

天门冬氨酸轉胺酶增加	49	5	2	43	3	0
丙胺酸轉胺酶增加	44	8	3	37	2	0
血清葡萄糖下降	23	0	0	18	0	0
磷酸下降	18	5	0	8	<1	0
白蛋白下降	12	0	0	8	0	0

7 藥物交互作用

7.1 可能增加 Ribociclib 血漿濃度的藥物 CYP3A4 抑制劑

同時併用強效 CYP3A4 抑制劑 (ritonavir)，會使健康受試者的 ribociclib 暴露量增加 3.2 倍（請參見「臨床藥理學」[(11.3)]）。應避免併用強效 CYP3A 抑制劑（例如：boceprevir、clarithromycin、conivaptan、葡萄柚汁、indinavir、itraconazole、ketonazazole、lopinavir/ritonavir、nefazodone、nelfinavir、posaconazole、ritonavir、saquinavir、voriconazole）且考慮改用對 CYP3A 抑制效力較弱的藥物。若無法避免併用 KISQALI 和強效 CYP3A 抑制劑，應將 KISQALI 劑量降低為每日一次 200 mg（請參見「用法用量」[(2.2)]）。

應告訴病人避免食用石榴或石榴汁、葡萄柚，及所有已知會抑制細胞色素 CYP3A 酵素且可能會增加 ribociclib 暴露量的物質。

7.2 可能降低 Ribociclib 血漿濃度的藥物

CYP3A4 誘發劑

同時併用強效 CYP3A4 誘發劑 (rifampin)，會使健康受試者 ribociclib 血漿暴露量降低 89%（請參見「臨床藥理學」[(11.3)]）。應避免併用強效 CYP3A 誘發劑（例如：phenytoin、rifampin、carbamazepine 和 St John’s Wort (Hypericum perforatum)），且考慮改用無誘發 CYP3A 效力或效力極弱的藥物。

7.3 KISQALI 對其他藥物的影響

治療劑量範圍狹窄的 CYP3A 受質

相較於單獨使用 midazolam（一種敏感性 CYP3A4 受質），同時併用 midazolam 和多劑 KISQALI（400 mg），曾使健康受試者的 midazolam 暴露量增為 3.8 倍（請參見「臨床藥理學」[(11.3)]）。KISQALI 在給與臨床使用劑量 600 mg 下，預期將使 midazolam 的 AUC 增為 5.2 倍。因此當 KISQALI 與治療指數窄的 CYP3A 受質併用時應審慎。此些治療指數狹窄之敏感性 CYP3A 受質（包括但不限於 alfentanil、cyclosporine、dihydroergotamine、ergotamine、everolimus、fentanyl、pimozide、quinidine、sirolimus 及 tacrolimus）的劑量可能需要降低，因為 ribociclib 會增加它們的暴露量。

7.4 延長 QT 間期的藥物

應避免同時併用 KISQALI 與已知可能延長 QT 的藥物，例如抗心律不整藥物（包括但不限於 amiodarone、disopyramide、procainamide、quinidine 和 sotalol），和其他已知會延長 QT 間期的藥物（包括但不限於 chloroquine、halofantrine、clarithromycin、haloperidol、methadone、moxifloxacin、bepridil、pimozide、ondansetron(靜脈注射)（請參見「警語及注意事項」[(5.1)]）及「臨床藥理學」[(11.3)]）。

8 特定族群使用

8.1 懷孕

風險摘要

根據動物試驗的結果及其作用機轉，KISQALI 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害（請參見「臨床藥理學」[(11.1)]）。

目前並無人類的藥物相關風險資料。在動物生殖試驗中，對懷孕動物在器官形成期間施用 ribociclib，依據 AUC 判定，大鼠暴露量達人類最高建議劑量（每日 600 mg）的 0.6 倍時，會導致著床後流產發生率增加，胎兒體重減輕；兔子暴露量達人類的 1.5 倍時，會導致胎兒異常發生率增加（請參見「試驗資料」）。必須告知懷孕女性關於胎兒的 可能風險。有關特定族群發生重大先天缺陷和流產的背景風險尚不清楚，然而在美國一般族群的临床確認懷孕中，發生重大先天缺陷背景風險為 2-4%；流產的背景風險為 15-20%。

試驗資料

動物試驗資料

在大鼠和兔子的胚胎－胎兒發育試驗中，於器官形成期間喂食懷孕母鼠 1000 mg/kg/day 劑量的 ribociclib，餵食懷孕母兔 60 mg/kg/day 劑量的 ribociclib。

在大鼠中，300 mg/kg/day 會導致母體體重增幅減少，胎兒體重減輕，並伴隨與胎兒體重降低有關的骨骼變化。50 或 300 mg/kg/day 的劑量，對胚胎－胎兒存活率或胎兒形態並無顯著影響。兔子試驗發現，劑量 ≥ 30 mg/kg/day 時，會對胚胎－胎兒發育產生不良影響，包括胎兒異常（畸形和外觀、內臟、骨骼異常）及胎兒生長異常（胎兒體重過低）發生率增加。上述異常包括肺萎縮減少/縮小、降主動脈上出現多餘血管、主動脈弓出現多餘血管、小眼、橫膈氣氣、缺少副肺葉或肺葉（部分）融合、副肺葉減少/縮小、多餘/殘遺第 13 對肋骨、舌骨畸形、舌骨翼彎折、大姆指的指骨數目減少。並無胚胎－胎兒死亡發生率增加的證據，30 mg/kg/day 的劑量並未觀察到母體毒性。

大鼠在 300 mg/kg/day 劑量下，兔子在 30 mg/kg/day 劑量下，母體全身暴露量 (AUC) 分別約為病人使用最高建議劑量 600 mg/day 所達暴露量的 0.6 和 1.5 倍。

8.2 哺乳

風險摘要

目前尚不清楚 ribociclib 是否會排入人類乳汁，亦無 ribociclib 對哺乳中嬰兒或乳汁分泌的影響資料。Ribociclib 及其代謝物很快就會進入大鼠的乳汁。由於 KISQALI 可能對哺乳中嬰兒產生嚴重不良反應，應告知授乳女性使用 KISQALI 期間與使用最後一劑後至少 3 週內不可哺乳。

試驗資料

泌乳大鼠使用單劑 50 mg/kg 後，乳汁中的 ribociclib 暴露量較母鼠血漿高 3.56 倍。

8.3 有生育能力的女性和男性

懷孕

根據動物試驗，KISQALI 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害（請參見「特定族群使用」[(8.1)]）。有生育能力的女性應於開始 KISQALI 治療前驗孕。

避孕

根據動物試驗，KISQALI 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害（請參見「特定族群使用」[(8.1)]）。應告知有生育能力的女性，在 KISQALI 治療期間到最後一劑後至少 3 週內，必須使用有效的避孕方法（懷孕機率低於 1% 的方法）。

不孕

男性

根據動物試驗的結果，有生育能力的男性若使用 KISQALI，生育力可能受損（請參見「非臨床毒理學」[(12.1)]）。

8.4 兒童病人使用

KISQALI 用於兒童病人的安全性和療效尚未確立。

8.5 老年病人使用

在 MONALEESA-2 研究接受 KISQALI 治療的 334 名病人中，有 150 位病人 (45%) 的年齡 ≥ 65 歲，有 35 位病人 (11%) 的年齡 ≥ 75 歲。在 MONALEESA-3 研究接受 KISQALI 治療的 484 名病人中，有 226 位病人 (47%) 的年齡為 ≥ 65 歲，有 65 位病人 (14%) 為 ≥ 75 歲。這些老年病人與年輕病人的 KISQALI 安全性或療效，並無整體差異。

8.6 肝功能不全

輕度肝功能不全 (Child-Pugh A 級) 病人不需調整劑量。中度 (Child-Pugh B 級) 和重度 (Child-Pugh C 級) 肝功能不全病人，起始劑量建議降低為 400 mg（請參見「用法用量」[(2.2)]）。依據於肝功能不全病人執行之藥物動力學試驗，輕度肝功能不全對 ribociclib 的暴露量並無影響。中度（幾何平均數比 [GMR]；C_{max} 為 1.44；AUC_{inf} 為 1.28）和重度（GMR：C_{max} 為 1.32；AUC_{inf} 為 1.29）肝功能不全病人，ribociclib 的平均暴露量增幅低於 2 倍（請參見「臨床藥理學」[(11.3)]）。

8.7 肾功能不全

依據族群藥物動力學分析結果，對於輕度 (60 mL/min/1.73 m² ≤腎絲球過濾率估計值 (eGFR) < 90 mL/min/1.73 m²) 或中度 (30 mL/min/1.73 m² ≤eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) 腎功能不全的病人無需調整劑量。根據一項針對健康受試者及重度腎功能不全 (eGFR 15 至 < 30 mL/min/1.73 m²) 的非癌症受試者所進行的腎功能不全試驗，建議以 200 mg 作為起始劑量。KISQALI 尚未於重度腎功能不全的乳癌病人進行研究（請參見「劑量及給藥方式」[(2.2)]）及「臨床藥理學」[(11.3)]）。

9 用藥過量

目前並無 KISQALI 用藥過量的已知病例；所有用藥過量的病例，皆應視情況進行一般的症狀和支持性治療。

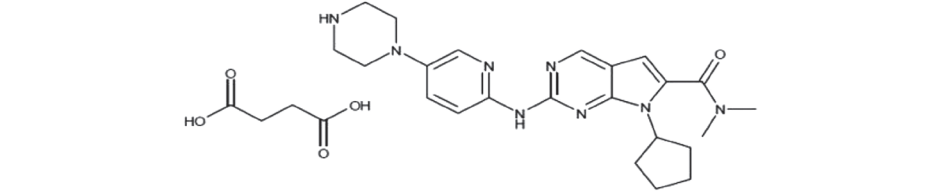
10 說明

KISQALI (ribociclib) 是一種激酶抑制劑。

Ribociclib succinate 化學名為：Butanedioic acid—7-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2-[[5-(piperazin-1-yl) pyridin-2-yl]amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide (1/1)。

Ribociclib succinate 是一種淺黃色至黃褐色結晶粉末，分子式為 C₂₃H₃₀N₆O·C₄H₆O₄，分子量為 552.64 g/mol（游離鹼：434.55g/mol）。

Ribociclib 的化學結構如下所示：



KISQALI 膜衣錠為口服，含有 200 mg 的 ribociclib 游離鹼（相當於 254.40 mg 的 ribociclib succinate）。錠劑也含有膠狀二氧化矽 (colloidal silicon dioxide)、交聯聚維酮 (crosspovidone)、羥丙基纖維素 (hydroxypropylcellulose)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate)、微晶纖維素 (microcrystalline cellulose)、膜衣錠含有黑色氧化鐵 (iron oxide black)、紅色氧化鐵 (iron oxide red)、卵磷脂 (大豆) (lecithin (soya))、聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol)（部分水解、滑石粉 (talc)、二氧化鈦 (titanium dioxide)、黃原膠 (xanthan gum)等無活性成分。

11 臨床藥理學

11.1 作用機轉

Ribociclib 是細胞週期蛋白依賴激酶 (CDK) 4 和 6 的抑制劑。這些激酶與 D 型細胞週期蛋白結合後就會受到活化，並在訊息傳遞路徑扮演重要角色，引導細胞週期的進行和細胞增生。細胞週期蛋白 D-CDK4/6 複合體可將視網膜芽細胞瘤調控蛋白 (pRb) 磷酸化，以調控細胞週期的進行。

體外試驗發現，ribociclib 會降低 pRb 的磷酸化，使細胞週期停滯在 G1 階段，並減少乳癌細胞株的細胞增生。體內試驗顯示，在大鼠與轉移性人類腫瘤細胞的模型中，使用單一藥物 ribociclib 治療，會導致腫瘤體積縮小，且與 pRb 磷酸化的抑制相關。採用病人腫瘤接受陽性乳癌異種移植模型的試驗發現，併用 ribociclib 和抗雌激素藥物（如 letrozole）對腫瘤生長的抑制效果大於個別藥物的單一療法。此外，在雌激素陽性的乳癌異種移植模型中，ribociclib 與 fulvestrant 併用可導致腫瘤生長受到抑制。

11.2 藥效學

心臟電生理學

曾在單次給藥及穩定狀態下收集連續三次心電圖，評估 ribociclib 對晚期乳癌病人 QTc 間期的影響。一項藥物動力學－藥效學分析共計收納 997 名接受 ribociclib 治療的病人，劑量為 50 至 1200 mg，病人。分析結果顯示，ribociclib 所引發的 QTc 間期延長與劑量而增加。KISQALI 600 mg 與芳香環醇抑制劑 fulvestrant 併用時，QTcF 與基期間差別的估算平均值分別為 22.0 ms (90% CI：20.6, 23.4) 及 23.7 ms (90% CI: 22.3, 25.1)。在穩定狀態且在幾何平均值 C_{max} 時，與 tamoxifen 併用的 QTcF 與基期間差異為 34.7 ms (90% CI：31.6, 37.8)（請參閱「警語及注意事項」[(5.1)]、[(5.2)]）。

11.3 藥物動力學

使用單劑和多劑藥物後，在 50 mg 至 1200 mg 範圍之間，ribociclib 的暴露量（最大血漿濃度 (C_{max}) 和時間濃度曲線下面積 (AUC) 呈現類似比例增加。每日一次 600 mg 重複用藥後，通常可在 8 天後達到穩定狀態，體內 ribociclib 幾何平均藥量分別為 2.51（範圍：0.972 至 6.40）。

吸收

施用 ribociclib 後，可在 1 到 4 小時 (T_{max}) 間達到 C_{max}。

食物效應：口服 600 mg 劑量的 KISQALI 膜衣錠，在與高脂肪、高熱量餐點（約 800 至 1000 卡：~50% 熱量來自脂肪，~35% 來自碳水化合物，~15% 來自蛋白質）併用後，相較於空腹狀態，食物對 ribociclib 的吸收速率和程度並無影響 (C_{max} GMR: 1.00; 90% CI: 0.898, 1.11; AUC_{inf} GMR: 1.06; 90% CI: 1.01, 1.12)。

分布

體外試驗顯示，ribociclib 與人類血漿蛋白的結合率約 70%，而且與濃度無關 (10–10,000 ng/mL)。Ribociclib 在紅血球和血漿的分佈相等，體內的血液對血漿比值為 1.04，依據族群藥物動力學分析 (population PK analysis)，穩定狀態下的擬似分佈體積 (Vss/F) 為 1090 L。

代謝

體外和體內試驗顯示，ribociclib 在人體內主要透過 CYP3A4 進行廣泛地肝臟代謝。受試者單次口服 600 mg 劑量的放射性標記 ribociclib 後，ribociclib 的主要代謝路徑係包含氧化作用 (dealkylation, C and/or N-oxygenation, oxidation (2H)) 和前述之組合。Ribociclib 第一階段代謝物的第二階段共軛 glycosylation 與 glucuronidation 作用包括 N-acetylation, sulfation, cysteine conjugation。Ribociclib 是血漿中主要的藥物衍生物 (44%)，血液循環中主要的代謝物包括 M13 (CCI284，N-hydroxylation)、M4 (LEQ803，N-demethylation) 與 M1 (secondary glucuronide)，分別佔總放射性物質的 9%、9% 與 8%，及佔 ribociclib 暴露量的 22%、20% 與 18%。Ribociclib 的临床活性（藥理學和安全性）主要來自原藥 (parent drug)，血液循環中的代謝物則幾乎沒有作用。

Ribociclib 經過廣泛代謝後，有 17% 以原態藥物經糞便排除，12% 以原態藥物經尿液排出。排泄物中的主要代謝物是 LEQ803，其在糞便與尿液中約佔使用劑量的 14% 與 4%。在糞便和尿液中也偵測到許多其他少量的代謝物（佔使用劑量的 ≤ 3%）。

排除

服用 600 mg 劑量的晚期癌症病人，在穩定狀態下的血漿半衰期（依據累積比）為 32.0 小時（幾何平均值：63% CV），幾何平均口服清除率 (CL/F) 為 25.5 L/hr (66% CV)。整合以健康受試者為研究對象的跨試驗結果，在 600 mg 劑量下，ribociclib 血漿終端半衰期 (T_{1/2}) 的範圍 29.7 到 54.7 小時（幾何平均值），CL/F 則為 39.9 到 77.5 L/hr（幾何平均值）。

Ribociclib 主要經由糞便排除，少量經由腎臟途徑排出體外。6 名健康男性受試者口服單劑放射性標記 ribociclib 後，在 22 天內可回收 92% 的總放射放射性劑量；糞便是主要的排泄途徑 (69%)，另有 23% 的劑量自尿液回收。

特殊族群

肝功能不全病人

依據肝功能不全病人的藥物動力學試驗，輕度 (Child-Pugh A 級) 肝功能不全對 ribociclib 的暴露量並無影響；中度 (Child-Pugh B 級：幾何平均數比 [GMR]；C_{max} 為 1.44；AUC_{inf} 為 1.28) 和重度 (Child-Pugh C 級：GMR：C_{max} 為 1.32；AUC_{inf} 為 1.29) 肝功能不全的病人，ribociclib 的平均暴露量增幅小於 2 倍。依據族群藥物動力學分析（包含 160 位肝功能正常病人和 47 位輕度肝功能不全病人）的結果，輕度肝功能不全對 ribociclib 的暴露量並無影響，進一步支持肝功能不全試驗所得結果。

腎功能不全病人

依據族群藥物動力學分析，輕度 (60 mL/min/1.73m² ≤ eGFR < 90 mL/min/1.73m²) 和中度 (30 mL/min/1.73m² ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m²) 腎功能不全，對 ribociclib 的暴露量並無影響。

一項腎功能不全試驗評估腎功能不全對 ribociclib 藥物動力學的影響，試驗納入腎功能正常 (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²)、重度腎功能不全 (eGFR 15 至 < 30 mL/min/1.73 m²) 和末期腎臟疾病 (ESRD) (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) 之非癌症受試者。相較於腎功能正常受試者，重度腎功能不全受試者的 AUC_{inf} 增加 1.96 倍，C_{max} 增加 1.51 倍。

年齡、體重、性別、種族的影响

族群藥物動力學分析結果顯示，年齡、體重、性別或種族對 ribociclib 的全身暴露量，並無具臨床意義的影響。

藥物交互作用研究

影響 Ribociclib 血漿濃度的藥物

CYP3A 抑制劑：一項併用 ritonavir（強效 CYP3A 抑制劑）於健康受試者執行的藥物交互作用試驗，投與單次 400 mg ribociclib 的劑量，相較於單獨使用 ribociclib，ritonavir (100 mg，每日兩次，連續 14 天) 可使 ribociclib 的 C_{max} 增為 1.7 倍，AUC_{inf} 增為 3.2 倍；而 LEQ803 (ribociclib 的主要代謝物，佔原藥暴露量 10% 以下) 的 C_{max} 則降低 96%，AUC 降低 98%。併用中效 CYP3A4 抑制劑 (erythromycin) 預期使 ribociclib 的 C_{max} 增為 1.3 倍，AUC 增為 1.9 倍。CYP3A 誘導劑：一項併用 rifampicin（強效 CYP3A4 誘導劑）於健康受試者執行的藥物交互作用試驗，投與單次 600 mg ribociclib 的劑量，相較於單獨使用 ribociclib，rifampicin (600 mg 每日一次，連續 14 天) 可使 ribociclib 的 C_{max} 降低 81%，AUC_{inf} 降低 89%。LEQ803 的 C_{max} 增為 1.7 倍，AUC_{inf} 降低 27%。併用中效 CYP3A 誘導劑 (efavirenz) 預期會使 ribociclib 的 C_{max} 降低 37%，AUC 降低 60%。

受 KISQALI 影響的藥物

CYP3A4 和 CYP1A2 受質：一項於健康受試者進行的藥物交互作用試驗 [雞尾酒式的試驗設計，同時使用 midazolam（敏感性 CYP3A4 受質）和 caffeine（敏感性 CYP1A2 受質），相對於單獨使用 midazolam 和 caffeine，併用多劑 ribociclib (400 mg，每日一次，連續 8 天) 會使 midazolam 的 C_{max} 增為 2.1 倍，AUC_{inf} 增為 3.8 倍；而每日一次 600 mg ribociclib 則預期會使 midazolam 的 C_{max} 增為 2.4 倍，AUC 增為 5.2 倍。併用多劑 400 mg ribociclib 對 caffeine 的影響很小，caffeine 的 C_{max} 降低 10%，AUC_{inf} 略微增加 20%；而每日一次 600 mg ribociclib 預期對 CYP1A2 受質僅有微弱抑制作用。

會使胃部 pH 值升高的藥物：尚未於臨床試驗評估同時併用 ribociclib 和會使胃部 pH 值升高的藥物的效果；然而族群藥物動力學分析和使用生理學藥物動力學模型 (physiology based PK models) 進行的預測，都未發現 ribociclib 的吸收被改變。

Letrozole：依據乳癌病人的臨床試驗及族群藥物動力學分析所得資料，併用 ribociclib 和 letrozole 後，兩種藥物之間並未產生藥物交互作用。

Anastrozole：一項針對乳癌病人的臨床試驗所得數據顯示，ribociclib 及 anastrozole 併用後，並無具有臨床顯著意義的藥物交互作用。

Exemestane：依據乳癌病人的臨床試驗所得資料，併用 ribociclib 和 exemestane 後，兩種藥物之間並未產生具臨床意義的藥物交互作用。

Fulvestrant：一項針對乳癌病人的臨床試驗所得數據顯示，fulvestrant 及 ribociclib 併用後，fulvestrant 對於 ribociclib 藥物暴露量並無具有臨床顯著影響。

Tamoxifen：KISQALI 不適合與 tamoxifen 合併使用，一項針對乳癌病人的臨床試驗數據顯示，與 600 mg ribociclib 併用後，tamoxifen 的 C_{max} 及 AUC 增加大約 2 倍。

體外試驗

Ribociclib 對 CYP 酵素的影響：體外結果顯示，在具臨床意義的濃度下，ribociclib 是 CYP1A2、CYP2E1 與 CYP3A4/5 的可逆性抑制劑，也是 CYP3A4/5 的時間依賴抑制劑。在具臨床意義的濃度下，KISQALI 對 CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 與 CYP2D6 不具抑制活性，也不會對 CYP1A2、CYP2C9 與 CYP2D6 產生時間依賴的抑制作用，且對 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 與 CYP3A4 不具誘導作用。Ribociclib 對轉運蛋白的影響：體外評估顯示，KISQALI 在具臨床意義的濃度下，對藥物轉運蛋白 P-gp、OATP1B1/B3、OCT1 與 MATEK2 的活性抑制能力很低，而在具臨床意義的濃度下，KISQALI 可能會抑制 BCRP、OCT2、MATE1 和人類 BSEP。

轉運蛋白對 ribociclib 的影響：依據體外試驗資料，在治療劑量下，P-gp 和 BCRP 媒介轉運蛋白對 ribociclib 的口服吸收量並無影響。

12 非臨床毒理學

12.1 致毒性、致突變性、損害生育能力

未針對 ribociclib 進行過致毒性研究

Ribociclib 在體外細胞回突變 (Ames) 試驗中，不具致突變作用，在體外人類淋巴細胞染色體異常試驗或體內大鼠骨髓嗜核試驗中，不具致畸變作用。

在生殖力及早期胚胎發育的研究中，雌大鼠在交配前 14 天到懷孕第一週持續以口服使用 ribociclib，在最高劑量為 300 mg/kg 天（依據 A_u 來計算，大約是人類使用最高建議劑量 600 mg/ 天之臨床暴露量的 0.6 倍）時，ribociclib 對生殖功能、生殖力或早期胚胎發育並無影響。尚未以 ribociclib 進行過雌性大鼠的生育能力研究。在重複給藥毒性試驗中，以投藥 3 週/ 停藥 1 週時程每日口服施用 ribociclib，大鼠持續 26 週，大隻持續 39 週後，發生罕見萎縮變態。結果包括大量和大隻的罕見曲細精管上皮退化、精子過少、副睪腔細胞破碎，以及大鼠副睪上皮形成空泡。這些結果出現在大鼠劑量 ≥ 75 mg/kg、大隻劑量 ≥ 1 mg /kg 時，依據 AUC，這些劑量的全身暴露量分別為最高建議每日劑量 600 mg/day 人類暴露量的 1.4 倍和 0.03 倍。這些作用可能與對罕見生殖細胞的直接抗增殖作用有關，導致曲細精管萎縮，且大鼠和大隻在四週未投藥之後有復原趨勢。

12.2 動物毒理學或藥理學

大鼠的體內心臟安全性試驗證實，在使用與建議劑量 600 mg 相近暴露量的劑量下，QTc 間期延長與劑量和濃度相關。此外，在暴露量增加時（約為預期臨床 C_{max} 的 5 倍），可能誘發早發性心室收縮 (PVCs)。

13 臨床試驗

MONALEESA-2: KISQALI 與 Letrozole 併用

HR 陽性、HER2 陰性、局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療

MONALEESA-2 研究是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多國多中心臨床試驗，收納 HR 陽性、HER2 陰性 晚期乳癌且先前未曾接受針對晚期治療的停經後女性，比較 KISQALI 加上 letrozole 相對於安慰劑加上 letrozole 的療效。共有 668 名病人隨機分配接受 KISQALI 加上 letrozole 治療，(n = 334) 或安慰劑加上 letrozole 治療 (n = 334)。依據是否發生肝轉移/ 肺轉移分層，Letrozole 2.5 mg 以每日一次口服給藥 28 天，KISQALI 600 mg 或安慰劑以每日一次口服給藥 21 天，接著停藥 7 天，直到病情惡化或無法耐受毒性為止。試驗的主要療效結果測量，為試驗主持人依實體腫瘤治療反應評估標準 (RECIST) 1.1 版評估的無惡化存活期 (PFS)。

MONALEESA-2 研究收納的病人年齡中位數為 62 歲（範圍 23 到 91 歲），45% 的病人年齡大於 65 歲。絕大多數病人為白種人 (82%)，所有病人的 ECOG 體能狀態皆為 0 或 1 分。共計有 47% 的病人曾接受化療，51% 的病人曾接受術前輔助 (neoadjuvant) 抗荷爾蒙療法，或輔助 (adjuvant) 抗荷爾蒙療法；34% 病人初診斷即為轉移性疾 (de novo metastatic disease)，21% 僅發生骨轉移，59% 發生內臟轉移。

MONALEESA-2 研究的療效結果摘述於表 12 和圖 1，呈現的結果（危險比為 0.556；95% 信賴區間 0.429 至 0.720）是基於預先計畫的 PFS 期中療效分析。先前是否接受過輔助化療或術前輔助化療，是否接受過輔助荷爾蒙療法或術前輔助荷爾蒙療法，是否侵犯肝臟、肺臟，是否只出現骨轉移等子群體，結果皆一致。依據盲性獨立中央放射學評估的 PFS 評估（危險比為 0.592; 95% 信賴區間 0.412 至 0.852），與試驗主持人的評估結果一致。PFS 分析時，65% 的病人已死亡，整體存活期資料尚未完備。

表 12：療效結果 - MONALEESA-2 研究（預先計畫的 PFS 期中療效分析，試驗主持人