

# 樂舒晴注射劑 10毫克/毫升 (預充填注射針筒)

## Lucentis solution for injection 10mg/mL in pre-filled syringe

衛部菌疫輸字 第 000990 號

限由醫師使用

版本日期 2022-08-22

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

每毫升中含有10毫克的ranibizumab。

每預充填注射針筒0.165毫升溶液中含有1.65毫克的ranibizumab。

Ranibizumab是由大腸桿菌細胞中經DNA重組技術所製成之擬人化單株抗體片段。

#### 1.2 賦形劑

$\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalose dihydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, polysorbate 20, water for injection

#### 1.3 劑型

注射劑

預充填注射針筒

#### 1.4 藥品外觀

無菌、清澈、無色至淡黃色或棕色，不含防腐劑之溶液。

### 2 適應症

- 治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(age-related macular degeneration, AMD)。
- 治療脈絡膜血管新生(choroidal neovascularization, CNV)所導致的視力損害。
- 治療糖尿病引起黃斑部水腫(diabetic macular edema, DME)所導致的視力損害。
- 治療視網膜靜脈阻塞(分支或中央視網膜靜脈阻塞；branch or central retinal vein occlusion；BRVO 或CRVO)續發黃斑部水腫所導致的視力損害。
- 治療中重度非增殖性糖尿病視網膜病變 (moderately severe or severe non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)及增殖性糖尿病視網膜病變(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

##### 劑量

Lucentis必須由對玻璃體注射有經驗之合格的眼科醫生來使用。

建議劑量為一次在玻璃體內注射0.5毫克的Lucentis。這相當於一次注射0.05毫升。注射至同一個眼球內的兩次劑量，至少需間隔4週。

治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變、糖尿病引起黃斑部水腫所導致的視力損害、中

## **重度非增殖性及增殖性糖尿病視網膜病變、視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害、脈絡膜血管新生所導致的視力損害**

起始劑量為每月治療一次並一直持續至達到最佳視力，及/或無疾病活性徵兆表現為止，例如：在繼續接受治療期間，視力沒有惡化和沒有其它疾病仍存在活性的症狀和徵兆。對於濕性AMD、DME與RVO的病人，治療初期，可能需要每月一次連續三個月或更長期的注射治療。

因此，眼科醫生應依據病人的視力檢查結果及/或解剖學參數，來決定視力監測頻率與治療的間隔。

倘若，依據眼科醫生的意見，病人的視力檢查結果及解剖學參數顯示連續的注射治療並未改善視力，則建議停止治療。

監測疾病惡化的方式，包括臨床檢查、功能性檢驗或影像技術(例如：光學同調斷層掃描(optical coherence tomography)或螢光血管攝影術(fluorescein angiography)。

倘若給予病人治療暨延長(treat-and-extend, TE)的療法，一旦達到最佳視力，及/或無疾病惡化徵兆，則治療的間隔時間可以逐漸延長，直到疾病惡化或視覺障礙的徵兆再次出現。對於濕性AMD的病人，每次延長治療的間隔時間應為不超過兩週，對於DME的病人，則為每次延長治療的間隔時間最多可達一個月。對於RVO的病人，治療的間隔時間或許可以逐漸延長，然而，目前沒有足夠的資料來決定治療間隔時間的長度。如果疾病惡化，應相對地縮短治療間隔時間。

治療CNV所導致的視力損害，應根據每位病人的疾病活性分別確定。對於病理性近視 (PM) 續發的脈絡膜血管新生 (CNV)所導致的視力損害的病人，多數病人在接受治療的第一年內，可能只需要一或二次的注射治療，然而，有些病人可能需要更頻繁的治療 (請見臨床試驗資料章節)。

### **以Lucentis與雷射光凝療法治療DME 及視網膜分支靜脈阻塞(BRVO)導致的黃斑部水腫**

曾經有Lucentis與雷射光凝療法同時使用的經驗。在同一天施行治療時，應於雷射光凝療法完成後至少30分鐘再施打Lucentis。Lucentis可用於先前曾接受雷射光凝療法治療的病人。

### **以Lucentis與Visudyne光動力療法治療病理性近視(PM)續發的脈絡膜新生(CNV)**

目前缺乏Lucentis與Visudyne同時使用的經驗。

## **用法**

與所有非口服藥品(medicinal products for parenteral use)相同，在注射Lucentis前應以肉眼檢查是否有微粒與變色的狀況。注射程序應在無菌環境下進行，包括使用外科手術手部消毒(surgical hand disinfection)、無菌手套、無菌洞巾與消毒過的眼瞼擴張器(或其他替代物)，應備妥無菌穿刺設備以作為預防措施。在執行玻璃體內的程序前，應先仔細評估病人的過敏反應醫療病史(請參閱「禁忌」章節)。在進行注射前，應先施予適當的麻醉與廣效型局部殺菌劑(a broad-spectrum topical microbicide)，消毒眼睛四周的皮膚、眼瞼與眼睛表面。

關於準備Lucentis的資訊，請見(使用及操作指引)章節。

注射針頭應在角膜緣(limbus)後方3.5-4.0公釐處插入玻璃體腔位置，並避免水平方向而應朝向眼球中心插入。隨即緩緩注入藥物；以後之注射應選擇不同的鞏膜部位注射。

## **3.3 特殊族群用法用量**

### **肝功能不全病人：**

Lucentis並未在肝功能不全的病人身上進行過研究。然而因為給藥後之藥物全身性暴露量極低，故對於此族群並無特別需要顧慮的考量。

### **腎功能不全病人：**

腎功能不全病人無須調整劑量(請參閱「藥物動力學」章節)。

### **兒科病人(小於18歲)：**

由於安全性及療效的子族群數據不足，故不建議兒童及小於18歲之青少年使用Lucentis。年齡在12至17歲因CNV導致視力損害之青少年病人的試驗數據有限(請參閱「臨床試驗資料」兒科病人章

節)。

**老年病人(65歲以上)：**

老年病人無須調整劑量。對於大於75歲老年病人之DME治療經驗有限。

#### 4 禁忌

**對Lucentis主成分或任何賦形劑過敏者。**

**有或疑似眼睛或眼睛周圍感染者。**

**有眼內發炎者。**

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

###### **玻璃體內注射之相關反應**

包括Lucentis在內的玻璃體注射已被認為與眼內炎、眼內發炎、裂孔性視網膜剝離 (rhegmatogenous retinal detachment)、視網膜裂孔與醫源外傷性白內障有關(請參閱「副作用/不良反應」章節)。使用Lucentis時，都必需使用適當的無菌注射技術。此外，病人必須在注射後監測一個星期，以便發生感染時及早進行治療。應該指示病人若有任何眼內發炎的相關症狀或有任何前述之事件發生，立即通報。

曾發現在注射Lucentis後的60分鐘內暫時性的眼壓增加 (IOP, 請參閱「副作用/不良反應」章節)。也曾經通報持續性的眼壓增加。必須監測眼壓及視神經頭處(optic nerve head)的灌注(perfusion)，並給予適當的處置。

###### **動脈栓塞事件**

玻璃體內注射VEGF (血管內皮生長因子)抑制劑，可能具有動脈栓塞的危險。以0.5毫克 ranibizumab治療的病人，發生中風的比例較ranibizumab 0.3毫克或對照組高，但未達統計上的差異。具有已知中風危險因子的病人，包括以前曾發生中風或有短暫性缺血性中風病史的病人，發生中風的比例較高，因此，醫師對這些病人應審慎評估是否適合使用Lucentis治療，及治療的效益是否大於可能的危險性。

###### **免疫反應**

如同其他治療性蛋白質一樣，Lucentis潛在有免疫反應之特性，須注意是否有眼內發炎增強之情形，此為眼球內產生抗體之臨床表徵。

###### **雙眼治療**

現有的資料並未顯示雙眼治療會比單眼治療增加全身性不良反應事件。但若兩眼同時注射，可能會導致全身吸收量的增加而產生全身不良反應的風險。

###### **資料有限的使用族群**

對於第一型糖尿病黃斑部水腫病人使用Lucentis的經驗有限。

目前仍未有Lucentis用於曾接受過玻璃體注射，活動性全身性感染或同時併有視網膜剝離(retinal detachment)或黃斑裂孔(macular hole)之病人的研究。對於糖尿病病人HbA1c大於12%及未控制高血壓病人，也無使用Lucentis的經驗。

對於有不可逆缺血性視功能損失症狀的RVO病人，使用Lucentis的療效資料仍不足。

Lucentis不應與其他anti-VEGF藥物(全身性或眼內)同時使用。

在病理性近視(PM)，對於曾經使用verteporfin光動力療法(vPDT)治療失敗的病人，使用Lucentis的療效與安全性資料有限。另外，Lucentis對於有subfoveal與juxtafoveal病灶的病理性近視病人，所觀察到的療效一致，但對於有extrafoveal病灶的病人，目前Lucentis的療效資料仍不足。

### 5.3 操作機械能力

Lucentis治療過程中可能會導致暫時性視力障礙，影響駕車及操作機器的能力(請參閱「副作用/不良反應」章節)。有這些徵兆的病人，不可以駕車或使用機器直到這些暫時性的視力障礙消退。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 風險摘要

目前尚無孕婦使用ranibizumab的臨床資料。

在一項食蟹猴的研究中，並未發現任何證據顯示會對懷孕或胎兒/胚胎發育造成直接或間接的不良影響(請參閱「動物數據」)。

眼內注射ranibizumab的全身暴露量較低，但是由於ranibizumab的作用機轉，必須考慮其潛在造成致畸胎性及對胎兒/胚胎發育不良影響的可能性。懷孕時不建議使用ranibizumab。

#### 動物數據

從藥理作用看來，ranibizumab被認為具有導致畸胎或造成胚胎毒性的潛在特性。然而，給予懷孕母猩猩ranibizumab的試驗期間並未誘發發育毒性或導致畸型，亦未對胎盤的體重或結構產生任何影響。然而限由眼內玻璃體注射之方式給予試驗動物適宜之劑量，雖其最高血中濃度為人體最高血中濃度的數倍，但並未達到母體生育毒性。

Ranibizumab不會影響胚胎發育主要是因為Fab片段無法穿越胎盤有關。儘管如此，此動物試驗中曾描述有一案例是在母體血清中含高濃度的ranibizumab且胚胎血清中亦偵測到ranibizumab。可能是因為anti-ranibizumab抗體(含有Fc 部位)作為ranibizumab的攜帶蛋白，藉由ranibizumab與抗體的結合而降低母體血清中的清除率而促使其能穿透胎盤。由於上述的胚胎發育觀察是在健康的懷孕動物身上進行的，而疾病(如：糖尿病)可能改變胎盤對於Fab片段的穿透性。

### 6.2 哺乳

根據有限的數據，ranibizumab會存在於乳汁中並且會抑制VEGF的濃度，ranibizumab對於以母乳餵哺的嬰兒、乳汁產生或分泌的影響尚屬未知。為了小心起見，婦女在使用Lucentis的治療期間不建議餵哺母乳。母乳餵哺對於兒童發育和健康益處應與母親對Lucentis的臨床需求以及ranibizumab對母乳餵養兒童的任何潛在不良影響一起考慮。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

#### 避孕

可能懷孕的女性，在接受ranibizumab治療期間，應採用有效的避孕措施。對於想懷孕的婦女，建議於施打最後一劑ranibizumab至少三個月後方進行懷孕。

#### 生殖力

目前尚未有生殖力的資料。

### 6.6 肝功能不全

尚未有正式的試驗來檢驗Lucentis在肝功能不全病人體內的藥物動力學狀態。

### 6.7 腎功能不全

尚未有正式的試驗來檢驗Lucentis在腎功能不全病人體內的藥物動力學狀態。在一項針對血管新生型AMD病人所進行的族群藥物動力學分析中，有68%的病人(136/200)併有腎功能不全(46.5%輕微[50-80 mL/min]，20%中度[30-50 mL/min]，1.5%重度[<30 mL/min])。在

RVO病人中，有48.2%的病人(253/525)並有腎功能不全(36.4%輕度，9.5%中度，2.3%重度)。全身清除率的確較低一些，但不具臨床意義。

## 7 交互作用

尚未有正式的藥物交互作用研究報告。

在治療糖尿病引起黃斑部水腫造成視力損害的臨床試驗中，病人以Lucentis治療後的視力或central retinal subfiled thickness (CSFT)之結果，並未受thiazolidinedione類藥物合併治療所影響(請見臨床試驗資料一節)。

關於併用雷射光凝療法與Lucentis治療DME與BRVO的說明，請參閱「臨床試驗資料」與「用法用量」。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

#### 安全性資料摘要

#### 濕性AMD族群

共有1,315位病人參與三個濕性AMD第III期對照性試驗(FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) and FVF3192g (PIER))，並使用Lucentis 24個月，其中440位病人使用0.5毫克的建議劑量進行治療。

與注射程序相關的嚴重不良反應，包括眼內炎、裂孔性視網膜剝離(rhegmatogenous retinal detachment)、視網膜裂孔(retinal tear)，以及醫源外傷性白內障(請參閱「警語及注意事項」章節)。

接受Lucentis治療的病人，曾發生過之其他嚴重的眼部不良反應，包括眼內發炎及眼壓增加(請參閱「警語及注意事項」章節)。

綜合具對照組之濕性AMD第III期研究的資料，在以0.5毫克Lucentis治療之病人中的發生率較對照組(假性注射(請參閱「藥理特性」章節)或使用verteporfin光動力療法(PDT))後，發生比例較高的不良反應(至少2%) 列出如下。這些被視為是潛在可能的藥物不良反應。下述之安全性資料也包括440位使用0.5毫克Lucentis治療濕性AMD之病人的所有疑似至少可能與注射程序或藥品相關之不良反應。

#### DME族群

在分別針對102位與235位因DME而發生視力損害並接受ranibizumab治療之病人所進行的一年假性注射對照試驗(RESOLVE)與一年雷射對照試驗(RESTORE)中，曾就Lucentis的安全性進行探討(參閱「臨床試驗資料」章節)。常見欄中的尿道感染事件符合以下表1的不良反應標準；此外，RESOLVE與RESTORE試驗中之眼部事件及非眼部事件的發生頻率與嚴重度都和濕性AMD試驗中所見者類似。

#### DR族群

Lucentis的安全性於Protocol S、臨床實驗RESTORE、REVEAL及REFINE中持續追蹤長達24個月，共包含395位接受ranibizumab治療的中重度以上NPDR或PDR病人(參閱「臨床試驗資料」章節)。所觀察到眼部及非眼部不良反應，與預期會發生於DR糖尿病病人之不良反應一致，發生頻率及嚴重度也與其他Lucentis臨床試驗類似。

#### RVO族群

在兩項分別針對264位與261位因視網膜分支靜脈阻塞(BRVO)與視網膜中央靜脈阻塞(CRVO)續發黃斑部水腫而發生視力損害並接受ranibizumab治療之病人所進行的12個月試驗(BRAVO與CRUISE)中，曾就Lucentis的安全性進行探討(參閱「臨床試驗資料」)。BRAVO與CRUISE試驗中

之眼內事件及非眼內事件的發生頻率與嚴重程度都和濕性AMD試驗中所見者類似。

### CNV族群

一項12個月的臨床試驗(MINERVA)曾對Lucentis的安全性進行研究，其中包括171位以ranibizumab治療CNV導致視力損害的病人(請參閱「臨床試驗資料」章節)。這些病人的安全性資料與以前使用Lucentis的臨床試驗結果一致。

### PM 族群

在一個為期12個月的臨床試驗 (RADIANCE)中，研究Lucentis的安全性，其中包括224位接受ranibizumab治療的病理性近視(PM)續發的脈絡膜新生(CNV)病人(參見臨床試驗資料章節)。試驗中的眼內和非眼內事件頻率和嚴重程度，與在濕性AMD試驗中所通報的結果類似。

### 臨床試驗中的藥物不良反應摘要表列

臨床試驗中的藥物不良反應依照 MedDRA 系統器官分類列出(表 1)。在每個系統器官分類中，藥物不良反應以頻率來排序，第一項為最常見的反應。在每個頻率分組內，依序列出的藥品不良反應的嚴重性遞減。另外，每個藥物不良反應，依照對應的頻率分類(CIOMS III)為：極常見( $\geq 1/10$ )，常見( $\geq 1/100$ ； $< 1/10$ )；不常見( $\geq 1/1,000$ ； $< 1/100$ )；罕見( $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ )；極罕見( $< 1/10,000$ )。

表1 臨床試驗中的藥物不良反應

#### 感染和寄生蟲侵擾

極 鼻咽炎

常 流感、尿道感染\*

見

常

見

#### 血液和淋巴系統疾病

常 貧血

見

#### 精神疾病

常 焦慮

見

#### 神經系統疾病

極 頭痛

常

見

常 中風

見

#### 眼部疾病

極 眼內發炎(intraocular inflammation)、玻璃體炎、玻璃體剝離、視網膜出血、視力障

常 礙、眼睛疼痛、玻璃體漂移(vitreous floaters)、結膜出血、眼睛刺激感、眼內異物

見 感、流淚增加、眼瞼炎(blepharitis)、乾眼、眼睛充血、眼睛搔癢症(eye pruritus)

常見 視網膜退化、視網膜疾病、視網膜剝離、視網膜裂孔、視網膜色素上皮細胞剝離、視網膜色素上皮細胞裂孔、視力減退、玻璃體出血、玻璃體疾病、葡萄膜炎、虹彩炎、虹膜睫狀體炎(iritidocyclitis)、白內障、囊下白內障、後囊膜混濁(posterior capsule opacification)、斑點角膜炎、角膜磨損(corneal abrasion)、前房閃輝、視力模糊、注射部位出血、眼睛出血、結膜炎、過敏性結膜炎、眼分泌物、閃光症、畏光、眼球不適症狀、眼瞼水腫、眼瞼疼痛、結膜充血。

不常見 眼盲、眼內炎、前房積膿、眼前房出血、角膜病變、虹膜沾黏、角膜沉澱(corneal deposits)、角膜水腫、角膜條紋狀病變(corneal striae)、注射部位疼痛、注射部位刺激、眼內異常感覺、眼瞼刺激。

呼吸道、胸腔和縱隔膜疾病

常見 咳嗽

腸胃道疾病

常見 噁心

皮膚和皮下組織疾病

常見 過敏反應(疹子、蕁麻疹、搔癢、紅斑)

肌肉骨骼和結締組織疾病

極常見 關節痛

免疫系統

常見 過敏(hypersensitivity)

試驗

極常見 眼壓升高

\*僅見於DME族群

在第三期臨床試驗中，非眼球之出血率在ranibizumab組稍高，這不良反應與VEGF (vascular endothelial growth factor)抑制是潛在相關的。出血的型態不一致。理論上玻璃體內給予VEGF抑制劑會有動脈血栓的風險。在一日本人的臨床試驗中發生率較高的血液檢驗異常包括高血壓、尿酸過高、貧血、GPT上升、總蛋白下降及白血球異常。

根據多項已完成的隨機分配、雙盲全球試驗的匯集安全性資料所進行的統合分析顯示，相較於對照組(0.27/100病人年)，接受ranibizumab 0.5毫克治療的DME病人(1.85/100病人年)其非嚴重、非眼部傷口感染/發炎的發生率較高。與ranibizumab的關聯性尚不明確。

## 9 過量

於濕性AMD臨床試驗與上市後資料曾有意外劑量過高的報告(注射劑量超過Lucentis的建議劑量0.05毫升)。與這些報告案例有關之最常見的不良反應為眼壓升高、短暫眼盲、視力減退、角膜水腫、角膜疼痛與眼睛疼痛。若發生劑量過量，而主治醫師認為必要時，應監測眼壓並進行治療。曾有濕性AMD和DME病人，在臨床試驗中使用2毫克劑量，約0.05毫升到0.10毫升注射量的ranibizumab。眼部和全身性不良反應的類型和頻率，與發生在0.5毫克(相當於0.05毫升)Lucentis劑量的不良反應一致。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Ranibizumab是一種對抗人類血管內皮生長因子A (VEGF-A)的擬人化單株抗體片段。它能以高度親合力與VEGF-A同分異構物(例如VEGF<sub>110</sub>、VEGF<sub>121</sub>與VEGF<sub>165</sub>)結合，因此能夠預防VEGF-A與其受體VEGFR-1、VEGFR-2結合。

VEGF-A若和受體結合，會導致內皮細胞增生和血管新生作用，也會導致血管滲漏，這些作用都可能會使血管新生型年齡相關性黃斑部退化病變惡化、形成脈絡膜血管新生(包括病理性近視續發的脈絡膜血管新生)、或是糖尿病性及視網膜靜脈阻塞黃斑部水腫導致視力損害。

### 10.2 藥效藥理特性

請參照10.1作用機轉

### 10.3 臨床前安全性資料

試驗中針對食蟹猴進行雙眼玻璃體ranibizumab注射，劑量從0.25mg/eye到2.0mg/eye，每兩週一次、持續26週，結果在眼部組織顯示藥物劑量性的作用。

在注射後的2天，眼球內劑量相關的前房閃輝與細胞量會達到高峰。在隨後的注射或復原期，發炎反應的嚴重性一般會降低。在眼球後段，玻璃體曾發生細胞滲透或懸浮物體，這通常跟藥物劑量有關，並持續到治療結束。一項26週的試驗發現，玻璃體發炎的嚴重性會隨著注射次數的增加而加劇。然而，在之後的復原期發現此現象是可逆性的。眼球後段的發炎反應就性質和時機來看，顯示是和免疫有關的抗體反應，而可能與臨床無關。有些試驗動物在長期的嚴重發炎之後，會出現白內障，這暗示水晶體的異常是因為嚴重發炎所導致的。玻璃體注射後眼內壓會出現短暫的上升，這和劑量大小無關。

眼內組織所觀察到的微量改變都和發炎反應有關，且和任何眼部結構的退化過程無關。某些眼球中的視神經盤有出現肉芽腫發炎反應，這些眼球後段的反應通常在復原期時會減輕，有時甚至完全回復。在玻璃體內注射後，沒有偵測到任何全身性的藥物毒性徵兆。然而，在某些受試的動物體內可偵測到針對ranibizumab的血清與玻璃體抗體。

目前尚未有Lucentis致癌性及致突變性的資料。

## 11 藥物動力學特性

### 吸收

經過一個月一次的Lucentis玻璃體注射，血管新生型AMD病人的血清ranibizumab濃度通常很低，最高濃度(C<sub>max</sub>)通常不到足以阻斷VEGF生物活性濃度的50% (11 ~ 27 ng/mL，經體外細胞增生方法所評估)。在0.05~1.0 mg/eye的劑量濃度下，C<sub>max</sub>和劑量成正比。在每月一次的0.5 mg/eye Lucentis玻璃體內注射後，血清中ranibizumab的C<sub>max</sub>通常在注射後一天出現，預估通常介於0.79~2.90 ng/mL之間，而C<sub>min</sub>則通常介於0.07~0.49 ng/mL。

從有限的DME病人血清濃度分析顯示，相較於血管新生型AMD，無法排除DME病人有稍高的全身暴



露量(systemic exposure) 。 RVO病人中的血清ranibizumab濃度，和在血管新生型AMD病人中所見類似或稍高。

### 分布與代謝

根據族群藥物動力學和給予0.5 mg劑量治療之血管新生型AMD病人的ranibizumab血清清除分析，玻璃體內的平均排除半衰期約為9天。血清的ranibizumab濃度估計約比玻璃體內低90,000倍。

## 12 臨床試驗資料

### 治療濕性AMD

在濕性AMD方面，Lucentis的臨床安全性及療效係經由三個針對新生血管型AMD病人進行的隨機、雙盲、以假性治療\*\*或活性藥物進行對照的試驗來評估(FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) and FVF3192g (PIER))。總共1,323位病人參與前述之三個試驗(Lucentis組有879位，對照組有444位)。

### FVF2598g (MARINA) 試驗及FVF2587g (ANCHOR) 試驗

在FVF2598g (MARINA)試驗中，第24個月時，近典型(minimally classic)或隱性非典型(occult with no classic) CNV (choroidal neovascularization)病人接受每月一次的玻璃體內注射0.3 mg或0.5 mg的Lucentis或是假性治療，共有716名病人參與本試驗(假性治療組238位；0.3 mg組238位；0.5 mg組240位)。

在FVF2587g (ANCHOR)試驗中，第24個月時，主要都是典型CNV病灶的病人，接受下列其中一項治療：1) 每月玻璃體內注射0.3mg Lucentis，並接受假PDT治療；2) 每月玻璃體內注射0.5 mg Lucentis，並接受假PDT治療；3)假玻璃體內注射和活性Verteporfin PDT治療。Verteporfin (或假性) PDT治療都會在第一次Lucentis (或假性)注射時進行，之後若螢光血管攝影術出現持續血管滲漏或復發，則每三個月追加一次。本試驗共有423名病人加入 (Lucentis 0.3 mg組140位；Lucentis 0.5 mg組140位；Verteporfin PDT組 143位)。

\*\* 假Lucentis注射控制組的流程包括先以和Lucentis玻璃體注射相同的方法麻醉眼睛，接著將沒有針頭的針筒前端貼緊結膜處，並壓下活塞。

重要的試驗結果摘要於表2-3與圖1。

表2 FVF2598g (MARINA)試驗第12個月與第24個月的結果

測量結果	月	假性治療 (n=238)	Lucentis 0.5毫克 (n=240)
視力減退小於15個字母(%) a(視力維持)	第12個月	62%	95%
	第24個月	53%	90%
視力增加15個字母以上(%) a	第12個月	5%	34%
	第24個月	4%	33%
視力平均變化值(字母數) (SD) a	第12個月	-10.5 (16.6)	+7.2 (14.4)
	第24個月	-14.9 (18.7)	+6.6 (16.5)

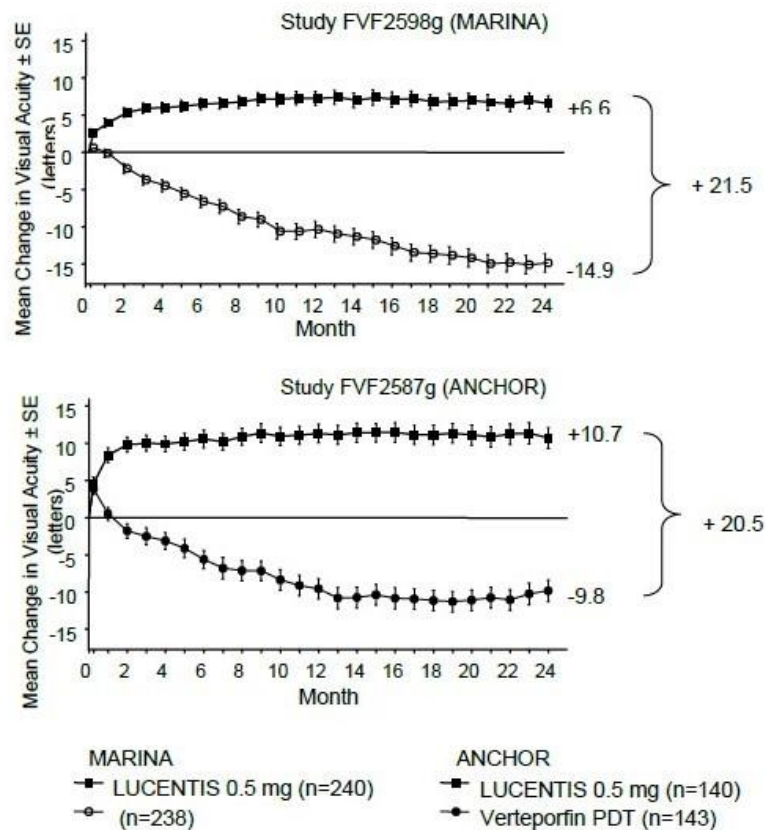
<sup>a</sup> p<0.01

表3 FVF2587g (ANCHOR) 試驗第12個月與第24個月的結果

測量結果	月	Verteporfin PDT (n=143)	Lucentis 0.5毫克(n=140)
視力減退小於15個字母(%) a (視力維持)	第12個月	64%	96%
	第24個月	66%	90%
視力增加15個字母以上(%) a	第12個月	6%	40%
	第24個月	6%	41%
視力平均變化值(字母數) (SD) a	第12個月	-9.5 (16.4)	+11.3 (14.6)
	第24個月	-9.8 (17.6)	+10.7 (16.5)

<sup>a</sup> p<0.01

圖 1 FVF2598g (MARINA)試驗以及 FVF2587g (ANCHOR)試驗從基線到第 24 個月的平均視力變化：ITT 族群



平均而言，可於Lucentis治療組的病人身上觀察到CNV病灶極小幅度的增大。第12個月時，Lucentis治療的病人CNV病灶平均範圍增加0.1到0.3個DA，對照組則增加2.3到2.6個DA。兩篇試驗的結果指出，持續接受ranibizumab治療，對第一年治療期間最佳矯正視力(BCVA)喪失≥15個字母的病人，亦具有療效。

在MARINA與ANCHOR兩項試驗中，藉由國家眼科研究中心視力功能調查表(VFQ-25)來了解病人自行感受的益處，結果顯示Lucentis 0.5 毫克治療 12 個月後Lucentis治療組與另外兩個對照組的差異，p值範圍可達0.009到<0.0001。

### **FVF3192g (PIER)試驗**

FVF3192g (PIER)試驗為一項針對新生血管型AMD病人(有或無典型CNV)所進行之隨機、雙盲、有假性治療對照的兩年試驗，以評估Lucentis的臨床安全性和療效。病人一開始需接受每月一次的玻璃體內注射，可能是0.3或0.5 mg的Lucentis或是假性治療，連續3劑之後，改為每3個月注射一劑。從試驗的第14個月開始，假性治療的病人可以轉為使用ranibizumab，由第19個月開始，允許更頻繁(間隔小於3個月)的治療，參與PIER試驗期間，接受Lucentis治療的病人，平均接受10次注射。

主要療效指標為第12個月與基線相比之視力平均變化值。平均而言，在一開始(每個月給藥)的視力增加之後，每3個月Lucentis給藥一次的病人會視力減弱，在第12個月時回到基線視力。大部分以Lucentis治療的病人(82%)在第24個月的資料顯示都可以維持這樣的效果。有少數的病人是由一年以上的假性治療後轉由接受ranibizumab治療，其資料顯示，較早開始治療可能與維持較好的視力有關。

### **FVF3689g (SAILOR)試驗**

FVF3689g (SAILOR)試驗是以未治療或曾接受治療的AMD續發CNV病人為研究對象的單盲、一年多中心第IIIb期臨床試驗，主要試驗目的為評估受試者治療12個月的眼球及非眼球嚴重不良反應發生率。整體來說，以1比1的比例將2378名病人隨機分配，每月接受眼球玻璃體注射0.3毫克或0.5毫克ranibizumab連續3個月，之後若有需要再治療時，再追加施打，兩劑間隔時間不應短於1個月。0.5毫克組發生中風的比例有較0.3毫克組高的趨勢，整體中風發生率95% CI都很寬(0.3毫克組為0.3%至1.3%，0.5毫克組為0.7%至2.0%)。具有已知中風危險因子的病人，包括以前曾發生中風或有短暫性缺血性中風病史的病人，發生中風的比例可能較高。

CRFB002A2304 (Extend III)試驗是為期一年的開放性、多中心、第三期單一試驗組的臨床試驗，以評估韓國及台灣的血管新生型黃斑部退化病變(AMD)病人使用Lucentis的療效及安全性，並與global樞紐試驗資料比較，於51名台灣病人及44名韓國病人每月於玻璃體注射Lucentis 0.5毫克。第四個月期中分析顯示最佳校正視力(BCVA)與基值比較起來明顯增加，台灣病人增加10.1個字母，韓國人增加8.3個字。在這期間未發現眼球相關的嚴重不良反應。有10名病人發生非眼球相關的嚴重不良反應，但都未停止Lucentis的治療，最常見的非眼球相關性不良反應為前列腺癌(n=4)，這四個案例均為老年人(>65歲)且有良性攝護腺肥大病史，使用Lucentis治療最多四個月。

### **試驗A2412 (EVEREST II)**

試驗A2412 (EVEREST II)是一項兩年期、隨機分配、雙盲、多中心試驗，其設計是要在322位患有症狀性黃斑息肉樣脈絡膜血管病變(PCV，一種濕性年齡相關性黃斑部退化病變[AMD]的亞型)的病人中，評估Lucentis 0.5毫克單一療法相較於Lucentis 0.5毫克併用verteporfin光動力療法(vPDT)的療效與安全性。兩個試驗組中的病人以三劑的每月Lucentis注射展開治療，並加上僅於第一劑Lucentis注射時給予虛擬或活性的vPDT治療。展開治療後，根據眼科臨床評估(包括造影技術[如：OCT、FA、ICGA])，視具體情況(PRN)給予Lucentis單一療法與Lucentis併用vPDT治療。第12個月的主要結果證實在BCVA相較於基期的變化(8.3個字母與5.1個字母， $p = 0.013$ )與完全息肉消退(complete polyp regression) (69.3%與34.7%， $p < 0.001$ )兩方面，Lucentis併用vPDT治療優於Lucentis單一療法。接受Lucentis與vPDT治療的病人所接受的Lucentis注射平均次數較接受Lucentis單一療法的病人少2.3次(5.1與7.4次注射)。

第24個月時，證實在BCVA相較於基期的變化(9.6個字母與5.5個字母， $p = 0.005$ )與完全息肉消退(56.6%與26.7%， $p < 0.0001$ )兩方面，Lucentis併用vPDT治療相較於Lucentis單一療法的優越性。接受Lucentis與vPDT治療的病人所接受的Lucentis注射平均次數較接受Lucentis單一療法的病人少4.2次(8.1與12.3次注射)。

在這些病人中的安全性概況與先前使用Lucentis單一療法的臨床試驗中觀察到的結果一致。

### 治療DME所導致的視力損害

在兩個隨機、雙盲、假性治療或給予治療的試驗中(試驗D2301 (RESTORE) 與 D2201 (RESOLVE))，藉由DME造成的視力損傷來觀察Lucentis的療效及安全性。總共收納496位病人(336治療組與160位對照組)，大多數為第II型糖尿病病人，28位接受ranibizumab治療者為第I型糖尿病病人。

### D2301 (RESTORE)試驗

在D2301 (RESTORE)研究中，共有345位因黃斑部水腫而發生視力損害的病人參與研究，隨機分派至下列治療：先單獨在玻璃體內注射ranibizumab 0.5毫克，再進行假雷射光凝療法(n=116)；合併使用ranibizumab 0.5毫克與雷射光凝療法(n=118)；或是假注射\*\*加單獨進行雷射光凝療法(n=111)。Ranibizumab的起始治療方式為每月玻璃體內注射一次。當最近連續三次回診的結果顯示視力維持穩定時，則暫緩治療。當因DME惡化而出現BCVA降低的現象時，則重新開始治療。雷射光凝療法係於基礎期施行，在同一天中，至少於注射ranibizumab 30分鐘前，然後依據ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)的標準於需要時再次施行。

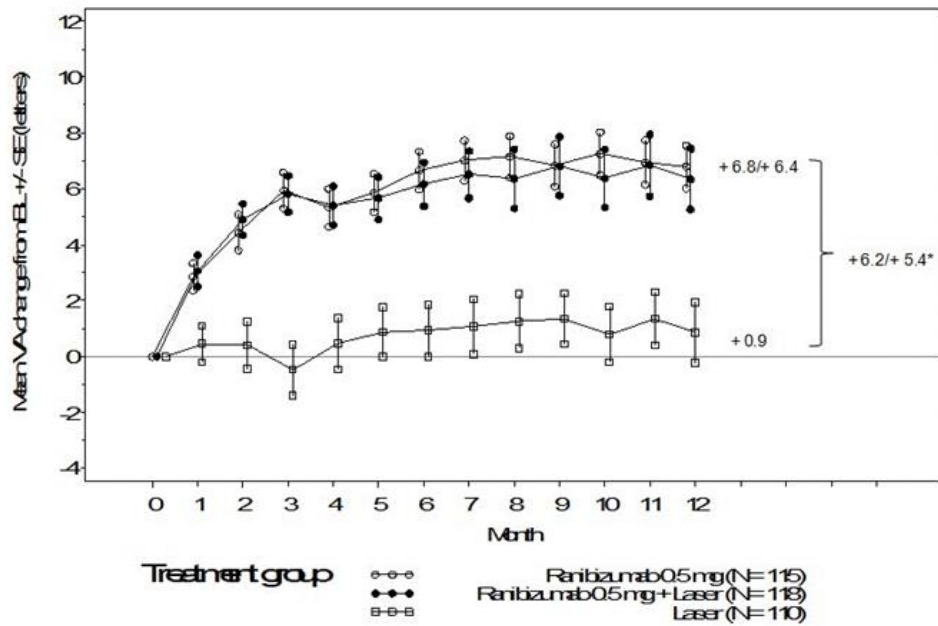
主要療效指標和其它次要評估的結果詳列於以下的表4及圖2。

**表4 D2301 (RESTORE)試驗第12個月的結果**

測量結果	Ranibizumab 0.5毫克 (n=115)	Ranibizumab 0.5毫克 + 雷射治療(n= 118)	雷射治療 (n=110)
第1個月至第12個月的平均BCVA 和基礎值相比較變化(字母數) <sup>b</sup> (標準差)	+6.1 (6.43)	+5.9 (7.92)	+0.8 (8.5 6)
第12個月的BCVA和基礎值相比較的平均變化(字母數) <sup>b</sup> (標準差)	+6.8 (8.25) <sup>b</sup>	+6.4 (11.77) <sup>c</sup>	+0.9 (11. 44)
第12個月的BCVA增加≥10個字母(病人比例%)	37.4 <sup>d</sup>	43.2 <sup>b</sup>	15.5
第12個月的BCVA增加≥15個字母(病人比例%)	22.6 <sup>e</sup>	22.9 <sup>f</sup>	8.2

<sup>b</sup>p<0.0001, <sup>c</sup>p=0.0004, <sup>d</sup>p=0.0001, <sup>e</sup>p=0.0032, <sup>f</sup>p=0.0021

圖 2 D2301 (RESTORE)試驗中，BCVA 和基礎值相減之值隨時間的變化



BL=基礎值 (baseline); SE= 平均標準誤差(standard error of mean)

### D2301E1試驗(RESTORE延伸性試驗)

D2301E1試驗(RESTORE延伸性試驗)是一項開放性、多中心、為期24個月的延伸性試驗。共有240位完成12個月主試驗的病人進入延伸性試驗，並依需要(PRN)對主試驗中挑選的同一受試眼以ranibizumab 0.5 mg進行治療。當因糖尿病引起黃斑部水腫(DME)造成最佳矯正視力(BCVA)降低時，重新以每月一次的時間開始治療，直到最佳矯正視力達到穩定為止。此外，如果試驗主持人認為有必要，則依據早期治療糖尿病視網膜病變試驗(ETDRS)的標準給予雷射治療。

以ranibizumab治療的主試驗病人，在24個月的延伸期內，每位病人平均注射6.4次ranibizumab。74位在主試驗以雷射治療的病人中，有59位(79%)病人於延伸期的某些時間點接受ranibizumab治療。這59位病人在24個月的延伸試驗中，每位病人平均注射8.1次ranibizumab。延伸期間內，不需要任何ranibizumab治療的病人比例分別為：先前接受ranibizumab治療組(19%)、先前接受ranibizumab加雷射治療組(25%)和先前接受雷射治療組(20%)。

主要測量結果摘錄於表5。

表5 D2301E1試驗(RESTORE延伸性試驗)第36個月的結果

相較於主試驗基線值(baseline)之測量結果	先前接受rani bizumab 0.5 mg治療 n=83	先前接受 rani bizumab 0.5 mg + 雷 射治療 n=83	先前接受雷 射治療 n=74*
第36個月相較於主試驗基線值的最佳矯正視力變化平均值(標準差)	+8.0 (10.09)	+6.7 ( 9.59)	+6.0 (9.35)
第36個月相較於主試驗基線值增加≥10個字母或最佳矯正視力≥84個字母 (%)	47.0	44.6	41.9
第36個月相較於主試驗基線值增加≥15個字母或最佳矯正視力≥84 個字母 (%)	27.7	30.1	21.6

n：在主試驗基期(第0個月)和第36個月回診均有數值結果的病人人數。

\*：74位先前接受雷射治療的病人中，有59位(79%)病人於延伸性試驗中接受ranibizumab治療。先前於主試驗於接受ranibizumab治療的病人，其VFQ-25分數於延伸期內維持穩定。主試驗中對照組接受雷射治療，並在延伸期內轉為依需要進行ranibizumab治療的病人，結果顯示其VFQ - 25分數有所改善。

本24個月延伸性試驗觀察到的ranibizumab長期安全性概況，與已知的Lucentis安全性概況相符。

### D2201 (RESOLVE)試驗

在D2201 (RESOLVE)研究中，共有151位因病變侵犯黃斑部中心而導致視力損害的病人參與研究，隨機分派至ranibizumab治療組(6 mg/mL, n=51, 10 mg/mL, n=51)或假性治療組(n=49)，每個月進行玻璃體內注射直到符合事先定義的治療終點指標。

第一次注射之後，在研究期間的任何時間，如果研究人員的評估顯示並未充分達到治療反應，可將劑量提高為初始ranibizumab劑量 (0.3 mg 或 0.5 mg)的兩倍。在研究的第3個月之後，可進行雷射光凝療法救援治療。

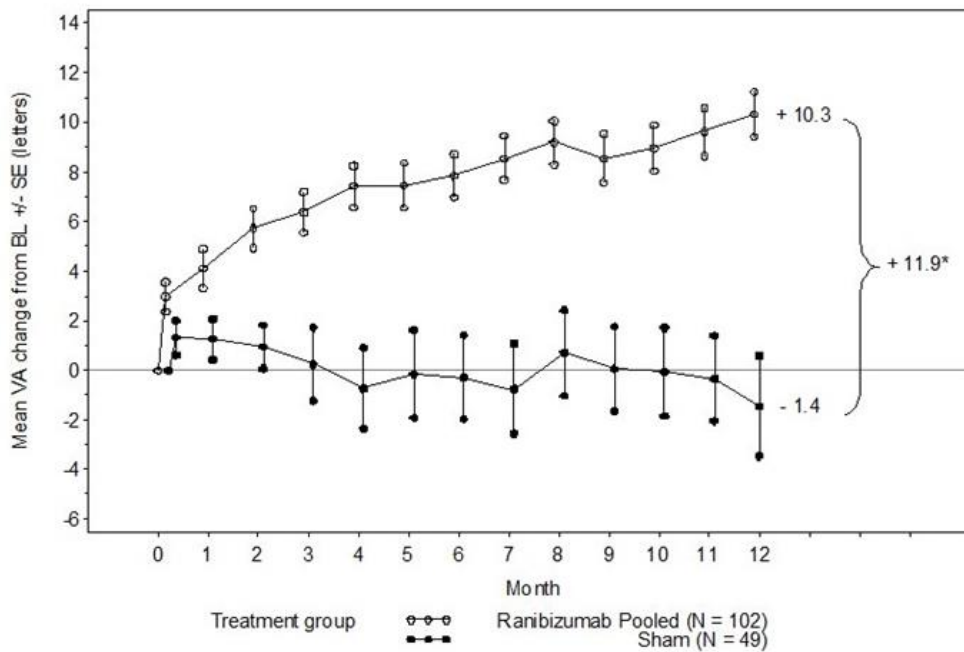
此項研究可分成兩個部份：在探索部份的研究中(最初有42位病人於第6個月時間點接受分析)，在療效確證部份的研究中(保留109位病人於12個月時接受分析)。

詳細的結果如表6和圖3所示。

表6 D2201 (RESOLVE)試驗的12個月評估結果(全體試驗族群)

測量結果	整合後的Ranibizumab組 (n=102)	假性治療組 (n=49)
第1個月至第12個月的平均BCVA和基礎值相比較的變化(字母數) (SD) <sup>b</sup>	+7.8 (7.72)	-0.1 (9.77)
第12個月的BCVA和基礎值相比較的變化(字母數) (SD) <sup>b</sup>	+10.3 (9.14)	-1.4 (14.16)
第12個月的BCVA增加≥10個字母(病人比例%) <sup>b</sup>	60.8	18.4
第12個月的BCVA增加≥15個字母(病人比例%) <sup>g</sup>	32.4	10.2
<sup>b</sup> p<0.0001, <sup>g</sup> p=0.0043		

圖 3 D2201 (RESOLVE)試驗中的視力和基礎值相減之值的隨時間平均變化 (全體試驗族群)



BL=基礎值 (baseline); SE= 平均標準誤差(standard error of mean)

使用ranibizumab治療之病人的中央視網膜厚度有持續減小的現象。在第12個月時，ranibizumab組的CRT (Central retinal thickness)和基礎值相比較的變化為-194微米，假性治療對照組則為-48微米。

整體而言，在D2201與D2301這兩項研究之DME病人中的眼部及非眼部安全性發現，除了DME病人有觀察到尿道感染，其他和先前在濕性AMD病人中所觀察到的已知安全性概況大致相當。

### D2304試驗(RETAIN試驗)

第IIIb期D2304試驗(RETAIN試驗)中，372位糖尿病引起黃斑部水腫型視力損害病人，經由隨機分配接受下列任一種玻璃體內注射：

- Ranibizumab 0.5 mg合併雷射光凝治療，採用治療暨延長(treat-and-extend，TE)療法 (n=121)
- Ranibizumab 0.5 mg單一治療，採用TE療法(n=128)
- Ranibizumab 0.5 mg單一治療，採用依需要(PRN)的療法(n=123)

所有的治療組，病人接受每月一次的玻璃體內注射ranibizumab，直到最佳矯正視力達到穩定至少連續三個月為止。雷射光凝治療於第一次注射ranibizumab的同一天同時給予，之後則依據早期治療糖尿病視網膜病變試驗(ETDRS)的標準給予雷射治療。在TE療法組，注射ranibizumab後，每2-3個月定期注射ranibizumab。在依需要(PRN)療法組，每月進行BCVA評估，若有需要於同次回診所給予ranibizumab。所有的治療組，當因DME惡化而造成BCVA降低時，則重新開始治療，直到又達到穩定的BCVA。本試驗為期24個月。

在RETAIN試驗中，採用TE療法的病人回診治療次數比依需要(PRN)的療法降低約40%。在這兩種療法中，超過70%的病人在≥2個月的回診頻率中，可以維持他們的BCVA。

主要結果列於表7。

表 7 D2304 (RETAIN)試驗的結果

和基線值相比較的測量結果	TE 療法 · Rani bizumab	TE療法 · Rani bizumab	依需要(PRN) 療法 · Ranibizumab

	0.5 mg + 雷射 治療 n=117	0.5 mg治療 n=125	0.5 mg治療 n=117
第1個月至第12個月的平均 BCVA變化(標準差)	+5.9 (5.5) b	+6.1 (5.7) b	+6.2 (6.0)
第1個月至第24個月的平均 BCVA變化(標準差)	+6.8 (6.0)	+6.6 (7.1)	+7.0 (6.4)
第24個月的平均BCVA變化( 標準差)	+8.3 (8.1)	+6.5 (10.9)	+8.1 (8.5)
第24個月增加≥10個字母或 BCVA <sup>384</sup> 個字母(%)	43.6	40.8	45.3
第24個月增加≥15個字母或 BCVA <sup>384</sup> 個字母(%)	25.6	28.0	30.8

<sup>b</sup> p<0.0001

在DME研究中，所有治療組顯示最佳矯正視力(BCVA)的改善伴隨有central retinal subfield thickness (CSFT)減少。

RETAIN試驗顯示，病人的BCVA或CSFT結果，並未受thiazolidinedione類藥物合併治療所影響。

### D2303試驗(REVEAL試驗)

D2303試驗 (REVEAL試驗)是一項為期12個月、隨機、雙盲的第IIIb期亞洲人臨床試驗。試驗設計、收納/排除條件與RESTORE的12個月的核心期試驗相似。共390位因黃斑部水腫導致視力損害的病人，分別接受0.5毫克的ranibizumab單方注射治療及假性雷射光凝治療(n=133)，或0.5毫克的ranibizumab注射治療及雷射光凝治療(n=129)，或假性注射治療及雷射光凝治療(n=128)。在第12個月的平均視力變化，相較於基線值，ranibizumab單方注射治療組增加6.6個字母，ranibizumab注射治療加上雷射光凝治療組為增加6.4個字母，雷射光凝治療組為增加1.8個字母。整體來說，REVEAL試驗中的亞洲人種DME病人與RESTORE試驗中的白種人DME病人的療效及安全性結果一致。

### 治療中重度非增殖性糖尿病視網膜病變 (NPDR, moderately severe or severe)及增殖性糖尿病視網膜病變(PDR)

Lucentis用於治療中度或嚴重非增殖性或增殖性糖尿病視網膜病變之病人的臨床安全性及療效，在4個試驗中進行評估。比較玻璃體內注射0.5毫克ranibizumab與雷射或雷射光凝治療(PRP)間的差異。並利用眼底攝影及ETDRS 糖尿病視網膜病變評分表(DRSS)評估疾病嚴重度的改變。

### Protocol S

Protocol S是一個多中心、隨機分配、活性對照、平行設計且非劣性的第三期臨床試驗，收納305位有PDR、不論是否有DME的病人(共394隻眼睛)，比較玻璃體內注射0.5毫克ranibizumab與PRP標準療法。共有191隻眼睛被隨機分配至ranibizumab組別(48.5%)，203隻眼睛被分配至PRP組(51.5%)。有88隻眼睛基期時有DME (22.3%)：ranibizumab組和PRP組分別有42(22.0%)及46(22.7%)隻。另外306隻眼睛(77.7%)基期時無DME：ranibizumab和PRP組則分別有149(78.0%)及157(77.3%)隻。



此試驗中，ranibizumab組中有41.8%的眼睛(N=189)，在12個月時DRSS有 $\geq 2$ 階段的改善，PRP組則有14.6% (N=199)。兩組間的差異估計為27.4%(95% CI: [18.9, 35.9])。

**D2301試驗(RESTORE)、D2303試驗(REVEAL)及D2305試驗(REFINE)**

D2301試驗(RESTORE)、D2303試驗(REVEAL)及D2305試驗(REFINE)都是隨機、雙盲、活性對照的第三期試驗，試驗設計雷同，皆以DME導致視力損害的病人為研究對象，共收錄875位病人，接受ranibizumab或雷射治療。整合分析中，基期時有中重度以上NPDR (moderately severe or severe)或PDR的315位病人子群組中，接受ranibizumab治療的有48.4%(N= 192)在第12個月時有DRSS $\geq 2$ 階段的改善，而接受雷射治療的則有14.6%(N=123)。估計ranibizumab和雷射間的差異為29.9%(95% CI: [20.0, 39.7])(如表8所示)。

表8 Protocol S及諾華試驗在試驗一年後，DRSS改善或惡化 $\geq 2$ 或 $\geq 3$ 個階段 (最後觀察值推估法，LOCF Method)

相對於 基期之改變	Protocol S			諾華試驗整合分析 <sup>1</sup>		
	Ranibizu mab 0.5 毫克 (N=189)	雷射光凝治 療(PRP) (N=199)	比例差異 (%), CI	Ranibizu mab 0.5 毫克 N= 192	雷射 N= 12 3	比例差異 (%), CI
改善 $\geq 2$ 個階 段 n (%)	79 (41.8)	29 (14.6)	27.4 (18.9, 35.9)	93 (48.4)	18 (14.6)	29.9 (20.0, 39.7)
改善 $\geq 3$ 個階 段 n (%)	54 (28.6)	6 (3.0)	25.7 (18.9, 32.6)	42 (21.9)	8 (6.5)	13.4 (5.8, 21.0)
惡化 $\geq 2$ 個階 段 n (%)	3 (1.6)	23 (11.6)	-9.9 (-14.7, -5.2)	4 (2.1)	10 (8.3)	-6.0 (-11.3, -0.8)
惡化 $\geq 3$ 個階 段 n (%)	1 (0.5)	8 (4.0)	-3.4 (-6.3, -0.5)	2 (1.0)	6 (4.9)	-3.7 (-7.7, 0.3)

DRSS= 糖尿病視網膜病變嚴重度評分表, n= 於回診時符合條件之病人數, N= 試驗眼睛總數。  
<sup>1</sup> 參與統計的族群為各指稱治療組於基期有中重度以上NPDR之病人。  
 比例差異是利用CMH權重進行分層分析。Protocol S的分層因子包括試驗眼睛總數及基期DME狀況，諾華試驗的分層因子為試驗ID。

Protocol S中，ranibizumab組別在一年後DRSS改善 $\geq 2$ 個階段的比例，在基期有DME及無DME兩組間很相近(分別為39.9%, 48.8%)。

Protocol S兩年數據之分析顯示，ranibizumab組有80隻眼睛(42.3%)DRSS改善 $\geq 2$ 個階段，而PRP組則有46隻(23.1%)。ranibizumab組中，DRSS改善 $\geq 2$ 階段的眼睛數在基期有DME的族群中有24隻(58.5%)，基期無DME的則有56隻(37.8%)。

治療RVO續發黃斑部水腫所導致的視力損害 (參照歐盟版本仿單內容)

FVF4165g (BRAVO)試驗及 FVF4166g (CRUISE)試驗

在隨機、雙盲、對照性研究BRAVO與CRUISE中曾評估過Lucentis對因RVO續發黃斑部水腫而發生視力損害之病人的臨床安全性與療效。分別收納BRVO的病人(n=397)與CRVO的病人(n=392)。在兩個試驗中，病人接受0.3毫克或0.5毫克的玻璃體內ranibizumab注射或假性治療\*\*。6個月後，假性治療組的病人，會轉為使用0.5毫克的ranibizumab。在BRAVO試驗中，第三個月後，所有的組別都允許使用雷射光凝療法作為急救治療。

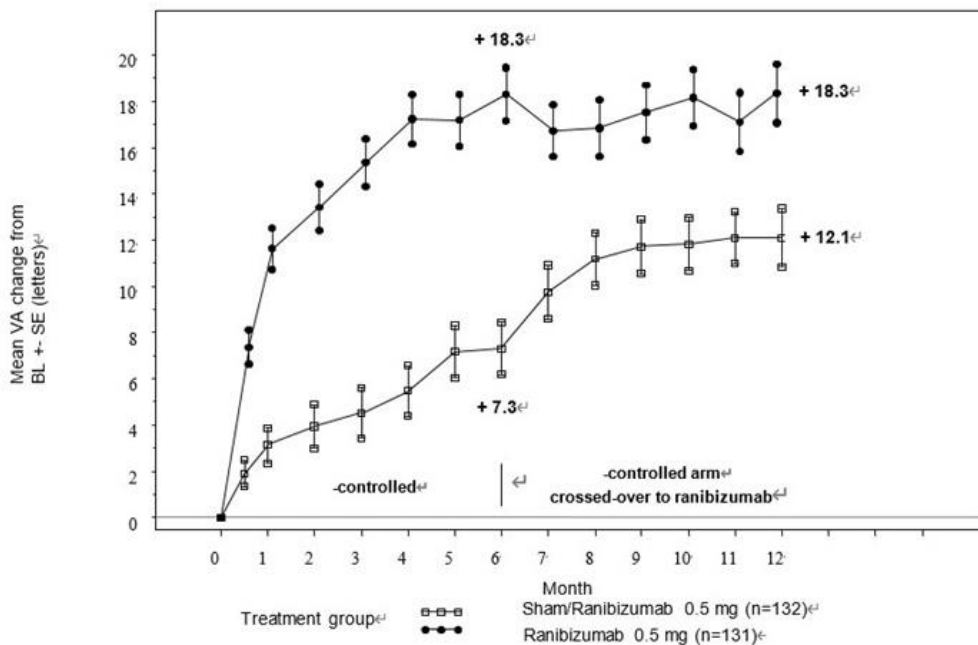
BRAVO與CRUISE的主要結果列於表9、圖4和表10、圖5。

表9 第6與12個月的結果(BRAVO)

	假注射/ Lucentis 0.5毫克 (n=132)	Lucentis 0.5毫克 (n=131)
第6個月和基礎值相比較的平均變化(字母數) (主要療效指標) <sup>b</sup>	+7.3	+18.3
第12個月和基礎值相比較的平均變化(字母數)	+12.1	+18.3
第6個月BCVA較基礎值增加≥15個字母的病人比例 <sup>b</sup>	28.8%	61.1%
第12個月BCVA較基礎值增加≥15個字母的病人比例	43.9 %	60.3 %
接受雷射治療超過12個月的病人比例	61.4 %	34.4 %

<sup>b</sup>p<0.0001

圖4 BCVA和基礎值相比較至6與12個月期間的平均變化(BRAVO)<sup>e,f</sup>



BL=基礎值 (baseline); SE= 平均標準誤差(standard error of mean)<sup>e,f</sup>

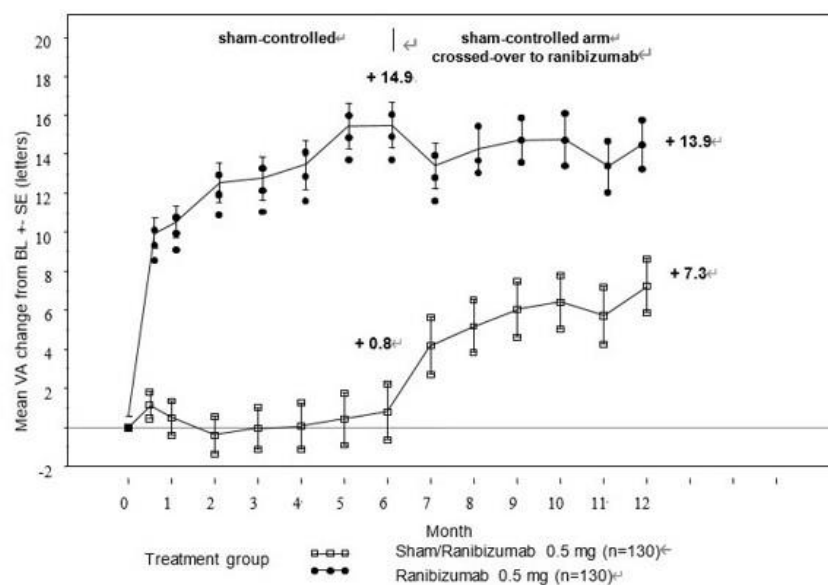
表10 第6與12個月的結果(CRUISE)

	假注射/ Lucentis 0.5毫克 克	Lucentis 0.5毫克 克

	(n=130)	(n=130)
第6個月的視力和基礎值相比較的平均變化(字母數) b	+0.8	+14.9
第12個月的視力和基礎值相比較的平均變化(字母數)	+7.3	+13.9
第6個月的BCVA較基礎值增加≥15個字母的病人比例 b	16.9 %	47.7 %
第12個月的BCVA較基礎值增加≥15 個字母的病人比例	33.1 %	50.8 %

<sup>b</sup>p<0.0001

圖 5 BCVA 和基礎值相比較至 6 與第 12 個月的平均變化(CRUISE)<sup>4</sup>



BL=基礎值 (baseline); SE= 平均標準誤差(standard error of mean)<sup>4</sup>

在這兩項研究中，除了視力獲得改善之外，根據中央視網膜厚度的檢測結果，黃斑部水腫也有持續減輕的現象。

患有BRVO的病人 (BRAVO與HORIZON的延伸試驗中): 兩年後，病人前六個月在假性治療組中，隨後換到ranibizumab治療組，相較於在試驗開始即以ranibizumab治療的病人(~16個字母)，視力療效評估結果相當(~15個字母)。然而，完成HORIZON兩年試驗的病人數有限，且只有安排每季一次的追蹤回診。因此，目前有限的證據不足以建議何時開始以ranibizumab來治療患有BRVO的病人。

患有CRVO的病人 (CRUISE與HORIZON的延伸試驗中): 兩年後，病人前六個月在假性治療組中，隨後換到ranibizumab治療組，相較於在試驗開始即以ranibizumab治療的病人(~12個字母)，視力療效評估結果較差(~6個字母)。

使用ranibizumab治療除了在6個月與12個月時所見的視力改善效果之外，另外還有由病人所通報的治療效益，其評估工具為美國國家眼睛研究院視力功能問卷(VFQ-25)中和近距離及遠距離活動有關之子量表(預設的次要療效終點指標)的評估結果。Lucentis 0.5毫克組與對照組之間的差異係於第6個月時進行評估，p值為0.02至0.0002。

## E2401試驗(CRYSTAL)與E2402試驗(BRIGHTER)

在BRIGHTER試驗與CRYSTAL試驗中分別納入BRVO (n=455)與CRVO (n=357)的受試者，長期(24個月)評估Lucentis對於因RVO繼發黃斑部水腫而發生視力損害的病人的臨床安全性與療效。在二項試驗中，受試者接受0.5毫克ranibizumab依需要(PRN) 療法(劑量依照個人穩定標準訂定)。

BRIGHTER是一項三組、隨機分配、活性藥物對照試驗，其比較0.5毫克ranibizumab單一治療或併用輔助雷射光凝療法或單獨使用雷射光凝療法。六個月之後，單獨使用雷射療法組的受試者可接受0.5毫克ranibizumab治療。CRYSTAL是一項0.5毫克ranibizumab單一治療的單組試驗。

BRIGHTER與CRYSTAL的主要測量結果列於表11與圖6、圖7。

表11 第六個月的結果(BRIGHTER)與第24個月的結果(BRIGHTER及CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0.5 毫克  N=180	Lucentis 0.5 毫克 + 雷射 N=178	雷射* N=90	Lucentis 0.5 毫克  (N=356)
第6個月的BCVA平均變化 <sup>b</sup> (字母數) (標準差)	+14.8 (10.7)	+14.8 (11.13)	+6.0 (14.2 7)	+12.0 (13.95)
第24個月的BCVA平均變化 <sup>b</sup> (字母數) (標準差)	+15.5 (13.91)	+17.3 (12.61)	+11.6 (16.0 9)	+12.1 (18.60)
第24個月的BCVA增加≥15 個字母的病人比例	52.8 %	59.6 %	43.3 %	49.2 %
注射的平均次數(標準差) (第0-23個月)	11.4 (5.81)	11.3 (6.02)	NA	13.1 (6.39)

\* 允許第6個月開始以ranibizumab 0.5毫克治療(24位病人僅接受雷射治療)。

<sup>b</sup> : BRIGHTER試驗在第6個月的二組比較皆 $p < 0.0001$  : Lucentis 0.5毫克相較於雷射，以及Lucentis 0.5毫克+雷射相較於雷射。

<sup>b</sup> CRYSTAL試驗的虛無假設為 $p < 0.0001$ ，即第24個月時相較於基礎值的平均變化為零。

圖 6 BRIGHTER 試驗：24 個月期間相較於基礎值的 BCVA 平均變化

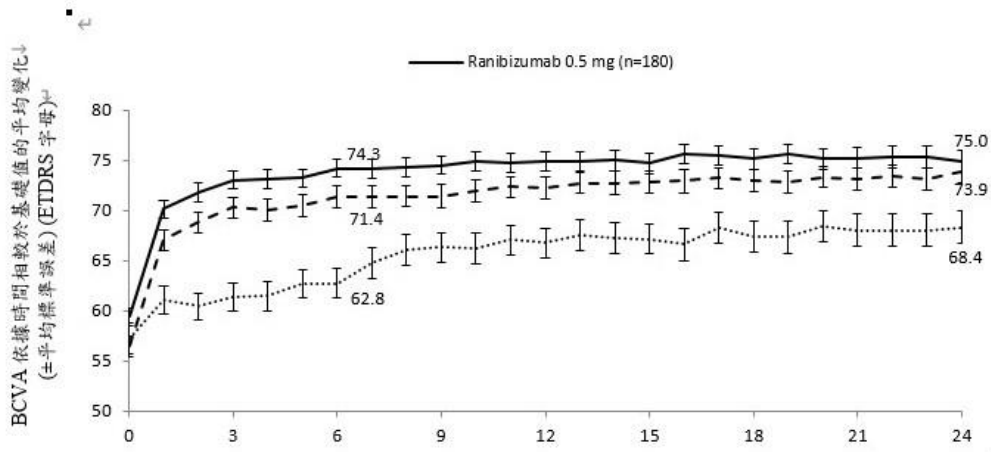
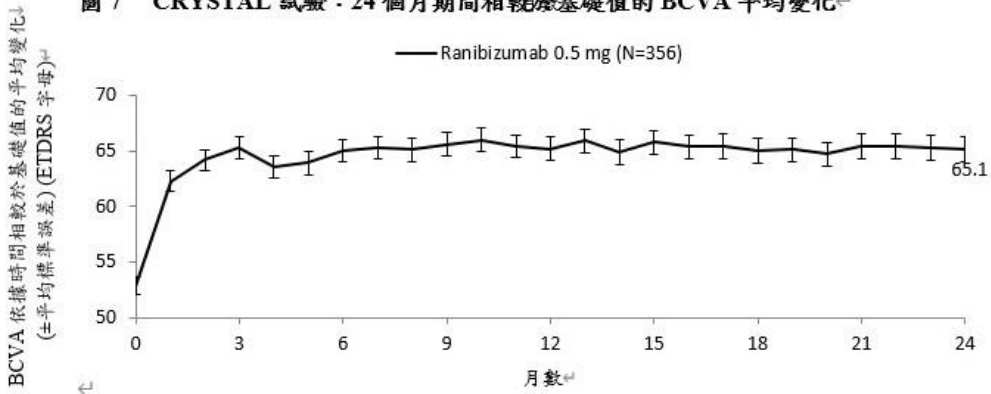


圖 7 CRYSTAL 試驗：24 個月期間相較於基礎值的 BCVA 平均變化



在BRIGHTER試驗中，以基礎值至第24個月的BCVA平均變化評估證明0.5毫克ranibizumab併用輔助雷射療法相較於ranibizumab單獨治療的非劣性。此期間二個組別的ranibizumab注射次數並無差別。

二項試驗均在第1個月觀察到中央視野視網膜厚度相較於基礎值快速又顯著的減少。此影響持續到第24個月。

無論是否有視網膜缺血，ranibizumab治療的效果皆相似。在BRIGHTER試驗中，有視網膜缺血的病人(N=46)或無視網膜缺血的病人(N=133)接受ranibizumab單獨治療後，第24個月相較於基礎值的平均變化分別為+15.3及+15.6個字母。在CRYSTAL試驗中，有視網膜缺血的病人(N=53)或無視網膜缺血的病人(N=300)接受ranibizumab單獨治療後，相較於基礎值的平均變化分別為+15.0及+11.5個字母。

在BRIGHTER及CRYSTAL試驗中，所有接受0.5 毫克ranibizumab單獨治療的病人皆觀察到視力改善的效果，不論其疾病期間長短。在BRIGHTER及CRYSTAL試驗中，疾病期間<3個月的病人在第1個月的視力分別增加13.3及10.0個字母；在第24個月分別增加17.7及13.2個字母。必須考慮於診斷時開始治療。

這些為期24個月試驗觀察到的ranibizumab長期安全性概況，與已知的Lucentis安全性概況相符。

#### 治療病理性近視 (PM) 續發的脈絡膜血管新生 (CNV) 所導致的視力損害

##### F2301 (RADIANCE) 試驗

一項為期12個月的隨機、雙盲、對照樞紐性臨床試驗F2301 (RADIANCE)用以評估Lucentis對於病理性近視且有脈絡膜血管新生 (CNV in PM) 而導致視力損害病人的安全性和療效，此一臨床試驗目的為評估0.5 毫克 ranibizumab兩種不同給藥方式的玻璃體內注射，與verteporfin光動力療法(vPDT、Visudyne 光動力療法) 相比較的結果。

277 位病人被隨機分配到下面組別之一：

- 第一組(0.5 毫克ranibizumab，給藥方式以"穩定"的標準來決定，定義為最佳矯正視力(BCVA)結果與前面的兩個月評估結果相比無變化)
- 第二組(0.5 毫克ranibizumab，給藥方式以"疾病惡化"標準來決定，定義為由OCT與/或FA評估，因CNV 病變導致視網膜內或視網膜下液、或動態滲漏所致視力損害)
- 第三組 (vPDT-病人被允許在第3個月後接受ranibizumab 治療)

經過12 個月的試驗，第一組中的病人平均接受 4.6 次注射 (範圍 1-11)，第二組中的病人為3.5 次注射 (範圍 1-12)。在12 個月的試驗期間，第二組中 (病人基於疾病惡化的情形，接受建議劑量的治療，請見用法用量章節)，有50.9%的病人需要 1 或 2 次的注射、34.5%的病人需要 3 到 5 次注射和 14.7%的病人需要6 到 12次注射。在第二組中，有62.9%的病人在後 6 個月內不需要再接受注射。RADIANCE試驗主要結果彙整於表12和圖 8。

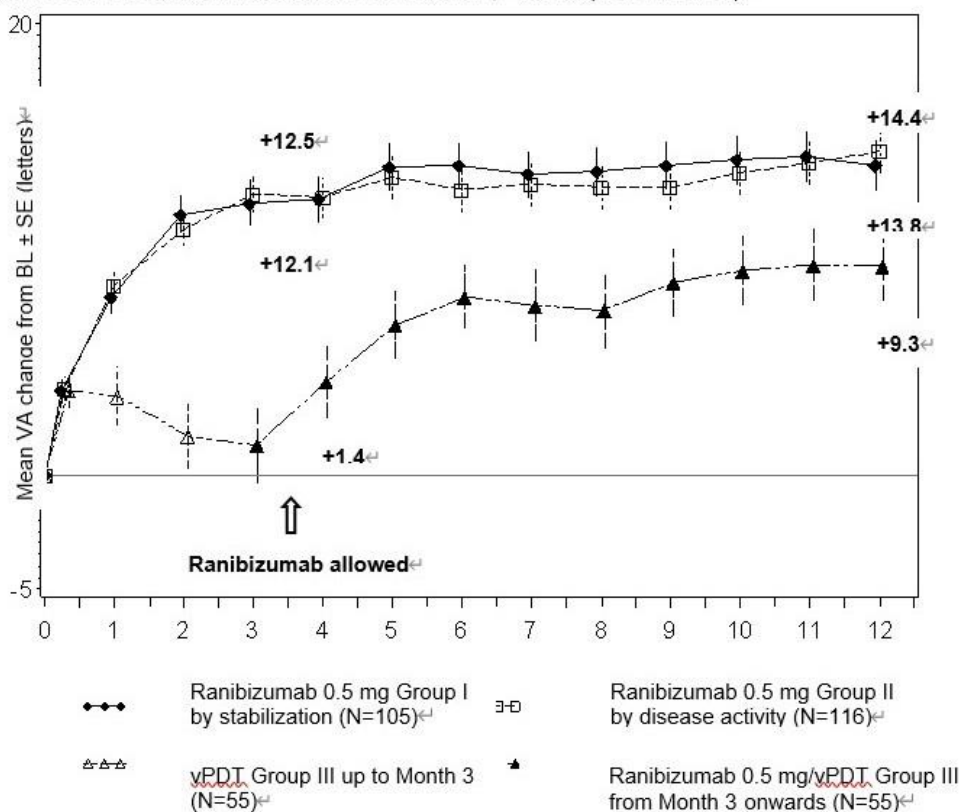
表12 在 3 個月和 12 個月的結果 (RADIANCE)

	第一組 Ranibizumab 0.5 毫克 "視力穩定" (n = 105)	第二組 Ranibizumab 0.5 毫克 "疾病惡化" (n = 116)	第三組 vPDT * (n = 5)
<b>3 個月</b>			
第1個月至第3個月的平均BCVA和基礎值相比較變化(字母數) <sup>a</sup>	+10.5	+10.6	+2.2
有下列狀況的病人比例			
≥ 10 字母或 BCVA達到 ≥ 84 字母	61.9 %	65.5 %	27.3 %
≥ 15 字母或 BCVA達到 ≥ 84 字母	38.1 %	43.1 %	14.5 %
<b>12個月</b>			
12 個月接受注射的次數：			
平均數	4.6	3.5	不適用
中位數	4.0	2.0	不適用
第1個月至第12個月的平均BCVA和基礎值相比較變化(字母數)	+12.8	+12.5	不適用
有下列狀況的病人比例			
≥ 10 字母或 BCVA達到 ≥ 84 字母	69.5 %	69.0 %	不適用
≥ 15 字母或 BCVA達到 ≥ 84 字母	53.3 %	51.7 %	不適用

\* 3 個月的比較性對照。在第3個月時vPDT 組的病人允許接受 ranibizumab 治療 (在第三組，從 3 個月以後有 38 例接受ranibizumab)

a : 與 vPDT 對照組相比較 , p < 0.00001

圖 8 BCVA 和基礎值相比較至第 12 個月的平均變化(RADIANCE) ←



BL=基礎值 (baseline); SE= 平均標準誤差(standard error of mean) ←

在第3個月時隨機分配到 vPDT 組的病人允許接受 ranibizumab 治療。

視力的改善伴隨有中央視網膜厚度減少。

在綜合得分和幾個視力功能調查表(NEI VFQ-25)子量表(一般的視力, 近距離活動、心理健康和依賴)的改善程度上, 觀察到ranibizumab 治療組的病人自行感受的益處超過 vPDT 組(p 值 < 0.05)。

### 治療因CNV (除繼發於PM與濕性AMD外)造成之視力障礙

#### G2301試驗 (MINERVA)

根據雙盲、安慰劑控制、樞紐試驗G2301 (MINERVA)的12個月數據, 評估Lucentis對因CNV造成之視力障礙病人的臨床安全性與療效。本試驗中, 以2:1比例隨機分配178位成人病人:

- 基期接受ranibizumab 0.5 mg, 之後接受根據視力及/或解剖學參數(例如VA障礙、視網膜內/視網膜下積液、出血或滲漏)評估之疾病活性量身規劃的投藥療程;
- 基期接受安慰劑注射, 之後接受根據疾病活性量身規劃的治療療程。

第2個月時, 所有病人依照需要接受開放性ranibizumab治療。

MINERVA的重要治療結果之測量彙整於表13與圖9。於12個月期間觀察到視力改善, 伴隨中心視網膜厚度下降。

12個月期間的平均注射次數為ranibizumab組5.8次, 相較於安慰劑組病人的5.4次, 這些病人符合資格可於第2個月開始接受ranibizumab。安慰劑組的59位病人中, 有7位的試驗眼未於12個月期間接受任何ranibizumab治療。

表13 第2個月治療結果(MINERVA)

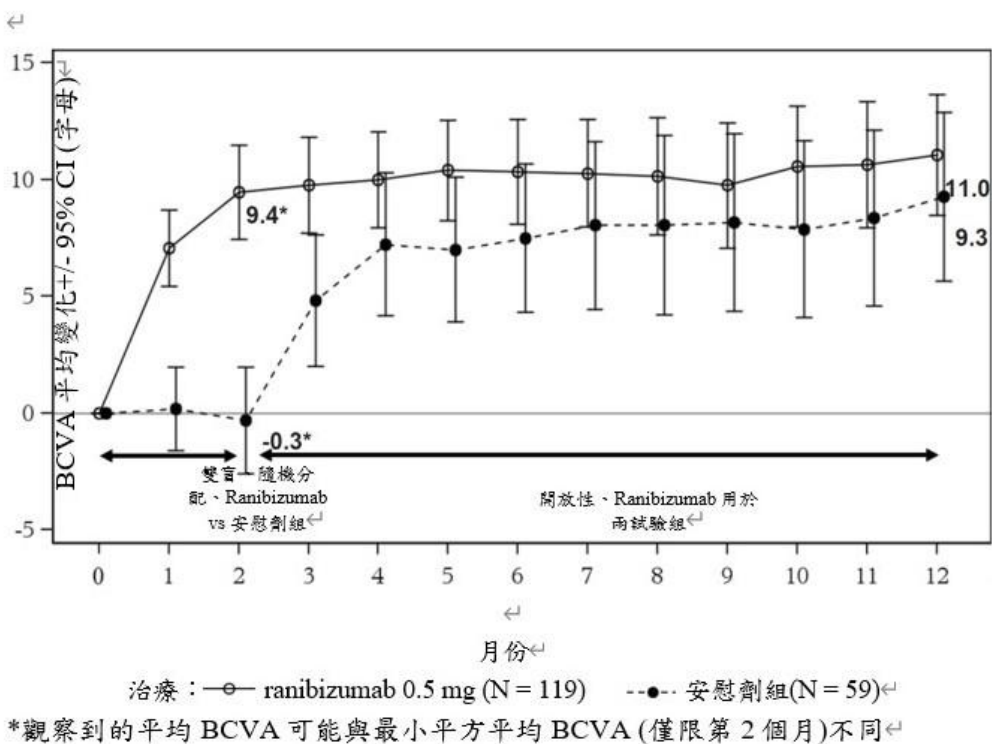
	Ranibizumab (樂舒晴) 0.5 mg (n = 119)	安慰劑組(n = 59)

BCVA自基期至第2個月的平均變化 <sup>a</sup>	9.5字母	-0.4字母
第2個月，病人自基期增加≥ 15字母或達到84字母	31.40%	12.30%
第2個月，病人自基期未損失> 15字母	99.20%	94.70%
CSFT <sup>b</sup> 自基期起至第2個月的下降量 <sup>a</sup>	77 μm	-9.8 μm

a 與安慰劑對照比較之單尾p < 0.001

b CSFT - 中心視網膜厚度

圖9 BCVA自基期至第12個月期間的BCVA平均變化(MINERVA)<sup>←</sup>



第2個月比較ranibizumab與安慰劑對照時，觀察到整體與各基期病因子組的治療效果一致(表14)：

表14 整體與各基期病因子組治療效果

整體與各基期病因	相較於安慰劑之治療效果[字母]	病人人數[n] (治療+安慰劑)
整體	9.9	178
血管樣紋	14.6	27
發炎後視網膜脈絡膜病變	6.5	28
中心性漿液性脈絡膜視網膜病變	5.0	23
特發性脈絡膜視網膜病變	11.4	63
其他病因 <sup>a</sup>	10.6	37

<sup>a</sup> 包含未歸類於其他子組且發生率低的不同病因

樞紐試驗G2301 (MINERVA)中，5位12至17歲視力障礙繼發於CNV的青少年，於基期接受開放性ranibizumab 0.5 mg治療，而後接受與成人族群相同的量身規劃治療療程。所有5位病人的BCVA自基期改善至第12個月，改善範圍介於5至38個字母(平均16.6個字母)。於12個月期間視力改善，伴隨



中心視網膜厚度穩定或下降。試驗眼於12個月期間接受的ranibizumab平均注射次數為3次(介於2至5次之間)。整體而言，ranibizumab治療的耐受性良好。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

預充填注射針筒避光裝於密封盒中。

#### 13.2 效期

請見外盒。

#### 13.3 儲存條件

請勿冷凍。

儲藏在冰箱(2°C 到 8°C)。

使用前，未開封的密封盒可放置於室溫(25 °C)保存達 24 小時。

#### 13.4 儲存注意事項

超過包裝上所標示「EXP」的日期後，切勿再使用Lucentis。

Lucentis 須置放在兒童無法取得與看不到之處。

### 14 病人使用須知

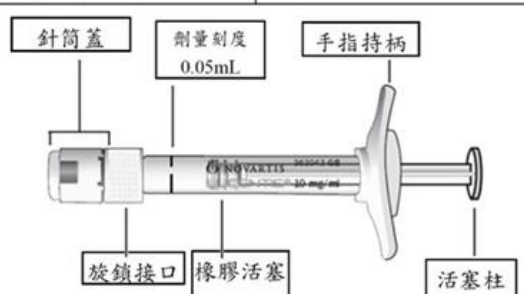
#### 使用及操作指引

預充填注射針筒僅供單次使用(請參閱用法用量一節)。注射後，必須丟棄任何未使用的產品。重覆使用，可能導致感染或其他疾病/傷害。



預充填注射針筒為無菌包裝，若包裝破損則請勿使用。除非外盒維持密封，否則無法保證預充填注射針筒的無菌狀態。若溶液變色、混濁或含顆粒，請勿使用預充填注射針筒。

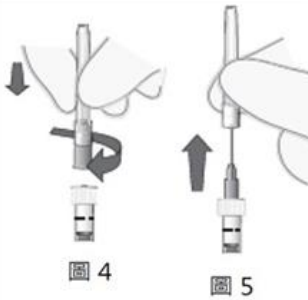

進行玻璃體內注射時，應使用30G x 1/2吋的注射針頭。

製備Lucentis進行玻璃體內投藥時，請遵守使用說明：

標題	說明	圖表/圖示
	<p>使用預充填注射針筒前請仔細閱讀所有的說明。</p> <p>預充填注射針筒僅供單次使用。預充填注射針筒為無菌包裝，若包裝破損則請勿使用。應在無菌條件下打開密封盒口及進行所有後續步驟。</p> <p>註：劑量必須設定為 0.05 mL</p>	
預充填注射針筒說明	 <p>圖 1</p>	

製備	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 確認您的包裝中含有： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 裝於密封盒中的 1 支無菌預充填注射針筒。</li> </ul> </li> <li>2. 撕開針筒盒的封蓋，以無菌方式小心取出針筒。</li> </ol>	
檢查針筒	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. 檢查下列事項： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 針筒蓋並未脫離旋鎖接口 (Luer Lock)。</li> <li>• 針筒並未受損。</li> <li>• 藥物溶液外觀為澄清、無色至淡黃色或褐色，且無任何顆粒。</li> </ul> </li> <li>4. 若未符合上述任一種情形，請棄置預充填注射針筒，並取用新的針筒。</li> </ol>	

標題	說明	圖表/圖示
取下針筒蓋	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. 取下(請勿旋轉或扭轉)針筒蓋(見圖 2)。</li> <li>6. 棄置針筒蓋(見圖 3)。</li> </ol>	 <p style="text-align: center;">圖 2</p>  <p style="text-align: center;">圖 3</p>

<p><b>接上針頭</b></p>	<p>7. 將 30G x ½吋的無菌注射針頭緊鎖至旋鎖接口，固定在針筒上(見圖 4)。</p> <p>8. 以直接拉開的方式小心取下針頭蓋(見圖 5)。</p> <p><b>註：不可擦拭針頭。</b></p>	 <p>圖 4      圖 5</p>
<p><b>去除氣泡</b></p>	<p>9. 將針筒朝上直立。</p> <p>10. 若有任何氣泡，以手指輕敲針筒讓氣泡浮到最上方(見圖 6)。</p>	 <p>圖 6</p>

標題	說明	圖表/圖示
<p><b>設定劑量</b></p>	<p>11. 將針筒放在眼睛等高處，小心推動活塞直到橡膠活塞的圓頂底端與劑量線齊平(見圖 7)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>藉此可排除空氣及多餘的溶液，將劑量設定至 0.05 mL。</li> </ul> <p><b>註：活塞柱與橡膠活塞並非連接在一起—以防將空氣抽進針筒中。</b></p>	 <p>圖 7</p>
<p><b>注射</b></p>	<p>注射程序應在無菌狀態下進行</p> <p>12. 注射針頭應從角鞏膜後方 3.5 至 4.0 mm 處刺入玻璃體腔中，避開水平軸線並瞄準眼球中央。</p> <p>13. 緩慢注射直到橡膠活塞觸到針筒底端，完成 0.05 mL 劑量的投與。</p> <p>14. 後續注射時應更換不同的鞏膜部位。</p> <p>15. 注射後，請勿再將針頭蓋上蓋子或從針筒上取下。將使用過的針筒加上針頭丟棄至尖銳物收集盒中，或根據當地規定處理。</p>	

## 15 其他

現階段並無相容性試驗，所以切勿將本項藥物產品與其他藥物混合。

## 16 參考來源

CDS Amendment v3.4 - 2021-PSB-GLC-1255-s Safety Label Change,28-Feb-2022  
TWI-310822

## 製造廠

製造廠:VETTER PHARMA-  
FERTIGUNG GMBH & CO. KG

EISENBahnSTRASSE 2-4, 88085 LANGENARGEN GERMANY

次級包裝廠:NOVARTIS PHARMA

SCHAFFHAUSERSTRASSE CH-4332 STEIN, SWITZERLAND

## STEIN AG

次級包裝廠:ALCON-COUVREUR  
N.V.

RIJKSWEG 14, 2870 PUURS, BELGIUM

原料藥製造廠:Roche Singapore  
Technical Operations Pte.Ltd.

10 Tuas Bay Link, 637394 Singapore

製造廠:ALCON-COUVREUR N.V.

RIJKSWEG 14, 2870 PUURS, BELGIUM

## 藥商

台灣諾華股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號8樓