</b>		
Tamoksyfen	3 badania RCT (N=1125)	Wykazano szkodliwy wpływ stosowania tamoksyfenu na przeżywalność pacjentów.
Tamoksyfen + oktreotyd	1 badanie oceniające kombinację terapii tamoksyfenem i oktreotydem w porównaniu z 5-FU + MMC (mitomycyna) u 30 pacjentów	W badaniu odsetek pacjentów, którzy przeżyli 1 rok wynosił w grupie leczonej tamoksyfenem (40 mg/d) + oktreotydem (0,6 mg/d) - 64%, a w grupie leczonej 5-fluorouracylem i.v. + MMC (20–30 mg q.w.) i.v. - 21%. Konieczna jest ocena bezpieczeństwa stosowania tego schematu.
Oktreotyd	1 badanie oceniające długodziałający oktreotyd w porównaniu z placebo (N=70)	Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy wyników w odniesieniu do skuteczności pomiędzy grupami.
PIAF	1 badanie RCT porównujące PIAF (cisplatyna/interferon alfa 2b/doksorubicyna/5-fluorouracyl) z monoterapią doksorubicyną (N=188).	Odsetek odpowiedzi (obiektywnej) wynosił w grupie leczonej PIAF 20,9%, a w grupie leczonej doksorubicyną 10,5%. Mediana przeżycia w grupach odpowiednio wynosiła 8,67 miesiąca i 6,83 miesiąca (p=0,83). Odnotowano istotnie statystycznie częstsze

Terapia		
		występowanie objawów mielotoksyczności w grupie leczonej PIAF. Śmiertelność związana z leczeniem wynosiła 9% w grupie PIAF w wyniku reaktywacji HBV oraz niewydolności nerek.
Seocalcitol	Badanie RCT porównujące seocalcitol z placebo (N=746).	Nie wykazano różnic wyników pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego (9,6 mies. w grupie seocalcitolu oraz 9,2 mies. w grupie placebo)
Nolatreksed	Badanie RCT porównujące nolatreksed z doksorubicyną (N=446).	Mediana przeżycia wyniosła 5 miesięcy w grupie leczonej nolatreksedem oraz 7,5 miesiąca w grupie doksorubicyny.

### **Wnioski autorów przeglądu**

Mieszanki hormonalne (hormonal compounds) oraz konwencjonalne zewnętrzne napromieniowanie (conventional external beam radiation) nie wykazują skuteczności w odniesieniu do wydłużenia okresu przeżycia. Metaanaliza 7 badań RCT porównujących tamoksyfen z terapią zachowawczą (conservative management) na łącznej populacji 898 pacjentów nie wykazała ani korzyści w leczeniu nowotworu ani w wydłużeniu okresu przeżycia. Dlatego też, terapia ta jest odradzana w leczeniu zaawansowanego HCC.

Chemioterapia ogólnoustrojowa (systemic chemotherapy) była badana w 9 badaniach RCT. Najczęściej stosowanym środkiem in vitro i in vivo była doksorubicyna i cisplatyna. Doksorubicyna podawana systemowo była oceniana na łącznej populacji ponad 1 000 pacjentów. W badaniach tych stwierdzono, że powoduje częściową odpowiedź na leczenie u około 10% pacjentów, bez jakiegokolwiek wpływu na wydłużenie okresu przeżycia. Nie potwierdzono wstępnych, korzystnie zapowiadających się wyników dla stosowania interferonu i oktreotydu.

### **Wyniki przeglądu Ji 2011**

#### **Cel:**

Celem przeglądu jest ocena wpływu terapii octreotydem na przeżycie pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym.

#### **Metodyka:**

W wyniku przeszukiwania bazy MEDLINE (1966 do grudzień 2010), Embase (1980 do grudzień 2010), Cochrane Library, Web of Science (1981 do grudzień 2010) oraz Pubmed (aktualizacja do 2010 roku) odnaleziono 11 randomizowanych badań kontrolowanych porównujących terapię



---

octreotydem z placebo lub brakiem leczenia u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. 6 badań zostało opublikowanych w języku angielskim, pozostałe w języku chińskim.

### **Wyniki:**

Do 11 odnalezionych badań włączono 802 pacjentów. Przeprowadzona meta analiza 9 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe przeżycie całkowite po 6-ciu i 12-u miesiącach w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio  $RR=1,41$   $CI_{95\%}[1,12; 1,77]$  dla 6-ciu miesięcy oraz  $RR=2,66$   $CI_{95\%}[1,30; 5,44]$  dla 12-u miesięcy). W przypadku włączenia do metaanalizy badań z grupą kontrolną obejmującą wyłącznie brak leczenia, badań przeprowadzonych na populacji chińskiej lub też badań o liczebności >50 pacjentów oraz trwających ponad 2 lata wnioskowanie nie ulega zmianie (wykazana jest przewaga leczenia aktywnego w odniesieniu do przeżycia całkowitego). W przypadku jednak włączenia do analizy wyłącznie badań z grupą kontrolną przyjmującą placebo lub tych, przeprowadzonych w populacji państw zachodnich różnica nie jest istotna statystycznie.

### **Wnioski**

Na podstawie badań włączonych do przeglądu stwierdzono, że terapia octreotydem może zwiększyć przeżycie całkowite u chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowo komórkowym. Brak jest dowodów na skuteczność tego leczenia w populacji rasy kaukaskiej.

## 3. INTERWENCJA

### 3.1. Porównywane interwencje

W ramach analizy efektywności klinicznej porównywano tosyłat sorafenibu (SOR w dawce 400 mg, dodatkowo w analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla 200 mg) z placebo.

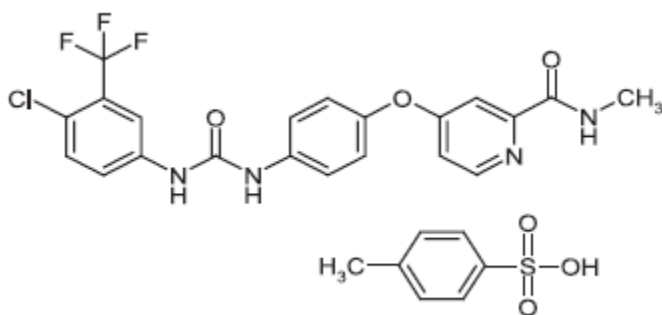
#### 3.1.1. Tosylat sorafenibu (Nexavar®) [35, 36, 37, 38]

Sorafenib (Nexavar®, BAY43-9006, (4-{3-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl] ureido}phenoxy)-N2-methylpyridine-2-carboxamide-4-methylbenzenesulfonate, Tosylat sorafenibu) jest inhibitorem licznych kinaz, w tym kinaz serynowo-treoninowych oraz kinaz tyrozynowych. [36, 37]

Kod ATC: L01XE05

#### Rysunek 1

Wzór strukturalny tosylatu sorafenibu (Nexavar®) [37]



#### Rejestracja

Sorafenib uzyskał w EMA pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w dawce 400 mg dwa razy na dobę (bid) w lipcu 2006 roku w terapii zaawansowanego raka nerki, a w listopadzie 2007 roku w terapii raka wątrobowokomórkowego. [36, 37]

#### Postać farmaceutyczna

Sorafenib produkowany jest w formie czerwonych, dwuwypukłych 200 mg tabletek powlekanych.

## Mechanizm działania

Sorafenib wykazuje zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* działanie przeciwproliferacyjne i przeciwiangiogenne. Hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych z towarzyszącym zmniejszeniem angiogenezy nowotworowej poprzez hamowanie aktywności docelowych enzymów i(lub) czynników zlokalizowanych w komórkach guza oraz w unaczynieniu guza.

Średnia dostępność biologiczna sorafenibu w postaci tabletek doustnych w porównaniu z roztworem doustnym wynosi 38-49%, całkowita dostępność biologiczna nie jest znana.  $T_{max}$  wynosi ok. 3 h, wchłanianie leku podanego z wysokotłuszczowym posiłkiem jest o 30% mniejsze w porównaniu z wchłanianiem po podaniu leku na czczo. Lek w 99,5% wiąże się z białkami osocza. Stan stacjonarny uzyskuje się po 7 dniach stosowania leku.  $T_{1/2}$  wynosi 25-48 h. Lek ulega metabolizmowi w wątrobie, który polega na oksydacji z udziałem izoenzymu CYP3A4, cytochromu P-450 oraz glukuronizacji z udziałem UGT1A9. Wydalany jest z moczem (w postaci metabolitów) i kałem (w postaci metabolitów oraz w formie niezmienionej). Farmakokinetyka sorafenibu nie zależy od płci, wieku oraz masy ciała. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży. Ekspozycja na lek u osób z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek lub wątroby jest podobna jak u osób zdrowych; brak danych dotyczących stosowania sorafenibu u osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). [36, 37]

## Działania niepożądane (przedstawione w charakterystyce produktu leczniczego):

- biegunka,
- nudności,
- uczucie osłabienia lub zmęczenia,
- ból (w tym ból w jamie ustnej, ból brzucha, kości, głowy, bóle nowotworowe),
- łysienie,
- zaczerwienienie twarzy,
- zespół ręka-stopa (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa),
- świąd lub wysypka,
- wymioty,
- krwawienie (w tym krwawienia wewnętrzne, jelit, dróg oddechowych, krwotoki),
- podwyższone ciśnienie tętnicze lub okresowe wzrosty ciśnienia krwi,
- dolegliwości grypopodobne,
- gorączka,
- niestrawność,
- zaparcie,
- trudności w połykaniu,
- zapalenie lub suchość w jamie ustnej,

- utrata masy ciała,
- utrata łaknienia,
- ból stawów lub mięśni (artralgia),
- zaburzenia czucia w palcach rąk i stóp, także mrowienie lub drętwienie,
- depresja,
- zaburzenia erekcji (impotencja),
- chrypka,
- trądzik,
- cechy zapalenia skóry, skóra sucha i łuszcząca się,
- szумы uszne,
- zapalenie błony śluzowej (wyściółki) żołądka i zgaga (choroba refluksowa przełyku),
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki,
- zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka) spowodowana wysokimi stężeniami bilirubiny,
- stan zapalny pęcherzyka żółciowego i (lub) dróg żółciowych,
- odczyny uczuleniowe (w tym reakcje ze strony skóry i katar sienny),
- zapalenie mieszków włosowych (folliculitis),
- zakażenia,
- odwodnienie,
- powiększenie piersi,
- uporczywy wyciek z nosa,
- wyprysk (egzema),
- zawał serca, niewydolność serca lub ból w klatce piersiowej,
- niedoczynność tarczycy,
- wykwity skórne (np. rumień wielopostaciowy mniejszy),
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi,
- perforacja przewodu pokarmowego,
- odwracalny obrzęk mózgu, (bóle głowy, zaburzenia świadomości, drgawki, zaburzenia widzenia),
- łagodne, miejscowe zmiany rozrostowe skóry (rogowiak kolczystokomórkowy) / rak skóry.

[36, 37]

## 4. METODYKA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

W ramach analizy efektywności klinicznej porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu z placebo w leczeniu terapii pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, przy czym w analizie skuteczności ograniczono się tylko do dawki zarejestrowanej (400 mg bid), natomiast w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie dostępne dane (w tym również dotyczące innych dawek).

### 4.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych (opublikowanych w postaci pełnych tekstów, jak i abstraktów) odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego, wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej (w tym baz informacji medycznej),
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych (w miarę możliwości),
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych,
- opracowanie wniosków końcowych.

### 4.2. Kryteria włączenia badań do analizy

Do analizy efektywności klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 4.2.1. Kryteria włączenia

##### Populacja docelowa

- dorośli pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego oraz po progresji po leczeniu operacyjnym/lokoregionalnym).

### Oceniana interwencja

- sorafenib w dawce 400 mg dwa razy dziennie w monoterapii,
- sorafenib w dawce 200 mg dwa razy dziennie i 400 mg dwa razy dziennie w monoterapii w ocenie bezpieczeństwa.

### Komparatory

- placebo.

### Punkty końcowe

#### *Pierwszorzędowe:*

- śmiertelność / przeżycie całkowite (OS),
- czas do objawowej progresji (TTSP),
- działania niepożądane.

#### *Drugorzędowe:*

- odpowiedź na leczenie (CR, PR),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- czas do progresji (TTP),
- progresja (PD),
- stabilizacja (SD).

### Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną fazy III w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa,
- badania obserwacyjne i eksperymentalne w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa,
- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim, hiszpańskim lub polskim,
- opublikowane w postaci pełnych tekstów lub doniesień konferencyjnych (abstraktów).

#### 4.2.2. Kryteria wykluczenia

- sorafenib w terapii skojarzonej,
- badania I fazy,
- populacja azjatycka.

### 4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim m.in. kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, słowa kluczowe używane następnie w strategii wyszukiwania elektronicznych baz informacji medycznej oraz metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

#### 4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę publikacji (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym również ewentualne występowanie rzadkich działań niepożądanych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło trzech analityków (MW, ANK, DB). W przypadku niezgodności opinii w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (MG). Niezależne wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziła jedna osoba (MB). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (DB). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie na końcu opracowania.

W przypadku obcojęzycznych baz informacji medycznej szukano artykułów w języku angielskim, francuskim, hiszpańskim i niemieckim. Korzystano także z piśmiennictwa wymienianego w odnalezionych artykułach (referencje dostępnych doniesień), docierając w ten sposób do dalszych badań.

**Tabela 12.**  
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	hepatocellular cancer, hepatocellular tumor, liver cancer, hepatocellular carcinoma, hepatoma, hepatocellular, liver tumor, liver carcinoma, HCC
Interwencja	sorafenib tosylate, Nexavar, BAY 43-9006, 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methyamide-4-methylbenzenesulfonate, sorafenib
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o <u>możliwie wszystkich działaniach niepożądanych</u>, również ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.</i>

#### 4.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego korzystano z:

- baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych (m.in. ASCO),
- rejestrów badań klinicznych (m.in. ClinicalTrials.gov).

W celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz badań wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
  - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
  - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Center for Reviews and Dissemination,
- CancerLit,
- American Society of Clinical Oncology (ASCO),



- European Society for Medical Oncology (ESMO),
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov),
- Strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (szczegółowy wykaz stron wraz z wynikami wyszukiwania podano w Aneksie),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA),
- Referencje dostępnych publikacji naukowych,
- Konsultacje z autorem badania SHARP za pośrednictwem Zamawiającego (producenta leku).

Przeszukania trzech podstawowych baz danych (Cochrane, Embase, PubMed) dokonano 23 sierpnia 2012 roku, natomiast pozostałe bazy oraz strony internetowe, wskazanych w opracowaniu instytucji, zostały przeszukane 17 marca 2008 roku.

#### 4.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez co najmniej dwóch analityków będących współautorami analizy (DB, BS). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu oraz korzystano z pomocy innego eksperta. W procesie selekcji badań w oparciu o pełne teksty uczestniczyło dwóch analityków (MW, ANK / AT, MB - aktualizacja), którzy oceniali badania kliniczne pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy. W tej części selekcji publikacji nie stwierdzono istotnych niezgodności pomiędzy analitykami.

W trakcie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przy kwalifikacji badań do dalszej oceny kierowano się kryteriami włączenia i wykluczenia, dotyczącymi zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Do analizy bezpieczeństwa włączano wszystkie randomizowane badania kontrolowane oraz badania o niższym stopniu wiarygodności (badania obserwacyjne), w których odnaleziono informacje o możliwych działaniach niepożądanych, w tym również ciężkich i rzadkich, zgodnie z zaleceniami wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. (AOTM – 2010 [257]).

#### 4.4. Ocena wiarygodności badań

W wyniku oceny wiarygodności badań klinicznych przypisano im odpowiednie współczynniki wiarygodności, zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach (*Evidence Based Medicine*).

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,

- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna, nastawienie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania, na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem następujących czynników:

- populacja (liczebność),
- interwencja w grupie badanej oraz kontrolnej (sposób podania, czas podania),
- okres interwencji/obserwacji klinicznej,
- metodyka badania w odniesieniu do:
  - typu badania (RCT/RCT cross-over, obserwacyjne),
  - sposobu zbierania danych (prospektywne/retrospektywne),
- podtyp badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

W celu ujednoczenia i standaryzacji postępowania przy ocenie badań, przygotowano formularz, który wykorzystano przy weryfikacji wszystkich publikacji włączonych do analizy. Każde badanie zostało niezależnie ocenione przez dwie osoby (ANK, MW / AT, MB - aktualizacja), a w razie niezgodności ostateczna ocena ustalana była w drodze konsensusu lub przy udziale trzeciego eksperta (MG / DB - aktualizacja).

Do analizy zakwalifikowano badania bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad. Wszystkie wyniki zostały dodatkowo ocenione za pomocą skali GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), która służy do oceny jakości dowodów naukowych. Ponadto, zgodnie z wytycznymi AOTM, każdemu badaniu przypisano symbol zgodny z klasyfikacją badań według ich typu i podtypu. Formularze dla skal Jadad i GRADE, tabelę klasyfikacji badań dotyczących terapii oraz wyniki oceny włączonych do analizy badań przedstawiono w aneksie.

#### 4.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (ANK, AT - aktualizacja) według opracowanego formularza dla ekstrahowanych badań. Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone przez drugiego analityka (MG / MF - aktualizacja). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków wyjaśniano rozbieżności w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (MW / DB - aktualizacja). Wzór formularza (wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z publikacji) zamieszczono w aneksie na końcu opracowania.

## 4.6. Analiza statystyczna

Z uwagi na ograniczoną liczbę badań oraz ich zróżnicowanie nie było możliwe przeprowadzenie kumulacji wyników w metaanalizie. Dla każdego ocenianego punktu końcowego przedstawiono osobno wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach wraz z wynikami analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania.

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR – ryzyko względne,  $OR_{\text{peto}}$  – iloraz szans) oraz parametrów bezwzględnych (RD lub NNT) celem zobrazowania różnic w sile interwencji. W przypadku, gdy różnica między grupami była istotna statystycznie podawano NNT (lub NNH dla profilu bezpieczeństwa), a gdy różnica była nieistotna statystycznie podawano RD.

Wartość **PETO OR** obliczano w sytuacji, gdy w jednej z porównywanych między sobą grup nie wystąpiło ani jedno zdarzenie dla danego punktu końcowego.

Wartość **NNT** (Number Needed to Treat) oznacza liczbę pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać jeden pożądany efekt zdrowotny lub aby uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego i obliczana jest jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka ( $1/ARR$ ).

Wartość **NNH** (Number Needed to Harm) oznacza liczbę pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jest jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka  $ARI$  ( $1/ARI$ ).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy (**WMD**).

**Wartość p** podana w zestawieniach wyników jest wartością wyekstrahowaną z publikacji albo została obliczona na podstawie danych zawartych w tych publikacjach. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2003,
- kalkulatory (nakładki na program MS Excel) do szacowania parametrów względnych i bezwzględnych,

W niniejszym przeglądzie systematycznym przedstawiono szczegółowe wyniki danych niezagregowanych w odpowiednich tabelach.

## **5. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH**

### **5.1. Charakterystyka opracowań wtórnych**

Odnaleziono 10 przeglądów literatury, w tym 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii sorafenibem zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. W tabeli na następnej stronie przedstawiono wyniki i wnioski autorów przeglądów.

Tabela 13.  
Charakterystyka opracowań wtórnych dotyczących leczenia pacjentów sorafenibem

Opracowanie	Typ opracowania	Cel opracowania	Metody	Wyniki	Wnioski autorów przeglądów
Wu 2008 [59]	przegląd systematyczny z metaanalizą	Ocena częstości występowania nadciśnienia wśród pacjentów z nowotworami leczonych SOR 400 mg bid. Rak nerkowo komórkowy oraz inne guzy łite (solid tumors)	Przeszukane bazy danych: 1. Medline (1966-2007), 2. Web of Science 3. ASCO (2004-2007)  Kryteria włączenia badań do opracowania: 1. badania prospektywne 2. populacja pacjentów z nowotworami leczonymi SOR w dawce 400 mg bid, zawierające dane dotyczące występowania nadciśnienia tętniczego	Do przeglądu włączono 9 z 233 odnalezionych badań. Łącznie udział w badaniach wzięło 4 599 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, RW oraz innymi nowotworami. Częstość nadciśnienia tętniczego 3 stopnia wśród pacjentów leczonych SOR 400 mg bid wynosiła 23,4% (CI <sub>95%</sub> [16,0; 32,9]), natomiast nadciśnienie 4 stopnia stwierdzono u 5,7% (2·5–12·6%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nadciśnienia tętniczego pomiędzy pacjentami z rakiem nerki a pacjentami cierpiącymi na inne rodzaje nowotworów: (RR dla wszystkich stopni łącznie 1,03 (CI <sub>95%</sub> [0,73; 1,45]), p=0,89; dla stopni 3 i 4: RR=1,23 (CI <sub>95%</sub> [0,76; 1,99]), p=0,40). Stosowanie SOR w porównaniu z grupą kontrolną było związane ze statystycznie istotnym wzrostem ryzyka występowania wszystkich stopni nadciśnienia tętniczego (RR=6,11 (CI <sub>95%</sub> [2,44; 15,32]), p<0,001).	Stosowanie SOR u pacjentów z nowotworami związane jest ze znamienym statystycznie ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego. W celu zapobieżenia powikłaniom sercowo-naczyniowym rekomendowany jest nadzór nad procesem leczenia.
Chu 2008 [60]	przegląd systematyczny z metaanalizą	Oszacowanie ryzyka wystąpienia objawów zespołu ręka-stopą (HFSR) u pacjentów leczonych SOR	Przeszukane bazy danych (2004-lipiec 2007): 1. Pubmed, 2. Web of Science 3. ASCO  Kryteria włączenia badań do opracowania: 1. badania prospektywne 2. pacjenci leczenia SOR	W 11 włączonych do analizy badaniach łącznie uczestniczyło 4 883 pacjentów z nowotworami przerzutowymi. Wśród pacjentów leczonych SOR częstość występowania wszystkich stopni HFSR wyniosła 33,8% (CI <sub>95%</sub> [24,5; 44,7]). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy pacjentami z rakiem nerkowokomórkowym a pacjentami z innymi nowotworami (RR=1,52, CI <sub>95%</sub> : 1,32-1,75%, p<0,001). Częstość występowania HFSR wyższych stopni wyniosła 8,9% (CI <sub>95%</sub> [7,3; 10,7]). Terapia SOR w porównaniu z grupą kontrolną była związana z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia HFSR (RR=6,6 (CI <sub>95%</sub> [3,7; 11,7]), p<0,001).	Stosowanie SOR jest związane ze znamienym ryzykiem wystąpienia HFSR. Konieczny jest nadzór nad procesem leczenia oraz przeprowadzenie dalszych badań w celu zredukowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Opracowanie	Typ opracowania	Cel opracowania	Metody	Wyniki	Wnioski autorów przeglądów
<b>Takimoto 2008 [61]</b>	przeгляд badań klinicznych	Ocena profilu bezpieczeństwa, farmakokinetyki oraz działania przeciwnowotworowego sorafenibu w kombinacji z innymi lekami cytotoksycznymi stosowanymi u pacjentów z nowotworami	-	SOR w kombinacji z innymi lekami był generalnie dobrze tolerowany. Najczęściej występowały działania niepożądane od łagodnych do umiarkowanych (najczęściej dermatologiczne, ze strony przewodu pokarmowego). Większość badań rekomenduje do terapii skojarzonej SOR w dawce 400 mg bid. Zaobserwowano wskaźnik kontroli choroby od 33 do 92% (obejujące wyniki uzyskano u pacjentów z RW, NSCL leczonych SOR + paklitaksel/karboplatyna, doksorubicyna lub gefitinib)	SOR charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa
<b>Strumberg D [62]</b>	przeгляд literatury	Ocena profilu bezpieczeństwa, skuteczności i farmakokinetyki SOR u pacjentów z nowotworami w oparciu o wyniki 4 badań I fazy. Łącznie 173 pacjentów w tym m.in. 10 z RZW, 66 z rakiem okrężnicy, 15 z żołądkowo-jelitowym, nieznanego etiologii 31.	-	Łącznie we włączonych badaniach uczestniczyło 173 pacjentów. SOR generalnie był dobrze tolerowany. Najczęściej występowały działania niepożądane od łagodnych do umiarkowanych (zmęczenie – 40%, zaburzenia odżywiania – 35%, biegunka – 34%, wysypka – 27%, zespół ręka-stopa – 25%). SOR wykazał działanie przeciwnowotworowe głównie u pacjentów z rakiem nerki oraz RW (38 z 137 (28%) pacjentów uzyskało stabilizację choroby)	SOR w dawce 400 mg bid stanowi optymalną terapię dla badań II i III fazy
<b>Xie 2012 [138]</b>	jakościowy przeгляд systematyczny	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa SOR w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym.	Przeszukanie bazy PubMed i ISI (styczeń 2000-listopad 2011) Kryteria włączenia: artykuły lub abstrakty dotyczące dorosłych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym leczonych sorafenibem w monoterapii lub w połączeniu z terapią systemową lub lokoregionalną. Kryteria wykluczenia: badania na pacjentach z innymi nowotworami, badania retrospektywne,	Do przeglądu włączono 21 z 133 odnalezionych badań, 7 dotyczyło SOR w monoterapii, zawierających łącznie dane o 1072 pacjentach, głównie mężczyzn poniżej 70 r.ż. z marskością wątroby (klasą A na skali Child-Pugh) i 14 dotyczących SOR w politerapii (łącznie 470 pacjentów). Opisane w przeglądzie badania dotyczące SOR w monoterapii przedstawiały następujące zakresy wyników: całkowite przeżycie od 5 do 15,6 mc, TTP od 3 do 5,5 mc, DCR (disease control rate) od 26 do 82%. Występowanie działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia było raportowane z bardzo różną częstością: zespół ręka-stopa od 3 do 27%, biegunka od 0 do 82%, zmęczenie od 0 do 91%.	SOR charakteryzuje się istotnym statystycznie lecz umiarkowanym klinicznie wpływem na przeżycie pacjenta oraz kontrolę objawów choroby

Opracowanie	Typ opracowania	Cel opracowania	Metody	Wyniki	Wnioski autorów przeglądów
Salhab 2011 [139]	przeгляд systematyczny badań klinicznych z metaanalizą (dla wybranych interwencji)	Ocena skuteczności terapii stosowanych w leczeniu raka wątrobowokomórkowego	Przeszukanie baz Medline, Cancerlit, Embase, Cochrane Library (2078-2010). Kryteria włączenia: artykuły opisujące RCT dotyczące terapii pierwszej linii w HCC, zawierające całkowite przeżycie lub prawdopodobieństwo braku nawrotu w skali roku lub dwóch jako punkt końcowy Kryteria wykluczenia: badania II fazy, RCT, których protokołów nie opublikowano, lub przedstawiono w postaci abstraktów, badania dotyczące pacjentów z rakiem metastatycznym.	Spośród 193 RCT odnalezionych w wyniku przeszukania baz, kryteria włączenia i wykluczenia spełniały 32 badania, z czego do analizy włączono 17. 3 z nich dotyczyły zastosowania SOR. Dane zaprezentowano w sposób opisowy: Na leczenie odpowiedziało od 43 do 53% badanych mediana całkowitego przeżycia była większa w stosunku do placebo o od 2,3 do 2,8 mc. Zdarzenia niepożądane opisano w oparciu o cztery badania kliniczne sorafenibu I fazy: zmęczenie wystąpiło u 40% badanych, anoreksja – 35%, biegunka – 34%, wysypka – 27%, zespół rękostopa – 25%.	Skuteczność SOR została udowodniona we wczesnym etapie choroby (dla chorych z klasą A na skali Child-Pugh), dlatego można by rozważyć rozszerzenie stosowania leku poza wskazanie w zaawansowanym nieoperacyjnym raku wątrobowokomórkowym
Choueiri 2010 [140]	Przeгляд systematyczny badań klinicznych z metaanalizą	Ryzyko tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych związane z Sunitinibem i SOR	Przeszukano bazy: MEDLINE (publikacje od stycznia 1966 do lipca 2009) ASCO i ESMO (spotkania między 2004 a 2009) ograniczając się do publikacji w języku angielskim Kryteria włączenia: badania II lub III fazy; programy rozszerzonej ścieżki; prospektywne badania kliniczne u pacjentów z rakiem; pacjenci przyjmujący Sunitinib lub SOR; dane dotyczące bezpieczeństwa dotyczące tętnicznych powikłań zakrzepowo-wątrobowych Kryteria wykluczenia: badania I fazy	Łącznie 10 255 pacjentów zostało włączonych do metaanalizy. Występowanie tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych oceniono na 1,4% (w obu grupach łącznie). Ryzyko względne związane z tętnicznymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi po stosowaniu Sunitinibu i SOR (w obu grupach łącznie) wyniosło 3,03 w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów.	Leczenie Sunitinibem i SOR związane jest ze wzrostem ryzyka tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych
Je 2009 [141]	przeгляд systematyczny z metaanalizą	Ocena wzrostu ryzyka krwawienia naczyń śródłonkowych u pacjentów leczonych Sunitinibem i SOR	Przeszukano bazy: MEDLINE (publikacje od stycznia 1966 do kwietnia 2009), AESCO i ESMO (2004-09) Kryteria włączenia: Badania II i III fazy oraz programy rozszerzonej ścieżki	Odnaleziono 23 badania (z czego 3 dotyczyły RW), w których łącznie uczestniczyło 6 779 pacjentów. Występowanie krwawienia (w obu grupach łącznie) wyniosło 16,7 % (95% CI 12,7-21,5), krwawienia wysokiego stopnia 2,4% (1,6-3,9). Relatywne ryzyko wystąpienia krwawienia związanego ze stosowaniem sunitinibu i SOR (w obu grupach łącznie) wyniosło 2,0 (1,14-3,49; p=0,015)	Stosowanie Sunitinibu i SOR związane jest ze wzrostem ryzyka wystąpienia krwawienia.

Opracowanie	Typ opracowania	Cel opracowania	Metody	Wyniki	Wnioski autorów przeglądów
<b>Shutz 2011 [142]</b>	przeгляд systematyczny z metaanalizą	Hematologiczne skutki uboczne pacjentów chorych na raka leczonych SOR	Przeszukano bazy: MEDLINE (publikacje od stycznia 1966 do maja 2010); ASCO (styczeń 2004 - maj 2010) Kryteria włączenia: badania randomizowane, publikacja w języku angielskim	Łącznie do metaanalizy włączono 3 221 pacjentów. Zdarzeniami spowodowanymi zażywaniem SOR wszystkich stopni były: anemia 43,9%, neutropenia 18,0%, trombocytopenia 25,3% i limfopenia 34,1%. Leczenie SOR wiąże się ze spadkiem ryzyka anemii wysokiego stopnia (RR=0,62; 95% CI, 0,39-0,98) i wzrostem ryzyka neutropenii wszystkich stopni (RR=1,69; 95% CI, 1,33-2,17) i wysokiego stopnia (RR=1,61; 95% CI, 1,02-2,57), trombocytopenii wszystkich stopni (RR=2,56; 95% CI, 1,37-4,80) i wysokiego stopnia (RR=3,63; 95% CI, 1,98-6,66) oraz limfocytopenii wysokiego stopnia (RR=1,84; 95% CI, 1,22-2,78)	Niezależnie od cytotoksyczności chemioterapii sorafenib obniża ryzyko wystąpienia anemii i podnosi ryzyko neutropenii, trombocytopenii oraz limfocytopenii.
<b>Zhang 2010 [252]</b>	przeгляд systematyczny z metaanalizą	Wpływ terapii SOR na przeżywalność u pacjentów z zaawansowanym RW	Przeszukano bazy: PUBMED; ASCO; ESMO (styczeń 2000 - grudzień 2008) Kryteria włączenia: Terapia SOR lub bazująca na SOR; badanie randomizowane; terapia SOR była porównana z inną; pacjenci z zaawansowanym RW	Łącznie do metaanalizy włączono 924 pacjentów (496 SOR, 428 PLB) z zaawansowanym RW. Terapia SOR wiąże się z 79% poprawą TPP (HR=0,58, 95% CI=0,49-0,69, P< 0,001) oraz 37,3% poprawą OS (HR=0,66, 95% CI=0,55-0,78, P<0,001). Dla terapii SOR i PLB nie ma istotnych statystycznie różnic w działaniach niepożądanych.	Terapia SOR daje lepsze efekty niż terapia PLB dla OS i TTP bez zwiększenia ciężkich skutków ubocznych.



## 5.2. Wnioski z przeglądu opracowań wtórnych

Do analizy włączano opracowania wtórne dotyczące leczenia pacjentów sorafenibem, szczególnie odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania tego leku. Przedstawiono wyniki przeglądów systematycznych i niesystematycznych.

Odnaleziono 10 opracowań wtórnych, w tym 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu pacjentów z rakiem wątrobowo komórkowym. Pozostałe opracowania dotyczyły stosowania sorafenibu i sunitynibu bez wyodrębnienia wyników dla jednej interwencji (Choueiri 2010 [140], Je 2009 [141]) lub stanowiły jakościowy przegląd literatury bez metaanalizy danych (Takimoto 2008 [61], Strumberg D [62], Xie 2012 [138]). Analiza opracowań wtórnych dotyczących leczenia sorafenibu u pacjentów z RW wskazuje, że sorafenib w dawce 400 mg dwa razy dziennie wiąże się z istotnym statystycznie przedłużeniem życia pacjentów oraz czasu do progresji, ale także z istotnym wzrostem częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z placebo.

W celu oceny częstości występowania zespołu ręka-stopa po zastosowaniu sorafenibu, do przeglądu **Chu 2008** [60] włączono 11 badań, w których uczestniczyło około 4 883 pacjentów z nowotworami przerzutowymi (nie tylko RW). Sorafenib w porównaniu z grupą kontrolną istotnie statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa (RR=6,6 (CI<sub>95%</sub>: [3,7; 11,7], p<0.001). Ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa po sorafenibie u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie z innymi nowotworami (RR=1,52 (CI<sub>95%</sub>: [1,32; 1,75], p<0.001). Wśród pacjentów leczonych SOR częstość występowania tego zespołu bez względu na stopień zaawansowania wynosiła 33,8% (CI<sub>95%</sub>: [24,5; 44,7]), a zespół ręka-stopa w 4. stopniu zaawansowania występował u 8,9% (CI<sub>95%</sub>: [7,3; 10,7]).

W celu oceny częstości występowania nadciśnienia tętniczego do przeglądu **Wu 2008** [59] włączono 9 badań obejmujących w sumie około 4 600 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, rakiem wątroby oraz innymi nowotworami. Wykazano, że częstość nadciśnienia tętniczego w 3. stopniu zaawansowania wśród pacjentów leczonych SOR 400 mg bid wynosiła 23,4% (CI<sub>95%</sub>: [16,0; 32,9]), natomiast nadciśnienie w 4. stopniu zaawansowania stwierdzono u 5,7% (CI<sub>95%</sub>: [2,5; 12,6]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nadciśnienia tętniczego pomiędzy pacjentami z rakiem nerki, a pacjentami cierpiącymi na inne rodzaje nowotworów.

W przeglądzie **Salhab 2011** [139] spośród 193 RCT odnalezionych w wyniku przeszukania baz do analizy skuteczności terapii stosowanych w leczeniu raka wątrobowokomórkowego włączono 17, 3 z nich dotyczyły zastosowania SOR. Dane zaprezentowano w sposób opisowy, na leczenie odpowiedziało od 43 do 53% badanych, mediana całkowitego przeżycia była większa w stosunku do placebo o od 2,3 do 2,8 mc.

W przeglądzie **Shutz 2011** [142] łącznie do metaanalizy włączono 3221 pacjentów (nie tylko z RW). Zdarzeniami spowodowanymi zażywaniem SOR wszystkich stopni były: anemia 43,9%, neutropenia 18,0%, trombocytopenia 25,3% i limfopenia 34,1%. Leczenie SOR wiązało się ze spadkiem ryzyka anemii wysokiego stopnia (RR=0,62; 95% CI, 0,39-0,98) i wzrostem ryzyka neutropenii wszystkich stopni (RR=1,69; 95% CI, 1,33-2,17) i wysokiego stopnia (RR=1,61; 95% CI, 1,02-2,57),

trombocytopenii wszystkich stopni (RR=2,56; 95% CI, 1,37-4,80) i wysokiego stopnia (RR=3,63; 95% CI, 1,98-6,66) oraz limfocytopenii wysokiego stopnia (RR=1,84; 95% CI, 1,22-2,78).

W celu oceny skuteczności sorafenibu do przeglądu **Zhang 2010** [252] włączono 9 badań obejmujących w sumie 924 pacjentów (496 SOR, 428 PLB) z zaawansowanym RW. Wykazano, że terapia SOR wiąże się z 79% poprawą TPP (HR=0,58, 95% CI=0,49-0,69, P< 0,001) oraz 37,3% poprawą OS (HR=0,66, 95% CI=0,55-0,78, P<0,001).

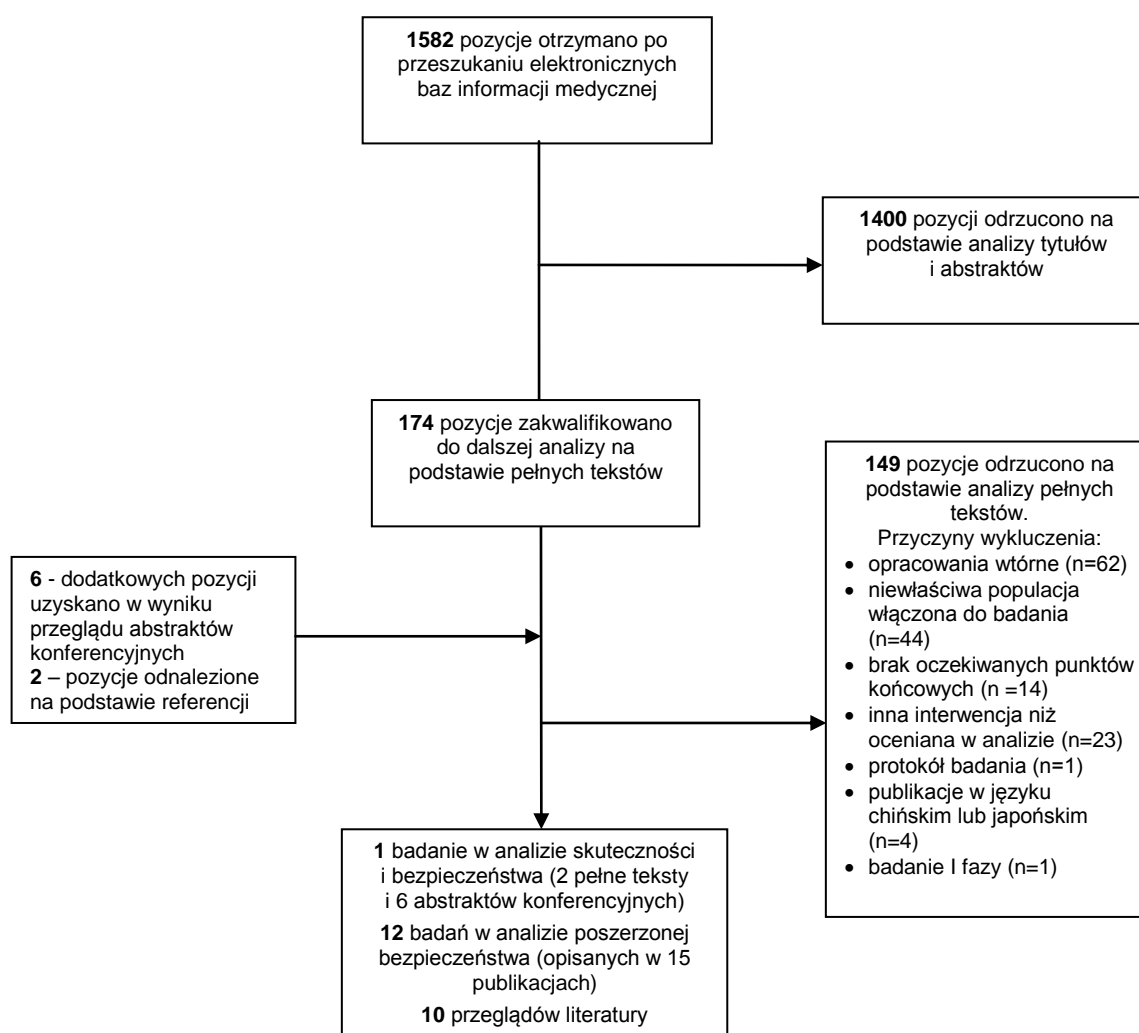
Brak jest badań porównujących bezpośrednio sorafenib z innymi stosowanymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu pacjentów z RW. Wskazuje się na konieczność przeprowadzenia dużych dobrze zaprojektowanych badań bezpośrednio porównujących ten lek z innymi chemioterapeutykami lub metodami chirurgicznymi.

## 6. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

### 6.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1582 publikacji (w tym powtarzające się tytuły) oraz dodatkowo 6 pozycji uzyskanych w wyniku przeglądu abstraktów konferencyjnych i 2 w wyniku przeglądu referencji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy zakwalifikowano 182 pozycje. Łącznie 1 badanie kliniczne (opisane w 8 doniesieniach) spełniało kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej i tylko te poddano dalszej pełnej ocenie wiarygodności. Odnaleziono również 10 przeglądów literatury, w tym 5 przeglądów systematyczne z meta analizą dotyczących bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym oraz 15 doniesień opisujących stosowanie sorafenibu w monoterapii w zaawansowanym RW (wykorzystanych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa).

**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z QUORUM**



Do analizy skuteczności włączono 1 badanie kliniczne (opisane w 8 doniesieniach):

- 1 badanie randomizowane III fazy dotyczące porównania SOR 400 mg bid z PLB (badanie SHARP oraz 7 doniesień prezentujących analizę wyników podgrup pacjentów biorących udział w tym badaniu, 1 w postaci pełnego tekstu i 6 w postaci abstraktów konferencyjnych),

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 12 badań (opisanych w 15 doniesieniach). Szczegółowe zestawienie badań włączonych do analiz znajduje się w aneksie (rozdz. 13.6).

## **6.2. Charakterystyka populacji i interwencji**

Populację włączonego do analizy skuteczności badania stanowili pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (RW), sklasyfikowani w skali Child-Pugh w stopniu A, w stopniu sprawności od 0 do 2 wg skali ECOG. Pacjenci byli leczeni sorafenibem w monoterapii w dawce 400 mg dwa razy dziennie przez okres 24 tygodni. W analizie wykorzystano zarówno wyniki badania ogółem zaprezentowane w publikacji Llovet 2008 [48] jak również przeprowadzone analizy wyników w podgrupach (post-hoc) zaprezentowane w publikacji Bruix 2012 [253], uzupełnione o abstrakty konferencyjne (o ile dane w abstraktach stanowiły wartości nie prezentowane w publikacji Bruix 2012).

Skróconą charakterystykę włączonych badań (critical appraisal) przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe charakterystyki badań zostały zamieszczone w aneksie na końcu opracowania (rozdz. 13.4, 13.5).

Tabela 14.  
Badania włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwaSOR

Badanie	Typ badania/ podtyp badania*	Liczba pacjentów	Populacja	Okres leczenia / obserwacji	Ocena wiarygodności	Interwencja	Forma publikacji / źródło danych
<b>Badanie SHARP</b> <b>Llovet 2008</b> <b>[48]</b>	RCT, III faza / IIA	N=602 SOR: 299 PLB: 303	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieoperacyjny, zaawansowany RW,</li> <li>ECOG: 0-2</li> <li>Ch-P: A</li> <li>wcześniejszej nieleczeni systemowo</li> </ul>	mediana czasu leczenia (zakres) [mies.]: SOR: 5,3 (0,2-16,1). PLB: 4,3 (0,1-16,6)	Jadad: 5/5	SOR 400 mg bid vs PLB	pełny tekst
<b>Badanie SHARP</b> <b>Bruix 2012</b> <b>[253]</b>	podgrupa, RCT, faza III / IIA	Stratyfikacja ze względu na rozmiar nowotworu; stan chorego wg ECOG; stopień zaawansowania choroby w klasyfikacji BCLC; etiologię nowotworu; wcześniejszą terapię (liczebności podgrup w rozdz. 7.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieoperacyjny, zaawansowany RW,</li> <li>ECOG: 0-2</li> <li>Ch-P: A</li> <li>wcześniejszej nieleczeni systemowo</li> </ul>	bd.		SOR 400 mg bid vs PLB	pełny tekst
<b>Badanie SHARP</b> <b>Greten 2008</b> <b>[54]</b>	podgrupa, RCT, faza III / IIA	Stratyfikacja względem poziomu ALT/AST: (normalny: SOR n=143 vs PLB n=149; łagodny: SOR n=85 vs PLB n=75; umiarkowany: SOR n=68 vs PLB n=78)	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieoperacyjny, zaawansowany RW,</li> <li>ECOG: 0-2</li> <li>Ch-P: A</li> <li>wcześniejszej nieleczeni systemowo</li> </ul>	bd.		SOR 400 mg bid vs PLB	abstrakt

Badanie	Typ badania/ podtyp badania*	Liczba pacjentów	Populacja	Okres leczenia / obserwacji	Ocena wiarygodności	Interwencja	Forma publikacji / źródło danych
<b>Badanie SHARP Bolondi 2008 [55]</b>	podgrupa, RCT, faza III/ IIA	Grupa pacjentów z WZW typu C N=178 SOR: 93 PLB: 85	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieoperacyjny, zaawansowany RW,</li> <li>WZW C</li> <li>ECOG: 0</li> <li>Ch-P: A</li> <li>stopień TNM (SOR vs PLB): I (1 vs 1%); II (13 vs 11%); III (42 vs 46%); IV (44 vs 42%)</li> </ul>	bd.		SOR 400 mg bid vs PLB	abstrakt
<b>Badanie SHARP Bruix 2009</b>	podgrupa, RCT, faza III/ IIA	Stratyfikacja ze względu na stopień w klasyfikacji BCLC*: BCLC B (SOR n=54 vs PLB n=51) BCLC C (SOR n=245 vs PLC n=252)	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieoperacyjny, zaawansowany RW,</li> <li>ECOG: 0-2</li> <li>Ch-P: A</li> <li>wcześnieji nieleczeni systemowo</li> </ul>	bd.		SOR 400 mg bid vs PLB	abstrakt
<b>Badanie SHARP Bruix 2009 Effect of...</b>	podgrupa, RCT, faza III/ IIA	Stratyfikacja ze względu na rozsiew nowotworu lub cechy makroskopowe go naciekania naczyń: tak: SOR n=209, PLC n=212 nie: SOR n=90, PLC n=91 oraz ECOG: 0: SOR n=161, PLC n=164 1/2: SOR n=138, PLC n=139	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieoperacyjny, zaawansowany RW,</li> <li>ECOG: 0-2</li> <li>Ch-P: A</li> <li>wcześnieji nieleczeni systemowo</li> </ul>	Bd.		SOR 400 mg bid vs PLB	abstrakt

Badanie	Typ badania/ podtyp badania*	Liczba pacjentów	Populacja	Okres leczenia / obserwacji	Ocena wiarygodności	Interwencja	Forma publikacji / źródło danych
<b>Badanie SHARP Galle 2008</b>	podgrupa, RCT, faza III/ IIA	Podgrupy pacjentów z RW poddanych wcześniejszej terapii: Resekcja/ albacja: N=158 SOR: 81 PLB: 77 TACE: N=176 SOR: 86 PLB: 90	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieoperacyjny, zaawansowany RW,</li> <li>ECOG: 0-2</li> <li>Ch-P: A</li> <li>wcześnie nieleczeni systemowo</li> <li>wcześniejsza terapia za pomocą resekcji/ ablacji lub TACE</li> </ul>	bd.		SOR 400 mg bid vs PLB	abstrakt
<b>Badanie SHARP Craxi 2008</b>	podgrupa, RCT, faza III/ IIA	Grupa pacjentów z RW marskość wątroby wywołana nadużywaniem alkoholu N=159 SOR: 79 PLB: 80	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieoperacyjny, zaawansowany RW,</li> <li>ECOG: 0-2</li> <li>Ch-P: A</li> <li>wcześnie nieleczeni systemowo</li> <li>marskość wątroby wywołana nadużywaniem alkoholu</li> </ul>	bd.		SOR 400 mg bid vs PLB	abstrakt

\*BCLC - Klasyfikacja *Barcelona Clinic Liver Cancer*

\* podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTM

bd. – brak danych

## 7. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SORAFENIBU

### 7.1. Analiza skuteczności sorafenibu vs placebo

#### 7.1.1. Śmiertelność i przeżycie całkowite

W badaniu Llovet 2008 [48] odsetek zgonów po 6 miesiącach obserwacji w grupie SOR 400 wynosił 47,83% (143/299), natomiast w grupie PLB 58,75% (178/303). Po okresie 1 roku obserwacji pacjentów przeżycie całkowite wynosiło 44% w grupie SOR 400 (167/299), natomiast w grupie PLB było równe 33%. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy leczonej SOR 400 w porównaniu z grupą leczoną PLB: śmiertelność po 6 miesiącach obserwacji RR=0,81 (CI<sub>95%</sub> [0,70; 0,95]) oraz przeżycie całkowite po 12 miesiącach obserwacji RR=1,34 (CI<sub>95%</sub> [1,09; 1,64]).

Tabela 15.  
Śmiertelność po 6 miesiącach obserwacji – badanie SHARP (SOR 400 vs PLB)

Badanie	Okres obserwacji	SOR 400 [N=299]		PLB [N=303]		RR [CI <sub>95%</sub> ]	NNT [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE
		n	%	n	%				
SHARP [48]	6 miesięcy	143	48	178	59	<b>0,81</b> [0,70; 0,95]	<b>9,16</b> [5,31; 3,38]	<0,05	Wysoki

Tabela 16.  
Przeżycie całkowite po 12 miesiącach obserwacji – badanie SHARP (SOR 400 vs PLB)

Badanie	Okres obserwacji	SOR 400 [N=299]		PLB [N=303]		RR [CI <sub>95%</sub> ]	NNT [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE
		n	%	n	%				
SHARP [48]	12 miesięcy	132	44	100	33	<b>1,34</b> [1,09; 1,64]	<b>8,97</b> [5,30; 29,27]	0,009	Wysoki

#### 7.1.2. Czas przeżycia całkowitego (OS)

W badaniu SHARP mediana czasu przeżycia w grupie SOR 400 wynosiła 10,7 miesiąca, natomiast w grupie PLB 7,9 miesiąca. Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść sorafenibu (HR=0,69 (CI<sub>95%</sub> [0,55; 0,87])). Analiza w podgrupach w zależności od wybranych czynników prognostycznych wskazuje na istotną statystycznie korzyść ze stosowania sorafenibu w większości analizowanych subpopulacji (Tabela 8).



Tabela 17.  
Czas przeżycia po 12 miesiącach obserwacji dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo

Populacja / czynnik prognostyczny	SOR 400		PLB		Istotność statystyczna różnicy	GRADE	
	N	Mediana mies. [CI <sub>95%</sub> ]	N	Mediana mies. [CI <sub>95%</sub> ]			
<b>Llovet 2008 [48]</b>							
Rak wątrobowokomórkowy (RW)	299	10,7 [9,4; 13,3]	303	7,9 [6,8; 9,1]	HR=0,69 CI <sub>95%</sub> [0,55; 0,87], p<0,001	Wysoki	
RW – po skorygowaniu o czynniki prognostyczne <sup>1</sup>	x	x	x	x	HR=0,73 CI <sub>95%</sub> [0,58; 0,92], p=0,004	Wysoki	
<b>Analiza w podgrupach</b>							
<b>Rozsiew choroby (Bruix 2012 [253])</b>							
RW, rozsiew nowotworu	Nie	140	14,1	153	7,9	HR=0,55 [0,39; 0,77]	Wysoki
	Tak	159	8,9	150	8,3	HR=0,85 [0,64; 1,15]	Średni
RW, cechy makroskopowego naciekania naczyń	Nie	190	14,1	179	10,2	HR=0,74 [0,54; 1,00]	Średni
	Tak	108	8,1	123	4,9	HR=0,68 [0,49; 0,93]	Wysoki
RW, rozsiew nowotworu lub cechy makroskopowego naciekania naczyń	Nie	90	14,5	91	10,2	HR=0,52 [0,32; 0,85]	Wysoki
	Tak	209	8,9	212	6,7	HR=0,77 [0,60; 0,99]	Wysoki
<b>Stan chorego (Bruix 2012 [253])</b>							
RW, wynik ECOG	0	161	13,3	164	8,8	HR=0,68 [0,50; 0,95]	Wysoki
	1-2	138	8,9	139	5,6	HR=0,71 [0,52; 0,96]	Wysoki
<b>Stopień zaawansowania choroby (Bruix 2012 [253])</b>							
RW, stopień zaawansowania w klasyfikacji BCLC*	Stopień B	54	14,5	51	11,4	HR=0,72 CI <sub>95%</sub> [0,38; 1,38]	Średni
	Stopień C	245	9,7	252	7,0	HR=0,70 CI <sub>95%</sub> [0,56; 0,89]	Wysoki
<b>Etiologia (Bruix 2012 [253])</b>							
RW, WZW C	Tak	86	14,0	81	7,4	HR=0,50 CI <sub>95%</sub> [0,32; 0,77]	Wysoki
RW, WZW B	Tak	32	9,7	28	6,1	HR=0,76 CI <sub>95%</sub> [0,38; 1,50]	Średni

Populacja / czynnik prognostyczny		SOR 400		PLB		Istotność statystyczna różnicy	GRADE
		N	Mediana mies. [CI <sub>95%</sub> ]	N	Mediana mies. [CI <sub>95%</sub> ]		
RW, marskość wątroby wywołana nadużywaniem alkoholu	Tak	79	10,3	80	8,0	HR=0,76 CI <sub>95%</sub> [0,50; 1,16]	Średni
	Nie**	220	11,8	223	7,6	HR=0,68 CI <sub>95%</sub> [0,52; 0,88]	Wysoki
<b>Wcześniejsza terapia (Bruix 2012 [253])</b>							
RW, wcześniejsza terapia	Leczenie radykalne	81	11,9	77	8,8	HR=0,79 CI <sub>95%</sub> [0,51; 1,22]	Średni
	TACE	86	11,9	90	9,9	HR=0,75 CI <sub>95%</sub> [0,49; 1,14]	Średni
<b>Poziom enzymów (Greten 2008 [54])</b>							
RW, poziom ALT/AST	normalny	143	13,0	149	9,0	x	Niski
	niewielki wzrost	85	11,0	75	8,0		Niski
	umiarkowany wzrost	68	8,0	78	5,5		Niski

x – brak danych, \*Klasyfikacja *Barcelona Clinic Liver Cancer*

\*\* na podstawie Craxi 2008

1) czynniki prognostyczne: stan wg ECOG, obecność makroskopowego naciekania naczyń, przerzutów poza wątrobę, status wg Child-Pugh, wartości wyjściowe współczynników chemicznych

### 7.1.3. Czas do progresji objawowej (TTSP)

Progresja objawowa była definiowana, jako zmiana stwierdzona na podstawie spadku wyniku o co najmniej 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu FHSI8 i potwierdzona 3 tygodnie później lub pogorszenie stanu ogólnego do 4 stopnia ECOG lub zgon.

W analizie czasu do progresji objawowej (TTSP) w badaniu SHARP [48] nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną SOR 400 a grupą placebo. Mediana czasu do progresji choroby w grupie SOR 400 wynosiła 4,1 miesiąca, natomiast w grupie PLB 4,9 miesiąca.

Tabela 18.

Mediana czasu do progresji objawowej dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo

Badanie	SOR 400		PLB		HR (CI <sub>95%</sub> ) wartość p	GRADE
	N	Mediana (CI <sub>95%</sub> ) [mies.]	N	Mediana (CI <sub>95%</sub> ) [mies.]		
SHARP [48]	299	4,1 [3,5; 4,8]	303	4,9 [4,2; 6,3]	1,08 [0,88; 1,31] p=0,77	Średni

### 7.1.4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie

W badaniu SHARP [48, 51] przedstawiono wyniki dotyczące odsetka pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie oraz ze stabilizacją choroby. Analiza statystyczna wykazała, że różnice pomiędzy sorafenibem a placebo są nieistotne statystycznie w odniesieniu do wymienionych powyżej punktów końcowych.

Tabela 19.  
Odpowiedź na leczenie dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo (SHARP) – po 12 miesiącach obserwacji

Punkt końcowy	SOR 400 [N=299]		PLB [N=303]		RR [CI <sub>95%</sub> ]	NNT [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE
	n	%	n	%				
<b>Całkowita odpowiedź po 12 miesiącach</b>	0	0	0	0	0 vs 0	-	-	nd
<b>Częściowa odpowiedź po 12 miesiącach</b>	7	2	2	1	3,55 [0,74; 16,93]	-	0,05	Średni
<b>Stabilizacja choroby po 12 miesiącach</b>	211	71	204	67	1,05 [0,94; 1,17]	-	0,17	Wysoki

\*- liczebność grupy N=302

### 7.1.5. Czas do progresji choroby (TTP) lub przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu SHARP [48] mediana czasu do progresji choroby (stwierdzanej na podstawie wyników badań radiologicznych) w grupie SOR 400 wyniosła 5,5 miesiąca, natomiast w grupie PLB 2,8 miesiąca. Zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie na korzyść sorafenibu (HR=0,58 (CI<sub>95%</sub> [0,45;0,74]). Analiza w podgrupach w zależności od wybranych czynników prognostycznych wskazuje na istotną statystycznie korzyść ze stosowania sorafenibu w większości analizowanych subpopulacji.

Tabela 20.  
Czas do progresji choroby dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo

Populacja / czynnik prognostyczny	SOR 400		PLB		Istotność statystyczna różnicy	GRADE
	N	Mediana mies. [CI <sub>95%</sub> ]	N	Mediana mies. [CI <sub>95%</sub> ]		
<b>Llovet 2008 [48]</b>						
<b>Rak wątrobowokomórkowy (RW)</b>	299	5,5 [4,1; 6,9]	303	2,8 [2,7; 3,9]	<b>HR=0,58 [0,45; 0,74] p&lt;0,001</b>	Wysoki
<b>Analiza w podgrupach</b>						
<b>Rozsiew choroby (Bruix 2012 [253])</b>						

Populacja / czynnik prognostyczny		SOR 400		PLB		Istotność statystyczna różnicy	GRADE
		N	Mediana mies. [CI <sub>95%</sub> ]	N	Mediana mies. [CI <sub>95%</sub> ]		
RW, rozszew nowotworu	Nie	140	5,8	153	4,0	HR=0,54 [0,37; 0,79]	Wysoki
	Tak	159	5,3	150	2,7	HR=0,58 [0,42; 0,81]	Wysoki
RW, cechy makroskopowego naciekania naczyń	Nie	190	7,3	179	3,9	HR=0,57 [0,42; 0,80]	Wysoki
	Tak	108	4,1	123	2,7	HR=0,57 [0,39; 0,84]	Wysoki
RW, rozszew nowotworu lub cechy makroskopowego naciekania naczyń	Nie	90	9,6	91	4,3	HR=0,40 [0,23; 0,70]	Wysoki
	Tak	209	4,1	212	2,7	HR=0,64 [0,48; 0,84]	Wysoki
<b>Stan chorego (Bruix 2012 [253])</b>							
RW, wynik ECOG	0	161	5,5	164	2,9	HR=0,55 [0,40; 0,77]	Wysoki
	1-2	138	5,3	139	2,8	HR=0,61 [0,42; 0,88]	Wysoki
<b>Stopień zaawansowania choroby (Bruix 2012 [253])</b>							
RW, stopień zaawansowania w klasyfikacji BCLC*	Stopień B	54	6,9	51	4,4	HR=0,47 CI <sub>95%</sub> [0,23; 0,96]	Wysoki
	Stopień C	245	4,9	252	2,8	HR=0,59 CI <sub>95%</sub> [0,45; 0,77]	Wysoki
<b>Etiologia (Bruix 2012 [253])</b>							
RW, WZW C	Tak	86	7,6	81	2,8	HR= 0,43 [0,25; 0,73]	Wysoki
RW, WZW B	Tak	32	2,7	28	4,2	HR= 1,03 [0,52; 2,04]	Średni
RW, marskość wątroby wywołana nadużywaniem alkoholu	Tak	79	5,5	80	3,9	HR=0,64 CI <sub>95%</sub> [0,40; 1,03]	Średni
	Nie**	220	5,8	223	2,8	HR=0,55 CI <sub>95%</sub> [0,41; 0,73]	Wysoki
<b>Wcześniejsza terapia (Bruix 2012 [253])</b>							
RW, wcześniejsza terapia	Leczenie radykalne	81	5,5	77	2,8	HR=0,62 CI <sub>95%</sub> [0,39; 0,98]	Wysoki
	TACE	86	5,8	90	4,0	HR=0,57 CI <sub>95%</sub> [0,36; 0,91]	Wysoki
<b>Poziom enzymów (Greten 2008 [54])</b>							
RW, poziom ALT/AST	Normalny	143	5,5	149	3,3	x	Niski
	Niewielki wzrost	85	5,5	75	2,8		Niski

Populacja / czynnik prognostyczny		SOR 400		PLB		Istotność statystyczna różnicy	GRADE
		N	Mediana mies. [CI <sub>95%</sub> ]	N	Mediana mies. [CI <sub>95%</sub> ]		
	Umiarkowany wzrost	68	5,5	78	2,7		Niski

x – brak danych, \*Klasyfikacja *Barcelona Clinic Liver Cancer*

\*\* na podstawie Craxi 2008

Zaobserwowany w badaniu SHARP odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby (PFR, Progression Free Survival Rate) po 4 miesiącach wynosił 62% w grupie sorafenibu oraz 42% w grupie placebo. Zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie (HR=1,48 (CI<sub>95%</sub> [1,26; 1,73])

Tabela 21.

Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 4 miesiącach dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo

Badanie	Punkt końcowy	SOR 400 [N=299]		PLB [N=302]		RR [CI <sub>95%</sub> ]	NNT [CI <sub>95%</sub> ]	GRADE
		n	%	n	%			
Llovet 2008 [48]	PFR	185	62	127	42	1,48 [1,26; 1,73]	5,01 [3,60; 8,24]	Wysoki

### 7.1.6. Odsetek pacjentów z dobrą kontrolą choroby

W badaniu SHARP przedstawiono wyniki dotyczące odsetka pacjentów z dobrą kontrolą choroby (*Disease Control Rate* - DCR) zdefiniowaną jako odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) lub stabilizacja choroby (SO) utrzymana przez co najmniej 28 dni. DCR stwierdzono u 43% pacjentów leczonych SOR 400 i 32% pacjentów otrzymujących placebo (p=0,002). Analiza w podgrupach w zależności od wybranych czynników prognostycznych wskazuje na istotną statystycznie korzyść ze stosowania sorafenibu w większości analizowanych subpopulacji.

Tabela 22.

Odsetek pacjentów z dobrą kontrolą choroby (DCR) dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo

Populacja	SOR 400		PLB		RR [CI <sub>95%</sub> ]	NNT [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE
	N	%	N	%				
<b>Llovet 2008 [48]</b>								
Rak wątrobowokomórkowy (RW)	299	43%	303	32%	1,35 [1,09; 1,66]	8,98 [5,31; 29,05]	0,002	Wysoki

Populacja	SOR 400		PLB		RR [CI <sub>95%</sub> ]	NNT [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE	
	N	%	N	%					
<b>Analiza w podgrupach</b>									
<b>Rozsiew choroby (Bruix 2012 [253])</b>									
RW, rozsiew nowotworu	Nie	140	42,9%	153	35,3%	1,21 [0,91; 1,62]	nd	bd	Średni
	Tak	159	44,0%	150	28,0%	1,57 [1,15; 2,15]	6,24 [3,76; 18,24]	bd	Wysoki
RW, cechy makroskopowego naciekania naczyń	Nie	190	45,8%	179	35,2%	1,30 [1,01; 1,67]	9,44 [4,87; 156,92]	bd	Wysoki
	Tak	108	38,9%	123	26,8%	1,45 [1,00; 2,11]	nd	bd	Średni
RW, rozsiew nowotworu lub cechy makroskopowego naciekania naczyń	Nie	90	48,9%	91	40,7%	1,20 [0,87; 1,67]	nd	bd	Średni
	Tak	209	41,2%	212	27,8%	1,48 [1,13; 1,94]	7,51 [4,48; 23,13]	bd	Wysoki
<b>Stan chorego (Bruix 2012 [253])</b>									
RW, wynik ECOG	0	161	46,6%	164	36,0%	1,29 [1,00; 1,68]	nd	bd	Średni
	1-2	138	39,9%	139	26,6%	1,50 [1,06; 2,11]	7,55 [4,13; 44,45]	bd	Wysoki
<b>Stopień zaawansowania choroby (Bruix 2012 [253])</b>									
RW, stopień zaawansowania w klasyfikacji BCLC*	Stopień B	54	50,0%	51	43,1%	1,16 [0,77; 1,75]	nd	bd	Średni
	Stopień C	245	42,0%	252	29,4%	1,43 [1,12; 1,82]	7,89 [4,75; 23,15]	bd	Wysoki
<b>Etiologia (Bruix 2012 [253])</b>									
RW, WZW C	Tak	86	44,2%	81	29,6%	1,49 [0,99; 2,25]	nd	bd	Średni
RW, WZW B	Tak	32	34,4%	28	32,1%	1,07 [0,52; 2,20]	nd	bd	Średni

Populacja		SOR 400		PLB		RR [CI <sub>95%</sub> ]	NNT [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE
		N	%	N	%				
RW, marskość wątroby wywołana nadużywaniem alkoholu	Tak	79	54,4%	80	38,8%	1,40 [1,00; 1,98]	6,38 [3,23; 274,4]	bd	Wysoki
	Nie**	220	39,6%	223	29,2%	1,36 [1,04; 1,76]	9,62 [5,21; 62,33]	bd	Wysoki
<b>Wcześniejsza terapia (Bruix 2012 [253])</b>									
RW, wcześniejsza terapia	Leczenie radykalne	81	49,4%	77	32,5%	1,52 [1,03; 2,25]	5,91 [3,12; 55,01]	bd	Wysoki
	TACE	86	44,2%	90	34,4%	1,28 [0,89; 1,86]	nd	bd	Średni

\*Klasyfikacja Barcelona Clinic Liver Cancer

\*\* na podstawie Craxi 2008

#### 7.1.7. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania sorafenib vs placebo

W tabelach poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania sorafenib vs placebo.

Tabela 23.  
Podsumowanie wyników analizy dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo – (badanie SHARP)

Punkt końcowy	Populacja	SOR 400		PLB		RR/HR [CI <sub>95%</sub> ]	NNT [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE
		N	n/Mediana	N	n				
Śmiertelność po 6 miesiącach	RW	299	143	303	178	RR=0,81 [0,70; 0,95],	NNT=9,16 [5,31; 3,38]	>0,05	Wysoki
Przeżycie całkowite po 12 miesiącach	RW	299	132	303	100	RR=1,34 [1,09; 1,64]	NNT=8,97 [5,30; 29,27]	0,009	Wysoki
Przeżycie całkowite [miesiące]	RW	299	10,7 [9,4; 13,3]	303	7,9 [6,8; 9,1]	HR=0,69 [0,55; 0,87]	nd	<0,001	Wysoki
	RW – po skorygowaniu o czynniki prognostyczne	x	x	x	x	HR=0,73 [0,58; 0,92]	nd	0,004	Wysoki
Czas do progresji objawowej (TTSP) [miesiące]	RW	299	4,1 [3,5; 4,8]	303	4,9 [4,2; 6,3]	HR=1,08 [0,88; 1,31]	nd	0,77	Średni
Odpowiedź całkowita (CR)	RW	299	0	303	0	0 vs 0	-	-	nd
Odpowiedź częściowa (PR)	RW	299	7	303	2	RR=3,55 [0,74; 16,93]	nd	>0,05	Średni
Stabilizacja choroby (SD)	RW	299	211	303	204	RR=1,05 [0,94; 1,17]	nd	0,17	Wysoki
Czas do progresji [miesiące]	RW	299	5,5 [4,1; 6,9]	303	2,8 [2,7; 3,9]	HR=0,58 [0,45; 0,74]	nd	0,001	Wysoki
Przeżycie wolne od progresji po 4 miesiącach (PFR)	RW	299	185	303	127	RR=1,48 [1,26; 1,73]	5,01 [3,60; 8,24]	bd	Wysoki
Dobra kontrola choroby	RW	299	129	303	97	RR=1,35 [1,09; 1,66]	8,98 [5,31; 29,05]	0,002	Wysoki



## 7.2. Analiza bezpieczeństwa

### 7.2.1. Analiza bezpieczeństwa dla porównania SOR 400 z placebo (badanie SHARP)

W badaniu SHARP (Llovet 2008 [48]) stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu niezwiązanego z progresją choroby w okresie 30 dni po zaprzestaniu terapii na korzyść grupy leczonej SOR 400 (RR=0,46 [CI<sub>95%</sub>: 0,24; 0,85]; NNT=19,14 [CI<sub>95%</sub>: 10,77; 85,55]). Obserwowano natomiast zwiększone ryzyko działań niepożądanych łącznie, działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia oraz działań niepożądanych powodujących konieczność redukcji dawki. W grupie sorafenibu do działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii należały: zdarzenia żołądkowo-jelitowe (6%), zmęczenie (5%) oraz dysfunkcja wątroby (5%). Ograniczenie dawki sorafenibu spowodowane było najczęściej przez biegunkę (8%), zespół ręka-stopa (8%) oraz wysypkę (3%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (52% w grupie sorafenibu oraz 54% w grupie placebo). W obu grupach zbliżone były częstości występowania zaburzeń ze strony układu wątrobowo-żółciowego (11% vs 9% odpowiednio w grupie sorafenibu i placebo), poważnych krwotoków (9% vs 13%), krwawienia z żyłaków (2% vs 4%), niewydolności nerek (<1% vs 3%) oraz niedokrwienia i zawału serca (3% vs 1%). Najczęściej występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi były dysfunkcje wątroby (7% i 5% odpowiednio w grupie sorafenibu i placebo), biegunka (5% i 2%) i wodobrzusze (5% i 4%).

W grupie sorafenibu częściej odnotowywano:

- łysienie,
- suchość skóry,
- zespół ręka-stopa,
- zaburzenia odżywiania,
- biegunka,
- zmiana głosu,
- nadciśnienie,
- utrata wagi ciała,
- inne zmiany dermatologiczne,
- ból podbrzusza nieznanego pochodzenia.

Dla pozostałych punktów końcowych różnice były nieistotne statystycznie.

W grupie sorafenibu częściej niż w grupie placebo obserwowano następujące rodzaje działań niepożądanych w stopniu 3 wg WHO:

- biegunki,
- zespół ręka-stopa,
- utrata wagi ciała.

---

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w 4 stopniu ciężkości wg WHO było podobne w obu grupach.

Analiza w podgrupach w zależności od poziomu ALT/AST wykazała, że częściej po sorafenibie występowały: biegunka, ból brzucha, zmęczenie oraz utrata wagi. Analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść grupy leczonej sorafenibem w porównaniu z placebo w odniesieniu do biegunki we wszystkich 3 ocenianych podgrupach oraz w zakresie utraty wagi w podgrupach z normalnym oraz łagodnym poziomem ALT/AST. Pozostałe różnice są nieistotne statystycznie. [54]

W podgrupie pacjentów z RW i WZW C wykazano istotne statystycznie różnice w odniesieniu do biegunki, zespołu ręka-stopa oraz działań niepożądanych skutkujących redukcją dawki. Wśród częstych działań niepożądanych autorzy badania wymienili zmęczenie, hiperbilirubinemię oraz wodobrzusze, jednak analiza statystyczna nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami. [55]

Nie wykazano różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (w stopniu ciężkości 3/4 wg WHO) pomiędzy grupami o różnym stopniu zaawansowania raka wątrobowo komórkowego w klasyfikacji BCLC. Wyniki ponadto były zgodne z tymi uzyskanymi w ogólnej populacji badania SHARP. [239]

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi w subpopulacji pacjentów z marskością wątroby wywołaną nadużywaniem alkoholu były biegunka (12% vs 3% odpowiednio w grupie SOR i PLC), zmęczenie (1% vs 4%) oraz reakcje ręka-stopa (1% vs 1%). [236]

W populacji pacjentów z podziałem względem wcześniejszego leczenia (leczenie radykalne vs chemoembolizacja - TACE) najczęściej występującymi w grupie sorafenibu działaniami niepożądanymi w stopniu 3 były: biegunka (9,9% vs 7,0% odpowiednio w przypadku chorych z wcześniejszym leczeniem radykalnym oraz w przypadku chorych poddanych chemoembolizacji) oraz zespół ręka-stopa (odpowiednio: 8,6% vs 7,0%). W analizowanej subpopulacji nie odnotowano biegunki ani zespołu ręka-stopa w 4 stopniu ciężkości wg WHO. [232]

Tabela 24.  
Analiza bezpieczeństwa dla porównania SOR 400z PLB w badaniu SHARP (Llovet 2008)

Działanie niepożądane	SOR (N=297)		PLB (N=302)		RR / OR <sub>Peto</sub> [CI <sub>95%</sub> ]	NNT / ARR [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE	
	n	Ryzyko w grupie SOR	n	Ryzyko w grupie PLB					
<b>Działanie niepożądane o jakimkolwiek stopniu ciężkości</b>									
Zgon niezwiązany z progresją choroby (w okresie 30 dni od podania ostatniej dawki leku)	13	0,04	29	0,10	<b>0,46</b> [0,24; 0,85]	<b>NNT=19,14</b> [10,77; 85,55]	≤0,05	Wysoki	
Wycofanie z badania z powodu wystąpienia AE	86	0,29	90	0,30	0,97 [0,76; 1,24]	ARR= 0,01 [-0,06; 0,08]	>0,05	Wysoki	
Wycofanie z badania z powodu radiologicznej lub objawowej progresji	61	0,21	62	0,21	1,00 [0,73; 1,37]	ARR= 0,009 [-0,06; 0,07]	>0,05	Średni	
Jakiegokolwiek AE	238	0,80	157	0,52	<b>1,54</b> [1,37; 1,75]	<b>NNH=3,55</b> [2,83; 4,78]	≤0,05	Wysoki	
Jakiegokolwiek ciężkie AE	153	0,51	164	0,54	0,95 [0,81; 1,10]	ARR= 0,03 [-0,05; 0,11]	>0,05	Wysoki	
Ciężkie AE	wątrobowo-żółciowe	33	0,11	27	0,09	1,24 [0,77; 2,01]	ARR= -0,02 [-0,07; 0,03]	>0,05	Średni
	epizody krwotoczne	27	0,09	39	0,13	0,70 [0,44; 1,11]	ARR= 0,04 [-0,01; 0,09]	>0,05	Średni
	krwawienia z żyłaków	6	0,02	12	0,04	0,51 [0,20; 1,29]	ARR= 0,02 [-0,01; 0,05]	>0,05	Średni
	niewydolność nerek	3	0,01	9	0,03	0,34 [0,10; 1,14]	ARR= 0,02 [-0,003; 0,05]	>0,05	Średni
	zawał lub niedokrwienie serca	9	0,03	3	0,01	3,05 [0,90; 10,35]	ARR= -0,02 [-0,05; 0,002]	>0,05	Średni
Niewydolność wątroby	21	0,07	15	0,05	1,42 [0,76; 2,68]	ARR= -0,02 [-0,06; 0,02]	>0,05	Średni	

Działanie niepożądane	SOR (N=297)		PLB (N=302)		RR / OR <sub>Peto</sub> [CI <sub>95%</sub> ]	NNT / ARR [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE
	n	Ryzyko w grupie SOR	n	Ryzyko w grupie PLB				
Wodobrzusze	15	0,05	12	0,04	1,27 [0,62; 2,63]	ARR= -0,01 [-0,05; 0,02]	>0,05	Średni
Zaprzestanie terapii z powodu AE	114	0,38	112	0,37	1,03 [0,84; 1,27]	ARR= -0,01 [-0,09; 0,07]	>0,05	Średni
Zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia AE	78	0,26	21	0,07	<b>3,78</b> <b>[2,42; 5,95]</b>	<b>NNH=5,18</b> <b>[3,99; 7,39]</b>	≤0,05	Wysoki
Przerwa w leczeniu (dose interruption) z powodu wystąpienia AE	132	0,44	91	0,30	<b>1,47</b> <b>[1,19; 1,83]</b>	<b>NNH=6,99</b> <b>[4,55; 15,04]</b>	≤0,05	Wysoki
Działania niepożądane związane z podawaniem leku powodujące zaprzestanie leczenia	34	0,11	15	0,05	<b>2,30</b> <b>[1,30; 4,12]</b>	<b>NNH=15,43</b> <b>[9,21; 47,42]</b>	≤0,05	Wysoki
Zmęczenie	65	0,22	48	0,16	1,38 [0,99; 1,93]	ARR= -0,06 [-0,12; 0,003]	=0,07	Średni
Utrata wagi ciała	27	0,09	3	0,01	<b>9,15</b> <b>[3,00; 28,19]</b>	<b>NNH=12,35</b> <b>[8,66; 21,54]</b>	<0,001	Wysoki
Dermatologiczne AE	łysienie	42	0,14	6	<b>7,12</b> <b>[3,16; 16,17]</b>	<b>NNH=8,23</b> <b>[6,09; 12,67]</b>	<0,001	Wysoki
	suchość skóry	24	0,08	12	<b>2,03</b> <b>[1,05; 3,95]</b>	<b>NNH=24,35</b> <b>[12,64; 328,41]</b>	=0,04	Wysoki
	zespół ręka-stopa	62	0,21	9	<b>7,00</b> <b>[3,61; 13,71]</b>	<b>NNH=5,59</b> <b>[4,37; 7,76]</b>	<0,001	Wysoki
	świąd	24	0,08	21	1,16 [0,67; 2,03]	ARR= -0,01 [-0,06; 0,03]	=0,65	Średni
	wysypka	48	0,16	33	1,48 [0,98; 2,23]	ARR= -0,05 [-0,11; 0,03]	=0,12	Średni

Działanie niepożądane		SOR (N=297)		PLB (N=302)		RR / OR <sub>Peto</sub> [CI <sub>95%</sub> ]	NNT / ARR [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE
		n	Ryzyko w grupie SOR	n	Ryzyko w grupie PLB				
	inne	15	0,05	3	0,01	<b>5,08</b> [1,60; 16,30]	<b>NNH=24,65</b> [14,73; 75,36]	<0,001	Wysoki
Żołądkowo-jelitowe AE	niedożywienie, utrata łaknienia	42	0,14	9	0,03	<b>4,75</b> [2,40; 9,47]	<b>NNH=8,96</b> [6,43; 14,80]	<0,001	Wysoki
	biegunka	116	0,39	33	0,11	<b>3,57</b> [2,53; 5,09]	<b>NNH=3,55</b> [2,88; 4,64]	<0,001	Wysoki
	nudności	33	0,11	24	0,08	1,40 [0,85; 2,30]	ARR= -0,03 [-0,08; 0,02]	=0,16	Średni
	wymioty	15	0,05	9	0,03	1,69 [0,77; 3,74]	ARR= -0,02 [-0,06; 0,01]	=0,14	Średni
<b>Zmiana głosu</b>		18	0,06	3	0,01	<b>6,10</b> [1,95; 19,27]	<b>NNH=19,73</b> [12,50; 46,90]	<0,001	Wysoki
<b>Nadciśnienie</b>		15	0,05	6	0,02	<b>2,54</b> [1,03; 6,28]	<b>NNH=32,64</b> [16,64; 850,32]	≤0,05	Wysoki
<b>Dysfunkcja wątroby</b>		3	0,01	0	0,00	OR <sub>Peto</sub> =7,57 [0,78; 73,01]	ARR= -0,01 [-0,02; 0,001]	>0,05	Średni
<b>Ból podbrzusza nieznanego pochodzenia</b>		24	0,08	9	0,03	<b>2,71</b> [1,31; 5,65]	<b>NNH=19,61</b> [11,43; 68,69]	=0,007	Wysoki
<b>Krwawienie</b>		21	0,07	12	0,04	1,78 [0,90; 3,51]	ARR= -0,03 [-0,07; 0,006]	=0,07	Średni
<b>Działanie niepożądane o stopniu ciężkości 3</b>									
<b>Zmęczenie</b>		9	0,03	9	0,03	1,02 [0,42; 2,45]	ARR= -0,005 [-0,03; 0,03]	x	Średni
<b>Utrata wagi ciała</b>		6	0,02	0	0,00	OR <sub>Peto</sub> =7,46 [1,53; 38,13]	<b>NNH=49,50</b> [27,62; 238,03]	x	Średni
<b>Ścisnienie</b>		0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd

Działanie niepożądane		SOR (N=297)		PLB (N=302)		RR / OR <sub>Peto</sub> [CI <sub>95%</sub> ]	NNT / ARR [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE
		n	Ryzyko w grupie SOR	n	Ryzyko w grupie PLB				
	suchość skóry	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
	zespół ręka-stopa	24	0,081	3	0,01	<b>8,13</b> <b>[2,65; 25,21]</b>	<b>NNH=14,11</b> <b>[9,63; 26,37]</b>	x	Wysoki
	świąd	0	0,00	3	0,01	OR <sub>Peto</sub> =0,14 [0,01 ;1,32]	ARR= 0,01 [-0,003; 0,03]	x	Średni
	wysypka	3	0,01	0	0,00	OR <sub>Peto</sub> =7,57 [0,78; 73,01]	ARR= -0,01 [-0,03; 0,003]	x	Średni
	inne	3	0,01	0	0,00	OR <sub>Peto</sub> =7,57 [0,78; 73,01]	ARR= -0,01 [-0,03; 0,003]	x	Średni
Żołądkowo-jelitowe AE	niedożywienie, utrata łaknienia	3	0,01	3	0,01	1,02 [0,24; 4,38]	ARR= -0,002 [-0,02; 0,02]	x	Średni
	biegunka	24	0,081	6	0,02	<b>4,07</b> <b>[1,74; 9,58]</b>	<b>NNH=16,41</b> <b>[10,45; 38,20]</b>	x	Wysoki
	nudności	3	0,01	3	0,01	1,02 [0,24; 4,38]	ARR= -0,002 [-0,02; 0,02]	x	Średni
	wymioty	3	0,01	3	0,01	1,02 [0,24; 4,38]	ARR= -0,002 [-0,02; 0,02]	x	Średni
<b>Zmiana głosu</b>		0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
<b>Nadciśnienie</b>		6	0,02	3	0,01	2,03 [0,56; 7,37]	ARR= -0,01 [-0,03; 0,01]	x	Średni
<b>Dysfunkcja wątroby</b>		3	0,01	0	0,00	OR <sub>Peto</sub> =7,57 [0,78; 73,01]	ARR= 0,01 [-0,003; 0,03]	x	Średni
<b>Ból podbrzusza nieznanego pochodzenia</b>		6	0,02	3	0,01	2,03 [0,56; 7,37]	ARR= -0,01 [-0,03; 0,01]	x	Średni
<b>Krwawienia</b>		3	0,01	3	0,01	1,02 [0,24; 4,38]	ARR= -0,002 [-0,02; 0,02]	x	Średni

Działanie niepożądane	SOR (N=297)		PLB (N=302)		RR / OR <sub>Peto</sub> [CI <sub>95%</sub> ]	NNT / ARR [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE	
	n	Ryzyko w grupie SOR	n	Ryzyko w grupie PLB					
<b>Działanie niepożądane o stopniu ciężkości 4</b>									
<b>Zmęczenie</b>	3	0,010	3	0,010	1,02 [0,24; 4,38]	ARR=-0,002 [-0,02; 0,02]	x	Średni	
<b>Utrata wagi ciała</b>	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd	
<b>Dermatologiczne AE</b>	łysienie	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
	suchość skóry	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
	zespół ręka-stopa	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
	świąd	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
	wysypka	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
	inne	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
<b>Żołądkowo-jelitowe AE</b>	niedożywienie, utrata łaknienia	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
	biegunka	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
	nudności	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
	wymioty	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd
<b>Zmiana głosu</b>	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd	
<b>Nadciśnienie</b>	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd	
<b>Dysfunkcja wątroby</b>	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd	
<b>Ból podbrzusza nieznanego pochodzenia</b>	0	0,00	0	0,00	0 vs 0	NA	NA	nd	
<b>Krwawienia</b>	0	0,00	3	0,01	OR <sub>Peto</sub> =0,14 [0,01; 1,32]	ARR= 0,01 [-0,003; 0,03]	x	Średni	

Działanie niepożądane	SOR (N=297)		PLB (N=302)		RR / OR <sub>Peto</sub> [CI <sub>95%</sub> ]	NNT / ARR [CI <sub>95%</sub> ]	Wartość p	GRADE
	n	Ryzyko w grupie SOR	n	Ryzyko w grupie PLB				
<b>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w stopniu 3/4*</b>								
<b>Hipofosfatemia – stopień 3</b>	33	0,11	6	0,02	<b>5,59</b> [2,38; 13,15]	<b>10,96</b> [7,67; 19,16]	<0,001	Wysoki
<b>Trombocytopenia – stopień 3 lub 4</b>	12	0,04	3	0,01	<b>4,07</b> [1,16; 14,27]	<b>32,82</b> [18,02; 183,87]	0,006	Wysoki

NA – brak możliwości wyliczenia

x – nie podano osobno dla stopnia ciężkości 3 lub 4

\* przedstawione zostały wyłącznie wyniki testów w przypadku występowania różnic między grupami



## 7.2.2. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla sorafenibu

W badaniu SHARP w grupie SOR 400 stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu niezwiązanego z progresją choroby w okresie 30 dni po zaprzestaniu terapii. Stosowanie SOR 400 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z grupą otrzymującą PLB, podczas gdy częstość ciężkich działań niepożądanych była zbliżona w obu grupach. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3 stopniu były: biegunki, zespół ręka-stopą, zmęczenie.

### Porównanie bezpieczeństwa SOR 400 z PLB

Analiza statystyczna wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie po sorafenibie następujących zdarzeń:

- biegunki (RR=4,78; CI<sub>95%</sub> [2,15; 10,63]),
- zespołu ręka-stopą (RR=8,11; CI<sub>95%</sub> [2,47; 26,64]),
- utraty wagi (RR=9,15; CI<sub>95%</sub> [1,17; 71,79]),
- niedożywienie - utrata łaknienia (RR=4,75; CI<sub>95%</sub> [1,38; 16,34])
- łysienia (RR=7,12 (CI<sub>95%</sub> [1,63; 31,05]).

## 8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono przeszukanie stron internetowych **URPLW MiPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), **EMA** (ang. *European Medicines Agency*), **FDA** (ang. *Food and Drug Administration*) oraz **MHRA** (ang. *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) w celu zidentyfikowania dodatkowych danych z zakresu profilu bezpieczeństwa sorafenibu.

Dokonano także oceny bezpieczeństwa w oparciu o odnalezione badania obserwacyjne i eksperymentalne dotyczące leczenia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym sorafenibem w monoterapii. Skrócona charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa znajduje się w Aneksie.

### 8.1. Specjalne środki ostrożności i inne dane z ChPL

Na stronie FDA odnaleziono trzy informacje o zmianach w ulotce sorafenibu (Nexavar®). Zmiany te zostały zatwierdzone *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* działającego pod auspicjami FDA oraz zaimplementowane w ChPL kolejno 26 października 2010 [152], 22 marca 2011 [152] oraz 14 października 2011 roku [153].

Zmiana z października 2010 roku dotyczyła stosowania preparatu Nexavar® w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem oraz neomycyną. Zmieniono również klasyfikację przypadków zastoinowej niewydolności serca na działanie niepożądane o charakterze częstym oraz dodano do informacji o rzadkich działaniach niepożądanych syndrom Stevensa-Johnsona, nadczynność tarczycy oraz chorobę tkanki śródmiąższowej płuc. Aktualizacji danych dokonano w oparciu o wyniki nowych badań klinicznych. [152]

Kolejna modyfikacja ChPL z marca 2011 roku oparta na doświadczeniach postmarketingowych polegała na dodaniu obrzęku naczynioruchowego oraz zapalenia wątroby wywołanego przyjmowaniem leku do działań niepożądanych mogących towarzyszyć terapii sorafenibem. [152]

Ostatnia zmiana z października 2011 roku informuje o zmianach w zapisie szczególnych środków ostrożności, która dotyczyła obserwowanego wzrostu śmiertelności u pacjentów przyjmujących sorafenib w skojarzeniu z karboplatiną/paklitakselem i gemcytabiną/cisplatyną w dawkach zalecanych w leczeniu raka płaskonabłonkowego płuc oraz potencjalnym wpływie sorafenibu na wydłużeniu odcinka QT. Poza tym do grupy działań niepożądanych mogących wystąpić w trakcie terapii sorafenibem dodano zdarzenia ze strony z układu sercowo naczyniowego oraz zaburzeń dermatologicznych. Wskazano także na możliwe interakcje z rifampicyną oraz opisano wskazania dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby oraz nerek. [153]

Wykaz wszystkich szczególnych środków ostrożności oraz szczególnych ostrzeżeń aktualnych na dzień przeprowadzonego wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela25).

**Tabela25**  
**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania sorafenibu [152-153]**

Obszar działania leku	Specjalne ostrzeżenia
<b>Toksyczność dermatologiczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zespół dłoniowo-podeszwy (erytrodyzestezia dłoniowo-podeszwa)</u>: przyjmuje zwykle stopień 1 i 2 wg. klasyfikacji CTC. W leczeniu objawów toksyczności skórnej należy zastosować leki miejscowe, czasowo przerwać leczenie, zmodyfikować dawkowanie, a w ciężkich lub utrzymujących się zmianach całkowicie zaprzestać stosowania sorafenibu.</li> </ul>
<b>Układ sercowo naczyniowy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: zaobserwowano częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego, zwykle było łagodne lub umiarkowane, rozwijało się w początkowym okresie leczenia oraz poddawało się kontroli po zastosowaniu standardowej terapii obniżającej ciśnienie krwi. Ciśnienie tętnicze należy kontrolować, w przypadku podwyższenia leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną..Należy rozważyć całkowite odstawienie leku w przypadku wystąpienia ciężkiego lub opornego na leczenie nadciśnienia, oraz gdy wystąpi przełom nadciśnieniowy pomimo wdrożenia leków przeciwnadciśnieniowych.</li> <li>• <u>Krwotok</u>: w przypadku wystąpienia krwawienia, które wymaga interwencji medycznej zaleca się rozważenie całkowitego odstawienia leku.</li> <li>• <u>Niedokrwienie mięśnia sercowego i/lub zawał</u>: w randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu z podwójną próbą ślepą zaobserwowano, że częstość zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/ zawału była wyższa w grupie leczonej Nexavar niż w grupie placebo. Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie leku u pacjentów, u których dochodzi do niedokrwienia i/lub zawału mięśnia sercowego.</li> <li>• <u>Wydłużenie odcinka QT</u>: lek wydłuża odcinek QT/QTc, co może doprowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowej. Sorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego QT, leczonych dużymi, kumulującymi się dawkami antracyklin, przyjmującymi określone leki przeciwaritmiczne lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odcinka QT, oraz u których występują takie zaburzenia jak: hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. U takich pacjentów należy rozważyć okresowe monitorowanie EKG oraz elektrolitów w czasie leczenia.</li> </ul>
<b>Układ pokarmowy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Perforacja przewodu pokarmowego</u>: występuje niezbyt często. Należy przerwać stosowanie sorafenibu.</li> </ul>
<b>Zaburzenia czynności wątroby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Niewydolność wątroby</u>: brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Ze względu na to że sorafenib jest głównie metabolizowany w wątrobie jego ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.</li> </ul>
<b>Gojenie ran</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Powikłania gojenia się ran</u>: brak danych dotyczących wpływu sorafenibu na gojenie się ran. U chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się jako środek ostrożności czasowe przerwanie leczenia.</li> </ul>
<b>Wpływ na osoby w podeszłym wieku</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Osoby w podeszłym wieku</u>: zaobserwowano przypadki niewydolności nerek. Należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek.</li> </ul>

Obszar działania leku	Specjalne ostrzeżenia
Interakcje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Jednoczesne podawanie warfaryny</u>: u niektórych pacjentów opisano rzadko występujące krwawienia lub podwyższone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego. Pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę lub fenprokumon należy obserwować w kierunku zmian czasu protrombinowego i INR oraz klinicznie jawnych epizodów krwawienia.</li> <li>• <u>Leki metabolizowane eliminowane głównie przez szlak UGT1A1 lub UGT1A9</u>: zaleca się zachowanie ostrożności.</li> <li>• <u>Jednoczesne podawanie z docetakselem</u>: zaleca się zachowanie ostrożności.</li> <li>• <u>Jednoczesne podawanie neomycyny lub innych antybiotyków</u>: mogą spowodować znaczne zaburzenia naturalnej mikroflory przewodu pokarmowego oraz prowadzić do zmniejszenia biodostępności sorafenibu. Należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia stężenia sorafenibu w osoczu.</li> <li>• <u>Chemioterapia u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc</u>: u pacjentów leczonych chemioterapią oparta na pochodnych platyny i sorafenibem obserwowana wyższa śmiertelność. Żadna z przyczyn zgonów nie jest dominująca, ale obserwowano większe odsetki niewydolności oddechowej, krwotoków i zakażeń.</li> </ul>

## 8.2. Dodatkowe informacje ze stron FDA, MHRA, EMA i URPLW MiPB

W toku przeszukania stron internetowych FDA [156], EMA [36] i URPLW MiPB [155] nie zidentyfikowano żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sorafenibu. W wyniku przeprowadzonego przeszukania strony MHRA [154] zidentyfikowano raport zawierający podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem sorafenibu. Raport został przygotowany przez MHRA w oparciu o działania niepożądane zgłoszone bezpośrednio do instytucji oraz poprzez Program Żółtej Karty.

Program Żółtych Kart umożliwia zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych związanych z terapią zarówno przez osoby przyjmujące leki, jak i również przez pracowników służby medycznej: lekarzy, farmaceutów i pielęgniarki. Informacje zebrane za pośrednictwem Programu Żółtych Kart są systematycznie poddawane ewaluacji w MHRA przez zespół ekspertów ds. bezpieczeństwa leków. MHRA wykorzystuje te informacje w celu aktualizacji danych o sposobie przyjmowania leków oraz ostrzeżeń podawanych na ulotce o produkcie. Raport ze strony MHRA zawiera dane o wszystkich rodzajach działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia sorafenibem zaraportowanych poprzez Żółte Karty. Dane opracowane w raporcie zbierano w okresie od 1 lipca 1963 roku do 11 lipca 2012 od osób w każdym wieku i niezależnie od wskazania, w jakim otrzymywano lek. Terminy określające działania niepożądane uwzględnione w raporcie są zgodne ze standardami MedDRA 15.0. W raporcie łącznie przeanalizowano 188 działań niepożądanych, z czego 10 zakończonych zgonem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 20 przypadków) potencjalnie mogącymi towarzyszyć terapii sorafenibem są zaburzenia ze strony układu pokarmowego, układu nerwowego oraz powikłania dermatologiczne. Pozostałe zdarzenia raportowano rzadziej. Liczba zgłoszonych na przestrzeni lat 1963-2012 przypadków zdarzeń niepożądanych wskazuje, że sorafenib cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. [154]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe działania niepożądane uszeregowane według systemu klasyfikacji układów i narządów wg MedDRA (ang. System Organ Class, SOC) zawarte w raporcie.

**Tabela 26.**  
Działania niepożądane z raportu na podstawie Żółtych Kart z dnia 12 lipca 2012 ze strony MHRA [154]

Klasyfikacja AEs wg SOC MedDRA	Monoterapia		Terapia skojarzeniowa		Łącznie*	
	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne
Choroby krwi	3	0	0	0	3	0
Zaburzenia serca	6	0	0	0	6	0
Zaburzenia oka	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia żołądka i jelit	31	0	0	0	31	0
Zaburzenia o charakterze ogólnym	15	4	0	0	15	4
Zaburzenia czynności wątroby	6	1	0	0	6	1
Zaburzenia układu immunologicznego	1	0	0	0	1	0
Zakażenia	4	0	0	0	4	0
Urazy	1	0	0	0	1	0
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	11	0	0	0	11	0
Zaburzenia metaboliczne	9	0	0	0	9	0
Zaburzenia funkcji mięśni	6	0	0	0	6	0
Zmiany nowotworowe	3	2	0	0	3	2
Zaburzenia układu nerwowego	31	1	0	0	31	1
Zaburzenia psychiczne	15	0	0	0	15	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3	2	0	0	3	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6	0	0	0	6	0
Zaburzenia układu oddechowego	6	0	0	0	6	0
Choroby skóry	22	0	0	0	22	0
Chirurgiczne i medyczne procedury	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia układu krwionośnego	7	0	0	0	7	0
<b>Całkowita liczba reakcji</b>	<b>188</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>188</b>	<b>10</b>
<b>Całkowita liczba śmiertelnych AEs*</b>	<b>x</b>	<b>10</b>	<b>x</b>	<b>0</b>	<b>x</b>	<b>10*</b>
<b>Całkowita zgłoszeń AEs*</b>	<b>65</b>	<b>x</b>	<b>0</b>	<b>x</b>	<b>65*</b>	<b>x</b>

\*Łączna ilość zgłoszeń, może być mniejsza niż suma raportów w monoterapii i terapii skojarzeniowej (gdzie podejrzewa się, że oba schematy podania leku mają związek przyczynowy z tymi samymi podejrzewanymi działaniami niepożądanymi, wówczas ten sam raport pojawi się w obydwu kolumnach).

### 8.3. Analiza bezpieczeństwa stosowania terapii SOR 400 – badania eksperymentalne (II fazy) i obserwacyjne

Tabela 27.  
Częstość występowania działań niepożądanych (wszystkich stopni ciężkości) po sorafenibie 400 mg

Badanie	Di Constanzo 2012 [159]		Zugazagoitia 2012 [164]						Abou-Alfa 2011 [157]				Abou-Alfa 2006 <sup>1</sup> [49]	
	[N = 116]		Ogółem [N = 51]		CP-A [N = 30]		CP-B [N = 18]		CP-A [N = 98]		CP-B [N = 38]		[N = 137]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
zgon w wyniku krwotoku śródczaszkowego	1	0,86%	x	x	x	x	x	x	1	1,02%	1	2,63%	1	0,7%
zgon w wyniku krwotoku przewodu pokarmowego	x	x	x	x	x	x	x	x	1	1,02%	1	2,63%	x	x
łącznie zgon następujący w wyniku zdarzeń niepożądanych	x	x	x	x	x	x	x	x	2	2,04%	2	5,26%	x	x
zespół ręka-stopa	43	37,07%	16	31,37%	12	40,00%	4	22,22%	29	29,59%	5	13,16%	42	30,66%
wysypka lub łuszczenie	12	10,34%	14	27,45%	8	26,67%	6	33,33%	12	12,24%	3	7,89%	23	16,79%
alopecja	13	11,21%	x	x	x	x	x	x	11	11,22%	1	2,63%	14	10,22%
zmęczenie	50	43,10%	33	64,71%	19	63,33%	14	77,78%	22	22,45%	6	15,79%	41	29,93%
biegunka	45	38,79%	29	56,86%	18	60,00%	8	44,44%	46	46,94%	13	34,21%	59	43,07%
nudności	18	15,52%	x	x	x	x	x	x	16	16,33%	6	15,79%	22	16,06%
ból brzucha	25	21,55%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
wymioty	4	3,45%	x	x	x	x	x	x	11	11,22%	3	7,89%	14	10,22%



Badanie	Di Constanzo 2012 [159]		Zugazagoitia 2012 [164]						Abou-Alfa 2011 [157]				Abou-Alfa 2006 <sup>1</sup> [49]	
	[N = 116]		Ogółem [N = 51]		CP-A [N = 30]		CP-B [N = 18]		CP-A [N = 98]		CP-B [N = 38]		[N = 137]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
krwotok zylaków	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
duszności	9	7,76%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
niedokrwienie mięśnia sercowego	2	1,72%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
przemijający atak niedokrwienny	1	0,86%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zawał mięśnia sercowego	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
żółtaczka	21	18,10%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
hipofosfatemia	18	15,52%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
chrypka	13	11,21%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
skurcze mięśni	10	8,62%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ból gardła	7	6,03%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
leukopenia	5	4,31%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
kaszel	4	3,45%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zmiana głosu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
mdłości i wymioty	x	x	9	17,65%	3	10,00%	6	33,33%	x	x	x	x	x	x
małopłytkowość	x	x	6	11,76%	4	13,33%	2	11,11%	x	x	x	x	x	x
zapalenie błony śluzowej	x	x	12	23,53%	8	26,67%	4	22,22%	x	x	x	x	x	x



Badanie	Di Constanzo 2012 [159]		Zugazagoitia 2012 [164]						Abou-Alfa 2011 [157]				Abou-Alfa 2006 <sup>1</sup> [49]	
	[N = 116]		Ogółem [N = 51]		CP-A [N = 30]		CP-B [N = 18]		CP-A [N = 98]		CP-B [N = 38]		[N = 137]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
utrata apetytu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zatwardzenie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
bezsenna	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zastoinowa niewydolność serca	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zdarzenie oddziałujące na wątrobę (liczba wystąpień ogółem)	x	x	25	49,02%	11	36,67%	14	77,78%	x	x	x	x	x	x
hiperbilirubinemia	x	x	x	x	x	x	x	x	66	67,00%	33	86,00%	x	x
wodobrzusze	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
encefalopatia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
niewydolność wątroby	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego	26	22,41%	6	11,76%	6	20,00%	0	0,00%	x	x	x	x	27	20%
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń oddziałujących na wątrobę	x	x	11	21,57%	2	6,67%	9	50,00%	x	x	x	x	x	x
jakiegokolwiek działanie niepożądane ogółem	106	91,38%	47	92,16%	28	93,33%	16	88,89%	x	x	x	x	x	x

1) przedstawiono tylko zdarzenia niepożądane występujące częściej niż u 10% pacjentów, podano liczbę zdarzeń a nie osób ze zdarzeniem

Tabela 28.  
Częstość występowania działań niepożądanych (wszystkich stopni ciężkości) po sorafenibie 400 mg – c.d.

Badanie	Sacco 2012 <sup>1</sup> [165]				Wörns 2009 [163]								Welker 2010 <sup>2</sup> [166]	
	N grupa przyjmująca stałe SOR 800 mg dziennie [N = 29]		N grupa przyjmująca SOR 400 mg/800 mg dziennie [N = 13]		SOR 400 [N=34]		brak marskości lub CP A [N = 15]		CP B [N = 15]		CP C [N = 4]		SOR 400 [N= 25]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
zgon w wyniku krwotoku śródczaszkowego	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zgon w wyniku krwotoku przewodu pokarmowego	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
łącznie zgon następujący w wyniku zdarzeń niepożądanych	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zespół ręka-stopa	29	100,00%	4	30,77%	8	23,53%	6	40,00%	1	6,67%	1	25,00%	9	x
wysypka lub łuszczenie	29	100,00%	0	0,00%	10	29,41%	5	33,33%	2	13,33%	3	75,00%	7	x
alopecja	x	x	x	x	7	20,59%	x	x	x	x	x	x	2	x
zmęczenie	29	100,00%	2	15,38%	16	47,06%	5	33,33%	10	66,67%	1	25,00%	14	x
biegunka	29	100,00%	7	53,85%	25	73,53%	11	73,33%	10	66,67%	4	100,00%	9	x
nudności	24	82,76%	1	7,69%	8	23,53%	3	20,00%	4	26,67%	1	25,00%	x	x
ból brzucha	x	x	x	x	14	41,18%	5	33,33%	5	33,33%	1	25,00%	7	x
wymioty	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
nadciśnienie	29	100,00%	1	7,69%	7	20,59%	x	x	x	x	x	x	x	x
gorączka	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
utrata wagi	x	x	x	x	13	38,24%	7	46,67%	5	33,33%	1	25,00%	x	x





Badanie	Sacco 2012 <sup>1</sup> [165]				Wörns 2009 [163]								Welker 2010 <sup>2</sup> [166]	
	N grupa przyjmująca stale SOR 800 mg dziennie [N = 29]		N grupa przyjmująca SOR 400 mg/800 mg dziennie [N = 13]		SOR 400 [N=34]		brak marskości lub CP A [N = 15]		CP B [N = 15]		CP C [N = 4]		SOR 400 [N= 25]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
bezsenna	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zastoinowa niewydolność serca	1	3,45%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zdarzenie oddziałujące na wątrobę (liczba wystąpień ogółem)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
hiperbilirubinemia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
wodobrzusze	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
encefalopatia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
niewydolność wątroby	x	x	x	x	18	52,94%	5	33,33%	11	73,33%	3	75,00%	5	x
przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego	x	x	x	x	3	8,82%	2	13,33%	1	6,67%	0	0	6	24%
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń oddziałujących na wątrobę	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
jakiegokolwiek działanie niepożądane ogółem	29	100%	13	100%	34	100%	x	x	x	x	x	x		

1) suma pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi wszystkich stopni

2) publikacja podaje liczbę zdarzeń niepożądanych występujących wśród 25 badanych pacjentów

Tabela 29.  
Częstość występowania działań niepożądanych (wszystkich stopni ciężkości) po sorafenibie 400 mg – c.d.

Badanie	Bettinger 2012 [158]		Ozenne 2010 [161]						Hollebecque 2011 [160]		Abou-Alfa 2008 [56]			
	SOR 400 [N= 112]		SOR 400 razem [N= 50]		CP A [N = 33]		CP B [N = 17]		SOR 400 [N=120]		CP A [N=98]		CP B [N=38]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
zgon w wyniku krwotoku śródczaszkowego	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zgon w wyniku krwotoku przewodu pokarmowego	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
łącznie zgon następujący w wyniku zdarzeń niepożądanych	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zespół ręka-stopa	17	15,18%	17	34,00%	14	42,42%	3	17,65%	57	47,50%	29	30,00%	5	13,00%
wysypka lub łuszczenie	x	x	2	4,00%	0	0%	2	11,76%	9	7,50%	x	x	x	x
alopecja	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zmęczenie	15	13,39%	33	66,00%	19	57,58%	14	82,35%	46	38,33%	40	41,00%	14	37,00%
biegunka	36	32,14%	23	46,00%	15	45,45%	8	47,06%	72	60,00%	58	59,00%	18	47,00%
nudności	x	x	8	16,00%	4	12,12%	4	23,53%	5	4,17%	x	x	x	x
ból brzucha	x	x	13	26,00%	8	24,24%	5	29,41%	x	x	x	x	x	x
wymioty	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
nadciśnienie	x	x	11	22,00%	9	27,27%	2	11,76%	x	x	x	x	x	x

Badanie	Bettinger 2012 [158]		Ozenne 2010 [161]						Hollebecque 2011 [160]		Abou-Alfa 2008 [56]			
	SOR 400 [N= 112]		SOR 400 razem [N= 50]		CP A [N = 33]		CP B [N = 17]		SOR 400 [N=120]		CP A [N=98]		CP B [N=38]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
gorączka	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
utrata wagi	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
sucha skóra	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
świąd	x	x	x	x	x	x	x	x	4	3,33%	x	x	x	x
zapalenie jamy ustnej	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
podwyższony poziom lipazy	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
podwyższony poziom amylazy	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
anoreksja	x	x	21	42,00%	8	24,24%	13	76,47%	x	x	x	x	x	x
zaburzenia smaku	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ból nadbrzusza	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ból ogólny	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
niestrawność	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
krwawienie ogółem	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
krwawienie z przewodu pokarmowego	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
krwotok z nosa	x	x	x	x	x	x	x	x	4	3,33%	x	x	x	x





Badanie	Bettinger 2012 [158]		Ozenne 2010 [161]						Hollebecque 2011 [160]		Abou-Alfa 2008 [56]			
	SOR 400 [N= 112]		SOR 400 razem [N= 50]		CP A [N = 33]		CP B [N = 17]		SOR 400 [N=120]		CP A [N=98]		CP B [N=38]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
zapalenie błony śluzowej	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
utrata apetytu	8	7,14%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zawrtwienie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
bezsennaść	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zastoinowa niewydolność serca	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zdarzenie oddziaływające na wątrobę (liczba wystąpień ogółem)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
hiperbilirubinemia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	18	18,00%	15	40,00%
wodobrzusze	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	11	11,00%	7	18,00%
encefalopatia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	2	2,00%	4	11,00%
niewydolność wątroby	x	x	13	26,00%	7	21,21%	6	35,29%	x	x	x	x	x	x
przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego	x	x	9	18%	4	12%	x	x	30	25%	x	x	x	x

Badanie	Bettinger 2012 [158]		Ozenne 2010 [161]						Hollebecque 2011 [160]		Abou-Alfa 2008 [56]			
Liczebność	SOR 400 [N= 112]		SOR 400 razem [N= 50]		CP A [N = 33]		CP B [N = 17]		SOR 400 [N=120]		CP A [N=98]		CP B [N=38]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń oddziałujących na wątrobę	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
jakiegokolwiek działanie niepożądane ogółem	75	66,96%	x	x	x	x	x	x	x	x	95	97,00%	37	97,00%



Badanie	Di Constanzo 2012 [159]		Sacco 2012 [165]				Wörns 2009 [163]		Abou-Alfa 2011 [157]				Welker 2010 [166]		Abou-Alfa 2006 [49]	
	[N = 116]		grupa przyjmująca stałe SOR 800 mg dziennie [N = 29]		grupa przyjmująca SOR 400 mg/800 mg dziennie [N = 13]		[N=34]		CP-A [N = 98]		CP-B [N = 38]		[N = 25]		[N=137]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
krwawienie ogółem	7	6,03%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
krwawienie z przewodu pokarmowego	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
krwotok żyłaków	x	x	x	x	x	x	2	5,88%	x	x	x	x	x	x	x	x
krwawienie z guza	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
niedokrwienie mięśnia sercowego	1	0,86%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
żółtaczka	14	12,07%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ból gardła	3	2,59%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
leukopenia	1	0,86%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zapalenie błony śluzowej	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
przetoka odbytnicza	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zastoinowa niewydolność serca	x	x	0	0,00%	0	0,00%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zawał serca	x	x	x	x	x	x	1	2,94%	x	x	x	x	x	x	x	x
zator tętnicy płucnej	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
udar	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1	x	x	x

Badanie	Di Constanzo 2012 [159]		Sacco 2012 [165]				Wörns 2009 [163]		Abou-Alfa 2011 [157]				Welker 2010 [166]		Abou-Alfa 2006 [49]	
	[N = 116]		grupa przyjmująca stałe SOR 800 mg dziennie [N = 29]		grupa przyjmująca SOR 400 mg/800 mg dziennie [N = 13]		[N=34]		CP-A [N = 98]		CP-B [N = 38]		[N = 25]		[N=137]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
zdarzenie oddziałujące na wątrobę (liczba wystąpień ogółem)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
hiperbilirubinemia	x	x	x	x	x	x	x	x	14*	14,29%	20*	52,63%	x	x	x	x
wodobrzusze	x	x	x	x	x	x	x	x	3*	3,06%	2*	5,26%	x	x	x	x
encefalopatia	x	x	x	x	x	x	x	x	4*	4,08%	5*	13,16%	x	x	x	x
niewydolność wątroby	x	x	x	x	x	x	2	5,88%	x	x	x	x	1	x	x	x

\* zdarzenia te występowały również w stopniu 4, z uwagi na brak kontroli w badaniu nie można ich przypisać jednoznacznie jako następstwa stosowania terapii sorafenibem

Tabela 31.

Częstość występowania działań niepożądanych 4 stopnia po sorafenibie 400 mg w badaniach eksperymentalnych (II fazy) i obserwacyjnych

Badanie	Di Constanzo 2012 [159]		Sacco 2012 [165]				Wörns 2009 [163]		Welker 2010 [166]		Abou-Alfa 2006 [49]	
	[N = 116]		grupa przyjmująca stałe SOR 800 mg dziennie [N = 29]		grupa przyjmująca SOR 400 mg/800 mg dziennie [N = 13]		[N=43]		[N = 25]		[N = 137]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
zespół ręka-stopa	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
wysypka lub łuszczenie	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
alopecja	0	0,00%	x	x	x	x	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%









Badanie	Zugazagoitia 2012 [164]						Ozenne 2010 [161]						Hollebecque 2011 [160]	
	ogółem [N = 51]		CP-A [N = 30]		CP-B [N = 18]		Razem [N=50]		CP A [N =33]		CP B [N = 17]		[N=120]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
podwyższony poziom lipazy	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
anoreksja	4	7,84%	3	10,00%	1	5,56%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	x	x
zaburzenia smaku	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ból nadbrzusza	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
krwawienie ogółem	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
krwawienie z przewodu pokarmowego	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10	8,33%
krwotok żyłaków	x	x	x	x	x	x	2	4,00%	2	6,06%	0	0,00%	x	x
krwawienie z guza	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1	0,83%
niedokrwienie mięśnia sercowego	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
żółtaczka	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ból gardła	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
leukopenia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zapalenie błony śluzowej	1	1,96%	0	0,00%	1	5,56%	x	x	x	x	x	x	x	x
przetoka odbytnicza	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1	0,83%

Badanie	Zugazagoitia 2012 [164]						Ozene 2010 [161]						Hollebecque 2011 [160]	
	ogółem [N = 51]		CP-A [N = 30]		CP-B [N = 18]		Razem [N=50]		CP A [N =33]		CP B [N = 17]		[N=120]	
Punkt końcowy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
zastoinowa niewydolność serca	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zawał serca	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1	0,83%
zator tętnicy płucnej	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1	0,83%
udar	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
zdarzenie oddziałujące na wątrobę (liczba wystąpień ogółem)	13	25,49%	4	13,33%	9	50,00%	x	x	x	x	x	x	x	x
hiperbilirubinemia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
wodobrzusze	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
encefalopatia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
niewydolność wątroby	x	x	x	x	x	x	13	26,00%	7	21,21%	6	35,29%	x	x

W badaniu Cabrera 2008 [52] podano wyniki skumulowane dla obu grup (SOR i SOR+TM). Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi było zmęczenie (5/22, 22,7%) i biegunka (5/22, 22,7%) oraz zespół ręka-stopa (3/22, 13,6%). Zmniejszenie dawki sorafenibu u 6 z 22 pacjentów spowodowało całkowite zaprzestanie występowania biegunki oraz znaczną poprawę objawów dermatologicznych (zespołu ręka-stopą). Czasowe przerwanie leczenia (dose discontinuation) wymagane było u 7 z 22 pacjentów:

- 1 pacjent – ból w klatce związany z wystąpieniem nadciśnienia zaraz po rozpoczęciu terapii.
- 1 pacjent – zmiany dermatologiczne na stopie w stopniu 4 po 6 tygodniach terapii,
- 5 pacjentów – objawy zmęczenia (u 3 rozwinęło się wodobrzusze),

85% pacjentów, u których zaprzestano leczenia, pochodziło z grupy leczonej SOR 400 + TM (TAE/TACE).

W publikacji Castroagudin 2008 [254] (publikacja w formie abstraktu konferencyjnego) badano grupę 13 pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokórkowym leczonych sorafenibem (800 mg dziennie). Terapię przerwano u 7 pacjentów z powodu wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Badanie nie zostało opisane w formie tabelarycznej powyżej, ponieważ wystąpienie zdarzeń niepożądanych podano w formie procentowej (odsetek wystąpień danego zdarzenia wśród wszystkich zdarzeń niepożądanych, przy czym ostatnia wartość nie została podana). Najczęstszymi działaniami nieporządanymi były: zespół ogólnoustrojowy (90.9%), biegunka (81.8%), ból stawów (54.5%) zespół grypopodobny (45.4%), niestrawność (45.4%), zmiany skórne (18.2%). Wykluczenie z badania konieczne było w 7 przypadkach (53.8%) z powodu działań niepożądanych.

W badaniu Massa 2009 [255] (publikacja w formie abstraktu konferencyjnego) analizowano szczególną grupę (16 pacjentów) z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym. Stanowili ją pacjenci w zaawansowanym wieku (średni wiek 72,2 lata; przedział od 66 do 80 lat), którzy nie byli wcześniej leczeni. Wyników badania nie uwzględniono ostatecznie w analizie bezpieczeństwa ze względu na fakt, że u 83,5% pacjentów terapia sorafenibem (800 mg dziennie) została przerwana po 9 dniach, a następnie kontynuowana w dawce 400 mg dziennie.

Publikacja Pinter 2011 [162] opisywała retrospektywne badanie obserwacyjne pacjentów stosujących sorafenib w Australii, porównujące jego skuteczność dla osób ze stopniami A i B na skali Child-Pugh. Publikacja nie zawierała danych na temat profilu bezpieczeństwa sorafenibu.

## 9. WNIOSKI KOŃCOWE

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu w dawce 400 mg stosowanej 2 razy dziennie u pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym włączono 1 badanie randomizowane III fazy dotyczące porównania sorafenibu 400 mg bid z placebo (badanie SHARP wraz z 7 doniesieniami dotyczącymi analizy podgrup pacjentów biorących udział w tym badaniu, w tym 6 abstraktów konferencyjnych).

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 12 badań (opisanych w 15 doniesieniach).

Sorafenib (podawany 2 razy dziennie w dawce 400 mg) jest lekiem o udowodnionej skuteczności w terapii pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (w tym u pacjentów z przerzutami poza wątrobą stanowiących ok. 50% pacjentów badania SHARP). Jest jedyną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu o udowodnionej skuteczności klinicznej. Sorafenib jest lekiem o istotnej statystycznie sile interwencji, pozwalającym na przedłużenie życia pacjentowi o około 2,8 miesiąca.

W ramach przeprowadzanych analiz wyników badania SHARP w podgrupach (ze względu na stan zaawansowania choroby w klasyfikacji BCLC, stopień sprawności w skali ECOG, wcześniejszą terapię, etiologię nowotworu oraz jego rozsiew) wykazano skuteczność leczenia sorafenibem w odniesieniu do przeżycia całkowitego, czasu do progresji oraz kontroli choroby bez względu na charakterystyki początkowe pacjentów. W szczególności wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść sorafenibu w podgrupie pacjentów z przerzutami poza wątrobę dla czasu do progresji oraz istotną statystycznie różnicę na korzyść sorafenibu w podgrupie pacjentów z przerzutami poza wątrobę lub cechami makroskopowego naciekania naczyń w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Brak różnic statystycznie istotnych w zakresie przeżycia całkowitego wśród pacjentów z przerzutami poza wątrobę może wynikać z metodyki przeprowadzonej analizy post-hoc i niewielkiej liczebności próby, dlatego trudno jest wnioskować na temat różnic w przeżyciu całkowitym w tej podgrupie pacjentów.

Terapia sorafenibem wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych w porównaniu z placebo. W oparciu o wyniki włączonych badań klinicznych wykazano, że sorafenib zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych 3. stopnia takich jak: biegunki, zespół ręka-stopa (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) oraz utrata masy ciała. Analogiczne działania niepożądane występowały w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na stan pacjenta, etiologię choroby, poziom ALT/AST czy wcześniejszą terapię. Działania niepożądane obserwowane w ramach

---

badan̄ eksperymentalnych II fazy i obserwacyjnych pokrywaj̄ się w większości z działaniami niepożądanymi wyszczególnionymi w badaniu SHARP.

## 10. DYSKUSJA

### 10.1. Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej sorafenibu miała za zadanie określić skuteczność oraz bezpieczeństwo tego preparatu względem placebo. Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w ramach przeglądu systematycznego opracowanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2010 roku. Spełniono również zasady opracowywania przeglądów systematycznych przedstawione w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Przeszukano istotne źródła informacji medycznej zarówno uniwersalne (Medline, EMBASE), jak również specyficzne dotyczące tematyki nowotworowej zgodnie z zaleceniami wytycznych AOTM. Korzystano także z publikowanych konsultacji ze specjalistami oraz z doniesień z konferencji naukowych (ASCO).

Do dnia 23.08.2012 zidentyfikowano 15 badań (w tym 1 badanie RCT z grupą kontrolną III fazy) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia sorafenibem w monoterapii spełniających kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy. Włączone do analizy badanie randomizowane porównujące sorafenib z placebo (badanie SHARP opisane w 8 doniesieniach) oceniono na podstawie dostępnych publikacji na 5 punktów w skali Jadad (badania wysokiej wiarygodności) Pozostałe publikacje to badania o niskiej wiarygodności metodycznej, jednakże z uwagi na małą ilość wiarygodnych informacji dotyczących bezpieczeństwa sorafenibu zostały również wzięte pod uwagę w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Wyniki badania SHARP potwierdzają skuteczność sorafenibu w zmniejszeniu śmiertelności (w okresie 6 miesięcy i 1 roku), wydłużeniu przeżycia całkowitego oraz w odniesieniu do niektórych drugorzędowych punktów końcowych (czasu do progresji choroby mierzonej radiologicznie, odsetka pacjentów z dobrą kontrolą choroby oraz odsetka pacjentów bez progresji choroby po 4 miesiącach). Dane z badań eksperymentalnych bez grupy kontrolnej nie pozwalają na wnioskowanie o skuteczności sorafenibu i nie wnoszą dodatkowych informacji w tym zakresie.

Analiza w podgrupach w zależności od wybranych czynników prognostycznych wskazuje na istotną statystycznie korzyść ze stosowania sorafenibu w większości analizowanych subpopulacji. Brak różnic w niektórych podgrupach może wynikać z metodyki analiz post-hoc związanych m.in. z niewielkimi liczebnościami prób nie zaś z rzeczywistym brakiem wpływu terapii na dany efekt zdrowotny.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (od łagodnych do umiarkowanych) było zmęczenie, objawy ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka) oraz zmiany dermatologiczne (m.in. wysypki czy zespół ręka-stopa). Zdarzenia te raportowano zarówno w badaniu SHARP, jak i w badaniach II fazy i obserwacyjnych.

Częste występowanie zespołu ręka-stopa (przedłużające się i o znacznym nasileniu objawy mogą prowadzić do przerwania terapii przez lekarza) potwierdzają również wyniki jednego z odnalezionych

przeглядów. [60] Ponadto w oparciu o odnalezione opracowania wtórne można stwierdzić, że stosowanie terapii sorafenibem u pacjentów z nowotworami wiąże się ze znamienym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego. [59]

## 10.2. Zidentyfikowane ograniczenia

Wśród zidentyfikowanych ograniczeń należy przede wszystkim mała liczba badań (jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną) oceniających sorafenib pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. W badaniu klinicznym uczestniczyło 602 pacjentów (299 w grupie sorafenibu). Próba taka pozwala wprawdzie na wykazanie różnic w skuteczności klinicznej, jednak wnioski należy traktować z ostrożnością do czasu pojawienia się kolejnych badań klinicznych. Jednocześnie analizowana próba nie pozwala w pełni ocenić profilu bezpieczeństwa leku, zwłaszcza w odniesieniu do rzadkich zdarzeń. Dodatkowym ograniczeniem prezentowanej analizy jest brak oceny jakości życia pacjentów w okresie przed i po wystąpieniu progresji.

Poza prezentowanymi wyżej ograniczeniami dotyczącymi oceny skuteczności terapii, w ocenie bezpieczeństwa istotnym ograniczeniem wydaje się relatywnie mała wielkość populacji łącznej próby, szczególnie w przypadku próby oceny rzadkich ciężkich działań niepożądanych.

## 10.3. Wyniki innych analiz

Wyniki opracowań wtórnych są zbieżne z wynikami prezentowanymi w niniejszym opracowaniu. Analiza odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących leczenia pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym wskazuje, że sorafenib jest interwencją relatywnie bezpieczną, lecz niepozbawioną ryzyka działań niepożądanych. W przeglądzie Wu 2008 stwierdzono, że stosowanie sorafenibu u pacjentów z nowotworami zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego, natomiast w innej pracy (Chu 2008) podkreślono, że sorafenib powoduje wystąpienie zespołu rękostopa. Opracowania te dotyczą pacjentów z różnymi nowotworami (głównie rak nerki, rak wątroby) i potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszym przeglądzie systematycznym.

## 10.4. Siła dowodów

Siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności leczenia (przeżywalności) należy uznać za stosunkowo wysoką w przypadku porównania sorafenibu versus placebo, co jest związane z prawidłowym zaprojektowaniem i przeprowadzeniem badania SHARP. Należy jednak wziąć pod uwagę stosunkowo niską liczebność populacji w tym i innych badaniach.

Na podstawie dostępnych informacji pełna ocena profilu bezpieczeństwa nie jest możliwa, głównie z uwagi na małą liczebnie próbę badaną. Dostępne publikacje wystarczają do określenia częstości występowania działań niepożądanych typowych dla sorafenibu, natomiast nie pozwalają na określenie ryzyka rzadkich działań niepożądanych.

## 11. PIŚMIENNICTWO

1. Munoz, N, Bosch, X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Neoplasms of the Liver, Okuda, K, Ishak, KG (Eds), Springer, Tokyo 1989. p.3.
2. Muir, C, Waterhouse, J, Mack, T, et al. Cancer incidence in five continents. Vol. 5 (IARC publications, No. 88). International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1987.
3. Bosch, FX, Munoz, N. Hepatocellular carcinoma in the world: Epidemiologic questions. In: Etiology, Pathology and Treatment of Hepatocellular Carcinoma in America. Advances in Applied Technology Series, Tabor, E, DiBisceglie, AM, Purcell, RH (Eds), Gulf, Houston 1991. p.35.
4. Okuda, K. Epidemiology of primary liver cancer. In: Primary Liver Cancer in Japan, Tobe, T (Ed), Springer-Verlag, Tokyo 1992. p.3.
5. Davila JA; Morgan RO; Shaib Y; McGlynn KA; El-Serag HB; Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004 Nov;127(5):1372-80.
6. El-Serag HB; Davila JA; Petersen NJ; McGlynn KA; The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003 Nov 18;139(10):817-23.
7. Philip Johnson; HCC Carcinoma – Introductory Overview; Cancer Research UK Institute for Cancer Studies, University of Birmingham. Innovations in Cancer Therapy. May 2005. [http://www.wcio2008.com/files/2005program/Session2/session2\\_introductory\\_overview\\_epidemiology\\_and\\_overall\\_management\\_PhilipJohnson.ppt#411,1,Hepatocellular Carcinoma Introductory Overview](http://www.wcio2008.com/files/2005program/Session2/session2_introductory_overview_epidemiology_and_overall_management_PhilipJohnson.ppt#411,1,Hepatocellular%20Carcinoma%20Introductory%20Overview)
8. Liliana Łykowska, Iwona Krela-Każmierczak, Rak wątrobowokomórkowy – aktualne możliwości diagnostyki i terapii. *Nowiny Lekarskie* 2000, 69, 8: 673-682
9. Morris Sherman, M.B.B.Ch., Ph.D., FRCP(C). Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Risk Factors, and Screening. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):143-154.
10. Małkowski P, Pacholczyk M, Łągiewska B, Adadyński L, Wasiak D, Kwiatkowski A, Chmura A, Czerwiński J. Rak wątrobowokomórkowy – epidemiologia i leczenie. *Przegl Epidemiol* 2006, 60: 731-740
11. Krajowy Rejestr Nowotworów – dostępne na stronie [http://85.128.14.124/krn/std\\_zach/default.asp](http://85.128.14.124/krn/std_zach/default.asp)
12. Kopacz A. (red.): Zarys chirurgii onkologicznej, Gdańsk 2004
13. Colleoni M, Audisio RA, De Braud F, et al. Practical considerations in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Drugs.* 1998;55:367–382.
14. Lauth WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology.* 1987;7:952–963.
15. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, et al. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg.* 1992;163:387–394.
16. Caturelli E, Siena DA, Fusilli S, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of damage to nontumorous liver tissue—long-term prospective study. *Radiology.* 2000;215:123–128.
17. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35:1164–1171.
18. Andy S. Yu, Emmet B. Keeffe: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Reviews in gastroenterological disorders* vol. 3 no. 1, 2003
19. Elba S, Giannuzzi V, Misciagna G, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in inoperable hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol.* 1994;26:66–68.
20. Krzakowski M (red.): *Onkologia Kliniczna*, Warszawa 2001
21. Krzakowski M (red.), *Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostycznego-terapeutycznego w nowotworach złośliwych.* *Onkologia w w Praktyce Klinicznej* 2007; 3 (supl C): 1-466.
22. Aguayo A, Patt YZ. Liver cancer. *Clin Liver Dis.* 2001;5:479–507.
23. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology.* 1995;109:917–922.
24. Riestra S, Rodriguez M, Delgado M, et al. Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 1998;26:200–203.
25. Liu CL, Fan ST, Ng IO, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:218–222.
26. Perrone F, Gallo C, Daniele B, et al. Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomized controlled trial. *Curr Pharm Des.* 2002;8:1013–1019.
27. Korniluk, Wcisto G, Nurzyński P. Chemioterapia lokoregionalna pierwotnych i wtórnych nowotworów złośliwych wątroby – przegląd literatury. *Współczesna Onkologia* (2002) 4; (234–241)
28. Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, et al. Segmental transarterial chemoembolization with Lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: follow-up CT and therapeutic results. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;33(suppl): 60–68.
29. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001;94:290-296



30. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *Lancet* 1997;350:1142-1143
31. Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, Urano Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res* 1987;47:4967-4972
32. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750
33. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002;37:806-813
34. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, la Vecchia C. Cancer Mortality in Europe, 1995-1999, and overview of trends since 1960. *Int J Cancer* 2004;110:155-169
35. Bayer – strona internetowa; <http://www.bayer.com>
36. EMA - strona internetowa; <http://www.ema.europa.eu/ema>
37. Nexavar – strona internetowa; <http://www.Nexavar.com>
38. Medycyna Praktyczna – strona internetowa; <http://www.mp.pl>
39. prof. dr hab. Andrzej Szczeklik "Choroby wewnętrzne", Kraków, Medycyna Praktyczna 2005
40. Małgorzata Andrzejewska, Ryszard Pachó, Piotr Małkowski. Diagnostyka radiologiczna raka wątrobowokomórkowego. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 741–748
41. Raoul J.-L. Natural History of Hepatocellular Carcinoma and Current Treatment Options *Semin. Nucl. Med.* 2008 38:2 EMBASE
42. Parikh P, Malhotra H, Jelic S On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 19 (Supplement 2): ii27–ii28, 2008
43. Jordi Bruix, Morris Sherman. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Hepatocellular Carcinoma. *HEPATOLOGY* 2005, Vol. 42, No. 5.
44. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults *Gut* 2003;52(Suppl III):iii1–iii8
45. Giovannini M, Elias D, G Monges G, Raoul JL and Rougier P Hepatocellular carcinoma *British Journal of Cancer* (2001) 84 (Supplement 2), 74–77
46. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Hepatobiliary cancers V.2.2008. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
47. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 23, 1535–1547
48. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al., Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma., *N Engl J Med* 2008; 359:378-90
49. Ghassan K. Abou-Alfa, Lawrence Schwartz, Sergio Ricci, Dino Amadori, Armando Santoro, Arie Figer, Jacques De Greve, Jean-Yves Douillard, Chetan Lathia, Brian Schwartz, Ian Taylor, Marius Moscovici, and Leonard B. Saltz. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma *J Clin Oncol* 24:4293-4300. © 2006 by American Society of Clinical Oncology
50. Junji Furuse, Hiroshi Ishii, Kohei Nakachi, Eiichiro Suzuki, Satoshi Shimizu and Keiko Nakajima. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma *Cancer Sci* January 2008, vol. 99 no. 1: 159–165
51. J. Llovet, S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, J. Raoul, S. Zeuzem, M. Poulin-Costello, M. Moscovici, D. Voliotis, J. Bruix, for the SHARP Investigators Study Group; Mount Sinai School of Medicine, New York, NY; St. Chiara University Hospital, Pisa, Italy; National Cancer Institute, Milan, Italy; University Hospital of Essen, Essen, Germany; Centre Eugene Marquis, Rennes, France; J. W. Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany; Bayer HealthCare, Toronto, ON, Canada; Bayer S.p.A PH, Milan, Italy; Baye! HealthCare AG, Wuppertal, Germany; Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spain Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA1
52. R. Cabrera, T. George, C. Soldevila-Pico, R. Firpi, G. Morelli, D. R. Nelson: University of Florida Liver Cancer Multidisciplinary Group, Safety of sorafenib alone or in combination with locoregional therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and decompensated cirrhosis. 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium (abstrakt nr 147)
53. G. K. Abou-Alfa, P. Johnson, J. Knox, I. Davidenko, J. Lacava, T. Leung, A. Mori, M. Le Berre, D. Voliotis, L. Saltz: Final results from a phase II (PhII), randomized, double-blind study of sorafenib plus doxorubicin (S+D) versus placebo plus doxorubicin (P+D) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (AHCC) 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium (abstrakt nr 128) (I)
54. T. Greten, J. Scherübl, M. Scheulen, G. Germanidis, M. Sherman, S. Dominguez, A. Nadel, S. Anderson, J. Bruix, J. Llovet. Baseline transaminase levels and efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): A subgroup analysis of SHARP. 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium (abstrakt nr 197)
55. L. Bolondi, W. Caspary, J. Bennouna, B. Thomson, W. Van Steenberg, F. Degos, M. Shan, M. Moscovici, J. Llovet, J. Bruix: Clinical benefit of sorafenib in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Subgroup analysis of the SHARP trial. 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium (abstrakt nr 129)
56. G. K. Abou-Alfa, D. Amadori, A. Santoro, A. Figer, J. De Greve, C. Lathia, D. Voliotis, S. Anderson, M. Moscovici, S. Ricci: Is sorafenib (S) safe and effective in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (Ch-P B) cirrhosis? 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium (abstrakt nr 140) (II)
57. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, Gallagher M, Stevenson JP, Townsend RR, O'Dwyer PJ: Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24, 9 (1363-9)

58. Yang C.-H., Lin W.-C., Chuang C.-K., Chang Y.-C., Pang S.-T., Lin Y.-C., Kuo T.-T., Hsieh J.-J., Chang J.W.C. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: A clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy *Br. J. Dermatol.* 2008 158:3 (592 - 596) EMBASE
59. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J and Xiaolei Zhu MDc Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, Volume 9, Issue 2, February 2008, Pages 117-123
60. Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*, Volume <http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713690780~db=all~tab=issueslist~branches=47> - v4747, Issue 2 2008 , pages 176 - 186
61. Takimoto C.H., Awada A. Safety and anti-tumor activity of sorafenib (Nexavar(registered trademark)) in combination with other anti-cancer agents: A review of clinical trials. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008 61:4 (535 - 548) EMBASE
62. Strumberg D, Clark JW, Awada A, Moore MJ, Richly H, Hendlisz A, Hirte HW, Eder JP, Lenz HJ, Schwartz B. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist.* 2007 Apr;12(4):426-37.
63. Simonetti RG., Liberati A., Angiolini C., Pagliaro L Treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials. *Annals of Oncology* 8: 117-136, 1997
64. Llovet , A . Burroughs , J . Bruix 2003. Hepatocellular carcinoma . *The Lancet* , Volume 362 , Issue 9399 , Pages 1907 – 1917
65. P. M. Lopez; A. Villanueva; J. M. Llovet. Evidence-Based Management of Hepatocellular Carcinoma - An Updated Analysis of Randomized Controlled Trials *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 23(11):1535-1547, June 2006
66. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, Gallagher M, Stevenson JP, Townsend RR, O'Dwyer PJ: Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006; 24, 9 (1363-9)
67. Yang C.-H., Lin W.-C., Chuang C.-K., Chang Y.-C., Pang S.-T., Lin Y.-C., Kuo T.-T., Hsieh J.-J., Chang J.W.C. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: A clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy *Br. J. Dermatol.* 2008 158:3 (592 - 596) EMBASE
68. Gish GR, Baron A., Hepatocellular carcinoma (HCC): Current and evolving therapies., *IDrugs.* 2008 Mar; 11(3): 198 – 203.
69. Llovet JM, Bruix J., Novel Advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008., *J Hepatol.* 2008 Feb 12
70. Hopfner M, Schuppan D, Scherubl H., Growth factors receptors and related signaling pathways as targets for novel treatment strategies of hepatocellular cancer, *World J Gastroenterol.* 2008 Jan 7;14(1): 1-14
71. O'Neil BH, Venook AP, heptocellular carcinoma: the role of the North American GI Steering Committee Hepatobiliary Task Force and the advent of effective drug therapy, *Oncologist.* 2007 Dec; 12(12): 1425 – 32
72. Pang RW., Poon RT., From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now., *Oncology.* 2007; 72 Suppl 1:30-44
73. Zhu AX, Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma., *cancer.* 2008 Jan 15; 112(2):250-9
74. Stangenberg HC, Thimme R, mohr L, Blum HE., [The hepatocellular carcinoma: alternative therapeutical strategies], *Zentralbl Chir.* 2007 Aug; 132(4): 322-7
75. Flaherty KT., Sorafenib: delivering a targeted drug to the right targets, *Expert Rev Anticancer Ther* 2007 may; 7(5): 617-26
76. Hahn O, Stadler W., Sorafenib, *Curr Opin Oncol.* 2006 Nov; 18(6): 615-21
77. Strumberg D., Preclinical and clinical development of the oral multikinase inhibitor sorafenib in cancer treatment, *Drugs Today (barc.)* 2005 dec; 41(12):773-84
78. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Schleucher N, Korfee S, Tewes M, Brendel E, Voliotis D, haase CG, schwartzB, Awada A, Voigtman R, Scheulen ME, Seeber S, Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors., *J Clin Incol.* 2005 feb 10; 23(5): 965-72
79. Lee JT, McCubrey JA, BAY-43-9006 Bayer/Onyx, *Curr Opin Investig Drugs.*, 2003 Jun; 4(6): 757-63.
80. Wilhelm S, Chien DS., BAY 43-9006: Preclinical data., *Curr Pharm Des.* 2002; 8(25): 2255-7
81. Hotte SJ, Hirte HW, BAY 43-9006: early clinical data in patients with advanced solid malignances., *Curr Pharm Des.*, 2002; 8(25): 2249-53
82. Raoul J.L., Natural History of Hepatocellular Carcinoma and Current treatment Options, *Semin. Nucl., Med.* 2008 38:2
83. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X, Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and metaanalysis, *Lancet Oncol.* 2008 9:2(117-123)
84. Simpson D, Keating GM, Sorafenib: in hepatocellular carcinoma, *Drugs* 2008 68:2 (251 – 258)
85. Ma WW, Hidalgo M., Exploiting novel molecular targets in gastrointestinal cancers, *World J. Gastroenterol.* 2007 13: 44 (5845 – 5856)
86. Calvisi DF, Pascale RM, Feo F, Dissection of signal transducing pathways as a tool for the development of targeted therapies of hepatocellular carcinoma, *Rev. Recent. Clin. Trials* 2007 2;3 (217-236)
87. Stenger M, Lau YK, Sorafenib in advanced HCC, *Community Oncol.* 2007 4:9 (528-29)
88. Almhanna k., Kalmandi S, Pelley R, Kim R, Neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: Is there an optima approach?, *ONCOLOGY (USA)* 2007 21:9 (1116-1122)
89. Blum HE, Spangenberg HC, Hepatocellular carcinoma: An update, *Arch. Iran. Med.* 2007 10:3 (361-371)

90. Schwartz M, Royaaie S., Konstadoulakis M., Strategies for the management of hepatocellular carcinoma, *Nat. clin. Pracct. Oncol.* 2007 4:7 (424-432)
91. Teufel A, Staib F, Kanzler S, Weinmann A, Schulzer-Bergkamen H, Galle PR, genetics of hepatocellular carcinoma, *World J. Gastroenterol* 2007 13; 16 (2271 – 2282)
92. Kulik LM, Advancements in hepatocellular carcinoma, *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2007 23:3 (268-274)
93. Malek NP, Greten T, Kubicka S, Systematic treatment of liver and biliarty tumors, *Interist* 2007 48:1 (46-50)
94. Epstein RJ, Leung TW, reversing hepatocellular carcinoma progression by Rusing networked biological therapies, *Clin. Cancer res.* 2007 13;1 (11-17)
95. Trojan J, Hammerstingl R, Strey C. W., Vogl T.J., Bechstein WO, Zeuzem S, , progress in the diagnostic imaging and treatment of hepatocellular carcinoma, *Dtsch. Arztebl* 2007 104:48
96. Chattopadhyay D, Manan DM, Reeves HL, The development of targeted therapies for hepatocellular cancer, *Curr. Pharm. Des.* 2007 13;32 (3292 – 3300)
97. Tommasi S, Pinto, Piato B, Paradiso A., Molecular pathways and related target therapies in liver carcinoma, *Curr. Pharm. Des.* 2007 13:32 (3279 – 3287)
98. Sun W, Update in colorectal, hepatobiliary and pancreatic cancers, *Update Cancer Ther.* 2007 2:3 (141-156)
99. Baehr C, Zeuem S, Raedle J, Treatment of Hepatocellular carcinoma, *Verdauungskrankheiten* 2006 24:5 (246 – 255)
100. Forner A, hessheimer AJ, Isabel Real M, Bruix J, treatment of hepatocellular carcinoma, *Crit. Rev. Oncl. Hematol.* 2006 60:2 (89 -98)
101. Schulze-Bergkamen H., Fleischer B., Schuchmann M., Weber A., Weinmann A., Krammer P.H., Galle P.R., Suppression of Mcl-1 via RNA interference sensitizes human hepatocellular carcinoma cells towards apoptosis induction, *BMC Cancer* 2006 6
102. Roberts L.R., Gores G.J., Emerging drugs for hepatocellular carcinoma, *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2006 11:3 (469 - 487)
103. Pang R., Tse E., Poon R.T.P, Molecular pathways in hepatocellular carcinoma, *Cancer Lett.* 2006 240:2 (157 - 169)
104. Zhu A.X, Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: How hopeful should we be?, *Oncologist* 2006 11:7 (790 - 800)
105. Avila M.A., Berasain C., Sangro B., Prieto J, New therapies for hepatocellular carcinoma, *Oncogene* 2006 25:27 (3866 - 3884)
106. Tanaka S., Arii S., Current status and perspective of antiangiogenic therapy for cancer: Hepatocellular carcinoma, *Int. J. Clin. Oncol.* 2006 11:2 (82 - 89)
107. Hung H., Treatment modalities for hepatocellular carcinoma, *Curr. Cancer Drug Targets* 2005 5:2 (131 - 138)
108. Tharayil V.S., Roberts L.R, Molecular targets for therapy of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma, *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2006 52:4 (387 - 406)
109. Thomas M.B., Abbruzzese J.L., Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma, *J. Clin. Oncol.* 2005 23:31 (8093 – 8108)
110. Eng FC, Easson AM, Szentgyorgyi E, Knox JJ, Sorafenib and surgical complications: a case report of adverse reaction to sorafenib during treatment for renal cell carcinoma, : *Eur J Surg Oncol.* 2007 Nov 5
111. Patard JJ, Pouessel D, Bensalah K, Culine S., Targeted therapy in renal cell carcinoma, *World J Urol.* 2008 Feb 12
112. Flaherty KT, Rosen MA, Heitjan DF, Gallagher ML, Schwartz B, Schnall MD, O Dwyer P.J., Pilot study of DCE-MRI to predict progression-free survival with sorafenib therapy in renal cell carcinoma., *Cancer Biol Ther.* 2008 Jan 22;7(4)
113. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Zhou M, Rini BI, Bukowski RM, Escudier B, Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma, *J Clin Oncol.* 2008 Jan 1;26(1):127-31.
114. Tamaskar I, Garcia JA, Elson P, Wood L, Mekhail T, Dreicer R, Rini BI, Bukowski RM., Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy., *J Urol.* 2008 Jan;179(1):81-6; discussion 86.
115. Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, Ioachimescu AG, Wood L, Dreicer R, Mekhail T, Garcia J, Rini BI, Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib., *Ann Oncol.* 2008 Feb;19(2):265-8.
116. Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, Nakajima K, Naito S., Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma, *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Oct;37(10):755-62.
117. Li M, Srinivas S, Acute pancreatitis associated with sorafenib, *South Med J.* 2007 Sep;100(9):909-11.
118. Karrison TG, Maitland ML, Stadler WM, Ratain M.J., Design of phase II cancer trials using a continuous endpoint of change in tumor size: application to a study of sorafenib and erlotinib in non small-cell lung cancer, *J Natl Cancer Inst.* 2007 Oct 3;99(19):1455-61
119. Baradari V, Höpfner M, Huether A, Schuppan D, Scherübl H, Histone deacetylase inhibitor MS-275 alone or combined with bortezomib or sorafenib exhibits strong antiproliferative action in human cholangiocarcinoma cells., *World J Gastroenterol.* 2007 Sep 7;13(33):4458-66
120. Elser C, Siu LL, Winquist E, Agulnik M, Pond GR, Chin SF, Francis P, Cheiken R, Elting J, McNabola A, Wilkie D, Petrenciuc O, Chen EX., Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma., *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3766-73.
121. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, Baz RC, Wood L, Rini BI, Bukowski RM., Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy., *Cancer.* 2007 Aug 1;110(3):543-50

122. Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, Wilhelm S, Lynch M, Carter C., Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5., *Cancer Res.* 2006 Dec 15;66(24):11851-8.
123. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ., Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma, *J Clin Oncol.* 2006 Jun 1;24(16):2505-12
124. Richly H, Henning BF, Kupsch P, Passarge K, Grubert M, Hilger RA, Christensen O, Brendel E, Schwartz B, Ludwig M, Flashar C, Voigtmann R, Scheulen ME, Seeber S, Strumberg D, Results of a Phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors, *Ann Oncol.* 2006 May;17(5):866-73
125. Kane RC, Farrell AT, Saber H, Tang S, Williams G, Jee JM, Liang C, Booth B, Chidambaram N, Morse D, Sridhara R, Garvey P, Justice R, Pazdur R., Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma, *Clin Cancer Res.* 2006 Dec 15;12(24):7271-8.
126. Adjei AA, Molina JR, Mandrekar SJ, Marks R, Reid JR, Croghan G, Hanson LJ, Jett JR, Xia C, Lathia C, Simantov R, Phase I trial of sorafenib in combination with gefitinib in patients with refractory or recurrent non-small cell lung cancer, *Clin Cancer Res.* 2007 May 1;13(9):2684-91.
127. Kasibhatla M, Steinberg P, Meyer J, Ernstoff MS, George DJ., Radiation therapy and sorafenib: clinical data and rationale for the combination in metastatic renal cell carcinoma, *Clin Genitourin Cancer.* 2007 Mar;5(4):291-4.
128. Ryan CW, Goldman BH, Lara PN Jr, Mack PC, Beer TM, Tangen CM, Lemmon D, Pan CX, Drabkin HA, Crawford ED; Southwest Oncology Group., Sorafenib with interferon alfa-2b as first-line treatment of advanced renal carcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group., *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3296-301
129. Mross K, Steinbild S, Baas F, Gmehling D, Radtke M, Voliotis D, Brendel E, Christensen O, Unger C, Results from an in vitro and a clinical/pharmacological phase I study with the combination irinotecan and sorafenib, *Eur J Cancer.* 2007 Jan;43(1):55-63.
130. Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, Schwartz B, Leclère J, Roche A, Lassau N., To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound, *Eur J Cancer.* 2006 Oct;42(15):2472-9
131. Escudier B, Lassau N, Angevin E, Soria JC, Chami L, Lamuraglia M, Zafarana E, Landreau V, Schwartz B, Brendel E, Armand JP, Robert C., Phase I trial of sorafenib in combination with IFN alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma, *Clin Cancer Res.* 2007 Mar 15;13(6):1801-9
132. Rosato RR, Almenara JA, Coe S, Grant S, The multikinase inhibitor sorafenib potentiates TRAIL lethality in human leukemia cells in association with Mcl-1 and cFLIPL down-regulation, *Cancer Res.* 2007 Oct 1;67(19):9490-500
133. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r., <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=20309> (4.09.2012r.)
134. Zarządzenie Nr 23/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4867> (4.09.2012r.)
135. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4642> (4.09.2012r.)
136. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń wysokospecjalistycznych oraz warunków ich realizacji, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b3&ms=277&ml=pl&mi=277&mx=0&mt=&my=451&ma=013517> (4.09.2012r.)
137. Ji X-Q, Ruan X-J, Chen H, et al. Somatostatin analogues in advanced hepatocellular carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2011; 17(8):RA169-176.
138. Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Digestive diseases and sciences.* 2012; 57(5):1122-1129.
139. Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of cancer research and therapeutics.* 2011; 7(4):463-475.
140. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010; 28(13):2280-2285.
141. Je Y, Schutz FAB, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *The lancet oncology.* 2009; 10(10):967-974.
142. Schutz FAB, Je Y, Choueiri TK. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2011; 80(2):291-300.
143. Krajowy Rejestr Nowotworów – dostępne na stronie [http://85.128.14.124/krn/std\\_zach/default.asp](http://85.128.14.124/krn/std_zach/default.asp).
144. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2011; 53(3):1020-1022.
145. Jelic S, Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2010; 21 Suppl 5:v59-64.
146. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology.* 2012; 56(4):908-943.
147. praca zbiorowa. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, tom I. 2011.

148. NICE. Hepatocellular carcinoma (advanced and metastatic) - sorafenib (first line). Guidance/Technology Appraisals, <http://www.nice.org.uk/> (7.9.2012).
149. Schwarz RE, Abou-Alfa GK, Geschwind JF, et al. Nonoperative therapies for combined modality treatment of hepatocellular cancer: expert consensus statement. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010; 12(5):313–320.
150. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers Version 1.2011.
151. Krzakowski M, Zieniewicz K, Habiór A, et al. Rak wątrobowokomórkowy - rozpoznanie i leczenie. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2009; 5(4):125–140.
152. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233695.htm>
153. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm280363.htm>
154. <http://www.adrreports.eu/dashboards/20120802/product/NEXAVAR.pdf>
155. <http://www.urpl.gov.pl/>
156. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
157. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, et al. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. *Gastrointestinal cancer research: GCR*. 2011; 4(2):40–44.
158. Bettinger D, Schultheiß M, Knüppel E, et al. Diarrhea predicts a positive response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2012; 56(2):789–790.
159. Di Costanzo GG, Tortora R, Iodice L, et al. Safety and effectiveness of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2012; 44(9):788–792.
160. Hollebecque A, Cattani S, Romano O, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011; 34(10):1193–1201.
161. Ozenne V, Paradis V, Pernot S, et al. Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010; 22(9):1106–1110.
162. Pinter M, Sieghart W, Hücke F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011; 34(8):949–959.
163. Wörns MA, Weinmann A, Pfingst K, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009; 43(5):489–495.
164. Zugazagoitia J, Manzano A, Sastre J, et al. Sorafenib for non-selected patient population with advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data according to liver function. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2012;
165. Sacco R, Bargellini I, Ginanni B, et al. Long-term results of sorafenib in advanced-stage hepatocellular carcinoma: what can we learn from routine clinical practice? *Expert review of anticancer therapy*. 2012; 12(7):869–875.
166. Welker MW, Lubomierski N, Gog C, et al. Efficacy and safety of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma under daily practice conditions. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2010; 22(3):205–211.
167. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2010; 304(19):2154–2160.
168. Abou-Alfa GK, Chan SL, Lin C-C, et al. PR-104 plus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2011; 68(2):539–545.
169. Abou-Alfa GK, Saltz LB. Doxorubicin and sorafenib for treatment of advanced hepatocellular cancer. *Gastroenterology*. 2011; 141(3):e19–20; author reply e20–21.
170. Ahn HK, Lee S, Sun J-M, et al. Sequential therapy with sunitinib and sorafenib in metastatic hepatocellular carcinoma. *Investigational new drugs*. 2012; 30(4):1768–1772.
171. Arrondeau J, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Sorafenib exposure decreases over time in patients with hepatocellular carcinoma. *Investigational new drugs*. 2012; 30(5):2046–2049.
172. Bracarda S, Ruggeri EM, Monti M, et al. Early detection, prevention and management of cutaneous adverse events due to sorafenib: recommendations from the Sorafenib Working Group. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012; 82(3):378–386.
173. Cabrera R, Pannu DS, Caridi J, et al. The combination of sorafenib with transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011; 34(2):205–213.
174. Chen M, Therneau T, Orsini LS, et al. Design and rationale of the HCC BRIDGE study in China: a longitudinal, multicenter cohort trial in hepatocellular carcinoma. *BMC gastroenterology*. 2011; 11:53.
175. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology*. 2009; 10(1):25–34.
176. Cheng A-L, Guan Z, Chen Z, 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.
177. Chiu J, Tang YF, Yao T-J, et al. The use of single-agent sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with underlying Child-Pugh B liver cirrhosis: A retrospective analysis of efficacy, safety, and survival benefits. *Cancer*. 2012;
178. Connock M, Round J, Bayliss S, et al. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2010; 14 Suppl 1:17–21.
179. Coriat R, Mir O, Goldwasser F, et al. Targeting angiogenesis in chronic liver diseases with portal hypertension: anti-placenta growth factor inhibitor or multikinase inhibitor sorafenib? *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011; 54(5):1890–1891; author reply 1891.

180. Prete SD, Montella L, Caraglia M, et al. Sorafenib plus octreotide is an effective and safe treatment in advanced hepatocellular carcinoma: multicenter phase II So.LAR. study. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2010; 66(5):837–844.
181. Duan F, Wang MQ, Liu FY, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization and bronchial arterial chemoinfusion in the treatment of hepatocellular carcinoma with pulmonary metastasis. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2012; 8(2):156–163.
182. Franck N, Barete S, Moguelet P, et al. Spiny follicular hyperkeratosis eruption: a new cutaneous adverse effect of sorafenib. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(31):e640–642.
183. Frigerio M, Santi V, Di Micoli A, et al. Hyperkeratosis of nipple skin during sorafenib treatment. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2009; 41(8):611.
184. Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer science*. 2008; 99(1):159–165.
185. Greten TF. Medikamentöse Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Viszeralmedizin*. 2009; 25(2):97–99.
186. Han K-H, Park JY. Systemic treatment in advanced/metastatic hepatocellular carcinoma in the era of targeted therapy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010; 25(6):1023–1025.
187. Hiramane Y. Sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable advanced hepatocellular carcinoma: A comparative study. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2011;
188. Hoffmann K, Glimm H, Radeleff B, et al. Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation - HeiLivCa [ISRCTN24081794]. *BMC cancer*. 2008; 8:349.
189. Hsu C, Shen Y-C, Cheng AL. Sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma across geographic regions. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2009; 2(2):129–136.
190. Hsu C-H, Shen Y-C, Lin Z-Z, et al. Phase II study of combining sorafenib with metronomic tegafur/uracil for advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2010; 53(1):126–131.
191. Jeong SW, Jang JY, Lee JE, et al. The efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy as an alternative to sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2012; 8(2):164–171.
192. Kane RC, Farrell AT, Madabushi R, et al. Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *The oncologist*. 2009; 14(1):95–100.
193. Kim JE, Ryoo B-Y, Ryu M-H, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2011; 68(5):1285–1290.
194. Kim J-W, Lee J-O, Han S-W, et al. Clinical outcomes of sorafenib treatment in patients with metastatic hepatocellular carcinoma who had been previously treated with fluoropyrimidine plus platinum-based chemotherapy. *American journal of clinical oncology*. 2011; 34(2):125–129.
195. Kudo M, Imanaka K, Chida 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.
196. Lee JH, Chung Y-H, Kim JA, et al. Genetic predisposition of hand-foot skin reaction after sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2012;
197. Lewin M, Fartoux L, Vignaud A, et al. The diffusion-weighted imaging perfusion fraction *f* is a potential marker of sorafenib treatment in advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *European radiology*. 2011; 21(2):281–290.
198. Ling-lin Z, Li M, Jin-hui T, et al. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2011; 33(1):51–57.
199. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2008; 359(4):378–390.
200. Llovet J, Pena C, Shan M, et al. 1057 PLASMA BIOMARKERS AS PREDICTORS OF OUTCOME IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA: RESULTS FROM THE RANDOMIZED PHASE III SHARP TRIAL. *Journal of Hepatology*. 2009; 50:S385.
201. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, et al. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012; 18(8):2290–2300.
202. Marijon H, Faivre S, Raymond E. [Targeted therapies in hepatocellular carcinomas: recent results and future development]. *Bulletin du cancer*. 2009; 96(5):553–561.
203. Minor DR. Risk of bleeding not increased by sorafenib or sunitinib. *The lancet oncology*. 2010; 11(2):112–113; author reply 113.
204. Ni H, Yang M, Guo Z, et al. Sorafenib Combined with Cryoablation to Treat Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Chinese of Journal Cancer Research*. 2012; 23(3):188–193.
205. Nishikawa H. Comparison of the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012;
206. Otsuka T, Eguchi Y, Kawazoe S, et al. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2012; 42(9):879–886.
207. Pan H, Guan Z, Kang YK, et al. 807 Impact of lung and lymph node metastasis on efficacy and safety following treatment with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma from the Asia-Pacific region. *Journal of Hepatology*. 2009; 50:S295.
208. Park J-W, Koh YH, Kim HB, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012; 56(6):1336–1342.

209. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(30):3960–3967.
210. Petrini I, Lencioni M, Ricasoli M, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2012; 69(3):773–780.
211. Raoul J-L, Bruix J, Greten TF, 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.
212. Reig M, Bruix J. The search for an effective partner for sorafenib: the failure of doxorubicin. *Gastroenterology*. 2011; 140(5):1687–1688.
213. Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert review of anticancer therapy*. 2009; 9(6):739–745.
214. Sauerbruch T, Gonzalez-Carmona AM, Nitschmann S. [Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma]. *Der Internist*. 2009; 50(11):1290–1292.
215. Shao Y-Y, Lin Z-Z, Chen T-J, et al. High circulating endothelial progenitor levels associated with poor survival of advanced hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib combined with metronomic chemotherapy. *Oncology*. 2011; 81(2):98–103.
216. Shuster J. ISMP Adverse Drug Reactions - Caspofungin-Induced Toxic Epidermal Necrolysis; Acute Eosinophilic Pneumonia Secondary to Daptomycin; Catastrophic Complications of Intravenous Promethazine; Separate Episodes of Delirium Caused by Amiodarone and Levetiracetam; Fatal Hemobilia in Advanced Hepatocellular Carcinoma Caused by Sorafenib; Mania Associated With Mefloquine Prophylaxis; Inappropriate Prescribing Predicts Adverse Events in the Elderly. *Hospital Pharmacy*. 2010; 45(8):602–606.
217. Sieghart W, Pinter M, Reissegger M, et al. Conventional transarterial chemoembolisation in combination with sorafenib for patients with hepatocellular carcinoma: a pilot study. *European radiology*. 2012; 22(6):1214–1223.
218. Sinakos E, Dedes I, Papalavrentios L, et al. Safety of transarterial chemoembolization plus sorafenib combination treatment in unresectable hepatocellular carcinoma. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2010; 45(4):511–512.
219. Song T, Zhang W, Wu Q, et al. A single center experience of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma patients: evaluation of prognostic factors. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011; 23(12):1233–1238.
220. Spinzi G, Terreni N. Health-related quality of life and sorafenib. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010; 52(4):1523.
221. Strebel BM. Sorafenib prolongs survival, but what happens to the symptoms? *Journal of hepatology*. 2012; 57(1):222–223; author reply 223.
222. Qu X-D, Chen C-S, Wang J-H, et al. The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma. *BMC cancer*. 2012; 12:263.
223. Wang C. Transarterial chemoembolization with/without cryotherapy is associated with improved clinical outcomes of sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012;
224. Yang Y, Lu Y, Wang C, et al. Cryotherapy is associated with improved clinical outcomes of Sorafenib therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Cell biochemistry and biophysics*. 2012; 63(2):159–169.
225. Yau T, Chan P, Ng KK, et al. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer*. 2009; 115(2):428–436.
226. Yau T, Yao TJ, Chan P, et al. The significance of early alpha-fetoprotein level changes in predicting clinical and survival benefits in advanced hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib. *The oncologist*. 2011; 16(9):1270–1279.
227. Zhao J-D, Liu J, Ren Z-G, et al. Maintenance of Sorafenib following combined therapy of three-dimensional conformal radiation therapy/intensity-modulated radiation therapy and transcatheter arterial chemoembolization in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma: a phase I/II study. *Radiation oncology (London, England)*. 2010; 5:12.
228. Zhao Y, Yang M, Qi X, et al. Drug-related adverse events may predict efficacy in sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2012; 56(2):790–791.
229. Zhu AX. Predicting the response to sorafenib in hepatocellular carcinoma: where is the evidence for phosphorylated extracellular signaling-regulated kinase (pERK)? *BMC medicine*. 2009; 7:42.
230. Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N. Efficacy of sorafenib, molecular targeting drug, for advanced hepatocellular carcinoma. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*. 2010; 37(10):1883–1886.
231. Zou LL, Ma L, Tian JH, Yang KH. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Acta Academiae Medicinae Sinicae* 2011; 33(1): 51-57
232. Galle PR, Blanc J, Van Laethem JL, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and prior anti-tumor therapy: a sub-analysis from the SHARP trial. 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2008); Milan, Italy. 2008 April 23–27.
233. Northup, P., Truesdale, A., Caldwell, S., Shah, N., Argo, C., Al-Osaimi, A. and Schmitt, T. (2011), Response to Di Benedetto: “sorafenib before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: risk or give up?”. *Transplant International*, 24: e98–e99. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01337.x
234. Lencioni R, Zou J, Leberre M, et al. Sorafenib (SOR) or placebo (PL) in combination with transarterial chemoembolization (TACE) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (SPACE). *J Clin Oncol*. 2010;28(15 Suppl.)
235. Pena C, Shan M, Wilhelm S, Lathia C: Hepatocyte growth factor (HGF) is a prognostic biomarker for overall survival and a pharmacodynamic biomarker of sorafenib response in the sharp phase III HCC trial [prezentacja]. *Annals of Oncology* 2009; 19:153
236. Craxi A, Porta C, Sangiovanni A, Shan M, Nadel A, Voliotis D, Bruix J, Llovet JM: Sorafenib for the treatment of alcohol-related hepatocellular carcinoma (HCC): subanalysis of the phase III SHARP trial. *Hepatology* 2008; 48:971A.
237. Arizumi T, Ueshima K, Takeda H, Osaki Y, Hagiwara S, Inoue T, Kitai S, Yada N, Sakurai T, Nishida N, Kudo M: Comparison of tumor response in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Acta Hepatol Jpn* 2012; 53(6):344-347.

238. Arizumi T, Ueshima K, Hayaishi S, Takita M, Kitai S, Inoue T, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Sakurai T, Nishida N, Kudo M: Long duration of stable disease may improve overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Acta Hepatol Jpn* 2012; 53(6):348-350.
239. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Shan M, Lentini G, Nadel A, Voliotis D, Llovet JM: Efficacy and safety of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): subanalysis of sharp trial based on Barcelona clinic liver cancer (BCLC) stage. *Journal of Hepatology* 2009; 50:S28.
240. Bruix J, Cheng A, Kang Y, Tsao C, Qin S, Lentini G, Zou J, Nadel A, Burock K, Voliotis D, Llovet JM: Effect of macroscopic vascular invasion (MVI), extrahepatic spread (EHS), and ECOG performance status (ECOG PS) on outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated with sorafenib: Analysis of two phase III, randomized, double-blind trials [abstract no. 4580<sup>^</sup>]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2009; 27:221
241. Cheng A, Kang Y, Chen Z, Tsao C, Qin S, Kim J, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan ZZ: Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26:4509.
242. Cheng A, Kang Y, Chen Y, Tsao C, Qin S, Kim J, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan ZZ: Randomised phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma. [abstract no. 4509]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2008; 26:215.
243. Moore MJ: Sorafenib extends overall survival by 44% versus placebo: Commentary. *Oncology Report* 2007;(FALL):47.
244. National-Horizon-Scanning-Centre: Sorafenib (Nexavar) for hepatocellular carcinoma: horizon scanning technology briefing (Structured abstract). Birmingham : National Horizon Scanning Centre 2007;6.
245. National-Horizon-Scanning-Centre: Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (HCC): horizon scanning review (Structured abstract). Birmingham : National Horizon Scanning Centre 2006;5.
246. National-Horizon-Scanning-Centre: Sorafenib (Nexavar) for hepatocellular carcinoma - adjuvant therapy (Structured abstract). Birmingham : National Horizon Scanning Centre 2011.
247. National-Institute-for-Health-and-Clinical-Excellence: Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (Structured abstract). London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2010.
248. Sorafenib: For some patients with liver cancer. *Prescrire Int* 2009; 18(100):59.
249. Qin S, Yang T, Tak W, Yu S, Tsao C, Kim J, Burock K, Zou J, Voliotis D, Cheng A: Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Asia-Pacific (AP) trial subgroup analyses by baseline transaminase (ALT/AST)/?-fetoprotein (AFP) levels [abstract no. 4590<sup>^</sup>]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2009; 27:224.
250. Tak WY, Yu S, Tsao CJ, Yang TS, Kim JS, Qin S, Burock K, Zou J, Voliotis D, Cheng AL: Impact of prior tace/tae on the efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) from the Asia-Pacific region. *Journal of Hepatology* 2009; 50:S301.
251. Stenger M, Lau YK: Sorafenib in advanced HCC. *Community Oncol* 2007; 4(9):528-529
252. Zhang T, Ding X, Wei D, et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anti-cancer drugs*. 2010; 21(3):326–332.
253. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. *Journal of hepatology*. 2012;
254. J.F. Castroagudin, E. Molina, E. Otero, S. Tome, R. Lopez, E. Varo 362 Short-term efficacy and safety of treatment of advanced hepatocellular carcinoma with sorafenib. *Journal of hepatology*. Volume 48, Supplement 2 , Pages S141-S142, 2008
255. Massa E, Stadler C, et al. Efficacy, safety and impact on quality of life of a treatment with sorafenib in elderly cancer patients with advanced hepatocellular carcinoma. Result of a phase II study. *Ann Oncol*. 2009;20:s65
256. Detry O, Delwaide J, De Roover A, et al. [Palliative management of hepatocarcinoma with sorafenib (Nexavar). Results of the SHARP study (sorafenib hepatocarcinoma assessment randomized protocol trial)]. *Revue médicale de Liège*. 2009; 64(3):168–170.
257. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).



## 12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### 12.1. Spis tabel

Tabela 1. Zachorowania na nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (ICD-10: C22) w Polsce oraz surowe współczynniki zapadalności na C22 <sup>2</sup> na podstawie danych KRN (dla osób powyżej 15 roku życia) .....	13
Tabela 2. Główne czynniki etiologiczne RW w różnych częściach świata .....	13
Tabela 3. Kliniczny podział stopni zaawansowania według klasyfikacji ECOG [39] .....	15
Tabela 4. Skala Child-Pugh.....	15
Tabela 5. Interpretacja wyników skali Child-Pugh.....	16
Tabela 6. Finansowanie ze środków publicznych terapii stosowanych w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym w Polsce .....	19
Tabela 7. Rekomendacje dotyczące terapii pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym 20	
Tabela 8 Wyniki dla badań oceniających skuteczność różnych schematów chemioterapii w przeglądzie Simonetti 1997.....	26
Tabela 9 Wyniki dla badań oceniających skuteczność hormonoterapii.....	28
Tabela 10 Wyniki przeszukiwania baz informacji medycznej Llovet 2003 .....	29
Tabela 11. Wyniki przeglądu systematycznego Lopez 2006 dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym .....	31
Tabela 12. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania .....	40
Tabela 13. Charakterystyka opracowań wtórnych dotyczących leczenia pacjentów sorafenibem ...	45
Tabela 14. Badania włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa SOR .....	53
Tabela 15. Śmiertelność po 6 miesiącach obserwacji – badanie SHARP (SOR 400 vs PLB) .....	56
Tabela 16. Przeżycie całkowite po 12 miesiącach obserwacji – badanie SHARP (SOR 400 vs PLB) ..	56
Tabela 17. Czas przeżycia po 12 miesiącach obserwacji dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo	57
Tabela 18. Mediana czasu do progresji objawowej dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo ....	58
Tabela 19. Odpowiedź na leczenie dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo (SHARP) – po 12 miesiącach obserwacji.....	59
Tabela 20. Czas do progresji choroby dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo.....	59
Tabela 21. Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 4 miesiącach dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo .....	61
Tabela 22. Odsetek pacjentów z dobrą kontrolą choroby (DCR) dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo	61
Tabela 23. Podsumowanie wyników analizy dla porównania SOR 400 mg bid vs placebo – (badanie SHARP)	64
Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa dla porównania SOR 400z PLB w badaniu SHARP (Llovet 2008)	67
Tabela 25 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania sorafenibu [152-153]...75	
Tabela 26. Działania niepożądane z raportu na podstawie Żółtych Kart z dnia 12 lipca 2012 ze strony MHRA [154] .....	77
Tabela 27. Częstość występowania działań niepożądanych (wszystkich stopni ciężkości) po sorafenibie 400 mg .....	78
Tabela 28. Częstość występowania działań niepożądanych (wszystkich stopni ciężkości) po sorafenibie 400 mg – c.d.....	82
Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych (wszystkich stopni ciężkości) po sorafenibie 400 mg – c.d.....	86
Tabela 30. Częstość występowania działań niepożądanych 3 stopnia po sorafenibie 400 mg w badaniach eksperymentalnych (II fazy) i obserwacyjnych.....	91
Tabela 31. Częstość występowania działań niepożądanych 4 stopnia po sorafenibie 400 mg w badaniach eksperymentalnych (II fazy) i obserwacyjnych.....	93
Tabela 32. Częstość występowania działań niepożądanych 3-4 stopnia (gdy nie stosowano podziału na stopień 3 i 4) po sorafenibie 400 mg w badaniach eksperymentalnych (II fazy) i obserwacyjnych	96
Tabela 33. Tabela oceny w skali Jadad .....	115
Tabela 34. Tabela oceny GRADE.....	116
Tabela 35. Formularz ekstrakcji danych (II).....	116
Tabela 36. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	116
Tabela 37. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Biomed Central (Pubmed)	117
Tabela 38. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE .....	118
Tabela 39. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach Cochrane Library w tym CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Economic Evaluation.....	118
Tabela 40. Wyniki przeszukiwania pozostałych źródeł informacji medycznej .....	120
Tabela 41. Charakterystyka badania Llovet 2008 (SHARP) [48] .....	123

---

Tabela 42. Zestawienie badań dotyczących leczenia SOR pacjentów z zaawansowanym RW – podgrupy badania SHARP .....	125
Tabela 43. Zestawienie danych dotyczących leczenia SOR pacjentów z zaawansowanym RW z badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa .....	129
Tabela 44. Zestawienie badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy .....	135
Tabela 45. Zestawienie toczących się badań III i IV fazy uwzględniających terapię sorafenibem w populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (Clinicaltrials.gov; 07.09.2012) .....	139

## 12.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Wzór strukturalny tosylatu sorafenibu (Nexavar®) [37] .....	34
Rysunek 2. Schemat selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z QUORUM.....	51

## 13. ANEKS

### 13.1. Formularz oceny wiarygodności badań

Tabela 33.  
Tabela oceny w skali Jadad

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
<b>Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych</b>			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
	<b>Suma</b>		

Tabela 34.  
Tabela oceny GRADE

Typ badania			Jakość dowodów naukowych	
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne			wysoka	
Badania obserwacyjne			średnia	
Inne typy badań			niska	
Zmniejsz punktację w przypadku gdy:			Zwiększ punktację w przypadku gdy:	
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związku/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (<0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (<0,5) w oparciu o bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	1

Tabela 35.  
Formularz ekstrakcji danych (II)

Parametry dichotomiczne							
Nr	Badanie	Grupa z interwencją			Grupa kontrolna		
		n	N-n	N	n	N-n	N
1							
2							
3							
Parametry ciągłe							
Nr	Badanie	Grupa z interwencją			Grupa kontrolna		
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD
1							

## 13.2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 36.  
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

### 13.3. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Tabela 37.  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Biomed Central (Pubmed)

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe	Liczba abstraktów
Populacja & Interwencja (#3)	#1 AND #2	872
Populacja (#2)	(hepatocellular cancer) OR (hepatocellular tumor) OR (liver cancer) OR (hepatocellular carcinoma) OR (hepatoma) OR (hepatocellular) OR (liver tumor) OR (liver carcinoma) OR (HCC)	21 1564
Interwencja (#1)	(sorafenib tosylate) OR (Nexavar) OR (BAY 43-9006) OR (4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate) OR (sorafenib)	2679
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.</i>	x

Nie stosowano filtrów automatycznych, co umożliwiło zwiększanie czułości strategii wyszukiwania. Nie stosowano ograniczeń czasowych - uwzględniono wszystkie dostępne pozycje do dnia wyszukiwania (23.08.2012).

**Tabela 38.**  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe	Liczba abstraktów
Populacja & Interwencja (#3)	#1 AND #2 (po wykluczeniu niniejszych typów publikacji: badania na zwierzętach, modele na zwierzętach, kultury komórek rakowych, opis przypadku, badania na komórkach ludzkich, badania na tkance ludzkiej, badania in vitro, badania nie na ludziach; włączono tylko badania w językach: angielskim, francuskim, niemieckim, polskim i hiszpańskim)	1 034
	#1 AND #2	2 669
Populacja (#2)	(hepatocellular cancer) OR (hepatocellular tumor) OR (liver cancer) OR (hepatocellular carcinoma) OR (hepatoma) OR (hepatocellular) OR (liver tumor) OR (liver carcinoma) OR (HCC)	147 406
Interwencja (#1)	(sorafenib tosylate) OR (Nexavar) OR (BAY 43-9006) OR (4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate) OR (sorafenib)	10 452
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o <u>możliwie wszystkich działaniach niepożądanych</u>, również ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.</i>	x

Nie stosowano ograniczeń czasowych - uwzględniono wszystkie dostępne pozycje do dnia wyszukiwania (23.08.2012).

**Tabela 39.**  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach Cochrane Library w tym CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Economic Evaluation

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe	Liczba abstraktów
Populacja & Interwencja (#3)	#1 AND #2	54
Populacja (#2)	(hepatocellular cancer) OR (hepatocellular tumor) OR (liver cancer) OR (hepatocellular carcinoma) OR (hepatoma) OR (hepatocellular) OR (liver tumor) OR (liver carcinoma) OR (HCC)	6 820
Interwencja (#1)	(sorafenib tosylate) OR (Nexavar) OR (BAY 43-9006) OR (4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate) OR (sorafenib)	149

---

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe	Liczba abstraktów
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o <u>możliwie wszystkich działaniach niepożądanych</u>, również ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.</i>	x

Nie stosowano filtrów automatycznych, co umożliwiło zwiększanie czułości strategii wyszukiwania. Nie stosowano ograniczeń czasowych - uwzględniono wszystkie dostępne pozycje do dnia wyszukiwania (23.08.2012).

Tabela 40.  
Wyniki przeszukiwania pozostałych źródeł informacji medycznej

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
ASCO	sorafenib OR Nexavar	94	17 marca 2008
ESMO	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
ClinicalTrials.gov	(sorafenib OR Nexavar) AND hepatocellular carcinoma	13	17 marca 2008
Trip Database	sorafenib OR Nexavar	6	17 marca 2008
National Guidelines Clearinghouse	sorafenib OR Nexavar	1	17 marca 2008
WHO	sorafenib	4	17 marca 2008
Health Canada	sorafenib OR Nexavar	9	17 marca 2008
NICE	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
CancerLit	sorafenib OR Nexavar	100	17 marca 2008
<b>INAHTA (wraz z bazami 45 instytucji stowarzyszonych w INAHTA)</b>			
AETMIS - Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
AETS - Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
AETSA - Andalusian Agency for Health Technology Assessment	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
AHTA - Adelaide Health Technology Assessment	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
AHTAPol - Agency for Health Technology Assessment in Poland	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
ASERNIP-S - Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures -Surgical	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
AVALIA-T - Galician Agency for Health Technology Assessment	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	sorafenib OR Nexavar	1	17 marca 2008
CAHTA - Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research	sorafenib OR Nexavar	2	17 marca 2008



Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
<b>CEDIT - Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>CENETEC - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud Reforma</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>CMT - Center for Medical Technology Assessment</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>CRD - Centre for Reviews and Dissemination</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>CVZ - College voor Zorgverzekeringen</b>	sorafenib OR Nexavar	9	17 marca 2008
<b>DACEHTA - Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment</b>	sorafenib OR Nexavar	1	17 marca 2008
<b>DAHTA @DIMDI - German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information</b>	sorafenib OR Nexavar	3	17 marca 2008
<b>DECIT-CGATS - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>DSI - Danish Institute for Health Services Research</b>	sorafenib OR Nexavar	-	17 marca 2008
<b>FinOHTA - Finnish Office for Health Care Technology Assessment</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>GR - Gezondheidsraad</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>HAS - Haute Autorité de Santé</b>	sorafenib OR Nexavar	1	17 marca 2008
<b>HunHTA - Unit of Health Economics and Health Technology Assessment</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>IAHS - Institute of Applied Health Sciences</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>ICTAHC - Israel Center for Technology Assessment in Health Care</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>IECS - Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>IHE - Institute of Health Economics</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>IMSS - Mexican Institute of Social Security</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>INAHTA - International Network of Agencies for Health Technology Assessment</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>IQWiG - Institut für Qualität und</b>	sorafenib OR Nexavar	1	17 marca 2008

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
<b>Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</b>			
<b>KCE - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>LBI of HTA - Ludwig Boltzmann Institut für Health Technonoly Assessment</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>MAS - Medical Advisory Secretariat</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>MSAC - Medicare Services Advisory Committee</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>MTU-SFOPH - Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>NCCHTA - National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>NHS QIS - Quality Improvement Scotland</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>NHSC - National Horizon Scanning Centre</b>	sorafenib OR Nexavar	8	17 marca 2008
<b>NOKC - Norwegian Knowledge Centre for Health Services</b>	-	-	17 marca 2008
<b>NZHTA - New Zealand Health Technology Assessment</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>OSTEBA - Basque Office for Health Technology Assessment</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>SBU - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>UETS - Unidad de evaluación Tecnologías Santarias</b>	-	-	17 marca 2008
<b>VATAP - VA Technology Assessment Program</b>	sorafenib OR Nexavar	10	17 marca 2008
<b>VSMTVA - Health Statistics and Medical Technologies State Agency</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008
<b>ZonMw - The Medical and Health Research Council of The Netherlands</b>	sorafenib OR Nexavar	0	17 marca 2008

Nie stosowano filtrów automatycznych celem zwiększania czułości strategii wyszukiwania. Przeszukanie wyżej wymienionych stron internetowych zostało przeprowadzone 17 marca 2008r.

### 13.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy efektywności klinicznej

Tabela 41.  
Charakterystyka badania Llovet 2008 (SHARP) [48]

Llovet 2007 (badanie SHARP#)			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, III fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5</p> <p>Podtyp badania: IIA*</p>	<p><u>Liczebność grup (N=602)</u> SOR: 299 PLB: 303</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym i/lub przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym</p> <p><u>Wiek pacjentów średnia (SD):</u> SOR: 64,9 (11,2) lat PLB: 66,3 (10,2) lat</p> <p><u>Pacjenci z przerzutami poza wątrobę (%):</u> SOR: 159 (53) PLB: 150 (50)</p> <p><u>Pacjenci z cechami makroskopowego naciekania naczyń (%):</u> SOR: 108 (36) PLB: 123 (41)</p> <p><u>ECOG = 0 (%):</u> SOR: 161 (54) PLB: 164 (54)</p> <p><u>ECOG = 1 (%):</u> SOR: 114 (38) PLB: 117 (39)</p> <p><u>ECOG = 2 (%):</u> SOR: 24 (8) PLB: 22 (7)</p> <p><u>Stopień BCLC – B (%):</u> SOR: 54 (18) PLB: 51 (17)</p> <p><u>Stopień BCLC – C (%):</u> SOR: 244 (82) PLB: 252 (83)</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> SOR: 400 mg bid PLB</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• czas do progresji objawowej (TTSP)</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>• wskaźnik kontroli choroby (OCR; CR + PR+ SD)</li> <li>• śmiertelność</li> <li>• toksyczność</li> </ul>
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	

<b>Llovet 2007 (badanie SHARP#)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowany RW</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia systemowego</li> <li>• pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego lub z progresją po leczeniu operacyjnym lub loko regionalnym</li> <li>• ECOG 0-2</li> <li>• ocena w skali Ch-P: A (20 pacjentów)</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>\geq 12</math> mies.</li> <li>• prawidłowy poziom parametrów krwi i układu krzepnięcia funkcjonowanie układu krwiotwórczego, (poziom płytek krwi <math>\geq 60 \times 10^9/l</math>, Hb <math>\geq 8,5</math> g/ml, IR <math>\leq 2,3</math>; czas protrombinowy <math>\leq 6s</math>),</li> <li>• prawidłowe markery wątrobowe (albuminy <math>\geq 2,8</math> g/dl, bilirubina całkowita <math>\leq 3</math> mg/dl, ALAT i ASPAT <math>\leq 5</math> x górnej granicy normy)</li> <li>• prawidłowe markery funkcji nerek (poziom kreatyniny <math>\leq 1,5</math> x górnej granicy normy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsza terapia celowana lub inne leczenie systemowe</li> </ul>
<b>Komentarz</b>	
<p><u>Zaprojektowane w celu:</u> wykazania wyższości SOR nad PLC w odniesieniu do przeżycia całkowitego<sup>1</sup></p> <p><u>Metoda randomizacji:</u> komputerowa ze stratyfikacją w odniesieniu do statusu ECOG, położenia geograficznego, naciekania makroskopowego naczyń i/lub zewnątrzwątrobowego nacieku</p> <p><u>Porównywalność grup:</u> grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.</p> <p><u>Metoda zaślepienia:</u> identyczne z lekiem badanym</p> <p><u>Analiza wyników:</u> zgodna z zaplanowanym leczeniem (ale do analizy bezpieczeństwa włączono 599)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> SOR: 228 (76,25%), PLC: 243 (80,20%) w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• naruszenia protokołu: SOR: 1, PLC: 1</li> <li>• działań niepożądanych: SOR: 87, PLC: 90</li> <li>• progresji choroby: SOR: 61, PLC: 62</li> <li>• wycofania zgody: SOR: 28, PLC: 25</li> <li>• zgonu: SOR: 3, PLC: 6</li> <li>• ECOG 4: SOR: 1, PLC: 7</li> <li>• Inne: SOR: 47, PLC: 52</li> </ul> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare Pharmaceuticals**</p>	

\*IIA-Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją;

# SHARP - Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol

\*\* w publikacji wymieniono dodatkowe źródła finansowania w postaci grantów i pensji autorów

1) wielkość próby ustalono w oparciu o moc i różnicę w przeżyciu całkowitym w grupie sorafenibu w odniesieniu do grupy placebo

### 13.5. Charakterystyka publikacji dotyczących analiz wyników w podgrupach badania SHARP

**Tabela 42.**  
Zestawienie badań dotyczących leczenia SOR pacjentów z zaawansowanym RW – podgrupy badania SHARP

Badanie	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Wyniki
<b>Bruix 2012 [253]</b> pełny tekst	<p>602 pts z zaawansowanym RW SOR: 299 PLB: 303 HCC spowodowane (SOR vs PLB): HCV: 86 vs 81 HBV: 32 vs 28 Alkohol: 79 vs 80</p> <p>pts z makroskopową inwazją naczyniową (MVI) i rozsiew przerzutów poza wątrobą (EHS) : 209 vs 212 brak MVI i brak EHS: 90 vs 91 brak MVI: 190 vs 179 MVI: 108 vs 123 brak EHS: 140 vs 153 EHS: 159 vs 150</p> <p>ECOG 0: SOR: 161; PLB:164 ECOG 1/2: SOR: 138; PLB: 139</p> <p>BCLC B: SOR:54 vs PLB:51 BCLC C: SOR: 245 vs PLB 252</p> <p>wcześnieji leczeni: 158 pts (SOR: 81 vs PLB: 77)</p>	SOR 400mg bid vs PLB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>• wskaźnik kontroli choroby (DCR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (SOR vs PLB; mediana, w m-cach): HCV: 14,0 vs 7,4 HBV: 9,7 vs 6,1 Alkohol: 10,3 vs 8,0 MVI i EHS: 14,5 vs 10,2 brak MVI i brak EHS: 8,9 vs 6,7 brak MVI: 14,1 vs 10,2 MVI: 8,1 vs 4,9 brak EHS: 14,1 vs 7,9 EHS: 8,9 vs 8,3 ECOG 0:13,3 vs 8,8 ECOG 1/2: 8,9 vs 5,6 BCLC B: 14,5 vs 11,4 BCLC C: 9,7 vs 7,0 wcześnieji leczeni: 11,9 vs 8,8 po TACE: 11,9 vs 9,9</li> <li>• TTP (SOR vs PLB, mediana, w m-cach): HCV:7,6 vs 2,8 HBV: 2,7 vs 4,2 Alkohol:5,5 vs 3,9 MVI i EHS: 9,6 vs 4,3 brak MVI i brak EHS: 4,1 vs 2,7 brak MVI: 7,3 vs 3,9 MVI: 4,1 vs 2,7 brak EHS: 5,8 vs 4,0 EHS: 5,3 vs 2,7 ECOG 0: 5,5 vs 2,9 ECOG 1/2: 5,3 vs 2,8 BCLC B: 6,9 vs 4,4 BCLC C: 4,9 vs 2,8 wcześnieji leczeni: 5,5 vs 2,8 po TACE: 5,8 vs 4,0</li> </ul>

Badanie	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Wyniki
	po TACE: 176 pts (SOR:86 vs PLB: 90)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• DCR (SOR vs PLB; %):</li> <li>HCV: 44,2 vs 29,6</li> <li>HBV:34,4 vs 32,1</li> <li>Alkohol: 54,4 vs 38,8</li> <li>MVI i EHS: 48,9 vs 27,8</li> <li>brak MVI i brak EHS: 45,8 vs 40,7</li> <li>brak MVI: 38,9 vs 35,2</li> <li>MVI: 42,9 vs 26,8</li> <li>brak EHS: 42,9 vs 35,3</li> <li>EHS: 44,0 vs 28,0</li> <li>ECOG 0: 46,6 vs 36,0</li> <li>ECOG 1/2: 39,9 vs 26,6</li> <li>BCLC B: 50,0 vs 43,1</li> <li>BCLC C: 42,0 vs 29,4</li> <li>wcześniejsze leczenie: 49,4 vs 32,5</li> <li>po TACE: 44,2 vs 34,4</li> </ul>
<b>Greten 2008</b> <b>[54]</b> abstrakt	599 pts z zaawansowanym RW: SOR: 297 PLB: 302 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ch-P: A</li> <li>• ECOG: 0-2;</li> <li>• stratyfikacja względem poziomu ALT/AST:</li> <li>• normalny: SOR n=143 vs PLB n=149; łagodny: SOR n=85 vs PLB n=75; umiarkowany: SOR n=68 vs PLB n=78</li> </ul>	SOR 400mg bid vs PLB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>	<p><u>przeżycie całkowite (SOR vs PLB, mediana, w m-cach):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• normalny poziom ALT/AST: 13 vs 9</li> <li>• łagodny poziom ALT/AST: 11 vs 8</li> <li>• umiarkowany poziom ALT/AST: 8 vs 5,5</li> </ul> <p><u>czas do progresji (SOR vs PLB, mediana, w m-cach):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• normalny poziom ALT/AST: 5,5 vs 3,3</li> <li>• łagodny poziom ALT/AST: 5,5 vs 2,8</li> <li>• umiarkowany poziom ALT/AST: 5,5 vs 2,7</li> </ul> <p><u>działania niepożądane (SOR vs PLB):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) biegunka:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• normalny poziom ALT/AST: 59 vs 25%;</li> <li>• łagodny poziom ALT/AST: 60 vs 32%;</li> <li>• umiarkowany poziom ALT/AST: 49 vs 23%</li> </ul> </li> <li>2) zmęczenie             <ul style="list-style-type: none"> <li>• normalny poziom ALT/AST: 51 vs 42%;</li> <li>• łagodny poziom ALT/AST: 44 vs 56%;</li> <li>• umiarkowany poziom ALT/AST: 41 vs 53%</li> </ul> </li> <li>3) ból brzucha             <ul style="list-style-type: none"> <li>• normalny poziom ALT/AST: 36 vs 29%;</li> <li>• łagodny poziom ALT/AST: 31 vs 23%;</li> <li>• umiarkowany poziom ALT/AST: 29 vs 29%</li> </ul> </li> <li>4) utrata wagi             <ul style="list-style-type: none"> <li>• normalny poziom ALT/AST: 34 vs 11%;</li> </ul> </li> </ol>

Badanie	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Wyniki
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• łagodny poziom ALT/AST: 34 vs 8%;</li> <li>• umiarkowany poziom ALT/AST: 16 vs 10%)</li> </ul>
<b>Bolondi 2008 [55]</b> abstrakt	602 pts z zaawansowanym RW, w tym 178 pts z WZW C: SOR: 93 PLB: 85 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ch-P: A,</li> <li>• ECOG: 0,</li> <li>• wiek (SOR vs PLB): 69 vs 70 lat,</li> <li>• stopień TNM (SOR vs PLB): I (1 vs 1%); II (13 vs 11%); III (42 vs 46%); IV (44 vs 42%)</li> </ul>	SOR 400mg bid vs PLB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>• czas do progresji objawowej (TTSP)</li> <li>• wskaźnik kontroli choroby (DCR) - całkowita, częściowa odpowiedź na terapię lub stabilizacja choroby</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (SOR vs PLB; mediana, w m-cach): 14,0 vs 7,9; HR=0,58 [95% CI: 0,37-0,91]</li> <li>• czas do progresji objawowej (TTSP): porównywalny pomiędzy grupami</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP, SOR vs PLB, mediana, w m-cach, niezależna ocena i RECIST): 7,59 vs 2,76; HR= 0,44 [95% CI: 0,25-0,76])</li> <li>• DCR (SOR vs PLB): 44 vs 31%</li> <li>• działania niepożądane 3 i 4 stopnia (SOR vs PLB):</li> <li>• hand-foot skin reaction: 12,9 vs 0%</li> <li>• biegunka: 10,8 vs 2,4%,</li> <li>• hiperbilirubinemia: 9,7 vs 2,4%,</li> <li>• wodobrzusze: 6,5 vs 9,4%,</li> <li>• zmęczenie: 6,5 vs 8,2%</li> <li>• działania niepożądane skutkujące redukcją dawki (SOR vs PLB): 32% vs 8%</li> </ul>
<b>Bruix 2009 Effect of ... [240]</b> abstrakt	602 pts z zaawansowanym RW SOR: 299 PLB: 303  pts z makroskopową inwazją naczyniową (MVI) lub rozsiew przerzutów poza wątrobą (EHS) : SOR: 209; PLB: 212 brak MVI/EHS: SOR: 90; PLB: 91 ECOG 0: SOR: 161; PLB:164 ECOG 1/2: SOR: 138; PLB: 139	SOR 400mg bid vs PLB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• wskaźnik kontroli choroby (DCR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (SOR vs PLB; mediana, w m-cach): ogółem: 10,7/7,9 MVI/EHS: 8,9/6,7 brak MVI/EHS: 14,5/10,2 ECOG 0: 13,3/8,8 ECOG 1/2: 8,9/5,6</li> <li>• DCR (SOR vs PLB; %): Ogółem: 43,5/31,7 MVI/EHS: 41,2/27,8 brak MVI/EHS: 48,9/40,7 ECOG 0: 46,6/36,0 ECOG 1/2: 39,9/26,6</li> </ul>
<b>Bruix 2009 [239]</b> abstrakt	602 pts z zaawansowanym RW SOR: 299	SOR 400mg bid vs PLB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (SOR vs PLB; mediana, w m-cach): ogółem:</li> </ul>

Badanie	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Wyniki
	PLB: 303  BCLC B: SOR:54 vs PLB:51 BCLC C: SOR: 245 vs PLB 252		<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>• wskaźnik kontroli choroby (DCR)</li> </ul>	10,7/7,9 BCLC B: 14,5/11,4 BCLC C: 9,7/7,0 <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTP (SOR vs PLB, mediana, w m-cach): ogółem: 5,5/2,8 BCLC B: 6,9/4,4 BCLC C: 4,9/2,8</li> <li>• DCR (SOR vs PLB; %): ogółem: 43,5/31,7 BCLC B: 50,0/43,1 BCLC C: 42,0/29,4</li> </ul>
<b>Craxi 2008 [236]</b> abstrakt	602 pts z zaawansowanym RW SOR: 299 PLB: 303 pts z alkoholową martwicą wątroby: SOR: 79; PLB: 80 Pts bez alkoholowej martwicy w atroby: SOR: 220; PLB: 223	SOR 400mg bid vs PLB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>• wskaźnik kontroli choroby (DCR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (SOR vs PLB; mediana, w m-cach): ogółem: 106,6/7,9 pts z alkoholową martwicą wątroby: 10,3/8,0 pts bez alkoholowej martwicy wątroby: 11,8/7,6</li> <li>• TTP (SOR vs PLB, mediana, w m-cach): ogółem: 5,5/2,8 pts z alkoholową martwicą wątroby: 5,5/2,9 pts bez alkoholowej martwicy wątroby: 5,8/2,8</li> <li>• DCR (SOR vs PLB; %): ogółem: 43,5/31,7 pts z alkoholową martwicą wątroby:</li> </ul>



Badanie	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Wyniki
				54,4/38,8 pts bez alkoholowej martwicy wątroby: 39,6/29,2
<b>Galle 2008 [232]</b> abstrakt	270 pts: wcześniej leczeni radykalnie: 158 pts (SOR: 81 vs PLB: 77) po TACE: 176 pts (SOR:86 vs PLB: 90)	SOR 400mg bid vs PLB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (SOR vs PLB; mediana, w m-cach): wcześniej leczeni radykalnie: 11,9 vs 8,8 po TACE: 11,9 vs 9,9</li> <li>• TTP (SOR vs PLB, mediana, w m-cach): wcześniej leczeni radykalnie: 5,5 vs 2,7 po TACE: 5,8 vs 4,0</li> <li>• działania niepożądane 3 stopnia: biegunka (%): 9,9 vs 7,0 Hand-foot skin re action: 8,6 vs 7,0</li> </ul>

### 13.6. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Tabela 43.

Zestawienie danych dotyczących leczenia SOR pacjentów z zaawansowanym RW z badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Badanie	Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Wyniki
<b>Cabrera 2008 [52]</b>	obserwacyjne, średni okres obserwacji: 12 tyg. (2-24)	22 pts z zaawansowanym HCC (SOR: 6, SOR+TM: 16) śr wiek: 60 lat (32-79) Ch-P: A 55% B 32% C 18% ECOG: 0-1 BCLC C 91%	SOR 400 mg bid vs SOR 400 mg bid + TM (terapia miejscowa; locoregional therapy, TAE/TACE/Sirtex	działania niepożądane 3 i 4 stopnia	Wyniki dla wszystkich pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmęczenie (23%),</li> <li>• biegunka (23%),</li> <li>• objawy ze strony rąk i stóp (14%).</li> </ul> 85% pacjentów, u których zaprzestano leczenia pochodziło z grupy leczonej SOR + TM

Badanie	Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Wyniki
<b>Abou-Alfa 2008 (II) [56]</b>	badanie II fazy	137 pts z zaawansowanym RW, w tym: Ch-P A: 98, Ch-P B: 38, Ch-P nieznan: 1	SOR 400 mg bid	<ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność</li> <li>czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>działania niepożądane (Ch-P A vs Ch-P B): 97 vs 98%</li> <li>ciężkie działania niepożądane (Ch-P A vs Ch-P B): 52 vs 68%</li> <li>encefalopatia (Ch-P A vs Ch-P B): 2 vs 11%</li> <li>wodobrzusze (Ch-P A vs Ch-P B): 11 vs 18%</li> <li>stabilizacja choroby (=4 m-ce; Ch-P A vs Ch-P B): 49% vs 26%</li> <li>czas do progresji choroby (TTP, mediana, w tyg.; CPS vs Ch-P B): 21 vs 13</li> <li>przeżycie całkowite (OS; Ch-P A vs Ch-P B, w tyg.): 41 vs 14</li> </ul>
<b>Abou-Alfa 2006 [49]</b>	badanie nierandomizowane, niezaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, bez grupy kontrolnej, II fazy	137 pts z nieoperacyjnym RW bez wcześniejszej terapii systemowej średni wiek: 69 lat mężczyźni: 71% Ch-P A: 72% Ch-P B: 28% ECOG: 0 lub 1 Kraje: Belgia, Francja, Włochy, Izrael, USA  (populacja jak w badaniu Abou-Alfa 2008 (II) [56])	SOR 400 mg bid (czterotygodniowe cykle)	<p>Odpowiedź na leczenie</p> <p>Czas do progresji choroby (TTP)</p> <p>Przeżycie całkowite (OS)</p> <p>Działania niepożądane 3 i 4 stopnia</p> <p>farmakokinetyka</p>	<p><u>Odpowiedź na leczenie:</u> częściowa odpowiedź 3 pts (2,2%) mała odpowiedź 8 (5,8%) stabilizacja choroby 46 (33,6%) postęp choroby 48 (35,0%) <u>Czas do progresji choroby (TTP)</u> (mediana, w m-cach): 4,2 miesiąca <u>Przeżycie całkowite (OS)</u> (mediana, w m-cach): 9,2 miesiąca <u>Działania niepożądane 3 i 4 stopnia:</u> Zmęczenie 9,5% Biegunka 8,0% Hand-foot skin reaction 5,1% Brak różnic farmakokinetycznych pomiędzy grupami Ch-P A i Ch-P B</p>
<b>Abou-Alfa 2011 Safety... [157]</b>	analiza retrospektywna badania międzynarodowego, obserwacyjnego, II fazy	Pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym RW Ch-P A: 98 Ch-P B: 38 średni czas trwania terapii (w m-cach): 4 vs 1,8 ECOG: 0 lub 1  (populacja jak w badaniu Abou-Alfa 2008 (II) [56])	SOR 400 mg bid	działania niepożądane 3 i 4 stopnia, OS	<p><u>Działania niepożądane 3 i 4 stopnia (Ch-P A vs Ch-P B):</u> hiperbilirubinemia: 14% vs 53% wodobrzusze: 3% vs 5% encefalopatia: 3% vs 13% <u>OS (mediana, w m-cach, Ch-P A vs Ch-P B):</u> 9,5 vs 3,2</p>
<b>Bettinger 2012 (komentarz do artykułu) [158]</b>	retrospektywna analiza	112 pacjentów z zaawansowanym HCC leczonych sorafenibem przeciętnie przez 3 mc Kraj: brak danych	SOR	TTP, OS, działania niepożądane	<p><u>OS (mediana):</u> 9,6 mc <u>TTP (mediana):</u> 3,9 mc Liczba osób zgłaszających działania niepożądane: 75 (66,4%) <u>Najczęstsze działania niepożądane:</u> biegunka 32,1%</p>

Badanie	Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Wyniki
					zespół ręka-stopa 15,2% zmęczenie 13,4% brak łaknienia 7,2% Biegunka podczas leczenia jest zmienną przewidywaną dłuższy czas do progresji.
<b>Di Costanzo 2012 [159]</b>	badanie obserwacyjne skuteczności i bezpieczeństwa SOR w codziennej praktyce jednego ośrodka	116 kolejnych pacjentów ambulatoryjnych z zaawansowanym HCC leczonych między lutym 2008 a marcem 2011 w jednym ośrodku w Neapolu. Warunkiem podjęcia leczenia był rak nieoperacyjny, ECOG 0 lub 1 i Child-Pugh $\leq$ 7 marskość wątroby występowała u 98% z nich, 83,6% miało klasę A w skali Child-Pugh, przeciętna długość terapii wynosiła 3 mc. Wykluczano pacjentów z powikłaniami i chorobami współwystępującymi. 80,2% mężczyzn, średnio 67 lat Kraj: Włochy	SOR 400 mg bid ciągle	czas do progresji radiologicznej (TTP), kontrola choroby (DCR), odpowiedź na leczenie stwierdzana radiologicznie, przeżycie całkowite (OS), działania niepożądane, redukcja dawki, rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	<u>TTP</u> (mediana w populacji per protocol): 12 mc <u>OS</u> (mediana w populacji ITT): 13 mc Odsetek osób doświadczających łagodnych działań niepożądanych (1 lub 2 stopnia): 91,4% <u>DCR</u> po 3 mc: 70,6%, Spośród 78 osób poddanych ocenie radiologicznej po 3 mc odsetki, które osiągnęły: stabilizację: 37,2% częściową odpowiedź: 30,8% całkowitą odpowiedź: 2,6% <u>Najczęstsze działania niepożądane</u> (niezależnie od stopnia ciężkości): zmęczenie 43,1% spadek wagi: 24,1% zespół ręka-stopa: 37,1% biegunka: 38,8% anoreksja: 39,7% żółtaczka: 18,1% 62 na 116 osób przerwało leczenie lub zmniejszyło dawkę 28,9% osób, które przerwały leczenie (26/90), przerwało je z powodu działań niepożądanych
<b>Hollebecque 2011 [160]</b>	prospektywne badanie obserwacyjne wydajności i bezpieczeństwa SOR w codziennej praktyce jednego ośrodka w Lille, analiza porównawcza przypadków w celu porównania 18 chorych z klasą B na skali Child-Pugh z grupą kontrolną 54 osób o podobnych	120 pacjentów zarekrutowanych od marca 2007 do maja 2009 Child-Pugh A: 100 osób, Child Pugh B: 20 osób - $\leq$ 8, ECOG $\leq$ 2 Średnio 64 lata (62-66), 90% to mężczyźni, BCLC B: 37% BCLC C: 63% Kraj: Francja	SOR 400 mg bid	czas do progresji radiologicznej (TTPr), czas do progresji symptomatycznej (TTPs), przeżycie całkowite (OS), przeżycie po pół roku, roku, dwóch latach, odpowiedź na leczenie, działania niepożądane	<u>OS</u> : 11,1 mc Ch-P A OS: 13 mc Ch-P B OS: 4,5 mc Przeżycie po 6mc: 74%; po roku: 49%; po 2 latach: 24% Odpowiedź na leczenie po przeciętnie 2,3 mc (wśród 66 pacjentów poddanych ocenie radiologicznej): częściowa odpowiedź: 1,5% stabilizacja: 80,3% progresja: 18,2% <u>TTPr</u> (mediana): 6,3 mc <u>TTPs</u> (mediana): 4,2 mc <u>Najczęstsze działania niepożądane</u> (dowolnego stopnia): biegunka: 60%

Badanie	Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Wyniki
	cechach z klasą A				zespół ręka-stopą: 47,5% zmęczenie: 38,3% krwotok z przewodu pokarmowego: 8,3% Odsetek osób które doznały co najmniej jednego działania niepożądanego 3 lub 4 stopnia: 31,7% Porzucanie leczenia z powodu działań niepożądanych po 3 mc leczenia: 25%
<b>Ozenne 2010 [161]</b>	badanie retrospektywne	50 pts z zaawansowanym RW Ch-P A: 33 Ch_p B: 17 Kraj: Francja	47pts: SOR 400 mg bid 3 pts: SOR 400 mg	OS, działania niepożądane	<u>OS (w m-cach):</u> 5,5 <u>Działania niepożądane:</u> zmęczenie: 33 biegunka: 23 anoreksja: 21 hand-foot skin reaction: 17 ból:13 dysfunkcja wątroby: 13 nadciśnienie: 11 nudności: 8 wysypka: 2
<b>Pinter 2011 [162]</b>	badanie retrospektywne	148 pts z RW przyjmujących SOR P-Ch A: 77 P-Ch B: 56 P-Ch C: 15 39% pacjentów ma przerzuty poza wątrobę 78 pts z RW z najlepszym leczeniem objawowym P-Ch A: 17 P-Ch B: 22 P-Ch C: 39 11 ośrodków w Australii	SOR 400mg bid	OS	<u>OS dla P-Ch A (mediana, w m-cach, sorafenib vs najlepsze leczenie objawowe):</u> 11,3 vs 6,4 <u>OS dla P-Ch B (mediana, w m-cach, sorafenib vs najlepsze leczenie objawowe):</u> 5,5 vs 1,9
<b>Worns 2009 [163]</b>	badanie obserwacyjne	34 pts z zaawansowanym RW 15 pts bez marskości wątroby lub o P-Ch A P-Ch B: 15 P-Ch C: 4 BCLC B: 4 BCLC C: 22 BCLC D: 8 56% pacjentów miało przerzuty nowotworu poza wątrobę	SOR 400mg bid	działania niepożądane, OS	<u>Działania niepożądane stopnia 3 i 4:</u> dysfunkcja wątroby: 23,5% biegunka 14,7% wzrost poziomu lipazy 8,8% zmęczenie 8,8% Hand-foot skin reaction 5,9% <u>OS (mediana, w m-cach):</u> Pacjenci z utrzymującą się funkcją wątroby 7,2, Ch-P B pts 3,3 Ch-P C pts 3,4

Badanie	Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Wyniki
<b>Zugazagoitia 2012 [164]</b>	retrospektywne badanie obserwacyjne skuteczności i bezpieczeństwa SOR w jednym ośrodku w Madrycie, porównanie wyników pacjentów z klasą A i B na skali Child-Pugh	51 osób, które leczyły się w ośrodku między 2006 i 2011, wykluczono pacjentów z klasą C lub B9 na skali Child-Pugh, po chemioterapii cytostatykami, z krwawieniem lub zatorem w ciągu ostatniego pół roku; 74,5% mężczyzn, 96,1% z marskością wątroby, średnio 68 lat, BCLC A – 2% BCLC B – 35,3% BCLC C – 58,8%, przerzuty odległe: 17,6% Kraj: Hiszpania	SOR 400 mg bid (czterotygodniowe cykle)	całkowite przeżycie, przeżycie bez progresji, przeżycie po roku, DCR, odpowiedź na leczenie, działania niepożądane	Przeżycie bez progresji (mediana): 3,5 mc <u>OS</u> (mediana): 8,25 mc przeżycie po roku: 27% częściowa odpowiedź na leczenie: 2/51 stabilizacja: 12/51 DCR: 27,4% Odsetek chorych z działaniami niepożądanymi: 92,2% <u>Najczęstsze działania niepożądane:</u> zmęczenie 62,7% biegunka: 58% nadciśnienie: 31,3% zespół ręka-stop: 31,3%
<b>Sacco 2012 [165]</b>	badanie obserwacyjne	42 pts z marskością wątroby z RW BCLC B: 5 BCLC C: 37 Kraj: Włochy	SOR 800 mg (29 pts) lub SOR 400 mg ze stopniowym zwiększaniem dawki (13 pts)	OS, miesiące z OS po pół roku lub roku, średni czas do progresji, brak progresji	<u>OS (średnia w m-cach):</u> 26,1 <u>Miesiące z OS po pół roku (średnia w m-cach):</u> 92,1% <u>Miesiące z OS po roku (średnia w m-cach):</u> 85% <u>Średni czas do progresji choroby (w m-cach):</u> 8 <u>Brak progresji progresji:</u> 64,3%
<b>Welker 2010 [166]</b>	badanie retrospektywne	25 pts z zaawansowanym RW (Europa:24, Azja:1) średni wiek: 64lata Ch-P A: 23 Ch-P B: 1 ECOG 1: 19 ECOG 2: 6	Docelowo SOR 400 mg bid (11 pts 200 mg raz dziennie lub bid odpowiednio zwiększając, 14 pts 800mg zmniejszając)	działania niepożądane, OS, stabilizacja choroby	<u>Najczęstsze działania niepożądane 2 i 3 stopnia:</u> Zmęczenie: 40% Biegunka: 24% <u>Stabilizacja choroby:</u> 60% <u>Całkowite przeżycie (w m-cach):</u> 11 Sorafenib jest bezpieczny i stabilizacja choroby może zostać osiągnięta u większości pacjentów
<b>Castroagudin 2008 [254]</b>	badanie nierandomizowane, prospektywne, otwarte	13 pts z zaawansowanym lub średniozaawansowanym RW, pacjenci po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do TACE	SOR 400mg bid	Odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź; częściowa odpowiedź; choroba stabilna; progresja); działania niepożądane	<u>Najczęstszymi działaniami nieporządanymi były:</u> syndrom ogólnoustrojowy 90.9%, biegunka 81.8%, ból stawów 54.5% syndrom grypopodobny 45.4%, niestrawność 45.4%, zmiany skórne 18.2%. <u>Wykluczenie z badania</u> konieczne było w 7 przypadkach (53.8%) z powodu działań niepożądanych.

Badanie	Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Wyniki
					U 5 pacjentów nastąpiła <u>progresja choroby</u> , 9 pacjentów <u>pozostało przy życiu</u> po 62-dniowym (mediana) okresie obserwacji.
<b>Massa 2009 [255]</b>	nierandomizowane, prospektywne, otwarte badanie II fazy	16 pts z zaawansowanym RW pacjenci w zaawansowanym wieku (średni wiek 72,2 lata; przedział od 66 do 80 lat), którzy nie byli wcześniej leczeni.	Początkowo SOR 800 mg dziennie, zmniejszenie dawki do 400 mg dziennie z powodu nietolerancji terapii	Odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź; częściowa odpowiedź; choroba stabilna; progresja); DCR; jakość życia pacjentów; działania niepożądane	<p><u>Odpowiedź na leczenie</u>: brak odpowiedzi lub całkowitej odpowiedzi po 3 miesiącach leczenia. 9/14 (64,3%) – choroba stabilna, 5/14 (35,7%) – progresja choroby</p> <p><u>Naicześnie działania niepożądane (stopnia 3 i powyżej)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zespół ręka-stopa: 6,3%</li> <li>nadciśnienie: 6,3%</li> <li>biegunka: 6,3%</li> <li>nudności i wymioty: 6,3%</li> <li>zmęczenie: 6,3%</li> </ul> <p>U 83,5% pacjentów terapia sorafenibem (800 mg dziennie) została <u>przerwana</u> po 9 dniach, a następnie kontynuowana w dawce 400 mg dziennie.</p> <p>Nastąpiła poprawa <u>jakości życia</u> pacjentów (nie podano wyników ilościowych).</p>

## 13.7. Zestawienie badań niespełniających kryteriów włączenia

**Tabela 44.**  
Zestawienie badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Veronesse 2006 [66]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Yang 2008 [67]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Gish 2008 [68]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Llovet 2008 [69]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Hopfner 2008 [70]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
O'Neil 2007 [71]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Pang 2007 [72]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Zhu 2007 [73]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Stangenberg 2007 [74]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Flaherty 2007 [75]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Hahn 2006 [76]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Strumberg 2005 [77]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Strumberg 2005 [78]	Interwencja inna niż oceniana w analizie
Lee 2003 [79]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Wilhelm 2002 [80]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Hotte 2002 [81]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Raoul 2008 [82]	Interwencja inna niż oceniana w analizie
Wu 2008 [83]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Simpson 2008 [84]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Ma 2007 [85]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Calvisi 2007 [86]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Stenger 2007 [87]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Almhanna 2007 [88]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Blum 2007 [89]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Schwartz 2007 [90]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Teufel 2007 [91]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Kulik 2007 [92]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Malek 2007 [93]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Epstein 2007 [94]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Trojan 2007 [95]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Chattopadhyay 2007 [96]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Tommasi 2007 [97]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Sun 2007 [98]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Baehr 2006 [99]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Forner 2006 [100]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Schulze-Bergkamen 2006 [101]	Interwencja inna niż oceniana w analizie
Roberts 2006 [102]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Pang 2006 [103]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Zhu 2006 [104]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Avila 2006 [105]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Tanaka 2006 [106]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Hung 2005 [107]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Tharayil 2006 [108]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Thomas 2005 [109]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Eng 2007 [110]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Petard 2008 [111]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Flaherty 2008 [112]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Choueiri 2008 [113]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Tamaskar 2008 [114]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Tamaskar 2008 [115]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Akaza 2007 [116]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Li 2007 [117]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Karrison 2007 [118]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Baradari 2007 [119]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Elsner 2007 [120]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Choueiri 2007 [121]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Liu 2006 [122]	Brak oczekiwanych punktów końcowych
Ratain 2006 [123]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Richly 2006 [124]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Kane 2006 [125]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Adjei 2007 [126]	Interwencja inna niż oceniana w analizie
Kasibhatla 2007 [127]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Rayan 2007 [128]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Mross 2007 [129]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Lamuraglia 2006 [130]	Niewłaściwa populacja włączona do badania
Escudier 2007 [131]	Interwencja inna niż oceniana w analizie
Rosato 2007 [132]	Interwencja inna niż oceniana w analizie
Abou-Alfa 2010 [167]	Interwencja inna niż oceniana w analizie
Abou-Alfa 2011. PR... [168]	Interwencja inna niż oceniana w analizie
Abou-Alfa 2011. Doxorubicin... [169]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Ahn 2012 [170]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Arrondeau 2011 [171]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
Bracarda 2012 [172]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Cabrera 2011 [173]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Chen 2011 [174]	Protokół badania
Cheng 2009 [175]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Cheng 2012 [176]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Chiu 2012 [177]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Connock 2010 [178]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Coriat 2011 [179]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
Del Prete 2010 [180]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Duan 2012 [181]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)



Badanie	Przyczyna wykluczenia
Franck 2010 [182]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
Frigerio 2009 [183]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
Furuse 2008 [184]	Badanie I fazy
Greten 2009 [185]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Han 2010 [186]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Hiramine 2011 [187]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Hoffmann 2008 [188]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Hsu 2009 [189]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Hsu 2010 [190]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Jeong 2012 [191]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Kane 2009 [192]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Kim 2011 [193]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Kim 2011 Clinical... [194]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Kudo 2011 [195]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Lee 2012 [196]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Lewin 2011 [197]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
Ling-lin 2011 [198]	Publikacja w języku chińskim
Llovet 2008 [199]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Llovet 2009 [200]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
Llovet 2012 [201]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
Marijon 2009 [202]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Minor 2010 [203]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
Ni 2011 [204]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Nishikawa 2012 [205]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Otsuka 2012 [206]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Pan 2009 [207]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Park 2012 [208]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Pawlik 2011 [209]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Petrini 2012 [210]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Raoul 2012 [211]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Reig 2011 [212]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Rimassa 2009 [213]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Sauerbruch 2009 [214]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Shao 2011 [215]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Shuster 2010 [216]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
Sieghart 2012 [217]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Sinakos 2010 [218]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Song 2011 [219]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Spinzi 2010 [220]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Strebel 2012 [221]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Qu 2012 [222]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Wang 2012 [223]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Yang 2012 [224]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)

Badanie	Przyczyna wykluczenia
Yau 2009 [225]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Yau 2011 [226]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Zhao 2010 [227]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Zhao 2012 [228]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Zhu 2009 [229]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Kuzuya 2010 [230]	Publikacja w języku japońskim
Zou 2011 [231]	Publikacja w języku chińskim
Northup 2011 [233]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
Lencioni 2010 [234]	Interwencja inna niż oceniana w analizie (terapia skojarzona)
Pena 2009 [235]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Arizumi 2012.Comparison... [237]	Publikacja w języku japońskim
Arizumi 2012 [238]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
Cheng 2008. Randomized... [241]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Cheng 2008. Randomized_tab. [242]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Moore 2007 [243]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
NHSC.Sorafenib_Nexavar_for... [244]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
NHSC_Sorafenib 2006 [245]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
NHSC_Sorafenib 2011 [246]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
NICE.Sorafenib for treatment of advanced... [247]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Sorafenib 2008 [248]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Qin 2009 [249]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Tak 2009 [250]	Populacja niezgodna z populacją analizowaną (populacja azjatycka)
Stenger 2007 [251]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy
Detry 2009 [256]	Badanie wtórne, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy

### 13.8. Zestawienie badań w toku

Tabela 45.

Zestawienie toczących się badań III i IV fazy uwzględniających terapię sorafenibem w populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (Clinicaltrials.gov; 07.09.2012)

Tytuł i numer badania	Rodzaj badania	Etap	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Uwagi
<b>Hepatocellular Carcinoma - Advanced Stage - Sorafenib Trial in Taiwanese Patients</b> NCT01098760	Phase 4 Non-Randomized Safety/Efficacy Study, Single Group Assignment, Open Label	Ongoing, but not recruiting participants	Adult patients with unresectable advanced/or metastatic HCC not amenable to local treatment modalities, Child-Pugh Class A, ECOG $\leq 2$	Sorafenib	Overall hand-foot skin reaction (HSFR) incidence in the first 3 weeks of sorafenib treatment, Time to progression, Progression-free survival, Overall survival, Adverse event and serious adverse event (SAE) profiles, Child-Pugh status progression,	Estimated enrollment: 151, Study start date: August 2010, Estimated study completion date: February 2013
<b>Study to Compare Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) Versus Sorafenib in Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)</b> NCT01135056	Phase 3 Interventional, Randomized Efficacy Study, Parallel Assignment, Open Label	Currently recruiting participants	Patients with locally advanced HCC not amenable to surgical resection or immediate liver transplantation, or which cannot be optimally treated with local ablative techniques such as RFA, BCLC=B or C, ECOG = 0-1, Child-Pugh A-B (up to 7 points), adequate haematological, renal and hepatic function	SIR-Spheres vs Sorafenib tosylate	Overall Survival, Progression free survival in the liver, Progression free survival at any site, Tumour Response Rate (Liver +/- any sites), Toxicity and Safety, Quality of Life (QoL), Liver resection rate, Liver Transplantation Rate, Time to Disease Progression	Estimated enrollment: 360, Study start date: July 2010, Estimated study completion date: July 2015
<b>Efficacy and Tolerability of ABT-869 Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)</b> NCT01009593	Phase 3 Interventional, Randomized Study, Parallel Assignment, Open Label	Ongoing, but not recruiting participants	Adults with unresectable or metastatic HCC, Child Pugh Class A, ECOG performance status 0-1 and adequate hematologic, hepatic, and renal function, not treated previously with systemic nor local therapy	ABT-869 vs Sorafenib	Overall Survival, Time To Progression (TTP), Overall Response Rate (ORR)	Estimated enrollment: 1100, Study start date: January 2010, Estimated study completion date: June 2012
<b>Sorafenib Dose Ramp-Up in Hepatocellular Carcinoma (HCC)</b> NCT01203787	Phase 4 Randomized, Safety Study, Parallel Assignment, Open Label	Currently recruiting participants	Adult patients with unresectable and/or metastatic HCC, ECOG $\leq 2$	Sorafenib vs Sorafenib	Total (cumulative) dose delivery of sorafenib, Safety and Efficacy of Sorafenib Dosing Regimens	Estimated enrollment: 120, Study start date: December 2010, Estimated study completion date: December 2012
<b>Comparing Efficacy of Sorafenib Versus Sorafenib in Combination With</b>	Phase 3 Randomized, Efficacy Study, Parallel Assignment, Open Label	Currently recruiting participants	Adult patients with advanced HCC not suitable for resection or local ablation or transcatheter arterial chemoembolization, ECOG = 0-1, Child-Pugh score $\leq 7$	Sorafenib with Low-dose FP vs Sorafenib	Overall survival, Time to progression, Progression Free Survival, Change of tumor marker, Biomarker predicting the efficacy	Estimated enrollment: 190, Study start date: October 2010, Estimated study completion date:

Tytuł i numer badania	Rodzaj badania	Etap	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Uwagi
<b>Low-dose FP in Patients With Advanced HCC</b> NCT01214343						September 2013
<b>Nexavar-Tarceva Combination Therapy for First Line Treatment of Patients Diagnosed With Hepatocellular Carcinoma</b> NCT00901901	Phase 3 Randomized, Safety/Efficacy Study, Parallel Assignment, Double Blind (Subject, Investigator)	Ongoing, but not recruiting participants	Patient with HCC, with at least one tumor lesion not treated with local therapy, ECOG = 0-1, Child-Pugh class A	Sorafenib vs Sorafenib + Erlotinib, Tarceva	Patient phone contacts after treatment is complete, Time to Progression, response rate, duration of response, disease control rate determined by tumor measurement using Magnetic Resonance Imaging (MRI) or CT scans, Health Related Quality of Life and Utility Values as measured by the EQ-5D, Laboratory testing, Adverse Event collection, Electrocardiogram, Vital signs	Estimated enrollment: 731, Study start date: May 2009, Estimated study completion date: December 2012
<b>Sorafenib Versus Radioembolization in Advanced Hepatocellular Carcinoma</b> NCT01482442	Phase 3 Randomized, Parallel Assignment, Open Label	Currently recruiting participants	Patient with advanced HCC, with or without portal vein thrombosis, not eligible for surgical resection, liver transplantation nor radiofrequency ablation, ECOG = 0-1, adequate haematological and renal function, Child Pugh A - B7	sorafenib vs SIR-Sphere	Median overall survival time, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Progression-free survival, Response rate, General and hepatic specific quality of life scores, Health care costs	Estimated enrollment: 400, Study start date: December 2011, Estimated study completion date: March 2015
<b>Sorafenib in First-line Treatment of Advanced B Child Hepatocellular Carcinoma</b> NCT01405573	Phase 3 Randomized, Efficacy Study, Parallel Assignment, Open Label	Currently recruiting participants	Patients with diagnosis of hepatic cell carcinoma not eligible for locoregional treatments or following progression after such treatments, Child-Pugh class B, ECOG performance status < or = 2	Best Supportive Care vs sorafenib	overall survival, worst grade toxicity per patient, quality of life, progression free survival	Estimated enrollment: 320, Study start date: July 2011, Estimated study completion date: March 2014
<b>First Line Hepato Cellular Carcinoma (HCC)</b> NCT00858871	Phase 3 Randomized, Efficacy Study, Parallel Assignment, Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)	Ongoing, but not recruiting participants	Adult patients with advanced HCC not eligible for surgical and/or locoregional therapies or with progressive disease after surgical and/or locoregional therapies, Child-Pugh Class A, ECOG performance status 0-1, with adequate hematologic, hepatic, and renal function	Brivanib vs Placebo vs Sorafenib vs Placebo	To compare the overall survival of brivanib versus sorafenib in subjects with advanced HCC who have not received prior systemic treatment, To compare the time to progression (TTP) (investigator assessed using modified RECIST criteria for HCC, To compare the investigator assessed objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) using modified RECIST criteria for HCC, To determine duration of response, duration of disease control, and time	Estimated enrollment: 1050, Study start date: May 2009, Estimated study completion date: December 2012

Tytuł i numer badania	Rodzaj badania	Etap	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Uwagi
					to response (TTR), To assess the safety profile of brivanib and sorafenib, To explore PK and exposure-response in the study population, To compare time to symptomatic progression, To compare health-related quality of life	
<b>Palliative Treatments for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) NCT01409499</b>	Phase 4 Non-Randomized, Safety/Efficacy Study, Parallel Assignment, Open Label	Currently recruiting participants	Adult patients with advanced HCC (BCLC= C), ECOG=0-1, ≤2 tumors, without tumor invasion of the main trunk of the portal vein, or hepatic duct, or caval vein, whose primary tumor can be resected, Child-Pugh class A	hepatectomy vs transcatheter hepatic arterial chemoembolization vs sorafenib	Overall survival (OS), Progression Free Survival (PFS), AEs and SAEs, cost of treatments	Estimated enrollment: 200, Study start date: January 2011, Estimated study completion date: January 2013
<b>Sorafenib Tosylate With or Without Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Liver Cancer NCT01015833</b>	Phase 3 Randomized Study	Currently recruiting participants	Adult patients with locally advanced or metastatic HCC not be eligible for transplantation, Child-Pugh score A, ECOG performance status 0-2	doxorubicin hydrochloride + sorafenib tosylate vs sorafenib tosylate	Overall survival, Toxicity as assessed by NCI CTC v3.0, Time to progression, Progression-free survival	Estimated enrollment: 480, Study start date: February 2010, Estimated study completion date:
<b>Chemoembolization With or Without Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Liver Cancer That Cannot Be Removed By Surgery NCT01004978</b>	Phase 3 Randomized, Double-Blind Study	Currently recruiting participants	Adult patients with HCC limited to the liver, Child Pugh score of A or B7 and ECOG performance status 0-1, not a candidate for curative resection, orthotopic liver transplantation, or radiofrequency ablation (RFA)	cisplatin vs doxorubicin hydrochloride vs doxorubicin-eluting beads vs mitomycin C vs sorafenib tosylate vs placebo	Progression-free survival, Overall survival, Toxicity	Estimated enrollment: 400, Study start date: October 2009, Estimated study completion date:
<b>Sorafenib Tosylate With or Without Pravastatin in Treating Patients With Liver Cancer and Cirrhosis NCT01075555</b>	Phase 3 Randomized, Double-Blind Study	Currently recruiting participants	Adult patients with HCC not eligible for curative treatment (i.e., transplantation, resection, or percutaneous destruction) or chemoembolization, with Child-Pugh score A, CLIP prognosis score 0 to 4	pravastatin sodium vs sorafenib tosylate	Overall survival, Progression-free survival, Time to progression, Quality of life	Estimated enrollment: 474, Study start date: February 2010, Estimated study completion date:
<b>Transarterial</b>	Phase 3 Randomized,	Currently	Adult patients with unresectable HCC not	doxorubicin-eluting	Progression-free survival, Overall	Estimated enrollment: 412,

Tytuł i numer badania	Rodzaj badania	Etap	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Uwagi
<b>Chemoembolization Using Doxorubicin Beads With or Without Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Liver Cancer That Cannot Be Removed By Surgery NCT01324076</b>	Double-Blind Study	recruiting participants	amenable to liver transplantation, with Child-Pugh A and ECOG performance status 0-1, without occlusion of the hepatic artery or main portal vein or extrahepatic metastasis or hepatic encephalopathy	beads + placebo vs doxorubicin-eluting beads + sorafenib tosylate	survival, Time to progression, Toxicity, Disease control (complete or partial response or stable disease), Quality of life	Study start date: November 2010, Estimated study completion date:
<b>Efficacy Evaluation of TheraSphere in Patients With Inoperable Liver Cancer NCT01556490</b>	Phase 3 Randomized, Safety/Efficacy Study, Parallel Assignment, Open Label	Currently recruiting participants	Adult patients with unresectable advanced HCC not amenable to curative procedures, with planned standard-of-care sorafenib therapy Exclusion Criteria: Main portal vein thrombosis	TheraSphere (Y90 microspheres) + sorafenib vs sorafenib	Overall survival	Estimated enrollment: 400, Study start date: March 2012, Estimated study completion date: October 2016