



## **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)”**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.59.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4221.2.2022)

Data ukończenia: 30 grudnia 2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art.. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art.. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art.. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AFP</b>	alfa-fetoproteina
<b>AGA</b>	American Gastroenterological Association
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIAT / AspAT</b>	próby wątrobowe
<b>ALBI</b>	wskaźnik ALBI, ocena rokowania u chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC): Albumina/Bilirubina
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CP</b>	skala Childa-Pugha
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
<b>DTC</b>	zróżnicowany rak tarczycy (ang. differentiated thyroid carcinoma)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus)
<b>HCC</b>	rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma)
<b>HR</b>	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICI</b>	inhibitory punktów kontrolnych skierowane przeciw CTLA-4 i PD-1 (ang. immune checkpoint inhibitors)
<b>IQR</b>	rozstęp kwartylny (ang. interquartile range)
<b>ITT</b>	populacja dotycząca wszystkich chorych poddanych randomizacji (ang. intention-to-treat)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
<b>LRT</b>	leczenie miejscowe (lokoregionalne) (ang. locoregional therapies)
<b>MKI</b>	inhibitor wielokinazowy (ang. multi-kinase inhibitor)
<b>MSI-H/dMMR</b>	rak jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) i/lub zaburzeniami w genach odpowiedzialnych za naprawę DNA (dMMR)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NR</b>	nieosiągnięte (ang. not reached)
<b>ORR</b>	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>POU</b>	Polska Unia Onkologii

<b>PTG</b>	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCC</b>	rak nerki (ang. renal cell carcinoma)
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
<b>RET</b>	protoonkogen RET (ang. rearranged during transfection)
<b>TACE</b>	chemoembolizacja (ang. transarterial chemoembolization)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TKI</b>	inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine kinase inhibitors)
<b>TTF</b>	czas do niepowodzenia leczenia (ang. time-to-treatment-failure)
<b>TTP</b>	czas do progresji (ang. time to progression)
<b>uHCC</b>	nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy (ang. unresectable hepatocellular carcinoma)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>11</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	11
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	11
3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	21
3.1.4. Ograniczenia analizy klinicznej.....	22
3.2. Podsumowanie.....	22
<b>4. Źródła.....</b>	<b>24</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>25</b>
5.1. Wykaz leków zawierających kabozantynib finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	25
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	25
5.3. Pozostałe załączniki .....	27

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.2.2022. Na podstawie ww. opracowania wydano:

- pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 16/2022<sup>1</sup> z dnia 7 lutego 2022 roku 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)”.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Warto zauważyć, iż ramach poprzedniego raportu oceniano również zasadność wprowadzenia zmiany w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. Stosowanie kabozantynibu we wskazaniu pozarejestryjnym było jednym z elementów proponowanych zmian w programie lekowym B.5.

---

<sup>1</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7634-3-2022-zlc> [dostęp: 18.12.2024]

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 17-18.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2022 roku przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
  - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
  - Cancer Therapy Advisor (<https://www.cancertherapyadvisor.com/>)
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
  - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
  - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
  - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *kabozantynib, cabozantinib, wytyczne, zalecenia, rekomendacje, konsensus, stanowisko, leczenie, guideline, management, recommendation, consensus, statement, treatment* (w połączeniu z nazwą schorzenia (leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC)) odpowiednio po polsku lub po angielsku).

Do raportu z 2022 roku (OT.4221.2.2022) włączono łącznie 15 dokumentów wytycznych (PTOK 2013, PTG-E 2015, NICE 2021, NICE 2020, NICE 2019, NICE 2018, NICE 2017, NCCN 2021, JSH 2021, GESA 2020, ESMO 2018, EASL 2018, EASL 2021, ASCO 2020, AHS 2021). W poszczególnych wytycznych wskazano, iż zaleca się stosowanie kabozantynibu w II linii leczenia: AHS 2021, ASCO 2020 – po sorafenibie lub lenwatynibie (po lenwatynibie off label); EASL 2021, ESMO 2021 – off-label po atezolizumabie i bewacyzumabie; GESA 2020, NCCN 2021 – po sorafenibie. Z kolei, wytyczne japońskie JSH 2021 zalecały stosowanie kabozantynibu w III linii leczenia po sorafenibie lub lenwatynibie. Polskie rekomendacje nie uwzględniały stosowania kabozantynibu, gdyż zostały opublikowane przed jego dopuszczeniem do obrotu we wskazaniu obejmującym nowotwór wątrobowokomórkowy.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania na temat zastosowania kabozantynibu w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) w ramach II linii, odnaleziono cztery dokumenty: AGA 2022, ASCO 2024, NCCN 2024 oraz polskie wytyczne PTOK/PTG 2022.

Substancja czynna kabozantynib, stosowana w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych, została uwzględniona we wszystkich odnalezionych wytycznych.

W polskich rekomendacjach PTOK/PTG z 2022 roku kabozantynib wskazywany jest jako opcja leczenia u wcześniej leczonych bewacyzumabem z atezolizumabem (off-label) lub sorafenibem (on-label). W amerykańskich wytycznych AGA 2022, kabozantynib sugerowany jest do zastosowania 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 braku leczenia systemowego. W innych wytycznych amerykańskich – ASCO 2024, stanowiących aktualizację wytycznych z 2020 roku, po leczeniu pierwszego rzutu bewacyzumabem z atezolizumabem lub sorafenibem czy lenwatynibem (off-label), zaleca się leczenie drugiego rzutu inhibitorem kinazy tyrozynowej, w tym m.in. kabozantynibem. Wskazano również, iż AFP powinno wynosić  $\geq 400$  ng/ml.

Natomiast rekomendacje NCCN 2024 nie precyzują dokładnie terapii, po której może być zastosowana wnioskowana technologia. Kabozantynib wymieniony jest na pierwszym miejscu w ramach wskazanych opcji terapii systemowej kolejnej linii w przypadku postępu choroby.

Podsumowując, w odnalezionych dokumentach, jako terapie, po których można zastosować wnioskowaną technologię w II linii wskazuje się: sorafenib, bewacyzumab z atezolizumabem, lenwatynib, czy durwalumab z tremelimumabem.

Jako potencjalne komparatory dla wnioskowanej terapii w wytycznych wskazuje się: regorafenib, lenwatynib, sorafenib, niwolumab + ipilimumab, pembrolizumab, ramucirumab, niwolumab, dostarlimab-gxly oraz selpercatinib.

Najważniejsze informacje w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis wytycznych klinicznych
<p><b>PTOK / PTG 2022</b> Polska</p>	<p><b>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii</b> <b>Leczenie systemowe</b> <b>Leczenie drugiej linii po wcześniejszym stosowaniu sorafenibu oraz po wcześniejszym stosowaniu bewacyzumabu z atezolizumabem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowo-komórkowym w dobrym stanie sprawności ogólnej i z zachowaną dobrą czynnością wątroby (klasa A według Childa i Pugh'a) leczenie systemowe wpływa na poprawę rokowania (I, A).</li> <li>• U osób bez przeciwwskazań do immunoterapii zalecanym leczeniem pierwszej linii jest skojarzenie bewacyzumabu z atezolizumabem (I, A).</li> <li>• Jeżeli bewacyzumab z atezolizumabem nie może być zastosowany, chorzy powinni otrzymać sorafenib (I, A).</li> <li>• Sorafenib może być bezpiecznie stosowany u chorych z sumą punktów 7 w skali Childa i Pugh'a (III, B).</li> <li>• Lenwatynib nie jest lekiem gorszym niż sorafenib (I, B).</li> <li>• U osób wcześniej leczonych sorafenibem <b>kabozantynib</b> albo regorafenib wpływają na wydłużenie czasu ogólnego przeżycia (I, A). Regorafenib był badany tylko u chorych dobrze tolerujących sorafenib (I, B).</li> <li>• U chorych wcześniej leczonych sorafenibem ze stężeniem AFP <math>\geq 400</math> ng/ml ramucirumab nieznacznie wydłuża czas ogólnego przeżycia (I, C).</li> <li>• Nie określono metody optymalnego leczenia systemowego drugiej linii u chorych wcześniej otrzymujących bewacyzumab z atezolizumabem (chorzy mogą jednak odnieść korzyść z zastosowania sorafenibu, lenwatynibu lub <b>kabozantynibu</b>) (III, B).</li> <li>• Nie ustalono wartości samodzielnej immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych (I, B).</li> <li>• Chemioterapia w zaawansowanym raku wątrobowo-komórkowym nie powinna być stosowana (I, B).</li> <li>• U chorych po radykalnym leczeniu miejscowym sorafenibu nie należy stosować (I, A).</li> <li>• Wartość tak zwanego systemowego leczenia pomostowego jest nieustalona (III, C)</li> </ul> <p><i>Poziomy jakości dowodów naukowych:</i>  <i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i>  <i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i>  <i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i>  <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjał</i>  <i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<p><b>AGA 2022</b> Stany Zjednoczone</p>	<p><b>Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (American Gastroenterological Association) dotyczące terapii systemowej raka wątrobowokomórkowego</b> <b>Leczenie drugiej linii dla osób z postępem choroby lub nietolerancją na leczenie systemowe pierwszej linii</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) z zachowaną funkcją wątroby, niekwalifikujących się do LRT lub resekcji, lub z chorobą przerzutową, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia sorafenibem, AGA sugeruje zastosowanie <b>kabozantynibu</b> zamiast braku leczenia systemowego (Conditional, Very low). Komentarz: Pacjenci przywiązujący większą wagę do działań niepożądanych związanych z kabozantynibem i mniejszą do zmniejszenia śmiertelności (2,2 miesiąca) mogą zasadnie odmówić leczenia kabozantynibem.</li> <li>• U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) z zachowaną funkcją wątroby, którzy nie kwalifikują się do LRT lub resekcji albo z chorobą przerzutową, a u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia sorafenibem, AGA sugeruje zastosowanie pembrolizumabu zamiast braku leczenia systemowego (Conditional, Low). Komentarze: Pacjenci, którzy przywiązują większą wagę do działań niepożądanych związanych z pembrolizumabem, a mniejszą do zmniejszenia śmiertelności (3,3 miesiąca), mogą zasadnie odmówić</li> </ul>



	<p>stosowania pembrolizumabu. Pacjenci z naciekaniami głównej żyły wrotnej lub żyły głównej dolnej lub zajęciem serca przez HCC na podstawie obrazowania nie byli badani.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) z zachowaną funkcją wątroby i stężeniem AFP &gt;400 ng/ml, którzy nie kwalifikują się do LRT ani resekcji, lub z chorobą przerzutową, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia sorafenibem, AGA sugeruje zastosowanie ramucirumabu zamiast braku leczenia systemowego (Conditional, Low). Komentarze: Pacjenci, którzy przywiązują większą wagę do działań niepożądanych związanych z ramucirumabem, a mniejszą do zmniejszenia śmiertelności (1,2 mies.), mogą zasadnie odmówić stosowania ramucirumabu. U pacjentów z AFP &lt; 400 ng/ml AGA sugeruje, aby nie stosować ramucirumabu.</li> <li>• U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) z zachowaną funkcją wątroby, niekwalifikujących się do LRT lub resekcji, lub z chorobą przerzutową, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia sorafenibem, AGA sugeruje zastosowanie regorafenibu zamiast braku leczenia systemowego (Conditional, Low). Komentarz: Pacjenci, którzy przywiązują większą wagę do działań niepożądanych związanych z regorafenibem, a mniejszą do zmniejszenia śmiertelności (2,8 miesiąca), mogą zasadnie odmówić stosowania regorafenibu. Regorafenibu nie należy stosować u pacjentów, którzy nie tolerowali sorafenibu ze względu na toksyczność.</li> <li>• Dodatkowe terapie systemowe rozważane przez ekspertów w terapii drugiej linii u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie systemowe pierwszej linii, obejmowały niwolumab w skojarzeniu z przeciwciałem przeciwko antygenowi 4 limfocytów T, ipilimumabem.</li> <li>• Co najważniejsze, panel ekspertów nie zidentyfikował żadnych badań, które oceniałyby stosowanie atezolizumabu i bewacyzumabu jako terapii drugiej linii u pacjentów, u których nie powiodły się wcześniejsze inhibitory wielokinazowe, takie jak sorafenib lub lenwatynib. Ponadto nie było dostępnych badań, które oceniałyby inhibitory wielokinazowe lub immunoterapię jako terapię drugiej linii po niepowodzeniu połączenia atezolizumabu i bevacizumabu.</li> </ul> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Strong (silna) – większość osób powinna otrzymać zalecaną linię postępowania. Formalne pomoce decyzyjne prawdopodobnie nie będą potrzebne, aby pomóc osobom podejmować decyzje zgodne z ich wartościami i preferencjami.</i></li> <li>• <i>Conditional (warunkowa) – różne wybory będą odpowiednie dla poszczególnych pacjentów, zgodnie z ich wartościami i preferencjami. Pomoce w podejmowaniu decyzji może być przydatna w pomaganiu pacjentom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich indywidualnymi ryzykami, wartościami i preferencjami. Lekarze powinni spodziewać się, że spędzą więcej czasu z pacjentami, pracując nad podjęciem decyzji.</i></li> </ul> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>High – jesteśmy przekonani, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu.</i></li> <li>• <i>Moderate – jesteśmy umiarkowanie pewni szacowanego efektu. Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowaniu efektu, ale istnieje możliwość, że będzie się znacząco różnił.</i></li> <li>• <i>Low – nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone. Prawdziwy efekt może znacząco różnić się od oszacowania efektu.</i></li> <li>• <i>Very low – mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacząco różny od oszacowania efektu.</i></li> </ul>
<p><b>ASCO 2024</b> aktualizacja wytycznych z 2020 roku Stany Zjednoczone</p>	<p><b>Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology)</b> <b>Terapia systemowa zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</b> <b>Terapia drugiej linii</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po leczeniu pierwszego rzutu lekiem ATEZO + BEV zaleca się leczenie drugiego rzutu inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI; tj. sorafenib, lenwatynib lub <b>kabozantynib</b>) lub ramucirumabem (AFP ≥400 ng/ml) (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba). Panel ekspertów zgodził się również, że niwolumab + ipilimumab (NIVO + IPI) jest opcją, którą można rozważyć po leczeniu pierwszego rzutu lekiem ATEZO + BEV, chociaż dowody na NIVO + IPI ograniczają się do danych z serii przypadków. Chociaż obecnie nie ma opublikowanych dowodów popierających rekomendację dotyczącą DURVA + TREME, Panel ekspertów zgodził się, że tę opcję można rozważyć po leczeniu pierwszego rzutu lekiem ATEZO + BEV.</li> <li>• Po leczeniu pierwszego rzutu lekiem DURVA + TREME zaleca się leczenie drugiego rzutu inhibitorem kinazy tyrozynowej (jakość danych: niska; siła rekomendacji: słaba). Panel ekspertów zgodził się również, że ATEZO + BEV można rozważyć po DURVA + TREME u pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do pierwszej kombinacji, chociaż nie ma dostępnych danych, aby wybrać pacjentów do tej terapii skojarzonej w porównaniu z terapią drugiej linii z TKI.</li> <li>• Po leczeniu pierwszego rzutu sorafenibem lub lenwatynibem, odpowiednim kandydatem może zostać zalecona terapia drugiego rzutu innym TKI (<b>kabozantynibem</b> lub regorafenibem), ramucirumabem (AFP ≥400 ng/ml), NIVO + IPI lub durwalumabem. ATEZO + BEV lub DURVA + TREME mogą być rozważane u pacjentów, którzy nie mieli dostępu do tych terapii w leczeniu pierwszego rzutu i nie mają przeciwwskazań do tych kombinacji. Rozważania dotyczące wyboru terapii zostały uwzględnione w interpretacji klinicznej (jakość dowodów: niska do umiarkowanej; siła rekomendacji: słaba). Ponadto pembrolizumab lub niwolumab to rozsądne opcje, które można rozważyć u odpowiednich kandydatów po leczeniu pierwszego rzutu sorafenibem lub lenwatynibem.</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u> wysoka – wysoki poziom ufności, że rzeczywisty efekt terapii będzie zbliżony do efektu oszacowanego; średnia – umiarkowany poziom ufności co do oszacowanych efektów: prawdopodobnie rzeczywisty efekt będzie zbliżony do efektu oszacowanego jednak istnieje szansa, że będzie on inny; niska – ograniczony poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu oszacowanego; bardzo niska – bardzo niski poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt najprawdopodobniej będzie różnił się od efektu oszacowanego.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> wysoka – oznacza, że zalecany sposób postępowania przysłuży się większości lub wszystkim osobom; słaba – oznacza, że zalecany sposób działania nie przysłuży się najlepiej wszystkim osobom i istnieje</p>

	<i>potrzeba dokładniejszego przeanalizowania sytuacji i preferencji pacjenta; należy rozważyć wszelkie potencjalne korzyści i szkody dla pacjenta</i>
<b>NCCN 2024</b> Stany Zjednoczone	<p><b>Wytyczne National Comprehensive Cancer Network, wersja 3.2024 (rak wątrobowokomórkowy)</b></p> <p><b>Zasady terapii systemowej</b></p> <p>Terapia systemowa kolejnej linii w przypadku postępu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabozantinib (kategoria 1)</li> <li>• Regorafenib (kategoria 1)</li> <li>• Lenwatinib</li> <li>• Sorafenib</li> </ul> <p>Inne zalecane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niwolumab + ipilimumab</li> <li>• Pembrolizumab</li> </ul> <p>Przydatny w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramucirumab (AFP <math>\geq 400</math> ng/ml) (kategoria 1)</li> <li>• Niwolumab</li> <li>• W przypadku guzów MSI-H/dMMR: Dostarlimab-gxly (kategoria 2B)</li> <li>• W przypadku guzów z dodatnią fuzją genu RET: Selpercatinib (kategoria 2B)</li> </ul> <p><u>Kategorie dowodów:</u></p> <p>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;  2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;  2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa  3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</p>

Skróty: POU – Polska Unia Onkologii; ESMO – European Society for Medical Oncology; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; NCI – National Cancer Institute; PTG – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; AGA – American Gastroenterological Association; LRT – leczenie miejscowe (lokoregionalne) (ang. locoregional therapies); HCC – rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma); TKI – inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine kinase inhibitors); MSI-H/dMMR – rak jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) i/lub zaburzeniami w genach odpowiedzialnych za naprawę DNA (dMMR); RET – protoonkogen RET (ang. rearranged during transfection); ASCO – American Society of Clinical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji wykonali przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu zawierającego substancję leczniczą – kabozantynib 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. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.12.2024 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via OVID) i Cochrane.

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICO(s) przedstawionym poniżej.

**Populacja:** Pacjenci dorośli z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) 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.

**Interwencja:** Substancja czynna: kabozantynib.

**Komparator:** Bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

**Inne:** Publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu/abstraktu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

##### 3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono RCT, w których porównywano kabozantynib stosowany w II linii leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż sorafenib lub po immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym z obranym komparatorem.

W związku z powyższym do raportu włączono:

- badanie **Chan 2024** – fazy II, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe (trzy ośrodki akademickie w Hongkongu i Korei Południowej), prospektywne, obejmujące pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym po leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego;
- badanie **Bang 2022** – wielośrodkowe, retrospektywne obejmujące 110 pacjentów z uHCC, którzy otrzymywali kabozantynib po progresji w wyniku leczenia systemowego,
- badanie **Persano 2023** – retrospektywne, typu „proof of concept” („dowód słuszności koncepcji”), mające na celu porównanie różnych metod leczenia drugiej linii u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i chorobą postępującą po leczeniu pierwszej linii lenwatinibem lub atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem; w badaniu nie oceniano bezpieczeństwa;
- badanie **Kanzaki 2023** – rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), którzy otrzymali kabozantynib w trzech ośrodkach w Japonii;

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do analizy.

Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Publikacja	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Chan 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Praca była częściowo wspierana przez General Research Fund (Numer referencyjny: 14109122). Karbozantynib był wspierany przez Ipsen</p>	<p><u>Typ badania:</u> Badanie fazy II, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, prospektywne, obejmujące trzy ośrodki akademickie w Hongkongu i Korei Południowej.</p> <p><u>Cel badania:</u> Głównym celem jest zbadanie PFS w populacji ITT, która jest definiowana od czasu rozpoczęcia leczenia kabozantynibem do czasu progresji radiologicznej.</p> <p><u>Interwencja:</u> Kabozantynib przyjmowany doustnie w dawce 60 mg raz na dobę.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N=47</li> <li>• Liczba wcześniejszych terapii systemowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1: 27 (57,4%)</li> <li>○ 2: 20 (42,6%)</li> </ul> </li> <li>• Poprzednie zastosowanie MKI (n = 27 (57,4%)): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lenwatynib 13 (27,7%)</li> <li>○ Sorafenib 8 (17,0%)</li> <li>○ Regorafenib 9 (19,1%)</li> </ul> </li> <li>• Schemat leczenia pierwszej linii opartego na ICI (n = 36): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atezolizumab i bewacyzumab oparty 20 (55,6%)</li> <li>○ Tremelimumab i durwalumab 2 (5,6%)</li> <li>○ Kameranizumab i riwoceranib 3 (8,3%)</li> <li>○ Inne 11 (30,6%)</li> </ul> </li> <li>• Stosowanie wcześniejszego leczenia opartego na ICI: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1. linia: 36 (76,6%)</li> <li>○ 2. linia: 8 (17,0)</li> <li>○ Zarówno pierwsza, jak i druga linia: 3 (6,4%);</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 39 (83,0%) badanych pacjentów to mężczyźni, a mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres 36–83);</li> <li>• 15 (31,9%) pacjentów miało stan sprawności ECOG równy 0, a 32 (68,1%) miało stan sprawności ECOG równy 1;</li> <li>• w przypadku podstawowej etiologii HCC 34 (72,3%) pacjentów miało wirus B (HBV), 2 (4,3%) miało wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), a 8 (17,0%) miało chorobę wątroby związaną z alkoholem;</li> <li>• wszyscy pacjenci mieli funkcję wątroby w skali Child-Pugh A, a 44 (93,6%) z nich miało BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) w stadium C HCC;</li> <li>• 27 (57,4%) pacjentów otrzymało jedną wcześniejszą linię terapii; schemat oparty na ICI został podany jako leczenie I i II linii odpowiednio u 36 (76,6%) i 8 (17,0%) pacjentów. Trzech (6,4%) otrzymało terapię opartą na ICI zarówno w leczeniu pierwszej, jak i drugiej linii. 27 (57,4%) pacjentów otrzymało wcześniej MKI, które są zatwierdzone do stosowania w HCC.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS w populacji ITT;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS;</li> <li>• 1-roczyzny PFS i OS;</li> <li>• mediana czasu do progresji;</li> <li>• odpowiedź radiologiczna zgodnie z RECIST 1.1;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związanych z leczeniem (TRAE).</li> </ul>
<p><b>Bang 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy nie otrzymali żadnego wsparcia finansowego na badania, autorstwo i/lub publikację artykułu</p>	<p><u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe, retrospektywne, otwarte, nieporównawcze badanie obserwacyjne. Dane pacjentów zebrano retrospektywnie i przeanalizowano przy użyciu elektronicznej dokumentacji medycznej z trzech szpitali referencyjnych w Korei.</p> <p><u>Cel badania:</u> Biorąc pod uwagę, że charakterystyka pacjentów z uHCC w codziennej praktyce często różni się od charakterystyki pacjentów w prospektywnych badaniach klinicznych pod względem funkcji wątroby lub obciążenia guzem, a także szybko zmieniający się krajobraz leczenia uHCC, w szczególności powszechne włączanie ICIs do terapii pierwszej lub późniejszej linii, istnieje niezaspokojona potrzeba oceny skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu w świecie rzeczywistym. Dlatego przeprowadzono wieloośrodkową retrospektywną analizę kabozantynibu jako następnego terapii po progresji po jakiegokolwiek wcześniejszej terapii systemowej u pacjentów z uHCC.</p>	<p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Mediana wieku wynosiła 58 (zakres 20–77) lat, a 98 (89,1%) pacjentów było płci męskiej. Najczęstszą etiologią HCC było zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) (n = 99, 90,0%). Większość pacjentów (n = 88, 80,0%) miała stopień A w skali Child-Pugh, podczas gdy 22 (20,0%) miało stopień B w skali Child-Pugh w momencie rozpoczęcia leczenia kabozantynibem. Wszyscy pacjenci mieli stopień C raka wątroby według Barcelona Clinic (BCLC); u 51 (46,4%) pacjentów stwierdzono inwazję makronacyniową, a u 104 (94,5%) przerzuty pozawątrobowe.</p> <p>Przed podaniem kabozantynibu wszyscy pacjenci byli leczeni innymi terapiami systemowymi: sorafenib (n = 104, 94,5%) i regorafenib (n = 91, 82,7%) były najczęściej stosowanymi lekami. Inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego były wcześniej stosowane u 93 pacjentów (84,5%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia kabozantynibem do daty progresji choroby określonej przez kryteria RECIST v1.1 lub zgonu.</li> <li>• OS zdefiniowano jako odstęp czasu między datą rozpoczęcia leczenia kabozantynibem a datą zgonu z dowolnej przyczyny.</li> <li>• Profil bezpieczeństwa został oceniony zgodnie z kryteriami National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), wersja 5</li> </ul>

Publikacja	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Interwencja:</u> Dawka początkowa kabozantynibu wynosiła 60 i 40 mg dziennie u odpowiednio 65 (59,1%) i 43 (39,1%) pacjentów. Pozostali dwaj (1,8%) pacjenci otrzymywali 60 mg co drugi dzień według uznania lekarza prowadzącego, biorąc pod uwagę ograniczenia finansowe, ponieważ koszt kabozantynibu nie był refundowany. U pacjentów z funkcją wątroby w skali Child-Pugh A i B dawkę początkową 60 mg dziennie stosowano odpowiednio u 57 (64,8%) i 8 pacjentów (36,4%).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 110</p> <p>Poprzednie linie leczenia systemowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: 2 (1,8%)</li> <li>• 2: 18 (16,4%)</li> <li>• ≥3: 90 (81,8%)</li> </ul> <p>Poprzednie leczenie systemowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib 104 (94,5%)</li> <li>• Lenwatynib 26 (23,6%)</li> <li>• Regorafenib 91 (82,7%)</li> <li>• Ramucirumab 2 (1,8%)</li> <li>• Niwolumab 82 (74,5%)</li> <li>• Atezolizumab + bewacyzumab 10 (9,1%)</li> <li>• Durwalumab 2 (1,8%)</li> <li>• Pembrolizumab 3 (2,7%)</li> <li>• Doksorubicyna + cisplatyna 3 (2,7%)</li> </ul>		
<p><b>Kanzaki 2023</b> <u>Źródło finansowania:</u> Autorzy nie otrzymali żadnego wsparcia finansowego</p>	<p><u>Typ badania:</u> Retrospektywnie przegląd kart pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), którzy otrzymywali kabozantynib w trzech ośrodkach w Japonii w okresie od 14 września 2018 r. do 30 listopada 2021 r.</p> <p><u>Cel badania:</u> Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności podawania kabozantynibu w warunkach rzeczywistych u pacjentów z zaawansowanym HCC.</p> <p><u>Interwencja:</u> Dawka początkowa kabozantynibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 mg, n (%) 15 (65,2)</li> <li>• 40 mg, n (%) 1 (4,4)</li> <li>• 20 mg, n (%) 7 (30,4)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 23</p> <p>Pięciu pacjentów (21,7%) otrzymywało sorafenib (n = 2, 8,7%) lub lenwatynib (n = 3, 13,0%) przed leczeniem kabozantynibem. Sześciu pacjentów (26,0%) otrzymało 2 linie terapii systemowej przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a 12 (52,2%) pacjentów miało co najmniej 3 wcześniejsze linie terapii. Trzynastu pacjentów (56,5%) leczono atezolizumabem i bewacyzumabem przed otrzymaniem kabozantynibu.</p>	<p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Mediana wieku wynosiła 73 lata (zakres 52–84 lat). Najczęstszą etiologią było HCV (n = 7, 30,4%), następnie HBV (n = 6, 26,0%) i nadużywanie alkoholu (n = 5, 21,7%). W momencie podawania kabozantynibu większość pacjentów była w klasie A według Childa-Pugh'a (n = 18, 78,3%), podczas gdy pięciu (21,7%) było w klasie B według Childa-Pugh'a. Podczas wyjściowych ocen radiologicznych u 5 pacjentów (21,7%) i 15 pacjentów (65,2%) zaobserwowano odpowiednio inwazję makronaczyniową i przerzuty pozawątrobowe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS,</li> <li>• PFS,</li> <li>• TTF,</li> <li>• Bezpieczeństwo,</li> </ul>
<p><b>Persano 2023</b> <u>Źródło finansowania:</u> Badania nie otrzymało żadnego</p>	<p><u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe (46 ośrodków w 5 krajach – Włochy, Niemcy, Portugalia, Japonia i Korea) retrospektywne badanie potwierdzające słuszność koncepcji (ang. proof of concept).</p>	<p><u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Druga linia 684 (49,5%)</li> <li>• Atezolizumab plus Bewacyzumab 233 (34,1%)</li> <li>• Lenwatynib 451 (65,9%)</li> </ul>	<p>Kończącym punktem tego badania koncepcyjnego było porównanie całkowitego przeżycia (OS) osiągniętego w wyniku stosowania różnych terapii drugiej linii.</p>

Publikacja	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
grantu od agencji finansujących z sektora publicznego, komercyjnego ani non-profit	<p><u>Cel badania:</u> Celem badania było porównanie różnych metod leczenia drugiej linii u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i chorobą postępującą (PD) po leczeniu pierwszej linii lenwatynibem lub atezolizumabem z bewacyzumabem.</p> <p><u>Interwencja:</u> Lenwatynib, sorafenib, kabozantynib, chemoembolizacja przez tętnicę (TACE), regorafenib, ramucirumab lub immunoterapia, w ramach II linii leczenia HCC w których stosowano leczenie pierwszej linii lenwatynibem oraz atezolizumabem i bewacyzumabem..</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 1381 W terapii pierwszej linii 917 pacjentów (66,4%) leczono lenwatynibem, a 464 pacjentów (33,6%) leczono atezolizumabem i bewacyzumabem. U 49,5% (684) pacjentów z postępującą chorobą zastosowano leczenie drugiej linii. U 34,1% (233) z tych pacjentów w pierwszej linii stosowano atezolizumab i bewacyzumab, a u 65,9% (451) lenwatynib. Pacjenci otrzymujący atezolizumab plus bewacyzumab w pierwszej linii najczęściej byli pochodzenia zachodniego (<math>p &lt; 0,01</math>) i mieli wynik A w skali Child-Pugh (CP) (<math>p &lt; 0,05</math>). Pacjenci otrzymujący lenwatynib w pierwszej linii najczęściej cierpieli na marskość wątroby spowodowaną wirusem (<math>p = 0,01</math>), przeszli wcześniej zabieg miejscowo-regionalny, w tym operację, TACE lub radiofrekwencję (<math>p &lt; 0,01</math>) oraz mieli stosunek neutrofilii do limfocytów (NLR) <math>\leq 3</math> (<math>p = 0,01</math>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni 559 (81,7%)</li> <li>Kobiety 125 (18,3%)</li> </ul>	

Skróty: ICI – inhibitory punktów kontrolnych skierowane przeciw CTLA-4 i PD-1 (ang. immune checkpoint inhibitors); MKI – inhibitor wielokinasowy (ang. multi-kinase inhibitor); uHCC – nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy (ang. unresectable hepatocellular carcinoma); TACE – chemoembolizacja (ang. transarterial chemoembolization); AE – zdarzenia niepożądane, ECOG – skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group, HCC – rak wątrobowokomórkowy, PFS – czas wolny od progresji (ang. progression-free survival); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); TTF – czas do niepowodzenia leczenia (ang. time-to-treatment-failure); ITT – populacja dotycząca wszystkich chorych poddanych randomizacji (ang. intention-to-treat); CP – skala Childa-Pugha;

### 3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Chan 2024

Spośród 47 pacjentów, 27 otrzymało kabozantynib w drugiej linii, z czego 17 pacjentów otrzymało kabozantynib po schematach leczenia opartych o ICI w pierwszej linii, co do których istnieją dowody w zakresie skuteczności w badaniach III fazy, tj.:

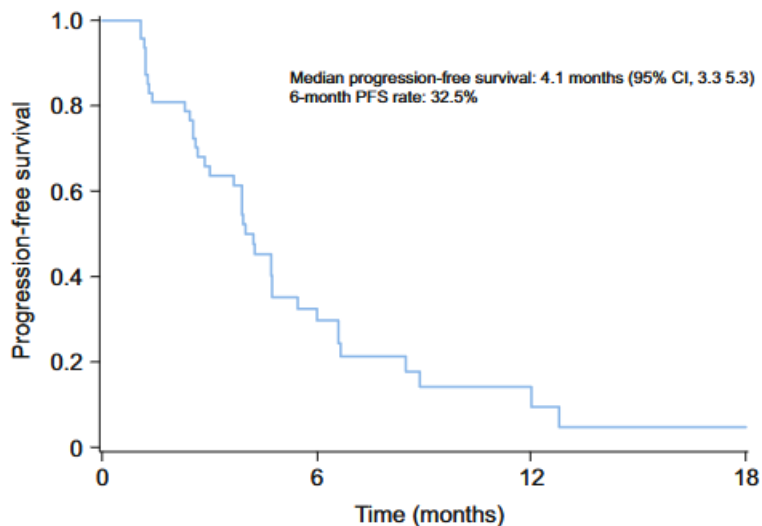
- atezolizumab-bewacyzumab;
- tremelimumab-durwalumab;
- kamrelizumab-riwoceranib;

Kabozantynib w III linii leczenia HCC zastosowany był u 20 pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 2,8 miesiąca (IQR: 2,0-6,2 miesiąca).

#### Skuteczność

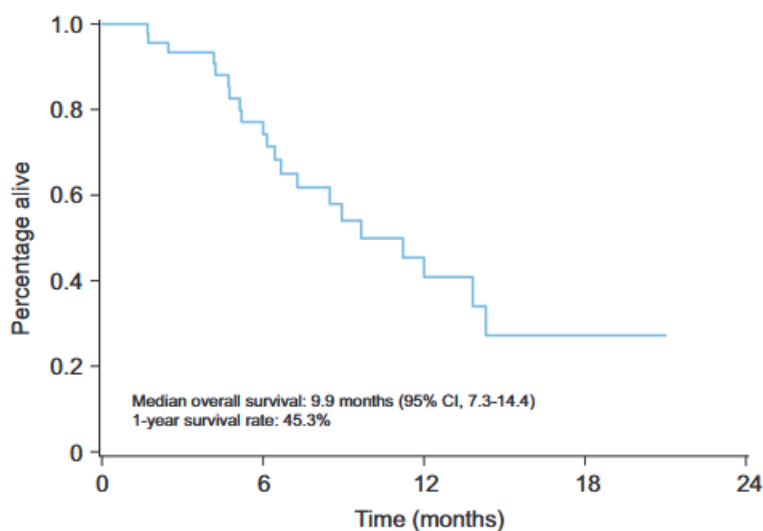
W populacji ogólnej leczenie kabozantynibem wiązało się z medianą PFS wynoszącą 4,1 miesiąca i medianą OS wynoszącą 9,9 miesiąca. Wśród 27 pacjentów, którzy otrzymali kabozantynib w leczeniu drugiej linii, mediana PFS i OS wynosiła odpowiednio 4,3 miesiąca (95% CI 3,9-6,7) i 14,3 (95% CI 8,9-NR) miesiąca. Wśród 17 pacjentów otrzymujących kabozantynib w drugiej linii po schematach leczenia w pierwszej linii o udowodnionych

korzyściach w badaniach klinicznych fazy III, mediana PFS i OS wynosiła odpowiednio 4,7 miesiąca (95% CI 3,3-11,0) i 14,3 miesiąca (95% CI 9,0-NR). Gdy kabozantynib podawano jako leczenie trzeciej linii (n = 20), mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 4,0 (95% CI 1,4-6,6) i 6,6 miesiąca (95% CI 5,1-12,2). Po progresji po leczeniu kabozantynibem 20 pacjentów przeszło kolejne leczenie systemowe. W przypadku kolejnej terapii systemowej, większość pacjentów (n = 18) otrzymała leczenie oparte na MKI, a 2 pacjentów otrzymało leczenie oparte na immunoterapii.



**Fig. 1. Progression-free survival of patients receiving cabozantinib after ICI therapy.** ICI, immune checkpoint inhibitor.

Rysunek 1. Przeżycie bez progresji choroby u pacjentów otrzymujących kabozantynib po terapii ICI [Chan 2024]



**Fig. 2. Overall survival of patients receiving cabozantinib after ICI therapy.** ICI, immune checkpoint inhibitor.

Rysunek 2. Całkowite przeżycie pacjentów otrzymujących kabozantynib po terapii ICI [Chan 2024]

#### Ograniczenia badania wskazane przez autorów

- Schemat STRIDE (tremelimumab + durwalumab), nie został jeszcze zatwierdzony w momencie rozpoczęcia badania, stąd schemat (n = 2) jest niedoreprezentowany w badaniu.
- Populacja badana składa się z dużej części pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV).

- Populacja badana była heterogeniczna pod względem składu różnych schematów ICI podawanych w warunkach pierwszej lub drugiej linii. Aby przezwyciężyć potencjalny problem heterogeniczności, przeprowadzono analizy podgrup w celu zbadania wpływu i czasu stosowania różnych schematów.
- Podczas projektowania bieżącego badania w 2018 r. nie było konsensusu co do głównego punktu końcowego badań klinicznych dotyczących leczenia po ICI. PFS wybrano wówczas jako główny punkt końcowy w oparciu o przekonanie, że jest to zastępczy punkt końcowy dla OS, ale z wcześniejszym odczytem. Jednak PFS może być również pod wpływem czynników subiektywnych i nie może być stosowany jako jedyny punkt końcowy do zatwierdzenia regulacyjnego. W badaniu należy odnieść się do innych punktów końcowych dotyczących skuteczności, zwłaszcza OS, aby zrozumieć skuteczność kabozantynibu.
- Analizy eksploracyjne bieżącego badania nie wykazały wcześniej zgłoszonej istotności prognostycznej wzorca progresji po leczeniu pierwszej linii lub leczeniu opartym na ICI. Jest to prawdopodobne, ponieważ wielkość próby nie była odpowiednio mocna, aby to ocenić.

#### Podsumowanie autorów badania

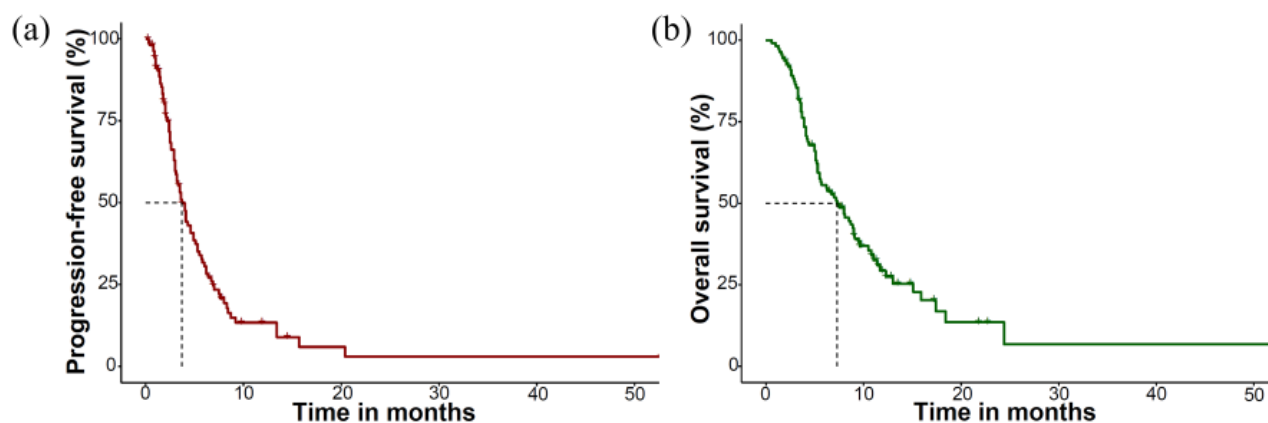
Podsumowując, wśród pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie oparte na ICI, stosowanie kabozantynibu wiązało się z medianą PFS i OS wynoszącą odpowiednio 4,1 i 9,9 miesiąca. Gdy kabozantynib był stosowany jako terapia drugiej linii, mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 4,3 i 14,3 miesiąca. 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 przyszłych randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia po ICI, liczba wcześniejszych linii leczenia i wcześniejsze stosowanie MKI mogą być uważane za czynniki stratyfikacji.

#### **Bang 2022**

Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,9 miesiąca (95% CI, 10,8–17,2). Jedynie u dwóch (1,8%) pacjentów na 110 włączonych do badania, kabozantynib stosowano w ramach II linii leczenia. Najczęściej kabozantynib podawany był w ramach III i kolejnych liniach leczenia. U zdecydowanej większości pacjentów poprzednie leczenie systemowe stanowiły sorefenib, lenwatynib lub regorafenib.

#### Skuteczność

W populacji ogólnej mediana PFS wyniosła 3,7 miesiąca (95% CI, 3,1–4,9), a mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI, 5,5–9,5).



**Figure 1.** Kaplan–Meier curves of the survival outcomes of the study cohort: (a) PFS and (b) OS.

**Rysunek 3.** Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające wyniki przeżycia w badanej kohorcie: (a) PFS i (b) OS [Bang 2022]

W populacji ogólnej, całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 3,6%, przy czym 4 (3,6%), 69 (62,7%) i 20 (18,2%) pacjentów wykazało odpowiednio częściową odpowiedź, stabilną chorobę i postęp choroby, a ocena odpowiedzi nie była dostępna dla 17 pacjentów (15,5%). W kohorcie Child-Pugh A (n = 88) ORR wyniósł 4,5%, a mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 4,3 miesiąca (95% CI, 3,6–5,8) i 9,0 miesiąca (95% CI, 7,5–11,7). Wśród 79 pacjentów, którzy otrzymali sekwencję sorafenib–regorafenib przed kabozantynibem, mediana OS od rozpoczęcia sorafenibu w pierwszej linii wyniosła 28,3 miesiąca (95% CI, 26,3–33,1).



Ze względu na heterogeniczny charakter populacji objętej badaniem, wyniki skuteczności analizowano po stratyfikacji według linii leczenia kabozantynibem i klasy Child-Pugh w momencie rozpoczęcia leczenia kabozantynibem. W porównaniu z pacjentami z klasą Child-Pugh A, pacjenci z klasą Child-Pugh B mieli gorsze PFS (mediana 4,3 w porównaniu z 2,2 miesiąca,  $p < 0,001$ ), OS (9,0 w porównaniu z 3,8 miesiąca,  $p < 0,001$ ) i niższe wskaźniki kontroli choroby (DCR; 71,5% w porównaniu z 45,5%,  $p = 0,021$ ). Pacjenci z ALBI stopnia 3 wykazali istotnie gorsze PFS (3,5 w porównaniu do 6,2 miesięcy,  $p = 0,009$ ) i OS (5,6 w porównaniu do 13 miesięcy,  $p < 0,001$ ) w porównaniu do pacjentów z ALBI stopnia 1 lub 2. Pacjenci z poziomami AFP  $\geq 400$  ng/ml wykazali istotnie gorsze OS (5,3 w porównaniu do 9,5 miesięcy,  $p = 0,014$ ), podczas gdy występowała tendencja w kierunku gorszego PFS (3,1 w porównaniu do 4,6 miesięcy,  $p = 0,14$ ). Wcześniejsze podanie ICIs nie było związane z PFS ( $p = 0,43$ ) ani OS ( $p = 0,64$ ).

Wieloczynnikowa analiza wykazała, że Child-Pugh B był niezależnym negatywnym czynnikiem prognostycznym zarówno dla PFS [w porównaniu z Child-Pugh A, współczynnik ryzyka (HR), 3,38 (95% CI, 1,50–4,60);  $p = 0,001$ ], jak i OS [HR, 4,95 (95% CI, 2,81–10,2);  $p < 0,001$ ]. Istniały marginalne istotności dla związku między OS a wyjściowymi poziomami AFP w surowicy [ $\geq 400$  w porównaniu z  $< 400$  ng/ml; HR, 1,89 (0,98–2,74);  $p = 0,059$ ] i TTP na wcześniejszym leczeniu sorafenibem [HR, 0,61 (0,37–1,04);  $p = 0,069$ ]. Wieloczynnikową analizę obejmującą stopień ALBI przeprowadzono osobno, biorąc pod uwagę potencjalnie wysoką współliniowość między wynikiem ALBI a wynikiem Child-Pugh. Stopień 3 ALBI był istotnie związany z gorszym PFS [HR, 2,07 (95% CI, 1,13–3,79);  $p = 0,018$ ] i OS [HR, 2,85 (95% CI, 1,43–5,70);  $p = 0,003$ ] w porównaniu ze stopniem 1 lub 2 ALBI. W tym zestawie analiz wyjściowy poziom AFP był istotnie związany z OS [ $\geq 400$  w porównaniu z  $< 400$  ng/ml; HR, 1,68 (1,02–2,76);  $p = 0,042$ ].

#### Ograniczenia badania wskazane przez autorów

- Retrospektywny charakter badania.
- Choć badanie przeprowadzono w instytucjach referencyjnych, obejmowało ono jedynie pacjentów populacji koreańskiej, dodatkowo liczba pacjentów była stosunkowo niewielka. Może to ograniczać interpretację i uogólniać dane.
- W badaniu kabozantynib podawano pacjentom poddanym intensywnemu leczeniu wstępnemu, gdyż 81,8% badanej populacji otrzymywało kabozantynib jako czwartą lub kolejną linię terapii, a u 20,0% pacjentów stwierdzono czynność wątroby według skali Child-Pugh B.

#### Podsumowanie autorów badania

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonym wśród koreańskich pacjentów z uHCC kabozantynib wykazał spójne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z rejestracyjnym badaniem fazy III CELESTIAL. Konieczne są dalsze badania nad rolą kabozantynibu po niepowodzeniu nowego standardowego leczenia pierwszej linii, atezolizumabu–bewacyzumabu.

#### **Kanzaki 2023**

Do badania włączono 23 pacjentów. Pięciu pacjentów (21,7%) otrzymywało sorafenib ( $n = 2$ , 8,7%) lub lenwatynib ( $n = 3$ , 13,0%) przed leczeniem kabozantynibem. Mediana okresu obserwacji wyniosła 3,5 miesiąca (95% CI 2,0–6,2 miesiąca), a 22 pacjentów (95,6%) zaprzestało stosowania kabozantynibu. Odsetki przerwania leczenia z powodu progresji choroby i działań niepożądanych wynosiły po 47,8% (11 pacjentów). Mediana czasu trwania leczenia kabozantynibem wyniosła 1,8 miesiąca (95% CI 1,0–3,3 miesiąca).

#### Skuteczność

Ogółem 18 pacjentów (78,2%) miało co najmniej jedno kontrolne badanie obrazowe i u tych pacjentów można było ocenić odpowiedź guza. Zgodnie z RECIST 1.1, żaden z ocenianych pacjentów nie wykazał całkowitej odpowiedzi, 1 pacjent (4,4%) miał częściową odpowiedź, 12 pacjentów (52,2%) wykazało stabilną chorobę, a 5 pacjentów (21,7%) miało postęp choroby.

Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 4,4% i wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 56,6%. Mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 3,7 miesiąca (95% CI 1,5–8,9 miesiąca) i 4,3 miesiąca (95% CI 2,1–8,8 miesiąca). Porównując wyniki oparte na funkcji wątroby, pacjenci rozpoczynający leczenie w klasie A Childa-Pugha mieli medianę PFS wynoszącą 9,2 miesiąca (95% CI 0–20,5 miesiąca), podczas gdy pacjenci w klasie B Childa-Pugha mieli PFS wynoszącą 0,5 miesiąca (95% CI „nie dotyczy”) ( $p = 0,001$ )<sup>2</sup>. Podobnie, mediana OS dla pacjentów w klasie A Childa-Pugha wyniosła 6,9 miesiąca (95% CI 3,3–10,5 miesiąca), podczas gdy dla pacjentów w klasie B Childa-Pugha wyniosła 2,1 miesiąca (95% CI 0–5,6 miesiąca) ( $p < 0,001$ ). Ponadto mediana

<sup>2</sup> Zgodnie z publikacją źródłową: „(95% CI not applicable) ( $p = 0,001$ )”.

TTF dla pacjentów w klasie A Childa-Pugha wynosiła 2,1 miesiąca (95% CI 1,9–2,2 miesiąca), a dla pacjentów w klasie B Childa-Pugha wynosiła 0,5 miesiąca (95% CI 0,2–0,7 miesiąca) ( $p < 0,001$ ). Porównując na podstawie linii leczenia kabozantynibem, pacjenci otrzymujący lek w trzeciej linii lub wcześniej mieli medianę PFS wynoszącą 9,2 miesiąca (95% CI 2,6–15,9 miesiąca), podczas gdy pacjenci otrzymujący lek w czwartej linii lub później mieli medianę PFS wynoszącą 3,7 miesiąca (95% CI nie dotyczy) ( $p = 0,148$ ). Podobnie, mediana OS dla pacjentów otrzymujących lek w trzeciej linii lub wcześniej wynosiła 3,2 miesiąca (95% CI 0–19,3 miesiąca), podczas gdy dla pacjentów otrzymujących lek w czwartej linii lub później wynosiła 4,3 miesiąca (95% CI 1,2–7,3 miesiąca) ( $p = 0,708$ ). Ponadto mediana TTF dla pacjentów otrzymujących lek w trzeciej linii lub wcześniej wynosiła 2,1 miesiąca (95% CI 1,5–2,6 miesiąca), a dla pacjentów otrzymujących lek w czwartej linii lub później wynosiła 1,1 miesiąca (95% CI 0–2,9 miesiąca) ( $p = 0,144$ ).

#### Ograniczenia badania wskazane przez autorów

- Badanie miało charakter retrospektywny.
- Wielkość próby w tym badaniu była niewystarczająca do przeprowadzenia dokładnych analiz, szczególnie w porównaniach podgrup.
- Dane w badaniu uzyskano tylko z jednego kraju – z Japonii, więc mogą być niereprezentatywne.

#### Podsumowanie autorów badania

Badanie wykazało, że kabozantynib jest powszechnie przepisywany pacjentom z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym w różnych populacjach pacjentów, w przeciwieństwie do ustaleń z badania CELESTIAL. U pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby rozpoczęcie redukcji dawki może potencjalnie przynieść korzyści kliniczne. Skuteczne zarządzanie AE poprzez redukcję dawki może również odgrywać kluczową rolę w wydłużeniu czasu trwania leczenia kabozantynibem.

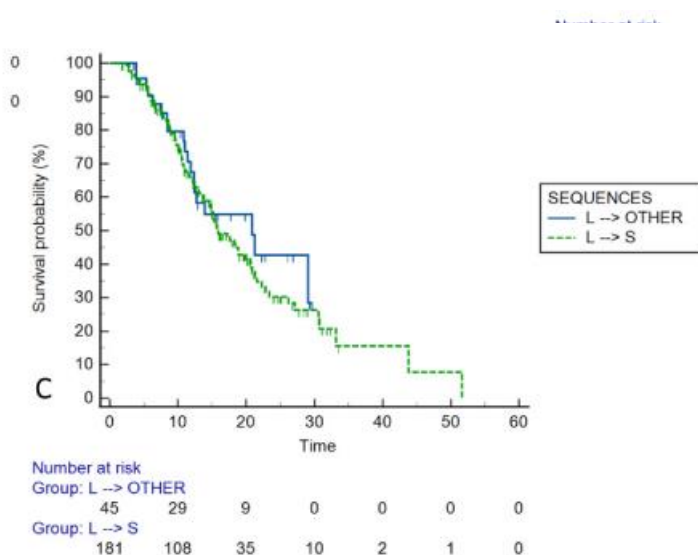
#### **Presano 2024**

Do badania włączono łącznie 2225 pacjentów z czego 885 leczono w I linii atezolizumabem plus bewacyzumabem, a 1341 lenwatynibem. Z kolei 1381 pacjentów miało postęp choroby po terapii pierwszego rzutu i byli dostępni do przeprowadzenia analizy, z czego 917 pacjentów (66,4%) leczono lenwatynibem, a 464 pacjentów (33,6%) leczono atezolizumabem plus bewacyzumabem. 49,5% (684) pacjentów z postępującą chorobą zakwalifikowało się do otrzymania terapii drugiej linii. 34,1% (233) z tych pacjentów było leczonych atezolizumabem plus bewacyzumabem w pierwszej linii, podczas gdy 65,9% (451) lenwatynibem.

#### Skuteczność

##### *Wyniki skuteczności u pacjentów otrzymujących lenwatynib w pierwszej linii*

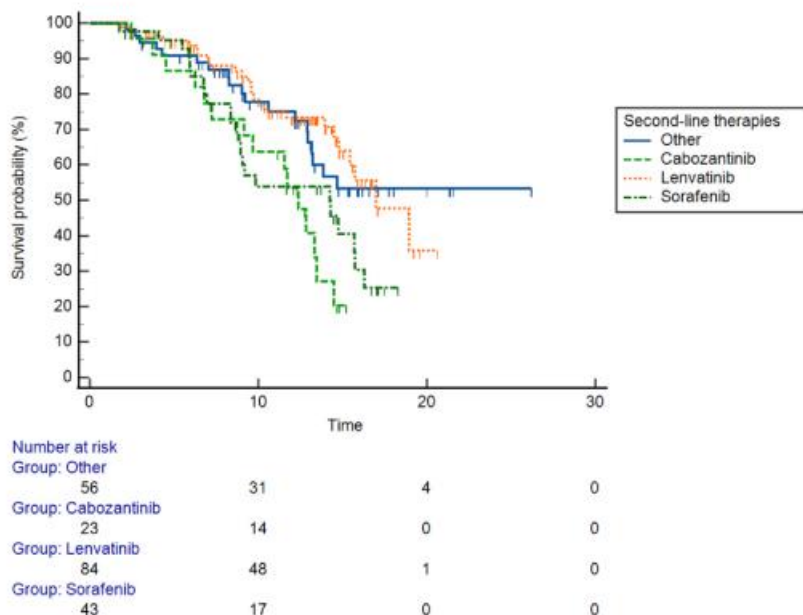
U pacjentów leczonych lenwatynibem w pierwszej linii nie było istotnej różnicy w OS w porównaniu różnych terapii drugiej linii ( $p = 0,27$ ; sorafenib HR: 1; immunoterapia HR: 0,69, 95% CI: 0,45–1,05; inne terapie HR: 0,85, 95% CI: 0,52–1,38). 45 (10,0%) pacjentów otrzymało inne terapie drugiej linii z medianą OS wynoszącą 20,8 miesiąca (95% CI: 11,8–29,1). W tej podgrupie 15 (3,3%) pacjentów otrzymało regorafenib, 26 (5,8%) otrzymało ramucirumab, a 4 (0,9%) pacjentów otrzymało kabozantynib.



**Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów leczonych innymi metodami leczenia (w tym kabozantynibem) lub sorafenibem jako terapią drugiej linii po lenwatinibie [Presano 2024]**

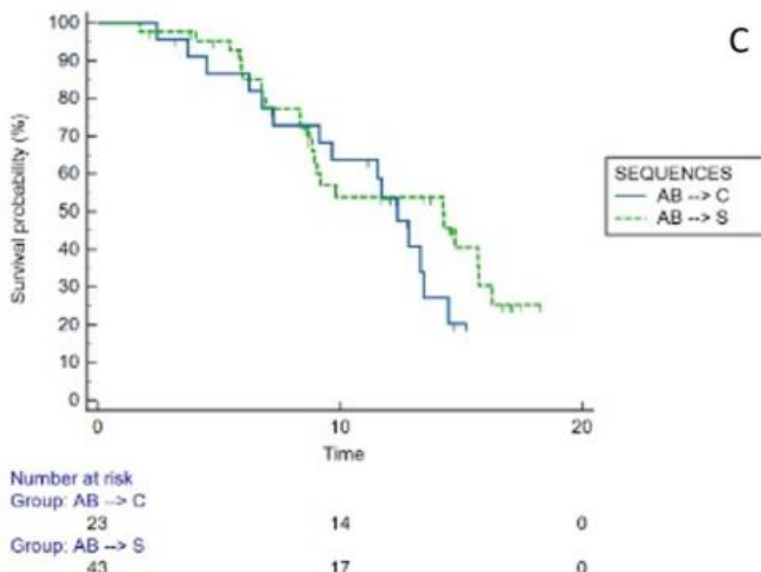
#### Wyniki skuteczności u pacjentów otrzymujących atezolizumab i bewacyzumab w pierwszej linii leczenia

U pacjentów leczonych atezolizumabem i bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia stwierdzono istotną różnicę w całkowitym przeżyciu (OS) w porównaniu różnych terapii drugiej linii ( $p < 0,01$ ; sorafenib HR: 1; lenwatinib HR: 0,50, 95% CI: 0,27–0,90; kabozantynib HR: 1,29, 95% CI: 0,55–3,01; inne terapie HR: 0,54, 95% CI: 0,29–1,03). 23 (9,9%) pacjentów otrzymało kabozantynib w terapii drugiej linii, uzyskując medianę OS wynoszącą 12,4 miesiąca (95% CI: 7,2–13,4).



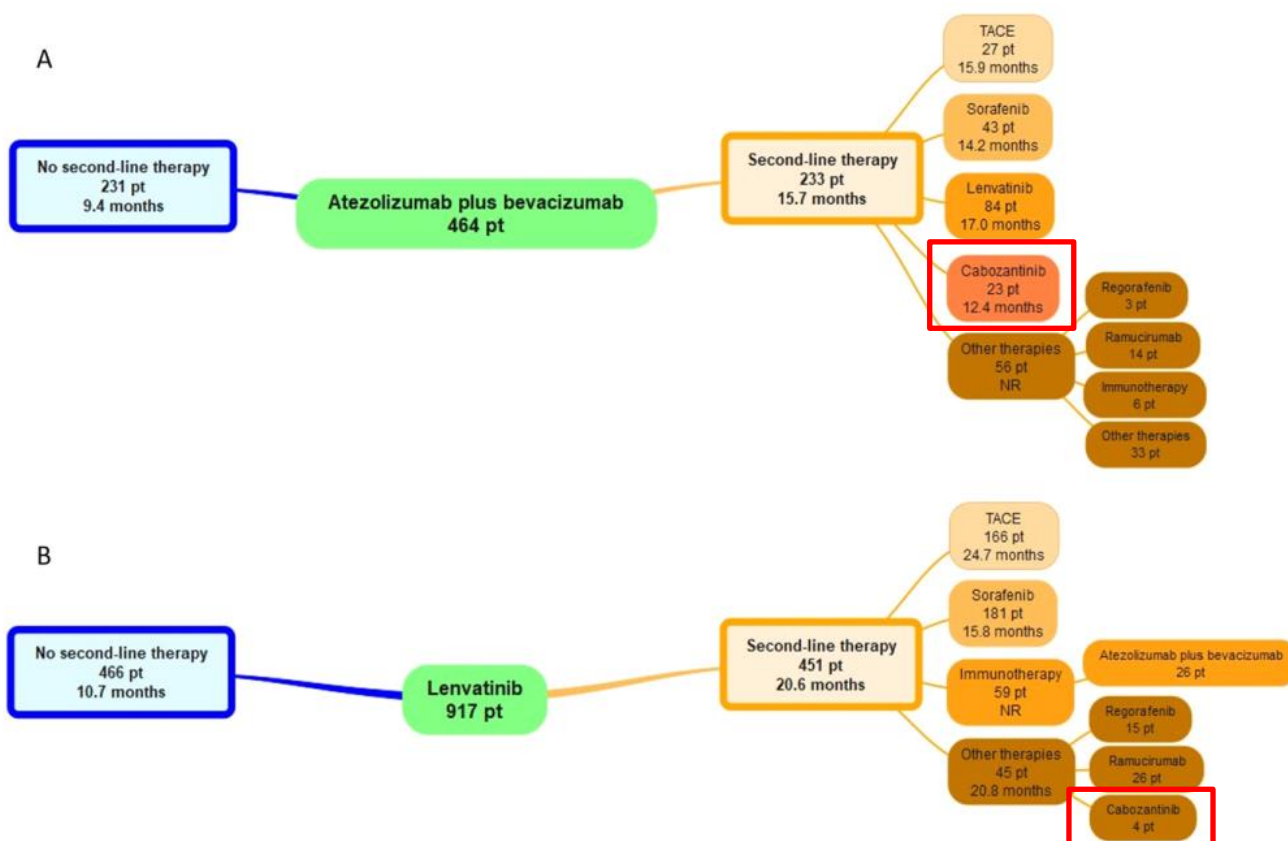
**Rysunek 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia u pacjentów otrzymujących terapię drugiej linii po progresji choroby po zastosowaniu atezolizumabu i bewacyzumabu [Presano 2024]**

Nie stwierdzono statystycznych różnic w bezpośrednim porównaniu podgrupy otrzymującej w II linii sorafenib i podgrupy otrzymującej kabozantynib ( $p = 0,35$ ; HR: 1,39, 95% CI: 0,69–2,81, grupa odniesienia: sorafenib).



Rysunek 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów leczonych kabozantinibem (C) lub sorafenibem (S) jako terapią drugiej linii po atezolizumabie i bewacyzumabie [Presano 2024]

Podsumowując, mediana OS osiągnięta w wyniku stosowania różnych terapii drugiej linii po progresji choroby po atezolizumabie plus bewacyzumabie (A) lub lenwatynibie (B) została przedstawiona na poniższym rysunku.



Rysunek 7. Schematyczne diagramy badania przedstawiające medianę całkowitego przeżycia osiągniętą w przypadku różnych terapii drugiej linii po progresji choroby, do których zalicza się atezolizumab i bewacyzumab (A) lub lenwatynib (B) [Presano 2024]

#### Ograniczenia badania wskazane przez autorów

- Retrospektywny charakter badania, przez co nie można było wykluczyć błędu selekcji i nie było możliwe poznanie wszystkich terapii drugiej linii i PFS osiągniętych przez wszystkich pacjentów.
- Badacze mieli dostępne jedynie dane pacjentów w postaci terapii zastosowanej w I linii.

### Podsumowanie autorów badania

Podsumowując, 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.

Badanie dostarcza wartościowych wyników, które warto byłoby zbadać również w badaniach randomizowanych, biorąc pod uwagę, że w wielu krajach jedyną terapią zatwierdzoną w ramach II linii leczenia HCC jest sorafenib.

### 3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Chan 2024**

Toksyczność związana z podaniem kabozantynibu obserwowana w badaniu była zgodna z wynikami wcześniejszych badań. Najczęstszymi TRAE stopnia 3–4 były trombocytopenia (6,4%) i nadciśnienie (4,3%). Łącznie 35 (74,5%) pacjentów przeszło redukcję dawki, mediana dawki kabozantynibu wynosiła 40 mg na dobę, a mediana intensywności dawki kabozantynibu wynosiła 69,4%. 26 (55,3%) pacjentów przerwało leczenie, a 6 (12,8%) pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Należy zauważyć, że u 1 (2,1%) pacjenta rozwinęło się zapalenie płuc stopnia 3 z powodu COVID-19, co spowodowało przerwanie leczenia.

#### **Bang 2022**

U 83 (75,5%) pacjentów odnotowano jakiekolwiek działania niepożądane, natomiast u 18 (16,4%) pacjentów stwierdzono działania niepożądane stopnia 3–4. Najczęstszą toksycznością była reakcja skóry dłoni i stóp; dowolnego stopnia u 35 pacjentów (31,8%) i stopnia 3–4 u 5 pacjentów (4,5%). Często zgłaszanymi działaniami toksycznymi były również trombocytopenia (n = 28, 25,5%), biegunka (n = 23, 20,9%) i anoreksja (n = 18, 16,4%). Dawkę kabozantynibu zmniejszono u 18 (16,4%) pacjentów ze względu na działania toksyczne. Najczęstszą przyczyną redukcji dawki była reakcja skórna dłoni i stóp (n = 5, 4,5%) i trombocytopenia (n = 5, 4,5%), a następnie zapalenie jamy ustnej (n = 2, 1,8%), zmęczenie (n = 2, 1,8%), nudności (n = 2, 1,8%), biegunka (n = 1, 0,9%) i podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (n = 1, 0,9%). W porównaniu z pacjentami z zespołem Childa-Pugha A, podwyższony poziom bilirubiny częściej obserwowano u pacjentów z zespołem Childa-Pugha B (2,3% w porównaniu z 13,6%, p = 0,054 dla każdego stopnia i 0% w porównaniu z 9,1%, p = 0,039 dla stopnia 3–4).

#### **Kanzaki 2023**

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia i stopnia 3 lub wyższego, niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego, obserwowano odpowiednio u 100% i 56,5% pacjentów w ocenianej kohorcie. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (17 pacjentów, 73,9%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (15 pacjentów, 65,2%), hipoalbuminemia (12 pacjentów, 52,2%), trombocytopenia (11 pacjentów, 47,8%) i zmęczenie (11 pacjentów, 47,8%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (3 pacjentów, 13,1%), trombocytopenia (2 pacjentów, 8,7%), nadciśnienie (2 pacjentów, 8,7%), białkomocz (2 pacjentów, 8,7%) i anemia (2 pacjentów, 8,7%).

Zalecana dawka początkowa kabozantynibu u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym wynosi 60 mg. W kohorcie 15 pacjentów (65,2%) otrzymało 60 mg kabozantynibu, podczas gdy 1 pacjent (4,4%) rozpoczął od dawki 40 mg, a 7 pacjentów (30,4%) otrzymało 20 mg jako dawkę początkową. Dziesięciu pacjentów (43,5%) miało zmniejszoną dawkę, 13 pacjentów (56,5%) miało przerwane podawanie leku, a 11 pacjentów (47,8%) miało przerwane podawanie leku z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi czynnikami prowadzącymi do zmniejszenia dawki i przerwania podawania leku były białkomocz (n = 4, 17,4%) i biegunka (n = 4, 17,4%). Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była białkomocz (n = 4, 17,4%). Mediana czasu ekspozycji na lek kabozantynib wyniosła 1,4 miesiąca (95% CI 0,8–2,5 miesiąca), a mediana średniej dawki dobowej wyniosła 22,9 mg (95% CI 12,8–40,8 mg).

Zbadano również czynniki, które umożliwiły długoterminowe leczenie kabozantynibem, minimalizując jednocześnie przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych. Początkowo pacjentów w badaniu podzielono na dwie grupy na podstawie ich zdolności do podtrzymywania leczenia kabozantynibem przez co najmniej 3 miesiące. Spośród siedmiu (30,4%) pacjentów, którzy byli w stanie kontynuować leczenie

kabozantynibem przez co najmniej 3 miesiące, żaden nie należał do klasy B w skali Childa-Pugha na początku leczenia, a 57,1% rozpoczęło leczenie kabozantynibem jako leczenie drugiej lub trzeciej linii. Chociaż wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie kabozantynibem w dawce 60 mg, 85,7% wymagało zmniejszenia dawki. Jednak 28,6% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

**Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cabometyx** (ostatnia aktualizacja: 10.10.2023 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Cabometyx, do najczęstszych działań niepożądanych występujących po leczeniu kabozantynibem w monoterapii w populacji HCC należą:

- poważne związane ze stosowaniem leku, występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów – encefalopatia wątrobowa, astenia, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, ból brzucha i trombocytopenia;
- o dowolnym nasileniu występujące u co najmniej 25% pacjentów – biegunka, zmniejszone łaknienie, PPES, zmęczenie, nudności, nadciśnienie tętnicze i wymioty;

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów zbiorczo z RCC, HCC i DTC leczonych kabozantynibem w monoterapii (n = 1128) lub po wprowadzeniu kabozantynibu do obrotu wymieniono poniżej tabeli. Informacje zawężono do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ).

**Tabela 3. Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterapii bardzo często ( $\geq 1/10$ )**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, małopłytkowość
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hypoalbuminemia
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT w surowicy

#### 3.1.4. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności dot. omawianego problemu decyzyjnego. Dane dotyczące skuteczności klinicznej zostały opracowane na podstawie dowodów niskiej jakości – badania jednoramiennego fazy II – Chan 2024, badań retrospektywnych – Bang 2022 oraz Persano 2023 oraz badania RWD – Kanzaki 2023.

## 3.2. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu, stanowiącego aktualizację przeglądu przeprowadzonego w opracowaniu Agencji OT.4220.2.2022, odnaleziono cztery opracowania:

- **Chan 2024** – badanie fazy II, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (trzy ośrodki akademickie w Hongkongu i Korei Południowej), prospektywne, obejmujące pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym po leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego;

Do badania włączono 47 pacjentów. Kabozantynib zastosowany był w ramach II linii leczenia HCC u 27 pacjentów, z kolei u 20 pacjentów w III linii leczenia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,2 miesiąca. W populacji ogólnej mediana PFS wyniosła 4,1 miesiąca (95% CI 3,3–5,3), a mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 9,9 miesiąca (95% CI 7,3–14,4), z kolei roczny wskaźnik OS wyniósł 45,3%. Częściowa

odpowieź i stabilizacja choroby wystąpiły odpowiednio u 3 (6,4%) i 36 (76,6%) pacjentów. W przypadku stosowania kabozantynibu jako leczenia drugiej linii (n = 27) mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 4,3 (95% CI 3,3–6,7) i 14,3 (95% CI 8,9–NR) miesięcy. Mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 4,3 (95% CI 3,3–11,0) i 14,3 (95% CI 9,0–NR) miesięcy u pacjentów otrzymujących schematy leczenia oparte na ICI o udowodnionych korzyściach (n = 17) w I linii przed kabozantynibem w II linii. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem stopnia 3-4 była trombocytopenia (6,4%). Mediana dawki kabozantynibu wyniosła 40 mg/dobę.

- **Bang 2022** – badanie wieloośrodkowe, retrospektywne obejmujące 110 pacjentów z uHCC, którzy otrzymywali kabozantynib po progresji w wyniku leczenia systemowego. Należy zauważyć, iż większość pacjentów otrzymujących kabozantynib, miało podawaną tę terapię jako trzecią lub kolejną linię leczenia. Jedynie dwóch pacjentów otrzymało wnioskowaną terapię w ramach II linii leczenia.

Do badania włączono 110 pacjentów. Mediana wieku wyniosła 58 (zakres 20–77) lat, a 98 (89,1%) pacjentów stanowili mężczyźni. Przed kabozantynibem wszyscy pacjenci byli leczeni innymi terapiami systemowymi, m.in. sorafenibem (n = 104, 94,5%) i regorafenibem (n = 91, 82,7%). Inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego były wcześniej stosowane u 93 pacjentów (84,5%). Kabozantynib był stosowany jako trzecia i kolejna linia terapii u większości pacjentów (n = 90, 81,8%). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 11,9 miesięcy (95% CI, 10,8–17,2) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 3,7 miesięcy (95% CI, 3,1–4,9), a mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 7,5 miesięcy (95% CI, 5,5–9,5). Odsetek kontroli choroby i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniosły odpowiednio 66,3% i 3,6%. W kohorcie Child–Pugh A (n = 88) ORR wyniósł 4,5%, a mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 4,3 miesiąca (95% CI, 3,6–5,8) i 9,0 miesięcy (95% CI, 7,5–11,7).

- **Persano 2023** – badanie retrospektywne, typu „proof of concept” („dowód słuszności koncepcji”), mające na celu porównanie różnych metod leczenia drugiej linii u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i chorobą postępującą po leczeniu pierwszej linii lenwatynibem lub atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem. W badaniu nie oceniano bezpieczeństwa;

Na 684 pacjentów leczonych w II linii HCC, jedynie 27 otrzymało terapię kabozantynibem. Pacjenci otrzymali terapię drugiej linii bez statystycznej różnicy w całkowitym przeżyciu (OS) między lenwatynibem (20,6 miesiąca) a atezolizumabem plus bewacyzumabem, które były zastosowane w pierwszej linii leczenia HCC (15,7 miesiąca; p = 0,12; współczynnik ryzyka [HR] = 0,80). Po pierwszej linii leczenia lenwatynibem nie było statystycznej różnicy między terapiami zastosowanymi w ramach drugiej linii leczenia HCC (p = 0,27; sorafenib HR: 1; immunoterapia HR: 0,69; inne terapie HR: 0,85). Po zastosowaniu atezolizumabu i bewacyzumabu w pierwszej linii, wystąpiła statystyczna różnica między terapii drugiego rzutu (p < 0,01; sorafenib HR: 1; lenwatynib HR: 0,50; kabozantynib HR: 1,29; inne terapie HR: 0,54).

- **Kanzaki 2023** – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), którzy otrzymali kabozantynib w trzech ośrodkach w Japonii;

23 pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, otrzymujących kabozantynib, włączono do badania. Pięciu pacjentów (21,7%) otrzymywało sorafenib (n = 2, 8,7%) lub lenwatynib (n = 3, 13,0%) przed leczeniem kabozantynibem. Kohorta obejmowała 21,7% pacjentów z klasą B według Childa-Pugha i 52,2% pacjentów w czwartej linii lub późniejszej leczenia HCC. Mediana przeżycia bez progresji u pacjentów otrzymujących kabozantynib wyniosła 3,7 miesiąca. W przypadku pacjentów z klasą B według Childa-Pugha lub otrzymujących leczenie w czwartej linii lub późniejszej, wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u pacjentów, u których leczenie rozpoczęto od dawki 40 lub 20 mg, był niższy niż u pacjentów, u których leczenie rozpoczęto od dawki 60 mg (42,9% w porównaniu z 75,0%). U pacjentów, którzy mogli kontynuować leczenie kabozantynibem przez ponad 3 miesiące, częściej stosowano redukcję dawki niż u tych, u których jej nie stosowano (85,7% w porównaniu z 25,0%).

Warto zauważyć, że w przytoczonych badaniach najczęstszymi terapiami zastosowanymi w ramach leczenia HCC przed zastosowaniem kabozantynibu były: atezolizumab + bewacyzumab, lenwatynib, regorafenib oraz sorafenib. W przypadku zastosowania jednej z pierwszych trzech wymienionych terapii w I linii leczenia HCC, otrzymanie kabozantynibu w kolejnej linii wiąże się z podaniem go off-label, czyli zgodnie z wnioskowanym wskazaniem pozarejestacyjnym.

Przedstawione w analizie skuteczności publikacje stanowią dowody niskiej jakości, jednak brak dowodów wyższej jakości uzasadnia przedstawienie ich wyników w ramach niniejszego opracowania.

## 4. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

- AGA 2022** Su, G. L., Altayar, O., O'Shea, R., Shah, R., Estfan, B., Wenzell, C., Sultan, S., & Falck-Ytter, Y. (2022). AGA Clinical Practice Guideline on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 162(3), 920–934. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.276>
- ASCO 2024** Gordan, J. D., Kennedy, E. B., Abou-Alfa, G. K., Beal, E., Finn, R. S., Gade, T. P., Goff, L., Gupta, S., Guy, J., Hoang, H. T., Iyer, R., Jaiyesimi, I., Jhawer, M., Karippot, A., Kaseb, A. O., Kelley, R. K., Kortmansky, J., Leaf, A., Remak, W. M., Sohal, D. P. S., ... Rose, M. G. (2024). Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 42(15), 1830–1850. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02745>
- NCCN 2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hepatocellular Carcinoma. Version 3.2024 — September 24, 2024, NCCN.org
- PTOK / PTG 2022** Krzakowski M, Reguła J, Cichoż-Lach H. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku wątrobowokomórkowym. *Gastroenterologia Kliniczna* 2022; 14(1): 1–57.

### Badania

- Bang 2022** Bang, Y. H., Lee, C. K., Yoo, C., Chon, H. J., Hong, M., Kang, B., Kim, H. D., Park, S. R., Choi, W. M., Choi, J., Lee, D., Shim, J. H., Kim, K. M., Lim, Y. S., Lee, H. C., Ryu, M. H., & Ryoo, B. Y. (2022). Real-world efficacy and safety of cabozantinib in Korean patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Therapeutic advances in medical oncology*, 14, 17588359221097934. <https://doi.org/10.1177/17588359221097934>
- Chan 2024** Chan, S. L., Ryoo, B. Y., Mo, F., Chan, L. L., Cheon, J., Li, L., Wong, K. H., Yim, N., Kim, H., & Yoo, C. (2024). Multicentre phase II trial of cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma after immune checkpoint inhibitor treatment. *Journal of hepatology*, 81(2), 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.033>
- Kanzaki 2023** Kanzaki, H., Ogasawara, S., Okubo, T., Itokawa, N., Yoshino, R., Fujimoto, K., Kogure, T., Yumita, S., Ishino, T., Ogawa, K., Iwanaga, T., Nakagawa, M., Fujiwara, K., Kojima, R., Koroki, K., Inoue, M., Kobayashi, K., Kanogawa, N., Kiyono, S., Nakamura, M., ... Kato, N. (2023). Cabozantinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Latest Real-World Practice: A Multicenter Retrospective Analysis. *Drugs - real world outcomes*, 10(4), 513–520. <https://doi.org/10.1007/s40801-023-00379-x>
- Persano 2023** Persano, M., Rimini, M., Tada, T., Suda, G., Shimose, S., Kudo, M., Cheon, J., Finkelmeier, F., Lim, H. Y., Presa, J., Masi, G., Yoo, C., Lonardi, S., Tovoli, F., Kumada, T., Sakamoto, N., Iwamoto, H., Aoki, T., Chon, H. J., Himmelsbach, V., ... Casadei-Gardini, A. (2023). Sequential therapies after atezolizumab plus bevacizumab or lenvatinib first-line treatments in hepatocellular carcinoma patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 189, 112933. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.05.021>

### Pozostałe publikacje

- ChPL Cabometyx** Charakterystyka produktu Leczniczego Cabometyx [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 26.12.2024]



## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających kabozantynib finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.<sup>3</sup>.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego</b>							
<b>Grupa limitowa 1175.0, Kabozantynib</b>							
Cabometyx, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	03582186003947	21048,34	22311,23	22311,23	bezpłatny	0 zł
Cabometyx, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	03582186003954	21048,34	22311,23	22311,23	bezpłatny	0 zł
Cabometyx, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	03582186003961	21048,34	22311,23	22311,23	bezpłatny	0 zł

Skróty: **UCZ** – urzędowa cena zbytu, **CHB** – cena hurtowa brutto, **WLF** – Wysokość limitu finansowania, **PO** – poziom odpłatności, **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5 Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.12.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cabozantinib[Title/Abstract]	1860
2	Cabometyx[Title/Abstract]	21
3	cabozantinib[Supplementary Concept]	780
4	XL 184[Title/Abstract]	28
5	XL-184[Title/Abstract]	28
6	BMS 907351[Title/Abstract]	5
7	BMS907351[Title/Abstract]	3
8	BMS-907351[Title/Abstract]	5
9	((((((cabozantinib[Title/Abstract]) OR (Cabometyx[Title/Abstract])) OR ("cabozantinib" [Supplementary Concept])) OR (XL 184[Title/Abstract])) OR (XL-184[Title/Abstract])) OR (BMS 907351[Title/Abstract])) OR (BMS907351[Title/Abstract])) OR (BMS-907351[Title/Abstract])	1 932
10	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] Sort by: Most Recent	112 258
11	Carcinomas, Hepatocellular[Title/Abstract]	705
12	Hepatocellular Carcinomas[Title/Abstract]	6 967
13	Hepatomas[Title/Abstract]	2 417
14	Hepatocellular Carcinoma[Title/Abstract]	128 511
15	Hepatoma[Title/Abstract]	29 618
16	((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR (Carcinoma, Hepatocellular[Title/Abstract])) OR (Hepatocellular Carcinomas[Title/Abstract])) OR (Hepatomas[Title/Abstract])) OR (Hepatocellular Carcinoma[Title/Abstract])) OR (Hepatoma[Title/Abstract])	177 791
17	(((((((cabozantinib[Title/Abstract]) OR (Cabometyx[Title/Abstract])) OR ("cabozantinib" [Supplementary Concept])) OR (XL 184[Title/Abstract])) OR (XL-184[Title/Abstract])) OR (BMS 907351[Title/Abstract])) OR (BMS907351[Title/Abstract])) OR (BMS-907351[Title/Abstract])) AND (((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh])	354

<sup>3</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp 26.12.2024]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR (Carcinoma, Hepatocellular[Title/Abstract]) OR (Hepatocellular Carcinomas[Title/Abstract]) OR (Hepatomas[Title/Abstract]) OR (Hepatocellular Carcinoma[Title/Abstract]) OR (Hepatoma[Title/Abstract])	
18	(((((((cabozantinib[Title/Abstract]) OR (Cabometyx[Title/Abstract]) OR ("cabozantinib" [Supplementary Concept])) OR (XL 184[Title/Abstract]) OR (XL-184[Title/Abstract]) OR (BMS 907351[Title/Abstract]) OR (BMS907351[Title/Abstract]) OR (BMS-907351[Title/Abstract]) AND (((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR (Carcinoma, Hepatocellular[Title/Abstract]) OR (Hepatocellular Carcinomas[Title/Abstract]) OR (Hepatomas[Title/Abstract]) OR (Hepatocellular Carcinoma[Title/Abstract]) OR (Hepatoma[Title/Abstract]))))))) Filters: from 2022 - 2025	147

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 09.12.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cabozantinib.ab,kf,ti.	3 683
2	Cabometyx.ab,kf,ti.	19
3	XL 184.ab,kf,ti.	49
4	XL-184.ab,kf,ti.	49
5	BMS 907351.ab,kf,ti.	13
6	BMS907351.ab,kf,ti.	0
7	BMS-907351.ab,kf,ti.	13
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	3 717
9	Carcinoma, Hepatocellular.ab,kf,ti.	1 590
10	Hepatoma.ab,kf,ti.	27 847
11	Hepatocellular.ab,kf,ti.	207 641
12	Carcinoma.ab,kf,ti.	941 849
13	11 and 12	183 826
14	Carcinoma, Hepatocellular.mp. or liver cell carcinoma/	213 271
15	9 or 10 or 13 or 14	254 574
16	8 and 15	635
17	16 and 2022:2025.(sa_year).	247

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 09.12.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cabozantinib):ti,ab,kw	584
#2	(Cabometyx):ti,ab,kw	12
#3	(XL 184):ti,ab,kw	13
#4	(XL-184):ti,ab,kw	13
#5	(BMS 907351):ti,ab,kw	2
#6	(BMS907351):ti,ab,kw	0
#7	(BMS-907351):ti,ab,kw	2
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	597
#9	(Carcinoma, Hepatocellular):ti,ab,kw	6 614
#10	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	2 798
#13	(Hepatoma):ti,ab,kw	152
#14	#9 or #10 or #11	6 706
#15	#8 and #12	113
#16	Custom range 2022 – 2024	31

### 5.3. Pozostałe załączniki

Raport nr: OT.4220.2.2022, *Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” oraz 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 C 22.0)”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.*