

doi: 10.30827/ars.v64i1.26725

Artículos originales

Seguridad y tolerabilidad de cabozantinib en cáncer renal y hepatocarcinoma

Safety and tolerability of cabozantinib in renal cancer and hepatocarcinoma

Tania González Furelos¹  0000-0002-0190-2802

Eva Fraga Bueno¹  0000-0002-2799-0994

Iria Rodríguez Legazpi¹  0000-0001-8582-4444

Isaura Rodríguez Penín¹

¹Servicio de Farmacia, Área Sanitaria de Ferrol, A Coruña, España.

Correspondencia

Tania González Furelos

tania.gonzalez.furelos@sergas.es

Recibido: 27.11.2022

Aceptado: 10.12.2022

Publicado: 20.12.2022

Financiación

Este artículo no necesitó financiación ni fondos adicionales.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: Cabozantinib es un fármaco indicado en el tratamiento de cáncer renal y hepatocarcinoma con eficacia demostrada en ensayos clínicos. Sin embargo, cuando analizamos su perfil de seguridad, los propios ensayos pivotaes muestran un elevado porcentaje de efectos adversos, siendo necesario en muchos casos reducir la dosis o interrumpir el tratamiento debido a la toxicidad. Por ello, nuestro estudio pretende analizar la tolerabilidad y seguridad de cabozantinib en nuestra población.

Método: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se evaluaron diferentes variables relacionadas con la seguridad y tolerabilidad del fármaco. Para valorar la toxicidad se utilizaron los criterios del National Cancer Institute (CTCAE versión 5.0). La tolerancia se evaluó basándose en la presencia de efectos adversos durante el tratamiento con cabozantinib. Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial de los datos.

Resultados: Se incluyeron un total de 17 pacientes (edad media: 63,5 años). Todos ellos presentaron efectos adversos. Las principales toxicidades presentadas de cualquier grado fueron astenia, diarrea, toxicidad cutánea, hipomagnesemia, hipertransaminemia y síndrome palmo-plantar. Un 41,2% fueron de grado 3, siendo las principales reacciones adversas la hipertransaminemia y la hipomagnesemia. Un 23,5% necesitaron un ingreso hospitalario debido a la toxicidad del fármaco. Un 94,1% de pacientes precisaron reducción de dosis por toxicidad a 40 mg.

Conclusiones: Cabozantinib presenta un perfil de seguridad poco favorable con un alto porcentaje de efectos adversos que obligan a la reducción de dosis o a la interrupción del tratamiento.

Palabras clave: Cabozantinib; Carcinoma de células renales; Efectos de los fármacos; Neoplasias hepáticas.

Abstract

Introduction: Cabozantinib is a drug indicated for the treatment of renal cancer and hepatocarcinoma with proven efficacy in clinical trials. However, when we analyze its safety profile, the pivotal trials themselves show a high percentage of adverse effects, making it necessary in many cases to reduce the dose or interrupt treatment due to toxicity. Therefore, our study aims to analyze the tolerability and safety of cabozantinib in our population.

Method: Observational, retrospective and single-center study. Different variables related to the safety and tolerability of the drug were evaluated. To assess toxicity, the National Cancer Institute criteria (CTCAE version 5.0) were used. Tolerance was assessed based on the presence of adverse effects during treatment with cabozantinib. A descriptive and inferential statistical analysis of the data was performed.

Results: A total of 17 patients were included (mean age: 63.5 years old). All of them presented adverse effects. The main toxicities presented of any grade were asthenia, diarrhea, skin toxicity, hypomagnesemia, hypertransaminemia, and palmoplantar syndrome. 41.2% were grade 3 toxicity, the main adverse reactions being hypertransaminemia and hypomagnesemia. Hospital admission due to drug toxicity was required by 23.5%. Dose reduction to 40 mg due to toxicity was required by 94.1% of patients.

Conclusions: Cabozantinib has an unfavorable safety profile with a high percentage of adverse effects that require dose reduction or treatment interruption.

Keywords: Cabozantinib; Carcinoma, Renal Cell; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Carcinoma, Hepatocellular.

Puntos clave

Actualmente son varios los estudios, además de los ensayos clínicos, que aportan evidencia sobre la seguridad y tolerancia de cabozantinib. En ellos se muestra un perfil no muy favorable del fármaco con alto porcentaje de eventos adversos.

Se pretende conocer la tolerancia de cabozantinib en vida real, aportando mayor evidencia sobre esto en dos patologías diferentes, mediante un análisis general de los datos, así como por subgrupos.

Los resultados pueden ayudar en la prescripción del fármaco y/o en su retirada. Cuanto mayor es el conocimiento sobre la seguridad del fármaco mejor se puede prevenir y solventar las reacciones adversas que puedan aparecer en los pacientes y por lo tanto mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Introducción

Cabozantinib es un fármaco inhibidor de múltiples receptores tirosin quinasa implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, como los receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos), AXL (receptor GAS6) o VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC), en el carcinoma de células renales (CCR) y en carcinoma diferenciado de tiroides (CDT). La dosis habitual de cabozantinib en monoterapia es de 60 mg cada 24 horas por vía oral, pudiendo reducirse en caso de presentar toxicidad relacionada con el tratamiento⁽¹⁾.

Según las últimas recomendaciones, el CHC avanzado se trata en primera línea con bevacizumab y atezolizumab, o sorafenib cuando dicha combinación está contraindicada⁽²⁾. Tras la progresión a sorafenib, una de las opciones recomendadas de terapia sistémica es cabozantinib, debido a la inhibición de los receptores de MET, AXL y VEGF, implicados en la progresión del CHC, aunque cabozantinib no dispone de financiación en España en la actualidad⁽⁵⁾.

Con la irrupción de la inmunoterapia, el manejo del CCR avanzado cambió completamente. En la actualidad, diferentes guías recomiendan en primera línea combinaciones de inhibidores de los puntos de control inmunitario en combinación con inhibidores de receptores tirosin quinasa anti-VEGF, entre las que se encuentra la combinación de nivolumab con cabozantinib. Por otra parte, cabozantinib continúa siendo una opción en monoterapia, tanto en primera línea cuando no se pueden utilizar las combinaciones más recomendadas, como en líneas sucesivas⁽⁶⁻⁸⁾. A pesar de ello, en España, actualmente solo dispone de financiación después del tratamiento con terapia dirigida frente a VEGF⁽⁵⁾.

Son varios los ensayos clínicos que evidencian la eficacia de cabozantinib en ambas patologías, mostrando aumentos en supervivencia libre de progresión (SLP) y también ligeras mejorías en supervivencia global (SG).

Así, en hepatocarcinoma, el ensayo clínico CELESTIAL muestra unos resultados favorables a cabozantinib frente a placebo en segunda línea tras sorafenib (SLP 5,2 vs. 1,9 meses y SG 10,2 vs. 8,0 meses)⁽⁹⁾.

Si hablamos de cáncer renal, el primer ensayo clínico, CABOSUN, obtuvo resultados favorables a cabozantinib frente a sunitinib en primera línea (SLP 8,2 vs. 5,6; SG 30,3 vs. 21,8 meses)⁽¹⁰⁾. El ensayo CheckMate R9 evaluó la eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con cabozantinib en primera línea frente a sunitinib, y nuevamente los resultados se muestran favorables a la combinación de cabozantinib con nivolumab (16,6 vs. 8,3 meses de SLP)⁽¹¹⁾. Por último, el ensayo METEOR obtiene asimismo resultados favorables a cabozantinib frente a everolimus en 2ª línea (SLP 7,4 vs. 3,8 meses y SG de 21,4 vs. 16,5 meses)^(12,13).

Sin embargo, cuando analizamos el perfil de seguridad del fármaco, los propios ensayos pivotaes muestran un elevado porcentaje de efectos adversos. Esta mala tolerancia parece ser independiente de la patología, ya que tanto en CHC como en CCR se vio un elevado porcentaje de efectos adversos, en su gran mayoría de grado 3-4, siendo necesario en muchos casos reducir la dosis o interrumpir el tratamiento debido a la toxicidad^(9,10,12-14).

Estos datos se confirman en diversos estudios de cabozantinib en vida real⁽¹⁵⁻²⁰⁾ que muestran unos resultados similares a los obtenidos en los ensayos pivotaes, lo que parece mostrar que cabozantinib es un fármaco con un elevado porcentaje de efectos adversos, que precisa reducciones de dosis e interrupciones de tratamiento para una mayor tolerabilidad. Por ello, nuestro estudio pretende analizar la tolerabilidad y seguridad de cabozantinib en nuestra población.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con cabozantinib en un área sanitaria que atiende a 175.172 pacientes. Se obtuvo la aprobación del protocolo de estudio por el Comité de Ética e Investigación de Galicia.

El período de estudio comprendió desde marzo de 2018 hasta marzo de 2022.

Los pacientes incluidos fueron pacientes diagnosticados de CHC y/o CCR tratados con cabozantinib.

Se incluyeron la totalidad de pacientes de forma consecutiva. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes en los que la duración del tratamiento fuese menor o igual a 28 días.

Los datos se extrajeron del programa de prescripción electrónica (Silicon®) y de la historia clínica electrónica (IANUS®) de cada paciente.

Las variables incluidas fueron: variables demográficas (edad, sexo); variables relacionadas con la patología [diagnóstico, edad al diagnóstico, estadio del tumor al inicio del tratamiento con cabozantinib, estado funcional (PS) según la escala ECOG]; variables relacionadas con el tratamiento (número de líneas previas, duración del tratamiento con cabozantinib); variables relacionadas con la seguridad (retrasos en el tratamiento, motivos y días de retraso, reducción de dosis: número y motivo; tipo y grado de toxicidades presentadas durante el tratamiento, ingreso hospitalario o visitas a urgencias relacionadas con toxicidad, suspensión del fármaco).

Para valorar la toxicidad se utilizaron los criterios del National Cancer Institute (CTCAE versión 5.0).

La tolerancia se evaluó basándose en la presencia de efectos adversos durante el tratamiento con cabozantinib. Se definió buena tolerancia como la ausencia de efectos adversos o la presencia de efectos adversos de grado 1. Se definió como mala tolerancia la presencia de efectos adversos de grado 2 o superior.

Análisis estadístico de los datos:

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se describieron como valor absoluto (n) y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación típica (D.T.), mediana y cuartiles 1 y 3 (Q1-Q3).

Para el análisis estadístico de variables cuantitativas se utilizó el test t-Student o test de Wilcoxon, según correspondiera, y para variables cualitativas el test de Chi cuadrado (χ^2). También se realizó un análisis de subgrupos por patología para las principales variables de seguridad.

Para el análisis estadístico se utilizó el software R versión 4.1.2.

Resultados

Durante el período de estudio se incluyeron un total de 17 pacientes (82,3 % hombres) con una edad media de 63,5 años (D.T: 10,5).

Del total de pacientes, el 76,5 % presentaban un diagnóstico de CCR y un 23,5 % CHC. La edad media de diagnóstico fue de 59,3 años (DT: 9,9). Todos los pacientes presentaban estadios avanzados de la enfermedad al inicio de tratamiento con cabozantinib. Al comienzo del tratamiento, 11 pacientes presentaban PS 1, 4 pacientes PS 2, y 2 un PS desconocido.

Todos los pacientes diagnosticados de CCR habían recibido al menos una línea previa. Los diagnosticados de CHC recibieron previamente tratamiento con sorafenib, indicación que no disponía en ese momento de resolución expresa de no financiación.

En global, un 52,94 % de los pacientes habían recibido una línea previa de tratamiento, un 29,42 % dos líneas previas, un 11,76 % tres líneas previas y un 5,88 % cuatro. La mediana de duración de tratamiento con cabozantinib fue de 7 meses (Q1-Q3: 2-14).

El 100 % de los pacientes presentaron algún efecto adverso. Las principales toxicidades presentadas en los pacientes, sin atender al grado se muestran en la Figura 1.

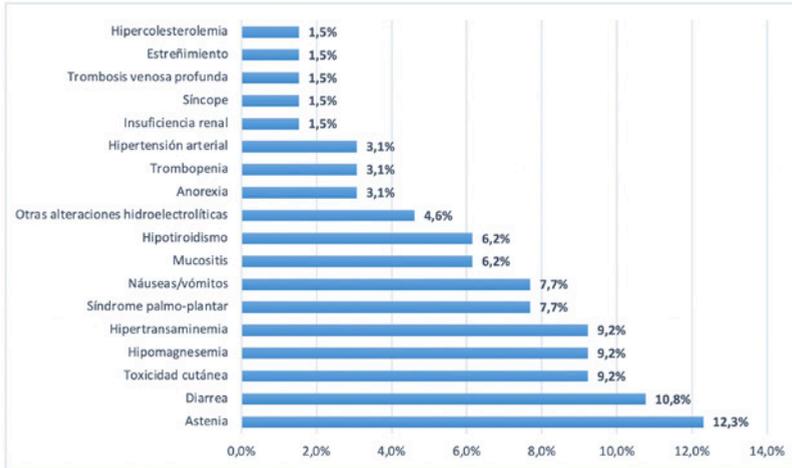


Figura 1. Principales toxicidades de cualquier grado

Un 41,2 % de los pacientes presentaron toxicidad grado 3 (figura 2) y un 82,4 % toxicidad grado 2 (figura 3). No se observó relación estadística entre la presencia de toxicidades de grado 2 o 3 con la presencia de mayor número de líneas previas recibidas (χ^2 p-valor: 0,8478 para grado 3 y p-valor: 0,8515 para grado 2, independencia entre las variables).

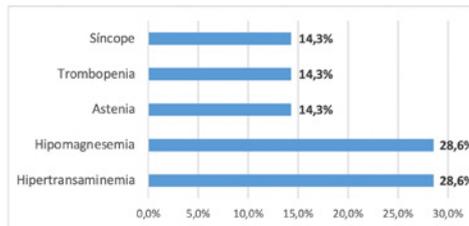


Figura 2. Toxicidades de grado 3

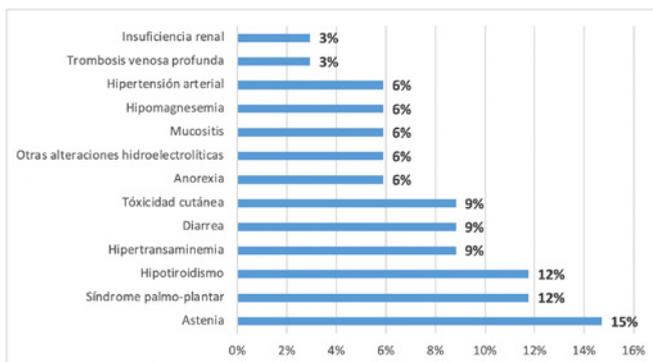


Figura 3. Toxicidades de grado 2

Un 23,53 % de los pacientes presentaron un ingreso hospitalario relacionado con toxicidad causada por cabozantinib, siendo los motivos principales colestasis, alteraciones hidroelectrolíticas, síncope y vómitos.

En dieciséis pacientes (94,1 %) se tuvo que reducir la dosis a 40 mg/día por efectos adversos (EA), siendo la toxicidad cutánea, diarrea e hipertransaminemia los motivos más frecuentes. De ellos, tres (18,75 %) tuvieron una segunda disminución a 20 mg/día por diarrea, síndrome palmo-plantar y trombopenia como causantes de esta reducción.

La mediana de días hasta una primera reducción de dosis a 40 mg fue de 86,0 días (Q1-Q3: 26,5-257,0). Un 50 % de los pacientes necesitaron un primer descenso de dosis antes de los 60 días desde el inicio del tratamiento.

En cuanto a las interrupciones del tratamiento debidas a toxicidad, once pacientes (64,7 %) sufrieron interrupciones temporales del tratamiento (ITT) con una media de 16,9 días (D.T: 11,7), mientras que 4 de ellos (36,4 %) tuvieron que interrumpirlo definitivamente. Los motivos principales de la suspensión definitiva fueron toxicidad cutánea, agudización de insuficiencia renal, síncope y astenia. La presencia de ITT no se relacionó estadísticamente con la necesidad de suspensión de tratamiento (χ^2 p-valor: 0,09).

Análisis de subgrupos por patología:

- CCR: el porcentaje de pacientes con reducción de dosis a 40 mg fue de 92,31 %. Un 100 % de pacientes presentaron EA, de los cuales un 38,46 % fueron de grado 3. Un 23,08 % de los pacientes sufrieron interrupciones definitivas del tratamiento. Las principales toxicidades fueron astenia, toxicidad cutánea, diarrea y HTA con un 15,38 % de pacientes.
- CHC: el porcentaje de pacientes con reducción de dosis a 40 mg fue del 100 %. Un 100 % de pacientes presentaron EA, de los cuales un 50 % fueron de grado 3. Un 25 % de los pacientes tuvieron interrupciones definitivas del tratamiento. Las principales toxicidades fueron hipotiroidismo (50 %) y astenia e hipertransaminemia (25 %).

La mediana de días hasta la reducción de dosis fue inferior en CHC en comparación con CCR (14,5 vs. 153,0 días, respectivamente; p-valor: 0,005). No hubo diferencias estadísticas entre la media de días de retraso y el diagnóstico (16 días en CCR frente a 20,5 días en CHC; p-valor: 0,818).

Discusión

El presente estudio muestra los resultados de seguridad y tolerabilidad del fármaco cabozantinib en nuestra población.

Como sabemos, los estudios realizados durante la investigación y el desarrollo de un medicamento proporcionan un buen conocimiento de su eficacia; sin embargo, hay limitaciones para conocer bien su seguridad. Sólo su utilización en la población general y las condiciones de la práctica habitual permiten conocerla con mayor precisión⁽²¹⁾.

Es por eso que la integración de los sistemas de farmacovigilancia y el conocimiento de la tolerabilidad de los fármacos es un aspecto importante en la atención farmacéutica dada en los servicios de farmacia hospitalaria.

Esto cobra mayor importancia cuando hablamos de fármacos antineoplásicos, porque en sí mismos suelen ser fármacos que presentan numerosas reacciones adversas a medicamentos (RAM), siendo algunas de ellas potencialmente serias. La mayoría de estos fármacos son probados en condiciones favorables, es decir, que se prueban en pocos ensayos clínicos de corta duración, los cuales frecuentemente incluyen una menor cantidad de pacientes en comparación con los ensayos de fármacos convencionales. Debido a esto, podría haber una limitación en el conocimiento de las RAM a la hora de introducir estos fármacos en el mercado, y la información acerca de potenciales problemas de seguridad a largo plazo podría ser desconocida^(22,23).

Los resultados de nuestro estudio muestran que cabozantinib presenta una mala tolerabilidad con unos porcentajes altos de interrupciones de tratamiento y reducciones de dosis debido a EA. Estos resultados concuerdan con otros estudios publicados. Así, autores como Tovoli et al.⁽¹⁵⁾ describen en sus estudios el perfil de seguridad de cabozantinib con resultados similares a los presentados en nuestro estudio (63,5 % de pacientes precisaron reducción de dosis, 42,7 % de RAM grado 3-4, ITT 68,8 %). Otros autores como Schmidinger et al.⁽²⁴⁾ presentan una revisión, donde analizan el perfil de seguridad de cabozantinib en pacientes con CCR avanzado y además, donde ofrecen orientación sobre el manejo de los EA que se producen.

Si comparamos nuestros resultados en CCR con los ensayos clínicos METEOR⁽¹²⁾ y CABOSUN⁽¹⁰⁾, vemos que los porcentajes de reducción de dosis son mucho mayores en nuestro estudio, con un 92 % frente a un 60 % en METEOR y un 46 % en el estudio CABOSUN. En cuanto a los porcentajes de ITT, varían entre los diferentes estudios. Así, nuestro estudio presenta un 23 % de interrupciones, dato muy similar al estudio METEOR (20%), pero un poco más alejado de los resultados del estudio CABOSUN, donde solo un 9,1 % de los pacientes presentaron interrupción del tratamiento debido a efectos adversos.

Por último, en cuanto al perfil de reacciones adversas, el 100 % de los pacientes de nuestro estudio experimentaron efectos adversos, dato similar a los estudios METEOR y CABOSUN (100 % y 99 % respectivamente). Sin embargo, el perfil de reacciones adversas de grado 3 o 4 fue inferior en nuestro estudio, con un 38,46% de pacientes frente a un 74 % en el estudio METEOR y un 67 % en el estudio CABOSUN.

Si además tenemos en cuenta las dos patologías en conjunto, nuestros resultados muestran un porcentaje de reducción de dosis más alto que cualquier estudio, con un 94,1 % de pacientes que requirieron al menos una reducción de dosis, y un porcentaje de suspensión del 23,5 %.

Aunque algunos estudios muestran que la reducción de dosis no significa una pérdida de eficacia⁽²⁵⁾, otros concluyen que los mejores resultados se obtienen con la dosis de 60 mg⁽²⁶⁾, por lo que sería conveniente la realización de ensayos clínicos prospectivos que evalúen estos resultados y las implicaciones reales que tiene la reducción de dosis, para conocer el beneficio-riesgo del tratamiento con este fármaco.

Las principales toxicidades reportadas en nuestro estudio son similares a las obtenidas en otros estudios, siendo las más reportadas la diarrea, síndrome palmo-plantar, hipomagnesemia, astenia, fatiga o la hipertransaminemia^(9,24,27).

Sin embargo, nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral es pequeño para poder mostrar resultados con una potencia estadística adecuada, es por eso que se realiza un estudio principalmente descriptivo. En segundo lugar, se trata de un estudio observacional retrospectivo por lo que puede conllevar a la presencia de sesgos de información, debido a que algunas de las toxicidades pueden no haber quedado reflejadas en las historias de los pacientes.

Conclusión

Cabozantinib presenta un perfil de seguridad poco favorable, con una mala tolerancia y con un alto porcentaje de efectos adversos que obligan a la reducción de dosis o a la interrupción del tratamiento. Sin embargo, se necesitarían otros estudios que confirmen la implicación que puede suponer en la eficacia del fármaco y en el beneficio-riesgo para el paciente.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Ficha técnica de Cabometyx 20 mg comprimidos recubiertos con película; [citado 26 de febrero de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161136002/FT_1161136002.html

- 2.** Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020; 38(36):4317-4345. doi: 10.1200/JCO.20.02672
- 3.** Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4):iv238-55. doi: 10.1093/annonc/mdy308
- 4.** Vogel A, Martinelli E, ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021; 32(6):801-5. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.014
- 5.** Ministerio de Sanidad [Internet]. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=713744>
- 6.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Kidney Cancer. Version 4.2022. [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
- 7.** Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019; 30(5):706-20. doi: 10.1093/annonc/mdz056
- 8.** Tenold M, Ravi P, Kumar M, Bowman A, Hammers H, Choueiri TK, et al. Current Approaches to the Treatment of Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020; 40:1-10. doi: 10.1200/EDBK_279881
- 9.** Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379(1):54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002
- 10.** Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(6):591-7. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398
- 11.** Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(9):829-841. doi:10.1056/NEJMoa2026982
- 12.** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7):917-27. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3
- 13.** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring P, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19):1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016
- 14.** Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982
- 15.** Tovoli F, Dadduzio V, De Lorenzo S, Rimassa L, Masi G, Iavarone M, et al. Real-Life Clinical Data of Cabozantinib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2021; 10(4):370-9. doi: 10.1159/000515551
- 16.** Finkelmeier F, Scheiner B, Leyh C, Best J, Fründt TW, Czuderna C, et al. Cabozantinib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Efficacy and Safety Data from an International Multicenter Real-Life Cohort. *Liver Cancer.* 2021; 10(4):360-9. doi: 10.1159/000515490
- 17.** Prisciandaro M, Ratta R, Massari F, Fornarini G, Caponnetto S, Iacovelli R, et al. Safety and Efficacy of Cabozantinib for Metastatic Nonclear Renal Cell Carcinoma: Real-world Data From an Italian Managed Access Program. *Am J Clin Oncol.* 2019; 42(1):42-5. doi: 10.1097/COC.0000000000000478

- 18.** Bodnar L, Koczyńska A, Żolnierek J, Wieczorek-Rutkowska M, Chrom P, Tomczak P. Real-world Experience of Cabozantinib as Second- or Subsequent Line Treatment in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Data From the Polish Managed Access Program. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(3):e556–64. doi: 10.1016/j.clgc.2019.02.002
- 19.** McElwee JH, Gourdin TS, Mikoll J, Weeda E, Sion AM. Cabozantinib use in metastatic renal cell carcinoma patients in clinical practice: Evaluation of dosing patterns, tolerability, and outcomes compared to clinical trials. *J Oncol Pharm Pract*. 2020; 26(4):861–5. doi: 10.1177/1078155219875509
- 20.** Peverelli G, Raimondi A, Ratta R, Verzoni E, Bregni M, Cortesi E, et al. Cabozantinib in Renal Cell Carcinoma With Brain Metastases: Safety and Efficacy in a Real-World Population. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(4):291–8. doi: 10.1016/j.clgc.2019.05.002
- 21.** Pérez-Ricart A, Gea-Rodríguez E, Roca-Montañana A, Gil-Máñez E, Pérez-Feliu A, Pérez-Ricart A, et al. Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia. *Farmacia Hospitalaria*. 2019; 43(4):128–33. doi: 10.7399/fh.11169
- 22.** Aagaard L, Hansen EH. Side effects of antineoplastic and immunomodulating medications reported by European consumers. *J Res Pharm Pract*. 2013; 2(1):44. doi: 10.4103/2279-042X.114091
- 23.** Martini GG, Rojas GJ, Sánchez de Paz MP, Isa S, Bres Bullrich M, Camino MV, et al. Seguridad de fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores aplicados a la neurología. *Neurol Argentina*. 2019;11(3):136–44. doi: 10.1016/j.neuarg.2019.03.001
- 24.** Schmidinger M, Danesi R. Management of Adverse Events Associated with Cabozantinib Therapy in Renal Cell Carcinoma. *Oncologist*. 2018; 23(3):306–15. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0335
- 25.** Gan CL, Dudani S, Wells JC, Donskov F, Pal SK, Dizman N, et al. Cabozantinib real-world effectiveness in the first-through fourth-line settings for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Cancer Medicine*. 2021; 10(4):1212–21. doi: 10.1002/cam4.3717
- 26.** Albiges L, Fléchon A, Chevreau C, Topart D, Gravis G, Oudard S, et al. Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the CABOREAL Early Access Program. *Eur J Cancer*. 2021; 142:102–11. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.030
- 27.** Martini DJ, Evans ST, Liu Y, Shabto JM, Uner OE, Olsen TA, et al. Analysis of Toxicity and Clinical Outcomes in Full Versus Reduced Starting Dose Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients. *Clin Genitourin Cancer*. 2022; 20(1):53–9. doi: 10.1016/j.clgc.2021.11.004