

**可泰利<sup>®</sup>** 膜衣錠 20 毫克**Cotellic<sup>®</sup>** film-coated tablets 20mg  
cobimetinib

衛部藥輸字第 號

**1. 說明****1.1 治療/藥理分類**

Cobimetinib 是小分子藥物，為強效且高度選擇的 MEK1 及 MEK2 酪胺酸-蘇胺酸激酶之標靶抑制劑。

ATC Code：未定。

**1.2 劑型**

膜衣錠。

**1.3 使用途徑**

口服。

**1.4 無菌/放射活性**

不適用。

**1.5 成分及含量**

有效成份：cobimetinib。

每一膜衣錠含 20 毫克的 cobimetinib (等同於 22 毫克的 cobimetinib hemifumarate salt)。

賦形劑：Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, Megnesium Stearate, Polyvinyl alcohol, Titanium dioxide, Macrogol/PEG3350, Talc。

**2. 臨床特性****2.1 適應症**

Cotellic 與 Zelboraf 併用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的黑色素瘤患者。

**2.2 用法用量****一般**

Cotellic 治療應在有癌症患者治療照護經驗之醫護人員的管理下開始。

接受 Cotellic 併用 Zelboraf 治療前，患者必須經驗證後的檢驗方式確認 BRAF V600 突變陽性腫瘤。

亦請參見與 Cotellic 併用藥物 Zelboraf 之核准仿單。

**標準劑量**

Cotellic 建議劑量為 60 毫克 (三顆 20 毫克錠劑)，一天 1 次。

Cotellic 治療以 28 天為一週期。每一治療週期包括連續服用 21 天(治療期：第 1 天至第 21 天)，一天 1 次，每次三顆 20 毫克錠劑(60 毫克)；之後停止服用 Cotellic 7 天(治療休息期：第 22 至第 28 天)。

每次服用三顆 20 毫克錠劑(60 毫克)可與食物併服或空腹服用(見 3.2.1 吸收)。Cotellic 錠劑應搭配開水整顆吞服。

**治療時間**

患者應持續接受 Cotellic 治療，直到治療不再有幫助或出現無法接受之毒性為止。

**延遲或遺漏劑量**

如果漏服劑量，可在距離下一劑 12 小時前補服，以維持一天 1 次的療程。

**嘔吐**

如果服用 Cotellic 後發生嘔吐，患者當天不應再服用 Cotellic 額外劑量，且應於次日依處方再繼續治療。

**劑量調整建議****一般**

Cotellic 劑量調整應基於處方醫師對於各個病患的安全性及耐受度的評估。

如果因毒性關係而略過劑量，則該漏服劑量不應補服。劑量一旦降低後就不應於之後再增加。

Cotellic 劑量調整可與 Zelboraf 的劑量調整分開。單一藥物或是兩藥皆調降劑量應取決於臨床評估。

表 1 為一般情形之 Cotellic 劑量調整建議。

**表 1 Cotellic 劑量調整建議**

等級 (CTC-AE)*	Cotellic 建議劑量
第 1 級或第 2 級(可耐受)	不須調整劑量。
第 2 級(不可耐受)或第 3/4 級	
第 1 次出現	中斷治療直到恢復至≤第 1 級，以每天一次 40 毫克再開始治療。
第 2 次出現	中斷治療直到恢復至≤第 1 級，以每天一次 20 毫克再開始治療。
第 3 次出現	考慮永遠停用。

\* 臨床不良事件的強度，是依不良事件通用術語標準(CTC-AE)來分級。

**特定藥物不良反應之劑量調整建議****左心室功能不全**

如果出現 Cotellic 所導致的心臟症狀且 Cotellic 暫時停藥後仍未改善，應考慮永遠停止 Cotellic 的治療。

**表 2 患者左心室射出率(LVEF)較基準值低之 Cotellic 劑量調整建議**

患者	LVEF 值	Cotellic 劑量調整建議	治療暫停後的 LVEF 值	Cotellic 每日建議劑量
無症狀的	≥50% (或 40-49%且基準值降低之絕對值<10%)	繼續目前劑量	無	無
	<40% (或 40-49%且基準值降低之絕對值≥10%)	中斷治療 2 週	基準值降低之絕對值<10%	第 1 次發生：40mg 第 2 次發生：20mg 第 3 次發生：永遠停用
			<40% (或基準值降低之絕對值≥10%)	永遠停用
有症狀的	不適用	中斷治療 4 週	無症狀且基準值降低之絕對值<10%	第 1 次發生：40mg 第 2 次發生：20mg 第 3 次發生：永遠停用

			無症狀且 <40% (或基準值降低之 絕對值≥10%)	永遠停用
			有症狀且不論 LVEF 值	永遠停用

Cotellic 的治療有所調整(如臨床指示)時，Zelboraf 的治療是可以繼續。

### 肌酸激酶(CPK)升高

毋需為了控制無症狀的肌酸激酶(CPK)升高而做 Cotellic 的劑量調整或中斷(見 2.6.1.1 不良反應之實驗室檢驗值異常)。

### 肝功能實驗室檢驗值異常

若發生≤第 2 級肝功能檢驗值異常，Cotellic 和 Zelboraf 應繼續依處方劑量使用。

第 3 級：繼續依處方劑量使用 Cotellic。可視臨床需要減少 Zelboraf 的劑量。請見 Zelboraf 仿單。

第 4 級：中斷 Cotellic 治療和 Zelboraf 治療。如果肝功能檢驗值異常在 4 週內改善至≤第 1 級，則以減少 20 毫克的 Cotellic 劑量與在臨床上適用的 Zelboraf 劑量重新開始治療。請見 Zelboraf 仿單。

如果肝功能檢驗值異常未在 4 週內恢復至≤第 1 級，或第 4 級肝功能檢驗值異常復發，則停止 Cotellic 治療和 Zelboraf 治療。

### 光敏感

應以支持療法控制≤第 2 級(可耐受)的光敏感反應。

第 2 級(不可耐受)或≥第 3 級的光敏感反應：應中斷 Cotellic 和 Zelboraf 至情況緩解到≤第 1 級。可不改變 Cotellic 的劑量重新開始治療。Zelboraf 劑量應被降低，請見 Zelboraf 仿單。

### 皮疹

以 Cotellic 或 Zelboraf 治療可能發生皮疹事件。依照臨床指示，Cotellic 及/或 Zelboraf 可以被中斷及/或降低。另外，當：

≤第 2 級(可耐受)皮疹：應以支持療法控制。

第 2 級(不可耐受)或≥第 3 級皮疹：

痤瘡狀皮疹：依表 1 進行 Cotellic 一般劑量調整。當 Cotellic 的治療有所調整(如臨床指示)時，Zelboraf 劑量是可以繼續的。

非痤瘡狀皮疹或斑丘疹：Cotellic 劑量可以繼續(如臨床指示)而不做調整。Zelboraf 劑量可以被暫時中斷及/或降低，請見 Zelboraf 仿單。

#### 2.2.1 特殊劑量指示

**老年人**：≥65 歲的老年人不需調整 Cotellic 劑量。

**兒童**：兒童和青少年(<18 歲)使用 Cotellic 的安全性及療效尚未建立。

**腎功能不全**：根據族群藥動學分析，建議輕度或中度腎功能不全患者不需調整劑量。重度腎功能不全患者使用 Cotellic 的安全性及療效則尚未建立(見 3.2.5 特殊族群的藥動學)。

**肝功能不全**：肝功能不全的患者使用 Cotellic 的安全性及療效尚未建立(見 3.2.5 特殊族群的藥動學)。

## 2.3 禁忌

已知對 cobimetinib 或任何賦形劑過敏的患者禁止使用 Cotellic。

## 2.4 警語及注意事項

### 2.4.1 一般

亦請參見 Cotellic 併用藥物 Zelboraf 之核准仿單。

#### **漿液性視網膜病變(Serous retinopathy)**

曾在以 MEK 抑制劑(含 Cotellic)治療的患者觀察到漿液性視網膜病變(液體累積於視網膜層)(見 2.6.1 不良反應之臨床試驗)。多數被報告的事件為脈絡膜視網膜病變或視網膜剝離。漿液性視網膜病變事件的起始時間中位數為 1 個月(範圍 0-9 個月)。大多數在臨床試驗觀察到的事件在劑量中斷或降低後，都痊癒或改善到無症狀第 1 級。

患者若有新的或加重的視覺障礙，建議做視力檢查。如被診斷出漿液性視網膜病變，則應停用 Cotellic 直到視覺症狀改善到≤第 1 級。可用中斷治療、降低劑量或終止治療來控制漿液性視網膜病變(見 2.2 用法用量之劑量調整建議，表 1)。

#### **左心室功能不全**

使用 Cotellic 的患者曾被報告左心室射出率(LVEF)有較基準期降低的情形(見 2.6.1 不良反應之臨床試驗)。事件的起始時間中位數為 4 個月(範圍 1-13 個月)。

應於開始治療前評估 LVEF 以建立基準值，之後於治療的第 1 個月及至少每 3 個月或依據臨床指示進行評估直到治療終止。LVEF 自基準期降低的情形可用中斷治療、降低劑量或終止治療來控制(見 2.2 用法用量之劑量調整建議，左心室功能不全)。

所有以降低劑量 Cotellic 重新開始治療的患者都應於大約第 2、4、10、16 週，以及之後依照臨床指示來做 LVEF 的測量。

LVEF 基準值低於正常值下限或低於 50% 之患者尚未被研究。

#### **肝功能實驗室檢驗值異常**

Cotellic 併用 Zelboraf 時和單獨使用 Zelboraf 時可能會發生肝功能檢驗值異常(見 Zelboraf 仿單)。

接受 Cotellic 併用 Zelboraf 治療的患者曾觀察到肝功能檢驗值異常，特別是丙胺酸轉胺酶(ALT)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)和鹼性磷酸酶(ALP)的增加(見 2.6.1.1 不良反應之實驗室檢驗值異常)。

在併用治療開始前及治療期間每月一次，或根據臨床指示增加頻率，透過肝功能檢驗監測肝功能檢驗值的異常。

可用中斷治療或減少 Zelboraf 的劑量，控制第 3 級肝功能檢驗值異常。可同時對 Cotellic 和 Zelboraf 進行中斷、減少劑量或終止治療，以控制第 4 級肝功能檢驗值異常(見 2.2 用法用量之劑量調整建議)。

### 2.4.2 藥物濫用及依賴性

無資料。

### 2.4.3 駕駛及操作機械的能力

目前尚無 Cotellic 對駕駛或操作機械能力影響之研究。

臨床試驗中曾報告某些使用 Cotellic 的患者有視覺障礙(見 2.4.1 警語及注意事項之一般，漿液性視網膜病變與 2.6.1 不良反應之臨床試驗)。如果患者視力受損，應建議患者在諮詢其處方醫師前不得駕駛或操作機械。

#### 2.4.4 實驗室檢驗值

見 2.6.1 不良反應。

#### 2.4.5 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用

##### **併用藥物對 cobimetinib 之影響**

##### **CYP3A 抑制劑/促進劑：**

Cobimetinib 是由 CYP3A 代謝。健康受試者體內若有強效 CYP3A 抑制劑(itraconazole)存在時，cobimetinib 的 AUC 增加大約 7 倍。由於 Cobimetinib 是 CYP3A 的敏感受質，在 CYP3A 促進劑的存在下有可能會使 cobimetinib 暴露量降低。因此，不建議併用強效 CYP3A 促進劑和抑制劑。當 cobimetinib 併用中度 CYP3A 促進劑和抑制劑時要謹慎。

##### **抑胃酸藥物：**

Cobimetinib 的藥動學不會因併用氫離子幫浦抑制劑而改變。曾於體內存在 rabeprazole (一種氫離子幫浦抑制劑)的健康受試者給予 cobimetinib，以決定胃中 pH 值升高的影響。因而得知，胃中 pH 值升高不影響 cobimetinib 的吸收。

##### ***Cobimetinib 對併用藥物之影響***

##### **CYP 受質：**

體外研究資料顯示 cobimetinib 是 CYP3A 和 CYP2D6 的抑制劑。在一個研究癌症患者藥物交互作用的臨床試驗顯示，midazolam (一個敏感的 CYP3A 受質)和 dextromethorphan (一個敏感的 CYP2D6 受質)的血漿濃度不因 cobimetinib 的存在而改變。因此，cobimetinib 可與是 CYP3A 和 CYP2D6 受質的藥物併用。

##### ***其他抗癌藥物***

##### **Zelboraf：**

沒有證據顯示在無法以手術切除或轉移性黑色素瘤患者併服 Cotellic 和 Zelboraf 有臨床上顯著的藥物交互作用。

##### ***Cobimetinib 對藥物傳輸系統之影響***

體外研究顯示 cobimetinib 是 P-糖蛋白(P-gp)的受質而非其抑制劑。體外研究也顯示 cobimetinib 是一個弱效至中效的乳癌抗藥蛋白(BCRP)抑制劑而非其受質。

體外研究顯示 cobimetinib 不是肝臟吸收運輸蛋白 OATP1B1、OATP1B3 和 OCT1 之受質，但它可微弱地抑制這些運輸蛋白。這些發現與臨床相關性尚未被研究。

Cobimetinib 不是 OAT1、OAT3 或 OCT2 的抑制劑。Cobimetinib 不太可能改變這些運輸蛋白受質藥品的肝臟攝取或腎臟排除。

## 2.5 特殊族群的使用

### 2.5.1 懷孕

不建議懷孕期間使用 Cotellic。

沒有懷孕女性使用 Cotellic 的相關資料。當投予給懷孕大鼠時，在臨床相關暴露量下，cobimetinib 會導致胚胎死亡及胎兒大血管和頭骨畸形(見 3.3.4 致畸性)。

Cotellic 治療期間及治療終止後至少三個月內要採取兩種有效的避孕方式。

### 2.5.2 生產與分娩

生產和分娩時使用 Cotellic 的安全性尚未被建立。

### 2.5.3 授乳母親

Cotellic 是否會分泌到人乳中仍未知。對於新生兒/嬰兒的風險無法被排除。衡量本藥對母親的重要性，應決定要建議哺餵母乳或是使用本藥。

### 2.5.4 小兒使用

兒童和青少年(<18歲)使用 Cotellic 的安全性及療效尚未建立。

### 2.5.5 老年人使用

年齡對 Cotellic 暴露量沒有影響(見 3.2.5 特殊族群的藥動學)。

### 2.5.6 性別

性別對 Cotellic 暴露量沒有影響(見 3.2.5 特殊族群的藥動學)。

### 2.5.7 腎功能不全

根據族群藥動學分析，輕度或中度腎功能不全患者不需做劑量調整。重度腎功能不全患者使用 Cotellic 的安全性及療效則尚未建立(見 3.2.5 特殊族群的藥動學)

### 2.5.8 肝功能不全

肝功能不全患者使用 Cotellic 的安全性及療效尚未建立(見 3.2.5 特殊族群的藥動學)。

## 2.6 不良反應

### 2.6.1 臨床試驗

Cotellic 與 Zelboraf 併用的安全性曾於 247 名患有晚期 BRAF V600 突變黑色素瘤患者的試驗 GO28141 進行評估。

Cotellic 與 Zelboraf 組第一次發生 $\geq$ 第 3 級不良事件的時間中位數為 0.6 個月，在安慰劑與 Zelboraf 組則為 0.8 個月。

Cotellic 與 Zelboraf 併用的安全性也曾於 129 名患有晚期 BRAF V600 突變黑色素瘤患者的試驗 NO25395 進行評估。試驗 NO25395 得到的安全性概況和試驗 GO28141 觀察到的一致。

下表是在以 Cotellic 併用 Zelboraf 治療之第三期臨床試驗中，與對照組相比，患者發生藥物不良反應的發生率有高 $\geq$ 5%(所有等級)或高 $\geq$ 2%(第 3-4 級)之總結。頻率分類方式：極常見( $\geq$ 1/10)、常見( $\geq$ 1/100 到 <1/10)、不常見( $\geq$ 1/1,000 到 <1/100)、罕見( $\geq$ 1/10,000 到 <1/1000)、極罕見(<1/10,000)。

表 3 所有等級(和對照組比較發生率 $\geq$ 5%)或第 3-4 級(和對照組比較發生率 $\geq$ 2%)的不良反應

藥物不良反應	第三期臨床試驗 GO28141				頻率 <sup>a</sup> (所有等級)
	Cotellic+Zelboraf (n=247)		安慰劑+Zelboraf (n=246)		
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	
血液及淋巴系統異常 貧血	13	2	8	2	極常見
眼睛異常 脈絡膜視網膜病變	13	<1	<1	-	極常見
視力模糊	10	-	2	-	極常見
視網膜剝離	9	2	<1	-	常見
胃腸道異常 腹瀉	60	6	31	1	極常見

噁心	41	1	25	1	極常見
嘔吐	24	1	13	1	極常見
<b>全身性不適及給藥部位狀況</b>					
發燒	28	2	23	-	極常見
發抖	10	-	5	-	極常見
<b>檢查數據</b>					
心臟射出分率(EF)降低	9	2	4	1	常見
<b>代謝及營養異常</b>					
脫水	4	2	1	-	常見
低血鈉症	5	2	1	<1	常見
<b>良性、惡性和性質未明的腫瘤</b>					
基底細胞癌	4	4	2	2	常見
<b>皮膚與皮下組織異常</b>					
光敏感 <sup>b</sup>	47	4	36	-	極常見
斑丘疹	15	7	15	5	極常見
瘡瘡狀皮膚炎	14	2	9	1	極常見
<b>血管異常</b>					
高血壓	15	4	8	2	極常見

<sup>a</sup> 根據第三期臨床試驗 GO28141 之所有等級不良事件。

<sup>b</sup> 包含光敏感反應、曬傷、日曬皮膚炎、日光性彈性纖維病變。

**下列藥物不良反應(所有等級)為試驗 GO28141 中 Cotellic 組相較於對照組有<5%的較高發生率：**

**眼睛異常：**視覺損傷(Cotellic+Zelboraf 組為 3%，安慰劑+Zelboraf 組為 0%)(見 2.4.1 警語及注意事項之一般與 2.4.3 駕駛及操作機械之能力)

**代謝及營養異常：**高血糖症(Cotellic+Zelboraf 組為 3%，安慰劑+Zelboraf 組為 1%)、低血磷症(Cotellic+Zelboraf 組為 4%，安慰劑+Zelboraf 組為 1%)

**呼吸道、胸腔和縱隔膜異常：**肺炎(Cotellic+Zelboraf 組為 1%，安慰劑+Zelboraf 組為<1%)

**皮膚與皮下組織異常：**皮疹(Cotellic+Zelboraf 組為 40%，安慰劑+Zelboraf 組為 38%)

### 特定不良反應的進一步資訊

#### 出血

出血事件在 Cotellic+Zelboraf 組相較於安慰劑+Zelboraf 組較常被報告(所有類型和等級：13%比 7%)。Cotellic+Zelboraf 組較常被觀察到的是腦出血 (1%比 0%)、胃腸道出血 (4%比 2%)、生殖系統出血 (2%比 1%) 和血尿 (3%比 1%)。

大多數的事件為第 1 或第 2 級且為非嚴重事件(Cotellic+Zelboraf 組比安慰劑+Zelboraf 組為 12%比 7%)。患者發生第 3-5 級事件的發生率在每一組皆為 1%。

#### 光敏感

光敏感事件在 Cotellic+Zelboraf 組相較於安慰劑+Zelboraf 組較常被觀察到(47%比 36%)。大多數事件為第 1 或第 2 級，≥第 3 級的事件在 Cotellic+Zelboraf 組的發生率為 4%、在安慰劑+Zelboraf 組為 0%。

≥第3級事件的發生時間並沒有明顯的趨勢。≥第3級的光敏感事件在 Cotellic+Zelboraf 組是以給予基本的外用藥物並中斷 Cotellic 和 Zelboraf 兩者劑量的方式來治療(見 2.2 用法用量之劑量調整建議，表 1)。

沒有證據顯示單獨給予 cobimetinib 會導致光毒性。

### 表皮鱗狀細胞癌、角質棘皮瘤和過度角化症

表皮鱗狀細胞癌在 Cotellic+Zelboraf 組相較於安慰劑+Zelboraf 組有較低的發生率(所有等級：3%比 13%)。角質棘皮瘤在 Cotellic+Zelboraf 組相較於安慰劑+Zelboraf 組有較低的發生率(所有等級：2%比 9%)。過度角化症在 Cotellic+Zelboraf 組相較於安慰劑+Zelboraf 組有較低的發生率(所有等級：11%比 31%)。

#### 2.6.1.1 實驗室檢驗值異常

表 4 第三期臨床試驗 GO28141 中觀察到的肝臟及其他實驗室檢驗值

檢驗項目*	Cotellic+Zelboraf (n=247) (%)		安慰劑+Zelboraf (n=246) (%)	
	所有等級	第 3-4 級	所有等級	第 3-4 級
<b>肝功能檢驗</b>				
ALP 升高	69	7	55	3
ALT 升高	67	11	54	5
AST 升高	71	7	43	2
GGT 升高	62	20	59	17
血膽紅素升高	34	2	43	1
<b>其他實驗室檢驗值異常</b>				
血中 CPK 升高	70	12	14	<1

\* 依據通報的實驗數據。

ALP-鹼性磷酸酶，ALT-丙胺酸轉胺酶，AST-天門冬胺酸轉胺酶，GGT-丙麩醯胺轉移酶，CPK-肌酸激酶。

#### 2.6.2 上市後經驗

不適用。

##### 2.6.2.1 實驗室檢驗值異常

不適用。

### 2.7 過量

在人體臨床試驗裡沒有過量的經驗。若有疑似過量的情況，應停用 Cotellic 並開始使用支持療法。Cotellic 過量沒有特定的解毒劑。

## 3. 藥理學特性及作用

### 3.1 藥效學特性

#### 3.1.1 作用機轉

有絲分裂原活化蛋白激酶(MAPK)/細胞外信號調節激酶(MEK)路徑為調節細胞增生、細胞週期調節、細胞存活、血管新生和細胞遷移的主要信息路徑。

Cotellic 為口服、針對 MEK1/2 有高度選擇性的異位抑制劑。在生化和細胞研究中顯示其有高度抑制效力，在異種移植腫瘤模型中顯示其在體內有廣泛的抗腫瘤活性，其中包含 BRAF 和 KRAS 突變的腫瘤。

在生化和結構研究中顯示，Cotellic 與 MEK 的互動方式，較不易受到 MEK 磷酸化時動態結構改變的影響。因此，Cotellic 在 MEK 磷酸化時仍可維持對 MEK 的結合力及抑制活性。因為這個特別的異位抑制機轉，Cotellic 在高 MEK 磷酸化的癌症細胞株和腫瘤裡展現最強的活性，如同時常在 BRAF 突變腫瘤所觀察到的。

在臨床前研究中，MAPK 失調的癌細胞和腫瘤經 Cotellic 處理後會造成 ERK1/2 (唯一已知的 MEK1/2 受質) 的磷酸化被抑制。MAPK 路徑的功能性調節仰賴 ERK1/2 活性，ERK1/2 會磷酸化細胞質和細胞核內會引起細胞週期進行、細胞增生、存活和遷移的蛋白質。因此，藉由抑制 MEK1/2 信息節點，使 Cotellic 能對抗因 MAPK 路徑所誘發的促有絲分裂與致癌的活性。

藉由同時針對 BRAF 和 MEK，Zelboraf 和 Cotellic 的併用可經由 MEK1/2 抑制 MAPK 路徑的再活化，導致在臨床前模型中比起單獨使用 Zelboraf 有較強的信息抑制、更多的腫瘤細胞凋亡和增加的腫瘤反應。

### 3.1.2 臨床/療效研究

#### 試驗 GO28141

試驗 GO28141 是一個多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的第三期試驗，以評估患有 BRAF V600 突變陽性且無法切除的局部晚期(第 IIIc 期)或轉移性(第 IV 期)黑色素瘤的患者在併服 Cotellic 和 Zelboraf 比較使用 Zelboraf 和安慰劑之安全性及療效。

患者主要的基期特性包括：58% 為男性、年齡中位數為 55 歲 (範圍 23 到 88 歲)、60% 有轉移性黑色素瘤第 M1c 期、與在 Cotellic+Zelboraf 組有 46.3%、在安慰劑+Zelboraf 組有 43.0% 的患者有 LDH 升高。

以 cobas<sup>®</sup> 4800 BRAF V600 突變檢驗證實有 BRAF V600 突變後，495 名患有無法切除的局部晚期或轉移性黑色素瘤患者被隨機分配到下列其中之一：

- 每 28 天為一次療程。第 1-21 天每日服用一次安慰劑及第 1-28 天每日服用兩次 960 毫克的 Zelboraf。
- 每 28 天為一次療程。第 1-21 天每日服用一次 60 毫克的 Cotellic 及第 1-28 天每日服用兩次 960 毫克的 Zelboraf。

試驗主要指標為試驗主持人評估的無疾病惡化存活期(PFS)。次要療效指標包含總體存活期(OS)、客觀反應率、反應時間和獨立審查機構(IRF)評估的 PFS。

療效結果總結於下表。

表 5 試驗 GO28141 的療效結果

	Cotellic+Zelboraf N=247	安慰劑+Zelboraf N=248
<b>主要指標</b>		
無疾病惡化存活期(試驗主持人) <sup>a</sup>		
中位數(KM 估計-月)	9.9	6.2
95% CI	(9.0, NE)	(5.6, 7.4)
風險比(95% CI)	0.51 (0.39; 0.68) (p 值<0.0001)	
<b>重要的次要指標</b>		
無疾病惡化存活期(獨立審查機構) <sup>b,c</sup>		
中位數(KM 估計-月)	11.3	6.0
95% CI	(8.5, NE)	(5.6, 7.5)
風險比(95% CI)	0.60 (0.45; 0.79) (p 值=0.0003)	

<b>總體存活期</b>		
風險比(95% CI) <sup>c</sup>	0.65 (0.42, 1.00) (p 值=0.0463 <sup>e</sup> )	
9 個月時的總體存活期率 (KM-估計)%	81.1 (74.7, 87.5)	72.5 (65.2, 79.8)
客觀反應率(ORR) <sup>a</sup>	167 (67.6%)	111 (44.8%)
客觀反應率的 95% CI <sup>d</sup>	(61.4%, 73.4%)	(38.5%, 51.2%)
客觀反應率的差異% (95% CI) <sup>f</sup>	22.85 (14.13, 31.58) (p 值<0.0001)	
<b>最佳總反應</b>		
完全反應	25 (10.1%)	11 (4.4%)
部分反應	142 (57.5%)	100 (40.3%)
穩定疾病	49 (19.8%)	105 (42.3%)
<b>反應期間</b>		
反應期間中位數(月)	NE	7.3
中位數的 95% CI	9.3, NE	5.8, NE

<sup>a</sup> 試驗主持人以 RECIST 1.1 版本評估和確認

<sup>b</sup> 獨立審查機構以 RECIST 1.1 版本評估和確認

<sup>c</sup> 以地理區域和轉移分類(疾病階段)分層分析

<sup>d</sup> 使用 Clopper-Pearson 方法

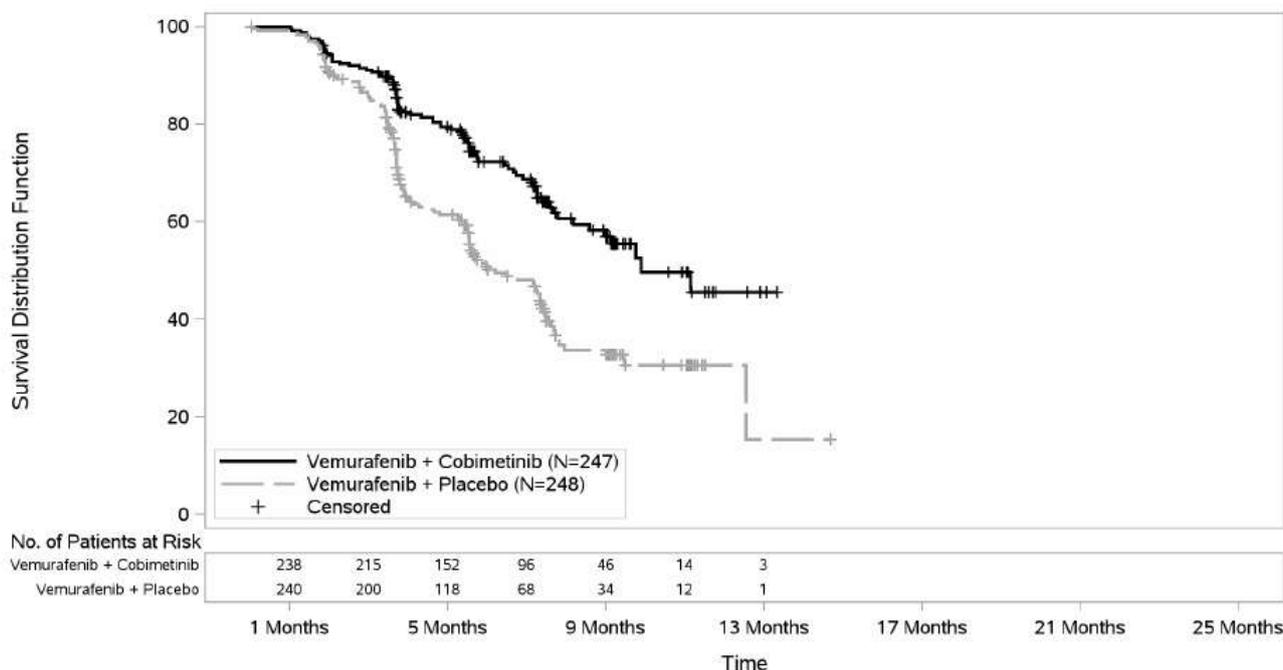
<sup>e</sup> 沒有超過事先定義的顯著意義界限(p 值<0.0000037)

<sup>f</sup> 使用 Hauck-Anderson 方法

NE=無法評估，KM=Kaplan-Meier，CI=信賴區間

以下圖表所提之 Vemurafenib 藥品，即為 Zelboraf<sup>®</sup>。

**圖 1 試驗主持人評估的無疾病惡化存活期(PFS)之 Kaplan-Meier 曲線圖 - 意圖治療族群**



**圖 2 總體存活期(OS)之 Kaplan-Meier 曲線圖 - 意圖治療族群**

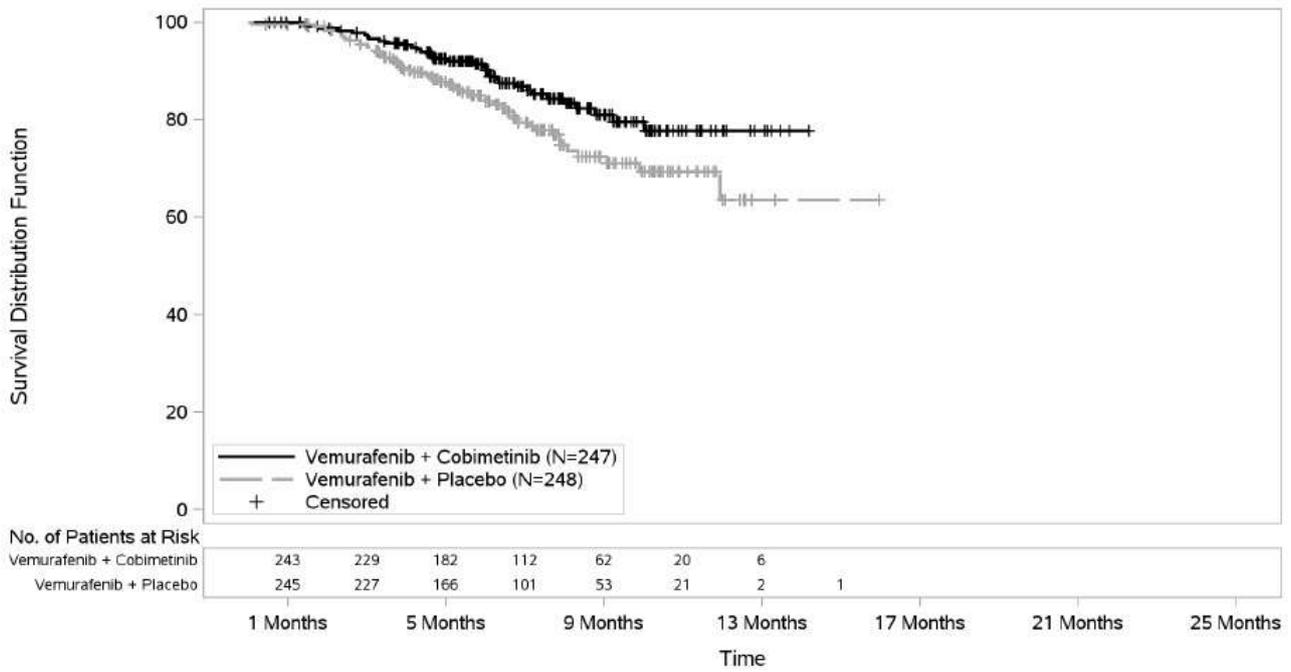
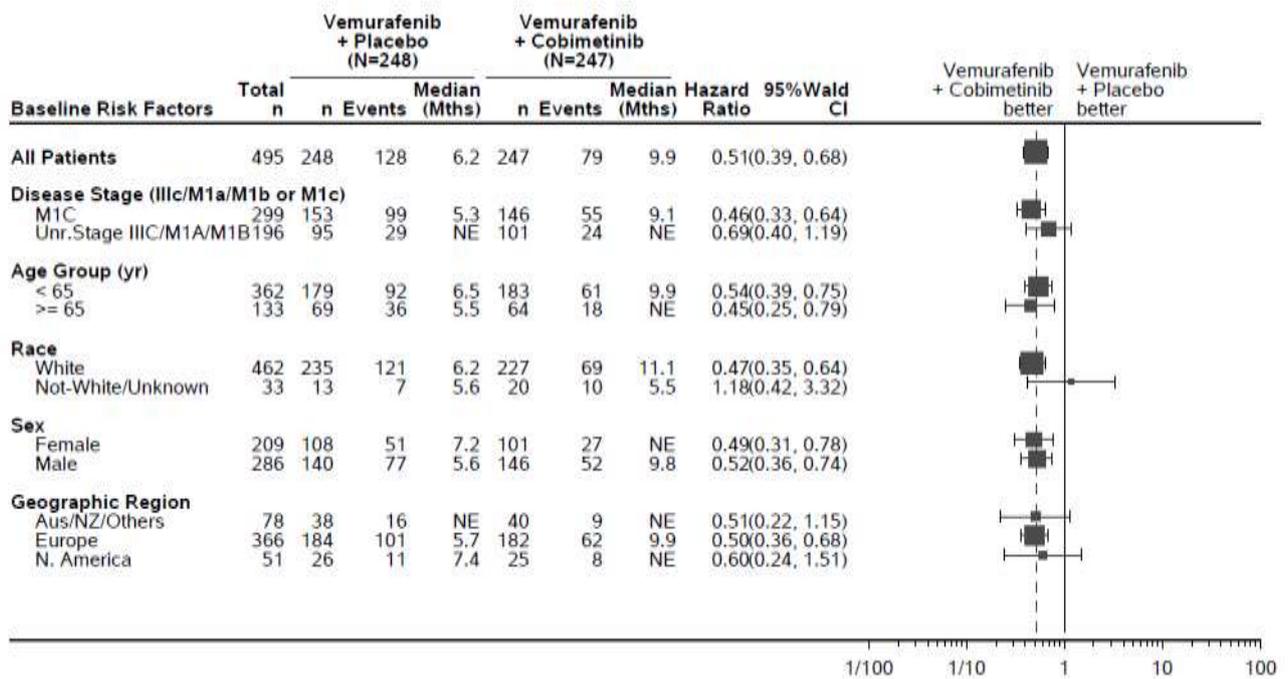


圖 3 PFS 次族群分析風險比之森林圖 - 意圖治療族群



Baseline Risk Factors	Total n	Vemurafenib + Placebo (N=248)		Vemurafenib + Cobimetinib (N=247)		Median (Mths)	Hazard Ratio	95%Wald CI	Vemurafenib + Cobimetinib better	Vemurafenib + Placebo better
		n	Events	n	Events					
<b>All Patients</b>	495	248	128	6.2	247	79	9.9	0.51 (0.39, 0.68)		
<b>ECOG Performance Status</b>										
Unknown	8	4	2	NE	4	1	NE	<0.01 (0.00, NE)		
0	348	164	75	7.5	184	57	9.9	0.60 (0.42, 0.85)		
1	138	80	51	5.5	58	21	11.1	0.40 (0.24, 0.67)		
2	1	1	1	NE	1	0	NE	NE (NE, NE)		
<b>Screening Serum LDH</b>										
Unknown	11	6	4	3.4	5	0	NE	<0.01 (0.00, NE)		
Elevated	216	104	67	4.7	112	51	7.7	0.55 (0.38, 0.79)		
Normal	268	138	57	7.5	130	28	NE	0.45 (0.29, 0.71)		
<b>Prior Treated Brain Metastasis</b>										
Yes	3	2	1	NE	1	1	5.4	1.41(0.08, 23.57)		
No	492	246	127	6.2	246	78	9.9	0.51 (0.38, 0.67)		
<b>Prior Adjuvant Therapy</b>										
Yes	48	24	11	7.2	24	6	NE	0.50 (0.18, 1.35)		
No	447	224	117	6.0	223	73	9.9	0.51 (0.38, 0.69)		
<b>BRAF V600 Mutation Status</b>										
V600E	344	174	88	6.5	170	58	NE	0.57 (0.41, 0.80)		
V600K	56	32	17	5.3	24	4	NE	0.27 (0.09, 0.81)		

此外，在事後比較分析中，觀察到 Cotellic+Zelboraf 組的 PFS 中位數為 12.3 個月(95%信賴區間：9.5, 13.4)，相較於安慰劑+Zelboraf 組的 PFS 中位數為 7.2 個月(95%信賴區間：5.6, 7.5)，有較佳的效益[風險比：0.58 (0.46, 0.72)]。患者追蹤時間中位數為 14.2 個月。

每個治療組的整體健康狀態/健康相關生活品質、症狀嚴重程度及患者所報告的症狀功能性障礙皆以 EORTC QLQ-C30 問卷做評量。所有的功能區塊(認知、情緒、社交、角色和身體)以及多數的症狀(喪失食慾、便秘、失眠、噁心、嘔吐、呼吸困難、疼痛和疲倦)都不具有臨床意義的改變(比基準值增加或減少 $\geq 10$ 分)，且兩組相似。EORTC QLQ-C30 的評量發現與基準期相比，Cotellic+Zelboraf 組的患者在第 1 週期的第 15 天和第 2 週期的第 15 天有顯著惡化的腹瀉；但接下來的時間點就沒有此狀況。

### 試驗 NO25395

Cotellic 的療效是在第 Ib 期試驗 NO25395 中進行評估。此試驗設計可評估患有 BRAF V600 突變陽性(以 cobas 4800 BRAF V600 突變檢驗偵測)且無法切除或轉移性的黑色素瘤患者使用 Cotellic 加上 Zelboraf 治療的安全性、耐受性、藥動學和療效。

此試驗有 129 名患者接受 Cotellic 及 Zelboraf 治療：63 人未接受過 BRAF 抑制劑療法 (BRAFi)、66 人曾接受 Zelboraf 治療但復發。在 BRAFi 患者族群中 (n=63)，20 人(32%)曾接受過全身性治療。

試驗 NO25395 中未接受過 BRAFi 療法的族群結果大致和試驗 GO28141 的結果一致。未接受過 BRAFi 療法的患者(n=63)有 87%的客觀反應率，其中 10%患者有完全反應。反應期間中位數為 12.5 個月。未接受 BRAFi 療法患者的無疾病惡化存活期中位數為 13.7 個月，追蹤時間中位數為 12.7 個月。

在曾使用 Zelboraf 但復發的患者中(n=66)，客觀反應率為 15%。反應期間中位數為 6.7 個月。曾使用 Zelboraf 但復發患者的無疾病惡化存活期中位數為 2.8 個月。

## 3.2 藥動學特性

Cobimetinib 的藥動學參數是在第一期試驗中以癌症患者及健康受試者進行研究而得。

### 3.2.1 吸收

癌症患者口服 60 毫克藥物後，cobimetinib 顯示出中等的吸收速率，最高血漿濃度時間( $T_{max}$ ) 中位數為 2.4 小時。平均穩定狀態的最高血漿濃度( $C_{max}$ )和 24 小時血中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{0-24}$ )分別為 273 ng/mL 和 4340 ng·h/mL。穩定狀態下的平均累積比約為 2.4 倍。

在近 3.5 毫克至 100 毫克的劑量範圍內，cobimetinib 具有線性的藥動學。

健康受試者中 cobimetinib 的絕對生體可用率為 45.9% (90%信賴區間：39.7%，53.1%)。在健康受試者所進行的一項人體恆量試驗顯示，cobimetinib 大量地被代謝並經由糞便排除。其吸收率近 88%，顯示出高度吸收和首渡效應。

當比較健康受試者在進食狀態(高脂肪餐)與空腹狀態下投予 cobimetinib，其藥動學並未出現變化。因為食物不會改變 cobimetinib 的藥動學，服用時可以與食物或不與食物併服。

### 3.2.2 分布

體外研究中，94.8%的 cobimetinib 會與人類血漿蛋白結合。未觀察到優先結合人類紅血球的現象(血液與血漿比為 0.93)。

接受靜脈投予 2 毫克劑量的健康受試者中，其分佈體積為 1050 L。根據族群藥動學分析，癌症患者的擬似分佈體積為 806 L。

### 3.2.3 代謝

Cobimetinib 及其代謝物則在針對健康受試者的恆量試驗中進行研究。

平均來說，94%的劑量在 17 天內取得。Cobimetinib 大量地被代謝並經由糞便排除。未有主要的單一代謝物。

經由 CYP3A 進行氧化和經由 UGT2B7 進行葡萄糖醛酸化似乎是 cobimetinib 代謝的主要途徑。Cobimetinib 是血漿中的主要部分。並未在血漿中觀察到氧化代謝物有 >10%總循環放射活性，或是人體特異性代謝物。糞便和尿液中的原型藥物分別佔給藥劑量的 6.6%和 1.6%，顯示 cobimetinib 大部分都會經過代謝，極少量會經由腎臟排除。

### 3.2.4 排除

靜脈投予 2 毫克 cobimetinib 後，平均血漿清除率為 10.7 L/hr。癌症患者口服 60 毫克劑量後，平均擬似血漿清除率為 13.8 L/hr。

口服 cobimetinib 後的平均排除半衰期為 43.6 小時(範圍 23.1 至 69.6 小時)。

### 3.2.5 特殊族群的藥動學

根據族群藥動學分析，性別、種族、族裔、基準期 ECOG (美國東岸癌症臨床研究合作組織)之體能狀態、及輕度和中度腎功能不全並不影響 cobimetinib 的藥動學。基準期年齡和基準期體重已確認分別為 cobimetinib 清除率和分佈體積於統計學上顯著的共變量。但是敏感度分析顯示這些共變量對於穩定狀態的暴露量並未造成臨床上顯著的影響。

**性別**：根據包含 210 名女性和 277 名男性進行的族群藥動學分析，性別不會對 cobimetinib 的暴露造成影響。

**老年人**：根據包含 133 名年齡 ≥ 65 歲的患者所進行的族群藥動學分析，年齡不會對 cobimetinib 的暴露造成影響。

**腎功能不全**：根據臨床前數據與人體恆量試驗，cobimetinib 大部分都會被代謝，極少量會經由腎臟排除。並未對腎功能不全患者進行正式的藥動學研究。

採用 151 名輕度腎功能不全患者(肌酸酐清除率[CRCL]為 60 至 <90 mL/min)、48 名中度腎功能不全患者(CRCL 為 30 至 <60 mL/min)和 286 名腎功能正常患者(CRCL ≥ 90 mL/min)的數據進行族群藥動學分析，顯示 CRCL 對 cobimetinib 的暴露並不具任何有意義的影響。

根據族群藥動學分析，輕度至中度腎功能不全並不影響 cobimetinib 的暴露。由於資料有限，無法確定重度腎功能不全患者是否可能需要調整劑量。

**肝功能不全**：並無在肝功能不全患者進行 Cotellic 的藥動學研究。

### 3.3 臨床前安全性

#### 3.3.1 致癌性

尚未進行 Cotellic 的致癌性研究。

#### 3.3.2 致突變性

Cobimetinib 的標準基因毒性研究結果均為陰性。

#### 3.3.3 生育力受損

並未在動物上專門進行 Cotellic 的生殖力研究。

在重複劑量毒理學研究中，在生殖組織觀察到退化性變化，包括增加黃體和精囊、大鼠附睪和陰道上皮細胞及狗的附睪上皮細胞的細胞凋亡/壞死。Cobimetinib 對人類生殖力的影響仍未知。

#### 3.3.4 致畸性

當對懷孕大鼠投予藥物，在全身性暴露約為 0.9-1.4 倍人體臨床血漿 AUC 暴露量下，cobimetinib 會導致胚胎死亡和胎兒大血管和頭骨的畸形。

#### 3.3.5 其他

##### **QT 延長**

當患者接受 Cotellic 併用 Zelboraf 治療，並未觀察到對 QT 間期延長有額外的臨床影響。體外研究中，cobimetinib 會產生中度的 hERG 離子通道抑制作用 ( $IC_{50}=0.5 \mu M$  [266 ng/mL])，約比 60 毫克劑量的最高血漿濃度(未結合的  $C_{max}=14 \text{ ng/mL}$  [0.03  $\mu M$ ])高出 18 倍。

##### **一般毒性評估**

大鼠及狗的毒性研究發現在低於臨床有效的血漿暴露量下，於骨髓、胃腸道、皮膚、胸腺、腎上腺、肝、脾、淋巴結、腎、心臟、卵巢和陰道，通常有可逆的退化性變化，

根據安全性藥理學和基因毒性的傳統研究，這些非臨床研究顯示對人體並無其他特殊危害。

## 4. 藥劑學特性

### 4.1 儲存

儲存在 30°C 以下。

### 4.2 使用、操作及處置之特殊指示

藥品在超過盒上標示的有效期限後，不可使用

#### **未使用/過期藥品之處理**

排放至環境中之藥物應減到最小量。藥品不可經由廢水處理且應避免以家庭廢棄物處理。如所在地有"回收系統"，應透過該系統進行回收。

### 4.3 包裝

鋁箔盒裝，2-1000 錠以下盒裝

本藥須由醫師處方使用

2015 年 10 月 CDS 4.0\_11.15-COT-3A01

衛部藥輸字第 號

製造廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠 址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

分包裝廠：Roche S.p.A.

廠 址：Via Morelli 2, Segrate (MI), Italy

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓

“可泰利”和“COTELLIC”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。