



*(見用法用量)*。如果果施行放射治療，須待化學治療完成後再開始施行。有ER+及(或)PR+腫塊的病人都接受荷爾蒙治療。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+Herceptin試驗組的整合療效分析，主要評估指標為無疾病存活率(DFS)，接續中位追蹤期為2年。從包含4063位病人的整合分析是在AC→paclitaxel+Herceptin試驗組8.3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。研究人員係將研究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/太平洋群島居民。疾病的特性包括有90%的組織學檢查結果為浸潤性乳癌，有38%為T1期腫瘤，有91%有腋淋巴結的現象，有27%屬於中度高度、66%屬於中度高度，並有53%有ER+及(或)PR+腫塊的時期，AC→paclitaxel+Herceptin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Herceptin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Herceptin治療與為期1年的Herceptin治療效果。被分配至接受Herceptin的病人會接受起始劑量為8毫克/公斤的Herceptin，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，乳房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)的現象。無淋巴結病變的病人必須有≥T1期的原發性腫瘤。有下列列出的病人即不符合參與研究的條件：鬱血性心臟衰竭或LVEF<55%、未獲控制的心律不整、須使用藥物控制的心絞痛、具臨床意義的瓣膜性心臟病、心電圖顯示有造型型心電圖複跡的跡象、控制不良的高血壓(收縮壓>180 mm Hg或舒張壓>100 mm Hg)。

病人於完成決定性化療後，每四個週期的化學治療後進行隨機化療1年(1:1)，一組未接受任何額外治療(n=1693)，另一組則是使用Herceptin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。先給予8毫克/公斤體重之起始劑量的Herceptin，然後再每三週給予一次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83%為高加索人，並有13%為亞洲人。疾病的特性：有94%為浸潤性管腺癌、有50%為ER+及(或)PR+腫瘤，有57%為淋巴結侵犯性癌、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96% (1055/1098)具有無危險特徵；在1098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PgR+腫瘤，且至少併有一種下列高危險特徵：病腫瘤大小超過2公分、癌芽≥2.3級、或年齡<35歲。在隨機分組之前，有94%的病人曾接受以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。病人必須有淋巴結侵犯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CHI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、具臨床意義的瓣膜性心臟病、控制不良的高血壓(舒張壓>100毫米汞柱)、和任何有T4、N2或已知名N3或M1的乳癌病人皆不適合。病人經隨機分配(1:1)之後，先使用doxorubicin與cyclophosphamide治療，然後再改為使用doctaxel (AC→T)，或是先使用doxorubicin與cyclophosphamide治療，然後再改為使用doctaxel+Herceptin (AC→TH)，或是使用doctaxel與carboplatin加Herceptin (TCH)。在AC→TH或AC→TH+Herceptin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doctaxel 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doctaxel 75毫克/平方公尺和carboplatin (以毫克/毫升/分鐘的AUC作為30至60分鐘輸注的指標)進行每3週一次共6個期的治療。合併T或T/CT的Herceptin時間，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)，之後第一療法時間則量為每3週一次(6毫克/公斤)，一共治療52週。如果有施行放射治療，此在化學治療完成後才開始施行。有ER+及(或)PR+腫瘤的病人都接受荷爾蒙治療。無疾病存活時間(DFS)仍是主要評估指標。在3222位隨機分配的病人中，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%為淋巴結侵犯陽性。在隨機分組之前，所有病人皆接受過基本的乳房手術治療。

研究1 (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時間則如圖3所示。在一個研究中，由於在選定DFS分析時下列各分析中的病人數不足，因此無法判定其治療效果是否不同於整體病人人口：低腫瘤級別的病人、以及特定種族的病人(黑人、拉丁美洲裔人、亞洲人/太平洋群島裔人)，和>65歲的病人。研究1和2的OS風險比率为0.64 (95%信賴區間：0.55, 0.74)。在8.3年中位追蹤期[AC→TH]，AC→TH試驗組的存活率估計為86.9%，AC→T試驗組為79.4%。研究1和2的最終OS分析結果顯示，OS的效益依年紀、質爾蒙接受受狀態、陽性淋巴結數量、腫瘤大小及級別(grade)、手術/放射治療，與整體族群的治療效益一致。病人≤50歲(n=2197)的OS風險比率为0.65 (95%信賴區間：0.52, 0.81)，病人>50歲(n=1866)的OS風險比率为0.63 (95%信賴區間：0.51, 0.78)。在質爾蒙接受體陽性疾病的病人(ER+和(或)PR+) (n=2223)，OS風險比率为0.63 (95%信賴區間：0.51, 0.78)。在質爾蒙接受陰性疾病的病人(ER-和(或)PR-) (n=1830)，OS風險比率为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風險比率为0.67 (95%信賴區間：0.56, 0.80)。

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

CI=信賴區間。

<sup>a</sup> 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Herceptin (AC→TH)。

<sup>b</sup> 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。<sup>c</sup> 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)。

<sup>d</sup> 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、陽性淋巴結的數目、以及荷爾蒙接受體的狀態進行分析。

<sup>e</sup> 分層對等級檢定法。

<sup>f</sup> 對數等級檢定法。

<sup>g</sup> NS=不具意義。

<sup>h</sup> 研究4 (BCIRG006)療法：先使用doxorubicin和cyclophosphamide，然後再改為使用doctaxel (AC→T)或doctaxel加Herceptin (AC→TH)；另一為doctaxel和carboplatin加Herceptin (TCH)。

<sup>i</sup> 每一項比較的雙尾alpha值為0.025。

	中位追蹤期12個月	中位追蹤期8年		
參數	觀察結果 N=1693	Herceptin 1年 N=1693	觀察結果 N=1697***	Herceptin 1年 N=1702***
無疾病存活率				
- 出現事件的病人數	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
- 未出現事件的病人數	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
相較於觀察結果的P-值		<0.0001		<0.0001
相較於觀察結果的風險比率		0.54		0.76
無遠端疾病存活率				
- 出現事件的病人數	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	399 (23.4%)
- 未出現事件的病人數	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)
相較於觀察結果的P-值		<0.0001		<0.0001
相較於觀察結果的風險比率		0.51		0.73
無遠端疾病存活率				
- 出現事件的病人數	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
- 未出現事件的病人數	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
相較於觀察結果的P-值		<0.0001		<0.0001
相較於觀察結果的風險比率		0.50		0.76
整體存活率(死亡)				
- 出現事件的病人數	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
- 未出現事件的病人數	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
相較於觀察結果的P-值		0.24		0.0005
相較於觀察結果的風險比率		0.75		0.76

\*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Herceptin組)

\*\*\*由於有少數病人於12個月中位追蹤期分析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Herceptin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% CI 0.44, 0.67)，說明Herceptin組在2年無疾病存活率有7.6個百分點(85.8%對78.2%)的絕對改善。

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Herceptin治療相較於僅進行觀察的研究結果可降低2.4%的風險(HR=0.76, 95% CI 0.67, 0.86)，此說明1年的Herceptin治療在8年無疾病存活率有6.4個百分點的絕對效益。

在此最終分析中，Herceptin治療延長兩年並未出現優於治療1年的效益(52%與51%病人1年意向治療(ITT)族群的無疾病存活時間HR=0.99 (95% CI: 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現象發生率增加(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三或第四級不良事件的病人數(20.4%)較高。綜合分析NSABP B31研究及NCCTG N9831 研究的結果，其早期乳癌病人侷限於手術可切除的高危險乳癌婦女，所謂的高危險是指HER2陽性及腋下淋巴結有陽性反應、或HER2陽性及腋下淋巴結有陽性反應但合併有高危險特徵者(腫瘤大小>1公分且腫塊數量變為陰性反應，或腫瘤大小>2公分但不論其荷爾蒙狀態為何)。Herceptin+paclitaxel合併治療在AC化學治療之後給予。Paclitaxel的給藥方式如下：<sup>a</sup> Paclitaxel靜脈輸給80 mg/m<sup>2</sup>以連續靜脈輸注方式給藥，每週給藥一次，共給藥12週，或<sup>b</sup> Paclitaxel靜脈輸給175 mg/m<sup>2</sup>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7 最終DFS分析時的療效結果概要(NSABP B31及NCCTG N9831試驗的綜合分析)<sup>a</sup>：**

參數	AC→P (1679A)	AC→PH (1672A)	相對於AC→P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(整體事件事件)				
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
<sup>a</sup> AC→P組及AC→PH組的病人其追蹤期中位數分別為1.8年及2.0年
<sup>b</sup> AC→PH相較於AC→P之OS的p值沒有超過預設的統計顯著性
<sup>c</sup> 來源：臨床試驗報告表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Herceptin可使高危險復發的風險降低52%。若從風險比轉換成一個絕對效益來比較，即約三年無疾病狀態之存活率，可看出AC→PH (Herceptin)治療組的療效優於AC→P組(81.8%對75.4%)。當707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)的追蹤中位數為8.3年。統計結果顯示，AC→PH方式治療與AC→P相比，可顯著改善OS (生存HR=0.64；95% CI [0.55, 0.74]；對數等級化p<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74.9%，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：

參數	AC→P (2032A)	AC→PH (2031A)	與AC→P 組相比的p值	與AC→P組相比的風險比(95% CI)
死亡(OS事件)：				0.64
出現事件的病人數(%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	<0.0001	(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[研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)]

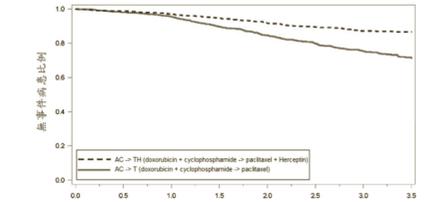


圖2 接受乳癌輔助治療之病人中的整體存活時間[研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)]

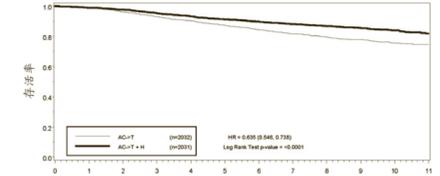
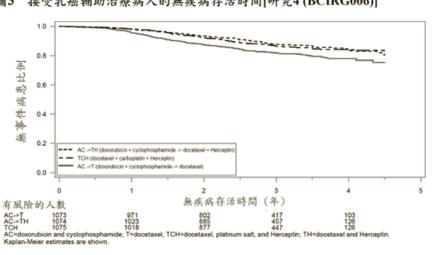


圖3 接受乳癌輔助治療病人的無疾病存活時間[研究4 (BCIRG006)]



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9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，該子群體在有資料的病人中即佔了81%。由於病例數太少，因此無法做出關於其他分群之療效表現方面的明確結論。研究3 (BO16348/HERA)中的病例數是足以證實可對IHC 3+/FISH不明及FISH+/IHC不明這兩個子群體中的DFS產生明顯的影響。

	研究2 (NCCTG N9831)	研究3 (BO16348/HERA)		
HER2分析結果	病人人數	風險比率(95% CI)	病人人數	風險比率(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 <sup>b</sup>	0.53 (0.20, 1.42)
IHC不明/FISH(+)	----	----	724	0.59 (0.38, 0.93)

<sup>a</sup> 在中央實驗室利用HercepTest進行IHC分析，利用PathVysion進行FISH分析。<sup>b</sup> 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8 (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Herceptin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Herceptin，總療程共1年的臨床使用率。有HER2腫瘤的病人被隨機分配至併用接受前導性化學治療與Herceptin前和術後輔助治療組、或單獨使用前化學治療組。在研究8 (MO16432/NOAH)中，Herceptin同時併用10個週期的前導性化學治療、Herceptin；(手術前)給予治療的方式如下所示(共接受17個週期的Herceptin)：

<sup>a</sup>相對風險係指Herceptin加化學療法治療組中出現惡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 (H0649g)]

有一項針對先前曾使用一或兩種化學療法治療後又復發的轉移性病變之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 (H0649g)]曾探討使用Herceptin做為第一治療藥物的效果。在222位受試病人中，有66%先前曾接受輔助性的化學治療，有68%先前曾使用兩種化學療法治療轉移性病變，並有25%先前曾接受骨髓清除治療合併造血救活治療。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Herceptin。

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%。完全療效反應僅見於病變部位侷限於皮膚與淋巴結的病人。腫瘤檢測結果為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表14：

參數	單一治療		合併治療	
	Herceptin <sup>1</sup>	Herceptin <sup>2</sup>	Herceptin加Paclitaxel <sup>1</sup>	Herceptin加Docetaxel <sup>1</sup>
反應率(95%CI)	N=105	N=72	N=32	N=110
	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
中位反應時間(月)	10.1	7.9	10.5	13.4
(範圍)	(2.8-35.6)	(2.1-18.8)	(1.8-21)	(2.1-55.1)
中位ITT(月) <sup>a</sup>	3.4	7.7	12.2	13.6
(95%CI)	(2.8-4.1)	(4.2-8.3)	(6.2-nc)	(11-16)
中位存活時間(月)	nc	nc	nc	47.3
(95%CI)				(32-nc)

TTT=惡化時間(time to progression)；“nc”表示無法評估或未達到。

<sup>1</sup>試驗WO16229：起始劑量為8毫克/公斤，接著以6毫克/公斤的劑量，每三週一次。

<sup>2</sup>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。

<sup>3</sup>BO15935

<sup>4</sup>MO16419

*合併使用Herceptin及anastrozole*
Herceptin已與anastrozole併用用於HER2過度表現、荷爾蒙受體(即雌激素受體[ER]及/或黃素激受體[PR])陽性的轉移性乳癌病人的第一線治療。Herceptin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%)；惡病死亡時間(4.8個月 vs 2.6個月)，針對反應時間及反應持續時間，而兩者之間沒有差異。合併治療組病人的整體存活時間則延長了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又分配至併用含Herceptin的療法，相較之下，併用Herceptin及anastrozole的病人有52%存活超過兩年，而單獨使用anastrozole者則有45%。

### 13. 藥劑特性

### 13.1 儲存

超過包裝上所標示的使用期限(EXP)之後，請勿使用。

玻璃小瓶應儲存在2°-8° C，不可冷凍。儲存於原包裝內以避免光照。

玻璃小瓶置於室溫下不可超過6小時(不可儲存在30°C以上)。

### 13.2 特殊注意事項，處理和丟棄

使用適當的菌苗技術。

600 mg/5 mL溶液不需稀釋，可直接使用。

注射藥品在給予前，應目視檢查是否有顆粒或變色的情形。

Herceptin皮下注射劑只能單次使用。

從從生產的觀點來看，由於本品不含有任何抗微生物的防腐劑，所以當藥品從玻璃小瓶移入注射針筒後，應立即使用。如果不立即使用，製劑應係保存在控制及驗證的無菌條件下。當藥品從玻璃小瓶移入注射針筒後，於2°-8° C保存48小時，之後在無放射光源之室溫下(不超過30° C)置放6小時，仍能維持化學上和物理上的穩定。若之前藥品曾暴露於室溫下，則室溫下的暴露時間不得累計在*(見1.1儲存)*。

當藥品移入注射針筒後，建議以注射針筒密封於室溫轉貯器中，以避免污染在針筒內乾燥而損害藥品的品質。注射藥品之前再連接皮下注射用針頭，並將容量調整至5 mL。

**不相容性**

Herceptin與下列材料之間並無觀察到不相容性：