

- 商品名

CABOMETYX[®] 20/40/60mg，癌必定膜衣錠 20/40/60 毫克

- 學名

Cabozantinib

- 使用方式

- Cabometyx[®]的建議劑量為 60 毫克，每日口服一次。Cabometyx[®]不可和食物同時服用。Cabometyx[®]治療應持續至病人無法再從中獲得臨床效益，或出現無法接受之毒性作用為止。Cabometyx[®]服用時應整粒吞服，不可剝半或磨粉。若病人錯過用藥時間，而距離下一次用藥時間已不到 12 小時，則不可補服用此錯過的劑量。治療期間不可食用已知會抑制 cytochrome P450 的食物或營養補充劑。

- 適應症

- 腎細胞癌

Cabometyx[®]適用於

- 1) 未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。
- 2) 先前經抗血管新生療法治療 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。

- 肝細胞癌

Cabometyx[®]適用於曾接受過 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。

- 健保給付規範

Cabozantinib (如 Cabometyx[®]) (108/11/1)

- 適用於先前經抗血管新生療法治療 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。
- 須經事前審查核准後使用，每次申請療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。
- 每日限用 1 粒。

● 藥品簡介

Cabometyx[®]於 2018 年 10 月取得臺灣衛福部許可證，適用於先前經抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy) 治療的晚期腎細胞癌病患，隨後於 2019 年 7 月取得中度/重度風險晚期腎細胞癌的第一線治療。Cabometyx[®]為一口服多重標靶抑制劑 (multiple tyrosine-kinase inhibitor)，能抑制 VEGFR 活性以阻斷血管新生，並同時抑制 MET 及 AXL 等與腫瘤細胞轉移或對藥物治療產生抗藥性有關的酪氨酸激酶活性來防止患者的病況惡化。根據其 pivotal trial METEOR Study，Cabometyx[®]於晚期腎細胞癌二線治療，PFS、OS 及 ORR 三項治療指標均顯著優於 everolimus，並得到 ESMO，EAU 及 NCCN 建議為二線治療首選 TKI。

● 常見副作用

腹瀉、噁心、嘔吐、疲勞、食慾下降、便秘、高血壓及體重下降等。(詳見表 1 及表 2)。

表 1：≥10% 接受 Cabometyx[®]治療的病人中出現的不良反應

| 不良反應 | Cabometyx [®] (n=331) | | Everolimus (n=322) | |
|------|-----------------------------------|------------|-----------------------|------------|
| | 所有等級 | 第 3 至第 4 級 | 所有等級 | 第 3 至第 4 級 |
| | | | | |

| | 病人的百分比 (%) | | | |
|--------------|------------|-----|----|-----|
| 胃腸消化系統異常 | | | | |
| 腹瀉 | 74 | 11 | 28 | 2 |
| 噁心 | 50 | 4 | 28 | < 1 |
| 嘔吐 | 32 | 2 | 14 | < 1 |
| 口腔炎 | 22 | 2 | 24 | 2 |
| 便秘 | 25 | < 1 | 19 | < 1 |
| 腹痛 | 23 | 4 | 13 | 2 |
| 消化不良 | 12 | < 1 | 5 | 0 |
| 全身性異常及投藥部位狀況 | | | | |
| 疲倦 | 56 | 9 | 47 | 7 |
| 黏膜發炎 | 19 | < 1 | 23 | 3 |
| 虛弱 | 19 | 4 | 16 | 2 |
| 代謝與營養異常 | | | | |
| 食慾下降 | 46 | 3 | 34 | < 1 |
| 皮膚及皮下組織異常 | | | | |
| 肢端紅腫症候群 | 42 | 8 | 6 | < 1 |
| 皮疹 | 23 | < 1 | 43 | < 1 |
| 皮膚乾燥 | 11 | 0 | 10 | 0 |

| | | | | |
|-------------|----|-----|-----|-----|
| 血管異常 | | | | |
| 高血壓 | 39 | 16 | 8 | 3 |
| 檢查異常 | | | | |
| 體重減輕 | 31 | 2 | 12 | 0 |
| 神經系統異常 | | | | |
| 味覺障礙 | 24 | 0 | 9 | 0 |
| 頭痛 | 11 | < 1 | 12 | < 1 |
| 暈眩 | 11 | 0 | 7 | 0 |
| 內分泌異常 | | | | |
| 甲狀腺功能低下 | 21 | 0 | < 1 | < 1 |
| 呼吸、胸部及縱膈腔異常 | | | | |
| 發聲困難 | 20 | < 1 | 4 | 0 |
| 呼吸困難 | 19 | 3 | 29 | 4 |
| 咳嗽 | 18 | < 1 | 33 | < 1 |
| 血液及淋巴異常 | | | | |
| 貧血 | 17 | 5 | 38 | 16 |
| 肌肉骨骼及結締組織異常 | | | | |
| 肢體疼痛 | 14 | 1 | 8 | < 1 |
| 肌肉痙攣 | 13 | 0 | 5 | 0 |

| | | | | |
|--|----|-----|----|-----|
| 關節痛 | 11 | < 1 | 14 | 1 |
| 腎臟及泌尿系統異常 | | | | |
| 蛋白尿 | 12 | 2 | 9 | < 1 |
| <p>■ 其他臨床重要不良反應（所有等級）包括：傷口併發症（2%）、抽搐（< 1%）、胰臟炎（< 1%）、下顎骨壞死（< 1%）和膽汁鬱積性肝炎（< 1%）。</p> <p>■ 根據國家癌症研究院常見不良事件評價標準 4.0 版（NCI-CTCAE v4）</p> | | | | |

表 2：≥25% 接受 Cabometyx® 治療的病人中出現的實驗室檢測異常

| 檢測項目 | Cabometyx® (n=331) | | Everolimus (n=322) | |
|-------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------|
| | 所有等級 | 第 3 至第 4 級 | 所有等級 | 第 3 至第 4 級 |
| 化學 | | | | |
| AST 增加 | 74 | 3 | 40 | < 1 |
| ALT 增加 | 68 | 3 | 32 | < 1 |
| 肌酸酐增加 | 58 | < 1 | 71 | 0 |
| 三酸甘油酯 增加 | 53 | 4 | 73 | 13 |
| 低血磷症 | 48 | 8 | 36 | 5 |
| 高血糖症 | 37 | 2 | 59 | 8 |
| 低白蛋白血 症 | 36 | 2 | 28 | < 1 |

| | | | | |
|---|----|-----|----|-----|
| ALP 升高 | 35 | 2 | 29 | 1 |
| 低血鎂症 | 31 | 7 | 4 | < 1 |
| 低血鈉症 | 30 | 8 | 26 | 6 |
| GGT 增加 | 27 | 5 | 43 | 9 |
| 血液學 | | | | |
| 白血球減少 | 35 | < 1 | 31 | < 1 |
| 絕對嗜中性 白血球數減 少 | 31 | 2 | 17 | < 1 |
| 血紅素減少 | 31 | 4 | 71 | 17 |
| 淋巴球減少 | 25 | 7 | 39 | 12 |
| 血小板減少 | 25 | < 1 | 27 | < 1 |
| <p>■ ALP：鹼性磷酸酶；ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬胺酸轉胺酶；GGT：丙麩胺酸轉移酶。</p> <p>■ 根據國家癌症研究院常見不良事件評價標準 4.0 版 (NCI-CTCAE v4)</p> | | | | |

● 副作用處理方式

處理疑似藥物不良反應時，可能需要暫時停用及/或降低 Cabometyx® 治療的劑量 (請見表 3)。處理 NCI-CTCAE 第 3 級或以上之毒性或無法耐受第 2 級毒性反應時，建議暫停給藥直到不良反應緩解至等級 ≤1 時，再根據以下原則降低劑量重啟治療

- 若原先每日服用 60 毫克，改以每日 40 毫克繼續治療。

- 若原先每日服用 40 毫克，改以每日 20 毫克繼續治療。
- 若原先每日服用 20 毫克，仍可耐受則以每日 20 毫克繼續治療；否則應停藥。

表 3：Cabometyx[®]劑量調整之建議

| 不良反應與嚴重程度 | 治療調整 |
|--------------------------------|---|
| 可耐受且容易處置的第 1 級和第 2 級不良反應 | 通常不需調整劑量。 考慮增加支持性照護。 |
| 無法耐受且無法以降低劑量或支持性照護處置的第 2 級不良反應 | 暫時停用直到不良反應緩解至等級 ≤ 1 。 增加支持性照護。 考慮以降低之劑量重啟治療。 |
| 第 3 級不良反應(除了臨床無相關之實驗室檢測結果異常) | 暫時停用直到不良反應緩解至等級 ≤ 1 。 增加支持性照護。 以降低之劑量重啟治療。 |
| 第 4 級不良反應(除了臨床無相關之實驗室檢測結果異常) | 暫時停用。 機構適用之醫療照護。 如果不良反應緩解至等級 ≤ 1 ，則以降低後之劑量重啟治療。 如果不良反應並未緩解，則永久停用 Cabometyx [®] 。 |

● 警告和注意事項

以下之任何情形，應永久停止使用 Cabometyx®：

- 嚴重出血
- 出現腸胃道 (GI) 穿孔或無法處理的瘻管
- 嚴重的血栓栓塞事件 (例如，心肌梗塞、腦梗塞)
- 雖給與最佳醫療處理，但仍有高血壓危象或嚴重高血壓
- 腎病症候群
- 可逆性後腦部白質病變症候群

● 重要臨床試驗

■ METEOR

METEOR Study 為一項隨機分派、開放式、多中心的試驗，針對先前至少接受過一次抗血管新生療法治療的晚期或轉移性腎細胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 病人，評估 cabozantinib 相較於 everolimus 的療效與安全性。病人隨機被分派至接受每日口服 60 mg cabozantinib (N=330) 或接受每日口服 10 mg everolimus (N=328)。多數病患為男性 (75%)，年齡中位數為 62 歲。69% 的病人先前只接受過一次抗血管新生療法治療。病人依據 MSKCC(Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 標準進行預後風險分類，46% 為佳 (0 項風險因子)、42% 為中等 (1 項風險因子)、13% 為差 (2 或 3 項風險因子)。54% 的病患罹患 3 種以上器官轉移疾病，包括肺臟 (63%)、淋巴結 (62%)、肝臟 (29%) 以及骨骼 (22%)。

此試驗之主要療效結果測量為評估其無惡化存活期 (progression-free survival [PFS])。其他的療效指標為整體存活期 (overall survival [OS]) 以及反應率 (object response rate

[ORR]) 。

試驗結果：與 everolimus 相較，cabozantinib 證實可顯著改善 PFS、OS 及 ORP (圖 1、表 4、圖 2、表 5 及表 6)

圖 1：METEOR Study 之 PFS (無惡化存活期)

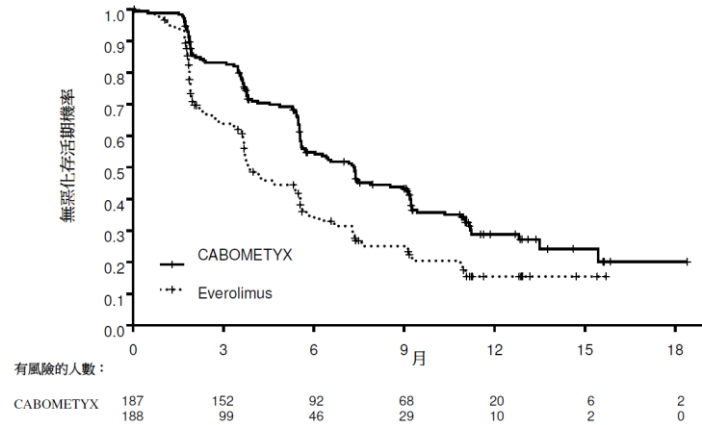


表 4：METEOR Study 之 PFS (無惡化存活期)

| 評估指標 | Cabometyx® | Everolimus |
|----------------------------|---|-------------------|
| PFS 中位數(95% CI)·(月) | 7.4 (5.6 · 9.1) | 3.8 (3.7 · 5.4) |
| HR (95% CI) · <i>p</i> 值 | 0.58 (0.45, 0.74) · <i>p</i> < 0.0001 | |

圖 2：METEOR Study 之 OS (整體存活期)

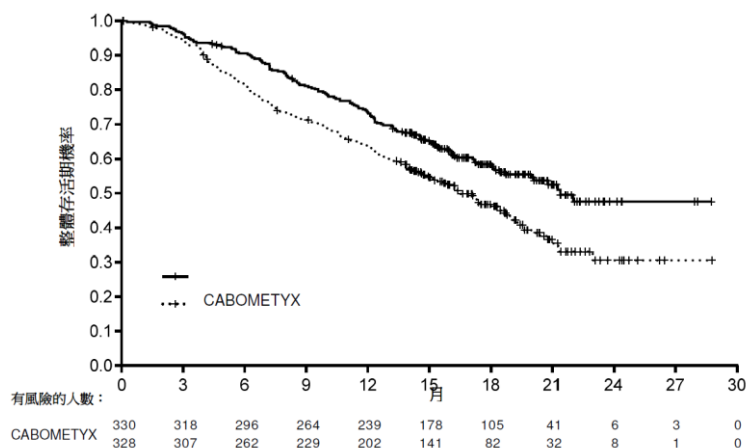


表 5：METEOR Study 之 OS (整體存活期)

| 評估指標 | Cabometyx [®] | Everolimus |
|----------------------------|--|----------------------|
| OS 中位數 (95% CI) · (月) | 21.4 (18.7 · NE) | 16.5 (14.7 · 18.8) |
| HR (95% CI) · <i>p</i> 值 | 0.66 (0.53 · 0.83) · <i>p</i> = 0.0003 | |

表 6：METEOR Study 之 ORR (客觀反應率)

| 評估指標 | Cabometyx [®] | Everolimus |
|--------------------|------------------------|----------------|
| 確認的 ORR (95% CI) | 17% (13% · 22%) | 3% (2% · 6%) |
| <i>p</i> 值 | <i>p</i> < 0.0001 | |

■ CABOSUN

CABOSUN Study 為一項隨機、開放性、多中心試驗，針對先前不曾接受過治療的晚期腎細胞癌 (RCC) 病人，評估 cabozantinib 相較於 sunitinib 的療效。病患經隨機分配，分別接受每日一次口服 cabozantinib 60mg (79 名)，或每日一次口服 sunitinib 50 mg (78 名) (連續治療 4 週後停藥 2 週)，治療直至發生疾病惡化或無法接受的毒性為止。所有病人須符合國際轉移性腎細胞癌聯合資料庫 (IMDC) 之風險族群分類標準所定義之中度或重度風險疾病。大多數病人為男性 (78%)，年齡中位數為 63 歲。病患依據 IMDC 風險族群分類有 81% 為中度 (1-2 項風險因子) 及 19% 為重度 (≥3 項風險因子)。ECOG 為

0 的患者佔 46% ，為 1 的患者有 41% ，為 2 的患者有 13% 。

療效評估指標為無惡化存活期 (PFS) 、整體存活期 (overall survival [OS]) 以及反應率 (object response rate [ORR]) ，結果顯示 cabozantinib 相較於 sunitinib ，其 PFS 獲得統計上顯著地改善。療效結果呈現於表 7 。

表 7：CABOSUN Study 之療效結果

| 評估指標 | Cabometyx® | Sunitinib |
|----------------------------|--|-------------------|
| 無惡化存活期 | | |
| 事件數 (%) | 43 (54) | 49 (63) |
| PFS 中位數(95% CI) · (月) | 8.6 (6.8 · 14.0) | 5.3 (3.0 · 8.2) |
| HR (95% CI) · <i>p</i> 值 | 0.48 (0.31 · 0.74) · <i>p</i> = 0.0008 | |
| 整體存活期 | | |
| 事件數 (95%) | 43 (54) | 47 (60) |
| HR (95% CI) | 0.80 (0.53, 1.21) | |
| 確認的 ORR (95% CI) | 20% (12.0 · 30.8) | 9% (3.7 · 17.6) |