

0715-PER-01

# 賀疾妥注射液 420 毫克

PERJETA<sup>®</sup> Vial 420mg

Pertuzumab

衛署菌疫輸字第 000942 號

**警語：心肌病變和胚胎-胎兒毒性**

使用PERJETA<sup>®</sup>可能導致亞臨床及臨床的心衰竭。使用PERJETA<sup>®</sup>治療前和治療中的病患皆需評估左心室功能。確認有臨床顯著的左心室功能下降時，立即停用PERJETA<sup>®</sup>。接觸到 PERJETA<sup>®</sup>可能導致胚胎-胎兒死亡及先天缺陷。動物試驗中曾導致羊水過少、腎臟發育延遲及死亡。告知患者這些相關風險，以及進行有效避孕的必要性。

## 1 適應症

### 1.1 轉移性乳癌

PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 陽性轉移性乳癌病患。

### 1.2 乳癌的術前輔助療法

PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 合併使用適用於 HER2 陽性、局部廣泛、發炎性或腫瘤大於 2 cm 或淋巴結陽性之早期乳癌，作為完整治療處方之一部分。

說明：此適應症基於病理學完全反應率的改善得以證實。無資料證明可改善無事件存活期和總存活期[見臨床試驗(第 14.2 章節)和用法用量(第 2.1 章節)]。

使用限制：

- 尚未確立 PERJETA<sup>®</sup>用於包含 doxorubicin 療法的安全性。
- 尚未確立對早期乳癌給予超過 6 個 PERJETA<sup>®</sup>療程的安全性。

## 2 用法用量

### 2.1 建議劑量與療程

PERJETA<sup>®</sup>的起始劑量為 840 mg，靜脈輸注時間為 60 分鐘，之後每 3 週給予 420 mg，靜脈輸注時間為 30 至 60 分鐘。

當 trastuzumab 和 PERJETA<sup>®</sup>併用治療時，trastuzumab 的起始建議劑量為 8 mg/kg，靜脈輸注時間為 90 分鐘，之後每 3 週給予 6 mg/kg，靜脈輸注時間為 30 至 90 分鐘。

PERJETA<sup>®</sup>、trastuzumab 及 docetaxel 藥物應依序給予。PERJETA<sup>®</sup>及 trastuzumab 可以任意順序給藥。Docetaxel 應在 PERJETA<sup>®</sup>及 trastuzumab 之後給藥。PERJETA<sup>®</sup>每次輸注完畢後

及任何隨後的 trastuzumab 或 docetaxel 輸注開始前，建議先觀察 30 至 60 分鐘[見警語與注意事項(5.3)]。

### **轉移性乳癌(MBC)**

當 docetaxel 和 PERJETA<sup>®</sup>併用治療時，docetaxel 的起始建議劑量為 75 mg/m<sup>2</sup>，以靜脈輸注的方式給予。若起始劑量耐受性良好，則可提高劑量至每 3 週 100 mg/m<sup>2</sup>。

### **乳癌的術前輔助療法**

在以下任一早期乳癌治療之療法中，應每 3 週給予 PERJETA<sup>®</sup>一次，為期 3 至 6 個週期[見臨床試驗 第 14.2 章節]：

- 如試驗 2 (NEOSPHERE)給藥，PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療 4 個術前週期，之後接受 fluorouracil、epirubicin 與 cyclophosphamide (FEC)治療 3 個術後週期
- 如試驗 3 (TRYPHAENA)給藥，FEC 治療 3 個術前週期，之後接受 PERJETA<sup>®</sup>與 docetaxel 和 trastuzumab 併用治療 3 個術前週期
- 如試驗 3 (TRYPHAENA)給藥，PERJETA<sup>®</sup>與 docetaxel、carboplatin 和 trastuzumab (TCH)併用治療 6 個術前週期(不建議提高 docetaxel 劑量至 75 mg/m<sup>2</sup> 以上)

手術後，病患應繼續接受 trastuzumab 以完成 1 年的治療。沒有足夠的證據建議早期乳癌繼續使用 PERJETA<sup>®</sup>超過 6 個週期。沒有足夠的證據建議 anthracycline 和 PERJETA<sup>®</sup>併用治療，且無安全性資料支持 PERJETA<sup>®</sup>和 doxorubicin 的前後依序使用治療。

## **2.2 劑量調整**

延遲或忘記給藥時，若連續兩次輸注的期間少於 6 週，應投予 PERJETA<sup>®</sup> 420 mg 之劑量。不需要等到下次預定給藥的時間。若連續兩次輸注的期間超過(含) 6 週，則 PERJETA<sup>®</sup>應重新給予 840 mg 的起始劑量，靜脈輸注時間為 60 分鐘，然後每 3 週以 30 至 60 分鐘靜脈輸注給予 420 mg。

若暫停或停止 trastuzumab 治療，則 PERJETA<sup>®</sup>也應隨之暫停或停藥。

PERJETA<sup>®</sup>不建議降低劑量。

Docetaxel 的劑量調整，見 docetaxel 處方資訊。

### **左心室射出率(LVEF)：**

當有下列任何一種情況時，PERJETA<sup>®</sup>及 trastuzumab 應至少停藥 3 週：

- 左心室射出率低於 45%或
- LVEF 介於 45% - 49%之間，且比治療前降低 10%以上[見警語與注意事項(5.2)]

若 LVEF 恢復至超過 49%，或介於 45% - 49%之間且比治療前降低不到 10%，則 PERJETA<sup>®</sup>可重新給藥。

若左心室射出率在大約 3 週內重覆檢測未見改善，或進一步降低，則強烈建議停用 PERJETA<sup>®</sup>及 trastuzumab，但若個別病患的用藥利益大於其風險則除外[見警語與注意事項(5.2)]。

### **輸注相關反應：**

若病患出現與輸注相關的反應，則 PERJETA<sup>®</sup>的輸注速率可減緩或中斷 [見警語與注意事項(5.3)]。

### **過敏反應/全身性過敏反應：**

如病患出現嚴重過敏反應[見警語與注意事項(5.4)]，則應立刻停止輸注。

## **2.3 給藥的製備**

僅經由靜脈輸注給藥。本品不得以靜脈推注或快速灌注方式給藥。PERJETA<sup>®</sup>不可與其他藥物混合。

### **製備**

以無菌技術製備輸注用溶液，步驟如下：

- 注射藥物在使用前應以肉眼檢查是否有顆粒存在及是否變色。
- 從藥瓶中抽取適量的 PERJETA<sup>®</sup>溶液。
- 注入 250 mL 含有 0.9% 氯化鈉的聚氯乙烯(PVC)或非聚氯乙烯的聚烯烴材質(non-PVC polyolefin)之輸注袋內稀釋。
- 輕輕反轉以混合稀釋溶液。不可搖晃。
- 製備完成後，應立即使用。
- 若稀釋後的輸注溶液並未立即使用，在 2°C - 8°C 下最多可存放 24 小時。
- 僅可使用 0.9% 氯化鈉注射液稀釋。不可使用葡萄糖(5%)溶液。

## **3 劑型劑量**

PERJETA<sup>®</sup> (pertuzumab) 420 mg/14 mL (30 mg/mL)，單次使用小瓶包裝

## **4 禁忌**

對 pertuzumab 或本藥品其他成份過敏者。

## **5 警語與注意事項**

### **5.1 胚胎-胎兒毒性**

PERJETA<sup>®</sup>若用於懷孕女性，可能導致胎兒傷害。給予懷孕馬來猴(cynomolgus monkey) pertuzumab 治療時，會導致羊水過少、胎兒腎臟發育延遲及胚胎-胎兒死亡。若於懷孕期間

Ro 436-8451

給予 PERJETA<sup>®</sup>，或患者在此藥物治療期間懷孕，應將藥物對胎兒的潛在危險告知患者[見特殊族群的使用(8.1)]。

須於展開 PERJETA<sup>®</sup>治療前須確認懷孕狀態。告知患者胚胎-胎兒死亡及先天缺陷等相關風險，以及治療期間與之後進行有效避孕的必要性。指示患者在疑似懷孕時立即與其健康照護提供者聯絡。監測 PERJETA<sup>®</sup>治療期間懷孕的患者是否有羊水過少的情況。若發生羊水過少，進行適合胎齡且與醫界照護標準相符的胎兒檢測。以靜脈補充流體治療接觸到 PERJETA<sup>®</sup>而造成的羊水過少的療效未明。

## 5.2 左心室功能不全

有報告指出，抑制 HER2 活性的藥物(包括 PERJETA<sup>®</sup>在內)會降低左心室射出率。在隨機分配試驗中，相較於安慰劑併用 trastuzumab 及 docetaxel 治療，PERJETA<sup>®</sup>併用 trastuzumab 及 docetaxel 治療並不會增加有症狀之左心室收縮功能不全(LVSD)的發生率或降低左心室射出率(LVEF) [見臨床研究(13.1)]。PERJETA<sup>®</sup>治療組患者及安慰劑治療組患者中，左心室功能不全的發生率分別為 4.4% 及 8.3%。PERJETA<sup>®</sup>治療組患者及安慰劑治療組患者中，有症狀之左心室收縮功能不全(鬱血性心衰竭)的發生率分別為 1.0% 及 1.8% [見不良反應(6.1)]。先前曾接受過 anthracyclines 或胸部放射線治療者，其左心室射出率降低的風險可能較高。

在試驗 2 (NEOSPHERE)中接受術前輔助療法的病患，相較於 trastuzumab 及 docetaxel 併用治療組，PERJETA<sup>®</sup>治療組左心室收縮功能不全(LVSD)的發生率較高。在 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療的病患，觀察到左心室射出率(LVEF)降低的發生率增加。在整個治療期間，接受術前輔助療法 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療的病患有 1.9% 發生 LVEF 降低>10%且降低至小於 50%，相較於術前輔助療法 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療的病患有 8.4%。接受術前輔助療法 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 併用治療的病患有 0.9% 發生症狀性 LVSD，但沒有發生在其他 3 個組別的病患有。所有病患的 LVEF 皆恢復至≥ 50%。

在試驗 3 (TRYPHAENA)中接受術前輔助療法 PERJETA<sup>®</sup>的病患，於整個治療期間，接受 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 FEC 併用治療，之後接受 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療的病患有 6.9% 發生 LVEF 降低>10%且降低至小於 50%；接受 FEC 治療，之後接受 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療的病患有 16.0%；接受 PERJETA<sup>®</sup>和 TCH 併用治療的病患有 10.5%。接受 FEC 治療，之後接受 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療的病患有 4.0% 發生症狀性 LVSD；接受 PERJETA<sup>®</sup>和 TCH 併用治療的病患有 1.3%；接受 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 FEC 併用治療，之後接受 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療的病患有 0.0% 發生症狀性 LVSD。除了其中一名病患以外，其他病患的 LVEF 都恢復至≥ 50%。

PERJETA<sup>®</sup>未曾針對下列患者做過研究：治療前左心室射出率≤ 50%者；之前有鬱血性心衰竭(CHF)病史者；之前使用 trastuzumab 治療期間，左心室射出率曾下降至< 50%；可能損害左心室功能的情況，例如未獲得控制的高血壓、近期曾發生心肌梗塞、需要治療的嚴重心律不整 或之前接受 anthracycline 治療之累積曝藥量> 360 mg/m<sup>2</sup>的 doxorubicin 或與其相當的藥物。

Ro 436-8451

在 PERJETA<sup>®</sup>開始治療前及定期(例如：在轉移性乳癌治療每三個月一次，在術前輔助治療每六週一次)在治療期間評估左心室射出率，以確保左心室射出率能維持在正常範圍內。若左心室射出率 < 45%，或介於 45% - 49% 之間且比治療前降低了 10% 以上，則暫停 PERJETA<sup>®</sup> 及 trastuzumab 用藥，並於約 3 週內重複左心室射出率評估。若左心室射出率並未改善或繼續降低，則停止 PERJETA<sup>®</sup> 及 trastuzumab 治療，除非對該患者的效益高於其風險[見用法用量(2.2)]。

### 5.3 輸注相關反應

PERJETA<sup>®</sup>曾引起輸注及過敏反應[見不良反應(6.1)]。隨機分配試驗中對輸注反應的定義為：輸注期間或輸注當天所發生的任何陳述為過敏、全身性過敏反應(anaphylactic reaction)、急性輸注反應或細胞激素釋放症候群之事件。PERJETA<sup>®</sup>起始劑量會在 trastuzumab 及 docetaxel 給藥的前一天先行給予，以觀察與 PERJETA<sup>®</sup>相關的反應。僅使用 PERJETA<sup>®</sup>治療的第一天，PERJETA<sup>®</sup>治療組患者及安慰劑治療組患者的輸注反應總發生率分別為 13.0% 及 9.8%。少於 1% 發生 3 - 4 級不良反應。最常見的輸注反應(≥ 1.0%)為發燒、寒顫、疲倦、頭痛、虛弱、過敏及嘔吐。

在第二治療週期時，當所有藥物於同一天給予，PERJETA<sup>®</sup>治療組中最常見的輸注反應(≥ 1.0%)為疲倦、味覺異常、過敏、肌痛及嘔吐。

在試驗 2 (NEOSPHERE)和試驗 3 (TRYPHAENA)中，於同一天給予 PERJETA<sup>®</sup>與其他試驗治療藥物。輸注反應與在試驗 1 (CLEOPATRA)中觀察到的一致，大多數的反應為美國國家癌症研究院不良事件通用術語標準(NCI - CTCAE 第 3.0 版)的 1 - 2 等級。

PERJETA<sup>®</sup>首次輸注結束後 60 分鐘內，以及其後的輸注結束後 30 分鐘內，應嚴密監測患者。若出現與輸注相關的顯著反應，輸注速率應予以降低或中斷，並提供適當的醫療。應嚴密監測患者，直到徵兆和症狀都完全消失為止。如患者出現重度的輸注反應，應考慮永久停藥[見用法用量(2.2)]。

### 5.4 過敏反應/全身性過敏反應

在試驗 1 (CLEOPATRA)中，PERJETA<sup>®</sup>治療組及安慰劑治療組中過敏/全身性過敏反應的總發生率分別為 10.8% 及 9.1%。依據美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準(NCI-CTCAE)第 3.0 版，PERJETA<sup>®</sup>治療組及安慰劑治療組之 3-4 等級過敏/全身性過敏反應的發生率分別為 2% 及 2.5%。整體說來，PERJETA<sup>®</sup>治療組及安慰劑組分別有 4 人及 2 人發生了全身性過敏反應。

在試驗 2 (NEOSPHERE)和試驗 3 (TRYPHAENA)中，過敏反應/全身性過敏反應事件與在試驗 1 (CLEOPATRA)中觀察到的一致。在試驗 2 (NEOSPHERE)中，2 名 PERJETA<sup>®</sup>和 docetaxel 治療組的病患經歷全身性過敏反應。在試驗 3 (TRYPHAENA)中，過敏反應/全身性過敏反應的整體頻率在 PERJETA<sup>®</sup>和 TCH 併用治療組最高(13.2%)，而其中的 2.6% 為 NCI-CTCAE (第 3 版)的 3 - 4 等級。

應密切觀察病患的過敏反應。曾在以 PERJETA<sup>®</sup>治療的臨床試驗觀察到嚴重過敏反應，包含全身性過敏反應[見不良反應(6)]。應有因應此類反應之藥物和急救設備可供立即使用。若已知病患對 PERJETA<sup>®</sup>或其任何一個賦形劑過敏，則不可使用 PERJETA<sup>®</sup>[見禁忌(4)]。

## 5.5 HER2 檢測

偵測到 HER2 蛋白質過度表現為選擇適合接受 PERJETA<sup>®</sup>治療之患者的必要條件，因為只有這些患者完成試驗並證實效益[見適應症(1)及臨床研究(13)]。在隨機分配試驗中，乳癌患者必須有 HER2 過度表現的佐證，其定義為 Dako Herceptest<sup>™</sup>所測得的 IHC 分數為 3+，或 Dako HER2 FISH PharmDx<sup>™</sup>檢測工具所測得螢光原位雜交(FISH)法的放大率 $\geq 2.0$ 。對於乳癌為 FISH 陽性但 IHC 並未測得蛋白質過度表現的患者，現有的資料有限。

應由對此專業技術具備認證的實驗室進行 HER2 狀態的評估。檢測進行不當(包括使用固定情況不佳的組織、未使用指定反應劑、偏離特定的檢測指示及並未加入適當對照組作為檢測結果驗證)可能導致結果喪失可信度。

## 6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其他章節中有更詳盡的討論：

- 胚胎-胎兒毒性[見警語與注意事項(5.1)]
- 左心室功能不全[見警語與注意事項(5.2)]
- 輸注相關反應 [見警語與注意事項(5.3)]
- 過敏反應/全身性過敏反應[見警語與注意事項(5.4)]

### 6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件變異很大，在一項藥物臨床試驗中觀察到的不良反應率無法直接與另一項藥物臨床試驗中的不良反應率相比較，且無法代表臨床實務中觀察到的不良反應率。

#### 轉移性乳癌

表 1 所述為在隨機分配試驗中接受治療的 804 名 HER2 陽性轉移性乳癌患者所識別的不良反應。患者經隨機分配至 PERJETA<sup>®</sup>併用 trastuzumab 及 docetaxel 治療組，或安慰劑併用 trastuzumab 及 docetaxel 治療組其中之一。PERJETA<sup>®</sup>治療組及安慰劑治療組的患者接受試驗藥物治療的時間中位數分別為 18.1 個月及 11.8 個月。不允許調整 PERJETA<sup>®</sup>或 trastuzumab 的劑量。PERJETA<sup>®</sup>治療組及安慰劑治療組的患者中，導致永久停止所有試驗藥物治療的不良事件發生率分別為 6.1%及 5.3%。PERJETA<sup>®</sup>治療組及安慰劑治療組的患者中，導致單獨停止 docetaxel 治療的不良事件發生率分別為 23.6%及 23.2%。表 1 顯示 PERJETA<sup>®</sup>治療組中至少 10%患者發生的不良反應。

PERJETA<sup>®</sup>併用 trastuzumab 及 docetaxel 治療組中最常見的不良反應(> 30%)為腹瀉、禿髮、嗜中性白血球減少症、噁心、疲倦、皮疹及周邊神經病變。NCI-CTCAE 第三版中最常見之 3-4 級不良反應(> 2%)為嗜中性白血球減少症、發熱性嗜中性白血球減少症、白血球減少症、腹瀉、周邊神經病變、貧血、虛弱及疲倦。據觀察，兩個治療組中的亞洲患者相較於其他人種及來自其他地理區域的患者，發熱性嗜中性白血球減少症的發生率較高。在亞洲患者中，pertuzumab 治療組(26%)的發熱性嗜中性白血球減少症發生率高於安慰劑治療組(12%)。

表 1 隨機分配試驗中有 $\geq 10\%$ 的 PERJETA<sup>®</sup> 治療組患者發生的不良反應摘要

身體系統/不良反應	PERJETA <sup>®</sup> + trastuzumab + docetaxel  n=407  頻率%		安慰劑 + trastuzumab + docetaxel  n=397  頻率%	
	所有等級 %	3 ~ 4 等 級%	所有等級 %	3 ~ 4 等 級%
<b>全身性異常及注射部位反應</b>				
疲倦	37.6	2.2	36.8	3.3
虛弱	26.0	2.5	30.2	1.5
周邊水腫	23.1	0.5	30.0	0.8
黏膜發炎	27.8	1.5	19.9	1.0
發燒	18.7	1.2	17.9	0.5
<b>皮膚及皮下組織異常</b>				
禿髮	60.9	0.0	60.5	0.3
皮疹	33.7	0.7	24.2	0.8
指甲疾患	22.9	1.2	22.9	0.3
搔癢	14.0	0.0	10.1	0.0
皮膚乾燥	10.6	0.0	4.3	0.0
<b>胃腸道異常</b>				
腹瀉	66.8	7.9	46.3	5.0
噁心	42.3	1.2	41.6	0.5
嘔吐	24.1	1.5	23.9	1.5
便秘	15.0	0.0	24.9	1.0
口腔炎	18.9	0.5	15.4	0.3
<b>血液及淋巴系統異常</b>				
嗜中性白血球減少症	52.8	48.9	49.6	45.8
貧血	23.1	2.5	18.9	3.5
白血球減少症	18.2	12.3	20.4	14.6
發熱性嗜中性白血球減少症*	13.8	13.0	7.6	7.3
<b>神經系統異常</b>				
周邊神經病變	32.4	3.2	33.8	2.0
頭痛	20.9	1.2	16.9	0.5
味覺異常	18.4	0.0	15.6	0.0
暈眩	12.5	0.5	12.1	0.0
<b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>				

肌痛	22.9	1.0	23.9	0.8
關節痛	15.5	0.2	16.1	0.8
<b>感染及寄生蟲感染</b>				
上呼吸道感染	16.7	0.7	13.4	0.0
鼻咽炎	11.8	0.0	12.8	0.3
<b>呼吸、胸廓及縱隔異常</b>				
呼吸困難	14.0	1.0	15.6	2.0
<b>代謝及營養異常</b>				
食慾降低	29.2	1.7	26.4	1.5
<b>眼睛異常</b>				
流淚增加	14.0	0.0	13.9	0.0
<b>精神異常</b>				
失眠	13.3	0.0	13.4	0.0

\* 此符號在本表中代表該不良反應曾有死亡的結果被通報

**PERJETA<sup>®</sup>治療組患者中有< 10%通報下列臨床相關的不良反應：**

**皮膚及皮下組織異常：**甲溝炎(PERJETA<sup>®</sup>治療組：7.1%，相較於安慰劑治療組：3.5%)

**呼吸、胸廓及縱隔異常：**肋膜積水(PERJETA<sup>®</sup>治療組：5.2%，相較於安慰劑治療組：5.8%)

**心臟異常：**左心室功能不全(PERJETA<sup>®</sup>治療組：4.4%，相較於安慰劑治療組：8.3%)，包括症狀性左心室收縮功能不全(CHF) (PERJETA<sup>®</sup>治療組：1.0%，相較於安慰劑治療組：1.8%)

**免疫系統異常：**過敏(PERJETA<sup>®</sup>治療組：10.1%，相較於安慰劑治療組：8.6%)

**停止 Docetaxel 治療後，接受 PERJETA<sup>®</sup> 及 Trastuzumab 治療的患者所通報的不良反應**

在隨機分配試驗中，停止 docetaxel 治療後被通報的不良反應頻率較低。PERJETA<sup>®</sup>及 trastuzumab 併用治療組的患者中，所有不良反應發生率均< 10%，但腹瀉(19.1%)、上呼吸道感染(12.8%)、皮疹(11.7%)、頭痛(11.4%)及疲倦(11.1%)除外。

**乳癌的術前輔助療法 (試驗 2 (NEOSPHERE))**

在試驗 2 (NEOSPHERE)中，PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療 4 個週期的最常見不良反應，與試驗 1 (CLEOPATRA)的 PERJETA 治療組中發現的最常見不良反應類似。最常見的不良反應(>30%)為禿髮、嗜中性白血球減少症、腹瀉和噁心。最常見的 NCI-CTCAE 第 3.0 版等級 3 - 4 的不良反應(>2%)為嗜中性白血球減少症、發熱性嗜中性白血球減少症、白血球減少症和腹瀉。在這一組中，有一位病患由於不良事件而永久停止術前輔助療法。表 2 描述試驗 2 (NEOSPHERE)中因乳癌而接受 PERJETA<sup>®</sup>術前輔助療法病患的不良反應。

**表 2 在試驗 2(NEOSPHERE)接受 PERJETA<sup>®</sup>術前輔助療法的病患，發生≥10%的不良反應摘要**

身體系統/不良反應	Trastuzumab + docetaxel n=107 頻率, %		PERJETA® + trastuzumab + docetaxel n=107 頻率, %		PERJETA® + trastuzumab n=108 頻率, %		PERJETA® + docetaxel n=108 頻率, %	
	所有等級 %	等級3-4 %	所有等級 %	等級3-4 %	所有等級 %	等級3-4 %	所有等級 %	等級3-4 %
<b>全身性的異常和注射部位狀況</b>								
疲倦	27.1	0.0	26.2	0.9	12.0	0.0	25.5	1.1
虛弱	17.8	0.0	20.6	1.9	2.8	0.0	16.0	2.1
周邊水腫	10.3	0.0	2.8	0.0	0.9	0.0	5.3	0.0
黏膜發炎	21.5	0.0	26.2	1.9	2.8	0.0	25.5	0.0
發燒	10.3	0.0	16.8	0.0	8.3	0.0	8.5	0.0
<b>皮膚和皮下組織產生異常</b>								
禿髮	66.4	0.0	65.4	0.0	2.8	0.0	67.0	0.0
皮疹	21.5	1.9	26.2	0.9	11.1	0.0	28.7	1.1
<b>胃腸消化系統的異常</b>								
腹瀉	33.6	3.7	45.8	5.6	27.8	0.0	54.3	4.3
噁心	36.4	0.0	39.3	0.0	13.9	0.0	36.2	1.1
嘔吐	12.1	0.0	13.1	0.0	4.6	0.0	16.0	2.1
口腔炎	7.5	0.0	17.8	0.0	4.6	0.0	9.6	0.0
<b>血液和淋巴系統的異常</b>								
嗜中性白血球減少症	63.6	58.9	50.5	44.9	0.9	0.9	64.9	57.4
白血球減少症	21.5	11.2	9.3	4.7	0.0	0.0	13.8	8.5
<b>神經系統的異常</b>								
頭痛	11.2	0.0	11.2	0.0	13.9	0.0	12.8	0.0
味覺異常	10.3	0.0	15.0	0.0	4.6	0.0	7.4	0.0
周邊感覺神經病變	12.1	0.9	8.4	0.9	1.9	0.0	10.6	0.0
<b>肌肉骨骼和結締組織方面的異常</b>								
肌痛	22.4	0.0	22.4	0.0	9.3	0.0	21.3	0.0
關節痛	8.4	0.0	10.3	0.0	4.6	0.0	9.6	0.0
<b>代謝和營養方面的異常</b>								
食慾降低	6.5	0.0	14.0	0.0	1.9	0.0	14.9	0.0
<b>精神方面異常</b>								
失眠	11.2	0.0	8.4	0.0	3.7	0.0	8.5	0.0

在試驗 2 (NEOSPHERE)中接受術前輔助療法的病患有<10%通報下列不良反應，且在 PERJETA®治療組較常發生：(Ptz = pertuzumab；T = trastuzumab；D = docetaxel)

**血液和淋巴系統的異常：**貧血(在 T + D 組為 6.5%；在 Ptz + T + D 組為 2.8%；在 Ptz + T 組為 4.6%；在 Ptz + D 組為 8.5%)、發熱性嗜中性白血球減少症(在 T + D 組為 6.5%；在 Ptz + T + D 組為 8.4%；在 Ptz + T 組為 0.0%；在 Ptz + D 組為 7.4%)

**免疫系統異常：**過敏反應(在 T + D 組為 1.9%；在 Ptz + T + D 組為 5.6%；在 Ptz + T 組為 5.6%；在 Ptz + D 組為 5.3%)

**神經系統異常：**暈眩(在 T + D 組為 3.7%；在 Ptz + T + D 組為 2.8%；在 Ptz + T 組為 5.6%；在 Ptz + D 組為 3.2%)

**感染及寄生蟲感染：**上呼吸道感染(在 T + D 組為 2.8%；在 Ptz + T + D 組為 4.7%；在 Ptz + T 組為 1.9%；在 Ptz + D 組為 7.4%)

**呼吸、胸廓及縱膈異常：**呼吸困難(在 T + D 組為 3.7%；在 Ptz + T + D 組為 4.7%；在 Ptz + T 組為 2.8%；在 Ptz + D 組為 2.1%)

**心臟異常：**左心室功能不全(在 T + D 組為 0.9%；在 Ptz + T + D 組為 2.8%；在 Ptz + T 組為 0.0%；在 Ptz + D 組為 1.1%)，包括症狀性左心室功能不全(CHF) (在 Ptz + T 組為 0.9%；在 T + D 組、Ptz + T + D 組和 Ptz + D 組為 0.0%)

**眼部異常：**流淚增加(在 T + D 組為 1.9%；在 Ptz + T + D 組為 3.7%；在 Ptz + T 組為 0.9%；在 Ptz + D 組為 4.3%)

### **乳癌的術前輔助療法 (試驗 3 (TRYPHAENA))**

試驗 3 (TRYPHAENA)中，在 FEC 治療 3 個週期之後，給予 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療 3 個週期，最常見的不良反應(>30%)為腹瀉、噁心、禿髮、嗜中性白血球減少症、嘔吐、疲倦。NCI-CTCAE 第 3 版中最常見之 3 - 4 等級的不良反應(> 2%)為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、發熱性嗜中性白血球減少症、腹瀉、左心室功能不全、貧血、呼吸困難、噁心及嘔吐。

類似地，當給予 PERJETA<sup>®</sup>與 docetaxel、carboplatin 及 trastuzumab (TCH)併用治療 6 個週期，最常見的不良反應(>30%)為腹瀉、禿髮、嗜中性白血球減少症、噁心、疲倦、嘔吐、貧血及血小板減少症。NCI-CTCAE 第 3 版中最常見的 3 - 4 等級不良反應(> 2%)為嗜中性白血球減少症、發熱性嗜中性白血球減少症、貧血、白血球減少症、腹瀉、血小板減少症、嘔吐、疲倦、ALT 增加、低鉀血症及過敏反應。

關於導致術前輔助療法任何藥物永久停用的不良事件發生率，在 FEC 治療後接受 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療的病患為 6.7%，接受 PERJETA<sup>®</sup>和 TCH 併用治療的病患為 7.9%。表 3 描述試驗 3 (TRYPHAENA)中因乳癌而接受 PERJETA<sup>®</sup>術前輔助療法病患的不良反應。

**表 3 在試驗 3 (TRYPHAENA)接受 PERJETA<sup>®</sup>術前輔助療法的病患，發生≥10%的不良反應摘要**

	PERJETA <sup>®</sup> + trastuzumab + FEC 之後 接受 PERJETA <sup>®</sup> + trastuzumab + docetaxel n = 72 頻率，%	FEC 之後接受 PERJETA <sup>®</sup> + trastuzumab + docetaxel n = 75 頻率，%	PERJETA <sup>®</sup> + TCH n = 76 頻率，%
身體系統/不良反應			

	所有等級 %	等級3 – 4 %	所有等級 %	等級3 – 4 %	所有等級 %	等級3 – 4 %
<b>全身性的異常和注射部位狀況</b>						
疲倦	36.1	0.0	36.0	0.0	42.1	3.9
虛弱	9.7	0.0	14.7	1.3	13.2	1.3
周邊水腫	11.1	0.0	4.0	0.0	9.2	0.0
黏膜發炎	23.6	0.0	20.0	0.0	17.1	1.3
發燒	16.7	0.0	9.3	0.0	15.8	0.0
<b>皮膚和皮下組織產生異常</b>						
禿髮	48.6	0.0	52.0	0.0	55.3	0.0
皮疹	19.4	0.0	10.7	0.0	21.1	1.3
皮膚乾燥	5.6	0.0	9.3	0.0	10.5	0.0
肢端紅腫症	6.9	0.0	10.7	0.0	7.9	0.0
<b>胃腸消化系統的異常</b>						
腹瀉	61.1	4.2	61.3	5.3	72.4	11.8
消化不良	25.0	1.4	8	0.0	22.4	0.0
噁心	52.8	0.0	53.3	2.7	44.7	0.0
嘔吐	40.3	0.0	36.0	2.7	39.5	5.3
便秘	18.1	0.0	22.7	0.0	15.8	0.0
口腔炎	13.9	0.0	17.3	0.0	11.8	0.0
<b>血液和淋巴系統的異常</b>						
嗜中性白血球減少症	51.4	47.2	46.7	42.7	48.7	46.1
貧血	19.4	1.4	9.3	4.0	38.2	17.1
白血球減少症	22.2	19.4	16.0	12.0	17.1	11.8
發熱性嗜中性白血球減少症	18.1	18.1	9.3	9.3	17.1	17.1
血小板減少症	6.9	0.0	1.3	0.0	30.3	11.8
<b>免疫系統的異常</b>						
過敏反應	9.7	2.8	1.3	0.0	11.8	2.6
<b>神經系統的異常</b>						
周邊神經病變	5.6	0.0	1.3	0.0	10.5	0.0
頭痛	22.2	0.0	14.7	0.0	17.1	0.0
味覺異常	11.1	0.0	13.3	0.0	21.1	0.0
暈眩	8.3	0.0	8.0	1.3	15.8	0.0
<b>肌肉骨骼和結締組織方面的異常</b>						
肌痛	16.7	0.0	10.7	1.3	10.5	0.0
關節痛	11.1	0.0	12.0	0.0	6.6	0.0
<b>呼吸道、胸廓和縱膈發生異常</b>						
咳嗽	9.7	0.0	5.3	0.0	11.8	0.0
呼吸困難	12.5	0.0	8.0	2.7	10.5	1.3
流鼻血	11.1	0.0	10.7	0.0	15.8	1.3
口咽疼痛	8.3	0.0	6.7	0.0	11.8	0.0

代謝和營養方面的異常						
食慾降低	20.8	0.0	10.7	0.0	21.1	0.0
眼睛視力方面的異常						
流淚增加	12.5	0.0	5.3	0.0	7.9	0.0
精神方面異常						
失眠	11.1	0.0	13.3	0.0	21.1	0.0
調查研究						
ALT升高	6.9	0.0	2.7	0.0	10.5	3.9

FEC = 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide, TCH = docetaxel, carboplatin, trastuzumab

**在試驗 3 (TRYPHAENA)中接受術前輔助療法的病患有 < 10% 通報下列特定不良反應: (Ptz = pertuzumab ; T = trastuzumab ; D = docetaxel ; FEC = fluorouracil, epirubicin 和 cyclophosphamide ; TCH = docetaxel, carboplatin 和 trastuzumab)**

**皮膚及皮下組織異常:** 指甲異常(在 Ptz + T + FEC/Ptz + T + D 組為 9.7% ; 在 FEC/Ptz + T + D 組為 6.7% ; 在 Ptz + TCH 組為 9.2%)、甲溝炎(在 Ptz + T + FEC/Ptz + T + D 組為 0% ; 在 FEC/Ptz + T + D 組和 Ptz + TCH 組皆為 1.3%)、搔癢症(在 Ptz + T + FEC/Ptz + T + D 組為 2.8% ; 在 FEC/Ptz + T + D 組為 4.0% ; 在 Ptz + TCH 組為 3.9%)

**感染及寄生蟲感染:** 上呼吸道感染(在 Ptz + T + FEC/Ptz + T + D 組為 8.3% ; 在 FEC/Ptz + T + D 組為 4.0% ; 在 Ptz + TCH 組為 2.6%)、鼻咽炎(在 Ptz + T + FEC/Ptz + T + D 組為 6.9% ; 在 FEC/Ptz + T + D 組為 6.7% ; 在 Ptz + TCH 組為 7.9%)

**呼吸道 胸廓和縱膈發生異常:** 肋膜積水(在 Ptz + T + FEC/Ptz + T + D 組為 1.4% ; 在 FEC/Ptz + T + D 組和 Ptz + TCH 組為 0%)

**心臟異常:** 左心室功能不全(在 Ptz + T + FEC/Ptz + T + D 組為 5.6% ; 在 FEC/Ptz + T + D 組為 4.0% ; 在 Ptz + TCH 組為 2.6%) , 包括症狀性左心室功能不全(CHF) (在 FEC/Ptz + T + D 組為 2.7% ; 在 Ptz + T + FEC/Ptz + T + D 組和 Ptz + TCH 組為 0%)

## 6.2 免疫原性

如同所有的治療性蛋白質, PERJETA<sup>®</sup>亦可能會引起免疫反應。

隨機分配試驗中的患者均在多個時間點接受 PERJETA<sup>®</sup>抗體的檢測。PERJETA<sup>®</sup>治療組及安慰劑治療組分別約有 2.8% (11/386)及 6.2% (23/372)的患者被測出抗 PERJETA<sup>®</sup>抗體陽性。這 34 名患者中, 無人出現與抗治療抗體(ATA)確切相關的全身性過敏反應/過敏反應(anaphylactic/hypersensitivity reactions)。ATA 採樣時患者血清中的 pertuzumab 預估濃度會影響此檢測偵測出抗 pertuzumab 抗體的效力。此外, 此檢測偵測到的亦可能是抗 trastuzumab 的抗體。因此, 資料可能無法精確顯示出抗 pertuzumab 抗體形成的真實發生率。

免疫原性資料與所用檢測方法的敏感度與特異性具有高度相關。此外, 檢測方法中觀察到陽性結果的發生率可能受到多項因子影響, 包括檢體處理方式、檢體收集時間、藥物干擾、併用的藥物及潛在疾病。基於這些原因, 在比較 PERJETA<sup>®</sup>的抗體發生率及其他藥物的抗體發生率上可能出現誤導的結果。

## 7 藥物交互作用

並未發現 pertuzumab 與 trastuzumab 之間或 pertuzumab 與 docetaxel 之間有藥物交互作用。

## 8 特殊族群的使用

### 8.1 懷孕

#### 懷孕用藥分級D

##### 風險摘要

PERJETA<sup>®</sup>尚未針對懷孕婦女進行充份且有良好對照組的試驗。根據動物試驗的發現，將PERJETA<sup>®</sup>用於懷孕婦女時可能導致胎兒傷害。PERJETA<sup>®</sup>的影響可能在懷孕期間的所有三月期(trimester)中均存在。於懷孕馬來猴(cynomolgus monkey)給予 pertuzumab 時，以最高血中濃度( $C_{max}$ )在 2.5 至 20 倍建議人類劑量的臨床相關曝藥量下，會導致羊水過少、胎兒腎臟發育延遲及胚胎-胎兒死亡。若於懷孕期間給予 PERJETA<sup>®</sup>，或患者在 PERJETA<sup>®</sup>治療期間懷孕，應告知患者藥物對胎兒的潛在危險。

##### 動物資料

以馬來猴為對象所進行的生殖毒性研究中。懷孕母猴於妊娠第 19 日接受起始劑量 30-150 mg/kg 的 pertuzumab，之後每 2 週給予 10-100 mg/kg 的劑量，使  $C_{max}$  達到較建議人類劑量高 2.5-20 倍之暴藥量。Pertuzumab 在妊娠第 19 日至第 50 日(器官形成時期)以靜脈給藥，會造成胚胎毒性，隨著劑量的增加，胚胎在妊娠第 25 日至第 70 日的死亡率也增加。每 2 週給予母猴 10、30 及 100 mg/kg 的 pertuzumab 劑量(當  $C_{max}$  較建議人類劑量高 2.5-20 倍)時，胚胎-胎兒流失的發生率分別為 33、50 及 85%。在妊娠第 100 日進行剖腹產時，在所有的 pertuzumab 劑量組中均可看出有羊水過少、肺臟及腎臟相對重量減輕及符合腎臟發育延遲現象的腎臟發育不全鏡檢證據等情況。所有治療組均通報後代有 pertuzumab 曝露的現象，其曝藥量介於母體在妊娠第 100 日血清濃度的 29% - 40% 間。

### 8.3 授乳母親

目前並不知道 PERJETA<sup>®</sup>是否會分泌於人類乳汁中，但人類免疫球蛋白 IgG 會分泌於人類乳汁中。由於許多藥物會分泌於人類乳汁中，也由於哺乳嬰兒可能因 PERJETA<sup>®</sup>發生嚴重不良反應，故應考慮 PERJETA<sup>®</sup>的清除半衰期及藥物對母親的重要性，決定是要停止哺乳或停用藥物[見警語與注意事項(5.1)、臨床藥理學(11.2)]。

### 8.4 小兒使用

PERJETA<sup>®</sup>使用於兒童患者的安全性及療效資料尚未建立。

### 8.5 老年人使用

在隨機分配試驗中接受 PERJETA<sup>®</sup>治療的 402 名患者中，有 60 名患者(15%)年齡 $\geq$  65 歲，而有 5 名患者(1%)年齡 $\geq$  75 歲。並未在這些患者與年輕患者間觀察到 PERJETA<sup>®</sup>的整體療效及安全性有任何差異。

根據群體藥物動力學分析，並未在 $<$  65 歲( $n = 306$ )及 $\geq$  65 歲( $n = 175$ )的患者間觀察到 pertuzumab 的藥物動力學有顯著差異。

### 8.6 具有生育能力的婦女

Ro 436-8451

懷孕期間投予 PERJETA<sup>®</sup>可能導致胚胎-胎兒傷害。提供患者預防懷孕及懷孕計劃的相關諮詢。針對具有生育能力的婦女，告知她們在接受 PERJETA<sup>®</sup>治療期間及最後一劑 PERJETA<sup>®</sup>治療後 6 個月內，使用有效的避孕措施。

### 8.7 腎功能不全

輕度(肌酸酐清除率[CLcr] 60-90 mL/min)或中度(CLcr 30-60 mL/min)腎功能不全的患者不需調整 PERJETA<sup>®</sup>的劑量。由於現有的藥物動力學資料有限，無法針對重度腎功能不全(CLcr 低於 30 mL/min)患者提供劑量調整的建議[見臨床藥理學(11.2)]。

### 8.8 肝功能不全

針對肝功能不全對 pertuzumab 藥物動力學的影響評估，未進行過相關臨床試驗。

## 9 過量

至今尚無 PERJETA<sup>®</sup>藥物過量的通報。

## 10 說明

Pertuzumab 是一種重組的人類化單株抗體，其作用標的為人類表皮生長因子第二型接受體(HER2)的細胞外二聚作用區域(次區域 II)。Pertuzumab 是以重組去氧核糖核酸(DNA)技術製造，使用哺乳類細胞(中國倉鼠卵巢)在含抗生素 gentamicin 的培養基中進行細胞培養。最終產物中偵測不到 gentamicin。Pertuzumab 的概略分子量為 148 kDa。

PERJETA<sup>®</sup>為無菌、澄清至淡乳狀、無色至淡褐色的靜脈輸注用液體。每個單次使用的玻璃小瓶中含 420 mg 的 pertuzumab，濃度為 30 mg/mL。賦形劑含有：L-histidine、Glacial Acetic Acid、Sucrose、Polysorbate 20 及無菌注射用水。

## 11 臨床藥理學

### 11.1 作用機轉

Pertuzumab 的作用標的為人類表皮生長因子第二型接受體(HER2)蛋白質的細胞外二聚作用區域(次區域 II)，因此能阻斷 HER2 和其他人類表皮生長因子接受體(HER)家族成員(包括 EGFR、HER3 及 HER4)的配體依賴型之異質二聚化作用(ligand-dependent heterodimerization)。因此，pertuzumab 能經由兩個主要的訊號途徑[有絲分裂活化蛋白質(Mitogen-activated protein, MAP)激酶及磷酸肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)]來抑制配體誘發的細胞內訊號傳遞(ligand-initiated intracellular signaling)。這些訊號傳遞路徑受到抑制後，分別會導致細胞生長停止及凋亡。此外，pertuzumab 也會調節抗體依賴型細胞媒介細胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。儘管單獨使用 pertuzumab 能抑制人類腫瘤細胞的增生，pertuzumab 與 trastuzumab 併用對於 HER2 過度表現之異種移植模型有顯著增強的抗腫瘤活性。

### 11.2 藥物動力學

Pertuzumab 在 2 - 25 mg/kg 的劑量範圍間表現出線性的藥物動力學特性。依據群體(共 481 名患者)藥動學的分析，pertuzumab 清除率(CL)的中位數為 0.24 L/day，半衰期中位數為 18 日。在 840 mg 的起始劑量及其後每 3 週 420 mg 的維持劑量下，於第一劑維持劑量後達到 pertuzumab 的穩定狀態濃度。

Ro 436-8451

依據群體藥動學的分析，不論年齡、性別及種族(日本人或非日本人)對藥動學皆無影響。作為共變數的基期血清白蛋白濃度(baseline serum albumin)及淨體重(lean body weight)僅對藥動學參數造成些微的影響。因此，不需針對體重或基期白蛋白濃度調整劑量。

在隨機分配試驗次研究的 37 名患者中，並未發現 pertuzumab 與 trastuzumab 之間及 pertuzumab 與 docetaxel 之間有藥物交互作用。

不曾針對 PERJETA<sup>®</sup>進行過專門的腎功能不全試驗。根據群體藥物動力學分析的結果，在輕度(CLcr 60-90 mL/min, n = 200)及中度(CLcr 30-60 mL/min, n = 71)腎功能不全的患者中，pertuzumab 的曝露量與腎功能正常(CLcr 高於 90 mL/min, n = 200)的患者相似。在所觀察的 CLcr 範圍內(27-244 mL/min)，並未發現 CLcr 與 pertuzumab 曝露量間的相關性。

### 11.3 心臟電生理

隨機分配試驗中，針對 20 名患有 HER2 陽性乳癌的患者次族群，評估在 840 mg 的起始劑量及其後每 3 週 420 mg 的維持劑量下 pertuzumab 對 QTc 間隔的影響。試驗中使用 Fridericia 校正法，並未發現平均 QT 間隔與安慰劑組相較有任何大幅的變化(意即多於 20 ms)。由於試驗設計的限制，無法排除平均 QTc 間隔有小幅升高(意即少於 10 ms)的可能。

## 12 非臨床毒性

### 12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

尚無評估 pertuzumab 潛在致癌性的長期性動物試驗。

尚無評估 pertuzumab 潛在致突變性的研究。

尚無評估 pertuzumab 對動物生育力影響的研究。在馬來猴接受 pertuzumab 長達 6 個月的重覆給藥毒性研究中，並未發現其對雄性及雌性生殖器官有不良影響。

## 13 臨床研究

### 13.1 轉移性乳癌

這項隨機分配試驗為多中心、雙盲、安慰劑對照試驗，對象為 808 名患有 HER2 陽性轉移性乳癌的患者。乳房腫瘤檢體需證實為 HER2 過度表現，定義為中央實驗室判定 IHC 分數為 3+或 FISH 法的放大率 $\geq 2.0$ 。病患是以 1:1 的比例隨機分配至安慰劑併用 trastuzumab 及 docetaxel 治療組或 PERJETA<sup>®</sup>併用 trastuzumab 及 docetaxel 治療組。隨機分配會依照先前治療(先前曾接受或不曾接受輔助/術前輔助療法抗 HER2 治療或化學治療)及患者所在地理位置(歐洲、北美洲、南美洲及亞洲)予以分層分析。患者先前曾接受過輔助治療或術前輔助療法治療者，在加入試驗前應有超過 12 個月的無疾病間隔時間(disease free interval)。

PERJETA<sup>®</sup>由靜脈給藥，起始劑量為 840 mg，繼之為每 3 週 420 mg。Trastuzumab 由靜脈給藥，起始劑量為 8 mg/kg，繼之為每 3 週 6 mg/kg 患者會持續接受 PERJETA<sup>®</sup>及 trastuzumab 治療，直到疾病惡化、撤回同意書或出現無法接受的毒性為止。Docetaxel 是以 75 mg/m<sup>2</sup>的起始劑量靜脈輸注給藥，每 3 週給藥一次，至少給藥 6 個週期。若 docetaxel 的起始劑量耐受性良好，試驗醫師可權衡提高劑量至 100 mg/m<sup>2</sup>。在主要分析時，安慰劑治療組接受試驗藥物治療的平均週期數為 16.2，PERJETA<sup>®</sup>治療組為 19.9。

Ro 436-8451

隨機分配試驗的主要指標為獨立審查機構(IRF)所評估的疾病無惡化存活期(PFS)。PFS 定義為從隨機分組當天算起至疾病惡化或在最後一次腫瘤評估後的 18 週內所發生的死亡(不論任何理由)為止之期間。其他指標包括總存活期(OS)、PFS (由試驗醫師評估)、客觀反應率(ORR)及反應時間。

各治療組間患者人口統計學及基期特徵的分布相當平均。年齡中位數為 54 歲(範圍從 22-89 歲), 59% 為白種人, 32% 為亞洲人, 4% 為黑人。除了 2 名男性患者外, 其餘皆為女性病患。17% 的患者於北美洲加入, 14% 於南美洲, 38% 於歐洲, 31% 於亞洲。治療組間的腫瘤預後特徵相似, 包括荷爾蒙受體狀態(陽性 48%, 陰性 50%)、具有內臟疾病(78%)及僅具有非內臟疾病(22%)。每個治療組都約有半數病人先前曾接受過輔助或術前輔助療法抗 HER2 治療或化學療法治療(安慰劑組 47%, PERJETA<sup>®</sup>組 46%)。在患有荷爾蒙受體陽性腫瘤的患者中, 45% 曾接受輔助荷爾蒙治療, 11% 曾因轉移性疾病接受荷爾蒙治療。11% 的患者先前曾接受輔助或術前輔助療法的 trastuzumab 治療。

根據隨機分配試驗的結果顯示: 相對於安慰劑治療組, IRF 評估的 PFS 於 PERJETA<sup>®</sup>治療組在統計上有明顯的改善[風險比(HR)= 0.62, 95% 信賴區間(CI): 0.51, 0.75,  $p < 0.0001$ ], 且其 PFS 中位數增加了 6.1 個月(PERJETA<sup>®</sup>治療組相較於安慰劑治療組的 PFS 中位數分別為 18.5 個月及 12.4 個月)(見圖 1)。由試驗醫師評估的 PFS 與 IRF 評估的 PFS 之結果相當。

在各患者次族群中均觀察到一致的結果, 包括年齡(< 65 或 ≥ 65 歲)、人種、患者所在地理位置、先前曾接受輔助/術前輔助療法抗 HER2 治療或化學治療(是或否), 及先前曾接受輔助/術前輔助療法 trastuzumab 治療(是或否)。在患有荷爾蒙受體陰性疾病的患者次族群中( $n = 408$ ), 風險比為 0.55 (95% CI: 0.42, 0.72)。在患有荷爾蒙受體陽性疾病的患者次族群中( $n = 388$ ), 風險比為 0.72 (95% CI: 0.55, 0.95)。在疾病限於非內臟轉移的患者次族群中( $n = 178$ ), 風險比為 0.96 (95% CI: 0.61, 1.52)。

進行最終 PFS 分析時, 有 165 名患者已死亡, 安慰劑治療組的死亡率(23.6%)高於 PERJETA<sup>®</sup>治療組(17.2%); OS 資料不足且期中 OS 分析的結果並未達到統計上明顯改善的預定中止界線。於額外追蹤 1 年後進行的第 2 次 OS 期中分析, 結果證實統計上明顯的 OS 改善[風險比 = 0.66 (95% CI: 0.52, 0.84),  $p=0.0008$ ], 見表 4 及圖 2。患者次族群中的 OS 結果與 IRF 評估的 PFS 中觀察到的結果一致, 但不包括疾病限於非內臟轉移的患者次族群 [風險比 = 1.42 (95% CI: 0.71, 2.84)]。

表 4 隨機分配試驗的療效摘要

參數	PERJETA <sup>®</sup> + trastuzumab + docetaxel n=402	安慰劑 + trastuzumab + docetaxel n=406	風險比 (95%信賴區 間)	p 值
疾病無惡化存活期(獨立審查)				
該事件的病患數	191 (47.5%)	242 (59.6%)	0.62	< 0.0001
中位數時間(月)	18.5	12.4	(0.51, 0.75)	
總存活期(第 2 次期中分析)	113 (28.1%)	154 (37.9%)	0.66	0.0008*

死亡的病患數 中位數時間(月)	NR	37.6	(0.52, 0.84)	
客觀反應率(ORR, 獨立審查) 完成分析的病患數	343	336		
客觀反應(CR + PR)	275 (80.2%)	233 (69.3%)		
完全反應(CR)	19 (5.5%)	14 (4.2%)		
部分反應(PR)	256 (74.6%)	219 (65.2%)		
反應時間中位數(月)	20.2	12.5		
客觀反應率之差異 95%信賴區間	10.8% (4.2%, 17.5%)			0.0011

\* 總存活期第 2 次期中分析的風險比及 p 值達到預定的療效中止界線(風險比  $\leq 0.739$ ,  $p \leq 0.0138$ )。

NR = 未達到

CI = 信賴區間



Ro 436-8451

### 13.2 乳癌的術前輔助療法

#### 試驗 2 (NEOSPHERE)

試驗 2 (NEOSPHERE) 是一項針對 417 名可手術切除 局部晚期或發炎性 HER2 陽性乳癌(T2 - 4d) 並已安排術前輔助療法的病患所進行的多中心、隨機分配試驗。HER2 過量表現定義為：經中央實驗室測定，免疫組織化學染色法(IHC)分數 3 + 或螢光原位雜交(FISH)放大率  $\geq 2.0$ 。經隨機分配，病患在手術前接受以下 4 種術前輔助療法的其中 1 種：Trastuzumab 和 docetaxel 併用治療、PERJETA<sup>®</sup> 與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療、PERJETA<sup>®</sup> 和 trastuzumab 併用治療、或是 PERJETA<sup>®</sup> 和 docetaxel 併用治療。隨機分配根據乳癌類型(可手術切除的、局部晚期或發炎性)和雌激素受體(ER)或黃體激素受體(PgR)陽性來進行分層。

PERJETA<sup>®</sup> 由靜脈給藥，起始劑量為 840 mg，之後為每 3 週 420 mg，為期 4 個週期。Trastuzumab 由靜脈給藥，起始劑量為 8 mg/kg，之後為每 3 週 6 mg/kg，為期 4 個週期。Docetaxel 以 75 mg/m<sup>2</sup> 的起始劑量靜脈輸注給藥，每 3 週給藥一次，為期 4 個週期。若 docetaxel 的起始劑量耐受性良好，試驗主持人可決定提高劑量至 100 mg/m<sup>2</sup>。手術後所有病患接受 3 個週期的 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>)、epirubicin (90 mg/m<sup>2</sup>) 和 cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) 靜脈給藥，每 3 週給藥一次，以及靜脈給予 trastuzumab，每 3 週給藥一次，以完成 1 年的治療。手術後，PERJETA<sup>®</sup> 和 trastuzumab 併用治療組的病患在接受 FEC 前，先接受 docetaxel，每 3 週給藥一次，為期 4 個週期。

試驗的主要指標為乳房的病理學完全反應率(pCR) (ypT0/is)，美國食品藥物管理局(US FDA) 的 pCR 優先定義為，在乳房及淋巴結無侵入性惡性腫瘤(ypT0/is ypN0)。

人口統計學均衡分布(年齡中位數為 49 - 50 歲，大多數為白人[71%]) 並全為女性。總體而言，7% 的病患患有發炎性惡性腫瘤、32% 有局部晚期惡性腫瘤以及 61% 有可手術切除的惡性腫瘤。每個治療組中，大約有一半的病患患有激素受體陽性疾病(定義為 ER 陽性及/或 PgR 陽性)。

療效結果總結於表 5 中。根據試驗和 US FDA 優先定義，相較於接受 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療的病患，接受 PERJETA<sup>®</sup> 與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療的病患觀察到 pCR 比率有統計上顯著的改善。相較於激素受體陰性腫瘤的病患，PERJETA<sup>®</sup> 在激素受體陽性腫瘤病患次族群中的 pCR 比率和改善幅度較低。

表 5 試驗 2 (NEOSPHERE) 療效摘要

試驗指標/試驗族群	H+T	Ptz+H+T	Ptz+H	Ptz+T
總意向治療(ITT)	N=107	N=107	N=107	N=96
pCR <sup>1</sup> , n (%) [95%信賴區間] <sup>2</sup>	23 (21.5%) [14.1, 30.5]	42 (39.3%) [30.0, 49.2]	12 (11.2%) [5.9, 18.8]	17 (17.7%) [10.7, 26.8]
p-值(根據CMH試驗並以Simes檢定校正) <sup>3</sup>		0.0063 (相對於H + T)	0.0223 (相對於H + T)	0.0018 (相對於Ptz + H + T)
激素受體陽性的次族群	N=50	N=50	N=51 <sup>4</sup>	N=46

pCR <sup>1</sup> , n (%) [95%信賴區間] <sup>2</sup>	6 (12.0%) [4.5, 24.3]	11 (22.0%) [11.5, 36.0]	1 (2.0%) [0.1, 10.5]	4 (8.7%) [2.4, 20.8]
激素受體陰性的次族群	N=57	N=57	N=55 <sup>4</sup>	N=50
pCR <sup>1</sup> , n (%) [95%信賴區間] <sup>2</sup>	17 (29.8%) [18.4, 43.4]	31 (54.4%) [40.7, 67.6]	11 (20.0%) [10.4, 33.0]	13 (26.0%) [14.6, 40.3]

T = docetaxel, Ptz = PERJETA, H = trastuzumab

<sup>1</sup> ypT0/is ypN0 (在乳房及淋巴結無侵入性惡性腫瘤)

<sup>2</sup> 以 Pearson-Clopper 方法對檢體進行二項分佈分析的 95% 信賴區間。

<sup>3</sup> 根據 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 試驗並以 Simes 多重檢定進行調整的 p 值

<sup>4</sup> 1 名病患的激素受體狀態未知。該名病患未達 pCR。

### 試驗 3 (TRYPHAENA)

另外一項第二階段術前輔助療法試驗針對 225 名 HER2 陽性之局部晚期、可手術切除、發炎性的乳癌病患進行，主要目的為評估所有組別(包括 PERJETA)的心臟安全性。HER2 過量表現定義為：經中央實驗室測定，免疫組織化學染色法(IHC)分數 3+ 或螢光原位雜交(FISH)放大率 $\geq 2.0$ 。

經隨機分配，病患在手術前接受以下 3 種術前輔助療法的其中 1 種：接受 3 個週期的 FEC 治療之後接受 3 個週期的 docetaxel，並全程與 PERJETA<sup>®</sup>和 trastuzumab 併用治療、3 個週期的 FEC 單獨治療之後接受 3 個週期的 PERJETA<sup>®</sup>與 docetaxel 和 trastuzumab 併用治療、或 6 個週期的 PERJETA<sup>®</sup>與 docetaxel、carboplatin 和 trastuzumab (TCH)併用治療。隨機分配根據乳癌類型(可手術切除的 局部晚期或發炎性)和雌激素受體(ER)或黃體激素受體(PgR)陽性來進行分層。

PERJETA<sup>®</sup>由靜脈輸注給藥，起始劑量為 840 mg，之後為每 3 週 420 mg。Trastuzumab 由靜脈輸注給藥，起始劑量為 8 mg/kg，之後為每 3 週 6 mg/kg。5-Fluorouracil (500 mg/m<sup>2</sup>)、epirubicin (100 mg/m<sup>2</sup>)和 cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>)由靜脈給藥，每 3 週給藥一次，為期 3 個週期。在 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab、docetaxel 和 FEC 併用治療組，docetaxel 以 75 mg/m<sup>2</sup> 的起始劑量靜脈輸注給藥，每 3 週給藥一次，為期 3 個週期，並且若 docetaxel 的起始劑量耐受性良好，試驗主持人可決定提高劑量至 100 mg/m<sup>2</sup>。但在 PERJETA<sup>®</sup>和 TCH 併用治療組，docetaxel 則以 75 mg/m<sup>2</sup> 的劑量靜脈給藥(不得提高劑量)，且 carboplatin (AUC 6)由靜脈給藥，每 3 週給藥一次，為期 6 個週期。手術後，病患接受 trastuzumab 以完成 1 年的治療 (trastuzumab 由靜脈給藥，每 3 週給藥一次)。

人口統計學均衡分布(年齡中位數為 49 - 50 歲，大多數為白人[76%])並全為女性。總體而言，6%的病患患有發炎性惡性腫瘤、25%有局部晚期惡性腫瘤以及 69%有可手術切除的惡性腫瘤，而且每個治療組中大約有一半的病患患有 ER 陽性及/或 PgR 陽性疾病。

PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 FEC 併用治療之後接受 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療、FEC 治療之後接受 PERJETA<sup>®</sup>與 trastuzumab 和 docetaxel 併用治療、或是

Ro 436-8451

PERJETA<sup>®</sup>和TCH併用治療的病患，其pCR (ypT0/is ypN0)比率分別為56.2% (95% CI: 44.1%, 67.8%)、54.7% (95% CI: 42.7%, 66.2%)以及63.6% (95% CI: 51.9%, 74.3%)。激素受體陽性腫瘤次族群的pCR比率低於激素受體陰性腫瘤次族群的pCR比率，其分別為：41.0% (95% CI: 25.6%, 57.9%)、45.7% (95% CI: 28.8%, 63.4%)和47.5% (95% CI: 31.5%, 63.9%)，以及73.5% (95% CI: 55.6%, 87.1%)、62.5% (95% CI: 45.8%, 77.3%)和81.1% (95% CI: 64.8%, 92.0%)。

## 14 供應/儲存及處理方式

### 14.1 供應方式

PERJETA<sup>®</sup>的供應方式為420 mg/14 mL (30 mg/mL)、單次使用、裝有不含防腐劑溶液的玻璃小瓶。

不使用時，玻璃小瓶應儲存於2°C-8°C (36°F-46°F)的冰箱內。

玻璃小瓶應存放在盒內以避免光照。

**不可冷凍。不可搖晃。**

## 15 患者諮詢資訊

- 針對懷孕婦女及具有生育能力的婦女，告知她們接受PERJETA<sup>®</sup>可能導致胎兒傷害，包括胚胎-胎兒死亡或先天缺陷[見警語與注意事項(5.1)及特殊族群的使用(8.1)]。
- 針對具有生育能力的婦女，告知她們在接受PERJETA<sup>®</sup>治療期間及最後一劑PERJETA<sup>®</sup>治療後6個月內，使用有效的避孕措施。[見警語與注意事項(5.1)及特殊族群的使用(8.6)]。
- 考量到藥物對母親的重要性，指示接受PERJETA<sup>®</sup>治療的授乳母親停止哺乳或停用PERJETA<sup>®</sup> [見特殊族群的使用(8.3)]。

## 包裝

注射液

14 毫升小瓶，100 支以下盒裝

本藥限由醫師使用

將藥品放置於孩童無法取得之處

US PI\_20130930

03.14-PER-3B01

製造廠廠名：Roche Diagnostics GmbH

製造廠廠址：Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

包裝廠廠名：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

包裝廠廠址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland.

藥商：羅氏大藥廠股份有限公司

地址：台北市民生東路3段134號9樓

Ro 436-8451

電話：(02)27153111

Product Information  
Perjeta