

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 2026-03-31

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。

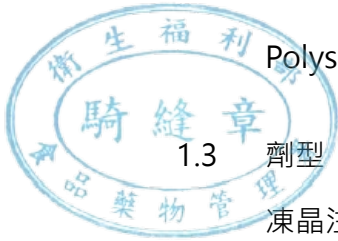
抗體部份是以DNA重組技術，在中國倉鼠卵巢細胞製造，DXd與連接子則以化學合成方式製造。每個抗體分子連接約8個deruxtecan分子。

1.2 賦形劑

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

Sucrose



Polysorbate 80

1.3 劑型

凍晶注射劑

1.4 藥品外觀

白色至白色偏黃的冷凍乾粉 (lyophilised powder)。

2 適應症

轉移性乳癌 (BC)***HER2陽性***

單獨使用於具有無法切除或轉移性HER2陽性(IHC 3+ 或ISH 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。

HER2弱陽性 (HER2-Low) 和HER2微陽性 (HER2-Ultralow)

單獨使用於具有無法切除或轉移性之

- 荷爾蒙受體(HR)陽性、HER2弱陽性(IHC1+或IHC 2+/ISH-)或HER2微陽性(IHC0且有細胞膜染色)乳癌，在轉移情況下至少接受過一次荷爾蒙療法且認為不適合接受荷爾蒙療法作為下一線治療的成人病人。
- HER2弱陽性(IHC 1+或IHC 2+/ISH-)乳癌，且曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療(adjuvant chemotherapy)期間或完成輔助化療後6個月內癌症復發的成人病人。

無法切除或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)

單獨使用於具有無法切除或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，其腫瘤具有活化型HER2 (ERBB2)突變，且先前曾接受過全身性治療。

此適應症係依據腫瘤客觀反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

局部晚期或轉移性胃癌 (GC)

單獨使用於先前曾接受過trastuzumab療程的局部晚期或轉移性HER2陽性(IHC 3+或 IHC 2+/ISH陽性)胃癌或胃食道接合處(GEJ)腺癌成人病人。

其他無法切除或轉移性實體腫瘤(Solid Tumors)

單獨使用於具有無法切除或轉移性HER2陽性(IHC 3+)實體腫瘤，先前曾接受過全身性治療且無其他適當替代治療選項的成人病人。

此適應症係依據腫瘤客觀反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

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 deruxtecan)而非trastuzumab或trastuzumab emtansine。

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

篩選HER2弱陽性或HER2微陽性轉移性乳癌的病人

篩選腫瘤狀態為IHC 1+或IHC 2+/ISH-的HER2弱陽性，或IHC0且有細胞膜染色 (IHC > 0 < 1+)的HER2微陽性之無法切除或轉移性乳癌病人，使用ENHERTU[®]治療。

篩選無法切除或轉移性非小細胞肺癌的病人

篩選具有活化型HER2 (ERBB2)突變的無法切除或轉移性NSCLC病人，使用ENHERTU[®]治療。

篩選無法切除或轉移性實體腫瘤的病人

篩選腫瘤狀態HER2陽性(IHC 3+)的無法切除或轉移性實體腫瘤病人，使用ENHERTU[®]治療。

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。

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。

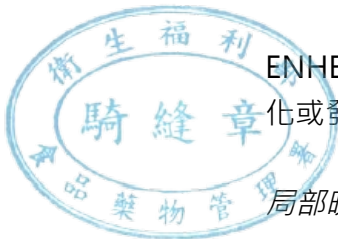
有關施用前ENHERTU[®]的配製與稀釋，請見第3.2節。

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[®]。

劑量

轉移性乳癌、無法切除或轉移性HER2突變的非小細胞肺癌及其他無法切除或轉移性實體腫瘤的建議劑量



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。

局部晚期或轉移性胃癌的建議劑量

ENHERTU[®]的建議劑量為6.4 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。

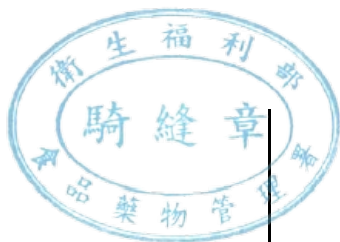
調降劑量後不應再調升ENHERTU[®]劑量。

表1：劑量調降時程

劑量調降時程	乳癌、非小細胞肺癌及其他實體腫瘤	胃癌
建議起始劑量	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
第一次調降劑量	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
第二次調降劑量	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
需要進一步調降劑量	停止治療	停止治療

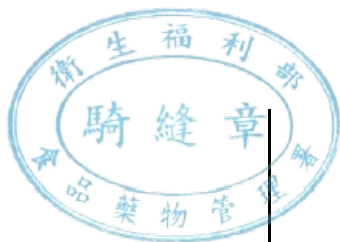
表2：因不良反應而調整劑量

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)	中斷ENHERTU [®] 治療直到緩解至第0級，之後： • 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



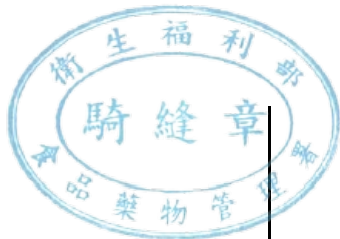
不良反應

	嚴重程度		治療調整
			固醇治療(請見第5.1節)。
	症狀性ILD/肺炎(第2級或以上)		- 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 $1.0-0.5 \times 10^9/L$)		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 $0.5 \times 10^9/L$)		- 中斷 ENHERTU[®] 治療直到緩解至第2級或以下。 - 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。		- 中斷 ENHERTU[®] 治療直到緩解。 - 調降一個劑量濃度(請見表1)。
血小板減少症	第3級(血小板低於 $50 \sim 25 \times 10^9/L$)		中斷 ENHERTU[®] 治療直到緩解至第1級或以下，接著維持劑量。



不良反應

	嚴重程度		治療調整
	第4級(血小板低於 $25 \times 10^9/L$)		- 中斷 ENHERTU[®] 治療直到緩解至第1級或以下。 - 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%		繼續以 ENHERTU[®] 治療。
		且相較於基期的絕對下降量小於10%	- 繼續以 ENHERTU[®] 治療。 3週內再次評估LVEF。
		LVEF 40%至45%	- 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%	中斷 ENHERTU[®] 治療。



不良反應	嚴重程度	治療調整
		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)	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 deruxtecan)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。
- 每個藥瓶含有100 mg的藥物，完整劑量可能需要不只一個藥瓶。應依照建議劑量計算所需劑量(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)。
- 從微生物學觀點，本品應立即使用。如未立即使用，使用中溶液(in-use) 在2°C至8°C物化安定性達48小時。配製好的ENHERTU[®]藥瓶可儲存於2°C至8°C冰箱中，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

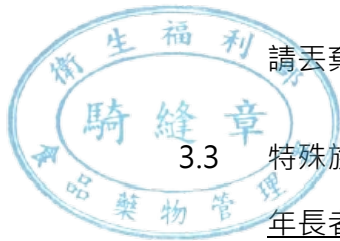
- 從藥瓶配製完成到施用結束，時間最長不宜超過24小時。如逾期限，請予以丟棄。
- 使用無菌針筒從小瓶中抽取出計算後的需用量。檢查配製好的溶液是否有顆粒與變色。溶液應為澄清、無色至淡黃色。若觀察到可見顆粒或溶液混濁或變色，請勿使用。
- 稀釋後最終藥物濃度應介於1 mg/mL至6.7 mg/mL (依據目前使用中試驗(in-use study)的濃度範圍)。目前並無數據支持濃度低於下限 1 mg/mL時的使用方式。
- 計算所需的ENHERTU[®]配製後溶液的體積，將配製後的溶液加到含有100 mL 5%葡萄糖溶液的輸注袋中進行稀釋。請勿使用氯化鈉溶液。建議使用材質為聚氯乙烯(polyvinylchloride, PVC)或聚烯烴(polyolefin)(乙烯(ethylene)和聚丙烯(polypropylene, PP)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($\leq 30^{\circ}\text{C}$)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。
- 依據測試和臨床試驗經驗，建議使用5%葡萄糖溶液來裝填(priming)和沖洗(flushing) ENHERTU[®]給藥管路。雖然使用氯化鈉溶液裝填和沖洗可能不會對產品品質產生重大影響，目前沒有使用5%葡萄糖溶液以外之溶液進行裝填和沖洗的評估數據。
- 以靜脈輸注ENHERTU[®]時，僅可使用0.20或0.22微米的聚醚砜(polyethersulfone, PES)或聚砜(polysulfone, 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。
- 輸注期間靜脈輸注管路無須避光。
- 輸注期間若發生中斷，靜脈輸注管路和輸注袋應避免光線照射，直到能再次開始輸注為止。
- 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2335位臨床試驗多種腫瘤類型病人中，28.9%的病人為65歲或以上，6.3%的病人為75歲或以上。在65歲或以上病人觀察到的第3-4級不良反應發生率為47.8%，較年輕的病人為42.7%。

在接受ENHERTU[®] 6.4 mg/kg治療的1133位臨床試驗多種腫瘤類型病人中，39.6%的病人為年滿65歲或以上，7.9%的病人為75歲或以上。在65歲或以上病人觀察到的第3-4級不良反應發生率為60.4%，較年輕的病人為59.5%。

在75歲或以上病人觀察到的第3-4級不良反應發生率(64.4%)與較年輕的病人(59.4%)相近。相較於75歲以下病人(20.7% 與1.6%)，75歲或以上病人嚴重不良反應(34.4%)與致命事件(4.4%)發生率較高。75歲或以上病人數據有限無法確立安全性。

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。

腎功能不全族群

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。重度(CLcr < 30 mL/min)腎功能不全病人的數據不足，尚無法提出劑量調整建議。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)導致治療中斷的發生率較高。相較於正常腎功能病人，在接受ENHERTU[®] 6.4 mg/kg的基期為中度腎功能不全的病人中，觀察到較高的嚴重不良反應發生率。中度或重度腎功能不全的病人應仔細監測包含間質性肺病(ILD)/肺炎(pneumonitis)等不良反應(請見第5.1節)。

肝功能不全族群

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，資料不足以提出劑量調整建議(請見第6.6及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 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，並可依據表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/肺炎病史或中、重度腎功能不全的病人可能具有較高發生ILD/肺炎的風險，應仔細監測(請見3.3節)。

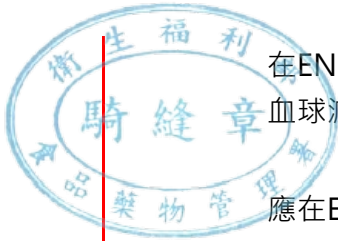
在臨床試驗接受ENHERTU[®] 5.4 mg/kg治療的多種腫瘤類型病人中(N=2335)，經由ILD審查委員會(ILD Adjudication Committee)確認發生ILD且判斷與ENHERTU[®]治療相關的病人比例為11.8%。至首次發生的時間中位數為5.5個月(範圍：0.9至31.5)。大部分的ILD案例為第1級(2.8%)及第2級(7.3%)，第3級為0.7%，沒有第4級案例，有1.0%病人發生第5級事件。

在亞洲受試者(N=865)，經由ILD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12.9%。至首次發生的時間中位數為5.7個月(範圍：1.2至23.3)。大部分的ILD案例為第1級(4.3%)、第2級(8.1%)或第3級(0.2%)。沒有第4級案例，有0.3%病人發生第5級案例。

在臨床試驗接受ENHERTU[®] 6.4 mg/kg治療的多種腫瘤類型病人中(N=1133)，經由ILD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15.0%。至首次發生的時間中位數為4.1個月(範圍：-0.5至21.0)。大部分的ILD案例為第1級(3.9%)及第2級(8.5%)，第3級為1.0%，第4級為0.1%，有1.6%病人發生第5級事件。一位原先患有ILD的病人在治療後惡化，導致第5級ILD。

在亞洲受試者(N=622)，經由ILD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16.9%。至首次發生的時間中位數為4.2個月(範圍：0.3至21.0)。大部分案例為第1級(5.9%)及第2級(9.0%)。第3級為1.0%，第4級為0.2%。第5級病人為0.8%。

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。依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)。

在臨床試驗接受ENHERTU[®] 5.4 mg/kg治療的多種腫瘤類型病人中(N=2335)，35.1%病人曾通報嗜中性白血球減少症，18.0%為第3或第4級，至首次發生的時間中位數為42天(範圍: 1天至31.9個月)，首次發生的持續時間中位數為21天(範圍: 1天至17.1個月)；1%病人曾通報發熱性嗜中性白血球減少症，有1位病人發生第5級事件(請見3.1節)。

在亞洲受試者(N=865)，44.6%的病人曾通報嗜中性白血球減少症，26.4%的病人發生第3或4級事件，至首次發生的時間中位數為24天(範圍: 1天至28.1個月)；1.2%的病人曾通報發熱性嗜中性白血球減少症，無第5級案例發生。

在臨床試驗接受ENHERTU[®] 6.4 mg/kg治療的多種腫瘤類型病人中(N=1133)，45.9%曾通報嗜中性白血球減少症，28.4%為第3或第4級，至首次發生的時間中位數為16天(範圍：1天至24.8個月)，首次發生的持續時間中位數為9天(範圍：1天至17.2個月)；有2.6%的病人曾通報發熱性嗜中性白血球減少症(請見第3.1節)。

在亞洲受試者(N = 622)，59.2%的病人曾通報嗜中性白血球減少症，38.3%的病人發生第3或第4級事件，至首次發生的時間中位數為16天(範圍：2天至24.8個月)；3.9%的病人曾通報發熱性嗜中性白血球減少症。

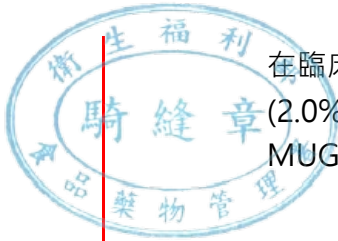
本段嗜中性白血球減少症為MedDRA集合用辭[grouped term]，包括嗜中性白血球減少症與嗜中性白血球計數降低。

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[®](請見第3.1節)。

在臨床試驗接受ENHERTU[®] 5.4 mg/kg治療的多種腫瘤類型病人中(N=2335)，108位(4.6%)曾通報LVEF降低。依據檢驗參數(心臟超音波Echo或多頻道心室功能攝影MUGA)觀察到的LVEF降低頻率，第2級為296/2335 (14.3%)，第3級為15名(0.7%)。



在臨床試驗接受ENHERTU[®] 6.4 mg/kg治療的多種腫瘤類型病人中(N=1133)，23位(2.0%)曾通報LVEF降低。依據檢驗參數(心臟超音波Echo或多頻道心室功能攝影MUGA)觀察到的LVEF降低頻率，第2級為114/953 (12.0%)，第3級為11名(1.2%)。

ENHERTU[®]不曾在有臨床顯著心臟疾病病史的病人、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。依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

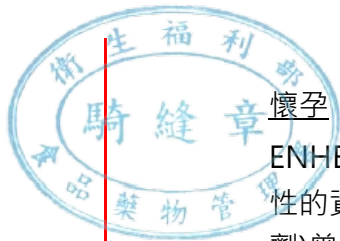
初次施用ENHERTU[®]前應確認具生育能力之女性的懷孕狀態。

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。依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。

未曾對trastuzumab deruxtecan進行動物生殖或發育毒性試驗。依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。

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。依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3.3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-糖蛋白(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

ENHERTU[®] 5.4 mg/kg

針對臨床試驗接受過至少一劑ENHERTU[®] 5.4 mg/kg治療的多種腫瘤類型病人(N=2335)進行合併安全性族群(pooled safety population)評估，ENHERTU[®]暴露持續時間(duration of exposure)中位數為9.0個月(範圍0.2至45.1個月)。

ENHERTU[®] 6.4 mg/kg

針對臨床試驗接受過至少一劑ENHERTU[®] 6.4 mg/kg治療的多種腫瘤類型病人(N=1133)進行合併安全性族群(pooled safety population)評估，ENHERTU[®]暴露持續時間(duration of exposure)中位數為5.1個月(範圍0.4至41個月)。

轉移性乳癌

針對臨床試驗DS8201-A-J101 (Breast Cancer cohort, n=71), DESTINY-Breast01 (n=184), DESTINY-Breast02 (n=404), DESTINY-Breast03 (n=257), DESTINY-Breast04 (n=371), DESTINY-Breast06 (n=434), 及 DESTINY-PanTumor01 (n=20)，1741無法切除或轉移性乳癌病人，合併評估ENHERTU[®] 5.4 mg/kg的安全性。治療持續時間中位數為11個月(範圍：0.2至45.1)。

合併的試驗族群特性如下：年齡中位數為56歲(範圍22至96歲)；99.5%是女性；50.4%是白人；39.1%是亞洲人；2.2 %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56.9%，ECOG體能狀態為1者有42.7%，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。



在合併試驗中，最常見的不良反應(頻率 $\geq 20\%$)為噁心(74.3%)、疲倦(56.9%)、掉髮(41.9%)、嘔吐(41%)、嗜中性白血球減少症(36.4%)、貧血(35.1%)、便秘(34.1%)、食慾減退(30.4%)、腹瀉(30.4%)、轉胺酶(transaminases)升高(29.8%)、肌肉骨骼疼痛(26.2%)、白血球減少症(23.7%)、血小板減少症(23.3%)、腹痛(20.4%)。在合併試驗中，最常見的嚴重不良反應(頻率 $> 1\%$)為間質性肺病(3.5%)及嘔吐(1.3%)。有17位(1.0%)病人發生導致死亡的不良反應，16位(0.9%)歸因於ILD，1位(0.1%)歸因於發熱性嗜中性白血球減少症。

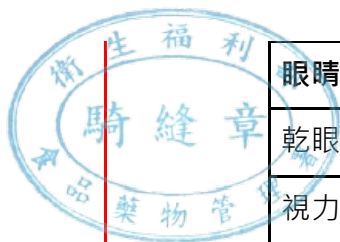
有32.4%接受ENHERTU[®]治療的病人因發生不良反應而中斷劑量。與中斷劑量相關的最常見不良反應($> 2\%$)為嗜中性白血球減少症(14%)、貧血(4.5%)、疲倦(4.4%)、白血球減少症(3.9%)、上呼吸道感染(3.2%)、血小板減少症(2.8%)、間質性肺病(2.5%)及轉胺酶升高(2.1%)。有20.9%接受ENHERTU[®]治療的病人調降劑量。與劑量調降相關的最常見不良反應($> 2\%$)為疲倦(5.2%)、噁心(5.1%)、嗜中性白血球減少症(3.4%)、血小板減少症(2.2%)。有11.6%接受ENHERTU[®]治療的病人因發生不良反應而停止治療。與永久停止治療相關最常見的不良反應($> 2\%$)為間質性肺病(8.8%)。

不良反應列表

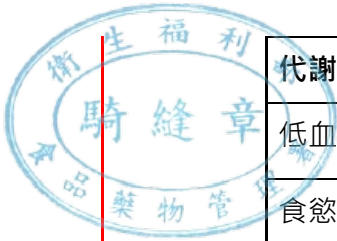
表3列出接受至少一劑ENHERTU[®] 5.4 mg/kg、具有無法切除或轉移性乳癌病人所發生的不良反應。不良反應依Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)系統器官分類(SOC)與頻率類別排列。頻率類別定義為非常常見($\geq 1/10$)；常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；非常罕見($< 1/10,000$)與不明(無法以現有資料估計)。在各個頻率類別中，以ENHERTU[®]組嚴重度遞減的順序呈現不良反應。

表3：具有無法切除或轉移性乳癌病人，接受trastuzumab deruxtecan 5.4 mg/kg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)	ENHERTU [®] 轉移性乳癌，合併， N=1741，任何級別
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
血小板減少症 ^d	非常常見
淋巴球減少症 ^e	非常常見
發熱性嗜中性白血球減少症	不常見



眼睛疾患	
乾眼症	常見
視力模糊f	常見
胃腸疾患	
噁心	非常常見
嘔吐	非常常見
便秘	非常常見
腹瀉	非常常見
腹痛g	非常常見
口腔炎h	非常常見
消化不良	非常常見
腹脹	常見
脹氣	常見
胃炎	常見
一般性疾患及用藥部位狀況	
疲倦i	非常常見
發燒	非常常見
肝膽疾患	
轉胺酶升高j	非常常見
感染和寄生蟲感染	
上呼吸道感染k	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l	常見
檢查	
體重降低	非常常見
血中鹼性磷酸酶升高	常見
血中膽紅素升高m	常見
血中肌酸酐升高	常見



代謝和營養疾患	
低血鉀症 ⁿ	非常常見
食慾減退	非常常見
脫水	常見
肌肉骨骼及結締組織疾患	
肌肉骨骼疼痛 ^o	非常常見
神經系統疾患	
頭痛 ^p	非常常見
眩暈	常見
味覺障礙	常見
呼吸、胸腔及縱隔疾患	
間質性肺病 ^q	非常常見
咳嗽	非常常見
流鼻血	非常常見
呼吸困難	常見
皮膚及皮下組織疾患	
掉髮	非常常見
皮疹 ^r	常見
搔癢	常見
皮膚色素沉著過度 ^s	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和嗜中性白血球計數降低的PT。

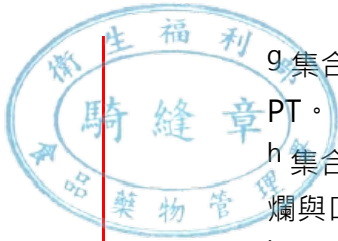
^b 集合用辭(grouped term)貧血包括貧血、血紅素降低、血比容減少和紅血球計數降低的PT。

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

^d 集合用辭(grouped term)血小板減少症包括血小板減少症和血小板計數降低的PT。

^e 集合用辭(grouped term)淋巴球減少症包括淋巴球減少症和淋巴球計數降低的PT。

^f 集合用辭(grouped term)視力模糊包括視力模糊和視覺障礙的PT。



g 集合用辭(grouped term)腹痛包括腹痛、腹部不適、胃腸疼痛、下腹痛和上腹痛的PT。

h 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疹的PT。

i 集合用辭(grouped term)疲倦包括疲倦、虛弱、倦怠malaise與昏睡lethargy的PT。

j 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、肝功能不正常、肝功能檢測不正常、肝功能檢測升高和高轉胺酶血症hypertransaminasemia的PT。

k 集合用辭(grouped term)上呼吸道感染包括上呼吸道感染、流感、類流感疾病、鼻咽炎、咽炎、鼻竇炎、鼻炎和喉炎的PT。

l 集合用辭(grouped term)輸注相關反應包括過敏反應過度和輸注相關反應的PT。

m 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、結合型膽紅素升高和未結合型血膽紅素升高的PT。

n 集合用辭(grouped term)低血鉀症包括低血鉀症和血鉀降低的PT。

o 集合用辭(grouped term)肌肉骨骼疼痛包括背痛、肌痛、末肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、肌肉痙攣、骨痛、頸痛、肌肉骨骼胸痛和四肢不適。

p 集合用辭(grouped term)頭痛包括頭痛、偏頭痛和竇性頭痛的PT。

q 間質性肺病包括，判定為ENHERTU[®]引起的ILD事件：肺炎(pneumonitis)、間質性肺病、下呼吸道感染、特發性間質性肺炎(Idiopathic interstitial pneumonia)、肺部疾患、肺毒性、急性呼吸衰竭、肺肺炎、支氣管擴張症、過敏性肺炎、肺浸潤、肺不透明lung opacity、淋巴管炎、器質化肺炎(organizing pneumonia)、肺炎(pneumonia)、細菌性肺炎、真菌性肺炎、肺纖維化和放射性肺炎(radiation pneumonitis)、呼吸衰竭和肺腫塊。判定為藥物相關間質性肺病(ILD)的第5級事件：呼吸衰竭、急性呼吸衰竭、肺纖維化、淋巴管炎、間質性肺病(ILD)和肺炎(pneumonitis)。

r 集合用辭(grouped term)皮疹包括皮疹、皮疹膿疱、斑丘疹、丘疹、斑疹和搔癢性皮疹的PT。

s 集合用辭(grouped term)皮膚色素沉著過度包括皮膚色素沉著過度、皮膚變色和色素異常的PT

無法切除或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC)

針對臨床試驗DESTINY-Lung02接受ENHERTU[®] 5.4 mg/kg治療的101位具有HER2突變的無法切除或轉移性肺癌病人，進行安全性評估(請見第12節)。治療持續時間中位數為7.7個月(範圍：0.7至20.8)。

在接受ENHERTU[®]治療的病人中(N=101)，年齡中位數為59歲(範圍30至83)，64.4%是女性，63.4%是亞洲人，22.8%是白人，ECOG體能狀態為0者有29.7%，ECOG體能



狀態為1者有70.3%。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 $\geq 20\%$)為噁心(67.3%)、疲倦(44.6%)、嗜中性白血球減少症(42.6%)、食慾減退(39.6%)、貧血(36.6%)、便秘(36.6%)、嘔吐(31.7%)、白血球減少症(28.7%)、血小板減少症(27.7%)、腹瀉(22.8%)、轉胺酶升高(21.8%)，和掉髮(21.8%)。最常見的嚴重不良反應(頻率 $> 1\%$)為ILD/肺炎(4.0%)、血小板減少症(3.0%)、噁心(2.0%)、嘔吐(2.0%)和呼吸困難(2.0%)。

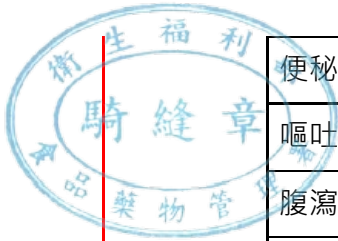
有28.7%的病人因發生不良反應而中斷劑量。與劑量中斷相關最常見的不良反應($> 2\%$)為嗜中性白血球減少症(11.9%)和ILD/肺炎(5.0%)、疲倦(5.0%)，和貧血(4.0%)。有13.9%的病人調降劑量。與調降劑量相關最常見的不良反應($> 2\%$)為嗜中性白血球減少症(4.0%)、疲倦(3.0%)，和食慾減退(3.0%)。有10.9%的病人因發生不良反應而停止治療。與永久停止治療相關最常見的不良反應($> 2\%$)為ILD/肺炎(9.9%)。

不良反應列表

表4列出具有無法切除或轉移性HER2突變之非小細胞肺癌的病人中，接受至少一劑 ENHERTU[®] 5.4 mg/kg治療所發生的不良反應。不良反應依MedDRA系統器官分類(SOC)與頻率類別排列。頻率類別定義為非常常見($\geq 1/10$)；常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；非常罕見($< 1/10,000$)與不明(無法以現有資料估計)。在各個頻率類別中，以嚴重度遞減的順序呈現不良反應。

表 4: DESTINY-Lung02試驗中，以Trastuzumab Deruxtecan 5.4 mg/kg治療具有無法切除或轉移性非小細胞肺癌的病人之不良反應列表

MedDRA系統器官分類 (System Organ Class) /編碼用辭(preferred term)或集合用辭(grouped term)	ENHERTU [®] N=101
	頻率
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	非常常見
白血球減少症 ^b	非常常見
血小板減少症 ^c	非常常見
淋巴球減少症 ^d	常見
胃腸疾患	
噁心	非常常見



便秘	非常常見
嘔吐	非常常見
腹瀉	非常常見
口腔炎e	非常常見
腹痛f	常見
一般性疾患及用藥部位狀況	
疲倦g	非常常見
感染和寄生蟲感染	
上呼吸道感染h	常見
檢查	
轉胺酶升高i	非常常見
代謝和營養疾患	
食慾減退	非常常見
低血鉀症	非常常見
神經系統疾患	
頭痛j	常見
呼吸、胸腔及縱隔疾患	
間質性肺病k	非常常見
呼吸困難	常見
流鼻血	常見
皮膚及皮下組織疾患	
掉髮	非常常見
皮疹l	常見

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

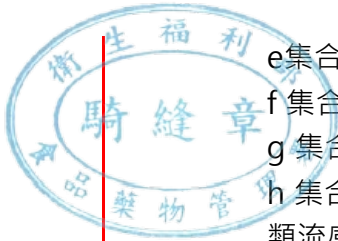
PT = preferred term 編碼用辭

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和嗜中性白血球計數降低的PT。

b 集合用辭(grouped term)白血球減少症包括白血球減少症和白血球計數降低的PT。

c 集合用辭(grouped term)血小板減少症包括血小板減少症和血小板計數降低的PT。

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



e 集合用辭(grouped term) 口腔炎包括口腔炎及口腔潰瘍。

f 集合用辭(grouped term)腹痛包括腹部不適、腹痛、上腹痛的PT。

g 集合用辭(grouped term)疲倦包括疲倦、虛弱、倦怠(malaise)的PT。

h 集合用辭(grouped term)上呼吸道感染包括上呼吸道感染、鼻炎、鼻咽炎、流感、類流感疾病、咽炎、喉炎的PT。

i 集合用辭(grouped term)轉胺酶升高包括丙胺酸轉胺酶(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、肝功能不正常的PT。

j 集合用辭(grouped term)頭痛包括頭痛和偏頭痛的PT。

k 間質性肺病包括判定為藥物相關ILD的事件：肺炎(pneumonitis)、間質性肺病、肺毒性和呼吸衰竭，1件判定為藥物相關第5級的案件通報。

l 集合用辭(grouped term)皮疹包括皮疹和斑丘疹的PT。

局部晚期或轉移性胃癌

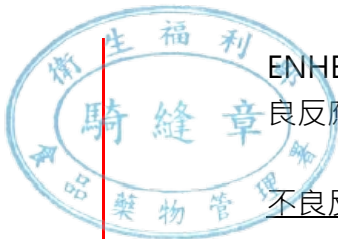
針對臨床試驗DESTINY-Gastric01 (N=125)、DESTINY-Gastric02 (N=79)、DESTINY-Gastric04 (N=244)、DESTINY-Gastric06 (N=73)，及DS8201-A-J101(胃癌群體，N=25)中，546位局部晚期或轉移性HER2陽性胃癌或GEJ腺癌病人，合併評估ENHERTU[®] 6.4 mg/kg的安全性。治療持續時間的中位數為4.7個月(範圍: 0.4 到 30.3)。

合併的試驗族群特性如下：年齡中位數為63.8歲(範圍20至84歲)，75.6%為男性，60.1%為亞洲人，ECOG體能狀態為0者有42.7%，ECOG體能狀態為1者有57.1%。試驗排除具有須以類固醇治療ILD/肺炎之病史、或在篩選時患有ILD/肺炎的病人，及有臨床顯著心臟疾病病史的病人。

在合併試驗中接受ENHERTU[®] 6.4 mg/kg治療的病人中，最常見的不良反應(頻率 $\geq$ 20%)為噁心(57.1%)、疲倦(54.4%)、貧血(53.7%)、嗜中性白血球減少症(51.6%)、食慾減退(46.2%)、白血球減少症(35.5%)、血小板減少症(35.5%)、腹瀉(31.5%)、嘔吐(30.6%)、轉胺酶升高(27.1%)、便秘(26.0%)，及掉髮(21.1%)。最常見的嚴重不良反應(頻率 $>$ 1%)為肺炎(pneumonia) (4.4%)、食慾減退(3.7%)、貧血(3.5%)、ILD (2.7%)、嘔吐(2.6%)、血小板減少症(1.8%)、腹痛(1.6%)、發熱性嗜中性白血球減少症(1.5%)、噁心(1.5%)、疲倦(1.5%)，及發燒(1.3%)。有6位(1.1%)病人發生導致死亡的不良反應，3位歸因於肺炎(pneumonia) (0.5%)，2位(0.4%)歸因於ILD，1位(0.2%)歸因於呼吸困難。

有41.9%接受ENHERTU[®] 6.4 mg/kg治療的病人因發生不良反應而中斷劑量。與中斷劑量相關的最常見不良反應($>$ 2%)為嗜中性白血球減少症(14.7%)、貧血(9.9%)、疲倦(6.2%)、ILD (4.6%)、白血球減少症(4.6%)、食慾減退(3.8%)、肺炎

(pneumonia) (3.5%)、及血小板減少症(3.1%)。有28.2%接受ENHERTU[®]治療的病人調降劑量。與劑量調降相關的最常見不良反應($>$ 2%)為嗜中性白血球減少症(7.7%)、噁心(6.0%)、疲倦(5.7%)、食慾減退(4.9%)、及血小板減少症(4.2%)。有9.7%接受



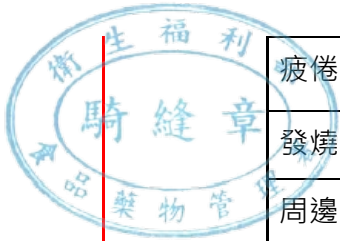
ENHERTU®治療的病人因發生不良反應而停止治療。與永久停止治療相關最常見的不良反應(> 2%)為ILD (6.4%)。

不良反應列表

表5列出接受至少一劑ENHERTU® 6.4 mg/kg的546位局部晚期或轉移性HER2陽性胃癌或GEJ腺癌病人中所發生的不良反應。不良反應依MedDRA系統器官分類(SOC)與頻率類別排列。頻率類別定義為非常常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)、非常罕見($< 1/10,000$)與不明(無法以現有資料估計)。在各個頻率類別中，以嚴重度遞減的順序呈現不良反應。

表5：使用Trastuzumab Deruxtecan 6.4 mg/kg治療局部晚期或轉移性HER2陽性胃癌或GEJ腺癌病人中的不良反應列表

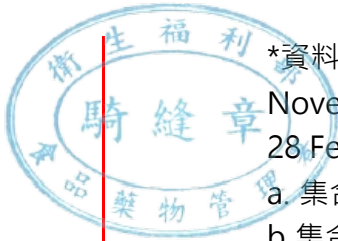
MedDRA系統器官分類 (System Organ Class) / 編碼用辭(preferred term) 或集合用辭(grouped term)	ENHERTU® HER2 陽性胃 癌合併分析* N=546
	頻率
血液和淋巴系統疾患	
貧血 ^a	非常常見
嗜中性白血球減少症 ^b	非常常見
血小板減少症 ^c	非常常見
白血球減少症 ^d	非常常見
淋巴球減少症 ^e	非常常見
發熱性嗜中性白血球減少症 (febrile neutropenia)	常見
胃腸疾患	
噁心	非常常見
腹瀉	非常常見
嘔吐	非常常見
便秘	非常常見
腹痛 ^f	非常常見
口腔炎 ^g	常見
一般性疾患及用藥部位狀況	



疲倦 ^h	非常常見
發燒	非常常見
周邊水腫	常見
肝膽疾患	
轉胺酶升高 ⁱ	非常常見
感染與寄生蟲感染	
上呼吸道感染 ^j	常見
肺炎(Pneumonia)	常見
傷害、中毒及因醫療處置造成併發症	
輸注相關反應 ^k	不常見
檢查	
血液鹼性磷酸酶上升	非常常見
血膽紅素升高 ^l	常見
代謝及營養疾患	
食慾減退	非常常見
低血鉀症 ^m	非常常見
脫水	常見
呼吸、胸腔及縱隔疾患	
間質性肺病(ILD) ⁿ	非常常見
咳嗽	常見
呼吸困難	常見
流鼻血	常見
皮膚及皮下組織疾患	
掉髮	非常常見
搔癢	常見
皮疹 ^o	常見

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

PT = preferred term 編碼用辭



*資料截止日: 01 August 2019 (J101) · 03 June 2020 (DESTINY-Gastric01) · 08 November 2021 (DESTINY-Gastric02) · 24 October 2024 (DESTINY-Gastric04) · 28 February 2024 (DESTINY-Gastric06)

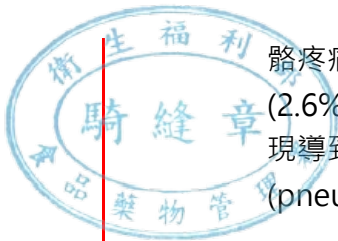
- a. 集合用辭(grouped term) 貧血包括貧血、血紅素減少、和紅血球計數降低的PT。
- b. 集合用辭(grouped term)嗜中性白血球減少症包括嗜中性白血球減少症和嗜中性白血球計數降低的PT。
- c. 集合用辭(grouped term) 血小板減少症包括血小板減少症和血小板計數降低的PT。
- d. 集合用辭(grouped term) 白血球減少症包括白血球減少症和白血球計數降低的PT。
- e. 集合用辭(grouped term)淋巴球減少症包括淋巴球減少症和淋巴球計數降低的PT。
- f. 集合用辭(grouped term) 腹痛包括腹痛、腹部不適、腸胃道疼痛、下腹痛和上腹痛的PT。
- g. 集合用辭(grouped term) 口腔炎包括口腔炎、口瘡性潰瘍和口腔潰瘍的PT。
- h. 集合用辭(grouped term)疲倦包括疲倦、虛弱、倦怠(malaise)和昏睡(lethargy)的PT。
- i. 集合用辭(grouped term) 轉胺酶升高包括轉胺酶升高、天門冬胺酸轉胺酶升高、丙胺酸轉胺酶升高、 γ -谷氨醯轉胺酶(γ -GT)升高、肝功能檢測不正常、肝功能不正常和高轉胺酶血症的PT。
- j. 集合用辭(grouped term) 上呼吸道感染包括上呼吸道感染、流感、類流感疾病、鼻咽炎、咽炎、鼻竇炎和鼻炎的PT。
- k. 案例包括輸注-相關反應的PT。
- l. 集合用辭(grouped term)血膽紅素升高包括血膽紅素升高、高膽紅素血症及結合型膽紅素升高的PT。
- m. 集合用辭(grouped term)低血鉀症包括低血鉀症和血鉀降低的PT。
- n. 間質性肺病包括經判定為藥物相關ILD的事件：肺肺炎、肺炎(pneumonitis)、間質性肺病、肺炎(pneumonia)和肺毒性。
- o. 集合用辭(grouped term)皮疹包括皮疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹的PT。

其他無法切除或轉移性實體腫瘤

針對臨床試驗DESTINY-PanTumor02、DESTINY-Breast01、DESTINY-Lung01和DESTINY-CRC02中，311位無法切除或轉移性HER2陽性(IHC 3+)實體腫瘤病人次族群，合併評估ENHERTU[®] 5.4 mg/kg的安全性。治療持續時間的中位數為8.4個月(範圍：0.7至29.5)。

合併次族群分析的人口統計學與基期特徵如下：年齡中位數為59歲(範圍25至96歲)；76.8 %為女性；50.2%為白人、41.8 %為亞洲人、2.9%為黑人或非裔美國人；而ECOG體能狀態為0者有53.4%，ECOG體能狀態為1者有46.3%。試驗排除具有須以類固醇治療ILD/肺炎之病史、或在篩選時患有ILD/肺炎的病人，及有臨床顯著心臟疾病病史的病人。

在合併試驗中，最常見不良反應(頻率 $\geq$ 20%)為噁心(70.4%)、疲倦(60.1%)、嗜中性白血球減少症(38.3%)、嘔吐(35.7%)、掉髮(35.4%)、食慾減退(34.7%)、貧血(32.8%)、腹瀉(32.2%)、便秘(29.9%)、血小板減少症(23.2%)、上呼吸道感染(20.9%)及肌肉骨



髒疼痛(20.6%)。最常見的嚴重不良反應(頻率> 1%)為間質性肺病(4.8%)、嘔吐(2.6%)、噁心(2.3%)、肺炎(pneumonia) (1.9%)及腹痛(1.3%)。有10位(3.2%)病人出現導致死亡的不良反應，其中9位歸因於ILD (2.9%)，以及1位(0.3%)歸因於肺炎(pneumonia)。

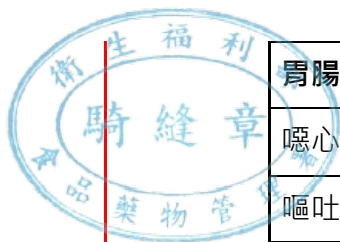
有32.5%接受ENHERTU[®]治療的病人因發生不良反應而中斷劑量。與中斷劑量相關的最常見不良反應(> 2%)為嗜中性白血球減少症(14.1%)、貧血(4.8%)、上呼吸道感染(4.8%)、疲倦(3.9%)、間質性肺病(3.5%)、白血球減少症(3.5%)及血小板減少症(2.6%)。有24.8%接受ENHERTU[®]治療的病人調降劑量。與調降劑量相關的最常見不良反應(> 2%)為疲倦(5.8%)、噁心(5.1%)、嗜中性白血球減少症(4.8%)及間質性肺病(2.6%)。有11.9%接受ENHERTU[®]治療的病人因發生不良反應而停止治療。與永久停止治療相關最常見的不良反應(> 2%)為間質性肺病(10%)。

不良反應列表

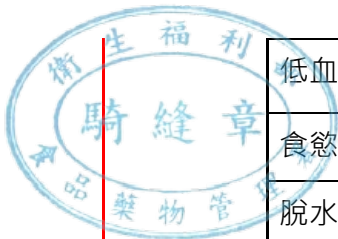
表6列出接受至少一劑ENHERTU[®] 5.4 mg/kg的無法切除或轉移性HER2陽性 (IHC3+) 實體腫瘤病人中所發生的不良反應。不良反應依MedDRA系統器官分類(SOC)與頻率類別排列。頻率類別定義為非常常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至< 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、極罕見(< 1/10,000)與不明(無法以現有資料估計)。在各個頻率組別中，以嚴重度遞減的順序呈現不良反應。

表6：使用Trastuzumab Deruxtecan 5.4 mg/kg治療無法切除或轉移性HER2陽性 (IHC3+)實體腫瘤病人中的不良反應列表

MedDRA系統器官分類 (System Organ Class) /編碼用辭(preferred term)或集合用辭(grouped term)	ENHERTU [®] HER2 陽性 (IHC 3+)實體腫瘤合併分析 N=311
	頻率
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
血小板減少症 ^c	非常常見
白血球減少症 ^d	非常常見
淋巴球減少症 ^e	常見
發熱性嗜中性白血球減少症 (febrile neutropenia)	常見
眼睛疾患	
視力模糊 ^f	常見



胃腸疾患	
噁心	非常常見
嘔吐	非常常見
腹瀉	非常常見
便秘	非常常見
腹痛g	非常常見
口腔炎h	非常常見
消化不良	非常常見
腹脹	常見
脹氣	常見
胃炎	不常見
一般性疾患及用藥部位狀況	
疲倦i	非常常見
發燒	非常常見
周邊水腫	常見
肝膽疾患	
轉胺酶升高j	非常常見
感染和寄生蟲感染	
上呼吸道感染k	非常常見
肺炎(Pneumonia)	常見
傷害、中毒及因醫療處置造成併發症	
輸注相關反應l	常見
檢查	
體重降低	常見
血中膽紅素增加 m	常見
血液鹼性磷酸酶上升	常見
血中肌酸酐升高	常見
代謝和營養疾患	



低血鉀症 ⁿ	非常常見
食慾減退	非常常見
脫水	常見
肌肉骨骼及結締組織疾患	
肌肉骨骼疼痛 ^o	非常常見
神經系統疾患	
頭痛 ^p	非常常見
眩暈	常見
味覺障礙	常見
呼吸、胸腔及縱隔疾患	
間質性肺病(ILD) ^q	非常常見
咳嗽	非常常見
呼吸困難	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 ^r	非常常見
搔癢	常見
皮膚色素沉著過度 ^s	常見

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

PT = preferred term 編碼用辭

^a 嗜中性白血球減少症(grouped term)包括嗜中性白血球計數降低和嗜中性白血球減少症的PT。

^b 貧血(grouped term)包括血紅素減少、紅血球計數降低、貧血和血比容減少的PT。

^c 血小板減少症(grouped term)包括血小板計數降低和血小板減少症的PT。

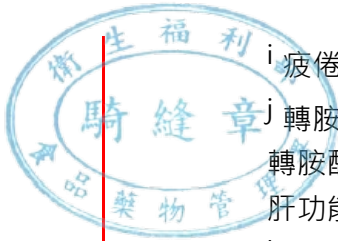
^d 白血球減少症(grouped term)包括白血球計數降低和白血球減少症的PT。

^e 淋巴球減少症(grouped term)包括淋巴球計數降低和淋巴球減少症的PT。

^f 視力模糊(grouped term)視力模糊包括視力模糊和視覺障礙的PT。

^g 腹痛(grouped term)包括腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛和胃腸疼痛的PT。

^h 口腔炎(grouped term)包括口腔炎、口瘡性潰瘍、口腔潰瘍、口腔黏膜糜爛、口腔黏膜水泡和口腔黏膜疹的PT。



- i 疲倦(grouped term)包括疲倦、虛弱、倦怠和昏睡的PT。
- j 轉胺酶升高 (grouped term)包括轉胺酶升高、天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高、丙胺酸轉胺酶(ALT)升高、 γ -谷氨醯轉胺酶(γ -GT)升高、肝功能檢測不正常、肝功能不正常和肝功能檢測升高的PT。
- k 上呼吸道感染(grouped term)包括流感、類流感疾病、上呼吸道感染、鼻咽炎、咽炎、鼻竇炎、鼻炎和喉炎的PT。
- l 輸注相關(grouped term)反應包括施用相關反應、過敏性反應、過敏反應過度、輸注相關反應與輸注相關過敏反應過度的PT。
- m 血膽紅素升高 (grouped term)包括血膽紅素升高、高膽紅素血症、結合型膽紅素升高和未結合型血膽紅素升高的PT。
- n 低血鉀症(grouped term)包括低血鉀症和血鉀降低的PT。
- o 肌肉骨骼疼痛(grouped term)包括背痛、肌痛、末肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、肌肉痙攣、骨痛、頸痛、肌肉骨骼胸痛和四肢不適的PT。
- p 頭痛(grouped term)包括偏頭痛、頭痛和竇性頭痛的PT。
- q 間質性肺病包括經判定為藥物相關ILD的事件：肺炎(pneumonitis)、ILD、器質化肺炎、呼吸衰竭、急性呼吸衰竭、肺泡炎、肺不透明、淋巴管炎、肺炎(pneumonia)、真菌性肺炎、肺纖維化和放射性肺炎。第5級經判定與藥物相關ILD事件為肺炎(pneumonitis)、呼吸衰竭、器質化肺炎、急性呼吸衰竭、淋巴管炎、肺纖維化。
- r 皮疹(grouped term)包括皮疹、皮疹膿疱、斑丘疹、丘疹和斑疹和搔癢性皮疹的PT。
- s 皮膚色素沉著過度(grouped term)包括皮膚色素沉著過度、皮膚變色和色素異常的PT。

免疫原性

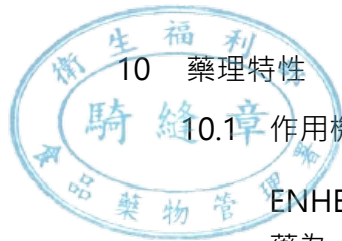
與所有治療性蛋白質藥品一樣，可能有潛在的免疫原性。在臨床試驗評估的劑量5.4 mg/Kg 及6.4 mg/Kg中，2.2% (70/3124)的可評估病人在ENHERTU[®]治療後對於trastuzumab deruxtecan產生抗體。對trastuzumab deruxtecan產生中和性抗體的發生率為0.1% (3/3124)。抗體產生對ENHERTU[®]的藥物動力學、安全性和/或效果無明顯影響。

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。



10.1 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

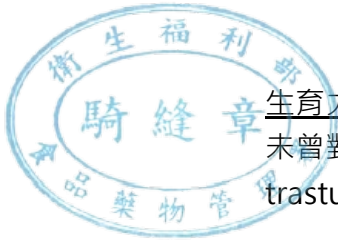
在一項六週重複劑量毒性試驗中，大鼠每三週給予trastuzumab deruxtecan一次，劑量最高至197 mg/kg (依據AUC估算約為臨床劑量5.4 mg/kg的31倍)。在小腸、淋巴/造血器官(胸腺、淋巴結、骨髓)、腎臟、皮膚、睪丸與門齒中可觀察到毒性。除了睪丸與門齒外，其餘器官觀察到的所有變化皆可於停止給藥後九週內恢復。

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 (依據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

未曾對trastuzumab deruxtecan進行生育力試驗。依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。

11 藥物動力學特性

分佈

依據群體藥物動力學分析，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2.68L和28.1 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)途徑降解為小分子胜肽與胺基酸。

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，不經由UGT 或其他CYP酵素顯著代謝。

排除

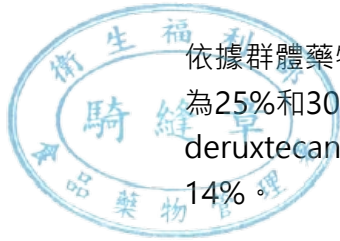
依據群體藥物動力學分析，轉移性HER2陽性或弱陽性乳癌病人或HER2突變型非小細胞肺癌病人，以靜脈輸注trastuzumab deruxtecan後，trastuzumab deruxtecan的清除率估計為0.4 L/day，DXd的清除率為18.4 L/h。

Trastuzumab deruxtecan排除半衰期($t_{1/2}$) 中位數約為5.4-5.7天，DXd的擬排除半衰期($t_{1/2}$) 中位數約為5.4-6.1天。在局部晚期或轉移性胃癌或GEJ腺癌病人中，trastuzumab deruxtecan的清除率較轉移性HER2陽性乳癌病人高約20%。

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。



依據群體藥物動力學分析，trastuzumab deruxtecan與DXd排除清除率的受試者間變異性分別為25%和30%，而中央分布體積的受試者間變異性分別為16%和46%。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

依據群體藥物動力學分析，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。

腎功能不全族群

並未特別進行腎功能不全試驗。依據納入輕度(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)的群體藥物動力學分析，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。

肝功能不全族群

並未特別進行肝功能不全試驗。依據群體藥物動力學分析，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3.3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陽性乳癌的成人病人。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/肺炎之病史、或篩選時患有ILD/肺炎的病人、未經治療有症狀性腦轉移的病人、有臨床顯著心臟疾病病史的病人、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1.1版(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。試驗主持人評估

的PFS、確認客觀反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)為次要指標。

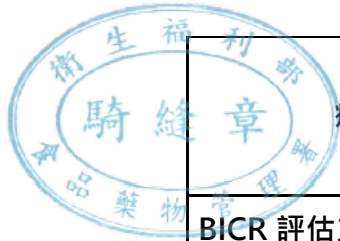
治療組之間的人口統計學和基期的疾病特徵相似。在隨機分配的524位病人中，年齡中位數為54歲(範圍20至83)；女性為主(99.6%)；包括亞洲人(59.9%)、白人(27.3%)、黑人或非裔美國人(3.6%)；美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態為0 (62.8%)或1 (36.8%)；荷爾蒙受體狀態陽性為51.9%；具有內臟轉移者73.3%；基期具腦轉移者15.6%；48.3%病人在轉移情況下曾接受過一線先前全身性治療；先前未接受過轉移性疾病治療的病人百分比為9.5%。

依據預先定義之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[®]的病人依據BICR評估之PFS在統計學上有顯著的改善。整體存活期分析(資料截止日25 July 2022)也顯示OS有統計上顯著改善。BICR評估之PFS在OS分析時再次更新。

療效結果摘要於表7和圖1及圖2。

表7：DESTINY-Breast03之療效結果

療效參數	ENHERTU® (5.4 mg/kg) N=261	Trastuzumab emtansine (3.6 mg/kg) N=263
BICR評估之無惡化存活期 pFS ^a		
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 ^b		
事件數 (%)	72 (27.6)	97 (36.9)
中位數・月 (95% CI)	NR (40.5, NE)	NR (34.0, NE)
風險比 (95% CI)	0.64 (0.47, 0.87)	
p值 ^c	p=0.0037	
BICR評估之無惡化存活期 pFS ^b (更新)		
事件數 (%)	117 (44.8)	171 (65.0)
中位數・月 (95% CI)	28.8 (22.4, 37.9)	6.8 (5.6, 8.2)
風險比 (95% CI)	0.33 (0.26, 0.43)	



療效參數	ENHERTU® (5.4 mg/kg) N=261	Trastuzumab emtansine (3.6 mg/kg) N=263
BICR 評估之確認客觀反應率 ORR^b		
事件數 (%)	205 (78.5)	92 (35.0)
95% CI	(73.1, 83.4)	(29.2, 41.1)
完全反應n (%)	55 (21.1)	25 (9.5)
部分反應n (%)	150 (57.5)	67 (25.5)
BICR評估之反應持續時間 DOR^b		
中位數，月 (95% CI)	36.6 (22.4, NE)	23.8 (12.6, 34.7)

CI = 信賴區間；NR= 未達到(not reached) · NE = 無法估計(not estimable)

†以小數點後6位數表示

^a資料截止日21 May 2021

^b依預先計畫OS期中分析資料截止日25 Jul 2022

^cp值依據分層對數等級檢定，跨越療效邊界0.013

圖1：整體存活期(OS) · Kaplan-Meier圖。資料截止日25 July 2022

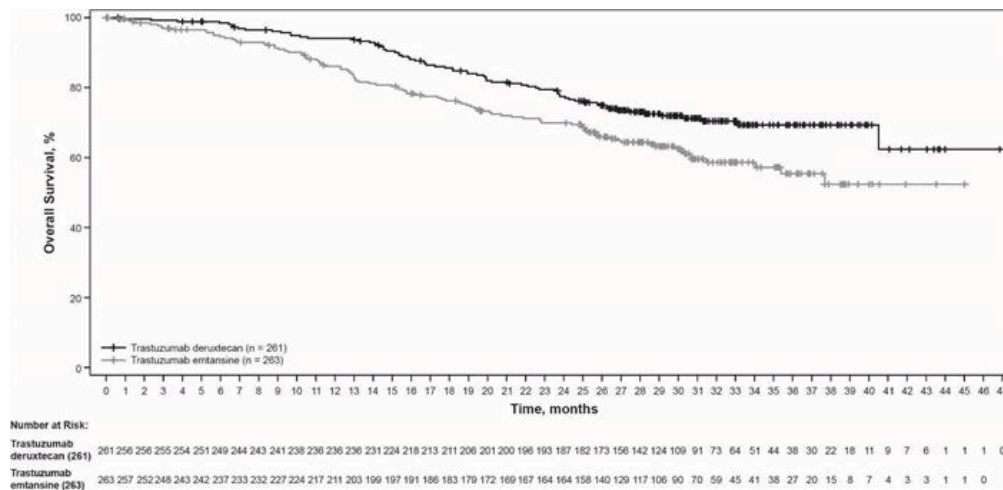
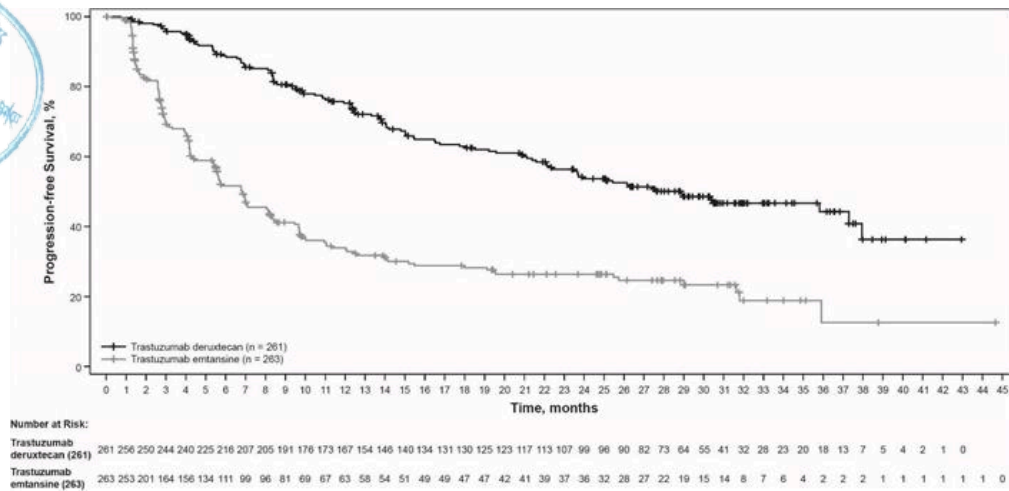
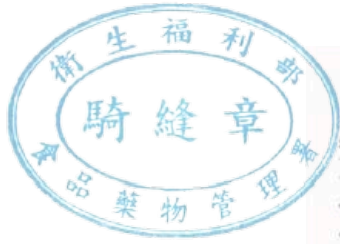


圖2：BICR評估之PFS · Kaplan-Meier圖。資料截止日25 July 2022



DESTINY-Breast02

在DESTINY-Breast02試驗評估ENHERTU[®]的療效與安全性，DESTINY-Breast02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，納入無法切除或轉移性HER2陽性乳癌病人。

試驗收納先前對trastuzumab emtansine具抗藥性或再復發的無法切除或轉移性HER2陽性乳癌成人病人。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/肺炎之病史、或篩選時患有ILD/肺炎的病人、未經治療有症狀性腦轉移的病人、及有臨床顯著心臟疾病病史的病人。病人以2:1比例隨機分配，接受每三週一次靜脈輸注ENHERTU[®] 5.4 mg/kg (N=406)，或醫師選擇治療(N=202, trastuzumab 加 capecitabine，或 lapatinib 加 capecitabine)。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。治療直到疾病惡化、死亡、撤回同意或發生無法接受的毒性。

主要療效結果指標為盲性獨立中央評估委員會(blinded independent central review，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(OS)為關鍵次要療效結果指標。試驗主持人評估的PFS、確認客觀反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)、病人自評結果(PRO)及至住院時間(time to hospitalization)為次要指標。

治療組(treatment arms)之間的人口統計學及基期疾病特徵相似。隨機分配的608位病人，年齡中位數為54歲(範圍22至88)；女性(99.2%)；白人(63.2%)、亞洲人(29.3%)、黑人或非裔美國人(2.8%)；ECOG體能狀態為0(57.4%)或1(42.4%)；荷爾蒙受體狀態(陽性：58.6%)；具有內臟轉移(78.3%)；基期時具腦轉移(18.1%)；4.9%病人在轉移情況下曾接受過一線先前全身性治療。

試驗結果顯示，相較於醫師選擇組，隨機分配至ENHERTU[®]組，在BICR評估的PFS及OS，具有統計上顯著改善。

療效結果摘要於表8和圖3及圖4。

表8：DESTINY-Breast02療效結果

療效參數	ENHERTU [®] N=406	醫師選擇 N=202
BICR評估之PFS		
事件數(%)	200 (49.3)	125 (61.9)
中位數・月(95% CI)	17.8 (14.3, 20.8)	6.9 (5.5, 8.4)
風險比(95% CI)	0.36 (0.28, 0.45)	
p值	p<0.000001 [†]	
整體存活期 OS		
事件數(%)	143 (35.2)	86 (42.6)
中位數・月(95% CI)	39.2 (32.7, NE)	26.5 (21.0, NE)
風險比(95% CI)	0.66 (0.50, 0.86)	
p值 ^a	p=0.0021	
BICR評估之確認客觀反應率ORR		
n (%)	283 (69.7)	59 (29.2)
95% CI	(65.0, 74.1)	(23.0, 36.0)
完全反應n (%)	57 (14.0)	10 (5.0)
部分反應n (%)	226 (55.7)	49 (24.3)
BICR評估之反應持續時間 DOR		
中位數・月 (95% CI)	19.6 (15.9, NE)	8.3 (5.8, 9.5)

CI = 信賴區間；NE = 無法估計(not estimable)

[†]以小數點後6位數表示

^a p值依據分層對數等級檢定，跨越療效邊界0.004

圖3：BICR評估之PFS·Kaplan-Meier圖

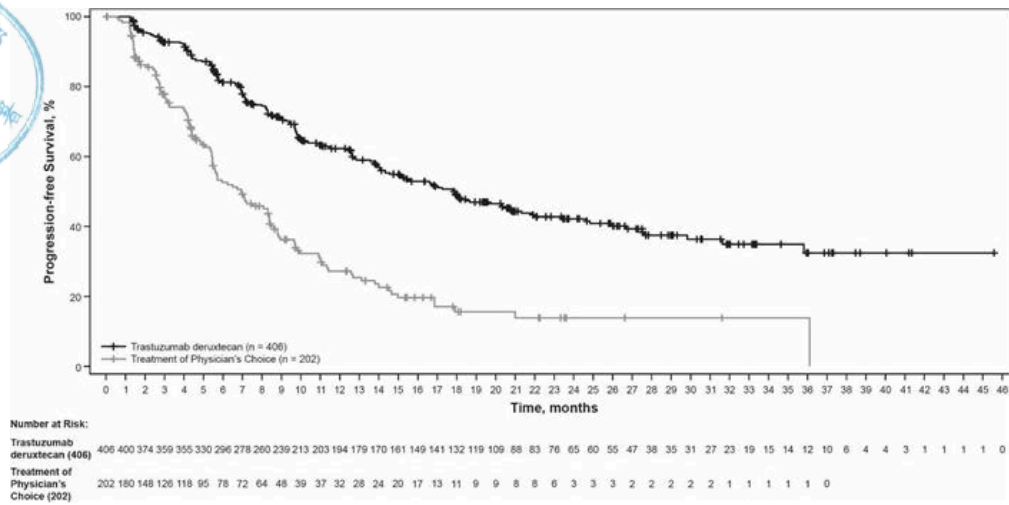
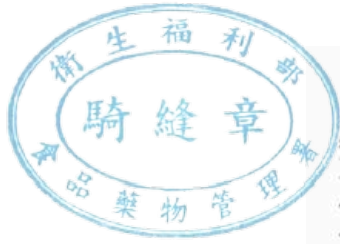
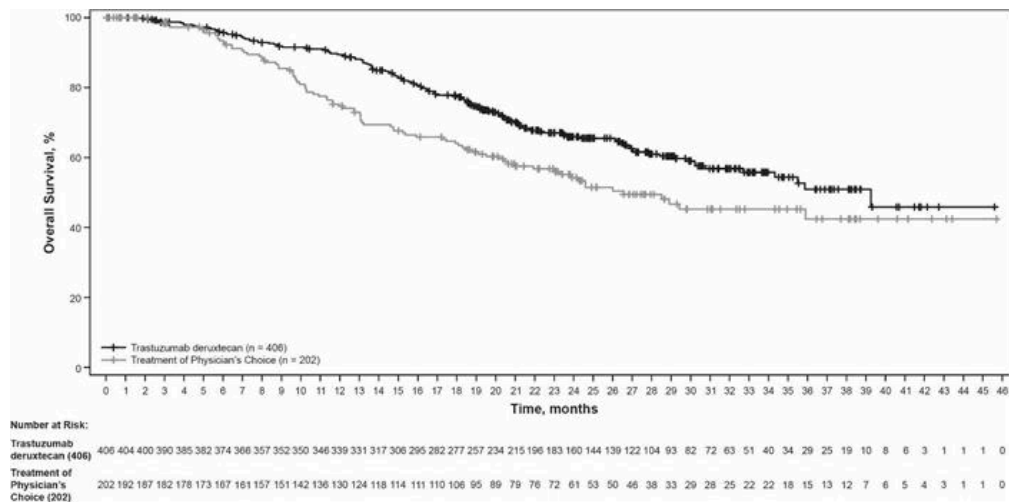


圖4：整體存活期(OS) · Kaplan-Meier圖



DESTINY-Breast06

在DESTINY-Breast06試驗中評估ENHERTU[®]的療效和安全性，其為一項隨機分配、多中心、開放性、第3期試驗，隨機分配866名患有晚期或轉移性、荷爾蒙受體陽性(HR+)、由中央實驗室PATHWAY/VENTANA抗HER2/neu (4B5)檢測確定HER2弱陽性(IHC 1+或IHC 2+/ISH-)或HER2微陽性表現的乳癌成人病人。HER2微陽性(IHC0且有細胞膜染色，試驗中描述為IHC > 0 < 1+)定義為在10%或更少的腫瘤細胞中可觀察到微弱且不完整的細胞膜HER2染色。試驗納入在以下情況發生疾病惡化的病人: (a)在轉移情況下接受至少2線荷爾蒙療法，或(b)在開始輔助性(adjuvant)荷爾蒙療法後24個月內發生疾病惡化，並在轉移情況下接受一線荷爾蒙療法，或在轉移情況下開始第一線荷爾蒙療法併用CDK 4/6抑制劑後6個月內疾病惡化。先前接受術前輔助(neo-adjuvant)或輔助(adjuvant)化療的病人，若其無疾病間隔超過12個月，仍可被納入試驗。試驗排除先前因晚期或轉移性疾病接受化療的病人、有須以類固醇治療ILD/肺炎之病史、或篩選時患有ILD/肺炎(pneumonitis)、控制不佳或顯著心血管疾病、未經治療有症狀性腦轉移、或ECOG體能狀態 > 1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=436)或醫師選擇的單藥化療(N=430，capecitabine 60%、nab-paclitaxel 24%或paclitaxel 16%)。隨機分配依先前CDK4/6抑制劑使用(是或否)、先前在非轉移情況下的taxane使用(是或否)、以及腫瘤檢體的HER2 IHC狀態(IHC 2+/ISH-vs. IHC 1+ vs. IHC > 0 < 1+) 進行分層。ENHERTU®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。

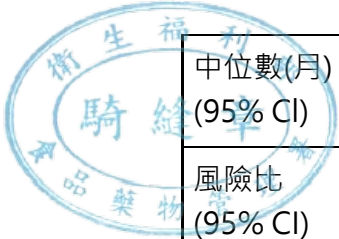
主要療效結果指標為由BICR依據RECIST v1.1評估在HER2弱陽性乳癌病人的無惡化存活期(PFS)。關鍵次要療效結果指標為由BICR依據RECIST v1.1在整體族群(HER2弱陽性和HER2微陽性)評估的PFS、HER2弱陽性病人的OS和整體族群的OS。ORR和DOR為未納入檢定策略的次要指標。

整體族群中，治療組之間的人口統計資料和基期的腫瘤特徵相似。在隨機分配的866名病人中，年齡中位數為57歲(範圍：28至87)、31%年齡在65歲以上、99.9%為女性；53%為白人，35%為亞洲人，1%為黑人或非裔美國人。病人在基期時ECOG體能狀態為0 (59%)或1 (39%)；18%為IHC > 0 < 1+，55% 為IHC 1+，27%為 IHC 2+/ISH-；67%有肝臟轉移，32%有肺臟轉移，8%有腦部轉移，3%僅有骨骼轉移。在轉移的情況下，病人先前接受過中位數為2 (範圍：1至5)線的荷爾蒙療法，其中17%接受1線，68%接受2線。89%的病人在轉移情況下曾接受荷爾蒙療法併用CDK4/6抑制劑治療，41%的病人在非轉移情況下曾使用taxane。

試驗顯示，在HER2弱陽性組別和整體族群中，相較於化療，隨機分配接受ENHERTU®治療的病人，PFS具有統計學上顯著及臨床意義的改善，分析時整體存活期(OS)資料尚不完整(39%)。療效結果彙整於表9和圖5及圖6。

表9：DESTINY-Breast06的療效結果

療效參數	HER2弱陽性		整體族群 (HER2弱陽性和HER2微陽性)	
	ENHERTU® (N=359)	化療 (N=354)	ENHERTU® (N=436)	化療 (N=430)
BICR評估之無惡化存活期 PFS				
事件數(%)	225 (62.7)	232 (65.5)	269 (61.7)	271 (63.0)
中位數(月) (95% CI)	13.2 (11.4, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)	13.2 (12.0, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)
風險比 (95% CI)	0.62 (0.52, 0.75)		0.64 (0.54, 0.76)	
p值	<0.0001		<0.0001	
整體存活期 OS				
事件數(%)	136 (37.9)	146 (41.2)	161 (36.9)	174 (40.5)



中位數(月) (95% CI)	28.9 (25.7, 33.7)	27.1 (23.5, 29.9)	28.9 (26.4, 32.7)	27.4 (23.9, 29.9)
風險比 (95% CI)	0.83 (0.66, 1.05)		0.81 (0.66, 1.01)	
p值	0.1299		未檢定*	
12個月的存活率	87.6% (83.7, 90.6)	81.7% (77.1, 85.4)	87.0% (83.5, 89.9)	81.1% (77.0, 84.6)
18個月的存活率 (95% CI)†	74.0% (68.9, 78.3)	69.6% (64.3, 74.3)	74.8% (70.3, 78.8)	68.7% (63.8, 73.1)
BICR評估之客觀反應率ORR				
n (%)	203 (56.5)	114 (32.2)	250 (57.3)	134 (31.2)
95% CI	51.2, 61.7	27.4, 37.3	52.5, 62.0	26.8, 35.8
完全反應 n (%)	9 (2.5)	0	13 (3.0)	0
部分反應 n (%)	194 (54.0)	114 (32.2)	237 (54.4)	134 (31.2)
BICR評估之反應持續時間DOR				
中位數(月) (95% CI)	14.1 (11.8, 15.9)	8.6 (6.7, 11.3)	14.3 (12.5, 15.9)	8.6 (6.9, 11.5)

CI = 信賴區間

*由於HER2弱陽性族群的OS p值未跨越預先定義的療效邊界，因此未檢定ITT族群的OS。

†根據Kaplan-Meier估計值

在多個預先定義的次族群中觀察到一致的PFS效益，包含HER2表現(IHC > 0 < 1+、IHC 1+、IHC 2+/ISH-)、先前的CDK4/6抑制劑使用(是或否)、先前於非轉移情況下的taxane使用(是或否)，以及先前於轉移情況下荷爾蒙療法的使用線數。

在HER2微陽性次族群中(n=152)，隨機分配接受ENHERTU[®]的病人(n=76)之PFS中位數為13.2個月(95% CI: 9.8, 17.3)，隨機分配接受化療的病人之PFS中位數為8.3個月(95% CI: 5.8, 15.2)，風險比為0.78 (95% CI: 0.50, 1.21)。隨機分配接受ENHERTU[®]的病人之OS中位數為29.5個月(95% CI: 27.9, NE)，隨機分配接受化療的病人之OS中位數為27.4個月(95% CI: 19.4, NE)，風險比為0.75 (95% CI: 0.43, 1.29)。隨機分配接受ENHERTU[®]和化療的病人中，確認的客觀反應率分別為61.8% (95% CI: 50.0, 72.8)和26.3% (95% CI: 16.9, 37.7)。隨機分配接受ENHERTU[®]和化療的病人中，反應持續時間中位數分別為14.3個月(95% CI: 9.2, 20.7)和14.1個月(95% CI: 5.9，無法估計)。

圖5：無惡化存活期Kaplan-Meier圖(整體族群)

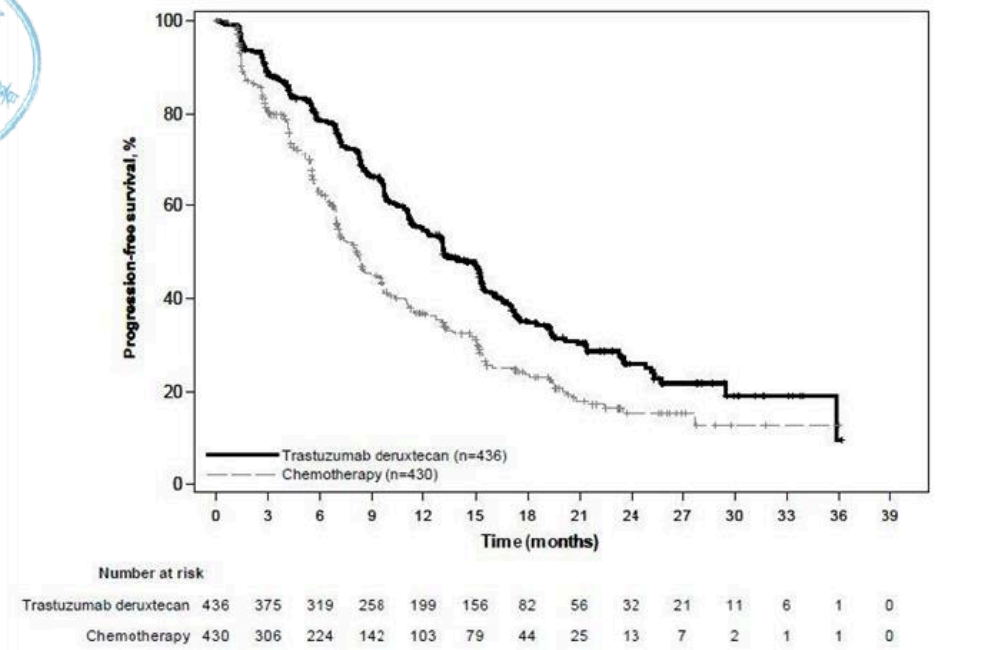
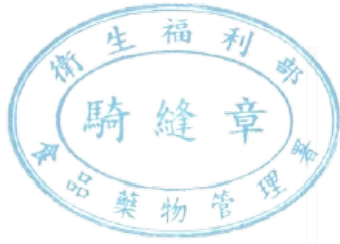
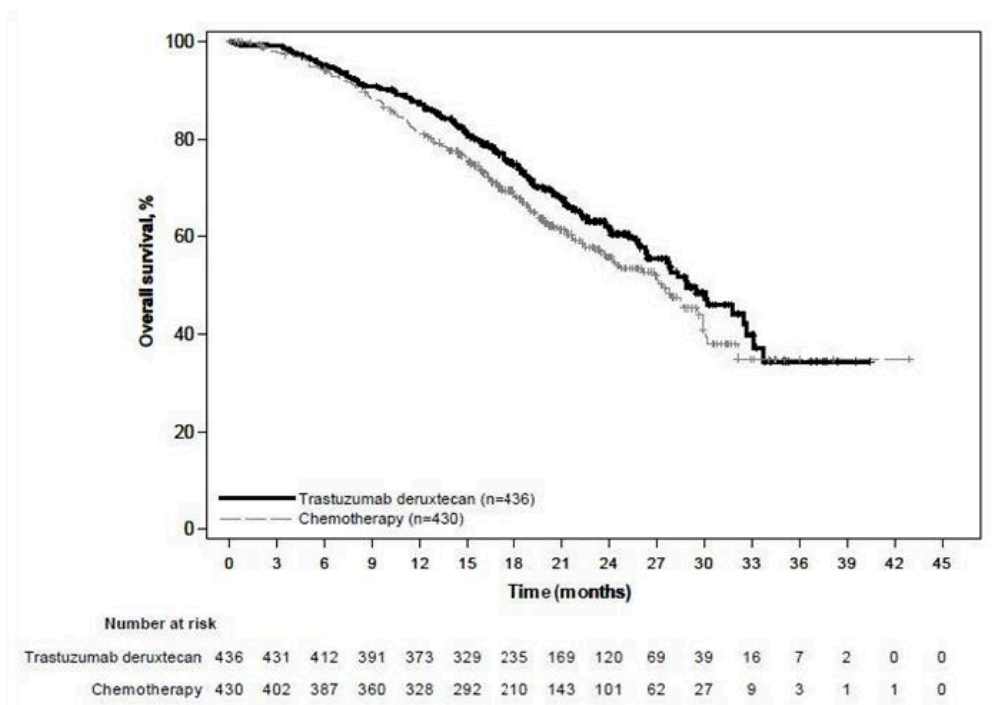


圖6：整體存活期的Kaplan-Meier圖(整體族群)



DESTINY-Breast04

在DESTINY-Breast04試驗評估ENHERTU[®]的療效和安全性，這是一項第3期、隨機分配、多中心、開放性的試驗，招募了557名患有無法切除或轉移性HER2弱陽性乳癌的成人病人。本試驗包含2個群體(cohorts)：494名荷爾蒙受體陽性(HR+)病人和63名荷爾蒙受體陰性(HR-)病人。HER2弱陽性定義為IHC 1+或IHC 2+/ISH-，由中央實驗室的PATHWAY/VENTANA抗HER-2/neu (4B5)評估確定。病人必須在癌症轉移的情況下接受過化療，或在進行輔助化療期

間或完成輔助化療後六個月內出現疾病復發。HR+的病人必須已接受過至少一次荷爾蒙療法，或不適合接受荷爾蒙療法。病人以2:1的比例隨機分配接受每三週一次靜脈輸注ENHERTU[®] 5.4 mg/kg (N=373)或醫師選擇的化療(N=184，eribulin 51.1%、capecitabine 20.1%、gemcitabine 10.3%、nab-paclitaxel 10.3%或paclitaxel 8.2%)。隨機分配依腫瘤檢體的HER2 IHC狀態(IHC 1+或IHC 2+/ISH-)、先前針對轉移情況下接受過之化療數(1線或2線)，以及HR狀態/先前CDK4/6抑制劑治療(先前接受過CDK4/6抑制劑治療的HR+、先前未接受過CDK4/6抑制劑治療的HR+，或是HR-)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。試驗排除具有須以類固醇治療ILD/肺炎之病史、或在篩選時患有ILD/肺炎、有臨床顯著心臟疾病的病人，未經治療有症狀性腦轉移或ECOG體能狀態>1的病人也被排除在外。

主要療效結果指標為由盲性中央獨立評估委員會(BICR)依據實體腫瘤反應評估標準1.1版(RECIST v1.1)評估的HR+乳癌病人的無惡化存活期(PFS)。關鍵次要療效結果指標為BICR依據RECIST v1.1在整體族群(所有經隨機分配的HR+和HR-病人)中評估的PFS、HR+病人中的整體存活期(OS)、整體族群中的OS。客觀反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)為未納入檢定策略的次要試驗指標。

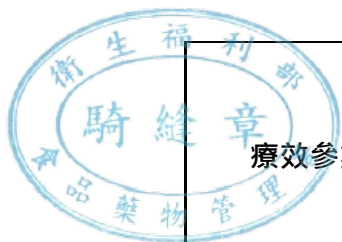
治療組之間的人口統計學和基期的腫瘤特徵相似。在經隨機分配的557名病人中，年齡中位數為56.5歲(範圍：28.4至80.5)，23.5%年齡在65歲以上，99.6%為女性，0.4%為男性，47.9%為白人，40.0%為亞洲人，1.8%為黑人或非裔美國人。病人在基期的ECOG體能狀態為0(54.8%)或1(45.2%)，57.6%為IHC 1+，42.4%為IHC 2+/ISH-，69.8%有肝臟轉移，32.9%有肺臟轉移，而5.7%有腦部轉移。在轉移的情況下，病人先前接受過中位數為3(範圍：1至9)線的全身性治療，其中57.6%接受過1線化療，40.9%曾接受過2線化療，3.9%為早期惡化者(術前/輔助治療中的惡化)。在HR+病人中，先前荷爾蒙治療線數的中位數為2線(範圍：0至9)，且70%的病人先前曾接受過CDK4/6抑制劑治療。

試驗顯示，在HR+群體和整體族群中，相較於化療組，隨機分配至ENHERTU[®]組的病人，其OS和PFS都呈現了統計學上顯著且具臨床意義的改善。

療效結果摘要於表10和圖7及圖8。

表10：DESTINY-Breast04的療效結果

療效參數	HR+ 群體 (HR+ Cohort)		整體族群Overall Population (HR+ 及 HR- Cohorts)	
	ENHERTU [®] (N=331)	Chemotherapy (N=163)	ENHERTU [®] (N=373)	Chemotherapy (N=184)
整體存活期 OS				
事件數(%)	126 (38.1)	73 (44.8)	149 (39.9)	90 (48.9)
中位數，月(95% CI)	23.9 (20.8, 24.8)	17.5 (15.2, 22.4)	23.4 (20.0, 24.8)	16.8 (14.5, 20.0)



療效參數	HR+ 群體 (HR+ Cohort)		整體族群Overall Population (HR+ 及 HR- Cohorts)	
	ENHERTU® (N=331)	Chemotherapy (N=163)	ENHERTU® (N=373)	Chemotherapy (N=184)
風險比(95% CI)	0.64 (0.48, 0.86)		0.64 (0.49, 0.84)	
p值	0.0028		0.001	
依據BICR評估之無惡化存活期 PFS				
事件數(%)	211 (63.7)	110 (67.5)	243 (65.1)	127 (69.0)
中位數・月(95% CI)	10.1 (9.5, 11.5)	5.4 (4.4, 7.1)	9.9 (9.0, 11.3)	5.1 (4.2, 6.8)
風險比(95% CI)	0.51 (0.40, 0.64)		0.50 (0.40, 0.63)	
p值	<0.0001		<0.0001	
依據BICR評估之 確認客觀反應率 ORR				
n (%)	175 (52.9)	27(16.6)	195 (52.3)	30 (16.3)
95% CI	47.3, 58.4	11.2, 23.2	47.1, 57.4	11.3, 22.5
完全反應 n (%)	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)
部分反應 n (%)	164 (49.5)	26 (16.0)	183 (49.1)	28 (15.2)
依據BICR評估之反應持續時間 DOR				
中位數・月(95% CI)	10.7 (8.5, 13.7)	6.8 (6.5, 9.9)	10.7 (8.5, 13.2)	6.8 (6.0, 9.9)

CI = 信賴區間

在預先定義的次族群中觀察到一致的OS和PFS效益，包含HR狀態、先前的CDK4/6抑制劑治療、先前的化療數，以及IHC 1+和IHC 2+/ISH-狀態。

圖7：整體存活期(OS)之Kaplan-Meier圖(整體族群)

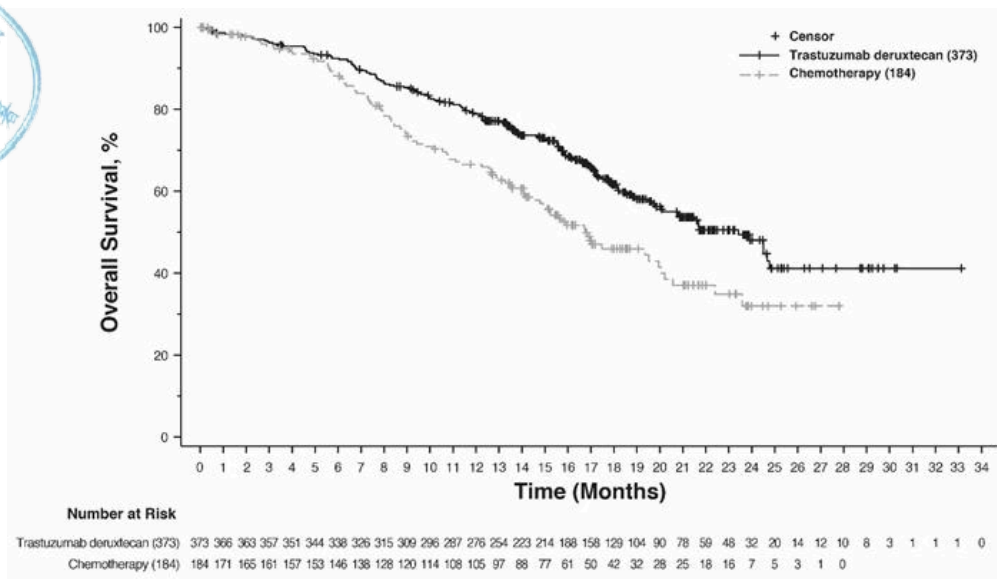
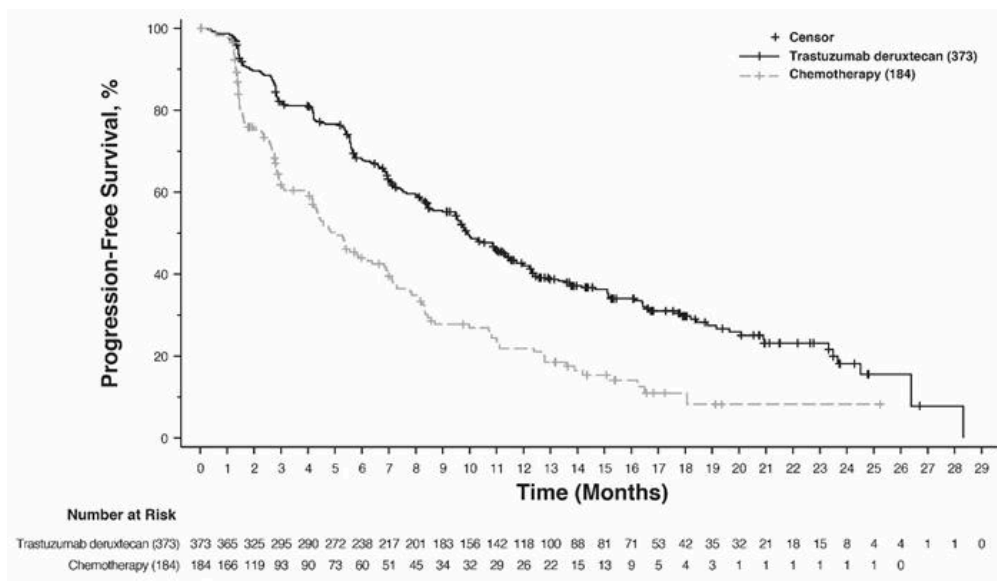


圖8：依BICR評估之無惡化存活期 (PFS) 的Kaplan-Meier圖(整體族群)



具有活化型HER2(ERBB2)突變，無法切除或轉移性非小細胞肺癌

在DESTINY-Lung02試驗評估ENHERTU[®]的療效和安全性。這是一項第2期、隨機分配、2組(2-arms)之多中心試驗。試驗納入具有HER2突變的轉移性NSCLC成人病人，並曾接受過至少一種含鉑化療藥物的抗癌療程。依據腫瘤檢體中是否具有活化型HER2 (ERBB2)突變，選擇使用ENHERTU[®]治療病人。活化型HER2 (ERBB2)突變由當地實驗室以驗證過的檢測方法於腫瘤組織先行確定，譬如次世代定序(next generation sequencing)、聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction)或質譜儀(mass spectrometry)。

病人以2:1的比例隨機分配，分別接受每3週一次的ENHERTU® 5.4 mg/kg或6.4 mg/kg治療。隨機分配依先前是否曾接受過抗PD-1和/或抗PD-L1治療進行分層。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。試驗排除具有須以類固醇治療ILD/肺炎(pneumonitis)之病史、或在篩選時患有ILD/肺炎(pneumonitis)、及有臨床顯著心臟疾病的病人。未經治療且具症狀性的腦轉移病人，或ECOG體能狀態> 1的病人也被排除在外。

主要療效結果為BICR依據RECIST v1.1評估的經確認客觀反應率(ORR)。反應持續時間(DOR)為次要結果指標。

人口統計學和基期疾病特徵為：年齡中位數為59.4歲(範圍31至84)；女性(63.7%)；亞洲人(63.7%)；白人(22.5%)或其他(13.7%)；ECOG體能狀態0 (28.4%)或1 (71.6%)；97.1%在ERBB2激酶結構域(kinase domain)發生突變，2.9%在ERBB2細胞外結構域(extracellular domain)發生突變；34.3%有穩定性腦轉移，46.1%曾是吸菸者，沒有當前吸菸者；21.6%的病人曾接受過肺切除術。在轉移的情況下，32.4%先前曾接受過超過2種全身性治療，100%曾接受過含鉑治療，73.5%曾接受過抗PD-1/PD-L1治療，50.0%先前曾接受過含鉑和抗PD-1/PD-L1的合併治療。

療效結果摘要於表11。

表11：DESTINY-Lung02的療效結果*

療效參數	DESTINY-Lung02 5.4 mg/kg N=102
確認客觀反應率 ORR	
n (%)	50 (49.0)
(95% CI)*	(39.0, 59.1)
完全反應n (%)	1 (1.0)
部分反應	49 (48.0)
反應持續時間 DOR 中位數，月(95% CI)†	16.8 (6.4, NE)

*使用Clopper-Pearson方法計算ORR 95% CI

CI = 信賴區間，NE = 無法估計(not estimable)

†使用Brookmeyer-Crowley方法計算95% CI

局部晚期或轉移性胃癌

DESTINY-Gastric04

ENHERTU®的療效與安全性在DESTINY-Gastric04進行評估。這是一項第3期、隨機分配、多中心、開放性標示、有活性對照組的試驗。試驗納入局部晚期、無法切除或轉移性HER2陽性胃癌或GEJ腺癌、且在接受含trastuzumab療程期間或之後發生疾病惡化的成人病人。病人以

1:1的比例隨機分配接受ENHERTU[®] (N = 246)或ramucirumab併用paclitaxel (N = 248)。隨機分配依HER2狀態(IHC 3+或IHC 2+/ISH陽性)、地理區域(亞洲[中國大陸除外]相較於西歐相較於中國大陸/世界其他地區)、及接受第一線療法後至疾病惡化的時間(< 6個月或≥ 6個月)進行分層。ENHERTU[®]為每三週一次以靜脈輸注6.4 mg/kg。Ramucirumab於28天週期的第1天及第15天，以靜脈輸注8 mg/kg。Paclitaxel於28天週期的第1天、第8天及第15天，以靜脈輸注80 mg/m²。腫瘤檢體必須經當地或中央確認為HER2陽性，定義為IHC 3+或IHC 2+/ISH陽性。試驗排除具有須以類固醇治療ILD/肺炎之病史、或在篩選時患有ILD/肺炎的病人、有臨床顯著心臟疾病病史的病人、及活動性腦轉移的病人。給藥治療直到疾病惡化、死亡或發生無法接受的毒性為止。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。PFS、經確認的ORR和DOR為次要結果指標。

治療組之間的人口統計學和基期疾病特徵相似。納入DESTINY-Gastric04的494名病人中，年齡中位數為63.7歲(範圍：21.1至87.0)，79.4%為男性；49.8%為白人，40.1%為亞洲人，0.4%為黑人或非裔美國人。病人的ECOG體能狀態為0 (37.4%)或1 (61.9%)；61.1%罹患胃腺癌，38.9%罹患GEJ腺癌；84%為IHC 3+，16%為IHC 2+/ISH陽性；70%的病人有兩處以上轉移，61.7%為肝轉移，6.9%為腦轉移；15.6%的病人曾接受過免疫療法。

試驗顯示，相較於ramucirumab併用paclitaxel組，隨機分配接受ENHERTU[®]治療的病人，其OS具有統計學上顯著及臨床上有意義的改善。療效結果彙整於表12和圖9及圖10。

表12：DESTINY-Gastric04試驗的療效結果

療效參數	ENHERTU [®] N = 246	Ramucirumab併用 paclitaxel N = 248
整體存活期(OS)		
事件數(%)	124 (50.4)	142 (57.3)
中位數・月 (95% CI)	14.7 (12.1, 16.6)	11.4 (9.9, 15.5)
風險比(95% CI)*	0.70 (0.55, 0.90)	
p值†	p = 0.0044	
依據試驗主持人評估之無惡化存活期(PFS)		
事件數(%)	166 (67.5)	156 (62.9)
中位數・月 (95% CI)	6.7 (5.6, 7.1)	5.6 (4.9, 5.8)
風險比(95% CI)*	0.74 (0.59, 0.92)	
p值†	p = 0.0074	
依據試驗主持人評估之經確認客觀反應率(ORR)††		
n (%)	104 (44.3)	69 (29.1)

95% CI	(37.8, 50.9)	(23.4, 35.3)
p值§	p = 0.0006	
完全反應n (%)	7 (3.0)	3 (1.3)
部分反應n (%)	97 (41.3)	66 (27.8)
依據試驗主持人評估之反應持續時間(DOR)		
中位數(月) (95% CI)	7.4 (5.7, 10.1)	5.3 (4.1, 5.7)

CI = 信賴區間

*分層對數等級檢定和分層Cox比例風險模型的雙尾p值根據IRT分層因子進行調整：HER2狀態 (IHC 3+或IHC 2+/ISH+)。

†根據HER2狀態(IHC 3+或IHC 2+/ISH+)分層的對數等級檢定

††符合ORR評估資格的受試者，是指於期中分析的DCO日期前至少77天(即2 x 6週-1週)完成隨機分配者。經確認的ORR和BOR均以符合資格的受試者作為分母進行計算：ENHERTU® = 235，ramucirumab併用paclitaxel = 237

§p值是根據Cochran-Mantel-Haenszel檢定，並以HER2狀態(IHC 3+或IHC 2+/ISH+)進行調整。

圖9：整體存活期之Kaplan-Meier圖(完整分析集)

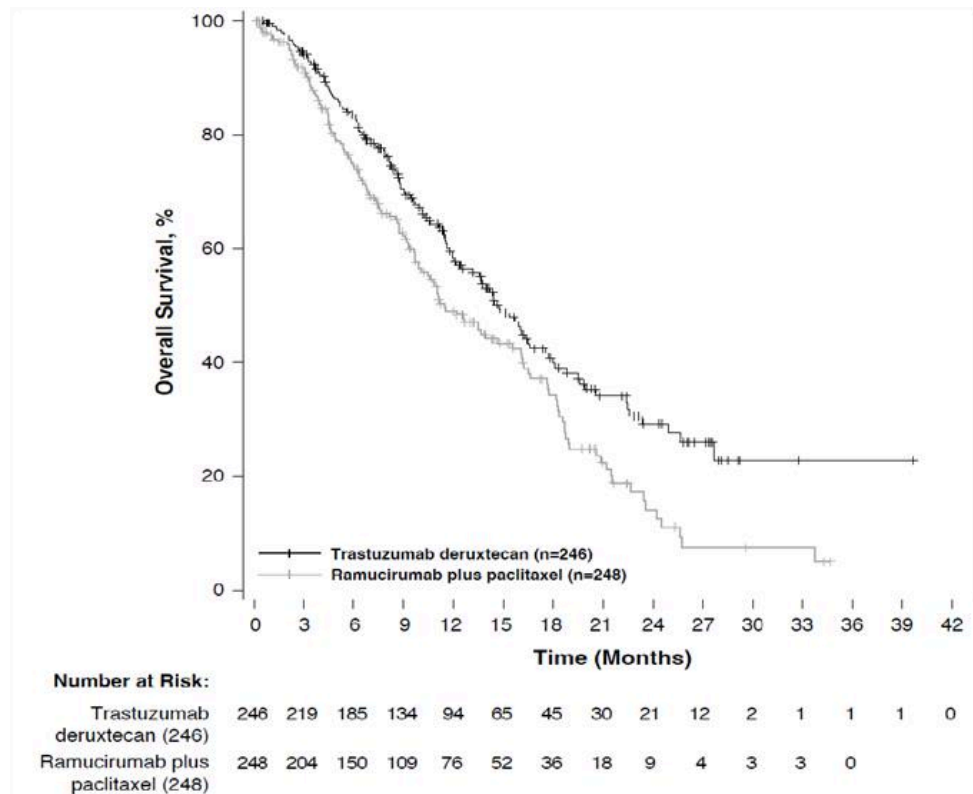
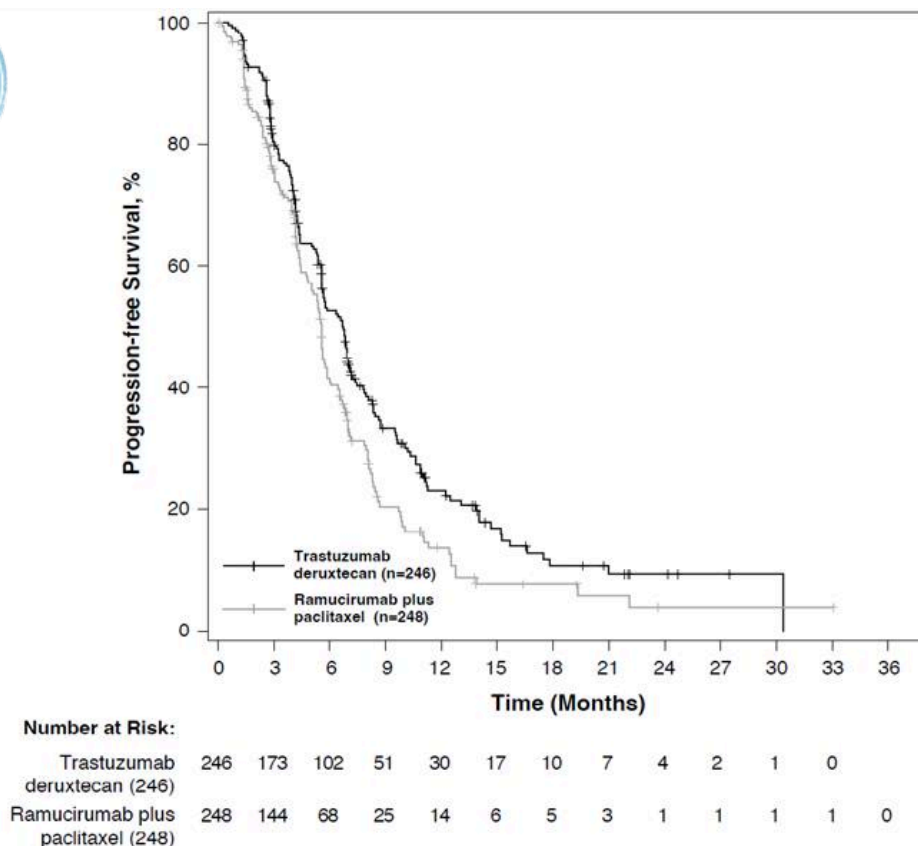


圖10：依據試驗主持人評估之無惡化存活期的Kaplan-Meier圖(完整分析集)



在預先定義的次族群中觀察到一致的OS效益，包括HER2狀態(IHC 3+相較於IHC 2+/ISH+)、地理區域(亞洲相較於西歐相較於中國大陸/世界其他地區)，及接受第一線療法後至疾病惡化的期間(< 6個月相較於≥ 6個月)。

DESTINY-Gastric01

在DESTINY- Gastric01試驗評估ENHERTU[®]的療效和安全性，這是一項第2期、多中心、開放性、隨機分配且在日本和南韓的試驗中心進行的試驗。該試驗納入局部晚期或轉移性HER2陽性胃癌或GEJ腺癌成人病人，這些病人在至少兩個先前療程(包含trastuzumab、氟嘧啶類(flucorpyrimidine)藥物和含鉑藥物)發生惡化。病人以2:1的比例隨機分配接受ENHERTU[®] (N=126)或醫師選擇的化療：Irinotecan (N=55)或paclitaxel (N= 7)。隨機分配依據HER2狀態(IHC 3+或IHC 2+/ISH+)、ECOG體能狀態(0或1)和區域(日本或南韓)分層。ENHERTU[®]以靜脈輸注每三週給予一次6.4 mg/kg的劑量。Irinotecan單獨治療經由靜脈輸注每兩週給予一次150 mg/m²的劑量。Paclitaxel單獨治療經由靜脈輸注每週給予一次80 mg/m²的劑量。腫瘤檢體必須具有經中央確認的HER2陽性，定義為IHC 3+或IHC 2+/ISH+。試驗排除具有須以類固醇治療ILD/肺炎之病史、或在篩選時患有ILD/肺炎的病人、有臨床顯著心臟疾病病史的病人，及活動性腦轉移的病人。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。主要療效結果指標是由ICR依據RECIST v1.1所評估的ORR。整體存活期(OS)是關鍵次要試驗指標。PFS、DOR和確認的ORR是額外的次要試驗結果指標。

治療組之間的人口統計學和基期的疾病特徵相似。在188名病人中，年齡中位數為66歲(範圍28至82)、76%為男性、100%為亞洲人。病人的ECOG體能狀態為0 (49%)或1 (51%)；87%罹患胃腺癌，13%罹患GEJ腺癌；76%為IHC 3+，23%為IHC 2+/ISH+；65%罹患無法進行手術的

晚期癌症：35%罹患手術後復發的癌症；54%發生肝臟轉移；29%發生肺臟轉移；47%的目標病灶直徑總和< 5 cm，30%的≥ 5至< 10 cm，17%的≥ 10 cm；在局部晚期或轉移性的背景下，55%有兩個先前療程，而45%有三個以上的先前療程。

主要分析結果顯示與化療治療組相比，ENHERTU[®]治療組中的ORR和OS有統計學上顯著和臨床上有意義的改善。主要分析療效結果彙整於表13，更新OS的Kaplan-Meier曲線顯示於圖11。依預先定義133死亡數的更新OS分析，持續顯示ENHERTU[®]治療組相較於醫師選擇的化療組的生存優勢(風險比=0.6)。依Kaplan-Meier估計值的OS中位數，ENHERTU[®]組為12.5個月(95% CI: 10.3, 15.2)，醫師選擇組為8.9個月(95% CI: 6.4, 10.4)。

表13：DESTINY-Gastric01中的療效結果(意向治療分析集)

療效參數	主要分析	
	ENHERTU® N=126	醫師選擇的化療 N=62
整體存活 (OS)*		
中位數，月 (95% CI)†	12.5 (9.6, 14.3)	8.4 (6.9,10.7)
風險比(95% CI)‡	0.59 (0.39, 0.88)	
分層的對數等級p值‡	p=0.0097	
無惡化存活期(PFS)§		
中位數，月 (95% CI)†	5.6 (4.3, 6.9)	3.5 (2.0, 4.3)
風險比(95% CI)‡	0.47 (0.31, 0.71)	
確認客觀反應率(ORR)§		
n (%)	51 (40.5)	7 (11.3)
95% CI¶	(31.8, 49.6)	(4.7, 21.9)
p值‡,#	p<0.0001	
完全反應 n (%)	10 (7.9)	0 (0.0)
部分反應 n (%)	41 (32.5)	7 (11.3)
反應持續時間 (DOR)§		
中位數，月 (95% CI)†	11.3 (5.6, NE)	3.9 (3.0, 4.9)

CI = 信賴區間；NE = 無法估算

*在ORR有統計上顯著的結果後評估OS。

[†]中位數依據Kaplan-Meier估計值；使用Brookmeyer-Crowley法計算中位數95% CI

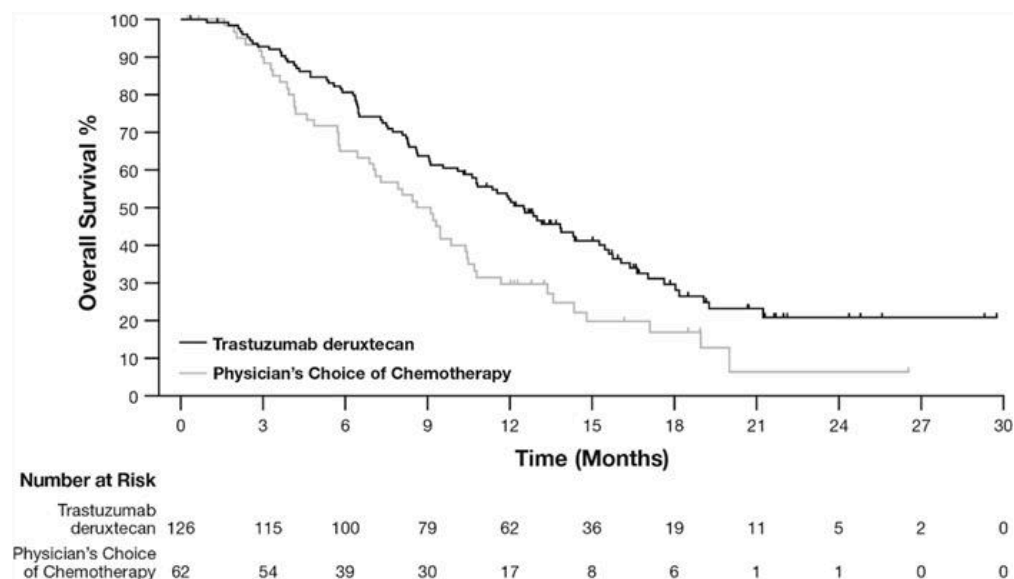
†以區域分層

§經獨立中央審查進行評估

¶ 95%精確二項式信賴區間

#依據Cochran-Mantel-Haenszel檢定

圖11：更新的整體存活期Kaplan-Meier圖(意向治療分析集)



DESTINY-Gastric02

在DESTINY- Gastric02試驗評估ENHERTU[®]的療效和安全性，這是一項第2期、多中心、開放性、單組、在歐洲和美國進行的試驗。試驗招募局部晚期或轉移性HER2陽性胃癌或GEJ腺癌病人，這些病人在先前含trastuzumab的療程中發生惡化。病人必須具有經中央確認的HER2陽性，定義為IHC 3+或IHC 2+/ISH+。試驗排除具有須以類固醇治療ILD/肺炎之病史、或在篩選時患有ILD/肺炎的病人、有臨床顯著心臟疾病病史的病人，及活動性腦轉移的病人。

ENHERTU[®]以靜脈輸注施用，劑量為6.4 mg/kg每三週一次，直到疾病惡化、死亡、撤回同意或發生無法接受的毒性為止。主要療效結果測量是由ICR依RECIST v1.1所評估之經確認的ORR。DOR、PFS和OS為次要試驗指標。

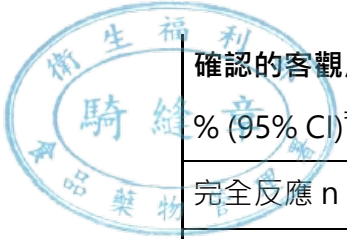
在納入DESTINY-Gastric02的79位病人中，人口統計學資料與基期疾病特徵為：年齡中位數為61歲(範圍20至78歲)；72%是男性；87%是白人；5.0%是亞洲人；而1.0%是黑人或非裔美國人。病人的ECOG體能狀態為0 (37%)或1 (63%)；34%罹患胃腺癌，而66%罹患GEJ腺癌；86%為IHC 3+，13%為IHC 2+/ISH+，63%發生肝臟轉移。在局部晚期或轉移性背景中的先前療程次數中位數為一次。

ORR、DOR、PFS和OS的療效結果彙整於表14。

表14：DESTINY-Gastric02中的療效結果(完整分析集)*[#]

療效參數

DESTINY-Gastric02
N=79



確認的客觀反應率 (ORR) [†]	
% (95% CI) [‡]	41.8 (30.8, 53.4)
完全反應 n (%)	4 (5.1)
部分反應 n (%)	29 (36.7)
反應持續時間 (DOR)	
中位數§ · 月 (95% CI) [¶]	8.1 (5.9, NE)
無惡化存活期 (PFS)	
中位數§ · 月 (95% CI) [¶]	5.6 (4.2, 8.3)
整體存活期(OS)	
中位數# · 月 (95% CI) [¶]	12.1 (9.4, 15.4)

*納入所有接受至少一劑ENHERTU[®]治療的病人

#資料截止日: 08 November 2021

†由獨立中央審查進行評估

‡使用Clopper-Pearson方法計算

§依據Kaplan-Meier估計值

¶使用Brookmeyer和Crowley方法計算

其他無法切除或轉移性實體腫瘤

在曾接受過治療的無法切除或轉移性HER2陽性實體腫瘤成人病人評估ENHERTU[®]的療效及安全性，這些病人納入以下三者之一的第2期多中心試驗：DESTINY-PanTumor02、DESTINY-Lung01和DESTINY-CRC02。

DESTINY-PanTumor02

DESTINY-PanTumor02為第2期、多中心、開放性試驗，納入267位局部晚期、無法切除或轉移性HER2表現型(IHC 3+、IHC 2+)實體腫瘤，且過去接受至少一種全身性療程後惡化或無滿意替代治療選項的成人病人。病人以靜脈輸注接受ENHERTU[®] 5.4 mg/kg，每三週一次。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。試驗排除具有須以類固醇治療ILD/肺炎之病史、或在篩選時患有ILD/肺炎、有臨床顯著心臟疾病的病人，未經治療有症狀性腦轉移、或ECOG體能狀態> 1的病人也被排除在外。

在中央確認為HER2陽性(IHC 3+)實體腫瘤的病人次族群(N = 75)中評估療效。主要療效結果指標為經確認的客觀反應率(ORR)，次要療效結果指標為反應持續時間(DOR)。所有結果由獨立中央審查(ICR)依據RECIST v1.1進行評估。

在DESTINYPanTumor02納入之HER2陽性(IHC 3+)次族群的75位病人中，人口統計學和基期疾病特徵為：年齡中位數為64歲(範圍31至85歲)，62.7 %為女性，58.7 %為白人，32.0 %為亞



洲人，4.0 %為黑人或非裔美國人。病人基期時的ECOG體能狀態為0 (56 %)或1 (44 %)。過去療程次數的中位數為2。

HER2陽性(IHC 3+)實體腫瘤的療效結果彙整於表15及表16。

DESTINY-Lung01

DESTINY-Lung01為第2期、多中心、開放性、2個群體試驗，納入181位先前曾接受治療之無法切除或轉移性、HER2表現(IHC 3+或IHC 2+)或HER2突變非小細胞肺癌(NSCLC)病人。病人接受每三週一次靜脈輸注ENHERTU® 5.4 mg/kg。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。試驗排除具有須以類固醇治療ILD/肺炎之病史、或篩選時患有ILD/肺炎、有臨床顯著心臟疾病的病人，未經治療有症狀性腦轉移、或ECOG體能狀態> 1的病人也被排除在外。

在HER2陽性(IHC 3+)非小細胞肺癌病人次族群(N=17) 中評估療效。主要療效結果指標為經確認的客觀反應率(ORR)，關鍵次要療效結果指標為反應持續時間(DOR)。所有結果由獨立中央審查(ICR)依據RECIST v1.1進行評估。

在HER2陽性(IHC 3+)次族群的17位病人中，人口統計學和基期疾病特徵為：年齡中位數為59歲(範圍31至74歲)；58.8 %為男性；64.7 %為白人；17.6 %為亞洲人；11.8 %為黑人或非裔美國人。病人基期時的ECOG體能狀態為0 (11.8 %)或1 (88.2 %)。過去療程次數的中位數為3。

療效結果摘要於表15和表16。

DESTINY-CRC02

DESTINY-CRC02為第2期、多中心、隨機分配、2組之試驗，納入122位先前曾接受治療之無法切除或轉移性HER2表現型(IHC 3+或IHC 2+/ISH+)大腸直腸癌(CRC)病人。病人接受每三週一次靜脈輸注ENHERTU® 5.4 mg/kg。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。試驗排除具有須以類固醇治療ILD/肺炎之病史、或在篩選時患有ILD/肺炎、及有臨床顯著心臟疾病的病人。未經治療有症狀性腦轉移、或ECOG體能狀態> 1的病人也被排除在外。

於HER2陽性(IHC 3+) CRC病人次族群(N=64)評估療效。主要療效結果測量為經確認的客觀反應率(ORR)，關鍵次要療效結果測量為反應持續時間(DOR)。所有結果由獨立中央審查(ICR)依RECIST v1.1進行評估。

在HER2陽性(IHC 3+)次族群的64位病人中，人口統計學和基期疾病特徵為：年齡中位數為58歲(範圍25至78歲)；53.1%為男性；54.7 %為亞洲人，40.6%為白人。病人基期時的ECOG體能狀態為0 (57.8%)或1 (42.2%)。過去療程次數的中位數為4。

療效結果彙整於表15和表16。

表15：DESTINYPanTumor02、DESTINY-Lung01與DESTINY-CRC02之HER2陽性(IHC 3+)病人的療效結果

療效參數	DESTINYPanTumor02 N=75	DESTINYLung01 N=17	DESTINYCRC02 N=64
確認的客觀反應率 (ORR) [†]			
n (%)	46 (61.3)	9 (52.9)	30 (46.9)
95% CI [‡]	(49.4, 72.4)	(27.8, 77.0)	(34.3, 59.8)
完全反應 · n (%)	2 (2.7)	1 (5.9)	0 (0)
部分反應 · n (%)	44 (58.7)	8 (47.1)	30 (46.9)
反應持續時間			
中位數§ · 月(95% CI)	20.1 (9.9, NE)	6.9 (4.0, 9.8)	5.5 (4.2, 8.1)
無惡化存活期 (PFS)			
事件數(%)	40 (53.3)	13 (76.5)	39 (60.9)
中位數§ · 月(95% CI) [‡]	12.8 (7.4, 22.9)	7.5 (3.1, 11.0)	7.0 (5.7, 8.2)
整體存活期 (OS)			
事件數(%)	41 (54.7)	10 (58.8)	16 (25.0)
中位數§ · 月(95% CI) [‡]	21.1 (15.3, 29.6)	12.5 (9.3, NE)	15.1 (12.6, NE)
12個月的存活期 (95% CI) [‡]	70.3% (58.4, 79.3)	50.2% (24.7, 71.2)	80.3% (66.4, 88.9)

CI = 信賴區間、NE = 無法估計

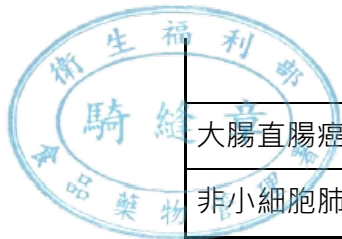
[†]經獨立中央審查評估

[‡]依據Clopper-Pearson方法計算CI

[§]利用Kaplan-Meier技術計算

表16：DESTINY-PanTumor02、DESTINY-Lung01與DESTINY-CRC02之HER2陽性(IHC 3+)病人依腫瘤類型的療效結果

腫瘤類型	病人 N	確認的ORR [†] %	DOR中位數§ ·
------	------	-----------------------	-----------



		(95% CI) [†]	月 (95% CI) [‡]
大腸直腸癌	64	46.9 (34.3, 59.8)	5.5 (4.2, 8.1)
非小細胞肺癌	17	52.9 (27.8, 77.0)	6.9 (4.0, 9.8)
膽道癌	16	56.3 (29.9, 80.2)	10.9 (2.1, NE)
膀胱癌	16	50.0 (24.7, 75.3)	9.4 (4.4, NE)
子宮內膜癌	13	76.9 (46.2, 95.0)	NR (5.8, NE)
卵巢癌	11	72.7 (39.0, 94.0)	NR (4.2, NE)
胰臟癌	2	0 (0, 84.2)	NA
子宮頸癌	8	62.5 (24.5, 91.5)	NR (9.3, NE)
唾液腺癌	6	50.0 (11.8, 88.2)	20.1 (NE, NE)
腸腺癌	1	100 (2.5, 100)	5.6 (NE, NE)
口咽癌	1	100 (2.5, 100)	NR
外陰癌	1	100 (2.5, 100)	2.6 (NE, NE)

CI = 信賴區間、NE = 無法估計、NR = 未達到、NA = 不適用

[†]經獨立中央審查評估

[‡]依據Clopper-Pearson方法計算CI

[§]利用Kaplan-Meier技術計算

13 包裝及儲存

13.1 包裝

ENHERTU[®] 以10 mL第1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

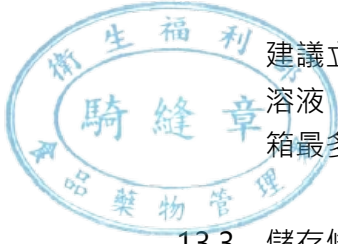
請詳包裝標示。

配製好的溶液

使用中溶液(in-use) 在2°C至8°C物化安定性達48小時。

從微生物學觀點，本品應立即使用，如未立即使用，使用者應負責確認使用前的使用中溶液(in-use)的儲存時間及條件，除非是在控制良好並經確效的無菌條件下進行配製，否則在2°C至8°C一般不應超過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，配製後以5%葡萄糖溶液稀釋於輸注袋的溶液，可避光儲存在室溫($\leq 30^{\circ}\text{C}$)最多4小時(包含準備及輸注)，或儲存於 2°C 至 8°C 冰箱最多24小時。

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。

14 其他

仿單依據: CCDS V19.1

®第一三共株式會社授權使用註冊商標

製造廠

製劑製造廠: BAXTER
ONCOLOGY GMBH

KANTSTRASSE 2, 33790 HALLE/WESTFALEN, GERMANY

包裝廠: DAIICHI SANKYO
EUROPE GMBH

LUITPOLDSTRASSE 1, 85276 PFAFFENHOFEN, GERMANY

藥商

台灣第一三共股份有限公司

台北市中山區松江路223號13樓