

賀疾妥 [®]	注射液420毫克	
PERJETA [®]	Vial 420 mg	 Roche
Pertuzumab	衛 葯 衛 疫 輸 輸 字 第 000942號	

警語：左心室功能不全和胚胎-胎兒毒性
左心室功能不全：使用PERJETA可能導致亞臨床及臨床的心衰竭而展現出左心室射出率降低及鬱血性心臟衰竭。使用PERJETA治療前治療中的病人皆需評估左心室功能。確認有臨床顯著的左心室功能下降時，立即停用PERJETA。 <p>胚胎-胎兒毒性：接觸到PERJETA可能導致胚胎-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。</p>

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：

- 術前輔助治療適用於HER2陽性，局部晚期、發覺時為早期乳癌(腫瘤直徑大於2 cm或淋巴結陽性)之病患，作為早期臨床完整治療處方之一部分。

- 術後輔助治療適用於HER2陽性且具有高復發風險之早期乳癌病患。說明：依據Aphinity臨床試驗結果，在術後輔助治療中，具有高復發風險之HER2陽性早期乳癌病患定義為其乳癌呈淋巴結陽性。

2 用法用量

2.1 病人篩選

依據腫瘤體積的HER2蛋白過度表現或HER2基因放大來篩選病人*[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检测方法並由能力經認可的實驗室來執行。不當的检测表現，包括使用固定理想的組織、未使用特定試劑、未遵從特定的檢測步驟及未加入適當對照組併檢測結果驗證等，均可能得到不可靠的結果。

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藥物依序給予。PERJETA及Herceptin (trastuzumab)可以任意順序治療。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，由下列方式擇一施行：

• 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)及(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*[見醫語與注意事項(3)]*。接受含anthracycline療程的病人，PERJETA和Herceptin (trastuzumab)應於完成整個anthracycline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(12,21)]*。

- 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)。

BERENICE給藥方式，劑量密集型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中的給藥包括含anthracycline類和/或taxane的標準化治療，作為早期乳癌完整治療的一部份，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

延遲或避漏劑量

關於延遲或避漏劑量的建議，請參考下方表1。

連續兩次劑量之間的時間	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。	儘快執行固定劑量600 mg劑量的Herceptin (trastuzumab) SC。不需要等到下次預定給藥的時間。
≥6週	應重新給予Perjeta起始劑量840 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至60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。有關化療的劑量調整，請參閱相關處方資訊。

左心室射出率(LVEF)：
在開始PERJETA治療前以及治療期間定期評估左心室射出率(LVEF)，如表2。有關左心室射出率功能不全狀況下的給藥建議資訊，見表2*[醫語與注意事項(5)]*。

表 2 左心室功能不全之給藥建議

治療前LVEF：	監測LVEF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回覆到以下數值時可重新開始PERJETA及Herceptin (trastuzumab)治療：
≥50%	約12週	下列任何一個 <p><40% <p>40%-45%且相較治療前數值降低≥10個百分點</p></p>	下列任何一個 <p>>45% <p>40%-45%且相較治療前數值降低<10個百分點</p></p>
轉移性乳癌	約12週	下列任何一個 <p><50%且相較治療前數值降低≥10個百分點</p>	下列任何一個 <p>≥50% <p>較治療前數值降低<10個百分點</p></p>

*針對接受含anthracycline化學治療的病人，在完成anthracycline療程後，其左心室射出率需≥20%，方可開始PERJETA和Herceptin (trastuzumab)治療

給注相關反應：
若病人出現與輸注相關的反應，則PERJETA的輸注速率可減緩或中斷*[見醫語與注意事項(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*[見醫語與注意事項(5.4)]*。

2.4 給藥的準備

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

製備

- 以無菌技術製備輸注溶液，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。
 - 從藥瓶中抽取足夠的PERJETA溶液。
 - 注入250 mL含有0.9%氯化鈉的聚氣乙烷(PVC)或非聚氣乙烷的聚碳酸酯材質(non-PVC polyolefin)之輸注袋內稀釋。
 - 輕輕反轉以混合稀釋溶液，不可搖晃。
 - 製備完成後，應立即使用。
 - 若稀釋後的輸注溶液未立即使用，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或本藥品其他成份過敏者。
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)會降低左心室射出率。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出率(LVEF)的降低沒有相關性*[見臨床試驗(12.1)]*。PERJETA治療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(鬱血性心衰竭)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，其在左心室射出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，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)和docetaxel併用治療的病人，觀察到左心室射出率(LVEF)降低的發生率增加。在整個治療期間，接受Herceptin (trastuzumab)和docetaxel併用術前輔助治療的病人有2%發生左心室射出率(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)和docetaxel併用治療的病人則有8%。接受Herceptin (trastuzumab)和docetaxel併用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)和docetaxel併用術前輔助治療的病人則有3%。接受PERJETA與Herceptin (trastuzumab)併用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出率(LVEF)都恢復至≥50%。在TRYPHAENA中接受含PERJETA術前輔助治療的病人，在整個治療期間，接受PERJETA與Herceptin (trastuzumab)併用治療的病人，之後接受PERJETA與Herceptin (trastuzumab)和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)和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)和FEC併用治療，之後接受PERJETA與Herceptin (trastuzumab)和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)和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)和docetaxel併用治療的病人有4%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出率(LVEF)都恢復至≥50%。在APHINITY中接受含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%)。大多數的資料(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%的安慰劑治療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完滿。

PERJETA未曾針對下列病人做過研究：治療前左心室射出率數值≤50%者；有鬱血性心臟病(CHF)病史者；之前Herceptin (trastuzumab)治療期間，左心室射出率降低至<50%；患有可能累及心功能的疾病(例如如獲得控制的高血壓、近期曾發生心肌梗塞、需要治療的冠狀動脈心律不整，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)。

PERJETA未曾針對下列病人做過研究：治療前左心室射出率數值≤50%者；有鬱血性心臟病(CHF)病史者；之前Herceptin (trastuzumab)治療期間，左心室射出率降低至<50%；患有可能累及心功能的疾病(例如如獲得控制的高血壓、近期曾發生心肌梗塞、需要治療的冠狀動脈心律不整，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))曾通報發生早产過少，以及早产過少所致之肺臟發育不全、骨骼異常、和新生兒死亡。在一項動物生殖毒性試驗中，懷孕受體母猴在器官生成階段接受過劑量相當於2.5至20倍人體接受建議劑量之曝露量的pertuzumab時(依據C₅₀)，會導致早产過少、胎兒發育遲緩、和胎兒胎兒死亡。開始PERJETA治療前應確認具有生育能力女性的懷孕狀況。應告知懷孕女性和其生育能力女性，懷孕期間受孕前7個月內暴露於PERJETA合併Herceptin (trastuzumab)可能導致胎兒損傷，包括胎前-胎兒死亡或先天性缺陷。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。

PERJETA可能引起輸注相關反應，包括致命結果之事件*[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快速過敏、全身性過敏反應(anaphylactic reaction)、急性輸注反應或細胞激素釋放反應後群之事件。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總發生率分別為13%及10%，少於1%發生3-4級不良反應。最常見的輸注反應(≥10%)為發燒、寒顫、疲倦、頭痛、虛弱、過敏及嘔吐。

在第二治療週期時，當所有藥物於一天給予時，PERJETA治療組中最常見的輸注反應(≥10%)為發燒、味覺異常、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，而在NeoSphere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的反應其發生率分別為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%。整體觀之，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和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結果之事件*[見臨床試驗經驗(6.1)]*。過敏反應可能包括此類反應之藥物和應避免可供使用藥物。若已知病人對PERJETA或任何其他一個試驗劑過敏，則不可使用PERJETA*[見禁忌(4)]*。

身體系統/不良反應	Herceptin (trastuzumab) + docetaxel	PERJETA + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel	PERJETA + Herceptin (trastuzumab)	PERJETA + docetaxel		
	n=107 頻率%	n=107 頻率%	n=108 頻率%	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%	
全身性異常和注射部位狀況						
發燒	27	0	26	0	26	1
黏膜發炎	21	0	26	2	3	0
虛弱	18	0	21	2	3	0
發燒	10	0	17	0	8	0
周邊水腫	10	0	3	0	0	9
皮膚和皮下組織異常						
味覺異常	66	0	65	0	3	0
皮疹	21	2	26	0	9	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
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	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
周邊感覺神經痛	12	0	8	0	9	2	0	11

肌肉骨骼和結締組織異常

關節痛	22	0	22	0	9	0	21	0
關節炎	8	0	10	0	5	0	10	0

代謝和營養方面異常

貧血	7	0	14	0	2	0	15	0
食慾降低								

精神方面異常

失眠	11	0	8	0	4	0	9	0
----	----	---	---	---	---	---	---	---

6 不良反應
下列不良反應在本份的其它章節中有更詳盡的討論：

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

6.1 臨床試驗經驗
由於臨床試驗進行的條件變異性很大，在一項藥物臨床試驗中觀察到的不良反應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。*轉移性乳癌(MBC)*
表3列出此不良反應是由CLEOPATRA試驗中接受治療的804名HER2陽性轉移性乳癌病人所得。病人繼續分配至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的不良反應。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厭食、疲倦、周邊水腫、周邊神經病變、嗜中性白血球減少症、指甲疾病和肋膜炎。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。

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。相較於其他人種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生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%)。

身體系統/不良反應	Herceptin (trastuzumab) + docetaxel	PERJETA + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel	PERJETA + Herceptin (trastuzumab)	PERJETA + docetaxel	
	n=107 頻率%	n=107 頻率%	n=108 頻率%	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%
全身性異常和注射部位狀況					
發燒	27	0	26	0	26
黏膜發炎	21	0	26	2	3
虛弱	18	0	21	2	3
發燒	10	0	17	0	8
周邊水腫	10	0	3	0	9
皮膚和皮下組織異常					
味覺異常	66	0	65	0	3
皮疹	21	2	26	0	9
胃腸消化系統的異常					
腹瀉	34	4	46	6	28
噁心	36	0	39	0	14
口腔炎	7	0	18	0	5
嘔吐	12	0	13	0	5
血液和淋巴系統的異常					
嗜中性白血球減少症	64	59	50	45	0
白血球減少症	21	11	9	5	0
神經系統的異常					
味覺異常	10	0	15	0	5
頭痛	11	0	11	0	14
周邊感覺神經痛	12	0	8	0	9
肌肉骨骼和結締組織異常					
關節痛	22	0	22	0	9
關節炎	8	0	10	0	5
代謝和營養方面異常					
貧血	7	0	14	0	2
食慾降低					
精神方面異常					
失眠	11	0	8	0	4

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

身體系統/不良反應	PERJETA + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel	安慰劑 + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel		
	n=407 頻率%	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				
發燒	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				
皮疹	61	0	60	0.3
指甲疾患	23	1	23	0.3
瘙癢	14	0	10</	

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

*此符號在本表中代表該不良反應曾有相關的死亡案例通報

APHINITY 通報≥10％病人且PERJETA治療與安慰劑組間至少有5％差異的不良反應，依各種化療療程詳列如下：(Ptz+docetaxab；H=Herceptin (trastuzumab)；AC=anthracyclines；TCH=trastuzumab、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%)
感染及寄生蟲感染：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%)、和熱潮熱(12.6%)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、併用藥物和潛在感染。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)的病人被測出anti-PERJETA抗體陽性。這38名病人中，無人出現與抗體藥劑(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會有的pertuzumab濃度及影響此檢測測出anti-pertuzumab抗體的效率。此外，此檢測偵測到的劑可能是anti-Herceptin (trastuzumab)的抗體。因此，資料可能無法精確顯示出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抗體陽性陽性的比例為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上市後經從自發性個案報告與文獻資料蒐集而來，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羣。在一項動物生殖試驗中，懷孕受體鋼架在子宮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的生殖毒性。pertuzumab（依據C_{max} [參閱資料]），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估計值仍未知。在美國整體族群中，臨床已確認胎產背景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%。

胎產考量

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療照護標準相符的胎兒檢測。

資料
動物試驗資料
懷孕食蟹鋼架於妊娠第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Cmax，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，會造成胚胎毒性，隨著劑量的增加，胚胎吸收第25日至第70日的死亡率增加。每2週給予10、30及100 mg/kg的pertuzumab劑量(根據Cmax)被建議人類劑量為2.5-20倍時，胎胎-胎兒流產的發生率分別為33、50及85%。在妊娠第50-100日進行剖腹產時，在所有的pertuzumab劑量組中均可看出有羊水過少、肺臟及腎臟相對重量減輕及符合腎臟發育延遲的醫療發育不全等情況。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存在於母乳中，但大量進入 newborn 兒和嬰兒(體匯量)。應警告哺乳兒發育和健康的可能，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個月內列入考量。

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胎胎兒損傷。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和療效資料尚未建立。

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(≥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%)，發燒性嗜中性白血球減少症(≥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、低血鎂症和腹瀉(均高出5%)。

未在≥65歲病人間觀察到PERJETA療效上的整體差異。由於≥75歲病人數過少，無法對於此年齡組的療效做出結論。根據藥物動力學分析，並在<65歲(n=306)及≥65歲(n=175)的病人間觀察到pertuzumab的藥物動力學有著差異。

8.6 腎功能不全

輕度(肌酐清除率[CLcr] 60-90 mL/min)或中度(CLcr 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，無法針對嚴重腎功能不全(CLcr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、無色至淡褐色之靜脈輸注液體。每個单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、Glycine 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(HER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(磷酸化蛋白質酪氨酸激酶(Mitogen-activated protein, MAP)激酶及磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)來抑制配體誘發的細胞內訊號傳遞(ligand-initiated intracellular signaling)。這些訊號傳遞路徑受到抑制後，分別會導致細胞生長停止及凋亡。此外，pertuzumab也會調節抗體依賴型細胞媒介細胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。

儘管單獨使用pertuzumab能抑制人類腫瘤細胞的增生，pertuzumab與Herceptin (trastuzumab)併用對於HER2過度表現之異種移植模型有著著增強

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

*此符號在本表中代表該不良反應曾有相關的死亡案例通報

APHINITY 通報≥10％病人且PERJETA治療與安慰劑組間至少有5％差異的不良反應，依各種化療療程詳列如下：(Ptz+docetaxab；H=Herceptin (trastuzumab)；AC=anthracyclines；TCH=trastuzumab、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%)

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、併用藥物和潛在感染。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，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Fiduciria放大法，並未發現平均QTc間隔(例如，多於20 ms)與安慰劑組相較有任何大的變化。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 致毒性、致突變性、生育力損害

尚無評估pertuzumab潛在致毒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對動物生殖力影響的研究。在食蟹鋼架接受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的比例隨機分配到安慰劑併用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，在加入試驗前應有超過12個月的無疾病間隔時間(disease free interval)。PERJETA經由靜脈給藥，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。Docetaxel是以75 mg/m²的起始劑量靜脈輸注給藥，每3週給藥一次，至少給藥6個週期。若docetaxel的起始劑量對受性良好，試驗醫師可視提高劑量至100 mg/m²。在主要分析時，安慰劑治療組接受試驗藥物治療的平均劑量為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算起至疾病惡化或在最後一次隨機評估後的18個月內所發生的死亡(不論任何理由)為止之期間。其他指標包括總存活期(OS)、PFS (由試驗醫師評估)、客觀反應率(ORR)及反應時間。各治療組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，包括荷爾蒙受體狀態(陽性48%、陰性50%)、具有內臟疾病(78%)及僅具有非內臟疾病(22%)。每個治療組都有多數病人先前曾接受過術後輔助或術前輔助療法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%曾因轉移性疾病接受荷爾蒙治療。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。

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。在各病人次族群中均觀察到一致的結果，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)。在患有荷爾蒙受體陰性腫瘤的病人次族群中(n=408)，風險比為0.55 (95% CI：0.42, 0.72)。在患有荷爾蒙受體陽性腫瘤的病人次族群中(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)分析時尚未達到先前設定具統計意義的界線。整體存活率(OS)最終分析時為當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治療組的結果被證實 [數等級化風險比(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	< 0.0001
中位數時間(月)	18.5	12.4	[0.51, 0.75]	
整體存活期* (最終分析)				
該事件的病人數	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)				
該事件的病人數	343	336		
客觀反應率(CR+PR)完全反應(CR)部分反應(PR)	275 (80.2%)19 (5.5%)	233 (69.3%)14 (4.2%)		
反應維持中位數時間(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

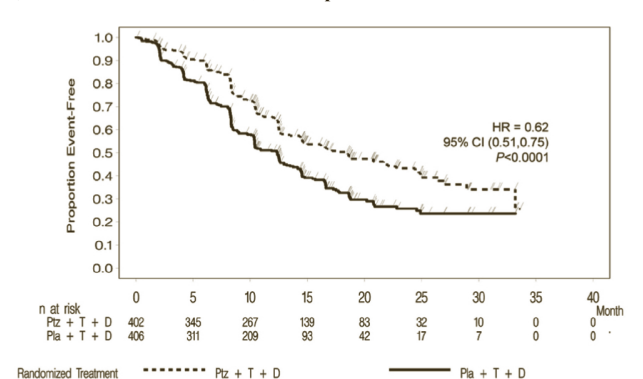


圖2 CLEOPATRA的整體存活期Kaplan-Meier曲線(最終分析)	

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 乳癌之術前輔助療法
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。乳房腫瘤檢體需確認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種術前輔助療法中的其中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)或黃酮類激素受體(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，經試驗主持人權限後可提高劑量至每3週100 mg/m²。手術後所有病人接受3個週期的5-Fluorouracil (600 mg/m²)、epirubicin (90 mg/m²)和cytophosphamide (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(vpT0/is)。而FDA接受的病理完全反應(pCR)為乳房及淋巴結狀態中侵犯性腫瘤細胞皆消失(vpT0/is 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，大約有一半的病人荷爾蒙受體陽性乳癌(定義為ER陽性及/或PgR陽性)。治療結果總結於表10中。根據試驗和FDA接受的定義，相較於接受Herceptin (trastuzumab)加docetaxel併用治療的病人，接受PERJETA與Herceptin (trastuzumab)加docetaxel併用治療的病人均觀察到pCR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 (%)	23 (21.5%)	42 (39.3%)	12 (11.2%)	17 (17.7%)
95% CI²	[14.1, 30.5]	[30.0, 49.2]	[5.9, 18.8]	[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Ptz + H + T)
荷爾蒙受體陽性的次族群⁴				
pCR¹, n (%)	6 (12.0%)	11 (22.0%)	1 (2.0%)	4 (8.7%)
95% CI²	[4.5, 24.3]	[11.5, 36.0]	[0.1, 10.5]	[2.4, 20.8]
荷爾蒙受體陰性的次族群	N = 57	N = 57	N = 55 ⁴	N = 50
pCR¹, n (%)	17 (29.8%)	31 (54.4%)	11 (20.0%)	13 (26.0%)
95% CI²	[18.4, 43.4]	[40.7, 67.6]	[10.4, 33.0]	[14.6, 40.3]

¹T=docetaxel，Ptz=PERJETA，H=Herceptin (trastuzumab)

CI=信賴區間

²ypT0/is ypN0 (在乳房及淋巴結無侵入性惡性腫瘤)
³以Pearson-Clopper方法對檢體進行雙變量二項反應變數分析的95%信賴區間。
根據Cochran-Mantel-Haenssel (CMH)試驗並以Simes多重檢定進行調整的p值。

⁴1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、或發覺性(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過度表現定義為：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。

隨機機分配，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個週期的單劑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、局部晚期或發覺性)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，為期4個週期。Docetaxel (100 mg/m²)和cytophosphamide (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的起始劑量對受性良好，試驗主持人可視提高劑量至100 mg/m²。但在PERJETA和TCH併用治療組，docetaxel以75 mg/m²的劑量靜脈給藥(不得提高劑量)，carboplatin (AUC 6)由靜脈給藥，每2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)由靜脈給藥每3週給藥一次)。人口統計學均分布(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%的病人有發覺性惡性腫瘤，25%為局部晚期惡性腫瘤以及69%為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陽性疾病。

PERJETA與Herceptin (trastuzumab)和FEC併用治療之後接受PERJETA與Herceptin (trastuzumab)和docetaxel併用治療，或接受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：51.9%，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、發覺性、或早期HER2-陽性乳癌病人進行一項雙組非隨機分配試驗(BERENICE、NCT01329494)。HER2過度量表現定義為：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cytophosphamide (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。療程給藥方式如下：

- 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cytophosphamide 600 mg/m²) (ddAC)，共4個週期，且依試驗主持人判定加入白血球生長激素(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)給予每3週以靜脈輸注方式給藥一次，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cytoph