愛乳適 膠囊 75 毫克、100 毫克、125 毫克

Ibrance Capsules 75 mg、100 mg、125 mg

75 mg: 衛部藥輸字第 027102 號
100 mg: 衛部藥輸字第 027103 號
125 mg: 衛部藥輸字第 027104 號
本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

愛乳適膠囊 75 毫克
每顆硬膠囊含有 75 毫克 palbociclib。

具已知作用的賦形劑
每顆硬膠囊含有 56 毫克乳糖(單水化合物)。

愛乳適 膠囊 100 毫克
每顆硬膠囊含有 100 毫克 palbociclib。

具已知作用的賦形劑
每顆硬膠囊含有 74 毫克乳糖(單水化合物)。

愛乳適 膠囊 125 毫克
每顆硬膠囊含有 125 毫克 palbociclib。

具已知作用的賦形劑
每顆硬膠囊含有 93 毫克乳糖(單水化合物)。

1.2 賦形劑

膠囊內容物

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Sodium starch glycolate type A
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

膠囊殼

Gelatin
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)

打印墨水

Shellac
Titanium dioxide (E171)
Ammonium hydroxide (28% solution)
Propylene glycol
Simeticone

1.3 劑型

硬膠囊。

1.4 藥品外觀

愛乳適膠囊 75 毫克硬膠囊
不透明硬膠囊，膠囊體為淡橙色(印有白色「PBC 75」字樣)，膠囊蓋為淡橙色(印有白色「Pfizer」字樣)。膠囊長度為18.0±0.3公釐。

愛乳適膠囊 100 毫克
不透明硬膠囊，膠囊體為淡橙色(印有白色「PBC 100」字樣)，膠囊蓋為淡褐色(印有白色「Pfizer」字樣)。膠囊長度為19.4±0.3公釐。

愛乳適膠囊 125 毫克
不透明硬膠囊，膠囊體為淡褐色(印有白色「PBC 125」字樣)，膠囊蓋為淡褐色(印有白色「Pfizer」字樣)。膠囊長度為 21.7±0.3 公釐。

2. 適應症

2.1 對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女或男性，IBRANCE 可與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用。

2.2 對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之

局部晚期或轉移性乳癌之病人，IBRANCE 可合併 fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌治療者。

說明：停經前/停經前後(pre/perimenopause)婦女，接受內分泌治療應合併黃體生成素-釋放激素(luteinizing hormone-releasing hormone; LHRH)致效劑。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

應由熟悉使用抗癌藥物的醫師來開始及監督 IBRANCE 的治療。

劑量

建議劑量為 125 毫克 palbociclib 每日一次，連續治療 21 天後停止治療 7 天(3/1 療程)，以 28 天為一個完整的週期。只要病人可獲得臨床效益，即應持續使用 IBRANCE 治療，或持續治療至出現無法接受的毒性反應為止。

與 palbociclib 併用時，芳香環轉化酶抑制劑應根據其藥品仿單的給藥時間給予。請參閱芳香環轉化酶抑制劑的藥品仿單。對停經前/停經前後的婦女，使用 palbociclib 加芳香環轉化酶抑制劑治療時，應依據臨床常規使用 LHRH 致效劑治療。

與 palbociclib 併用時，fulvestrant 的建議劑量為於第 1、15、29 天肌肉注射 500 毫克，之後則每月注射一次。請參閱 fulvestrant 的藥品仿單。對停經前/停經前後的婦女，在開始使用 palbociclib 加 fulvestrant 治療之前及整個治療期間，應依據臨床常規使用 LHRH 致效劑治療。

對於接受合併 IBRANCE 加上芳香環轉化酶抑制劑療法治療的男性，請根據目前的臨床常規標準考慮使用 LHRH 致效劑治療。

應建議病人每天於大約相同的時間服藥。如果病人嘔吐或漏服一劑藥物，當天不可額外再服一劑。應按照平常的時間服用下一個處方劑量。

劑量調整

建議依據個人的安全性與耐受性表現調整 IBRANCE 的劑量。

在某些不良反應的處置方面，依照表 1、2 及 3 中的劑量降低程序，可能須暫時中斷/延後給藥、並/或降低劑量、或永久停藥(參見第 5.1 及 8.1 節)。

表 1. 使用 IBRANCE 發生不良反應時的建議劑量調整方式

劑量階層	劑量
建議劑量	125毫克/日
第一次降低劑量	100毫克/日
第二次降低劑量	75毫克/日*

*如果須進一步將劑量降至75毫克/日以下，則停止治療。

在開始使用 IBRANCE 治療之前、各週期開始時、最初 2 個週期的第 15 天、以及臨床顯示有必要時，應監測全血球計數。

對於在前 6 個週期內發生過最高為等級 1 或 2 的嗜中性白血球減少的病人，應該於後續週期內每隔 3 個月、每個週期開始前和臨床上有需要時進行全血球計數監測。

建議於絕對嗜中性白血球計數(ANC)≥1000/mm^3且血小板計數≥50,000/mm^3的情況下才可接受IBRANCE的治療。

表 2. IBRANCE 的劑量調整與處置方式 – 血液學毒性

CTCAE 分級	劑量調整方式
第 1 或 2 級	不須調整劑量。
第 3 級 [a]	週期的第 1 天: 暫時停用 IBRANCE，直到恢復至≤第 2 級，並於 1 週內重複監測全血球計數。如果恢復至≤第 2 級，則以*相同*的*劑量*開始下一個週期的治療。 最初 2 個週期的第 15 天: 若在第 15 天為第 3 級，繼續使用*現行劑量*的 IBRANCE 完成該週期的治療，並於第 22 天重複監測全血球計數。 若在第 22 天為第 4 級，請參閱下列第 4 級劑量調整準則。 如果第 3 級嗜中性白血球減少症的復原時間過長(>1 週)或復發第 3 級嗜中性白血球減少症，後續週期的第 1 天應考慮降低劑量。
第 3 級 ANC[b] (<1000 至 500/mm^3) + 發燒≥38.5ºC 及/或感染	任何時候: 暫時停用 IBRANCE，直到恢復至≤第 2 級。 以下一階層的劑量重新開始治療。

CTCAE 分級	劑量調整方式
第 4 級 [a]	任何時候: 暫時停用 IBRANCE，直到恢復至≤第 2 級。 以下一階層的劑量重新開始治療。

依據 CTCAE 4.0 的分級。

ANC=絕對嗜中性白血球計數；CTCAE=不良事件常用術語標準；LLN=正常值下限。

[a] 本表適用於除淋巴球減少症(除非伴有臨床事件，如伺機性感染)以外的所有血液學不良反應。

[b] ANC：第 1 級：ANC<LLN - 1500/mm^3；第 2 級：ANC 1000 - <1500/mm^3；第 3 級：ANC 500 - <1000/mm^3；第 4 級：ANC<500/mm^3。

表 3. IBRANCE 的劑量調整與處置方式 – 非血液學毒性

CTCAE 分級	劑量調整方式
第 1 或 2 級	不須調整劑量。
≥第 3 級非血液學毒性(如果治療後仍持續不退)	暫時停藥，直到症狀消退至: • ≤第 1 級; • ≤第 2 級(若認為對該病人不具安全性風險); 以下一階層的劑量重新開始治療。

依據 CTCAE 4.0 的分級。

CTCAE=不良事件常用術語標準。

在患有重度間質性肺病（ILD）/肺炎病人中，應永久停用 IBRANCE (參見第 5.1 節)。

用法

IBRANCE 僅供口服使用。本品應與食物併服，最好是於用餐時服用，以確保 palbociclib 的暴露量維持一致(參見第 11 節)。Palbociclib 不可與葡萄柚或葡萄柚汁併服(參見第 7 節)。

IBRANCE 膠囊應整顆吞服(吞服前請勿咀嚼、咬碎或打開膠囊)。如果膠囊破損、有裂痕或殘缺不完整，請不要服用。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

對≥65 歲的病人，並不須調整 IBRANCE 的劑量(參見第 6.8 節)。

肝功能不全

對輕度或中度肝功能不全(Child-Pugh 分級 A 及 B)的病人，並不須調整 IBRANCE 的劑量。對重度肝功能不全(Child-Pugh 分級 C)的病人，IBRANCE 對於 3/1 療程病人的建議劑量為每日一次 75 毫克 (參見第 5.1 及 6.6 節)。

腎功能不全

對輕、中度或重度腎功能不全(肌酸酐廓清率[CrCl]≥15 毫升/分鐘)的病人，並不須調整 IBRANCE 的劑量。對須接受血液透析治療的病人，目前並無足夠的資料可作為此病人族群的劑量調整建議依據 (參見第 5.1 及 6.7 節)。

兒童族群

IBRANCE 在兒童族群治療乳癌方面沒有相關使用。IBRANCE 用於兒童族群的安全性及有效性尚未被證實。目前可取得的資料已於第 6.4 節中說明。

4. 禁忌

對活性成分或第 1.2 節中所列之任何賦形劑過敏。

使用含有聖約翰草成分 (St. John's Wort) （或稱金絲桃草）的製劑(參見第 7 節)。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

停經前/停經前後的婦女

考量芳香環轉化酶抑制劑之藥理特性，在使用 palbociclib 加芳香環轉化酶抑制劑治療時，應合併卵巢摘除術或 LHRH 致效劑做為卵巢抑制藥物。
僅曾在併用 LHRH 致效劑的情況下進行過對停經前/停經前後的婦女使用 Palbociclib 合併 fulvestrant 治療的臨床試驗。

重大內臟疾病（critical visceral disease）

目前尚未針對患有重大內臟疾病的病人研究過 palbociclib 的療效與安全性(參見第 12 節)。

血液學疾患

對發生第 3 或 4 級嗜中性白血球減少症的病人，建議中斷給藥、降低劑量或延後治療週期的開始時間。應進行適當的監視(參見第 3.1 及 8.1 節)。

間質性肺病(ILD)/肺炎(pneumonitis)

併用內分泌療法時，接受 IBRANCE 治療的病人中可能發生重度、危及生命或致死的 ILD 和/或肺炎。

在多項臨床試驗中（PALOMA-1、PALOMA-2、PALOMA-3），接受 IBRANCE 治療的病人中有 1.4% 發生任何級別的 ILD/肺炎、0.1% 發生第 3 級 ILD/肺炎，但未通報任何第 4 級或致死案例。在上市後曾觀察到額外的 ILD/肺炎案例，而且曾通報死亡案例 (參見第 8.1 節)。

應監測病人是否出現指向 ILD/肺炎的肺部症狀（例如缺氧、咳嗽、呼吸困難）。在出現新呼吸症狀或呼吸症狀惡化，且疑似發生 ILD/肺炎病人中，應立即中斷使用 IBRANCE 並評估病人。在重度 ILD 或肺炎病人中，應永久停用 IBRANCE (參見第 3.1 節)。

感染

由於 IBRANCE 具有骨髓抑制的性質，因此可能會使病人較容易發生感染。

在隨機分組的臨床試驗中，和各個對照藥物治療組的病人相比較，使用 IBRANCE 治療之病人中的感染通報率較高。在使用任何 IBRANCE 合併療法治療的病人中，第 3 與第 4 級感染的發生率分別為 5.6%與 0.9% (參見第 8.1 節)。

應監視病人是否出現感染的徵兆與症狀，並施以適當的治療(參見第 3.1 節)。

醫師應囑咐病人，如果出現任何發燒現象，應立即通報。

靜脈血栓栓塞

過去接受 IBRANCE 治療的病人曾報告出現靜脈血栓栓塞事件（參見第 8.1 節）。應監視病人是否出現深層靜脈血栓和肺栓塞的徵象和症狀，並施以適當的治療。

肝功能不全

對中度或重度肝功能不全的病人投予 IBRANCE 時應謹慎，且密切監測毒性徵象(參見第 3.3 及 6.6 節)。

腎功能不全

對中度或重度腎功能不全的病人投予 IBRANCE 時應謹慎，且密切監測毒性徵象(參見第 3.3 及 6.7 節)。

與 CYP3A4 抑制劑或誘導劑併用

強效的 CYP3A4 抑制劑可能會導致毒性增強(參見第 7 節)。使用 palbociclib 治療期間應避免併用強效的 CYP3A 抑制劑。只有在審慎評估過潛在的效益與風險之後才可考慮併用。如果無法避免與強效的 CYP3A 抑制劑併用，應將 IBRANCE 的劑量降低至 75 毫克每日一次。停用該強效抑制劑時，(經過該抑制劑的 3-5 個半衰期之後)應將 IBRANCE 的劑量提高至開始使用該強效 CYP3A 抑制劑之前所使用的劑量(參見第 7 節)。

併用 CYP3A 誘導劑可能會導致 palbociclib 的暴露量降低，繼而引發療效不足的風險。因此，應避免將 palbociclib 與強效的 CYP3A 誘導劑併用。將 palbociclib 與中效的 CYP3A 誘導劑併用時，並不須調整劑量(參見第 7 節)。

具生育能力的婦女或其伴侶

具生育能力的婦女或其男性伴侶在使用IBRANCE治療期間必須採取高度有效的避孕措施(參見第6.3節)。

乳糖

本品含有乳醣成分。有半乳糖不耐症、總乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題的病人不可使用本藥。

鈉

本藥品每顆膠囊含不到 1 毫莫耳鈉(23 毫克)，因此基本上含鈉量近乎其微。

5.3 操作機械能力

IBRANCE 對駕駛及操作機械之能力的影響極微。不過，IBRANCE 可能會導致疲倦，因此，病人在駕駛或操作機械時應謹慎。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無或僅有有限的孕婦使用 palbociclib 的資料。動物研究顯示本品具有生殖毒性(參見動物數據)。IBRANCE 並不建議於懷孕期間使用，也不建議用於具生育能力但未採取避孕措施的婦女。

動物數據

Palbociclib 是一種具可逆性的週期素依賴性激酶 4 和 6 的抑制劑，這兩種激酶都涉及細胞週期的調控。因此，如果在懷孕期間使用，可能會有發生胎兒傷害的風險。Palbociclib 在懷孕動物中會產生胎兒毒性。在大鼠的試驗中，在 ≥100 毫克/公斤/日的劑量下曾觀察到骨骼變異發生率升高的現象(在第 7 頸椎出現一根肋骨的發生率升高)。在大鼠的試驗中，在 300 毫克/公斤/日(依據 AUC，相當於人類臨床暴露量的 3 倍)的母體毒性劑量下曾觀察到胎兒體重減輕的現象；在兔子的試驗中，在 20 毫克/公斤/日(依據 AUC，相當於人類臨床暴露量的 4 倍)的母體毒性劑量下曾觀察到骨骼變異(包括前肢小趾畸形)發生率升高的現象。目前尚未評估過實際的胎兒暴露量及穿過胎盤的轉移量。

6.2 哺乳

目前尚未進行過任何評估 palbociclib 對乳汁生成作用之影響、是否出現於乳汁中、或其對餵哺母乳之嬰兒的影響的人體研究或動物研究。目前並不確知 palbociclib 是否會分泌進入人類的乳汁。接受 palbociclib 治療的病人不可餵哺母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

具生育能力且正在接受本藥治療的婦女或其男性伴侶在治療期間應採取適當的避孕措施(如雙重阻隔避孕法)，且女性與男性在治療結束後分別應繼續避孕至少 3 週或 14 週(參見第 7 節)。

生育力

在非臨床生殖研究中，本品對大鼠的動情週期(母大鼠)或交配能力與生殖能力(公大鼠或母大鼠)並未造成任何影響。不過，目前尚未獲得任何關於人類生育能力方面的臨床資料。根據非臨床安全性研究中在雄性生殖器官方面的發現(睪丸曲精小管變性、附睪精蟲過少、精蟲活動力與密度較低、以及前列腺分泌減少)，雄性生育力可能會因使用 palbociclib 治療而減弱(參見第 10.3 節)。因此，在開始使用 IBRANCE 治療之前，男性可能要考慮進行精子保存。

6.4　小兒

IBRANCE 用於兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

IBRANCE 的安全性及有效性曾在三項試驗中評估但尚未確立：一項開放性試驗[A5481092, (NCT03709680)]納入 98 位 2 至< 17 歲兒童病人，接受 IBRANCE 併用化學療法用於復發或難治型實體腫瘤，以及兩項開放性試驗納入 42 位 4 至< 17 歲兒童病人，單獨接受 IBRANCE 用於復發或難治型實體腫瘤[APEC1621I, (NCT03526250)]或原發中樞神經系統(CNS)腫瘤[PBTC-042, (NCT02255461)]。

在這些試驗中未觀察到新的安全性訊號。在接受 IBRANCE 單獨治療或併用治療之兒童病人的 palbociclib 暴露量，根據身體表面積相當於給予相似劑量之成人所觀察到的範圍內。

6.6　肝功能不全

一項在各種肝功能程度的受試者中進行的藥物動力學試驗顯示相較於肝功能正常的受試者，輕度肝功能不全(Child-Pugh 分級 A)受試者的 palbociclib 未結合暴露量(未結合 AUC_{inf})減少 17%，而中度(Child-Pugh 分級 B)和重度(Child-Pugh 分級 C)肝功能不全受試者分別增加 34%和 77%。相較於肝功能正常的受試者，輕度、中度和重度肝功能不全的受試者的 palbociclib 未結合暴露量峰值(未結合 C_{max})分別增加 7%、38%和 72%。此外，根據一項涵蓋 183 位晚期癌症病人(其中有 40 位病人併有依據國家癌症研究院 (NCI)分類的輕度肝功能不全[總膽紅素≤正常值上限[ULN]且天冬胺酸轉胺酶[AST]>ULN，或總膽紅素>1.0 至 1.5 倍 ULN 且 AST 為任意值])的族群藥物動力學分析，輕度肝功能不全對 palbociclib 的藥物動力學並無任何影響。

6.7 腎功能不全

一項在各種腎功能程度的受試者中進行的藥物動力學試驗顯示相較於腎功能正常(CrCl ≥90 mL/min)的受試者，輕度(60 mL/min≤CrCl<90 mL/min)、中度(30 mL/min≤CrCl <60 mL/min)和重度(CrCl <30 mL/min)腎功能不全的受試者的 palbociclib 總暴露量 (AUC_{inf})分別增加 39%、42%和 31%。相較於腎功能正常的受試者，輕度、中度和重度腎功能不全的受試者的 Palbociclib 暴露量峰值(C_{max})分別增加 17%、12%和 15%。此外，根據一項涵蓋 183 位晚期癌症病人(其中有 73 位病人併有輕度腎功能不全，29 位病人併有中度腎功能不全)的族群藥物動力學分析，輕度及中度腎功能不全對 palbociclib 的藥物動力學並無任何影響。目前尚未針對須接受血液透析治療的病人研究過 palbociclib 的藥物動力學。

6.8 其他族群

年齡、性別及體重

根據一項針對 183 位癌症病人(50 位男性病人與 133 位女性病人，年齡範圍為 22 至 89 歲，體重範圍為 38 至 123 公斤)所進行的族群藥物動力學分析，性別對 palbociclib 的暴露量並無任何影響，年齡和體重對 palbociclib 的暴露量並不會造成任何臨床上重要的影響。

種族

在一項健康自願者藥動學試驗中，日本人受試者口服單一劑量後，palbociclib 的 AUC_{inf} 值與 C_{max} 值分別要比非亞洲人受試者高出 30%與 35%。然而，後續有關日本或亞洲乳癌病人給予多重劑量的試驗中，卻未得到符合此項發現的結果。根據一項亞洲和非亞洲族群的累積藥動學、安全性、和療效資料分析，無須根據亞洲種族調整劑量。

7. 交互作用

Palbociclib 主要是透過 CYP3A 及磺基轉移酶(SULT) SULT2A1 的作用進行代謝。體內試驗顯示，palbociclib 是一種弱效的時間依賴性 CYP3A 抑制劑。

<u>其他藥物對 palbociclib 之藥物動力學的影響</u>

CYP3A 抑制劑的影響

和僅投予單劑 125 毫克的 palbociclib 相比較，將多劑量的 200 毫克 itraconazole 與單劑 125 毫克的 palbociclib 合併投予會使 palbociclib 的總暴露量(AUC_{inf})與尖峰濃度(C_{max})分別升高約 87%與 34%。

應避免與強效的 CYP3A 抑制劑併用，包括但不限於：clarithromycin、indinavir、itraconazole、ketoconazole、lopinavir/ritonavir、nefazodone、nelfinavir、posaconazole、saquinavir、telaprevir、telithromycin、voriconazole、以及葡萄柚或葡萄柚汁(參見第 3.1 及 5.1 節)。

就弱效與中效的 CYP3A 抑制劑而言，並不須調整劑量。

CYP3A 誘導劑的影響

和僅投予單劑 125 毫克的 palbociclib 相比較，將多劑量 600 毫克的 rifampin 與單劑 125 毫克的 palbociclib 合併投予會使 palbociclib 的 AUC_{inf} 與 C_{max} 分別降低 85%與 70%。

應避免與強效的 CYP3A 誘導劑併用，包括但不限於：carbamazepine、enzalutamide、phenytoin、rifampin、以及聖約翰草(參見第 4 及 5.1 節)。

和僅投予單劑 125 毫克的 IBRANCE 相比較，將多劑量每日 400 毫克的 modafinil (一種中效的 CYP3A 誘導劑)與單劑 125 毫克的 IBRANCE 合併投予會使 palbociclib 的 AUC_{inf} 與 C_{max} 分別降低 32%與 11%。就中效的 CYP3A 誘導劑而言，並不須調整劑量(參見第 5.1 節)。

<u>降胃酸藥物的影響</u>

在進食狀態下(進用中脂餐食)，和僅投予單劑 125 毫克的 IBRANCE 相比較，將多劑量的質子幫浦抑制劑(PPI) rabeprazole 與單劑 125 毫克的 IBRANCE 合併投予會使 palbociclib 的 C_{max} 降低 41%，但對 AUC_{inf} (降低 13%)的影響有限。

在空腹狀態下，將多劑量的 PPI rabeprazole 與單劑 125 毫克的 IBRANCE 合併投予會使 palbociclib 的 AUC_{inf} 與 C_{max} 分別降低 62%與 80%。因此，IBRANCE 應與食物併服，最好是在進餐時服用(參見第 3.1 及 11 節)。

由於 H_2 接受體拮抗劑與局部制酸劑對胃中 pH 值的作用較 PPIs 弱，因此，將

palbociclib 與食物併服時，一般並不認為 H_2 接受體拮抗劑或局部制酸劑會對 palbociclib 的暴露量造成任何具臨床關聯性的影響。

Palbociclib 對其他藥物之藥物動力學的影響

每日投予 125 毫克之後，在穩定狀態下，palbociclib 是一種弱效的時間依賴性 CYP3A 抑制劑。和單獨投予 midazolam 相比較，將多重劑量的 palbociclib 與 midazolam 合併投予會使 midazolam 的 AUC_{inf} 與 C_{max} 值分別升高 61%與 37%。

與 IBRANCE 併用時，治療指數狹窄之敏感 CYP3A 受質(如 alfentanil、cyclosporine、dihydroergotamine、ergotamine、everolimus、fentanyl、pimozide、quinidine、sirolimus、以及 tacrolimus)的劑量可能必須降低，因為 IBRANCE 可能會升高其暴露量。

Palbociclib 與 letrozole 間的藥物-藥物交互作用

一項針對乳癌病人所進行之臨床試驗的藥物-藥物交互作用評估部份的資料顯示，將 palbociclib 與 letrozole 合併投予時，這 2 種藥物之間並未發生任何藥物交互作用。

Tamoxifen 對 palbociclib 之暴露量的影響

一項以健康男性受試者所進行之藥物-藥物交互作用研究的資料顯示，將單劑 palbociclib 與多重劑量的 tamoxifen 合併投予時，palbociclib 的暴露量和單獨投予 palbociclib 時相當。

Palbociclib 與 fulvestrant 間的藥物-藥物交互作用

一項針對乳癌病人所進行之臨床試驗的資料顯示，將 palbociclib 與 fulvestrant 合併投予時，這 2 種藥物之間並未發生任何具臨床關聯性的藥物交互作用。

Palbociclib 與口服避孕藥間的藥物-藥物交互作用

目前尚未針對 palbociclib 與口服避孕藥進行過藥物-藥物交互作用研究(參見第 6.3 節)。

以運輸蛋白所進行的體外研究

根據體外試驗的資料，palbociclib 預期會抑制腸內 P-醣蛋白(P-gp)與乳癌抗藥蛋白(BCRP)所媒介的運輸作用。因此，將 palbociclib 與屬於 P-gp 受質(如 digoxin、dabigatran、colchicine)或 BCRP 受質(如 pravastatin、rosuvastatin、fluvastatin、sulfasalazine)的藥物合併投予可能會增強其治療作用與不良反應。

根據體外試驗的資料，palbociclib 可能會抑制吸收運輸蛋白有機陽離子運輸蛋白 OCT1 的作用，因此可能會升高屬於此運輸蛋白之受質的藥物(如 metformin)的暴露量。

Palbociclib 與 statins 藥物之間的藥物交互作用

Palbociclib 與為 CYP3A4 和/或 BCRP 受質的 statins 藥物併用可能會因 statin 藥物血漿濃度增加而增加橫紋肌溶解的風險。已有 palbociclib 與 simvastatin 或 atorvastatin 併用後發生橫紋肌溶解的病例報告，包括致命病例。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

IBRANCE 的整體安全性概況乃是以源自 872 位在針對 HR 陽性、HER2 陰性晚期或轉移性乳癌所進行之隨機分組臨床試驗中接受 palbociclib 合併內分泌療法治療之病人(527 位併用 letrozole，345 位併用 fulvestrant)的整合資料為基礎。

在隨機分組臨床試驗中接受 palbociclib 治療的病人中，最為常見(≥20%)的任何等級不良反應為嗜中性白血球減少症、感染、白血球減少症、疲倦、噁心、口腔炎、貧血、腹瀉、禿髮、以及血小板減少症。使用 palbociclib 時最為常見(≥2%)的≥第 3 級的不良反應為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、感染、貧血、天冬胺酸轉胺酶 (AST) 上升、疲倦，以及丙胺酸轉胺酶 (ALT) 上升。

在隨機分組臨床試驗中，有 38.4%接受 IBRANCE 治療(不論併用何種藥物)的病人因發生不良反應而降低劑量或調整劑量。

在隨機分組臨床試驗中，有 5.2%接受 IBRANCE 治療(不論併用何種藥物)的病人因發生不良反應而永久停藥。

不良反應列表

表 4 列出 3 項隨機分組試驗之整合資料中的不良反應。在最終整體存活期 (OS) 分析時間點當下，在此整合資料庫中，palbociclib 的治療期間中位數為 14.8 個月。

表 5 列出 3 項隨機分配試驗彙整資料集中觀察到的實驗室檢測異常。

不良反應皆依系統器官類別與發生頻率等級分列。發生頻率等級的定義為：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100 至<1/10)、少見(≥1/1,000 至<1/100)。

表 4. 3 項隨機分組試驗之整合資料中的不良反應(N=872)以及上市後經驗

系統器官類別 **發生頻率** **選用術語[a](Preferred Term，PT)**	**所有等級** **n (%)**	**第3級** **n (%)**	**第4級** **n (%)**
感染與寄生蟲侵染			
極常見			
感染[b]	516 (59.2)	49 (5.6)	8 (0.9)
血液與淋巴系統異常			
極常見			
嗜中性白血球減少症[c]	716 (82.1)	500 (57.3)	97 (11.1)
白血球減少症[d]	424 (48.6)	254 (29.1)	7 (0.8)
貧血[e]	258 (29.6)	45 (5.2)	2 (0.2)
血小板減少症[f]	194 (22.2)	16 (1.8)	4 (0.5)
常見			
發燒性嗜中性白血球減少症	12 (1.4)	10 (1.1)	2 (0.2)
代謝與營養異常			
極常見			
食慾降低	152 (17.4)	8 (0.9)	0 (0.0)
神經系統異常			
常見			
味覺障礙	79 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼睛異常			
常見			

視覺模糊	48 (5.5)	1 (0.1)	0 (0.0)
淚液分泌增加	59 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼睛乾燥	36 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管異常			
常見			
靜脈血栓栓塞[j]	28 (3.2)	11 (1.3)	7 (0.8)
呼吸道、胸腔與縱膈異常			
常見			
鼻出血	77 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
ILD/肺炎[i]	12 (1.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸道異常			
極常見			
口腔炎[g]	264 (30.3)	8 (0.9)	0 (0.0)
噁心	314 (36.0)	5 (0.6)	0 (0.0)
腹瀉	238 (27.3)	9 (1.0)	0 (0.0)
嘔吐	165 (18.9)	6 (0.7)	0 (0.0)
皮膚與皮下組織異常			
極常見			
皮疹[h]	158 (18.1)	7 (0.8)	0 (0.0)
禿髮	234 (26.8)	N/A	N/A
皮膚乾燥	93 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
常見	16 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肢端紅腫症候群			
少見	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚型紅斑性狼瘡	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形性紅斑			
全身性疾患與投藥部位症狀			
極常見			
疲倦	362 (41.5)	23 (2.6)	2 (0.2)
無力	118 (13.5)	14 (1.6)	1 (0.1)
發燒	115 (13.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
檢查發現			
極常見			
ALT升高	92 (10.6)	18 (2.1)	1 (0.1)
AST升高	99 (11.4)	25 (2.9)	0 (0.0)
常見	57 (6.5)	3 (0.3)	2 (0.2)

血液肌酸酐升高			

ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；N/n=病人人數；ILD=間質性肺病；N/A=不適用。

[a] 選用術語(PTs)係依據 MedDRA 17.1。

[b] 感染包括系統器官類別感染與寄生蟲侵染中的所有 PTs。

[c] 嗜中性白血球減少症包括下列 PTs：嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球計數減少。

[d] 白血球減少症包括下列 PTs：白血球減少症、白血球計數減少。

[e] 貧血包括下列 PTs：貧血、血紅素減少、血溶比降低。

[f] 血小板減少症包括下列 PTs：血小板減少症、血小板計數減少。

[g] 口腔炎包括下列 PTs：口瘡性口腔炎、唇炎、舌炎、舌痛、口腔潰瘍、黏膜發炎、口腔疼痛、口咽不適、口咽疼痛、口腔炎。

[h] 皮疹包括下列 PTs：皮疹、斑丘疹、癢疹、紅疹、丘疹、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、毒性皮膚疹。

[i] ILD/肺炎包括任何屬於間質性肺病(狹義)此一標準化 MedDRA 查詢項目的通報 PT。

[j] 靜脈血栓栓塞包括下列 PTs：肺栓塞、栓塞、深層靜脈血栓、周邊栓塞、血栓。

表 5. 3 項隨機分配試驗彙整資料集中觀察到的實驗室檢測異常 (N=872)

	IBRANCE 加上 Letrozole 或 Fulvestrant			**對照藥物組***		
實驗室檢測異常	**所有等級 %**	**第 3 級 %**	**第 4 級 %**	**所有等級 %**	**第 3 級 %**	**第 4 級 %**
WBC 減少	97.4	41.8	1.0	26.2	0.2	0.2
嗜中性白血球減少	95.6	57.5	11.7	17.0	0.9	0.6
血液肌酸酐升高	95.5	1.6	0.3	86.8	0.0	0.0
貧血	80.1	5.6	N/A	42.1	2.3	N/A
血小板減少	65.2	1.8	0.5	13.2	0.2	0.0
AST 升高	55.5	3.9	0.0	43.3	2.1	0.0
ALT 升高	46.1	2.5	0.1	33.2	0.4	0.0

WBC=白血球；AST=天冬胺酸轉胺酶；ALT=丙胺酸轉胺酶；N=病人人數；N/A=不適用。

註：實驗室檢測結果的等級係依據 NCI CTCAE 版本 4.0 的嚴重程度等級判定。

* Letrozole 或 fulvestrant。

特定不良反應說明

整體而言，共有 716 位(82.1%)接受 IBRANCE 治療(不論併用何種藥物)的病人通報發生任何等級的嗜中性白血球減少症，其中有 500 位(57.3%)病人通報發生第 3 級嗜中性白血球減少症，並有 97 位(11.1%)病人通報發生第 4 級嗜中性白血球減少症(參見表 4)。

在 3 項隨機分組的臨床試驗中，首次發生任何等級之嗜中性白血球減少症的中位時間為 15 天(12-700 天)，≥第 3 級之嗜中性白血球減少症的中位持續時間為 7 天。

有 0.9%接受 IBRANCE 合併 fulvestrant 治療的病人及 1.7%接受 palbociclib 合併 letrozole 治療的病人通報發生發燒性嗜中性白血球減少症。

在整個臨床試驗計劃中，約有 2%使用 IBRANCE 治療的病人通報發生發燒性嗜中性白血球減少症。

HR 陽性、HER2 陰性晚期或轉移性乳癌之男性病人

根據上市後的有限資料，男性接受 IBRANCE 治療的安全性概況與女性接受 IBRANCE 治療的安全性概況一致。

通報可疑不良反應

在藥物獲得核准之後，繼續通報可疑不良反應是極為重要的一環。這樣可以持續監視藥物的效益/風險平衡情形。

9. 過量

如果 palbociclib 使用過量，可能會發生胃腸道(如噁心、嘔吐)和血液學(如嗜中性白血球減少症)毒性反應，因此應採取一般的支持性照護措施。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

藥物治療分類：抗腫瘤劑、蛋白激酶抑制劑，ATC 編碼：L01EF01。

Palbociclib 是一種具高度選擇性及可逆性的週期素依賴性激酶(CDK)4 和 6 的抑制劑。週期素 D1 和 CDK4/6 是多種會導致細胞增生之訊息傳遞路徑的下游。

10.2 藥效藥理特性

透過抑制 CDK4/6 的作用，palbociclib 可阻止細胞從細胞週期的 G1 期進展至 S

期，進而降低細胞增生的作用。利用一組已於分子層次徹底剖析的乳癌細胞株測試 palbociclib，結果發現 palbociclib 對管狀乳癌具有高度的活性，尤其是 ER 陽性乳癌。在測試的細胞株中，視網膜母細胞瘤蛋白(Rb)減少會伴隨著 palbociclib 的活性減弱。然而，在一項使用新鮮腫瘤檢體的追蹤試驗中並未觀察到 RB1 表現與腫瘤反應間存在任何關聯性。同樣的，在使用人源化腫瘤異種移殖(PDX 模型)的活體內模型研究對 palbociclib 的反應時，也未觀察到關聯性。現有的臨床資料在臨床療效與安全性段落中會有詳細的說明(參見第 12 節)。

心臟電生理學

利用時間匹配心電圖(ECG)評估 77 位晚期乳癌病人的基線變化和相應的藥物動力學數據，來評估 palbociclib 對心跳速率修正後之 QT 節段(QTc 節段)的影響。在每日一次 125 毫克(3/1 療程)的建議劑量下，palbociclib 不會引起臨床上相關程度的 QTc 延長。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、突變性及生育力損傷

致癌性

在為期 6 個月的基因轉殖小鼠研究和為期 2 年的大鼠研究中評估了 palbociclib 的致癌性。Palbociclib 在劑量高達 60 毫克/公斤/日時，對基因轉殖小鼠的致癌性為陰性 (根據 AUC，無效應劑量 [NOEL] 大約為人體臨床暴露量的 11 倍)。Palbociclib 相關的惡性腫瘤發現包括劑量為 30 毫克/公斤/日時，雄性大鼠中樞神經系統之小膠質細胞腫瘤的發生率增加；而接受高達 200 毫克/公斤/日以下之任何劑量的雌性大鼠皆未發現惡性腫瘤。針對 palbociclib 相關致癌作用的 NOEL 在雄性與雌性中分別為 10 毫克/公斤/日 (根據 AUC，約為人體臨床暴露量的 2 倍)，與 200 毫克/公斤/日 (根據 AUC，約為人體臨床暴露量的 4 倍)。於雄性大鼠的惡性腫瘤發現與人體的相關性尚不清楚。

基因毒性

Palbociclib 在細菌回復突變(Ames)分析中並未呈現致突變性，在體外人類淋巴球染色體變異分析中也不會誘發染色體結構變異。

Palbociclib 在體外中國倉鼠卵巢細胞中及公大鼠(在≥100 毫克/公斤/日的劑量下)的骨髓中會透過染色體誘裂機轉誘發微核形成。在染色體誘裂性的無明顯影響劑量下，動物所達到的暴露量約為人類臨床暴露量的 7 倍(依據 AUC)。

生育力損傷

在最高達 300 毫克/公斤/日(依據 AUC，約為人類臨床暴露量的 3 倍)的任何試驗劑量下，palbociclib 都不會影響母大鼠的交配或生育能力，在對大鼠投予最高達 300 毫克/公斤/日之劑量及對狗投予最高達 3 毫克/公斤/日之劑量(依據 AUC，分別約為人類臨床暴露量的 5 倍及 3 倍)的重複投藥毒性研究中，也未觀察到任何對於雌性生殖組織的相關不良影響。

依據大鼠和狗的非臨床試驗之發現，一般認為 palbociclib 可能會減弱男性的生殖功能與生育力。睪丸、附睪、前列腺及貯精囊方面與 palbociclib 相關之發現包括器官重量減輕、萎縮或變性、精蟲過少、管腔內出現細胞碎片、精蟲活動力與密度較低、以及分泌減少。這些現象分別是在投予暴露量≥9 倍人類臨床暴露量之劑量或未達治療暴露量之劑量(依據 AUC)的大鼠及/或狗中出現。在分別經過 4 週與 12 週的停藥之後，palbociclib 對於大鼠和狗雄性生殖器官的影響可以部份恢復。雖然有上述這些雄性生殖器官方面的發現，但在相當於 13 倍人類臨床暴露量的計畫暴露量下(依據 AUC)，palbociclib 對公大鼠的交配或生育能力並無任何影響。

10.3.2 動物毒理及/或藥理

單一和/或重複給藥後的主要毒性標靶器官作用包括對大鼠和狗的血液淋巴生成系統和雄性生殖器官之影響，以及僅對於大鼠骨骼和積極性生長門齒之影響。這些全身性毒性反應通常都是在臨床相關暴露量下(依據 AUC)出現。確立了對造血淋巴、雄性生殖系統和門齒的影響具部分至完全可逆性，而在 12 週的非給藥期後，對骨骼的影響並非可逆。此外，在≥4 倍人類臨床暴露量的劑量下(依據 C_{max})，在遠端遙測的狗中曾發現心血管系統之影響(QTc 延長、心跳速率降低、RR 間期增加及收縮壓升高)。

11. 藥物動力學特性

曾針對實體腫瘤(包括晚期乳癌)病人與健康志願者研究 palbociclib 的藥物動力學特性。

吸收

通常可於口服投予後 6 至 12 小時觀察到 palbociclib 的平均 C_{max}。口服一劑 125 毫克之 palbociclib 後的平均絕對生體可用率為 46%。在 25 毫克至 225 毫克的劑量範圍內，曲線下面積(AUC)與 C_{max} 通常會與劑量成比例升高。重複每日投藥一次之後，可於 8 天內達到穩定狀態。在重複每日投藥一次的情況下，palbociclib 會蓄積於體內，中位蓄積率為 2.4 (範圍：1.5-4.2)。

食物的影響

在空腹狀態下，約有 13%的人會出現 palbociclib 之吸收率與暴露量極低的現象。進食可使這小部份人的 palbociclib 暴露量升高，但不會使其他人的 palbociclib 暴露量發生具臨床關聯性之程度的改變。和在隔夜空腹狀態下投予 palbociclib 相比較，隨高脂食物投藥時，palbociclib 的 AUC_{inf} 與 C_{max} 分別會升高 21%與 38%，隨低脂食物投藥時分別會升高 12%與 27%，於投予 palbociclib 的 1 小時前與 2 小時後進用中脂食物時則分別會升高 13%與 24%。此外，進食可使 palbociclib 之暴露量的個體間及個體內變異性明顯降低。根據這些結果，palbociclib 應與食物併服(參見第 3.1 節)。

分佈

體外試驗顯示，palbociclib 與人類血漿蛋白的結合率為~85%，且不具濃度依賴性。體內試驗顯示，人類血漿中平均未結合 palbociclib 比例(f_u)隨肝功能惡化而逐量增加，但人類血漿中平均 palbociclib f_u 卻未因腎功能惡化而產生顯著變化趨勢。體外試驗顯示，palbociclib 主要是經由被動擴散作用吸收進入人類的肝細胞。Palbociclib 並非 OATP1B1 或 OATP1B3 的受質。

生物轉化

體外和體內試驗顯示，palbociclib 在人體內會進行廣泛的肝臟代謝。對人類口服投予單劑 125 毫克的[^{14}C]palbociclib 之後，palbociclib 的主要代謝途徑包括氧化與硫酸化，次要途徑包括醯化與葡萄糖醛酸化。Palbociclib 為血漿中的主要循環化合物。

此物質大部份會以代謝物的形式排出體外。在糞便中，palbociclib-sulfamic acid

conjugate 是主要的代謝物，相當於投予劑量的 25.8%。以人類肝細胞、肝臟的細胞質與 S9 萃取液、以及重組硫酸基轉移酶(SULT)所進行的體外試驗顯示，CYP3A 與 SULT2A1 是 palbociclib 之代謝作用的主要酵素。

排除

在晚期乳癌病人中，palbociclib 的幾何平均廓清率(CL/F)為 63 升/小時，平均血漿排除半衰期為 28.8 小時。在口服投予單劑[^{14}C]palbociclib 的 6 位健康男性受試者中，15 天內回收了 92% (中位數)的總投予放射活性劑量；糞便(74%的劑量)是主要的排泄途徑，並有 17%的劑量是在尿液中回收。透過糞便及尿液排泄的原形 palbociclib 分別為投予劑量的 2%及 7%。

體外試驗顯示，在臨床相關濃度下，palbociclib 並非 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19 和 2D6 的抑制劑，也不是 CYP1A2、2B6、2C8 和 3A4 的誘導劑。

體外評估結果顯示，在臨床相關濃度下，palbociclib 會低度抑制有機陰離子運輸蛋白(OAT)1、OAT3、有機陽離子運輸蛋白(OCT)2、有機陰離子運輸多肽(OATP)1B1、OATP1B3 及膽鹽輸出幫浦(BSEP)的活性。

12. 臨床試驗資料

隨機分派第 3 期試驗 PALOMA-2：IBRANCE 合併 letrozole

一項跨國、隨機、雙盲、安慰劑對照性、平行分組、多中心試驗曾針對患有 ER 陽性、HER2 陰性局部晚期乳癌但不願接受切除手術或根治性放射治療，或患有轉移性乳癌，且先前未曾使用全身性療法治療其晚期疾病的婦女，評估 palbociclib 合併 letrozole 相較於與 letrozole 加安慰劑的療效。

共有 666 位停經後的婦女依 2:1 的比例隨機分配分別接受 palbociclib 加 letrozole 或安慰劑加 letrozole 治療，隨機分配依疾病部位(內臟或非內臟)、自先前(前導性)輔助治療結束至疾病復發的無疾病期間(新生轉移或 ≤12 個月或 >12 個月)、以及先前(前導性)輔助抗癌治療的類型(先前曾接受荷爾蒙治療或先前未接受任何荷爾蒙治療)進行分層。在短期內出現晚期性症狀、蔓延至內臟等危及生命風險之併發症(包括出現大量無法控制之滲出液[胸膜、心包、腹膜]、肺淋巴管炎及侵犯超過 50%肝臟的病人)，都不適合納入試驗。

病人持續接受分派的治療藥物，直到出現客觀的疾病惡化、症狀惡化、無法接受的毒性反應、死亡、或撤回同意等任一個最先發生的現象為止。不允許治療組別間的交叉轉換。

Palbociclib加letrozole組與安慰劑加letrozole組的病人基礎人口統計學特性與預後特性相當符合。納入試驗的病人年齡中位數為62歲(範圍：28-89歲)，病人在診斷為晚期乳癌之前，48.3%曾使用化學治療，56.3%曾使用抗荷爾蒙療法作為(前導性)輔助治療，然而亦有37.2%的病人先前未曾使用任何全身性療法作為(前導性)輔助治療。大部份病人(97.4%)在基礎點都有轉移性疾病，有23.6%的病人僅轉移至骨骼，有49.2%的病人轉移至內臟。

試驗主要療效指標為由試驗主持人依據實體腫瘤反應評估標準第 1.1 版(RECIST v1.1)評估的無惡化存活期(PFS)。次要療效指標包括客觀療效反應(OR)、臨床效益反應(CBR)、安全性、以及生活品質(QoL)的改變。

在資料截止日期，2016 年 2 月 26 日，本試驗達到改善 PFS 的主要目標。所觀察到的危險比(HR)為 0.576 (95%信賴區間[CI]：0.46，0.72)，分層對數等級檢定分析的單邊 p 值為<0.000001，palbociclib 加 letrozole 組達到顯著較優性。在額外 15 個月的追蹤後（資料截止日期：2017 年 5 月 31 日），對主要和次要指標進行了更新分析。總共觀察到 405 次 PFS 事件；palbociclib 加 letrozole 組和對照組分別發生了 245 次（55.2%）和 160 次（72.1%）。

表 6 顯示由試驗主持人和獨立審查評估而得 PALOMA 2 試驗之主要和更新分析的療效結果。

表 6. PALOMA 2 (意圖治療群體) –主要和更新截止日期的療效結果

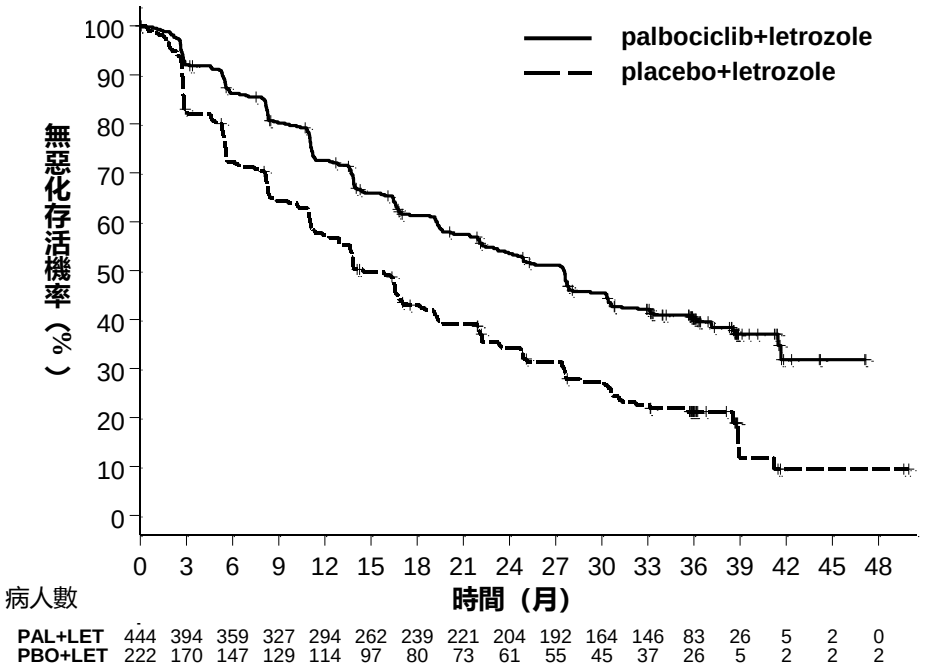
	主要分析 (2016年2月26日截止)		**更新分析 (2017年5月31日截止)**	
	IBRANCE 加 Letrozole (N = 444)	**安慰劑 加 Letrozole (N = 222)**	**IBRANCE 加 Letrozole (N = 444)**	**安慰劑 加 Letrozole (N = 222)**
由試驗主持人評估的無惡化存活期				
事件數 (%)	194 (43.7)	137 (61.7)	245 (55.2)	160 (72.1)
中位數 PFS [月 (95% CI)]	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)	27.6 (22.4, 30.3)	14.5 (12.3, 17.1)
危險比 [(95% CI) 與 p 值]	0.576 (0.463, 0.718), p<0.000001		0.563 (0.461, 0.687), p<0.000001	
由獨立評估的無惡化存活期				
事件數(%)	152 (34.2)	96 (43.2)	193 (43.5)	118 (53.2)
中位數PFS [月(95% CI)]	30.5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)	35.7 (27.7, 38.9)	19.5 (16.6, 26.6)
危險比(95% CI) 與單邊分析p值	0.653 (0.505, 0.844), p=0.000532		0.611 (0.485, 0.769), p=0.000012	
OR* [% (95% CI)]	46.4 (41.7, 51.2)	38.3 (31.9, 45.0)	47.5 (42.8, 52.3)	38.7 (32.3, 45.5)
OR*可評估疾病[% (95% CI)]	60.7 (55.2, 65.9)	49.1 (41.4, 56.9)	62.4 (57.0, 67.6)	49.7 (42.0, 57.4)
CBR* [% (95% CI)]	85.8 (82.2, 88.9)	71.2 (64.7, 77.0)	85.6 (82.0, 88.7)	71.2 (64.7, 77.0)

N=病人人數；CI=信賴區間；NE=無法估算；OR=客觀療效反應；CBR=臨床效益反應；PFS=無惡化存活期。

*次要指標結果為依據RECIST 1.1確認和未確認的反應。

根據截止日期為 2017 年 5 月 31 日更新的 Kaplan-Meier 無惡化存活期曲線顯示於以下圖 1 中。

圖 1. Kaplan-Meier 無惡化存活期圖(試驗主持人評估，意圖治療群體) – PALOMA-2 試驗 (2017 年 5 月 31 日)



PAL=palbociclib；LET=letrozole；PBO=安慰劑。

依據預後因子與基礎點特性，進行預設的一系列 PFS 次群體分析，以探討治療效果內在的一致性。結果顯示在主要和更新分析中，依據分層因子與基礎點特性定義的所有個別次群體，都觀察到 palbociclib 加 letrozole 組療效較佳之降低疾病惡化或死亡風險的現象。

根據 2017 年 5 月 31 日資料截止日，持續於以下次群體中觀察到風險下降：(1)具內臟轉移病人(HR 為 0.62 [95% CI：0.47，0.81]，無惡化存活期中位數 [mPFS] 分別為 19.3 個月與 12.3 個月)，而未具內臟轉移病人 (HR 為 0.50 [95% CI：0.37，0.67]，mPFS 分別為 35.9 個月與 17.0 個月)；(2)僅有骨骼轉移之病人(HR 為 0.41 [95% CI：0.26，0.63]，mPFS 分別為 36.2 個月與 11.2 個月)，而不僅限於骨骼轉移之病人 (HR 為 0.62 [95% CI：0.50，0.78]，mPFS 分別為 24.2 個月與 14.5 個月)。同樣地，在 512 位以免疫組織化學 (IHC)分析法檢測腫瘤 Rb 蛋白表現為陽性的病人中，也觀察到 palbociclib 加 letrozole 組可有效降低疾病惡化或死亡風險的現象(HR 為 0.543 [95% CI：0.433，0.681]，PFS 中

位數(mPFS) 分別為 27.4 個月與 13.7 個月)。而在 51 位利用 IHC 分析法檢測 Rb 表現為陰性的病人中，palbociclib 加 letrozole 組相較於安慰劑加 letrozole 組，降低疾病惡化或死亡風險的療效並未達到統計學上顯著差異(HR 為 0.868 [95% CI：0.424，1.777]，mPFS 分別為 23.2 與 18.5 個月)。

根據 2017 年 5 月 31 日資料截止日，針對具有或未具有內臟轉移之次群體所進行的其他療效指標(OR 與治療至反應時間 TTR)的評估如表 7 所示。

表 7. PALOMA–2 試驗中具有及未具有內臟轉移病人之療效結果(意圖治療群體：根據截至 2017 年 5 月 31 日的更新)

	具內臟轉移		**未具內臟轉移**	
	IBRANCE 加 letrozole (N=214)	**安慰劑 加 letrozole (N=110)**	**IBRANCE 加 letrozole (N=230)**	**安慰劑 加 letrozole (N=112)**
OR [% (95% CI)]	59.8 (52.9, 66.4)	46.4 (36.8, 56.1)	36.1 (29.9, 42.7)	31.3 (22.8, 40.7)
TTR，中位數[月(範圍)]	5.4 (2.0, 30.4)	5.3 (2.6, 27.9)	3.0 (2.1, 27.8)	5.5 (2.6, 22.2)

N=病人人數；CI=信賴區間；OR=為依據 RECIST 1.1 確認和未確認反應的客觀療效反應；TTR=首次出現腫瘤療效反應的時間。

在更新分析時，隨機分配至第二次後續療法的中位數時間分別為 palbociclib + letrozole 組 38.8 個月，安慰劑+ letrozole 組 28.8 個月，HR 為 0.73 (95％CI：0.58，0.91)。

PALOMA-2 試驗的最終 OS 分析結果如表 8 所示。90 個月的追蹤時間中位數後，最終 OS 結果不具統計顯著性。OS 的 Kaplan-Meier 圖如圖 2 所示。

表 8. PALOMA-2 (意圖治療群體) – 最終整體存活期結果

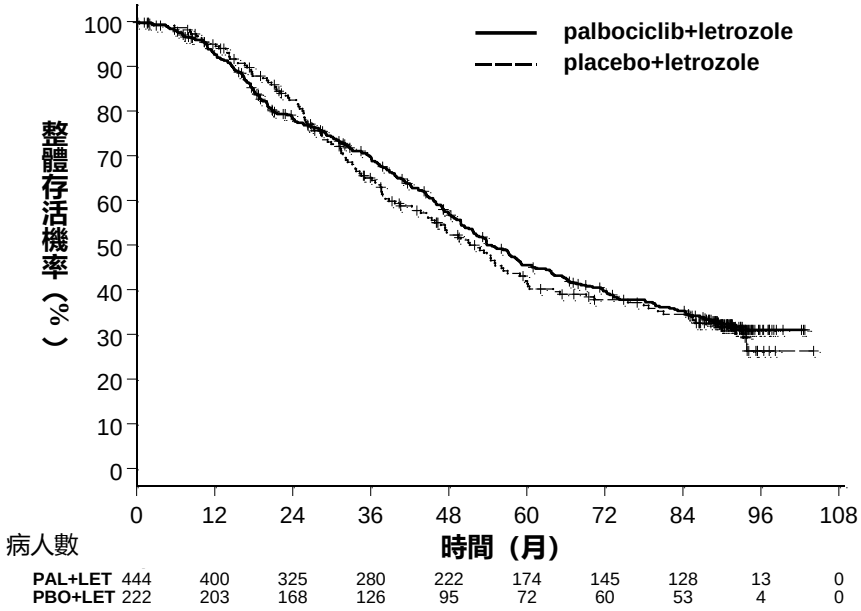
最終整體存活期 (OS) (截至 2021 年 11 月 15 日)		
	IBRANCE 加 letrozole (N=444)	**安慰劑 加 letrozole (N=222)**
事件數 (%)	273 (61.5)	132 (59.5)
仍在追蹤的受試者人數 (%)	112 (25.2)	43 (19.4)
OS 中位數 (月 [95% CI])	53.9 (49.8, 60.8)	51.2 (43.7, 58.9)
危險比(95% CI) 和 p-值†	0.956 (0.777, 1.177), p=0.6755†*	

CI = 信賴區間。

*不具統計顯著性。

†每次隨機分配依據疾病部位（內臟與非內臟）分層的對數等級檢定的雙尾 p 值。

圖 2. Kaplan-Meier 整體存活期圖(意圖治療群體) – PALOMA-2



PAL=palbociclib；LET=letrozole；PBO=安慰劑。

隨機分派第 3 期試驗 PALOMA-3：IBRANCE 合併 fulvestrant

一項跨國、隨機、雙盲、平行、多中心試驗針對 HR 陽性、HER2 陰性局部晚期乳癌無法接受根治性切除手術或放射治療，或患有轉移性乳癌，且不論其停經狀態如何，先前曾使用內分泌療法進行(前導性)輔助治療或治療轉移性疾病後出現疾病惡化現象的婦女，評估 palbociclib 合併 fulvestrant 相較於 fulvestrant 加安慰劑的療效。

共有 521 位於輔助性內分泌療法結束後 12 個月內或於使用內分泌療法治療 1 個月內出現惡化現象之停經前/停經前後與停經後的晚期乳癌婦女，依 2:1 的比例隨機分配分別接受 palbociclib 加 fulvestrant 或安慰劑加 fulvestrant 治療，隨機分配依據對先前荷爾蒙治療是否具有敏感性、進入試驗時的停經狀態(停經前/停經前後或停經後)、以及是否出現內臟轉移分層。停經前/停經前後的婦女都接受 LHRH 致效劑 goserelin 的治療。在短期內出現晚期性症狀、蔓延至內臟等危及

生命之風險併發症(包括出現大量無法控制之滲出液[胸膜、心包、腹膜]、肺淋巴管炎及侵犯超過 50%肝臟的病人)，都不適合納入試驗。

病人持續接受分派的治療藥物，直到出現客觀的疾病惡化、症狀惡化、無法接受的毒性反應、死亡、或撤回同意等任一最先發生的現象為止。不允許治療組別間的交叉轉換。

Palbociclib 加 fulvestrant 組與安慰劑加 fulvestrant 組的病人基礎人口統計學特性與預後特性相當符合。納入此項試驗之病人年齡中位數為 57 歲(範圍：29-88 歲)。在各治療組中，大部份的病人為白人、對先前的荷爾蒙治療具有敏感性及停經後婦女。約有 20%的病人為停經前/停經前後的婦女。在各治療組中，所有病人先前都曾接受全身性療法的治療，且大部份病人先前都曾使用化學療法治療其原始診斷疾病。有超過一半(62%)之病人的 ECOG PS 為 0，有 60%有內臟轉移現象，並有 60%先前曾使用超過 1 種荷爾蒙療法治療其原始診斷疾病。荷爾蒙受體狀態列於表 9.

表 9. 基礎點特性(荷爾蒙受體狀態) – 意圖治療群體

	IBRANCE 加 fulvestrant (N=347)	**Placebo 加fulvestrant (N=174)**	**整體 N=521 n (%)**
荷爾蒙受體狀態			
ER 狀態			
陽性	339 (97.7)	167 (96.0)	506 (97.1)
陰性	1 (0.3)	2 (1.1)	3 (0.6)
遺失	7 (2.0)	5 (2.9)	12 (2.3)
PR 狀態			
陽性	243 (70.0)	117 (67.2)	360 (69.1)
陰性	91 (26.2)	48 (27.6)	139 (26.7)
遺失	13 (3.7)	9 (5.2)	22 (4.2)

ER= 雌激素受體； N=病人人數； n=受影響的病人人數； PR=黃體素受體。

試驗的主要療效指標為由試驗主持人依據 RECIST 1.1 進行評估的 PFS。PFS 支持性分析乃是依據中央獨立放射線審視評估。次要療效指標包括 OR、CBR、OS、安全性、以及疼痛指標的惡化時間(TTD)。

本試驗在對 82%的預期的 PFS 事件進行期中分析時，達到了延長由試驗主持人

評估之 PFS 的主要目標；其結果跨過事先界定的 Haybittle-Peto 療效界限 (α=0.00135)，顯示其延長 PFS 效果不僅具統計意義亦具臨床意義。

表 10 提供了更新版的較完整的療效資料結果。依荷爾蒙受體狀態分組之療效結果列於表 11。

在中位數為 45 個月的追蹤時間後，最終 OS 分析是基於 310 個事件(隨機分配病人的 60%)進行分析。Palbociclib 加上 fulvestrant 組相較於安慰劑加上 fulvestrant 組可觀察到 OS 中位數有 6.9 個月的差異；在預先定義的 0.0235 (單邊) 顯著水準下，這個結果並未達到統計顯著意義。在安慰劑加上 fulvestrant 組中，有 15.5% 的隨機分配病人接受了 palbociclib 及其他 CDK 抑制劑以作為惡化後的後續治療。

來自 PALOMA-3 試驗的試驗主持人評估 PFS 與最終 OS 數據結果呈現於表 10。相關 Kaplan-Meier 圖分別顯示於圖 3 及圖 4。

表 10. 療效結果 – PALOMA-3 試驗(試驗主持人評估，意圖治療群體)

	最新分析結果 (截至2015年10月23日)	
	IBRANCE 加fulvestrant (N=347)	**安慰劑 加fulvestrant (N=174)**
無惡化存活期(PFS)		
事件數(%)	200 (57.6)	133 (76.4)
中位數[月(95% CI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
危險比(95% CI)與p值	0.497 (0.398, 0.620), p<0.000001	
次要療效指標		
OR [% (95% CI)]	26.2 (21.7, 31.2)	13.8 (9.0, 19.8)
OR (可評估疾病) [% (95% CI)]	33.7 (28.1, 39.7)	17.4 (11.5, 24.8)
CBR [% (95% CI)]	68.0 (62.8, 72.9)	39.7 (32.3, 47.3)
最終整體存活期(OS) (截至 2018 年 4 月 13 日)		
事件數(%)	201 (57.9)	109 (62.6)
中位數[月(95% CI)]	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
危險比(95% CI)與p值†	0.814 (0.644, 1.029) p=0.0429†*	

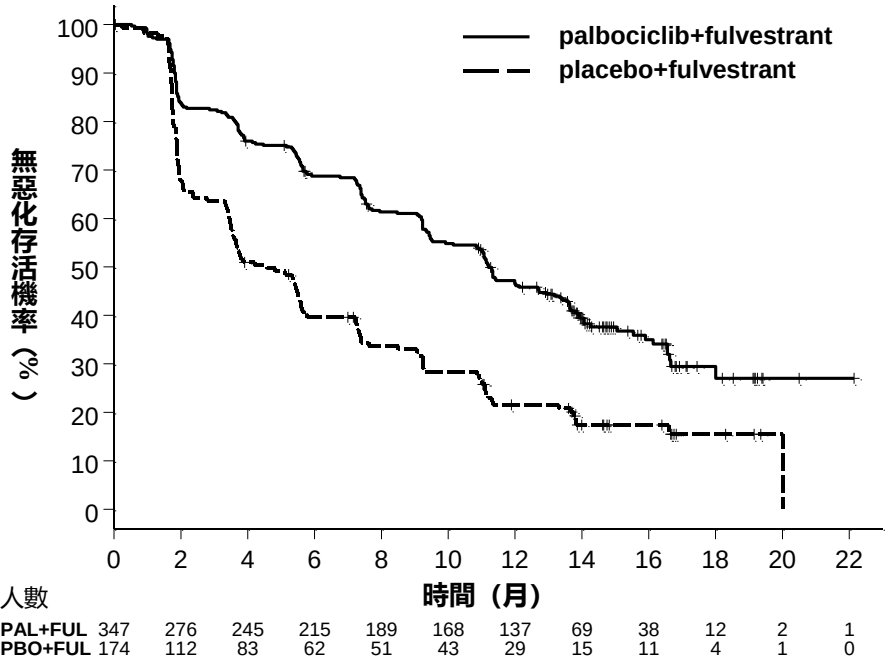
CBR=臨床效益反應；CI=信賴區間；N=病人人數；OR=客觀療效反應。

次要指標結果為依據 RECIST 1.1 確認和未確認的反應。

*未達統計顯著意義。

†單邊 p 值來自對數等級檢定，由每個隨機分配是否出現內臟轉移，與對之前內分泌療法的敏感性進行分層。

圖 3. Kaplan-Meier 無惡化存活期圖(試驗主持人評估，意圖治療群體) – PALOMA-3 試驗(截至 2015 年 10 月 23 日)



FUL=fulvestrant；PAL=palbociclib；PBO=安慰劑。

表 11. PALOMA-3 試驗中，依荷爾蒙受體狀態分組之療效結果 – (試驗主持人評估，意圖治療群體)

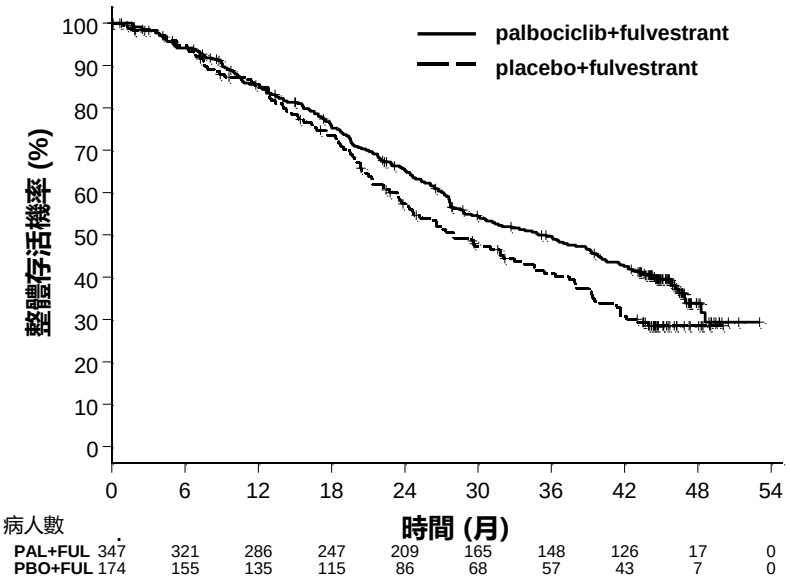
	受體狀態: ER陽性/PgR陽性		受體狀態: ER陽性/PgR陰性	
	IBRANCE 加 fulvestrant (N=347)	**Placebo 加 fulvestrant (N=174)**	**IBRANCE 加 fulvestrant (N=347)**	**Placebo 加 fulvestrant (N=174)**
無惡化存活期(PFS)				
病人人數 (%)	238 (68.6)	111 (63.8)	91 (26.2)	48 (27.6)
事件數(%)	66 (27.7)	52 (46.8)	32 (35.2)	29 (60.4)
中位數[月(95% CI)]	9.2 (7.5, NE)	5.4 (3.6, 5.6)	7.4 (5.6, NE)	3.5 (1.8, 5.7)
危險比(95% CI)與p值	0.460 (0.319, 0.662), p<0.000009		0.461 (0.278, 0.765), p<0.001134	

ER= 雌激素受體；PR=黃體素受體; N=病人人數；CI=信賴區間；NE=無法估算；PFS=無惡化存活期。

在依據分層因子與基礎點特性定義的所有個別次群體中，都觀察到 palbociclib

加 fulvestrant 療效較佳之降低疾病惡化或死亡風險的現象。例如停經前/停經前後的次群體(HR 為 0.46 [95% CI：0.28，0.75])，而停經後次群體(HR 為 0.52 [95% CI：0.40，0.66])；具有內臟轉移次群體(HR 為 0.50 [95% CI：0.38，0.65])，而非具有內臟轉移次群體(HR 為 0.48 [95% CI：0.33，0.71])，這種現象都很明顯。不論先前用於治療轉移性疾病之療法為 0 (HR 為 0.59 [95% CI：0.37，0.93])、1 (HR 為 0.46 [95% CI：0.32，0.64])、2 (HR 為 0.48 [95% CI：0.30，0.76])或≥3 種(HR 為 0.59 [95% CI：0.28，1.22])，也都可觀察到治療的效益。

圖 4. Kaplan-Meier 整體存活圖(意圖治療群體) – PALOMA-3 試驗(截至 2018 年 4 月 13 日)



FUL=fulvestrant；PAL=palbociclib；PBO=安慰劑。

針對具有或未具有內臟轉移之次群體其他療效指標(OR 與 TTR)的評估則如表 12 所示。

表 12. PALOMA–3 試驗中具有內臟轉移及非具有內臟轉移病人之療效結果(意圖治療群體)

	具有內臟轉移		非具有內臟轉移	
	IBRANCE 加 fulvestrant (N=206)	**安慰劑 加 fulvestrant (N=105)**	**IBRANCE 加 fulvestrant (N=141)**	**安慰劑 加 fulvestrant (N=69)**
OR [%, (95% CI)]	35.0 (28.5, 41.9)	13.3 (7.5, 21.4)	13.5 (8.3, 20.2)	14.5 (7.2, 25.0)

TTR，中位數[月(範圍)]	3.8 (3.5, 16.7)	5.4 (3.5, 16.7)	3.7 (1.9, 13.7)	3.6 (3.4, 3.7)

N=病人人數；CI=信賴區間；OR=為依據 RECIST 1.1 確認和未確認反應的客觀療效反應；TTR=首次出現腫瘤療效反應的時間。

使用歐洲癌症研究治療組織(EORTC)的生活品質問卷(QLQ)-C30 及其乳癌單元(EORTC QLQ-BR23)評估病人自行通報的症狀。共有 335 位 palbociclib 加 fulvestrant 組的病人及 166 位 fulvestrant 組的病人完成基礎點及基礎點後至少 1 次訪診的問卷。

惡化時間預先定義為首次發生疼痛症狀分數較基礎值升高≥10 分的時間。結果顯示在 fulvestrant 的療程中加入 palbociclib 相較於安慰劑加 fulvestrant，可達到顯著延後疼痛症狀惡化時間的效益(時間中位數分別為 8.0 個月與 2.8 個月；HR 為 0.64 [95% CI：0.49，0.85]；p<0.001)。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000 粒鋁箔盒裝或塑膠瓶裝。

13.2 效期

請見外盒包裝指示。

13.3 儲存條件

請儲存於 30°C以下。

13.4 儲存注意事項

本品不須任何特殊儲存條件。

15. 其他

版本: SPC 20241111-4

製造廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
廠　址：Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany
二級包裝廠：久裕企業股份有限公司

廠　址：桃園市桃園區大林里興邦路 43 巷 2 之 1 號 4 樓、3 樓、1 樓 A 區

藥　商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地　址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓