

10.2 藥效學特性

心臟電生理學

施用多劑STIVARGA (160 mg每天一次，持續21天)對QTc間期的影響，曾在一項針對25位晚期實體腫瘤病人進行的開放標示、單組試驗中接受評估。該試驗中，並未偵測到平均QTc間期有大幅的變化(即< 20 msec)。

10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒性試驗

(1) 致毒性、致突變性、對生殖力的損害

目前未曾針對regorafenib的致癌可能性進行試驗。在活體外或活體內的分析實驗中都無法證實regorafenib本身具有基因毒性；不過regorafenib在人體中的其中一種主要活性代謝物(M-2)曾導致染色體碎裂，造成中國倉鼠V79細胞的染色體異常。

目前尚未有專門的試驗來評估regorafenib對生育能力的影響；不過雌性大鼠投予相當於人類臨床建議劑量(根據AUC來計算)的regorafenib後，經由組織學檢驗在子宮中發現細精管萎縮與退化的現象，且卵巢中出現細胞碎片並有精蟲稀少的情形。雌性大鼠在相同的暴露量下，另外發現卵巢中出現壞死的實體。在公狗與母狗的多次給藥試驗中也有類似的發現，其藥物暴露量根據AUC來計算，相當於人類建議劑量之暴露量的83%。這些發現顯示regorafenib可能對人類的生育能力有不良影響。

(2) 動物毒性和/或藥理學

在一項重複給藥26週的長期大鼠實驗中，發現房室竇的增厚現象與藥物劑量成正相關，當藥物暴露量相當於人類建議劑量之暴露量的12%時，接受此藥物劑量的動物中，有半數出現了房室竇增厚情形。

11. 藥物動力學特性

吸收

給予罹患晚期實體腫瘤的病人單次160 mg的STIVARGA後，regorafenib達到血中濃度的幾何平均值高峰(C_{max})的中位數時間為4小時，高峰值為2.5 μg/mL，而血中濃度對時間曲線的幾何平均值下面積(AUC_{0-∞})為70.4 μg* h/mL。Regorafenib劑量大於60 mg後，其AUC就處於穩定狀態，此時AUC的增加僅小於劑量的增加比例。穩定狀態時，regorafenib幾何平均值的C_{max}為3.9 μg/mL，幾何平均值的AUC為58.3 μg* h/mL，AUC與C_{max}的變異係數介於35%至44%之間。

錠劑相較於口服溶液的平均相對生物利用率為69% - 83%。

在一項食物效應試驗中，24位健康的男性接受單次160 mg劑量的STIVARGA，投藥時機分為三種：處於空腹狀態、投給高脂餐點與投給低脂餐點；與空腹狀態相比，高脂餐點組(945卡路里及54.6脂肪)其regorafenib的平均AUC增加了74%，而M-2與M-5代謝物的平均AUC分別下降了20%與51%，與空腹狀態相比，低脂餐點組319卡路里與8.2脂肪其regorafenib、M-2與M-5代謝物的平均AUC分別增加了36%、40%與23%。CORRECT和GRID試驗中，投予STIVARGA時，均從低脂餐點(請參閱用法用量3.1(1))、臨床試驗(12)。

分布

在24小時的測量期間中，regorafenib進行腸肝循環時，出現多次血中濃度高峰。Regorafenib與人血清蛋白的結合度很高(99.5%)。

排泄

給予單次160 mg口服劑量的STIVARGA後，regorafenib與M-2代謝物其血漿排除半衰期的幾何平均值(最小值到最大值)分別為28小時(14至58小時)與25小時(14至32小時)。M-5則有較長的平均排除半衰期(最小值到最大值)，為51小時(32至70小時)。

代謝

體內代謝regorafenib的酵素為CYP3A4與UGT1A9，穩定態下於人血清中測得的regorafenib主要循環中代謝物為M-2 (N-氧化物)和M-5 (N-氧化物和N-去甲基)。這兩種代謝物的體外藥理活性及穩定態濃度都與regorafenib相近。M-2與M-5與高度的蛋白結合率(分別為99.8%與99.95%)。

排泄

給予放射線標定的口服液體(120 mg)後12天內，將近71%的放射線標定物經由糞便排出(47%為原本化合物、24%為代謝物)，而有19%的藥物經由尿液排出(17%為葡萄糖醛酸衍生物)。

特殊族群

年齡、性別、人種和體重，對於regorafenib的藥動學特性沒有具臨床意義的影響。

肝損傷

根據一項族群藥動學分析，在肝功能正常(總膽紅素和AST ≤ ULN，n = 744)、輕度肝功能受損(總膽紅素 ≤ ULN且AST > ULN或總膽紅素> ULN至≤ 1.5倍ULN，n = 437)及中度肝功能受損(總膽紅素> 1.5倍至≤ 3倍ULN及在INR≤ 1.5之間)的病人之間，並未觀察到regorafenib(包括M-2和M-5)在平均總暴露量方面有任何臨床上的重要差異。這項彙整分析包含39位HCC病人，其中分別有116、249和26人被歸類為肝功能正常、有輕度和中度肝功能受損。Regorafenib的藥動學特性，未曾在重度肝功能受損(總膽紅素 > 3倍ULN病人)中接受評估。

腎損傷

研究人員藉由6位重度腎功能受損(C_{cr}15 - 29 mL/min)的病人以及18位腎功能正常/有輕度腎功能受損(C_{cr}≥ 60 mL/min)的病人，每天投予160 mg的STIVARGA持續21天後，評估regorafenib、M-2與M-5的藥動學情形。重度腎功能受損的病人，其regorafenib、M-2或M-5的平均穩定狀態暴露量，與腎功能正常的病人相比不分上下。過去未曾在接受透析治療的末期腎病人者中進行過regorafenib的藥動學試驗。

藥物交互作用試驗

Regorafenib對細胞色素P450受質的影響：體外研究顯示，regorafenib是CYP2C8、CYP2C9、CYP2B6、CYP3A4和CYP2C19的抑制劑；M-2是CYP2C9、CYP2C8、CYP3A4和CYP2D6的抑制劑，而M-5是CYP2C8的抑制劑。體外研究顯示，regorafenib不是CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19和CYP3A4酵素作用的誘導劑。

晚期實體腫瘤病人曾在160 mg每天一次的劑量下施用STIVARGA的一週前和兩週後，口服藥劑CYP受質，即2 mg的midazolam (CYP3A4)、40 mg的omeprazole (CYP2C19)和10 mg的warfarin (CYP2C9)或4 mg的rosiglitazone (CYP2C8)。結果在用藥6小時後測得的平均rosiglitazone AUC (N = 12)或平均omeprazole (N = 11)血漿濃度，或平均midazolam AUC (N = 15)方面，並未觀察到具有臨床意義的影響。Warfarin (N = 8)的平均AUC增加了25% (請參閱警語與注意事項5(2))。

CYP3A4強效型誘導劑對Regorafenib的影響：22位健康男性在開始使用rifampin的7天後，接受單次160 mg劑量的STIVARGA。Rifampin是一種強效CYP3A4誘導劑，此試驗給予的劑量為每天600 mg持續9天。Regorafenib的平均AUC下降了50%，而M-5的平均AUC增加了264%，沒有觀察到M-2的平均AUC有任何變化(請參閱藥物交互作用(2)(1))。

CYP3A4強效型抑制劑對Regorafenib的影響：18位健康男性在開始使用ketoconazole的5天後，接受單次160 mg劑量的STIVARGA。Ketoconazole是一種強效CYP3A4抑制劑，此試驗給予的劑量為每天400 mg持續18天。Regorafenib的平均AUC增加了33%，而M-2與M-5的平均AUC下降了93% (請參閱藥物交互作用(2)(1))。

Neomycin對Regorafenib的影響：27位健康男性在開始使用neomycin的5天後，接受單次160 mg劑量的STIVARGA。Neomycin (一種不可吸收的抗生素)是在1克每天三次的劑量下施用5天，結果未觀察到對regorafenib的平均AUC產生有臨床意義的影響；不過，M-2的平均AUC下降了76%，且M-5的平均AUC下降了86%。M-2和M-5暴露量的下降，可能導致STIVARGA藥效減弱。其他抗生素對regorafenib及其活性代謝物暴露量的影響，尚無相關研究。

Regorafenib對UGT1A1受質的影響：體外研究顯示在有治療意義的濃度下，regorafenib、M-2及M-5會以競爭方式抑制UGT1A9及UGT1A1。11位病人接受含irinotecan的合併化療並施用160 mg劑量的STIVARGA，持續給予STIVARGA 7天之後，過了5天再給予irinotecan，irinotecan的平均AUC增加了28%。SN-38的平均AUC則增加了44%。

Regorafenib對BCRP受質的影響：在施用單劑rosuvastatin (5 mg；一種BCRP受質)前施用regorafenib (160 mg，持續14天)，會導致rosuvastatin的平均暴露量(AUC)升至3.8倍，而C_{max}升至4.6倍(請參閱藥物交互作用(7)(3))。

12. 臨床試驗資料

(1)大腸直腸癌

STIVARGA的臨床療效及安全性，曾在一項針對760位會治療大腸直腸癌病人進行的跨國、多中心、隨機分配(2:1)、雙盲、安慰劑對照試驗(使用標準療法失敗後，以Regorafenib或安慰劑治療轉移性大腸直腸癌病人)(CORRECT試驗；NCT01103223)中進行評估。以整體存活期(OS)評估主要療效，以疾病無惡化之存活期(PFS)及整體腫瘤的反應率來評估其他療效。

治療方式以28天為一個週期，病人經隨機分配而在每一個週期的前21天接受每日一次口服160 mg的regorafenib (N = 505)，外加最佳支持性照護(BSC)或者接受安慰劑(N = 255)外加BSC。服用STIVARGA須搭配脂肪含量低於30%的低脂早餐(請參閱用法用量3.1(1))。臨床藥理學(13)：持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。

基期人口統計學特性為：年齡中位數為61歲，有61%為男性，78%為白人，且所有病人的美國東岸地區臨床研究合作組織(ECOG)日常體能狀態均為0或1分。疾病的原發部位為結腸(65%)、直腸(29%)或兩者均是(6%)。

，評估了729位(96%)病人的KRAS12；其中通報有430位(59%)病人的KRAS有突變情形，病人先前接受轉移性疾病療法的大數中位數為3，所有病人在之前均接受過以fluoropyrimidine、oxaliplatin-與irinotecan-為主的化學治療，也使用過bevacizumab，腫瘤中沒有KRAS突變情形的所有病人(除了一位之外)均接受了panitumumab或cetuximab。

統計結果顯示STIVARGA外加BSC與安慰劑外加BSC相比，顯著改善了病人存活情形(請參閱表7與圖1)。

表7：CORRECT的療效結果

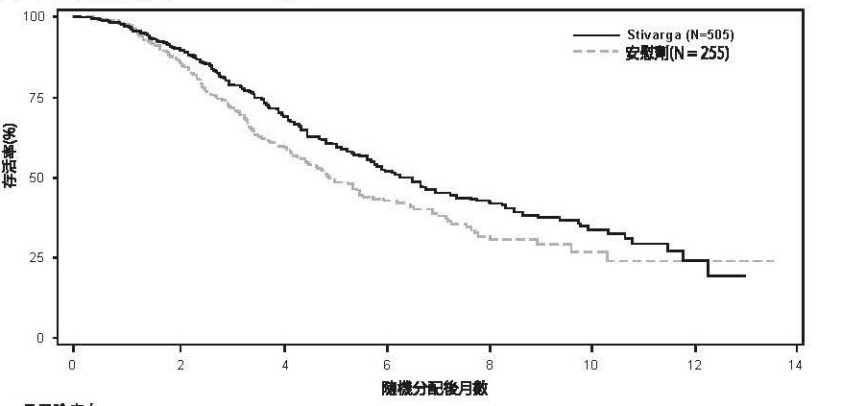
	STIVARGA (N=505)	安慰劑 (N = 255)
整體存活期		
死亡數(%)	275 (55%)	157 (62%)
整體存活期中位數(月)	6.4	5.0
95% CI ^a	(5.8, 7.3)	(4.4, 5.8)
危險比(HR) (95% CI)	0.77 (0.64, 0.94)	
分層時序檢定p值 ^{b,c}	0.0102	
疾病之無惡化存活期		
死亡或惡化的人數(%)	417 (83%)	231 (91%)
無惡化存活期之中位數(月)	2.0	1.7
95% CI	(1.9, 2.3)	(1.7, 1.8)
HR (95% CI)	0.49 (0.42, 0.58)	
分層時序檢定p值 ^c	<0.0001	
整體反應率		
整體反應，N (%)	5 (1%)	1 (0.4%)
95% CI	0.3%, 2.3%	0%, 2.2%

^a CI = 信賴區間。

^b 分層因子為地理區域及診斷出轉移性疾病的時間。

^c 在第二次期中分析時，經過了O'Brien-Fleming臨界值(雙尾p值 < 0.018)。

圖1：整體存活期的Kaplan-Meier曲線



(2) 腸胃道間質腫瘤

在一項跨國、多中心、隨機分配(2:1)、雙盲、以安慰劑為對照組試驗[以regorafenib治療GIST的進行性疾病](GIST Regorafenib In progressive Disease)(GRID試驗；NCT 01271712)，曾接受imatinib mesylate與sunitinib malate治療的無法手術切除、局部晚期或轉移性的腸胃道基底質瘤(GIST)病人中，評估STIVARGA的療效與安全性。病人族群的隨機分配，是依照治療層級(第三級 vs. 第四級或以上)和地理位置(亞洲 vs. 亞洲以外地區)進行分層。

GRID評估主要療效結果的方式，為根據修訂後的實體腫瘤反應評估標準(RECIST 1.1版)所規範之獨立放射學檢查，以評估疾病之無惡化存活期(PFS)為指標，包括淋巴結與骨髓病灶並非目標病灶，以及原腫瘤位置出現任何新的惡化腫瘤結節即為惡化。第二項主要評估方式為整體存活期。

治療方式以28天為一個週期，病人經隨機分配而在每一個週期的前21天接受每日一次口服160 mg的regorafenib (N = 133)，外加最佳支持性照護(BSC)或者接受安慰劑(N = 66)外加BSC，持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。在GRID的病人族群，年齡中位數為63歲，64%為男性，68%為白人，且所有病人在基期時於美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)評估量表之功能狀態均為0分(55%)或1分(45%)，中央審查評定疾病惡化後，該試驗將解盲，且所有病人在試驗主持人審慎考量後，均能獲得STIVARGA治療機會。與安慰劑相較，STIVARGA於統計上顯著改善病人的PFS (請參閱表8與圖2)。

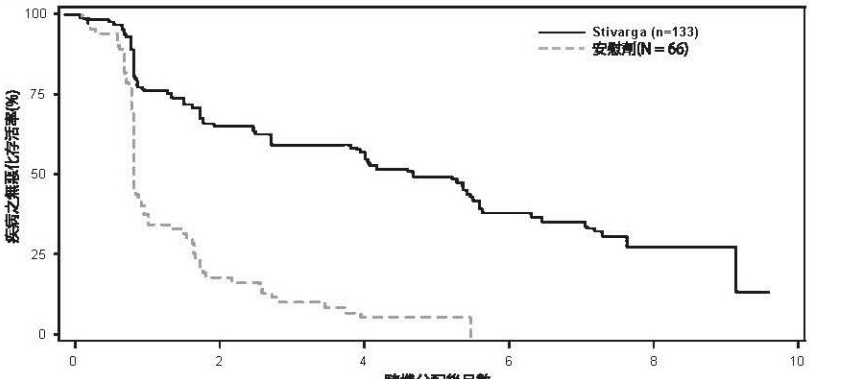
在最終OS分析中，進行162起OS事件的分析，病人的整體存活期並無統計顯著差異(表8)。原本接受安慰劑治療的病人在疾病惡化後，有58位(88%)轉換為接受STIVARGA治療。

表8：GRID的療效結果

	STIVARGA (N=133)	安慰劑 (N = 66)
疾病之無惡化存活期		
死亡或惡化的人數(%)	82 (62%)	63 (96%)
PFS(月) (95% CI)	4.8(3.9, 5.7)	0.9(0.9, 1.1)
HR (95% CI)	0.27 (0.19, 0.39)	
p值 ^a	<0.0001	
整體存活期		
死亡數(%)	109 (82%)	53 (80.3%)
OS中位數(月) (95% CI)	17.4(14.9, 20.2)	17.4 (12.3, 21.0)
HR (95% CI)	0.91 (0.65, 1.27)	
p值 ^a	0.5716	

^a 依照治療層級和地理位置作為雙側p值時序檢定分層依據。

圖2：GRID中，無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



(3) 肝細胞癌(HCC)

一項跨國性、多中心、隨機分配(2:1)、雙盲、安慰劑對照的試驗[在曾使用sorafenib的肝細胞癌病人中施用regorafenib；Regorafenib after Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma](RESORCE試驗；NCT 01774344)，評估STIVARGA的臨床療效及安全性。該試驗納入Child-Pugh A級、罹患巴塞隆納臨床肝癌分級B或C級肝細胞癌，且有證據顯示在使用sorafenib後疾病惡化的成年人。先前的sorafenib治療持續時間中位數為7.8個月，因毒性永久停用sorafenib或無法耐受400 mg每天一次之sorafenib劑量的病人，不具受試資格。

病人接受隨機分配，開始在每個28天週期的最初21天，每天口服一次160 mg regorafenib加上最佳支持性照護(BSC)或使用外觀相仿之安慰劑加上BSC，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。隨機分配時，以地理區域(區分為亞洲和世界上其他地區)、ECOG日常體能狀態(0或1)、α-胎兒蛋白濃度(區分< 400 ng/mL和≥ 400 ng/mL)、肝外疾病(區分有無)和大量血管侵犯(區分有無)進行分層。評估主要療效結果的方式為整體存活期(OS)，額外的結果指標為無惡化存活期(PFS)、整體腫瘤反應率(ORR)，以及反應持續時間(由試驗主持人利用RECIST 1.1和針對HCC之修訂版RECIST [mRECIST]進行評估)。病人持續接受STIVARGA治療直到發生臨床或放射學疾病惡化或無法接受的毒性為止。

試驗族群的特性如下：年齡中位數為63歲(範圍：19到85歲)；28%為男性；41%為亞洲人，36%為白人，21%未報告；66%的ECOG日常體能狀態(PS)為0分，34%的ECOG PS為1分；98%為Child-Pugh A級，2%為Child-Pugh B級。潛在肝硬化的危險因子包括B型肝炎(38%)、喝酒(25%)、C型肝炎(21%)及非酒精性脂肪肝炎(7%)。81%的病人有巨囊血管侵犯或肝外腫瘤擴散現象，87%的病人為巴塞隆納臨床肝癌(BCLC) C期，13%為B期。所有病人先前都曾接受sorafenib，而有61%先前曾接受局部區域性經動脈栓塞或化學藥物輸注程序。療效結果已摘要於下方表9和圖3。

表9：RESORCE試驗的療效結果

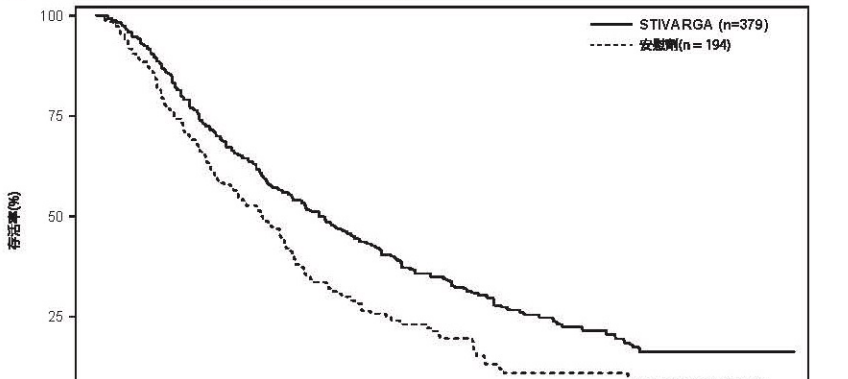
	STIVARGA n=379	安慰劑 n=194
整體存活期		
死亡數(%)	233 (62)	140 (72)
OS中位數，月數(95% CI) ^a	10.6 (9.1, 12.1)	7.8 (6.3, 8.8)
危險比 ^b (95% CI) ^a	0.63 (0.50, 0.79)	
p值 ^c	<0.0001	
無惡化存活期(mRECIST)		
事件數(%)	293 (77)	181 (93)
疾病惡化	274 (72)	173 (89)
死亡	19 (5)	8 (4)
PFS中位數，月數(95% CI) ^a	3.1 (2.8, 4.2)	1.5 (1.4, 1.6)
危險比 ^b (95% CI) ^a	0.46 (0.37, 0.56)	
p值 ^c	<0.0001	
無惡化存活期(RECIST 1.1)		
事件數(%)	288 (76)	184 (95)
疾病惡化	270 (71)	175 (90)
死亡	18 (5)	9 (5)
PFS中位數，月數(95% CI) ^a	3.4 (2.9, 4.2)	1.5 (1.4, 1.5)
危險比 ^b (95% CI) ^a	0.43 (0.35, 0.52)	
整體反應(mRECIST)		
整體反應率	11%	4%
95% CI ^a	(8%, 14%)	(2%, 8%)
完全反應	0.5%	0
部分反應	10%	4%
整體反應(RECIST 1.1)		
整體反應率	7%	3%
95% CI ^a	(4%, 10%)	(1%, 6%)
完全反應	0	0
部分反應	7%	3%

^a CI = 信賴區間。

^b 以Cox比例危險模型估計，並以地理區域、ECOG日常體能狀態、α-胎兒蛋白濃度、有無肝外疾病，以及有無大量血管侵犯進行分層。

^c 以地理區域、ECOG日常體能狀態、α-胎兒蛋白濃度、有無肝外疾病，以及有無大量血管侵犯進行分層的對數等級檢定。

圖3：RESORCE試驗的整體存活期Kaplan-Meier曲線



貝爾隆病人

Stivarga

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑

安慰劑