

PHESGO

賀雙妥

Pertuzumab/Trastuzumab

1200/600 mg/vial

600/600 mg/vial

專業人員版 | 李哲旻藥師撰寫

Phesgo 是一款由羅氏大藥廠 (Roche / Genentech) 開發，專門用於治療 **HER2 陽性乳癌** 的劃時代雙標靶藥物。它的出現，主要是為了解決傳統靜脈輸注 (IV) 治療所帶來的不便與時間耗損，將原本需要數小時的療程，大幅縮短至只需幾分鐘。

以下是 Phesgo 發展的幾個核心背景與由來：

1. 發展動機：減輕病患與醫療系統的負擔

在 Phesgo 問世之前，HER2 陽性乳癌的標準雙標靶治療是將 **Perjeta (賀疾妥，成分為 pertuzumab)** 與 **Herceptin (賀癌平，成分為 trastuzumab)** 兩種單株抗體藥物，透過靜脈點滴輸注的方式給藥。

- **傳統痛點：**這兩種藥物必須分開輸注，首次施打通常需要花費 2.5 到 3 小時 (甚至更久)，後續每次治療也需要約 1 到 2.5 小時。這不僅讓病患必須長時間待在醫院，也佔用了大量的醫療資源 (如病床、輸注椅與護理人員的時間)。
- **研發目標：**羅氏希望開發出一種更便捷、侵入性更低的給藥方式，讓病患能更快完成治療，將抗癌療程對日常生活的影響降到最低。

2. 關鍵技術突破：結合透明質酸酶 (Hyaluronidase)

要將兩種大分子的單株抗體藥物濃縮成一針皮下注射，在技術上非常困難，因為皮下組織的空間有限，難以吸收大體積的液體。

- 羅氏引進了 Halozyme Therapeutics 公司的 **Enhance® 藥物傳遞技術**，將這兩種標靶藥物與一種名為 **透明質酸酶 (Hyaluronidase)** 的酵素結合。
- **作用原理：**這種酵素能暫時分解皮下組織中的透明質酸 (玻尿酸)，就像是在皮下打開了一條「快速通道」，讓大劑量的雙標靶藥物能夠在短時間內 (約 5 到 8 分鐘) 被順利注射，並快速吸收到血液中。

3. 臨床試驗的證實：確保療效不打折

Phesgo 的成功上市，仰賴於兩項關鍵的全球臨床試驗背書：

- **FeDeriCa (第三期臨床試驗)**：證實了 Phesgo 皮下注射在血液中的藥物濃度、療效（如腫瘤縮小比例）以及安全性，都 **不亞於** 傳統的靜脈輸注方式。病患不需要為了方便而犧牲任何療效。

總結來說，Phesgo 並非發明了新的抗癌成分，而是透過創新的給藥技術，將現有的黃金標準療法（Perjeta + Herceptin）升級成更有效率的劑型，成功將幾小時的點滴折磨，化為短短幾分鐘的大腿皮下注射。

常見適應症 (藥物於 2020 年 FDA 允許上市)

1. 早期乳癌(EBC)

➤ 與化學治療藥物合併使用於：

- 術前輔助療法適用於 HER2 陽性，局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑大於 2 cm 或淋巴結陽性) 之病人，作為早期乳癌完整治療處方之一部分。
- 術後輔助治療適用於 HER2 陽性且具有高復發風險之早期乳癌病人。(說明: 根據 Aphinity 臨床試驗結果，在術後輔助治療中，具有高復發風險之 HER2 陽性早期乳癌病人定義為其乳癌呈淋巴結陽性)。

2. 轉移性乳癌(MBC)

➤ 與 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 陽性轉移性乳癌病人。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Neoadjuvant and adjuvant treatment of early breast cancer Lancet Oncol. 2021 Jan; 22(1): 85–97.	RTC, Pt: 500 patients with HER2(+) EBC (early breast cancer). Pts randomized (1:1) to 4 cycles of PHESGO (SC) (n = 248) Vs IV pertuzumab + trastuzumab (n = 252) in combination with chemotherapy.	SC vs IV Primary Endpoint: C trough The geometric mean ratio (GMR) was 1.22 (90% CI: 1.14–1.31) pCR : 59.7% in the Phesgo group vs. 59.5% in the IV group (difference: 0.15%; 95% CI: -8.7% to 9.0%)	Initial Dose: 1,200 mg / 600 mg, followed by 600 mg / 600 mg Q3W for a total of 18 cycles (in

		ADR: Safety profile consistent with IV formulations. Grade 3 AEs: 52% (SC) vs. 54% (IV). Most common (>30%): alopecia, nausea, diarrhea, and anemia. Injection site reactions: 15% (mostly Grade 1). Systemic reactions: 13%. No clinical difference in cardiac toxicity (LVEF < 50% with ≥ 10% decrease from baseline).	EBC) or until disease progression or unmanageable toxicity (in MBC).
--	--	---	--

* mPFS: median progression free survival; pCR : pathologic complete response ; 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

PHESGO 是一種**標靶藥物**，專門用來治療「HER2 陽性」的乳癌。它裡面含有兩種抗體藥物：**pertuzumab** 和 **trastuzumab**。癌細胞表面有一種「生長開關」叫做 **HER2 蛋白**，當這個開關太多、太活躍時，癌細胞就會長得又快又兇。PHESGO 的兩種藥物就像是 **兩把鎖**，從不同位置把 **HER2 這個開關關掉**：**trastuzumab**：會黏在 HER2 上，讓癌細胞接收不到生長訊號，同時也會幫助免疫系統「認出」癌細胞來攻擊它。**pertuzumab**：會阻止 HER2 跟其他生長受體「結成夥伴」，讓癌細胞無法啟動更強的生長訊號。

兩種藥物一起用，比單用其中一種更有效，就像是「**雙重封鎖癌細胞生長開關**」，可以更強力地抑制腫瘤生長、降低復發與轉移風險。

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：淋巴細胞計數減少：89% (3/4 級：37%)、貧血：36% (3/4 級：

2%)、血小板計數減少：27%、嗜中性白血球減少：22% (3/4 級：14%)、白血球減少：9% (3/4 級：2%)、嗜中性球低下發燒 (Febrile neutropenia)：7% (3/4 級：7%)

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 (4%)、心臟衰竭 ($\leq 1\%$)、外周水腫 (8%)
2. 中樞神經系統方面副作用：疲勞 (29%)、頭痛 (17%)、失眠 (17%)、頭暈 (13%)、周圍感覺神經病變 (16%)、周邊神經病變 (12%；3/4 級： $<1\%$)、感覺異常 (10%)、不適感 (7%)
3. 皮膚方面副作用：脫髮 (77%)、皮疹 (16%)、瘙癢 (3% 至 10%)、手足症候群 (6%)、乾皮病 (15%)、指甲病變 (7%)、甲溝炎 (7%)、皮膚炎 (7%)、指甲顏色改變 (9%)、皮膚紅斑 (9%)、放射線損傷 (19% 至 20%)
4. 胃腸道方面副作用：腹瀉 (17% 至 60%；3/4 級：7%)、噁心 (60%；3/4 級：2%)、嘔吐 (20%；3/4 級： $<1\%$)、食慾下降 (17%)、黏膜炎/口腔炎 (15% 至 25%；3/4 級： $\leq 1\%$)、便秘 (22%)、味覺障礙 (17%)、消化不良 (12% 至 14%)、上腹痛 (8%)、痔瘡 (9%)
5. 超敏反應方面副作用：超敏反應 (1%)、產生抗體 (6%)
6. 神經肌肉和骨骼方面副作用：虛弱 (11% 至 31%)、肌痛 (25%)、關節痛 (19% 至 24%)、背痛 (10%)、骨頭痛 (7%)、肢體疼痛 (6%)、肌肉痙攣 (6%)、肌肉骨骼疼痛 (6%)
7. 呼吸系統方面副作用：上呼吸道感染 (11%)、流鼻血 (12%)、呼吸困難 (10%)、鼻咽炎 (9%)、流鼻涕 (7%)、咳嗽 (15%)
8. 肝臟方面副作用：血清丙氨酸轉氨酶 (ALT) 升高 (58%)、血清天冬氨酸轉氨酶 (AST) 升高 (50%)、血清膽紅素升高 (9%)
9. 眼科方面副作用：流淚增多 (5%)、乾眼症 (5%)
10. 其他：發燒 (13%)、輸液相關反應 (4%)、注射部位反應 (13% 至 15%；包含注射部位疼痛 2%)、類流感症狀 (5%)、中性粒細胞減少性敗血症 (1%)

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

- 腎功能不全劑量調整：原廠仿單中未提供劑量調整建議。然而，由於該藥物分子量較大，無法經由腎小球過濾排出，因此臨床上不太需要進行劑量調整。
- 肝功能不全劑量調整：原廠仿單中沒有提供劑量調整（目前尚無相關研究數據）。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心臟毒性：PHESGO 可能導致高血壓、心律不整、左心室心臟功能不全、失能性心臟衰竭、心肌病變與心因性死亡、無症狀的左心室射出率(LVEF)降低。在接受靜脈輸注之 Perjeta (pertuzumab)、靜脈輸注之 Herceptin (trastuzumab)與 docetaxel 治療的病人中，觀察到 LVEF 降低的發生率增加。在接受 Herceptin (trastuzumab)治療的病人中通報症狀性心肌功能不全的發生率增加 4 至 6 倍，以 Herceptin (trastuzumab)合併 anthracycline 施打時的絕對發生率最高。停用 PHESGO 後接受 anthracycline 治療的病人心臟功能不全的風險也可能增加。

副作用	處理
心臟毒性	■ PHESGO 治療前，請進行全面的心臟評估，包括病史、理學檢查，並以心臟超音波或多閘道血管攝影(MUGA)掃描判定 LVEF。 ■ 於 PHESGO 治療期間定期評估 LVEF。 ■ 若在約 3 週內再次評估後 LVEF 並未改善、進一步降低和/或病人出現症狀，則永久停止 PHESGO 治療。 ■ 完成 PHESGO 治療後，在術後輔助治療中繼續每 6 個月監測心肌症及評估 LVEF 測量值至少 2 年。

- 胚胎-胎兒毒性：懷孕女性施打 PHESGO 可能導致胎兒損傷。在上市後報告中，於懷孕期間以靜脈輸注 Herceptin (trastuzumab)曾引起羊水過少以及表現為肺臟發

育不全、骨骼異常和新生兒死亡的羊水過少症候群。在一項動物生殖試驗中，懷孕食蟹獼猴在器官生成階段接受曝藥量相當於 2.5 至 20 倍人體接受建議劑量之曝藥量的靜脈輸注 Perjeta (pertuzumab)時(依據 Cmax)，會導致羊水過少、胎兒腎臟發育遲緩、和胚胎-胎兒死亡。

副作用	處理
胚胎-胎兒 毒性	展開 PHESGO 治療前應確認具生育能力女性的懷孕狀態。應告知懷孕女性和具生育能力的女性，懷孕期間和受孕前 7 個月內暴露於 PHESGO 可能導致胎兒損傷。應告知具生育能力的女性，在 PHESGO 治療期間及最後一劑治療後 7 個月內應使用有效避孕措施

- 肺部毒性：PHESGO 可能導致嚴重且致命的肺部毒性。靜脈輸注之 Herceptin (trastuzumab)中已通報這些不良反應。肺部毒性包括呼吸困難、間質性肺炎、肺浸潤、胸腔積液、非心因性肺水腫、肺功能不全和缺氧、急性呼吸窘迫症候群與肺纖維化。患有症狀性內因性肺病，或腫瘤廣泛侵犯肺臟而導致休息時出現呼吸困難的病人，似乎出現更為重度的毒性反應。
- 化學療法引發的嗜中性白血球減少症更加惡化：PHESGO 可能使化學療法引發的嗜中性白血球減少症更加惡化。在靜脈輸注 Herceptin (trastuzumab)的隨機分配對照臨床試驗中，接受 Herceptin (trastuzumab)合併骨髓抑制性化學療法治療的病人發生第 3 - 4 級嗜中性白血球減少症和發熱性嗜中性白血球減少症的比例高於只接受化學療法者。接受 Herceptin (trastuzumab)治療與未接受者間敗血症死亡的發生率相近。
- 過敏與輸注相關反應：嚴重之輸注相關反應(administration-related reactions, ARRs)，包括過敏、全身性過敏以及致命性結果之事件，與靜脈輸注 Perjeta (pertuzumab)與 Herceptin (trastuzumab)有關。因晚期惡性腫瘤併發症和共病而導致休息時呼吸困難的病人發生重度或致命性的風險可能增加。在 FeDeRiCa 試驗中，PHESGO 組中的過敏發生率為 1.2%。以 PHESGO 治療的病人發生輸注相關反應機率为 21%。在 PHESGO 組中，最常見的輸注相關反應為注射部位反應(15%)

和注射部位疼痛(2%)。於 PHESGO 起始劑量注射期間和注射後 30 分鐘，以及後續維持劑量注射後 15 分鐘應密切監測病人。若發生顯著的注射相關反應，則減緩或停止注射並給予適當的醫療處置。病人應予以評估並小心監測，直到徵兆和症狀都完全消失為止。

副作用	處理
過敏與輸注相關反應	■ 於 PHESGO 起始劑量注射期間和注射後 30 分鐘，以及後續維持劑量注射後 15 分鐘應密切監測病人身體反應。 ■ 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。 ■ 對於嚴重的輸液反應，考慮永久停藥。

藥物交互作用

- 藥物的相互作用：因 PHESGO 的清除期很長，停用 PHESGO 後接受 anthracycline 的病人，心臟功能不全的風險可能增加。若可能，停用 PHESGO 後長達 7 個月內應避免接受含 anthracycline 的治療。若使用 anthracycline，應小心監測病人的心臟功能。

臨床監測項目

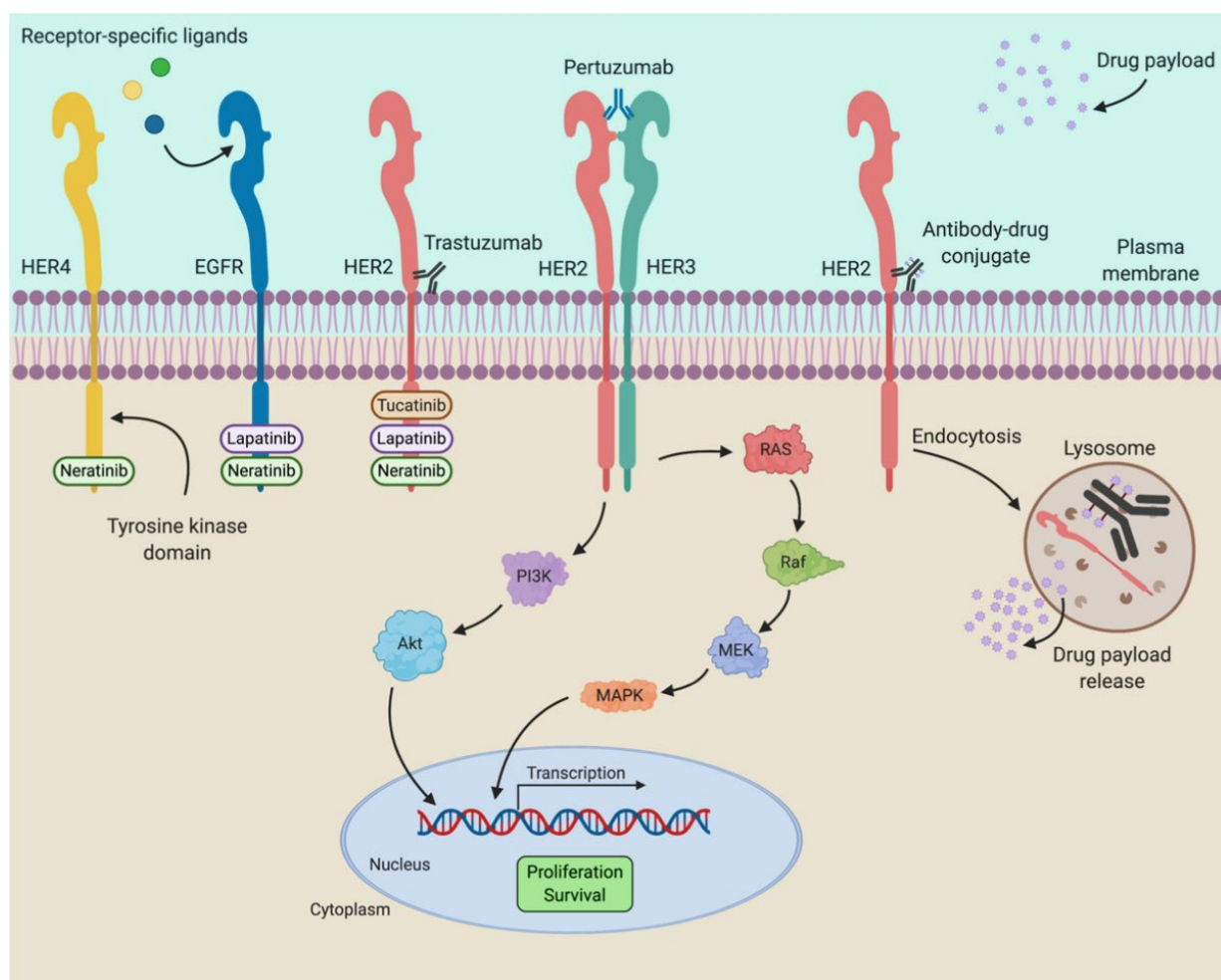
- HER2 表達。
- 評估妊娠狀態（在治療可能懷孕的病人之前就要進行評估），治療期間大約每 12 週評估一次 LVEF(左心室射出率)基礎值（如果下降，評估次數可更頻繁）。
- 監測輸液反應、腹瀉和過敏反應（在初始輸注後30分鐘，和隨後輸注後15分鐘內監測超敏反應）。

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。

Trastuzumab 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 (第 IV 區結構域)，抑制由 HER2 驅動的訊號傳導 (PI3K/AKT、MAPK)，防止 HER2 片段 (p95HER2) 脫落，並透過抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (ADCC) 誘發免疫介導的腫瘤細胞殺傷。Pertuzumab 結合 HER2 的第二結構域，阻斷 HER2-HER3 異二聚體形成，抑制 PI3K/AKT 與 MAPK 訊號傳遞，並介導 ADCC；與 trastuzumab 協同作用以達成雙重 HER2 阻斷。



Drugs **80**, 1811–1830 (2020).

藥師小叮嚀

1. PHESGO 由醫護人員以皮下（大腿）注射給藥。通常每 3 週給藥一次。注射後會有人觀察您（首次給藥後約 30 分鐘，之後每次給藥後 15 分鐘），以注意是否有過敏或注射反應。如發燒、寒顫、噁心、嘔吐、頭痛、頭暈或皮疹等上述情況或感覺身體不適，請立即告知醫護人員。
2. 注射部位反應：注射部位（通常在大腿）可能出現紅腫、疼痛、發癢或皮疹（發生率約 13-15%），這些症狀通常為輕度至中度。
3. 如果您正在接受或最近接受過蔥環類藥物（例如小紅莓類藥物如 doxorubicin/epirubicin），請告知醫療團隊，因為合併使用或緊密接續使用可能增加心臟風險，需特別監測。務必提供完整的用藥清單，包括非處方藥/草本補充品。
4. 如何預防或減少副作用（您可以採取的措施）
 - 腹瀉：及早開始補充液體；若排便較基線增加 ≥ 4 次/日、頭暈或出現脫水徵象，請通報。醫師可能會開立止瀉藥。（腹瀉常見；有時可能嚴重。）
 - 感染風險（化療引起）：若出現發燒 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、發冷或新出現的咳嗽/喉嚨痛，請立即致電或就醫——可能出現中性白血球缺乏/發燒性中性白血球缺乏。
 - 心臟症狀：若出現新的呼吸短促、腿部腫脹、體重快速增加、胸部不適或新發作的心悸，請立即告知您的醫療團隊。您的心臟功能（左心室射出分率，LVEF）將會被監測。
5. 生育能力與胎兒保護：此藥可能會影響生育能力及胎兒發育。病人於治療期間至停藥後 7 個月內，應採取有效的避孕措施。
6. 哺乳限制：治療期間不建議進行哺乳。由於藥物殘留風險，須等待至停藥 7 個月後才可開始哺乳。
7. 臨床監測項目
 - 心血管評估：治療開始前需進行病史與體檢之全面評估。
 - LVEF 監測：開始使用 Phesgo 前需評估左心室射出率 (LVEF)，治療期間每 3 個月（約每 12 週）需定期回診進行評估。