

### ESA對於生活品質的影響

於對照的試驗中並未證明DARBEPoETIN ALFA可改善生活品質、疲勞、或病人的健康情況。

### ESA對於死亡率及其他嚴重心臟不良反應的影響

已經於CKD病人進行使用EPOGEN/PROCRIT/Aranesp治療，以達到較高對較低的血紅素值的三項隨機分配的結果試驗(正常血比容試驗[NHS]，以EPOETIN ALFA修正慢性腎病的貧血[CHOIR]，DARBEPoETIN ALFA使用於第II型糖尿病及CKD病人的試驗[TREAT])。雖然這些試驗是設計來確認較高血紅素目標值對於心臟或腎臟的好處，在3項試驗中，被隨機分配到較高血紅素值的病人經歷心血管惡化及沒有降低惡化成ESRD的結果。每項試驗中，ESA治療的好處被心血管惡化的安全性結果所抵銷，因而造成不利的損益概況(請參照警語及注意事項(5.1))。

### 其他ESA的試驗

有二項試驗評估初次使用DARBEPoETIN ALFA以改善貧血的成人CKD患者的安全性和有效性，及三項試驗(二項在成人，一項在小兒)評估已經使用其他紅血球增生素的CKD病人使用DARBEPoETIN ALFA維持血紅素濃度的能力。

#### 初次使用DARBEPoETIN ALFA的患者

##### 一週一次DARBEPoETIN ALFA的起始劑量

兩個開放性隨機分配的試驗，投與DARBEPoETIN ALFA或EPOETIN ALFA治療慢性腎衰竭患者貧血症狀，這些患者先前未曾接受其他外生性紅血球生成素治療。研究N1評估透析的慢性腎衰竭患者，研究N2評估慢性腎衰竭非透析患者(透析前患者)。兩項研究中，DARBEPoETIN ALFA的起始劑量為0.45 mcg/kg，每週注射一次。研究N1中EPOETIN ALFA的起始劑量為50 Units/kg，每週注射三次；研究N2中EPOETIN ALFA的起始劑量為50 Units/kg，每週注射兩次。當需要時劑量調整設定在維持患者的血紅素濃度在目標值11到13g/dL。[備註：建議血紅素目標值低於這些研究血紅素目標值，請參閱用法用量]。主要療效指標為在20週內(研究N1)或在24週內(研究N2)使用DARBEPoETIN ALFA治療後，患者血紅素濃度上升超過1g/dL及血紅素增加幅度至11.0g/dL的百分比。兩項研究主要設計來評估DARBEPoETIN ALFA的安全性和有效性，研究並未支持DARBEPoETIN ALFA和EPOETIN ALFA兩種產品比較之結論。

研究N1中90位以DARBEPoETIN ALFA治療的患者中72%達成(95% CI: 62%, 81%)血紅素目標值，同時31位以EPOETIN ALFA治療的患者中84%達成(95% CI: 66%, 95%)血紅素目標值。DARBEPoETIN ALFA治療的最初四週，平均血紅素增加1.10g/dL(95% CI: 0.82g/dL, 1.37g/dL)。

研究N2中129位以DARBEPoETIN ALFA治療的患者中93%達成(95% CI: 87%, 97%)主要療效指標，同時37位以EPOETIN ALFA治療的患者中92%達成(95% CI: 78%, 98%)主要療效指標。由基礎期到以DARBEPoETIN ALFA治療的最初四週，其平均血紅素增加值為1.38g/dL(95% CI: 1.21g/dL, 1.55g/dL)。

#### 轉換自其他重組紅血球生成素的使用者

兩個成人試驗(研究N5和研究N6)及一項小兒試驗(N7)是針對接受其他重組紅血球生成素治療的慢性腎衰竭患者。這些試驗比較DARBEPoETIN ALFA和其他紅血球生成素對於血紅素濃度的維持能力，研究設定之血紅素目標值在成人為9到13g/dL，在小兒為10到12.5g/dL。[備註：所建議血紅素目標值是低於這些研究中所設定之血紅素目標值，請參閱用法用量]。接受劑量穩定的其他重組紅血球生成素治療的慢性腎衰竭患者，隨機分配投與DARBEPoETIN ALFA或維持先前紅血球生成素的原來劑量和療程。隨機分配投與DARBEPoETIN ALFA的患者，DARBEPoETIN ALFA的治療起始劑量應依據先前EPOETIN ALFA治療劑量為基準來換算。

#### 成人患者

研究N5是一項在北美實施的雙盲性試驗，其中169位透析患者隨機分配投與DARBEPoETIN ALFA，338位患者則繼續使用EPOETIN ALFA。研究N6是一項在歐洲和澳洲實施的開放性試驗，其中347位透析患者隨機分配投與DARBEPoETIN ALFA，175位患者則給與EPOETIN ALFA或Epoetin Beta。隨機分配投與DARBEPoETIN ALFA的347位患者，其中92%為血液透析和8%為腹膜透析。

於研究N5中，需要週劑量的中間值為0.53mcg/kg的DARBEPoETIN ALFA才能維持研究設定之血紅素目標值(25th, 75th percentiles: 0.30, 0.93mcg/kg)。於研究N6中，需要週劑量的中間值為0.41mcg/kg的DARBEPoETIN ALFA才能維持研究設定之血紅素目標值(25th, 75th percentiles: 0.26, 0.65mcg/kg)。

#### 小兒患者

研究7是一個開放性、隨機分配的試驗，研究美國透析或未透析的1到18歲的CKD小兒患者。81位使用EPOETIN ALFA且有穩定血紅素值的患者使用DARBEPoETIN ALFA(皮下或靜脈)，及42位以當時的劑量，療程及給藥途徑繼續使用EPOETIN ALFA。假如之前使用EPOETIN ALFA每週2或3次，使用DARBEPoETIN ALFA每週1次。或之前使用EPOETIN ALFA每週1次，使用DARBEPoETIN ALFA每2週1次。需使用週劑量中間數為0.41mcg/kg的DARBEPoETIN ALFA來維持血紅素值於試驗的目標範圍內(25th, 75th percentiles: 0.25, 0.82mcg/kg)。

### 14.2 接受化學治療之癌症患者

二個多中心、隨機分配的試驗研究由於併用化學治療而貧血的患者使用DARBEPoETIN ALFA的安全性和有效性。研究C1是一個隨機分配(1:1)、安慰對照組、雙盲、多中心的試驗，研究314位每週使用DARBEPoETIN ALFA一次的病人。研究C2是一個隨機分配(1:1)、雙盲、雙虛擬、活性對照組、多中心的試驗，研究705位每週使用一次或每三週使用一次DARBEPoETIN ALFA的病人。依據統計學上有意義的降低於試驗中接受治療超過28天的患者的紅血球輸血需求的病人比率來證明

藥效。

#### 研究C1

研究C1是研究伴隨有晚期，小細胞或非小細胞肺癌並接受含鉑化學治療療程至少12週的貧血患者(Hgb≤11g/dL)。以腫瘤型態及區域(澳洲對加拿大對歐洲)的分層進行隨機分配。於化學治療療程的第一天給與一週一次皮下注射DARBEPoETIN ALFA 2.25 mcg/kg或安慰劑。療效的評估是評估試驗開始第5週仍在試驗中，隨意分配的子群組的297位(148位DARBEPoETIN ALFA, 149位安慰劑)病人，由第5週(第29天)到試驗結束期間(12週)所減少接受輸血病人的比率。所有297位病人都是白人，72%是男性，71%有非小細胞病史及中間年齡為62歲(範圍：36到80)。第5週到試驗結束期間(12週)DARBEPoETIN ALFA組降低接受輸血病人的比率較安慰組明顯較高(粗估百分比：26%對50%；P<0.001，依據比較使用Cochran-Mantel-Haenszel分層校正的Chi-square test的Kaplan-Meier比率的不同)。

#### 研究C2

研究C2是研究接受化學療法的非骨髓性腫瘤的貧血病人(血紅素值<11g/dL)。依照區域(西方對中/東歐)，腫瘤型態(肺及婦科對其他)及基礎血紅素值(<10對≥10g/dL)進行分層隨機分配；所有病人接受雙虛擬安慰劑及DARBEPoETIN ALFA 500mcg每三週一次或DARBEPoETIN ALFA 2.25mcg/kg每週一次皮下注射15週。只有一位病人為非白人，55%是女性，及平均年齡中間數是60歲(範圍：20到86)。107(16%)位是肺或婦科癌症，其他565(84%)位是其它形態的癌症。二組治療計畫中，假如血紅素值在14天內增加超過1g/dL，調降劑量40%。療效評估是由第5週(第29天)到治療結束期間病人接受至少一次RBC輸血的比例。經過或超過29天仍在試驗中的每三週給藥一次組的335位病人及每週給藥一次組的337位病人被視為可評估療效。每三週給藥一次組的238(71%)位病人及每週給藥一次組的261(77%)位病人需要調降劑量。每三週給藥一次療程的23%(95%CI: 18%, 28%)位病人及每週給藥一次療程的28%(95%CI: 24%, 34%)病人接受至少一次RBC輸血。所觀察到不同RBC輸血比率(每三週減每週)是-5.8%(95%CI: -12.4%, 0.8%)。

#### 研究C3

##### 缺乏改善存活率的療效

研究C3是研究血紅素值≥9g/dL，及≤13g/dL，未接受過化學療法，目前接受鉑類及esoposide化學療法的擴散期小細胞肺癌(SCCL)的病人。根據區域(西歐，澳洲/北美，及世界其他區域)，Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)表現狀態(0或1比2)及lactate dehydrogenase(低於或超過正常上限值)分層隨機分配。病人被隨機分配至前4週使用300mcg DARBEPoETIN ALFA每週一次(n=298)，接著其它期間使用300mcg每三週一次或是使用安慰劑(n=298)。這個研究是設計來偵測整體存活率的延長(由中間值9個月到中間值12個月)。最後結果分析，沒有改善存活率的證據(p=0.43, log-rank test)。

### 16. 保存

一般而言，藥品可在2~8°C下儲存兩年。請勿冷凍或振搖。避光保存。請於包裝上標示的使用期限之內使用完畢。(請參照調配及使用時之注意事項)

### 17. 病人諮詢服務

治療前告知病人DARBEPoETIN ALFA的危險和好處。

告知病人：

- 使用DARBEPoETIN ALFA前和使用時，若有任何問題請與醫師討論。
- 增加死亡率、嚴重性心血管、血栓性栓塞、中風及腫瘤惡化的危險性(請參照警語及注意事項(5.1, 5.3))。
- 進行常規的血壓監測，遵守抗高血壓療程的處方及建議的飲食控制。
- 若產生新發作神經症狀或癲癇發作改變，請通知醫師。
- 需要定期的血紅素值監測。

指導自行使用DARBEPoETIN ALFA的患者：

- 依照指示使用的重要性。
- 重複使用針頭、針筒的危險。
- 適當的丟棄使用過的針筒、針頭及所有的容器。

製造廠：(Bulk) Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. Takasaki Plant

(Final) Kofu Factory of Terumo Corporation

(Re-package) 久裕企業股份有限公司

廠址：(Bulk) 100-1 Hagiwara-machi, Takasaki-shi, Gunma, Japan

(Final) 1727-1, Tsujijirai, Showa-Cho, Nakakoma-Gun,

Yamanashi, 409-3853, Japan

(Re-package) 桃園市興邦路43巷2號之1, C棟4樓

藥商：台灣協和酵酳麟股份有限公司

地址：臺北市中山區中山北路二段四十四號九樓

依據FDA approved PI 2012 v27