

奔麗生凍晶注射劑

Benlysta Powder for Solution for Infusion

衛署菌疫輸字第 000935 號

限由醫師使用

版本日期 2023-12-21

版次 2

廠商內部文件編號 GDS20/IP117

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每瓶含有120 mg或400 mg的belimumab。調配後每mL溶液含有80 mg的belimumab。Belimumab是利用哺乳類細胞系(NS0)，經基因重組技術製成的人類IgG1λ單株抗體。

1.2 賦形劑

Citric acid monohydrate (E330), Sodium citrate (E331), Sucrose, Polysorbate 80

1.3 劑型

凍晶注射劑。

1.4 藥品外觀

為白色至黃白色粉末，經調配成溶液後以供輸注使用。

2 適應症

- 與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性(如：同時符合anti-dsDNA陽性、低補體、SELENA SLEDAI $\geq$ 8)的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡5歲以上病人。
- 與標準治療併用，適用於患有活動性狼瘡腎炎的成年病人。

說明項：目前尚未有臨床試驗顯示本藥品對嚴重中樞神經系統狼瘡之療效安全性。

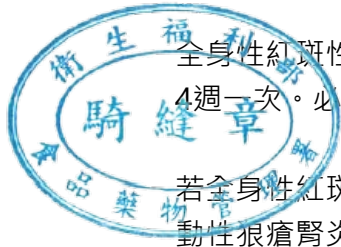
3 用法及用量

合格醫師必須在診斷與治療SLE具有相當經驗才能開始與監督BENLYSTA的治療。BENLYSTA應由接受過輸注訓練的合格醫療專業人員給藥。由於給予BENLYSTA可能會有嚴重或危及性命的過敏反應與輸注反應，病人曾在藥物輸注後數小時發生急性過敏反應症狀。亦曾觀察到在經過初步適當症狀處理後明顯臨床過敏反應再度出現(見5.1警語/注意事項、8.1臨床重要副作用/不良反應)。因此必須在可以立即取得相關資源及處理這些反應的環境給予BENLYSTA。考量晚發性過敏反應發生的可能性，病人接受BENLYSTA之後應留在可進行嚴密臨床監視的場所較長一段時間(數小時)，尤其至少在頭兩次輸注BENLYSTA之後。需告知使用BENLYSTA的病人發生嚴重或危及性命的過敏反應之潛在風險及晚發性過敏反應或過敏反應再出現之可能性。此產品資訊應於每次病人接受BENLYSTA時交付病人。(見5.1警語/注意事項)

目前尚無足夠資料來評估BENLYSTA用於嚴重活躍的中樞神經系統狼瘡病人之療效，故不建議在此情況下使用BENLYSTA(見5.1警語/注意事項)。

3.1 用法用量

在BENLYSTA輸注前，可考慮預先投藥(含抗組織胺劑，可併用或不併用解熱劑)。



全身性紅斑性狼瘡或狼瘡腎炎病人之建議劑量為10 mg/kg。在第0、14及28天給藥一次，之後每4週一次。必須持續評估病人的情況。

若全身性紅斑性狼瘡病人經6個月的治療後，疾病控制未見改善，則應考慮停用BENLYSTA，而活動性狼瘡腎炎病人則不受此限。

1. 全身性紅斑性狼瘡成人靜脈輸注之樞紐試驗結果顯示1 mg/kg也有療效(請參考12臨床試驗資料)，並無證據顯示10 mg/kg比1 mg/kg為佳。
2. 依目前全身性紅斑性狼瘡臨床試驗結果資料顯示本品臨床試驗至今最長為76週。BLISS-76試驗在高疾病活性(low complement/anti-dsDNA positive)次族群於76週的分析顯示，在10 mg/kg組相較於安慰劑組(Placebo)有顯著的療效(見表二，12臨床試驗資料)。於76週整體族群分析，則顯示Benlysta與安慰劑組的療效相當。

3.2 調製方式

BENLYSTA是以靜脈輸注方式給藥，且給藥前必須經過調配與稀釋。有關本品給藥前之調配、稀釋及儲存說明，請見 13包裝及儲存。

BENLYSTA必須以1小時的時間輸注給藥。

切勿直接靜脈注射(IV bolus) BENLYSTA。

病人若出現輸注反應，可減緩輸注速率或暫停輸注。但若發生可能危及生命的不良反應，則應立即停止輸注(見5.1警語/注意事項、8.1臨床重要副作用/不良反應)。

調配與稀釋

調配

本品不含保藏劑，故本品必須在無菌狀態下調配與稀釋。

先靜置注射劑10至15分鐘待回復至室溫(15°C至25°C)。

從瓶塞抽取藥物調配和稀釋時，建議使用21到25號針頭。

120 mg單次使用瓶裝之belimumab應以1.5 ml注射用水調配，使belimumab之最終濃度為80 mg/ml。400 mg單次使用瓶裝之belimumab則應以4.8 ml注射用水調配，使belimumab之最終濃度亦為80 mg/ml。

注射用水應沿著瓶壁注入瓶內，以減少泡沫形成。輕輕地轉動藥瓶60秒。於室溫下(15°C至25°C)調配時，請每隔5分鐘輕輕地轉動藥瓶60秒直到粉末溶解。切勿用力搖晃。

通常加入注射用水後10至15分鐘可完成調配，但也可能需時長達30分鐘。

調配完成的溶液應避免光照。

若使用機械裝置調配BENLYSTA，其轉速不得超過500 rpm，且藥瓶轉動不應超過30分鐘。

調配完成的溶液應為乳白狀，呈無色至淺黃色且無顆粒。小氣泡預期會產生但可被接受。

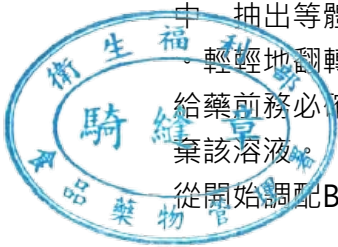
調配後，每瓶可汲取1.5 ml (含120 mg belimumab)或5 ml (含400 mg belimumab)的溶液。

稀釋

調配後的溶液應以250 ml的氯化鈉9 mg/ml (0.9%)、氯化鈉4.5mg/ml (0.45%)或乳酸林格氏液(Lactated Ringer's)溶液稀釋，供靜脈輸注使用。對於體重小於或等於40公斤的病人，可以考慮使用裝有100毫升上述稀釋劑的輸液袋，條件是輸液袋中產生的belimumab濃度不超過4 mg/ml。

5%葡萄糖靜脈輸注溶液與BENLYSTA不相容，切勿使用。

根據病人所需的BENLYSTA劑量，自250 ml (或100 ml)的袋裝或瓶裝氯化鈉9 mg/ml (0.9%)溶液



中，抽出等體積的溶液並丟棄，再將病人所需之調配後的BENLYSTA溶液注入該輸液袋或輸液瓶內，輕輕地翻轉輸液袋或輸液瓶以混合藥液。調配瓶內未使用的所有溶液皆應丟棄。

給藥前務必確認BENLYSTA溶液是否有不明顆粒或變色的情形。若有任何不明顆粒或變色，均應丟棄該溶液。

從開始調配BENLYSTA至輸注完成，不應超過8小時。

給藥

BENLYSTA必須以1小時的時間輸注給藥。

BENLYSTA不可與其他藥物使用同一條輸注管同時輸注。目前尚未進行物理或生化相容性試驗以評估BENLYSTA與其他藥物同時給藥的情形。

目前尚未觀察到BENLYSTA與聚氯乙烯(PVC)或聚烯烴容器間的不相容性。

3.3 特殊族群用法用量

• 老年人(> 65歲)

BENLYSTA用於老年人的療效及安全性尚未確立。由於> 65歲的資料僅佔受試族群的<1.6%，故不建議老年病人使用BENLYSTA，除非使用效益預期會高於風險。老年病人若需要BENLYSTA治療，則不需要調整劑量(見11藥物動力學特性)。

• 腎功能不全者

Belimumab曾於少數的腎功能不全的SLE病人進行研究。

根據已知資訊，輕度、中度及重度腎功能不全者皆無需調整劑量。但由於缺乏資料，請謹慎使用於重度腎功能不全的病人(見11藥物動力學特性)。

• 肝功能不全者

目前尚無針對肝功能不全者的專門研究。不過，肝功能不全者可能不太需要調整劑量(見11藥物動力學特性)。

兒童

5歲以上紅斑性狼瘡兒童病人建議劑量為BENLYSTA 10 mg/kg。在第0、14及28天給藥一次，之後每4週一次。

BENLYSTA用於紅斑性狼瘡兒童病人(<5歲)的療效及安全性尚未確立。目前尚無資料。

BENLYSTA用於18歲以下成人和兒童活動性狼瘡腎炎病人的療效及安全性尚未確立。目前尚無資料。

4 禁忌

禁用於已知對本品主成分及任一賦形劑(見賦形劑)過敏的病人。

5 警語及注意事項

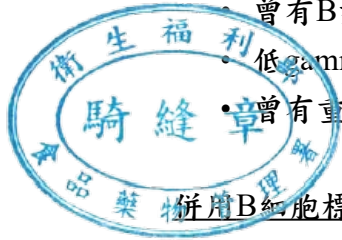
5.1 警語/注意事項

可追溯性

为了提高生物藥品的可追溯性，應清楚記錄所使用產品的商品名和批號。

尚無BENLYSTA用於下列成人及小兒病人族群的研究，故不建議使用於：

- 嚴重活躍的中樞神經系統狼瘡
- 人類免疫不全病毒(HIV)



- 曾有B型或C型肝炎病史，或目前患有B型或C型肝炎（包括無症狀帶原者）
- 低gamma球蛋白血症(IgG <400 mg/dl)或IgA不足(IgA <10 mg/dl)
- 曾有重大器官移植、造血幹細胞/細胞/骨髓移植或腎臟移植病史

併用B細胞標靶治療

可得的資料未能支持SLE病人同時使用BENLYSTA與rituximab的安全性和有效性。相較於單獨接受BENLYSTA的病人，觀察到併用Benlysta和rituximab的病人嚴重感染及注射後全身性反應(post-injection systemic reactions)發生率增加(見8.1臨床重要副作用/不良反應)。

BENLYSTA與其他B細胞標靶治療併用的安全性和有效性尚未建立。若BENLYSTA與其他B細胞標靶治療併用時須謹慎。

輸注反應與過敏

給予BENLYSTA可能會有嚴重而致死的過敏反應與輸注反應。發生嚴重反應時，必須立即停止輸注BENLYSTA，並給予適當的藥物治療(見3用法及用量)。發生過敏反應的風險在頭兩次輸注最高，然而在每次輸注時皆需考慮此風險。對於曾有多種藥物過敏或明顯藥物過敏反應病史的病人，此風險可能會增加。

可在輸注BENLYSTA前預先投予抗組織胺劑，併用或不併用解熱劑。但依目前資訊不足以判定輸注前給藥是否可減少輸注反應的頻率或嚴重度。

在BENLYSTA輸注前，可考慮預先投藥，含抗組織胺劑，可併用或不併用解熱劑。

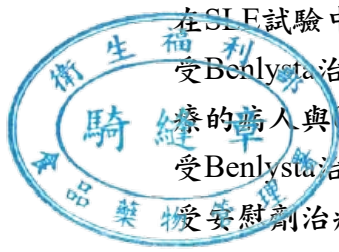
在臨床試驗中，約有0.9%病人發生嚴重輸注及過敏反應，包括過敏性反應、心搏過緩、低血壓、血管性水腫及呼吸困難。輸注反應較常發生在頭兩次的輸注，後續的輸注則有減少發生的傾向(見8.1臨床重要副作用/不良反應)。

病人曾在藥物輸注後數小時發生急性過敏反應症狀。亦曾觀察到在經過初步適當症狀處理後明顯臨床過敏反應再度出現（見3用法及用量、8.1臨床重要副作用/不良反應）。因此，必須在可以立即取得相關資源及處理這些反應的環境給予BENLYSTA。考量晚發性過敏反應發生的可能性，病人接受BENLYSTA後應留在可進行嚴密臨床監視的場所一段時間(數小時)，尤其至少在頭兩次輸注BENLYSTA之後。病人應被告知過敏反應可能發生於輸注當天或輸注後一天，並被告知可能發生的徵象及症狀及治療後症狀出現的可能性。病人應被教導當這些症狀出現時，應立即尋求醫療照護。此產品資訊，應於每次病人接受BENLYSTA時交付病人（見3用法及用量）。

觀察到非急性延緩型之過敏反應，症狀包含皮疹、噁心、疲勞、肌肉痛、頭痛及臉部水腫。

感染

由於BENLYSTA的作用機轉可能會增加成人和小兒狼瘡病人發生感染(含伺機性感染)的風險，而年齡較小的兒童則處於增加的風險中。在對照性臨床研究中，致命性感染在接受BENLYSTA治療之病人中的發生頻率高於安慰劑組(0.43% vs. 0.13%)。整體而言，BENLYSTA組與安慰劑組的嚴重感染發生率大致相當(4.4% vs. 4.8%) (見8.1臨床重要副作用/不良反應)。若醫師考慮讓嚴重或慢性感染或有復發感染病史的病人使用BENLYSTA，應特別謹慎。病人若於BENLYSTA治療期間發生感染，應密切監測該病人並謹慎考慮暫停免疫抑制治療包含BENLYSTA，直到感染復原。



在SLE試驗中(靜脈輸注試驗與皮下注射試驗整合分析，但不含BEL115467試驗)，有3.6%接受Benlysta治療的病人與4%接受安慰劑治療的病人發生帶狀皰疹，並有0.1%接受Benlysta治療的病人與0.4%接受安慰劑治療的病人發生活動性結核病。在BEL115467試驗中，有0.9%接受Benlysta治療的病人與1.8%接受安慰劑治療的病人發生帶狀皰疹，在接受Benlysta治療與接受安慰劑治療的病人中，活動性結核病的發生率皆為0.2%。在狼瘡腎炎試驗中，有9.4%接受Benlysta治療的病人與8.5%接受安慰劑治療的病人發生帶狀皰疹，並有1.3%接受Benlysta治療的病人與0.4%接受安慰劑治療的病人發生活動性結核病。目前未知BENLYSTA用於開放性或潛伏性結核病人的風險。

憂鬱症

在對照臨床試驗中，BENLYSTA組(16%)比安慰劑組(12%)報告較多精神系統不良事件。主要差別來自於憂鬱症相關事件(BENLYSTA 6.3%與安慰劑組 4.7%)，失眠(BENLYSTA組 6.0%與安慰劑組5.3%)及焦慮(BENLYSTA組3.9%及安慰劑組2.8%)，嚴重精神系統不良事件比例在接受BENLYSTA之病人占0.8% (1 mg/kg占0.6%，而10 mg/kg占1.2%)；在接受安慰劑的病人則為0.4%。

BENLYSTA組有0.4% (6/1458)病人報告有嚴重憂鬱症，而安慰劑組則有0.1% (1/675)。接受BENLYSTA的病人中有2例自殺(0.1%)案例。大多數報告嚴重憂鬱症或自殺行為的病人都有憂鬱症病史或其它嚴重精神疾患，而且大多正在接受精神藥物治療。目前，未知BENLYSTA治療是否與這些事件風險增加相關。應教導接受BENLYSTA治療的病人，若他們發生新的憂鬱症狀或原有憂鬱症狀加重，有自殺意念或其他情緒變化，應向其醫療照護者尋求協助。

憂鬱症與自殺

在對照臨床試驗中，施打BENLYSTA的病人有較頻繁之精神系統不良事件（憂鬱、自殺意念和行為），1例自殺案例為施打10mg / kg的病人，另一例自殺案例為施打1mg / kg的病人（見8.1臨床重要副作用/不良反應）。在使用BENLYSTA治療之前，醫生應該仔細評估憂鬱和自殺的風險，考慮病人的病史和當前的精神狀態，並在治療期間繼續監測病人。醫生應建議病人（適當時也應告知照護人員）假使出現新的或惡化的精神症狀，則必需聯繫其醫療提供者。對於出現這些症狀的病人，應仔細評估BENLYSTA持續治療的風險和益處。

疫苗接種

由於臨床安全性尚未建立，因此於BENLYSTA治療前30天內與BENLYSTA治療期間不應同時接種活性減毒疫苗。目前沒有接種活性減毒疫苗者所發生的感染繼發傳播感染給接受BENLYSTA治療者的資料。Belimumab的作用機轉可能會干擾疫苗接種的反應，然而，一個小型試驗評估接種23價肺炎鏈球菌疫苗的反應發現，在對不同血清型的整體免疫反應，服用BENLYSTA的紅斑性狼瘡病人與服用其他免疫抑制治療的病人都很類似。尚無足夠資料可定論接受BENLYSTA治療者接種疫苗後產生保護反應的能力。有限的資料顯示

，BENLYSTA治療前所接種的疫苗，其免疫保護反應的維持並未受到BENLYSTA的影響。在一項次研究中，少部分曾接受破傷風、肺炎或流行感冒疫苗的病人在接受BENLYSTA治療後，其疫苗的保護效價仍能維持。



惡性腫瘤與淋巴增生疾患

免疫調節劑(含belimumab)可能會增加發生惡性腫瘤的風險。若考慮讓有惡性腫瘤病史或已產生惡性腫瘤的病人以belimumab治療，應特別謹慎。除了已經完全切除或有適當治療的基底或鱗狀細胞皮膚癌及子宮頸癌病人之外，本品尚未研究用於近五年內曾罹患惡性腫瘤的病人。

進行性多發性腦白質病(PML)

在接受免疫抑制藥物(包括belimumab)治療的SLE病人中，曾有發生進行性多發性腦白質病(PML)繼而導致神經功能缺損(包括死亡病例)的報告。任何病人只要出現新發生的神經學徵兆及症狀，或既有的神經學徵兆及症狀出現惡化的現象，都應考慮進行PML診斷。應將病人轉介給神經專科醫師或其他適當的專科醫師進行評估，如果確定發生PML，應考慮停止使用免疫抑制劑(包括belimumab)治療。

5.3 操作機械能力

目前尚無研究探討BENLYSTA對駕駛或操作機械能力的影響。從藥理學特性預測，BENLYSTA對這些活動並無有害的影響。若病人執行需要判斷、運動或認知技巧的任務時，應考量到病人的臨床狀態與BENLYSTA的不良反應概況。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕婦女使用BENLYSTA的資料非常有限，目前尚無正式的研究。除了預期的藥理作用(即B細胞減少)，在猴子的生殖毒性動物研究中並未顯示直接或間接的傷害(見臨床前安全性資料)。

除非對於嬰兒的潛在利益大於風險，否則懷孕期間不可使用BENLYSTA。接受BENLYSTA治療的母親，應監測嬰兒B細胞下降的情形，並依此結果考慮是否延後嬰兒接受活體病毒疫苗接種的時間。嬰兒B細胞下降可能也會干擾疫苗接種的反應(見5.1警語/注意事項)。

6.2 哺乳

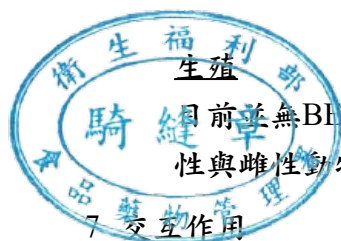
在授乳期間接受Benlysta治療的安全性尚未建立。目前未知BENLYSTA是否會分泌至人類乳汁或於攝取後造成全身性的吸收。儘管已知每2週投予150 mg/kg的belimumab會分泌至母猴的乳汁中，但有文獻推測喝母乳的新生兒和嬰兒並不會吸收達到臨床顯著效果的母體抗體(IgG)。

由於母體的抗體(IgG)會分泌至乳汁中，因此建議考量哺餵母乳對嬰兒的益處、使用藥物對母體的益處和任何BENLYSTA的潛在副作用對於接受母乳的嬰兒和母體狀況後，再決定是否使用BENLYSTA治療。

6.3 有生育能力的女性與男性

育齡婦女/男女避孕

在BENLYSTA治療時及最後一次治療後至少4個月內，育齡婦女必須採取有效的避孕措施。



目前並無BENLYSTA對人類生殖能力影響的資料。動物實驗亦未正式評估BENLYSTA對雄性與雌性動物生殖能力的影響(見臨床前安全性資料)。

7 交互作用

目前尚未有正式的藥物交互作用試驗，但在針對SLE病人所進行的臨床試驗中，同時投予mycophenolate mofetil、cyclophosphamide、azathioprine、hydroxychloroquine、methotrexate、非類固醇抗發炎藥、aspirin或HMG CoA還原酶抑制劑皆未對belimumab的暴露量造成任何明顯的影響。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在成人病人的安全性概況

目前有3個安慰劑對照試驗及上市後靜脈劑型實驗對照研究可評估BENLYSTA用於SLE病人的安全性；有1項安慰劑對照性靜脈輸注研究曾評估用於活動性狼瘡腎炎病人的安全性。以下資料來自674位以BENLYSTA 10 mg/kg治療的SLE病人，其中472位接受治療至少52週。病人以劑量10 mg/kg在第0, 14, 28天接受一次BENLYSTA靜脈輸注至少1小時，之後每28天接受輸注至52週。所呈現的安全性資料包括治療超過52週的部分SLE病人資料和上市後報告。以下資料也反映了另外224位接受靜脈輸注BENLYSTA (10 mg/kg，最長104週)治療之活動性狼瘡腎炎病人的曝藥結果。

大部分的病人同時接受下列至少一種的藥物來治療SLE：皮質類固醇、免疫調節劑、抗瘧疾藥物、非類固醇消炎藥。

不良反應的通報率在BENLYSTA組為93%，在安慰劑組為92%。最常通報的不良反應(≥10%的BENLYSTA加標準治療組之SLE病人曾發生，且相較於安慰劑組的發生率要多≥1%)為噁心、腹瀉及發燒。因不良反應而中斷治療的病人比例，在BENLYSTA組與安慰劑組皆為7%。

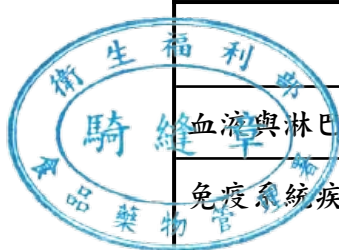
不良反應列表

以下的不良反應是依據MedDRA器官系統分類與發生頻率表示。使用的頻率分類為：

- 極常見： ≥ 1/10
- 常見： ≥ 1/100至 < 1/10
- 不常見： ≥ 1/1000至 < 1/100
- 罕見： ≥ 1/10000至 < 1/1000

在每項頻率分組中，所列出的副作用是以嚴重度遞減排序。

器官系統分類	頻率	不良反應
感染與寄生蟲侵染	極常見	細菌感染（如：支氣管炎、膀胱炎）



	常見	病毒性腸胃炎、鼻咽炎、咽頭炎
血液與淋巴系統疾患	常見	白血球減少
免疫系統疾患	常見	過敏反應* (Hypersensitivity reactions)
	不常見	過敏性反應(Anaphylactic reactions)、血管性水腫
	罕見	延緩型非急性過敏反應
精神疾患	常見	憂鬱、失眠
	不常見	自殺意念、自殺行為
神經系統疾患	常見	偏頭痛
胃腸疾患	極常見	腹瀉、噁心
皮膚與皮下組織疾患	不常見	蕁麻疹、皮疹
肌肉骨骼及結締組織疾患	常見	四肢疼痛
一般性疾患與給藥部位的症狀	常見	輸注相關反應*、發燒

*「過敏反應」涵蓋一組名詞(包括過敏性反應)，可表現出一範圍內的症狀：低血壓、血管性水腫、蕁麻疹或其他皮疹、搔癢及呼吸困難。「輸注相關反應」涵蓋一組名詞，可表現出一範圍內的症狀：心搏過緩、肌肉痛、頭痛、皮疹、蕁麻疹、發燒、低血壓、高血壓、頭暈及關節痛。由於病徵及症狀重疊，所有案例皆無法區分是過敏反應還是輸注反應。

不良反應說明

輸注反應與過敏：

輸注時或輸注當天所發生的輸注反應與過敏反應發生率，在BENLYSTA組為17%，在安慰劑組為15%，且其中須永久中止治療者分別為1%及0.3%。一般這些反應會在輸注當天觀察到，但急性過敏反應亦可能也發生於給藥後一天。對於曾有多種藥物過敏或明顯藥物過敏反應病史的病人，此風險可能會增加。

感染：

在查驗登記前的SLE靜脈輸注臨床研究中，整體感染發生率在BENLYSTA組為70%，安慰劑組為67%。常見的感染(在BENLYSTA組有 $\geq 3\%$ 病人發生，且相較於安慰劑組的發生率要多 $\geq 1\%$)為鼻咽炎、支氣管炎、咽炎、膀胱炎及病毒性腸胃炎。嚴重感染發生率在BENLYSTA組與安慰劑組皆為5%。因感染導致治療中斷，在BENLYSTA組為0.6%，安慰劑組為1%。以BENLYSTA治療的病人曾有發生伺機性感染的報告。部分感染是嚴重或致命的。

在針對成人評估死亡率與特定不良事件的隨機分組(1:1)、雙盲、安慰劑對照性、52週、上市後SLE安全性研究中(BEL115467)，有3.7%接受靜脈輸注BENLYSTA 10毫克/公斤治療的病人和4.1%接受安慰劑治療的病人發生嚴重感染。有0.45% (9/2002)接受BENLYSTA治療的病人

和0.15% (3/2001)接受安慰劑治療的病人發生致命性感染，在接受belimumab治療的病人中，所有導因死亡的發生率為0.50% (10/2002)，在接受安慰劑治療的病人中則為0.40% (8/2001)。

在狼瘡腎炎研究中，病人都接受背景標準治療(參見12臨床試驗資料)，在接受BENLYSTA治療的病人中，整體感染發生率為82%，在接受安慰劑治療的病人中則為76%。且有13.8%接受BENLYSTA治療的病人和17.0%接受安慰劑治療的病人發生嚴重感染。有0.9% (2/224)接受BENLYSTA治療的病人和0.9% (2/224)接受安慰劑治療的病人發生致命性感染。有關在兒童病人(6至17歲)中觀察到的感染資訊，請參見下面的“小兒族群”部分。

白血球減少：

報告為不良事件的白血球減少發生率在BENLYSTA組為4%，安慰劑組為2%。

精神疾患：

失眠的發生率在BENLYSTA組為7%，安慰劑組為5%。憂鬱的發生率在BENLYSTA組為5%，安慰劑組為4%。

在SLE靜脈輸注臨床試驗中，接受BENLYSTA 10 mg / kg的病人1.2% (8/674) 出現嚴重的精神事件而接受安慰劑的病人則有0.4% (3/675)。接受BENLYSTA 10 mg / kg的病人0.6% (4/674)出現有嚴重的憂鬱症，而接受安慰劑的病人則有0.3% (2/675)。

在接受BENLYSTA 10 mg / kg的病人中有一例自殺案例 (且在接受BENLYSTA 1 mg / kg的病人中有一例) ;接受安慰劑的病人則沒有。

在一項大型的上市後SLE研究中，有1.0%(20/2002)的病人出現了嚴重的精神系統不良事件而安慰劑組有0.3% (6/2001)。

在接受BENLYSTA組病人有0.3%(7/2002)出現嚴重憂鬱症而安慰劑組為<0.1%(1/2001)。

在嚴重自殺意念或行為或自殘但沒自殺意圖的整體發生率在BENLYSTA組為0.7% (15/2002)，在安慰劑組為0.2% (5/2001)。在哥倫比亞自殺嚴重程度量表(Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS)中，接受BENLYSTA治療的病人中有2.4% (48/1974) 報告有自殺意念或行為，而接受安慰劑的病人為2.0% (39/1988)。兩組均未發生自殺事件。

SLE靜脈輸注研究中並未排除患有精神疾病病史的病人。

胃腸疾患：

相較於安慰劑組及體重正常的病人(身體質量指數：BMI ≥ 18.5 至 ≤ 30 kg/m²)，以BENLYSTA治療的肥胖病人(BMI > 30 kg/m²)較常發生噁心、嘔吐及腹瀉，但這些胃腸不良事件都不嚴重。

小兒族群：

小兒族群的不良反應數據是基於52週安慰劑對照試驗的安全性資料，其中53例SLE病人 (6至17歲) 接受BENLYSTA (在併用標準治療下，以劑量10 mg/kg 在第0、14、28天靜脈輸注，之後每隔28天給藥一次)。在12歲及以上的兒童族群中未觀察到新的安全風險 (n = 43)。12歲以下兒童 (n = 10) 的安全性資料則有限。

5至11歲組：研究顯示8/10例接受BENLYSTA的病人和3/3例接受安慰劑的病人有感染，而1/10例接受BENLYSTA的病人和2/3例接受安慰劑的病人則發生了嚴重感染。

12至17歲組：研究顯示22/43例接受BENLYSTA的病人和25/37例接受安慰劑的病人有感染，而3/43例接受BENLYSTA的病人和3/37例接受安慰劑的病人則有嚴重感染。在開放式延伸臨床試驗，接受BENLYSTA的病人中有1例致命性感染。

BENLYSTA與rituximab併用：

一項第三期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、104週研究SLE成人病人接受皮下注射BENLYSTA與rituximab併用。病人隨機分配至三個治療組別：BENLYSTA與rituximab(單一個週期)併用(n=144)、BENLYSTA與安慰劑併用(n=72)、BENLYSTA加上標準療法(n=76)。一般來說，本試驗不良反應與BENLYSTA及rituximab已知的安全性輪廓一致。相較於BENLYSTA與安慰劑併用或BENLYSTA加上標準療法，BENLYSTA與rituximab併用其嚴重不良事件(13.9%, 19.7%, 22.2%)、嚴重感染(2.8%, 5.3%, 9.0%)及注射後全身性反應(9.7%, 5.3%, 13.2%)，具有較高頻率。

9 過量

目前BENLYSTA過量的臨床經驗有限。已知過量的副作用與BENLYSTA本身預期的副作用一致。

相較於1, 4, 10 mg/kg的給藥，相隔21天以靜脈輸注給予病人兩劑高達20 mg/kg的劑量，其不良反應的發生率或嚴重度並未增加。

因疏忽而發生過量時，應特別注意觀察病人並給予適當支持性療法。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

BENLYSTA是人類IgG1 λ 的單株抗體，會專一性地與可溶性人類B淋巴球刺激劑(BLyS，亦稱為BAFF與TNFSF13B，為B細胞存活因子)結合，並抑制可溶性BLyS與B細胞上的受體結合。BENLYSTA並不直接作用於B細胞，而是與BLyS結合。BENLYSTA會抑制B細胞的存活(含自體反應B細胞)，並減少B細胞分化為可產生免疫球蛋白之漿細胞。

SLE及其他自體免疫疾病病人的BLyS濃度較高。BLyS的血漿濃度與SLE的疾病活躍度之間有相關性，但BLyS的濃度相對於SLE病理生理學的影響仍未完全清楚。

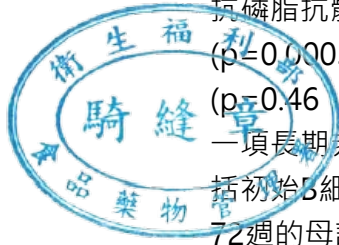
10.2 藥效藥理特性

藥理治療分類：選擇性的免疫調節劑。ATC碼：L04AA26。

藥效學

臨床試驗中有觀察到生物標記的改變。試驗前患有高免疫球蛋白血症的SLE成年病人，於第52週觀察到IgG恢復正常的病人比例，在BENLYSTA組與安慰劑組分別為49%與20%。試驗前帶有anti-dsDNA抗體的病人，於第52週時，有16%接受BENLYSTA治療的病人已轉為anti-dsDNA抗體陰性，而安慰劑組只有7%。

試驗前補體濃度較低的SLE病人，於第52週觀察到C3與C4濃度已恢復正常的病人比例，在BENLYSTA組分別為38%與44%，而安慰劑組則分別只有17%與19%。



抗磷脂抗體中，只有測量抗心磷脂(cardiolipin)抗體。在第52週時，抗心磷脂IgA抗體減少37% ($p=0.0003$)、抗心磷脂IgG抗體減少26% ($p=0.0324$)，而抗心磷脂IgM抗體減少25% ($p=0.46$ 未有統計顯著意義)。

一項長期非控制組延伸SLE試驗針對持續使用靜脈belimumab給藥治療之情況下觀察B細胞 (包括初始B細胞、記憶B細胞、活化B細胞和漿細胞)與IgG濃度的變化。在治療7年半後發現(包括72週的母試驗)，各類B細胞次群都有明顯持續減少的現象，初始B細胞的中位降低幅度為87%，記憶B細胞的中位降低幅度為67%，活化B細胞的中位降低幅度為99%，漿細胞的中位降低幅度為92%。經過7年之後發現，IgG濃度降低了28% (中位數)，並有1.6%之受試者的IgG濃度降至400 mg/dL以下。綜觀整體試驗報告，大致上副作用發生率維持穩定或降低。

在活動性狼瘡腎炎病人中，使用belimumab或安慰劑治療之後，血清IgG濃度有升高的現象，並伴有蛋白尿減少的現象。相對於安慰劑，在belimumab組中所觀察到的血清IgG濃度升高幅度較小，這也符合一般對belimumab之已知作用機轉的預期結果。在第104週時，belimumab組中的IgG和基礎值相比較的中位升高幅度為17%，安慰劑組則為37%。所觀察到的自體抗體降低、補體升高、以及循環中之總B細胞和B細胞次群降低的情形與SLE研究的結果一致。

在一項針對6至17歲兒童病人的研究中，藥效學反應與成人數據一致。

免疫原性

檢測中和抗體及非專一性的抗藥抗體(ADA)的敏感度，會因樣本中藥品主成分的存在而受侷限。因此，無法得知試驗族群有中和抗體及非專一性抗藥抗體的確實發生率。

在兩個對成人病人靜脈輸注BENLYSTA的第III期SLE試驗中，接受10 mg/kg劑量的563位病人中有4人(0.7%)產生持久性的anti-belimumab抗體，接受1 mg/kg劑量的559位病人中則有27人(4.8%)。

在第III期試驗產生持久性陽性抗體的受試者中，曾在輸注當天有輸注反應的病人比例在安慰劑組、1 mg/kg劑量組、10 mg/kg劑量組分別為1/10 (10%)、2/27 (7%)、1/4 (25%)。所有輸注反應皆不嚴重，嚴重度屬輕至中度。少數有抗藥抗體的病人曾發生嚴重的不良事件。抗藥抗體呈陰性的受試者，其發生輸注反應的比例在安慰劑組、1 mg/kg劑量組、10 mg/kg劑量組分別為75/552 (14%)、78/523 (15%)、83/559 (15%)。有持久性陽性抗體的受試者與抗藥抗體呈陰性的受試者，其發生輸注反應的比例相當。

在對黑人病人靜脈內給予BENLYSTA 10 mg / kg的臨床第III / IV期研究中，321名 (0.6%) 病人中的兩名病人產生了抗belimumab抗體。

在一項對活動性狼瘡腎炎成年病人靜脈內給予BENLYSTA 10 mg/kg的第III期研究中，在雙盲試驗期 ($n = 224$) 和解盲試驗延長期 ($n = 221$)，Benlysta治療的病人皆未產生抗belimumab抗體。然而，有一個病人在解盲試驗延長期接受最後一劑之八週後產生抗belimumab抗體。

在一項針對6至17歲兒童病人 ($n = 53$) 的研究中，沒有一個病人產生抗belimumab抗體。

10.3 臨床前安全性資料

重複劑量毒性試驗及生殖毒性試驗的臨床前資料顯示，對人體沒有特別危害。

在猴子試驗中，以靜脈及皮下注射方式投予，已預期周邊及淋巴組織的B細胞數減少，但未發現相關毒性。



在懷孕食蟹猴進行的生殖試驗，以靜脈輸注方式每2週給予belimumab 150 mg/kg(大約是預期人體最大臨床用藥量的9倍)至21週，發現BENLYSTA治療並不會對母體或發育中的胎兒造成直接或間接的傷害，亦不會有致畸胎性。

與治療相關的發現僅限於預期在母猴與幼猴的B細胞及幼猴的IgM皆有可逆性減少的現象。停用belimumab後，成年母猴的B細胞數於產後1年恢復正常，而幼猴則在3個月大時恢復。在子宮時暴露於belimumab的幼猴，其IgM濃度則於6個月大時恢復正常。

對於公猴與母猴生殖力的影響，則從為期6個月的重複劑量毒性試驗來評估，其belimumab的劑量高達50 mg/kg。結果顯示這些性成熟動物的雄性與雌性生殖器官並未有與治療相關的變化。而針對雌性月經週期的非正式評估，亦顯示沒有與治療相關的變化。

由於belimumab是單株抗體，因此未進行遺傳毒性試驗，亦未進行致癌性或生殖能力(男性或女性)的試驗。

11 藥物動力學特性

SLE研究

下列藥物動力學參數是根據兩個第III期成人試驗中，563位SLE病人接受10 mg/kg BENLYSTA治療(在第0、14及28天給藥一次，之後每28天一次，最長52週)的族群參數所得之估計值。

吸收

BENLYSTA是由靜脈輸注方式給藥。Belimumab的最大血清濃度通常可在輸注結束或結束不久時觀察到。利用群體藥物動力學模組的典型參數值模擬其濃度時間曲線，所得之最大血清濃度為313 µg/ml (範圍：173-573 µg/ml)。

分佈

Belimumab會分佈至組織，總體分布體積為5 L。

生物轉換

Belimumab是一種蛋白質，預期的代謝途徑是經由廣泛存在的蛋白質水解酵素分解成小型胜肽及個別胺基酸。目前尚未進行標準的生物轉化的研究。

排除

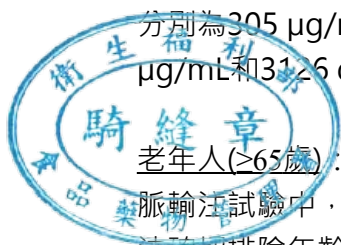
Belimumab的血清濃度呈雙指數曲線衰減，分佈半衰期為1.75天，終端半衰期為19.4天。全身清除率則為215 ml/day (範圍：69-622 ml/day)。

狼瘡腎炎研究

曾針對224位接受靜脈輸注BENLYSTA 10 mg/kg治療(在第0、14及28天給藥一次，之後每28天一次，最長104週)的狼瘡腎炎成年病人進行族群藥物動力學分析。在狼瘡腎炎病人中，由於腎病活躍，belimumab的廓清率剛開始會高於SLE研究中的觀察結果；不過，在治療24週之後及整個後續研究期間，belimumab的廓清率與暴露量都和接受靜脈輸注BENLYSTA 10 mg/kg治療之SLE成年病人中的觀察結果相當。

特殊病人族群

小兒族群：藥物動力學參數是基於一項研究中針對53位小兒病人進行的群體藥物動力學分析所得出的個體參數估計值。在第0、14和28天靜脈輸注10 mg / kg，之後每4週輸注一次，小兒和成人SLE病人的belimumab暴露量相似。在5至11歲組的穩定狀態之幾何平均值C_{max}、C_{min}和AUC值



分別為305 µg/mL · 42 µg/mL和2569 day·µg/mL · 12至17歲組 (n = 43) 分別為317 µg/mL · 52 µg/mL和3126 day·µg/mL 。

老年人(≥65歲)：BENLYSTA曾於少數的老年病人進行研究。族群藥物動力學分析顯示，在整體SLE靜脈輸注試驗中，年齡並未影響belimumab的用量。不過，由於65歲以上的受試者人數很少，因此無法確切排除年齡的影響。

腎功能不全者：目前尚未針對腎功能不全病人進行BENLYSTA藥物動力學的專門研究。在臨床研發階段，BENLYSTA曾於腎功能不全的SLE病人進行研究(261位有中度腎功能不全：肌酸酐清除率 ≥ 30 但 < 60 ml/min；14位有重度腎功能不全：肌酸酐清除率 ≥ 15 但 < 30 ml/min)。相對於藥物動力族群中肌酸酐清除率為中位數的病人(79.9 ml/min)，以群體藥物動力學模組估計各個腎功能不全嚴重度分級之中間數病人的全身清除率降低比例，在輕度腎功能不全者(75 ml/min)為1.4%，中度腎功能不全者(45 ml/min)為11.7%，重度腎功能不全者(22.5 ml/min)為24.0%。雖然蛋白尿(≥ 2 g/day)會增加belimumab的清除率，但其降低肌酸酐清除率的結果反而減少belimumab的清除率，這些影響都還在預期的變異範圍內。因此，腎功能不全病人不需調整劑量。

肝功能不全者：目前尚未針對肝功能不全病人進行belimumab藥物動力學的專門研究。IgG1分子(例如 belimumab)是由蛋白質水解酵素分解代謝，這些酵素廣泛存在於身體各處，不限於肝臟組織。因此，肝功能的變化不太可能會影響belimumab的排除。

體重與身體質量指數(BMI)：由於belimumab劑量是以體重計算，體重過輕者(BMI < 18.5)用量可能會不足，而肥胖者(BMI ≥ 30)用量則可能增加。但因BMI而導致的用量多寡，並未在療效上有相對應的優劣。與接受安慰劑治療的肥胖病人相比，接受10 mg/kg belimumab治療的肥胖病人雖然用量較多，但在整體不良事件發生率與嚴重不良事件上並未增加。不過，肥胖病人較常發生噁心、嘔吐及腹瀉，但這些胃腸不良事件都不嚴重。體重過輕或肥胖病人都不需要調整劑量。

12 臨床試驗資料

SLE

成人的靜脈輸注

BENLYSTA的療效是從兩個隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗來評估，受試者為根據美國風濕病學會(ACR)分類標準臨床診斷為SLE的1,684位病人。符合參加條件的病人必須處於SLE疾病活躍期，其定義為篩選時的SELENA-SLEDAI分數 ≥ 6 且抗核抗體(ANA)檢測呈陽性(ANA滴定量 $\geq 1:80$ 及/或anti-dsDNA陽性 ≥ 30 units/ml)，且正穩定接受SLE治療，其包含下列任一種藥物(單獨或合併使用)：皮質類固醇、抗瘡疾藥物、非類固醇消炎藥或其他免疫抑制劑。除BLISS-76試驗為期76週而BLISS-52試驗為期52週以外，這兩個試驗的設計很相似，亦皆於52週時評估主要療效指標。

試驗族群不包含有嚴重活躍的狼瘡性腎炎或嚴重活躍的中樞神經系統狼瘡病人。

BLISS-76試驗主要在北美與西歐進行。試驗前病人所使用的藥物包括：皮質類固醇(76%；每日 > 7.5 mg者為46%)、免疫抑制劑(56%)與抗瘡疾藥物(63%)。

BLISS-52試驗則在南美、東歐、亞洲與澳洲進行。試驗前病人所使用的藥物包括：皮質類固醇(96%；每日 > 7.5 mg者為69%)、免疫抑制劑(42%)與抗瘡疾藥物(67%)。

試驗前，有52%的病人屬於疾病活躍度較高(SELENA-SLEDAI分數 ≥ 10)。疾病所侵犯的器官區域(試驗前屬於BILAG A或B者)，有59%發生在黏膜皮膚、60%發生在肌肉骨骼、16%發生在血液、11%發生在腎臟、9%發生在血管。

主要療效指標為一種複合評估指標(SLE反應指數，即SRI)。相較於試驗前，若病人第52週時符合下列每項標準，則視為有療效反應：

- SELENA-SLEDAI分數的減少 ≥ 4 分，且
- 沒有出現新的BILAG器官區域分數為A或2個新的BILAG器官區域分數為B，且
- 醫師整體評估(PGA)分數沒有惡化(增加 >0.30 分為惡化)

SLE反應指數可評量在各器官系統皆無惡化情況下之SLE疾病活躍度的改善，或病人的整體情況。

表一、第52週之反應率

Response ¹	BLISS-76			BLISS-52		
	安慰劑 + 標準治療 (n=275)	BENLYSTA 1 mg/kg + 標準治療 (n=271)	BENLYSTA 10 mg/kg + 標準治療 (n=273)	安慰劑 + 標準治療 (n=287)	BENLYSTA 1 mg/kg + 標準治療 (n=288)	BENLYSTA 10 mg/kg + 標準治療 (n=290)
SLE反應指數	34%	41% (p=0.104)	43% (p=0.021)	44%	51% (p=0.013)	58% (p<0.001)
與安慰劑組比較 之勝算比(95% CI)		1.3 (0.9, 1.9)	1.5 (1.1, 2.2)		1.6 (1.1, 2.2)	1.8 (1.3, 2.6)
SLE反應指數個別項目						
SELENA-SLEDAI減少 ≥ 4 分之百分比	36%	43%	47%	46%	53%	58%
BILAG指數未惡化之病人百分比	65%	75%	69%	73%	79%	81%
PGA指數未惡化之病人百分比	63%	73%	69%	69%	79%	80%

¹病人提早退出試驗或曾增加其他藥物 (background medication) 治療者在分析中視為治療失敗。在兩個試驗中，安慰劑組較BENLYSTA組有較高比率之病人是由於此原因而視為治療失敗。

在兩試驗的綜合分析中，試驗前每日接受 >7.5 mg prednisone (或等量)的病人，在第40到52週時，若平均prednisone劑量比試驗前降低 $\geq 25\%$ 至相當於prednisone每日劑量 ≤ 7.5 mg的病人，其比例在BENLYSTA組為17.9%，安慰劑組為12.3%(p=0.0451)。

SLE的復發是根據修訂版的SELENA-SLEDAI復發指數來定義。兩試驗中第一次發生復發的時間中位數，belimumab組較安慰劑組晚發生(110天與84天，勝算比=0.84，p=0.012)。在52週的觀察期當中發生嚴重復發之比例，在BENLYSTA組為15.6%，安慰劑組為23.7%(觀察到的治療差異=-8.1%，風險比=0.64，p=0.0011)。

在綜合分析中，以FACIT疲勞指數評量，發現BENLYSTA相較於安慰劑可以改善疲勞。與試驗前相比，BENLYSTA組在第52週時的平均指數變化，顯著多於安慰劑組(4.70與2.46，p=0.0006)。

在事先指定的次族群中，其主要指標的單變數與多變數分析顯示BENLYSTA對於疾病活躍度較高者最有利，包括SELENA-SLEDAI分數 ≥ 10 、或需要類固醇控制疾病或低補體含量的病人。

事後分析已找出反應率高的次族群，如：試驗前低補體含量與anti-dsNDA呈陽性的病人，這類疾病活躍度較高之族群的結果請見表二所示。其中64.5%的病人在試驗前之SELENA-SLEDAI分數 ≥ 10 。

表二、試驗前低補體含量與anti-dsNDA呈陽性的病人

次族群	anti-dsNDA呈陽性與低補體含量	
BLISS-76與BLISS-52綜合資料	安慰劑 (n=287)	BENLYSTA 10mg/kg (n=305)
第52週時之SRI反應率(%)	31.7	51.5 (p<0.0001)
與安慰劑組之治療差異(%)		19.8
第52週時之SRI反應率(排除補體與anti-dsNDA改變者) (%)	28.9	46.2 (p<0.0001)
與安慰劑組之治療差異(%)		17.3
52週治療期間發生嚴重復發		
發生嚴重復發之病人比例(%)	29.6	19.0
與安慰劑組之治療差異(%)		10.6
第一次發生復發的時間 [風險比(95%信賴區間)]		0.61 (0.44, 0.85) (p=0.0038)
第40到52週時，prednisone劑量比試驗前降低 $\geq 25\%$ 至每日劑量 $\leq 7.5 \text{ mg}^1$	(n=173) 12.1	(n=195) 18.5 (p=0.0964)
與安慰劑組之治療差異(%)		6.3
試驗前至第52週時之FACIT疲勞指數改善(平均值)	1.99	4.21 (p=0.0048)
與安慰劑組之治療差異(平均差異)		2.21
BLISS-76試驗	安慰劑 (n=131)	BENLYSTA 10mg/kg (n=134)
第76週時之SRI反應率(%)	27.5	39.6 (p=0.0160)
與安慰劑組之治療差異(%)		12.1

¹病人試驗前prednisone每日劑量 $> 7.5 \text{ mg}$ 者。

目前執行之臨床試驗顯示對中樞神經系統狼瘡之療效並不顯著。

後來的一個第三期隨機分配、雙盲、安慰劑對照樞紐試驗BEL113750針對東北亞（中國、日本和韓國）的667位紅斑性狼瘡受試者每4週以10 mg/kg劑量靜脈注射BENLYSTA合併標準療法，與安慰劑組比較，評估療效及安全性，盲性試驗期為52週。試驗設計與收納族群都和2項全球性第III期試驗(BEL110751與BEL110752)類似，但BEL113750的納入標準要求較高的SLE疾病活性(BEL110751與BEL110752的要求為SELENA-SLEDAI分數 ≥ 6 ，BEL113750的要求則為SELENA-SLEDAI分數 ≥ 8)。隨

機分配時依照SELENA SLEDAI 分數 ≥ 10 或分數 ≤ 9 、低補體C3 / C4或非低補體C3 / C4以及病人國別分層。受試者依照2:1比例接受BENLYSTA或安慰劑治療。在東北亞受試者的療效結果與先前2個試驗設計相似的靜脈注射BENLYSTA第三期臨床試驗 (BLISS-76和BLISS-52) 一致 (見表三) 。

表三 靜脈注射BENLYSTA第三期臨床試驗和東北亞試驗BEL113750在第52週時之SRI反應率 (%) (DO/TF=NR)

	BLISS-76		BLISS-52		BEL113750	
	安慰劑 N=275	BENLYSTA 10 mg/kg N=273	安慰劑 N=287	BENLYSTA 10 mg/kg N=290	安慰劑 N=226	BENLYSTA 10 mg/kg N=451
反應率, n, (%)	93/275 (33.8)	118/273 (43.2)	125/287 (43.6)	167/290 (57.6)	87/217 (40.1) ^b	240/446 (53.8) ^b
與安慰劑組之 治療差異 (%)		9.41		14.03		13.72
勝算比		1.52		1.83		1.99
與安慰劑組比 較 (95% CI) ^a		(1.07, 2.15)		(1.30, 2.59)		(1.40, 2.82)

DO/TF=NR: 退出試驗/治療失敗=無反應者

a. 以BLISS-76 和 BLISS-52, 勝算比(95% CI) 來自於BENLYSTA組與安慰劑組之間的比較運用邏輯迴歸伴隨共變量計算而得。以個別試驗，共變量包括SELENA SLEDAI 基礎分數(≤ 9 vs. ≥ 10)、蛋白尿基礎濃度(相當於 < 2 克/24 小時 vs. ≥ 2 克/24 小時)和種族 (非洲後裔或美洲原住民後裔vs. 其他)；以 BEL113750，勝算比(95% CI) 和 p值來自於 BENLYSTA組與安慰劑組之間的比較運用邏輯迴歸模式伴隨獨立之變數治療組別, 國別, SELENA SLEDAI 基礎分數(≤ 9 vs. ≥ 10)和補體濃度 (低補體C3/C4 vs. 非低補體C3/C4)。

b. 14位受試者 (安慰劑組9位、BENLYSTA組5位) SELENA SLEDAI 基礎分數 < 4 或者PGA基礎值缺失，因此未列入反應率/組成分析。

次族群分析所觀察到的反應率 (見表三-1) 。

表三-1 次族群分析(MITT Population)在第52週時之主要反應率(%)

	BLISS-76與BLISS-52合併		BEL113750	
	安慰劑 N=562	BENLYSTA 10 mg/kg N=563	安慰劑 N=226	BENLYSTA 10 mg/kg N=451
整體, n/n (%)	218/562 (3)	285/563 (5)	87/217 (4)	240/446 (5)



SELENA SLEDAI 基礎分數, n/n (%)	8.8)	0.6)	0.1)	3.8)
≤9	86/263 (32.7)	98/267 (36.7)	29/94 (30.9)	76/213 (35.7)
≥10	132/299 (44.1)	187/296 (63.2)	58/123 (47.2)	164/233 (70.4)
C3或C4基礎濃度, n/n (%)^b				
非C3或C4低補體 ^b	103/215 (47.9)	98/201 (48.8)	31/61 (50.8)	63/115 (54.8)
至少C3或C4其中之一低補體 ^b	115/347 (33.1)	187/362 (51.7)	56/156 (35.9)	177/331 (53.5)
C3/C4基礎濃度和Anti-dsDNA, n/n (%)				
無至少C3或C4其中之一低補體且Anti-dsDNA陽性 ^{c,d}	127/275 (46.2)	128/258 (49.6)	41/82 (50.0)	84/155 (54.2)
具至少C3或C4其中之一低補體且Anti-dsDNA陽性 ^{b,c}	91/287 (31.7)	157/305 (51.5)	46/135 (34.1)	156/291 (53.6)
國別, n/n (%)				
中國			74/163 (45.4)	187/341 (54.8)
日本			5/20 (25.0)	18/39 (46.2)
韓國			8/34 (23.5)	35/66 (53.0)
日本與韓國			13/54 (24.1)	53/105 (50.5)

c. SRI反應率以n/n (%)表示

d. 低補體以C3/C4 低於正常值之下限定義, 即C3 <0.9 g/L 和 C4 <0.10 g/L

e. Anti-dsDNA 陽性 以≥30 IU/mL定義

以SELENA SLEDAI 分數進行BEL113750試驗主要終點之次族群分析顯示，在第52週時之SRI反應率，SELENA SLEDAI ≥10之次族群反應率高於SELENA SLEDAI ≤9者。此外，在第52週時SRI反應率之次族群分析以 i) C3或C4低補體或ii) C3或C4低補體且anti-dsDNA陽性與未具有這些特徵者相比較，顯示高疾病活性病人具有較高之反應率。以SELENA SLEDAI 分數或C3或C4濃度和Anti-dsDNA分析，BEL113750第52週時之SRI反應率與全球性試驗BLISS-76 和BLISS-52在高或低疾病活性病人所

觀察到的結果相近。

東亞族群 (含台灣病人) 高疾病活性病人的療效結果請見表四所示

表四、BLISS-52試驗東亞族群 (含台灣病人) 高疾病活性病人的療效結果

	BLISS-52試驗東亞族群 (含台灣病人)		BLISS-52試驗東亞族群 (含台灣病人)	
次族群	Anti-dsDNA呈陽性與低補體含量		SELENA SLEDAI $\geq$ 10	
治療組	安慰劑	BENLYSTA 10mg/kg	安慰劑	BENLYSTA 10mg/kg
人數	46	43	31	26
第52週時之SRI反應率 (%)	14 (30.4%)	20 (46.5%)	13 (41.9%)	18 (69.2%)
		0.0823		0.0423
第52週時之SRI反應率 (排除補體與anti-dsDNA改變) (%)	14 (30.4%)	19 (44.2%)	13 (41.9%)	18 (69.2%)
		0.1265		0.0423
第52週治療期間發生嚴重復發病人比例 (%)	10 (21.7%)	10 (23.3%)	9 (29%)	4 (15.4%)
第一次發生嚴重復發的時間風險比 (95%信賴區間)		1.05 (0.44, 2.52)		0.48 (0.15, 1.56)
		p=0.9174		p=0.2219
第40到52週時，Prednisone劑量比基線值降低 $\geq$ 25%至每日劑量 $\leq$ 7.5 mg/day* (%)	人數 n=28	人數 n=25	人數 n=18	人數 n=14
	3 (10.7%)	8 (32%)	1 (5.6%)	3 (21.4%)
		p=0.0775		p=0.2079
相較於基線值，第52週FACIT疲勞指數改善 (LS MEAN)	1.29	5.38	-1.22	4.55
		p=0.0244		p=0.0395

*病人基線值prednisone每日劑量 $>$ 7.5 mg者

主要療效指標及重要次要療效指標結果以粗體字標示。

一項104週隨機分組(1:1)、雙盲、安慰劑對照性第III期研究曾針對448位活動性狼瘡腎炎病人評估於第0、14及28天各一次，之後每28天一次，以1小時的時間靜脈輸注BENLYSTA 10 mg/kg的療效與安全性。病人在篩檢時都經臨床診斷(根據ACR分類標準)確定患有SLE，經切片檢查證實患有第III、IV及/或V類狼瘡腎炎，且患有活動性腎病，並須接受標準治療(皮質類固醇合併[1]使用mycophenolate進行誘導治療與維持治療，或[2]使用cyclophosphamide進行誘導治療，然後使用azathioprine進行維持治療)。這項研究係於亞洲、北美、南美和歐洲進行。病人的中位年齡為33歲(範圍：18至77歲)；大部份(88%)病人為女性。

主要的療效指標為第104週的主要療效腎臟反應(PERR)，其定義為第100週時的下列參數反應經第104週的重複檢測獲得確認：尿液蛋白/肌酸酐比值(uPCR) ≤ 0.7 且估計腎絲球體過濾率(eGFR) ≥ 60 毫升/分鐘/1.73米²，或eGFR較復發前檢測值降低的幅度未 $> 20\%$ 。

重要次要終點指標包括：

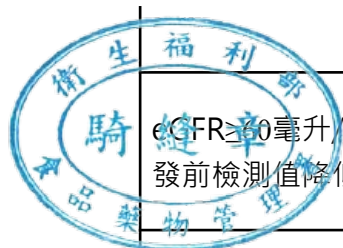
- 完全腎臟反應(CRR)，其定義為第100週時的下列參數反應經第104週的重複檢測獲得確認：
uPCR < 0.5 且eGFR ≥ 90 毫升/分鐘/1.73米²，或eGFR較復發前檢測值降低的幅度未 $> 10\%$ 。
- 第52週的PERR。
- 發生腎臟相關事件或死亡的時間(腎臟相關事件的定義為首度發生末期腎病、血清肌酸酐加倍、腎功能惡化[定義為蛋白尿增加及/或腎功能受損]、或接受禁止採用的腎病相關治療)。

就PERR與CRR終點指標而言，要被認定為反應者，必須從第24週就將類固醇用量降低至 ≤ 10 毫克/日。就這些終點指標而言，病人若提早停止治療、接受禁用藥物的治療或提早退出試驗，即視為無反應者。

在接受belimumab治療的病人中，於第104週達到PERR的病人比例明顯高於安慰劑組。在重要次要終點指標方面，BENLYSTA組也呈現明顯較安慰劑組改善的效果(表五)。

表五、狼瘡腎炎成年病人的療效結果

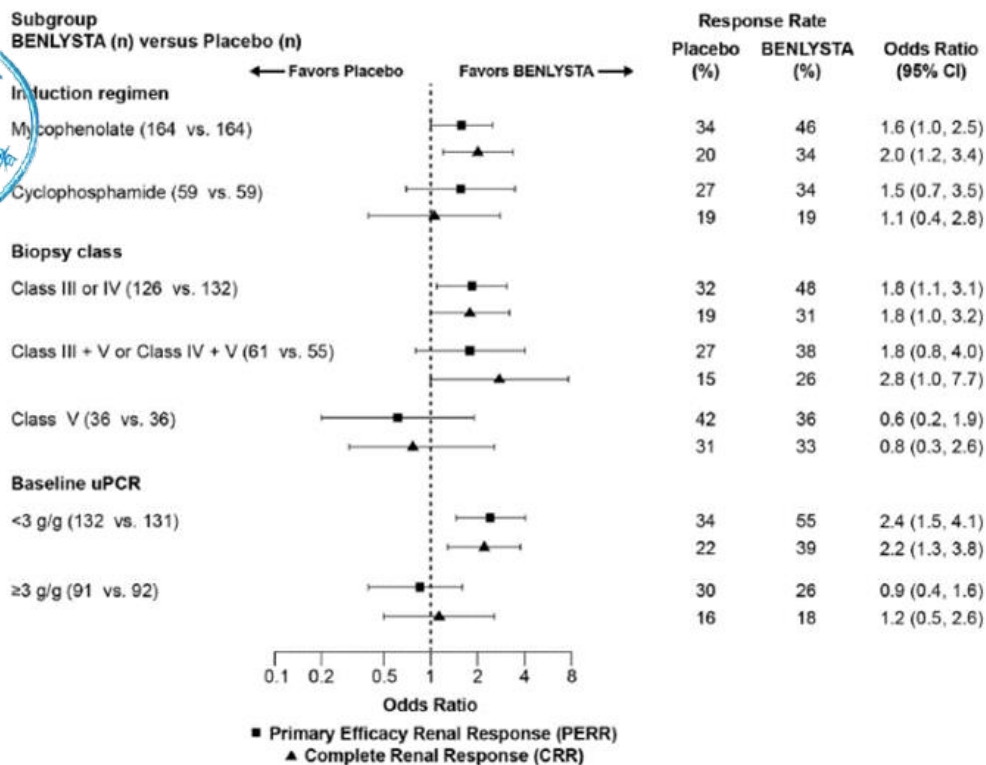
療效指標	安慰劑 N=23	BENLYSTA 10 mg/kg N=223	與安慰劑組之 治療差異	與安慰劑組 比較之 勝算比 /風險比 (95% C I)	P值
第104週PERR ¹ 反應者	32.3%	43.0%	10.8%	OR 1.55 (1.04, 2.32)	0.0311
PERR評估項目					
尿液蛋白/肌酸酐比值 ≤ 0.7	33.6%	44.4%	10.8%	OR 1.54 (1.04, 2.26)	0.0320



				29)	
eGFR $\geq$ 60毫升/分鐘/1.73米 ² ，或eGFR較復發前檢測值降低的幅度未>20%	50.2%	57.4%	7.2%	OR 1.32 (0.90, 1.94)	0.1599
未治療失敗 ²	74.4%	83.0%	8.5%	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
第104週CRR ¹ 反應者	19.7%	30.0%	10.3%	OR 1.74 (1.11, 2.74)	0.0167
CRR評估項目					
尿液蛋白/肌酸酐比值<0.5	28.7%	39.5%	10.8%	OR 1.58 (1.05, 2.38)	0.0268
eGFR $\geq$ 90毫升/分鐘/1.73米 ² ，或eGFR較復發前檢測值降低的幅度未>10%	39.9%	46.6%	6.7%	OR 1.33 (0.90, 1.96)	0.1539
未治療失敗 ²	74.4%	83.0%	8.5%	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
第52週PERR ¹ 反應者	35.4%	46.6%	11.2%	OR 1.59 (1.06, 2.38)	0.0245
¹ 第104週PERR是主要的療效分析項目；第104週CRR、第52週PERR及發生腎臟相關事件或死亡的時間都包含在預設的試驗階層中。 ² 治療失敗：使用計劃書禁止之藥物治療的病人。					

在描述性次族群分析中，分別依誘導治療(mycophenolate或cyclophosphamide)、組織切片分類(第III或IV類、第III+V類或第IV+V類、或第V類)和基礎期uPCR值(<3 g/g或 $\geq$ 3 g/g；事後分析)評估PERR與CRR的發生率(圖1)。

圖1. 各次族群第104週時的PERR與CRR勝算比^{1,2}

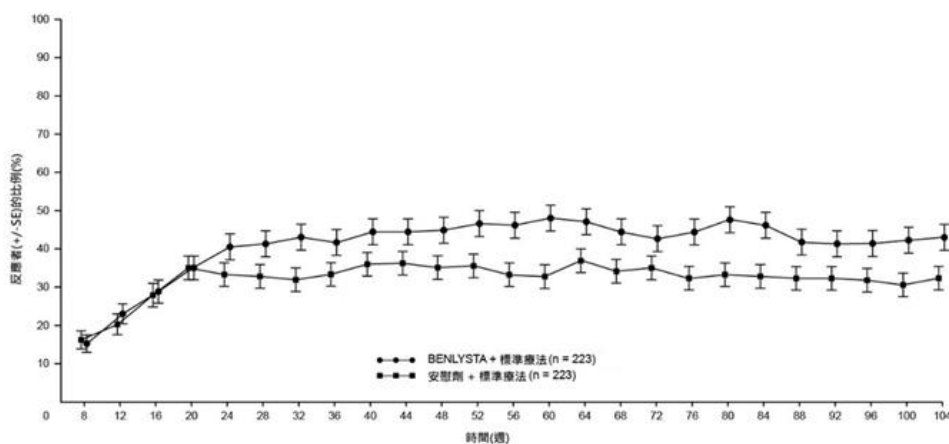


- 1 第III類=局部增生性狼瘡腎炎；第IV類=廣泛增生性狼瘡腎炎；
第V類膜性狼瘡腎炎；第III+V類=混和膜性-局部增生性狼瘡腎炎；
第IV+V類=混和膜性-廣泛增生性狼瘡腎炎。
- 2 基礎期尿中蛋白：肌酸酐比率(uPCR)為事後分析。

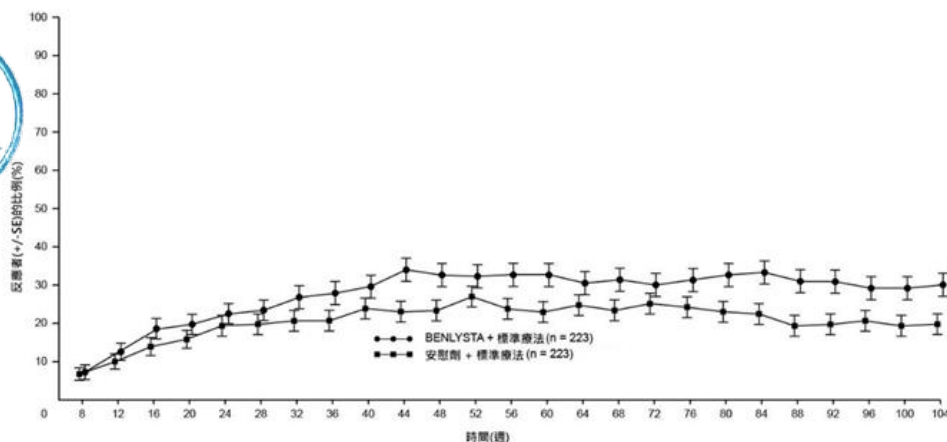
在第24週時，BENLYSTA組達到PERR的病人比例在數值上要高於安慰劑組，且此治療差異可一直維持到第104週。從第12週開始，BENLYSTA組達到CRR的病人比例在數值上即高於安慰劑組，且此數值差亦可一直維持到第104週(圖2)。

圖2. 狼瘡腎炎成年病人各次回診時的反應率

主要療效腎臟反應(PERR)



完全腎臟反應(CRR)



在狼瘡腎炎試驗中，和安慰劑相比較，接受BENLYSTA治療的受試者明顯較不會發生腎臟相關事件或死亡(表六)。

表六、狼瘡腎炎成人病人發生腎臟相關事件或死亡的時間

療效指標	安慰劑+ 標準療法 n=223	BENLYSTA + 標準療法 n=223	與安慰劑組比較的风险 比(HR) (95% CI)
發生腎臟相關事件或死亡 的時間 ¹			
發生事件的病人比例 ² 發生事件的病人數	28.3% 63	15.7% 35	
發生事件的時間 ³			0.51 (0.34, 0.77) P = 0.0014
終點指標的組成 ⁴ 發生事件的病人比例			
末期腎病(ESRD)	0.4%	0.9%	
血清肌酸酐較基礎期加倍	4.0%	0.9%	
腎功能惡化 ⁵	18.4%	8.1%	
腎臟相關治療失敗 ⁶	16.1%	9.0%	
死亡	0.9%	0.4%	
¹ 發生腎臟相關事件或死亡的時間已納入試驗預設之階層。 ² 將死亡(BENLYSTA組1例；安慰劑組2例)從分析中排除時，發生腎臟相關事件的病人比例為BENLYSTA組15.2%，安慰劑組27.4% (HR=0.51；95% CI：0.34，0.78)。 ³ 停止治療、退出試驗、失去追蹤、或發生非關腎臟疾病之治療失敗的受試者皆於事件發生之日進行評估。完成104週治療期的受試者則於第104週回診時進行評估。發生事件之時間的定義為(事件			

發生日減治療開始日加1天)。

4 病人可能發生多次事件；只有第一次事件可計入整體終點指標。

5 腎功能惡化的預設定義為發生蛋白尿增加及/或腎功能損害，其定義為：1)蛋白尿增加(採用單次尿液)：24小時尿蛋白量再現性增加至>1 g/g (如果基礎值為<0.2 g/g)或>2 g/g (如果基礎值介於0.2 g/g與1 g/g之間)或超過基礎值的兩倍(如果基礎值為>1 g/g)；以及2)腎功能損害：eGFR再現性降低>20%伴隨下列至少1種狀況：蛋白尿(>1 g/g)、紅血球圓柱體或白血球圓柱體。

6 腎臟相關治療失敗的預設定義為因判斷狼瘡腎炎控制不佳或為控制腎炎復發而使用禁用的藥物。

在針對發生腎臟相關事件或死亡之時間所進行的描述性次族群分析中，不論誘導治療(mycophenolate或cyclophosphamide)、組織切片分類(第III或IV類、第III+V類或第IV+V類、或第V類；事後分析)和基礎期蛋白尿狀況(<3克/克或≥3克/克；事後分析)，結果都和整體終點指標相符合。治療差異主要是由終點指標中的腎功能惡化及腎臟相關治療失敗所促成。

黑人病人

在隨機(2:1)、雙盲、安慰劑對照的52週臨床第III期/IV期研究(BEL115471)中，對黑人病人靜脈內給予BENLYSTA。評估了448名病人的療效。研究設計與以上總結的樞紐性研究相同：符合條件的病人SELENA-SLEDAI評分≥8，主要療效指標是第52週的SRI反應，改良過的SLEDAI-2K蛋白尿評分(SRI-S2K)。該研究在北美、南美、歐洲和非洲進行。病人中位數年齡為38歲(範圍：18至71歲)，大多數病人(97%)為女性。

接受BENLYSTA治療的病人中達到SRI-S2K反應的黑人病人比例較高，但與安慰劑相比，差異無統計學意義。治療組之間對各別療效指標反應率的比較趨勢與SRI-S2K的反應率基本一致(表七)。

表七、黑人病人在第52週的反應率

反應 ¹	安慰劑 (n=149)	BENLYSTA 10mg/kg (n=298)
SLE反應指數 (SRI-S2K)	41.6%	48.7%
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.40 (0.93, 2.11) (P=0.1068)
SLE反應指數個別項目(SRI-S2K)		
SELENA-SLEDAI-S2K減少≥4分之百分比	42.3%	50.0%
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.46 (0.97, 2.20)
BILAG指數未惡化之病人百分比	62.4%	67.8%
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.24 (0.81, 1.88)
PGA指數未惡化之病人百分比	64.4%	69.5%
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.26 (0.82, 1.93)

¹試驗排除了未接受任一個別項目試驗前評估的受試者 (BENLYSTA組1位) 。

BENLYSTA在黑人病人 (n = 331) 中的安全性與整體人群中BENLYSTA的已知安全性一致。

與其他研究結果一致，高疾病活性的病人 (低補體和anti-dsDNA陽性的基準下，n = 141)，BENLYSTA 10 mg / kg的SRI-S2K反應為45.1%，而安慰劑為24.0% (勝算比 3.00; 95% CI : 1.35, 6.68)。這些結果顯示，在具有高疾病活性的黑人病人上，對BENLYSTA的相對反應更大。

小兒族群

根據ACR分類標準，對93例臨床診斷為SLE的小兒病人進行了一項為期52週隨機、雙盲、安慰劑對照的研究 (PLUTO)，評估BENLYSTA的安全性和有效性。病人患有高疾病活性 SLE疾病，定義為SELENA-SLEDAI ≥ 6 ，且如成人臨床試驗所述，在篩選時之自身抗體為陽性。病人採用穩定的SLE治療方案 (標準療法)，受試者納入標準與成人試驗研究相似。患有嚴重活動性狼瘡腎炎、嚴重活動性中樞神經系統狼瘡、原發性免疫缺陷、IgA缺乏或需要特別照護的急性或慢性感染的病人則被排除在研究之外。該研究在美國，南美，歐洲和亞洲進行。病人中位數年齡為15歲 (範圍為6至17歲)。5至11歲組 (n = 13) 的SELENA-SLEDAI得分為4至13，而12至17歲組 (n = 79) 的SELENA-SLEDAI得分範圍為4至20。大多數病人 (94.6%) 是女性。該研究沒有進行任何統計比較能力的檢定，並且所有數據均為描述性數據。

如成人靜脈輸注試驗中所述，主要療效指標是第52週時的SLE反應指數 (SRI)。與安慰劑相比，接受BENLYSTA的病人中達到SRI反應的小兒病人比例更高。個別項目療效指標的反應與SRI的反應一致 (表八)。

表八、小兒族群第52週的反應率

反應 ¹	安慰劑 (n=39)	BENLYSTA 10 mg/kg (n=53)
SLE 反應指數 (%)	43.6 (17/39)	52.8 (28/53)
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.49 (0.64, 3.46)
SLE反應指數個別項目		
SELENA-SLEDAI減少 ≥ 4 分之百分比	43.6 (17/39)	54.7 (29/53)
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.62 (0.69, 3.78)
BILAG指數未惡化之病人百分比	61.5 (24/39)	73.6 (39/53)
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		1.96 (0.77, 4.97)

PGA指數未惡化之病人百分比

66.7
(26/39)75.5
(40/53)

與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)

1.70 (0.66, 4.39)

¹試驗排除了未接受任一個別項目試驗前評估受試者（安慰劑組1位）。

在經歷嚴重復發的病人中，BENLYSTA組中首次嚴重復發的時間中位數為第150天，而安慰劑組為第113天。

在52週的觀察中，BENLYSTA組17%出現了嚴重的復發，而安慰劑組為35%（觀察到的治療差異=18%；風險比=0.36, 95% CI：0.15, 0.86）。這與成人靜脈輸注臨床試驗的結果相似。

使用國際兒童風濕病學試驗組織/美國風濕病學會（PRINTO / ACR）的青少年SLE反應評估標準，與安慰劑相比，接受BENLYSTA的小兒病人治療改善比例有所提高（表九）。

表九、PRINTO/ACR 第52週的反應率

	在5項指標 ¹ 中至少2項指標有50%改善，且剩餘指標中至少一項不超過30%的惡化程度所佔的病人比例		在5項指標 ¹ 中，至少3項指標有30%改善，且剩餘指標中至少一項不超過30%惡化程度所佔的病人比例	
	安慰劑 n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53	安慰劑 n=40	BENLYSTA 10 mg/kg n=53
Response, n (%)	14/40 (35.0)	32/53 (60.4)	11/40 (27.5)	28/53 (52.8)
與安慰劑組之治療差		25.38		25.33
與安慰劑組比較之勝算比(95% CI)		2.74 (1.15, 6.54)		2.92 (1.19, 7.17)

¹五項PRINTO / ACR指標組成是依據第52週時的變化百分比：Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI得分, 24小時蛋白尿以及小兒生活品質量表-通用核心量表（PedsQL GC）身體功能領域之得分。

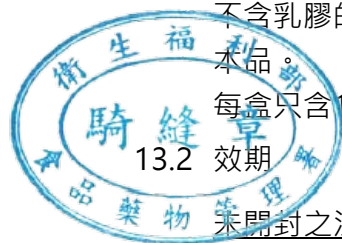
年齡與種族

由於臨床試驗所納入之超過65歲的病人太少，以致於無法從臨床結果中，針對本品於年齡或種族的影響得到有意義的結論。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

不含乳膠的矽化氯丁基橡膠瓶塞及掀開式鋁製密封封口之5 ml Type 1玻璃瓶，含有120 mg的本品。



不含乳膠的矽化氯丁基橡膠瓶塞及掀開式鋁製密封封口之20 ml Type 1玻璃瓶，含有400 mg的本品。
每盒只含120 mg或是400 mg一瓶。

13.2 效期

未開封之注射劑

有效期限標示於包裝上。

調配後的溶液

以注射用水調配後的溶液若沒有立即使用，應冷藏儲存於2°C至8°C，並避免陽光直接照射。

調配且稀釋後的輸注液

以氯化鈉9 mg/ml (0.9%)溶液稀釋後的BENLYSTA輸注液可儲存於2°C至8°C或室溫下(15°C至25°C)。

從開始調配BENLYSTA至輸注完成，不應超過8小時。

13.3 儲存條件

未開封之注射劑

請冷藏儲存(2°C至8°C)。

切勿冷凍。

避免光照，並請儲存於原紙盒包裝內。

本品調配後及稀釋後的儲存條件，請見效期。

15 其他

【不相容性】

Belimumab與5%葡萄糖溶液不相容。

本品僅能與在「調製方式」有提及的產品混合。本品不可與其他醫藥品混合。

廢棄

任何未使用的藥品或廢料，應依當地法規要求丟棄。

版本：GDS20/IP117

日期：07 Jun 2022

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies

©2023 GSK group of companies or its licensor

製造廠

製造廠：GLAXOSMITHKLINE
MANUFACTURING S.P.A.

STRADA PROVINCIALE ASOLANA 90, 43056 SAN POLO DI
TORRILE, PARMA, ITALY

二級包裝廠(委託貼標及置入仿單)
：裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

主成分製造廠：HUMAN
GENOME SCIENCES, INC.

9911 BELWARD CAMPUS DRIVE, ROCKVILLE, MD 20850,
UNITED STATES

藥商

112.12.21

荷蘭葛蘭素史克藥廠股份有限公司

台灣分公司

台北市中正區忠孝西路一段66號23樓

