



## 8 特殊族群的給藥方式

### 8.1 懷孕婦女

懷孕分級 : D【*請參見醫語與注意事項*】

*風險摘要*

根據藥物作用機轉，懷孕婦女使用 VOTUBIA 可能對胎兒造成傷害。動物實驗中顯示，在低於人類藥劑量的母體藥劑量下，everolimus 會產生動物胎毒性。如需施用於孕婦或懷孕期間懷孕，應告知病人其對於胎兒之潛在危險。【*見警告和注意事項*】

應建議育齡婦女在使用 VOTUBIA 期間採取適當之避孕措施並應持續至結束療程後 8 週。

*動物試驗結果*

在動物生殖項研究中，雌性大鼠於交配前及胚胎器官發生期口服 everolimus 會誘發胎毒性，包括胚胎吸收率增加、胎前著床前或後流產、活胎數目減少、畸形（例如胎裂）及骨格發育遲緩。這些結果並未伴隨母體毒性。在藥劑量 0.1 mg/kg (0.6 mg/m<sup>2</sup>) 約相當於接受每日 10mg 之病人所達到之藥劑量 (AUC<sub>0-24h</sub>) 的 4% 時會產生胎毒性。免子實驗中，胎前毒性主要為胎胎吸收率增加，發生於口服劑量約相當於人類接受 0.8 mg/kg (9.6 mg/m<sup>2</sup>) 相當於治療 SEGA 病人每日 10mg 或以體表面積為基礎之中位劑量的 1.6 倍時，這些結果伴隨母體毒性。

在一項大鼠產前及產後發育研究中，大鼠於胎前著床開始施藥至泌乳期間。依體表面積為基準，當劑量為 0.1 mg/kg (0.6 mg/m<sup>2</sup>) 時，生產及泌乳皆無不良反應，也未觀察到母體毒性的徵兆。然而，胎兒體重確有減輕（相較於對照組減輕達 9%），而小鼠存活率也微幅下降（約 5% 死亡或消失）。對下一代小鼠的發育指標（如型態發展、動作、學習或是生育力評估），則沒有藥物相關之不良反應。

### 8.2 哺乳婦女

目前尚不清楚 everolimus 是否會分泌至人類乳汁中。在哺乳大鼠身上，everolimus 和 / 或其代謝物通過乳汁的濃度約為母體乳汁中濃度的 3.5 倍。由於許多藥物皆會分泌至人類乳汁且因為嬰孩攝取到有 everolimus 的乳汁也會可能發生嚴重不良反應，因此在評估藥物對母親的重要性時，應考慮停止哺乳或是停止使用藥物。

### 8.4 孩童族群的使用

尚未建立 VOTUBIA 在患有腎血管平滑肌脂肪瘤，沒有腦室管膜下巨細胞量狀細胞瘤的結節硬化症兒童病人的安全性和有效性。

藉由兩個臨床試驗的客觀反應，即：減少 SEGA 腫瘤體積，證實了 VOTUBIA 對兒童病人的有效性【*見臨床研究*】。尚未證實 SEGA 兒童病人的疾病相關症狀改善情形和整體存活率。臨床試驗並未發現 VOTUBIA 對青春前期生長發育的影響。

試驗 1 是隨機、雙盲、多中心臨床試驗，比較兒童與成人病人 VOTUBIA（n = 78）與安慰劑（n = 39）的差異。年齡中位數是 9.5 歲（0.8 到 26 歲）。在隨機分配期間，共有 20 名病人 < 3 歲，54 名為 3 至 < 12 歲，27 名為 12 至 < 18 歲，和 16 名為 ≥ 18 歲。整體不良反應的性質、類型和頻率在不同年齡組都相似，除了 < 3 歲組病人有較高的嚴重傳染性不良反應。在 13 歲 < 3 歲的病人中的 6 位 (46%)，至少發生有 1 件因感染而發生嚴重不良反應，相較於 7 位安慰劑組的病人則有 2 名 (29%) 因為感染而發生嚴重不良反應。沒有任何年齡組的病人因為感染而停用 VOTUBIA *【見不良反應】*。次族群分析結果顯示，所有年齡組的病人接受 VOTUBIA 治療後，SEGA 的體積會減小。

試驗 2 為一項開放性、單一組、單一中心的試驗，病人為 ≥ 3 歲接受 VOTUBIA 治療 (N=28)；中位年齡為 11 歲 (3 至 34 歲)。總共有 16 位 3 到 < 12 歲的病人，6 位 12 到 < 18 歲的病人和 6 位 ≥18 歲的病人。不良反應的頻率在不同年齡組都大致相似*【見不良反應】*。次族群分析結果顯示，所有年齡組的病人 VOTUBIA 治療後，SEGA 的體積會減小。

兒童病人的 Everolimus 在體表面積的清除率，比成人高*【見臨床藥理學】*；SEGA 的成人和兒童病人的建議起始劑量和治療期間持續的藥物監測濃度都達到到 10 到 90 ng/mL *【見用法用量】*。

### 8.5 老年族群的使用

其他臨床試驗未發現老年族群與年輕族群有反應上的差異，然而不能排除部份老年人敏感受較高的可能性*【請參見臨床藥理學】*。老年病人在使用上不需要調整劑量，但建議實施密集的監測及適當的劑量調整*【請參見用法用量及臨床藥理學】*。

### 8.6 女性和男性的生殖力避孕

VOTUBIA 對於懷孕婦女可能產生致命的傷害。建議有可能懷孕的女性，接受 VOTUBIA 治療後至少 8 週內，使用高度有效的避孕方式*【請參見特殊族群的給藥方式】*。

### 抑制生殖力

女性
病人服用 VOTUBIA 可能發生不孕、女性月經週期紊亂、繼發性閉經和促黃體激素 (LH) 和促卵泡激素 (FSH) 增加的情形。基於在動物中的臨床研究結果和結論，以 VOTUBIA 治療，女性的生育能力可能受到影響*【見不良反應和非臨床毒理學】*。

### 男性

基於動物研究結果，VOTUBIA 治療可能損害男性的生育能力*【見非臨床毒理學】*。

### 8.7 腎功能不全的病人

目前尚未針對腎功能不全之病人進行 VOTUBIA 臨床試驗。預期腎功能不全不會對藥物曝露量造成影響，也不需要調整其 everolimus 的使用劑量*【請參見臨床藥理學】*。

### 8.8 肝功能不全的病人

針對 34 位受試者給予口服單劑量 everolimus 評估 VOTUBIA 在肝功能不全與正常肝功能病人的安全性、耐受性及藥物動力學。程度 (Child-Pugh A 類)，中度 (Child-Pugh B 類) 及重度肝功能 (Child-Pugh C 類) 病人之體表面積曝露量會增加*【請參見臨床藥理學】*。對於輕度肝功能不全 (Child-Pugh A 類)、結節性硬化症伴有腎血管肌脂肪瘤 (renal angiomyolipoma with TSC) 之病人，建議調降劑量*【請參見用法與用量】*。

有一項針對 8 位中度肝功能不全 (Child-Pugh B 類) 之病人與 8 位肝功能正常之受試者所進行的研究曾評估過 VOTUBIA 的安全性與藥物動力學。在中度肝功能不全的病患中，曝露量有增加的現象*【參見臨床藥理學 (12.3)】*。

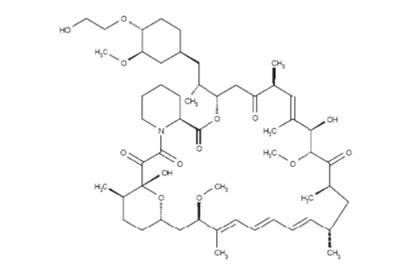
對中度肝功能不全 (Child-Pugh B 類) 的 SEGA 病人，建議降低 VOTUBIA 劑量約 50%。後續的給藥劑量應依據個人藥物治療監測的結果予以調整*【參見用法用量】*。尚未針對重度肝功能不全 (Child-Pugh C 類) 的影響進行評估，因此不建議用於此類病人族群。

## 10 過量

動物試驗顯示，everolimus 發生急性毒性的可能性極低。不管是小鼠或大鼠，給予單劑 2000 毫克 / 公斤之口服劑量（極限試驗）時，均未觀察到致命或嚴重毒性現象。人類藥物過量的通報案例很少。曾經給予單劑 70 毫克的劑量。70 毫克的急性毒性現象與 10 毫克的急性毒性現象一致。

### 11 藥品敘述

VOTUBIA (everolimus)，為 mTOR 抑制劑，係為一抗腫瘤劑。everolimus 之化學名為：(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-dihydroxy-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethyl)-3-methylcyclohexyl]-1-methyl ethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0<sup>26,27</sup>]hexatriaconta-16,24, 26,28-tetraene-2,3,10,14,20-penta-8-ene 其分子結構為 C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>8</sub>，而其分子量為 958.2。其結構式為：



VOTUBIA 係含 2.5 毫克或 5 毫克 everolimus，並與 butylated hydroxytoluene、magnesium stearate、lactose monohydrate、hypromellose、croscopvidone 及 lactose anhydrous、Ethanol anhydrous/dehydrated alcohol、Acetone (Removed during processing) 等非有效成分構成之口服錠劑。

### 12 臨床藥理學

#### 12.1 作用機轉

Everolimus 為哺乳類 Rapamycin 標靶 (mTOR) 抑制劑。mTOR 是絲胺酸 - 酪胺酸激酶，在 PI3K/AKT 路徑下游，mTOR 路徑在大部分人類癌症中無法正常運作。Everolimus 會與細胞間受體蛋白 FKBP12 結合，促使形成一種抑制性複合體 (mTORC1)，從而抑制 mTOR 的激酶活性。Everolimus 會降低皮下及蛋白質合成之 S6 核糖體蛋白激酶 (S6K1) 與真核細胞延伸因子 4E 結合蛋白 (4E-BP1) (mTOR 的下游抑制因子) 的活性。再者，everolimus 會抑制缺氧誘導因子 (如 HIF-1 轉錄因子) 的表現，及降低血管內皮生長因子 (VEGF) 的表現。Everolimus 為 mTOR 抑制劑，在體外和 / 或體內研究中可降低腫瘤細胞增生、血管新生及腫瘤吸收作用。

兩個 mTORC1 傳訊作用的主要調控因子為第 1 型與第 2 型結節性硬化症複合體 (TSC1、TSC2) 致癌基因抑制因子。TSC1 或 TSC2 喪失或去活化會導致下游傳訊作用活化。在結節性硬化症 (TS - 一種遺傳疾病) 中，TSC1 或 TSC2 基因的去活化突變會導致全身各處形成缺陷瘤 (hamartoma)。12.2 藥效學

#### QT/QTc 間期延長之可能性

在一項隨機安慰劑對照的交叉試驗中，給予 59 位健康受試者一劑口服 VOTUBIA (20 毫克和 50 毫克) 及安慰劑。結果並無證據顯示在單一劑量 50 毫克時有 QT/QTc 間期延長反應。

#### 藥學-反應關係

蛋白質合成標記顯示每日一劑 10 毫克即能抑制 mTOR。在 SEGA 病人中，較高的 everolimus 低谷濃度似乎可達到較大的 SEGA 體積減少效果。不過，在低至 3 ng/mL 的低谷濃度下曾經觀察到療效反應；因此，一旦達到可接受的療效，可不再提高濃度。

#### 12.3 藥動學

#### 吸收

患有末期實體腫瘤的受試者於口服 5 至 70 毫克的 everolimus，1 至 2 小時後在血液濃度達到高峰。給予單一劑量後，C<sub>max</sub> 在 5 至 10 毫克之間呈現線性分佈；超過 20 毫克，C<sub>max</sub> 則未隨劑量上升；然而，AUC 在 5 至 70 毫克之間呈現線性分佈。每天給藥一次，體內濃度在兩週內即達到穩定狀態。SEGA 和 TSC 病人的劑量比例：在 SEGA 和 TSC 的病人身上，everolimus 的血中濃度 C<sub>max</sub> 是劑量。比例大約 1.35 mg/m<sup>2</sup> 到 14.4 mg/m<sup>2</sup> 的劑量範圍內。食物效應：高脂肪膳食會使健康受試者服用 VOTUBIA 10 毫克後，AUC 降低 22%，C<sub>max</sub> 降低 54%；輕脂肪膳食會使 AUC 降低 32%，C<sub>max</sub> 降低 42%。在服用 9 毫克 (3×3 毫克) Votubia 可溶性的健康受試者中，高脂肪膳食會使 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別減少 11.7% 及 59.8%；低脂肪膳食會使 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別減少 29.5% 及 50.2%。然而，食物對於投藥 24 小時後的吸收後濃度－時間曲線並無明顯影響。

#### 分佈

Everolimus 的血液 - 血漿比於 5 至 5,000 微克 / 毫升範圍內自 17% 升至 73%，與濃度相關。每天接受 10 毫克 VOTUBIA 的癌症受試者，其積滯於血液的 everolimus 大約為 20%。健康受試者與患有中度肝功能不全的受試者，與白蛋白的結合率均為約 74%。

### 14 臨床研究

14.1 *結節性硬化症伴有腎血管肌脂肪瘤的病人*
一項隨機 (2:1) 雙盲、安慰劑標靶，研究 VOTUBIA 在 118 位結節硬化症且出現腎臟肌脂肪瘤症候 (n=113) 或肺淋巴管平滑肌瘤增生症 (sporadic lymphangiomyomatosis, sLAM) (n=5) 病人的使用結果。本研究重要的符合條件包含經電腦斷層 (CT)/ 磁振造影 (MRI) 局部影像學檢查至少一處腎臟肌脂肪瘤最長直徑 ≥ 3 公分，無立即手術必性，年齡 ≥ 18 歲，病人接受每日口服 VOTUBIA 10 毫克或安慰劑直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。疾病的變化是以電腦斷層或磁振造影在基期、12、24、48 週，及後續每年的評估。皮膚斑 (skin lesions) 的臨床及攝影評估是在基期及每 12 週直到停止治療時進行。主要療效評估結果是以獨立中央影像學檢查腎臟肌脂肪瘤反應率，定義為腎臟肌脂肪瘤體積減少 ≥ 50%，無出現 ≥ 1 cm 新的腎臟肌脂肪瘤病兆，腎臟大小無增加 ≥ 20%，及無出現至少二級的腎臟肌脂肪瘤出血。主要支持性療效結果為腎臟肌脂肪瘤發生惡化的時間及皮膚斑 (skin lesion) 反應率。主要療效結果的分析受限於最後一位病人隨機分配後首性治療結束的 6 個月後。腎臟肌脂肪瘤比對值的反應率分析是以隨機分配時接受過偽標靶的抗腫瘤藥 (EIAEDs) 治療 (yes/no) 來分析。

#### 排洩

尚未針對癌症受試者進行特定排泄試驗。給予 3 毫克單劑放射性標記 everolimus 併用 cyclosporine 後，80% 標記物質進入糞便，5% 排泄至尿液中。不在糞便或尿液中都沒有偵測到原型藥。Everolimus 的平均排除半衰期約為 30 小時。

#### 腎功能不全的病人

給予 3 毫克單劑放射性 [<sup>14</sup>C] 標記 everolimus 後，大約有 5% 排洩至尿液中。在針對 170 名末期癌症受試者所進行的族群藥物動力學研究中，未偵測到口服 everolimus 的 CLFR 對於肌酐清除率 (25 至 178 毫升 / 分鐘) 有顯著影響*【請參見特殊族群之使用 (8.6)】*。

#### 肝功能不全的病人

針對口服單劑 everolimus 進行評估 VOTUBIA 在肝功能不全與正常肝功能的病人之安全性、耐受性及藥物動力學。相較於正常受試者 (N=13)，程度 (Child-Pugh A 類)、中度 (Child-Pugh B 類)、N=9) 及重度肝功能 (Child-Pugh C 類、N=6) 病人之體內藥物曝露量增加倍數分別為 1.8、3.2、及 3.6。*【請參見臨床藥理學】*。在另一研究，患有中度肝功能不全 (Child-Pugh B 類) 的 8 名受試者，其 everolimus 平均體內藥物曝露量是肝功能正常的 8 名受試者的兩倍。

對於輕度肝功能不全之結節性硬化症併有腎血管肌脂肪瘤 (renal angiomyolipoma with TSC) 的病人，建議調降劑量*【請參見用法與用量】*。患有中度肝功能不全 (Child-Pugh B 類) 的 8 名受試者，其 everolimus 平均 AUC 是肝功能正常的 8 名受試者的兩倍。AUC 與血清膽紅素濃度及凝血酶原對時間延長呈正相關，與血清白蛋白濃度則呈負相關。

對中度肝功能不全 (Child-Pugh B 類) 的 SEGA 病人，建議降低 VOTUBIA 劑量約 50%。後續的給藥劑量應依據藥物治療監測的結果予以個人化*【參見用法用量】*。

VOTUBIA 不建議使用於重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C 類)，因為尚未評估過嚴重肝功能不全對 everolimus 之曝露量的影響*【參見用法用量、醫語與注意事項 (5.7) 及特殊族群的給藥方式 (8.7)】*。

#### 年齡與性別的影響

在癌症受試者中進行的族群藥動學評估，並未偵測到年紀或性別與 everolimus 的口服清除率有顯著關聯性。

SEGA 的病人在 < 10 歲和 10 至 18 歲病人的幾何平均數 C<sub>max</sub> 值正常化至 mg/m<sup>2</sup> 的劑量，比在成年人 (> 18 歲以上)，觀察到的劑量分別降低 54% 和 40%，推測兒童病人的 Everolimus 在體表面積的清除率，比成人高。

#### 種族

根據一項交叉試驗比較，日本病人 (n=6) 在接受相同劑量的藥學量平均高出 20% 於非日本人。*【參見用法用量】*

這些明顯差異對於日本人及黑人病人的安全性與有效性的影響評估則尚未建立。

#### QT/QTc 間期延長之可能性

在一項隨機安慰劑對照的交叉試驗中，給予 59 位健康受試者一劑口服 Votubia (20 毫克和 50 毫克) 及安慰劑。結果並無證據顯示在單一劑量 50 毫克時有 QT/QTc 間期延長的反應。

### 13 非臨床性

13.1 致毒性、突變性、生殖異常
持續 2 年施用最高達 0.9 毫克 / 公斤的 everolimus 至小白鼠及大鼠，並未顯示有致癌之可能性，此劑量對小白鼠及大鼠分別相當於晚期 PNET 病人及晚期 RCC 病人之建議劑量所達到之估計臨床曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) 的 3.9 及 0.2 倍。在一系列的體外實驗中，everolimus 並未具有基因毒性*【沙門氏菌突變實驗、L5178Y 小白鼠淋巴瘤細胞突變實驗及 V79 中國倉鼠細胞染色體變異實驗】*。Everolimus 在一項活體小白鼠骨髓細胞核實驗中，以 24 小時為隔隔施用兩劑高速度 500 毫克 / 公斤 / 日 (1500 毫克 / 米<sup>2</sup> / 日)，根據體表面積約為晚期 PNET 病人及晚期 RCC 病人之建議劑量的 255 倍，以及治療 SEGA 病人之最高劑量的 103 倍，並未顯示基因毒性。

根據一項非臨床發現，男性生育力可能因為 VOTUBIA 治療而有所影響，在為期 13 週之雄性大鼠生育力研究中，劑量 0.5 毫克 / 公斤以上會影響睪丸型態，給予 5 毫克 / 公斤，精子活動力、精子數目以及睪固酮之血中濃度皆降低，進而導致不孕。在 AUC<sub>0-24h</sub> 值低於治療曝露量 (約為晚期 PNET 病人及晚期 RCC 病人接受建議劑量每日 10 毫克所達到之 AUC<sub>0-24h</sub> 的 10%–81%) 即即雄性大鼠生育力造成影響。停止用藥後 10-13 週，生育力指標從 0 (無生育力) 提升至 60% (12/20 之交配雌體能夠受孕)。

雌性大鼠口服施予 everolimus 0.1 毫克 / 公斤 (約為病人接受建議劑量每日 10 毫克所達到之 AUC<sub>0-24h</sub> 的 4%) 後，導致胎前著床前流產的機率增加，顯示可能降低雌性生育力。

### 13.2 動物毒理學及 (或) 藥理學

在幼鼠毒性研究中，在低至 0.15 毫克 / 公斤 / 日的劑量下觀察到與劑量相關的延遲達到發育指標的現象，包括閉經延遲時間、公鼠與母鼠的生育功能發展延遲、以及學習期與記憶期間的延遲時間拉長。

### 14 臨床研究

14.1 *結節性硬化症伴有腎血管肌脂肪瘤的病人*
一項隨機 (2:1) 雙盲、安慰劑標靶，研究 VOTUBIA 在 118 位結節硬化症且出現腎臟肌脂肪瘤症候 (n=113) 或肺淋巴管平滑肌瘤增生症 (sporadic lymphangiomyomatosis, sLAM) (n=5) 病人的使用結果。本研究重要的符合條件包含經電腦斷層 (CT)/ 磁振造影 (MRI) 局部影像學檢查至少一處腎臟肌脂肪瘤最長直徑 ≥ 3 公分，無立即手術必性，年齡 ≥ 18 歲，病人接受每日口服 VOTUBIA 10 毫克或安慰劑直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。疾病的變化是以電腦斷層或磁振造影在基期、12、24、48 週，及後續每年的評估。皮膚斑 (skin lesions) 的臨床及攝影評估是在基期及每 12 週直到停止治療時進行。主要療效評估結果是以獨立中央影像學檢查腎臟肌脂肪瘤反應率，定義為腎臟肌脂肪瘤體積減少 ≥ 50%，無出現 ≥ 1 cm 新的腎臟肌脂肪瘤病兆，腎臟大小無增加 ≥ 20%，及無出現至少二級的腎臟肌脂肪瘤出血。主要支持性療效結果為腎臟肌脂肪瘤發生惡化的時間及皮膚斑 (skin lesion) 反應率。主要療效結果的分析受限於最後一位病人隨機分配後首性治療結束的 6 個月後。腎臟肌脂肪瘤比對值的反應率分析是以隨機分配時接受過偽標靶的抗腫瘤藥 (EIAEDs) 治療 (yes/no) 來分析。

118 位納入的病人中，79 位隨機分配到 VOTUBIA 組，39 位分配到安慰劑組，中位年齡為 31 歲 (範圍 18 至 61 歲)，34% 為男性，89% 為白人。17% 病人在基期時曾接受過偽標靶的抗腫瘤藥 (EIAEDs)。基期的中央影像學檢查，92% 病人至少有過 1 個超過 3 公分以上的腎臟肌脂肪瘤，29% 病人有 8 公分以上腎臟肌脂肪瘤，78% 病人有兩個腎臟肌脂肪瘤，且 97% 病人有皮膚斑 (skin lesions)。VOTUBIA 組及安慰劑組病人的腎臟肌脂肪瘤病兆總和於基期的平均值分別為 85 cm<sup>3</sup> (範圍在 9 至 1612 cm<sup>3</sup>) 及 120 cm<sup>3</sup> (範圍在 3 至 4520 cm<sup>3</sup>)。46 位 (39%) 病人先前接受過腎臟性癌治療 (renal embolization) 或腎切除 (nephrectomy)。後續追蹤的中位時間為 8.3 個月 (範圍為 0.7 至 24.8 個月)。

接受 VOTUBIA 治療的病人，其腎臟肌脂肪瘤反應率在統計上明顯較較高；接受 VOTUBIA 組與安慰劑組治療的病人，其腎臟肌脂肪瘤反應率分別為 33(41.8%) 位與 0 位病人。結果如下表所示。中位反應時間為超過 5.3 月 (範圍為超過 2.3 至 19.6 個月)。

在腎臟肌脂肪瘤惡化，且確定 everolimus 療效確實優於安慰劑時，原本在安慰劑組的病人可以轉換到 everolimus 組。最終分析時 (最後一位病人被隨機分配 4 年後)，病人暴露於 everolimus 的時間中位數為 204.1 週 (範圍：2 到 278)。腎臟肌脂肪瘤的最佳整體反應率則上升至 58.0% (95% CI: 48.3, 67.3)。穩定疾病的比率为 30.4%。

試驗期間接受 everolimus 治療的病人中，沒有因腎臟肌脂肪瘤而須接受腎臟切除術的案例，其中也只有一个腎性癌的案例被通報。

表：腎臟肌脂肪瘤反應				
		初步分析 <sup>a</sup>		最終分析 <sup>a</sup>
	Votubia N=79	Placebo N=39	p-value	Votubia N=111
SEGA 反應率 <sup>b</sup> - (%)	35	0	<0.0001	57.7
95% 信賴區間	24, 46	0, 9		47.9, 67.0
<sup>a</sup> 根據獨立中央放射線審核結果				
<sup>b</sup> 雙盲期間的主要分析				
<sup>c</sup> 最終分析包括轉換治療組別的病人；暴露於 everolimus 的時間中位數為 204.1 週。				
主要分析				
腎臟肌脂肪瘤反應率 <sup>b</sup> - %	41.8	0	<0.0001	58.0
95% 信賴區間	(30.8, 53.4)	(0.0, 9.0)		(48.3, 67.3)
<sup>a</sup> 依據獨立中央影像學檢查				
<sup>b</sup> 雙盲期間的主要分析				
<sup>c</sup> 最終分析包括轉換治療組別的病人；暴露於 everolimus 的時間中位數為 204.1 週。				

接受 VOTUBIA 及安慰劑治療的病人中分別有 3 位及 8 位病人經中央放射線檢查並記錄為腎臟肌脂肪瘤惡化。初步分析中，安慰劑組病人的惡化中位時間

為 11.4 個月，VOTUBIA 組病人在統計上顯著在較長時間後才發生腎臟肌脂肪瘤 (危險比 0.08 [95% 信賴區間: 0.02, 0.37]; p 值 <0.0001)。最終分析中，無法取得腎臟肌脂肪瘤發生惡化時間的中位數。有 14.3%(16/112) 的病人被觀察到有腎臟肌脂肪瘤發生。估計在第二 24 個月及第 48 個月時，腎臟肌脂肪瘤發生的比率可能分別為 91.6% (95% CI: 84.0%, 95.7%) 和 83.1% (95% CI: 73.4%, 89.5%)。

根據一項停止 everolimus 治療後一年的追蹤分析，everolimus 對腎臟肌脂肪瘤之治療 (skin lesions) 反應率是 77 位病人及 37 位病人分別進入 VOTUBIA 組及安慰劑組時，經依主持人審查而得。VOTUBIA 組病人的皮膚病兆反應率在統計上顯著較高 (26% vs. 0, p=0.0002)；最終分析時，皮膚反應率提升至 68.2% (73/107) (95% CI: 58.5%, 76.9%)；在病人獲得的最佳反應中，其中有一个病人被確定為完全反應，且沒有病人發生惡化。

14.2 *腦室管膜下巨細胞星狀細胞瘤*
試驗 1 是一項 VOTUBIA 隨機分配 (2：1)、雙盲、安慰劑對照試驗，針對患有腦室管膜下巨細胞星狀細胞瘤 (SEGA) 與結節性硬化症 (TSC) 的 117 位兒童與成人病人所做的研究。符合資格的患者至少有 1 個 SEGA 病灶最長直徑 ≥ 1.0 公分 (根據局部放射線評估所做的 MRI 顯示)，與下列一項以上的項目：連續放射線證據顯示，有 SEGA 生長、有一個最長直徑 ≥ 1 公分 SEGA 新病灶或有新的或惡化的水腫症。隨機分配到治療組的病人接受 VOTUBIA 的治療，起始劑量為每天 4.5 mg/m<sup>2</sup>，之後視需要調整劑量，以達到並維持耐受性 everolimus 最低濃度 5 至 15 ng/mL。持續 VOTUBIA/對惡化的安慰劑治療，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。分別於基期、第 12、24 及 48 週與之後每年定期執行 MRI 掃描，評估病情。

主要療效結果測量是根據獨立的中央放射線審核機構評估 SEGA 反應率。SEGA 反應是指相較於基期值，SEGA 的總體積降低幅度 ≥ 50%，且非目標 SEGA 病灶無明顯惡化，和沒有 ≥ 1 公分的 SEGA 新病灶以及新的或惡化的水腫症。SEGA 反應率的分析僅限於最後一位病人接受隨機分配後 6 個月的首性治療期。進行 SEGA 反應率分析時，根據隨機分配時是否使用偽標靶誘導的抗腫瘤藥物 (EIAED) 進行分析。

在 117 位納入的病人中，有 78 位隨機分配至 VOTUBIA、39 位隨機分配至安慰劑。年齡中位數為 9.5 歲 (範圍：0.8 至 26 歲；69% 在入時年滿 3 歲但尚未滿 18 歲；17% 在入時年滿 13 歲)。57% 為男性，93% 為白人。基準評估時，18% 的病人正在接受 EIAED 治療。根據基期時所做的中央放射線審核，有 98% 的病人至少有一個最長直徑 ≥ 1.0 公分的 SEGA 病灶，79% 兩側都有 SEGA，43% 有 ≥ 2 個目標 SEGA 病灶、26% 在腦室下方表面有 SEGA 生長或已蔓延進入、其內、9% 在心室相鄰的室管膜下方以外有生長證據，7% 則是放射線攝影發現水腫症。在基準點時，VOTUBIA 與安慰劑組的總目標 SEGA 病灶體積中位數分別為 1.63 cm<sup>3</sup> (範圍：0.18 至 25.15 cm<sup>3</sup>) 與 1.30 cm<sup>3</sup> (範圍：0.32 至 9.75 cm<sup>3</sup>)。7% 病人 (7%) 病人之主動過 SEGA 相關的手術。追蹤期的中位數為 8.4 個月 (範圍：4.6 至 17.2 個月)。

接受 VOTUBIA 治療病人的 SEGA 反應率比較高，具統計顯著性。VOTUBIA 治療組內有 27 位 (35%) 病人的 SEGA 有反應。安慰劑組則無。在 SEGA 發生惡化，且已確定 everolimus 療效比安慰劑好時，原本在安慰劑組的病人可以轉換至 everolimus 組接受至治療。所有接受至少一劑 everolimus 治療的病人都有被追蹤，直到停藥或試驗結束。最終分析時，病人暴露於 everolimus 的時間中位數為 204.4 週 (範圍：8.1 到 253.7)。最佳整體 SEGA 反應率提升至 57.7% (95% CI: 47.9, 67.0)。整個試驗期間，沒有任何病人需要手術介入。結果顯示於下表。進行後分析時，所有 SEGA 反應仍持續。反應期的中位數為 5.3 個月 (範圍：2.1 至 8.4 個月)。

表：SEGA 反應				
		初步分析 <sup>a</sup>		最終分析 <sup>a</sup>
	Votubia N=78	Placebo N=39	p-value	Votubia N=111
SEGA 反應率 <sup>b</sup> - (%)	35	0	<0.0001	57.7
95% 信賴區間	24, 46	0, 9		47.9, 67.0
<sup>a</sup> 根據獨立中央放射線審核結果				
<sup>b</sup> 雙盲期間的主要分析				
<sup>c</sup> 最終分析包括轉換治療組別的病人；暴露於 everolimus 的時間中位數為 204.9 週。				

在追蹤期中位數為 8.4 個月的情況下，隨機分配接受安慰劑治療的 39 位病人中有 6 位 (15.4