

**常見適應症 (藥物於 2012 年 FDA 允許上市)**

- 乳腺癌，轉移性：在先前未接受過抗 HER2 治療或化療以治療轉移性疾病的病人中治療人表皮生長因子受體 2 (HER2) 陽性轉移性乳腺癌（與 trastuzumab and docetaxel 聯合）。
- 早期乳腺癌（輔助治療）：輔助治療高復發風險的 HER2 陽性早期乳腺癌（聯合 trastuzumab 和化療）。
- 前導性輔助治療：局部晚期、炎症或早期 HER2 陽性乳腺癌（直徑大於 2 cm 或淋巴結陽性）與 trastuzumab 和化療作為完整治療的一部分，相結合早期乳腺癌的治療方案）。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer  NEJM. 2012 Jan 12; 366(2):	RTC, Pt : 808 pts with HER2(+) MBC (metastatic breast cancer) pertuzumab (n = 402) or placebo (n = 406) in combination with trastuzumab and docetaxel.	P+T vs T mPFS : 18.5 months vs 12.4 months (control group) (HR for progression or death, 0.62; P<0.001). OS : in favor of pertuzumab + trastuzumab+ docetaxel. ADR : no increase in left ventricular systolic dysfunction; the rates of	Pertuzumab : 840 mg, followed by 420 mg q3wks until disease progression or the development of toxic

109–119.		febrile neutropenia and diarrhea of grade 3 or above were higher in the pertuzumab group than in the control group.	effects that could not be effectively managed.
Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer NEJM 2017; 377:122-131	RCT name : APHINITY A: pertuzumab ( pts 2,400 ) B: placebo ( pts 2,405 ) Node(+) or high-risk node (-) HER2-positive, operable breast cancer to receive either pertuzumab or placebo added to standard adjuvant chemotherapy plus 1 year of treatment with trastuzumab. We assumed a 3-year invasive-disease-free survival rate of 91.8% with pertuzumab and 89.2% with placebo.	The estimates of the 3-year rates of invasive-disease-free survival were 94.1% in the pertuzumab group and 93.2% in the placebo group. Node (+) , the 3-year rate of invasive-disease-free survival was 92.0% VS 90.2% (The placebo group) ; P=0.02). Node (-) : the 3-year rate of invasive-disease-free survival 97.5% (in the pertuzumab group) vs 98.4% P=0.64). ADR : Diarrhea of grade 3 or higher (9.8% vs. 3.7%).	840 mg as a loading dose IV, followed by 420 mg IV q3 wks and trastuzumab (8 mg/kg IV as a loading dose, followed by 6 mg /kg IV q3 wks) for 1 year

\* mPFS: median progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival RCT :Randomized controlled trial , ADR : adverse drug reaction, DR: Disease recurrence,

## 作用機轉

標靶藥物。為一種單株抗體，和 HER-2 受體結合，進而抑制腫瘤細胞的生長。

## 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (有10%-30% 的病人會發生嘔吐)。
- 骨髓抑制：嗜中性白血球減少 ( 53% )，貧血 ( 23% )，嗜中性球低下合併發燒 ( 14% )，白血球減少症 ( 9% ) 至 16%；3/4 級：5% 至 12% )。(此藥的臨床試驗是合併紫杉醇、賀癌平單株抗體併用。因此骨髓抑制作用是來自其他藥物。)

## 注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：左心室射血分數降低 ( 8%~16% )、左心室功能障礙 ( 3%~4% )、外周水腫 ( 3%~4% )、左收縮性心力衰竭(<1%)
2. 中樞神經系統方面副作用：疲勞 ( 26%~36% )、頭痛 ( 11%~21% )、失眠 ( 8%~13% )、頭暈 ( 3%~13% )、周圍感覺神經病變 ( 8%；3/4級：<1% )
3. 皮膚方面副作用：脫髮 ( 52% 至 65% )、皮疹 ( 11% 至 34% )、瘙癢 ( 4% 至 14% )、手足症候群 ( 11% )、乾皮病 ( 9% 至 11% )、指甲病 (7%)、甲溝炎 (1% 至 7%)
4. 胃腸道方面副作用：腹瀉 ( 46% 至 67% )、噁心 ( 39% 至 53% )、嘔吐 ( 13% 至 36% )、食慾下降 ( 11% 至 29% )、黏膜炎 ( 20% 至 28% )、便秘 ( 23% )、口腔炎 ( 17% 至 19%；3/4 級：<1% )、味覺障礙 ( 13% 至 18% )、消化不良 (8%)
5. 超敏反應方面副作用：超敏反應 ( 1% 到 11% )
6. 神經肌肉和骨骼方面副作用：虛弱 ( 15% 至 26% )、肌痛 ( 11% 至 22% )、關節痛 ( 10% 至 12% )
7. 呼吸系統方面副作用：上呼吸道感染 ( 4% 至 17% )、流鼻血 ( 11% )、呼吸困難 ( 8% )、鼻咽炎 ( 7% )、口咽痛 ( 7% )、咳嗽 ( 5% )、胸腔積液 (<1% )
8. 肝臟方面副作用：血清丙氨酸轉氨酶升高 ( 3% )
9. 眼科方面副作用：流淚增多 ( 4% 至 5% )
10. 其他：發燒 ( 9% 至 19% )、輸液反應 ( 13% )

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1級)、中級(2級)、嚴重(3級)、致命(4級)或死亡(5級)。當發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4級情形，大多需要住院介入醫療處理。

## 劑量調整

- 腎功能不全者劑量調整：
  - CrCl  $\geq$ 30 mL/分鐘：無需調整劑量。
  - CrCl <30 毫升/分鐘：製造商的標籤中沒有提供劑量調整。
- 肝功能不全劑量調整：製造商的標籤中沒有提供劑量調整。

## 警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心臟毒性：降低左心室射出率(LVEF) 在阻斷HER2活性藥物，時有所聞。然而pertuzumab併用trastuzumab and docetaxel，不會增加已有症狀心臟衰竭的發生機會或降低 LVEF。用藥前，進行心臟的基本評估與用藥期間定期評估心臟功能。在治療期間定期評估心臟功能，若左心室功能在臨床上顯著下降則應停藥。之前接受過anthracycline類藥物治療或胸部放療的病人心臟毒性的風險可能會增加。

副作用	處理
對於轉移性或早期乳腺癌的病人，	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 若LVEF 降至基礎值以下，停用pertuzumab和trastuzumab (或hyaluronidase) 至少3週。在約3週內重複 LVEF 評估；如果 LVEF 沒有改善或進一步下降，考慮停用pertuzumab (和trastuzumab產品)。</li> </ul>

副作用	處理
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ LVEF &lt; 40% · Pertuzumab 或 LVEF 介於 40-45%需停藥，但用藥期間 LVEF 掉了 10%。如果 LVEF 沒有進步改善或變得更差，就需永久停藥。風險因素包括：之前有心臟疾病、或先前用過有心臟毒性的藥物（如 anthracycline）、輻射、以及年長。治療之前和期間，應評估所有病人的左心功能。臨床上顯著的心功能不全的症狀，應建議停藥。</li> </ul>

- 胃腸道不良事件：接受pertuzumab聯合trastuzumab和docetaxel治療的病人發生腹瀉的頻率更高。腹瀉在第一個週期中發生得更頻繁，通常為 1 或 2 級。

副作用	處理
腹瀉	腹瀉通常用loperamide治療，很少需要延遲治療。

- 超敏反應：研究報告出現過嚴重超敏反應，包括過敏反應；有些事件是致命的。也有報導過血管性水腫。在接受pertuzumab（與安慰劑相比）聯合trastuzumab和docetaxel的組合中，超敏反應/過敏反應的總體發生率略高。

副作用	處理
超敏反應	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 監測超敏反應。</li> <li>■ 治療超敏反應的藥物和設備應在輸注期間立即使用。</li> </ul>

- 輸液反應：輸液反應定義為超敏反應、過敏反應、急性輸液反應或輸液過程中或輸液當天細胞因子釋放；其他常見的輸液反應包括發燒、發冷、疲勞、頭痛、虛弱、肌痛、味覺異常和/或嘔吐。3 級或 4 級輸液反應很少發生。可用 Acetaminophen，meperidine，Diphenhydramine，降低輸注的速率來處

理以上藥物不良反應。嚴重反應很少發生。嚴重反應包括：呼吸困難、低血壓、氣喘、支氣管痙攣、心動過速、血氧飽和度降低、呼吸窘迫、不常見的過敏反應。病人由於肺轉移和其他肺部心臟疾病，如有呼吸困難，可能會增加致命的輸注反應的風險。對於嚴重輸注反應，馬上停止輸注，並提供支持治療，如氧氣， $\beta$ -agonist 和 corticosteroids。所有單株抗體在輸注時，應觀察發燒、寒顫或其它相關輸注症狀。

副作用	處理
輸液反應	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 第一次輸注後監測 1 小時，隨後輸注後監測 30 分鐘。</li> <li>■ 對於顯著的輸液反應，應中斷或減慢輸液速度並給予適當的支持治療；</li> <li>■ 對於嚴重的輸液反應，考慮永久停藥。</li> </ul>

## 藥物交互作用

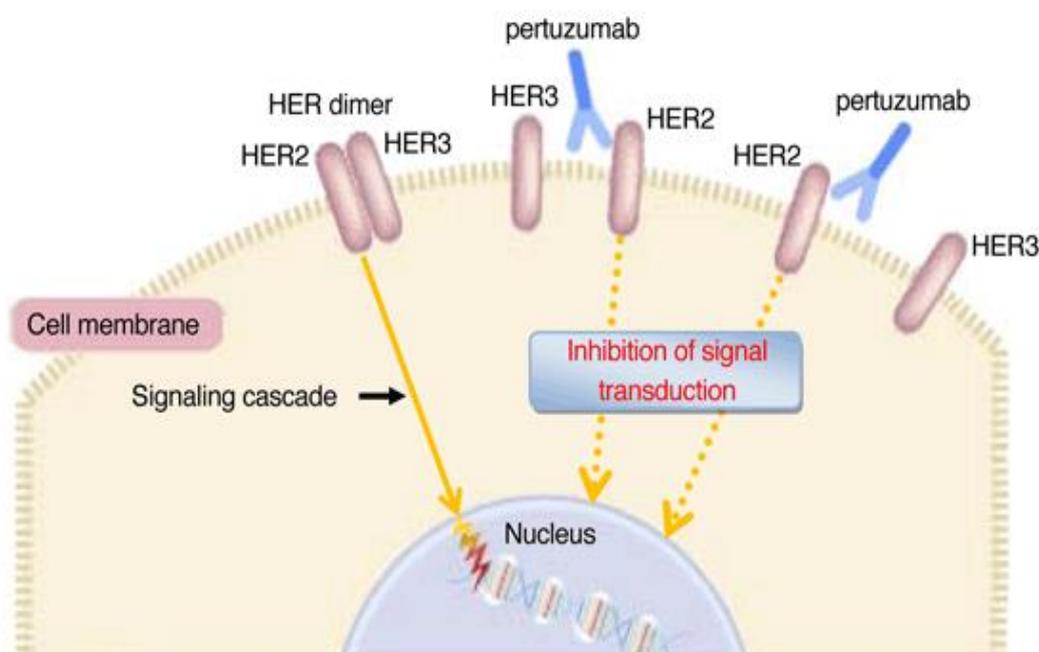
- 藥物的相互作用：存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

## 臨床監測項目

- HER2 表達。
- 評估妊娠狀態（在治療可能懷孕的病人之前就要進行評估）。在治療期間大約每 12 週評估一次 LVEF(左心室射出率)基礎值（如果下降，評估次數可更頻繁）。
- 監測輸液反應、腹瀉和過敏反應（在初始輸注後 60 分鐘，和隨後輸注後 30 分鐘內監測超敏反應）。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有HBV感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

## 機轉

Pertuzumab 是一種重組人源化單株抗體，靶向細胞外表皮生長因子受體 2 蛋白 (HER2) 二聚化結構域。抑制 HER2 二聚化並阻斷 HER 下游信號，阻止細胞生長並啟動細胞凋亡。Pertuzumab 與 trastuzumab 結合的 HER2 抗原決定區不同，因此當 Pertuzumab 與 trastuzumab 聯合使用時，可以更徹底地抑制 HER2 信號傳導。



### 藥師小叮嚀

1. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後 7 個月，應採有效避孕措施並避免哺乳。
2. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 7 個月才可進行哺乳。
3. 輸注相關症狀：在初始輸注後 60 分鐘，和隨後輸注後 30 分鐘內監測超敏反應。如發燒和寒顫，第一次輸注發生率約 40%。其他可能症狀包括：噁心，嘔吐，疼痛（有時在腫瘤部位），寒顫，頭痛，頭暈，皮疹和乏力。需要馬上停藥，等症狀改善後，可放重新放慢輸注。這些症狀通常是輕度至中度，在下次輸注少有再發情形。如發生以上情況，請馬上告知醫護人員。
4. 如果有走路或爬樓梯會喘，請告知醫護人員。
5. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
6. 臨床監測項目：在治療開始前進行全面的心血管評估，包括病史和體檢。開始使用 pertuzumab 前 評估左心室射出率 (LVEF)，治療期間每 3 個月評估一次。