

祈萊亞® 靜脈輸注用懸浮液
KYMRIAH® Suspension for Intravenous Infusion

風險管理計畫 (公開版)

Risk Management Plan

中文名	祈萊亞®靜脈輸注用懸浮液
英文名	Kymriah®
成分	Tisagenlecleucel
劑型	輸注用細胞懸浮液，供靜脈輸注用
劑量	以單次一次性治療提供 Kymriah®
Local RMP version number	3.0
Version date	04-May-2023
廠商名	台灣諾華股份有限公司

機密文件

未經諾華公司同意不得使用、複製或揭露

內容

1	藥品基本資訊	3
2	計畫目的	3
3	方法	4
4	風險管理計畫定期評估報告	6
5	相關文件	7

1 藥品基本資訊

中文品名	祈萊亞®靜脈輸注用懸浮液
英文品名	Kymriah®
活性成分	Tisagenlecleucel: 使用帶有抗 CD19 嵌合抗原受體(CAR) 基因編碼的慢病毒 (Lentivirus) 載體，以基因修飾方式體外改造的自體 T 細胞。
藥理分類	L01XX71
適應症	- 患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病 (ALL) 的 25 歲以下兒童和年輕成人病人。 - 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的成人病人。 - 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性濾泡性淋巴瘤 (FL) 成人病人。本適應症係依據腫瘤反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。
劑型	輸注用細胞懸浮液，供靜脈輸注用。
劑量	以單次一次性治療提供 Kymriah®
用法用量	兒童和年輕成人 B 細胞急性淋巴性白血病病人的劑量： 50 公斤以下的病人：0.2 至 5.0×10^6 CAR 陽性之活 T 細胞/公斤體重。 - 大於 50 公斤的病人：0.1 至 2.5×10^8 CAR 陽性之活 T 細胞(非依據體重)。 DLBCL 和 FL 病人的劑量： 0.6 至 6.0×10^8 CAR 陽性之活 T 細胞(非依據體重)。
廠商名	台灣諾華股份有限公司

註: 此章節僅提供重點資訊，其他詳細資訊請參閱最新版本仿單。

2 計畫目的

Tisagenlecleucel 是一種自體免疫細胞癌症療法，其涉及用編碼嵌合抗原受體(CAR)的轉殖基因改編病人自身的 T 細胞，以辨識和消除表現 CD19 之細胞。CAR 由識別 CD19 的鼠類單鏈抗體片段，與來自 4-1BB (CD137)和 CD3 zeta 的細胞內訊息傳導結構區域融合。CD3 zeta 對於啟動 T 細胞活化和抗腫瘤活性非常重要，同時 4-1BB 能增強 tisagenlecleucel 的擴增和持久性。在與表現 CD19 之細胞結合後，CAR 傳遞訊息以促進 T 細胞擴增和 tisagenlecleucel 的持久性。

Kymriah®是一種經過基因修飾的自體免疫細胞療法，適用於治療：

- 患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病 (ALL) 的 25 歲以下兒童和年輕成人病人。
- 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的成人病人。
- 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性濾泡性淋巴瘤 (FL) 成人病人。本適應症係依據腫瘤反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

使用該藥品可能發生細胞素釋放症候群 (Cytokine release syndrome)、嚴重神經性不良反應 (Serious Neurological adverse reactions)、感染 (Infections)、Hypogamaglobulinemia、Secondary malignancy 等不良事件及 Kymriah® 對孕婦或胎兒之風險，為監控國內使用 Kymriah® 在治療中帶來的風險，本公司(台灣諾華股份有限公司)制定上市後風險管理計畫 (以下僅簡稱本計畫)。

本計畫目的在上市後安全性風險監控，蒐集產品上市後安全性資料，以及早偵測安全訊號，保護病人用藥安全，非用於取代臨床指引或治療準則。

3 方法

3.1 上市後藥物安全監視 (Pharmacovigilance Plan)

3.1.1 仿單(Package insert)

仿單內容將經過衛生主管機關的評估及確認後，刊載有關藥品之療效及安全性資料。仿單用字淺顯易懂、內容詳盡且容易取得，可提供病人家屬/照護者、醫療專業人員、業者及民眾等使用者使用。仿單上已詳列已知可能發生之不良事件、警語及注意事項，提醒病人和醫療專業人員留意 Kymriah® 相關之風險。

3.1.2 上市後定期藥物安全監視(Routine Pharmacovigilance activities)

- 監控上市後不良事件 (Adverse Reporting)

諾華設立專責藥物安全監視部門，並建立藥物安全監視機制以確保安全性資訊搜集的完整與有效性、定期進行案件評估，安全訊號偵測及問題分析。

所有諾華員工、合同工及合作廠商必需遵循 24 小時內通報藥物不良事件，不論其嚴重性與相關性。不良事件通報來源將包括自發性通報、臨床試驗、主動搜尋文獻等。當諾華藥物安全監視部門獲知案件後，後續將案件彙整於全球藥物安全監視資料庫，若初始報告未獲知足夠訊息時，諾華藥物安全監視部門將主動與通報者追蹤，通報資料完整性需仰賴通報者同意及提供。倘為嚴重案例，將根據嚴重藥物不良反應通報辦法通報全國藥物不良反應通報中心。若為監視中藥品，則所有嚴重及非嚴重案例，皆依藥品安全監視管理辦法列於上市後定期安全性報告 (PSUR)，並遞交食品藥物管理署及全國藥物不良反應通報中心查察。

當 Kymriah® 上市後，原廠及台灣諾華也將持續執行藥物安全監視機制，以不斷更新上市後藥物安全性訊息。

- 安全性訊號偵測 (Signal Detection)

藉由定期審視及分析藥物定期安全性報告(PSUR)之內容，原廠可即早偵測不良事件資料中潛在顯現的訊號。如確認有新的安全訊號(或已知訊號之強度增加)，原廠將評估並採取適當之應對措施，並依法通報衛生福利部食品藥物管理署。

3.1.3 額外藥物安全監視措施(Additional Pharmacovigilance activities)

上市後安全性試驗 CCTL019B2401 – Post-Authorization Safety Study (PASS)

針對患有 B 細胞腫瘤的病人，將執行一項上市後安全性試驗，以進一步蒐集病人接受 Kymriah®療程後之真實世界長期安全性及療效資料。

主要試驗目標(primary objective)為評估 B 細胞腫瘤病人接受 Kymriah®療程後之真實世界長期安全性資料以及發生第二種惡性腫瘤的風險。次要試驗目標(secondary objective)為分析 Kymriah®長期療效性相關資料。

- **試驗設計(Study Design)**

此上市後安全性試驗為一項非干預性試驗(non-interventional study)，將透過間接方式分別分析兩國際性學會 CIBMTR 及 EBMT 蒐集之細胞治療登記試驗資料。因本公司對於此試驗計畫及分析將仰賴 CIBMTR 及 EBMT 此兩學會訂定之登記試驗計畫、資料蒐集及執行結果，此項風險管理計畫內之安全性試驗及時程將有可能依據實際狀況做動態調整。

- **重點時程(Milestones)**

- 第一位試驗病人收案時間(First patient first visit (FPFV))

- 諾華根據 CIBMTR 及 EBMT 的定期資料進行分析，並納入 PSUR 分析當中。

*試驗計畫書之內容將另案檢送。

3.2 藥物管控發放機制 (Controlled Distribution Program)

3.2.1 主旨

- 為了確保病人接受 Kymriah®治療過程的安全及降低於療程中可能產生的風險，預計執行療程之醫療院所、治療中心或執行藥品調劑、注射之相關機構，皆須於事前取得諾華合格認可。
- Kymriah®將只會發送至已完成合格認可並備有可於緊急狀況立即使用藥品 tocilizumab 之醫療院所及治療中心，且此醫療機構內會參與病人療程之相關醫療專業人員也已完成衛教計畫。
- 此藥物管控發放機制主要目的是希望可以將嚴重甚至可能危及生命的不良反應細胞激素釋放症候群(Cytokine Release Syndrome, CRS)及神經毒性事件發生率降至最低。

3.2.2 執行目標族群及發放流程

執行 Kymriah®療程之醫療機構須確保於事前取得合格認可並完成相關醫療專業人員之教育訓練，並備有足夠每一位病人可於緊急狀況立即使用一劑之藥品 tocilizumab 及急救設備，此外，也須確保於八小時內病人有額外數量 tocilizumab 可供使用。

3.3 衛教計畫(Educational Program)

3.3.1 藥局/細胞研究室/治療中心訓練教材 Pharmacy/Cell Lab/Infusion Center Training Material (附件 1)

為了降低因為操作過程不當導致藥品無法使用之機率或可能影響藥品有效性及安全性之風險，教材將會針對藥品收貨、儲存、處理、解凍及注射前準備做加強訓練。

3.3.2 醫療專業人員訓練教材 Healthcare Professional Training Material (附件 2)

- 目的為降低嚴重或危及生命的不良反應細胞激素釋放症候群(CRS)及神經毒性事件的風險，並讓將處方、調劑或施打 Kymriah®之醫療專業人員充分了解當細胞激素釋放症候群或神經毒性事件發生時如何適當做處置。
- 醫療專業人員將提供病人/病人之監護人諮詢有關在某些情況下產品無法成功製造或最終成品不符合規格 OOS(Out of Specification)、須執行過渡性化學治療(bridging chemotherapy)之潛在可能性、於等待產品製造的期間疾病惡化的可能性、發生細胞激素釋放症候群或神經毒性事件的風險及後續處置方式。
- 鼓勵醫療專業人員於細胞治療登記試驗中通報不良事件(AE reporting)之餘，如發現此不良事件與 Kymriah®具相關性，也同步將此不良反應依據本地法規時限通報至衛生主管機關及台灣諾華。

3.3.3 病人須知包 Patient Information Pack: 仿單+病人衛教傳單 Patient Educational Leaflet (附件 3-1)+病人警示卡 Patient Alert Card (附件 3-2)

- 告知病人在某些狀況下，產品無法被成功製造並注射，也可能出現最終成品不符合規格 OOS(Out of Specification)的狀況。
- 告知於等待產品製造的期間，執行過渡性化學治療的可能性、可能發生的不良反應及其間疾病惡化的可能風險。
- 教育病人細胞激素釋放症候群及神經毒性之風險及須尋求醫療協助的時機。
- 提供後續追蹤方面之需求及治療後潛在須住院觀察的相關資訊。

3.4 藥商專業人員訓練計畫

建置台灣諾華員工藥物不良事件通報流程與風險管理基本概念，並藉由內部訓練協助產品銷售與客戶接觸相關人員熟悉 Kymriah®之相關風險。

- 新進人員
提供風險管理計畫基本概念訓練(RMP general concept training)及藥物不良事件的辨識與通報流程(AE reporting training)。並於每年度提供所有員工不良事件通報教育訓練(Annual refresh training)。
- 產品銷售與客戶接觸相關人員
針對諾華內部產品銷售與可能和客戶接觸之相關人員 (e.g. 醫療諮詢專線人員或醫藥學術部門同仁)，提供產品知識相關訓練，內容包含說明產品風險。

4 風險管理計畫定期評估報告

4.1 實施方法說明

藉由以下方式，作為評估未來風險管理計畫策略之修訂與改善。

4.1.1 員工教育訓練

4.1.2 不良反應(ADR)通報情形

4.1.3 Post-Authorization Safety Study (PASS)

4.1.4 治療中心認證教育

4.1.5 醫療人員風險溝通計畫

4.1.6 病人用藥安全指引

4.2 實施方法說明

本計畫目的在上市後定期安全性監控，蒐集產品長期安全性資料，即早偵測安全訊號，保護病人用藥安全。本計畫乃依現有科學知識制定，於計畫執行中仍應依最新之科學知識及計畫執行結果成效必要時修訂，且若法規有修正時，亦隨時依法修訂本風險管理計畫書。

4.3 檢送時程

- 風險管理計畫：依衛生主管機關規範，擬於上市後第二年及第五年時提交報告；如期間 RMP 內容有任何更新，也將呈報衛生主管機關審核。
- 上市後長期觀察性試驗 CCTL019B2401 Interim Study Report

5 相關文件

附件 1 藥局/細胞研究室/治療中心訓練教材 Kymriah Pharmacy Cell Lab Infusion Center Training Material

附件 2 醫療專業人員訓練教材 Kymriah HCP Training Material

附件 3-1 病人須知包_病人衛教傳單 Kymriah Patient Information Pack_Patient Education Leaflet

附件 3-2 病人須知包_病人警示卡 Kymriah Patient Information Pack_Patient Alert Card