

諾健生[®] 靜脈懸液注射劑

ZOLGENSMA[®] Suspension for Intravenous Infusion

風險管理計畫

Risk Management Plan

中文名	諾健生 [®] 靜脈懸液注射劑
英文名	ZOLGENSMA [®] Suspension for Intravenous Infusion
成分	Onasemnogene abeparvovec
劑型	靜脈懸液注射劑
劑量	2×10^{13} vector genomes/mL
Local RMP version number	2.2
Version date	30-JUN-2023
Related EU RMP version number	2.2
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	5
3	方法	5
4	風險管理計畫定期評估報告	10

1 藥品基本資訊

中文品名	諾健生 [®] 靜脈懸液注射劑
英文品名	ZOLGENSMA [®] Suspension for Intravenous Infusion
成分	Onasemnogene abeparvovec
藥理分類	M09AX09
適應症	治療兩歲以下，經基因確診之 SMA 脊髓性肌肉萎縮症病人，其 SMN2 為 2 或 3 套，但不適用於已使用呼吸器每天 12 小時以上且連續超過 30 天者。
劑型	靜脈懸液注射劑
劑量	2×10^{13} vector genomes/mL
用法用量	僅適用於單劑靜脈輸注。 病人將接受一劑名義劑量為 1.1×10^{14} vg/kg 的 onasemnogene abeparvovec。根據病人的體重決定總容積。 (表 1)提供體重介於 2.6 至 21.0 kg 間病人的建議劑量。
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。

表 1 根據病人體重決定之建議劑量

病人體重範圍(kg)	劑量(vg)	總劑量容積 ^a (mL)
2.6 – 3.0	3.3×10^{14}	16.5
3.1 – 3.5	3.9×10^{14}	19.3
3.6 – 4.0	4.4×10^{14}	22.0
4.1 – 4.5	5.0×10^{14}	24.8
4.6 – 5.0	5.5×10^{14}	27.5

病人體重範圍(kg)	劑量(vg)	總劑量容積 ^a (mL)
5.1 – 5.5	6.1×10^{14}	30.3
5.6 – 6.0	6.6×10^{14}	33.0
6.1 – 6.5	7.2×10^{14}	35.8
6.6 – 7.0	7.7×10^{14}	38.5
7.1 – 7.5	8.3×10^{14}	41.3
7.6 – 8.0	8.8×10^{14}	44.0
8.1 – 8.5	9.4×10^{14}	46.8
8.6 – 9.0	9.9×10^{14}	49.5
9.1 – 9.5	1.05×10^{15}	52.3
9.6 – 10.0	1.1×10^{15}	55.0
10.1 – 10.5	1.2×10^{15}	57.8
10.6 – 11.0	1.21×10^{15}	60.5
11.1 – 11.5	1.27×10^{15}	63.3
11.6 – 12.0	1.32×10^{15}	66.0
12.1 – 12.5	1.36×10^{15}	68.8
12.6 – 13.0	1.44×10^{15}	71.5
13.1 – 13.5	1.49×10^{15}	74.3
13.6 – 14.0	1.54×10^{15}	77.0
14.1 – 14.5	1.59×10^{15}	79.8
14.6 – 15.0	1.65×10^{15}	82.5
15.1 – 15.5	1.71×10^{15}	85.3
15.6 – 16.0	1.76×10^{15}	88.0
16.1 – 16.5	1.82×10^{15}	90.8
16.6 – 17.0	1.87×10^{15}	93.5
17.1 – 17.5	1.93×10^{15}	96.3
17.6 – 18.0	1.98×10^{15}	99.0
18.1 – 18.5	2.04×10^{15}	101.8
18.6 – 19.0	2.09×10^{15}	104.5
19.1 – 19.5	2.15×10^{15}	107.3
19.6 – 20.0	2.20×10^{15}	110.0
20.1 – 20.5	2.26×10^{15}	112.8
20.6 – 21.0	2.31×10^{15}	115.5

^a 注意：依照體重決定每個套組的小瓶數量和所需的套組數量。劑量容積係以病人體重範圍上限計算。*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

Zolgensma[®]是一種在人類運動神經元存活(SMN)蛋白上表現的基因療法藥品，用於治療兩歲以下，經基因確診之 SMA 脊髓性肌肉萎縮症病人，其 SMN2 為 2 或 3 套，但不適用於已使用呼吸器每天 12 小時以上且連續超過 30 天者。Zolgensma[®]為非複製的重組型第 9 血清型腺相關病毒載體(AAV9)，內含 SMN 基因的 cDNA，並受到巨細胞病毒增強子/雞 β 肌動蛋白混合啟動子控制。

Onasemnogene abeparvovec 為利用重組 DNA 技術在人類胚胎腎細胞所製造的產品。

Zolgensma[®]為基因療法藥品，使用該藥品可能導致肝毒性、血小板減少及心臟相關等不良事件，為監控國內使用 Zolgensma[®]在治療中帶來的風險，本公司(台灣諾華股份有限公司)制定諾健生[®]靜脈懸液注射劑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定期安全性監控，蒐集產品長期安全性資料，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。

本次因應衛生主管機關最新核定之產品適應症、用法用量、仿單內容及最新發布之 EU RMP v2.2 版本更新風險管理計畫；另總公司更新相關追蹤表 Targeted Follow-up checklist 版本詳如附件 1-1 至 1-5，擬一併更新此風險管理計畫。

3 方法

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

3.1.1 仿單(Package insert)

仿單內容乃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及警語、丟棄與處理的注意事項，提醒病人家屬/照護者和醫療專業人員留意 Zolgensma[®] 相關之風險。

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

- **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、約聘員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，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。

在 Zolgensma[®] 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，原廠可及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)，總公司將評估並採取適當之應對措施，並通知台灣諾華公司依法通報衛生福利部食品藥物管理署(如:仿單更新，發放醫療專業人員通知信函等)，以求病人獲得最佳的險益比。

3.2 國內 Zolgensma Registry Study

3.2.1 試驗資訊

計畫名稱	脊髓性肌肉萎縮症 (SMA) 確診患者的前瞻性長期登錄庫試驗
TFDA 核准執行時間	29-Jun-2021
計畫編號	AVXS-101-RG-001

3.2.2 主要試驗目標 (Primary objectives):

- 評估 SMA 治療的療效。(To assess the effectiveness of treatments for SMA)
- 評估 AVXS-101 長期安全性。(To assess the long term safety of AVXS-101)
- 了解使用 AVXS-101 治療之 SMA 病人關於血小板低下、肝臟損傷、神經節病變、血栓性微血管病變及心臟不良事件之風險。(To characterize the risk of thrombocytopenia, hepatotoxicity, ganglionopathy, thrombotic microangiopathy, and cardiac adverse events (AEs) in SMA patients treated with AVXS-101)
- 評估 SMA 病人之整體存活率。(To assess overall survival of all patients with SMA)

3.2.3 次要試驗目標 (Secondary objectives):

- 評估醫療照護利用率。(To assess healthcare utilization)
- 評估病人照顧者之負擔。(To assess caregiver burden)
- 評估病人功能獨立性之狀況。(To assess patient functional independence)

3.3 衛教計畫-治療照護者指南 Caregiver information guide

3.3.1 執行目的:

為降低病人於施打 Zolgensma[®]後可能產生之風險並加強照護者對於風險的了解，藉由發放衛教資料的方式以教育病人或/及其照護者相關注意事項，並針對「肝毒性」、「血栓性微血管病變」等風險及其他注意事項(如: 併用類固醇治療、輸注藥物後嘔吐、感染之症狀及表徵等)加強提醒。

3.3.2 目標族群:

計畫接受 Zolgensma[®]治療或已完成治療病人之照護者

3.3.3 執行方式:

(1) 主要透過行銷部門同仁 (例如: 產品經理)將治療照護者指南(附件 2)交付醫師，再透過醫師轉交給病人或其照護者。

(2) 如遇特殊狀況 (例如: COVID-19 疫情影響) 以致行銷部門同仁無法當面轉交指南予醫師，將會尋求其他替代發放方式 (例如: 郵寄治療照護者指南至醫療院所) 以確保病人及其照護者能於不延遲的狀況下取得衛教資料。

3.4 醫療人員溝通計畫-醫療人員手冊 Healthcare professional guide

3.4.1 執行目的:

為降低病人於施打 Zolgensma[®]後可能產生之風險並強化醫療人員對於風險的了解，藉由發放衛教資料的方式以增進醫療人員對「肝毒性」、「血栓性微血管病變」等風險及其他注意事項之認知(如: 併用類固醇治療、輸注藥物後嘔吐、感染之症狀及表徵等)。

3.4.2 目標族群:

使用 Zolgensma[®]進行臨床治療之醫師。

3.4.3 執行方式:

(1) 主要透過行銷部門同仁 (例如: 產品經理)將醫護人員手冊(附件 3)交付使用 Zolgensma[®]進行臨床治療之醫師。

(2) 如遇特殊狀況 (例如: COVID-19 疫情影響) 以致行銷部門同仁無法當面轉交該手冊予醫師，將會尋求其他替代發放方式 (例如: 郵寄醫護人員手冊至醫療院所) 以確保醫師能於處方藥品前取得衛教資料。

3.5 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，並藉由內部訓練協銷售員工熟悉 Zolgensma 之相關風險。

- 新進員工
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)。
- 銷售員工
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

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 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，及早偵測安全訊號，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。

4.2 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；倘 Targeted follow-up checklist 若有非行政相關的重要內容變更，均會送署備查。
- 上市後長期觀察性試驗 Study Report：擬每兩年提交一次報告

註：因上市後長期觀察性試驗之定期報告擬於每兩年繳交，無法與 RMP 成效報告遞交時程一致，定期報告將獨立於 RMP 報告外，單獨檢送定期報告至試驗結束。

