

血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表

製表日期：109/8

藥品成分	血管內皮生長因子路徑抑制劑（vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway inhibitors），包含bevacizumab、vandetanib、cabozantinib、ramucirumab、tivozanib、ponatinib、axitinib、lenvatinib、sorafenib、nintedanib、regorafenib、sunitinib、pazopanib、aflibercept。
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准含 bevacizumab 成分藥品製劑許可證共 2 張；含 vandetanib 成分藥品製劑許可證共 2 張；含 cabozantinib 成分藥品製劑許可證共 3 張；含 ramucirumab 成分藥品製劑許可證共 1 張；含 ponatinib 成分藥品製劑許可證共 2 張；含 axitinib 成分藥品製劑許可證共 2 張；含 lenvatinib 成分藥品製劑許可證共 2 張；含 sorafenib 成分藥品製劑許可證共 1 張；含 nintedanib 成分藥品製劑許可證共 2 張；含 regorafenib 成分藥品製劑許可證共 1 張；含 sunitinib 成分藥品製劑許可證共 3 張；含 pazopanib 成分藥品製劑許可證共 2 張；含 aflibercept 成分藥品製劑許可證共 1 張（不包含玻璃體內注射劑）；國內未核准含 tivozanib 成分藥品製劑許可證。 查詢網址： https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx
適應症	詳見附件
藥理作用機轉	詳見附件
訊息緣由	2020/7/31 英國醫藥品管理局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency，MHRA）發布關於全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品與動脈瘤和動脈剝離風險之安全性資訊。 網址： https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 1. 近期一份歐盟的評估報告指出，所有全身性投予之血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品可能具促進動脈瘤生成和動脈剝離之風險，此類藥品包含 bevacizumab、vandetanib、cabozantinib、ramucirumab、tivozanib、ponatinib、axitinib、lenvatinib、sorafenib、nintedanib、regorafenib、sunitinib、pazopanib 及 aflibercept。而現有之證據仍不足以證實用於治療眼睛相關疾病之玻璃體內注射給藥產品（如 ranibizumab 和 aflibercept 的玻璃體內注射劑）具有此風險。 2. 截至 2018 年 12 月 31 日止，歐盟藥物不良反應資料庫共接獲 660 件來自全球各地疑似使用血管內皮生長因子路徑抑制劑後發生動脈瘤或動脈剝離之案例報告，其中包含致死的案例，主要與主

	<p>動脈瘤破裂和主動脈剝離相關。回溯通報個案之病史，發現最常被通報的風險因子為高血壓，其他風險因子尚包括糖尿病、高膽固醇血症、高脂血症、主動脈瘤病史、心血管疾病或吸菸等；而主動脈瘤和主動脈剝離較常被通報發生在 65 歲以上之老年族群。</p> <p>3. 全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品導致動脈瘤或動脈剝離之機轉尚不明確，但可能與血管壁受損程度、高血壓或原有高血壓惡化有關，惟目前難以估算其風險大小。</p> <p>4. 考量上述嚴重風險，歐洲已更新所有全身性投予之血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品之仿單以包含動脈瘤和動脈剝離風險，並建議具風險因子（如高血壓）之病人在開始使用此類藥品前應審慎考量相關風險，而正在接受全身性投予此類藥品治療之病人應密切監測並盡可能減少可調控之風險因子（如高血壓和抽菸）。</p>
<p>食品藥物管理署 風險溝通說明</p>	<p>◎<u>食品藥物管理署說明：</u></p> <p>1. 經查，我國核准血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品許可證共 24 張（排除用於治療眼睛疾患之 aflibercept 許可證 2 張，因其現有證據不足以證實其具有該風險），其中包含 bevacizumab、vandetanib、cabozantinib、ramucirumab、ponatinib、axitinib、lenvatinib、sorafenib、nintedanib、regorafenib、sunitinib、pazopanib 及 aflibercept 等成分藥品，此類藥品之適應症多為癌症使用。</p> <p>2. 次查，血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品中含 aflibercept 成分藥品於中文仿單「警語及注意事項」處已刊載「動脈瘤與動脈剝離：病人使用血管內皮生長因子（VEGF）路徑抑制的治療時伴隨/不伴隨高血壓可能促進動脈瘤的形成與/或動脈剝離。Zaltrap 開始之前，對於病人的風險因子例如高血壓與動脈瘤病史，這些風險應被仔細考量」之安全資訊；而含 lenvatinib 成分藥品則於中文仿單「6.2 上市後經驗」處刊載「血管：主動脈剝離」。<u>其餘藥品之中文仿單則未刊載「主動脈剝離或動脈瘤」相關風險。</u></p> <p>3. 本署現正評估是否針對含該成分藥品採取進一步風險管控措施。</p> <p>◎<u>醫療人員應注意事項：</u></p> <p>1. 不論病人是否患有高血壓，全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品都可能有促進動脈瘤生成和動脈剝離的風險。</p> <p>2. 病人使用全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑後發生動脈瘤或動脈剝離之情形並不常見，但卻有致死的案例，主要與主動脈瘤破裂和主動脈剝離有關。</p> <p>3. 在開始使用此類藥品於具風險因子之病人前應審慎考量動脈瘤和動脈剝離風險，這些風險因子包含高血壓、動脈瘤病史或家族</p>

史、吸菸、糖尿病、冠狀動脈疾病、腦血管或周邊動脈疾病、高脂血症等，其他風險因子尚包含馬凡氏症候群（Marfan syndrome）、血管型埃勒斯-丹洛斯症候群（vascular Ehlers-Danlos syndrome）、高安氏動脈炎（Takayasu arteritis）、巨細胞動脈炎（giant cell arteritis）、貝賽特氏症（Behcet's disease）及使用 fluoroquinolone 類藥品。

4. 密切監測正在接受全身性投予此類藥品治療之病人並盡可能減少任何可調控之風險因子（如高血壓、抽菸等）。
5. 醫療人員應告知病人使用血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品之風險，並告知病人若用藥期間有任何不適，應尋求醫療協助。

◎ **病人應注意事項：**

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史及用藥史，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若服藥後出現任何可能為動脈瘤破裂或動脈剝離之相關徵兆或症狀，例如突然且劇烈的腹痛、胸痛或背痛，請立即尋求醫療協助。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

附件 血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品之作用機轉及適應症

● Vandetanib

機轉	Vandetanib 是一種激酶抑制劑。體外試驗顯示 vandetanib 能抑制酪胺酸激酶活性，包括表皮生長因子受體(EGFR)的成員、血管生長因子受體(VEGFR)、轉染重排(RET)、蛋白質酪胺酸激酶(BRK)的成員、TIE2、EPH 受體激酶家族的成員、和酪胺酸激酶 Src 成員的活性。這些酪胺酸激酶成員參與正常細胞功能及病理進程，像是腫瘤形成、轉移、腫瘤血管生成、和腫瘤微環境的維持。除此之外，此藥 N-desmethyl 代謝物，呈現 7~17%的 vandetanib 暴露量，對 VEGF 受體(KDR and Flt-1)及 EGFR 與原型藥具有相似之抑制活性。體外 vandetanib 抑制腫瘤細胞和內皮細胞中表皮生長因子(EGF)刺激的受體酪胺酸激酶磷酸化，和內皮細胞中 VEGF 刺激的酪胺酸激酶磷酸化。在體外血管生成模型中，vandetanib 抑制內皮細胞遷移、增殖、生存和新血管生成。在活體小鼠腫瘤模型中，給予 vandetanib 減少腫瘤細胞誘導的血管生成、腫瘤血管通透性、抑制腫瘤生長和轉移。
適應症	適用於治療無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲性的患者(aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease)。

● Cabozantinib

機轉	體外生化及/或細胞分析顯示，cabozantinib 會抑制酪胺酸激酶活性(tyrosine kinase activity)，包含 MET(肝細胞生長因子受體蛋白)、VEGFR-1(血管內皮生長因子受體-1)、VEGFR-2、VEGFR-3、AXL、RET、ROS1、TYRO3、MER、KIT、TPKB、FLT-3 及 TIE-2。這些酪胺酸激酶受體參與了維持正常細胞功能及細胞病變的過程，如腫瘤形成、腫瘤細胞轉移、腫瘤血管新生、抗藥性及腫瘤微環境的維持。
適應症	1. 腎細胞癌： (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(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。 2. 肝細胞癌：適用於曾接受過 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。

● Sorafenib

機轉	Sorafenib 為一種激酶抑制劑，在體外試驗中可降低腫瘤細胞增生。Sorafenib 被證實可抑制多種細胞內(CRAF、BRAF 和突變型 BRAF)及細胞表面激酶(KIT、FLT-3、RET、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 和 PDGFR-β)反應。目前認為這些激酶中有數種與腫瘤細胞的訊息傳遞、血管增加和細胞凋亡有關。Sorafenib 抑制人類肝細胞癌、腎細胞癌的腫瘤生長及血管增生，在免疫功能缺損小鼠中樹種人類腫瘤異體移植的模式上也觀察到相同效果。Sorafenib 亦抑制分化型甲狀腺癌的腫瘤生長。
適應症	1. 轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌(HCC)。 2. 晚期腎細胞癌(RCC)且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。

	3. 放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(DTC)。
--	--

● Ramucirumab

機轉	Ramucirumab 是血管內皮生長因子受體 2 (VEGFR 2)拮抗劑，與 VEGFR-2 結合並阻斷其與 VEGFR 配體(ligand)-VEGF-A、VEGF-C 及 VEGF-D 的結合。因此，ramucirumab 能抑制配體刺激 VEGFR 2 活化，進而抑制配體誘發的增生活動及人類內皮細胞的移動。 Ramucirumab 在體內動物試驗中顯現抑制血管新生作用。
適應症	<ol style="list-style-type: none"> 1. 胃癌： <ol style="list-style-type: none"> (1) Ramucirumab 併用 paclitaxel 適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)。 (2) Ramucirumab 單一藥物適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療仍疾病惡化，且不適合接受含 paclitaxel 藥物治療之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)。 2. 非小細胞肺癌 (NSCLC)： <ol style="list-style-type: none"> (1) Ramucirumab 併用 erlotinib 適用於第一線治療具有表皮生長因子受體(EGFR)突變之轉移性非小細胞肺癌。 (2) Ramucirumab 併用 docetaxel 適用於治療正接受或接受過含 platinum 化學治療仍疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。 3. 大腸直腸癌：Ramucirumab 併用 FOLFIRI (irinotecan、葉酸及 5-fluorouracil)適用於治療正接受或接受過 bevacizumab、oxaliplatin 及 fluoropyrimidine 治療仍疾病惡化之轉移性大腸直腸癌(mCRC)。 4. 肝細胞癌(HCC)：Ramucirumab 單一療法適用於接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein(AFP) ≥ 400 ng/mL 之肝細胞癌病人。

● Regorafenib

機轉	Regorafenib 是多種膜上激酶及細胞內激酶的小分子抑制劑，這些激酶參與了正常的細胞功能，也涉及許多病理進程，包括腫瘤發生、腫瘤血管新生、轉移以及腫瘤免疫。在生化或細胞的活體外分析中，當 regorafenib 達到臨床濃度時，regorafenib 或其在人體中的主要活性代謝物 M-2 與 M-5 抑制了 RET、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、KIT、PDGFR-alpha、PDGFR-beta、FGFR1、FGFR2、TIE2、DDR2、TrkA、Eph2A、RAF-1、BRAF、BRAF V600E、SAPK2、PTK5、Abl 與 CSF1R 的活性。在體內模型中，regorafenib 曾在大鼠腫瘤模型中展現出抗血管新生作用，並於多個小鼠異種移植模型中展現出抑制腫瘤生長的作用，包括人類大腸直腸癌、胃腸道基質瘤和肝細胞癌。Regorafenib 也曾在人類大腸直腸癌的一個小鼠異種移植模型及兩個小鼠原位移植模型中，展現出抗轉移作用。
適應症	<ol style="list-style-type: none"> 1. 大腸直腸癌：Regorafenib 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)病人，療法包含 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-和 irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 KRA 為原生型(wild type)則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。 2. 腸胃道間質腫瘤：適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 與 sunitinib malate 病人之局部晚期、無法切除或轉移性的腸胃道間質腫瘤病人。

	3. 肝細胞癌：適用於治療曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人。
--	--

● Ponatinib

機轉	Ponatinib 為一激酶抑制劑(kinase inhibitor)。在體外，ponatinib 抑制 ABL 與 T315I 突變型 ABL 的酪胺酸激酶(tyrosine kinase)活性，ponatinib 亦抑制其他激酶的活性，包括 VEGFR、PDGFR、FGFR、EPH 受體和 SRC 家族激酶以及 KIT、RET、TIE2 和 FLT3。在體外，ponatinib 可抑制表現正常或突變的 BCR-ABL 的細胞活性，包括 T315I。與對照組相比，小鼠使用 ponatinib 治療降低了具有正常或 T315I 突變型 BCR-ABL 腫瘤的大小。
適應症	Ponatinib 是一種酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitors, TKI)，適用於： 1. 治療無法以其他 TKI 治療的慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病(CML)或費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph +ALL)成人患者。 2. 治療 T315I 陽性之慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病(CML)或 T315I 陽性之費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ALL)成人患者。

● Axitinib

機轉	Axitinib 在治療血漿濃度下可抑制酪胺酸激酶，包括血管內皮生長因子接受體(VEGFR)-1、VEGFR-2 及 VEGFR-3 的作用。這些接受體都和病理性血管新生、腫瘤生長及癌症進展有關。體外及老鼠試驗已證實 axitinib 可抑制 VEGF 所媒介的內皮細胞增生與存活的作用。在異種移植腫瘤的老鼠試驗中，axitinib 可抑制腫瘤生長和 VEGFR-2 的磷酸化作用。
適應症	Axitinib 適用於治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌(RCC)病患。

● Sunitinib

機轉	Sunitinib malate 是一個小分子，可抑制多種酪胺基酸激酶接受體(RTK)，其中有些 RTK 與腫瘤生長、病理性血管新生、癌細胞轉移有關。評估 sunitinib 對於多種激酶的抑制活性後發現，它是血小板衍生生長因子接受體(PDGFR α 和 PDGFR β)、血管內皮生長因子接受體(VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3)、幹細胞因子接受體(KIT)、類 Fms 酪胺酸激酶-3(Fms-like tyrosine kinase-3, FLT3)、群落刺激因子接受體第一型(CSF-1R)、以及株化膠細胞衍生神經滋養因子接受體(glial cell-line derived neurotrophic factor receptor, RET)的抑制劑。以生化和細胞分析證實 sunitinib 會抑制這些 RTK 活性；也以細胞增生分析證實 sunitinib 會抑制其功能。其主要代謝產物在生化及細胞分析中的效價與 sunitinib 類似。Sunitinib 在表現 RTK 標靶隻腫瘤異種移植的活體實驗中顯示它能抑制多種 RTK (PDGFR β 、VEGFR2、KIT)的磷酸化，也在一些癌症的實驗模型顯示它能直接抑制腫瘤的生長，使腫瘤萎縮且/或抑制轉移的進展。體外實驗顯示 sunitinib 能抑制表現調節不良之標靶 RTK(PDGFR、RET、KIT)的腫瘤細胞生長，活體試驗也顯示它能抑制對 PDGFR β 和 VEGFR2 有依賴性的腫瘤血管生成。
適應症	1. 腸胃道間質腫瘤(GIST)：Sunitinib 適用於 imatinib mesylate 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤(GIST)。 2. 晚期腎細胞癌(RCC)：Sunitinib 適用於治療晚期或轉移性腎細胞癌[病理上為亮細胞癌(clear cell carcinoma)]。 3. 胰臟神經內分泌腫瘤(pNET)：Sunitinib 適用於進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病人。

	4. 腎細胞癌輔助治療：Sunitinib 適用於高復發風險腎細胞癌的成人病人腎切除後的輔助治療。
--	---

● Pazopanib

機轉	Pazopanib 是一種多重酪胺酸酶抑制劑，作用目標包含血管內皮生長因子受體(vascular endothelial growth factor receptor) VEGFR-1、VEGFR -2、VEGFR -3，血小板衍生生長因子受體 (platelet-derived growth factor receptor) PDGFR- α 與- β ，纖維母細胞生長因子受體 (fibroblast growth factor receptor) FGFR-1 與-3，細胞激素受體(cytokine receptor) KIT，第二型介白素受體誘導 T 細胞激酶(interleukin-2 receptor inducible T-cell kinase, ITK)，白血球特定蛋白質酪胺酸酶(leukocyte-specific protein tyrosine kinase, LCK)，以及穿膜糖蛋白受體酪胺酸酶(transmembrane glycoprotein receptor tyrosine kinase, c-Fms)。體外試驗發現，pazopanib 可抑制 VEGFR-2、KIT 與 PDGFR- β 受體發生配體誘導的自體磷酸化。體內試驗則顯示，pazopanib 可抑制小鼠肺部內由 VEGF 誘導的 VEGFR-2 磷酸化、小鼠的血管新生，以及小鼠體內人類腫瘤異體移植的生長。
適應症	<ol style="list-style-type: none"> 1. 晚期腎細胞癌之第一線治療，或用於已接受細胞激素(cytokine)治療失敗之晚期腎細胞癌患者。 2. Pazopanib 適用於治療先前曾接受化學治療的晚期軟組織肉瘤(STS)患者。

● Lenvatinib

機轉	Lenvatinib 是一種激酶抑制劑，會抑制血管內皮生長因子(VEGF)受體 VEGFR1 (FLT1)、VEGFR2 (KDR)和 VEGFR3 (FLT4)之激酶活性。除了抑制一般細胞功能外，lenvatinib 還會抑制促病理性血管增生、腫瘤生長和癌症惡化相關之激酶活性，包括纖維母細胞生長因子 (FGF)受體 FGFR1、2、3、4；血小板衍生生長因子受體(PDGFR α)、KIT 和 RET。Lenvatinib 在依賴 FGFR 訊息活化的肝細胞株中具有抗增生的活性，同時抑制 FGF 受體 2 α 受質(FRS2 α)之磷酸化。在同源小鼠腫瘤模式中，lenvatinib 會減少腫瘤關聯性巨噬細胞，增加活化的毒殺性 T 細胞，並顯示 lenvatinib 併用抗 PD-1 單株抗體比單獨使用其中任一治療的抗腫瘤活性更強。Lenvatinib 與 everolimus 的併用能增強抗血管新生及抗腫瘤的效果，其效果在體外試驗中能減少人類內皮細胞的增生、血管生成及 VEGF 的訊息傳遞，以及在小鼠異種移植研究模型中，合併使用比單獨使用更縮小人類腎細胞癌的腫瘤體積而得以證實。
適應症	<ol style="list-style-type: none"> 1. 分化型甲狀腺癌(Differentiated thyroid cancer, DTC)：適用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人病人。 2. 腎細胞癌(Renal Cell Carcinoma, RCC)：適用於和 everolimus 併用治療曾經接受過一種抗血管新生療法的晚期腎細胞癌病人。 3. 肝細胞癌(Hepatocellular Carcinoma)：適用於無法手術切除且不適合局部治療之晚期肝細胞癌病人。 4. 子宮內膜癌(Endometrial Carcinoma)：與 pembrolizumab 併用適用於曾經接受過全身性治療後疾病惡化，且不适合根治手術或放射治療的不具有高微衛星不穩定性(microsatellite instability-high, MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(mismatch repair deficient, dMMR)之晚期子宮內膜癌病人。

● Nintedanib

機轉	Nintedanib 能抑制多種受體酪胺酸激酶(RTK)和非受體酪胺酸激酶(nRTK)的小分子。Nintedanib 可抑制下列 RTK：血小板衍生之生長因子受體(PDGFR) α 與 β 、纖維母細胞生長因子受體(FGFR) 1-3、血管內皮生長因子受體(VEGFR) 1-3、群落刺激因子 1 受體(CSF1R)與似 Fms 酪胺酸激酶 3 (FLT3)。除了 FLT3 之外的上述這些激酶，與間質性肺病(ILD)的致病機轉有關。Nintedanib 會競爭性地吸附於上述激酶的三磷酸腺苷(ATP)結合囊上，阻斷細胞內的訊息傳遞系列步驟，研究顯示其涉及間質性肺病病人之纖維組織重塑的發病機制。此外，nintedanib 亦會抑制下列 nRTK：Lck、Lyn 與 Src 激酶。FLT3 和 nRTK 抑制作用對於 nintedanib 在 ILD 的療效貢獻度不明。
適應症	1. 適用於治療特發性肺纖維化(IPF)。 2. 與全身性硬化症有關之間質性肺病：Nintedanib 適用於減緩與全身性硬化症有關之間質性肺病(SSc-ILD)病人的肺功能下降速度。

● Afibercept

機轉	Afibercept 可與人類血管內皮生長因子 A (VEGF-A)、人類血管內皮生長因子 B (VEGF-B) 及人類胎盤生長因子 (PlGF) 鍵結。藉由與這些內生性配體(endogenous ligands)的鍵結，afibercept 可抑制其同源受體的鍵結及活化。這種抑制作用會減少新血管的形成並降低血管的通透性。從動物試驗的結果可看出，afibercept 會抑制內皮細胞的增生，因此抑制新血管的生長。Afibercept 對小鼠異種移植之結腸腫瘤有抑制生長作用。
適應症	轉移性大腸直腸癌：與 5-fluorouracil、leucovorin、irinotecan-(FOLFIRI) 合併使用，治療已使用含有 oxaliplatin 化學療法無效或惡化之轉移性大腸直腸癌病人。

● Bevacizumab

機轉	Bevacizumab 是一種重組的人化單株抗體，可選擇性地結合至人類血管內皮生長因子(VEGF)並中和其生物活性。Bevacizumab 會抑制 VEGF 與位於內皮細胞表面上的受體 Flt-1 及 KDR 結合，中和 VEGF 的生物活性而降低腫瘤的血管形成，藉此抑制腫瘤的生長。由罹患癌症裸鼠的異種移植癌症模式在投予 bevacizumab 或其母鼠抗體治療之結果可得知其對人類的癌症包括大腸癌、乳癌、胰臟癌及前列腺癌等具廣泛的抗腫瘤活性，且能抑制轉移性疾病的進行並降低微血管的通透性。
適應症	1. 轉移性大腸直腸癌 (mCRC)： <ul style="list-style-type: none"> (1) Bevacizumab 與含有 5-fluorouracil 為基礎的化學療法合併使用，可以作為轉移性大腸或直腸癌病人的第一線治療。 (2) Bevacizumab 與含有 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin 的化學療法合併使用，可以作為先前接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法無效且未曾接受過 bevacizumab 治療的轉移性大腸或直腸癌病人的治療。 (3) Bevacizumab 與含有 fluoropyrimidine-irinotecan-或 fluoropyrimidineoxaliplatin-為基礎的化學療法合併使用，可以做為第一線已接受過以 bevacizumab 併用化療後惡化之轉移性大腸或直腸癌病人的第二線治療。
	2. 轉移性乳癌(mBC)：Bevacizumab 與 paclitaxel 合併使用，可以做為 HER2 (-)轉移性乳癌病人的第一線治療。

3. 惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤：Bevacizumab 單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 Temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤(Glioblastoma multiforme)復發之成人病人。
4. 晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)：
 - (1) Bevacizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，可以作為無法切除的晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。
 - (2) Bevacizumab 併用 erlotinib，可作為無法手術切除的晚期、轉移性或復發性且帶有表皮生長因子受體(EGFR)活化性突變的非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。
5. 卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌(Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer)：
 - (1) Bevacizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 bevacizumab，可以做為第三期或第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。
 - (2) Bevacizumab 與 carboplatin 及 gemcitabine 合併使用，可以做為曾接受過第一線含鉑類藥物(Platinum-based)化學治療間隔至少 6 個月再復發(即，對含鉑藥物具感受性)，且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子(VEGF)抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物(VEGF receptor-targeted agents)治療之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人之治療。
 - (3) Bevacizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 bevacizumab 治療，可以做為對含鉑藥物具感受性之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。
 - (4) Bevacizumab 併用 paclitaxel、topotecan 或 pegylated liposomal doxorubicin 可以做為接受過含鉑類藥物(platinum-based)化療治療後 6 個月內再復發(即，對含鉑藥物具抗藥性)、之前接受不超過 2 種化療療程且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子(VEGF)抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物 (VEGF receptor-targeted agents)之復發性卵巢上皮細胞癌、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。
6. 持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌(Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer)：Bevacizumab 與 paclitaxel 及 cisplatin 合併使用可用於治療持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌。Bevacizumab 與 paclitaxel 及 topotecan 合併使用可用於無法接受含鉑類藥物治療(platinum therapy)病人之持續性、復發性或轉移性子宮頸癌。