

台灣風險管理計畫

Denosumab (XGEVA®)

癌骨瓦 注射液

藥商： 台灣安進藥品有限公司

版本： 2.0

日期： 14 March 2017

目錄

1.	計畫目的.....	4
2.	方法.....	4
2.1	仿單.....	4
2.1.1	採用理由.....	4
2.1.2	執行面.....	4
2.1.3	內容.....	4
2.2	XGEVA (Denosumab) 病患用藥說明書.....	5
2.2.1	採用理由.....	5
2.2.2	執行面.....	5
2.2.3	內容.....	5
3.	安全性風險及藥物安全監視計畫.....	5
3.1	重要已知風險摘要.....	5
3.2	例行藥物安全性監測.....	5
4.	追蹤報告：台灣風險管理計畫進度.....	16
4.1	執行方式.....	16
4.2	提交時程.....	16
5.	相關文件.....	17

表目錄

表 1.	重要已知風險之藥物安全性監測與風險降低措施.....	7
------	----------------------------	---

附件目錄

附件 1.	XGEVA (Denosumab) 台灣仿單.....	18
附件 2.	XGEVA (Denosumab) 病患用藥說明書.....	19
附件 3.	特定不良事件之追蹤問卷.....	20

縮寫表

術語/簡稱	說明
HCP	healthcare professionals
IV	intravenous
ONJ	osteonecrosis of the jaw
PI	package insert
PSUR	periodic safety update report
RMP	risk management plan
TFDA	Taiwan Food and Drug Administration
US	United States

Denosumab (XGEVA®)

台灣風險管理計畫

藥品基本資訊

Denosumab (XGEVA®)

單次使用小瓶，裝有 1.7 毫升皮下注射溶液，含 120 毫克 denosumab (70 毫克/毫升)。

台灣安進藥品有限公司

1. 計畫目的

本風險管理計畫 (RMP) 之目的在於，使用 RMP 中所列出的方法，向病患及醫療專業人員 (HCP) 溝通使用 XGEVA (denosumab) 的相關風險。

2. 方法

提供仿單 (PI) 並發送病患用藥說明書，向病患及醫療專業人員說明 XGEVA (denosumab) 的相關風險。

2.1 仿單

2.1.1 採用理由

患者與醫療專業人員容易取得仿單，上面的用字淺顯易懂。尤其是仿單上的適應症與用途、已知可能發生的不良反應及警語，可讓患者和醫療專業人員留意 XGEVA (denosumab) 的相關風險，並且說明如何預防事件發生。

2.1.2 執行面

每個 XGEVA (denosumab) 的包裝內皆會附上仿單。

此外，患者和醫療專業人員也可以在安進台灣網站 (www.amgen.com.tw) 上取得仿單。

2.1.3 內容

目前的 XGEVA (denosumab) 核准仿單，請參閱

附件 1。

2.2 XGEVA (Denosumab) 病患用藥說明書

2.2.1 採用理由

病患用藥說明書上面的用字淺顯易懂。尤其是病患用藥說明書上的適應症、已知可能發生的不良反應及警語，可讓病患明確理解使用 XGEVA (denosumab) 的可能風險，使他們能通報開立處方的醫師或 HCP，或是向開立處方的醫師尋求協助與諮詢。

2.2.2 執行面

醫療機構購買 XGEVA (denosumab) 時，本公司會連同產品提供充足的用藥說明書紙本給醫療院所，以確保有足量的說明書可供分發。然後，醫療院所會將病患用藥說明書分發給使用 XGEVA (denosumab) 的患者。

此外，患者和醫療專業人員也可以在台灣安進藥品有限公司網站 (www.amgen.com.tw) 上取得患者用藥說明書。

2.2.3 內容

目前的 XGEVA (denosumab) 病患用藥說明書，請參閱 [附件 2](#)。

3. 安全性風險及藥物安全監視計畫

3.1 重要已知風險摘要

根據臨床試驗和上市後試驗得到的結果，適用於台灣 XGEVA (denosumab) 治療的重要已知風險，包括：低血鈣症及顎骨壞死。

3.2 例行藥物安全性監測

安進提出一項全面性全球藥物安全監視計畫，以收集相關資訊，協助進一步評估並探討 XGEVA (denosumab) 相關的重要已知風險及不良反應。本公司將追蹤所有審查規定的安全性疑慮，並且在台灣安進收到安全性資訊時，立刻向當地主管機關通報任何安全性問題。當地通報的安全性事件，會轉送至全球安全性資料庫。定期藥物安全性監測措施包括監測臨床試驗、上市後使用經驗、醫療相關文獻的不良事件，也會監測產品品質問題、產品投訴相關的不良事件。上市後使用經驗的監測遵循國內外規範及準則，收集和分析自發性通報的不良事件。

此外，安進也會建立多項上市後例行安全性監測和評估機制，由全球安全性跨功能團隊定期檢視個別與綜合不良事件資料，彙整為安全性定期報告。在例行藥物安全性監測期間，

安進會執行安進全球安全性資料庫的結構式搜尋、統整並評估系列病例，並遞增式執行定期趨勢分析，以特別留意重要已知風險及其他藥物相關不良反應。安進具備一套完善的詢問處理流程 (包括使用有關特定風險的詳細目標性問卷)，可針對臨床試驗、上市後調查、不良反應病例相關臨床資料，監測重要已知風險。

透過多元且適當的機制取得新的或更新的安全性資料，包括修訂版處方資料和定期報告 (定期安全性報告 [PSUR])。

表 1 摘述 XGEVA (denosumab) 重要已知風險的藥物安全性監測措施及降低風險措施。

表 1.重要已知風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
低血鈣症	Denosumab 會抑制骨質溶蝕，減少鈣質從骨頭釋出至血液的量。XGEVA 可能會引發嚴重低血鈣症，且曾有致死的案例報告。 在臨床試驗中觀察到隨著腎功能不良程度的增加病患低血鈣的風險也跟著升高，通常伴隨著嚴重腎功能不全 (肌酸酐廓清率 30 毫升/分鐘及/或接受透析治療) 及不充分/沒有補充鈣質。	例行藥物安全性監測措施包括： - 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。 - 使用問卷 (附件 3) 進行上市後特定追蹤報告。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： 第 2 節：用法用量 - 第 2.1 節，建議劑量 <u>實質腫瘤骨轉移</u> 應補充鈣質與維生素 D，以治療或預防低血鈣症 [參見警語和注意事項 (5.3)] <u>骨巨細胞瘤</u> 應補充鈣質與維生素 D，以治療或預防低血鈣症 [參見警語和注意事項 (5.3)]。 第 4 節：禁忌 - 第 4.1 節，低血鈣 - 在開始使用 XGEVA 治療之前，應先矯治既有的低血鈣症。[參見警語和注意事項 (5.3)] 第 5 節：警語和注意事項 - 第 5.3 節，低血鈣症 - XGEVA 可能會引發嚴重有症狀的低血鈣症，且曾有報告死亡的案例。在開始使用 XGEVA 治療之前，應先矯治既有的低血鈣症。在以 XGEVA 治療期間，特別是在開始治療後最初的幾個星期，應監測血鈣濃度，並視需要補充鈣、鎂及維生素 D。將 XGEVA 與其他可能會降低血鈣濃度的藥物併用時，應更加頻繁地監測血鈣濃度 [參見不良反應 (6.2)]。請囑咐患者，出現低血鈣症的症狀時，應與醫護專業人員聯絡 [參見禁忌 (4.1)、不良反應 (6.1、6.2) 與病患諮詢須知 (15)]。

表 1.重要已知風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
低血鈣症 (續)			在下列 PI 章節中有降低風險措施 (續)： - 第 5 節：警語和注意事項 (續) - 第 5.3 節，低血鈣症 (續) - 在臨床試驗中觀察到隨著腎功能不良程度的增加病患低血鈣的風險也跟著升高，通常伴隨著嚴重腎功能不全 (肌酸酐廓清率低於 30 毫升/分鐘及/或正在接受透析治療) 及不充分/沒有補充鈣質。應監測血鈣濃度並補充鈣質與維生素 D [參見不良反應 (6.1)、特殊族群之使用 (8.6) 與臨床藥理學 (11.3)]。 - 第 6 節：不良反應 - 下列不良反應除了在下文中會論及之外，在本仿單的其他段落中也有詳細的說明： - 低血鈣症：[參見警語和注意事項 (5.3)]。 - 最常導致停用 XGEVA 的不良反應為骨壞死及低血鈣症。 - 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 <u>源自實質腫瘤之骨轉移</u> 進入試驗的條件包括血鈣濃度 (校正值) 為 8 至 11.5 mg/dL (2 至 2.9 毫莫耳/升)，以及肌酸酐廓清率為 30 毫升/分鐘或更高；曾接受靜脈注射雙磷酸鹽治療的患者，以及有 ONJ 或顎骨骨髓炎之病史、患有須進行口腔外科手術治療之活動性牙齒疾病或顎骨疾病、牙科/口腔手術傷口尚未癒合、或是計劃要進行任何侵入性牙科處置的患者，都被排除於研究之外。在研究期間，每 4 週即監測一次血清生化值 (包括鈣與磷) 含量。建議補充鈣質與維生素 D，但並未要求一定要補充。

表 1.重要已知風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施			
低血鈣症 (續)			在下列 PI 章節中有降低風險措施 (續)：			
			- 第 6 節：不良反應 (續) - 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 (續) - 表 1.特定^a 不良反應 (包含所有嚴重程度) 的每位病患發生率 (試驗 1、2 和 3 的整合結果)			
			<table><tr><td>身體系統</td><td>XGEVA n = 2841 %</td><td>Zoledronic Acid n = 2836 %</td></tr></table>	身體系統	XGEVA n = 2841 %	Zoledronic Acid n = 2836 %
			身體系統	XGEVA n = 2841 %	Zoledronic Acid n = 2836 %	
			<table><tr><td>檢查</td><td></td><td></td></tr><tr><td>低血鈣症^b</td><td>18</td><td>9</td></tr></table>	檢查		
檢查						
低血鈣症 ^b	18	9				
^a 在試驗 1、2 和 3 接受 XGEVA 治療之患者中的通報率至少為 10%，且符合下列任一標準的不良反應： - 接受 XGEVA 治療之患者發生率至少高出 1% 以上，或 - 治療組間的差異 (包括正向與負向差異) 小於 1%，在接受 zoledronic acid 治療之患者中的發生率較安慰劑組高出 5% 以上 (zoledronic acid 的處方資訊) ^b 實驗室檢驗數據，且低於中央實驗室的正常值下限 [鈣為 8.3–8.5 mg/dL (2.075-2.125 毫莫耳/升)，磷為 2.2–2.8 mg/dL (0.71–0.9 毫莫耳/升)] - 嚴重礦物質/電解質異常 有 3.1% 使用 XGEVA 治療的患者和 1.3% 使用 zoledronic acid 治療的患者曾發生嚴重的低血鈣症 (校正後血鈣濃度低於 7 mg/dL 或低於 1.75 毫莫耳/升)。在發生嚴重低血鈣症的患者中，有 33% 曾發生 2 次 (含) 以上的嚴重低血鈣症發作事件，並有 16% 曾發生 3 次 (含) 以上的發作事件 [參見警語和注意事項 (5.3) 及特殊族群之使用 (8.6)]。						

表 1.重要已知風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
低血鈣症 (續)			在下列 PI 章節中有降低風險措施 (續)： ● 第 6 節：不良反應 (續) ● 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 (續) ○ <u>骨巨細胞瘤</u> 在研究期間，每 4 週即監測一次血清生化值 (包括鈣與磷)。試驗中建議補充鈣質與維生素 D，但並未要求一定要補充。 ○ <u>低血鈣症和低磷酸鹽血症</u> 有 2.6% 使用 XGEVA 治療的患者曾發生中度低血鈣症 (校正後血鈣濃度低於 8-7 mg/dL 或低於 2-1.75 毫莫耳/升)。 ● 第 6.2 節，上市後經驗 ○ 以下是核准使用 XGEVA 後經證實的不良反應： ○ 因為上市後的反應是來自數目無法確定的族群，故通常無法正確估算出其發生頻率及建立與曝藥量間的因果關係。 ▪ <u>低血鈣症</u>：嚴重症狀性低血鈣症，包括死亡案例 [參見禁忌 (4.1) 及警語和注意事項 (5.3)]。 ● 第 8 節：特殊族群之使用 ● 第 8.6 節，腎功能不全 ○ 曾在沒有癌症及腎功能程度變異相當大的患者中執行兩個臨床試驗。在第一個試驗中，55 位腎功能程度變異相當大的患者 (範圍從正常到需要透析的末期腎病) 接受單一 60 毫克皮下劑量的 denosumab。

表 1.重要已知風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
低血鈣症 (續)			在下列 PI 章節中有降低風險措施 (續)： - 第 8 節：特殊族群之使用 (續) - 第 8.6 節，腎功能不全 (續) - 在第二個試驗中，32 位嚴重腎功能不全的患者 (肌酸酐廓清率低於 30 毫升/分鐘及/或正在接受透析治療) 被給予二劑 120 毫克皮下劑量的 denosumab，在兩個試驗中都觀察到隨著腎功能不良程度的增加及不充分/沒有補充鈣質，病患發展出低血鈣的風險也跟著較大。96% 患者其低血鈣的嚴重程度為輕度到中度，應監測血鈣濃度並補充鈣質與維生素 D。[參見警語和注意事項 (5.3)、不良反應 (6.3) 及臨床藥理學 (11.3)]。 - 第 15 節：病人諮詢須知 - 請囑咐患者，如果發生下列任一事件，即應與健康照護專業人員聯絡： - 低血鈣症的症狀，包括皮膚感覺異常或肌肉僵硬、抽搐、痙攣或抽筋 [參見禁忌 (4.1)、警語和注意事項 (5.3) 及不良反應 (6.1)]。 除了在 PI 上提供文字說明之外，台灣安進會發送病患用藥說明書，以告知風險 (附件 2)。

表 1.重要已知風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
顎骨壞死	接受 XGEVA 治療的患者可能會發生顎骨壞死，其表現包括顎骨疼痛、骨髓炎、骨炎、骨骼腐蝕、牙齒或牙周感染、牙痛、齒齦潰瘍、或齒齦糜爛。牙科手術後口腔或顎骨持續疼痛或傷口癒合緩慢可能也是顎骨壞死的表現。在針對骨轉移患者所進行的臨床試驗中，較長的 denosumab 曝藥期會有較高的顎骨壞死發生率	例行藥物安全性監測措施包括： - 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 - 所有 denosumab 臨床試驗皆會收集不良反應的資訊，顎骨壞死不良反應會全數交由外部專家團隊審查。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。 - 使用問卷 (附件 3) 進行上市後特定追蹤報告。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： 第 5 節：警語和注意事項 - 第 5.4 節，顎骨壞死 (ONJ) - 接受 XGEVA 治療的患者可能會發生顎骨壞死 (ONJ)，其表現包括顎骨疼痛、骨髓炎、骨炎、骨骼腐蝕、牙齒或牙周感染、牙痛、齒齦潰瘍、或齒齦糜爛。牙科手術後口腔或顎骨持續疼痛或傷口癒合緩慢可能也是 ONJ 的表現。在針對骨轉移患者所進行的臨床試驗中，較長的 denosumab 曝藥期會有較高的 ONJ 發生率[參見不良反應 (6.1)]。在這些 ONJ 患者中，79% 有拔牙、口腔衛生不良或是使用牙齒矯正器這些誘發因子的病史。其他會發生 ONJ 的危險因子包括使用免疫抑制治療、使用血管新生抑制劑、全身性皮質類固醇，糖尿病，及牙齦感染。 - 在開始使用 XGEVA 治療之前及使用 XGEVA 治療期間，應定期進行口腔檢查，並採取適當的口腔預防措施。應囑咐患者保持良好的口腔衛生習慣。使用 XGEVA 治療期間應避免進行侵入性的牙科處置。若要執行侵入性的牙科處置，應考慮暫時中止 XGEVA 治療，目前並沒有資料建議暫時中止治療的適當期間。 - 在使用 XGEVA 期間疑似發生或確定發生 ONJ 的患者應接受牙醫師或口腔外科醫師的照護。對此類患者，以大範圍的牙科手術來治療 ONJ 可能會使病情更加惡化。主治醫師的治療判斷，應依據個別患者的風險與效益評估，做出治療計劃。

表 1.重要已知風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
顎骨壞死 (續)			在下列 PI 章節中有降低風險措施 (續)： - 第 6 節：不良反應 - 下列不良反應除了在下文中會論及之外，在本仿單的其他段落中也有詳細的說明： - 顎骨壞死 [參見警語和注意事項 (5.4)]。 - 最常導致停用 XGEVA 的不良反應為骨壞死及低血鈣症。 - 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 - 源自實質腫瘤之骨轉移 曾接受靜脈注射雙磷酸鹽治療的患者，以及有 ONJ 或顎骨骨髓炎之病史、患有須進行口腔外科手術治療之活動性牙齒疾病或顎骨疾病、牙科/口腔手術傷口尚未癒合、或是計劃要進行任何侵入性牙科處置的患者，都被排除於研究之外。 - 顎骨壞死 在主要治療階段的試驗 1、2 和 3 中，XGEVA 組有 1.8% 的患者確定發生 ONJ (平均暴露期為 12 個月；範圍：0.1–40.5 個月)，zoledronic acid 組也有 1.3% 的患者確定發生 ONJ。對於乳癌 (試驗 1) 及前列腺癌 (試驗 3) 患者的試驗，包含使用 XGEVA 的延伸治療期，在此延伸治療期每 4 週注射一次 120 毫克的 XGEVA (平均整體暴露期為 14.9 個月；範圍：0.1–67.2 個月)。在第一年，以患者-年校正之確診 ONJ 發生率為 1.1%，第二年為 3.7%，之後每一年為 4.6%。發生 ONJ 的中位期間為 20.6 個月(範圍：4–53 個月)。[參見警語和注意事項 (5.4)]。

表 1.重要已知風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
顎骨壞死 (續)			在下列 PI 章節中有降低風險措施 (續)： - 第 6 節：不良反應 (續) - 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 (續) - 顎骨壞死 (續) 在安慰劑控制組、延伸治療期最長達 7 年的臨床第三期試驗，評估 XGEVA 對非轉移性前列腺癌之病患 (未曾接受 XGEVA 治療之病患族群) 可避免其骨轉移現象。第一年，以患者-年較正之確診 ONJ 發生率為 1.1%，而第二年為 3.0%，之後每一年為 7.1%。 - 骨巨細胞瘤 試驗 5 排除有 ONJ 或顎骨骨髓炎之病史、患有須進行口腔外科手術治療之活動性牙齒疾病或顎骨疾病、牙科/口腔手術傷口尚未癒合、或者計畫要進行任何侵入性牙科處置的患者。 接受 XGEVA 治療之骨巨細胞瘤患者的不良反應特性與試驗 1、2 和 3 的報告相當，最常見的不良反應 (每位患者的發生率 $\geq 10\%$) 為關節痛、頭痛、噁心、背痛、疲倦以及四肢疼痛，最常見的嚴重不良反應為顎骨壞死和骨髓炎 (每位患者的發生率 0.7%)；導致停用 XGEVA 的最常見嚴重不良反應為顎骨壞死 (每位患者的發生率 0.7%) 以及牙齒膿瘍或牙齒感染 (每位患者的發生率 0.7%)；骨骼發育成熟之青少年和成人的不良反應特性相當。

表 1.重要已知風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
顎骨壞死 (續)			在下列 PI 章節中有降低風險措施 (續)： • 第 6 節：不良反應 (續) • 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 (續) ○ 顎骨壞死 (ONJ) 在試驗 4 和 5 中，接受 XGEVA 治療的 304 位患者中有 4 位 (1.3%) 經確認發生 ONJ，發生 ONJ 的中位期間為 16 個月 (範圍：13 –20 個月) [參見警語和注意事項 (5.4)]。 • 第 15 節：病患諮詢須知 ○ 請囑咐患者，如果發生下列任一事件，即應與健康照護專業人員聯絡： ▪ ONJ 的症狀，包括顎骨、口腔或牙齒疼痛、麻木、腫脹或流出液體 [參見警語和注意事項 (5.4) 及不良反應 (6.1)]。 除了在 PI 上提供文字說明之外，台灣安進會發送病患用藥說明書，以告知風險 (附件 2)。

4. 追蹤報告：台灣風險管理計畫進度

4.1 執行方式

XGEVA (denosumab) 的前許可證持有者，荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司，同意於 XGEVA (denosumab) 獲得許可後第 2 年和第 5 年，向 TFDA 提交進度報告，以便評估 RMP 的效果。台灣安進將持續發送病患用藥說明書，並執行安全風險監測。

4.2 提交時程

不適用，XGEVA (denosumab) 第 2 年和第 5 年的報告已分別於 2014 年 5 月 28 日及 2016 年 12 月 22 日提交。

5. 相關文件

附件 1.XGEVA (Denosumab) 台灣仿單
(最新核准版本)

附件 2.XGEVA (Denosumab) 病患用藥說明書
(目前版本)

附件 3.特定不良事件之追蹤問卷

提供下列聚焦問卷：

- 低血鈣症不良事件問卷
- 顎骨壞死不良事件問卷