

降低劑量之建議

- 若因毒性延緩後發且毒性嚴重度已降低至2級或以下，恢復以HALAVEN[®]治療時，劑量需降低，劑量請見表一。
- HALAVEN[®]劑量降低後再為調劑。

表一 降低劑量之建議	
<p>如有以下任一情況，則永久降低HALAVEN[®]之1.4 mg/m²劑量:</p> <p>ANC < 500/mm³超過7天</p> <p>ANC < 1,000/mm³之併發感染或感染</p> <p>血小板 < 25,000/mm³</p> <p>血小板 < 50,000/mm³需要輸血</p> <p>第4或4級非血液性嘔吐</p> <p>若一個週期因毒性停止或延後則用HALAVEN[®]第8天給藥</p> <p>給予1.1 mg/m²時發生永久性降低劑量之任一事件</p> <p>給予0.7 mg/m²時發生永久性降低劑量之任一事件</p> <p>ANC = absolute neutrophil count.</p> <p>毒性反應是依據National Cancer Institute (NCI) 常見不良事件評價標準 (CTCAE) 3.0版。</p>	
事件描述	HALAVEN[®]建議劑量
ANC < 500/mm ³ 超過7天	
ANC < 1,000/mm ³ 之併發感染或感染	
血小板 < 25,000/mm ³	1.1 mg/m ²
血小板 < 50,000/mm ³ 需要輸血	
第4或4級非血液性嘔吐	
若一個週期因毒性停止或延後則用HALAVEN [®] 第8天給藥	
給予1.1 mg/m ² 時發生永久性降低劑量之任一事件	0.7 mg/m ²
給予0.7 mg/m ² 時發生永久性降低劑量之任一事件	
ANC = absolute neutrophil count.	
毒性反應是依據National Cancer Institute (NCI) 常見不良事件評價標準 (CTCAE) 3.0版。	

<抗癌藥物>

賀樂維[®] 0.5毫克/毫升注射液

<Anticancer drug>

Halaven[®] 0.5 mg/mL Solution for Injection



2002824

<抗癌藥物>

賀樂維[®] 0.5毫克/毫升注射液

<Anticancer drug>

Halaven[®] 0.5 mg/mL Solution for Injection

(eribulin 製劑)	衛部藥輸字第026140號
1.適應症	
1.1 轉移性乳癌	HALAVEN [®] 用於治療轉移性乳癌患者且直接接受過至少兩種針對轉移性乳癌的化學治療。先前之治療應包括anthracycline+taxane用於輔助性或轉移性治療(參閱“臨床試驗(13.1)”)。
1.2 脂肪肉瘤	HALAVEN [®] 用於治療手術切除或轉移性脂肪肉瘤。患者先前應至少接受一次含anthracycline之全身化療(參閱“臨床試驗(13.2)”)。
2.用法用量	本藥須由醫師使用。
2.1 建議劑量	HALAVEN [®] 之建議劑量為1.4 mg/m ² ，於第1天和第8天給藥注射至5分鐘給藥，每21天為一週期。對於中度至重度腎功能不全患者(Child-Pugh A)，HALAVEN [®] 之建議劑量為1.1 mg/m ² ，於第1天和第8天給藥注射2.5分鐘給藥，每21天為一週期(參閱“特殊族群使用(8.6)”)。對於中度肝功能不全患者(Child-Pugh B)，HALAVEN [®] 之建議劑量為0.7 mg/m ² ，於第1天和第8天給藥注射2至5分鐘給藥，每21天為一週期(參閱“特殊族群使用(8.6)”)。
2.2 劑量調整	每次給藥前須評估周邊神經病變及全血球計數。
劑量給藥之建議	<p>如有以下任一情況，則於第1天和第8天給予HALAVEN[®]：</p> <ul style="list-style-type: none">絕對中性白血血球計數 (ANC) < 1,000/mm³ 血小板 < 75,000/mm³ 3級或4級非血液性嘔吐 <p>第8天給藥過多可恢復下一次。</p> <ul style="list-style-type: none">若於第15天毒性未消除或嚴重度未降低至2級以下(含2級)，則停止治療。 若於第15天毒性消除或嚴重度降低至2級以下(含2級)，則降低HALAVEN[®]給藥劑量，且不可於2週內開始下一週期。

於臨床試驗中，以HALAVEN[®]治療1,963位患者，其中467位患者以HALAVEN[®]治療6個月或以上。1,963位患者中主要為女性(92%)，其年齡中位數為55歲(範圍:17至85歲)。種族及人種分布為白人(72%)、黑人(4%)、亞洲人(9%)及其他(3%)。

轉移性乳癌患者使用HALAVEN[®]常見之不良反應(>25%)報告為中性白血血球減少、貧血、乏力/疲勞、寒顫、周邊神經病變、噁心及便秘。患者使用HALAVEN[®]最常見之不良反應報告為中性白血血球減少(4%)及噁心(中性白血血球減少2%)。最常導致停止HALAVEN[®]治療之不良反應為周邊神經病變(5%)。表二顯示之不良反應係由Study 1中治療2週患者所得(參閱“臨床試驗(7.3)”)。Study 1中，將患者隨機分配(7:1)至HALAVEN[®]治療組(於第1天和第8天給予1.4 mg/m²，每21天為一週期)，或分配至醫師選擇之單一治療組(對照組)。共503位患者接受HALAVEN[®]治療，247位患者對於對照組治療(共97% anthracyclines 10% , capecitabine 18% , gemcitabine 19% , taxanes 15% , vinorelbine 25%。其他化療藥物10%)或荷爾蒙治療(3%)。患者以HALAVEN[®]治療之中位時間為11.8天。患者於對照組接受治療之中位時間為63天。表二為最常見之不良反應報告，其至少有10%於任一組之患者發生。

	HALAVEN[®]n=503	對照組n=247		
不良反應	所有等級	≥ 3級	所有等級	≥ 3級
血液及淋巴系統異常^a				
中性白血血球減少症	82%	57%	53%	23%
貧血	58%	2%	55%	4%
神經系統異常				
周邊神經病變 ^b	35%	8%	16%	2%
頭痛	19%	<1%	12%	<1%
全身性障礙				
乏力/疲勞	54%	10%	40%	11%
發燒	21%	<1%	13%	<1%
黏膜炎	9%	1%	10%	2%
胃腸消化系統異常				
噁心	35%	1%	28%	3%
便秘	25%	1%	21%	1%
嘔吐	18%	1%	18%	0%
腹瀉	18%	0	18%	0
骨骼肌肉及結締組織異常				
關節痛/肌痛	22%	<1%	12%	1%
背痛	16%	1%	7%	2%
骨節疼痛	12%	2%	9%	2%
四肢疼痛	11%	1%	10%	1%
代謝及營養方面異常				
體重下降	21%	1%	14%	<1%
消化不良	20%	1%	13%	1%
呼吸器、胸膈及橫膈異常				
呼吸困難	16%	4%	13%	4%
皮膚及皮下組織異常	14%	0	9%	0
紅腫	45%	NA ^c	10%	NA ^c
感染				
肺感染	10%	1%	5%	0

^a不良反應分類是依據National Cancer Institute (NCI)準則之不良事件4.0版。^b依據檢驗數值。^c包括周邊神經病變，周邊感覺運動神經病變，周邊運動神經病變，多發性神經病變，周邊感覺神經病變及感覺異常。^d不適用；(分類系統未定義2級或以上之嚴重)。

血液球減少：Study 1中，28%(144/503)患者以HALAVEN[®]治療發生3級噁心或中性白血血球減少症，29%(143/503)患者以HALAVEN[®]治療發生3級貧血(4%)因噁心或中性白血血球減少症併發感染；12位患者(0.4%)因噁心或中性白血血球減少症併發感染併發死亡；二位患者(0.5%)因噁心或中性白血血球減少症併發感染併發死亡。從最低點之平均持續為13天。從最低點中位中性白血血球減少症(4.500/mm³)恢復之平均持續為8天。1%(7/503)患者發生3級或以上之血小板減少症，有1.9%以HALAVEN[®]治療之患者使用G-CSF(garosulocyte colony-stimulating factor)或GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)。

周邊神經病變：Study 1中，基礎線有1級周邊神經病變且3%患者有2級周邊神經病變，4%(14/503)以HALAVEN[®]治療之患者因周邊神經病變而須降低劑量，3%(20/503)患者發生任何等級之周邊神經病變，且2%(8/503)患者發生3級周邊神經病變。

肝臟功能檢驗異常：基礎ALT 0級或1級的3位患者以HALAVEN[®]治療發生2級或以上之ALT上升。一位以HALAVEN[®]治療患者併發肝臟轉移之患者，其發病後之膽紅素及ALT上升，這些異常未見，且再次使用HALAVEN[®]後未再發生。

見見之不良反應：下列其他不良反應報告比率於HALAVEN[®]治療組為5%或<10%：

- 眼睛視力方面異常：淚液增加
- 胃腸消化系統異常：消化不良、噁酸、口腔炎、口乾
- 全身性的障礙和損傷部位狀況：周邊水腫
- 感染和寄生蟲感染：上呼吸道感染
- 代謝及營養方面異常：低血鈣血症
- 骨骼肌肉及結締組織異常：肌肉痠痛、肌肉無力
- 神經系統異常：眩暈異常、頭痛
- 精神方面異常：失眠、憂鬱
- 皮膚及皮下組織異常：皮疹

脂肪肉瘤

HALAVEN的安全性於Study 2中進行評估，該試驗為一項開放性、隨機分組、多中心、高性研究試驗，患者隨機分配(1:1)至HALAVEN[®]治療組(於第1天和第8天給予1.4 mg/m²，每21天為一週期)，或分配至醫師選擇之單一治療組(參閱“臨床試驗(7.3)”)。所有患者均接受dacarbazine治療(1,000 mg/m² [20%]、1,000mg/m² [64%]或1,200 mg/m² [16%])。共223位患者接受HALAVEN[®]治療，223位患者接受dacarbazine治療。患者先前必須接受過至少兩次的全身性化療治療程。此試驗排除患者有 3級以上周邊神經病變、已知有中樞神經系統異常、骨髓腔紅斑性貧血、嚴重慢性肝病、6個月內有先前接受放射線的心臟或肺臟異常、低血鈣血症。

Study 2中安全性評估族群的年齡中位數為56歲 (範圍: 24至83歲)；67%為女性，73%為白人，3%為黑人或非裔美國人，2.8%為亞洲人/太平洋島民及15%族群未知；99%先前曾接受過含anthracycline之治療；並且99%先前接受過2次以上的治療程。患者以HALAVEN[®]治療之中位時間為55天(範圍: 21天至106天)(參閱“特殊族群使用(13.2)”)。患者使用HALAVEN[®]最常見之不良反應(>25%)報告為疲勞、噁心、腹瀉、便秘、噁心及便秘。患者使用HALAVEN[®]最常見之不良反應報告為中性白血血球減少(4%)及噁心(中性白血血球減少2%)。最常導致停止HALAVEN[®]治療之不良反應為周邊神經病變(5%)。表二顯示之不良反應係由Study 1中治療2週患者所得(參閱“臨床試驗(7.3)”)。Study 1中，將患者隨機分配(7:1)至HALAVEN[®]治療組(於第1天和第8天給予1.4 mg/m²，每21天為一週期)，或分配至醫師選擇之單一治療組(對照組)。共503位患者接受HALAVEN[®]治療，247位患者對於對照組治療(共97% anthracyclines 10% , capecitabine 18% , gemcitabine 19% , taxanes 15% , vinorelbine 25%。其他化療藥物10%)或荷爾蒙治療(3%)。患者以HALAVEN[®]治療之中位時間為11.8天。患者於對照組接受治療之中位時間為63天。表二為最常見之不良反應報告，其至少有10%於任一組之患者發生。

於臨床試驗中，以HALAVEN[®]治療1,963位患者，其中467位患者以HALAVEN[®]治療6個月或以上。1,963位患者中主要為女性(92%)，其年齡中位數為55歲(範圍:17至85歲)。種族及人種分布為白人(72%)、黑人(4%)、亞洲人(9%)及其他(3%)。

轉移性乳癌患者使用HALAVEN[®]常見之不良反應(>25%)報告為中性白血血球減少、貧血、乏力/疲勞、寒顫、周邊神經病變、噁心及便秘。患者使用HALAVEN[®]最常見之不良反應報告為中性白血血球減少(4%)及噁心(中性白血血球減少2%)。最常導致停止HALAVEN[®]治療之不良反應為周邊神經病變(5%)。表二顯示之不良反應係由Study 1中治療2週患者所得(參閱“臨床試驗(7.3)”)。Study 1中，將患者隨機分配(7:1)至HALAVEN[®]治療組(於第1天和第8天給予1.4 mg/m²，每21天為一週期)，或分配至醫師選擇之單一治療組(對照組)。共503位患者接受HALAVEN[®]治療，247位患者對於對照組治療(共97% anthracyclines 10% , capecitabine 18% , gemcitabine 19% , taxanes 15% , vinorelbine 25%。其他化療藥物10%)或荷爾蒙治療(3%)。患者以HALAVEN[®]治療之中位時間為11.8天。患者於對照組接受治療之中位時間為63天。表二為最常見之不良反應報告，其至少有10%於任一組之患者發生。

	HALAVEN[®]n=503	對照組n=247		
不良反應	所有等級	≥ 3級	所有等級	≥ 3級
血液及淋巴系統異常^a				
中性白血血球減少症	82%	57%	53%	23%
貧血	58%	2%	55%	4%
神經系統異常				
周邊神經病變 ^b	35%	8%	16%	2%
頭痛	19%	<1%	12%	<1%
全身性障礙				
乏力/疲勞	54%	10%	40%	11%
發燒	21%	<1%	13%	<1%
黏膜炎	9%	1%	10%	2%
胃腸消化系統異常				
噁心	35%	1%	28%	3%
便秘	25%	1%	21%	1%
嘔吐	18%	1%	18%	0%
腹瀉	18%	0	18%	0
骨骼肌肉及結締組織異常				
關節痛/肌痛	22%	<1%	12%	1%
背痛	16%	1%	7%	2%
骨節疼痛	12%	2%	9%	2%
四肢疼痛	11%	1%	10%	1%
代謝及營養方面異常				
體重下降	21%	1%	14%	<1%
消化不良	20%	1%	13%	1%
呼吸器、胸膈及橫膈異常				
呼吸困難	16%	4%	13%	4%
皮膚及皮下組織異常	14%	0	9%	0
紅腫	45%	NA ^c	10%	NA ^c
感染				
肺感染	10%	1%	5%	0

^a不良反應分類是依據National Cancer Institute (NCI)準則之不良事件4.0版。^b依據檢驗數值。^c包括周邊神經病變，周邊感覺運動神經病變，周邊運動神經病變，多發性神經病變，周邊感覺神經病變及感覺異常。^d不適用；(分類系統未定義2級或以上之嚴重)。

血液球減少：Study 1中，28%(144/503)患者以HALAVEN[®]治療發生3級噁心或中性白血血球減少症，29%(143/503)患者以HALAVEN[®]治療發生3級貧血(4%)因噁心或中性白血血球減少症併發感染；12位患者(0.4%)因噁心或中性白血血球減少症併發感染併發死亡；二位患者(0.5%)因噁心或中性白血血球減少症併發感染併發死亡。從最低點之平均持續為13天。從最低點中位中性白血血球減少症(4.500/mm³)恢復之平均持續為8天。1%(7/503)患者發生3級或以上之血小板減少症，有1.9%以HALAVEN[®]治療之患者使用G-CSF(garosulocyte colony-stimulating factor)或GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)。

周邊神經病變：Study 1中，基礎線有1級周邊神經病變且3%患者有2級周邊神經病變，4%(14/503)以HALAVEN[®]治療之患者因周邊神經病變而須降低劑量，3%(20/503)患者發生任何等級之周邊神經病變，且2%(8/503)患者發生3級周邊神經病變。

肝臟功能檢驗異常：基礎ALT 0級或1級的3位患者以HALAVEN[®]治療發生2級或以上之ALT上升。一位以HALAVEN[®]治療患者併發肝臟轉移之患者，其發病後之膽紅素及ALT上升，這些異常未見，且再次使用HALAVEN[®]後未再發生。

見見之不良反應：下列其他不良反應報告比率於HALAVEN[®]治療組為5%或<10%：

- 眼睛視力方面異常：淚液增加
- 胃腸消化系統異常：消化不良、噁酸、口腔炎、口乾
- 全身性的障礙和損傷部位狀況：周邊水腫
- 感染和寄生蟲感染：上呼吸道感染
- 代謝及營養方面異常：低血鈣血症
- 骨骼肌肉及結締組織異常：肌肉痠痛、肌肉無力
- 神經系統異常：眩暈異常、頭痛
- 精神方面異常：失眠、憂鬱
- 皮膚及皮下組織異常：皮疹

脂肪肉瘤

HALAVEN的安全性於Study 2中進行評估，該試驗為一項開放性、隨機分組、多中心、高性研究試驗，患者隨機分配(1:1)至HALAVEN[®]治療組(於第1天和第8天給予1.4 mg/m²，每21天為一週期)，或分配至醫師選擇之單一治療組(參閱“臨床試驗(7.3)”)。所有患者均接受dacarbazine治療(1,000 mg/m² [20%]、1,000mg/m² [64%]或1,200 mg/m² [16%])。共223位患者接受HALAVEN[®]治療，223位患者接受dacarbazine治療。患者先前必須接受過至少兩次的全身性化療治療程。此試驗排除患者有 3級以上周邊神經病變、已知有中樞神經系統異常、骨髓腔紅斑性貧血、嚴重慢性肝病、6個月內有先前接受放射線的心臟或肺臟異常、低血鈣血症。

Study 2中安全性評估族群的年齡中位數為56歲 (範圍: 24至83歲)；67%為女性，73%為白人，3%為黑人或非裔美國人，2.8%為亞洲人/太平洋島民及15%族群未知；99%先前曾接受過含anthracycline之治療；並且99%先前接受過2次以上的治療程。患者以HALAVEN[®]治療之中位時間為55天(範圍: 21天至106天)(參閱“特殊族群使用(13.2)”)。患者使用HALAVEN[®]最常見之不良反應(>25%)報告為疲勞、噁心、腹瀉、便秘、噁心及便秘。患者使用HALAVEN[®]最常見之不良反應報告為中性白血血球減少(4%)及噁心(中性白血血球減少2%)。最常導致停止HALAVEN[®]治療之不良反應為周邊神經病變(5%)。表二顯示之不良反應係由Study 1中治療2週患者所得(參閱“臨床試驗(7.3)”)。Study 1中，將患者隨機分配(7:1)至HALAVEN[®]治療組(於第1天和第8天給予1.4 mg/m²，每21天為一週期)，或分配至醫師選擇之單一治療組(對照組)。共503位患者接受HALAVEN[®]治療，247位患者對於對照組治療(共97% anthracyclines 10% , capecitabine 18% , gemcitabine 19% , taxanes 15% , vinorelbine 25%。其他化療藥物10%)或荷爾蒙治療(3%)。患者以HALAVEN[®]治療之中位時間為11.8天。患者於對照組接受治療之中位時間為63天。表二為最常見之不良反應報告，其至少有10%於任一組之患者發生。

於臨床試驗中，以HALAVEN[®]治療1,963位患者，其中467位患者以HALAVEN[®]治療6個月或以上。1,963位患者中主要為女性(92%)，其年齡中位數為55歲(範圍:17至85歲)。種族及人種分布為白人(72%)、黑人(4%)、亞洲人(9%)及其他(3%)。

轉移性乳癌患者使用HALAVEN[®]常見之不良反應(>25%)報告為中性白血血球減少、貧血、乏力/疲勞、寒顫、周邊神經病變、噁心及便秘。患者使用HALAVEN[®]最常見之不良反應報告為中性白血血球減少(4%)及噁心(中性白血血球減少2%)。最常導致停止HALAVEN[®]治療之不良反應為周邊神經病變(5%)。表二顯示之不良反應係由Study 1中治療2週患者所得(參閱“臨床試驗(7.3)”)。Study 1中，將患者隨機分配(7:1)至HALAVEN[®]治療組(於第1天和第8天給予1.4 mg/m²，每21天為一週期)，或分配至醫師選擇之單一治療組(對照組)。共503位患者接受HALAVEN[®]治療，247位患者對於對照組治療(共97% anthracyclines 10% , capecitabine 18% , gemcitabine 19% , taxanes 15% , vinorelbine 25%。其他化療藥物10%)或荷爾蒙治療(3%)。患者以HALAVEN[®]治療之中位時間為11.8天。患者於對照組接受治療之中位時間為63天。表二為最常見之不良反應報告，其至少有10%於任一組之患者發生。

	HALAVEN[®]n=223	Dacarbazine n=221		
不良反應	所有等級	3 - 4級	所有等級	3 - 4級
神經系統異常				
周邊神經病變 ^a	29%	3.1%	8%	0.5%
全身性的障礙	18%	0%	10%	0%
發燒	28%	0.9%	14%	0.5%
胃腸消化系統異常				
便秘	32%	0.9%	26%	0.5%
口腔炎	29%	1.8%	23%	4.3%
腹瀉	14%	0.9%	5%	0.5%
皮膚及皮下組織異常				
紅腫	35%	NA ^b	2.7%	NA ^b
感染				
肺感染	11%	2.2%	5%	0.5%

^a不良反應分類係依據National Cancer Institute (NCI)準則之不良事件4.0版。^b安全性資料排除一處或數位6位患者之試驗數據。^c包括周邊神經病變，周邊感覺運動神經病變，周邊運動神經病變，多發性神經病變，周邊感覺神經病變及感覺異常。^d包括腹瀉、上腹瀉、下腹瀉及腹瀉不適。^e不適用；(分類系統未定義2級或以上之嚴重)。

血液球減少：Study 1中，28%(144/503)患者以HALAVEN[®]治療發生3級噁心或中性白血血球減少症，29%(143/503)患者以HALAVEN[®]治療發生3級貧血(4%)因噁心或中性白血血球減少症併發感染；12位患者(0.4%)因噁心或中性白血血球減少症併發感染併發死亡；二位患者(0.5%)因噁心或中性白血血球減少症併發感染併發死亡。從最低點之平均持續為13天。從最低點中位中性白血血球減少症(4.500/mm³)恢復之平均持續為8天。1%(7/503)患者發生3級或以上之血小板減少症，有1.9%以HALAVEN[®]治療之患者使用G-CSF(garosulocyte colony-stimulating factor)或GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)。

周邊神經病變：Study 1中，基礎線有1級周邊神經病變且3%患者有2級周邊神經病變，4%(14/503)以HALAVEN[®]治療之患者因周邊神經病變而須降低劑量，3%(20/503)患者發生任何等級之周邊神經病變，且2%(8/503)患者發生3級周邊神經病變。

肝臟功能檢驗異常：基礎ALT 0級或1級的3位患者以HALAVEN[®]治療發生2級或以上之ALT上升。一位以HALAVEN[®]治療患者併發肝臟轉移之患者，其發病後之膽紅素及ALT上升，這些異常未見，且再次使用HALAVEN[®]後未再發生。

見見之不良反應：下列其他不良反應報告比率於HALAVEN[®]治療組為5%或<10%：

- 眼睛視力方面異常：淚液增加
- 胃腸消化系統異常：消化不良、噁酸、口腔炎、口乾
- 全身性的障礙和損傷部位狀況：周邊水腫
- 感染和寄生蟲感染：上呼吸道感染
- 代謝及營養方面異常：低血鈣血症
- 骨骼肌肉及結締組織異常：肌肉痠痛、肌肉無力
- 神經系統異常：眩暈異常、頭痛
- 精神方面異常：失眠、憂鬱
- 皮膚及皮下組織異常：皮疹

Study 2中安全性評估

13. 臨床試驗

13.1 轉移性乳癌

Study 1 (試驗305, EMBRACE Study) 為一項開放性、隨機且多中心試驗，762位患者具有轉移性乳癌，並且曾經接受過2次化學治療以治療轉移性乳癌，且前次化學治療6個月內疾病惡化。患者先前接受以anthracycline+taxane為基礎之輔助性或針對轉移性乳癌之化學治療。以2:1的比例將患者隨機分配至HALAVEN[®]治療組(n=508)或至隨機分組前已選擇之單一療法(對照組，n=254)。隨機分配是按地理區域、HER2/neu狀態和以前是否接受過capecitabine治療分層。於第1天和第8天給予HALAVEN[®] 1.4 mg/m²，每21天為一週期。患者接受HALAVEN[®]治療期間中位數5個週期(範圍：1至23個週期)。對照組包括97%化學治療(26% vinorelbine、18% gemcitabine、18% capecitabine、16% taxane、9% anthracycline、10%其他化學治療)和3%荷爾蒙治療。主要療效結果為整體存活期。兩治療組之患者人口統計及基礎特性相似。中位年齡為55歲(範圍：27至85歲)且92%為白人。約之患者64%為北美/西歐/澳洲，25%為東歐/俄羅斯，11%為拉丁美洲/南非。91%患者之ECOG表現狀態惡化為0或1。HALAVEN[®]治療組與對照組之隨訪後特性亦相似，包括疼痛未受體狀態(陽性：67%，陰性：28%)、實體未受體狀態(陽性：49%，陰性：39%)、HER2/neu受體狀態(陽性：16%，陰性：74%)，三陰性狀態(ER-、PR-、HER2/neu-)、19%)，有內臟疾病(62%，包括60%肝臟及38%肺臟)及骨轉移病(61%)。轉移部位數(大於兩處：50%)。患者先前接受化學治療之中位數兩組皆為4次。Study 1中，於95%數據之截斷日期時，HALAVEN[®]治療組之整體存活期較對照組有統計學上顯著改善(見表五及圖一)。

表五 HALAVEN[®]治療組與對照組之整體存活期比較表 – Study 1

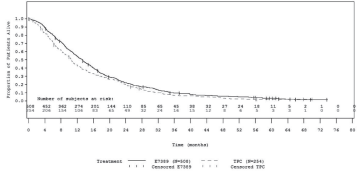
整體存活期	HALAVEN [®] (n = 508)	對照組 (n = 254)
死亡數	485	242
中位數，天(95% CI) ^a	403 (367,438)	321 (281,365)
危險比 (95%CI) ^a	0.815 (0.696, 0.955)	
p值 ^b	0.011	

CI = confidence interval

^a依據Cox比例風險模型，按地理區域、HER2狀態和以前是否接受過capecitabine治療分層。

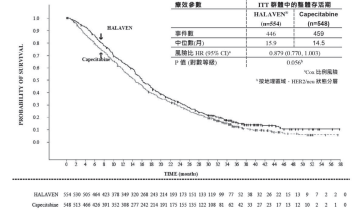
^b依據對數等級檢定，按地理區域、HER2狀態和以前是否接受過capecitabine治療分層。

圖一： 整體存活期之Kaplan Meier Analysis分析 (ITT Population)



試驗301為較前線轉移性乳癌所作的第2個第3期試驗，該試驗以局部晚期或轉移性乳癌患者(n=1,102)為對象進行一項開放性隨機分組試驗，以OS及PFS為共同主要療效指標研究HALAVEN[®]單一治療相較於capecitabine單一治療之療效。患者先前曾接受過最多3種化學治療，其中包括anthracycline+taxane。晚期疾病則較多使用過2種化學治療，先前接受過0、1或2種轉移性乳癌之化學治療的百分比分別是20.0%、52.0%及27.2%。患者的HER2狀態為：15.3%陽性、68.9%陰性、16.2%未知；而25.8%的患者為三陰性。

圖二： 試驗301 – 整體存活期(ITT Population)



獨立審查評估之無惡化存活期於eribulin組和capecitabine組相似，中位數分別為4.1個月和4.2個月 (HR 1.08；[95% CI: 0.932, 1.250])。獨立審查評估之客觀反應率於eribulin組和capecitabine組亦相似，eribulin組為11.0% (95% CI: 8.5, 13.9)，capecitabine組為11.5% (95% CI: 8.9, 14.5)。

於試驗305與試驗301中，eribulin組和對照組之HER2陰性患者和HER2陽性患者的整體存活期如下列表六所示：

療效參數	試驗305之整體存活期ITT群體			
	HER2陰性		HER2陽性	
	HALAVEN [®] (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN [®] (n = 83)	TPC (n = 40)
事件數	285	151	66	37
中位月數	13.4	10.5	11.8	8.9
風險比 (95%CI)	0.849 (0.695, 1.036)		0.594 (0.389, 0.907)	
p值 (對數等級)	0.106		0.015	

療效參數	試驗301之整體存活期ITT群體			
	HER2陰性		HER2陽性	
	HALAVEN [®] (n = 375)	Capecitabine (n = 380)	HALAVEN [®] (n = 86)	capecitabine (n = 83)
事件數	296	316	73	73
中位月數	15.9	13.5	14.3	17.1
風險比 (95%CI)	0.838 (0.715, 0.983)		0.965 (0.688, 1.355)	
p值 (對數等級)	0.030		0.837	

注意：併用抗HER2治療未包含於試驗305與試驗301中。

13.2 脂肪肉瘤

HALAVEN[®]的療效及安全性於Study 2中進行評估，該試驗為一項開放性、隨機分配(1:1)、多中心、活性對照試驗。符合資格的患者必須有無法手術切除、局部晚期或轉移性脂肪肉瘤或平滑肌肉瘤，且先前接受過至少兩次全身性化學治療(其中一次治療必須含有anthracycline)，且前次化學治療6個月內疾病惡化。患者隨機分配至HALAVEN[®]治療組，每21天為一週期，於第1天和第8天以靜脈注射給予HALAVEN[®] 1.4 mg/m²，或每21天以靜脈注射給予dacarbazine劑量為850 mg/m²、1000 mg/m²或1,200 mg/m² (dacarbazine劑量係由試驗主持人在隨機分配之前選定)，治療持續進行直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。隨機分配則依照組織學(脂肪肉瘤或平滑肌肉瘤)、先前治療次數(2次 vs. >2次)及地理區域(美國及加拿大 vs. 西歐、澳洲及以色列 vs. 東歐、拉丁美洲及亞洲)分層。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他療效結果指標為疾病無惡化存活期(PFS)及經確認的客觀反應率(ORR) (由試驗主持人依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST第1.1版)評估而得)。Dacarbazine治療組之患者於疾病惡化時未給予HALAVEN[®]。

總計有446位患者接受隨機分配，其中225位分配至 HALAVEN[®]治療組，而221位分配至 dacarbazine治療組。年齡中位數為56歲(範圍：24至83歲)；33%為男性；73%為白人；44%具ECOG表現狀態(PS)為0或0.53%具ECOG PS為1；68%有平滑肌肉瘤，而32%有脂肪肉瘤；39%於美國及加拿大(區域1)參加試驗，46%於西歐、澳洲及以色列(區域2)參加試驗；47%先前接受過超過2次的全身性化學治療。先前接受過最常見(> 40%)全身性化學治療為doxorubicin (90%)、ifosfamide (62%)、gemcitabine (59%)、trabectedin (50%)及 docetaxel (48%)。

143位脂肪肉瘤之患者中，其年齡中位數為55歲(範圍：32至83歲)；62%為男性，72%為白人；41%具ECOG PS為0，而53%具ECOG PS為1；35%於區域1參加試驗，51%於區域2參加試驗；而44%先前接受過超過2次的全身性化學治療。根據當地組織學評估脂肪肉瘤亞型的分佈，45%為未分化型(dedifferentiated)、37%為黏液狀/圓細胞型(myxoid/round cell)及18%為多型型(pleomorphic)。

Study 2中，隨機分配至HALAVEN[®]治療組之患者其整體存活期較dacarbazine組有統計學上顯著改善(見表七)。整個群體的疾病無惡化存活期無顯著差別。依據事先計畫進一步對OS及PFS進行的次族群探究分析，HALAVEN[®]的治療效果僅限於脂肪肉瘤患者(見表七、表八及圖三)。

^aStudy 2中，無證據顯示HALAVEN[®]用於晚期或轉移性平滑肌肉瘤之患者具有療效(見表八)。

表七： Study 2中，脂肪肉瘤分層及所有患者之療效結果^a

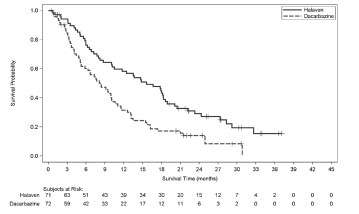
	脂肪肉瘤分層		所有患者 ^a	
	HALAVEN [®] (n=71)	Dacarbazine (n=72)	HALAVEN [®] (n=225)	Dacarbazine (n=221)
整體存活期				
死亡數，n (%)	52 (73)	63 (88)	173 (77)	179 (81)
中位數，月(95%CI)	15.6 (10.2, 18.6)	8.4 (5.2, 10.1)	13.5 (11.1, 16.5)	11.3 (9.5, 12.6)
危險比 (95%CI)	0.51 (0.35, 0.75)		0.75 (0.61, 0.94)	
分層的對數p值	N/A ^b			
疾病無惡化存活期				
事件，n (%)	57 (80)	59 (82)	194 (86)	185 (84)
疾病惡化	53	52	180	170
死亡數	4	7	14	15
中位數，月(95% CI)	2.9 (2.6, 4.8)	1.7 (1.4, 2.6)	2.6 (2.0, 2.8)	2.6 (1.7, 2.7)
危險比 (95%CI)	0.52 (0.35, 0.78)		0.86 (0.69, 1.06)	
客觀反應率				
客觀反應率 (%) (95%CI)	1.4 (0, 7.6)	0 (0, 4.2)	4.0 (1.8, 7.5)	5.0 (2.5, 8.7)

^a療效數據排除一處收斂6位患者之試驗地點。

^b所有患者= liposarcoma及leiomyosarcoma。

^cN/A = 未適用

圖三： Study 2中脂肪肉瘤分層之整體存活期Kaplan-Meier曲線



表八： Study 2中平滑肌肉瘤分層之療效結果^a

療效參數	平滑肌肉瘤分層			
	HALAVEN [®] (n=154)		Dacarbazine (n=149)	
	HALAVEN [®] (n = 373)	Capecitabine (n = 380)	HALAVEN [®] (n = 86)	capecitabine (n = 83)
整體存活期				
死亡數，n (%)	121 (79)		116 (78)	
中位數，月(95%CI)	12.8 (10.3, 14.8)		12.3 (11.0, 15.1)	
危險比 (95%CI)	0.90 (0.69, 1.18)			
疾病無惡化存活期				
事件，n (%)	137 (89)		126 (85)	
疾病惡化	127		118	
死亡數	10		8	
中位數，月(95%CI)	2.2 (1.5, 2.7)		2.6 (2.2, 2.9)	
危險比 (95%CI)	1.05 (0.81, 1.35)			
客觀反應率 (%) (95%CI)	5.2 (2.3, 10)		7.4 (3.7, 12.8)	

^a療效數據排除一處收斂6位患者之試驗地點。

14. 包裝與儲存方法

小瓶，100及以下/盒裝。

25°C以下儲存。

製造廠： NerPharMa S.r.l.
Viale Pasteur, 10, 20014 Nerviano (Milan), Italy
Heartfordshire AL10 9SN, United Kingdom
包裝廠： Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield,
United Kingdom
藥商： 衛安製藥股份有限公司
台北市長安東路一段18號9樓

製訂版本日期：2016年9月29日

(1)臨床試驗中Study 301相關內容及Study 301與Study 305之 HER-2情形對整體存活期的試驗結果：依據 2014 SmPC。