

檢驗項目				
嗜中性白血球計數減少	14	10	14	10
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症				
放射線皮膚損傷	13	0.3	11	0.3

*此符號在本表中代表該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**安替劑**組間至少**5%**差異的不良反應，依各種化療療程詳列如下：
(**Ptz**=pertuzumab；**H**=**Herceptin** (trastuzumab)；**AC**=anthracyclines；**TCH**=doctaxel、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%)、搔癢(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%，相較於安替劑治療組：9%)

感染及寄生蟲感染：上呼吸道感染(PERJETA組8%，安替劑組7%)、甲溝炎(PERJETA組4%，安替劑組2%)
化學治療停用後，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异性。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，於每個時間點接受**PERJETA**抗體的檢測。**PERJETA**治療及安替劑治療組分別有3% (13/389)及7% (25/372)的病人被測出anti-**PERJETA**抗體陽性。這38名病人中，無人出現與抗體抗劑(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含有b的pertuzumab濃度會影響此檢測測出anti-pertuzumab抗體的效力。此外，此檢測偵測到的亦可能是anti-**Herceptin** (trastuzumab)的抗體。因此，資料中無法測定的確顯示出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

以下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	腫瘍溶解症候群(Tumor Lysis Syndrome)

7 藥物交互作用

並未發現pertuzumab與**Herceptin** (trastuzumab)之間或pertuzumab與doctaxel, 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**受體抗劑(**Herceptin** (trastuzumab))曾引起羊水過少和表現為胎腦發育不全、骨骼異常、和新生兒死亡的羊水過少症候群。在一項動物生殖試驗中，懷孕受體鋼線在受孕生成階段接受臨床相關曝露量高於2.5至20倍人體接受建議劑量之曝露量的pertuzumab時(依據C_{max} [參閱副作用])，會導致羊水過少、胎兒腎臟發育遲緩、和胎胎-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胎產背景風險的估計值仍未知。在美國整體族群中，臨床上市確認為發生重大先天缺陷與胎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

若女性在懷孕期間或受孕前7個月內曾接受**PERJETA**合併**Herceptin** (trastuzumab)，應監測羊水過少。若發生羊水過少，應進行適合胎齡且與醫學界標準相符的胎兒檢測。

資料
動物試驗資料
懷孕食蟹鋼線於妊娠第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)以靜脈給藥，會造成胎腦毒性，隨著劑量的增加，胎腦受影響第25日至第70日的死亡率會增加。每2週給予10、30及100 mg/kg的pertuzumab劑量(根據C_{max}較建議人類劑量2.5-20倍)時，胎腦-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b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的發育不全等情況。所有治療組均重覆後代有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IGV₂對於人體乳汁內，但未大量進入新生兒和嬰兒體循環。應考量哺乳對發育和健康的利益，以及母親接受對於**PERJETA**治療的臨床需求，和**PERJETA**或在母乳中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

展開**PERJETA**治療前應確認具有生育能力女性的懷孕狀態。

避孕

依據作用機轉以及動物資料，**PERJETA**使用於懷孕期間會造成胎腦胎兒損傷。應告知其生育能力的女性，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和療效資料尚未建立。

8.5 老年入使用

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(≥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%)，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≥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，無法對於此年齡組別的療效做出結論。

根據群體藥物動力學分析，並在<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(肌酐清除率[CL_R] 60-90 mL/min)或中度(CL_R 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_R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抗藥物，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、無色至淡褐色的靜脈輸注液體。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、Glaic 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(HERA家族成員(包括EGFR、HER3及HER4))的配體依賴型之異二聚化作用(ligand-dependent heterodimerization)。因此，pertuzumab能藉由兩個主要的訊號途徑(磷酸化蛋白質激酶(Mitogen-activated protein, MAP)激酶及磷酸肌醇3-激酶/絲分裂活素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滯及凋亡。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**Herceptin** (trastuzumab)併用對於HER2過度表現的異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，於第一劑維持劑量達到pertuzumab的穩定狀態濃度。依據群體藥動學的分析，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，不需對劑量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_R 60-90 mL/min，n=200)及中度(CL_R 30-60 mL/min，n=71)腎功能不全的病人中，pertuzumab的暴露量與劑量正常(CL_R 高於90 mL/min，n=200)的病人相似。在所觀察的CL_R範圍內(27-244 mL/min)，並未發現CL_R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QTc間隔(例如，多於20 ms)顯著安替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對動物生長力影響的研究。在食蟹鋼線接受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。

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、安替劑對照之臨床試驗，對象為808名患有HER2陽性轉移性乳癌的病人。乳房腫瘤檢體高質量為**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的比例隨機分配到安替劑併用**Herceptin** (trastuzumab)及doctaxel治療組或**PERJETA**併用**Herceptin** (trastuzumab)及doctaxel治療組。doctaxel劑量會依照先前治療(先前曾接受或不曾接受輔助/術前輔助療法/**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)予以分期治療。病人先前曾接受過輔助治療或術前輔助治療者，在加入試驗前應有超過12個月的無疾病間隔時間(disease free interval)。

PERJETA由靜脈輸給藥，起始劑量為840 mg，繼之為每3週420 mg。**Herceptin** (trastuzumab)由靜脈給藥，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。Doctaxel是以75 mg/m²的起始劑量靜脈輸給藥，每3週給藥一次，至少給藥6個週期。若doctaxel的起始劑量對受性良好，試驗醫師可視提高劑量至100 mg/m²。在主要分析時，安替劑治療組接受試驗藥物治療的平均週數為16.2，**PERJETA**治療組為19.9。

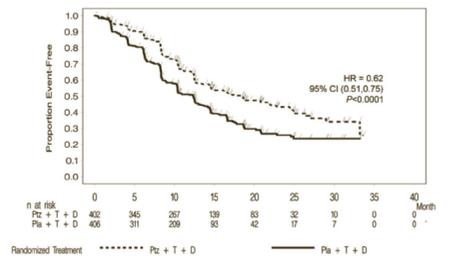
次要試驗的主要指標為獨立審查機構(IRF)所評估的疾病無惡化存活期(PFS)，PFS定義為從隨機分組當天算起至疾病惡化或在最後一次腫瘤評估後的18個月所發生的死亡(不論任何理由)為止之期間。其他指標包括總存活期(OS)、PFS (由試驗醫師評估)、客觀反應率(ORR)及反應時間。各治療組病人人口統計學及基期特徵的分布相當平均。年齡中位數為54歲(範圍從22-89歲)，59%為白種人，32%為亞洲人，4%為黑人。除了2名男性病人外，其餘皆為女性病人。17%的病人於北美洲加入，14%於南美洲，38%於歐洲，31%於亞洲。治療組間的腫瘤預後特徵相似，包括荷蒙受體狀態(陽性48%、陰性50%)、具有內臟疾病(78%)及僅具有非內臟疾病(22%)。每個治療組均有半数病人先前曾接受過術後輔助或術前輔助療法(抗HER2或化學治療)(在安替劑組47%，在**PERJETA**組46%)。在患有荷蒙受體陽性腫瘤的病人中，45%曾接受輔助荷蒙治療，11%曾因轉移性疾病接受荷蒙治療。11%的病人先前曾接受術後輔助或術前輔助療法的**Herceptin** (trastuzumab)治療。

依據CLEOPATRA試驗初步分析結果顯示：相對於安替劑治療組，IRF評估的PFS於**PERJETA**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**治療組相對於安替劑治療組的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。在各病人次族群中均觀察到一致的结果，包括年齡(<65或≥65歲)、人種、病人所在地理位置、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))，及先前曾接受術後輔助/術前輔助療法**Herceptin** (trastuzumab)治療(是或否)。在患有荷蒙受體陰性疾病的病人次族群中(n=408)，風險比為0.55 (95% CI: 0.42, 0.72)。在患有荷蒙受體陽性疾病的病人次族群中(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病人次族群中(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替劑治療組(23.6%)，相對於**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統計意義的界線。整體存活率(OS)最終分析時將為當389名病人有已死亡時(安替劑治療組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[數等級化定風險比(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個月而安替劑治療組為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。除了非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	安替劑 + 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)				
該事件的人數	191 (47.5%)	242 (59.6%)	0.62	< 0.0001
中位數時間(月)	18.5	12.4	[0.51, 0.75]	
整體存活期* (最終分析)				
該事件的人數	168 (41.8%)	221 (54.4%)	0.68	0.0002
中位數時間(月)	56.5	40.8	[0.56; 0.84]	
客觀反應率 (ORR，獨立審查)				
該事件的人數	343	336		
客觀反應率(CR+PR)完全反應(CR)部分反應(PR)	19 (5.5%)	14 (4.2%)		
反應持續中位數時間(月)	256 (74.6%)	219 (65.2%)		
客觀反應率之差異	10.8%			
95%信賴區間	(4.2%, 17.5%)			0.0011

*整體存活率之最終分析，資料收集終止日期為2014年2月。

圖1 IRF評估的疾病無惡化存活期Kaplan-Meier曲線



上，83%為白種人，所有病人均為女性，一位病人除外。總體而言，3%的病人有發熱性感染，23%有局部晚期癌症(第3期或以上)，5%未依據TNM分類，而且每個治療組中大約有三分之一的病人有ER陽性及/或PgR陽性疾病。所有病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體表現狀態均為0或I。在ddAC之後接受**PERJETA**加上**Herceptin** (trastuzumab)及paclitaxel，或在FEC之後接受**PERJETA**加上**Herceptin** (trastuzumab)及doctaxel的病人中，pCR (ypT0is ypN0)率分別為61.8% (95% CI: 54.7, 68.6)和60.7% (95% CI: 53.6, 67.5)。荷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, 60.5%)和57.3% (95% CI: 48.1, 66.1%)，低於荷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、安替劑對照試驗，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**或安替劑治療，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、荷蒙受體狀態以及術後輔助治療所搭配化學藥物。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、cylophosphamide 500-600 mg/m²)或FAC (5-FU 500-600 mg/m²、doxorubicin 50 mg/m²、cylophosphamide 500-600 mg/m²)，隨後給予3或4個週期的doctaxel (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及cylophosphamide 500-600 mg/m²)或EC (epirubicin 90-120 mg/m²和cylophosphamide 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doctaxel (100 mg/m²共3個週期，或第一個週期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doctaxel (75 mg/m²)併用carboplatin (AUC 6)治療。
PERJETA和**Herceptin** (trastuzumab)經由靜脈給予，從含taxane治療之第一個週期的第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，病人可依據試驗主持人權衡後接受放射線療法 and/ 或荷蒙療法。試驗的主要指標為無復發性疾病存活期(IDFS)，定義為從隨機分配到首次發生病灶或區域區域復發性乳癌復發、遠端復發、對側復發性乳癌或任何原因死亡的時間。其他次要指標為IDFS，包括第二種原發性非乳癌癌症、兩個治療組間的人口統計學分布大致均等。年齡中位數為51歲(範圍：18至86歲)，而13%的病為65歲或以上。超過99%的病為女性，63%的病人有淋巴結陽性病變，64%有荷蒙受體陽性疾病，71%為白種人。所有病人有美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體表現狀態均為0或1。78%的病人接受含anthracycline治療。

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

試驗的主要指標為無復發性疾病存活期(IDFS)，定義為從隨機分配到首次發生病灶或區域區域復發性乳癌復發、遠端復發、對側復發性乳癌或任何原因死亡的時間。其他次要指標為IDFS，包括第二種原發性非乳癌癌症、兩個治療組間的人口統計學分布大致均等。年齡中位數為51歲(範圍：18至86歲)，而13%的病為65歲或以上。超過99%的病為女性，63%的病人有淋巴結陽性病變，64%有荷蒙受體陽性疾病，71%為白種人。所有病人有美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體表現狀態均為0或1。78%的病人接受含anthracycline治療。

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

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)已切除術前輔助治療的病人進行的多中心、隨機分配臨床試驗。乳房腫瘤檢體高質量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種手術前輔助療法的其中1種：**Herceptin** (trastuzumab)及doctaxel、**PERJETA**與**Herceptin** (trastuzumab)加doctaxel、**PERJETA**加**Herceptin** (trastuzumab)，或是**PERJETA**及doctaxel。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)或孕激素受體(PgR)陽性來進行分層。

PERJETA由靜脈輸給藥，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。Doctaxel的起始建議劑量為75 mg/m²，以靜脈輸注的方式給予。若起始劑量對受性良好，經試驗主持人權衡後則可提高劑量至每3週100 mg/m²。手術後所有病人接受3個週期的5-F-fluorouracil (600 mg/m²)、epirubicin (90 mg/m²)和cylophosphamide (600 mg/m²) (FEC)靜脈給藥，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)治療或接受FEC前，先接受 doctaxel，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(ypT0)is)，而FDA接受的病理完全反應(pCR)為乳房及淋巴結狀態中復發性癌症細胞皆消失(ypT0is ypN0)。

人口統計學均分布(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蒙受體陽性病(定義為ER陽性及/或PgR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)及doctaxel併用治療的病人，**PERJETA**在荷蒙受體陽性腫瘤病人次族群中的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
整體意向治療(ITT)	N = 107	N = 107	N = 107	N = 96
pCR¹, n (%) [95% CI]¹	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)²	0.0063 (相對於H + T)	0.0223 (相對於H + T)	0.0018 (相對於Ptz + H + T)	
荷蒙受體陽性的次族群³	N = 50	N = 51	N = 51⁴	N = 46
pCR¹, n (%) [95				