



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 4/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku  
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną  
kabozantynib w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,  
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce  
Produktu Leczniczego, tj. w monoterapii w leczeniu raka  
wątrobowokomórkowego (HCC)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną kabozantynib we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii, w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Rada Przejrzystości wydała w dniu 7 lutego 2022 roku pozytywną opinię (nr 16/2022) w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną kabozantynib w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. rozszerzenie wskazania dla kabozantynibu (stosowanego w II linii) o możliwość jego stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii, w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. Przedmiotem obecnej oceny jest zasadność kontynuacji refundacji w tym wskazaniu.*

Dowody naukowe

*W ramach aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych na temat zastosowania kabozantynibu w leczeniu zaawansowanego raka*

wątrobowokomórkowego (HCC) w ramach II linii, zidentyfikowano cztery dokumenty: AGA 2022, ASCO 2024, NCCN 2024 oraz polskie wytyczne PTOK/PTG 2022. We wszystkich dokumentach wytycznych uwzględniono zalecenia na temat stosowania kabozatynibu w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych a jako terapie, po których można zastosować kabozantynib w II linii wskazuje się: sorafenib, bewacyzumab z atezolizumabem, lenwatynib, czy durwalumab z tremelimumabem.

Polskie rekomendacje PTOK/PTG z 2022 roku wskazują kabozantynib jako opcję leczenia u wcześniej leczonych bewacyzumabem z atezolizumabem (off-label; zalecenie III B) lub sorafenibem (on-label; zalecenie IA). Amerykańskie wytyczne AGA 2022, sugerują zastosowanie kabozantynibu u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) z zachowaną funkcją wątroby, niekwalifikujących się do leczenia regionalnego (LRT) lub resekcji lub z chorobą przerzutową, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia sorafenibem, zamiast niestosowania leczenia systemowego (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). Amerykańskie wytyczne ASCO z 2024 sugerują stosowanie po leczeniu pierwszego rzutu bewacyzumabem z atezolizumabem lub sorafenibem czy lenwatynibem (off-label), leczenie drugiego rzutu inhibitorem kinazy tyrozynowej, w tym m.in. kabozantynibem (słaba rekomendacja, niska pewność dowodów). Natomiast rekomendacje NCCN 2024 nie wskazują dokładnie terapii, po której może być zastosowany kabozantynib w kolejnej linii leczenia w przypadku postępu choroby (kategoria dowodów 1).

W ramach aktualizacji przeglądu literatury zidentyfikowano 4 badania stanowiące dowody niskiej jakości: 1 prospektywne jednoramienne badanie 2. fazy, 3 badania retrospektywne.

W tych badaniach najczęstszymi terapiami zastosowanymi w ramach leczenia HCC przed zastosowaniem kabozantynibu były: atezolizumab + bewacyzumab, lenwatynib, regorafenib oraz sorafenib.

W badaniu 2. fazy Chan 2024 u pacjentów, którzy otrzymali kabozantynib jako terapię drugiej linii, mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 4,3 i 14,3 miesiąca. Podobne dane dotyczące skuteczności zaobserwowano wśród pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze schematy leczenia ICI z udowodnionymi korzyściami w zakresie przeżycia w badaniach klinicznych fazy III. Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa dla kabozantynibu po wcześniejszym leczeniu schematami opartymi na ICI.

W badaniu Bang 2022 przeprowadzonym wśród koreańskich pacjentów z uHCC kabozantynib wykazał spójne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z rejestracyjnym badaniem fazy III CELESTIAL.

W badaniu Kanzaki 2023 wykazano, że kabozantynib jest powszechnie przepisywany pacjentom z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym w różnych populacjach pacjentów. U pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby rozpoczęcie redukcji dawki może potencjalnie przynieść korzyści kliniczne. W wieloośrodkowym badaniu Persano 2024 około połowa pacjentów otrzymujących lenwatynib lub atezolizumab plus bewacyzumab w pierwszej linii miała dostęp do leczenia drugiej linii po progresji choroby. Pomiędzy dostępnymi terapiami w ramach II linii nie zaobserwowano statystycznych różnic w OS. Dane sugerują, że u pacjentów, u których przeprowadzono terapię atezolizumabem z bewacyzumabem, leczeniem systemowym zapewniającym najdłuższe przeżycie jest lenwatynib, natomiast u pacjentów, u których przeprowadzono terapię lenwatynibem, leczeniem systemowym zapewniającym najdłuższe przeżycie jest immunoterapia.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Cabometyx, do najczęstszych działań niepożądanych występujących po leczeniu kabozantynibem w monoterapii w populacji HCC należą: poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów – encefalopatia wątrobowa, astenia, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, ból brzucha i trombocytopenia; zdarzenia niepożądane o dowolnym nasileniu występujące u co najmniej 25% pacjentów – biegunka, zmniejszone łaknienie, PPES, zmęczenie, nudności, nadciśnienie tętnicze i wymioty.

#### Główne argumenty decyzji

- Schemat postępowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych zalecany w aktualnych wytycznych postępowania.
- Odnalezione dowody naukowe nie wskazują na potrzebę zmiany poprzednio pozytywnego stanowiska Rady.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.59.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4221.2.2022) „Kabozantynib we wskazaniu pozarejestacyjnym: w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii, w ramach programu lekowego: B.5 »Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)«, data ukończenia: 30 grudnia 2024 r.