FRONT

適服瘤

凍晶注射劑150毫克
凍晶注射劑420毫克

SAMFENET™

150 mg powder for concentrate for solution for infusion
420 mg powder for concentrate for solution for infusion

trastuzumab

本產品仿單內的資訊僅適用於 Samfenet。
Samfenet 為賀瑞平 (Herceptin) 的生物相似藥。

警語
心肌病變、輸注反應及肺毒性
心肌病變
Trastuzumab 可能會導致無臨床症狀及有臨床症狀之心衰竭（臨床表徵為瀰血性心衰竭及左心室射出分率 <LVEF> 降低）。在接受 trastuzumab 併用含有 anthracycline 化學療法的病人，其左心室功能不全的發生率及嚴重程度最高。
在以 Samfenet 治療前及期間應對所有病人評估左心室功能。在有臨床左心室功能顯著降低的情況下，接受輔助治療的病人應停止 Samfenet 之治療，對轉移性乳癌病人則應慎重考慮停止 Samfenet 之治療。
輸注反應、肺毒性
使用 trastuzumab 可能會導致嚴重輸注反應及肺毒性。曾有注射 trastuzumab 後發生輸注反應的報告。在大部分的病例中，其症狀會在 trastuzumab 輸注期間或輸注後 24 小時內發生。對於發生呼吸困難或臨床顯著低血壓的病人應停止 Samfenet 的輸注，並監測病人直到其徵兆和症狀完全解除為止。出現急性過敏反應、血管性水腫、間質性肺炎或急性呼吸窘迫症候群之輸注反應時應停止使用 Samfenet。

1. 適應症

Samfenet應使用於下列HER2過度表現或HER2基因amplification之早期乳癌、轉移性乳癌病人：

1.1 早期乳癌 (EBC)
(1) 經外科手術、化學療法(術前或術後)之輔助療法。
(2) 以doxorubicin和cyclophosphamide治療，再合併paclitaxel或docetaxel之輔助療法。
(3) 與docetaxel及carboplatin併用之輔助療法。
(4) 術前與化學療法併用和術後之輔助療法使用於治療局部晚期(包括炎症)乳癌或腫瘤(直徑>2厘米)。

1.2 轉移性乳癌(MBC)
(1) 單獨使用於曾接受過一次(含)以上化學療法之轉移性乳癌；除非病人不適合使用anthracycline或taxane，否則先前之化學治療應至少包括anthracycline或taxane。使用於荷爾蒙療法失敗之荷爾蒙受體陽性之病人，除非病人不適用荷爾蒙療法。
(2) 與paclitaxel或docetaxel併用於未曾接受過化學療法之轉移性乳癌。
(3) 與另香瑞脂抑制劑併用於荷爾蒙受體陽性之轉移性乳癌。

1.3 轉移性胃癌(MGC)
Samfenet含伊capecitabine (或5-fluorouracil)及cisplatin適用於未曾接受過化學治療之HER2過度表現轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)的治療。
說明
(1) HER2過度表現之檢測方法須經衛生主管機關核准(用於胃癌之檢驗)，請參照相關檢測套組仿單中適應症，確效(validation)及效能(performance)之敘述。另請參照本仿單[轉移性胃癌(12.3)] 之敘述。
(2) 臨結試驗確認療效僅顯現於有較高HER2蛋白表現(IHC2+/FISH+或IHC3+)之族群。HER2次族群分析結果顯示，HER2蛋白表現較低(IHC 0/FISH+; HR 0.92; HC 1+/FISH+; HR 1.24)的族群的療效總體提升不高，反之，HER2蛋白表現較高(IHC 2+/FISH+; HR 0.75; IHC 3+/FISH+; HR 0.58)的族群的療效總體提升較高。

SAMFENET™
trastuzumab

SAMSUNG BIOEPIS | Mylan

2. 用法用量

一般
開始Samfenet治療前，必須先做HER2檢測。
Samfenet 應由各格的專業醫護人員給藥。
為了預防給藥錯誤，務必檢視小瓶上的標籤，以確認所配製及給予的藥物為Samfenet (trastuzumab)，而非trastuzumab emtansine。

凍晶注射劑 (Samfenet IV)
Samfenet凍晶注射劑不可供皮下注射使用，只能以靜脈輸注方式給藥。
不要以靜脈推注(intravenous push or bolus)的方式給藥。

每週療程：
起始劑量：Samfenet凍晶注射劑的建議起始劑量為4毫克/公斤體重，靜脈輸注90分鐘。必須觀察病人是否有發燒和冷顫或其他與輸注有關的症狀。中斷輸注對於這些症狀的控制可能有助益。當症狀減輕後，可以繼續未完成的輸注。後續劑量：Samfenet凍晶注射劑的每週建議劑量為2毫克/公斤體重，若病人對先前劑量的耐受力佳，劑量可輸注30分鐘即可。必須觀察病人是否有發燒和冷顫或其他與輸注有關的症狀。

每三週一次療程：
Samfenet凍晶注射劑的起始劑量為6毫克/公斤體重，3週後再投予6毫克/公斤體重的劑量，然後每隔3週重複投予6毫克/公斤體重的劑量，投予方式為30分鐘左右的時間靜脈輸注投予。若病人對先前劑量的耐受力佳，持續劑量可以30分鐘輸注即可。

治療持續期間
轉移性乳癌的病人應以Samfenet持續治療直到疾病惡化(disease progression)或出現難以控制的毒性為止。
早期乳癌病人應持續治療1年，或直到疾病復發或出現難以控制的毒性為止，以先發生者為準。不建議延長早期乳癌治療超過一年/*(參考臨床研究(2)2)*。
轉移性胃癌病人應接受Samfenet凍晶注射劑治療直到疾病惡化或出現難以控制的毒性為止。

遺漏之劑量
如果病人錯過一劑Samfenet凍晶注射劑，但時間未超過一週，則應盡快投予平常的維持劑量(每週療程：2毫克/公斤體重；每三週一次療程：6毫克/公斤體重)，不要等到下一個計劃週期。然後再分別依據每週或每三週的療程，於7天或21天後投予後續的Samfenet凍晶注射劑維持劑量。
如果病人錯過一劑Samfenet凍晶注射劑，且時間超過一週以上，則應盡快重新投予Samfenet凍晶注射劑的起始劑量，以90分鐘左右的時間輸注(每週療程：4毫克/公斤；每三週一次療程：8毫克/公斤)。然後再分別依據每週或每三週的療程，於7天或21天後投予後續的Samfenet凍晶注射劑維持劑量(每週療程：2毫克/公斤；每三週一次療程：6毫克/公斤)。

劑量之調整
在臨床試驗中未曾降低Samfenet的劑量。發生由化療引起的可逆性骨髓免疫抑制症狀期間時，病人分可繼續使用Samfenet，但在這段時間要小心地監測病人因應中性白血球減少所引起的併發症。應漸守化療藥品劑量之降低或暫停之建議。

輸注反應
(參見警語及注意事項(4.2))
• 發生輕度或中度輸注反應時，降低輸注速率；
• 病人發生呼吸困難或臨床上明顯之低血壓現象時，中斷輸注；
• 發生嚴重或真生命威脅性輸注反應時，應停止使用Samfenet。

心肌病變
(參見警語及注意事項(4.1))
在開始使用Samfenet前，及治療期間定期評估左心室射出分率(LVEF)。發生下列任一情況時，應中斷Samfenet的給藥至少4星期。
• LVEF值低於前相比較的絕對降低幅度≥16%；
• LVEF值低於公訂的正常範圍且和治療前相比較的絕對降低幅度≥10%；
• 若在4週內，LVEF恢復至正常範圍且和治療前相較的絕對降低幅度≤15%時，可能可以重新使用Samfenet；
• LVEF降低到臨床適(或認)心肌病變而暫停使用Samfenet超過3次以上時，永久停用Samfenet。

2.1 特殊劑量說明

年老者
根據數據推測trastuzumab在體內的分佈與排除(disposition)不會因年齡而改變，於原開發廠品臨床試驗中，≥65歲的病人並沒有使用降低劑量的trastuzumab。

孕量
尚未建立<18歲的小兒科病人使用trastuzumab的安全性及效果。

3. 禁忌

禁止使用於已知曾對trastuzumab或產品中任何成分有過敏反應的病人。

4. 警語及注意事項

一般考量
為了加強生物藥品的可追蹤性，投予藥物的商品名稱及批號應明確記錄(或陳述)於病人的檔案中。
應只有在有癌症病人治療經驗的醫師監督下才能開始使用Samfenet。

4.1 心臟功能不全
Trastuzumab可能會導致左心室功能不全、心律不整、高血壓、導致失能之心臟衰竭、心肌病變及心臟病相關死亡/*(參見加經驗研：心肌病變)*/ Trastuzumab也可能會導致非症狀性左心室射出分率(LVEF)降低。
和未使用trastuzumab的病人相比較，在單獨使用trastuzumab或與合併使法治療的病人中，症狀性心肌功能不全的發生率會增加4-6倍。最高總對發生率係見於trastuzumab與anthracycline併用的時候。
當LVEF和治療前相比較的絕對降低幅度≥16%，或LVEF值低於公訂的正常範圍且和治療前相比較的絕對降低幅度≥10%時，即應暫時停用Samfenet/*(參見警語和量(2))*。目前尚未研究對出現trastuzumab誘發左心室功能不全的病人繼續使用或重新開始使用trastuzumab的安全性。
病人接受trastuzumab治療可能會增加發生嚴重心臟衰竭(CHF) (紐約心臟協會(NYHA)分級之第II-IV級)或無症狀性心臟功能不全的風險。這些事件在接受trastuzumab單藥治療或接受含有anthracycline (doxorubicin或epirubicin)藥物之化學治療後接著給予trastuzumab和taxane (paclitaxel或docetaxel)合併治療的病人身上皆曾有到。其嚴重度為中度至重度且曾與病人死亡相關。因此，具有較高心臟功能風險的病人(例如，高血壓、糖尿病的冠狀動脈疾病、罹血性瓣衰竭、心舒張功能不全、高齡；以及左心室射出分率(LVEF) ≤55%之早期乳癌病人)使用本藥應小心。
群體藥物動力學模型模擬顯示trastuzumab IV滯藥，trastuzumab在血液循環中仍可停留長達7個月之久/*(參見藥物動力學(12.2))*。病人在Samfenet停藥後接受anthracycline治療，也可能會增加心臟功能不全的風險。
如果可以，醫師在Samfenet停藥後的7個月內應避免給予病人anthracycline類的治療藥物。若要使用anthracycline治療，應小心監測病人之心臟功能。
對於即將接受Samfenet治療的病人(特別是先前曾使用anthracycline治療者)，應進行基準期的心臟功能評估，包括病史及身體檢查、心電圖(ECG)、心臟超音波、或多頭造影掃描顯影(MUGA)掃描或磁振造影掃描。心臟功能監測有助於識別心臟功能不全之病人，包括整體性心臟衰竭的症狀及徵兆。心臟功能在Samfenet治療期間應每3個月評估一次(與基準期的評估方式相同)，Samfenet停藥後例每6個月評估一次直到最後一次給藥後24個月為止。
若左心室射出分率(LVEF)相較於基準期下降10%且其值低於50%，則應暫停給藥並在3週內重新檢測左心室射出分率。
若左心室射出分率未獲得改善，或甚至降低至低，或出現具臨床顯著重義之心臟衰竭(CHF)，則除非對臨床病人的利益大於其風險，否則應強烈考慮停用Samfenet。
若病人有產生無症狀性的心臟功能不全，增加監測頻率(每6-8週監測一次)對病人是有利的。若病人的左心室功能持續衰退，但仍無症狀出現，醫師應考慮停藥，除非對個別病人的利益大於其風險。當病人出現心臟功能不全的相關問題時，主治醫師/醫療科醫師應諮詢心臟專科醫師。
治療紐約時代研究顯現日有心臟毒性的病人特徵使用或重新給予trastuzumab治療之安全性。若病人在Samfenet治療期間出現症狀性心臟衰竭，應給予適當的標準藥物治療。在臨結試驗中，大多數出現心衰竭或無症狀性心臟功能不全的病人於接受含有利尿劑、強心配糖體、β-拮抗劑及/或血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)的標準治療後都能獲得改善。大多數有心臟症狀且接受trastuzumab治療後獲得臨床改善的病人，繼續接受trastuzumab治療未見有顯外的臨床心臟事件發生。

轉移性乳癌(MBC)
轉移性乳癌病人不可同時併用Samfenet及anthracyclines治療。先前接受過anthracyclines的轉移性乳癌病人，若接受trastuzumab治療亦有較高的心臟毒性的風險，但此風險低於trastuzumab與anthracyclines同時併用。

早期乳癌(EBC)
早期乳癌病人應慎於基準期。Samfenet治療期間(每3個月重覆檢查一次)及治療結束後(每6個月檢查一次，直到最後一次給藥後24個月為止)進行心臟功能評估。若病人接受含有anthracycline藥物之化學治療，則建議做更進一步的監測且應每年監測一次直到Samfenet停藥後5年為止，但若左心室射出分率持續下降，則需監測更久的時間。
病人有心肌梗塞(MI)病史、需要藥物治療之心絞痛、之前或現在有嚴重性心臟衰竭(美國紐約心臟學會分級的第II-IV級)、其他心肌病變、需要藥物治療之心律不整、臨床上顯著的心臟瓣膜疾病、控制不良的高血壓(高血壓若可由標準藥物控制者可參與)，及血液動力學有影響的心包膜疾病，都已被排除在此trastuzumab作為輔助治療的臨結試驗外。

輔助治療(Adjuvant treatment)
Samfenet及anthracyclines不得在輔助治療時併用。
早期乳癌病人在接受含有anthracyclines藥物的化學治療後再投予trastuzumab凍晶注射劑，其出現症狀性及無症狀性之心臟事件的發生率會高於接受非anthracycline藥物(docetaxel及carboplatin)治療者。此外，trastuzumab凍晶注射劑與taxanes類藥物同時併用相較於非曾相關使用有顯著較高的心臟事件發生率。不論用接受的治療藥物為何，大多數症狀性心臟事件發生在trastuzumab治療期間及隨後的18個月內發生。
從4項大型輔助治療之臨床試驗中所確認的心臟事件危險因子包括高齡(>50歲)、左心室射出分率(LVEF)的基準值低且正持續惡化(<55%)、接受paclitaxel及trastuzumab治療前及治療開始後的左心室射出分率偏低，以及先前或目前有使用抗高血壓藥物治療者。若病人在完成輔助性化學治療後投予trastuzumab，則投予trastuzumab治療前所累積使用之anthracycline劑量愈高者及身體質量指數(BMI>25 kg/m²)愈高者，其出現心臟功能不全的風險就愈高。

術前-術後輔助治療
對於適合接受術前-術後輔助治療的早期乳癌病人來說，只有從未接受過化學治療的病人才能使用Samfenet及anthracyclines治療且使用時應小心。投予的anthracycline須為低劑量，其最大累積劑量不得超過doxorubicin 180 mg/m²或epirubicin 360 mg/m²。
若病人已同時接受低劑量的anthracyclines及Samfenet之術前輔助療法，則手術後不應再額外給予具輔助毒性的化學療法。
術前-術後輔助治療使用於65歲以上病人的臨床經驗極為有限。

心臟監視
在投予第一劑Samfenet之前，應先進行完整的心臟評估，包括病史、理學檢查、以及利用心電圖或MUGA掃瞄確認LVEF。以下那為臨床研究中所採用的心臟功能監測程序：
• 在前測開始使用Samfenet之前檢測LVEF基準值
• 在使用Samfenet治療期間，每3個月檢測一次LVEF，且在完成Samfenet之治療時檢測LVEF
• 在Samfenet的治療完成之後，每6個月檢測一次LVEF，持續至少2年
• 如果暫時停用Samfenet是因顯著的左心室功能不全，則每間隔4週重複檢測一次LVEF/*(參見用法用量(2.2))*

以下表自trastuzumab原開發廠之臨床試驗數據
在研究1 (NSABP B31)中，AC-TH試驗組在中位追蹤期8.7年後發現有15% (158/1031)的病人因出現心肌功能不全的臨床診斷或LVEF明顯降低而停用trastuzumab。在研究2 (BO16348/HERA)中，因出現心臟毒性而停用trastuzumab的病人比例為2.6% (44/1678)。在研究4 (BCIRG006)中，TCH試驗組及AC-TH試驗組分別有2.9% (31/1056) (1.5%發生於化學治療期間及1.4%發生於單一療法期間)和5.7% (61/1068) (1.5%發生於化學治療期間及4.2%發生於單一療法期間)的病人因出現心臟毒性而停用trastuzumab。
在64位接受輔助化學治療(研究1 (NSABP B31)和2 (NCCTG N9831))並發生嚴重性心臟衰竭的病人中，有一位病人因心肌病變而死亡。另一位病人突然死亡沒有病因紀錄，33位病人在最後一次追蹤時仍在接受心臟藥物治療。
在最後一次追蹤時，大約24%的存活病人在持續接受治療的情況下恢復到正常的LVEF (定義為≥50%)，並且在繼續醫療控制下沒有症狀。嚴重性心臟衰竭發生率列於表1中。目前尚未研究對出現trastuzumab誘發左心室功能不全的病人繼續使用或重新開始使用trastuzumab的安全性。

表1　Trastuzumab原開發廠乳癌輔助治療研究中的嚴重性心臟衰竭發生率

研究[a]	療法	CHF的發生率	
		Trastuzumab	對照組
1 & 2[b]	ACᵐ→Paclitaxel + Trastuzumab	3.2% (64/2000)	1.3% (21/1655)
3	化學療法→Trastuzumab	2% (30/1678)	0.3% (5/1708)
4	ACᵐ→Docetaxel + Trastuzumab	2% (20/1068)	0.3% (3/1050)
4	Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab	0.4% (4/1056)	0.3% (3/1050)

[a] 研究1及研究2之AC-TH試驗組的中位追蹤期為8.3年。
[b] Anthracycline (doxorubicin)與cyclophosphamide。
[c] 包含一位發生致命性心肌病變及一位突然死亡沒有病因紀錄的病人。
[d] 研究1：NSABP B31，研究2：NCCTG N9831，研究3：BO16348/HERA，研究4：BCIRG006。

表2　Trastuzumab原開發廠轉移性乳癌研究中的心臟功能不全*發生率

研究[d]	事件	發生率			
		NYHA I-IV		NYHA III-IV	
		Trastuzumab	對照組	Trastuzumab	對照組
5 (AC)[b]	心臟功能不全	28%	7%	19%	3%
5 (paclitaxel)	心臟功能不全	11%	1%	4%	1%
6	心臟功能不全[c]	7%	N/A	5%	N/A

* 嚴血性心臟衰竭或明顯但無症狀的LVEF降低。
[b] Anthracycline (doxorubicin或epirubicin)與cyclophosphamide。
[c] 包括一位發生致命性心肌病變的病人。
[d] 研究5：HO648g、研究6：HO649g。
在研究4 (BCIRG006)中，使用包含trastuzumab治療[(AC-TH：0.3% (3/1068)和TCH：0.2% (2/1056)]的NCI-CTC第3/4級心肌缺血/梗塞的發生率要高於使用未包含trastuzumab治療的AC-T試驗組(無此類病例)。

4.2 輸注反應
已知投予trastuzumab會發生輸注相關反應/*(參見不良反應(5))*，在臨床上可能難以區分輸注反應及過敏反應。
輸注反應包括特徵為發燒和冷顫的綜合症狀，偶爾也會發生噁心、嘔吐、疼痛(有些病例是發生於腫瘤位置)、頭痛、暈眩、呼吸困難、低血壓、皮疹、心跳上頻脈、尋麻疹以及敗血/*(參見不良反應(5))*。
在上市後的報告中，曾有發生嚴重且具致命性之輸注反應的報告。嚴重的反應包括支氣管痙攣、急性過敏反應、血管水腫、組織缺氧、以及嚴重低血壓，通常都是發生於初次輸注期間或剛完成初次輸注之後。不過，其開始發生的情形與臨床進展並不盡相同，包括持續惡化；先有所改善，然後又出現臨床表現惡化的現象；或是延遲到輸注後才發生，並有臨床表現快速惡化的現象。就致死事件而言，死亡都是在出現嚴重輸注反應後數小時至數天內發生。

4.3 使化學療法所引發的嗜中性白血球減少症更加惡化
針對轉移性乳癌女性病人所進行的隨機、對照性臨床試驗顯示，在接受trastuzumab合併普賊即制性化學療法治療的病人中，NCI CTC第3-4級嗜中性白血球減少症及發燒性嗜中性白血球減少症的發生率(以病人數為單位)要高於僅接受化學療法的病人。因應血症而死亡的發生率並未明顯升高/*(參見不良反應(5))*。

4.4 肺毒性
使用trastuzumab可能會導致嚴重且具致命性的肺毒性。肺毒性包括呼吸困難、間質性肺炎、肺浸潤、胸膜渗液、非心因性肺水腫、肺功能不全、肺缺氧、急性呼吸窘迫症候群、以及肺纖維化。此類事件也可能是輔法反應的後遺症/*(參見警語及注意事項(4.2))*。患有在症狀性肺毒性病史、或是接續放射治療後出現快速呼吸困難現象的病人，可能會發生較嚴重的毒性反應。
與間質性肺部疾病相關的危險因子包括先前或併用其他已知能導致間質性肺部疾病的抗腫瘤藥物，例如taxane, gemcitabine, vinorelbine和放射線治療。此類事件可能是與輸注相關的反應併發或是遲發。休息時會呼吸困難的病人，可能會因為轉移性癌性體腔積存存在的複雜度而增加肺部疾病的風險。因此，此類病人應不適用trastuzumab治療。

4.5 HER2試驗
必須檢出HER2蛋白過度表現的現象，才能確定病人適合接受Samfenet治療，因為目前只研究過此類病人，且其治療對此類病人的效益已經獲得證實。HER2過度表現和ER2基因訊號放大的評估應由確實精通此特殊技術的實驗室來進行。不當的分析進行方式，包括使用未適當標準的固定的組織、未使用專用試劑、誤反特定的分析指示、以及未使用適當的標準品進行分析錯效，會導致分析結果不適當。
由於分析的精確度(特別是臨近HER2分析結果與試驗組之間的分界點)，HER2基因過度表現的直接間接性(指FISH分析法)都有其限制，因此並不建議單靠一種方法就排除trastuzumab可提供治療效益的可能性。即使FISH分析的結果呈陰性時，也不能排除病人有HER2蛋白過度表現之現象及可因使用trastuzumab而獲益的可能性。IHC與FISH試驗結果不同之情況下的轉移性乳癌治療結果(研究5 (HO648g)如表12所示。IHC與FISH試驗結果不同之情況下的乳癌輔助治療結果(研究2 (NCCTG N9831)和3 (BO16348/HERA)如表10所示。

4.6 胚胎毒性(懷孕分級D)
對孕婦投予trastuzumab會對胎兒造成傷害。根據上市後的病例報告，在懷孕期間使用trastuzumab曾經高第二及第三孕期出現羊水過少現象的風險。如果誤在在懷孕期間使用了trastuzumab，或於使用Samfenet期間懷孕，應將胎兒可能受到的危害告知該名婦女。
上市之後，在懷孕期間接受單一trastuzumab或與化學療法併用治療的婦女中曾有出現羊水過少現象的報告。其中有半數的婦女在使用trastuzumab之後即出現羊水指數上升的現象。有一個病例在羊水指數改善之後又重新開始使用trastuzumab，結果再度出現羊水過少的現象。
上市之後，在接受trastuzumab的孕婦中曾有報導胎兒羊水過少症伴隨腎臟成長及/或功能受損的案例，其中有造成胎兒肺部器官發育不全而導致死亡的報導。
對於在懷孕期間使用Samfenet的婦女，應監視是否出現羊水過少的現象。
如果出現羊水過少的現象，即應進行適合其妊娠週數且符合社會問護標準的胎兒超音波。曾經在投予其他化學治療劑之後出現羊水過少的現象時又靜脈輸注(IV)的方式額外補充水份，結果顯有助益，但目前並不確知使用trastuzumab治療時以靜脈輸注之方式額外補充水份的效果。
根據原開發廠動物試驗結果，在以高達人類每週建議劑量(2毫克/公斤體重)之25倍的trastuzumab靜脈輸注(IV)所進行的食蟹猴生殖研究中，並未發現任何顯著生育功能於損傷的證據。不過，許多胚胎組織都有經當期顯的HER2蛋白過度表現的現象，包括心臟與神經組織；在缺乏HER2的突變小鼠中，胚胎皆於懷孕初期即死亡。對對猴子所進行的研究發現，在胎兒發育階段的初期(懷孕第20-50天)及後期(懷孕第120-150天)，trastuzumab會造成胎盤轉移至胎兒體內/*(參見非臨床毒物學(11.2))*。
由於動物生殖研究的結果並不一定能預測人類的反應，因此，只有在母親的潛在效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下，才可於懷孕期間使用Samfenet。
育齡期婦女於Samfenet 治療期間及治療結束後7個月內應被建議採取有效的避孕措施/*(參見藥物動力學(10.2))*。若孕婦接受Samfenet治療，或是病人在接受Samfenet治療期間或最後一劑Samfenet後7個月內懷孕，最好由預料到團隊進行密切監測。

4.7 授乳
目前並不確知trastuzumab是否會分泌進入人類的乳汁，但人類的IgG會分泌進入人類的乳汁。已發表的資料顯示，乳汁抵達並不會大量進入新生兒及嬰兒的體內循環。
根據原開發廠動物試驗資料，在懷孕120天至產後28天於食蟹猴投予經當於人類每週維持劑量(2毫克/公斤體重)之25倍的Herceptin IV之後發現，trastuzumab會出現於產後的乳汁中。於母猴子宮有trastuzumab暴露和血清中檢出trastuzumab的幼猴，在出生後至1個月大期間並未發生任何生長或發育方面的不良影響；不過，動物乳汁中的trastuzumab含量並不能精確地反映人類乳汁中的含量。
由於許多藥物會分泌進入人類的乳汁，且腫瘤母乳的嬰兒可能會因接觸trastuzumab而發生嚴重的不良反應，因此，應考慮Samfenet的排除半衰期及此藥物對母親的重要性，然後決定是否要停止腫瘤母乳或是停用此藥。

4.7.3 兒童之使用
Trastuzumab用於<18歲小兒病人的安全性及有效性尚未獲得確立。

4.7.4 老年人之使用
(以下段落來自原開發廠產品之臨床試驗數據)
曾經對368位65歲(含)以上的病人投予trastuzumab (253位係接受輔助治療，133位係接受轉移性乳癌治療)。在研究5和6接受轉移性乳癌治療的病人中，以及在研究1和2接受輔助治療的病人中，老年病人發生心臟功能不全的風險都要高於較年輕的病人。除了心臟功能不全之外，由於資料收集的限制，以及4項使用trastuzumab進行乳癌輔助治療之研究的設計差異，因此並無法確認trastuzumab在老年病人中的毒性概況是否不同於較年輕的病人。就轉移性乳癌及輔助治療而言，見於報告的臨床經驗尚不足以確定對老年病人使用trastuzumab的療效改善效果(ORR、TTP、OS、DFS)是否不同於年齡<65歲的病人。
資料顯示年齡不會影響trastuzumab在體內的動態。

7.5 腎功能不全
尚未執行詳細的腎功能不全病人之藥物動力學試驗。在一項群體藥物動力學分析中未顯示腎功能不全會影響trastuzumab的動向。

5. 不良反應

安全性概況摘要
單獨使用trastuzumab (以IV及SC方式使用之劑型)所引起的最嚴重及/或最常見的不良反應包括心臟功能不全、輸注相關反應、血液毒性(特別是嗜中性白血球減少症)、感染及肺部不良事件。

不良反應列表
本章節的發生頻率分類如下：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100～<1/10)、不常見(≥1/1,000～<1/100)、罕見(≥1/10,000～<1/1,000)、極罕見(<1/10,000)，未知(無法從現有數據估計而得)。不良反應在每個發生頻率組別中，乃依嚴重程度排列。

表3所有表內包括相關臨床試驗及上市後研究中使用Trastuzumab IV單一治療或Trastuzumab IV與化學治療併用所通報的不良反應。
表格中列出的所有不良反應乃原開發廠品牌結臨床試驗中發生率最高者。

表3　原開發廠品牌結性臨床試驗及上市後研究中使用Trastuzumab IV單一治療或Trastuzumab IV與化學治療併用通報的不良反應

系統器官分類	不良反應	發生率
感染與侵染	感染	極常見
	鼻咽炎	極常見
	嗜中性白血球減少性敗血症	常見
	腺脓炎	常見
	帶狀疱疹	常見
	流行性感冒	常見
	鼻窦炎	常見
	皮膚感染	常見
	鼻炎	常見
	上呼吸道感染	常見
	泌尿道感染	常見
	丹毒	常見
	蜂窩性組織炎	常見
	咽炎	常見
	敗血症	不常見
良性、惡性及非特定腫瘤(包括囊腫及息肉)	惡性腫瘤惡化	未知
	腫瘤惡化	未知
血液及淋巴系統疾患	發熱性嗜中性白血球減少症	極常見
	貧血	極常見
	嗜中性白血球減少症	極常見
	白血球數目減少(白血球減少症	極常見
	血小板減少症	極常見
	低凝血酶原症	未知
	免疫性血小板減少症	未知
免疫系統疾患	過敏	常見
	[1]過敏性反應	未知
	[2]過敏性休克	未知
代謝與營養疾患	體重下降/體重減輕	極常見
	厭食	極常見
	腫瘤溶解症候群	未知
	高血脂症	未知
精神疾患	失眠症	常見
	焦慮	常見
	憂鬱	常見
	思考異常	常見
神經系統疾患	[3]頭痛	極常見
	暈眩	極常見
	頭痛	極常見
	感覺異常	極常見
	味覺障礙	極常見
	周邊神經病變	常見
	張力過強	常見
	嗜睡	常見
	運動失調	常見
	痙攣	罕見
	腦水腫	未知
眼睛疾患	結膜炎	極常見
	流淚增加	極常見
	乾眼症	常見
	視乳突水腫	未知
	視網膜出血	未知
耳朵及迷路疾患	耳鳴	不常見
心臟疾患	[4]血壓下降	極常見
	[5]血壓上升	極常見
	[6]跳不規律	極常見
	[7]心悸	極常見
	心臟擴張	極常見
	射血分率下降*	極常見
	[8]心臟衰竭(歷史性)	常見
	[9]心室上頻脈	常見
	心肌病變	常見
	心包膜積水	不常見
	心包炎	未知
	心包限快	未知
	心包膜炎	未知
	心請快縛	未知
	奔馬性心節律	未知
血管疾患	熱潮紅	極常見
	[10]出血型	常見
	血管舒張	常見
	[11]暈厥	常見
呼吸、胸廓及縱隔疾患	[12]呼吸困難	極常見
	咳嗽	極常見
	流鼻血	極常見
	流鼻水	極常見
	[13]肺炎(Pneumonia)	常見
	氣喘	常見
	肺部疾患	常見
	[14]肺積水	常見
	肺炎(Pneumonitis)	罕見
	[15]肺纖維化	未知
	[16]呼吸窘迫	未知
	[17]呼吸困難	未知
	[18]肺浸潤	未知
	[19]急性肺水腫	未知
	[20]急性呼吸窘迫症候群	未知
	[21]支氣管痙攣	未知
	[22]缺氧	未知
	[23]氣喘和度下降	未知
	喉頭水腫	未知
	喉炎呼吸	未知
	肺水腫	未知
	間質性肺炎	未知
胃腸道疾患	腹瀉	極常見
	噁吐	極常見
	噁心	極常見
	[24]嘔吐	極常見
	腹痛	極常見
	消化不良	極常見
	便秘	極常見
	口腔炎	極常見
	痔瘡	常見
	口乾	常見
肝臟疾患	肝細胞損傷	常見
	肝炎	常見
	肝臟腫瘤	常見
	黃疸	罕見
	肝衰竭	未知
皮膚及皮下組織疾患	紅斑	極常見
	皮疹	極常見
	尋麻疹	不常見
	血管水腫	未知
肌肉骨骼及結締組織疾患	關節痛	極常見
	[25]肌肉緊繃	極常見
	肌痛	極常見
	關節炎	常見
	背痛	常見
	骨骼痛	常見
	肌肉痙攣	常見
	頸痛	常見
	肢體疼痛	常見
腎臟及尿道狀況	腎臟疾患	常見
	腹狀腎絲球腎炎	未知
	腎絲球腎炎	未知
	腎衰竭	未知
懷孕期、產褥期、周產期疾患	羊水過少	未知
	胎發育不良	未知
	胎發育不良	未知
生殖系統及乳房疾患	乳房發炎/乳腺炎	常見
全身性與患及注射部位不適	虛弱無力	極常見
	胸痛	極常見
	寒顫	極常見
	疲勞	極常見
	類流行性感冒疾病	極常見
	輸注相關反應	極常見
	疼痛	極常見
	發燒	極常見
	黏膜發炎	極常見
	周邊水腫	極常見
	身體不適	常見
	水腫	常見
傷害、中毒及過程中併發症	跌傷	常見

[1] 有報告指出，該不良反應與死亡有關。
[2] 該不良反應主要與輸注相關反應有關。這些反應無特定的百分比數據可供參考。
[3] 該不良反應出現於anthracycline治療後使用trastuzumab合併治療者及與taxanes併用治療者。

特定不良反應之描述
心臟功能不全
嚴血性心衰竭(美國紐約心臟學會分級之第II-IV級)是一種在trastuzumab治療後常見的不良反應且可能導致死亡。接受trastuzumab治療之病人曾觀察到心臟功能不全的徵狀，例如：呼吸困難、端坐呼吸(orthopnea)、咯嗽加劇、肺水腫、第三心音奔馬律(S3 gallop)、心室射出分率下降/*(參心臟功能不全(4.1))*。
以trastuzumab與化學治療輔助藥物的隨機組臨床試驗中，僅接受化療 (即，未使用trastuzumab) 的病人相較於使用taxane藥物後再接受trastuzumab治療的病人，兩組病人出現3/4級心臟功能不全(尤其是症狀性嚴血性心衰竭)的比例相當(0.3-0.4%)。同時併用trastuzumab及taxane的病人其心臟功能不全的發生率最高(2.0%)。
在輔助輔助治療中，合併使用trastuzumab和低劑量之anthracycline的經驗證為有限/*(參心臟功能不全(4.1))*。
在輔助性化療結束後給予trastuzumab 治療1年之治療組中，追蹤中位數為12個月時，病人發生組的心臟毒性(NYHA)第III-IV級心臟衰竭的比例為0.6%。在試驗BO16348 (HERA)完成8年的中位追蹤期後，接受trastuzumab治療1年組的重度嚴血性心臟衰竭(CHF)(美國紐約心臟學會分級之第III-IV級)發生率為0.8%，而輕微症狀性與無症狀性左心室功能不全的發生率為4.6%。
接受trastuzumab治療且出現重度嚴血性心臟衰竭(CHF)的病人有71.4%是可逆的(定義為事件發生後，至少連續出現間隔次LVEF數值≥50%的情況)。接受trastuzumab治療且出現輕度症狀性與無症狀性左心室功能不全的病人有79.5%是可逆的。大約17%的心臟功能不全伴隨事件係發生於trastuzumab治療完成後。
Trastuzumab IV的轉移性乳癌臨床試驗中，心臟功能不全的發生率也有不同，在trastuzumab併用paclitaxel為9%-12%，相較於paclitaxel單獨使用的1%-4%。若接受trastuzumab單獨治療者，其發生率為6%-9%。併用trastuzumab與anthracycline/ cyclophosphamide者(7%-10%)。在後續含有新穎性之關功能監測的試驗中，接受trastuzumab併用docetaxel的病人其症狀性CHF的發生率為2.2%，相較於docetaxel單獨治療者為0%。在這些試驗中，大多數(79%)出現心臟功能不全的

BACK

據。在一項體內微核分析中，對小鼠靜脈推注劑量高達118毫克/公斤的trastuzumab之後，並未發現任何顯示會對骨髓細胞產生染色體破壞作用的證據。在一項以高達人類每週建議劑量2毫克/公斤體重(≈25倍的trastuzumab來晶注射劑所進行的母食鼠胚生育力研究中，根據月經週期長短及雌性激素濃度的評估結果，並無任何證據顯示會對生育力造成傷害。目前尚未進行過評估trastuzumab對雄性生育力影響的研究。

11.2 動物毒理學及(或)藥理學

生殖毒性研究

曾經對食蟹猴以高達人類每週建議劑量2毫克/公斤體重(≈25倍的trastuzumab來晶注射劑進行生殖毒性研究，結果並未發現任何生育力損害或胎兒受到傷害的證據。不過，許多抗胎細胞都有相當明顯的HER2蛋白過度表現的現象，包括心臟與神經組織；在缺乏HER2的突變小鼠中，胚胎發育停滯即夭亡，針對幾子所進行的研究發現，在胎兒發育階段的初期(孕第20-50天)及後期(孕第120-150天)，trastuzumab會通過胎盤轉移至胎兒體內。

12. 臨床研究

以下章節來自trastuzumab原開發廠之臨床試驗數據。

12.1 乳癌輔助治療

有一項針對兩項總共涵蓋4063名婦女之隨機開放性臨床試驗(研究1和2)(NSABP B31和NCCTG N9831)[及第三項總共涵蓋3386名婦女之隨機開放性臨床試驗(研究3 (BO16348/HERA)，和第四項共涵蓋3222名病人之隨機開放性臨床試驗(研究4 (BCIRG006)]所進行的整合分析曾評估過trastuzumab在患有HER2過度表現型乳癌並接受輔助化學治療之婦女中的安全性與療效表現。

在研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)中，乳房腫瘤樣本必須有HER2過度表現(3+，IHC分析法或基因訊號擴大(FISH)分析法)的限制。在隨機分組之前，HER2試驗的結果必須先經過中央實驗室的確認(研究2 (NCCTG N9831))，或者必須在推薦的實驗室進行(研究1 (NSABP B31))。有下列病史的病人即不符合參與研究的條件：症狀顯示患有活動性心臟病、心電圖檢查、X光檢查或左心室射出分率檢查的結果異常、或未獲控制的高血壓(舒張壓>100 mmHg或收縮壓>200 mmHg)。

病人經隨機分組(1:1)之後，先使用doxorubicin和cyclophosphamide治療，然後再改為單獨使用paclitaxel (AC→paclitaxel)，或是使用paclitaxel加trastuzumab (AC→paclitaxel+trastuzumab)。在這兩項試驗中，病人都是使用doxorubicin 60毫克/平方公尺和cyclophosphamide 600毫克/平方公尺進行四個21天週期的治療。研究1 (NSABP B31)係採用每週一次(80毫克/平方公尺)或每3週一次(175毫克/平方公尺)的方式投予paclitaxel；研究2 (NCCTG N9831)則僅採用每週一次的方式投予paclitaxel。於開始使用paclitaxel當天投予4毫克/公斤體重的trastuzumab，然後再每週投予一次2毫克/公斤的劑量，一共治療52週。病人如果發生嚴重性心臟毒性或出現心室射血分率(LVEF)持續/反覆下降的現象，即永久性地停止trastuzumab的治療*(參見用法用量(2))*。如果是施行放射治療，須待化學治療完成後再開始施行。有ER+及(或)PR+腫瘤的病人均接受荷爾蒙治療。此項整合療效分析的主要評估指標為無疾病存活時間(DFS；定義為自隨機分組後到疾病復發、發生對側乳癌、其他第二種原發性癌症或死亡所經過的時間)。

共有3752位病人被納入AC→paclitaxel+trastuzumab試驗組的整合療效分析，主要評估指標為無疾病存活率(DFS)，接種中位追蹤期為2年。從包含4063位病人的整合分析是在AC→paclitaxel+trastuzumab試驗組3.8年中位追蹤期，於第707位病人死亡時進行預先計畫的整體存活率(OS)最終分析。研究1 (美係將研究1 (NSABP B31)中的兩個研究組以及研究2 (NCCTG N9831)之三個研究組中的兩個研究組的資料予以整合，然後進行療效分析。這些參與主要評估指標為DFS分析之病人的中位年齡為49歲(範圍為22-80歲；有6%=65歲)，有84%為白人、7%為黑人、4%為拉丁美洲裔人、並有4%為亞洲人/太平洋島嶼居民。疾病的特性包括有90%的組織學檢查結果為浸潤性管癌、有38%為T1期腫瘤、有31%有侵犯淋巴結的現象、有27%屬於中度病變、66%屬於高度病變、並有53%為ER+及(或)PR+腫瘤。在隨機分組時，AC→paclitaxel+trastuzumab試驗組在8.3年中位追蹤期後，可評估療效族群的受試者基本特徵顯示為相似。

研究3 (BO16348/HERA)的目的為比較為期1年及2年的每三週一次trastuzumab治療相較於患有HER2陽性早期乳癌病人接受手術治療、化學治療及放射治療(如合適)後的觀察結果，另外並比較為期2年的trastuzumab治療與為期1年的trastuzumab治療效果。被分配至接受trastuzumab的病人會接受起始劑量為8毫克/公斤的trastuzumab，接著接受每三週一次6毫克/公斤劑量共1年或2年。

在研究3中，乳腺腫瘤樣本必須經中央實驗室確認有HER2過度表現(3+，IHC分析法)或基因訊號擴大(FISH分析法)的限制。無淋巴結轉移的病人必須有≥T1c期的原發性腫瘤。有下列病史的病人即不符合參與研究的條件：曾經合心臟衰竭或LVEF<55%、未獲控制的心律不整、須使用藥物控制的心絞痛、具臨床重義的瓣膜性心臟病、心電圖顯示有透壁型心肌梗塞的跡象、控制不良的高血壓(收縮壓>180 mmHg或舒張壓>100 mmHg)。

病人於完成決定性手術並接受至少四個週期的化學治療後進行隨機分組(1:1)，一組未接受任何額外治療(n=1693)，另一組則是使用trastuzumab治療1年(n=1693)。接受乳房腫瘤切除術的病人亦須完成標準的放射治療。患有ER+及(或)PgR+疾病的病人由試驗主持人判定是否進行全身性輔助性荷爾蒙治療，先投予每毫克/公斤體重之起始劑量的trastuzumab，然後再每3週投予一次6毫克/公斤的劑量，一共治療52週。主要的終點評估指標為無疾病存活時間(DFS)，其定義一如研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)。

在3386位隨機分配進入這兩個治療組的病人中，中位年齡為49歲(範圍為21-80歲)，有63%為高加索人，並有13%為亞洲人。疾病的特性：有94%為浸潤性導管癌、有50%為ER+及(或PgR+腫瘤、有57%為淋巴結侵犯陽性、32%為淋巴結侵犯陰性、另外11%的病人則是因先前的新型輔助性化學治療而無法評估其淋巴結侵犯狀態。淋巴結侵犯陰性的病人有60% (1055/1056)具有高危險特徵：在1058位淋巴結侵犯陰性的病人中，有49% (543)屬於ER-及PgR-腫瘤，有47% (512)屬於ER及/或PgR+腫瘤，且至少併有一種下列高危險特徵：病理腫瘤大小超過2公分、屬於第2-3級、或年齡<35歲。在隨機分組之前，有94%的病人曾接受過anthracycline為主的化學治療。

在研究4 (BCIRG006)中，乳房腫瘤樣本必須經中央實驗室確認有HER2基因訊號擴大(僅有FISH+)的現象。病人必須有淋巴結病變或是無淋巴結病變但至少併有下列一種高危險特徵：ER/PR陰性、腫瘤大小>2公分、年齡<35歲、或組織分化程度或細胞核分化程度為第2或3級。有CHF病史、心肌梗塞、第三或四級心律不整、須使用藥物控制的心絞痛、具臨床重義的瓣膜性心臟病、控制不良的高血壓(舒張壓>100毫米汞柱)、和任何有T4或N2或已知有N3或M1的乳癌病人皆不適合。

病人經隨機分組(1:1:1)之後，先使用doxorubicin與cyclophosphamide治療，然後再改為使用docetaxel (AC→T)，或是先使用doxorubicin與cyclophosphamide治療，然後再改為使用docetaxel加trastuzumab (AC→TH)，或是使用docetaxel和carboplatin加trastuzumab (TCH)。在AC-T和AC-TH兩組試驗中，病人都是使用doxorubicin 60毫克/平方公尺和cyclophosphamide 600毫克/平方公尺進行每3週一次共四週期的治療；使用docetaxel 100毫克/平方公尺進行每3週一次共四週期的治療。在TCH組的試驗中，病人使用docetaxel 75毫克/平方公尺和carboplatin (以6毫克/毫升分鐘的AUC作為劑量60分鐘輸注的指標)進行每3週一次共6週期的治療。合併TCH不使用trastuzumab時期，劑量為每週一次(起始劑量為4毫克/公斤，之後劑量改為2毫克/公斤，每週一次)。之後單一療法期間劑量為每3週一次(6毫克/公斤)。一共治療52週。如果施行放射治療，此在化學治療完成後才開始施行。ER+及(或)PR+腫瘤的病人均接受荷爾蒙治療。無疾病存活時間(DFS)分類主要評估指標。在3222位隨機分組的病人中，中位年齡為49歲(範圍為22-74歲；6%≥65歲)。疾病特性：有54%為ER+及(或)PR+和71%為淋巴結侵犯陰性。在隨機分組之前，所有病人皆接受過基本的乳癌手術治療。

研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)、研究3 (BO16348/HERA)和研究4 (BCIRG006)之整合分析的DFS及研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)和研究3 (BO16348/HERA) 之整合分析的OS相關結果如表6所示。研究1和2(NSABP B31和NCCTG N9831) AC→TH試驗組於2年中位追蹤期的DFS時間如圖1所示，8.3年中位追蹤期的OS時間如圖2所示。研究4 (BCIRG006)的DFS時間如圖3所示。在4個研究中，由於在選定DFS分析時下列各分群的病人人數不足，因此無法判定其治療效果是否不同於整體病人人口：低腫瘤組別的病人、以及特定種族的病人(黑人、拉丁美洲裔人、亞洲人/太平洋島嶼病人)，和<65歲的病人。研究1和2的OS風險比未高於1。研究3 (BO16348/HERA)中，病人>50歲(n=1866)的OS風險比率為0.63 (95%信賴區間: 0.51, 0.78)。在實驗要接受體隨性疾病的病人(ER+和/或PR+) (n=2223)，OS風險比率為0.63 (95%信賴區間: 0.51, 0.78)。在實驗要接受體隨性疾病的病人(ER-和/或PR-) (n=1830)，OS風險比率為0.64 (95%信賴區間: 0.51, 0.78)。在實驗要接受體隨性疾病的病人(ER-和/或PR+) (n=2223)，OS風險比率為0.63 (95%信賴區間: 0.51, 0.78)。在實驗要接受體隨性疾病的病人(ER-和/或PR-) (n=1830)，OS風險比率為0.64 (95%信賴區間: 0.52, 0.80)。在腫瘤大小>2公分的病人(n=2448)，OS風險比率為0.67 (95%信賴區間: 0.56, 0.80)。

表6 乳癌輔助治療的療效相關結果[原開發廠品研究1+2 (NSABP B31和NCCTG N9831)、研究3 (BO16348/HERA)和研究4 (BCIRG006)]

	DFS病例	DFS風險比率 (95% CI) p值	死亡	OS風險比率 p值
研究1 + 2[a](NSABP B31和NCCTG N9831)[c]				
AC→TH (n=1872)[b] (n=2031)[c]	133[b]	0.48[d,e] (0.39, 0.59) p<0.0001[e]	289[c]	0.64[d,e] (0.55, 0.74) p<0.0001[e]
AC→TH (n=1880)[b] (n=2032)[c]	261[b]		418[c]	
研究3 (BO16348/HERA)				
化學療法→trastuzumab (n=1693)	127	0.54 (0.44, 0.67) p<0.0001[f]	31	0.75 p=NS[g]
化學療法→觀察組 (n=1693)	219		40	
研究4 (BCIRG006)[h]				
TCH (n=1075)	134	0.67 (0.54 - 0.84) p=0.0006[e]	56	
AC→TH (n=1074)	121	0.60 (0.48 - 0.76) p<0.0001[d,e]	49	
AC→TH (n=1073)	180		80	

CI=信賴區間。

[a] 研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)療法：先使用doxorubicin和cyclophosphamide，然後再改為使用paclitaxel (AC→T)或paclitaxel加trastuzumab (AC→TH)。

[b] AC→TH試驗組療效可評估族群主要評估指標為DFS，中位追蹤期為2年。

[c] 療效可評估族群在707位病人死亡後進行最終OS分析(AC→TH試驗組，中位追蹤期8.3年)

[d] 風險比率的估算係利用Cox回歸分析法，並依臨床試驗、預定的paclitaxel療程、雙性淋巴結的數目、以及荷爾蒙接受體的狀態進行分層。

[e] 分層對數等級檢定法。

[f] 對數等級檢定法。

[g] NS=不具意義。

[h] 研究4 (BCIRG006)療法：先使用doxorubicin and cyclophosphamide，然後再改為使用docetaxel (AC→T)或docetaxel加trastuzumab (AC→TH)；另一為docetaxel和carboplatin加trastuzumab (TCH)。

[i] 每一項比較的雙尾alpha值為0.025。

表7 療效結果[原開發廠品研究3 (BO16348/HERA)：12個月*及8年中位追蹤期結果**

	中位追蹤期 12個月		中位追蹤期 8年	
參數	觀察結果 N=1693	Trastuzumab 1年 N=1693	觀察結果 N=1693***	Trastuzumab 1年 N=1702***
無疾病存活率 - 出現事件的病人數 - 未出現事件的病人數 相較於觀察結果的P-值 相較於觀察結果的風險比率	219 (12.9%) 1474 (87.1%) <0.0001 0.54	127 (7.5%) 1566 (92.5%)	570 (33.6%) 1127 (66.4%) <0.0001 0.76	471 (27.7%) 1231 (72.3%)
無復發存活率 - 出現事件的病人數 - 未出現事件的病人數 相較於觀察結果的P-值 相較於觀察結果的風險比率	208 (12.3%) 1485 (87.7%) <0.0001 0.51	113 (6.7%) 1580 (93.3%)	506 (29.8%) 1191 (70.2%) <0.0001 0.73	399 (23.4%) 1303 (76.6%)
無遠端疾病存活率 - 出現事件的病人數 -未出現事件的病人數 相較於觀察結果的P-值 相較於觀察結果的風險比率	184 (10.9%) 1508 (89.1%) <0.0001 0.50	99 (5.8%) 1594 (94.6%)	488 (28.8%) 1209 (71.2%) <0.0001 0.76	399 (23.4%) 1303 (76.6%)
整體存活率(死亡) -出現事件的病人數 -未出現事件的病人數 相較於觀察結果的P-值 相較於觀察結果的風險比率	40 (2.4%) 1653 (97.6%) 0.24 0.75	31 (1.8%) 1662 (98.2%)	350 (20.6%) 1347 (79.4%) 0.0005 0.76	278 (16.3%) 1424 (83.7%)

* 共同主要指標1年無疾病存活時間(DFS)相較於觀察結果，符合預先定義的統計邊界

** 最終分析(包括52%的病人由觀察組換至trastuzumab組)

*** 由於每少數病人於12個月中位追蹤期今終的截止日後接受隨機分配，故整體樣本數出現差異

比較接受1年trastuzumab治療與觀察結果之期中療效分析的療效結果超過計畫書預先定義的統計邊界，完成12個月的中位追蹤期後，無疾病存活率(DFS)的風險比率(HR)為0.54 (95%信賴區間: 0.44, 0.67)，說明trastuzumab組在2年無疾病存活率有7.6個百分點(65.8%對78.2%)的絕對效益。

於8年中位追蹤期結束後進行最終分析，結果顯示為期1年的trastuzumab治療相較於觀察組的研究結果可降低24%的風險(HR=0.76, 95%信賴區間: 0.67, 0.86)，此說明1年的trastuzumab治療在8年無疾病存活率有6.4個百分點的絕對效益。

在這最終分析中，trastuzumab治療延長兩年至未出現轉移治療1年的效益已不再具有意義。在這期間，trastuzumab治療與HR=0.99 (95%信賴區間: 0.87, 1.13)，p值=0.90且整體存活時間HR=0.98 (0.83, 1.15); p值=0.78)，2年治療組的無症狀性心臟功能不全發展發生率達1%(8.1%相較於1年治療組的4.6%)。相較於1年治療組(16.3%)，2年治療組出現至少一次第3或第4級不良事件的病人數(20.4%)較高。

綜合分析NSABP B31和NCCTG N9831研究的結果，其早期乳癌病人個別至手術可除的高風險乳癌總女，所測的高風險是指HER2陽性及腋下淋巴結為陽性反應，或HER2陽性及腋下淋巴結為陰性反應但合併有高風險特質者(腫瘤大小>1公分且雌激素受體為陰性反應，或腫瘤大小>2公分但不滿足荷爾蒙狀態為何)。Trastuzumab和paclitaxel合併治療在AC化學治療之後給予，Paclitaxel的結果方式如下：

• Paclitaxel靜脈給藥-80 mg/m²/週連續靜脈輸注方式給藥，每週給藥一次，共給藥12週，或

• Paclitaxel靜脈給藥- 175 mg/m²/以連續靜脈輸注方式給藥，每3週給藥一次，共給藥4個週期(每個週期的第一天給藥)。

表8 最終DFS分析時的療效結果概要[原開發廠品NSABP B31及NCCTG N9831試驗的綜合分析]*

參數	AC→P (2032人)	AC→PH (1672人)	相對於AC→P組的P值	相對於AC→P組的風險比 (95%信賴區間)
無疾病存活 出現事件的病人數(%)	261 (15.5)	133 (8.0)	<0.0001	0.48 (0.39, 0.59)
遠端復發 出現事件的病人數(%)	193 (11.5)	96 (5.7)	<0.0001	0.47 (0.37, 0.60)
死亡(整體存活事件) 出現事件的病人數(%)	92 (5.5)	62 (3.7)	0.014**	0.67 (0.48, 0.92)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* AC→P組與AC→PH組的病人其追蹤期中位數分別為1.8年及2.0年

**AC→PH相較於AC→P之OS的p值沒有超過預設的統計臨界值

來源：臨床試驗報告的表15：B-31及N9831之整合分析，2006年2月4日，Genentech, Inc。

若從無疾病之存活時間(DFS)的主要療效指標來看，paclitaxel化學治療再加上trastuzumab可使疾病復發的風險降低52%。若從風險比轉換成一個絕對效益來比較，意即三年無疾病狀態之存活率，可以看出AC→PH (trastuzumab)治療組的療效優於AC→P組11.8% (87.2%對75.4%)。

當70位病人死亡時，進行NSABP B31及NCCTG N9831試驗之綜合分析所預先計畫的OS最終分析(AC→PH組別的追蹤中位數為8.3年)，統計結果顯示，以AC→PH方式治療與AC→P相比，可顯著改善OS (分層HR=0.64；95% CI (0.55,0.74)；對數等級p值<0.0001)。8年時，AC→PH組及AC→P組的存活率經估算分別為86.9%及79.4%。絕對效益為7.4% (95% CI 4.9%, 10.0%)。

NSABP B-31及NCCTG N9831試驗綜合分析的最終OS結果整理於下表：

表9 原開發廠品NSABP B31及NCCTG N9831試驗綜合分析的最終整體存活分析：

參數	AC→P (2032人)	AC→PH (2031人)	與AC→P相比的p值	與AC→P相比的風險比(95% CI)
死亡(OS事件)： 出現事件的病人數(%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	<0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

A：doxorubicin；C：cyclophosphamide；P：paclitaxel；H：trastuzumab

圖1 接受乳癌輔助治療之病人中的無疾病存活時間[原開發廠品研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)]

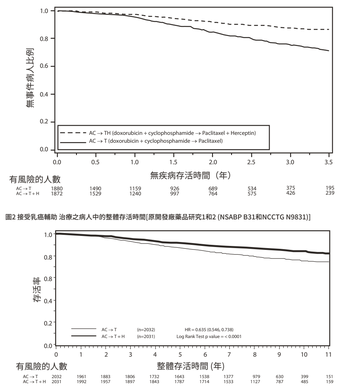
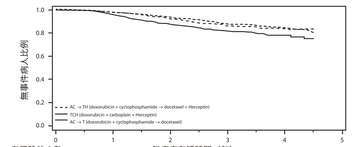


圖2 接受乳癌輔助 治療之病人中的整體存活時間[原開發廠品研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)]

圖3 接受乳癌輔助治療病人的無疾病存活時間[原開發廠品研究4 (BCIRG006)]



針對有中央實驗室試驗數據之研究2和研究3 (NCCTG N9831 和 BO16348/HERA)中的病人進行探索性的分析，藉以確認HER2過度表現或基因訊號擴大檢測結果不同之情況下的DFS。結果如表10所示。在研究2 (NCCTG N9831)中，除了IHC 3+/FISH+子群體之外，其他子群體的病例數都很少，該子群體有有資料的病人中即佔了81%。由於病例數太少，因此並無法做出關於其他分群中之療效表現方面的明確結論。研究3 (BO16348/HERA)中的病例數足以證實可對IHC 3+/FISH不明及FISH+/IHC不明這兩個子群體中的DFS進生明顯的影響。

表10 原開發廠品研究2和3 (NCCTG N9831/BO16348/HERA)中，HER2過度表現或基因訊號擴大檢測結果不同之情況下的治療結果

	研究2 (NCCTG N9831)			研究3 (BO16348/HERA)		
HER2 分析結果*	病人 人數	風險比率 DFS (95% CI)		病人 人數	風險比率 DFS (95% CI)	
IHC 3+						
FISH(+)	1170	0.42 (0.27, 0.64)		91	0.56 (0.13, 2.50)	
FISH (-)	51	0.71 (0.04, 11.79)		8	----	
FISH不明	51	0.69 (0.09, 5.14)		2258	0.53 (0.41, 0.69)	
IHC<3+/ FISH(+)	174	1.01 (0.18, 5.65)		299[a]	0.53 (0.20, 1.42)	
IHC不明/ FISH(+)	----	----		724	0.59 (0.38, 0.93)	

* 在中央實驗室利用HercepTest進行IHC分析，利用PathVysion進行FISH分析。

[a] 在研究3 (BO16348/HERA)中，此類別的所有病例都屬於IHC 2+。

在前導性輔助治療中，研究6 (MO16432/NOAH)是一個多中心隨機分配的試驗，該試驗設計在於探討同時使用trastuzumab與前導性化學治療，包含anthracycline類和taxane類(AP+H接著給予P+H，接著給予CMF+H，接著給予輔助藥物trastuzumab，總療程共1年)的臨床使用率。該試驗收納初步計劃為期兩年(第三期)或發生性別之早期乳腺癌病人。有HER2+腫瘤的病人被隨機分配至使用接受前化學治療與trastuzumab藥物和隨後輔助治療組，或單獨使用前化學治療組。

在研究8 (MO16432/NOAH)中，trastuzumab同時併用10個週期的前導性化學治療。

Trastuzumab組：

(手術前)給予治療的方法如下所示(共接受1個週期的trastuzumab)：

• Doxorubicin 60毫克/平方公尺和paclitaxel 150毫克/平方公尺及trastuzumab (起始劑量6毫克/公斤，接著給予維持劑量6毫克/公斤)，每3週一次共3週期。

接著給予

• Paclitaxel 175毫克/平方公尺和trastuzumab 6毫克/公斤，每3週一次共4個週期。

接著給予

• 在第一天和第5天給予cyclophosphamide+methotrexate及5-fluorouracil (CMF)，每4週一次，為期3個週期。在此同時，每3週給予一次trastuzumab，共4個週期。

(手術後)

• 額外單獨給予trastuzumab，每3週一次，直到完成，從開始使用trastuzumab治療算起總共一年的療程。

研究8 (MO16432/NOAH)的療效結果摘要如下表。在trastuzumab組，中位追蹤期為3.8年。

原開發廠品研究8 (MO16432/NOAH)的療效分析概要

參數	化學療法 +Trastuzumab (n=115)	單獨使用化學療法 (n=116)	
無事件存活期 事件發生之病人數	46	59	風險比率 (95% CI) 0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
整體病理完全反應* (95% CI)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	P<0.0014

*定義為乳房及腋窩淋巴結都沒有任何侵入性癌症

Trastuzumab組約3年的無事件存活率的估計有13個百分點(65% vs 52%)的優勢。

12.2 轉移性乳癌

有一項與化學療法併用的隨機對照性臨床試驗(研究5 (H0648g)，n=469位病人)及一項開放性單一藥物臨床試驗(研究6 (H0648g)，n=222位病人)曾針對患有轉移性乳癌的婦女探討過使用trastuzumab治療的安全性與療效。這兩項試驗的研究對象都是腫瘤有HER2蛋白過度表現之現象的轉移性乳癌病人。只要中央實驗室所進行的免疫組織化學評估顯示其腫瘤組織有第2或第3級的過度表現現象(以0至3級的量表進行評估)，該名病人即符合參與研究的條件。

先前未曾接受治療的轉移性乳癌(研究5 (H0648g))

研究5 (H0648g)是一項針對450位先前未曾使用化學療法治療轉移性病變之轉移性乳癌婦女病人所進行的多中心、隨機、開放性臨床試驗。以IHC(臨床試驗分析法，CTA)進行腫瘤樣本檢測，並以0、1+、2+或3+的方式評定等級，3+表示陽性程度最高。只有2+或3+陽性腫瘤的病人可參與研究的為接受節檢之病人的33%)。病人經隨機分組之後，一組僅接受化學治療，另一組則是與trastuzumab併用，trastuzumab的給藥方式為靜脈輸注一劑4毫克/公斤體重的起始劑量，然後再每週輸注一劑2毫克/公斤體重的劑量。對先前曾使用anthracycline進行輔助治療的病人，所採用的化學治療為paclitaxel (每21天以3小時的時間輸注175毫克/平方公尺，至少進行6個週期)；其餘所有病人則是使用anthracycline加cyclophosphamide進行化學治療(AC：doxorubicin 60毫克/平方公尺或epirubicin 75毫克/平方公尺加600毫克/平方公尺的cyclophosphamide，每21天為一週期，共進行6個週期)。在這項研究中經隨機分組後僅接受化學治療的病人，有65%於出現疾病穩定現象時開始接受trastuzumab的治療，並成為另一項延長研究的一部份。

由一個獨立療效反應評估委員會進行評估的結果顯示，和隨機分組後僅接受化學治療的病人相比較，隨機分組後接受trastuzumab與化學療法治療的病人出現疾病穩定化現象的中位時間明顯較晚。整體療效反應率(ORR)較高。中位療效反應持續時間也較長。隨機分組後接受trastuzumab與化學療法治療之病人的中位存活時間也較長(參見表11)。在接受trastuzumab加paclitaxel治療以及接受trastuzumab加AC治療的病人中都可觀察到這些治療效果；不過，此效果的程度以paclitaxel治療組較高。

表11 原開發廠品研究5 (H0648g)：做為轉移性乳癌之第一線治療藥物時的療效結果

	綜合結果		Paclitaxel治療組		AC治療組	
	Trastuzumab +所有 化學療法 (n=235)	所有 化學療法 (n=234)	Trastuzumab +Paclitaxel (n=92)	Paclitaxel (n=96)	Trastuzumab +AC[a] (n=143)	AC (n=138)
主要指標						
中位TTP (月)[b]	7.2	4.5	6.7	2.5	7.6	5.7
95% CI	7, 8	4, 5	5, 10	2, 4	7, 9	5, 7
p值[c]	<0.0001		<0.0001		<0.002	

FP: Fluoropyrimidine/cisplatin

FP+H: Fluoropyrimidine/cisplatin + trastuzumab

[a] 勝算比(odds ratio)

次要指標						
整體療效反應率[a]	45	29	38	15	50	38
95% CI	39, 51	23, 35	28, 48	8, 22	42, 58	30, 46
p值[a]	<0.001		<0.001		0.10	
中位療效反應持續時間(月)[b]	8.3	5.8	8.3	4.3	8.4	6.4
25%, 75% 四分位數	6, 15	4, 8	5, 11	4, 7	6, 15	4, 8
中位存活時間(月)[b]	25.1	20.3	22.1	18.4	26.8	21.4
95% CI	22, 30	17, 24	17, 29	13, 24	23, 33	18, 27
p值[a]	0.05		0.17		0.16	

[a] AC = Anthracycline (doxorubicin或epirubicin)與cyclophosphamide。

[b] 由一個獨立的療效反應評估委員會進行評估。

[c] Kaplan-Meier分析法。

[d] 對數等級檢定法。

[e] χ2檢定法。

研究5 (H0648g)的數據顯示，有利的治療效果大部份僅限於HER2蛋白過度表現程度最高(3+)的病人(參見表12)。

表12 原開發廠品研究5 (H0648g)中，HER2過度表現或基因訊號放大檢測結果不同之情況下的治療效果

HER2分析結果	病人人數 (N)	出現疾病穩定現象之時間的相對風險[a] (95% CI)	死亡的相對風險[a] (95% CI)
CTA 2+ 或3+	469	0.49 (0.40, 0.61)	0.80 (0.64, 1.00)
FISH (+)[a]	325	0.44 (0.34, 0.57)	0.70 (0.53, 0.91)
FISH (-)[a]	126	0.62 (0.42, 0.94)	1.06 (0.70, 1.63)
CTA 2+	120	0.76 (0.50, 1.15)	1.26 (0.82, 1.94)
FISH (+)	32	0.54 (0.21, 1.35)	1.31 (0.53, 3.27)
FISH (-)	83	0.77 (0.48, 1.25)	1.11 (0.68, 1.82)
CTA 3+	349	0.42 (0.33, 0.54)	0.70 (0.51, 0.90)
FISH (+)	293	0.42 (0.32, 0.55)	0.67 (0.51, 0.89)
FISH (-)	43	0.43 (0.20, 0.94)	0.88 (0.39, 1.98)

[a] 在研究所收錄的469位病人中，有451位有FISH檢測結果。

[b] 相對風險係指trastuzumab加化學療法治療與中出現疾化現象或死亡的風險和化學治療組相比較的結果。

先前曾接受治療的轉移性乳癌(研究6 (H0648g))

有一項針對先前曾使用一或兩種化學療法治療像父張發生轉移性病變之HER2過度表現型轉移性乳癌病人所進行的多中心、開放性、單一研究組臨床試驗(研究6 (H0648g))曾探討使用trastuzumab做為單一治療藥物的效果。在222位登試病人中，有69%先前曾接受輔助性的化學治療，有69%先前曾使用過化學療法治療轉移病變，並有2%先前曾接受骨髓清除治療合併造血幹細治療。受試病人的治療方式為靜脈輸注一劑4毫克/公斤的起始劑量，然後再每週靜脈輸注一劑2毫克/公斤的劑量。

由一個獨立療效反應評估委員會進行評估的結果顯示，ORR (完全療效反應+部份療效反應)為14%。其中的完全療效反應率為2%。部份療效反應為12%。完全療效反應復原於腫瘤部位個別的皮膚與淋巴結的病人。腫瘤被測試率為CTA 3+之病人中的整體療效反應率為18%。在檢測結果為CTA 2+的病人中則為6%。

轉移性乳癌三週一次療程

非比較性單一治療及合併治療之試驗的療效結果摘要如下表：

參數	單一治療		合併治療	
	Trastuzumab[1] N=105	Trastuzumab[1] N=72	Trastuzumab 加 Paclitaxel[1] N=32	Trastuzumab 加 Docetaxel[1] N=110
反應率(95%CI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41-76)	73% (63-81)
中位反應持續時間(月) (範圍)	10.1 (2.8-35.6)	7.9 (2.1-18.8)	10.5 (1.8-21)	13.4 (2.1-55.1)
中位TTP(月) (95%CI)	3.4 (2.8-4.1)	7.7 (4.2-8.3)	12.2 (6.2-ne)	13.6 (11-16)
中位存活時間(月) (95%CI)	ne	ne	ne	47.3 (32-ne)

TTP = 惡化時間(time to progression)；"ne"表示無法評估或尚未達到。

1. 試驗WO16229：起始劑量為6毫克/公斤，接著以6毫克/公斤的劑量，每三週一次。
2. 試驗MO16982：起始劑量為每週一次，每次6毫克/公斤，共三週；接著以每三週一次的週期，每次給予6毫克/公斤。
3. BO15935
4. MO16419

合併使用trastuzumab及anastrozole

Trastuzumab已經anastrozole併用用於HER2過度表現、荷爾蒙受體(即雌激素受體[ER])及/或黃體激素受體(PR)陽性之轉移性乳癌病人的第一線治療。Trastuzumab併用anastrozole組的無惡化存活率為anastrozole組的兩倍(4.8個月 vs 2.4個月)。在其他參數部份，觀察到合併治療的優勢為：整體反應(16.5% vs 6.7%)；臨床利益比率(42.7% vs 27.9%)；疾病穩定時間(4.8個月vs 2.4個月)。針對反應時間及反應持續時間，兩組之間沒有差異。合併治療組病人的整體存活時間中間值延長了4.6個月，但其差異並不具統計學上之顯著性；然而單獨使用anastrozole組有超過半數的病人在疾病惡化後交叉沒配至使用trastuzumab的療法。相較之下，併用trastuzumab及anastrozole的病人有52%存活超過兩年，而單獨使用anastrozole者則有45%。

12.3 轉移性胃癌

研究7 (BO18255/TOGA)的療效結果摘錄於表13。被收納的病人為先前未曾接受過治療、HER2陽性、無法手術且無法接受治療性療法(curative therapy)之局部晚期或復發及/或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病人。不論是否接受trastuzumab，受試病人皆接受capecitabine/5-FU+cisplatin治療。Capecitabine劑量為1000 mg/m²，口服每天兩次共14天；每三週為一週期，進行6個週期。5-FU之劑量為800 mg/m²/day連續靜脈輸注5天，每三週為一週期，進行6個週期。Cisplatin之劑量為80 mg/m²，每三週給予一次(Day 1)，共進行6個週期。其主要指標為整體存活，亦即從隨機分配日起至因任何原因死亡的時間。在分析時總共有340位被隨機分配的病人死亡；控制組182位(62.8%)、治療組167位(56.8%)。其主要死亡原因是和潛在的癌症有關。

相較於capecitabine/5-FU+cisplatin組，trastuzumab+capecitabine/5-FU+cisplatin組的整體存活有顯著改善(p=0.0046，Log-Rank test)。Capecitabine/5-FU+cisplatin組的中