

優赫得凍晶注射劑100毫克

ENHERTU 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

衛部菌疫輸字 第 001179 號

限由醫師使用

版本日期 2022-10-28

版次 4

廠商內部文件編號 2022-10 (v2.0)

特殊警語

1. ENHERTU®不可與trastuzumab或trastuzumab emtansine相互替代。
2. 肺毒性:ENHERTU®使用經驗中曾通報間質性肺病(ILD)及肺炎(pneumonitis)案例(含致命案例)，應監測並立即調查徵兆及症狀如咳嗽、呼吸困難、發燒及其他新發生或惡化的呼吸道症狀。如有發生第2級以上ILD/肺炎，請永久停藥。告知病人此項風險並須立即通報症狀。
3. 左心室功能不全: 在抗HER2療法中，曾觀察到左心室射出分率(LVEF)降低的案例。應在初次施用ENHERTU®之前，及在治療期間視臨床需求定期評估LVEF。若發生LVEF 降低應以中斷治療進行處理。若確認LVEF低於40%，或相較於基期的絕對下降量大於20%，應永久停用ENHERTU®。發生症狀性鬱血性心臟衰竭(CHF)的病人，應永久停用ENHERTU®。
4. 胚胎-胎兒毒性: 懷孕期間暴露於ENHERTU®可能導致胚胎-胎兒傷害。告知病人此項風險並須採取有效的避孕措施。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

一瓶輸注溶液用凍晶濃縮粉劑藥瓶可提供100 mg的trastuzumab deruxtecan。配製(reconstitute)後，一瓶5 mL的溶液提供20 mg/mL的trastuzumab deruxtecan (請見第3.2節)。

Trastuzumab deruxtecan是一種抗體藥物複合體 (Antibody Drug Conjugate, ADC)，由三個部分所組成：(1)人源化抗HER2 之IgG1單株抗體(monoclonal Antibody, mAb)，其胺基酸序列與trastuzumab相同；以共價鍵結合至(2)拓撲異構酶I (topoisomerase I) 抑制劑(DXd)，DXd是一種exatecan衍生物；中間由(3)四胜肽可裂解連接子做連結。Deruxtecan係指連接子與DXd的組成部分。

抗體部份是以DNA重組技術，在中國倉鼠卵巢細胞製造，DXd與連接子則以化學合成方式製造。每個抗體分子連接約8個deruxtecan分子。

1.2 賦形劑

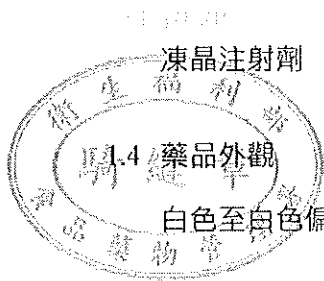
L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

Sucrose

Polysorbate 80

1.3 劑型



白色至白色偏黃的冷凍乾粉 (lyophilised powder)。

2 適應症

轉移性乳癌

單獨使用於具有無法切除或轉移性HER2陽性乳癌，且曾於以下狀況接受過抗HER2療程的成人病人：

- 轉移性癌症治療；或
- 術前或術後輔助治療，且於治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。

3 用法及用量

3.1 用法用量

為了避免用藥錯誤，請務必檢查藥瓶標籤，確認所製備和施用的藥品為ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán)而非trastuzumab或trastuzumab emtansine。

ENHERTU®不可與trastuzumab或trastuzumab emtansine相互替代。

施用方式

ENHERTU®供靜脈輸注使用。必須由專業醫療人員進行配製與稀釋，並以靜脈輸注施用。ENHERTU®不可採取靜脈推注(push)或快速灌注(bolus)的方式施用。

有關施用前ENHERTU®的配製與稀釋，請見第3.2節。

初次給藥應以90分鐘靜脈輸注施用。若前次輸注耐受良好，後續的ENHERTU®劑量可以30分鐘輸注施用。

若病人出現輸注相關症狀，應降低ENHERTU®的輸注速率或中斷輸注。若發生嚴重輸注反應，應永久停用ENHERTU®。

輸注前用藥

ENHERTU®會致吐(請見第8節)，包括延遲性噁心和/或嘔吐。每次施用ENHERTU®前，建議預先給予病人兩種或三種藥物的複合用藥方案(例如: dexamethasone加一種5-HT₃受體拮抗劑和/或一種NK₁受體拮抗劑，亦可使用其他適用藥物)，以預防化療引起的噁心與嘔吐。

劑量

ENHERTU®的建議劑量為5.4 mg/kg，每3週以靜脈輸注給藥(21天週期)，直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。

劑量調整

不良反應的處置可能包含暫時中斷治療、調降劑量或停止ENHERTU®治療，指導原則提供如表1和表2。

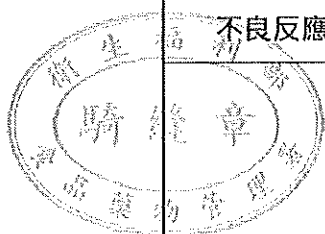
調降劑量後不應再調升ENHERTU®劑量。

表1：劑量調降時程

| 劑量調降時程 | 乳癌 |
|-----------|-----------|
| 建議起始劑量 | 5.4 mg/kg |
| 第一次調降劑量 | 4.4 mg/kg |
| 第二次調降劑量 | 3.2 mg/kg |
| 需要進一步調降劑量 | 停止治療 |

表2：因不良反應而調整劑量

| 不良反應 | 嚴重程度 | 治療調整 |
|-----------------------------|----------------------------------|--|
| 間質性肺病(ILD)/ 肺炎(Pneumonitis) | 無症狀性ILD/肺炎(第1級) | <p>中斷ENHERTU[®]</p> <p>治療直到緩解至第0級，之後：</p> <ul style="list-style-type: none"> 若於發作後28天或以內緩解，則維持劑量。 若於發作後28天以後緩解，則調降一個劑量濃度(請見表1)。 一旦疑似發生ILD/肺炎即考慮給予皮質類固醇治療(請見第5.1節)。 |
| | 症狀性ILD/肺炎(第2級或以上) | <ul style="list-style-type: none"> 永久停用ENHERTU[®]。 一旦疑似發生ILD/肺炎立即開始皮質類固醇治療(請見第5.1節)。 |
| 嗜中性白血球減少症 | 第3級(低於 $1.0-0.5 \times 10^9/L$) | <ul style="list-style-type: none"> 中斷ENHERTU[®] 治療直到緩解至第2級或以下，接著維持劑量。 |
| | 第4級(低於 $0.5 \times 10^9/L$) | <ul style="list-style-type: none"> 中斷ENHERTU[®] 治療直到緩解至第2 |



| 不良反應 | 嚴重程度 | | 治療調整 |
|------------------------------------|---|----------------------|--|
| | | | 級或以下。 <ul style="list-style-type: none"> 調降一個劑量濃度(請見表1)。 |
| 發熱性嗜中性白血球減少症 (febrile neutropenia) | 絕對嗜中性白血球計數低於 $1.0 \times 10^9/L$ 且體溫高於 $38.3^{\circ}C$ ，或體溫持續 $38^{\circ}C$ (含) 以上超過一小時 | | <ul style="list-style-type: none"> 中斷ENHERTU[®]治療直到緩解。 調降一個劑量濃度(請見表1)。 |
| 左心室射出率(LVEF)降低 | LVEF高於45% 且相較於基期的絕對下降量為10%至20% | | <ul style="list-style-type: none"> 繼續以ENHERTU[®]治療。 |
| | LVEF 40%至45% | 且相較於基期的絕對下降量小於10% | <ul style="list-style-type: none"> 繼續以ENHERTU[®]治療。 3週內再次評估LVEF。 |
| | | 且相較於基期的絕對下降量為10%至20% | <ul style="list-style-type: none"> 中斷ENHERTU[®]治療。 3週內再次評估LVEF。 若LVEF未恢復至基期值的10%以內，則永久停用ENHERTU[®]。 若LVEF恢復至基期值的10%以內，則以相同劑量回復ENHERTU[®]治療。 |
| | LVEF低於40% ，或相較於基期的絕對下降量大於20% | | <ul style="list-style-type: none"> 中斷ENHERTU[®]治療。 3週內再次評估LVEF。 如若確認LVEF低於40% ，或相較於基期的絕對下降量大於20%，則永久停用ENHERTU[®]。 |
| | 症狀性鬱血性心臟衰竭(CHF) | | <ul style="list-style-type: none"> 永久停用ENHERTU[®]。 |

毒性等級依據美國國家癌症研究所不良事件常用術語標準第5.0版 (NCI CTCAE v.5.0)。

延遲或遺漏劑量

若延遲或遺漏預定劑量，應儘速施用，請勿等到下次預定週期。應調整用藥時程以維持各劑量間3週的間隔。應以病人在最近一次輸注時可耐受的劑量和速率輸注施用。

3.2 調製方式

不相容性

無相容性試驗，本藥品不得與其他藥品混用。

不得使用氯化鈉溶液配製或稀釋輸注溶液，因可能導致顆粒形成。

特殊注意事項

為了避免用藥錯誤，請務必檢查藥瓶標籤，確認所製備和施用的藥品為ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán)而非trastuzumab或trastuzumab emtansine。

應採用適當程序製備此化學治療藥品。應使用適當的無菌技術進行下述配製與稀釋程序。

配製(Reconstitution)

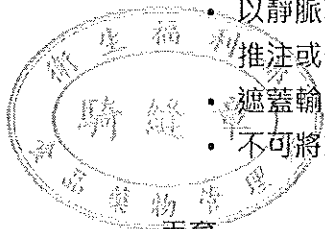
- 請於稀釋前再配製本品。
- 完整劑量可能需要不只一個藥瓶。應計算所需劑量(mg)、所需的ENHERTU®配製後溶液總體積，以及所需的ENHERTU®藥瓶數(請見第3.1節)。
- 每個100 mg藥瓶使用一支無菌針筒配製，緩慢將5 mL無菌注射用水注入到每個藥瓶中，得到最終濃度為20 mg/mL。
- 輕輕水平旋轉(swirl)藥瓶直到完全溶解為止。請勿用力搖晃(shake)。
- 檢查配製好的溶液是否有顆粒與變色。溶液應為澄清、無色至淡黃色。若觀察到可見顆粒或溶液混濁或變色，請勿使用。
- 如未立即使用，配製好的ENHERTU®藥瓶從配製起算可儲存於2°C至8°C冰箱中最多24小時，避免光線照射。不得冷凍。
- 本藥品不含防腐劑，配製好的ENHERTU®藥瓶冷藏超過24小時請勿使用。

稀釋

- 計算所需的ENHERTU®配製後溶液的體積，加到含有100 mL 5%葡萄糖溶液的輸注袋中進行稀釋。請勿使用氯化鈉溶液。建議使用材質為聚氯乙烯(polyvinylchloride)或聚烯烴(polyolefin)(乙烯和聚丙烯的共聚物)的輸注袋。
- 輕輕倒轉輸注袋以徹底混合溶液。請勿用力搖晃。
- 遮蓋輸注袋以避免光線照射。
- 如未立即使用，室溫下(≤30 °C)最多儲存4小時(包括製備與輸注)，或儲存於2°C至8°C冰箱中最多24小時，避免光線照射。不得冷凍。
- 請丟棄藥瓶中的殘劑。

施用

- 若製備好的輸注溶液貯存於冰箱(2°C至8°C)，建議施用前讓溶液回復室溫，避免光線照射。



- 以靜脈輸注ENHERTU®時，僅可使用0.20或0.22微米的PES或PS管線過濾器，不可採取靜脈推注或快速灌注的方式施用。
- 遮蓋輸注袋以避免光線照射。
- 不可將ENHERTU®與其他藥品混合，或以相同的靜脈管路施用其他藥品。

丟棄

本藥品不含防腐劑，僅供單次使用。
請丟棄藥瓶中的殘劑。

3.3 特殊族群用法用量

年長者

年滿65歲以上的病人不需調整ENHERTU®劑量。

在接受ENHERTU® 5.4 mg/kg治療的491位HER2陽性乳癌病人中，22.2%的病人為65歲或以上，3.7%的病人為75歲或以上。臨床試驗中未觀察到療效因年齡而有差異。在65歲以上病人觀察到的第3-4級不良反應發生率(53.2%)高於較年輕的病人(41.9%)。

族群藥物動力學分析顯示年齡對trastuzumab deruxtecan的藥物動力學沒有產生具臨床意義的效果。

兒童族群

尚未確立在兒童與未滿18歲青少年中的安全性與療效，因無兒童族群之相關使用經驗。

腎功能不全

輕度(肌酸酐清除率[CLcr] ≥ 60 且 < 90 mL/min)或中度(CLcr ≥ 30 且 < 60 mL/min)腎功能不全的病人不需調整劑量。無重度腎功能不全病人的數據。在中度腎功能不全的病人中觀察到第1級和第2級間質性肺病(ILD)/肺炎(pneumonitis)的發生率較高。中度或重度腎功能不全的病人應仔細監測(請見第5.1節)。

肝功能不全

輕度(總膽紅素 \leq 正常值上限 [ULN] 及任何天門冬胺酸轉胺酶 [AST] 數值 $> ULN$ ，或總膽紅素 > 1 至 1.5 倍ULN及任何AST數值)肝功能不全病人不需調整劑量。中度(總膽紅素 > 1.5 至 3 倍ULN及任何AST數值)肝功能不全病人，無足夠資料可提出劑量調整建議(請見第11節)，使用於中度肝功能不全病人時應仔細監測。尚無重度(總膽紅素 > 3 至 10 倍ULN及任何AST數值)肝功能不全病人的資料。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

間質性肺病(Interstitial lung disease, ILD) /肺炎(Pneumonitis)

ENHERTU®使用經驗中曾通報間質性肺病(ILD)和/或肺炎(pneumonitis)案例(請見第8節)。曾觀察到致命的結果。

應指示病人立即通報咳嗽、呼吸困難、發燒和/或任何新發生或惡化的呼吸道症狀。應監測病人是否出現ILD/肺炎的徵兆和症狀。若有ILD/肺炎的證據應立即調查。疑似發生ILD/肺炎的病人應以放射學影像評估，以電腦斷層掃描檢查為佳。應考慮諮詢胸腔科醫師。對無症狀(第1級)的ILD/肺炎，考慮以皮質類固醇治療(如： ≥ 0.5 mg/kg/day的prednisolone或等效藥物)。應暫停使用ENHERTU[®]直到恢復至第0級為止，並可根據表2中的指示重新開始治療(請見第3.1節)。對症狀性ILD/肺炎(第2級或以上)，應立即開始全身性(systemic)皮質類固醇治療(如： ≥ 1 mg/kg/day的prednisolone或等效藥物)，持續至少14天，再以至少4週時間逐漸減少皮質類固醇劑量。診斷出症狀性(第2級或以上)ILD/肺炎的病人應永久停用ENHERTU[®](請見第3.1節)。有ILD/肺炎病史的病人可能具有較高發生ILD/肺炎的風險。

在臨床試驗中，接受5.4 mg/kg ENHERTU[®]的491位無法切除或轉移性HER2陽性乳癌病人中，經由審查委員會(ILD Adjudication Committee)確認發生ILD且判斷與ENHERTU[®]治療相關的病人比例為12.6%，大部分的ILD案例為第1級(2.9%)、第2級(7.7%)或第3級(0.6%)，有1.4%病人發生第5級事件。至首次發生的時間中位數為5.5個月(範圍：1.1至20.8)。在亞洲受試者(n=231)，經由審查委員會確認發生ILD且判斷與ENHERTU[®]治療相關的病人比例為13.9%。所有案例皆為第1級(4.3%)、第2級(9.1%)或第3級(0.4%)。沒有第5級通報案例。至首次發生的時間中位數為6.9個月(範圍：1.3至16.7)。

嗜中性白血球減少症

在ENHERTU[®]的臨床試驗中曾通報嗜中性白血球減少症的案例，包括發熱性嗜中性白血球減少症(febrile neutropenia)。應在ENHERTU[®]初次與每劑施用前，及視臨床需求，監測全血球計數。根據嗜中性白血球減少症的嚴重度，可能需要中斷或調降ENHERTU[®]劑量(請見第3.1節)。

在臨床試驗中(n=491)，接受5.4 mg/kg ENHERTU[®]的病人，38.1%曾通報嗜中性白血球減少症，19.6%為第3或第4級，至首次發生的時間中位數為2.1個月(範圍：1天至18.0個月)；1.2%病人曾通報發熱性嗜中性白血球減少症。在亞洲受試者(n=231)，48.5%的病人通報嗜中性白血球減少症，27.3%的病人發生第3或4級事件，至首次發生的時間中位數為1.4個月(範圍：8天至18.0個月)；1.7%的病人通報發熱性嗜中性白血球減少症。(本段嗜中性白血球減少症為MedDRA集合用辭[grouped term]，包括嗜中性白血球減少症與嗜中性白血球計數降低。)

左心室射出分率降低

在抗HER2療法中，曾觀察到左心室射出分率(LVEF)降低的案例。

應在初次施用ENHERTU[®]之前，及在治療期間視臨床需求定期評估LVEF。若發生LVEF降低應以中斷治療進行處理。若確認LVEF低於40%，或相較於基期的絕對下降量大於20%，應永久停用ENHERTU[®]。發生症狀性鬱血性心臟衰竭(CHF)的病人，應永久停用ENHERTU[®](請見第3.1節)。

在接受5.4 mg/kg ENHERTU[®]的491位無法切除或轉移性HER2陽性乳癌病人中，曾通報13例(2.6%)無症狀左心室射出分率(LVEF)降低。

ENHERTU[®]不曾在具有臨床上顯著的心臟疾病史病人、及治療前LVEF已低於50%的病人中進行治療試驗。

胚胎-胎兒毒性

ENHERTU[®]施用於懷孕女性可能導致胎兒傷害。在上市後報告中，懷孕期間使用trastuzumab(一種HER2受體拮抗劑)曾導致羊水過少的案例，發生致命性肺發育不全、骨骼異常與新生兒死亡。根據動物研究發現與作用機制，ENHERTU[®]的拓撲異構酶I抑制劑成分(DXd)施用於懷孕女性亦可能導

致胚胎-胎兒傷害(請見第6.1節)。

初次施用ENHERTU®前應確認具生育能力之女性的懷孕狀態。應告知病人藥物對於胎兒的潛在風險。應指示具生育能力之女性於治療期間以及最後一劑ENHERTU®施用後至少7個月內使用有效的避孕措施。應指示男性病人，如果有具生育能力的女性伴侶，在ENHERTU®治療期間及最後一劑ENHERTU®施用後至少4個月內，應使用有效的避孕措施(請見第6.1節)。

5.3 操作機械能力

不預期ENHERTU®會影響病人駕駛或操作機器的能力。由於有發生如疲倦、頭痛與眩暈等不良反應的潛在可能(請見第8節)，應指示病人在駕駛或操作機器時格外小心。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

具生育能力之女性

初次施用ENHERTU®前應確認具生育能力之女性的懷孕狀態。

男性和女性避孕

具有生育能力的女性，於ENHERTU®治療期間以及最後一劑藥物施用後至少7個月內，應使用有效的避孕措施。

男性病人如果有具生育能力的女性伴侶，在ENHERTU®治療期間及最後一劑藥物施用後至少4個月內，應使用有效的避孕措施。

尚不清楚精液中是否存在trastuzumab deruxtecan或其代謝物。在開始治療之前，應建議男性病人就精子的儲存尋求諮詢。男性病人在治療期間以及接受最後一次ENHERTU®後至少4個月內不得冷凍或捐獻精子。

懷孕

ENHERTU®施用於懷孕女性可能導致胎兒傷害。目前並無ENHERTU®使用於懷孕女性的資料。然而，在上市後報告中，懷孕期間使用trastuzumab (一種HER2受體拮抗劑)曾導致羊水過少的案例，發生致命性肺發育不全、骨骼異常與新生兒死亡。根據動物研究發現與作用機制，ENHERTU®用於懷孕女性，可預期因其中的拓撲異構酶I抑制劑成分(DXd)導致胚胎-胎兒傷害(請見10.3節)。

不建議施用ENHERTU®於懷孕女性，應在病人懷孕前告知病人藥物對於胎兒的潛在風險。發現懷孕的女性必須立即聯絡醫師。若女性於ENHERTU®治療期間或最後一劑ENHERTU®後7個月內懷孕，建議進行密切監測。

6.2 哺乳

目前未知ENHERTU®是否會分泌至人體乳汁中，亦未知對哺乳嬰兒可能造成的影響。也因為哺乳嬰兒有發生嚴重不良反應的潛在可能，因此女性應於初次施用ENHERTU®前停止哺乳。女性可於結束治療7個月後開始哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育力

未曾對trastuzumab deruxtecan進行生育力試驗。根據動物毒性試驗的結果，ENHERTU®可能使男性生殖功能與生育力受損。

6.6 肝功能不全

中度或重度肝功能不全的病人

中度肝功能不全病人的資料有限，尚無重度肝功能不全病人的資料。由於代謝和膽汁排泄是排除ENHERTU®中的拓撲異構酶I抑制劑成分(DXd)的主要途徑，對於中度和重度肝功能不全的病人，應謹慎施用ENHERTU® (請見第3.1和11節)。

7 交互作用

其他藥品對於ENHERTU®藥物動力學的影響

體外試驗顯示，ENHERTU®的拓撲異構酶I抑制劑成分(DXd)為P-醣蛋白(P-gp)、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K、MRP1與BCRP的受質。

並不預期會與MATE2-K、MRP1、P-醣蛋白(P-gp)、OATP1B1或BCRP運輸蛋白抑制劑之藥品產生具臨床意義的交互作用。

併用ritonavir (一種OATP1B/CYP3A雙重抑制劑)或itraconazole (一種強效CYP3A抑制劑)並未導致ENHERTU®或DXd的暴露量出現具臨床意義的增加。併用ENHERTU®與OATP1B或CYP3A抑制劑之藥品時不需調整劑量。

ENHERTU®對於其他藥品藥物動力學的影響

體外試驗顯示DXd不會抑制主要的CYP450酵素，包括CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6與3A；也不會誘導CYP1A2、CYP2B6與CYP3A。

體外試驗顯示ENHERTU®的DXd不會抑制OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP或BSEP運輸蛋白。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

轉移性乳癌

DESTINY-Breast03

針對臨床試驗DESTINY-Breast03的257位無法切除或轉移性HER2陽性乳癌病人，進行安全性評估(請見第12節)。治療持續時間(duration of treatment)中位數，在ENHERTU®組為14.3個月(範圍：0.7至29.8)，trastuzumab emtansine (T-DM1)組為6.9個月(範圍：0.7至25.1)。

在DESTINY-Breast03試驗(N=257)，最常見的不良反應(頻率≥20%)為噁心(75.9%)、疲倦(49.4%)、嘔吐(49.0%)、嗜中性白血球減少症(42.8%)、掉髮(37.0%)、便秘(34.2%)、貧血(32.7%)、轉胺酶(transaminases)升高(31.5%)、骨骼肌疼痛(31.1%)、白血球減少症(30.4%)、食慾減退(29.2%)、腹瀉(29.2%)、血小板減少症(25.7%)、頭痛(21.8%)與腹痛(21.0%)。最常見嚴重不良反應(頻率≥1%)為間質性肺病ILD (2.3%)及嘔吐(1.9%)。

在DESTINY-Breast03試驗，有34.2%接受ENHERTU®治療的病人因發生不良反應而中斷劑量。與

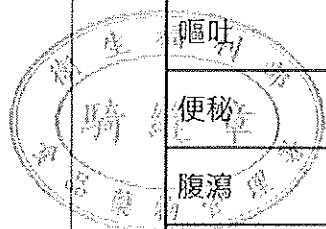
劑量中斷相關最常見的不良反應(> 2%)為嗜中性白血球減少症(16.7%)、白血球減少症(5.1%)、血小板減少症(4.3%)、疲倦(4.3%)、貧血(3.5%)、噁心(3.1%)與間質性肺病ILD (2.7%)。有19.8%接受ENHERTU[®]治療的病人調降劑量。與劑量調降相關最常見的不良反應(> 2%)為噁心(6.2%)、嗜中性白血球減少症(3.5%)與疲倦(3.1%)。有10.5%接受ENHERTU[®]治療的病人因發生不良反應而停止治療。與永久停止治療相關最常見的不良反應(> 2%)為間質性肺病ILD (8.2%)。

不良反應列表

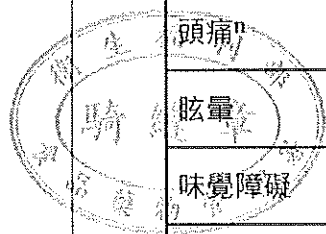
表3列出DESTINY-Breast03試驗、具有無法切除或轉移性HER2陽性乳癌病人所發生的不良反應。不良反應依Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)系統器官分類(SOC)與頻率類別排列。頻率類別定義為極常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100至< 1/10)；不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)；罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)；極罕見(< 1/10,000)與不明(無法以現有資料估計)。在各個頻率類別中，以ENHERTU[®]組嚴重度遞減的順序呈現不良反應。

表3：DESTINY-Breast03試驗中，具有無法切除或轉移性HER2陽性乳癌的病人，接受trastuzumab deruxtecan治療所發生的不良反應列表

| MedDRA系統器官分類 (System Organ Class) /編碼用辭(preferred term)或集合用辭(grouped term) | 頻率 | |
|--|---|--|
| | ENHERTU [®] (5.4 mg/kg) N=257 | Trastuzumab emtansine (3.6 mg/kg) N=261 |
| 血液和淋巴系統疾患 | | |
| 嗜中性白血球減少症 ^a | 非常常見 | 非常常見 |
| 貧血 ^b | 非常常見 | 非常常見 |
| 白血球減少症 ^c | 非常常見 | 常見 |
| 血小板減少症 ^d | 非常常見 | 非常常見 |
| 淋巴球減少症 ^e | 非常常見 | 常見 |
| 發熱性嗜中性白血球減少症 | 不常見 | N/A |
| 眼睛疾患 | | |
| 視力模糊 | 常見 | 常見 |
| 胃腸疾患 | | |
| 噁心 | 非常常見 | 非常常見 |



| | | |
|-------------------------|------|------|
| 嘔吐 | 非常常見 | 常見 |
| 便秘 | 非常常見 | 非常常見 |
| 腹瀉 | 非常常見 | 常見 |
| 腹痛 ^f | 非常常見 | 常見 |
| 口腔炎 ^g | 非常常見 | 常見 |
| 消化不良 | 非常常見 | 常見 |
| 一般性疾患及用藥部位狀況 | | |
| 疲倦 ^h | 非常常見 | 非常常見 |
| Hepatobiliary Disorders | | |
| 轉胺酶升高 ⁱ | 非常常見 | 非常常見 |
| 受傷、中毒及因醫療處置造成併發症 | | |
| 輸注相關反應 ^j | 常見 | 常見 |
| 檢查 | | |
| 體重降低 | 非常常見 | 常見 |
| 血中鹼性磷酸酶升高 | 非常常見 | 非常常見 |
| 血中膽紅素升高 ^k | 常見 | 常見 |
| 血中肌酸酐升高 | 常見 | 常見 |
| 代謝和營養疾患 | | |
| 食慾減退 | 非常常見 | 非常常見 |
| 低血鉀症 ^l | 非常常見 | 常見 |
| 脫水 | 常見 | N/A |
| 肌肉骨骼及結締組織異常 | | |
| 肌肉骨骼疼痛 ^m | 非常常見 | 非常常見 |
| 神經系統疾患 | | |



| | | |
|-----------------------|------|------|
| 頭痛 ⁿ | 非常常見 | 非常常見 |
| 眩暈 | 非常常見 | 常見 |
| 味覺障礙 | 常見 | 常見 |
| 呼吸、胸腔及縱隔疾患 | | |
| 流鼻血 | 非常常見 | 非常常見 |
| 咳嗽 | 非常常見 | 常見 |
| 間質性肺病 ^o | 非常常見 | 常見 |
| 呼吸困難 | 常見 | 常見 |
| 皮膚及皮下組織疾患 | | |
| 掉髮 | 非常常見 | 常見 |
| 皮膚搔癢 | 常見 | 常見 |
| 皮膚色素沉著過度 ^p | 常見 | N/A |

MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities

PT = preferred term 編碼用辭

a 集合用辭(grouped term)嗜中性白血球減少症包括嗜中性白血球減少症與嗜中性白血球計數降低的PT。

b 集合用辭(grouped term)貧血包括貧血、血紅素降低與紅血球計數降低的PT。

c 集合用辭(grouped term)白血球減少症包括白血球減少症與白血球計數降低的PT。

d 集合用辭(grouped term)淋巴球減少症包括淋巴球減少症與淋巴球計數降低的PT。

e 集合用辭(grouped term)血小板減少症包括血小板減少症與血小板計數降低的PT。

f 集合用辭(grouped term)腹痛包括腹部不適、胃腸疼痛、腹痛、下腹痛與上腹痛的PT。

g 集合用辭 (grouped term)口腔炎包括口腔炎、口瘡性潰瘍、口腔潰瘍、口腔黏膜糜爛與口腔黏膜水泡的PT。

h 集合用辭 (grouped term)疲倦包括疲倦、虛弱、心神不寧malaise與昏睡lethargy 的PT。

i 集合用辭 (grouped term)轉胺酶升高包括轉胺酶升高、丙胺酸轉胺酶(ALT)升高、天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高、γ-谷氨醯轉胺酶(γ-GT) 升高、肝功能測試不正常與肝功能不正常的PT。

j 集合用辭(grouped term) 輸注相關反應包括ENHERTU[®](輸注相關反應 n=5, 過敏n=1) 與 trastuzumab emtansine (輸注相關反應 n=6, 輸注相關過敏反應n=1) 的PT。

k 集合用辭(grouped term) 血膽紅素升高包括血膽紅素升高、高膽紅素血症、結合型膽紅素升高與未結合型膽紅素升高的PT。

l 集合用辭(grouped term) 低血鉀症包括低血鉀症與血鉀降低的PT。

m集合用辭(grouped term) 肌肉骨骼疼痛包括背痛、肌痛、末肢extremity疼痛、肌肉骨骼疼痛、肌肉痙攣、骨痛、頸痛、肌肉骨骼胸痛與四肢不適limb discomfort的PT。

n

集合用辭(grouped term)頭痛包括頭痛與偏頭痛的PT。

o 間質性肺病包括判決為ENHERTU®的ILD事件：肺炎(pneumonitis)、間質性肺病、器質化肺炎(organizing pneumonia)、肺炎(pneumonia)、肺腫塊；trastuzumab emtansine的ILD事件：肺炎(pneumonitis)、間質性肺病、器質化肺炎、肺栓塞。兩組皆無判決為第4級或第5級的藥品相關ILD事件。

p 集合用辭(grouped term)皮膚色素沉著過度包括皮膚色素沉著過度、皮膚變色與色素異常的PT。

DESTINY-Breast01 and Study DS8201-A-J101

針對臨床試驗DESTINY-Breast01 及 DS8201-A-J101中接受至少一劑5.4 mg/kg ENHERTU®的234位無法切除或轉移性HER2陽性乳癌病人，進行合併分析以評估ENHERTU®的安全性。ENHERTU®每三週經由靜脈輸注施用，暴露持續時間(duration of exposure)的中位數為9.8個月(範圍：0.7至37.1個月)。

ENHERTU®治療病人 (n=234)，年齡中位數56歲(範圍28至96)，99.6%是女性，50.9%是白人，41.5%是亞洲人，3.0%是黑人或非裔美國人，美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態為0者有57.7%，ECOG為1者有41.9%，試驗排除有ILD治療病史或篩選時患有ILD的病人、及有臨床顯著心臟疾病病史的病人。

最常見的不良反應(頻率≥20%)為噁心(79.9%)、疲倦(60.3%)、嘔吐(48.7%)、掉髮(46.2%)、便秘(35.9%)、食慾減退(34.6%)、貧血(33.8%)、嗜中性白血球減少症(32.5%)、腹瀉(30.8%)、血小板減少症(23.1%)、咳嗽(21.4%)、白血球減少症(20.5%)與頭痛(20.1%)。

依據NCI CTCAE v.4.03，最常見的第≥3級的不良反應(頻率≥1%)為嗜中性白血球減少症(18.8%)、貧血(9.0%)、噁心(6.8%)、疲倦(6.4%)、白血球減少症(5.6%)、淋巴球減少症(5.1%)、嘔吐(4.3%)、血小板減少症(4.3%)、低血鉀症(3.4%)、間質性肺病(ILD, 3.0%)、腹瀉(2.6%)、發熱性嗜中性白血球減少症(1.7%)、呼吸困難(1.7%)、腹痛(1.3%)、食慾減退(1.3%)與丙胺酸轉胺酶(ALT)升高(1.3%)。6個(2.6%)病人因ILD導致死亡。

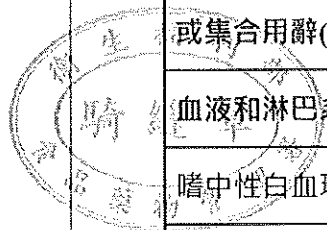
有25.2%接受ENHERTU®治療的病人因發生不良反應而中斷劑量。與劑量中斷相關最常見的不良反應(> 2%)為嗜中性白血球減少症(14.5%)、貧血(3.4%)、上呼吸道感染(3.0%)、白血球減少症 (3.0%)、ILD (2.6%)、血小板減少症 (2.6%)與疲倦(2.1%)。有15.0%接受ENHERTU®治療的病人調降劑量。與劑量調降相關最常見的不良反應(> 2%)為疲倦 (3.8%)、噁心(3.4%)與嗜中性白血球減少症(3.4%)。有11.1%接受ENHERTU®治療的病人因發生不良反應而停止治療。與永久停止治療相關最常見的不良反應為ILD (9.4%)。

不良反應列表

表4列出234位具有無法切除或轉移性HER2陽性乳癌的臨床試驗病人中接受至少一劑5.4 mg/kg ENHERTU®，所發生的不良反應。不良反應依MedDRA系統器官分類(SOC)與頻率類別排列。頻率類別定義為極常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100至< 1/10)；不常見(≥ 1/1,000至< 1/1,00)；罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)；極罕見(< 1/10,000)與不明(無法以現有資料估計)。在各個頻率類別中，均以嚴重度遞減的順序呈現不良反應。

表4：DESTINY-Breast01及DS8201-A-J101試驗中，具有無法切除或轉移性HER2陽性乳癌的病人，接受trastuzumab deruxtecan治療所發生的不良反應列表

| MedDRA系統器官分類 (System Organ Class) /編碼用辭(preferred term) | 頻率 |
|---|----|
|---|----|



| | |
|------------------------|------|
| 或集合用辭(grouped term) | |
| 血液和淋巴系統疾患 | |
| 嗜中性白血球減少症 ^a | 非常常見 |
| 貧血 ^b | 非常常見 |
| 白血球減少症 ^c | 非常常見 |
| 淋巴球減少症 ^d | 非常常見 |
| 血小板減少症 ^e | 非常常見 |
| 發熱性嗜中性白血球減少症 | 常見 |
| 眼睛疾患 | |
| 乾眼症 | 非常常見 |
| 胃腸疾患 | |
| 噁心 | 非常常見 |
| 嘔吐 | 非常常見 |
| 腹瀉 | 非常常見 |
| 腹痛 ^f | 非常常見 |
| 便秘 | 非常常見 |
| 口腔炎 ^g | 非常常見 |
| 消化不良 | 非常常見 |
| 一般性疾患及用藥部位狀況 | |
| 疲倦 ^h | 非常常見 |
| 感染和寄生蟲感染 | |
| 上呼吸道感染 ⁱ | 非常常見 |
| 受傷、中毒及因醫療處置造成併發症 | |
| 輸注相關反應 ^j | 常見 |

檢查

| | |
|---|------|
| 丙胺酸轉胺酶升高 (ALT) | 非常常見 |
| 天門冬胺酸轉胺酶升高 (AST) | 非常常見 |
| 射出分率降低 (Ejection fraction decreased) ^k | 非常常見 |
| 代謝和營養疾患 | |
| 低血鉀症 | 非常常見 |
| 食慾減退 | 非常常見 |
| 神經系統疾患 | |
| 頭痛 ^l | 非常常見 |
| 眩暈 | 非常常見 |
| 呼吸、胸腔及縱隔疾患 | |
| 間質性肺病 ^m | 非常常見 |
| 呼吸困難 | 非常常見 |
| 咳嗽 | 非常常見 |
| 流鼻血 | 非常常見 |
| 皮膚及皮下組織疾患 | |
| 掉髮 | 非常常見 |
| 皮疹 ⁿ | 非常常見 |

MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities

PT = preferred term 編碼用辭

a 集合用辭(grouped term)嗜中性白血球減少症包括嗜中性白血球減少症與嗜中性白血球計數降低的PT。

b 集合用辭(grouped term)貧血包括貧血、血紅素降低、紅血球計數降低與血球容積比降低的PT。

c 集合用辭(grouped term)白血球減少症包括白血球減少症與白血球計數降低的PT。

d 集合用辭(grouped term)淋巴球減少症包括淋巴球減少症與淋巴球計數降低的PT。

e 集合用辭(grouped term)血小板減少症包括血小板減少症與血小板計數降低的PT。

f 集合用辭(grouped term)腹痛 包括腹部不適、胃腸疼痛、腹痛、下腹痛與上腹痛的PT。

g 集合用辭 (grouped term)口腔炎包括口腔炎、口瘡性潰瘍、口腔潰瘍、口腔黏膜糜爛與口腔黏膜水泡的PT。

h 集合用辭(grouped term)疲倦包括疲倦與虛弱的PT。

i 集合用辭(grouped term)上呼吸道感染包括流感、類流感疾病與上呼吸道感染的PT。

j 輸注相關反應案例包括輸注相關反應(n = 4)、過敏(n = 1)與潮紅(n = 1)的PT。

k 包括檢驗參數(laboratory parameters) LVEF降低(n = 37)、及/或射出分率降低(n=3)、心臟衰竭(n=1)與鬱血性心衰竭(n=1)的PT。

l 集合用辭(grouped term)頭痛包括頭痛、竇性頭痛與偏頭痛的PT。

m 間質性肺病包括判決為ILD的事件：肺炎(pneumonitis)、間質性肺病、呼吸衰竭、器質化肺炎(organizing pneumonia)、急性呼吸衰竭、肺浸潤、淋巴管炎與肺泡炎。

n 集合用辭(grouped term)皮疹包括皮疹、膿疱型皮疹與斑丘疹的PT。

免疫原性

與所有治療性蛋白質藥品一樣，可能有潛在的免疫原性。在臨床試驗評估的所有劑量中，2.1% (27/1311)的可評估病人在ENHERTU®治療後對於trastuzumab deruxtecan產生抗體。對trastuzumab deruxtecan產生中和性抗體的發生率為0.1% (1/1311)。抗體產生與過敏性反應之間並無關聯性。

8.2 臨床試驗經驗

請見第8.1節。

9 過量

並無關於trastuzumab deruxtecan用藥過量的資訊。若發生用藥過量，應監測病人並給予適當的支持性照護。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan)是一種HER2標靶性抗體藥物複合體。此抗體藥為人源化抗HER2 IgG1抗體結合deruxtecan。Deruxtecan是一種拓撲異構酶I抑制劑DXd與四肽可裂解連接子的組成。抗體藥物複合體在血漿中呈現穩定狀態。在抗體結合腫瘤細胞表面上的HER2之後，trastuzumab deruxtecan內化進入癌細胞，在細胞內經癌細胞高度表現的溶酶體酵素進行連接子裂解，釋出具細胞膜穿透性(membrane-permeable)的DXd，引起DNA損傷與細胞凋亡。DXd是一種exatecan衍生物，效力比irinotecan的活性代謝物SN-38高約10倍。

體外試驗指出trastuzumab deruxtecan的抗體部分與trastuzumab具有相同的胺基酸序列，也可與FcγRIIIa及補體C1q結合。該抗體除了可以在過量表現HER2的人類乳癌細胞調節抗體依賴性細胞毒殺作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)，也可以抑制phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K)的訊息傳遞。

10.2 藥效藥理特性

在一項51位具HER2表現之轉移性乳癌病人的開放性、單臂試驗中，施用多劑trastuzumab deruxtecan (6.4 mg/kg 每3週一次)對QTc間隔的影響平均未> 20ms。

10.3 臨床前安全性資料

動物毒性

在一項六週重複劑量毒性試驗中，大鼠每三週給予trastuzumab deruxtecan一次，劑量最高至197 mg/kg (根據AUC估算約為臨床劑量5.4 mg/kg的31倍)。在小腸、淋巴/造血器官(胸腺、淋巴結、骨髓)、腎臟、皮膚、睪丸與門齒中可觀察到毒性。除了睪丸與門齒外，其餘器官觀察到的所有變化皆可於停止給藥後九週內恢復。

在一項三個月重複劑量毒性試驗中，猴子每三週給予trastuzumab deruxtecan一次，劑量最高至30 mg/kg (根據AUC估算約為臨床劑量5.4 mg/kg的9倍)。在小腸、睪丸、皮膚、骨髓、腎臟與肺臟中可觀察到毒性。在最高劑量(30 mg/kg)下可觀察到肺部毒性，組織病理學特徵為泡沫狀肺泡巨噬細胞聚集與局灶性肺泡和/或間質性發炎，在三個月恢復期後僅呈現非常輕微的巨噬細胞聚集。除了皮膚與腎臟外，在其他器官中觀察到的變化，可於三個月恢復期結束時恢復，或朝向恢復的趨勢。

致突變性與致癌性

Trastuzumab deruxtecan的拓撲異構酶I抑制劑成分DXd在大鼠骨髓微核分析的體內試驗(in vivo)與中國倉鼠肺染色體畸變分析的體外試驗(in vitro)中均會導致染色體斷裂，而在細菌反向突變分析(reverse mutation assay)的體外試驗(in vitro)中則不具致突變性。

未曾對trastuzumab deruxtecan進行致癌性試驗。

生育力損傷與致畸胎性

未曾對trastuzumab deruxtecan進行生育力試驗。根據一般動物毒性試驗的結果，trastuzumab deruxtecan可能使男性生殖功能與生育力受損。

未曾對trastuzumab deruxtecan進行動物生殖或發育毒性試驗。根據一般動物毒性試驗的結果，trastuzumab deruxtecan與DXd對於快速分裂的細胞(淋巴/造血器官、小腸或睪丸)具有毒性，DXd具有基因毒性，顯示其有胚胎毒性與致畸胎性的潛在可能。

11 藥物動力學特性

分佈

根據族群藥物動力學分析，trastuzumab deruxtecan和拓撲異構酶I抑制劑(DXd)的中央室分佈體積(Vc)估計值分別為2.71L和27.4 L。

在體外試驗中，DXd的平均人體血漿蛋白結合率約為97%。

在體外試驗中，DXd的血液對血漿濃度比約為0.6。

生物轉化

Trastuzumab deruxtecan經溶酶體酵素進行細胞內裂解而釋出有活性的DXd。

預期人源化HER2 IgG1單株抗體將如同內源性IgG，經由相同的異化(catabolic)途徑降解為小分子肽與胺基酸。

在人類肝臟微粒體所進行的體外代謝試驗，顯示DXd主要由CYP3A4以氧化途徑代謝。

排除

根據族群藥物動力學分析，轉移性HER2陽性乳癌病人中以靜脈輸注trastuzumab deruxtecan後，trastuzumab deruxtecan的清除率估計為0.42 L/day，DXd的清除率為19.4 L/h。

Trastuzumab deruxtecan排除半衰期($t_{1/2}$) 中位數約為5.7-5.8天，DXd的擬排除半衰期($t_{1/2}$)中位數約為5.5-5.8天。觀察到trastuzumab deruxtecan在5.4mg/kg及6.4mg/kg劑量時具中度蓄積(第3週期相較於第1週期約35%-39%)。

DXd經靜脈輸注大鼠後，主要經由膽道路徑由糞便排泄。DXd是尿液、糞便與膽汁中最大量的成分。以靜脈輸注單劑trastuzumab deruxtecan (6.4 mg/kg)於猴子後，原型DXd為尿液與糞便中最大量的成分。尚未於人體研究DXd的排泄。

線性/非線性

靜脈輸注後，trastuzumab deruxtecan與DXd的暴露量在3.2 mg/kg至8.0 mg/kg劑量範圍內(約為建議劑量的0.6至1.5倍)與劑量成比例增加，受試者間變異性為低至中等。

根據族群藥物動力學分析，trastuzumab deruxtecan與DXd排除清除率的受試者間變異性約為25%，中央分佈體積變異性分別約為16%和42%。Trastuzumab deruxtecan與DXd的AUC值(血清濃度-時間曲線下的面積)之受試者內變異性分別約為8%和14%。

特殊族群藥物動力學

根據族群藥物動力學分析，年齡(20-96歲)、種族(race)、族裔(ethnicity)、性別與體重對於trastuzumab deruxtecan或DXd的暴露量並無具臨床意義的影響。

腎功能

並未特別進行腎功能不全試驗。根據納入輕度(肌酸酐清除率[CLcr] ≥ 60 且 < 90 mL/min)或中度(CLcr ≥ 30 且 < 60 mL/min)腎功能不全病人(以Cockcroft-Gault估算)的族群藥物動力學分析，與正常腎功能(CLcr ≥ 90 mL/min)相比較，輕度或中度腎功能不全並未影響DXd的藥物動力學。

肝功能

並未特別進行肝功能不全試驗。根據族群藥物動力學分析，不論AST數值為何，對於總膽紅素 ≤ 1.5 倍ULN的病人，trastuzumab deruxtecan藥物動力學的差異影響不具臨床意義；不論AST數值為何，對於總膽紅素 > 1.5 到3倍ULN的病人，尚無足夠的資料可做出結論；不論AST數值為何，對於總膽紅素 > 3 倍ULN的病人，尚無資料(請見第3.1和6.6節)。

12 臨床試驗資料

臨床療效

轉移性乳癌

DESTINY-Breast03

在DESTINY-Breast03試驗證明ENHERTU®的療效與安全性，DESTINY-Breast03為一項第3期、隨機分配、多中心、開放性、有活性對照組的試驗。

試驗納入先前曾接受trastuzumab和taxane治療轉移性疾病、或在完成輔助療法期間或6個月內出現疾病復發的無法切除或轉移性HER2陽性乳癌的成年病人。需有乳房腫瘤檢體證實為HER2陽性，定義為HER2 IHC 3+或ISH陽性。試驗排除具有須以類固醇治療ILD/肺炎病史之病人或篩選時患有ILD/肺炎的病人、未經治療或症狀性腦轉移病人、有臨床顯著心臟病病史的病人、以及先前在轉移情況下接受抗HER2抗體藥物複合體(anti-HER2 antibody-drug conjugate)治療的病人。病人以1:1的比例隨機分配接受每三週一次靜脈輸注ENHERTU® 5.4 mg/kg (N = 261)或trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg (N = 263)。隨機分配依荷爾蒙受體狀態、先前是否曾接受pertuzumab治療和內臟轉移史進行分層。給藥治療直到疾

病惡化、死亡、撤回同意或發生無法接受的毒性為止。

主要療效結果指標為盲性中央獨立評估委員會(BICR)依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)評估的無惡化存活期(PFS)。整體存活期(OS)為關鍵次要療效結果指標。根據試驗主持人評估的PFS、確認的客觀反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)為次要指標。

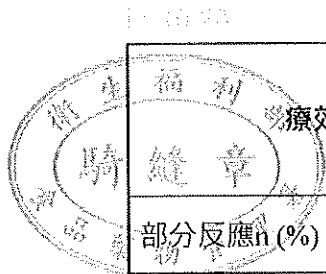
治療組之間的人口統計學和基準期的疾病特徵相似。在隨機分配的524位病人中，年齡中位數為54歲(範圍20至83)；女性為主(99.6%)；包括亞洲人(59.9%)、白人(27.3%)、黑人或非裔美國人(3.6%)；美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態為0 (62.8%)或1 (36.8%)；荷爾蒙受體狀態陽性為51.9%；具有內臟轉移者73.3%；先前曾接受過腦轉移治療且穩定者佔21.8%，48.3%病人在轉移情況下曾接受過一線先前全身性治療，先前未接受過轉移性疾病治療的病人百分比為9.5%。

根據預先定義之PFS期中分析的245起事件(預計進行最終分析之總事件的73%)，試驗顯示，與trastuzumab emtansine相較，隨機分配至接受ENHERTU®的病人依BICR評估之PFS在統計學上有顯著的改善。分析時整體存活期(OS)資料尚不完整。

療效結果彙整於表5和圖1及圖2。

表5：DESTINY Breast03之療效結果(意向治療(ITT)分析組)

| 療效參數 | ENHERTU® (5.4 mg/kg) N=261 | Trastuzumab emtansine (3.6 mg/kg) N=263 |
|----------------------|-------------------------------|---|
| 依據BICR評估之PFS | | |
| 事件數 (%) | 87 (33.3) | 158 (60.1) |
| 中位數，月 (95% CI) | NR (18.5, NE) | 6.8 (5.6, 8.2) |
| 風險比 (95% CI) | 0.28 (0.22, 0.37) | |
| p值 | p< 0.000001 [†] | |
| 整體存活期 (OS) | | |
| 事件數 (%) | 33 (12.6) | 53 (20.2) |
| 中位數，月 (95% CI) | NR (NE, NE) | NR (NE, NE) |
| 12個月的存活期 (95% CI) | 94.1% (90.3, 96.4) | 85.9% (80.9, 89.7) |
| 風險比 (95% CI) | 0.55 (0.36, 0.86) | |
| 依據BICR 確認之客觀反應率(ORR) | | |
| n (%) | 208 (79.7) | 90 (34.2) |
| 95% CI | (74.3, 84.4) | (28.5, 40.3) |
| 完全反應n (%) | 42 (16.1) | 23 (8.7) |



| 療效參數 | ENHERTU® (5.4 mg/kg) N=261 | Trastuzumab emtansine (3.6 mg/kg) N=263 |
|-----------------|-------------------------------|---|
| 部分反應n (%) | 166 (63.6) | 67 (25.5) |
| 依據BICR評估之反應持續時間 | | |
| 中位數，月 (95% CI) | NR (20.3, NE) | NR (12.6, NE) |

CI = 信賴區間；NR = 未達到，NE = 無法估計，HR = 風險比

†以小數點後6位數表示

圖1：依BICR評估之無惡化存活期的Kaplan-Meier圖(意向治療分析組)

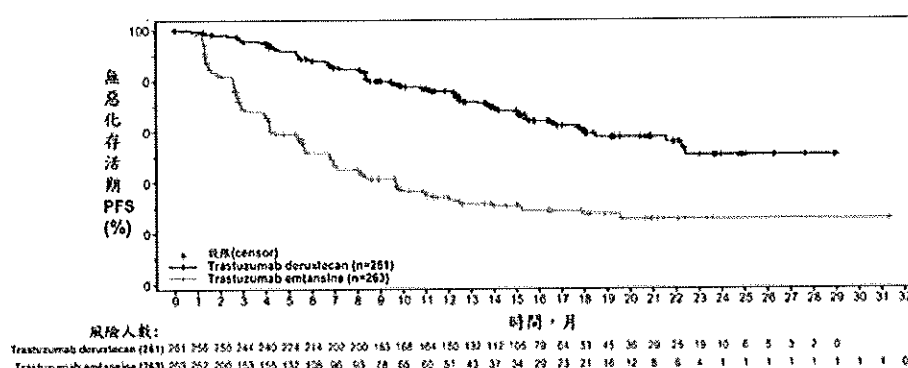
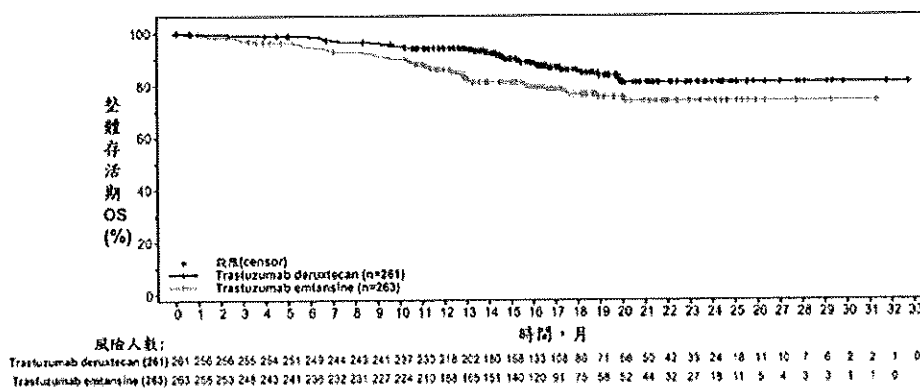


圖2：整體存活期之Kaplan-Meier圖(意向治療分析組)



DESTINY-Breast01

在DESTINY-Breast01試驗證明ENHERTU®的療效與安全性，DESTINY-Breast01為一項第2期、單組、開放性、多中心的、試驗，納入先前曾接受過兩種或以上抗HER2療程(包括trastuzumab emtansine [100%]、trastuzumab [100%]與pertuzumab [65.8%])的HER2陽性、無法切除和/或轉移性的乳癌成人病人。並須由儲存的乳房腫瘤檢體證實為HER2陽性，定義為HER2 IHC 3+或ISH陽性。試驗排除有ILD治療病史或篩選時患有ILD的病人、未經治療或具症狀的腦轉移病人、及有臨床顯著心臟疾病病史的病

人。ENHERTU®以靜脈輸注施用，劑量為每三週一次施用5.4 mg/kg，直到疾病惡化、死亡、撤回同意或發生無法接受的毒性為止。主要療效指標為意向治療(intent-to-treat, ITT)族群中確認的客觀反應率(ORR)，由獨立中央審查單位依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)評估。反應持續時間(DOR)為次要療效指標。

DESTINY-Breast01(N=184)試驗的基期人口統計學資料與疾病特徵為：年齡中位數55歲(範圍28至96)；65歲以上(23.9%)；女性(100%)；白人(54.9%)、亞洲人(38.0%)、黑人或非裔美國人(2.2%)；美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態為0 (55.4%)或1 (44.0%)；荷爾蒙受體狀態(陽性：52.7%)；具有內臟轉移(91.8%)、骨轉移(28.8%)、腦轉移(13%)；先前曾接受過轉移性疾病治療之治療種類的中位數：5 (範圍：2至17)；目標病灶直徑總和(< 5 cm：42.4%、≥ 5 cm：50.0%)。療效結果摘要於表6。

表6：DESTINY-Breast01試驗經中央審查單位評估之療效結果(意向治療分析組)

| 療效參數 | DESTINY-Breast01 N = 184 |
|------------------------|-----------------------------|
| 確認客觀反應率(95% CI) | 60.9% (53.4, 68.0) |
| 完全反應 | 6.0% |
| 部分反應 | 54.9% |
| 疾病穩定 | 36.4% |
| 疾病惡化 | 1.6% |
| 無法評估 | 1.1% |
| 反應持續時間 中位數，月 (95% CI)* | 14.8 (13.8, 16.9) |

使用Clopper-Pearson法計算ORR 95% CI

CI =confidence interval

使用Brookmeyer-Crowley法計算95% CIs

*DOR依據追蹤期(duration of follow-up)中位數11.1個月評估

不論先前是否曾接受pertuzumab治療與荷爾蒙受體狀態為何，ENHERTU®治療中觀察到一致的抗腫瘤活性。

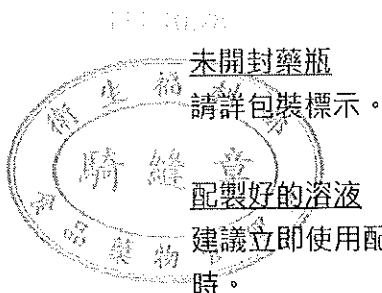
13 包裝及儲存

13.1 包裝

ENHERTU®以10 mL第I類琥珀色硼矽玻璃瓶供應，以氟樹脂層壓丁基橡膠塞封口，並有聚丙烯/鋁質的黃色掀口壓邊蓋。

每個紙盒只含1藥瓶。

13.2 效期



未開封藥瓶
請詳包裝標示。

配製好的溶液

建議立即使用配製好的溶液，如未立即使用，配製後的溶液，避光儲存於2°C至8°C冰箱最多24小時。

稀釋後的溶液

建議立即使用稀釋後的溶液。如未立即使用，稀釋後的溶液，避光儲存在室溫($\leq 30^{\circ}\text{C}$)最多4小時，或儲存於2°C至8°C冰箱最多24小時。儲存時間自配製時間起算。

13.3 儲存條件

配製前，儲存於冰箱($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$)。

不得冷凍。

藥品配製和稀釋後的儲存條件，請見第13.2節。

13.4 儲存注意事項

請見第13.3節。

15 其他

仿單依據: CCDS v8.0

製造廠

製劑製造廠: BAXTER ONCOLOGY KANTSTRASSE 2, 33790 HALLE/WESTFALEN, GERMANY
GMBH

包裝廠: DAIICHI SANKYO EUROPE LUITPOLDSTRASSE 1, 85276 PFAFFENHOFEN, GERMANY
GMBH

藥商

台灣第一三共股份有限公司 台北市松江路223號13樓