

核准日期：2024年12月17日

生物类似药是指支持此生物制品获得上市批准的数据已证明该生物制品与国家药品监督管理局批准的参照药高度相似，并且没有临床意义上的差异。本品说明书与研究产品说明书保持一致。

# 帕妥珠单抗注射液说明书

帕乐坦® (帕妥珠单抗) 是帕捷特® (帕妥珠单抗) 的生物类似药  
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**警告：左室室功能不全和胚胎-胎儿毒性**  
左室室功能不全：本品可导致亚临床和临床心力衰竭，表现为LVEF下降和CHF。治疗前和疗程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室室功能下降，应停止本品治疗。  
胚胎-胎儿毒性：暴露本品可能导致胚胎-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：帕乐坦®  
英文名：Pertuzumab Injection  
汉语拼音：Paozuozhu Dabangqing Zhushuyeye

**【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  
辅料：磷酸、组氨酸、聚山梨醇酯20、蔗糖、注射用水

**【性状】**  
本品为澄明液体，可带轻微光。

**【适应症】**  
早期乳腺癌：  
本品与曲妥珠单抗和帕捷特联合  
用于HER2阳性、局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者(直径≥2cm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。  
用于具有高危复发风险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乳腺癌患者。患者既往未接受过针对转移性乳腺癌的HER2 治疗或者化疗。

**【规格】**  
420mg (14ml)/瓶

**【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阳性必须为已经验证的检测方法评估。免疫组织化学法(IHC)得分3+或原位杂交法(ISH)比值得≥2.0。该检测必须在专业实验室进行，以确保结果的可靠性。有关检测方法和解释的完整说明，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必须经过医师同意。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。观察结束后可继续接受曲妥珠单抗治疗(见【注意事项】)。  
帕妥珠单抗与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81mg/kg，静脉输注30-90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/m<sup>2</sup>，根据所选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/m<sup>2</sup>。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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> /周，总计12周。

对于接受恩替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恩替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。即使接受多西他赛治疗，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，本建议患者接受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给药所选择的方案。  
用于术后辅助治疗，本品应联合曲妥珠单抗每3周一次给药，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)，与含恩替环和/或紫杉类药物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，即使化疗方案，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高剂量的帕妥珠单抗，静脉输注60分钟，此后每3周一给予维持剂量420mg，30-60分钟静脉输注。	应重新给予8mg/kg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，但在疗程中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】)。

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

表 2: 左室室功能不全的剂量调整

	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应予暂停3周:	如果LVEF缓解至以下水平，则在3周内重新使用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗:
转移性乳腺癌	≥50%	约12周	<40%或40%-45%，与治疗前绝对数值相比降低了≥10%	≥45%或40%-45%，与治疗前绝对数值相比降低了<10%
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<50%，且与治疗前绝对数值相比降低了<10%

\*对于接受恩替环类药物治疗的患者，在完成恩替环类药物治疗之后和在首次帕妥珠单抗和曲妥珠单抗治疗之前，LVEF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**  
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液液。  
使用无菌针头和注射器从西瓶中抽吸14mL帕妥珠单抗浓缩液，注入≥250mL 0.9%氯化钠注射液的聚脂输液袋中稀释。请勿将生理盐水加入输液袋中抽出。  
起始剂量溶液应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。  
轻轻颠倒输液袋以混匀溶液，请勿振荡，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。  
一旦制备好溶液，应立即输注。

**配伍禁忌**  
不得将5%葡萄糖溶液稀释帕妥珠单抗，因其为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乙二醇、聚乙烯醇或PVC聚脂输液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**  
尽量将药品留在环境中。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3000例的帕妥珠单抗对肿瘤患者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，与帕妥珠单抗联合化疗药物或联合其他抗肿瘤药物有关，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®)和恩替环类药物或不含恩替环类药物的紫杉类药物联合，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药物与不良反应的关系。不良反应发生率采用以下分类定义：十分常见(≥1/10)、常见(≥1/100至<1/10)、偶见(≥1/1,000至<1/100)、罕见(≥1/10,000至<1/1,000)、十分罕见(<1/10,000)。  
该汇总数据中显示最常见的不良反应(≥30%)为腹泻、脱发、恶心、疲劳、中性粒细胞减少症和呕吐。最罕见的3-4级不良反应(≥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	帕妥珠单抗治疗患者不良反应的总发生率 <sup>a</sup> n = 4,334 (100%)		发生率 <sup>b</sup>
	所有级别	3-4级 (%)	
<b>血液及淋巴系统疾病</b>			
中性粒细胞减少症	31.4	2.7	十分常见
贫血	24.8	5.2	十分常见
发热性中性粒细胞减少症 <sup>c</sup>	11.9	11.8	十分常见
白细胞减少症	10.8	6.1	十分常见
<b>心血管功能不全</b>			
左室室功能不全 <sup>d</sup>	1.4	0.3	常见
充血性心力衰竭 <sup>e</sup>	0.1	<0.1	偶见
<b>胃肠道疾病</b>	12.1	-	十分常见
<b>腹泻增加</b>			
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
口腔黏膜炎	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
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>			
疲劳	44.3	3.3	十分常见
粘膜炎	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
<b>免疫学疾病</b>			
超敏反应	2.5	0.4	常见
药物超敏反应	3.5	0.4	常见
<b>感染及侵袭性疾病</b>			
鼻窦炎	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
<b>代谢及营养类疾病</b>			
食欲减退	23.1	0.8	十分常见
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织病</b>			
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
<b>疼痛类疾病</b>			
头痛	22.7	<0.1	十分常见
头晕	21.8	0.4	十分常见
外周感觉神经病变	14.7	0.7	十分常见
周围神经病变	15.7	0.5	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
<b>精神障碍</b>			
失眠	10.9	0.2	十分常见
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>			
鼻咽炎	15.6	<0.1	十分常见
咳嗽	11.5	0.5	十分常见
呼吸困难	15.5	0.5	十分常见
胸腔积液	0.9	<0.1	偶见
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>			
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
痤疮	12.9	<0.1	十分常见
皮肤干燥	11.7	<0.1	十分常见
<b>血管与淋巴管类疾病</b>			
潮热	15.7	0.1	十分常见

\*表3总结了CLEOPATRA、NEOSPHERE、TRYPHAENA和APHINITY中的不良反应的总结，包括CLEOPATRA整个治疗期的汇总数据(数据截至2014年2月11日；帕妥珠单抗治疗组中位暴露量为247周)；NEOSPHERE (所有治疗期中帕妥珠单抗治疗的中位暴露量为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+多西他赛治疗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+多西他赛治疗组中帕妥珠单抗+多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗治疗组中位暴露量为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(帕妥珠单抗治疗的中位暴露量为18个周期)。本表列出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中发现的所有不良反应(包括发生率低于10%的不良反应)。

<sup>a</sup>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。

<sup>b</sup>在CLEOPATRA中，被随机分配至帕妥珠单抗治疗组但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334例帕妥珠单抗+多西他赛治疗组。

<sup>c</sup>左室室功能不全指充血性心力衰竭有关的不良反应。

<sup>d</sup>左室室功能不全指左室射血分数降低的发生率(见下列研究中的MedDRA首选术语)。

APHINITY研究中国际亚组、亚太研究PEONY和韩国研究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**  
左室室功能不全

在I/II期临床试验CLEOPATRA (临床截止于2014年6月26日)、研究期间发现帕妥珠单抗治疗组中左室室功能不全(LVEF)的发生率高于对照组(分别为6.0%和6.6%)。帕妥珠单抗治疗组中左室室功能不全的总发生率也较低(接受靶向治疗的1.8%、帕妥珠单抗治疗组为1.5%) (见【注意事项】)。  
在NEOSPHERE研究中，患者接受靶向治疗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+多西他赛治疗组中心室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患者发生左室室功能不全报告。

在TRYPHAENA研究中，整个治疗期间，左室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)治疗组为7.6%。发生左室室功能不全(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% (不包括其中例患者)；在帕妥珠单抗+TCH治疗组中为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+多西他赛治疗组中，无患者发生左室室功能不全。

在BERENICE试验(一项开放性III期研究)中，在评价新辅助治疗中的、(充血性心力衰竭)的辅助治疗期间，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+多西他赛治疗组与NHYA (美国国立心脏病学会) III/IV级症状性左室室功能不全 (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室室功能不全(0%)，dVdC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室室功能不全(按NCI-CTCAE v.4, PT射血分数降低) 的发生率为7%。FEC治疗组帕妥珠单抗+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(NHYA II/III级)伴左室室射血分数(LVEF)从基线水平下降10%且下降<50%的患者为1.9%；帕妥珠单抗治疗组为2.6%。安替利组为2.9%。在发生有症状的心力衰竭的患者中，帕妥珠单抗治疗组4.7%的患者和安慰剂组6.8%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%)。大多数患者事件发生在恩替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%安慰剂组患者发生了无症状性轻度左室室功能不全(LVEF (NYHA-III) 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%安替利组患者在数据截止时恢复。

## 输液反应

在关键性试验中，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。关键性试验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，安替利组单抗治疗的总发生率为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(≥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时给药时，帕妥珠单抗治疗组中最常见的输液反应(≥1.0%)有疲乏、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时给药。在帕妥珠单抗+曲妥珠单抗和化疗治疗的第一天，18.6%-25.0%患者出现输液相关事件。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

在关键性试验CLEOPATRA中，安替利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%，其中有2.5%和2.0%为3-4级(按NCI-CTCAE v.3)。总体而言，安替利治疗组有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，大多数反应应被评估为继发了多西他赛治疗的事件。

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替利治疗组分别为63.0%和58.3%)，其中有大部分为中性粒细胞减少事件。帕妥珠单抗治疗组和安替利治疗组分别为13.7%和17.6%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。在其他种族和其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症的发生率均更高。在亚洲患者中，帕妥珠单抗治疗组发热性中性粒细胞减少症的发生率(25.8%)高于安替利治疗组(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，与给予的化疗方案，与CLEOPATRA研究一样，两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，接受新辅助帕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，接受安替利治疗的患者有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症的发生率更高(帕妥珠单抗治疗患者为15.9%和安替利治疗患者为7.9%)。

## 腹泻

在转移性乳腺癌关键性研究CLEOPATRA中，帕妥珠单抗治疗组中有68.4%发生腹泻，安替利治疗组中有48.7%发生腹泻。大多数事件的严重程度为轻度至中度，并且在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%，安替利治疗的患者为5.1%。接受帕妥珠单抗治疗的患者中，最长工作日的持续时间(平均)为18天，安替利治疗的患者为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，与安替利组(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，安替利组为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+紫杉醇治疗期间，腹泻(所有等级) 的发生率最高(帕妥珠单抗组中61.4%的患者对比安替利组中33.8%的患者)。化疗开始后腹泻的发生率大幅降低，在化疗后靶向治疗期间，帕妥珠单抗治疗的患者腹泻发生率为18.1%，安替利组为9.2%。

## 皮疹

在转移性乳腺癌关键性研究CLEOPATRA中，接受帕妥珠单抗治疗的患者中有51.7%出现皮疹，安替利治疗组患者为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，例如局部或口服药物治疗。

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，而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3个周期帕妥珠单抗治疗的患者相比，接受6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替利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

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

## 免疫原性

在关键性研究CLEOPATRA中，在多个时间点检测了患者对帕妥珠单抗的抗体(ADA)。安替利治疗组有6.7% (25/372)、帕妥珠单抗治疗组有3.3% (13/389) 的患者被检测到ADA阳性。在BERENICE研究中，帕妥珠单抗治疗组患者中有4.1% (16/392) 被检测到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。

免疫原性检测的高灵敏度/高特异性/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际上市后的自发性报告和文献。不良反应根据MedDRA系统器官分类如下：

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辅料有超敏反应的患者禁用帕妥珠单抗。

## 【注意事项】

### 左室室功能不全

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(包括化疗)治疗的患者中，有症状的左室室收缩功能不全(LVD (充血性心力衰竭)) 的发生率更高。既往接受恩替环类药物或胸部放疗患者发生LVEF降低的风险可能更高。大多数在临床试验中出现症状性左室室功能不全的病例为接受恩替环类药物治疗的患者(见【不良反应】)。  
尚未在下述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值低至<50%；可能有左室室功能损害患者，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恩替环类药物(阿霉素或其他等效剂量的恩替环类药物) 累积暴露量>360mg/m<sup>2</sup>。

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，包括有致命和严重的事件(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，应继续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

应密切监测患者的超敏反应。在接受帕妥珠单抗治疗的患者中已观察到药物超敏反应。包括速发过敏反应有致命事件的事件(见【不良反应】) 应配备有治疗这些反应的药物和急救设备。已知对帕妥珠单抗或其任何辅料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

帕妥珠单抗对驾驶和使用机器的能力影响很小。在使用帕妥珠单抗治疗期间可能会出现头晕(请参阅【不良反应】)。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 避孕指导

根据本品的作用

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+多西他赛组与帕妥珠单抗+曲妥珠单抗组分别与曲妥珠单抗+多西他赛组进行比较

3. 按Hauck-Anderson方法估计的两个发生率置信的95%CI

4. Cochran-Mantel-Haenszel 检验的p值 (用Simes法调整多重检验)

5. 临床缓解率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(针对原发性乳腺癌)

**BERENICE (WO29217) 研究**

BERENICE 是一项非随机、开放、多中心、多组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/m<sup>2</sup>和环磷酰胺600mg/m<sup>2</sup>,每3周一次,共4个周期(第1-4周期)(ddAC)。研究者可根据给予G-CSF(粒细胞集落刺激因子)支持;随后静脉给予紫杉醇80mg/m<sup>2</sup>,每周一次,共12周(第5-8周期),第8-8周期期间给予帕妥珠单抗和曲妥珠单抗,每3周一次(紫杉醇用药剂,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(500mg/m<sup>2</sup>)、表柔比星(100mg/m<sup>2</sup>)、环磷酰胺(600mg/m<sup>2</sup>),每3周一次,共4个周期。多西他赛静脉输注,起始剂量为75mg/m<sup>2</sup>,每3周一次,如果起始剂量的耐受性良好,研究者可根据病情将其提高至100mg/m<sup>2</sup>。手术后,所有患者静脉给予帕妥珠单抗和曲妥珠单抗,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(仅不良反应)。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 ypNO)。其他次要终点包括长期临床和安全性结果(iDFS、EFS和OS)。

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])为激素受体阳性性。

两个治疗组均观察到较高pCR率,队列A中pCR (ypT0/is ypNO) 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51.6% vs. 81.5%, 57.3% vs. 68.0%)。

**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例未经治疗的早期(T2-3、NO-1,MO)或局部晚期(T2-3、N2或N3、MO;T4,任何N、MO)HER2阳性乳腺癌患者中进行。患者以2:1的比例随机接受每周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™) + 多西他赛的治疗。将患者根据乳腺癌亚类(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/m<sup>2</sup>,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/m<sup>2</sup>)、表柔比星(90-120mg/m<sup>2</sup>)和环磷酰胺(500-600mg/m<sup>2</sup>) (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率(tpCR),其定义为在乳腺和淋巴结中不存在浸润性癌(ypT0/is ypNO)。新辅助治疗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率(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果也将进行评估(iDFS、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是进行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%vs21.8%,p=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%vs33.3%),但在安慰剂组有所不同(18.5%vs25%)。

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 <sup>1</sup>
ypT0/is NO (IRC评估) n(%)	86 (39.3%)	24 (21.8%)	0.0014
[95%CI] <sup>2</sup>	[32.76;46.08]	[14.51;30.70]	
pCR率差异 [95%CI] <sup>3</sup>	17.45 [6.89;28.01]		
ypT0/is NO (当地病理医生评估) n(%)	86 (39.3%)	23 (20.9%)	0.0008
[95%CI] <sup>2</sup>	[32.76;46.08]	[13.74;29.70]	
pCR率差异 [95%CI] <sup>3</sup>	18.36 [7.89;28.83]		
ypT0/is (IRC评估) n(%)	92 (42.0%)	26 (23.6%)	0.0010
[95%CI] <sup>2</sup>	[35.39;48.85]	[16.06;32.68]	
pCR率差异 [95%CI] <sup>3</sup>	18.37 [7.60;29.15]		
ypT0/is (当地病理医生评估) n(%)	91 (41.6%)	25 (22.7%)	0.0006
[95%CI] <sup>2</sup>	[34.95;48.39]	[15.28;31.70]	
pCR率差异 [95%CI] <sup>3</sup>	18.83 [8.14;29.51]		
临床缓解率 <sup>4</sup>	88.6%	78.2%	0.0125
[95%CI] <sup>5</sup>	10.40 [1.12;19.69]		

**主要缩写词表 (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方法计算得出的两个发生率置信的95% CI

4 临床缓解率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(在原发性乳腺癌和淋巴结中)

注意: 失败或不可评估tpCR或bpCR的患者视为临床缓解

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)与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。

PEONY研究的最终分析的临床截止日期为最后一例患者随机化后5年(2022年3月14日)。在次要终点中,长期疗效指标包含无事件生存(EFS)率、无病生存(DFS)率和总生存(OS)率的描述性分析如下(见表7):

- 与安慰剂组相比,帕妥珠单抗组的EFS显示出有临床意义的改善(风险比[HR]=0.53,95%CI [0.32,0.89])。
- 与安慰剂组相比,帕妥珠单抗组的DFS显示出有临床意义的改善(HR 0.52,95%CI [0.30,0.88])。
- 与安慰剂组相比,帕妥珠单抗组的OS显示出有一定程度的改善(HR 0.53,95%CI [0.23,1.19])。

表7: PEONY (YO28762) 长期疗效结果总结 (ITT 人群)

长期疗效终点	帕妥珠单抗组 (N=219)	安慰剂组 (N=110)
<b>无事件生存率 (EFS)</b>		
分层分析 HR (95% CI) ; p值	0.53 (0.32, 0.89); 0.0140	
EFS 率 (3年)	88.85	79.68
仍处于风险的患者	176	80
生存率差异 (95% CI) ; p值	-9.17 (-18.05, -0.29); 0.0429	
EFS 率 (5年)	84.80	73.30
仍处于风险的患者	151	67
生存率差异 (95% CI) ; p值	-11.10 (-20.95, -1.24); 0.0274	
<b>无病生存率 (DFS)</b>		
分层分析 HR (95% CI) ; p值	0.52 (0.30, 0.88); 0.0140	
DFS 率 (3年)	90.09	81.10
仍处于风险的患者	176	80
生存率差异 (95% CI) ; p值	-9.00 (-17.69, -0.30); 0.0426	
DFS 率 (5年)	85.99	75.02
仍处于风险的患者	81	41
生存率差异 (95% CI) ; p值	-10.97 (-20.73, -1.21); 0.0276	
<b>总生存率 (OS)</b>		
分层分析 HR (95% CI) ; p值	0.53 (0.23, 1.19); 0.1181	
OS 率 (3年)	97.01	90.99
仍处于风险的患者	188	89
生存率差异 (95% CI) ; p值	-6.02 (-12.11, 0.08); 0.0529	
OS 率 (5年)	93.86	89.97
仍处于风险的患者	160	77
生存率差异 (95% CI) ; p值	3.89 (-10.69, 2.90); 0.2616	

脚注

生存率的总结是Kaplan-Meier估计数,95% CI对中心位数的计算采用Brookmeyer和Crowley的方法进行计算。

采用分层Cox比例风险模型估计估计风险比,p值仅为描述性。

本研究最终分析表明,EFS、DFS和OS的描述性结果证实了tpCR获益可以带来长期疗效获益。

**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+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个周期的紫杉醇周期。
- 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个周期的紫杉醇周期。
- 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一天,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局部浸润性乳腺癌或区域性淋巴结复发、远处转移、对侧浸润性乳腺癌,或任何原因导致死亡的时间。

两个治疗组的人口统计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%以上为患者为女性。63%的患者患有淋巴结阳性疾病,64%患者接受激素受体阳性疾病,71%的患者为高加索人,所有患者的EGCG体位状况评分为0或1。78%的患者接受含蒽环类药物方案。

帕妥珠单抗治疗组患者与安慰剂治疗组患者接受的抗HER2治疗中位周期数为1.8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8、表9和图1。

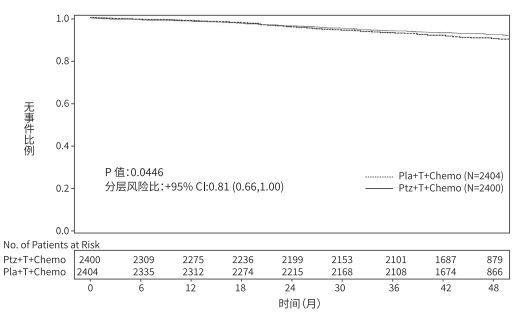


图1: 无侵袭性疾病生存期的Kaplan-Meier曲线

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患者,帕妥珠单抗获益更为显著。

表8: 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<sup>1</sup>

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	
<b>淋巴结状态</b>			
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)
<b>激素受体状态</b>			
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)
<b>辅助化疗方案</b>			
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%)	1.02 (0.51, 1.31)

<sup>1</sup>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% vs 90.2%, 4年89.9% vs 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% vs 98.4%, 4年96.2% vs 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% vs 94.4%, 4年93.0% vs 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% vs 91.2%, 4年91.0% vs 88.7%。

**APHINITY研究中国有效性结果**

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

至临床缓解截止日期,两组中位随访时间均(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)。

两个治疗组间人口统计学、基线特征和预后因素基本均衡,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阴性疾病(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9。

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% vs 89.5% (HR 0.55, 95% CI [0.27, 1.15])。中国患者中淋巴结阳性患者仅有3例iDFS事件,淋巴结阴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DFS改善。在曲妥珠单抗联合化疗基础上加上帕妥珠单抗可提高侵袭性疾病患者(HR=0.49, 95% CI [0.20, 1.12])和激素受体阴性疾病患者(HR=0.88, 95% CI [0.31, 2.54])均显示显著获益,并令全球人群获益。

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9。

OS: 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
<b>iDFS<sup>1</sup></b>				
发生事件的患者数, n(%)	13 (7.3%)	22 (11.4%)	171 (7.1%)	210 (8.7%)
HR (95% CI); 分层 p-value <sup>2</sup>	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%
<b>iDFS-SPNBC<sup>3</sup></b>				
发生事件的患者数, n(%)	16 (8.9%)	24 (12.4%)	189 (7.9%)	230 (9.6%)
HR (95% CI); 分层 p-value <sup>2</sup>	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%
<b>DFS<sup>4</sup></b>				
发生事件的患者数, n(%)	16 (8.9%)	24 (12.4%)	192 (8.0%)	236 (9.8%)
HR (95% CI); 分层 p-value <sup>2</sup>	0.72 (0.38, 1.35)		0.81 (0.67, 0.98); p=0.0327	
3年无事件率, %	96.52%	95.65%	97.65%	97.67%

DFS: 无病生存期; 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=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,所有分析结果均按全球意向性、辅助化疗方案、激素受体状态,和方案亚组进行分层。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亚层而且探索性的,没有预设的多重性调整

c 次要终点。在全球多重分析中,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iOS

**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908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乳腺癌的抗HER2治疗,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(复发或接受过辅助/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12个月的无病期。

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/m<sup>2</sup>,每3周一次,至少6个周期。如果起始剂量的耐受性良好,研究者可根据病情将多西他赛的剂量提高至100 mg/m<sup>2</sup>。

在进行主要分析时,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核机构(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,且死亡发生在首次肿瘤评估后18周内)的时间。次要终点包括总生存(OS)、研究评估的无疾病进展生存期、客观缓解率(ORR)、缓解持续时间(DoR)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19.2% [47.3%],帕妥珠单抗组18.4% [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。帕妥珠单抗组共有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)。客观缓解率(ORR)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10)。在预先设定的患者亚组(包括按分层因素(地域和既往治疗状态)的亚组中,均观察到一致的结果(见图2)。

表10: 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
<b>主要终点</b>				
<b>无疾病进展生存期 (IRF评估)<sup>*</sup></b>				
发生事件的患者数 <sup>*</sup>	242 (59%)	191 (47.5%)	0.62	
中位PFS (月) <sup>*</sup>	12.4	18.5	[0.51;0.75]	<0.0001
<b>次要终点</b>				
<b>总生存期 (OS 最终分析)<sup>**</sup></b>				
发生事件的患者数 <sup>*</sup>	221 (54.9%)	168 (41.8%)	0.68	
中位生存期 (月) <sup>*</sup>	40.8	56.5	[0.56;0.84]	0.0002
<b>无疾病进展生存期 (研究者评估)</b>				
发生事件的患者数	250 (61.6%)	201 (50.0%)	0.65	<0.0001
中位PFS (月) <sup>*</sup>	12.4	18.5	[0.54;0.78]	
<b>客观缓解率 (ORR)</b>				
基线可测量病灶的患者数	336	343		
缓解数 <sup>***</sup>	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%)		ORR差异: 10.8%
疾病稳定 (SD)	70 (20.8%)	50 (14.6%)		
疾病进展 (PD)	28 (8.3%)	13 (3.8%)		[4.2;17.5]
<b>缓解持续时间 (月) n=</b>	233	275		
<b>中位缓解持续时间 (周数)</b>	54.1	87.6		
<b>中位缓解持续时间 95% CI</b>	[46;64]	[71;106]		

<sup>\*</sup> 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。

<sup>\*\*</sup> 总生存期的最终分析,数据截止日期为2014年2月11日。

<sup>\*\*\*</sup> 根据RECIST评估,最佳总体缓解率为确认的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。

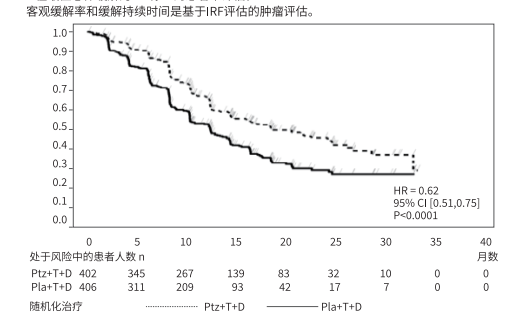


图2: IRF评估的无疾病进展生存期的Kaplan-Meier曲线

D = 多西他赛; HR = 风险比; Ptz = 帕妥珠单抗(帕捷特™); T = 曲妥珠单抗(赫赛汀™); OS: 总生存期

类别	亚组	N	患者数	估计值	置信区间
既往治疗状态	所有	808	0.52	0.63	0.76
	复发	432	0.49	0.63	0.82
	接受过辅助/新辅助治疗	376	0.46	0.61	0.81
区域	欧洲	306	0.53	0.72	0.97
	北美洲	153	0.31	0.51	0.84
	南美洲	114	0.27	0.46	0.78
	亚洲	235	0.48	0.68	0.95
年龄组	<65岁	681	0.53	0.65	0.80
	65-75岁	127	0.31	0.52	0.86
	>75岁	789	0.53	0.64	0.78
种族	白种人	480	0.49	0.62	0.84
	黑种人	30	0.23	0.64	1.78
	其他	251	0.40	0.68	0.95
	其他	37	0.13	0.39	1.19
疾病类型	有内脏转移	630	0.45	0.55	0.68
	无内脏转移	178	0.61	0.96	1.52
ER/PR状态	阳性	388	0.55	0.72	0.95
	阴性	408	0.42	0.55	0.72
HER2/HC状态	2+	721	0.49	0.60	0.74
	3+	767			