

| | | | | |
|-----------------|----|----------------|----|----------------|
| 肌酸酐上升 | 11 | 1 | 10 | 1 |
| 肌酸酐清除率下降 | 16 | 1 | 18 | 2 |
| 臨床數據 | | | | |
| 眼部疾患 | | | | |
| 結膜炎 | 5 | 0 | 1 | 0 |
| 腸胃道 | | | | |
| 噁心 | 82 | 12 | 77 | 6 |
| 嘔吐 | 57 | 11 | 50 | 4 |
| 口腔炎/咽喉炎 | 23 | 3 | 6 | 0 |
| 食慾缺乏 | 20 | 1 | 14 | 1 |
| 腹瀉 | 17 | 4 | 8 | 0 |
| 便秘 | 12 | 1 | 7 | 1 |
| 消化不良 | 5 | 1 | 1 | 0 |
| 全身症狀 | | | | |
| 疲勞 | 48 | 10 | 42 | 9 |
| 代謝與營養 | | | | |
| 脫水 | 7 | 4 | 1 | 1 |
| 神經科 | | | | |
| 神經病變·感覺異常 | 10 | 0 | 10 | 1 |
| 味覺異常 | 8 | 0 ^c | 6 | 0 ^c |
| 皮膚科/皮膚 | | | | |
| 紅疹 | 16 | 1 | 5 | 0 |
| 禿頭 | 11 | 0 ^c | 6 | 0 ^c |

^a為了此表，將發生率大於5% 設為收載不良反應至本表的條件，所收載的不良反應為提報者認為可能與 ALIMTA 治療有關。

^b根據 NCI 常見毒性準則(Common Toxicity Criteria, CTC)第 2.0 版將毒性分級，除了”肌酸酐清除率下降”乃源自於 CTC 之”腎臟/泌尿道-其他”。

^c根據 NCI 常見毒性準則(Common Toxicity Criteria, CTC)第 2.0 版，這些不良反應應為第 1 級或第 2 級。

下列為急性肋膜間質細胞癌病患隨機接受 ALIMTA 併用 cisplatin 治療發生的其他不良反應。

發生率 1%-5%

全身症狀—伴隨發燒之嗜中性白血球減少症、感染、發燒

皮膚科/皮膚—蕁麻疹

一般疾患—胸痛

代謝與營養—AST 上升、ALT 上升、GGT 上升

腎臟—腎衰竭

發生率小於 1%

心血管—心律不整

神經科—運動神經病變

補充維生素的影響

表八比較臨床試驗中 ALIMTA 併用 cisplatin 組，全程接受維生素補充(包括每天投與葉酸與維生素 B₁₂)的病患(全程補充病患)，與從未接受維生素補充的病患(從未補充病患)，其 CTC 分級第 3 級、第 4 級毒性的發生率(病患百分比)。

表八：比較 ALIMTA 併用 cisplatin 組，全程補充維生素病患與從未補充維生素病患之第 3 級、第 4 級不良反應(%發生率)

| 不良反應 ^a (%) | 全程補充維生素病患 (N=168) | 從未補充維生素病患 (N=32) |
|------------------------|-------------------|------------------|
| 嗜中性白血球減少症/顆粒性白血球降低 | 23 | 38 |
| 血小板減少 | 5 | 9 |
| 嘔吐 | 11 | 31 |
| 熱性嗜中性白血球減少症 | 1 | 9 |
| 伴隨第 3/4 級嗜嗜中性白血球減少症之感染 | 0 | 6 |
| 腹瀉 | 4 | 9 |

^a根據 NCI CTC 標準為實驗室及非實驗室數值定義毒性等級(第 2.0 版)

以下不良反應於全程補充維生素組之發生率，高於從未補充維生素組之發生率，包括高血壓（11％，3％），胸痛疼痛（8％，6％），動脈栓塞/血栓（6％，3％）。

亞族群病患(Subpopulations)

ALIMTA 的安全性不受性別或種族影響，除了紅疹之發生率為男性(24%)高於女性(16％)。

第二期臨床試驗

實驗室研究之臨床相關第 3/4 級毒性反應，與整合臨床試驗結果之毒性反應相似 (包含整合三個第二期 ALIMTA 單一藥物試驗 (N=164)及上述第三期 ALIMTA 單一藥物試驗)，除了嗜中性白血球減少症（分別為 12.8% 與 5.3%）與 alanine transaminase 值上升（分別為 15.2% 與 1.9%）。這些差異可能因病患族群不同造成，其中第二期臨床試驗中包含未接受化學治療(chemonaive)和已接受嚴密治療前給藥之乳癌病患，這些病患伴隨已存在之肝癌轉移和/或肝功能測試異常。

6.2 上市後經驗

於 ALIMTA 上市後使用經驗，發現下列不良反應。這些不良反應乃自發性的回報，且用藥總人數未明，因此這些資料無法確實估計這些不良反應的發生頻率，或建立與用藥的因素關係。

這些不良反應發生於單獨使用 ALIMTA 或併用 ALIMTA 的療程。

胃腸方面——結膜炎。

全身性疾患和投藥部位狀況—水腫。

傷害、中毒及程序性併發症—曾接受放射線治療的病患接受 ALIMTA 治療後，有放射線回憶反應的案例報告。

呼吸系統——間質性肺炎。

7 藥物交互作用

7.1 非類固醇類消炎止痛藥(NSAIDs)

Ibuprofen

雖然 ibuprofen(400 mg 一天四次)會降低 pemetrexed 清除率，腎功能正常的病患(肌酸酐清除率≥ 80 mL/min)可併用 ibuprofen 及 ALIMTA；輕度至中度腎功能不全病患(肌酸酐清除率 45–79 mL/min)，併用 ibuprofen 與 ALIMTA 時應小心。(參閱臨床藥理(12.3))

其他 NSAIDs

輕度至中度腎功能不全病患，於投與 ALIMTA 前二天，投與當天，至投與後二天的期間，應避免使用排除半衰期短的非類固醇類消炎止痛藥(NSAIDs)。由於 ALIMTA 與長半衰期 NSAIDs 可能的交互作用資料不足，所有服用這類 NSAIDs 的病患，於投與 ALIMTA 至前五天，投與當天，至投與後二天的期間，應中斷給藥。若必須併用 NSAID，應嚴密監測病患之毒性反應，特別為骨髓抑制、腎臟及腸胃毒性。

7.2 具腎毒性藥物

ALIMTA 主要以原形藥物經腎臟腎小球過濾與腎小管分泌排除。併用具腎毒性藥物，可能導致 ALIMTA 清除延遲。併用亦經腎小管分泌的物質(如 probenecid)可能導致 ALIMTA 清除延遲。

8 特殊族群用藥

8.1 懷孕

致畸性反應—懷孕分級 D (參閱警語及注意事項(5.6))

根據其作用機轉，孕婦接受 ALIMTA 治療會對胎兒造成傷害。尚無足夠且良好控制的試驗研究孕婦接受 ALIMTA 治療。Pemetrexed 對小鼠造成胚胎毒性、胎兒毒性與致畸性。

給予小鼠重複劑量腹膜內注射 pemetrexed，小鼠之懷孕期程為器官形成期，造成胎兒畸形(踝骨及頭蓋骨骨化不全；給予劑量約為用人用靜脈注射建議劑量之 1/833，以 mg/m² 為計算基礎)，胚胎毒性的特徵為胚胎-胎兒死亡增多及胎數減少。若於懷孕期間使用 ALIMTA，或於使用 ALIMTA 期間懷孕，應告訴病患對胎兒可能造成的傷害。應告訴可能懷孕的婦女於 ALIMTA 治療期間採用有效的避孕方式避免懷孕。

8.3 授乳之母親

尚未得知 ALIMTA 及其代謝物是否會被分泌至人乳汁。因為許多藥物會被分泌至乳汁中，且 ALIMTA 可能會對授乳嬰兒造成嚴重不良反應，所以應考量藥物治療對於授乳母親的重要性，進而決定停止授乳或停止藥物治療。

8.4 孩童使用

ALIMTA 於孩童病患的安全性與療效未知。

8.5 老年人使用

已知 ALIMTA 主要由腎臟排出，所以腎功能不全病患接受本藥治療後發生不良反應的風險較高。由於老年人病患很可能腎功能已降低，因此劑量的選擇應更謹慎小心。接受 ALIMTA 治療時，建議執行腎功能監測。除了對所有病患的建議劑量外，65 歲以上的病患不需調整劑量。(參閱劑量與給藥方式(2.4))

在非小細胞肺癌臨床試驗的治療初期，於 ALIMTA 併用 cisplatin 治療組，37.7%的病患年齡大於或等於 65 歲，這些病患，相較於年齡小於 65 歲的病患，發生第 3/4 級嗜中性白血球減少症的比例較高(19.9% 相較於 12.2%)。意圖治療群體中(Intent-to-treat population)，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例(Hazard Raito, HR)為 0.96 (95%信賴區間: 0.83, 1.10)，年齡大於或等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.88 (95%信賴區間: 0.74, 1.06)。

在維持性治療非小細胞肺癌的臨床試驗，33.3% 使用 ALIMTA 治療的病患年齡大於或等於 65 歲，這些病患與年齡小於 65 歲的病患相較，發生第 3/4 級不良反應的比例相當。意圖治療群體中，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.74 (95%信賴區間: 0.58, 0.93)，年齡大於或等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.88 (95%信賴區間: 0.65, 1.21)。

在曾接受其他治療的非小細胞肺癌試驗中，於 ALIMTA 治療組，29.7%的病患年齡大於或等於 65 歲，這些病患，相較於年齡小於 65 歲的病患，發生第 3/4 級高血壓的比例較高。意圖治療群體中，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.95 (95%信賴區間: 0.76, 1.19)，年齡大於或等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 1.15 (95%信賴區間: 0.79, 1.68)。

在急性肋膜間質細胞癌試驗中，於 ALIMTA 併用 cisplatin 治療組，36.7%的病患年齡大於或等於 65 歲，這些病患，相較於年齡小於 65 歲的病患，發生第 3/4 級疲勞、白血球減少、嗜中性白血球減少症及血小板減少的比例較高。意圖治療群體中，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.71 (95%信賴區間: 0.53, 0.96)，年齡大於或等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.85 (95%信賴區間: 0.59, 1.22)。

8.6 肝功能不全病患

藥動學研究顯示，Pemetrexed 不會造成 AST、ALT 或總膽紅素上升。(參閱臨床藥理學(12.3))

根據肝功能障礙調整 ALIMTA 劑量之資料於表二。(參閱劑量與給藥方式(2.4))

8.7 腎功能不全病患

ALIMTA 主要由腎臟排除。相較於腎功能正常病患，ALIMTA 於腎功能不全病患之清除率較低且暴露量(AUC)較高。(參閱劑量與給藥方式(2.4)及臨床藥理學(12.3))尚無研究中度腎功能不全病患併用 cisplatin 與 ALIMTA 的報告。

8.8 性別

在之前未經治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，70%病患為男性，30%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.97 (95%信賴區間: 0.85, 1.10)，女性病患的總體存活期之危險比例為 0.86 (95%信賴區間: 0.70, 1.06)。

在維持性治療非小細胞肺癌的臨床試驗中，73%病患為男性，27%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.78 (95%信賴區間: 0.63, 0.96)，女性病患的總體存活期之危險比例為 0.83 (95%信賴區間: 0.56, 1.21)。

在之前曾接受治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，72%病患為男性，28%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.95 (95%信賴區間: 0.76, 1.19)，女性病患的總體存活期之危險比例為 1.28 (95%信賴區間: 0.86, 1.91)。

在急性肋膜間質細胞癌臨床試驗中，82%病患為男性，18%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.85 (95%信賴區間: 0.66, 1.09)，女性病患的總體存活期之危險比例為 0.48 (95%信賴區間: 0.27, 0.85)。

8.9 種族

在之前未經治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，78%病患為白種人，13%病患為東亞及東南亞人，9%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.92 (95%信賴區間: 0.82, 1.04)，東亞及東南亞人病患的總體存活期之危險比例為 0.86 (95%信賴區間: 0.61, 1.21)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 1.24(95%信賴區間: 0.84, 1.84)。

在維持性治療非小細胞肺癌的臨床試驗中，65%病患為白種人，23%病患為東亞人，12%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.77 (95%信賴區間: 0.62, 0.97)，東亞人病患的總體存活期之危險比例為 1.05 (95%信賴區間: 0.70, 1.59)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 0.46 (95%信賴區間: 0.26, 0.79)。

在之前曾接受治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，71%病患為白種人，29%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.91 (95%信賴區間: 0.73, 1.15)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 1.27(95%信賴區間: 0.87, 1.87)。

在急性肋膜間質細胞癌臨床試驗中，92%病患為白種人，8%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.77 (95%信賴區間: 0.61, 0.97)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 0.86(95%信賴區間: 0.39, 1.90)。

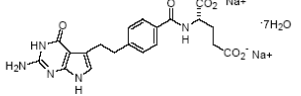
10 藥物過量

ALIMTA 使用過量之案例極少。曾被報告的毒性包括嗜中性白血球減少症、貧血、血小板減少症、黏膜炎及紅疹。推測藥物過量之併發症包括骨髓抑制，造成嗜中性白血球減少症、血小板減少症及貧血。此外，可能出現伴隨或不伴隨發燒之感染、腹瀉及黏膜炎。若發生藥物過量，主治醫師應給與必須的一般支持性療法。

臨床試驗中，發生下列症狀允許投與 leucovorin：CTC 第 4 級白血球減少持續三天以上、CTC 第 4 級嗜中性白血球減少症持續三天以上；發生下列症狀應立即投與 leucovorin 治療：CTC 第 4 級血小板減少、伴有 CTC 第 3 級血小板減少之出血、或第 3 級/第 4 級口腔炎。Leucovorin 靜脈注射之建議劑量與注射方式如下：先以 100 mg/m²靜脈注射一次，再以 50 mg/m²靜脈注射每 6 小時一次連續 8 天。以遞折方式排除 ALIMTA 之可行性未知。

11 概說

Pemetrexed disodium heptahydrate 之化學名為 L-Glutamic acid, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-, disodium salt, heptahydrate。此為白色至近白色之固體，分子式為 C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆ • 7H₂O，分子量為 597.49。其結構如下所示:



ALIMTA 為無菌凍晶粉末單劑量瓶裝供靜脈輸注使用。本產品為白色接近淡黃或黃綠色之凍晶固體。每 500 mg 瓶裝 ALIMTA 含有 pemetrexed disodium，相當於 500 mg pemetrexed 及 500 mg mannitol。可能使用 hydrochloric acid 和/或 sodium hydroxide 以調整其酸鹼值。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

ALIMTA[®]，pemetrexed 注射劑，為葉酸拮抗劑抗癌藥物，藉由阻斷細胞複製必須之葉酸依賴性代謝過程，以達到抗腫瘤的作用。體外試驗顯示 pemetrexed 可抑制 thymidylate synthase (TS)、dihydrofolate reductase (DHFR)及 glycineamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT)，這些酵素皆為 folate-dependent 酵素，參與 thymidine 及 purine nucleotides 之生合成。Pemetrexed 藉由還原葉酸載體(reduced folate carrier)與細胞膜葉酸結合蛋白傳輸系統，進入細胞。進入細胞後，pemetrexed 受 folylpolyglutamate synthase 酵素作用轉換為 polyglutamate 型。Polyglutamate 可留存於細胞中，為 TS 與 GARFT 之抑制劑。Polyglutamation 過程與時間、藥物濃度有關，可發生於腫瘤細胞，較少發生於正常組織。Polyglutamated 代謝產物於細胞內具較長之半衰期，因此可延長藥品對腫瘤細胞的作用。

12.2 藥效學特性

臨床前試驗顯示 pemetrexed 於體外可抑制間皮瘤細胞 (mesothelioma cell line) (MSTO-211H, NCI-H2052)的成長。於 MSTO-211H 間皮瘤細胞進行之試驗顯示 pemetrexed 併用 cisplatin 具協同作用。

利用群體藥效分析 (population pharmacodynamic analyses)，觀察單獨投與 pemetrexed 而未補充葉酸及維生素 B₁₂之病患其嗜中性白血球絕對計數(absolute neutrophil counts, ANC)。藉測量 ANC 最低值評估血液毒性嚴重度，發現血液毒性嚴重度與 ALIMTA 全身暴露量有關。此研究亦發現，具高濃度 cystathionine 或 homocysteine 之病患，其 ANC 最低值較低。補充葉酸及維生素 B₁₂可降低 cystathionine 或 homocysteine 之濃度。Pemetrexed 多次療程後，對 ANC 最低值的影響並無累積作用。Pemetrexed 全身暴露量(AUC)為 38.3-316.8 μg • hr/mL 時，到達 ANC 最低值所需時間為 8-9.6 天。在相同暴露量下，ANC 由最低值回歸基值所需時間為 4.2-7.5 天。

12.3 藥物動力學

吸收

以 426 名罹患不同固體性腫瘤之病患，單獨輸注 pemetrexed 0.2-838 mg/m²達 10 分鐘，評估其藥物動力學。Pemetrexed 的總體暴露量(AUC)與最高血漿濃度(C_{max})隨劑量成比例增加。Pemetrexed 的藥物動力學不受多次療程影響。

分佈

Pemetrexed 之穩定狀態分佈體積為 16.1 升。體外試驗顯示，約 81% pemetrexed 與血漿蛋白結合，此結合不受腎功能障礙的程度影響。

代謝與排泄

Pemetrexed 不經廣泛的代謝，而主要經尿液排出，投與後 24 小時內，約 70-90% 的劑量以原型態排出。腎功能較差者，清除率降低，暴露量(AUC)增加。於腎功能正常之病人(肌酸酐清除率為 90 mL/min)，pemetrexed 總體清除率為 91.8 mL/min，排除半衰期為 3.5 小時。

以控制、單組、約含 400 位病患的試驗，研究 pemetrexed 對於特殊族群病患之藥動性質。

年齡的影響

研究 26-80 歲的族群，發現年齡不影響 pemetrexed 的藥動性質。

性別的影響

Pemetrexed 於男性與女性的藥動性質無差異。

種族的影響

Pemetrexed 於白種人與非洲血統病患的藥動性質相似。與其他人種比較的藥動性質資料尚不足。

肝功能不全的影響

AST (SGOT)、ALT (SGPT)或膽紅素 (bilirubin)上升並不影響 pemetrexed 的藥動學性質。然而，尚未以肝功能不全病患進行研究(參閱劑量與給藥方式(2.4)及特殊族群用藥(8.6))。

腎功能不全的影響

Pemetrexed 的藥動學分析包含 127 位腎功能不全病患。Pemetrexed 之血漿脂清率隨腎功能之降低而降低，因而使總體暴露量增加，與肌酸酐清除率 100 mL/min 的病患比較，肌酸酐清除率分別為 45、50 及 80 mL/min 的病患，其 pemetrexed 總體暴露量(AUC)分別增加 65%、54% 及 13% (參閱警語及注意事項(5.4)與劑量與給藥方式(2.4))。

孩童

孩童病患未參與臨床試驗。

Ibuprofen 的影響

投與 ibuprofen 每日劑量 400 mg，一天四次，於腎功能正常之病人，降低 pemetrexed 清除率約 20% (增加 AUC 20％)。較高劑量 Ibuprofen 對 pemetrexed 藥動性質的影響未知(參閱藥物交互作用(7.1))。

Aspirin 的影響

低或中劑量(每 6 小時投與 325 mg)的 aspirin 不影響 pemetrexed 的藥動性質。較高劑量 aspirin 對 pemetrexed 藥動性質的影響未知。

Cisplatin 的影響

Cisplatin 不影響 pemetrexed 的藥動性質，pemetrexed 亦不影響所有 platinum 類藥品的藥動性質。

維生素的影響

併用口服葉酸或肌肉注射維生素 B₁₂不影響 pemetrexed 的藥動性質。

經 Cytochrome P450 酵素代謝的藥物的影響

以人類肝臟微粒體 (microsomes)進行之體外試驗結果推測，pemetrexed 對於經 CYP3A、CYP2D6、CYP2C9 及 CYP1A2 代謝的藥物之代謝清除率不具臨床上顯著的抑制作用。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、變異性、生殖傷害

尚無試驗研究 pemetrexed 的致癌性。於小鼠體內骨髓細胞的小核測試顯示 pemetrexed 具遺傳基因破壞性，然而多個體外試驗結果顯示無突變性(沙門菌逆突變分析 Ames assay、細胞小核分析 CHO cell assay)。給予雄性小鼠靜脈注射 0.1 mg/kg/day 或更多劑量的 pemetrexed (約用人用建議劑量之 1/1666，以 mg/m²為單位)，造成生殖能力下降、精液過少及罕九萎縮。

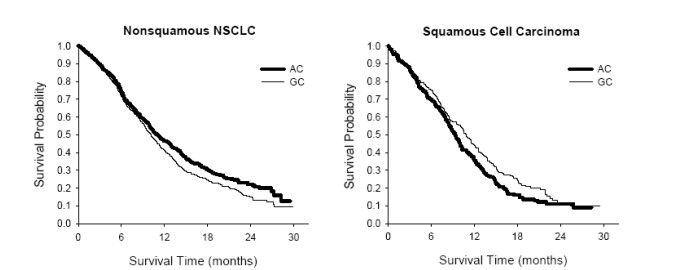
14 臨床試驗

14.1 非小細胞肺癌——併用 Cisplatin

一多中心、隨機、開放性臨床試驗，共收錄 1725 位未曾接受化學治療的第 IIIB/IV 期非小細胞肺癌病患，試驗目的為比較 ALIMTA 併用 cisplatin 治療(AC)與 gemcitabine 併用 cisplatin 治療(GC)之整體存活期。ALIMTA 劑量為 500 mg/m²以靜脈輸注 10 分鐘，ALIMTA 輸注後再靜脈輸注 cisplatin 75 mg/m²，以 21 天為一週期，於第 1 天給藥。Gemcitabine 的給藥劑量為 1250 mg/m²，於第 1 天及第 8 天給藥，cisplatin 於第 1 天 gemcitabine 輸注後再靜脈輸注 75 mg/m²，以 21 天為一週期。給與病患治療至多 6 個治療週期，且二治療組的病患皆有補充葉酸、維生素 B₁₂及 dexamethasone (參閱劑量與給藥方式(2.3))。

所有意圖治療 (intent-to-treat) 病患的資料如表九。二組的病患資料與疾病狀況相當。

| 病患特性 | ALIMTA 併用 Cisplatin (AC) (N=862) | Gemcitabine 併用 Cisplatin (GC) (N=863) |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| 年齡(歲) | | |
| 中位數(範圍) | 61.1 (28.8-83.2) | 61.0 (26.4-79.4) |
| 性別 | | |
| 男性/女性 | 70.2%/29.8% | 70.1%/29.9% |
| 種族 | | |
| 白種人 | 669 (77.6%) | 680 (78.8%) |
| 西班牙人 | 27 (3.1%) | 23 (2.7%) |
| 亞洲人 | 146 (16.9%) | 141 (16.3%) |
| 非洲血統 | 18 (2.1%) | 18 (2.1%) |
| 參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) | | |
| IIIB/IV | 23.8%/76.2% | 24.3%/75.7% |
| 組織學 | | |
| 非鱗狀細胞非小細胞肺癌 ^a | 618 (71.7%) | 634 (73.5%) |
| 腺癌 | 436 (50.6%) | 411 (47.6%) |
| 大細胞癌 | 76 (8.8%) | 77 (8.9%) |
| 其他 ^b | 106 (12.3%) | 146 (16.9%) |
| 鱗狀細胞癌 | 244 (28.3%) | 229 (26.5%) |
| ECOG PS^{c,d} | | |
| 0/1 | 35.4%/64.6% | 35.6%/64.3% |
| 抽菸史 ^e | | |
| 曾經/從未抽菸 | 83.1%/16.9% | 83.9%/16.1% |



圖二：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示併用 ALIMTA 和 Cisplatin 組(AC)與併用 Gemcitabine 和 Cisplatin 組(GC)治療非小細胞肺癌之整體存活期 - 非鱗狀細胞非小細胞肺癌及鱗狀細胞癌

14.2 非小細胞肺癌——維持療法

一多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗，共收錄 663 位第 IIIB/IV 期非小細胞肺癌接受四個週期含鉑藥物的化療後疾病未惡化的病患。這些疾病未惡化的病人在接受四個週期含鉑藥物化療後以 2:1 隨機分配的方式分別給予 ALIMTA 及安慰劑。ALIMTA 劑量為 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，以 21 天為一週期，於第 1 天給藥，一直給藥到疾病惡化。二治療組的病患皆有補充葉酸、維生素 B₁₂ 和 dexamethasone (參閱劑量與給藥方式 (2.3))。

本試驗欲證實 ALIMTA 治療組之無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 與整體存活期優於對照組。無惡化存活期藉由獨立審核的方式來評估。所有意圖治療病患的資料如表十二。二組的病患資料與疾病狀況相當。

| 表十二：維持治療：非小細胞肺癌臨床試驗中病患特性摘要 | | | |
|--|------------------|------------------|--|
| 病患特性 | ALIMTA (N=441) | 對照組 (N=222) | |
| 年齡(歲) | | | |
| 中位數(範圍) | 60.6 (25.6-82.6) | 60.4 (35.4-78.5) | |
| 性別 | | | |
| 男性/女性 | 73.0%/27.0% | 72.5%/27.5% | |
| 種族 | | | |
| 白種人 | 279 (63.3%) | 149 (67.1%) | |
| 東亞人 | 104 (23.6%) | 50 (22.5%) | |
| 其他 | 58 (13.2%) | 23 (10.4%) | |
| 參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry)^a | | | |
| IIIB/IV | 18.0%/82.0% | 21.2%/78.8% | |
| 組織學 | | | |
| 非鱗狀細胞非小細胞肺癌 ^b | 325 (73.7%) | 156 (70.3%) | |
| 腺癌 | 222 (50.3%) | 106 (47.7%) | |
| 大細胞 | 10 (2.3%) | 10 (4.5%) | |
| 其它 ^c | 93 (21.1%) | 40 (18.0%) | |
| 鱗狀細胞癌 | 116 (26.3%) | 66 (29.7%) | |
| ECOG PS^d | | | |
| 0/1 | 40.1%/59.9% | 38.3%/61.7% | |
| 抽菸史^e | | | |
| 曾經/從未抽菸 | 74.1%/25.9% | 71.5%/28.5% | |
| 從開始誘導治療到試驗隨機分配的時間(月) | | | |
| 中位數(範圍) | 3.25 (1.6-4.8) | 3.29 (2.7-5.1) | |

^a參與試驗時之腫瘤期程未包含全部隨機參與試驗的病患。參與試驗時之腫瘤期程百分比乃根據 ALIMTA 治療組 N=440，對照組 N=222 計算。

^b包含腺癌、大細胞癌及其他組織型態。

^c分類為”其他”的病患，表示其診斷為非小細胞肺癌，但無法清楚的判定為腺癌、大細胞癌或鱗狀細胞癌。

^dECOG PS 治療表現未包含全部隨機參與試驗的病患。治療表現百分比乃根據 ALIMTA 治療組 N=439 及對照組 N=222 計算。

^e抽菸史未包含全部隨機參與試驗的病患。抽菸史百分比乃根據 ALIMTA 治療組 N=437 及對照組 N=221 計算。

ALIMTA 治療組病患平均接受的治療週期中位數為 5 個週期，對照組病患平均接受的治療週期中位數為 3.5 個週期。使用 ALIMTA 的病患接受的相對劑量強度為 95.7%。總共有 213 個病患 (48.3%) 完成大於或等於 6 個週期的治療，有 98 個接受 ALIMTA 治療的病患 (22.6%)完成大於或等於 10 個週期的治療。

在所有參與試驗的病患中，ALIMTA 治療組的整體存活期於統計上優於對照組 (中位整體存活期分別為 13.4 及 10.6 個月，危險比例為 0.79 (95% CI: 0.65-0.95)，p=0.012)，且 ALIMTA 治療組的無惡化存活期於統計上亦優於對照組 (中位無惡化存活期分別為 4.0 及 2.0 個月，危險比例為 0.60 (95% CI: 0.49-0.73)，p<0.00001)。治療效益與組織型態不同有關。非鱗狀細胞非小細胞肺癌的病患中，ALIMTA 治療組的整體存活期優於對照組 (中位整體存活期分別為 15.5 及 10.3 個月，危險比例為 0.70 (95% CI: 0.56-0.88))，且 ALIMTA 治療組的無惡化存活期亦優於對照組 (中位無惡化存活期分別為 4.4 及 1.8 個月，危險比例為 0.47 (95% CI: 0.37-0.60))。鱗狀細胞非小細胞肺癌的病患中，ALIMTA 治療組與對照組相比發現不能改善整體存活期 (中位整體存活期分別為 9.9 及 10.8 個月，危險比例為 1.07 (95% CI: 0.77-1.50))，亦不能改善無惡化存活期 (中位無惡化存活期分別為 2.4 及 2.5 個月，危險比例為 1.03 (95% CI: 0.71-1.49))。在第一線及第二線治療的臨床試驗中，也可觀察到 ALIMTA 對鱗狀組織型態缺乏治療效益。(請參見 14.1, 14.3 臨床試驗)

所有病患的療效資料如表十三及圖三，特定組織型態亞族群的療效資料如表十四及圖四。

| 表十三：維持療法：非小細胞肺癌的療效－意圖治療病患 | | |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|
| 療效參數 ^a | ALIMTA (N=441) | 對照組 (N=222) |
| 中位整體存活期 ^c (95% CI) | 13.4 月 (11.9-15.9) | 10.6 月 (8.7-12.0) |
| 危險比例(HR) ^c (95% CI) | 0.79 (0.65-0.95) | |
| p-value | p = 0.012 | |
| 中位無惡化存活期(95% CI) | 4.0 月 (3.1-4.4) | 2.0 月 (1.5-2.8) |
| 危險比例(HR) ^c (95% CI) | 0.60 (0.49-0.73) | |
| p-value | p < 0.00001 | |

^a中位整體存活期及中位無惡化存活期從接受四個週期含鉑藥物的化療後完成隨機分配後開始計算。

^b無惡化存活期藉由獨立審核的方式來評估(ALIMTA 治療組 N=387, 對照組 N=194)。

^c此處所提供的為未調整危險比例。危險比例小於 1.0 表示 ALIMTA 治療組之存活期優於對照組。

| 表十四：維持療法：依組織型態分類之非小細胞肺癌的療效 ^a | | | | | |
|---|--------------------------------|-------------|--------------------------------|------------|--|
| | 整體存活期 | | 無惡化存活期 ^b | | |
| | ALIMTA | 對照組 | ALIMTA | 對照組 | |
| | 中位數(月) | 中位數(月) | 中位數(月) | 中位數(月) | |
| | 危險比例(HR) ^c (95% CI) | | 危險比例(HR) ^c (95% CI) | | |
| 非鱗狀細胞非小細胞肺癌^d | 15.5 | 10.3 | 4.4 | 1.8 | |
| N=481 | 0.70 (0.56-0.88) | | 0.47 (0.37-0.60) | | |
| 腺癌 | 16.8 | 11.5 | 4.6 | 2.7 | |
| N=328 | 0.73 (0.56-0.96) | | 0.51 (0.38-0.68) | | |
| 大細胞癌 | 8.4 | 7.9 | 4.5 | 1.5 | |
| N=20 | 0.98 (0.36-2.65) | | 0.40 (0.12-1.29) | | |
| 其他 ^e | 11.3 | 7.7 | 4.1 | 1.6 | |
| N=133 | 0.61 (0.40-0.94) | | 0.44 (0.28-0.68) | | |
| 鱗狀細胞非小細胞肺癌 | 9.9 | 10.8 | 2.4 | 2.5 | |
| N=182 | 1.07 (0.77-1.50) | | 1.03 (0.71-1.49) | | |

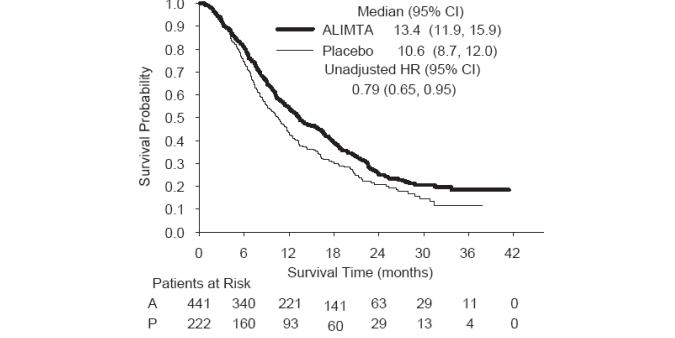
^a中位整體存活期及中位無惡化存活期從接受四個週期含鉑藥物的化療後完成隨機分配後開始計算。為了多重比較所有結果均未調整。

^b無惡化存活期藉由獨立審核的方式來評估(ALIMTA 治療組 N=387, 對照組 N=194)。

^c此處所提供的為未調整危險比例。危險比例小於 1.0 表示 ALIMTA 治療組之存活期優於對照組。危險比例大於 1.0 表示對照組之存活期優於 ALIMTA 治療組。

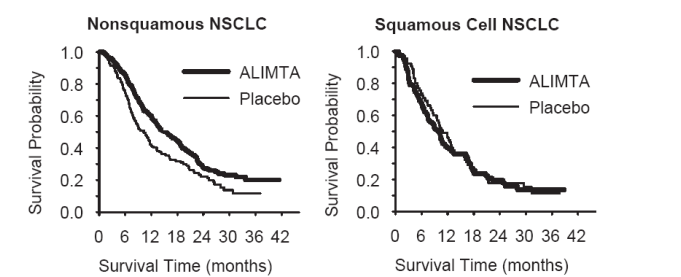
^d包含腺癌、大細胞癌及其他組織型態的病人。

^e分類為”其他”的病患，表示其診斷為非小細胞肺癌，但無法清楚的判定為腺癌、大細胞癌或鱗狀細胞癌。



Alimta 500mg - Final truth - USPIPVS206AMP+GOLD approved statement Dec2008, Nov 2010+DOH revised statement Sept 2010 - 16Feb2011-v1

圖三：對於所有意圖治療的病患，以 Kaplan-Meier 曲線圖，表示 ALIMTA 和對照組對於非小細胞肺癌之整體存活期



圖四：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 ALIMTA 和對照組對於非小細胞肺癌之整體存活期 - 非鱗狀細胞非小細胞肺癌及鱗狀細胞癌非小細胞肺癌

14.3 非小細胞肺癌——單一藥物治療

一多中心、隨機、開放標記臨床試驗，以第 III 期或第 IV 期非小細胞肺癌且曾接受化療治療的病患為研究對象，比較 ALIMTA 治療與 docetaxel 治療之整體存活期。ALIMTA 劑量 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，docetaxel 劑量 75 mg/m² 以靜脈輸注 1 小時。二藥物皆以 21 天為一週期，於第 1 天給藥。接受 ALIMTA 治療的所有病患皆補充維生素，包括葉酸和維生素 B₁₂。本試驗欲證實 ALIMTA 之整體存活期優於或不劣於 docetaxel。所有意圖治療 (intent-to-treat) 病患的資料如表十五。

| 表十五：第二線治療：非小細胞肺癌臨床試驗病患特性摘要 | | | |
|--|----------------|-------------------|--|
| 病患特性 | ALIMTA (N=283) | Docetaxel (N=288) | |
| 年齡(歲) | | | |
| 中位數(範圍) | 59 (22-81) | 57 (28-87) | |
| 性別(%) | | | |
| 男性/女性 | 68.6/31.4 | 75.3/24.7 | |
| 參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%) | | | |
| III/IV | 25.1/74.9 | 25.3/74.7 | |
| 診斷/組織學 (%) | | | |
| 腺癌 | 154 (54.4) | 142 (49.3) | |
| 鱗狀細胞癌 | 78 (27.6) | 94 (32.6) | |
| 支氣管肺泡 | 4 (1.4) | 1 (0.3) | |
| 其他 | 47 (16.6) | 51 (17.7) | |
| 治療表現 (Performance Status) (%)^a | | | |
| 0-1 | 234 (88.6) | 240 (87.6) | |
| 2 | 30 (11.4) | 34 (12.4) | |

^a治療表現未包含全部隨機參與試驗的病患。治療表現百分比乃根據 ALIMTA 治療組 N=264 及 docetaxel 對照組 N=274 計算。

本試驗之主要療效指標(primary endpoint)為整體存活期。ALIMTA 治療組的中位存活期為 8.3 個月，docetaxel 治療組的中位存活期為 7.9 個月，危險比例 (hazard ratio)為 0.99 (參閱表十六)。

| 表十六：ALIMTA 與 Docetaxel 治療非小細胞肺癌的療效－意圖治療病患 | | |
|---|------------------|-------------------|
| | ALIMTA (N=283) | Docetaxel (N=288) |
| 中位整體存活期 (95% CI) | 8.3 月 (7.0-9.4) | 7.9 月 (6.3-9.2) |
| 危險比例 (HR) (95% CI) | 0.99 (0.82-1.20) | |
| 中位無惡化存活期 | 2.9 月 (2.4-3.1) | 2.9 月 (2.7-3.4) |
| 危險比例 (HR) (95% CI) | 0.97 (0.82-1.16) | |
| 總體反應率(95% CI) | 8.5% (5.2-11.7) | 8.3% (5.1-11.5) |

非小細胞肺癌組織型態對整體存活期的影響已回溯性分析。觀察發現不同組織型態之存活期有臨床上有關聯性的差異，其資料如表十七。在合併藥物第一線治療及維持治療的臨床試驗中，也可觀察 ALIMTA 對鱗狀細胞組織型態缺乏治療效益。(請參見 14.1, 14.2 臨床試驗)

表十七：第二線治療：ALIMTA 與 Docetaxel 治療非小細胞肺癌的整體存活期－依組織型態分組，意圖治療病患

| 依組織型態分組 | 整體存活期中位數，以月計算 (95% CI) | | 未調整危險比例 (HR) ^{a,b} (95% CI) | | 調整後危險比例 (HR) ^{a,b,c} (95% CI) | |
|----------------------------------|------------------------|-------|--------------------------------------|-------|--|------------------|
| | ALIMTA ^c | | Docetaxel | | | |
| 非鱗狀細胞非小細胞肺癌 ^d (N=399) | 9.3 (7.8-9.7) | N=205 | 8.0 (6.3-9.3) | N=194 | 0.89 (0.71-1.13) | 0.78 (0.61-1.00) |
| 腺癌 (N=301) | 9.0 (7.6-9.6) | N=158 | 9.2 (7.5-11.3) | N=143 | 1.09 (0.83-1.44) | 0.92 (0.69-1.22) |
| 大細胞癌 (N=47) | 12.8 (5.8-14.0) | N=18 | 4.5 (2.3-9.1) | N=29 | 0.38 (0.18-0.78) | 0.27 (0.11-0.63) |
| 其他 ^e (N=51) | 9.4 (6.0-10.1) | N=29 | 7.9 (4.0-8.9) | N=22 | 0.62 (0.32-1.23) | 0.57 (0.27-1.20) |
| 鱗狀細胞癌 (N=172) | 6.2 (4.9-8.0) | N=78 | 7.4 (5.6-9.5) | N=94 | 1.32 (0.93-1.86) | 1.56 (1.08-2.26) |

^a危險比例小於 1.0 表示 ALIMTA 組之存活期優於 docetaxel 組。反之，若危險比例大於 1.0 表示 docetaxel 組之存活期優於 ALIMTA 組。

^b未依多重比較分析調整。

^c危險比例依 ECOG PS、距前次化療的時間、疾病期程及性別調整。

^d包含腺癌、大細胞癌及其他組織型態，不包含鱗狀細胞癌。

^e分類為”其他”的病患，表示其診斷為非小細胞肺癌，但無法清楚的判定為腺癌、鱗狀細胞癌或大細胞癌。

一多中心、單組、開放標記的上市後臨床試驗，以第 IIIB 期或第 IV 期非小細胞肺癌且曾接受化療的台灣病患為研究對象。本試驗之主要療效指標(primary endpoint)是單獨給予 ALIMTA 的客觀反應率(response rate)，ALIMTA 劑量依病患治療情形做適當選擇。第一個週期的 ALIMTA 劑量為 500 mg/m²，於 21 天週期的第 1 天，以靜脈輸注方式投與 10 分鐘以上，病患皆補充葉酸和維生素 B₁₂。從第二週期開始，ALIMTA 之劑量增加為 1000 mg/m²(第一週期沒有出現毒性)或調降為 375 mg/m²。所有意圖治療 (intent-to-treat) 病患的資料如表十八。

| 表十八：台灣之非小細胞肺癌臨床試驗病患特性摘要 | | |
|--|-------------------|--|
| 病患特性 | ALIMTA (N=33) | |
| 年齡(歲) | | |
| 中位數(範圍) | 56.7(39-85) | |
| 性別(%) | | |
| 男性/女性 | 20/13 (60.6/39.4) | |
| 種族(%) | | |
| 東/東南亞裔 | 33 (100.0) | |
| 參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%) | | |
| IIIB/IV | 3/30 (9.1/90.9) | |
| 診斷/組織學 (%) | | |
| 腺癌 | 23 (69.7) | |
| 大細胞癌 | 1 (3.0) | |
| 混合細胞型態 | 0 (0.0) | |
| 鱗狀細胞癌 | 8 (24.2) | |
| 非小細胞癌 | 1 (3.0) | |
| 治療表現 (Performance Status) (%) | | |
| 0/1 | 9/24 (27.3/72.7) | |
| 抽菸史^a (%) | | |
| 曾經/從未抽菸 | 20/13 (60.6/39.4) | |

進入試驗並接受試驗藥物的病人有 33 位，所有病人資料都用來進行療效和安全性評估。25 位(75.8%)病人在接受第一週期治療後沒有出現毒性，於第二週期增加劑量至 1000 mg/m²，其客觀反應率為 18.2% (95%信賴區間: 7.0, 35.5)，疾病控制率為 54.5% (95%信賴區間: 36.4%, 71.9%)，時間變數資料如表十九。

| 表十九：台灣之非小細胞肺癌臨床試驗時間變數 | | |
|-----------------------|------------------|---------------------------------|
| 療效參數 | 中位數(95% CI) (月) | 以 Kaplan-Meier 方法評估 6 個月存活期之百分比 |
| 整體存活期 | 20.2 (11.8, N/A) | 78.1% |
| 無惡化存活期 | 6.9 (3.0, 9.5) | 54.7% |

CI=confidence interval，信賴區間；N/A=not available，未計算，因為數值比曲線中的最長時間大

病人接受治療週期的中位數為 4(範圍: 1-17; 平均值 5.9)，病人接受的劑量中位數為預定平均劑量的 99.3%。沒有病人在試驗治療期間或在最後一次給與試驗治療藥物 30 天內發生死亡。有兩個與試驗藥物相關的嚴重不良反應(嗜中性白血球減少症、白血球減少症)，最常被通報與藥物相關的不良反應是疲勞(26 例)、白血球減少症(25 例)、嗜中性白血球減少症(22 例)及白血球數量降低(20 例)。

在這個試驗中，調整病人 pemetrexed 的劑量是安全及可被接受的。於大型隨機試驗^{5,6}，比較標準劑量和高劑量 pemetrexed 治療非小細胞肺癌病人的結果，並未發現高劑量的 pemetrexed 會增加治療效果，因此 ALIMTA 的建議劑量為 500 mg/m²。

14.4 惡性肋膜間質細胞瘤

一多中心、隨機、單盲臨床試驗，包含 448 位未接受化學治療的惡性肋膜間質細胞瘤病患，比較併用 ALIMTA 和 cisplatin 的病患與單獨使用 cisplatin 的病患之存活期。ALIMTA 劑量 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，Alimta 輸注後約 30 分鐘，開始以 cisplatin 劑量 75 mg/m²靜脈輸注 2 小時。以 21 天為一週期，此二藥皆於第 1 天給藥。在 117 位病患接受治療後，因白血球和腸胃毒性導致臨床試驗計劃書修改，因此所有病患皆補充葉酸和維生素 B₁₂。

本試驗的主要分析報告包含所有參與試驗的病患，這些病患隨機分組並接受試驗用藥(隨機並治療的病患)。另一分析報告則針對試驗治療期間，全程接受葉酸和維生素 B₁₂補充劑的病患(完整給與補充劑的病患)，補充劑乃建議投與(參閱劑量與給藥方式(2.3))。所有病患與所有接受完整補充劑的病患之試驗結果相似。病患資料如表二十。

| 表二十：惡性肋膜間質細胞瘤臨床試驗病患特性摘要 | | | | |
|---------------------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
| 病患特性 | 隨機並治療的病患 | | 完整給與補充劑的病患 | |
| | ALIMTA/ Cisplatin (N=226) | Cisplatin (N=222) | ALIMTA/ Cisplatin (N=168) | Cisplatin (N=163) |
| 年齡(歲) | | | | |
| 中位數(範圍) | 61 (29-85) | 60 (19-84) | 60 (29-85) | 60 (19-82) |
| 性別(%) | | | | |
| 男性 | 184 (81.4) | 181 (81.5) | 136 (81.0) | 134 (82.2) |
| 女性 | 42 (18.6) | 41 (18.5) | 32 (19.0) | 29 (17.8) |
| 種族(%) | | | | |
| 白種人 | 204 (90.3) | 206 (92.8) | 150 (89.3) | 153 (93.9) |
| 西班牙裔 | 11 (4.9) | 12 (5.4) | 10 (6.0) | 7 (4.3) |
| 亞裔 | 10 (4.4) | 4 (1.9) | 7 (4.2) | 3 (1.8) |
| 非洲血統 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%) | | | | |
| I | 16 (7.1) | 14 (6.3) | 15 (8.9) | 12 (7.4) |
| II | 35 (15.6) | 33 (15.0) | 27 (16.2) | 27 (16.8) |
| III | 73 (32.4) | 68 (30.6) | 51 (30.5) | 49 (30.4) |
| IV | 101 (44.9) | 105 (47.2) | 74 (44.3) | 73 (45.3) |
| 未說明 | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 1 (0.6) | 2 (1.2) |
| 診斷/組織學^(%) | | | | |
| 上皮型 | 154 (68.1) | 152 (68.5) | 117 (69.6) | 113 (69.3) |
| 混合型 | 37 (16.4) | 36 (16.2) | 25 (14.9) | 25 (15.3) |
| 內瘤樣型 | 18 (8.0) | 25 (11.3) | 14 (8.3) | 17 (10.4) |
| 其他 | 17 (7.5) | 9 (4.1) | 12 (7.1) | 8 (4.9) |
| 基線 KPS^b (%) | | | | |
| 70-80 | 109 (48.2) | 97 (43.7) | 83 (49.4) | 69 (42.3) |
| 90-100 | 117 (51.8) | 125 (56.3) | 85 (50.6) | 94 (57.7) |

| | | | | |
|---------------|----|----------------|----|----------------|
| | | | | |
| 口腔炎/咽喉炎 | 23 | 3 | 6 | 0 |
| 食慾缺乏 | 20 | 1 | 14 | 1 |
| 腹瀉 | 17 | 4 | 8 | 0 |
| 便秘 | 12 | 1 | 7 | 1 |
| 消化不良 | 5 | 1 | 1 | 0 |
| 全身症狀 | | | | |
| 疲勞 | 48 | 10 | 42 | 9 |
| 代謝與營養 | | | | |
| 脫水 | 7 | 4 | 1 | 1 |
| 神經科 | | | | |
| 神經病變-感覺異常 | 10 | 0 | 10 | 1 |
| 味覺異常 | 8 | 0 ^c | 6 | 0 ^c |
| 皮膚科/皮膚 | | | | |
| 紅疹 | 16 | 1 | 5 | 0 |
| 禿頭 | 11 | 0 ^c | 6 | 0 ^c |

^a為了此表，將發生率大於5% 設為收載不良反應至本表的條件，所收載的不良反應為提報者認為可能與 ALIMTA 治療有關。

^b根據 NCI 常見毒性準則(Common Toxicity Criteria, CTC)第 2.0 版將毒性分級，除了”肌酸酐清除率下降”乃源自於 CTC 之”腎臟/泌尿道其他”。

^c根據 NCI 常見毒性準則(Common Toxicity Criteria, CTC)第 2.0 版，這些不良反應應為第 1 級或第 2 級。

下列為急性肋膜間質細胞瘤病患隨機接受 ALIMTA 併用 cisplatin 治療發生的其他不良反應。

發生率 1%-5%

全身症狀—伴隨發燒之嗜中性白血球減少症、感染、發燒

皮膚科/皮膚—荨麻疹

一般疾患—胸痛

代謝與營養—AST 上升、ALT 上升、GGT 上升

腎臟—腎衰竭

發生率小於 1%

心血管—心律不整

神經科—運動神經病變

補充維生素的影響

表八比較臨床試驗中 ALIMTA 併用 cisplatin 組，全程接受維生素補充(包括每天投與葉酸與維生素 B₁₂)的病患(全程補充病患)，與從未接受維生素補充的病患(從未補充病患)，其 CTC 分級第3級、第4級毒性的發生率(病患百分比)。

表八：比較 ALIMTA 併用 cisplatin 組，全程補充維生素病患與從未補充維生素病患之第 3 級、第 4 級不良反應(%) 發生率)

| 不良反應 ^a (%) | 全程補充維生素病患(N=168) | 從未補充維生素病患(N=32) |
|-----------------------|------------------|-----------------|
| 嗜中性白血球減少症/顆粒性白血球降低 | 23 | 38 |
| 血小板減少 | 5 | 9 |
| 嘔吐 | 11 | 31 |
| 熱性嗜中性白血球減少症 | 1 | 9 |
| 伴隨第 3/4 級嗜中性白血球減少症之感染 | 0 | 6 |
| 腹瀉 | 4 | 9 |

^a根據 NCI CTC 標準為實驗室及非實驗室數值定義毒性等級(第 2.0 版)

以下不良反應於全程補充維生素組之發生率，高於從未補充維生素組之發生率，包括高血壓 (11%，3%)，胸痛/疼痛 (8%，6%)，動脈栓塞/血栓 (6%，3%)。

亞族群病患(Subpopulations)

ALIMTA 的安全性不受性別或種族影響，除了紅疹之發生率為男性(24%)高於女性(16%)。

第二期臨床試驗

實驗室研究之臨床相關第 3/4 級毒性反應，與整合臨床試驗結果之毒性反應相似 (包含整合三個第二期 ALIMTA 單一藥物試驗 (N=164)及上述第三期 ALIMTA 單一藥物試驗)，除了嗜中性白血球減少症 (分別為 12.8% 與 5.3%) 與 alanine transaminase 值上升(分別為 15.2% 與 1.9%)。這些差異可能因病患族群不同造成，其中第二期臨床試驗中包含未接受化學治療(chemonaive)及已接受嚴密治療前給藥之乳癌病患，這些病患伴隨已存在之肝腫轉移和/或肝功能測試異常。

6.2 上市後經驗

於 ALIMTA 上市後使用經驗，發現下列不良反應。這些不良反應乃自發性的回報，且用藥總人數未明，因此這些資料無法確實估計這些不良反應的發生頻率，或建立與用藥的因果關係。

這些不良反應發生於單獨使用 ALIMTA 或併用 ALIMTA 的療程。

胃腸方面－結腸炎。

全身性疾患和投藥部位狀況—水腫。

傷害、中毒及程序性併發症— 曾接受放射線治療的病患接受 ALIMTA 治療後，有放射線回憶反應的案例報告。

呼吸系統－間質性肺炎。

7 藥物交互作用

7.1 非類固醇類消炎止痛藥(NSAIDs)

Ibuprofen

雖然 ibuprofen(400 mg 一天四次)會降低 pemetrexed 清除率，腎功能正常的病患(肌酸酐清除率≥ 80 mL/min)可供用 ibuprofen 及 ALIMTA；輕度至中度腎功能不全病患(肌酸酐清除率 45–79 mL/min)，併用 ibuprofen 與 ALIMTA 時應小心 (參閱臨床藥理(12.3))。

其他 NSAIDs

輕度至中度腎功能不全病患，於投與 ALIMTA 前二天，投與當天，至投與後二天的期間，應避免使用排除半衰期短的非類固醇類消炎止痛藥(NSAIDs)。

由於 ALIMTA 與長半衰期的 NSAIDs 可能交互作用資料不足，所有服用這類 NSAIDs 的病患，於投與 ALIMTA 至少前五天，投與當天，至投與後二天的期間，應中斷給藥。若必須併用 NSAID，應嚴密監測病患之毒性反應，特別為骨髓抑制、腎臟及腸胃毒性。

7.2 具腎毒性藥物

ALIMTA 主要以原形藥物經腎臟腎小球過濾與腎小管分泌排除。併用具腎毒性藥物，可能導致 ALIMTA 清除延遲。併用亦經腎小管分泌的物質(如 probenecid)可能導致 ALIMTA 清除延遲。

8 特殊族群用藥

8.1 懷孕

致畸性反應—懷孕分級 D (參閱警語及注意事項(5.6))

根據其作用機轉，孕婦接受 ALIMTA 治療會對胎兒造成傷害。尚無足夠且良好控制的試驗研究孕婦接受 ALIMTA 治療。Pemetrexed 對小鼠造成胚胎毒性、胎兒毒性與致畸性。給予小鼠重複劑量腹膜內注射 pemetrexed，小鼠之懷孕期程為器官形成期，造成胎兒畸形(鰓骨及頭蓋骨骨化不全；給予劑量約為用人靜脈注射建議劑量之 1/833，以 mg/m² 為計算基礎)，胚胎毒性的特徵為胚胎-胎兒死亡增多及胎數減少。若於懷孕期間使用 ALIMTA，或於使用 ALIMTA 期間懷孕，應告訴病患對胎兒可能造成的傷害。應告訴可能懷孕的婦女於 ALIMTA 治療期間採用有效的避孕方式避免懷孕。

8.3 授乳之母親

尚未得知 ALIMTA 及其代謝物是否會被分泌至人乳汁。因為許多藥物會被分泌至乳汁中，且 ALIMTA 可能會對授乳嬰兒造成嚴重不良反應，所以應考量藥物治療對於授乳母親的重要性，進而決定停止授乳或停止藥物治療。

8.4 孩童使用

ALIMTA 於孩童病患的安全性與療效未知。

8.5 老年人使用

已知 ALIMTA 主要由腎臟排出，所以腎功能不全病患接受本藥治療後發生不良反應的風險較高。由於老年人病患很可能腎功能已降低，因此劑量的選擇應更謹慎小心。接受 ALIMTA 治療時，建議執行腎功能監測。除了對所有病患的建議劑量外，65 歲以上的病患不需調整劑量 (參閱劑量與給藥方式(2.4))。

在非小細胞肺癌臨床試驗的治療初期，於 ALIMTA 併用 cisplatin 治療組，37.7%的病患年齡大於或等於 65 歲，這些病患，相較於年齡小於 65 歲的病患，發生第 3/4 級嗜中性白血球減少症的比例較高(19.9% 相較於 12.2%)。意圖治療群體中(Intent-to-treat population)，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例(Hazard Ratio, HR)為 0.96 (95%信賴區間: 0.83, 1.10)，年齡大於或等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.88 (95%信賴區間: 0.74, 1.06)。

在維持性治療非小細胞肺癌的臨床試驗， 33.3% 使用 ALIMTA 治療的病患年齡大於或等於 65 歲，這些病患與年齡小於 65 歲的病患相較，發生第 3/4 級不良反應的比例相當。意圖治療群體中，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.74 (95%信賴區間: 0.58, 0.93)，年齡大於或等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.88 (95%信賴區間: 0.65, 1.21)。

在曾接受其他治療的非小細胞肺癌試驗中，於 ALIMTA 治療組，29.7%的病患年齡大於或等於 65 歲，這些病患，相較於年齡小於 65 歲的病患，發生第 3/4 級疲勞、白血球減少、嗜中性白血球減少症及血小板減少之比例較高。意圖治療群體中，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.71 (95%信賴區間: 0.53, 0.96)，年齡大於或等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.85 (95%信賴區間: 0.59, 1.22)。

8.6 肝功能不全病患

藥動學研究顯示，Pemetrexed 不會造成 AST、ALT 或總膽紅素上升 (參閱臨床藥理學(12.3))。

根據肝功能障礙調整 ALIMTA 劑量之資料於表二 (參閱劑量與給藥方式(2.4))。

8.7 腎功能不全病患

ALIMTA 主要由腎臟排除。相較於腎功能正常病患，ALIMTA 於腎功能不全病患之清除率較低且暴露量(AUC)較高 (參閱劑量與給藥方式(2.4)及臨床藥理學(12.3))。尚無研究中度腎功能不全病患併用 cisplatin 與 ALIMTA 的報告。

8.8 性別

在之前未經治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，70%病患為男性，30%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.97 (95%信賴區間: 0.85, 1.10)，女性病患的總體存活期之危險比例為 0.86 (95%信賴區間: 0.70, 1.06)。

在維持性治療非小細胞肺癌的臨床試驗中，73%病患為男性，27%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.78 (95%信賴區間: 0.63, 0.96)，女性病患的總體存活期之危險比例為 0.83 (95%信賴區間: 0.56, 1.21)。

在之前曾接受治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，72%病患為男性，28%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.95 (95%信賴區間: 0.76, 1.19)，女性病患的總體存活期之危險比例為 1.28 (95%信賴區間: 0.86, 1.91)。

在急性肋膜間質細胞瘤臨床試驗中，82%病患為男性，18%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.85 (95%信賴區間: 0.66, 1.09)，女性病患的總體存活期之危險比例為 0.48 (95%信賴區間: 0.27, 0.85)。

8.9 種族

在之前未經治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，78%病患為白種人，13%病患為東亞及東南亞人，9%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.92 (95%信賴區間: 0.82, 1.04)，東亞及東南亞人病患的總體存活期之危險比例為 0.86 (95%信賴區間: 0.61, 1.21)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 1.24(95%信賴區間: 0.84, 1.84)。

在維持性治療非小細胞肺癌的臨床試驗中，65%病患為白種人，23%病患為東亞人，12%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.77 (95%信賴區間: 0.62, 0.97)，東亞人病患的總體存活期之危險比例為 1.05 (95%信賴區間: 0.70, 1.59)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 0.46 (95%信賴區間: 0.26, 0.79)。

在之前曾接受治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，71%病患為白種人，29%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.91 (95%信賴區間: 0.73, 1.15)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 1.27(95%信賴區間: 0.87, 1.87)。

在急性肋膜間質細胞瘤臨床試驗中，92%病患為白種人，8%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.77 (95%信賴區間: 0.61, 0.97)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 0.86(95%信賴區間: 0.39, 1.90)。

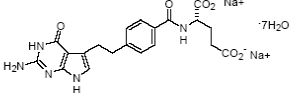
10 藥物過量

ALIMTA 使用過量之案例極少。曾被報告的毒性包括嗜中性白血球減少症、貧血、血小板減少症、黏膜炎及紅疹。推測藥物過量之併發症包括骨髓抑制，造成嗜中性白血球減少症、血小板減少症及貧血。此外，可能出現伴隨或不伴隨發燒之感染、腹瀉及黏膜炎。若發生藥物過量，主治醫師應給與必須的一般支持性療法。臨床試驗中，發生下列症狀允許投與 leucovorin：CTC 第 4 級白血球減少持續三天以上、CTC 第 4 級嗜中性白血球減少症持續三天以上；發生下列症狀應立即投與 leucovorin 治療：CTC 第 4 級血小板減少、伴有 CTC 第 3 級血小板減少之出血、或第 3 級/第 4 級口腔炎。Leucovorin 靜脈注射之建議劑量與注射方式如下：先以 100 mg/m²靜脈注射一次，再以 50 mg/m²靜脈注射每 6 小時一次連續 8 天。

以透析方式排除 ALIMTA 之可行性未知。

11 概說

Pemetrexed disodium heptahydrate 之化學名為 L-Glutamic acid, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-, disodium salt, heptahydrate。此為白色至近白色之固體，分子式為 C₂₀H₁₉N₃Na₂O₆ • 7H₂O，分子量為 597.49。其結構如下所示：



ALIMTA 為無菌凍晶粉末單劑量瓶裝供靜脈輸注使用。本產品為白色接近淡黃或黃綠色之凍晶固體。每 100mg 瓶裝 ALIMTA 含有 pemetrexed disodium，相當於 100 mg pemetrexed 及 106 mg mannitol。可能使用 hydrochloric acid 和/或 sodium hydroxide 以調整其酸鹼值。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

ALIMTA^a，pemetrexed 注射劑，為葉酸拮抗劑抗癌藥物，藉由阻斷細胞複製必須之葉酸依賴性代謝過程，以達到抗腫瘤的作用。體外試驗顯示 pemetrexed 可抑制 thymidylate synthase (TS)、dihydrofolate reductase (DHFR) 及 glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT)，這些酵素皆為 folate-dependent 酵素，參與 thymidine 及 purine nucleotides 之生合成。Pemetrexed 藉由還原葉酸載體(reduced folate carrier)與細胞膜葉酸結合蛋白傳輸系統，進入細胞。進入細胞後，pemetrexed 會 folyl polyglutamate synthase 酵素作用轉換為 polyglutamate 型。Polyglutamate 型可留存於細胞中，為 TS 與 GARFT 之抑制劑。Polyglutamation 過程與時間、藥物濃度有關，可發生於腫瘤細胞，較少發生於正常組織。Polyglutamated 代謝產物於細胞內具較長之半衰期，因此可延長藥品對腫瘤細胞的作用。

12.2 藥效學特性

臨床前試驗顯示 pemetrexed 於體外可抑制間皮瘤細胞 (mesothelioma cell line) (MSTO-211H, NCI-H2052)的成長。於 MSTO-211H 間皮瘤細胞進行之試驗顯示 pemetrexed 併用 cisplatin 具協同作用。

利用群體藥效分析 (population pharmacodynamic analyses)，觀察單獨投與 pemetrexed 而未補充葉酸及維生素 B₁₂ 之病患其嗜中性白血球絕對計數(Absolute neutrophil counts, ANC)。藉測量 ANC 最低值評估血液毒性嚴重度，發現血液毒性嚴重度與 ALIMTA 全身暴露量有關。此研究亦發現，具高濃度 cystathionine 或 homocysteine 之病患，其 ANC 最低值較低。補充葉酸及維生素 B₁₂ 可降低 cystathionine 或 homocysteine 之濃度。Pemetrexed 多次療程後，對 ANC 最低值的影響並無累積作用。

Pemetrexed 全身暴露量(AUC)為 38.3-316.8 µg • hr/mL 時，到達 ANC 最低值所需時間為 8-9.6 天。在相同暴露量下，ANC 由最低值回歸基值所需時間為 4.2-7.5 天。

12.3 藥物動力學

吸收

以 426 名罹患不同固體性腫瘤之病患，單獨輸注 pemetrexed 0.2-838 mg/m²達 10 分鐘，評估其藥物動力學。Pemetrexed 的總體暴露量(AUC)與最高血漿濃度(C_{max})隨劑量成比例增加。Pemetrexed 的藥物動力學不受多次療程影響。

分佈

Pemetrexed 之穩定狀態分佈體積為 16.1 升。體外試驗顯示，約 81% pemetrexed 與血漿蛋白結合，此結合不受腎功能障礙的程度影響。

代謝與排泄

Pemetrexed 不經廣泛的代謝，而主要經尿液排出，投與後 24 小時內，約 70-90% 的劑量以原型態排出。腎功能較差者，清除率降低，暴露量(AUC)增加。於腎功能正常之病人(肌酸酐清除率為 90 mL/min)，pemetrexed 總體清除率為 91.8 mL/min，排除半衰期為 3.5 小時。以控制、單組、約含 400 位病患的試驗，研究 pemetrexed 對於特殊族群病患之藥動性質。

年齡的影響

研究 26-80 歲的族群，發現年齡不影響 pemetrexed 的藥動性質。

性別的影響

Pemetrexed 於男性與女性的藥動性質無差異。

種族的影響

Pemetrexed 於白種人與非洲血統病患的藥動性質相似。與其他人種比較的藥動性質資料尚不足。

肝功能不全的影響

AST (SGOT)、ALT (SGPT)或膽紅素 (bilirubin)上升並不影響 pemetrexed 的藥動學性質。然而，尚未以肝功能不全病患進行研究(參閱劑量與給藥方式(2.4)及特殊族群用藥(8.6))。

腎功能不全的影響

Pemetrexed 的藥動學分析包含 127 位腎功能不全病患。Pemetrexed 之血漿率清除率隨腎功能之降低而降低，因而使總體暴露量增加。與肌酸酐清除率 100 mL/min 的病患比較，肌酸酐清除率分別為 45、50、及 80 mL/min 的病患，其 pemetrexed 總體暴露量(AUC)分別增加 65%、54%及 13% (參閱警語及注意事項(5.4)與劑量與給藥方式(2.4))。

孩童

孩童病患未參與臨床試驗。

Ibuprofen 的影響

投與 ibuprofen 每日劑量 400 mg，一天四次，於腎功能正常之病人，降低 pemetrexed 清除率約 20% (增加 AUC 20%)。較高劑量 Ibuprofen 對 pemetrexed 藥動性質的影響未知(參閱藥物交互作用(7.1))。

Aspirin 的影響

低或中劑量(每 6 小時投與 325 mg)的 aspirin 不影響 pemetrexed 的藥動性質。較高劑量 aspirin 對 pemetrexed 藥動性質的影響未知。

Cisplatin 的影響

Cisplatin 不影響 pemetrexed 的藥動性質，pemetrexed 亦不影響所有 platinum 類藥品的藥動性質。

維生素的影響

併用口服葉酸或肌肉注射維生素 B₁₂ 不影響 pemetrexed 的藥動性質。

經 Cytochrome P450 酵素代謝的藥物的影響

以人類肝臟微粒體 (microsomes)進行之體外試驗結果推測，pemetrexed 對於經 CYP3A、CYP2D6、CYP2C9 及 CYP1A2 代謝的藥物之代謝清除率不具临床上顯著的抑制作用。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、突變性、生殖傷害

尚無試驗研究 pemetrexed 的致癌性。於小鼠體內骨髓細胞的小核測試顯示 pemetrexed 具遺傳基因破壞性，然而多個體外試驗結果顯示無突變性(沙門菌逆突變分析 Ames assay、細胞小核分析 CHO cell assay)。給予雄性小鼠靜脈注射 0.1 mg/kg/day 或更多劑量的

pemetrexed (約人用建議劑量之 1/1666，以 mg/m²為單位)，造成生殖能力下降、精液過少及睾丸萎縮。

14 臨床試驗

14.1 非小細胞肺癌—併用 Cisplatin

一多中心、隨機、開放性臨床試驗，共收錄 1725 位未曾接受化學治療的第 IIIB/IV 期非小細胞肺癌病患，試驗目的為比較 ALIMTA 併用 cisplatin 治療(AC)與 gemcitabine 併用 cisplatin 治療(GC)之整體存活期。ALIMTA 劑量為 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，ALIMTA 輸注後再靜脈輸注 cisplatin 75 mg/m²，以 21 天為一週期，於第 1 天給藥。Gemcitabine 的給藥劑量為 1250 mg/m²，於第 1 天及第 8 天給藥，cisplatin 於第 1 天 gemcitabine 輸注後再靜脈輸注 75 mg/m²，以 21 天為一週期。給與病患治療至多 6 個治療週期，且二治療組的病患皆有補充葉酸、維生素 B₁₂ 及 dexamethasone (參閱劑量與給藥方式(2.3))。

所有意圖治療 (intent-to-treat) 病患的資料如表九。二組的病患資料與疾病狀況相當。

| 表九：第一線治療：非小細胞肺癌臨床試驗病患特性摘要 | | | |
|--|----------------------------------|---------------------------------------|--|
| 病患特性 | ALIMTA 併用 Cisplatin (AC) (N=862) | Gemcitabine 併用 Cisplatin (GC) (N=863) | |
| 年齡(歲) | | | |
| 中位數(範圍) | 61.1 (28.8-83.2) | 61.0 (26.4-79.4) | |
| 性別(%) | | | |
| 男性/女性 | 70.2%/29.8% | 70.1%/29.9% | |
| 種族 | | | |
| 白種人 | 669 (77.6%) | 680 (78.8%) | |
| 西班牙人 | 27 (3.1%) | 23 (2.7%) | |
| 亞洲人 | 146 (16.9%) | 141 (16.3%) | |
| 非洲血統 | 18 (2.1%) | 18 (2.1%) | |
| 參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%) | | | |
| IIIB/IV | 23.8%/76.2% | 24.3%/75.7% | |
| 組織學 (%) | | | |
| 非鱗狀細胞非小細胞肺癌 ^a | 618 (71.7%) | 634 (73.5%) | |
| 腺癌 | 436 (50.6%) | 411 (47.6%) | |
| 大細胞癌 | 76 (8.8%) | 77 (8.9%) | |
| 其他 ^b | 106 (12.3%) | 146 (16.9%) | |
| 鱗狀細胞癌 | 244 (28.3%) | 229 (26.5%) | |
| ECOG PS^{c,d} | | | |
| 0/1 | 35.4%/64.6% | 35.6%/64.3% | |
| 抽菸史 ^e | | | |
| 曾經/從未抽菸 | 83.1%/16.9% | 83.9%/16.1% | |

一多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗，共收錄 663 位第 II**b**/IV 期非小細胞肺癌接受四個週期含鉀藥物的化療後疾病未惡化的病患。這些疾病未惡化的病人在接受四個週期含鉀藥物化療後以 2:1 隨機分配的方式分別給予 ALIMTA 及安慰劑。ALIMTA 劑量為 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，以 21 天為一週期，於第 1 天給藥，一直給藥到疾病惡化。二治療組的病患皆有補充葉酸、維生素 B₁₂ 和 dexamethasone（參閱劑量與給藥方式 (2.3)）。

本試驗欲證實 ALIMTA 治療組之無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 與整體存活期優於對照組。無惡化存活期藉由獨立審核的方式來評估。所有意圖治療病患的資料如表十二。二組的病患資料與疾病狀況相當。

| 病患特性 | ALIMTA (N=441) | 對照組 (N=222) |
|--|------------------|------------------|
| 年齡(歲) | | |
| 中位數(範圍) | 60.6 (25.6-82.6) | 60.4 (35.4-78.5) |
| 性別 | | |
| 男性/女性 | 73.0%/27.0% | 72.5%/27.5% |
| 種族 | | |
| 白種人 | 279 (63.3%) | 149 (67.1%) |
| 東亞人 | 104 (23.6%) | 50 (22.5%) |
| 其他 | 58 (13.2%) | 23 (10.4%) |
| 參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry)^a | | |
| II b /IV | 18.0%/82.0% | 21.2%/78.8% |
| 組織學 | | |
| 非鱗狀細胞非小細胞肺癌 ^b | 325 (73.7%) | 156 (70.3%) |
| 腺癌 | 222 (50.3%) | 106 (47.7%) |
| 大細胞 | 10 (2.3%) | 10 (4.5%) |
| 其它 ^c | 93 (21.1%) | 40 (18.0%) |
| 鱗狀細胞癌 | 116 (26.3%) | 66 (29.7%) |
| ECOG PS^d | | |
| 0/1 | 40.1%/59.9% | 38.3%/61.7% |
| 抽菸史^e | | |
| 曾經/從未抽菸 | 74.1%/25.9% | 71.5%/28.5% |
| 從開始誘導治療到試驗隨機分配的時間 (月) | | |
| 中位數(範圍) | 3.25 (1.6-4.8) | 3.29 (2.7-5.1) |

^a參與試驗時之腫瘤期程未包含全部隨機參與試驗的病患。參與試驗時之腫瘤期程百分比乃根據 ALIMTA 治療組 N=440，對照組 N=222 計算。

^b包含腺癌、大細胞癌及其他組織型態。

^c分類為”其他”的病患，表示其診斷為非小細胞肺癌，但無法清楚的判定為腺癌、大細胞癌或鱗狀細胞癌。

^dECOG PS 治療表現未包含全部隨機參與試驗的病患。治療表現百分比乃根據 ALIMTA 治療組 N=439 及對照組 N=222 計算。

^e抽菸史未包含全部隨機參與試驗的病患。抽菸史百分比乃根據 ALIMTA 治療組 N=437 及對照組 N=221 計算。

ALIMTA 治療組病患平均接受的治療週期中位數為 5 個週期，對照組病患平均接受的治療週期中位數為 3.5 個週期。使用 ALIMTA 的病患接受的相對劑量強度為 95.7%。總共有 213 個病患 (48.3%) 完成大於或等於 6 個週期的治療，有 98 個接受 ALIMTA 治療的病患 (22.6%) 完成大於或等於 10 個週期的治療。

在所有參與試驗的病患中， ALIMTA 治療組的整體存活期於統計上優於對照組（中位整體存活期分別為 13.4 及 10.6 個月，危險比例為 0.79 (95% CI: 0.65-0.95)，p = 0.012），且 ALIMTA 治療組的無惡化存活期於統計上亦優於對照組（中位無惡化存活期分別為 4.0 及 2.0 個月，危險比例為 0.60 (95% CI: 0.49-0.73)，p < 0.00001）。治療效益與組織型態不同有關。非鱗狀細胞非小細胞肺癌的病患中，ALIMTA 治療組的整體存活期優於對照組（中位整體存活期分別為 15.5 及 10.3 個月，危險比例為 0.70 (95% CI: 0.56-0.88))，且 ALIMTA 治療組的無惡化存活期亦優於對照組（中位無惡化存活期分別為 4.4 及 1.8 個月，危險比例為 0.47 (95% CI: 0.37-0.60)）。鱗狀細胞非小細胞肺癌的病患中，ALIMTA 治療組與對照組相比發現不能改善整體存活期（中位整體存活期分別為 9.9 及 10.8 個月，危險比例為 1.07 (95% CI: 0.77-1.50)），亦不能改善無惡化存活期（中位無惡化存活期分別為 2.4 及 2.5 個月，危險比例為 1.03 (95% CI: 0.71-1.49)）。在第一線及第二線治療的臨床試驗中，也可觀察到 ALIMTA 對鱗狀組織型態缺乏治療效益 (請參見 14.1, 14.3 臨床試驗)。

所有病患的療效資料如表十三及圖三，特定組織型態亞族群的療效資料如表十四及圖四。

| 療效參數 ^{a,b} | ALIMTA (N=441) | 對照組 (N=222) |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|
| 中位整體存活期 ^c (95% CI) | 13.4 月 (11.9-15.9) | 10.6 月 (8.7-12.0) |
| 危險比例(HR) ^d (95% CI) | 0.79 (0.65-0.95) | |
| p-value | p = 0.012 | |
| 中位無惡化存活期(95% CI) | 4.0 月(3.1-4.4) | 2.0 月(1.5-2.8) |
| 危險比例(HR) ^e (95% CI) | 0.60 (0.49-0.73) | |
| p-value | p < 0.00001 | |

^a中位整體存活期及中位無惡化存活期從接受四個週期含鉀藥物的化療後完成隨機分配後開始計算。

^b無惡化存活期藉由獨立審核的方式來評估(ALIMTA N 治療組=387, 對照組 N=194)。

^c此處所提供的為未調整危險比例。危險比例小於 1.0 表示 ALIMTA 治療組之存活期優於對照組。

| 表十三：維持療法: 非小細胞肺癌的療效－意圖治療病患 | | | | | |
|--------------------------------|-------------------|-------------|-------------------|------------|--|
| 療效參數 ^{a,b} | ALIMTA (N=441) | | 對照組 (N=222) | | |
| | ALIMTA | 對照組 | ALIMTA | 對照組 | |
| | 中位數(月) | 中位數(月) | 中位數(月) | 中位數(月) | |
| 危險比例(HR) ^c (95% CI) | 0.79 (0.65, 0.95) | | 0.79 (0.65, 0.95) | | |
| 中位無惡化存活期(95% CI) | 4.0 月(3.1-4.4) | | 2.0 月(1.5-2.8) | | |
| 危險比例(HR) ^d (95% CI) | 0.60 (0.49-0.73) | | 0.60 (0.49-0.73) | | |
| p-value | p < 0.00001 | | p < 0.00001 | | |
| 非鱗狀細胞非小細胞肺癌^d | 15.5 | 10.3 | 4.4 | 1.8 | |
| N=481 | 0.70 (0.56-0.88) | | 0.47 (0.37-0.60) | | |
| 腺癌 | 16.8 | 11.5 | 4.6 | 2.7 | |
| N=328 | 0.73 (0.56-0.96) | | 0.51 (0.38-0.68) | | |
| 大細胞癌 | 8.4 | 7.9 | 4.5 | 1.5 | |
| N=20 | 0.98 (0.36-2.65) | | 0.40 (0.12-1.29) | | |
| 其他 ^e | 11.3 | 7.7 | 4.1 | 1.6 | |
| N=133 | 0.61 (0.40-0.94) | | 0.44 (0.28-0.68) | | |
| 鱗狀細胞非小細胞肺癌 | 9.9 | 10.8 | 2.4 | 2.5 | |
| N=182 | 1.07 (0.77-1.50) | | 1.03 (0.71-1.49) | | |

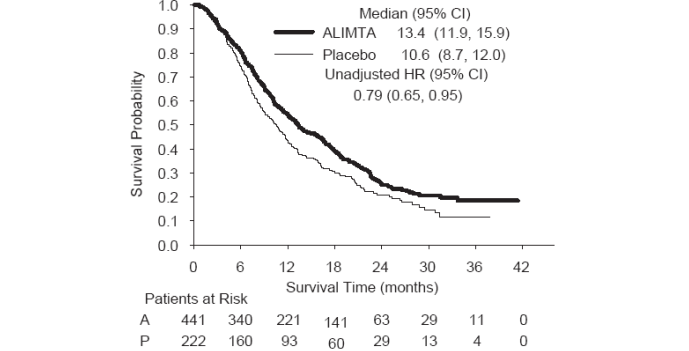
^a中位整體存活期及中位無惡化存活期從接受四個週期含鉀藥物的化療後完成隨機分配後開始計算。為了多重比較所有結果均未調整。

^b無惡化存活期藉由獨立審核的方式來評估(ALIMTA N 治療組=387, 對照組 N=194)。

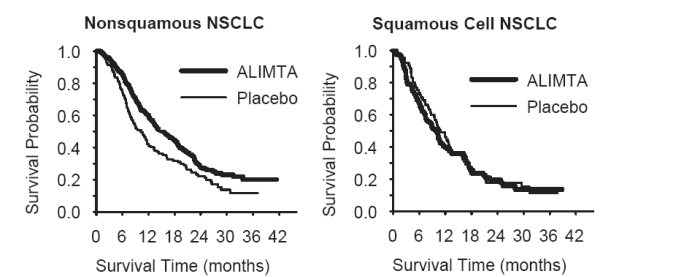
^c此處所提供的為未調整危險比例。危險比例小於 1.0 表示 ALIMTA 治療組之存活期優於對照組。危險比例大於 1.0 表示對照組之存活期優於 ALIMTA 治療組。

^d包含腺癌、大細胞癌或其他組織型態的病患。

^e分類為”其他”的病患，表示其診斷為非小細胞肺癌，但無法清楚的判定為腺癌、大細胞癌或鱗狀細胞癌。



圖三：對於所有意圖治療的病患，以 Kaplan-Meier 曲線圖，表示 ALIMTA 和對照組對於非小細胞肺癌之整體存活期



圖四：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 ALIMTA 和對照組對於非小細胞肺癌之整體存活期 - 非鱗狀細胞非小細胞肺癌及鱗狀細胞癌非小細胞肺癌

14.3 非小細胞肺癌——單一藥物治療

一多中心、隨機、開放標記臨床試驗，以第 III 期或第 IV 期非小細胞肺癌且曾接受化療治療的病患為研究對象，比較 ALIMTA 治療與 docetaxel 治療之整體存活期。ALIMTA 劑量 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，docetaxel 劑量 75 mg/m² 以靜脈輸注 1 小時。二藥物皆以 21 天為一週期，於第 1 天給藥。接受 ALIMTA 治療的所有病患皆補充維生素，包括葉酸和維生素 B₁₂。本試驗欲證實 ALIMTA 之整體存活期優於或不劣於 docetaxel。所有意圖治療 (intent-to-treat) 病患的資料如表十五。

| 表十五：第二線治療：非小細胞肺癌臨床試驗病患特性摘要 | | |
|--|----------------|-------------------|
| 病患特性 | ALIMTA (N=283) | Docetaxel (N=288) |
| 年齡(歲) | | |
| 中位數(範圍) | 59 (22-81) | 57 (28-87) |
| 性別(%) | | |
| 男性/女性 | 68.6/31.4 | 75.3/24.7 |
| 參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%) | | |
| III/IV | 25.1/74.9 | 25.3/74.7 |
| 診斷/組織學 (%) | | |
| 腺癌 | 154 (54.4) | 142 (49.3) |
| 鱗狀細胞癌 | 78 (27.6) | 94 (32.6) |
| 支氣管肺泡 | 4 (1.4) | 1 (0.3) |
| 其他 | 47 (16.6) | 51 (17.7) |
| 治療表現 (Performance Status) (%)^a | | |
| 0-1 | 234 (88.6) | 240 (87.6) |
| 2 | 30 (11.4) | 34 (12.4) |

^a治療表現未包含全部隨機參與試驗的病患。治療表現百分比乃根據 ALIMTA 治療組 N=264 及 docetaxel 對照組 N=274 計算。

本試驗之主要療效指標(primary endpoint)為整體存活期。ALIMTA 治療組的中位存活期為 8.3 個月，docetaxel 治療組的中位存活期為 7.9 個月，危險比例 (hazard ratio) 為 0.99 (參閱表十六)。

| 表十六：ALIMTA 與 Docetaxel 治療非小細胞肺癌的療效－意圖治療病患 | | |
|---|-------------------------------|-------------------|
| | ALIMTA (N=283) | Docetaxel (N=288) |
| 中位整體存活期 (95% CI) | 8.3 月 (7.0-9.4) | 7.9 月 (6.3-9.2) |
| 危險比例 (HR) (95% CI) | 0.99 ^a (0.82-1.20) | |
| 中位無惡化存活期 | 2.9 月(2.4-3.1) | 2.9 月(2.7-3.4) |
| 危險比例 (HR) (95% CI) | 0.97 (0.82-1.16) | |
| 總體反應率(95% CI) | 8.5% (5.2-11.7) | 8.3% (5.1-11.5) |

非小細胞肺癌組織型態對整體存活期的影響已有回溯性分析。觀察發現不同組織型態之存活期有臨床上有關聯性的差異，其資料如表十七。在合併藥物第一線治療及維持治療的臨床試驗中，也可觀察到 ALIMTA 對鱗狀細胞組織型態缺乏治療效益 (請參見 14.1, 14.2 臨床試驗)。

表十七：第二線治療：ALIMTA 與 Docetaxel 治療非小細胞肺癌的整體存活期－依組織型態分組，意圖治療病患

| 依組織型態分組 | 整體存活期中位數，以月計算 (95% CI) | | | | 未調整危險比例 (HR) ^{a,b} (95% CI) | 調整後危險比例 (HR) ^{a,b,c} (95% CI) |
|----------------------------------|------------------------|-------|----------------|-------|--------------------------------------|--|
| | ALIMTA ^c | | Docetaxel | | | |
| 非鱗狀細胞非小細胞肺癌 ^d (N=399) | 9.3 (7.8-9.7) | N=205 | 8.0 (6.3-9.3) | N=194 | 0.89 (0.71-1.13) | 0.78 (0.61-1.00) |
| 腺癌 (N=301) | 9.0 (7.6-9.6) | N=158 | 9.2 (7.5-11.3) | N=143 | 1.09 (0.83-1.44) | 0.92 (0.69-1.22) |
| 大細胞癌 (N=47) | 12.8 (5.8-14.0) | N=18 | 4.5 (2.3-9.1) | N=29 | 0.38 (0.18-0.78) | 0.27 (0.11-0.63) |
| 其他 ^e (N=51) | 9.4 (6.0-10.1) | N=29 | 7.9 (4.0-8.9) | N=22 | 0.62 (0.32-1.23) | 0.57 (0.27-1.20) |
| 鱗狀細胞癌 (N=172) | 6.2 (4.9-8.0) | N=78 | 7.4 (5.6-9.5) | N=94 | 1.32 (0.93-1.86) | 1.56 (1.08-2.26) |

^a危險比例小於 1.0 表示 ALIMTA 組之存活期優於 docetaxel 組。反之，若危險比例大於 1.0 表示 docetaxel 組之存活期優於 ALIMTA 組。

^b未依多重比較分析調整。

^c危險比例依 ECOG PS、距前次化療的時間、疾病期程及性別調整。

^d包含腺癌、大細胞癌及其他組織型態，不包含鱗狀細胞癌。

^e分類為”其他”的病患，表示其診斷為非小細胞肺癌，但無法清楚的判定為腺癌、鱗狀細胞癌或大細胞癌。

一多中心、單組、開放標記的上市後臨床試驗，以第 IIIB 期或第 IV 期非小細胞肺癌且曾接受化療的台灣病患為研究對象。本試驗之主要療效指標(primary endpoint)是單獨給予 ALIMTA 的客觀反應率(response rate)，ALIMTA 劑量依病患治療情形做適當選擇。第一個週期的 ALIMTA 劑量為 500 mg/m²，於 21 天週期的第 1 天，以靜脈輸注方式投與 10 分鐘以上，病患皆補充葉酸和維生素 B₁₂。從第二週期開始，ALIMTA 之劑量增加為 1000 mg/m² (第一週期沒有出現毒性)或調降為 375 mg/m²。所有意圖治療 (intent-to-treat) 病患的資料如表十八。

| 病患特性 | ALIMTA (N=33) |
|--|-------------------|
| 年齡(歲) | |
| 中位數(範圍) | 56.7(39-85) |
| 性別(%) | |
| 男性/女性 | 20/13 (60.6/39.4) |
| 種族(%) | |
| 東/東南亞裔 | 33 (100.0) |
| 參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%) | |
| IIIB/IV | 3/30 (9.1/90.9) |
| 診斷/組織學 (%) | |
| 腺癌 | 23 (69.7) |
| 大細胞癌 | 1 (3.0) |
| 混合細胞型態 | 0 (0.0) |
| 鱗狀細胞癌 | 8 (24.2) |
| 非小細胞癌 | 1 (3.0) |
| 治療表現 (Performance Status) (%) | |
| 0/1 | 9/24 (27.3/72.7) |
| 抽菸史 (%) | |
| 曾經/從未抽菸 | 20/13 (60.6/39.4) |

進入試驗並接受試驗藥物的病人有 33 位，所有病人資料都用來進行療效和安全性評估。25 位(75.8%)病人在接受第一週期治療後沒有出現毒性，於第二週期增加劑量至 1000 mg/m²，其客觀反應率為 18.2% (95% 信賴區間: 7.0, 35.5)，疾病控制率為 54.5% (95% 信賴區間: 36.4%, 71.9%)，時間變數資料如表十九。

| 療效參數 | 中位數(95% CI) (月) | 以 Kaplan-Meier 方法評估 6 個月存活期之百分比 |
|--------|------------------|---------------------------------|
| 整體存活期 | 20.2 (11.8, N/A) | 78.1% |
| 無惡化存活期 | 6.9 (3.0, 9.5) | 54.7% |

CI = confidence interval，信賴區間；N/A = not available，未計算，因為數值比曲線中的最長時間大

病人接受治療週期的中位數為 4(範圍: 1-17; 平均值 5.9)，病人接受的劑量中位數為預定平均劑量的 99.3%。沒有病人在試驗治療期間或在最後一次給與試驗治療藥物 30 天內發生死亡。有兩個與試驗藥物相關的嚴重不良反應(嗜中性白血球減少症、白血球減少症)，最常被通報與藥物相關的不良反應是疲勞(26 例)、白血球減少症(25 例)、嗜中性白血球減少症(22 例)及白血球數量降低(20 例)。

在這個試驗中，調整病人 pemetrexed 的劑量是安全及可被接受的。於大型隨機試驗^{5,6}，比較標準劑量和高劑量 pemetrexed 治療非小細胞肺癌病人的結果，並未發現高劑量的 pemetrexed 會增加治療效果，因此 ALIMTA 的建議劑量為 500 mg/m²。

14.4 惡性胸膜間質細胞瘤

一多中心、隨機、單盲臨床試驗，包含 448 位未接受化學治療的惡性胸膜間質細胞瘤病患，比較併用 ALIMTA 和 cisplatin 的病患與單獨使用 cisplatin 的病患之存活期。ALIMTA 劑量 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，Alimta 輸注後約 30 分鐘，開始以 cisplatin 劑量 75 mg/m² 靜脈輸注 2 小時。以 21 天為一週期，此二藥皆於第 1 天給藥。在 117 位病患接受治療後，因白血球和腸胃毒性導致臨床試驗計劃書修改，因此所有病患皆補充葉酸和維生素 B₁₂。本試驗的主要分析報告包含所有參與試驗的病患，這些病患隨機分組並接受試驗用藥(隨機並治療的病患)。另一分析報告則針對試驗治療期間，全程接受葉酸和維生素 B₁₂ 補充劑的病患(完整給與補充劑的病患)，補充劑乃建議投與(參閱劑量與給藥方式(2.3))。所有病患與所有接受完整補充劑的病患之試驗結果相似。病患資料如表二十。

| 表二十：惡性胸膜間質細胞瘤臨床試驗病患特性摘要 | | | | |
|-------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
| 病患特性 | 隨機並治療的病患 | | 完整給與補充劑的病患 | |
| | ALIMTA/ Cisplatin (N=226) | Cisplatin (N=222) | ALIMTA/ Cisplatin (N=168) | Cisplatin (N=163) |
| 年齡(歲) | | | | |
| 中位數(範圍) | 61 (29-85) | 60 (19-84) | 60 (29-85) | 60 (19-82) |
| 性別(%) | | | | |
| 男性 | 184 (81.4) | 181 (81.5) | 136 (81.0) | 134 (82.2) |

| 女性 | 42 (18.6) | 41 (18.5) | 32 (19.0) | 29 (17.8) |
|--|------------|------------|------------|------------|
| 種族(%) | | | | |
| 白種人 | 204 (90.3) | 206 (92.8) | 150 (89.3) | 153 (93.9) |
| 西班牙裔 | 11 (4.9) | 12 (5.4) | 10 (6.0) | 7 (4.3) |
| 亞裔 | 10 (4.4) | 4 (1.9) | 7 (4.2) | 3 (1.8) |
| 非洲血統 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%) | | | | |
| I | 16 (7.1) | 14 (6.3) | 15 (8.9) | 12 (7.4) |
| II | 35 (15.6) | 33 (15.0) | 27 (16.2) | 27 (16.8) |
| III | 73 (32.4) | 68 (30.6) | 51 (30.5) | 49 (30.4) |
| IV | 101 (44.9) | 105 (47.2) | 74 (44.3) | 73 (45.3) |
| 未說明 | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 1 (0.6) | 2 (1.2) |
| 診斷/組織學^a (%) | | | | |
| 上皮型 | 154 (68.1) | 152 (68.5) | 117 (69.6) | 113 (69.3) |
| 混合型 | 37 (16.4) | 36 (16.2) | 25 (14.9) | 25 (15.3) |
| 肉瘤樣型 | 18 (8.0) | 25 (11.3) | 14 (8.3) | 17 (10.4) |
| 其他 | 17 (7.5) | 9 (4.1) | 12 (7.1) | 8 (4.9) |
| 基線 KPS^b (%) | | | | |
| 70-80 | 109 (48.2) | 97 (43.7) | 83 (49.4) | 69 (42.3) |
| 90-100 | 117 (51.8) | 125 (56.3) | 85 (50.6) | 94 (57.7) |

^a僅 67% 的病患經獨立檢查(independent review)，依其組織學的診斷結果，確認患有惡性間質細胞瘤。

^b身體失能指標(Karnofsky Performance Scale)

表二十一及圖五摘錄存活期結果報告，包含所有隨機分組並治療的病患，無論是否投與維生素補充劑，及受試期間全程接受維生素補充劑之病患。

| 表二十一：併用 ALIMTA 和 Cisplatin 與單獨使用 Cisplatin 對於惡性胸膜間質細胞瘤的療效 | | | | |
|---|---------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
| 療效參數 | 隨機並治療的病患 | | 完整給與補充劑的病患 | |
| | ALIMTA/ Cisplatin (N=226) | Cisplatin (N=222) | ALIMTA/ Cisplatin (N=168) | Cisplatin (N=163) |
| 整體存活期中位數 (95% CI) | 12.1 月 (10.0-14.4) | 9.3 月 (7.8-10.7) | 13.3 月 (11.4-14.9) | 10.0 月 (8.4-11.9) |
| 危險率 | 0.77 | | 0.75 | |
| Log rank – p value ^a | 0.020 | | 0.051 | |

^a