

核准日期：2018 年 12 月 17 日
修改日期：2019 年 08 月 16 日
2019 年 12 月 05 日
2019 年 12 月 06 日

帕妥珠单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：左心室功能不全和胚胎-胎儿毒性

- 左心室功能不全：本品可导致亚临床和临床心力衰竭，表现为 LVEF 下降和 CHF。治疗前和治疗期间需要评估患者的心脏功能。如果确认发生具有临床意义的左心室功能下降，应停止本品治疗。
- 胚胎-胎儿毒性：暴露本品可导致胚胎-胎儿死亡和出生缺陷。应向患者告知这些风险并在用药时采取有效的避孕措施。

【药品名称】

通用名：帕妥珠单抗注射液

商品名：帕捷特® 英文：Perjeta®

英文名：Pertuzumab Injection

汉语拼音：Patuo-zhu Dankang Zhush-eye

【成份】

活性成份：帕妥珠单抗

帕妥珠单抗是重组人源化单克隆抗体，与表皮生长因子受体 2（HER2）的细胞外二聚化结构域（亚结构域 II）发生特异性结合。

分子量：约 148kDa

赋形剂：冰醋酸、L-组氨酸、聚山梨酯 20、蔗糖、注射用水

【性状】

帕妥珠单抗注射液是一种无菌、澄清至微浊、无色至浅棕色溶液，供静脉输注用。

【适应症】

早期乳腺癌：

本品与曲妥珠单抗和化疗联合

- 用于 HER2 阳性、局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者（直径>2 cm 或淋巴结阳性）的新辅助治疗，作为早期乳腺癌整体治疗方案的一部分。
- 用于具有高复发风险 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。

转移性乳腺癌：

- 帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于 HER2 阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。针对转移性疾病，患者既往未接受过抗 HER2 治疗或者化疗。

【规格】

420 mg (14ml) /瓶。

每个西林瓶含有 14ml 浓缩液，浓度为 30 mg/mL，含 420mg 帕妥珠单抗。

【用法用量】

使用前注意

在接受帕妥珠单抗治疗前，应进行 HER2 检测，帕妥珠单抗只能用于 HER2 阳性的乳腺癌患者。HER2 阳性定义为经已验证的检测方法评估，免疫组织化学法（IHC）得分为 3+或原位杂交法（ISH）比值 ≥ 2.0 。该检测必须在专业实验室进行，以确保结果的可靠性。有关检测性能和解释的完整说明，请参阅相关 HER2 检测分析说明书。

只有在具有癌症患者治疗经验的专业医疗人员的监护下才能给予帕妥珠单抗治疗。用任何其他生物制品代替本品须经处方医师同意。帕妥珠单抗必须由专业医疗人员稀释后静脉输注给药。不得采用静脉内推注或快速注射。

转移性乳腺癌和早期乳腺癌的推荐剂量/给药方案

帕妥珠单抗的推荐起始剂量为 840mg，静脉输注 60 分钟，此后每 3 周给药一次，给药剂量为 420mg，输注时间 30~60 分钟。在每次完成帕妥珠单抗输注后，建议观察 30~60 分钟。观察结束后可继续曲妥珠单抗或化疗治疗（见【注意事项】）。

帕妥珠单抗和曲妥珠单抗必须序贯给药，但两者可按任意顺序给药。曲妥珠单抗与帕妥珠单抗联合使用时，建议遵循 3 周疗程，即曲妥珠单抗的起始剂量为按体重计 8mg/kg，静脉输注 90 分钟；此后每 3 周一次，剂量为按体重计 6mg/kg，静脉输注 30~90 分钟。

对于接受紫杉类药物治疗的患者，帕妥珠单抗和曲妥珠单抗给药应先于紫杉类药物。多西他赛与帕妥珠单抗联合使用时推荐起始剂量为 75mg/m²，根据所选择的方案以及对于起始剂量的耐受性，可将多西他赛剂量升高至 100mg/m²。如果与卡铂为基础的化疗方案联合，多西他赛的剂量应一直为 75mg/m²（无剂量升高）。当辅助治疗为紫杉醇与帕妥珠单抗联合时，推荐紫杉醇为 80mg/m²周疗，总计 12 周。

对于接受蒽环类药物治疗的患者，帕妥珠单抗和曲妥珠单抗应在完成完整蒽环类药物治疗方案后给予。

转移性乳腺癌

帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合使用，直至出现疾病进展或不可耐受的毒性。即使终止多西他赛治疗，帕妥珠单抗与曲妥珠单抗的治疗仍可继续。

早期乳腺癌

用于术前新辅助治疗时，建议患者接受 3-6 个周期的帕妥珠单抗治疗，具体取决于曲妥珠单抗和化疗联合治疗所选的方案。

用于术后辅助治疗时，本品应联合曲妥珠单抗每 3 周一次治疗，持续用药 1 年（最多 18 个周期）或至疾病复发或发生无法耐受的毒性（以先发生者为准），与含蒽环类和/或紫杉烷类标准化疗构成早期乳腺癌的完整治疗方案。本品联合曲妥珠单抗治疗应在含紫杉类药物治疗的第 1 个周期第 1 天开始使用，即使化疗停药，也应继续完成为期 1 年的曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗（见【临床试验】）。

在新辅助治疗时开始帕妥珠单抗和曲妥珠单抗治疗的患者在辅助治疗时应继续接受帕妥珠单抗和曲妥珠单抗以完成 1 年的治疗。

给药延迟或漏用

有关延迟或漏用的建议，请参阅表 1。

表 1: 关于延迟或漏用的建议

两次连续输注的时间间隔	帕妥珠单抗	曲妥珠单抗
< 6 周	应尽早静脉输注 420mg 帕妥珠单抗。请勿等到下一次计划用药的时间点。	应尽早静脉输注 6mg/kg 曲妥珠单抗。请勿等到下一次计划用药的时间点。
≥ 6 周	应重新给予 840mg 负荷剂量的帕妥珠单抗，静脉输注 60 分钟，此后每 3 周一次给予维持剂量 420mg，30~60 分钟静脉输注。	应重新给予 8mg/kg 负荷剂量的曲妥珠单抗，输注时间约 90 分钟，此后每 3 周一次给予维持剂量 6mg/kg，30 或 90 分钟静脉输注。

剂量调整

如果停止曲妥珠单抗治疗，则帕妥珠单抗亦应停用。

不建议对帕妥珠单抗和曲妥珠单抗减量给药（见曲妥珠单抗（赫赛汀®）说明书）。患者可在因化疗导致的可逆性骨髓抑制期间继续接受靶向治疗，但在此期间应仔细监测中性粒细胞减少的并发症。

有关化疗药物剂量的调整，请参见相关产品说明书。

输液反应

如果患者出现输液反应，可减慢帕妥珠单抗的输注速度或中断给药。

超敏反应/速发过敏反应

如果患者出现严重的超敏反应（如速发过敏反应），应立即停止输注，且永久停药（见【注意事项】）。

左心室功能不全

启用本品前以及在治疗期间定期评估左心室射血分数（LVEF）。表 2 提供了在发生 LVEF 功能不全时进行剂量调整的建议。有关左心室功能不全事件详细信息请见【不良反应】和【注意事项】。

表 2: 左心室功能不全的剂量推荐

	治疗前的 LVEF:	LVEF 监测间隔:	当 LVEF 下降至以下水平，帕妥珠单抗和曲妥珠单抗至少暂停 3 周:	如果 LVEF 缓解至以下水平，则在 3 周后重新使用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗:
早期乳腺癌	≥ 55%*	约 12 周（在新辅助治疗期间监测一次）	<50%，且与治疗前绝对数值相比降低了 ≥10%	≥ 50% 或 与治疗前绝对数值相比降低了 < 10%

*对于接受蒽环类药物化疗的患者，在完成蒽环类药物化疗之后和在首次帕妥珠单抗和曲妥珠单抗治疗之前，LVEF 值需≥50%

特殊人群剂量说明

儿童用药：帕妥珠单抗用于 18 岁以下儿童和青少年的安全性和有效性尚未确定。

老年用药：大于 65 岁老年患者无需剂量调整，请见【老年用药】。

肾功能不全患者：轻度或中度肾功能不全患者无需剂量调整。由于药代动力学数据有限，尚无针对重度肾功能不全患者的推荐剂量（见【药代动力学】中特殊人群中的药代动力学）。

肝功能不全患者：帕妥珠单抗在肝功能不全患者中的安全性和有效性尚未研究。

使用、处理和处置的特殊说明

稀释说明

为避免用药错误，务必检查药瓶标签以确保所制备和使用的药品是帕妥珠单抗。帕妥珠单抗仅供单次使用，静脉输注。帕妥珠单抗不含抗菌防腐剂，必须确保已制备输液的无菌性。帕妥珠单抗应由专业医疗人员采用无菌技术制备静脉输注溶液：

从西林瓶中抽出 14mL 帕妥珠单抗浓缩液，注入于 250mL 0.9%氯化钠 PVC 或非 PVC 聚烯烃输液袋中稀释。请勿将生理盐水从输液袋中抽出。

起始剂量需要使用两瓶帕妥珠单抗，稀释后溶液浓度约为 3.0mg/mL，后续剂量使用一瓶帕妥珠单抗，稀释后溶液浓度约为 1.6mg/mL。

应轻轻倒置输液袋以混匀溶液，请勿振摇，避免起泡。

注射用药物在给药前应进行目视检查，以查看有无颗粒和变色。

一旦制备好输液，应立即输注。

配伍禁忌

不得使用 5% 葡萄糖溶液稀释帕妥珠单抗，因其在 5% 葡萄糖溶液中的化学和物理性质不稳定。

未观察到帕妥珠单抗与聚氯乙烯、聚乙烯或非 PVC 聚烯烃袋之间存在不相容性。

帕妥珠单抗不得与其他药物混合或使用其他药物稀释。

未使用/过期药品的处置

尽量避免药品在环境中的释放。不应将药品丢弃于废水或生活垃圾中。

应根据当地相关规定处置任何未使用的药品或废料。

【不良反应】

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，所以在一种药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物临床试验中的发生率进行比较，可能也无法反映临床实践中的发生率。

临床试验

已经在临床试验超过 6000 例的肿瘤患者中对帕妥珠单抗的安全性进行了评估，试验包括关键性临床试验 CLEOPATRA (n=808)、NEOSPHERE (n=417)、TRYPHAENA (n=225) 和 APHINITY (n=4804)，患者主要接受帕妥珠单抗联合其他抗肿瘤药物治疗。观察到的最常见药物不良反应及发生率在不同研究间有所差异，与帕妥珠单抗单药治疗或联合其他抗肿瘤药物治疗有关，但总体研究结果显示帕妥珠单抗的安全性基本一致。

表 3 总结了以下关键性临床试验中帕妥珠单抗治疗组的不良反应：

- CLEOPATRA：帕妥珠单抗（帕捷特[®]）、曲妥珠单抗（赫赛汀[®]）和多西他赛联合治疗转移性乳腺癌患者（n=453）
- NEOSPHERE（n=309）和 TRYPHAENA（n=218）：帕妥珠单抗（帕捷特[®]）、曲妥珠单抗（赫赛汀[®]）和化疗联合，新辅助治疗局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者
- APHINITY：帕妥珠单抗（帕捷特[®]）、曲妥珠单抗（赫赛汀[®]）和蒽环类药物或不蒽环类药物的紫杉类化疗联合，辅助治疗早期乳腺癌患者（n=2364）

在这些研究中，帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和化疗联合使用，尚难以确定具体某一种药物与不良反应的因果关系。不良反应发生率采用以下分类定义：十分常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）、偶见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1000$ ）、十分罕见（ $< 1/10,000$ ）。

该汇总数据显示最常见的不良反应（ $\geq 30\%$ ）为腹泻、脱发、恶心、疲劳、中性粒细胞减少症和呕吐。最常见的 3~4 级不良反应（ $\geq 10\%$ ）为中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症。不良反应分级按 NCI-CTCAE（美国国立肿瘤研究所-常见不良事件术语评价标准）。

表 3: 接受帕妥珠单抗治疗患者不良反应的总结

不良反应 (MedDRA 首选术语) 系统器官分类	帕妥珠单抗+ 曲妥珠单抗+ 化疗 ^{^^} n = ^{^^} 3344 (100%) 发生率 (%)		发生率分类
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	
血液及淋巴系统疾病			
中性粒细胞减少症	31.4	24.2	十分常见
贫血	24.8	5.7	十分常见
发热性中性粒细胞减少症*	11.9	11.8	十分常见
白细胞减少症	10.8	6.1	十分常见
心脏器官疾病			
左心室功能不全**	1.4	0.3	常见
充血性心力衰竭**	0.1	<0.1	偶见
眼器官疾病			
流泪增加	12.1	-	十分常见
胃肠系统疾病			
腹泻	67.9	8.9	十分常见
恶心	60.8	1.9	十分常见
呕吐	30.0	1.7	十分常见
口腔粘膜炎	24.9	1.6	十分常见
便秘	24.5	0.4	十分常见
消化不良	13.2	<0.1	十分常见
腹痛	11.7	0.4	十分常见
全身性疾病及给药部位各种反应			
疲劳	44.3	3.3	十分常见
粘膜炎症	23.2	1.5	十分常见
乏力	20.9	1.5	十分常见
发热	18.9	0.6	十分常见
外周水肿	16.2	<0.1	十分常见
免疫系统疾病			
超敏反应	3.3	0.4	常见
药物超敏反应	2.5	0.4	常见
感染及侵染类疾病			

鼻咽炎	12.8	<0.1	十分常见
上呼吸道感染	9.5	0.3	常见
甲沟炎	3.9	<0.1	常见
代谢及营养类疾病			
食欲减退	23.1	0.8	十分常见
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病			
关节痛	24.6	0.7	十分常见
肌痛	24.3	0.8	十分常见
肢体疼痛	10.0	0.2	十分常见
各类神经系统疾病			
味觉障碍	22.7	<0.1	十分常见
头痛	21.8	0.4	十分常见
外周感觉神经病变	15.7	0.5	十分常见
周围神经病变	14.7	0.7	十分常见
头晕	11.2	0.1	十分常见
感觉异常	10.2	0.4	十分常见
精神病类			
失眠	15.9	0.2	十分常见
呼吸系统、胸及纵隔疾病			
鼻衄	15.6	<0.1	十分常见
咳嗽	15.5	<0.1	十分常见
呼吸困难	11.5	0.5	十分常见
胸腔积液	0.9	<0.1	偶见
皮肤及皮下组织类疾病			
脱发	63.1	<0.1	十分常见
皮疹	26.4	0.5	十分常见
指甲疾病	12.9	0.3	十分常见
瘙痒	12.9	<0.1	十分常见
皮肤干燥	11.7	<0.1	十分常见
血管与淋巴管类疾病			
潮热	15.7	0.1	十分常见

[^] 表3汇总了CLEOPATRA、NEOSPHERE、TRYPHAENA和APHINITY的不良反应信息。包括CLEOPATRA整个治疗期的汇总数据（数据截至2014年2月11日；帕妥珠单抗的中位暴露量为24个周期）；NEOSPHERE（所有治疗组中帕妥珠单抗的中位暴露量为4个周期）和TRYPHAENA（5-氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺[FEC]/帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛组中帕妥珠单抗的中位暴露量为3个周期，帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+5-氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺[FEC]/帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛和帕妥珠单抗+多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗为6个周期）在新辅助治疗期的汇总数据；以及APHINITY治疗期的汇总数据（帕妥珠单抗的中位暴露量为18个周期）。本表收录了汇总数据中发生率≥10%的所有级别的不良反应，以及既往在CLEOPATRA中发现的全部不良反应（包括发生率低于10%的不良反应）

^{^^} 在NEOSPHERE中，有108例患者接受帕妥珠单抗+曲妥珠单抗治疗，未接受多西他赛治疗；94例患者接受帕妥珠单抗+多西他赛治疗，未接受曲妥珠单抗治疗

^{^^^} 在CLEOPATRA中，被随机分配至安慰剂治疗组且既往未接受过帕妥珠单抗治疗的45例患者随后转入帕妥珠单抗组接受治疗，因此被纳入3344例帕妥珠单抗治疗的患者中

*该表中*符号是指已经报告与死亡结局有关的不良反应

**左心室功能不全和充血性心力衰竭的发生率反映了个别研究报告的MedDRA首选术语

APHINITY 研究中国亚组、亚太研究 PEONY 和中国研究 PUFFIN 中报告的不良事件的

性质和严重程度与帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗用于 HER2 阳性乳腺癌的已知安全性相符。

特别关注的不良反应

左心室功能不全

在关键试验 CLEOPATRA 中（临床截止日期 2014 年 02 月），研究期间发现安慰剂组中左心室功能不全（LVD）的发生率高于帕妥珠单抗治疗组（分别为 8.6% 和 6.6%）。帕妥珠单抗治疗组中有症状的左心室功能不全的发生率也较低（安慰剂组为 1.8%，帕妥珠单抗治疗组为 1.5%）（见【注意事项】）。

在 NEOSPHERE 研究中，患者接受四个周期的帕妥珠单抗新辅助治疗。在整个治疗期间，与曲妥珠单抗+多西他赛治疗组（1.9%）相比，帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛治疗组中左心室功能不全的发生率较高（7.5%）。在帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗组中有一例症状性左心室功能不全报告。

在 TRYPHAENA 研究中，整个治疗期间，左心室功能不全的发生率为：帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+5-氟尿嘧啶、表柔比星及环磷酰胺（FEC）治疗之后继续帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛治疗组，发生率为 8.3%；FEC 之后继续帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛治疗组，发生率为 9.3%；帕妥珠单抗+多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗（TCH）治疗组中为 6.6%。症状性左心室功能不全（充血性心力衰竭）的发生率为：FEC 之后继续帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛治疗组为 1.3%（不包括其中 1 例患者，其症状性左心室功能不全在接受帕妥珠单抗+曲妥珠单抗和多西紫杉醇之前的 FEC 治疗期间出现）；在帕妥珠单抗+TCH 治疗组中亦为 1.3%；在帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+FEC 治疗之后继续帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛治疗组，无患者发生症状性左心室功能不全。

在 BERENICE 试验（一项开放性 II 期研究，旨在评价新辅助治疗中的心脏安全性）的新辅助治疗期间，剂量密集多柔比星和环磷酰胺（ddAC）治疗后帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛治疗组中 NYHA（美国纽约心脏病学会）III/IV 级症状性左心室功能不全（按 NCI-CTCAE v.4 的充血性心力衰竭）的发生率为 1.5%，而在 FEC 治疗后帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛治疗组中没有患者出现症状性左心室功能不全（0%）。ddAC 治疗后帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛治疗组中症状性左心室功能不全（按 NCI-CTCAE v.4，PT 射血分数降低）的发生率为 7%，FEC 治疗后帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛治疗组中为 3.5%。

在 APHINITY 研究中，有症状的心力衰竭（NYHA III 或 IV 级）伴左心室射血分数

(LVEF) 从基线水平下降 10% 且下降至 <50% 的发生率为 <1% (帕妥珠单抗治疗组为 0.6%, 安慰剂组为 0.2%)。在发生有症状的心力衰竭的患者中, 帕妥珠单抗治疗组 46.7% 的患者和安慰剂组 66.8% 的患者在数据截止时恢复 (定义为连续 2 次 LVEF 测量值高于 50%)。大多数事件发生在蒽环类药物治疗组的患者中。2.7% 帕妥珠单抗治疗组患者和 2.8% 安慰剂治疗组患者发生了无症状或有轻度症状的 LVEF (NYHA II 级) 从基线水平下降 10% 且下降至 50% 以下, 其中 79.7% 帕妥珠单抗治疗患者和 80.6% 安慰剂治疗患者在数据截止时恢复。

输液反应

在关键试验中, 输液反应被定义为在输注期间或输注当天发生的超敏反应、速发过敏反应、急性输液反应或细胞因子释放综合征事件。关键试验 CLEOPATRA 中, 在曲妥珠单抗和多西他赛给药前一天给予起始剂量帕妥珠单抗, 以观察帕妥珠单抗相关反应。在仅给予帕妥珠单抗的第一天, 安慰剂组输液反应的总发生率为 9.8%, 帕妥珠单抗治疗组总发生率为 13.2%, 大多数反应为轻度或中度。帕妥珠单抗治疗组中最常见的输液反应 ($\geq 1.0\%$) 有发热、寒战、疲劳、头痛、乏力、超敏反应和呕吐。

第二周期所有药物同日给药时, 帕妥珠单抗治疗组中最常见的输液反应 ($\geq 1.0\%$) 有疲劳、药物超敏反应、味觉障碍、超敏反应、肌痛和呕吐 (见【注意事项】)。

在新辅助和辅助试验中, 帕妥珠单抗与其他研究治疗药物同日给药。在帕妥珠单抗+曲妥珠单抗和化疗治疗的第一天, 18.6%~25.0% 患者出现输注相关反应。事件的类型和严重程度与 CLEOPATRA 中观察到的一致, 大多数反应为轻度或中度。

超敏反应/速发过敏反应

在关键试验 CLEOPATRA 中, 安慰剂治疗患者中超敏反应/速发过敏反应报告事件的总发生率为 9.3%, 帕妥珠单抗治疗患者中的总发生率为 11.3%, 其中分别有 2.5% 和 2.0% 为 3-4 级 (按 NCI-CTCAE v.3)。总体而言, 安慰剂治疗组有 2 例、帕妥珠单抗治疗组有 4 例患者出现速发过敏反应 (见【注意事项】)。

总体而言, 大多数超敏反应为轻度或中度, 经治疗后可完全恢复。基于对研究治疗的调整, 大多数反应被评估为继发于多西他赛输注的事件。

在新辅助和辅助试验中, 超敏反应/速发过敏反应事件与 CLEOPATRA 研究中观察到的事件一致。在 NEOSPHERE 研究中, 帕妥珠单抗+多西他赛治疗组中有两例患者出现速发过敏反应。在 TRYPHAENA 和 APHINITY 研究中, 帕妥珠单抗+TCH 治疗组中超敏反应/速发过敏反应的总发生率最高 (分别为 13.2% 和 7.6%), 其中分别有 2.6% 和 1.3% 的事件为

3-4 级。

发热性中性粒细胞减少症

在关键性研究 CLEOPATRA 中，两个治疗组中的大多数患者至少经历过一次白细胞减少事件（帕妥珠单抗治疗组和安慰剂治疗组分别为 63.0%和 58.3%），其中大多数为中性粒细胞减少事件。帕妥珠单抗治疗组和安慰剂治疗组分别有 13.7%和 7.6%的患者发生发热性中性粒细胞减少症。在两个治疗组中，在第一个治疗周期中患者经历发热性中性粒细胞减少症的比例最高，此后稳定下降。与其他种族和其他地理区域的患者相比，两治疗组亚洲患者发热性中性粒细胞减少的发生率均更高。在亚洲患者中，帕妥珠单抗治疗组发热性中性粒细胞减少的发生率（25.8%）高于安慰剂治疗组（11.3%）。

在 NEOSPHERE 研究中，接受新辅助帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者有 8.4%出现发热性中性粒细胞减少症，而接受曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者有 7.5%。在 TRYPHAENA 研究中，接受新辅助帕妥珠单抗+TCH 治疗的患者有 17.1%发生发热性中性粒细胞减少症，接受 FEC 治疗随后接受新辅助帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者发生率为 9.3%。在 TRYPHAENA 中，接受 6 个周期帕妥珠单抗治疗的患者，其发热性中性粒细胞减少症的发生率高于接受 3 个周期帕妥珠单抗治疗的患者，与给予的化疗无关。与 CLEOPATRA 研究一样，两项新辅助研究中均观察到亚洲患者中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症的发生率高于其他患者。在 NEOSPHERE 中，接受新辅助帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛治疗的亚洲患者中有 8.3%出现发热性中性粒细胞减少症，接受新辅助曲妥珠单抗和多西他赛治疗的亚洲患者比例为 4.0%。

在 APHINITY 研究中，接受帕妥珠单抗治疗的患者有 12.1%发生发热性中性粒细胞减少症，接受安慰剂治疗的患者有 11.1%。与 CLEOPATRA、TRYPHAENA 和 NEOSPHERE 研究一样，在 APHINITY 研究中，接受帕妥珠单抗治疗的亚洲患者与其他种族相比，发热性中性粒细胞减少的发生率更高（帕妥珠单抗治疗患者为 15.9%和安慰剂治疗患者为 9.9%）。

腹泻

在转移性乳腺癌关键研究 CLEOPATRA 中，帕妥珠单抗治疗患者中有 68.4%发生腹泻，安慰剂治疗患者中有 48.7%发生腹泻。大多数事件的严重程度为轻度至中度，并且发生在前几个周期中。在帕妥珠单抗治疗的患者中，3-4 级腹泻的发生率为 9.3%，安慰剂治疗的患者为 5.1%。接受帕妥珠单抗治疗的患者中，最长发作的中位持续时间为 18 天，安慰剂治疗的患者为 8 天。采用抗腹泻药物主动管理腹泻事件具有较好的效果。

在 NEOSPHERE 研究中，接受新辅助帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者

有 45.8% 发生腹泻，而接受曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者为 33.6%。在 TRYPHAENA 研究中，接受新辅助帕妥珠单抗+TCH 治疗的患者腹泻发生率为 72.3%，接受 FEC 后接受新辅助帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者中，腹泻发生率为 61.4%。在这两项研究中，大多数事件的严重程度为轻度至中度。

在 APHINITY 研究中，与安慰剂组（45.2%）相比，帕妥珠单抗治疗组（71.2%）报告的腹泻发生率更高。在帕妥珠单抗组中 9.8% 的患者报告 ≥ 3 级腹泻，安慰剂组为 3.7%。报告的大多数事件的严重程度为 1 级或 2 级。在靶向治疗+紫杉烷化疗期间，腹泻（所有等级）的发生率最高（帕妥珠单抗组中 61.4% 的患者对比安慰剂组中 33.8% 的患者）。化疗停止后腹泻的发生率大幅降低，在化疗后靶向治疗期间，帕妥珠单抗组的患者腹泻发生率为 18.1%，安慰剂组为 9.2%。

皮疹

在转移性乳腺癌关键研究 CLEOPATRA 中，接受帕妥珠单抗治疗的患者中有 51.7% 出现皮疹，安慰剂治疗组患者为 38.9%。大多数事件的严重程度为 1 级或 2 级，发生在前两个周期，标准疗法有效，例如局部或口服治疗痤疮。

在 NEOSPHERE 研究中，接受新辅助帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者中有 40.2% 出现皮疹，接受曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者为 29.0%。在 TRYPHAENA 研究中，接受新辅助帕妥珠单抗+TCH 治疗的患者中有 36.8% 发生皮疹，FEC 后接受新辅助帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者中有 20.0% 发生皮疹。与接受三个周期帕妥珠单抗治疗的患者相比，接受六个周期帕妥珠单抗治疗的患者皮疹发生率更高，与是否给予化疗无关。

在 APHINITY 研究中，帕妥珠单抗组患者和安慰剂组患者的皮疹发生率分别为 25.8% 和 20.3%。大多数皮疹事件为 1 级或 2 级。

实验室异常

在关键研究 CLEOPATRA、NEOSPHERE 和 APHINITY 中，两个治疗组中 3-4 级中性粒细胞计数降低的发生率相当。

免疫原性

在关键研究 CLEOPATRA 中，在多个时间点检测了患者对帕妥珠单抗的抗药抗体（ADA）。安慰剂治疗组有 6.7%（25/372）、帕妥珠单抗治疗组有 3.3%（13/389）的患者被检测出 ADA 阳性。在 BERENICE 研究中，帕妥珠单抗治疗组患者中有 4.1%（16/392）被检测出 ADA 阳性。这些患者均未出现与 ADA 明显相关的超敏反应/速发过敏反应。

免疫原性检测结果高度依赖于检测敏感性和特异性、测定方法、样品处理、样品采集时间，伴随药物及潜在疾病等因素。因此比较抗帕妥珠单抗抗体与抗其他药物抗体的发生率可能会引起误导。

上市后经验

以下不良反应来源于帕妥珠单抗国外上市后的自发性报告和文献。不良反应根据 MedDRA 系统器官分类列出。

表 4：上市后报告的不良反应

系统器官分类	不良反应
代谢和营养紊乱	肿瘤溶解综合征

实验室异常

上市后报告的实验室异常与帕妥珠单抗临床试验的数据一致。

【禁忌】

已知对帕妥珠单抗或其任何赋形剂有超敏反应的患者禁用帕妥珠单抗。

【注意事项】

左心室功能不全

已有报告阻断 HER2 活性的药物（包括帕妥珠单抗）可降低 LVEF。与接受曲妥珠单抗+化疗治疗的患者相比，接受帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗治疗的患者中，有症状的左心室收缩功能不全（LVD（充血性心力衰竭））的发生率更高。既往接受蒽环类药物治疗或胸部放疗患者发生 LVEF 降低的风险可能更高。大多数在辅助治疗中出现症状性心力衰竭的病例为接受蒽环类药物化疗的患者（见【不良反应】）。

尚未在以下患者中研究帕妥珠单抗：治疗前 LVEF 值 < 50%；充血性心力衰竭（CHF）病史；在既往曲妥珠单抗辅助治疗中 LVEF 值降低至 < 50%；可能有左心室功能损害病史，如高血压未控制、近期心肌梗死、需要治疗的严重心律失常或既往蒽环类药物（阿霉素或其他等效剂量的蒽环类药物）累积暴露量 > 360mg/m²。

在首次接受帕妥珠单抗治疗之前评估 LVEF，并在治疗期间予以定期评估，以确保 LVEF 在正常范围内。如果 LVEF 下降并未改善，或者在后续评估中进一步下降，应考虑停用帕妥珠单抗及曲妥珠单抗，除非医生认为个别患者获益大于风险（见【用法用量】）。

输液反应

帕妥珠单抗与输液反应有关，包括有致命后果的事件（见【不良反应】）。建议在帕妥珠单抗首次输注期间及之后 60 分钟内、后续输注期间及之后 30 分钟内对患者进行密切

观察。如果发生显著的输液反应，应减慢或中断输注，并进行适当的药物治疗。在症状和体征完全消退之前，应仔细对患者进行评估并予以监测。对于有重度输液反应的患者应考虑永久停药。该临床评估应基于既往反应的严重程度，以及患者对不良反应治疗的应答（见【用法用量】）。

超敏反应/速发过敏反应

应密切观察患者的超敏反应。在接受帕妥珠单抗治疗的患者中已观察到重度超敏反应，包括速发过敏反应和有致命后果的事件（见【不良反应】）。应配备有治疗这些反应的药物和应急设备。已知对帕妥珠单抗或其任何赋形剂产生超敏反应的患者禁用帕妥珠单抗（见【禁忌】）。

驾驶和使用机器的能力

尚未研究对于驾驶和使用机器能力的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕措施

根据本品的作用机制以及动物研究数据，妊娠期间使用本品会对胚胎-胎儿造成伤害。建议育龄女性（包括男性患者的伴侣）在帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗期间和末次给药后7个月内采取有效的避孕措施。

孕妇

尚未研究帕妥珠单抗在孕妇中的使用。在上市后报告中，已经发现妊娠期间使用另一种HER2/neu受体拮抗剂（曲妥珠单抗）可导致羊水过少和羊水过少序列征病例，临床表现为肺发育不全、骨骼异常和新生儿死亡。在动物生殖毒性研究中，在器官形成期对妊娠食蟹猴给予帕妥珠单抗，给予帕妥珠单抗可导致羊水过少、肾发育延迟以及胚胎-胎儿死亡（见【药理毒理】生殖毒性）。基于动物研究和作用机制，认为在妊娠时给予帕妥珠单抗对胎儿有潜在危害。妊娠期间应避免使用帕妥珠单抗，除非对母体的潜在获益大于对胎儿的潜在风险。

分娩

分娩过程中使用帕妥珠单抗的安全性尚未确立。

哺乳期

母乳分泌人IgG，其被婴儿吸收并导致伤害的可能性仍然未知。应考虑对母亲的获益及帕妥珠单抗的消除半衰期决定是否停止哺乳或帕妥珠单抗治疗（见【药代动力学】消除）。

尚未获得帕妥珠单抗是否进入人乳汁、对母乳喂养婴儿产生影响或对乳汁产生影响的相关信息。已发表数据显示，人乳汁中有出现人 IgG，但未见其大量进入新生儿和婴儿体循环。因此，除了考虑母亲对本品的临床需求，以及本品或母亲基础疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响外，还需要权衡哺乳对婴儿发育和健康的获益。还需要考虑帕妥珠单抗的消除半衰期和曲妥珠单抗的 7 个月洗脱期。

【儿童用药】

帕妥珠单抗用于 18 岁以下儿童和青少年的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】

在 CLEOPATRA、NEOSPHERE、TRYPHAENA、BERENICE、APHINITY 研究中，接受帕妥珠单抗治疗的患者中有 464 例年龄 ≥ 65 岁，47 例年龄 ≥ 75 岁。两个年龄组最常见的 3~4 级不良反应 ($\geq 10\%$) 包括中性粒细胞减少症 (≥ 65 岁，22%； ≥ 75 岁，23%)、发热性中性粒细胞减少症 (≥ 65 岁，12%； ≥ 75 岁，13%)、腹泻 (≥ 65 岁，15%； ≥ 75 岁，17%) 和贫血 (≥ 75 岁，15%)。

与 < 65 岁患者相比， ≥ 65 岁患者中的以下所有级别不良事件发生率至少高出 5%：食欲下降（高 13%）、贫血（高 7%）、体重减轻（高 7%）、乏力（高 7%）、味觉障碍（高 7%）、周围神经病变和低镁血症（均高 5%）。

在 ≥ 65 岁患者与 < 65 岁患者中未观察到有效性的整体差异。 ≥ 75 岁患者数量过少，不能对此年龄组的有效性得出任何结论。

根据群体药代动力学分析结果， < 65 岁患者 ($n=306$) 与 ≥ 65 岁患者 ($n=175$) 的帕妥珠单抗药代动力学特征无显著差异。

【药物相互作用】

关键试验 CLEOPATRA 中 37 例患者的子研究显示，尚无证据表明帕妥珠单抗和曲妥珠单抗以及帕妥珠单抗与紫杉醇之间存在药物相互作用。此外，群体药代动力学分析结果显示，帕妥珠单抗+多西他赛或曲妥珠单抗时，未显示临床相关的药代动力学相互作用。NEOSPHERE 和 APHINITY 研究的药代动力学数据也证实不存在上述药物相互作用。

在五项研究中对评估了帕妥珠单抗对同时给药的细胞毒性药物、多西他赛、紫杉醇、吉西他滨，卡培他滨、卡铂和厄洛替尼等药代动力学的作用。尚无证据表明帕妥珠单抗与上述任一药物之间存在任何药代动力学相互作用。帕妥珠单抗在这些研究中的药代动力学与单药研究中观察到的结果相当。

【药物过量】

在人体临床试验中没有药物过量的经验。尚未对单剂量高于 25mg/kg（1727 mg）进行研究。

【临床试验】

以下临床试验采用中心实验室确定 HER2 过表达，定义为 IHC 3+或 ISH 扩增比 \geq 2.0。

早期乳腺癌

NEOSPHERE（WO20697）研究

NEOSPHERE 是一项多中心随机 II 期临床试验，在 417 例可手术、局部晚期或炎性 HER2 阳性乳腺癌（T2-4d）患者中进行新辅助治疗。患者被随机分组，在手术前接受以下四种新辅助治疗方案之一：曲妥珠单抗（赫赛汀[®]）加多西他赛、帕妥珠单抗（帕捷特[®]）加曲妥珠单抗（赫赛汀[®]）和多西他赛、帕妥珠单抗（帕捷特[®]）加曲妥珠单抗（赫赛汀[®]）或帕妥珠单抗（帕捷特[®]）加多西他赛。按乳腺癌类型（可手术、局部晚期或炎性）和雌激素受体（ER）或孕激素受体（PgR）阳性状态进行分层随机。

依【用法用量】所述，静脉输注帕妥珠单抗和曲妥珠单抗，共 4 个周期。手术后，所有患者均静脉给予 5-氟尿嘧啶（600mg/m²）表柔比星（90mg/m²）、环磷酰胺（600mg/m²）（FEC），每 3 周一次，共 3 个周期，并且静脉给予曲妥珠单抗，每 3 周一次，以完成为期一年的治疗。帕妥珠单抗+曲妥珠单抗序贯多西他赛治疗组患者在术后进行 FEC 治疗前，首先接受多西他赛治疗，每 3 周一次，共 4 个周期，以便所有患者接受的化疗药物和曲妥珠单抗累积剂量相等。

研究的主要终点是乳腺病理完全缓解（pCR）率（ypT0/is）。次要有效性终点有临床缓解率、保乳手术率（仅 T2-3）、无病生存期（DFS）和 PFS。其他包括淋巴结状态的探索性 pCR 率（ypT0/isN0 和 ypT0N0）。

组间人口统计学特征平衡，中位年龄 49-50 岁，大多数为白种人（71%），全部为女性。总体有 7%患者患有炎性乳腺癌，32%患有局部晚期乳腺癌，61%患有可行手术的乳腺癌。每个治疗组中约一半的患者为激素受体阳性（定义为 ER 阳性和/或 PgR 阳性）。

有效性结果总结见表 5。与接受曲妥珠单抗+多西他赛的患者相比，帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛组患者的 pCR 率（ypT0 / is）有统计学显著及临床意义的改善（45.8%vs 29.0%，p 值= 0.0141）。无论 pCR 定义如何，均观察到一致的结果。

激素受体阳性肿瘤患者的病理完全缓解（pCR）率及其改善程度低于激素受体阴性肿瘤患者（分别为 5.9%~26.0%和 27.3%~63.2%）。

TRYPHAENA（BO22280）研究

TRYPHAENA 是一项多中心、随机 II 期临床研究，在 225 例局部晚期、可手术或炎性 (T2-4d) HER2 阳性乳腺癌患者中进行。患者被随机分组，在手术前接受以下三种新辅助治疗方案之一：3 个周期的 FEC，随后 3 个周期的多西他赛，均同时联合帕妥珠单抗（帕捷特®）和曲妥珠单抗（赫赛汀®）；3 个周期的 FEC，随后 3 个周期的多西他赛加帕妥珠单抗（帕捷特®）和曲妥珠单抗（赫赛汀®）；或 6 个周期的 TCH 加帕妥珠单抗（帕捷特®）。按乳腺癌类型（可手术、局部晚期或炎性）和 ER 和/或 PgR 阳性进行分层随机。

依【用法用量】所述，静脉输注帕妥珠单抗和曲妥珠单抗。静脉给予 5-氟尿嘧啶（500mg/m²）、表柔比星（100mg/m²）、环磷酰胺（600mg/m²），每 3 周一次，共 3 个周期。多西他赛静脉输注，起始剂量为 75mg/m²，每 3 周一次，如果起始剂量的耐受性良好，研究者可酌情将其提高至 100mg/m²。然而，在帕妥珠单抗+TCH 组中，多西他赛以 75mg/m² 的剂量静脉给药，不允许提高剂量，卡铂（AUC6）静脉给药，每 3 周一次。手术后，所有患者均静脉给予曲妥珠单抗，每 3 周一次，以完成为期一年的治疗。

本研究的主要终点是新辅助治疗期间的心脏安全性。次要有效性终点是乳腺 pCR 率（ypT0/is）、DFS、PFS 和 OS。

组间人口统计学特征平衡，中位年龄 49-50 岁，大多数为白种人（77%），全部为女性。总体有 6% 患者患有炎性乳腺癌，25% 患有局部晚期乳腺癌，69% 患有可手术乳腺癌，每个治疗组中约一半的患者为 ER 阳性和/或 PgR 阳性。

在 3 个治疗组中均观察到较高的 pCR 率（见表 5）。无论 pCR 定义如何，均观察到一致的结果。激素受体阳性肿瘤患者的 pCR 率低于激素受体阴性肿瘤患者（分别为 46.2%~50.0% 和 65.0%~83.8%）。

表 5: NEOSPHERE (WO20697) 和 TRYPHAENA (BO22280): 有效性总结 (ITT 人群)

参数	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	曲妥珠单抗+多西他赛 N=107	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛 N=107	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗 N=107	帕妥珠单抗+多西他赛 N=96	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+FEC/ 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛 N=73	FEC/ 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛 N=75	帕妥珠单抗+TCH N=77
ypT0/is n (%) [95% CI] ¹	31 (29.0%) [20.6; 38.5]	49 (45.8%) [36.1; 55.7]	18 (16.8%) [10.3; 25.3]	23 (24.0%) [15.8; 33.7]	45 (61.6%) [49.5; 72.8]	43 (57.3%) [45.4; 68.7]	51 (66.2%) [54.6; 76.6]
pCR 率差异 ² [95% CI] ³		+16.8 % [3.5; 30.1]	-12.2 % [-23.8; -0.5]	-21.8 % [-35.1; -8.5]	NA	NA	NA
P 值 (用 Simes 校正 CMH 检验) ⁴		0.0141 (vs. 曲妥珠单抗+多西他赛)	0.0198 (vs. 曲妥珠单抗+多西他赛)	0.0030 (vs. 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛)	NA	NA	NA
ypT0/is N0 n (%) [95% CI]	23 (21.5%) [14.1; 30.5]	42 (39.3%) [30.3; 49.2]	12 (11.2%) [5.9; 18.8]	17 (17.7%) [10.7; 26.8]	41 (56.2%) [44.1; 67.8]	41 (54.7%) [42.7; 66.2]	49 (63.6%) [51.9; 74.3]
ypT0 N0 n (%) [95% CI]	13 (12.1%) [6.6; 19.9]	35 (32.7%) [24.0; 42.5]	6 (5.6%) [2.1; 11.8]	13 (13.2%) [7.4; 22.0]	37 (50.7%) [38.7; 62.6]	34 (45.3%) [33.8; 57.3]	40 (51.9%) [40.3; 63.5]
临床反应 ⁵	79 (79.8%)	89 (88.1%)	69 (67.6%)	65 (71.4%)	67 (91.8%)	71 (94.7%)	69 (89.6%)

主要缩写词 (表 5): FEC: 5-氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺; TCH: 多西他赛、卡铂和曲妥珠单抗

1. 单个样本二项式分布的 95%CI (采用 Clopper-Pearson 方法)
2. 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛组和帕妥珠单抗+曲妥珠单抗组分别与曲妥珠单抗+多西他赛组进行比较, 而帕妥珠单抗+多西他赛组与帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛组进行比较
3. 按 Hauck-Anderson 方法估计的两个发生率差值的 95%CI
4. Cochran-Mantel-Haenszel 检验的 p 值 (用 Simes 法调整多重度检验)
5. 临床缓解表示患者在新辅助治疗期间获得的作为最佳总体缓解的 CR 或 PR (针对原发乳腺癌病变)

BERENICE (WO29217) 研究

BERENICE 是一项非随机、开放、多中心、多国 II 期试验, 在 401 例 HER2 阳性局部晚期、炎性或早期 HER2 阳性乳腺癌患者中进行。

BERENICE 研究包括两个平行组。适合曲妥珠单抗 (赫赛汀®) 加蒽环类药物/紫杉烷类为基础化疗作为新辅助治疗的患者在手术前接受以下两种方案之一:

队列 A-多柔比星和环磷酰胺 (剂量密集 AC), 每 2 周一次, 共 4 个周期; 随后帕妥珠单抗 (帕捷特®)+曲妥珠单抗 (赫赛汀®)+紫杉醇, 共 4 个周期

队列 B-FEC, 共 4 个周期; 随后帕妥珠单抗 (帕捷特®)+曲妥珠单抗 (赫赛汀®)+多西他赛, 共 4 个周期。

依【用法用量】所述, 静脉输注帕妥珠单抗和曲妥珠单抗。静脉给予多柔比星 60mg/m²和环磷酰胺 60 mg/m², 每 2 周一次, 共 4 个周期 (第 1~4 周期) (ddAC), 研究者

可酌情给予 G-CSF（粒细胞集落刺激因子）支持；随后静脉给予紫杉醇 80mg/m²，每周一次，共 12 周（第 5-8 周期），第 5-8 周期期间给予帕妥珠单抗和曲妥珠单抗，每 3 周一次（紫杉醇用药起，新辅助治疗期间共接受 4 个周期的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗）。静脉给予 5-氟尿嘧啶 (500 mg/m²)、表柔比星 (100 mg/m²)、环磷酰胺 (600 mg/m²)，每 3 周一次，共 4 个周期。多西他赛静脉输注，起始剂量为 75mg/m²，每 3 周一次，如果起始剂量的耐受性良好，研究者可酌情将其提高至 100mg/m²。手术后，所有患者静脉给予曲妥珠单抗，每 3 周一次，以完成为期一年的治疗。

本研究的主要终点是新辅助治疗期间的心脏安全性（见【不良反应】）。关键次要终点包括新辅助治疗的安全性、乳腺和淋巴结中的 pCR 率（即 ypT0/is ypN0）。还将评估长期临床和安全性结果（IDFS、EFS 和 OS，尚未提供）。

患者的人口统计学特征在两组间平衡。患者的中位年龄为 49 岁，大多数患者为白种人（83%），除 1 名患者外均为女性。约三分之二的患者（队列 A 为 64.3%[n=128]，队列 B 为 61.7%[n=124]）为激素受体阳性。

两个治疗组均观察到较高 pCR 率，队列 A 中 pCR（ypT0/is ypN0）率为 61.8%，队列 B 为 60.7%。无论 pCR 定义如何，均观察到一致的结果。激素受体阳性肿瘤患者的 pCR 率低于激素受体阴性肿瘤患者（分别为 5.9%~26.0%和 27.3%~63.2%）。

PEONY(YO28762)研究

PEONY 是一项亚太地区、随机、双盲、III 期、多中心临床研究，在 329 例未经化疗的早期（T2-3、N0-1、M0）或局部晚期（T2-3、N2 或 N3、M0；T4、任何 N、M0）HER2 阳性乳腺癌患者中进行。患者以 2:1 的比例随机接受每 3 周为一个治疗周期、共 4 个周期的帕妥珠单抗（帕捷特®）+曲妥珠单抗（赫赛汀®）+多西他赛或安慰剂+曲妥珠单抗（赫赛汀®）+多西他赛的术前治疗。将患者根据乳腺癌类别（早期或局部晚期）和 ER 和/或 PgR 阳性状态进行分层随机。

依【用法用量】所述，静脉输注帕妥珠单抗和曲妥珠单抗。多西他赛静脉输注，初始剂量为 75mg/m²，每 3 周一次，共 4 个周期。患者在术后静脉给予 5-氟尿嘧啶（500~600mg/m²）、表柔比星（90~120mg/m²）和环磷酰胺（500~600mg/m²）（FEC）治疗，每 3 周一次，共 3 个周期。之后患者继续按照初始随机化方案接受 HER2 靶向治疗，每 3 周一次，共计 1 年的治疗。

研究的主要终点是基于独立审核委员会（IRC）评估的总体病理完全缓解（tpCR）率，其定义为在乳腺和淋巴结中不存在浸润性癌（ypT0/is ypN0）。新辅助疗法期间的关键次要

终点是当地病理医生评估的 tpCR 率、IRC 评估的乳腺病理完全缓解 (bpCR) 率 (ypT0/is)、当地病理医生评估的 bpCR 率及第 1~4 个周期期间的临床缓解率。长期临床和安全性结局也将进行分析 (DFS, EFS 和 OS 尚未获得)。

两治疗组的人口统计学总体平衡。患者的中位年龄为 49 岁 (范围 24-72 岁)。所有患者均为亚洲女性, 大多数是中国人 (88.7%, 中国大陆和台湾分别为 79.3% 和 9.4%)。

在进行主要分析时, 所有适合手术的病人都完成了手术并进行了病理缓解率的评估。表 6 总结了 PEONY 试验的有效性结果。对比安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛的治疗, 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛治疗的患者, 经 IRC 评估的 tpCR 率得到有统计学显著和临床意义的改善 (39.3% vs 21.8%, p 值=0.0014)。无论 pCR 定义如何, 均观察到一致性的结果。在帕妥珠单抗组, 激素受体阴性患者的 pCR 率高于激素受体阳性患者 (46.1% 对 33.3%), 但在安慰剂组有所不同 (18.5% 对比 25%)。

表 6: PEONY (YO28762) 有效性总结 (ITT 人群)

参数	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗 +多西他赛 (N=219)	安慰剂+曲妥珠单抗 +多西他赛 (N=110)	p 值 ¹
ypT0/is N0 (IRC 评估) n(%) [95% CI] ²	86 (39.3%) [32.76;46.08]	24 (21.8%) [14.51;30.70]	0.0014
pCR 率差异 [95% CI] ³	17.45 [6.89;28.01]		
ypT0/is N0(当地病理医生评估) n(%) [95% CI] ²	86(39.3%) [32.76;46.08]	23(20.9%) [13.74;29.70]	0.0008
pCR 率差异 [95% CI] ³	18.36 [7.89; 28.83]		
ypT0/is (IRC 评估) n(%) [95% CI] ²	92 (42.0%) [35.39; 48.85]	26 (23.6%) [16.06; 32.68]	0.0010
pCR 率差异 [95% CI] ³	18.37 [7.60; 29.15]		
ypT0/is (当地病理医生评估) n(%) [95% CI] ²	91 (41.6%) [34.95; 48.39]	25 (22.7%) [15.28; 31.70]	0.0006
pCR 率差异 [95% CI] ³	18.83 [8.14; 29.51]		
临床缓解 ⁴	88.6%	78.2%	0.0125
临床缓解率差异 [95% CI] ³	10.40 [1.12; 19.69]		

主要缩写词 (表 6): IRC: 独立审核委员会

¹ p 值通过 Cochran-Mantel-Haenszel 方法计算得出。次要终点的 p 值仅为描述性

² 使用 Pearson-Clopper 方法计算得出的单个二项式分布样本的 95% CI

³ 使用 Hauck-Anderson 方法估算得出的两个缓解率差值的 95% CI

⁴ 临床缓解/临床缓解表示患者在新辅助治疗期间获得的 作为最佳总体缓解的 CR 或 PR (在原发性乳腺癌灶和淋巴结中)

注意: 缺失或不可评估 tpCR 或 bpCR 的患者视为无缓解者

中国患者有效性结果与 ITT 人群一致。帕妥珠单抗治疗可改善中国患者的 tpCR 率 (IRC 评估, 帕妥珠单抗治疗组 38.9%, 安慰剂组 20.2%; 缓解率差异 18.7% [95% CI: 7.6, 29.7])。次要终点 (当地病理医生评估的 tpCR 率、IRC 评估的 bpCR 率、当地病理医生评估的 bpCR 率) 均与主要终点一致, 支持帕妥珠单抗联合用药方案在中国患者中的临床获益。

APHINITY (BO25126) 研究

APHINITY 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验, 4804 例 HER2 阳性早期乳腺癌患者参与研究, 患者在随机分组前已切除原发肿瘤。随后患者被随机分组接受帕妥珠单抗 (帕捷特®) 或安慰剂与曲妥珠单抗 (赫赛汀®) 和化疗联合治疗。研究者为患者选择以下一种蒽环类药物或非蒽环类药物化疗方案:

- 3 或 4 个周期的 5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺 (FEC) 或 5-氟尿嘧啶、多柔比星和环磷酰胺 (FAC), 随后 3 或 4 个周期的多西他赛或 12 个周期的紫杉醇周疗

- 4个周期的多柔比星、环磷酰胺（AC）或表柔比星、环磷酰胺（EC），随后3或4个周期的多西他赛或12个周期的紫杉醇周疗
- 6个周期的多西他赛和卡铂

依【用法用量】所述，在含紫杉类药物给药周期的第1天，静脉输注帕妥珠单抗和曲妥珠单抗，每3周一次，共52周（最多18个疗程）或直到疾病进展、撤回知情同意书或出现难以控制的毒性。给予标准剂量的5-氟尿嘧啶、表柔比星、多柔比星、环磷酰胺、多西他赛、紫杉醇和卡铂。化疗完成后，患者按照当地临床标准接受放疗和/或内分泌治疗。

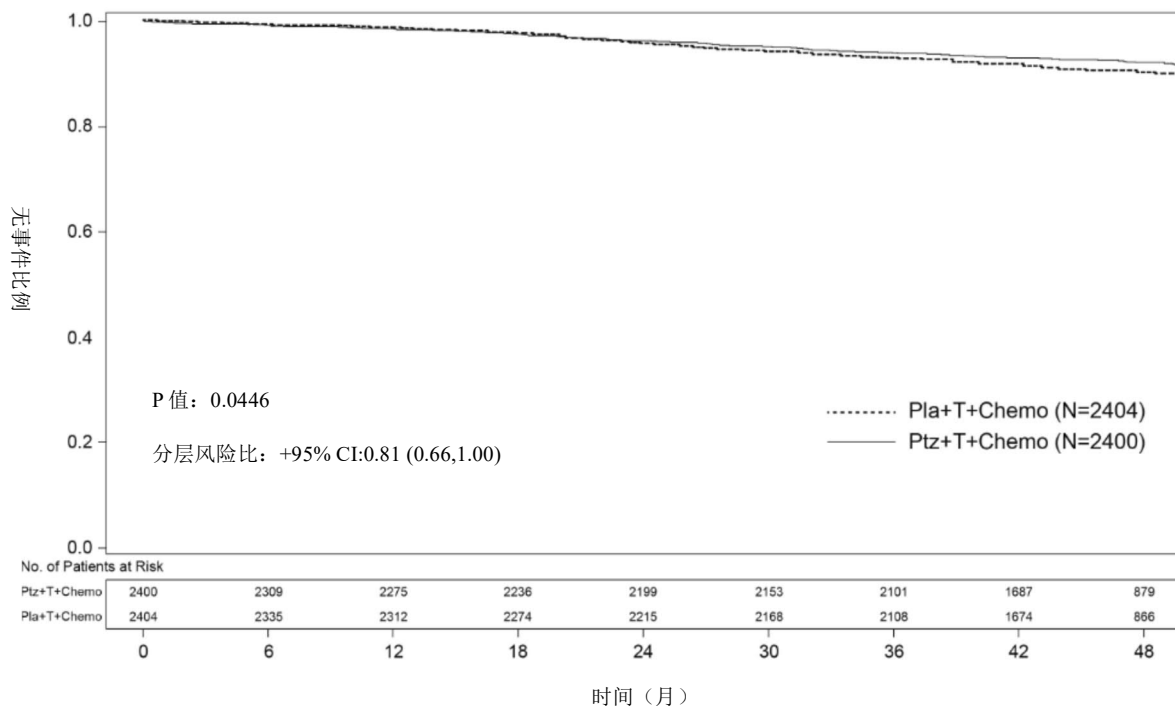
研究的主要终点是无侵袭性疾病生存期（IDFS），定义为从随机分组到首次出现同侧局部浸润性乳腺癌或区域浸润性乳腺癌复发、远处转移、对侧浸润性乳腺癌，或任何原因导致死亡的时间。

两个治疗组间的人口学特征总体分布均衡。中位年龄为51岁（范围：18~86岁），13%的患者年龄≥65岁，99%以上的患者为女性。63%的患者患有淋巴结阳性疾病，64%患有激素受体阳性疾病，71%的患者为高加索人。所有患者的EGOC体力状况评分为0或1分。78%的患者接受含蒽环类药物方案。

帕妥珠单抗治疗组患者和安慰剂治疗组患者接受的抗HER2治疗的中位周期数均为18个周期。45.4个月的中位随访时间后，与安慰剂治疗组患者相比，随机化接受帕妥珠单抗治疗的患者的IDFS实现具有统计学意义的改善，复发或死亡风险降低了19%（风险比[HR]=0.81）。

APHINITY试验的有效性结果总结见表7、表8和图1。

图 1: 无侵袭性疾病生存期的 Kaplan-Meier 曲线



Pla = 安慰剂; Ptz = 帕妥珠单抗; T = 曲妥珠单抗; Chemo = 化疗

帕妥珠单抗治疗组 4 年无侵袭性疾病生存率的估计为 92.3%，安慰剂组为 90.6%。进行该估计时中位随访时间为 45.4 个月。

亚组分析结果

在大多数预先定义的患者亚组中观察到一致的结果。对于某些高风险亚组，特别是淋巴结阳性或激素受体阴性疾病的患者，帕妥珠单抗获益更为显著。

表 7：按淋巴结状态、激素受体状态和辅助化疗方案区分的亚组中的有效性结果¹

人群	IDFS 事件数/总人数 (N) (%)		未分层的 HR (95% CI)
	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗	安慰剂+曲妥珠单抗+化疗	
淋巴结状态			
阳性	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	0.77 (0.62, 0.96)
阴性	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	1.13 (0.68, 1.86)
激素受体状态			
阴性	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	0.76 (0.56, 1.04)
阳性	100/1536 (6.5%)	119/1546 (7.7%)	0.86 (0.66, 1.13)
辅助化疗方案			
蒽环	139/1865 (7.4%)	171/1877 (9.1%)	0.82 (0.66, 1.03)
非蒽环	32/535 (6.0%)	39/527 (7.4%)	0.82 (0.51, 1.31)

¹ 预先指定的亚组分析未经多重比较调整，描述性结果

帕妥珠单抗治疗组患者与安慰剂治疗组患者相比，淋巴结阳性亚组的无侵袭性疾病生存率估计分别为 3 年 92.0% 与 90.2%，4 年 89.9% 与 86.7%；淋巴结阴性亚组的无侵袭性疾病生存率估计分别为 3 年 97.5% 与 98.4%，4 年 96.2% 与 96.7%。

帕妥珠单抗治疗组患者与安慰剂治疗组患者相比，激素受体阳性亚组的无侵袭性疾病生存率估计分别为 3 年 94.8% 与 94.4%，4 年 93.0% 与 91.6%；激素受体阴性亚组的无侵袭性疾病生存率估计分别为 3 年 92.8% 与 91.2%，4 年 91.0% 与 88.7%。

APHINITY 研究中国亚组有效性结果

中国大陆 22 家研究中心共招募 372 例患者，其中 179 例患者随机分配至帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗组，193 例患者随机分配至安慰剂+曲妥珠单抗+化疗组。

至临床数据截止日期，两组中位随访时间相似（帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗组 41.0 个月，安慰剂+曲妥珠单抗+化疗组 41.5 个月）。

两个治疗组的人口统计学、基线特征和分层因素基本均衡。中位年龄为 48.5 岁（全球意向性治疗人群为 51.0 岁），所有的中国患者都是女性，其中多数患者为淋巴结阳性（82%），约半数患者为激素受体阳性疾病（52%）。

中国患者的主要有效性分析结果与全球意向性治疗人群一致（未分层），详细数据见表 8。

在淋巴结阳性患者（预先设定的一个临床相关高风险亚组）中，与安慰剂+曲妥珠单抗+化疗相比，帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗治疗明显获益，3 年无侵袭性疾病生存率的估计

为 92.3%与 89.5% (HR 0.55,95% CI[0.27, 1.15])。中国患者中淋巴结阴性患者仅有 3 例 IDFS 事件。淋巴结阳性和淋巴结阴性亚组中治疗获益的趋势与全球人群中的趋势一致。

在激素受体阳性和激素受体阴性患者中观察到 IDFS 改善。在曲妥珠单抗联合化疗基础上加用帕妥珠单抗对激素受体阴性疾病患者 (HR=0.49, 95% CI [0.20, 1.21]) 和激素受体阳性疾病患者 (HR=0.88, 95% CI [0.31, 2.54]) 均显示临床获益, 并与全球人群相似。

中期 OS 和其他次要有效性指标 (无第二原发性非乳腺癌等侵袭性疾病生存期、DFS) 的结果见表 8。

表 8：中国亚组与全球人群的有效性数据（意向性治疗人群）

有效性指标	中国亚组		全球人群	
	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化 疗 n = 179	安慰剂+曲妥珠单抗+化疗 n = 193	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗 n = 2400	安慰剂+曲妥珠单抗+化疗 n = 2404
IDFS^a				
发生事件的患者人数, n (%)	13 (7.3%)	22 (11.4%)	171 (7.1%)	210 (8.7%)
HR (95% CI); 分层 p-value ^b	0.63 (0.32, 1.26)		0.81 (0.66, 1.00); p = 0.0446	
3年无事件率, %	92.44%	90.90%	94.06%	93.24%
IDFS-SPNBC^c				
发生事件的患者人数, n (%)	16 (8.9%)	24 (12.4%)	189 (7.9%)	230 (9.6%)
HR (95% CI); 分层 p-value ^b	0.72 (0.38, 1.35)		0.82 (0.68, 0.99); p = 0.0430	
3年无事件率, %	91.31%	90.36%	93.50%	92.51%
DFS^c				
发生事件的患者人数, n (%)	16 (8.9%)	24 (12.4%)	192 (8.0%)	236 (9.8%)
HR (95% CI); 分层 p-value ^b	0.72 (0.38, 1.35)		0.81 (0.67, 0.98); p = 0.0327	
3年无事件率, %	91.31%	89.93%	93.42%	92.29%
OS^c				
发生事件的患者人数, n (%)	7 (3.9%)	10 (5.2%)	80 (3.3%)	89 (3.7%)
HR (95% CI); 分层 p-value ^b	0.75 (0.29, 1.98)		0.89 (0.66, 1.21); p = 0.4673	
3年无事件率, %	96.52%	95.65%	97.65%	97.67%

DFS = 无病生存期; H = 曲妥珠单抗; HR = 风险比; IDFS = 无侵袭性疾病生存期; Pla=安慰剂; Ptz = 帕妥珠单抗; OS = 总生存期; SPNBC = 无第二原发性非乳腺癌等侵袭性疾病生存期

^a主要终点

^b按 Cox 回归分析估计。在全球人群中，所有分析结果均按淋巴结状态、辅助化疗方案、激素受体状态，和方案版本进行分层。中国亚组的 P 值没有列出，因为中国亚组的所有疗效分析都是未分层而且探索性的，没有预设的多重性调整

^c次要终点。在全球人群分析中，对关键次要终点进行依次分析，总体双边显著性水平为 5%，使用分层检测按照以下顺序进行分析：IDFS-SPNBC, DFS 和 OS

转移性乳腺癌

帕妥珠单抗与曲妥珠单抗（赫赛汀®）和多西他赛联合使用

CLEOPATRA（WO20698）研究

CLEOPATRA 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验，共入组 808 例 HER2 阳性转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者，这些患者既往未接受过针对转移性疾病的抗 HER2 治疗或化疗。患者以 1:1 的比例随机，分别接受安慰剂联合曲妥珠单抗（赫赛汀®）和多西他赛或帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗。按既往治疗状态（新发或接受过辅助/新辅助治疗）和地理区域（欧洲、北美、南美和亚洲）进行分层随机。既往接受过辅助或新辅助治疗的患者在被入组试验前需要至少有 12 个月的无病间期。

依【用法用量】所述，静脉输注帕妥珠单抗和曲妥珠单抗。患者接受帕妥珠单抗和曲妥珠单抗治疗，直至疾病进展、撤回知情同意书或出现不可耐受的毒性。静脉输注多西他赛，起始剂量为 75 mg/m²，每 3 周一次，至少 6 个周期。如果起始剂量的耐受性良好，研究者可酌情将多西他赛的剂量提高至 100 mg/m²。

在主要分析时，安慰剂组中接受研究治疗平均周期为 16.2 次，帕妥珠单抗组为 19.9 次。

该研究的主要终点是通过独立审查机构 (IRF) 评估的无疾病进展生存期 (PFS)，定义为从随机日期到疾病进展或死亡（任何原因，且死亡发生在末次肿瘤评估后的 18 周内）的时间。次要疗效终点包括总生存期 (OS)、研究者评估的无疾病进展生存期、客观缓解率 (ORR)、缓解持续时间和至症状进展时间（根据 FACT B QoL 调查问卷）。

两治疗组间人口统计学特征平衡（中位年龄 54 岁，大多数为白种人 [59%]，除 2 名患者外均为女性）。每组中约一半的患者为激素受体阳性，且每组中约有一半患者既往接受过辅助或新辅助治疗（安慰剂组 192 例 [47.3%]，帕妥珠单抗组 184 例 [45.8%]）。

在无疾病进展生存期主要分析时，安慰剂组共有 242 例患者 (59%) 出现 IRF 评估的疾病进展或在最后一次肿瘤评估后 18 周内的死亡，帕妥珠单抗组中有 191 例 (47.5%)。与安慰剂组相比，帕妥珠单抗组 IRF 评估的 PFS 显示有统计学显著的改善（风险比 [HR] = 0.62，95% CI [0.51, 0.75]，p < 0.0001），中位 PFS 延长 6.1 个月（安慰剂组中位 PFS 为 12.4 个月，帕妥珠单抗组为 18.5 个月）（见图 2）。研究者评估的 PFS 结果与 IRF 评估的 PFS 结果相当（安慰剂组的中位 PFS 为 12.4 个月，帕妥珠单抗组为 18.5 个月）（见表 9）。在预先设定的患者亚组，包括基于分层因素（地域和既往治疗状态）的亚组中，均观察到一致的结果（见图 3）。

CLEOPATRA 试验的疗效结果总结见表 9：

表 9 CLEOPATRA 研究的疗效总结

参数	安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛 n=406	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛 n=402	HR (95% CI)	p-值
主要终点				
无疾病进展生存期 (IRF 评估) *				
发生事件的患者数*	242 (59%)	191 (47.5%)	0.62	<0.0001
中位PFS (月)	12.4	18.5	[0.51;0.75]	
次要终点				
总生存期 (OS 最终分析) **				
发生事件的患者数*	221 (54.4%)	168 (41.8%)	0.68	0.0002
中位生存期 (月)	40.8	56.5	[0.56;0.84]	
无疾病进展生存期 (研究者评估)				
发生事件的患者数	250 (61.6%)	201 (50.0%)	0.65	<0.0001
中位PFS (月)	12.4	18.5	[0.54;0.78]	
客观缓解率 (ORR)				
基线有可测量病灶的患者数	336	343		ORR差异： 10.8% [4.2,17.5]
缓解数***	233 (69.3 %)	275 (80.2 %)		
ORR 的 95% CI	[64.1; 74.2]	[75.6; 84.3]		
完全缓解 (CR)	14 (4.2 %)	19 (5.5 %)		
部分缓解 (PR)	219 (65.2 %)	256 (74.6 %)		
疾病稳定 (SD)	70 (20.8 %)	50 (14.6 %)		
疾病进展 (PD)	28 (8.3 %)	13 (3.8 %)		
缓解持续时间^				
n=	233	275		
中位缓解持续时间 (周数)	54.1	87.6		
中位缓解持续时间 95% CI	[46;64]	[71;106]		

* 无疾病进展生存期的主要分析，数据截止日期为 2011 年 05 月 13 日

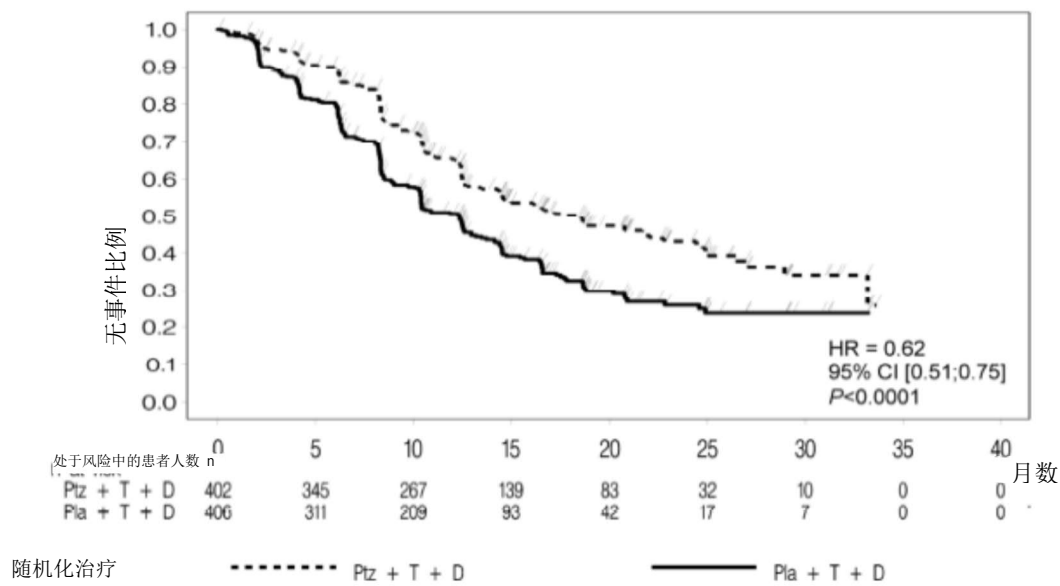
** 总生存期的最终分析，数据截止日期为 2014 年 2 月 11 日

*** 根据 RECIST 评估，最佳总体缓解为确认的 CR 或 PR 的患者。

^ 在最佳总体缓解为 CR 或 PR 的患者中评估

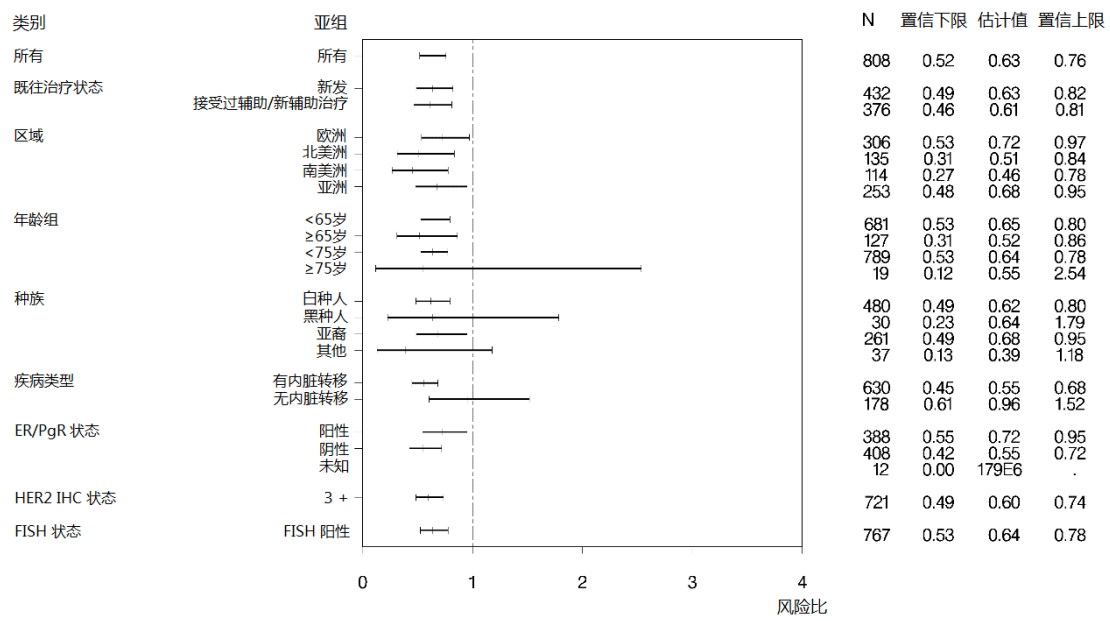
客观缓解率和缓解持续时间是基于 IRF 评估的肿瘤评估

图 2 IRF 评估的无疾病进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



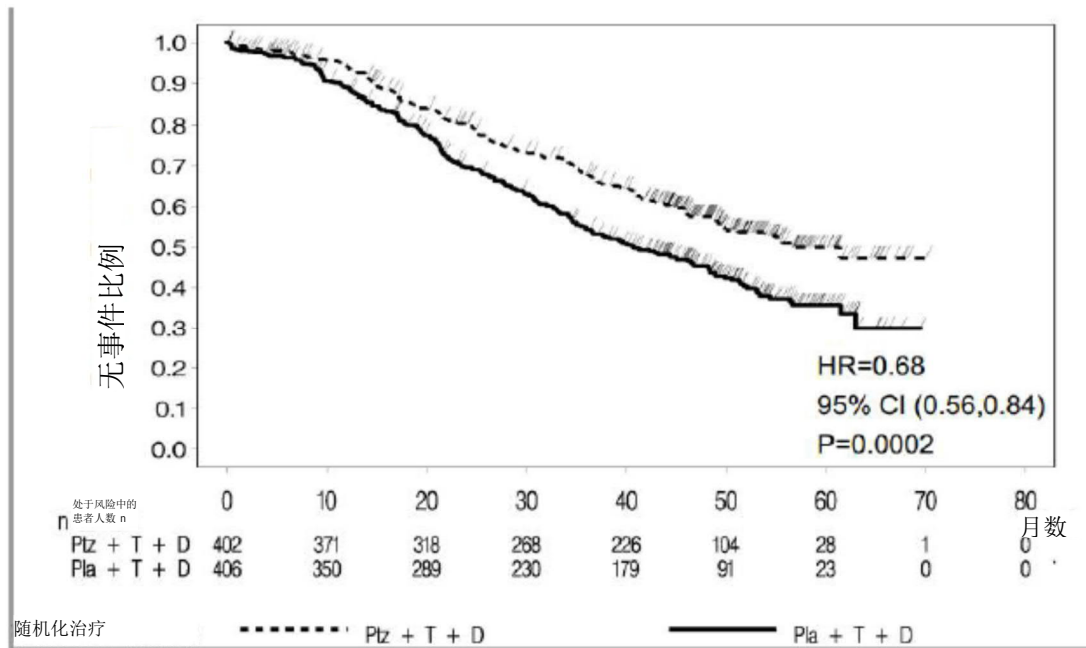
D = 多西他赛; HR = 风险比; Ptz = 帕妥珠单抗; T = 曲妥珠单抗 (赫赛汀®);

图 3 按患者亚组经 IRF 评估的 PFS



OS 的最终分析在 389 例患者死亡（安慰剂组为 221 例，帕妥珠单抗组为 168 例）时进行，表明帕妥珠单抗组 OS 达到统计学显著的改善（HR 0.68，log-rank 检验 $p = 0.0002$ ）。安慰剂组的中位生存期为 40.8 个月，帕妥珠单抗组为 56.5 个月（见表 9，图 4）。

图 4 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



D = 多西他赛；HR = 风险比；Ptz = 帕妥珠单抗；T = 曲妥珠单抗（赫赛汀®）；

PUFFIN（YO29296）研究

PUFFIN 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验，共入组 243 例 HER2 阳性转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌的中国患者，这些患者既往未接受过治疗或在辅助治疗后疾病进展。它是一项桥接研究，旨在验证曲妥珠单抗（赫赛汀®）、多西他赛联合帕妥珠单抗治疗给中国患者的 PFS 治疗获益是否与 CLEOPATRA 研究中的结果相一致。患者按 1:1 的比例随机分组，分别接受安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛或帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛治疗。按疾病类型（有内脏转移或无内脏转移）和激素受体状态（ER 和 PgR 阴性，或 ER/PgR 阳性）进行分层随机。

依【用法用量】所述，静脉输注帕妥珠单抗和曲妥珠单抗。患者接受帕妥珠单抗和曲妥珠单抗治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。每 3 周通过静脉注射给予一次多西他赛 75 mg/m²。在完成第 6 周期之前，仅在出现疾病进展或不可耐受的毒性时中止多西他赛治疗。第 6 周期完成后，由患者和主治医生决定是否中止多西他赛治疗。在主要分析时，安慰剂组接受的研究治疗平均周期数为 14.9 个周期，帕妥珠单抗组为 16.5 个周期。

研究的主要终点是研究者根据 RECIST 1.1 评估的 PFS，定义为从随机日期到出现疾病进展或死亡（任何原因，且死亡发生在末次肿瘤评估后的 18 周内）的时间。次要疗效终点为总生存期、客观缓解率和缓解持续时间。

两治疗组间的人口统计学和基线特征基本均衡。中位年龄为 52 岁，所有患者均为女性。两组中共有 72% 的患者有内脏转移，58% 的患者为激素受体阳性，57% 的患者基线时 ECOG 体能状态评分为 1。

PUFFIN 研究显示，在 MBC 一线治疗中，曲妥珠单抗+多西他赛标准治疗联合帕妥珠单抗可改善中国患者的 PFS，与 CLEOPATRA 研究中观察到的结果相一致。对于主要终点研究者评估的 PFS，HR 为 0.69（95% CI: 0.49; 0.99），安慰剂组的中位 PFS 为 12.4 个月，帕妥珠单抗为 14.5 个月（见图 5）。在主要分析时，OS 数据尚未成熟，共有 10% 的患者死亡。在 OS 更新分析中，安慰剂组和帕妥珠单抗组分别有 31.4% 和 22.1% 的患者死亡，HR 0.64（95% CI: 0.39; 1.05）。两治疗组均未达到中位 OS。

PUFFIN 研究的疗效结果总结见表 10。

表 10 PUFFIN 研究的疗效总结

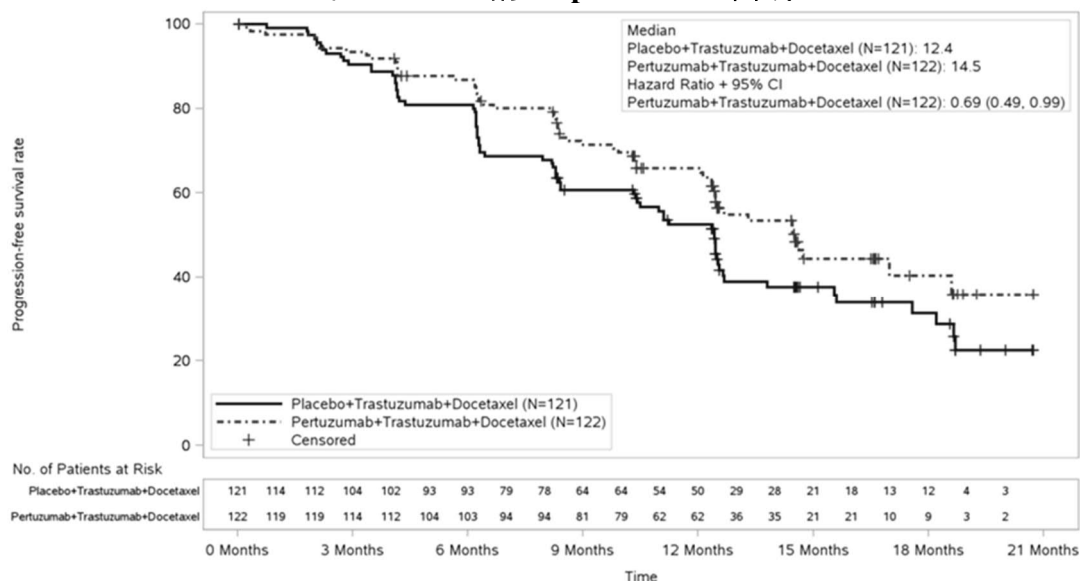
	安慰剂+ 曲妥珠单抗+多西他赛 N = 121	帕妥珠单抗+ 曲妥珠单抗+多西他赛 N = 122
主要终点		
研究者评估的 PFS¹		
发生事件的患者数 (%)	71 (58.7%)	57 (46.7%)
中位 PFS 时间 (月; 95% CI) ²	12.4 (10.4, 12.7)	14.5 (12.5, 18.6)
风险比 (95% CI) ³	0.69 (0.49, 0.99)	
1 年 PFS 率 (%) ²	52.53	65.83
次要终点		
总生存期⁴		
发生事件的患者数 (%)	38 (31.4%)	27 (22.1%)
中位 OS 时间 (月) ²	NE	NE
风险比 (95% CI) ³	0.64 (0.39, 1.05)	
客观缓解率 (ORR)		
基线有可测量病灶的患者数	97	105
缓解患者数 (%) ⁵	67 (69.1%)	83 (79.0%)
缓解率的 95% CI ⁶	(58.88, 78.07)	(70.01, 86.38)
缓解率差异 (95% CI) ⁷	9.98 (-2.65, 22.60)	
完全缓解 (%)	8 (8.2%)	6 (5.7%)
部分缓解 (%)	59 (60.8%)	77 (73.3%)
缓解持续时间 (DOR)		
缓解患者数量	67	83
发生事件的患者数 (%)	39 (58.2%)	37 (44.6%)
中位 DoR (月) ¹	10.4	12.4

NE = 不可估 (尚未达到)

1. PFS 主要分析: 数据截止日期 2018 年 06 月 27 日

2. 根据 Kaplan-Meier 方法估计中位 PFS 持续时间、1 年 PFS 率和中位 DoR
3. 采用分层 Cox 回归估计风险比，其中分层因素包括：疾病类型（内脏转移或非内脏转移）和激素受体状态（ER/PgR 呈阳性或两者均呈阴性）
4. OS 更新分析：数据截止日期 2019 年 08 月 21 日
5. 缓解者是指研究者采用 RECIST v1.1 标准判断达到 CR 或 PR 的患者。无需进行后续肿瘤评估确认
6. 采用 Clopper-Pearson 法估计缓解率的 95% CI
7. 采用 Hauck-Anderson 法估计缓解率差异的 95% CI

图 5 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线



【药理毒理】

药理作用

帕妥珠单抗靶向人表皮生长因子受体 2 蛋白（HER2）的细胞外二聚化结构域（子域 II），从而阻断 HER2 与其他 HER 家族成员（包括 EGFR、HER3 和 HER4）生成配体依赖型异源二聚体。帕妥珠单抗通过两种主要信号通路，即促分裂原活化蛋白（MAP）激酶和磷脂酰肌醇 3 激酶（PI3K）来抑制配体启动的细胞内信号转导，抑制这些信号通路可导致细胞生长停滞和细胞凋亡。帕妥珠单抗还可介导抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（ADCC）。

帕妥珠单抗单药可抑制人肿瘤细胞增殖。在 HER2 过表达的异种移植模型中，帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联用可增加抗肿瘤作用。

毒理研究

遗传毒性：尚未进行帕妥珠单抗遗传毒性研究。

生殖毒性：尚未进行帕妥珠单抗对生育力影响的研究。食蟹猴 6 个月重复给药毒性试验中，未观察到帕妥珠单抗对雄性和雌性生殖器官的不良影响。

猴于妊娠第 19 天给予负荷剂量的帕妥珠单抗 30-150mg/kg，后续每周两次给予帕妥珠单抗 10-100mg/kg，暴露量（以 C_{max} 计）相当于人推荐剂量暴露量的 2.5-20 倍以上。猴于妊娠第 19 天至第 50 天（器官形成期）静脉注射帕妥珠单抗，可见胚胎毒性，于妊娠第 25 天至第 70 天出现剂量依赖性的胚胎-胎仔死亡增加。妊娠猴每周两次给予帕妥珠单抗 10、30、100mg/kg（以 C_{max} 计，暴露量相当于人推荐剂量暴露量的 2.5-20 倍以上），胚胎-胎仔丢失分别增加了 33%、50%、85%，妊娠第 100 天实施剖宫产，所有帕妥珠单抗组均可见羊水过少，肾脏、肝脏相对重量降低，肾脏发育不全（与肾脏发育延迟一致），在妊娠第 100 天时，所有给药组的子代的帕妥珠单抗暴露量相当于母体暴露量的 29-40%。

致癌性：尚未进行帕妥珠单抗的动物长期致癌性研究。

【药代动力学】

吸收

帕妥珠单抗以静脉输注方式给药。

分布

在所有临床研究中，典型患者的中央（ V_c ）和外周（ V_p ）隔室的分布体积分别为 3.11L 和 2.46L。

代谢

尚未直接研究帕妥珠单抗的代谢。抗体主要通过分解代谢来清除。

消除

在多项临床试验中及各种适应症下，剂量为 2~25mg/kg 的帕妥珠单抗的清除率均无变化。根据一项纳入 481 例患者的群体药代动力学分析，帕妥珠单抗的中位清除率（CL）为 0.235L/天，中位半衰期为 18 天。

群体药代动力学分析表明，基于年龄、性别和种族（日本人与非日本人）未见药代动力学差异。基线白蛋白和瘦体重指数是影响 CL 的最显著协变量。基线白蛋白浓度较高的患者的清除率下降，瘦体重指数增加则清除率提高。然而以帕妥珠单抗的推荐剂量和时间表进行的灵敏度分析显示，在这两个协变量的极值下，其对达到在非临床肿瘤异种移植模型中确定的目标稳态浓度的能力没有显著影响。因此对于这些协变量，无需调整帕妥珠单抗的剂量。

帕妥珠单抗在 NEOSPHERE 和 APHINITY 研究中的药代动力学结果与既往群体药代动力学模型的预测结果一致。与转移性乳腺癌患者相比，早期乳腺癌患者中未观察到帕妥珠单抗的药代动力学差异。

特殊人群中的药代动力学

老年患者：尚未在老年患者中单独研究帕妥珠单抗的药代动力学特征。在群体药代动力学分析中，未发现年龄对帕妥珠单抗药代动力学的显著影响。在群体药代动力学分析中，32.5%（N=143）患者≥65岁，9.1%（N=40）患者≥75岁。

肾功能损害：尚未在肾功能损害患者中进行药代动力学研究。根据群体药代动力学分析，肾功能损害预计不会影响帕妥珠单抗的暴露量；在该群体药代动力学分析中，中度和重度肾损害患者的数据有限。

肝功能损害：尚未在临床研究中评价肝功能损害对帕妥珠单抗药代动力学的影响。

中国患者的药代动力学

APHINITY 研究中分析了 15 例中国早期乳腺癌患者的帕妥珠单抗药代动力学。基于非房室模型分析，在稳态药物浓度下，帕妥珠单抗的中位清除率（CL）为 0.116L/天，中位分布体积（V_{ss}）为 3.2L，中位半衰期约为 20 天。这些参数基本与纳入 481 例患者的药代动力学研究的数据一致。

【贮藏】

2°C~8°C 避光贮存

如果超出包装上显示的有效期（EXP），不得使用。

请勿冷冻。请勿摇动。

【包装】

西林瓶

1 瓶/盒

【有效期】

24 个月

含有帕妥珠单抗的输液的保质期

帕妥珠单抗不含抗菌防腐剂；因此，必须注意确保已制备溶液的无菌性。

帕妥珠单抗输注用溶液在含 0.9%氯化钠注射液的聚氯乙烯（PVC）或非 PVC 聚烯烃袋中稀释，该稀释液应在使用前应储存于 2°C~8°C（36°F~46°F）的温度下，最多 24 小时。已稀释的帕妥珠单抗可稳定长达 24 小时（最高 30°C）。然而，由于已稀释的帕妥珠单抗不含防腐剂，该稀释液应冷藏储存（2°C~8°C）。

【执行标准】

进口注册标准：JS20190060

【批准文号】

进口药品注册证号：S20180029

【生产企业】

公司名称：Roche Pharma (Schweiz) AG

地址：Schonmattstrasse 2 CH-4153 Reinach BL Switzerland

生产厂名称：Roche Diagnostics GmbH

地址：Sandhofer Straße 116, 68305 Mannheim, Germany

包装企业：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

地址：Betriebsstandort Kaiseraugst (packaging), 4303 Kaiseraugst, Switzerland

国内联系：上海罗氏制药有限公司

地 址：上海市龙东大道 1100 号

电话号码：021-28922888

传真号码：021-50801800

咨询电话：800-820-8780（固话），400-820-8780（手机）（人工接听时间工作日
周一至周五 9:00-17:00）

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：
www.roche.com.cn