1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CABOMETYX® 20 mg Filmtabletten
CABOMETYX® 40 mg Filmtabletten
CABOMETYX® 60 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 20 mg Cabozantinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 15,54 mg Lactose.

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 40 mg Cabozantinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 31,07 mg Lactose.

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 60 mg Cabozantinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 46,61 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten
Die Tabletten sind gelb, rund, ohne Bruchkerbe und tragen die Prägung „XL“ auf der einen und „20“ auf der anderen Seite der Tablette.

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
Die Tabletten sind gelb, dreieckig, ohne Bruchkerbe und tragen die Prägung „XL“ auf der einen und „40“ auf der anderen Seite der Tablette.

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten
Die Tabletten sind gelb, oval, ohne Bruchkerbe und tragen die Prägung „XL“ auf der einen und „60“ auf der anderen Seite der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nierenzellkarzinom (*renal cell carcinoma*, RCC)
CABOMETYX ist als Monotherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) indiziert:
- für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1)
- bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) (siehe Abschnitt 5.1)

CABOMETYX ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Leberzellkarzinom (*hepatocellular carcinoma*, HCC)
CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (*differentiated thyroid carcinoma*, DTC)
CABOMETYX ist als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) indiziert, die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

Neuroendokrine Tumore
CABOMETYX ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten, gut differenzierten extra-pankreatischen (epNET) und pankreatischen (pNET) neuroendokrinen Tumoren, die nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie (andere systemische Therapie als Somatostatinanaloga) progredient sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.

Dosierung
CABOMETYX Tabletten und Cabozantinib Kapseln sind nicht bioäquivalent und sollten nicht gegeneinander ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 5.2).

CABOMETYX als Monotherapie
Bei RCC, HCC, DTC und NET ist die empfohlene Dosis CABOMETYX 60 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

CABOMETYX in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung bei fortgeschrittenem RCC
Die empfohlene Dosis ist 40 mg CABOMETYX, einmal täglich eingenommen, in Kombination mit Nivolumab als Infusionslösung, die entweder alle 2 Wochen in einer Dosierung von 240 mg oder alle 4 Wochen in einer Dosierung von 480 mg intravenös verabreicht wird, **oder** mit der Nivolumab-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die in einer Dosierung von 600 mg alle 2 Wochen oder 1200 mg alle 4 Wochen verabreicht wird. Die Behandlung sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Nivolumab sollte fortgesetzt werden bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Krankheitsprogression (für Hinweise zur Dosierung siehe Fachinformation von Nivolumab).

Anpassung der Therapie
Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Tabelle 1). Wenn bei der Monotherapie eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich.

Bei Kombination von CABOMETYX mit Nivolumab wird empfohlen, die Dosis von CABOMETYX auf 20 mg einmal täglich zu reduzieren, und danach auf 20 mg jeden zweiten Tag (Hinweise zur Dosisanpassung von Nivolumab entnehmen Sie bitte der Nivolumab Fachinformation).

Dosisunterbrechungen werden zur Beherrschung von Toxizitäten des Grades 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten des Grades 2 empfohlen. Dosisreduktionen werden bei Ereignissen empfohlen, die im Fall ihres Fortbestehens zu einem schwerwiegenden oder nicht tolerierbaren Zustand führen würden.

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt, soll die versäumte Dosis nicht mehr eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur Einnahme der nächsten Dosis weniger als 12 Stunden beträgt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Begleitmedikation
Begleitmedikationen, bei denen es sich um starke CYP3A4-Inhibitoren handelt, sind mit Vorsicht anzuwenden. Die begleitende Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Wahl einer alternativen Begleitmedikation ohne oder mit einem nur minimalen Potenzial zur Induktion oder Inhibition von CYP3A4 ist in Erwägung zu ziehen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wird für Cabozantinib keine spezielle Dosisanpassung empfohlen.

Ethnie
Es sind keine Dosisanpassungen aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Cabozantinib sollte bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen sind.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) können auf Basis der begrenzt verfügbaren Daten keine Dosisempfehlungen gegeben werden. Es wird eine engmaschige Überwachung allgemeiner Sicherheitsparameter dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor, deshalb wird die Anwendung von Cabozantinib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Herzfunktion
Über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion liegen nur begrenzte Daten vor. Daher können keine

Tabelle 1: Empfohlene CABOMETYX-Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen

Nebenwirkung und Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Grad-1- und Grad-2-Nebenwirkungen, die tolerierbar und leicht zu kontrollieren sind.	Dosisanpassung ist normalerweise nicht erforderlich. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert.
Grad-2-Nebenwirkungen, die nicht tolerierbar sind und mit Dosisreduktion oder supportiven Maßnahmen nicht kontrolliert werden können.	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis sollte erwogen werden.
Grad-3-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen.
Grad-4-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen. Angemessene medizinische Versorgung anweisen. Wenn die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen. Wenn die Nebenwirkung nicht abklingt, die Behandlung dauerhaft absetzen.
Erhöhung der Leberenzymwerte bei RCC Patienten, die mit CABOMETYX und Nivolumab behandelt werden	
ALT oder AST > 3 × ULN aber ≤ 10 × ULN, ohne Gesamtbilirubin ≥ 2 × ULN	CABOMETYX und Nivolumab unterbrechen bis Nebenwirkungen auf Grad ≤ 1 zurückgegangen sind. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden kann in Betracht gezogen werden, bei Verdacht auf eine immunvermittelte Reaktion (siehe Fachinformation Nivolumab). Wiederaufnahme der Behandlung mit einem Präparat oder nacheinander mit beiden Präparaten nach Abklingen der Nebenwirkungen möglich. Bei Wiederaufnahme von Nivolumab siehe Fachinformation von Nivolumab.
ALT oder AST > 10 × ULN, oder > 3 × ULN mit Gesamtbilirubin ≥ 2 × ULN	CABOMETYX und Nivolumab dauerhaft absetzen. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden kann in Betracht gezogen werden, bei Verdacht auf eine immunvermittelte Reaktion (siehe Fachinformation Nivolumab).

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
ULN = oberer Normbereich (*upper limit of normal*)
ALT = Alanin-Aminotransferase
AST = Aspartat-Aminotransferase

spezifischen Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung
CABOMETYX ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von CABOMETYX nichts zu essen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die meisten Nebenwirkungen treten früh im Verlauf der Behandlung auf, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Zu den Nebenwirkungen, die im Allgemeinen früh auftreten, gehören Hypokalzämie, Hypokaliämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES), Proteinurie und gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Das Nebenwirkungsmanagement kann eine vorübergehende Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion von Cabozantinib erfordern (siehe Abschnitt 4.2):
In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zur Monotherapie bei RCC (METEOR, CABOSUN), HCC (CELESTIAL), DTC (COSMIC-311) und NET (CABINET) traten Dosisreduktionen aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 46-67 % und Therapieunterbrechungen bei 70-84 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten auf. Bei 9,4 – 33 % der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion betrug 38 – 106 Tage und bis zur ersten Therapieunterbrechung 28 – 68 Tage.
Wenn Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC gegeben wird, kam es in der klinischen Studie (CA2099ER) bei 54,1 % bzw. 73,4 % der Patienten zu einer Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung von Cabozantinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Zwei Dosisreduktionen waren bei 9,4 % der Patienten notwendig. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion betrug 106 Tage und bis zur ersten Therapieunterbrechung 68 Tage.

Hepatotoxizität
Abnorme Leberfunktionstests (Anstieg der Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST] und des Bilirubins) wurden häufig bei mit Cabozantinib behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn mit Cabozantinib Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchzuführen und während der Behandlung streng zu überwachen. Bei Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstestergebnissen, die mit der Behandlung mit Cabozantinib assoziiert werden, d. h. für die keine alternativen Ursachen vorliegen, sollten die Empfehlungen zur Dosisanpassung aus Tabelle 1 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Kombination von Cabozantinib mit Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC wurden ALT- und AST-Erhöhungen Grad 3 und 4 häufiger berichtet im Vergleich zur Cabozantinib Monotherapie (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Behandlung sollen Leberenzymwerte überwacht werden. Die Anwendungshinweise für beide Arzneimittel sollen befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 und Fachinformation von Nivolumab).

Es wurde über seltene Fälle des Vanishing-bile-duct-Syndroms berichtet. Alle Fälle traten bei Patienten auf, die Immuncheckpoint-Inhibitoren entweder vor oder gleichzeitig mit einer Cabozantinib-Behandlung erhalten haben.

Cabozantinib wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Eine strengere Überwachung allgemeiner Sicherheitsparameter wird bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2). Ein verhältnismäßig größerer Anteil der Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstö-

rung (Child-Pugh B) entwickelte eine hepatische Enzephalopathie unter Behandlung mit Cabozantinib. Cabozantinib wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) empfohlen, siehe Abschnitt 4.2.

Hepatische Enzephalopathie
In der HCC-Studie wurde hepatische Enzephalopathie häufiger im Cabozantinib- als im Placebo-Arm berichtet. Cabozantinib wurde mit Diarrhö, Erbrechen, Appetitabnahme und Elektrolytstörungen in Verbindung gebracht. Bei HCC-Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion können diese nicht-hepatischen Effekte auslösende Faktoren für die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie sein. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Enzephalopathie überwacht werden.

Perforationen und Fisteln
Unter Cabozantinib wurden schwerwiegende Magen-Darm-Perforationen und Fisteln, manchmal tödlich, beobachtet. Patienten, die an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis, Divertikulitis oder Appendizitis) leiden, bei denen der Tumor den Gastrointestinal (GI)-Trakt infiltriert hat, oder die unter Komplikationen eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen), sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln, inklusive Abszesse und Sepsis, überwacht werden. Anhaltende bzw. wiederkehrende Diarrhö während der Behandlung kann ein Risikofaktor für die Entstehung von Analfisteln sein. Cabozantinib sollte bei Patienten mit einer Magen-Darm-Perforation oder Fistel, die nicht angemessen behandelt werden kann, abgesetzt werden.

Gastrointestinale Störungen
Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitabnahme und Stomatitis/Schmerzen im Mund waren einige der am häufigsten berichteten gastrointestinalen Ereignissen (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte unverzüglich eine medizinische Behandlung, inklusive einer unterstützenden Therapie mit Antiemetika, Antidiarrhoika oder Antazida eingeleitet werden, um Dehydratation, Elektrolytstörungen und Gewichtsverlust zu vermeiden. Eine Dosisunterbrechung oder -reduktion bzw. ein dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Cabozantinib sollten bei anhaltenden oder wieder auftretenden signifikanten gastrointestinalen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 1).

Thromboembolische Ereignisse
Unter Cabozantinib wurden venöse Thromboembolien, inklusive Lungenembolie, und arterielle Thromboembolien, manchmal tödlich, beobachtet. Cabozantinib sollte daher bei Patienten mit einem Risiko für Thromboembolien oder entsprechenden Ereignissen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurden unter Cabozantinib Pfortaderthrombosen beobachtet, einschließlich eines tödlichen Ereignisses. Patienten mit Invasion der Pfortader in der Vorgeschichte, schienen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Pfortaderthrombose zu haben. Bei Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt oder eine andere klinisch signifikante thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.
In der CABINET-Studie traten bei Studienteilnehmer, die mit Cabozantinib behandelt wurden, thromboembolische Ereignissen in der pNET-Kohorte häufiger auf (19 %) im Vergleich zur epNET-Kohorte (3,8 %).

Blutungen
Unter Cabozantinib wurden schwere Blutungen, manchmal tödlich, beobachtet. Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Blutungen müssen vor Einleitung der Behandlung mit Cabozantinib sorgfältig untersucht werden. Bei Patienten, die schwere Blutungen haben oder ein Risiko dafür aufweisen, soll Cabozantinib nicht angewendet werden.
In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurden Blutungen mit tödlichem Verlauf häufiger unter Cabozantinib als unter Placebo berichtet. Prädisponierende Risikofaktoren für schwere Blutungen können bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC Tumorinvasionen der wichtigsten Blutgefäße einschließen und das Vorliegen einer zugrunde liegenden Leberzirrhose, die zu Ösophagusvarizen, portaler Hypertonie und Thrombozytopenie führt. In der CELESTIAL-Studie waren Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer ausgeschlossen. Patienten mit unbehandelten oder unvollständig behandelten Varizen mit Blutungen oder hohem Risiko für Blutungen waren ebenfalls von dieser Studie ausgeschlossen. Die Studie mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bei fortgeschrittenem RCC (CA2099ER) in der Erstlinientherapie schloss Patienten mit Antikoagulanzien in therapeutischen Dosen aus.

Aneurysmen und Arteriendissektion
Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektion begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Cabozantinib sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Thrombozytopenie
In der HCC-Studie (CELESTIAL), der DTC-Studie (COSMIC-311) und in der NET-Studie (CABINET) wurde über Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl berichtet. Die Thrombozyten-Spiegel sollten während der Behandlung mit Cabozantinib überwacht und die Dosis entsprechend der Schwere der Thrombozytopenie angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Wundheilungsstörungen
Unter Cabozantinib wurden Wundheilungsstörungen beobachtet. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff, inklusive zahnärztlicher Eingriffe oder Operationen, beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie nach der Operation sollte sich auf die klinische Beurteilung zur angemessenen Wundheilung stützen. Bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Wundheilungsstörungen soll Cabozantinib abgesetzt werden.

Hypertonie
Unter Cabozantinib wurde Hypertonie, einschließlich hypertensive Krise, beobachtet. Der Blutdruck sollte vor Beginn der Behandlung gut eingestellt sein. Nach Beginn der Behandlung mit Cabozantinib sollte der Blutdruck frühzeitig und regelmäßig überwacht und bei Bedarf mit einer geeigneten blutdrucksenkenden Therapie behandelt werden. Wenn die Hypertonie trotz antihypertensiver Therapie fortbesteht, sollte die Behandlung mit Cabozantinib unterbrochen werden, bis der Blutdruck unter Kontrolle ist. Danach kann die Behandlung mit Cabozantinib mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Bei schwerer Hypertonie, die trotz Antihypertensiva-Therapie und Reduktion der Cabozantinib-Dosis fortbesteht, sollte Cabozantinib abgesetzt werden, ebenso bei Auftreten einer hypertensiven Krise.

Herzinsuffizienz
Cabozantinib wird mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Dieses Risiko kann durch häufige Nebenwirkungen von Cabozantinib (z. B. Hypertonie, Hypothyreose und arterielle thrombotische Ereignisse) verstärkt werden, die zu einer Herzinsuffizienz führen können. Patienten sollten während der gesamten Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz überwacht werden. Diese unerwünschten Ereignisse sollten umgehend behandelt werden, Dosisunterbrechungen und/oder -anpassungen sollten gegebenenfalls in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2) und die Tyrosin-Kinase-Inhibitor-Therapie sollte bei Patienten, die eine schwere Herzinsuffizienz entwickeln, abgebrochen werden.

Osteonekrose
Unter Cabozantinib wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers beobachtet. Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Cabozantinib-Behandlung soll eine zahnärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Die Patienten müssen eine Unterweisung in Mundhygiene erhalten. Vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen oder geplanten zahnärztlichen Operationen soll die Cabozantinib-Behandlung nach Möglichkeit mindestens 28 Tage ausgesetzt werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Arzneimittel erhalten, die mit Kieferosteonekrose assoziiert sind, wie z. B. Bisphosphonate. Bei Auftreten einer Kieferosteonekrose muss Cabozantinib abgesetzt werden.

Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES)
Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES) beobachtet. Bei Auftreten eines schweren PPES sollte eine Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie in Erwägung gezogen werden. Sobald das PPES auf Grad 1 abgeklungen ist, sollte die Cabozantinib-Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Proteinurie
Unter Cabozantinib wurde Proteinurie beobachtet. Der Urin sollte während der Cabozantinib-Behandlung regelmäßig auf Protein untersucht werden. Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom entwickeln, sollte Cabozantinib abgesetzt werden.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
Das Auftreten eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) wurde unter Cabozantinib beobachtet. Dieses Syndrom sollte bei jedem Patienten mit multiplen Symptomen, einschließlich Krampfanfällen, Kopfschmerzen, visuellen Störungen, Verwirrung oder veränderter Mentalfunktion, in Betracht gezogen werden. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit PRES abgesetzt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls
Cabozantinib sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Antiarrhythmika einnehmen oder bei Patienten mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Calcium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen.

Funktionsstörung der Schilddrüse
Bei allen Patienten wird eine Laboruntersuchung der Schilddrüsenfunktion zu Beginn der Behandlung empfohlen. Patienten mit vorbestehender Hypothyreose oder Hyperthyreose sollen vor Beginn der Cabozantinib-Behandlung entsprechend den medizinischen Leitlinien behandelt werden.
Alle Patienten sind während der Behandlung mit Cabozantinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung zu untersuchen. Patienten, bei denen eine Schilddrüsenfunktionsstörung auftritt, sollen entsprechend den medizinischen Leitlinien behandelt werden.

Biochemische Labortestabweichungen
Cabozantinib wurde mit einem erhöhten Auftreten von Elektrolytstörungen (einschließlich Hypo- und Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie) in Verbindung gebracht. Hypokalzämie wurde unter Cabozantinib bei Patienten mit Schilddrüsenkrebs im Vergleich zu Patienten mit anderen Krebsarten häufiger und/oder in höherem Schweregrad (einschließlich Grad 3 und 4) beobachtet. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Cabozantinib, die biochemischen Parameter zu überwachen und, falls erforderlich, eine geeignete Ersatztherapie nach klinischem Standard einzuleiten. Dosisunterbrechung oder -reduktion bzw. dauerhaftes Absetzen von Cabozantinib sollten bei anhaltenden oder wiederkehrenden signifikanten Abweichungen in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 1).

CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren
Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol führte zu einem Anstieg des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Deshalb sollte die Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren mit Cabozantinib vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

P-Glykoprotein-Substrate
In einem bidirektionalen Assaysystem mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor (IC_{50} = 7,0 µM), aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein (P-gp)-Transportaktivitäten.
Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb vor der Anwendung eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Einnahme von Cabozantinib gewarnt werden (siehe Abschnitt 4.5).

MRP2-Inhibitoren
Die Gabe von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentration führen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von MRP2-Inhibitoren (wie z. B. Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin) mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile
Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Effekte anderer Arzneimittel auf Cabozantinib

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren
Die Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol (400 mg täglich über 27 Tage) an gesunde Probanden senkte die Cabozantinib-Clearance (um 29 %) und erhöhte die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC) nach einer Einzeldosis um 38 %. Deshalb muss bei der gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft) vorsichtig vorgegangen werden.

Die Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich über 31 Tage) an gesunde Probanden erhöhte die Cabozantinib-Clearance (4,3-fach) und senkte die Cabozantinib-Exposition im Plasma (AUC) nach Gabe einer Einzeldosis um 77 %. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder pflanzlichen Präparaten mit Johanniskraut *[Hypericum perforatum]*) zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte deshalb vermieden werden.

Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts
Die gleichzeitige Anwendung des Protonenpumpenhemmers (PPI) Esomeprazol (40 mg täglich über 6 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 100 mg Cabozantinib bei gesunden freiwilligen Probanden führte zu keiner klinisch signifikanten Wirkung auf die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC). Eine Dosisanpassung ist daher nicht angezeigt, wenn Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts (wie z. B. PPI, H2-Rezeptorantagonisten und Antazida) gleichzeitig mit Cabozantinib angewendet werden.

MRP2-Inhibitoren
In-vitro-Daten zeigen, dass Cabozantinib ein Substrat von MRP2 ist. Daher kann die Anwendung von MRP2-Inhibitoren zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen.

Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen
Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen wie Colestyramin und Cholestagel können zu Wechselwirkungen mit Cabozantinib führen und die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, sodass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Bedeutung dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt.

Effekt von Cabozantinib auf andere Arzneimittel
Die Wirkung von Cabozantinib auf die Pharmakokinetik von kontrazeptiven Steroiden wurde nicht untersucht. Da nicht gewährleistet werden kann, dass die kontrazeptive Wirkung unbeeinflusst bleibt, wird die Anwendung einer zusätzlichen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, empfohlen.
Der Effekt von Cabozantinib auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurde nicht untersucht. Eine Wechselwirkung mit Warfarin ist möglich. Bei dieser Kombination sollten die INR (*International Normalized Ratio*)-Werte kontrolliert werden.

P-Glykoprotein-Substrate
In einem bidirektionalen Assay-System mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor (IC_{50} = 7,0 µM) aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein (P-gp)-Transportaktivitäten. Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb zur Vorsicht geraten werden bei der Einnahme eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Anwendung von Cabozantinib.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen
Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Be-

handlung mit Cabozantinib eine Schwangerschaft vermeiden müssen. Partnerinnen von männlichen Patienten, die mit Cabozantinib behandelt werden, müssen ebenfalls eine Schwangerschaft verhüten. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Da orale Kontrazeptiva wahrscheinlich nicht ausreichend sicher wirksam sind, sollten sie zusammen mit einer anderen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft
Es liegen keine Studien über die Anwendung von Cabozantinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben embryo-fetale und teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. CABOMETYX darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cabozantinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Cabozantinib und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und für die Dauer von mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie nicht stillen.

Fertilität
Über die Auswirkung auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Auf der Grundlage von präklinischen Studienergebnissen ist eine Beeinträchtigung der Fertilität von Mann und Frau durch die Behandlung mit Cabozantinib wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.3). Sowohl Männern als auch Frauen sollte eine Beratung empfohlen werden. Vor Beginn der Behandlung ist eine Spermakonservierung in Erwägung zu ziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cabozantinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Cabozantinib ist mit Nebenwirkungen wie Erschöpfung und Schwäche assoziiert. Daher wird beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten.

4.8 Nebenwirkungen

Cabozantinib als Monotherapie

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in der RCC-Population (Häufigkeit ≥ 1 %) sind Pneumonie, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Hypertonie, Embolie, Hyponatriämie, Lungenembolie, Erbrechen, Dehydratation, Fatigue, Asthenie, Appetitabnahme, tiefe Venenthrombose, Schwindel, Hypomagnesiämie und palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in der HCC-Population (Häufigkeit ≥ 1 %) sind hepatische Enzephalopathie, Asthenie, Fatigue, PPES, Diarrhö, Hyponatriämie, Erbrechen, abdominale Schmerzen und Thrombozytopenie.

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen in der DTC-Population (Häufigkeit ≥ 1 %) sind Diarrhö, Pleuraerguss, Pneumonie, Lungenembolie, Hypertonie, Anämie, tiefe Venenthrombose, Hypokalzämie, Kieferosteonekrose, Schmerzen, PPES, Erbrechen und eingeschränkte Nierenfunktion.

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen in der NET-Population (Häufigkeit ≥ 1 %) sind Hypertonie, Fatigue, Lungenembolie, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit und Embolie.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grades (die bei mindestens 25 % der Patienten auftraten) in den Populationen von RCC, HCC, DTC und NET gehörten Diarrhö, Fatigue, Übelkeit, Appetitabnahme, PPES und Hypertonie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, die im gepoolten Datensatz für Patienten erfasst wurden, die mit Cabozantinib als Monotherapie bei RCC, HCC, DTC und NET (n = 1355) behandelt wurden, oder die nach Markteinführung unter Behandlung mit Cabozantinib berichtet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Diese Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden alle Grade angegeben und es wird folgende Definition zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 2: In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Cabozantinib als Monotherapie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Abszess, Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Häufig	Neutropenie, Lymphopenie
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetitabnahme, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypoalbuminämie, Hypokalzämie
Häufig	Dehydratation, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hyperbilirubinämie, Hyperglykämie, Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Periphere Neuropathie[a]
Gelegentlich	Krämpfe, Schlaganfall, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
Erkrankungen von Ohr und Labyrinth	
Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie, Hämorrhagie[b]*
Häufig	Venöse Thrombose[c], Hypotonie, Embolie
Gelegentlich	Hypertensive Krise, arterielle Thrombose, arterielle Embolie
Nicht bekannt	Aneurysmen und Arteriendissektion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dysphonie, Dyspnoe, Husten
Häufig	Lungenembolie, allergische Rhinitis
Gelegentlich	Pneumothorax
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö*, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Obstipation, abdominale Schmerzen, Dyspepsie
Häufig	Gastrointestinale Perforation*[g], Pankreatitis, Fisteln*, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hämorrhoiden, Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit, Dysphagie, Flatulenz
Gelegentlich	Glossodynie

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des RCC

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bevor Sie eine Therapie mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab beginnen, beachten Sie die Fachinformation von Nivolumab. Weitere Informationen zum Sicherheitsprofil einer Nivolumab-Monotherapie entnehmen Sie bitte der Nivolumab Fachinformation.

Im Datensatz von 40 mg Cabozantinib einmal täglich in Kombination mit 240 mg Nivolumab alle zwei Wochen bei RCC (n = 320) mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 16 Monaten sind die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 1 %) Durchfall, Pneumonitis, Lungenembolie, Lungenentzündung, Hyponatriämie, Pyrexie, Nebenniereninsuffizienz, Erbrechen, Dehydratation.

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %) waren Durchfall, Fatigue, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Stomatitis, muskuloskelettale Schmerzen, Hypertonie, Hautausschlag, Hypothyreose, Appetitabnahme, Übelkeit und Bauchschmerzen. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in der klinischen Studie zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab beobachtet wurden, sind in Tabelle 3 gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien gelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben werden alle Grade angegeben, und es wird folgende Definition zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nachfolgende Ereignisse basieren auf Daten von Patienten, die oral einmal täglich 60 mg CABOMETYX als Monotherapie erhielten in den zulassungsrelevanten Studien bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF und nicht vorbehandeltem RCC, bei HCC nach vorheriger systemischer Therapie, bei DTC bei Patienten, die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und deren Krankheit während oder nach einer vorherigen systemischen Behandlung fortgeschritten ist, sowie bei Patienten mit progressiven NET nach vorangegangener systemischer Therapie. Ferner basieren sie auf Daten von Patienten, die oral einmal täglich 40 mg CABOMETYX in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC erhielten (Abschnitt 5.1).

Fortsetzung der Tabelle

Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hepatische Enzephalopathie*
Gelegentlich	Cholestatische Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Hautausschlag[f]
Häufig	Pruritus, Alopezie, trockene Haut, Änderung der Haarfarbe, Hyperkeratose, Erythem
Nicht bekannt	Kutane Vaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie
Häufig	Muskelkrämpfe
Gelegentlich	Kieferosteonekrose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Proteinurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Schleimhautentzündung, Asthenie, periphere Ödeme
Untersuchungen[d]	
Sehr häufig	Gewichtsabnahme, Anstieg von ALT, AST und ALP im Blut
Häufig	Anstieg der Gamma-GT-, Kreatinin-, Amylase-, Lipase-Serumspiegel, Anstieg des Cholesterin-Serumspiegels, Triglyzeride im Blut erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gelegentlich	Wundheilungsstörungen[e]

* Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.
[a] Einschließlich Polyneuropathie; periphere Neuropathie ist hauptsächlich sensorisch.
[b] Einschließlich Epistaxis als am häufigsten gemeldete Nebenwirkung.
[c] Alle Venenthrombosen einschließlich tiefer Venenthrombose.
[d] Auf Grundlage berichteter Nebenwirkungen.
[e] Verzögerte Heilung, Komplikation an der Inzisionsstelle und Wunddehiszenz.
[f] Hautausschlag ist ein Sammelbegriff für Dermatitis, akneähnliche Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliativen Hautausschlag, erythematösen Ausschlag, follikulären Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag und Arzneimittelexanthem.
[g] Tödliche Fälle wurden berichtet.

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infekt der oberen Atemwege
Häufig	Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktion)
Gelegentlich	Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktion
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose, Hyperthyreose
Häufig	Nebenniereninsuffizienz
Gelegentlich	Hypophysitis, Thyreoiditis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetitabnahme
Häufig	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Dysgeusie, Schwindel, Kopfschmerzen
Häufig	Periphere Neuropathie
Gelegentlich	Autoimmune Enzephalitis, Guillain-Barré Syndrom, myasthenisches Syndrom
Erkrankungen von Ohr und Labyrinth	
Häufig	Tinnitus
Augenerkrankungen	
Häufig	trockenes Auge, verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Uveitis

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Gastrointestinale (GI) Perforation (siehe Abschnitt 4.4)
In der RCC-Studie (METEOR) wurden GI-Perforationen bei 0,9 % (3/331) der mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten berichtet. Die Ereignisse waren Grad 2 oder 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 10,0 Wochen.
In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) wurden GI-Perforationen bei 2,6 % (2/78) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet. Die Ereignisse waren Grad 4 und 5.
In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurden GI-Perforationen bei 0,9 % (4/467) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet. Die Ereignisse waren Grad 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,9 Wochen.
In der DTC-Studie (COSMIC-311) wurde bei einem Patienten (0,6 %) des Cabozantinib-Arms eine Perforation des GI-Trakts Grad 4 berichtet, die nach 14 Wochen Behandlung auftrat.
In der NET-Studie (CABINET) wurden GI-Perforationen bei 1,3 % (3/227) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet. Die Ereignisse waren Grad 3, 4 und 5. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 21,6 Wochen.
Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) betrug die Inzidenz von GI-Perforationen 1,3 % (4/320) der behandelten Patienten. Ein Ereignis war Grad 3, zwei Ereignisse waren Grad 4 und ein Ereignis war Grad 5 (tödlich).
Perforationen mit tödlichem Ausgang sind im klinischen Programm von Cabozantinib aufgetreten.

Hepatische Enzephalopathie (siehe Abschnitt 4.4)
In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde bei 5,6 % (26/467) der mit Cabozantinib behandelten Patienten von hepatischer Enzephalopathie (hepatische Enzephalopathie, Enzephalopathie, hyperammonämische Enzephalopathie) berichtet; 2,8 % mit Grad 3 – 4 Ereignissen und ein (0,2 %) Grad 5 Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,9 Wochen.
In der NET-Studie (CABINET) wurde hepatische Enzephalopathie bei 0,9 % (2/227) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet. Bei einem Grad 3 Ereignis (0,4 %) war die mediane Zeit bis zum Auftreten 14,3 Wochen.
Es wurden keine Fälle von hepatischer Enzephalopathie in den RCC-Studien (METEOR, CABOSUN und CA2099ER) und in der DTC-Studie (COSMIC-311) berichtet.

Diarrhö (siehe Abschnitt 4.4)
In der RCC-Studie (METEOR) wurde bei 74 % (245/331) der mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten von Diarrhö berichtet; 11 % mit Grad 3 – 4 Ereignissen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,9 Wochen.
In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten RCC-Patienten (CABOSUN) wurde bei 73 % (57/78) der mit Cabozantinib behandelten Patienten von Diarrhö berichtet; 10 % mit Grad 3 – 4 Ereignissen.
In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde bei 54 % (251/467) der mit Cabozantinib be-

Fortsetzung der Tabelle

Herzerkrankungen	
Häufig	Vorhofflimmern, Tachykardie
Gelegentlich	Myokarditis
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Thrombose [a]
Gelegentlich	Arterielle Embolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dysphonie, Dyspnoe, Husten
Häufig	Pneumonitis, Lungenembolie, Epistaxis, Pleuraerguss
Gelegentlich	Pneumothorax
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Stomatitis, Bauchschmerzen, Dyspepsie
Häufig	Colitis, Gastritis, Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit, Hämorrhoiden
Gelegentlich	Pankreatitis, Perforation des Dünndarms [b], Glossodynie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hepatitis
Nicht bekannt	Vanishing-bile-duct-Syndrom [c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Hautausschlag [d], Pruritus
Häufig	Alopezie, trockene Haut, Erythem, Änderung der Haarfarbe
Gelegentlich	Psoriasis, Urtikaria
Nicht bekannt	Kutane Vaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Muskuloskelettale Schmerzen [e], Arthralgie, Muskelkrämpfe
Häufig	Arthritis
Gelegentlich	Myopathie, Kieferosteonekrose, Fisteln
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	Proteinurie
Häufig	Nierenversagen, akute Nierenschädigung
Gelegentlich	Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Pyrexie, Ödeme
Häufig	Schmerzen, Thoraxschmerzen
Untersuchungen [f]	
Sehr häufig	ALT erhöht, AST erhöht, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Lymphopenie, alkalische Phosphatase erhöht, erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Thrombozytopenie, Kreatinin erhöht, Anämie, Leukopenie, Hyperkaliämie, Neutropenie, Hyperkalzämie, Hypoglykämie, Hypokaliämie, Gesamtbilirubin erhöht, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsabnahme
Häufig	Cholesterin erhöht, Hypertriglyzeridämie

Die in Tabelle 3 angegebenen Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen sind möglicherweise nicht vollständig auf Cabozantinib allein zurückzuführen, sondern können auch durch die Grunderkrankung oder die Kombination mit Nivolumab bedingt sein.

[a] Thrombose ist ein Sammelbegriff für Pfortaderthrombose, Lungenvenenthrombose, Lungenthrombose, Aortenthrombose, arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Beckenvenenthrombose, Thrombose der Vena cava, venöse Thrombose, venöse Thrombose einer Extremität

[b] Es wurden tödliche Fälle gemeldet

[c] Bei vorheriger oder gleichzeitiger Exposition mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

[d] Hautausschlag ist ein Sammelbegriff für Dermatitis, akneähnliche Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliativen Hautausschlag, erythematösen Ausschlag, follikulären Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag und Arzneimittelexanthem.

[e] Muskuloskelettale Schmerzen sind ein Sammelbegriff für Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen in der Brust, muskuloskelettale Beschwerden, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Schmerzen in der Wirbelsäule

[f] Die Häufigkeit der Laborwerte spiegelt den Anteil der Patienten wider, bei denen eine Verschlechterung gegenüber den Ausgangslaborwerten festgestellt wurde, mit Ausnahme von Gewichtsabnahme, erhöhtem Cholesterin und Hypertriglyzeridämie

handelten Patienten von Diarrhö berichtet; 9,9 % mit Grad 3 – 4 Ereignissen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,1 Wochen. Diarrhö führte bei 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) bzw. 5/467 (1 %) der Patienten zu Dosismodifikationen, -unterbrechungen bzw. Behandlungsabbrüchen.
In der DTC-Studie (COSMIC-311) wurde bei 62 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten (105/170) über Diarrhö berichtet; bei 7,6 % traten Ereignisse vom Grad 3 – 4 auf. Bei 24/170 (14 %) der Probanden führte die Diarrhö zu einer Dosisreduktion, bei 36/170 (21 %) zum Abbruch der Behandlung.
In der NET-Studie (CABINET) wurde bei 63 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten (144/227) über Diarrhö berichtet; 8,4 % mit Grad 3 Ereignissen, keine Grad 4 Ereignisse. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,1 Wochen.
Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) wurde Diarrhö bei 64,7 % (207/320) der behandelten Patienten berichtet; 8,4 % (27/320) mit Grad 3 – 4 Ereignissen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 12,9 Wochen. Bei 26,3 % (84/320) der Patienten war eine Dosisverzögerung oder -reduktion notwendig, bei 2,2 % (7/320) der Patienten wurde die Behandlung wegen Diarrhö abgebrochen.

Fisteln (siehe Abschnitt 4.4)
In der RCC-Studie (METEOR) wurden Fisteln bei 1,2 % (4/331) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet, inklusive Analfisteln bei 0,6 % (2/331) der mit Cabozantinib behandelten Patienten. Mit Ausnahme eines Grad-3-Ereignisses handelte es sich um Grad-2-Ereignisse. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 30,3 Wochen.
In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) wurden keine Fälle von Fisteln berichtet.
In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde bei 1,5 % (7/467) der HCC-Patienten von Fisteln berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 14 Wochen.
In der DTC-Studie (COSMIC-311) wurden bei 1,8 % (3/170) der mit Cabozantinib behandelten Patienten Fälle von Fisteln (zwei Anal- und eine Rachenfistel) berichtet.
In der NET-Studie wurden Fisteln (zwei Analfisteln und eine biliäre Fistel) bei 1,3 % (3/227) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet. Die Analfisteln waren Grad 1 und 3, die biliäre Fistel war Grad 2. Die Mediane Zeit bis zum Auftreten war 19,3 Wochen.
Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) wurden Fisteln bei 0,9 % (3/320) der behandelten Patienten berichtet; es handelte sich um Grad 1-Ereignisse.
Im klinischen Programm mit Cabozantinib sind Fisteln mit tödlichem Verlauf aufgetreten.

Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
In der RCC-Studie (METEOR) betrug die Inzidenz schwerer hämorrhagischer Ereignisse (Grad ≥ 3) 2,1 % (7/331) bei den mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 20,9 Wochen.
In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) betrug die Inzidenz für schwere hämorrhagische Ereignisse (Grad ≥ 3) 5,1 % (4/78) bei mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten.
In der HCC-Studie (CELESTIAL) lag die Inzidenz schwerer hämorrhagischer Ereignisse (Grad ≥ 3) bei 7,3 % (34/467) für die mit Cabozantinib behandelten Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 9,1 Wochen.
In der DTC-Studie (COSMIC-311) lag die Inzidenz schwerer hämorrhagischer Ereignisse (Grad ≥ 3) bei 2,4 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten (4/170). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 11,5 Wochen.
In der NET-Studie (CABINET) lag die Inzidenz schwerer hämorrhagischer Ereignisse (Grad ≥ 3) bei 1,8 % (4/227) für die mit Cabozantinib behandelten Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 14,1 Wochen.
Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) betrug die Inzidenz an Grad ≥ 3 hämorrhagischen Ereignissen 1,9 % (6/320) bei behandelten Patienten.
Im klinischen Programm mit Cabozantinib sind Blutungen mit tödlichem Verlauf aufgetreten.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.4)
Es wurde kein Fall von PRES in den METEOR-, CABOSUN-, CA2099ER oder CELESTIAL-Studien berichtet. In der DTC-Studie (COSMIC-311) und in der NET-Studie (CABINET) wurde PRES bei jeweils einem Patienten berichtet. In anderen klinischen Studien wurde selten von PRES berichtet (2/4.872 Patienten; 0,04 %).

Erhöhte Leberenzymwerte bei Kombination von Cabozantinib mit Nivolumab bei RCC
In der klinischen Studie mit unbehandelten RCC Patienten, die Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab erhielten, wurden Grad 3 und 4 Ereignisse von erhöhtem ALT (10,1 %) und erhöhtem AST (8,2 %) häufiger beobachtet als mit Cabozantinib Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC (erhöhte ALT bei 3,6 % und erhöhte AST bei 3,3 % in der METEOR-Studie). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Grad ≥ 2 erhöhtem ALT oder AST betrug 10,1 Wochen (Bereich: 2 bis 106,6 Wochen, n = 85). Bei Patienten mit Grad ≥ 2 erhöhtem ALT oder AST gingen die Werte bei 91 % der Fälle auf Grad 0 bis 1 zurück. Die mediane Zeit bis zum Abklingen betrug 2,3 Wochen (Bereich: 0,4 bis 108,1 Wochen).
Unter den 45 Patienten mit Grad ≥ 2 erhöhtem ALT oder AST, die entweder mit Cabozantinib (n = 10) oder Nivolumab (n = 10) allein oder mit beiden Wirkstoffen (n = 25) erneut behandelt wurden, wurde ein Wiederauftreten einer erhöhten ALT oder AST Grad ≥ 2 bei 4 Patienten beobachtet, die Cabozantinib erhielten, bei 3 Patienten, die Nivolumab erhielten, und bei 8 Patienten, die sowohl Cabozantinib als auch Nivolumab erhielten.

Hypothyreose
In der RCC-Studie (METEOR) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 21 % (68/331).
In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) betrug die Inzidenz von Hypothyreose bei mit Cabozantinib behandelten Patienten 23 % (18/78).
In der HCC-Studie (CELESTIAL) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 8,1 % (38/467) bei mit Cabozantinib behandelten Patienten und Grad 3 Ereignisse traten bei 0,4 % (2/467) auf.
In der DTC-Studie (COSMIC-311) lag die Inzidenz der Hypothyreose bei 2,4 % (4/170). Alle Fälle waren Grad 1 – 2 und erforderten keine Änderung der Behandlung.
In der NET-Studie (CABINET) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 26 % (59/227) bei mit Cabozantinib behandelten Patienten; alle Ereignisse waren Grad 1 – 2.
In Kombination mit Nivolumab bei fortgeschrittenem RCC in der Erstlinienbehandlung (CA2099ER) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 35,6 % (114/320) der behandelten Patienten.

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 5.1)
In der Studie ADVL1211, einer Dosis-Eskalationsstudie mit limitierter Dosis von Cabozantinib bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren, einschließlich ZNS-Tumoren, wurden folgende Ereignisse beobachtet: erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) (sehr häufig, 76,9 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) (sehr häufig, 71,8 %), eine verringerte Lymphozytenzahl (sehr häufig, 48,7 %), eine verringerte Neutrophilenzahl (sehr häufig, 35,9 %) und eine erhöhte Lipase (sehr häufig, 33,3 %) wurden bei allen Probanden in allen Dosisgruppen der Sicherheitspopulation (N = 39) im Vergleich zu Erwachsenen häufiger beobachtet. Die erhöhten Raten für diese Preferred Terms (PTs) betreffen sowohl jeden Grad als auch Grad 3/4 dieser unerwünschten Nebenwirkungen. Die gemeldeten unerwünschten Nebenwirkungen entsprechen qualitativ dem anerkannten Sicherheitsprofil von Cabozantinib in der Erwachsenenpopulation. Die geringe Zahl der Probanden schließt jedoch eine abschließende Bewertung von Trends und Häufigkeiten sowie einen weiteren Vergleich mit dem anerkannten Sicherheitsprofil von Cabozantinib aus.

In der Studie ADVL1622 zu Cabozantinib bei Kindern und jungen Erwachsenen mit den folgenden soliden Tumorarten war das Sicherheitsprofil von mit Cabozantinib behandelten Kindern und jungen Erwachsenen in allen Strata vergleichbar mit jenem, das bei mit Cabozantinib behandelten Erwachsenen beobachteten wurde: Ewing-Sarkom, Rhabdomyosarkom, Nicht-Rhabdomyosarkom-Weichteilsarkome (NRSTS), Osteosarkom, Wilms-Tumor und andere seltene solide Tumoren (nicht statistische Kohorte).

Bei Kindern mit offenen Wachstumsfugen wurde unter der Behandlung mit Cabozantinib eine Verbreiterung der Epiphysenfuge beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

- In Deutschland über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de
- In Österreich über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung mit Cabozantinib und mögliche Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollten Cabozantinib ausgesetzt und supportive Maßnahmen eingeleitet werden. Die Stoffwechselparameter sollten durch klinische Laboruntersuchungen mindestens einmal wöchentlich oder klinisch angemessen kontrolliert werden, um mögliche Hinweise auf Veränderungen beurteilen zu können. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastisches Mittel, Proteinkinase-Inhibitor, ATC-Code: L01EX07

Wirkmechanismus

Cabozantinib ist ein niedermolekularer Wirkstoff, der mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. Cabozantinib wurde dabei als Inhibitor von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)- und VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Rezeptoren identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinasen wie den GAS6-Rezeptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, den Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT), TRKB, Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3) und TIE-2.

Pharmakodynamische Wirkungen

Cabozantinib führte dosisabhängig in einem breiten Spektrum präklinischer Tumormodelle zu einer Hemmung des Tumorwachstums, zu einer Tumorregression und/oder einer Hemmung der Metastasenbildung.

Kardiale Elektrophysiologie

Ein Anstieg des korrigierten QT-Intervalls nach Fridericia (QTcF) um 10 – 15 ms gegenüber dem Ausgangswert am Tag 29 (aber nicht am Tag 1) nach Beginn der Cabozantinib-Behandlung (mit einer Dosis von 140 mg einmal täglich) wurde in einer kontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom beobachtet. Diese Wirkung war nicht mit einer Veränderung der kardialen Wellenformmorphologie oder neuen Rhythmen assoziiert. Keiner der in dieser Studie mit Cabozantinib behandelten Patienten hatte ein QTcF > 500 ms, das gilt auch für die mit Cabozantinib (60-mg-Dosis) behandelten Patienten der RCC-, HCC- oder NET-Studien.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nierenzellkarzinom

Randomisierte Studie bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR)

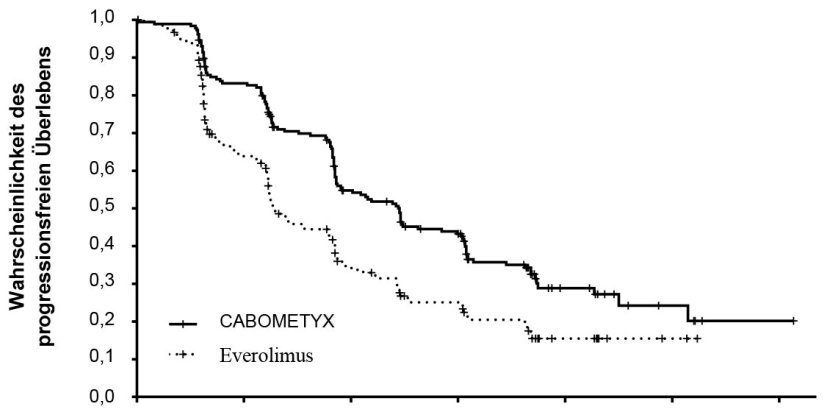
Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETYX wurde für die Behandlung von RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-3-Studie (METEOR) untersucht. Patienten (N = 658), die ein fortgeschrittenes RCC mit einer Klarzellkomponente aufwiesen und die zuvor mindestens einen VEGF-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitor (VEGFR TKI) erhalten hatten, wurden randomisiert (1 : 1) mit Cabozantinib (N = 330) oder Everolimus (N = 328) behandelt. Die Patienten konnten schon andere Vortherapien, einschließlich Zytokinen und Antikörper, die gegen VEGF oder den *Programmed-Death-1* (PD-1)-Rezeptor bzw. seine Liganden gerichtet sind, erhalten haben. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen waren zugelassen. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde verblindet von einem unabhängigen radiologischen Expertengremium ausgewertet; die primäre Analyse wurde nach den ersten 375 randomisierten Patienten durchgeführt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten die objektive Ansprechrate (ORR) und das Gesamtüberleben (OS). Tumorbewertungen wurden alle 8 Wochen für die ersten 12 Monate durchgeführt, im weiteren Verlauf alle 12 Wochen.

Die Ausgangswerte bezüglich Demographie und Krankheitsmerkmale waren zwischen den Cabozantinib- und Everolimus-Armen ähnlich. In der Mehrzahl waren die Patienten männlich (75 %) mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren. 71 % erhielten nur eine VEGFR-TKI-Vortherapie; 41 % der Patienten erhielten Sunitinib als einzige VEGFR-TKI-Vortherapie. Gemäß der Prognose-Risikofaktoren des *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) wiesen 46 % eine günstige (0 Risikofaktoren), 42 % eine mittlere (1 Risikofaktor) und 13 % eine schlechte (2 oder 3 Risikofaktoren) Prognose auf. Bei 54 % der Patienten lagen Metastasen in 3 oder mehr Organen vor, darunter Lunge (63 %), Lymphknoten (62 %), Leber (29 %) und Knochen (22 %). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 7,6 Monate (Bereich: 0,3 – 20,5) für Patienten, die Cabozantinib und 4,4 Monate (Bereich: 0,21 – 18,9) für Patienten, die Everolimus erhielten.

Das PFS für Cabozantinib wies eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Everolimus (Abbildung 1 und Tabelle 4 auf Seite 10) auf. Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse wurde eine geplante Zwischenanalyse zum OS durchgeführt; bei dieser wurde die Grenze zur statistischen Signifikanz (202 Ereignisse, HR = 0,68 [0,51; 0,90], p = 0,006) noch nicht erreicht. In einer nachfolgenden ungeplanten Zwischenanalyse zum OS wurde im Vergleich zu Everolimus für die mit Cabozantinib randomisiert behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen (320 Ereignisse, Median: 21,4 Monate gegenüber 16,5 Monate; HR = 0,66 [0,53; 0,83], p = 0,0003; Abbildung 2 auf Seite 10). Vergleichbare Ergebnisse zum OS wurden mit einer Follow-up-Analyse (deskriptiv) bei 430 Ereignissen beobachtet.

Explorative Analysen zu PFS und OS zeigten in der ITT-Population ebenfalls im Vergleich zu Everolimus durchgehend Ergeb-

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben, bewertet von einem unabhängigen radiologischen Expertengremium bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (für die ersten 375 Patienten nach Randomisierung) (METEOR)



Anzahl mit Risiko:

CABOMETYX	187	152	92	68	20	6	2
Everolimus	188	99	46	29	10	2	0

nisse zu Gunsten von Cabozantinib über unterschiedliche Subgruppen hinweg, gemäß Alter (< 65 vs. ≥ 65), Geschlecht, MSKCC-Risikogruppe (günstig, mittel, hoch), ECOG-Status (0 vs. 1), Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung (< 1 Jahr vs. ≥ 1 Jahr), MET-Tumorstatus (hoch vs. niedrig vs. unbekannt), Knochenmetastasen (nicht vorhanden vs. vorhanden), viszerale Metastasen (nicht vorhanden vs. vorhanden), viszerale und Knochenmetastasen (nicht vorhanden vs. vorhanden), Anzahl der Vortherapien mit VEGFR-TKI (1 vs. ≥ 2) und Dauer der ersten VEGFR-TKI-Vortherapie (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate).

Die Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Randomisierte Studie bei nicht vorbehandeltem RCC-Patienten (CABOSUN)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETYX bei der Therapie des nicht vorbehandelten RCC wurden in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie (CABOSUN) untersucht. Patienten (N = 157) mit nicht vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC mit einer Klarzellkomponente wurden 1 : 1 randomisiert, um Cabozantinib (N = 79) oder Sunitinib (N = 78) zu erhalten. Die Patienten mussten ein mittleres oder hohes Risiko aufweisen, wie es gemäß den Kategorien der Risikogruppen durch das *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) definiert wurde. Die Patienten wurden anhand der IMDC-Risikogruppe und des Vorhandenseins von Knochenmetastasen (ja/nein) stratifiziert. Vor Beginn der Behandlung hatten ca. 75 % der Patienten eine Nephrektomie.

Bei einer Erkrankung mit mittlerem Risiko waren ein oder zwei der folgenden Risikofaktoren vorhanden, während bei hohem Risiko drei oder mehr Faktoren vorlagen: Dauer ab Diagnose RCC bis systemische Behandlung < 1 Jahr, HGB < LLN, korrigiertes Calcium > ULN, KPS < 80 %, Neutrophilenzahl > ULN und Thrombozytenzahl > ULN.

Der primäre Endpunkt war PFS. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren ORR und OS. Tumorbewertungen wurden alle 12 Wochen durchgeführt.

Die Ausgangswerte bezüglich Demographie und Krankheitsmerkmale waren zwischen den Cabozantinib- und Sunitinib-Armen ähnlich. In der Mehrzahl (78 %) waren die Patienten männlich mit einem mittleren Alter von 62 Jahren. Die Patientenverteilung auf die IMDC-Risikogruppen ergab 81 % mit mittlerem Risiko (1 – 2 Risikofaktoren) und 19 % mit hohem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren). In der Mehrzahl (87 %) hatten die Patienten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1; 13 % hatten einen ECOG-Performance-Status von 2. Knochenmetastasen wiesen 36 % der Patienten auf.

Basierend auf der retrospektiven, verblindeten IRC-Bewertung wurde für Cabozantinib verglichen mit Sunitinib eine statistisch signifikante Verbesserung für PFS nachgewiesen (Abbildung 3 und Tabelle 6 auf Seite 11). Die PFS-Ergebnisse der Prüfarzt- und IRC-ermittelten Analysen waren konsistent.

Patienten mit sowohl positivem als auch negativem MET-Status zeigten unter Cabozantinib eine vorteilhafte Wirkung verglichen mit Sunitinib; bei Patienten mit einem positiven MET-Status war die Wirksamkeit höher als bei Patienten mit einem negativen MET-Status (HR = 0,32 (0,16; 0,63) vs. 0,67 (0,37; 1,23)).

Die Cabozantinib-Behandlung war mit einem Trend für längeres Überleben assoziiert, verglichen mit Sunitinib (Tabelle 6 auf Seite 11). Die Studie war nicht auf OS-Analysen ausgelegt, und die Daten sind vorläufig.

Tabelle 4: Zusammenfassung der PFS-Beurteilung gemäß dem unabhängigen radiologischen Expertengremium bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR)

	Primäre PFS-Analysen-Population		Intent-to-Treat-Population	
Endpunkt	**CABOMETYX**	**Everolimus**	**CABOMETYX**	**Everolimus**
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Medianes PFS (95 % KI), Monate	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)	7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)
HR (95 % KI), p-Wert[1]	0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p < 0,0001	

[1] stratifizierter Log-Rank-Test

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR)

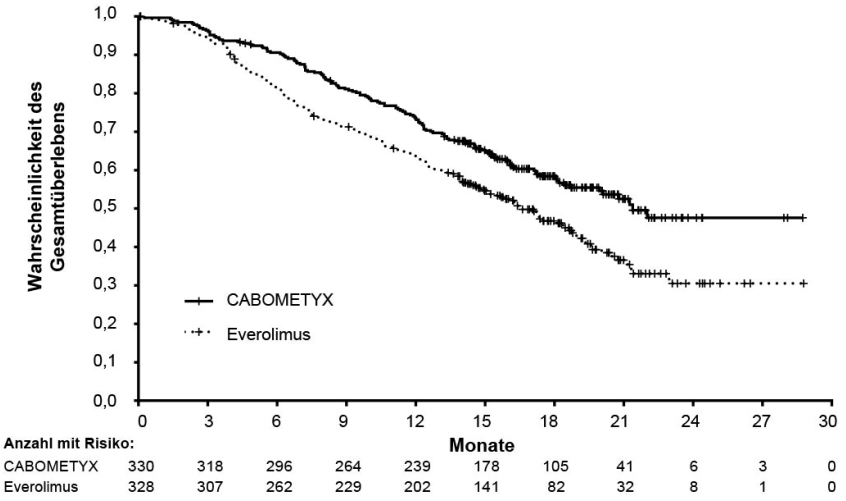


Tabelle 5: Zusammenfassung der ORR-Bewertung gemäß dem unabhängigen radiologischen Expertengremium (IRC) und gemäß Prüfarzt bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF

	Primäre ORR Analyse (IRC) Intent-to-Treat-Population		ORR Prüfarzt-Analyse Intent-to-Treat-Population	
Endpunkt	**CABOMETYX**	**Everolimus**	**CABOMETYX**	**Everolimus**
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (nur partielles Ansprechen) (95 % KI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
p-Wert[1]	p < 0,0001		p < 0,0001	
Partielles Ansprechen	17 %	3 %	24 %	4 %
Mediane Zeit bis erstes Ansprechen, Monate (95 % KI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabile Erkrankung als bestes Ansprechen	65 %	62 %	63 %	63 %
Fortschreiten der Erkrankung als bestes Ansprechen	12 %	27 %	9 %	27 %

[1] Chi-Quadrat-Test

Die Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate (ORR) sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Randomisierte Phase 3-Studie zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib (CA2099ER)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib 40 mg, täglich eingenommen, in Kombination mit Nivolumab 240 mg alle 2 Wochen intravenös zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen/metastasierten RCC wurde in einer randomisierten, offenen Phase 3-Studie (CA2099ER) untersucht. In die Studie wurden Patienten (18 Jahre oder älter) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC mit klarzelliger Komponente, Karnofsky-Performance-Status (KPS) ≥ 70 % und messbarer Erkrankung nach RECIST v1.1 unabhängig von ihrem PD-L1-Status oder ihrer IMDC-Risikogruppe eingeschlossen. Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder anderen Erkrankungen, die eine systemische Immunsuppression erfordern, Patienten, die zuvor mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper behandelt worden waren, Patienten mit schlecht kontrolliertem Bluthochdruck trotz antihypertensiver Therapie, Patienten mit aktiven Hirnmetastasen und Patienten mit unkontrollierter Nebenniereninsuffizienz waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden nach prognostischem IMDC-Score, PD-L1-Tumorexpression und Region stratifiziert.

Insgesamt wurden 651 Patienten randomisiert und erhielten entweder Cabozantinib 40 mg einmal täglich oral in Kombination mit Nivolumab 240 mg (n = 323) intravenös alle 2 Wochen oder Sunitinib (n = 328) 50 mg täglich oral über 4 Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Einnahmepause. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Nivolumab wurde bis zu 24 Monate verabreicht. Eine Behandlung, über die vom Prüfarzt, gemäß RECIST v1.1- initial definierte, festgestellte Progression hinaus, war zulässig, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes einen klinischen Nutzen hatte und das Prüfpräparat vertragen wurde. Die erste Tumorbewertung nach der Baseline wurde 12 Wochen (± 7 Tage) nach der Randomisierung durchgeführt. Nachfolgende Tumorbewertungen erfolgten alle 6 Wochen (± 7 Tage) bis Woche 60, dann alle 12 Wochen (± 14 Tage) bis zur radiografischen Progression, bestätigt durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR; Blinded Independent Central Review). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war PFS, bestimmt durch BICR. Zusätzliche wichtige Wirksamkeitsparameter umfassten OS und ORR als sekundäre Endpunkte.

Die Ausgangsmerkmale waren im Allgemeinen zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 61 Jahre (Bereich: 28 – 90) mit 38,4 % im Alter von ≥ 65 Jahren und 9,5 % im Alter von ≥ 75 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war männlich (73,9 %) und kaukasisch (81,9 %).

Acht Prozent der Patienten waren asiatisch, und 23,2 % bzw. 76,5 % der Patienten hatten einen Baseline-KPS von 70 bis 80 % bzw. 90 bis 100 %. Nach IMDC-Kriterien hatten 22,6 % der Patienten ein günstiges, 57,6 % ein intermediäres und 19,7 % ein ungünstiges Risikoprofil. In Bezug auf die PD-L1-Tumorexpression hatten 72,5 % der Patienten eine PD-L1-Expression < 1 % oder unbestimmt und 24,9 % der Patienten hatten eine PD-L1-Expression ≥ 1 %. Bei 11,5 % der Patienten hatten die Tumore sarkomatoide Merkmale. Die mediane Behandlungsdauer betrug 14,26 Monate (Bereich: 0,2 – 27,3 Monate) bei mit Cabozantinib und Nivolumab behandelten Patienten und 9,23 Monate (Bereich: 0,8 – 27,6 Monate) bei mit Sunitinib behandelten Patienten.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben gem. IRC bei nicht vorbehandelten RCC-Patienten

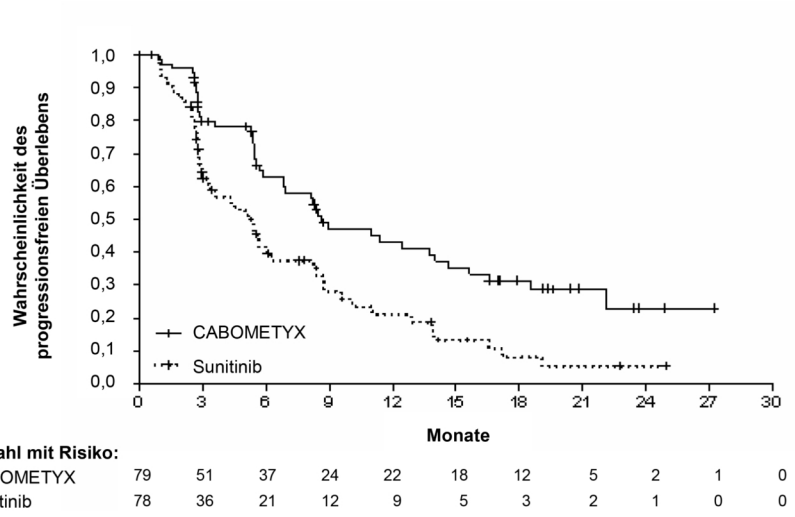


Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit der Behandlung bei nicht vorbehandelten RCC-Patienten (ITT-Population, CABOSUN)

	CABOMETYX (N = 79)	Sunitinib (N = 78)
Progressionsfreies Überleben (PFS) gem. IRC[a]		
Medianes PFS in Monaten (95 % KI)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95 % KI); stratifiziert[b, c]	0,48 (0,32; 0,73)	
Zweiseitiger log-rank p-Wert: stratifiziert[b]	p = 0,0005	
Progressionsfreies Überleben (PFS) gem. Prüfarzt		
Medianes PFS in Monaten (95 % KI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95 % KI); stratifiziert[b, c]	0,56 (0,37; 0,83)	
Zweiseitiger log-rank p-Wert: stratifiziert[b]	p = 0,0042	
Gesamtüberleben		
Medianes OS in Monaten (95 % KI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95 % KI); stratifiziert[b, c]	0,74 (0,47; 1,14)	
Objektive Ansprechrate N (%) gem. IRC		
Komplettes Ansprechen	0	0
Partielles Ansprechen	16 (20)	7 (9)
ORR (nur partielles Ansprechen)	16 (20)	7 (9)
Stabile Erkrankung	43 (54)	30 (38)
Progressive Erkrankung	14 (18)	23 (29)
Objektive Ansprechrate N (%) gem. Prüfarzt		
Komplettes Ansprechen	1 (1)	0
Partielles Ansprechen	25 (32)	9 (12)
ORR (nur partielles Ansprechen)	26 (33)	9 (12)
Stabile Erkrankung	34 (43)	29 (37)
Progressive Erkrankung	14 (18)	19 (24)

[a] in Übereinstimmung mit EU-Zensierung

[b] Stratifizierungsfaktoren gem. IxRS beinhalten die IMDC-Risikokategorien (mittleres Risiko, hohes Risiko) und Knochenmetastasen (ja/nein).

[c] Geschätzt mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, angepasst an Stratifizierungsfaktoren gem. IxRS. Hazard Ratio < 1 indiziert PFS zugunsten von Cabozantinib.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS, OS und ORR für Patienten, die auf Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab randomisiert wurden, im Vergleich zu Sunitinib.
Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der primären Analyse (minimale Nachbeobachtungszeit von 10,6 Monaten, mediane Nachbeobachtungszeit 18,1 Monate) sind in Tabelle 7 dargestellt.

Die primäre PFS-Analyse enthält eine Zensierung für neue Krebsbehandlungen (Tabelle 7). PFS-Ergebnisse mit und ohne Zensierung für neue Krebsbehandlungen waren konsistent.

Ein Vorteil beim PFS wurde im Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab-Arm gegenüber Sunitinib unabhängig von der PD-L1 Expression des Tumors beobachtet. Das mediane PFS betrug bei einer Tumor-PD-L1 Expression ≥ 1 % 13,08 Monate für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab, und betrug 4,67 Monate im Sunitinib-Arm (HR = 0,45; 95 % KI: 0,29; 0,68). Bei einer Tumor-PD-L1-Expression < 1 % betrug das mediane PFS 19,84 Monate für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und 9,26 Monate für den Sunitinib-Arm (HR = 0,50; 95 % KI: 0,38; 0,65).

Ein Vorteil beim PFS wurde im Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab-Arm vs. Sunitinib unabhängig von der IMDC-Risikogruppe beobachtet. Das mediane PFS in der günstigen Risikogruppe wurde für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab nicht erreicht und betrug 12,81 Monate im Sunitinib-Arm (HR = 0,60; 95 % KI: 0,37; 0,98). Für die Gruppe mit intermediärem Risiko betrug das mediane PFS 17,71 Monate für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und 8,38 Monate im Sunitinib Arm (HR = 0,54; 95 % KI: 0,41; 0,73). Das mediane PFS für die ungünstige Risikogruppe betrug 12,29 Monate für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und 4,21 Monate im Sunitinib-Arm (HR = 0,36; 95 % KI: 0,23; 0,58).

Eine aktualisierte PFS- und OS-Analyse wurde durchgeführt, als alle Patienten eine Mindestnachbeobachtungszeit von 16 Monaten und eine mediane Nachbeobachtungszeit von 23,5 Monaten erreicht hatten (siehe Abbildungen 4 und 5). Die PFS-Hazard Ratio betrug 0,52 (95 % KI: 0,43; 0,64). Die Hazard Ratio für das OS betrug 0,66 (95 % KI: 0,50; 0,87). Aktualisierte Wirksamkeitsdaten (PFS und OS) in den Subgruppen für die IMDC-Risikokategorien und die PD-L1-Expressionsniveaus bestätigten die ursprünglichen Ergebnisse. Mit der aktualisierten Analyse wird das mediane PFS für die günstige Risikogruppe erreicht.

Siehe Abbildungen 4 und 5 auf Seite 13

Leberzellkarzinom

Kontrollierte Studie bei Patienten nach vorangegangener Sorafenib-Therapie (CELESTIAL)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETYX wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie (CELESTIAL) untersucht. Patienten mit HCC (N = 707), für die eine kurative Therapie nicht geeignet ist und die zuvor Sorafenib gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhielten, wurden randomisiert (2 : 1) mit Cabozantinib (N = 470) oder Placebo (N = 237) behandelt. Die Patienten konnten zuvor eine andere systemische Therapie gegen die fortgeschrittene Erkrankung, zusätzlich zu Sorafenib, erhalten haben. Die Randomisierung wurde nach Ätiologie der Krankheit (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV] oder andere), geographische Region (Asien, andere Regionen) und Vorliegen einer extrahepatischen Ausbreitung der Krankheit und/oder makrovaskulären Invasion (ja/nein) stratifiziert.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (ORR), wie vom Prüfarzt gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) 1.1-Kriterien festgestellt. Tumorbewertungen wurden alle 8 Wochen durchgeführt. Die Patienten setzten nach radiologisch nachgewiesener Progression der Erkrankung die verblindete Studienbehandlung so lange fort, wie sie klinisch davon profitierten oder bis eine anschließende systemische oder lokale Leber-Krebs-Therapie notwendig wurde. Crossover von Placebo auf Cabozantinib war während der verblindeten Behandlungsphase nicht erlaubt.

Demografie und Krankheitsmerkmale waren im Cabozantinib- und Placebo-Arm zum Ausgangszeitpunkt vergleichbar und waren für alle randomisiert behandelten 707 Patienten wie folgt:

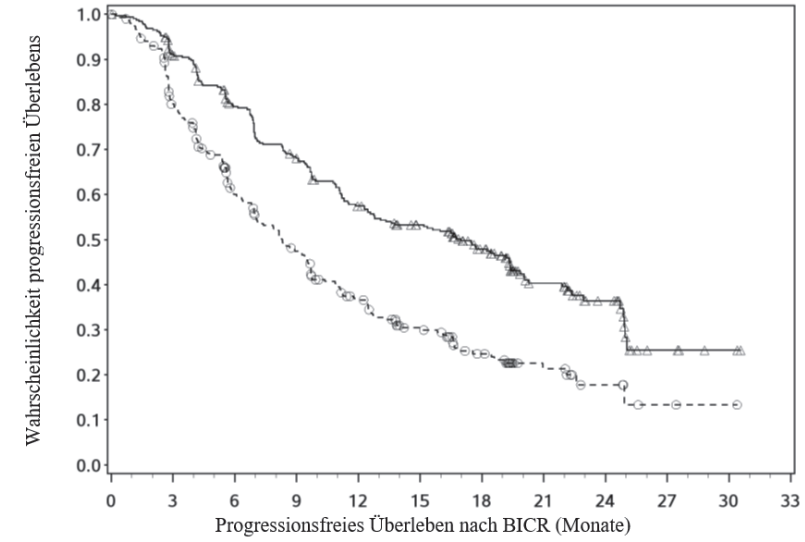
Die meisten Patienten waren männlich (82 %), das mediane Alter betrug 64 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten war kaukasisch (56 %), 34 % der Patienten waren Asiaten. Einen ECOG-Performance-Status von 0 hatten 53 %, bei 47 % betrug dieser 1. Fast alle Patienten (99 %) hatten einen Child Pugh-Status A, Child Pugh-B lag bei 1 % der Patienten vor. Die HCC-Ätiologie war

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit (CA2099ER)

	Cabozantinib + Nivolumab (n = 323)	**Sunitinib (n = 328)**
PFS gemäß BICR		
Ereignisse	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Hazard Ratio[a]	0,51	
95 % KI	(0,41, 0,64)	
p-Wert[b, c]	< 0,0001	
Median (95 % KI)[d]	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
OS		
Ereignisse	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Hazard Ratio[a]	0,60	
98,89 % KI	(0,40; 0,89)	
p-Wert[b, c, e]	0,0010	
Median (95 % KI)	NE	NE (22,6; NE)
Rate (95 % KI)		
Nach 6 Monaten	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
ORR gemäß BICR (CR + PR)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
95 % KI [f]	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Differenz ORR (95 % KI)[g]	28,6 (21,7, 35,6)	
p-Wert[h]	< 0,0001	
Komplettes Ansprechen (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Partielles Ansprechen (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabile Erkrankung (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Mediane Ansprechdauer[d]		
Monate (Spanne)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen		
Monate (Spanne)	2,83 (1,0 – 19,4)	4,17 (1,7 – 12,3)

[a] stratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards. Die Hazard Ratio bezieht sich auf Cabozantinib und Nivolumab gegenüber Sunitinib.
[b] 2-seitiger p-Wert des stratifizierten regulären Log-Rank-Test
[c] Log-Rank-Test stratifiziert nach IMDC-Risikogruppe (0, 1 – 2, 3 – 6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA/Kanada/Westeuropa/Nordeuropa vs. restliche Welt) gemäß Einschluss in das IRT (Interactive Response Technology)-System.
[d] basierend auf Kaplan-Meier Schätzung
[e] Grenze für statistische Signifikanz p-Wert < 0,0111.
[f] KI basierend auf der Clopper-Pearson Methode
[g] Strata-berichtigter Unterschied der objektiven Ansprechrate (Cabozantinib + Nivolumab – Sunitinib) basierend auf DerSimonian und Laird
[h] 2-seitiger p-Wert des CMH (Cochran-Mantel-Haenszel)-Tests
NE = nicht abschätzbar (non-estimable)

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven zum PFS (CA2099ER)



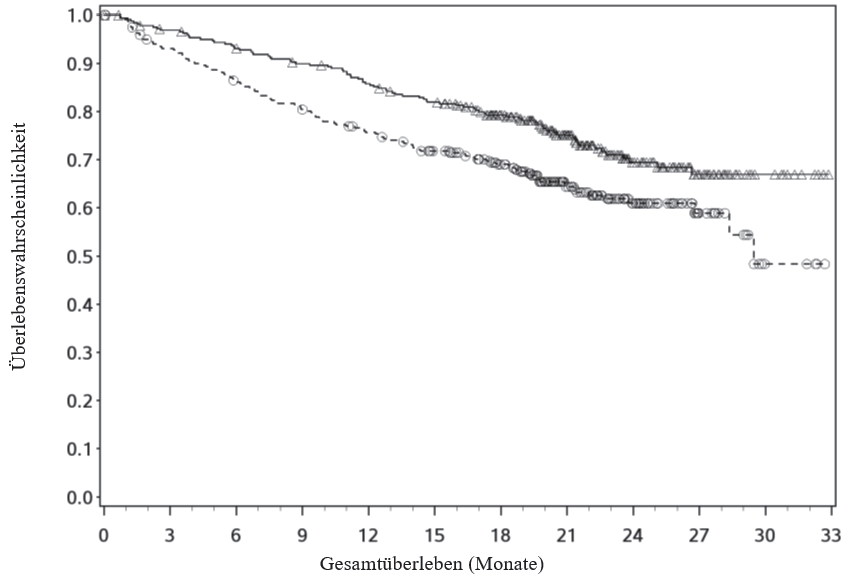
Anzahl Patienten unter Risiko

Cabozantinib + Nivolumab											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

Cabozantinib + Nivolumab (Ereignisse: 175/323), Median und 95 % KI: 16.95 (12,58; 19,38)

Sunitinib (Ereignisse: 206/328), Median und 95 % KI: 8,31 (6,93; 9,69)

Abbildung 5: Kaplan Meier Kurven für OS (CA2099ER)



Anzahl Patienten unter Risiko

Cabozantinib + Nivolumab											
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinib											
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

Cabozantinib + Nivolumab (Ereignisse: 86/323), Median und 95 % KI: NE

Sunitinib (Ereignisse: 116/328), Median und 95 % KI: 29,47 (28,35; NE)

wie folgt: 38 % mit Hepatitis-B-Virus (HBV), 21 % mit Hepatitis-C-Virus (HCV) und 40 % mit sonstiger Ätiologie (weder HBV noch HCV). Eine makroskopische vaskuläre Invasion und/oder extrahepatische Tumorausbreitung war bei 78 % der Patienten vorhanden; 41 % hatten einen Alpha-Fetoprotein (AFP)-Spiegel ≥ 400 µg/l. Therapieverfahren wie lokoregionale transarterielle Embolisation oder Chemoinfusion war bei 44 % durchgeführt worden, eine Strahlentherapie vor der Behandlung mit Cabozantinib hatten 37 % der Patienten erhalten. Die mediane Dauer der Behandlung mit Sorafenib betrug 5,32 Monate. 72 % der Patienten hatten ein vorangegangenes Therapieschema für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten, 28 % erhielten zuvor zwei.

Für Cabozantinib konnte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung für OS gezeigt werden (Tabelle 8 und Abbildung 6 auf Seite 14).

Die PFS- und ORR-Ergebnisse sind in Tabelle 8 auf Seite 14 zusammengefasst.

Siehe Abbildung 7 auf Seite 15

Der Anteil an Patienten, die unabhängig von einer Strahlentherapie oder anderen Lokaltherapie eine nicht im Protokoll vorgeschriebene systemische antitumoröse Therapie (NPACT) erhielten, betrug 26 % im Cabozantinib-Arm vs. 33 % im Placebo-Arm. Patienten, die diese Therapien erhielten, mussten die Studienbehandlung abbrechen. Eine explorative OS-Analyse, unter Ausschluss von NPACT, unterstützte die primäre Analyse: Die an Stratifizierungsfaktoren (gem. IxRS) angepasste HR betrug 0,66 (95 % KI: 0,52; 0,84; stratifizierter Log-Rank p-Wert = 0,0005). Die Kaplan-Meier-Schätzungen für die mediane Dauer des OS waren 11,1 Monate im Cabozantinib-Arm vs. 6,9 Monate im Placebo-Arm; eine geschätzte Differenz der Mediane von 4,2 Monaten.

Die nicht-krankheitsspezifische Lebensqualität (QoL) wurde mit EuroQoL EQ-5D-5L als Messinstrument bewertet. Während der ersten Behandlungswochen wurde für Cabozantinib vs. Placebo eine vorübergehend negative Wirkung auf den EQ-5D-Index-Score beobachtet. Nach diesem Zeitraum waren nur begrenzt QoL-Daten verfügbar.

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC)

Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten, die zuvor eine systemische Therapie erhalten haben und refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen (COSMIC-311)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETYX wurden in der Studie COSMIC-311 untersucht, einer randomisierten (2:1), doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkrebs, bei denen nach bis zu zwei vorangegangenen VEGFR-gerichteten Therapien (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lenvatinib oder Sorafenib) die Erkrankung fortgeschritten war und die refraktär gegenüber RAI waren oder nicht dafür in Frage kamen. Patienten mit messbarer Erkrankung und dokumentierter radiologischer Progression gemäß RECIST 1.1 (durch den Prüfarzt beurteilt), die während oder nach der Behandlung mit einem VEGFR-gerichteten TKI auftrat, wurden randomisiert (N = 258) und erhielten einmal täglich Cabozantinib 60 mg (N = 170) oder Placebo (N = 88) zum Einnehmen.

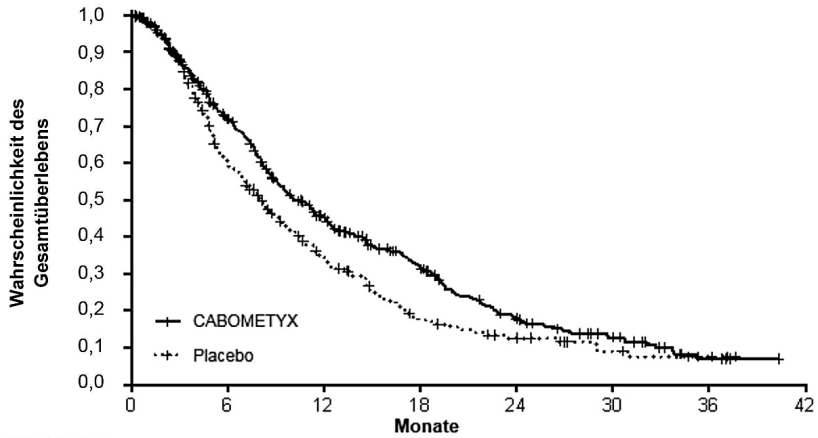
Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Einnahme von Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre). Patienten, die auf Placebo randomisiert waren, konnten im Fall einer Progression, welche durch ein verblindetes, unabhängiges radiologisches Prüfungskomitee (BIRC) bestätigte wurde, auf Cabozantinib umgestellt werden (*cross over*). Die Probanden setzten die verblinde-

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse zu HCC (ITT-Population, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N = 470)	Placebo (N = 237)
Gesamtüberleben		
Medianes OS in Monaten (95 % KI)	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95 % KI)[1,2]	0,76 (0,63; 0,92)	
p-Wert[1]	p = 0,0049	
Progressionsfreies Überleben (PFS)[3]		
Medianes PFS in Monaten (95 % KI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95 % KI)[1]	0,44 (0,36; 0,52)	
p-Wert[1]	p < 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzungen zu Patienten (%), die 3 Monate ereignisfrei sind		
% (95 % KI)	67,0 % (62,2 %; 71,3 %)	33,3 % (27,1 %; 39,7 %)
Objektive Ansprechrate N (%)[3]		
Komplettes Ansprechen (CR)	0	0
Partielles Ansprechen (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-Wert[1,4]	p = 0,0086	
Stabile Erkrankung	282 (60)	78 (33)
Progressive Erkrankung	98 (21)	131 (55)

[1] 2-seitiger stratifizierter Log-Rank-Test mit Ätiologie der Krankheit (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV] oder andere), geographische Region (Asien, andere Regionen) und Vorliegen einer extrahepatischen Ausbreitung der Krankheit und/oder makrovaskulärer Invasion (ja/nein) als Stratifizierungsfaktoren (gem. IVRS-Daten)
[2] geschätzt mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell
[3] bewertet vom Prüfarzt gem. RECIST 1.1
[4] stratifiziert gem. Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (CELESTIAL)



te Studienbehandlung fort, solange ein klinischer Nutzen bestand oder bis eine inakzeptable Toxizität auftrat. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) in der ITT-Population und die objektive Ansprechrate (ORR) bei den ersten 100 randomisierten Patienten, wie vom BIRC gemäß RECIST 1.1 bewertet. Während der ersten 12 Monate der Studie wurden alle 8 Wochen nach der Randomisierung Tumorbewertungen durchgeführt, danach alle 12 Wochen. Das Gesamtüberleben (OS) war ein zusätzlicher Endpunkt.

Die primäre Analyse des PFS umfasste 187 randomisierte Patienten, von denen 125 mit Cabozantinib und 62 mit Placebo behandelt wurden. Die demografischen Daten und Krankheitsmerkmale in beiden Behandlungsgruppen waren zu Studienbeginn im Allgemeinen ausgewogen. Das mediane Alter betrug 66 Jahre (Bereich: 32 – 85 Jahre), 51 % waren ≥ 65 Jahre alt, 13 % waren ≥ 75 Jahre alt. Die Mehrheit der Patienten war kaukasisch (70 %), 18 % der Patienten waren Asiaten und 55 % waren weiblich. Histologisch wurde bei 55 % der Patienten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, bei 48 % ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom und bei 17 % ein Hürthle-Zell-Karzinom diagnostiziert. Bei 95 % der Patienten lagen Metastasen vor: in der Lunge bei 68 %, in den Lymphknoten bei 67 %, in den Knochen bei 29 %, in der Pleura bei 18 % und in der Leber bei 15 %. Fünf Patienten hatten zuvor keine RAI-Behandlung erhalten, weil sie dafür nicht in Frage kamen. 63 % hatten zuvor Lenvatinib erhalten, 60 % hatten zuvor Sorafenib erhalten und 23 % hatten sowohl Sorafenib als auch Lenvatinib erhalten. Der ECOG-Performance-Status lag zu Beginn bei 0 (48 %) oder 1 (52 %). Die mediane Dauer der Behandlung betrug 4,4 Monate in der Cabozantinib-Gruppe und 2,3 Monate in der Placebo-Gruppe.

Die Ergebnisse der primären Analyse (mit Datenschnitt am 19. August 2020 und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,2 Monaten für das PFS) und der aktualisierten Analyse (mit Datenschnitt am 8. Februar 2021 und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,1 Monaten für das PFS) sind in Tabelle 9 auf Seite 15 dargestellt.
Die Studie zeigte keine statistisch signifikante Verbesserung der ORR für Patienten im Cabozantinib-Arm (N = 67) im Vergleich zu Placebo (N = 33): 15 % vs. 0 %. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS (mediane Nachbeobachtungszeit 6,2 Monate) bei den Patienten, die Cabozantinib (N = 125) erhielten, im Vergleich zu Placebo (N = 62).
Eine aktualisierte Analyse des PFS (mediane Nachbeobachtungszeit 10,1 Monate) wurde mit 258 randomisierten Patienten durchgeführt, von denen 170 Cabozantinib und 88 Placebo erhielten.
Die Auswertung des Gesamtüberlebens wurde dadurch beeinflusst, dass mit Placebo behandelte Patienten bei bestätigter Progression die Möglichkeit hatten, mit Cabozantinib weiterbehandelt zu werden (*cross over*).

Siehe Tabelle 9 auf Seite 15 und Abbildung 8 auf Seite 16

Neuroendokrine Tumore (NET)

Placebo-kontrollierte Studie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten epNET und pNET, die nach vorheriger Therapie progredient sind (CABINET)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETYX wurden in der Studie CABINET, einer multizentrischen, randomisierten (2:1), doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten gut differenzierte pNET (Cabozantinib N = 64; Placebo N = 31) und epNET (Cabozantinib N = 134; Placebo N = 69), die nach vorheriger zugelassener Therapie progredient waren, untersucht.

Patienten mit epNET und pNET wurden in zwei separate Kohorten eingeteilt, die unabhängig voneinander randomisiert und analysiert wurden.
Die Patienten setzten die verblindete Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Widerruf ihrer Einwilligung fort. Eingeschlossene Patienten, die auf Placebo randomisiert waren, durften nach Bestätigung einer Progression durch eine zentrale Echtzeit-Begutachtung

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben (CELESTIAL)

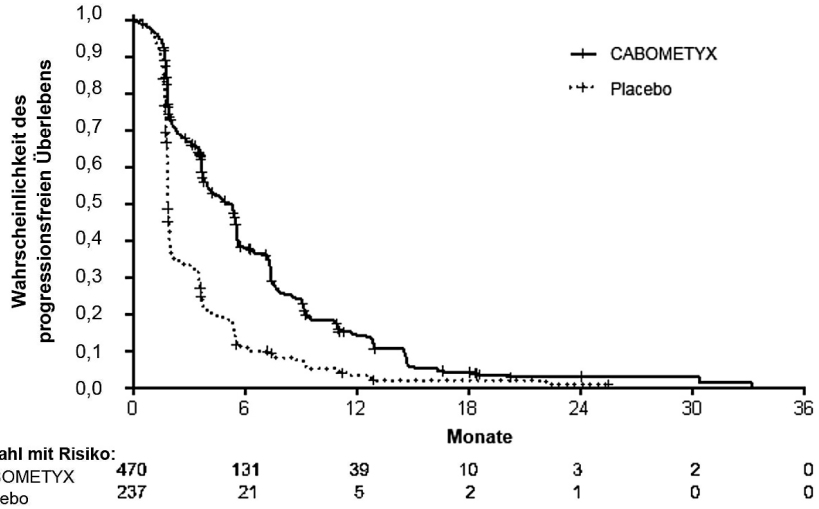


Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse zu COSMIC-311

	Primäre Analyse[1] (ITT)		Aktualisierte Analyse[2] (Komplette ITT)	
	CABOMETYX (n = 125)	**Placebo (n = 62)**	**CABOMETYX (n = 170)**	**Placebo (n = 88)**
Progressionsfreies Überleben*				
Anzahl Ereignisse (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progressive Erkrankung	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Tod	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Medianes PFS in Monaten (96 % KI)	NE (5,7; NE)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Hazard Ratio (96 % KI)[3]	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
p-Wert[4]	< 0,0001			
Gesamtüberleben				
Ereignisse, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Hazard Ratio[3] (95 % KI)	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
	Primäre Analyse[1]			
Objektive Ansprechrate (ORR)[5]				
	CABOMETYX (n = 67)		**Placebo (n = 33)**	
Gesamtes Ansprechen (%)	10 (15)		0 (0)	
Komplettes Ansprechen	0		0	
Partielles Ansprechen	10 (15)		0	
Stabile Erkrankung	46 (69)		14 (42)	
Progressive Erkrankung	4 (6)		18 (55)	

* Die primäre Analyse des PFS enthielt zensierte Daten für neue Antitumortherapien. Die Ergebnisse für das PFS waren mit und ohne Zensierung für neue Antitumortherapien konsistent.

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht abschätzbar (not evaluable)

1 Der Datenschnitt für die primäre Analyse erfolgte am 19. August 2020.

2 Der Datenschnitt für die aktualisierte Analyse erfolgte am 8. Februar 2021.

3 Geschätzt mittels Cox-Modell für proportionale Hazards.

4 Log-Rank-Test stratifiziert nach vorheriger Einnahme von Lenvatinib (ja vs. nein) und Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) als Stratifizierungsfaktoren (gemäß IxRS Daten).

5 Grundlage waren die ersten 100 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden (n = 67 in der CABOMETYX-Gruppe, n = 33 in der Placebo-Gruppe), mit einer medianen Nachverfolgungszeit von 8,9 Monaten. Die Verbesserung des ORR war nicht statistisch signifikant.

auf Cabozantinib umgestellt werden (*cross over*).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) in der ITT-Population, bewertet durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) unter Verwendung von RECIST 1.1 mit folgenden Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung:

- epNET: Gleichzeitige Therapie mit Somatostatinanaloga (SSA) und Primärtumorlokalisation (Mitteldarm GI/unbekannt vs. nicht Mitteldarm GI/Lunge/Sonstiges)
- pNET: Gleichzeitige SSA und vorherige Sunitinib-Behandlung

Die Tumorbewertungen wurden alle 12 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung bis zur Progression der Erkrankung durchgeführt. Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Endpunkt.

epNET-Kohorte:

Die Mehrzahl der Patienten (51,7 %) war weiblich. Das mediane Alter lag bei 66 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten (83,7 %) war kaukasisch. Darüber hinaus hatten 39,9 % der Patienten einen ECOG-Performance-Status von 0, während 59,1 % einen Performance-Status von 1 aufwiesen. Der Primärtumor befand sich am häufigsten im Dünndarm (32,5 %), gefolgt von der Lunge (19,2 %), anderen Lokalisationen (17,2 %) und unbekannten Lokalisationen (11,8 %). Die meisten Patienten hatten einen nicht-funktionellen Tumor (53,7 % der Fälle), während 32,5 % einen funktionellen Tumor hatten. Bei 13,8 % der Patienten war der Funktionsstatus unbekannt. Der häufigste Tumorgrad war Grad 2, der bei 66 % der Patienten beobachtet wurde, und Grad 1 bei 25,6 % der Patienten. Die Mehrzahl der Patienten (69 %) wurde gleichzeitig mit SSA behandelt, und 92,6 % hatten zuvor SSA erhalten. 45,3 % der Patienten hatten zuvor nur eine andere Behandlung als SSA erhalten. Die meisten Tumoren waren gut differenziert (93,6 % der Fälle), während 6,4 % nicht näher spezifiziert waren. Die häufigsten metastasierten Organe waren die Leber (89,7 % der Fälle), Lymphknoten (70 % der Fälle), Knochen (49,3 % der Fälle), andere Organe (35 % der Fälle) und die Lunge (21,2 % der Fälle).

Siehe Tabelle 10 und Abbildung 9 auf Seite 16

Eine aktualisierte explorative OS-Analyse (Datenschnitt: September 2024) mit 126 OS-Ereignissen ergab Folgendes: Das mediane OS betrug 21,95 Monate in der Cabozantinib-Gruppe und 22,47 Monate in der Placebo-Gruppe, mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,04 (95 % KI: 0,71; 1,52). Bis zum Zeitpunkt der Analyse wechselten 28 Patienten (41 %) von Placebo auf Cabozantinib (*cross-over*).

pNET-Kohorte:

Die Mehrzahl der Patienten war männlich (57,9 %). Das mediane Alter betrug 59,5 Jahre in der Cabozantinib-Gruppe und 64 Jahre in der Placebo-Gruppe. Die Mehrzahl der Patienten war kaukasisch (83,2 %). Darüber hinaus hatten 52,6 % der Patienten einen ECOG-Performance-Status von 0, während 46,3 % einen Performance-Status von 1 hatten.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben in COSMIC-311 (aktualisierte Analyse mit Datenschnitt zum 8. Februar 2021, N = 258)

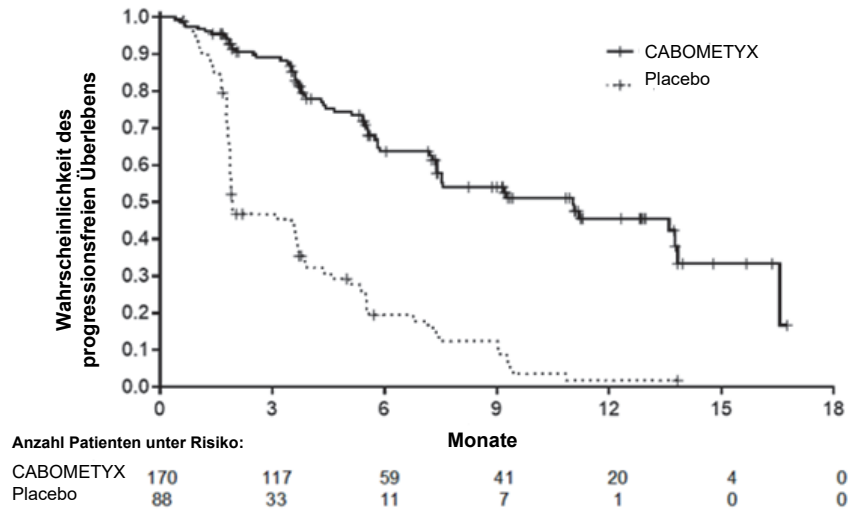


Tabelle 10: Wirksamkeitsergebnisse in der epNET-Kohorte der CABINET Studie

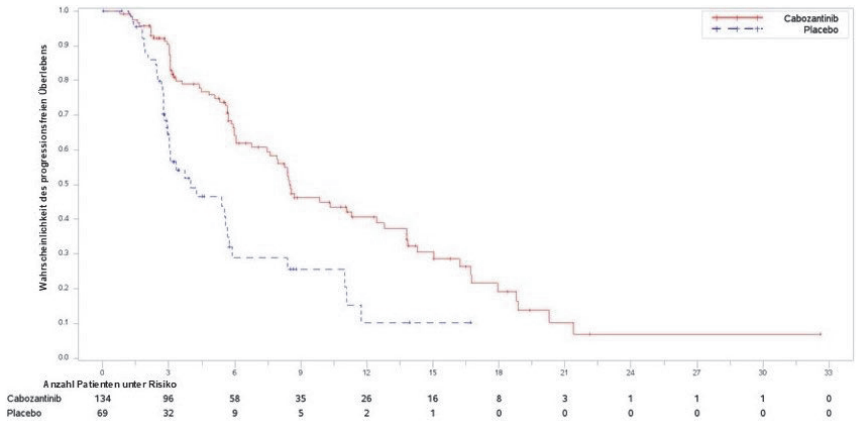
Endpunkt	Cabozantinib (N = 134)	Placebo (N = 69)
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	71 (53)	40 (58)
Dokumentierte Progression, n (%)	53 (40)	35 (51)
Tod, n (%)	18 (13)	5 (7,2)
Medianes PFS in Monaten[1] (95 % KI)	8,5 (7,5; 12,5)	4,0 (3,0; 5,7)
Hazard Ratio[2] (95 % KI)	0,38 (0,25; 0,58)	

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in beiden Armen 23 Monate. Gemäß BIRC-Bewertungen der Progression und des Ansprechens mit Datenschnitt 24. August 2023.

[1] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen

[2] Geschätzt unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazard-Modells. Die CABINET-Studie wurde zum Zeitpunkt einer Interimanalyse, die nur aus Futility-Gründen geplant war, wegen Wirksamkeit gestoppt. Der Typ-I-Fehler wurde nicht formal kontrolliert, und p-Werte werden nicht angegeben. Das angegebene 95 %-Konfidenzintervall ist deskriptiv und bedeutet nicht, dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Abbildung 9: epNET: Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben (Datenschnitt: 24. August 2023, N = 203)



Die meisten Patienten hatten einen nichtfunktionellen Tumor, der 73,7 % der Fälle ausmachte, während 16,8 % einen funktionellen Tumor hatten. Bei 9,5 % der Patienten war der Funktionsstatus unbekannt. Der häufigste Tumorgrad war Grad 2 bei 61,1 % der Patienten; Grad 1 wurde bei 22,1 %, Grad 3 bei 11,6 % der Patienten beobachtet, und bei 5,3 % der Patienten war der Tumorgrad unbekannt. Die Mehrzahl der Patienten (54,7 %) wurde gleichzeitig mit SSA behandelt, und 97,9 % waren mit SSA vorbehandelt. 28,4 % der Patienten hatten zuvor nur eine andere Behandlung als SSA erhalten. Die meisten Tumoren waren gut differenziert und machten 97,9 % der Fälle aus, während 2,1 % nicht spezifiziert waren. Die häufigsten metastasierten Organe waren die Leber (96,8 % der Fälle), Lymphknoten (48,4 % der Fälle), Knochen (27,4 % der Fälle) und andere Organe (13,7 % der Fälle).

Siehe Tabelle 11 und Abbildung 10 auf Seite 17

Eine aktualisierte explorative OS-Analyse (Datenschnitt: September 2024) mit 46 OS-Ereignissen ergab: Die mediane Kaplan-Meier-Schätzung des OS betrug 40,08 Monate in der Cabozantinib-Gruppe und 31,11 Monate in der Placebo-Gruppe, mit einer HR von 1,11 (0,59; 2,09). Bis zum Zeitpunkt der Analyse wechselten 14 Patienten (45 %) von Placebo auf Cabozantinib (*cross-over*).

Kinder und Jugendliche

Die in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur durchgeführten klinischen Studien zu CABOMETYX bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von soliden malignen Tumoren sind abgeschlossen (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

ADVL 1211

Eine Phase-1-Studie (ADVL1211) zu Cabozantinib bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren wurde von der Children Oncology Group (COG) durchgeführt. Die teilnahmeberechtigten Patienten waren ≥ 2 Jahre und ≤ 18 Jahre alt. In diese Studie wurden Patienten in drei Dosisstufen aufgenommen: 30 mg/m^2, 40 mg/m^2 und 55 mg/m^2 einmal täglich nach einem kontinuierlichen Dosierungsschema (wöchentliche Dosierung nach BSA und auf die nächsten 20 mg gerundet). Cabozantinib wurde auf der Grundlage der Körperoberfläche (body surface area, BSA) gemäß einem Dosierungsnomogramm dosiert.
Ziel war es, dosislimitierende Toxizitäten (DLTs) zu definieren, die empfohlene Phase-2-Dosis (RP2D) zu bestimmen, vorläufige Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern zu erhalten und die Wirksamkeit bei soliden Tumoren zu untersuchen. Es wurden einundvierzig Patienten eingeschlossen, von denen 36 vollständig auswertbar waren. Die Patienten hatten eine Vielzahl solider Tumore: MTC (n = 5), Osteosarkom (n = 2), EWS (n = 4), Rhabdomyosarkom (RMS) (n = 2), andere Weichteilsarkome (STS) (n = 4), Wilms-Tumor (WT) (n = 2), Hepatoblastom (n = 2), HCC (n = 2), RCC (n = 3), Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) (n = 9) und andere (n = 6).
Von den 36 Probanden der auswertbaren Population hatten vier Probanden (11,1 %) als bestes Gesamtansprechen ein partielles Ansprechen (PR) und acht Probanden (22,2 %) eine stabile Erkrankung (SD) (mindestens 6 Zyklen lang). Von den 12 Probanden mit PR oder SD über ≥ 6 Zyklen befanden sich 10 Probanden in der Cabozantinib 40 mg/m^2- oder 55 mg/m^2-Gruppe (sieben bzw. drei).
Die zentrale Überprüfung ergab, dass 2 der 5 Patienten mit MTC, ein Patient mit Wilms-Tumor und ein Patient mit klarzelligem Sarkom ein partielles Ansprechen zeigten.

ADVL1622

ADVL1622 untersuchte die Wirksamkeit von Cabozantinib bei ausgewählten pädiat-

Table 11: Wirksamkeitsergebnisse in der pNET-Kohorte der CABINET Studie

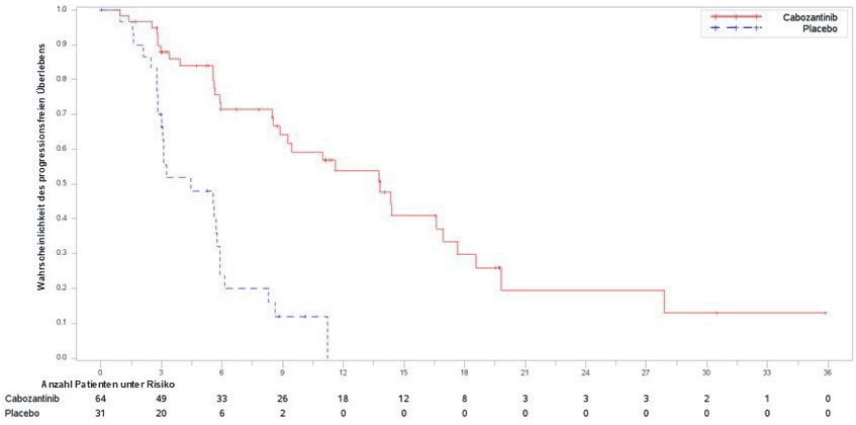
	Cabozantinib (N = 64)	Placebo (N = 31)
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	32 (50)	25 (81)
Dokumentierte Progression, n (%)	25 (39)	21 (68)
Tod, n (%)	7 (11)	4 (13)
Medianes PFS in Monaten[1] (95 % KI)	13,8 (8,9; 17,0)	4,5 (3,0; 5,8)
Hazard Ratio[2] (95 % KI)	0,23 (0,12; 0,42)	

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 23 Monate (Cabozantinib) und 25 Monate (Placebo). Gemäß BIRC-Bewertungen der Progression und des Ansprechens mit Datenschnitt 24. August 2023.

[1] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen

[2] Geschätzt unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazard-Modells. Die CABINET-Studie wurde zum Zeitpunkt einer Interimanalyse, die nur aus Futility-Gründen geplant war, wegen Wirksamkeit gestoppt. Der Typ-I-Fehler wurde nicht formal kontrolliert, und p-Werte werden nicht angegeben. Das angegebene 95 %-Konfidenzintervall ist deskriptiv und bedeutet nicht, dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Abbildung 10: pNET: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens in CABINET (Datenschnitt: 24. August 2023, N = 95)



rischen soliden Tumoren. Diese multizentrische, offene, zweistufige Phase-2-Studie umfasste die folgenden soliden Tumorstrata: Nicht-Osteosarkom [einschließlich Ewing-Sarkom, RMS, Nicht-Rhabdomyosarkom-Weichteilsarkome (NRSTS) und Wilms-Tumor], Osteosarkom und seltene solide Tumore (einschließlich MTC, RCC, HCC, Hepatoblastom, Nebennierenrindenkarzinom und andere solide Tumore). Cabozantinib wurde oral einmal täglich entsprechend einem kontinuierlichen Dosierungsschema von 28-tägigen Zyklen in einer Dosis von 40 mg/m^2/Tag verabreicht (kumulative Wochendosis von 280 mg/m^2 unter Verwendung eines Dosierungsnomogramms). Die Probanden waren zum Zeitpunkt des Studieneintritts für alle Strata ≥ 2 und ≤ 30 Jahre alt, mit Ausnahme der oberen Altersgrenze von ≤ 18 Jahren für MTC, RCC und HCC.

Für die Strata mit Nicht-Osteosarkomen und seltenen Tumoren war der primäre Endpunkt die objektive Ansprechrate (ORR). Für das Osteosarkom-Stratum wurde ein zweistufiges Design verwendet, das duale Endpunkte umfasste: das objektive Ansprechen (CR + PR) auf der Grundlage von RECIST Version 1.1 und der Behandlungserfolg, der durch eine SD über ≥ 4 Monate definiert ist. Die PK von Cabozantinib bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten wurde untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (30. Juni 2021) hatten 108/109 Probanden mindestens eine Dosis Cabozantinib erhalten. Jede statistische Kohorte der Nicht-Osteosarkom-Strata umfasste 13 Probanden. In diesen statistischen Kohorten wurde kein Ansprechen beobachtet. Das Osteosarkom-Stratum umfasste insgesamt 29 Probanden, darunter 17 Kinder (im Alter von 9 bis 17 Jahren) und 12 Erwachsene (im Alter von 18 bis 22 Jahren).

Alle Probanden des Osteosarkom-Stratums hatten eine vorherige systemische Therapie erhalten. Eine PR wurde bei einem Erwachsenen und einem Kind beobachtet. Die Disease Control Rate (DCR) betrug 34,5 % (95 % KI: 17,9; 54,3).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Cabozantinib treten maximale Cabozantinib-Plasmakonzentrationen 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Profile zeigen einen zweiten Resorptionsgipfel ungefähr 24 Stunden nach der Einnahme, was darauf schließen lässt, dass Cabozantinib möglicherweise einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt.

Bei wiederholter täglicher Gabe von 140 mg Cabozantinib über 19 Tage akkumuliert Cabozantinib im Mittel auf das etwa 4- bis 5-Fache (auf Basis der AUC) im Vergleich zur Gabe einer Einzeldosis. Der Steady-State ist etwa am Tag 15 erreicht.

Der Verzehr einer sehr fetthaltigen Mahlzeit führte bei gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 140 mg Cabozantinib oral erhalten hatten, zu einem moderaten Anstieg der C_{max} und der AUC-Werte (41 % bzw. 57 %) im Vergleich zum nüchternen Zustand. Es liegen keine Informationen über den genauen Einfluss einer Mahlzeit vor, wenn diese 1 Stunde nach Gabe von Cabozantinib verzehrt wird.

Es konnte keine Bioäquivalenz zwischen der Cabozantinib Kapsel- und der Tablettenformulierung nach Gabe einer Einzeldosis von 140 mg bei gesunden Probanden nachgewiesen werden. Ein Anstieg um 19 % wurde für C_{max} bei der Tablettenformulierung im Vergleich zur Kapselformulierung beobachtet. Der Unterschied in der AUC lag unter 10 % zwischen der Cabozantinib Tabletten- und Kapsel-Formulierung.

Verteilung

Cabozantinib bindet in hohem Maße an menschliche Plasmaproteine mit einer *in-vitro*-Plasmaproteinbindung von ≥ 99,7 %. Das auf der Grundlage eines populationspharmakokinetischen (PK) Modells ermittelte Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments (Vc/F) wird auf 212 l geschätzt.

Biotransformation

Cabozantinib wurde *in vivo* metabolisiert. Mit einer Plasmaexposition (AUC) von jeweils mehr als 10 % der Muttersubstanz waren vier Metaboliten nachweisbar: XL184-N-Oxid, XL184-Amid-Spaltungsprodukt, XL184-Monohydroxysulfat und das Sulfat eines 6-Desmethylamid-Spaltungsprodukts. Die zwei nicht konjugierten Metaboliten (XL184-N-Oxid und XL184-Amid-Spaltungsprodukt), die < 1 % der inhibitorischen Potenz der Muttersubstanz Cabozantinib auf die Ziel-Kinase besitzen, machen jeweils < 10 % der gesamten arzneimittelbedingten Plasmaexposition aus.

Cabozantinib ist ein Substrat für den CYP3A4-Metabolismus *in vitro*, da ein neutralisierender Antikörper gegen CYP3A4 die Bildung des Metaboliten XL184 N-Oxid in einer NADPH katalysierten humanen Lebermikrosomen (HLM)-Inkubation um > 80 % hemmte. Im Gegensatz dazu hatten neutralisierende Antikörper gegen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1 keine Wirkung auf die Bildung von Cabozantinib-Metaboliten. Ein neutralisierender Antikörper gegen CYP2C9 zeigte nur eine minimale Wirkung auf die Metabolitenbildung von Cabozantinib (d. h. eine Reduktion um < 20 %).

Elimination

In einer Populations-PK-Analyse zu Cabozantinib mit Daten von 1.883 Patienten und 140 gesunden Probanden lag die terminale Plasmahalbwertszeit von Cabozantinib nach oraler Gabe unterschiedlicher Dosen von 20 mg bis 140 mg bei etwa 110 Stunden.

Die mittlere Clearance (CL/F) im Steady-State wurde auf ungefähr 2,48 l/h geschätzt. Innerhalb eines 48-tägigen Probenzeitraums nach Gabe einer Einzeldosis von ^{14}C-Cabozantinib wurden bei gesunden Probanden etwa 81 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität festgestellt, und zwar 54 % im Fäzes und 27 % im Urin.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Niereninsuffizienz

In einer Studie zur eingeschränkten Nierenfunktion, in der einmalig eine Dosis von 60 mg Cabozantinib gegeben wurde, waren die Verhältnisse des geometrischen Mittels der kleinsten Quadrate (LS) für Cabozantinib im Gesamtplasma für C_{max} und AUC_{0-inf} um 19 % bzw. 30 % höher für Probanden mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (90 %-KI für C_{max} 91,60 % bis 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % bis 171,26 %) bzw. 2 % und 6–7 % höher (90 %-KI für C_{max} 78,64 % bis 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % bis 140,11 %) für Probanden mit mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion, verglichen mit nierengesunden Probanden. Das geometrische LS-Mittel für die im Plasma ungebundene Cabozantinib-AUC_{0-inf} war bei Probanden mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion 0,2 % höher (90 % KI 55,9 % bis 180 %) und bei jenen mit mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion 17 % höher (90 % KI 65,1 % bis 209,7 %) im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Probanden mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht in Studien untersucht.

Leberinsuffizienz

Basierend auf einer integrierten populationspharmakokinetischen Analyse zu Cabozantinib bei gesunden Probanden und Krebspatienten (inklusive HCC) wurde bei Probanden mit normaler Leberfunktion (N = 1.425) und leichter Leberfunktionsstörung (N = 558) kein klinisch signifikanter Unterschied bzgl. mittlerer Plasmaexposition von Cabozantinib beobachtet. Es gibt nur begrenzt verfügbare Daten zu Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (N = 15) gem. NCI-ODWG (*National Cancer Institut – Organ Dysfunction Working Group*)-Kriterien. Die Pharmakokinetik von Cabozantinib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Ethnie

Eine Populations-PK-Analyse ergab keine klinisch relevanten PK-Unterschiede für Cabozantinib in Bezug auf die ethnische Abstammung.

Kinder und Jugendliche

Daten aus Simulationen, die mit dem populationspharmakokinetischen Modell durchgeführt wurden, das anhand von gesunden Probanden sowie erwachsenen Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen entwickelt wurde, zeigen, dass bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren eine Dosis von 40 mg Cabozantinib einmal täglich bei Patienten < 40 kg oder eine Dosis von 60 mg einmal täglich bei Patienten ≥ 40 kg zu einer ähnlichen Plasmaexposition führt wie bei Erwachsenen, die mit 60 mg Cabozantinib einmal täglich behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

In den beiden von der COG durchgeführten klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren (ADVL1211 und ADVL1622) wurde Cabozantinib anhand eines Dosierungsnomogramms auf der Grundlage der Körperoberfläche dosiert, wobei die für Erwachsene vorgesehenen Tabletten mit 20 mg und 60 mg verwendet wurden. Das mediane Alter der 55 Patienten betrug 13 Jahre (Bereich: 4 bis 18 Jahre). Anhand der in beiden Studien erhobenen PK-Daten wurde eine Populations-PK-Analyse erstellt. Die PK von Cabozantinib wurde durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit Eliminations- und Absorptionsprozessen erster Ordnung angemessen beschrieben. Es gab keine Hinweise darauf, dass Alter, Geschlecht, Rasse, ethnische Zugehörigkeit und Tumorart die PK von Cabozantinib bei Kindern und jugendlichen Patienten beeinflussen. Lediglich die Körperoberfläche erwies sich als signifikanter Prädiktor für die PK von Cabozantinib. Das entwickelte Modell zeigte keine Dosisabhängigkeit über die drei getesteten Dosisstufen (30, 40 und 55 mg/m²). Die Expositionen bei Kindern und Jugendlichen nach Verabreichung einer Körperoberflächen-basierten Dosis von 40 mg/m² sind ähnlich wie die Expositionen bei Erwachsenen mit einer festen Dosis von 60 mg einmal täglich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung über eine Dauer von bis zu 6 Monaten, die an Ratten und Hunden durchgeführt wurden, waren die Zielorgane für die Toxizität der GI-Trakt, das Knochenmark, Lymphgewebe, die Nieren und das Nebennierengewebe sowie der Reproduktionstrakt. Der NOAEL (*no observed adverse effect level*) für diese Befunde lag unter der klinischen Exposition in der vorgesehenen therapeutischen Dosis.

Cabozantinib zeigte in einer Standardbatterie von Genotoxizitätsassays kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Das kanzerogene Potential von Cabozantinib wurde in zwei Spezies untersucht; in rasH2-transgenen Mäusen und Sprague-Dawley-Ratten. In der 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten erhöhte Cabozantinib unabhängig vom Geschlecht die Inzidenz von gutartigen Phäochromozytomen, allein oder in Kombination mit malignen Phäochromozytomen/komplexen malignen Phäochromozytomen des Nebennierenmarks bei Expositionen deutlich unterhalb der humantherapeutischen Exposition. Die klinische Relevanz der beobachteten neoplastischen Veränderungen in Ratten ist unklar, aber wahrscheinlich gering.
Cabozantinib war in rasH2-Mausmodellen bei einer Exposition, die etwas über der beabsichtigten humantherapeutischen Exposition lag, nicht kanzerogen.

Fertilitätsstudien an Ratten zeigten eine Abnahme der männlichen und weiblichen Fertilität. Darüber hinaus wurde bei männlichen Hunden unterhalb der klinischen Exposition in der vorgesehenen therapeutischen Dosis eine Hypospermatogenese beobachtet.

Studien zur embryo-fetalen Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Bei Ratten führte Cabozantinib zu Postimplantationsverlust, fetalem Ödem, Gaumen-/Lippenspalten, dermaler Aplasie und geknicktem oder rudimentärem Schwanz. Bei den Kaninchen verursachte Cabozantinib fetale Weichgewebeveränderungen (reduzierte Milzgröße, kleine oder fehlende Lungenzwischenlappen) sowie eine erhöhte Inzidenz aller Missbildungen unter den Feten. Der NOAEL für die embryo-fetale Toxizität und die teratogenen Befunde lag unter der klinischen Exposition des Menschen im vorgesehenen therapeutischen Dosisbereich.

Juvenile Ratten (vergleichbar mit einer pädiatrischen Population älter als 2 Jahre) zeigten nach Gabe von Cabozantinib erhöhte Leukozytenparameter, eine verminderte Hämatopoese, ein im Pubertätsstadium befindliches/unausgereiftes Fortpflanzungssystem bei weiblichen Tieren (ohne verzögerte Öffnung der Vagina), Zahnfehlstellungen, einen verringerten Knochenmineralgehalt und verminderte Knochendichte, Leberpigmentierung und Lymphknotenhyperplasie. Die Befunde an Uterus/Eierstöcken sowie die verminderte Hämatopoese waren reversibel, die veränderten Knochenparameter und die Leberpigmentierung nicht. Juvenile Ratten (vergleichbar mit einer pädiatrischen Population < 2 Jahre) zeigten ähnliche behandlungsbedingte Befunde mit zusätzlichen Befunden im männlichen Fortpflanzungssystem (Degeneration und/oder Atrophie der Hodenkanälchen in den Hoden, verringerte Spermienzahl in den Nebenhoden), und schienen aber im vergleichbarem Dosisbereich sensitiver für die Cabozantinib-bedingte Toxizität zu sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tabletteninhalt
Mikrokristalline Cellulose
Lactose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug
Hypromellose 2910
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen, drei Silicagel-Trocknungsmittel-Behälter und Füllstoff aus Polyester. Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

CABOMETYX 20 mg Filmtabletten
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg Filmtabletten
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg Filmtabletten
EU/1/16/1136/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. September 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. April 2021

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Deutschland:

VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig

Österreich:

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Deutschland/Österreich:

PACKUNGSGRÖSSEN
1 Flasche mit 30 Tabletten

KONTAKTADRESSE
Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 262043289

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt