

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：黃小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23601

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國110年03月02日

發文字號：110 裕字-第000237號

主旨：本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司之產品「Perjeta Vial 420mg(賀疾妥注射液420毫克)衛署菌疫輸字第000942號」外盒、瓶標、仿單變更乙事，如說明段。

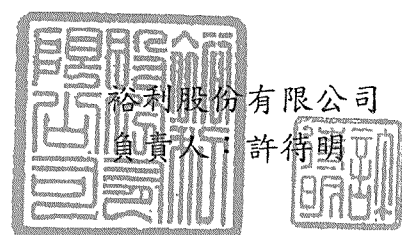
說明：

- 一、本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司之產品「Perjeta Vial 420mg(賀疾妥注射液420毫克)衛署菌疫輸字第000942號」承蒙 貴院採用特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品外盒、瓶標、仿單變更已獲衛生福利部核准，新包裝預計110年3月開始陸續出貨，產品包裝及仿單內容變更如下：

產品	變更事項	原標示	新標示	出貨批號
Perjeta® Vial 420mg	外盒	(1) 英文+中文貼標 (2) 條碼： 4714876002650 (420mg)	(1) 印妥中文產品訊息 (2) 條碼： 7613326035156 (420mg)	H0469B03 H0476B03
	封口標 (TE label)	無	有	
	瓶標	(1)無二維條碼 (2D barcode) (2)無GTIN code	(1) 有二維條碼 (2D barcode) (2) 有GTIN code 7613326035156 (420mg)	
	仿單	(1)外貼中文仿單 (2)內容含貼標廠(裕利)廠名廠址訊息	(1)中文仿單內含於紙盒內 (2)內容移除貼標廠(裕利)廠名廠址訊息	

- 三、特此通知，敬請轉知 貴院相關單位。造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、相關附件。





受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 110 年 3 月 2 日

發文字號：羅銷二字第 210002 號

主旨：關於本公司產品 Perjeta® Vial 420mg (賀疾妥® 注射液 420 毫克)、之外盒、瓶標、仿單變更事宜，敬請查照。

說明：

一、本公司產品 Perjeta® Vial 420mg (賀疾妥® 注射液 420 毫克) 之外盒、瓶標、仿單變更事宜，已獲衛生署核准，新包裝預計 110 年 3 月開始陸續出貨，產品包裝及仿單內容變更如下，特此通知貴院。

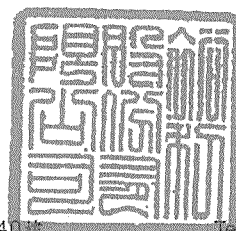
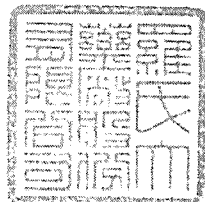
產品	變更事項	原標示	新標示	出貨批號
Perjeta® Vial 420mg	外盒	(1) 英文+中文貼標 (2) 條碼: 4714876002650 (420mg)	(1) 印妥中文產品訊息 (2) 條碼: 7613326035156 (420mg)	H0469B03 H0476B03
	封口標 (TE label)	無	有	
	瓶標	(1) 無二維條碼 (2D barcode) (2) 無 GTIN code	(1) 有二維條碼 (2D barcode) (2) 有 GTIN code 7613326035156 (420mg)	
	仿單	(1) 外貼中文仿單 (2) 內容含貼標廠(裕利)廠名 廠址訊息	(1) 中文仿單內含於紙盒內 (2) 內容移除貼標廠(裕利)廠名廠 址訊息	

二、請協助發函通知各醫療院所。

附件：藥品許可證影本、仿單及藥品包裝尺規示意圖照片(原有及新增)

羅氏大藥廠股份有限公司

總經理 許藹齡



行政院衛生署細菌學免疫學製品許可證

衛署菌疫輸字第 000942 號

簽審文件號碼：DHA01000094202

中文名稱：賀疾妥注射液 420 毫克

英文名稱：Perjeta Vial 420mg

類別：本藥限由醫師使用

藥商名稱：羅氏大藥廠股份有限公司

劑型：注射液劑

製造廠名稱：ROCHE DIAGNOSTICS GMBH

包裝種類：14 毫升小瓶，
100 支以下盒裝

製造廠地址：SANDHOFFER STRASSE 116, D-68305
MANNHEIM GERMANY. (續如後)

處方：

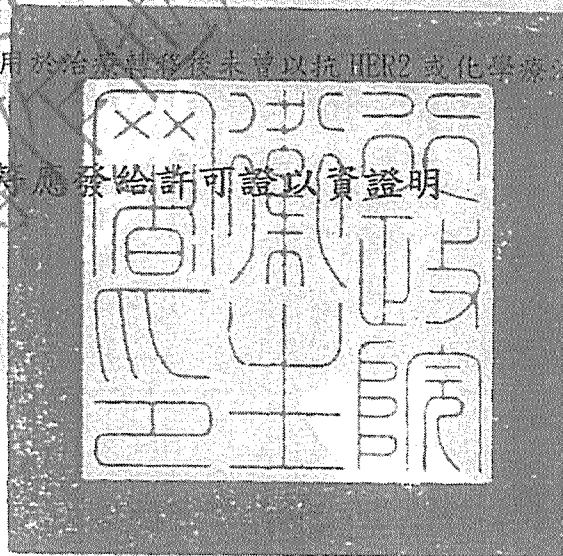
Each Vial(14 毫升) contains:
Pertuzumab 420MG

適應症：Perjeta 與 Herceptin 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。

前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

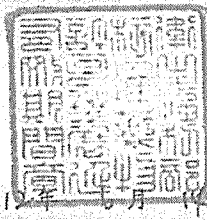
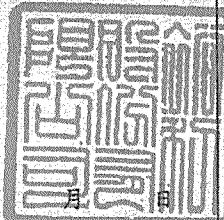
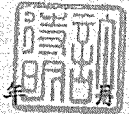
行政院衛生署署長

邱文達



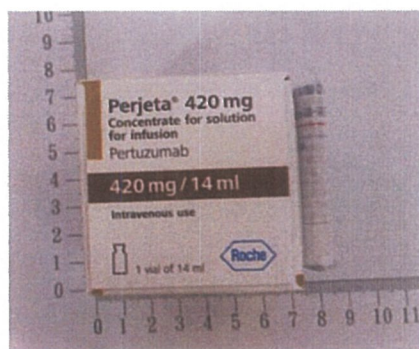
發證日期 壹佰零貳年陸月拾肆日

有效日期 壹佰零柒年陸月拾肆日

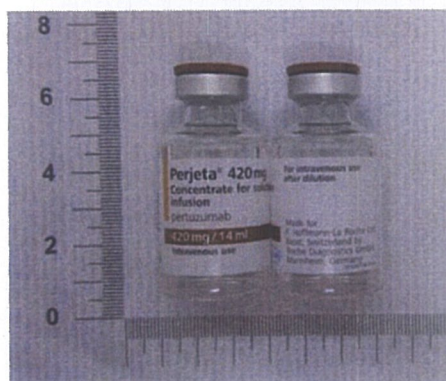
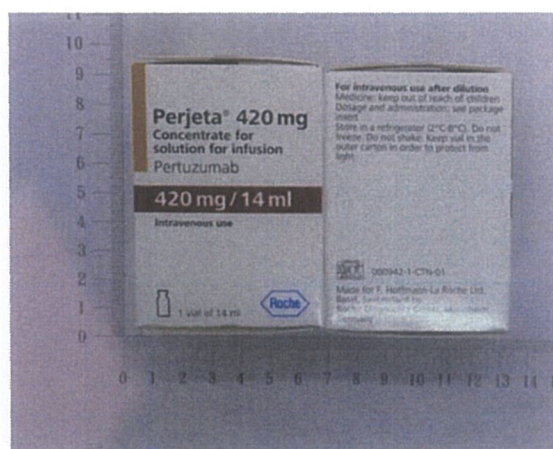
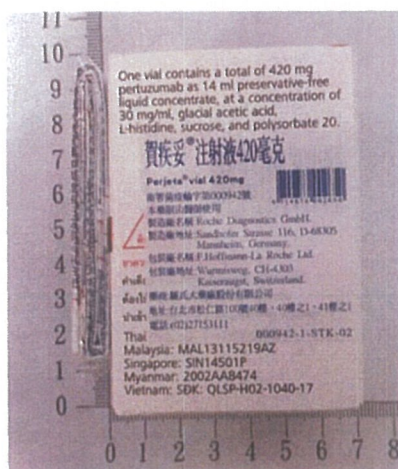
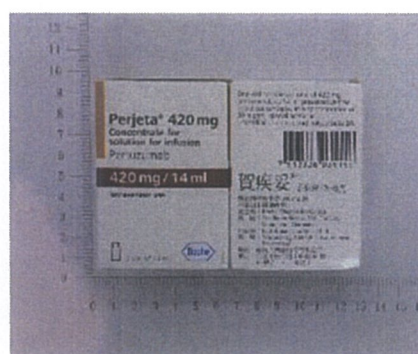
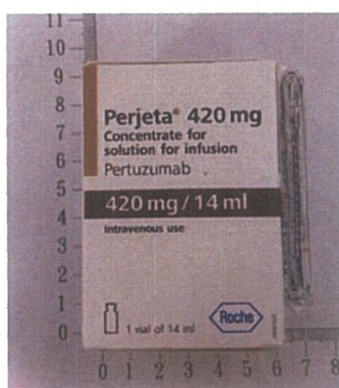
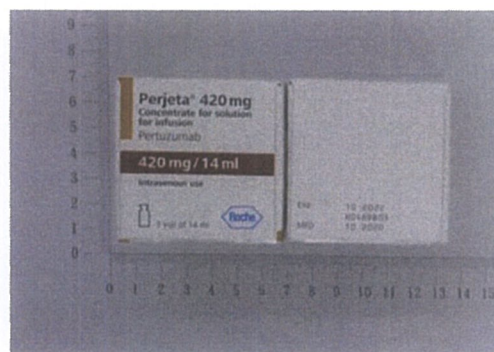
核准 展延 至	 112年 7月 14日	年 月 日	 年 月 日	 年 月 日
文號	1066070784			

Perjeta® Vial 420mg

舊包裝



新包裝



賀疾妥注射液 420 毫克 PERJETA® Vial 420mg

Pertuzumab
衛署核准字號 000942 號

警語：左心室功能不全和胎胎-胎兒毒性

左心室功能不全：使用PERJETA可能導致左心室功能不全而表現出左心室射血分數降低及鬱血性心衰竭。使用PERJETA治療前和治療中的病人皆需評估左心室功能。確有臨床顯著的左心室功能下降時，立即停用PERJETA。
胎胎-胎兒毒性：接觸到 PERJETA 可能導致胎胎-胎兒死亡及先天缺陷。告知病人這些相關風險，以及進行有效避孕的必要性。

1 適應症

1.1 轉移性乳癌 (MBC)

PERJETA 與 Herceptin (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 早期乳癌 (EBC)

PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和化學治療藥物合併使用於：

- 術前輔助療法適用於 HER2 陽性、局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑大於 2 cm 或淋巴結陽性) 之病患，作為早期乳癌完整治療方案之一部分。
- 術後輔助療法適用於 HER2 陽性且具有高復發風險之早期乳癌病患。

說明：根據 Aphinity 臨床試驗結果，在術後輔助治療中，具有高復發風險之 HER2 陽性早期乳癌病患若為其乳癌呈淋巴結陽性。

2 用法用量

2.1 病人篩選

依據腫瘤組織的 HER2 蛋白過度表現或 HER2 基因放大篩選病人[見適應症 (1)]和臨床試驗(12)]。HER2 蛋白過度表現和 HER2 基因放大的評估應使用衛生主管機關核准之乳癌專用檢測方法並由能力經認可的實驗室來執行。

不當的檢測表現，包括使用固定不理想的組織、未使用特定試劑、未從特定的檢測步驟及未加入適當對照組供檢測結果驗證等，均可能得到不可靠的結果。

- BERENICE 給藥方式，劑量密集式 doxorubicin 和 cyclophosphamide(ddAC)單獨使用 4 個術前治療週期，接著再接受 PERJETA 與 paclitaxel 和 Herceptin (trastuzumab) 併用 4 個術前治療週期。

手術後，病人應繼續接受 PERJETA 合併 Herceptin (trastuzumab) 完成 1 年的治療(最多 18 個週期)。

乳癌的術後輔助治療

PERJETA 應合併 Herceptin (trastuzumab) 每 3 週給予一次，進行為期一年的治療(最多 18 個週期)或直到疾病復發或發生難以處理的毒性為止，以先發生者為主。如同 APHINITY 中的給藥也包含 anthracycline 類和/或 taxane 類的標準化療，作為早期乳癌完整治療的一部分，PERJETA 和 Herceptin (trastuzumab) 應在第一個含 taxane 治療週期的第 1 天開始給藥[見臨床試驗(12.3)]。

2.3 劑量調整

延遲或減低劑量

關於延遲或減低劑量的建議，請參考下方表 1。

表 1 有關延遲或減低劑量的建議

連續兩次劑量輸注之間的時間	Perjeta	Herceptin (trastuzumab)	
		靜脈輸注 (IV)	皮下注射 (SC)
< 6 週	應盡速給予 Perjeta 420 mg 劑量的靜脈輸注，不需要等到下次預定給藥的時間。	應盡速給予 Herceptin (trastuzumab) 6 mg/kg 劑量的靜脈輸注，不需要等到下次預定給藥的時間。	儘快注射固定劑量 600 mg 之 Herceptin (trastuzumab) SC。不要等到下次預定給藥的時間。
≥ 6 週	應重新給予 Perjeta 起始劑量 420 mg，靜脈輸注 60 分鐘，之後每 3 週一次給予維持劑量 420 mg，進行 30 至 60 分鐘的靜脈輸注。	應重新給予 Herceptin (trastuzumab) 起始劑量 8 mg/kg，靜脈輸注 90 分鐘，之後每 3 週一次給予維持劑量 6 mg/kg，進行 30 或 90 分鐘的靜脈輸注。	

若停止 Herceptin (trastuzumab) 治療，則 PERJETA 也應隨之停藥。PERJETA 不建議降低劑量。

2.2 建議之劑量與療程

PERJETA 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。

當和 PERJETA 併用治療時，Herceptin (trastuzumab) 的起始建議劑量為 8 mg/kg，靜脈輸注 90 分鐘，之後每 3 週給予 6 mg/kg，靜脈輸注 30 至 90 分鐘。

PERJETA、Herceptin (trastuzumab) 及 taxane 藥物應依序給予。PERJETA 及 Herceptin (trastuzumab) 可以任意順序給藥。當給予 PERJETA 併用治療時，建議採用與 Herceptin (trastuzumab) 相同每 3 週一次的療程時間，由下列方式擇一執行：

- 以靜脈輸注給予起始劑量 8 mg/kg (體重)，之後每 3 週給予 6 mg/kg (體重)。

或

- 不論病人體重多寡，起始劑量及之後每 3 週一次的給藥，皆給予固定劑量之 Herceptin (trastuzumab) 皮下(SC)注射劑 600 mg。

Taxane 則應在 PERJETA 及 Herceptin (trastuzumab) 之後給藥。建議在完成每次 PERJETA 輸注後，及進行隨後 Herceptin (trastuzumab) 或 taxane 藥物輸注前，應觀察 30 至 60 分鐘。[見警語與注意事項(5.3)]

接受含 anthracycline 療程的病人，PERJETA 和 Herceptin (trastuzumab) 應於完成整個 anthracycline 療程治療後給予。

轉移性乳癌 (MBC)

當和 PERJETA 併用治療時，docetaxel 的建議起始劑量為 75 mg/m²，以靜脈輸注的方式給予，若起始劑量耐受良好，則可提高劑量至每 3 週 100 mg/m²。

乳癌的術前輔助治療

在以下任一早期乳癌治療療法中，PERJETA 應每 3 週給予為期 3 至 6 個週期 [見臨床試驗(12.2)]：

- NeoSphere 給藥方式，PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和 docetaxel 併用 4 個術前治療週期，接著接受 fluorouracil、epirubicin 與 cyclophosphamide (FEC) 3 個術後治療週期。
- TRYPHAENA 和 BERENICE 的給藥方式，單獨 FEC 3 或 4 個術前治療週期，接著再接受 PERJETA 與 docetaxel 和 Herceptin (trastuzumab) 併用 3 或 4 個術前治療週期。
- TRYPHAENA 給藥方式，PERJETA 與 docetaxel、carboplatin 和 Herceptin (trastuzumab) (TCH) 併用 6 個術前治療週期(不建議提高 docetaxel 劑量超過 75 mg/m²)

有關化療的劑量調整，請參閱相關處方資訊。

左心室射血率(LVEF)：

在開始 PERJETA 治療前以及治療期間定期評估左心室射血率(LVEF)，如表 2。有關左心室射血率功能不全狀況下的給藥建議資訊，見表 2 [參閱與注意事項(5.1)]。

表 2 左心室功能不全之給藥建議

	治療前 LVEF：	監測 LVEF 間隔時間：	當 LVEF 降低至以下數值時應暫停 PERJETA 及 Herceptin (trastuzumab) 治療至少 3 週：		停藥 3 週後 LVEF 回復到以下數值時可重新開始 PERJETA 及 Herceptin (trastuzumab) 治療：	
			下列任何一個		下列任何一個	
轉移性乳癌	≥50%	約 12 週	<40%	40%-45% 且相較治療前數值降低 ≥10 個百分點	>45%	40%-45% 且相較治療前數值降低 <10 個百分點
早期乳癌	≥55%*	約 12 週 (術前輔助治療期間要評估一次)	<50% 且相較治療前數值降低 ≥10 個百分點		下列任何一個	
					≥50%	治療前數值降低 <10 個百分點

*對於接受含 anthracycline 化學治療的病人，在完成 anthracycline 療程後，其左心室射血率需 ≥50%，方可開始 PERJETA 和 Herceptin (trastuzumab) 治療。

輸注相關反應：

若病人出現與輸注相關的反應，則 PERJETA 的輸注速率可減慢或中斷 [見警語與注意事項(5.3)]。

過敏反應/全身性過敏反應：

如病人出現嚴重過敏反應，則應立刻停止輸注 [見警語與注意事項(5.4)]。

2.4 輸液的製備

僅經由靜脈輸注給藥。本品不得以靜脈推注或快速推注方式給藥。PERJETA 不可與其他藥物混合。

製劑

以無菌技術製成輸注用溶液，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 溶液。
- 注入 250 mL 含有 0.9% 氯化鈉的聚氯乙烷(PVC)或非聚氯乙烷的聚碳酸酯材料(non-PVC polycarbonate)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

注射劑：420 mg/14 mL (30 mg/mL)，單次使用小瓶包裝

4 禁忌

對 pertuzumab 或本品其他成份過敏者。

5 警語與注意事項

5.1 左心室功能不全 (Left ventricular dysfunction)

有報告指出，抑制 HER2 活性的藥物(包括 PERJETA 在內)會降低左心室射血率。在開始 PERJETA 治療前以及治療期間定期評估 LVEF，以確認 LVEF 在正常範圍內。若 LVEF 降低且未改善，或在後續評估持續降低，應強烈建議停用 PERJETA 和 Herceptin (trastuzumab) [用法用量(2.3)]。

在 CLEOPATRA 試驗轉移性乳癌病人中，相較於安慰劑併用 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 治療，PERJETA 併用 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 治療與症狀性左心室收縮功能不全(LVSD)發生率的增加或左心室射血率(LVEF)的降低沒有相關性 [見臨床試驗(12.1)]。PERJETA 治療組病人及安慰劑治療組病人中左心室功能不全的發生率分別為 4% 及 8%。PERJETA 治療組病人及安慰劑治療組病人中，症狀性左心室收縮功能不全(腎血性心衰竭)的發生率分別為 1% 及 2% [見不良反應(6.1)]。先前曾接受過 anthracyclines 或胸部放射線治療者，其左心室射血率降低的風險可能較高。

在 NeoSphere 中接受術前輔助治療的病人，相較於 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療組，PERJETA 治療組左心室收縮功能不全(LVSD)的發生率較高。在 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療的病人，觀察到左心室射血率(LVEF)降低的發

射血率病人在資料截止時已恢復。PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 同時合併 anthracycline 使用於術後輔助治療之安全性尚未明確。

PERJETA 未曾針對下列病人做過研究：治療前左心室射血率數值 ≤ 50% 者；有腎血性心衰竭(CHF)病史者；之前 Herceptin (trastuzumab) 治療期間，左心室射血率降低 ≤ 50%；患有可能損害左心室功能的疾病，例如未獲得控制的糖尿病、近期曾發生心肌梗塞、需要治療的最重心律不整、或之前接受 anthracycline 治療累積的 doxorubicin 或與其相當的藥物暴露量 > 360 mg/m²。

5.2 胚胎-胎兒毒性

依據其作用機轉以及動物試驗的發現，PERJETA 使用於懷孕女性時，會造成胎兒損傷。PERJETA 是一種 HER2/neu 受體拮抗劑。懷孕期間使用另一種 HER2/neu 受體拮抗劑 (Herceptin (trastuzumab)) 曾通報發生羊水過少，以及羊水過少所致之胎膜發育不全、骨齡異常、和新生兒死亡。在一項動物生殖試驗中，懷孕食蟹猴在器官生成階段接受暴露量相當於 2.5 至 20 倍人體接受建議劑量之曝量的 pertuzumab 時(依據 C_{max})，會導致羊水過少、胎兒腎臟發育遲緩、和胚胎-胎兒死亡。

開始 PERJETA 治療前應確認具有生育能力女性的懷孕狀態。應告知懷孕女性和具有生育能力女性，懷孕期間或受孕前 7 個月內暴露於 PERJETA 合併 Herceptin (trastuzumab) 可能導致胎兒損傷，包括胎死、胎兒死亡或先天缺陷。應告知具有生育能力的女性，在接受 PERJETA 合併 Herceptin (trastuzumab) 治療期間及最後一劑治療後 7 個月內應使用有效避孕措施。

5.3 輸注相關反應

PERJETA 曾引起輸注相關反應，包括致命性事件 [見不良反應(6.1)]。輸注相關反應在 CLEOPATRA 試驗中的定義為：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毒素釋放症候群之事件。PERJETA 起始劑量會在 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 給藥的前一天先行給予，以觀察與 PERJETA 相關的反應。僅使用 PERJETA 治療的第一天，PERJETA 治療組病人及安慰劑治療組病人的輸注反應發生率分別為 13% 及 10%，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 治療組中最常見的輸注反應(≥ 1.0%)為疲倦、感覺異常、過敏、肌痛及嘔吐。

在 NeoSphere、TRYPHAENA 和 APHINITY 等試驗中，PERJETA 與其他試驗治療藥物在同一天給予。APHINITY 中，21% 的病人在 PERJETA 治療(合併 Herceptin (trastuzumab) 與化療)的第一天發生輸注相關反應，而安慰劑組則有 18%。美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準(NCI - CTCAE 版本 4.0) 等級 3-4 的反應其發生率在 PERJETA 組為 1%，安慰劑組則為 0.7%。

PERJETA 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，應嚴密監測病人，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

生率增加。在整個治療期間，接受 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用作術前輔助治療的病人有 2% 發生左心室射血率(LVEF) 降低超過 10 個百分點且數值低於 50%，相較於接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用作術前輔助治療的病人則有 8%。接受 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用作術前輔助治療的病人有 0.9% 發生左心室功能不全，而接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用作術前輔助治療的病人則有 3%。接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 併用作術前輔助治療的病人有 0.9% 發生症狀性 LVSD，其他 3 個組別的病人沒有發生。所有病人的左心室射血率(LVEF) 都恢復至 ≥ 50%。

在 TRYPHAENA 中接受合併 PERJETA 術前輔助治療的病人，於整個治療期間，接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 FEC 併用治療，之後接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療的病人有 7% 發生 LVEF 降低超過 10 個百分點且數值低於 50%；接受 FEC 治療，之後接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療的病人有 16%；接受 PERJETA 和 TCH 併用治療的病人則有 11%。接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 FEC 併用治療，之後接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療的病人有 6% 發生左心室功能不全；接受 FEC 治療，之後接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療的病人有 4%；接受 PERJETA 和 TCH 併用治療的病人則有 3%。接受 FEC 治療，之後接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療的病人有 4% 發生症狀性 LVSD；接受 PERJETA 和 TCH 併用治療的病人有 1%；接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 FEC 併用治療，之後接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療的病人則未發生。除了其中一名病人以外，其他病人的 LVEF 都恢復至 ≥ 50%。

在 BERENICE 中接受合併 PERJETA 術前輔助治療的病人中，於術前輔助治療期間，依據 ECHO/MUGA 評估，在 ddAC 後接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 及 paclitaxel 併用治療的病人，有 7% 發生 LVEF 降低 ≥ 10 個百分點且數值低於 50%；在 FEC 治療後接受 PERJETA 加上 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療的病人中，則有 2%。在術前輔助治療期內，於 ddAC 後接受 PERJETA 加上 Herceptin (trastuzumab) 及 paclitaxel 的病人中，有 7% 發生射血率降低(無症狀 LVD)，而在 FEC 治療後接受 PERJETA 加上 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療的病人中則有 4%。在術前輔助治療期內，於 ddAC 後接受 PERJETA 加上 Herceptin (trastuzumab) 及 paclitaxel 的病人中，有 2% 發生症狀性 LVSD (紐約心臟學會[NYHA] 第 III/IV 類腎血性心臟衰竭)，而在 FEC 治療後接受 PERJETA 加上 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療的病人則未發生。

在 APHINITY 中接受合併 PERJETA 術後輔助治療的病人中，症狀性心臟衰竭(紐約心臟學會[NYHA] 第 III 或 IV 類)且 LVEF 降低 ≥ 10 個百分點且數值低於 50% 的發生率 < 1% (PERJETA 治療病人為 0.6%，而安慰劑治療病人為 0.2%)。在發生症狀性心臟衰竭的病人中，47% 的 PERJETA 治療病人及 67% 的安慰劑治療病人在資料截止時已恢復(定義為連續 2 次 LVEF 測量值高於 50%)。大多數的事件(86%)發生於接受 anthracycline 治療的病人，有 3% 的 PERJETA 治療病人及 3% 的安慰劑治療病人通報無症狀或有輕度症狀(NYHA 第 II 類)的 LVEF 降低 ≥ 10 個百分點且數值低於 50%，其中 80% 的 PERJETA 治療病人及 81% 的安慰

監測病人，直到徵兆和症狀都完全消失為止。如病人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 CLEOPATRA 試驗中，PERJETA 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 11% 及 9%。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 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 3%。整體看來，PERJETA 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 NeoSphere、TRYPHAENA、BERENICE 和 APHINITY 中過敏反應/全身性過敏反應事件與在 CLEOPATRA 中觀察到的一致。在 NeoSphere 中，2 名 PERJETA 及 docetaxel 治療組的病人發生全身性過敏反應。在 APHINITY 試驗中，PERJETA 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 5% 及 4%。在 PERJETA 和 TCH 併用治療組整體發生率最高(8%)，而其中 1% 為 NCI-CTCAE (版本 4.0) 等級 3-4。

應密切觀察病人的過敏反應。使用 Perjeta 治療的病人曾觀察到嚴重的過敏反應，包括全身性過敏反應和致命性事件 [見臨床試驗經驗(6.1)]。應有因應此類反應之藥物和急救設備可供立即使用。若已知病人對 PERJETA 或其任何一個賦形劑過敏，則不可使用 PERJETA [見禁忌(4)]。

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：

- 左心室功能不全 [見警語與注意事項(5.1)]
- 胚胎-胎兒毒性 [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 (MBC)

表 3 列出的不良反應是由 CLEOPATRA 試驗中接受治療的 804 名 HER2 陽性轉移性乳癌病人所得。病人經隨機分配至 PERJETA 併用 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 治療組，或安慰劑併用 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 治療組其中之一。PERJETA 治療組及安慰劑治療組的病人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。PERJETA

或 Herceptin (trastuzumab) 均不允許劑量調整。PERJETA 治療組及安慰劑治療組中，分別有 6% 及 5% 的病人發生導致永久停用所有試驗藥物之不良反應。導致永久停用所有試驗藥物最常見的不良反應(> 1%) 為左心室功能不全(PERJETA 治療組及安慰劑治療組病人分別為 1% 及 2%)。導致單獨 docetaxel 停用最常見不良反應為水腫、疲倦、周邊水腫、周邊神經病變、嗜中性白血球減少症、指甲病變及便秘。表 3 中顯示了 PERJETA 治療組中至少 10% 病人發生的不良反應。CLEOPATRA 中為期 2.75 年的額外追蹤期(總追蹤時間中位數 50 個月)並未改變 PERJETA 的安全性概況。

PERJETA 併用 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 治療組中最常見的不良反應(> 30%) 為腹瀉、嘔吐、嗜中性白血球減少症、噁心、疲倦、皮疹及周邊神經病變。最常見的 NCI-CTCAE (版本 3.0) 等級 3-4 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。相較於其他人類及來自其他地理區域的病人，有觀察到兩個治療組中亞洲病人發熱性嗜中性白血球減少症的發生率較高。亞洲病人中，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 3 CLEOPATRA 試驗中有 ≥ 10% 的 PERJETA 治療組病人發生的不良反應摘要

身體系統/ 不良反應	PERJETA + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel n = 407 頻率%		安慰劑 + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel n = 397 頻率%	
	所有等級%	等級 3-4 %	所有等級%	等級 3-4 %
全身性異常和注射部位狀況				
疲倦	37	2	37	3
黏膜發炎	28	1	20	1
虛弱	26	2	30	2
周邊水腫	23	0.5	30	0.8
發燒	19	1	18	0.5
皮膚和皮下組織異常				
禿髮	61	0	60	0.3
皮疹	34	0.7	24	0.8
指甲疾患	23	1	23	0.3
瘙癢	14	0	10	0
皮膚乾燥	11	0	4	0
胃腸消化系統的異常				

感染及寄生蟲感染：甲溝炎(PERJETA 治療組：7%，相較於安慰劑治療組：4%)

停止 Docetaxel 治療後，接受 PERJETA 及 Herceptin (trastuzumab) 治療的病人所通報的不良反應：

在 CLEOPATRA 試驗中，停止 docetaxel 治療後不良反應的通報較少。PERJETA 併用 Herceptin (trastuzumab) 治療組的病人中，除了腹瀉(19%)、上呼吸道感染(13%)、皮疹(12%)、頭痛(11%)及疲倦(11%)外，所有不良反應發生率均 < 10%。

乳癌的術前輔助治療 (NeoSphere)

在 NeoSphere 中，PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和 docetaxel 併用治療的 4 個週期中最常見的不良反應，與 CLEOPATRA 中的 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 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。這一組中有一位病人因不良反應而永久停止術前輔助治療。表 4 列出 NeoSphere 中因乳癌接受 PERJETA 術前輔助治療之病人發生的不良反應。

表 4 NeoSphere 中接受 PERJETA 術前輔助治療的病人發生率 ≥ 10% 的不良反應摘要

身體系統/ 不良反應	Herceptin (trastuzumab) + docetaxel n = 107 頻率%		PERJETA + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel n = 107 頻率%		PERJETA + Herceptin (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 %
全身性異常和注射部位狀況								
疲倦	27	0	26	0.9	12	0	26	1
黏膜發炎	21	0	26	2	3	0	26	0
虛弱	18	0	21	2	3	0	16	2
發燒	10	0	17	0	8	0	9	0
周邊水腫	10	0	3	0	0.9	0	5	0
皮膚和皮下組織異常								
禿髮	66	0	65	0	3	0	67	0
皮疹	21	2	26	0.9	11	0	29	1
胃腸消化系統的異常								
腹瀉	34	4	46	6	28	0	54	4
噁心	36	0	39	0	14	0	36	1
口腔炎	7	0	18	0	5	0	10	0

腹瀉	67	8	46	5
噁心	42	1	42	0.5
嘔吐	24	1	24	2
口腔炎	19	0.5	15	0.3
便秘	15	0	25	1
血液和淋巴系統的異常				
嗜中性白血球減少症	53	49	50	46
貧血	23	2	19	4
白血球減少症	18	12	20	15
發熱性嗜中性白血球減少症*	14	13	8	7
神經系統的異常				
周邊神經病變	32	3	34	2
頭痛	21	1	17	0.5
味覺異常	18	0	16	0
暈眩	13	0.5	12	0
肌肉骨骼和結締組織異常				
肌痛	23	1	24	0.8
關節痛	15	0.2	16	0.8
感染和寄生蟲感染				
上呼吸道感染	17	0.7	13	0
鼻咽炎	12	0	13	0.3
呼吸、胸部和縱膈發生異常				
呼吸困難	14	1	16	2
代謝和營養方面異常				
食慾降低	29	2	26	2
眼睛視力方面的異常				
淚液增加	14	0	14	0
精神方面異常				
失眠	13	0	13	0

*此符號在本表中代表該不良反應曾有相關的死亡案例通報

CLEOPATRA 中 PERJETA 治療組病人有 < 10% 通報下列臨床相關的不良反應：

嘔吐	12	0	13	0	5	0	16	2
血液和淋巴系統的異常								
嗜中性白血球減少症	64	59	50	45	0.9	0.9	65	57
白血球減少症	21	11	9	5	0	0	14	9
神經系統的異常								
味覺異常	10	0	15	0	5	0	7	0
頭痛	11	0	11	0	14	0	13	0
周邊感覺神經病變	12	0.9	8	0.9	2	0	11	0
肌肉骨骼和結締組織異常								
肌痛	22	0	22	0	9	0	21	0
關節痛	8	0	10	0	5	0	10	0
代謝和營養方面異常								
食慾降低	7	0	14	0	2	0	15	0
精神方面異常								
失眠	11	0	8	0	4	0	9	0

以下列出 NeoSphere 中接受術前輔助治療的病人通報 < 10% 且在 PERJETA 治療組常發生之不良反應：(Ptz = pertuzumab；H = Herceptin (trastuzumab)；D = docetaxel)

血液和淋巴系統的異常：貧血(在 H+D 組為 7%；在 Ptz+H+D 組為 3%；在 Ptz+H 組為 5%；在 Ptz+D 組為 9%)、發熱性嗜中性白血球減少症(在 H-D 組為 7%；在 Ptz+H-D 組為 8%；在 Ptz+H 組為 0%；在 Ptz+D 組為 7%)

神經系統異常：暈眩(在 H+D 組為 4%；在 Ptz+H+D 組為 3%；在 Ptz+H 組為 6%；在 Ptz+D 組為 3%)

感染及發熱：上呼吸道感染(在 H+D 組為 3%；在 Ptz+H+D 組為 5%；在 Ptz+H 組為 2%；在 Ptz+D 組為 7%)

眼部異常：淚液增加(在 H-D 組為 2%；在 Ptz+H+D 組為 4%；在 Ptz+H 組為 0.9%；在 Ptz+D 組為 4%)

乳癌的術前輔助治療 (TRYPHAENA)

TRYPHAENA 中，在 FEC 3 個週期之後，給予 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和 docetaxel 併用 3 個週期的治療期間，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。最常見的 NCI-CTCAE 版本 3 等級 3-4 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、呼吸困難、噁心及嘔吐。

同樣地，當給予 PERJETA 與 docetaxel、carboplatin 及 Herceptin (trastuzumab) (TCH) 併用為期 6 個週期的治療時，最常見的不良反應 (>30%) 為腹瀉、髮脫、嗜中性白血球減少症、噁心、疲倦、嘔吐、貧血及血小板減少症。最常見的 NCI-CTCAE 版 3 等級 3、4 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、低鈉血症及過敏反應。

發生導致術前輔助治療中任何藥物永久停用的不良反應在 FEC 治療後接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和 docetaxel 併用治療的病人為 7%。接受 PERJETA 和 TCH 併用治療的病人為 8%，導致 PERJETA 永久停用最常見不良反應 (>2%) 為左心室功能不全、藥物過敏和嗜中性白血球減少症。表 5 列出 TRYPHAENA 中乳劑類接受 PERJETA 術前輔助治療病人發生的不良反應。

表5 TRYPHAENA 中接受 PERJETA 術前輔助治療的病人發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應摘要

	PERJETA + Hereceptin (trastuzumab) + FEC之接接受 PERJETA + Hereceptin (trastuzumab) + docetaxel		FEC之接接受 PERJETA + Hereceptin (trastuzumab) + docetaxel		PERJETA → TCH	
	n=72 頻率%		n=75 頻率%		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 %
全身性異常和肢體部位狀況						
疲倦	36	0	36	0	42	4
肢體疼痛	24	0	20	0	17	1
發燒	17	0	9	0	16	0
衰弱	10	0	15	1	13	1
周邊水腫	11	0	4	0	9	0
皮膚和皮下組織異常						
乾裂	49	0	52	0	55	0
皮膚炎	19	0	11	0	21	1
紅斑紅腫症	7	0	11	0	8	0
皮膚瘙癢	6	0	9	0	13	0
實驗室檢查系統的異常						
腹瀉	61	4	61	5	72	12
噁心	53	0	53	3	45	0
嘔吐	40	0	36	3	39	5

消化不良	25	1	8	0	22	0
便秘	18	0	23	0	16	0
口渴	14	0	17	0	12	0
血液和淋巴系統的異常						
中性白血球減少症	51	47	47	43	49	46
白血球減少症	22	19	16	12	17	12
贫血	19	1	9	4	38	17
發熱性中性白血球減少症	18	18	9	9	17	17
血小板減少症	7	0	1	0	30	12
免疫系統的異常						
過敏反應	10	3	1	0	12	3
神經系統的異常						
頭痛	22	0	15	0	17	0
失眠異常	11	0	17	0	21	0
震顫	8	0	8	1	16	0
周邊神經病變	6	0	1	0	11	0
肌肉骨骼和結締組織異常						
肌痛	17	0	11	1	11	0
關節痛	11	0	12	0	7	0
呼吸道、胸部和喉嚨發生異常						
呼吸困難	13	0	8	3	11	1
流鼻血	11	0	11	0	16	1
咳嗽	10	0	5	0	12	0
口咽疼痛	5	0	7	0	12	0
代謝和營養方面異常						
食欲降低	21	0	11	0	21	0
眼睛視力方面的異常						
淚液增加	15	0	5	0	8	0
精神方面異常						
失眠	11	0	13	0	21	0
檢驗項目						
ALT 增加	7	0	3	0	11	4

FEC = 5-Fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide • TCH = docetaxel + carboplatin + Herceptin (trastuzumab)

以下列出 TRYPHAENA 中接受術前輔助治療的病人中通報<10%之不良反應：
(Ptz=pertuzumab; H=Herceptin (trastuzumab); D=docetaxel; FEC=fluorouracil+epirubicin
和 cyclophosphamide; TCH=docetaxel、carboplatin 和 Herceptin (trastuzumab))

皮膚及皮下組織異常: 指甲異常(在 Ptz+H+FEC/Ptz+H+D 組為 10%; 在 FEC/Ptz+H+D 組為 7%; 在 Ptz+TCH 組為 9%)、甲溝炎(在 Ptz+H+FEC/Ptz+H+D 組為 0%; 在 FEC/Ptz+H+D 組和 Ptz+TCH 組皆為 1%)、瘙癢症(在 Ptz+H+FEC/Ptz+H+D 組為 3%; 在 FEC/Ptz+H+D 組為 4%; 在 Ptz+TCH 組為 4%)

感染及寄生虫感染：上呼吸道感染(在 Ptz+H+FEC/Ptz+H+D 组为 8.3%；在 FEC/Ptz+H+D 组为 4.0%；在 Ptz+TCH 组为 2.6%)、鼻咽炎(在 Ptz+H+FEC/Ptz+H+D 组为 6.9%；在 FEC/Ptz+H+D 组为 6.7%；在 Ptz+TCH 组为 7.9%)

乳癌的術前輔助治療 (BERENICE)

BERENICE 中，在 doAC 4 個週期之後，給予 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和 paclitaxel 併用 4 個週期的治療期間，最常見的不良反應(>30%)為噁心、腹瀉、禿髮、疲倦、便秘、周邊神經病變和頭痛。最常見的等級 3-4 不良反應(>25%)為嗜中性白血球減少、發熱性嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球計數降低、白血球計數降低、貧血、腹瀉、周邊神經病變、丙型肝炎綜徵候群和噁心。

在 FEC 4 個週期之後，給予 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和 docetaxel 併用 4 個週期的治療期間，最常見的不良反应 (>30%) 為腹瀉、噁心、疲勞、虛弱、便秘、疲倦、關節炎、嘔吐、肌痛、和貧血。最常見等級 3、4 不良反应 (>2%) 為發熱性中性白血球減少症、腹瀉、中性白血球減少症、嗜中性白血球計數降低、口腔炎、疲倦、嘔吐、粘膜炎、嗜中性白血球減少症降低血鈣和貧血。

發生導致術前輔助治療中任何藥物永久停用的不良反應在 ddAC 治療後接受 PERJETA 與 Hereptin (trastuzumab) 及 paclitaxel 併用治療的病人為 14%，而在 FEC 之後接受 PERJETA 與 Hereptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用治療的病人為 8%。導致術前輔助治療中任何藥物永久停用最常見的不良反應 (> 1%) 為周邊神經病變、射出分率降低、腹瀉、嗜中性白血球減少症和輸注相關反應。表 6 列出 BERENICE 中乳癌接受 PERJETA 術前輔助治療病人發生的不良反應。

表 6 BERENICE 中接受 PERJETA 術前輔助治療的病人發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應摘要

	ddAC 之後接受 PERJETA + Herceptin (trastuzumab) + paclitaxel n = 199 頻率%	FEC 之後接受 PERJETA + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel n = 198 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 %
全身性發覺和器官部位狀況		

疲倦	58	1	38	5
盜汗	19	2	41	0
黏膜發炎	22	1	37	4
疥癩	15	0	18	0
門達水腫	9	0	12	1
皮膚和皮下組織異常				
禿髮	62	0	59	0
皮膚疹	14	0	11	0
皮膚乾燥	14	0	10	0
指甲變色	15	0	2	0
趾端紅腫症	6	0		0.5
胃腸消化系統的異常				
噁心	71	3	69	2
腹瀉	67	3	69	10
便秘	35	0.5	38	0.5
嘔吐	23	1	35	4
口腔炎	25	0	27	5
消化不良	19	0	16	0
上腹疼痛	6	0	13	0
腹瀉	5	0	10	0
胃食道逆流疾病	12	0	2	0
血液和淋巴系統的異常				
貧血	27	3	30	3
嗜中性白血球減少症	22	12	16	9
發熱性嗜中性白血球減少症	7	7	17	17
神經系統的異常				
頭痛	30	0.5	14	0.5
味覺異常	20	0	19	0.5
周邊神經病變	42	3	26	0.5
感覺異常	15	0	9	0
癱瘓	12	0	8	0
肌肉骨骼和結締組織異常				
肌痛	20	0	33	1
關節痛	20	0	21	1
背痛	10	0	9	0
四肢疼痛	10	0	8	0

骨節疼痛	12	0.5	5	0
感染和寄生蟲感染				
尿道感染	11	1	2	0
呼吸、胸和縱膈發生異常				
流鼻血	25	0	19	0
呼吸困難	15	0.5	15	0.5
咳嗽	20	0.5	9	0
口咽疼痛	10	0	8	0.5
代謝和營養方面異常				
食慾降低	20	0	23	0
眼睛視力方面的異常				
淚液增加	9	0	18	0
精神方面異常				
失眠	19	0	13	0
血管的異常				
熱潮紅	19	0	13	0
檢驗項目				
白血球計數減少	11	4	3	2
損傷、中毒和醫藥處置造成的併發症				
檢注相關反應	16	1	13	1

ddAC = 劑量密集性 doxorubicin、cyclophosphamide、FEC = 5-fluorouracil、epirubicin、cyclophosphamide

以下列出 BERNICE 中接受術前輔助治療的病人有通報<10%不良反應：
(Ptz=pertuzumab；H=Herceptin (trastuzumab)；P=pacitaxel；ddAC=劑量密集性 doxorubicin 和 cyclophosphamide；D=docetaxel；FEC=fluorouracil、epirubicin、和 cyclophosphamide)

皮膚和皮下組織異常：瘙癢(在 ddAC/Ptz+H+P 組為 9%；在 FEC/Ptz+H+D 組為 8%)、指甲疾患(在 ddAC/Ptz+H+P 組為 7%；在 FEC/Ptz+H+D 組為 10%)

感染和寄生蟲感染：上呼吸道感染(在 ddAC/Ptz+H+P 組為 7%；在 FEC/Ptz+H+D 組為 2%)、鼻咽炎(在 ddAC/Ptz+H+P 組為 7%；在 FEC/Ptz+H+D 組為 9%)、甲溝炎(在 ddAC/Ptz+H+P 組為 0.5%；在 FEC/Ptz+H+D 組為 1%)

乳癌的輔助治療 (APHINITY)

表 7 列出的不良反應是由 APHINITY 試驗中接受治療的 4769 名 HER2 陽性早期乳癌病人所得。病人經隨機分配至 PERJETA 併用 Herceptin (trastuzumab) 及化療治療組，或安慰劑併用 Herceptin (trastuzumab) 及化療治療組。

發生導致任何試驗藥物永久停用的不良反應在 PERJETA 治療組及安慰劑治療組的病人分別為 13% 及 12%。導致 PERJETA 或安慰劑永久停用的不良反應分別為 7% 及 6%。導致任何試驗藥物永久停用最常見的不良反應(>0.5%)為射血分率降低、周邊神經病變、腹瀉、和心臟衰竭。表 7 中將 PERJETA 治療組中至少 10% 病人發生的不良反應。

PERJETA 合併 Herceptin (trastuzumab) 與化療時，最常見的不良反應(>30%)為腹瀉、噁心、疲勞、疲乏、周邊神經病變、和嘔吐。最常見的等級 3-4 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、腹瀉、嗜中性白血球計數降低、貧血、白血球計數降低、白血球減少、疲倦、噁心、和口腔炎。

化療合併標靶治療時腹瀉(所有等級)的發生率較高(PERJETA 組 61%，安慰劑組 34%)，且不含 anthracycline 的療法(PERJETA 組 85%，安慰劑組 62%)高於含 anthracycline 的療法(PERJETA 組 67%，安慰劑組 41%)。標靶治療未合併化療的治療期間腹瀉的發生率為 PERJETA 組 18%，安慰劑組 9%，所有等級腹瀉的持續時間之中位數在 PERJETA 組為 8 天，安慰劑組為 6 天。等級≥3 腹瀉持續時間之中位數在 PERJETA 組為 20 天，安慰劑組為 8 天。發生因腹瀉而需要住院的最嚴重不良事件病人在 PERJETA 組比例(2.4%)高於安慰劑組(0.7%)。

表 7 APHINITY 中接受 PERJETA 輔助治療的病人發生率≥10%的不良反應摘要

身體系統/不良反應	PERJETA + Herceptin (trastuzumab) + 化療 n = 2364 頻率%		安慰劑 + Herceptin (trastuzumab) + 化療 n = 2405 頻率%	
	所有等級%	等級 3-4 %	所有等級%	等級 3-4 %
全身性異常和投藥部位狀況				
疲倦	49	4	44	3
失眠	23	2	19	0.7
虛弱	21	1	21	2
發燒	20	0.6	20	0.7
周邊水腫	17	0	20	0.2
皮膚和皮下組織異常				
乾裂	67	<0.1	67	<0.1
皮疹	26	0.4	20	0.2
瘙癢	14	0.1	9	<0.1
皮膚乾燥	13	0.1	11	<0.1

指甲疼痛	12	0.2	12	0.1
胃腸消化系統的異常				
腹瀉	71	10	45	4
噁心	69	2	65	2
嘔吐	32	2	30	2
便秘	29	0.5	32	0.3
口腔炎	28	2	24	1
消化不良	14	0	14	0
腹瀉	12	0.5	11	0.6
上腹痛	10	0.3	9	0.2
血液和淋巴系統的異常				
貧血	28	7	23	5
嗜中性白血球減少症	25	16	23	16
發熱性嗜中性白血球減少症*	12	12	11	11
神經系統的異常				
味覺異常	26	0.1	22	<0.1
周邊神經病變	33	1	32	1
頭痛	22	0.3	23	0.4
感覺異常	12	0.5	10	0.2
暈眩	11	0	11	0.2
肌肉骨骼和結締組織異常				
關節痛	29	0.9	33	1
肌痛	26	0.9	30	1
四肢疼痛	10	0.2	10	0.2
感染和寄生蟲感染				
鼻咽炎	13	<0.1	12	0.1
呼吸、胸和縱膈發生異常				
流鼻血	18	<0.1	14	0
咳嗽	16	<0.1	15	<0.1
呼吸困難	12	0.4	12	0.5
代謝和營養方面異常				
食慾降低	24	0.8	20	0.4
血管的異常				
熱潮紅	20	0.2	21	0.4
眼睛視力方面的異常				
淚液增加	13	0	13	<0.1

精神方面異常				
失眠	17	0.3	17	<0.1
檢驗項目				
嗜中性白血球計數減少	14	10	14	10
損傷、中毒和醫藥處置造成的併發症				
放射線皮膚損傷	13	0.3	11	0.3

*此符號在表中代表不良反應曾有相關的死亡案例通報

APHINITY 中通報≥10%病人且 PERJETA 組與安慰劑組間至少有 5%差異的不良反應，依各種化療方案詳列如下：(Ptz=pertuzumab；H=Herceptin (trastuzumab)；AC=anthracyclines；TCH=docetaxel、carboplatin、和 Herceptin (trastuzumab))

胃腸消化系統的異常：腹瀉(Ptz+H+AC 化療組為 67%，Ptz+TCH 組為 85%，Pla+H+AC 化療組為 41%，Pla+TCH 組為 62%)

皮膚和皮下組織異常：皮膚(Ptz+H+AC 化療組為 26%，Ptz+TCH 組為 25%，Pla+H+AC 化療組為 21%，Pla+TCH 組為 19%)、瘙癢(Ptz+H+AC 化療組為 14%，Ptz+TCH 組為 15%，Pla+H+AC 化療組為 9%，Pla+TCH 組為 9%)

以下列出 APHINITY 中 PERJETA 治療組通報<10%病人臨床相關的不良反應：

血液和淋巴系統的異常：白血球減少(PERJETA 治療組：9%，相較於安慰劑治療組：9%)

感染和寄生蟲感染：上呼吸道感染(PERJETA 組 8%，安慰劑組 7%)、甲溝炎(PERJETA 組 4%，安慰劑組 2%)

化學治療副作用後，接受 PERJETA 及 Herceptin (trastuzumab) 治療病人所通報的不良反應在 APHINITY 試驗中，PERJETA 組的病人在單獨給予標靶治療期間，除了腹瀉(18%)、關節痛(15%)、放射線皮膚傷害(12%)、和熱潮紅(12%)外，所有不良反應發生率均<10%。

6.2 免疫原性

如同所有的治療蛋白質，本藥品具有潛在的免疫原性。偵測抗體形成高度取決於檢測法的敏感性和特異性。此外，某項檢測法中顯示抗體(包括中和抗體)陽性的發生率會受到多種因素的影響，包括檢測方法、檢體的處理方式、檢體採集的時間、併用藥物和潛在疾病。基於這些原因，若以下述試驗中 pertuzumab 抗體之發生率去比較其他試驗或其他藥品抗體之發生率，可能會產生誤解。

參與 CLEOPATRA 之病人，於多個時間點接受 PERJETA 抗體的檢測。PERJETA 治療組及安慰劑治療組分別有 3% (13/389) 及 7% (25/372) 的病人檢測出 anti-PERJETA 抗體陽性。這 38 名病人中，無人出現與抗體抗體(anti-drug antibodies, ADA) 明確相關的全身性過敏反應/過敏反應。ADA 採樣時病人血清中預期會有的 pertuzumab 濃度會影響此檢測偵測出 anti-pertuzumab 抗體的效力。此外，此檢測偵測到的亦可能是 anti-Herceptin (trastuzumab) 的反應。因此，資料可能無法明確顯示出 anti-pertuzumab 抗體形成的真實發生率。

在 BERENICE 術前輔助治療期間，PERJETA 治療組病人出現 anti-PERJETA 抗體檢測陽性的比例為 0.3% (1/383)。此病人未發生任何全身性過敏反應/過敏反應。

6.3 上市後使用經驗

上述敘述之藥物不良反應是在 PERJETA 上市後經驗從自發性個案報告與文獻案例蒐集而來，並依據 MedDRA 之器官系統分類歸納：

表 8 上市後使用經驗曾通報之藥物不良反應

身體系統	不良反應
代謝及營養異常	腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome)

7 藥物交互作用

並未發現 pertuzumab 與 Herceptin (trastuzumab) 之間或 pertuzumab 與 docetaxel, paclitaxel 或 carboplatin 之間有藥物交互作用。

8 特殊族群的使用

8.1 懷孕

風險摘要

依據作用機轉以及取自動物試驗的發現，PERJETA 使用於懷孕女性時，會造成胎兒損傷。目前並無於懷孕中女性使用 PERJETA 的資料。然而，在上市後報告中，於懷孕期間使用另一種 HER2/neu 受體拮抗劑(Herceptin (trastuzumab))曾引起羊水過多和表現為肺臟發育不全、骨骼異常、和新生兒死亡的羊水過多症候群。在一項動物生殖試驗中，懷孕食蟹蟬在器官生成階段接受臨床相關曝曬量高於 2.5 至 20 倍人體接受建議劑量之曝曬量的 pertuzumab 時(依據 C_{max}/參照資料)，會導致羊水過多、胎兒腎臟發育遲緩、和胎兒-胎兒死亡。應告知病人對於胎兒的可能風險。若要在懷孕期間或受孕前 7 個月內使用 PERJETA 合併 Herceptin (trastuzumab)，應進行臨床上的各項考量與評估(參閱臨床考量)。

針對特定族群的重大先天缺陷和流產背景風險的估計值仍未知。在美國整體族群中，臨床上述懷孕發生重大先天缺陷與流產的背景風險估計值分別為 2-4% 與 15-20%。

臨床考量

胎兒/新生兒不良反應

若女性於懷孕期間和受孕前 7 個月內曾接受 PERJETA 合併 Herceptin (trastuzumab)，應監測羊水過多。若發生羊水過多，應進行適合胎齡且與醫學標準相符的胎兒檢測。

資料

發熱性嗜中性白血球減少(≥ 65 歲組 12%， ≥ 75 歲組 13%)、腹瀉(≥ 65 歲組 15%， ≥ 75 歲組 17%)和貧血(≥ 75 歲組 15%)。

所有等級不良事件發生率相較於 ≤ 65 歲病人，在 ≥ 65 歲病人中至少高出 5% 的有：食慾減退(高出 13%)、貧血(高出 7%)、體重減輕(高出 7%)、虛弱(高出 7%)、味覺異常(高出 7%)、周邊神經病變、低血鈣症和腹瀉(均高出 5%)。

未能在 ≥ 65 歲與 < 65 歲病人間觀察到 PERJETA 療效上的整體差異。由於 ≥ 75 歲病人人數過少，無法對於此年齡組的療效做出結論。

根據群體藥物動力學分析，並未在 < 65 歲($n = 306$)及 ≥ 65 歲($n = 175$)的病人間觀察到 pertuzumab 的藥物動力學有顯著差異。

8.6 腎功能不全

輕度(肌酸酐清除率[CL_{cr}] 60-90 mL/min)或中度(CL_{cr} 30-60 mL/min)腎功能不全的病人不需調整 PERJETA 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(CL_{cr} 低於 30 mL/min)病人提供劑量調整的建議[見臨床藥理學(10.2)]

8.7 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 說明

Pertuzumab 是一種重組的人類化單株抗體，其作用標的為人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)在培養基中進行細胞培養。Pertuzumab 的概略分子量為 148 kDa。

PERJETA 為無菌、澄清至淡乳狀、無色至淡黃色的靜脈輸注液體。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。

10 臨床藥理學

10.1 作用機轉

Pertuzumab 的作用標的為人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[有種分活化蛋白質(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)。這些訊號傳遞途徑受到抑制後，分別會導致細胞生長停止及調亡。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)。

臨床試驗資料

懷孕食蟹蟬於妊娠第 19 日(Gestational Day, GD)接受起始劑量 30-150 mg/kg 的 pertuzumab 治療，之後每 2 週給予 10-100 mg/kg 的劑量。根據 C_{max}，上述劑量達到的臨床相關暴露量高於人類接受建議劑量時暴露量的 2.5-20 倍。Pertuzumab 在妊娠第 19 日至第 50 日(器官形成時期)以前服藥，會造成胎毒性，隨著劑量的增加，胎死在妊娠第 25 日至第 70 日的死亡率也增加。每 2 週給予母鼠 10、30 及 100 mg/kg 的 pertuzumab 劑量(根據 C_{max} 較建議人類劑量高 2.5-20 倍)時，胎死-胎兒損失的發生率分別為 33、50 及 85%。在妊娠第 100 日進行剖產產時，在所有的 pertuzumab 劑量組中均可看出有羊水過多、特異及腎臟相對重量減輕及符合腎臟發育遲延的腎臟發育不全等情況。所有治療組均通報後代有 pertuzumab 暴露的現象，在妊娠第 100 日的暴露量介於母體血清濃度的 29%-40% 間。

8.2 哺乳

風險摘要

目前未有 pertuzumab 存在於人體乳汁、對於哺乳嬰兒或乳汁生成影響之資料。已發表資料顯示，人體 IgG 存在於人體乳汁內，但大量進入新生兒和嬰兒(體)循環。應考量哺乳對於發育和健康的利益，以及母親對於 PERJETA 治療的臨床需求，和 PERJETA 或潛在母體病況對於哺乳嬰兒的任何可能不良作用。此項考量也應將 pertuzumab 的排除半衰期及 Herceptin (trastuzumab)清除期為 7 個月納入考量。

8.3 具有生育能力的女性及男性

懷孕檢測

晨間 PERJETA 治療前應確認具有生育能力女性的懷孕狀態。

避孕

女性

依據作用機轉以及動物資料，PERJETA 使用於懷孕期間會造成胎死-胎兒損傷。應告知具有生育能力的女性，在接受 PERJETA 合併 Herceptin (trastuzumab)治療期間及最後一劑治療後 7 個月內應使用有效避孕措施[參閱特殊族群的使用(8.1)]。

8.4 小兒使用

PERJETA 使用於兒童病人的安全性及療效資料尚未建立。

8.5 老年人使用

在 CLEOPATRA、NeoSphere、TRYPHAENA、BERENICE 和 APHINITY 中有關特定族群的試驗，464 位接受 PERJETA 治療的病人為 ≥ 65 歲，47 位為 ≥ 75 歲。兩個年齡組別的最常見($\geq 10\%$)等級為 3-4 不良反應為嗜中性白血球減少症(≥ 65 歲組 22%， ≥ 75 歲組 23%)。

儘管單獨使用 pertuzumab 能抑制人類腫瘤細胞的增生，pertuzumab 與 Herceptin (trastuzumab) 併用對於 HER2 過度表現之具種移植模型有顯著增強的抗腫瘤活性。

10.2 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 名病人)藥物學的分析，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。

依據群體藥物學的分析，不論年齡、性別、種族(日本人或非日本人)或疾病狀態(術前輔助治療或術後輔助治療 vs. 轉移性治療)對藥物學皆無影響。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)僅對藥物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。

不曾針對 PERJETA 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结果，在輕度(CL_{cr} 60-90 mL/min, $n = 200$)及中度(CL_{cr} 30-60 mL/min, $n = 71$)腎功能不全的病人中，pertuzumab 的曝露量與腎功能正常(CL_{cr} 高於 90 mL/min, $n = 200$)的病人相似。在所觀察的 CL_{cr} 範圍內(27-244 mL/min)，並未發現 CL_{cr} 與 pertuzumab 曝露量間的相關性。

10.3 心臟電生理

在 CLEOPATRA 試驗中，針對 20 名患有 HER2 陽性乳癌的病人次族群，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(例如，多於 20 ms)與安慰劑組相較有任何大幅的變化。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。

11 非臨床毒性

11.1 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。

在食蟹蟬接受 pertuzumab 長達 6 個月的重複給藥毒性研究中，並未發現其對生殖及雌性生殖器官有不良影響。

12 臨床試驗

12.1 轉移性乳癌

CLEOPATRA 是一項隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗，對象為 808 名患有 HER2 陽性轉移性乳癌的病人。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 ≥ 2.0 。病人是以 1:1 的比例隨機分配至安慰劑併用 Herceptin (trastuzumab)及 docetaxel 治療組或 PERJETA 併用 Herceptin (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)及病人所在地理位置(歐洲、北美洲、南美洲及亞洲)予以分層分析。病人先前曾接受過輔助治療或術前輔助治療者，在加入試驗前患有超過 12 個月的無疾病間隔時間(disease free interval)。

PERJETA 經由靜脈注射，起始劑量為 840 mg，繼之為每 3 週 420 mg。Herceptin (trastuzumab) 由靜脈注射，起始劑量為 8 mg/kg，繼之為每 3 週 6 mg/kg。病人會持續接受 PERJETA 及 Herceptin (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/m² 的起始劑量靜脈注射給藥，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，試驗醫師可選擇提高劑量至 100 mg/m²。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 治療組為 19.9。

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起至疾病惡化或在最後一次隨訪評估後的 18 週內所發生的死亡(不論任何理由)為止之時間。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。

各治療組間病人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%為白人，32%為亞洲人，4%為黑人。除了 2 名男性病人外，其餘皆為女性病人。17%的病人於北美洲加入，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%)。每個治療組間都有半數病人先前曾接受過術後輔助或術前輔助治療。HER2 或化學治療(在安慰劑組 47%，在 PERJETA 組 46%)。在患有荷爾蒙受體陽性腫瘤的病人中，45%曾接受輔助荷爾蒙治療，11%曾因轉移性腫瘤接受荷爾蒙治療。11%的病人先前曾接受過術後輔助或術前輔助治療的 Herceptin (trastuzumab) 治療。

根據 CLEOPATRA 試驗初步分析結果顯示：相對於安慰劑治療組，IRF 評估的 PFS 於 PERJETA 治療組在統計上有顯著的改善(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 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。

在各病人族群中均觀察到一致的结果，包括年齡(< 65 歲或 ≥ 65 歲)、人種、病人所在地理位置、先前曾接受過輔助/術前輔助治療抗 HER2 治療或化學治療(是或否)，及先前曾接受過術後輔助/術前輔助治療 Herceptin (trastuzumab) 治療(是或否)。在患有荷爾蒙受體陽性疾病的病人族群中(n=408)，風險比為 0.55 (95% CI: 0.42, 0.72)。在患有荷爾蒙受體陰性疾病的病人族群中(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病人族群中(n=178)，風險比為 0.96 (95% CI: 0.61, 1.52)。

在進行最終無惡化存活期(PFS)分析時，165 病人已死亡，且較多死亡事件發生在安慰劑治療組(23.6%)，相較於 PERJETA 治療組(17.2%)。整體存活期(OS)資料尚未成熟，而整體存活期(OS)的期中分析尚未達到先前設定具統計意義的界線。整體存活率(OS)最終分析時為 389 名病人已死亡時(安慰劑治療組 221 名，Perjeta 治療組 168 名)，如表 9 及圖 2。整體存活率(OS)統計意義且顯著偏向 PERJETA 治療組的结果被證實(數等級檢定風險比(HR)=0.68 (95% CI: 0.56, 0.84), p = 0.0002)。因延長整體存活率(OS)達 15.7 個月

(PERJETA 治療組的死亡中位時間為 56.5 個月而安慰劑治療組為 40.8 個月)，在次族群病人中分析其整體存活率(OS)趨勢與由 IRF 所評估的疾病無惡化存活期(PFS)相當，除了其內臟轉移此次族群外(HR=1.11 (95% CI: 0.66, 1.85))。

表 9 CLEOPATRA 試驗的療效摘要

參數	PERJETA + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel n=402	安慰劑 + Herceptin (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)				
該事件的病人數	191 (47.5%)	242 (59.6%)	0.62 (0.51, 0.75)	< 0.0001
中位數時間(月)	18.5	12.4		
整體存活期 * (最終分析)				
該事件的病人數	168 (41.8%)	221 (54.4%)	0.68 (0.56, 0.84)	0.0002
中位數時間(月)	56.5	40.8		
客觀反應率 (ORR, 獨立審查)				
該事件的病人數	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%)		
反應持續中位數時間 (月)	256 (74.6%)	219 (65.2%)		
	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

* 整體存活率之最終分析，資料收斂截止日期為 2014 年 2 月。

圖 1 IRF 評估的疾病無惡化存活期 Kaplan-Meier 曲線

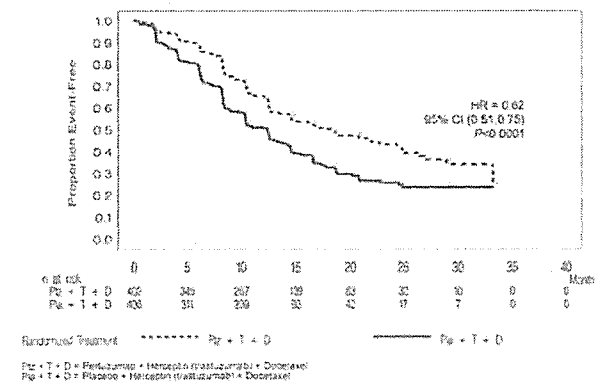
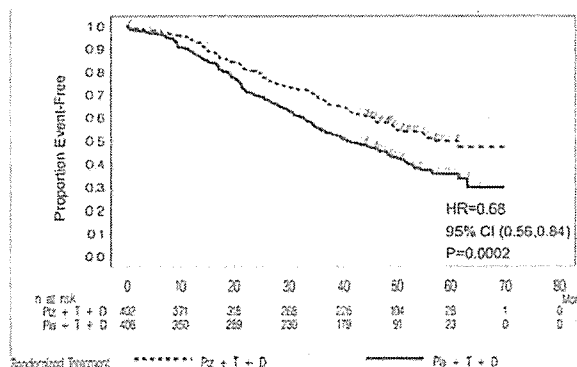


圖 2 CLEOPATRA 的整體存活期 Kaplan-Meier 曲線 (最終分析)



有關早期乳癌之定義為可手術切除、局部晚期或發覺性之非轉移性乳癌。

12.2 乳癌的術前輔助療法

NEOSPHERE

NEOSPHERE 是一項在 417 名可手術切除、局部晚期或發覺性 HER2 陽性乳癌(T2-4d)並已安排術前輔助療法的病人進行的多中心、隨機分配臨床試驗。乳房腫瘤標記高表達 HER2 有過度表現之現象，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 ≥ 2.0。經隨機分配，病人在手術前接受以下 4 種術前輔助療法的其中 1 種：Herceptin (trastuzumab) 加 docetaxel、PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 加 docetaxel、PERJETA 加 Herceptin (trastuzumab)，或是 PERJETA 加 docetaxel。隨機分配根據乳癌類型(可手術切除的、局部晚期或發覺性)和雌激素受體(ER)或黃體素受體(PR)陽性來進行分層。

PERJETA 由靜脈注射給藥，起始劑量為 840 mg，之後為每 3 週給予 420 mg，為期 4 個週期。Herceptin (trastuzumab) 由靜脈注射給藥，起始劑量為 8 mg/kg，之後為每 3 週 6 mg/kg，為期 4 個週期。Docetaxel 的起始劑量為 75 mg/m²，以靜脈輸注的方式給予。若起始劑量耐受性良好，經試驗主持人權衡後可調高劑量至每 3 週 100 mg/m²。手術後所有病人接受 3 個週期的 5-fluorouracil (600 mg/m²)、epirubicin (90 mg/m²) 和 cyclophosphamide (600 mg/m²) (FEC) 靜脈注射，每 3 週一次，並且每 3 週靜脈給予 Herceptin (trastuzumab) 一次完成 1 年的治療。手術後，分配至 PERJETA 和 Herceptin (trastuzumab) 治療組的病人在接受 FEC 前，先接受 docetaxel，每 3 週給藥一次，為期 4 個週期。

研究主要療效指標為乳癌之病理完全反應(pCR)率(ypt04s)，而 FDA 接受的病理完全反應(pCR)為乳房及淋巴結腔中侵犯性腫瘤細胞消失(ypt04s ypn0)。

人口統計學均衡分布(年齡中位數為 49-50 歲，大多數為高加索人種 (71%))並全為女性。總體而言，7%的病人為發覺性乳癌，32%為局部晚期乳癌以及 61%為可手術切除的乳癌。每個治療組中，大約有一半的病人為荷爾蒙受體陽性乳癌(定義為 ER 陽性及/或 PR 陽性)。

療效結果總結於表 10 中。根據試驗和 FDA 接受的定義，相較於接受 Herceptin (trastuzumab) 和 docetaxel 併用治療的病人，接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和 docetaxel 併用治療的病人都觀察到 pCR 比率有統計上顯著的改善。相較於荷爾蒙受體陰性腫瘤的病人，PERJETA 在荷爾蒙受體陽性腫瘤病人族群中的 pCR 比率和改善幅度較低。

表 10 NeoSphere 療效摘要

試驗指標/試驗族群	H + T	Ptz + H + T	Ptz + H	Ptz + T
接受主要治療(ITT)	N = 107	N = 107	N = 107	N = 96

Product Information Perjeta US PI_201712				
pCR ¹ , n (%) [95% CI] ²	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) ³		0.0063 (相對於 H + T)	0.0223 (相對於 H + T)	0.0018 (相對於 Ptx + H + T)
荷爾蒙受體陽性的次族群	N = 50	N = 50	N = 51 ⁴	N = 46
pCR ¹ , n (%) [95% CI] ²	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]
荷爾蒙受體陰性的次族群	N = 57	N = 57	N = 55 ⁴	N = 50
pCR ¹ , n (%) [95% CI] ²	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; Ptx = PERJETA; H = Herceptin (trastuzumab)
CI = 信賴區間
¹ ypT0-is ypN0 (在乳房及淋巴結無侵入性惡性腫瘤)
² 以 Pearson-Clopper 方法對後驗進行雙邊二項式檢驗分析的 95% 信賴區間。
³ 根據 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 試驗並以 Simes 多重檢定進行調整的 p 值
⁴ 1 名病人的荷爾蒙受體狀態未知，該名病人未達 pCR。

TRYPHAENA

另一項術前輔助治療試驗(TRYPHAENA, NCT00976989)針對 225 名 HER2 陽性之局部晚期、可手術切除、或發炎性(T2-4d)的乳癌病人進行，主要目的為評估心臟安全性(所有組別均含 PERJETA)。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 ≥ 2.0。

經隨機分配，病人在手術前接受以下 3 種術前輔助療法的其中 1 種：接受 3 個週期的 FEC 之後接受 3 個週期的 docetaxel，全程與 PERJETA 和 Herceptin (trastuzumab) 併用；3 個週期的單用 FEC 之後接受 3 個週期的 PERJETA 與 docetaxel 和 Herceptin (trastuzumab) 併用，或 6 個週期的 PERJETA 與 docetaxel、carboplatin 和 Herceptin (trastuzumab) (TCH) 併用。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 ER 和/或 PgR 陽性來進行分層。

PERJETA 由靜脈輸注給藥，起始劑量為 840 mg，之後為每 3 週 420 mg。Herceptin (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/m²)、epirubicin (100 mg/m²) 和 cyclophosphamide (600 mg/m²) 由靜脈給藥，每 3 週給

藥一次，為期 3 個週期。在 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab)、docetaxel 和 FEC 併用治療組，docetaxel 以 75 mg/m² 的起始劑量靜脈輸注給藥，每 3 週給藥一次，為期 3 個週期，且若 docetaxel 的起始劑量耐受性良好，試驗主持人可僅提高劑量至 100 mg/m²。但在 PERJETA 和 TCH 併用治療組，docetaxel 以 75 mg/m² 的劑量靜脈輸注給藥(不得提高劑量)，carboplatin (AUC 6) 由靜脈給藥，每 3 週給藥一次，為期 6 個週期。手術後，所有病人接受 Herceptin (trastuzumab) 完成 1 年的治療(Herceptin (trastuzumab) 由靜脈每 3 週給藥一次)。

人口統計學均術分布(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% 的病人有發炎性惡性腫瘤、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人有 ER 陽性及/或 PgR 陽性癌病。

PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和 FEC 併用治療之後接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和 docetaxel 併用治療、FEC 治療之後接受 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和 docetaxel 併用治療，或是 PERJETA 和 TCH 併用治療的病人，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: 51.8%, 74.3%)。荷爾蒙受體陽性腫瘤次族群的 pCR 比率低於荷爾蒙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%)。

BERENICE

本研究以 401 位 HER-2 陽性局部晚期、發炎性、或早期 HER2-陽性乳癌病人進行一項雙組非隨機分配試驗(BERENICE, NCT0132949)。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 ≥ 2.0。

病人在手術前接受以下 2 種術前輔助療法的其中 1 種：4 個週期的密集劑量 doxorubicin 和 cyclophosphamide (ddAC)，隨後接受 4 個週期的 PERJETA 合併 Herceptin (trastuzumab) 與每週一次 paclitaxel 共 12 週，或 4 個週期的 5-Fluorouracil-epirubicin 和 cyclophosphamide (FEC)，隨後接受 4 個週期的 PERJETA 合併 Herceptin (trastuzumab) 與 docetaxel。術前輔助治療療程由試驗主持人依試驗醫院特定方式選擇。藥給藥方案如下：

- PERJETA 由靜脈輸注給藥，起始劑量為 840 mg，之後為每 3 週 420 mg。Herceptin (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。
- 在 ddAC 組中，每 2 週以靜脈輸注方式給藥一次(doxorubicin 60 mg/m² 和 cyclophosphamide 600 mg/m²) (ddAC)，共 4 個週期，且依試驗主持人判定加上白血球生長激素(G-CSF)的支持治療，隨後每週以靜脈輸注方式給予 paclitaxel 80 mg/m²，共 12 週，其中 PERJETA 和 Herceptin (trastuzumab) 自開始 paclitaxel 治療起每 3 週給予一次，共 4 個週期。
- 在 FEC 組中，每 3 週以靜脈輸注方式給予一次 5-Fluorouracil (5-FU) (500 mg/m²)、epirubicin (100 mg/m²) 和 cyclophosphamide (600 mg/m²)，共 4 個週期，隨後每 3 週以靜脈輸注方式給予一次初始劑量 75 mg/m² 的 docetaxel 加上 PERJETA 和 Herceptin

Ro 436-8451
(trastuzumab)，共 4 個週期，且若對於初始劑量耐受良好時，試驗主持人可選擇增加至 100 mg/m²。

在手術後，所有病人均每 3 週一次以靜脈輸注方式給予 PERJETA 和 Herceptin (trastuzumab) 完成 1 年治療。

整體試驗族群的年齡中位數為 49 歲(範圍 21 - 78 歲)，12% 的病人為 65 歲或以上，83% 為白種人，所有病人都為女性，一位病人除外。總體而言，3% 的病人有發炎性癌症，23% 有局部晚期癌症(第 3A 期或以上)，5% 未依據 TNM 分類，而且每個治療組中均有三分之二的病人有 ER 陽性及/或 PgR 陽性癌病。所有病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能表現狀態均為 0 或 1。

在 ddAC 之後接受 PERJETA 加上 Herceptin (trastuzumab) 和 paclitaxel，或在 FEC 之後接受 PERJETA 加上 Herceptin (trastuzumab) 和 docetaxel 的病人中，pCR (ypT0-is ypN0) 率分別為 61.8% (95% CI: 54.7, 68.6) 和 60.7% (95% CI: 53.6, 67.5)。荷爾蒙受體陽性腫瘤次族群的 pCR 比率較低，其比率為：51.6% (95% CI: 42.6, 60.3%) 和 57.3% (95% CI: 48.1, 66.1%)，低於荷爾蒙受體陰性腫瘤次族群的 pCR 比率：分別為 81.5% (95% CI: 70.0, 90.1%) 和 68.0% (95% CI: 56.2, 78.3%)。

12.3 乳癌的術後輔助療法

APHINITY 是一項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，對象為 4804 位隨機分配前已切除原發腫瘤的 HER2 陽性早期乳癌病人，病人接著進行隨機分配接受 PERJETA 或安慰劑治療，且併用輔助性 Herceptin (trastuzumab) 和化療。隨機分配是依據下列因子進行分層：區域、淋巴結狀態、計劃書版本、荷爾蒙受體狀態以及術後輔助治療所指定化學藥物。

由試驗主持人為個別病人選定下列其中一種含 anthracycline 或不含 anthracycline 化療的療程：

- 3 或 4 個週期的 FEC (5-FU 500 - 600 mg/m²、epirubicin 90 - 120 mg/m²、cyclophosphamide 500 - 600 mg/m²) 或 FAC (5-FU 500 - 600 mg/m²、doxorubicin 50 mg/m²、cyclophosphamide 500 - 600 mg/m²)，隨後給予 3 或 4 個週期的 docetaxel (75 mg/m²，可增加為 100 mg/m²，每 3 週一次) 或 12 個週期每週一次的 paclitaxel (80 mg/m²)
- 4 個週期的 AC (doxorubicin 60 mg/m² 和 cyclophosphamide 500 - 600 mg/m²) 或 EC (epirubicin 90 - 120 mg/m² 和 cyclophosphamide 500 - 600 mg/m²)，每 3 週一次或每 2 週一次加上 G-CSF 支持治療，隨後給予 docetaxel (100 mg/m² 共 3 個週期，或第 1 個週期 75 mg/m²，隨後 3 個週期 100 mg/m²，或 75 mg/m² 共 4 個週期)，或者每週一次 paclitaxel (80 mg/m²) 共 12 個週期。
- 6 個週期的 docetaxel (75 mg/m²) 併用 carboplatin (AUC 6) 治療

Ro 436-8451
PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 經由靜脈給予，從含 taxane 治療的第一個週期的第 1 天開始每 3 週給藥一次，共 52 週(最多 18 個週期)或直到復發、撤回同意或發生難以處理的毒性為止。

完成化療後，病人可依試驗主持人術後接受放射線療法和/或荷爾蒙療法。

試驗的主要指標為無復發性疾病存活期(IDFS)，定義為以隨機分配到首次發生同側局部或區域復發性腫瘤復發、遠端復發、對側復發性腫瘤或任何原因死亡的時間。其他療效指標為 IDFS，包括第二種原發性非乳房癌症、無病存活期(DFS)和整體存活期(OS)。

兩個治療組間的人口統計學分布大致均衡。年齡中位數為 51 歲(範圍：18 至 86 歲)，而 13% 的病人為 65 歲或以上，超過 99% 的病人為女性，63% 的病人有淋巴結陽性癌病，64% 有荷爾蒙受體陽性癌病，71% 為白種人。所有病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能表現狀態均為 0 或 1。78% 的病人接受含 anthracycline 療程。

PERJETA 治療病人和安慰劑治療病人的 anti-HER2 療法週期數中位數均為 18，在中位數為 45.4 個月的追蹤後，和接受安慰劑的病人相比，隨機分配至接受 PERJETA 的病人有 IDFS 統計上顯著的改善。APHINITY 的療效結果彙整於表 11、表 12 以及圖 3。

表 11 APHINITY 整體療效

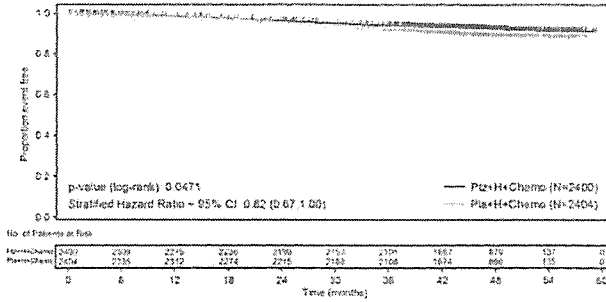
	Perjeta + Herceptin (trastuzumab) +化療 N=2400	安慰劑 + Herceptin (trastuzumab) +化療 N=2404
無復發性疾病存活期(IDFS)		
發生事件的病人人數(%)	171 (7.1%)	210 (8.7%)
風險比[95%信賴區間]	0.82 [0.67, 1.00]	
p 值(對數等級(Log-Rank)檢定，分層分析)	0.047	
3 年無事件率 ¹ [95% CI]	94.1 [93.1, 95.0]	93.2 [92.2, 94.3]
IDFS 包括第二種原發性非乳房癌症		
發生事件的病人人數(%)	189 (7.9%)	230 (9.6%)
風險比[95%信賴區間]	0.83 [0.68, 1.00]	
3 年無事件率 ¹ [95% CI]	93.5 [92.5, 94.5]	92.5 [91.4, 93.6]
無病存活期(DFS)		
發生事件的病人人數(%)	192 (8.0%)	236 (9.8%)
風險比[95%信賴區間]	0.82 [0.68, 0.99]	
3 年無事件率 ¹ [95% CI]	93.4 [92.4, 94.4]	92.3 [91.2, 93.4]
總存活期(OS)²		
發生事件的病人人數(%)	80 (3.3%)	89 (3.7%)
風險比[95%信賴區間]	0.89 [0.66, 1.21]	

	Perjeta + Herceptin (trastuzumab) + 化療 N=2400	安慰劑 + Herceptin (trastuzumab) + 化療 N=2404
3 年無事件率 ¹ [95% CI]	97.7 [97.0, 98.3]	97.7 [97.1, 98.3]

HR：風險比；CI：信賴區間

- 所有分析均依據已確立之試驗計畫版本，中位存活時間及中位化療劑量之化學治療方案，分層因素係依據 IDFS 的隨機分配資料而定義。
- 從 Kaplan-Meier 估計值得到的 3 年無事件率。
- 資料來自第一次期中分析。

圖 3 無侵犯性癌存活期的 Kaplan-Meier 曲線

表 12 APHINITY 依據基期疾病特性和輔助化療的療效結果¹

組群	事件數/總樣本數(N) (%)		3 年 IDFS ² (%) [95% CI]		未分層 HR (95% 信賴區間)
	PERJETA + Herceptin (trastuzumab) + chemotherapy	Placebo + Herceptin (trastuzumab) + chemotherapy	PERJETA + Herceptin (trastuzumab) + chemotherapy	Placebo + Herceptin (trastuzumab) + chemotherapy	
HER2 陽性	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	92.6 (90.8, 94.3)	91.2 (89.0, 92.9)	0.76 (0.56, 1.04)

	100-1536 (6.5%)	119-1546 (7.7%)	94.8 (93.5, 95.8)	94.4 (93.1, 95.4)	0.86 (0.66, 1.13)
HER2 陽性	32/397 (8.1%)	29/392 (7.4%)	97.5 (96.3, 98.4)	97.4 (97.3, 99.6)	1.13 (0.68, 1.86)
HER2 陰性	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	92.0 (90.5, 93.3)	90.2 (88.5, 91.6)	0.77 (0.62, 0.96)
輔助化療類型					
Anthracycline	139/1865 (7.5%)	171/1877 (9.1%)	92.8 (92.6, 94.8)	93.9 (91.8, 94.1)	0.82 (0.66, 1.03)
Non-Anthracycline	32/535 (6.0%)	29/527 (5.5%)	94.9 (92.6, 96.6)	94.0 (91.5, 95.8)	0.82 (0.51, 1.31)

¹ 不對等多重比較的探索性分析，因此結果為過度估計。

13 供應/儲存及處理方式

13.1 供應方式

PERJETA 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線。

不可冷凍，不可搖晃。

14 病人諮詢資訊

- 針對懷孕婦女及具有生育能力的婦女，告知她們接受 PERJETA 可能導致胎兒傷害，包括胎死、胎兒死亡或先天缺陷 [見孕婦與注意事項(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 治療期間及最後一劑 PERJETA 治療後 7 個月內，使用有效的避孕措施 [見孕婦與注意事項(5.1)及特殊族群的使用(8.6)]。
- 考量到藥物對母乳的重要性，指示接受 PERJETA 治療的授乳母親停止哺乳或停用 PERJETA [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

2019 年 10 月
CDS 11.0_US PI 201712
03.20-PER-3B01

製造廠廠名：Roche Diagnostics GmbH
製造廠地址：Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany
包裝廠廠名：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
包裝廠地址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland.

經銷：羅氏大藥廠股份有限公司
地址：台北市信義區松仁路 40 樓，40 樓之 1、41 樓之 1
電話：(02) 27153111

