

台灣風險評估暨管控計畫

LEMTRADA®

任力達®

107. 7. 26

alemtuzumab 12mg
濃縮輸注液



版本： 1.1

日期： 2018 年 6 月 6 日

賽諾菲股份有限公司

I. 目標

LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫的目標為，藉由適當的教育材料來推廣有關病人用藥諮詢、監測與風險管理之重要訊息，進而減少發生 LEMTRADA 相關自體免疫疾病（即：免疫性血小板低下症(ITP)、甲狀腺疾病與腎病，包括抗腎絲球基底膜(anti-GBM)病變)、輸注反應、嚴重感染（包括 HBV、HCV 和結核菌）與惡性腫瘤之風險，方法包括：

- 告知病人 LEMTRADA 相關自體免疫疾病（即：ITP、甲狀腺疾病與腎病，包括抗腎絲球基底膜病變）、輸注反應、嚴重感染（包括 HBV、HCV 和結核菌）與惡性腫瘤之嚴重風險，以及進行基期與定期監測的需要。
- 告知醫療人員 LEMTRADA 相關自體免疫疾病（即：ITP、甲狀腺疾病與腎病，包括抗腎絲球基底膜病變）、輸注反應、嚴重感染（包括 HBV、HCV 和結核菌）與惡性腫瘤之嚴重風險、針對這些風險進行病人用藥諮詢的需要，以及進行基期與定期監測的需要。

II. 台灣風險評估暨管控計畫項目

A. 病人用藥須知

採用病人用藥須知以協助病人了解 LEMTRADA 治療、與 LEMTRADA 相關之可能風險、定期監測與留意相關症狀的重要性，以及若發生這些徵象或症狀時的最佳處理方式。

執行：

1. LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫病人用藥須知，將由主治醫師發給病人。
2. 賽諾菲將確保醫師同意與病人或病人照護者一同檢閱 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫病人用藥須知。

B. 教育宣導計畫

賽諾菲將進行以下教育宣導計畫，提升專業醫護人員對 LEMTRADA 相關風險、定期監測及病人用藥諮詢之必要性的認知與了解，並藉由早期發現與及時治療病人，將重大醫療情況的風險降至最低。

執行：

1. 仿單內之說明：仿單內已提供有關自體免疫疾病（即：免疫性血小板低下症(ITP)、甲狀腺疾病與腎病，包括抗腎絲球基底膜(anti-GBM)病變）、輸注反應、嚴重感染（包括 HBV、HCV 和結核菌）與惡性腫瘤風險之章節，用以告知專業醫護人員及病人。

2. 當賽諾菲參與台灣神經學學會之研討會，並於該會議展示 LEMTRADA 上市藥品資訊時，賽諾菲將分發仿單、LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員指南、病人用藥須知及專業醫護人員檢核表。
3. 對於(1)有可能開立 LEMTRADA 但還未完成 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫認證(2)自發性詢問如何完成 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫認證之醫師，賽諾菲將先提供仿單、LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員指南、病人用藥須知及專業醫護人員檢核表供其參考。
4. 因台灣為肝炎及結核病流行區域，賽諾菲將準備結核病與病毒性肝炎用藥前篩檢及用藥後追蹤建議，與醫師溝通。

所有病人在接受 LEMTRADA 治療前，應先接受完整結核病與病毒性肝炎篩檢評估

結核病：

對於結核病，本公司建議病患在接受 LEMTRADA 治療前應依照本國指引做結核病篩檢評估，若為活動性結核病患，醫師應考慮延緩至結核病病況完全控制後再使用 LEMTRADA。

TB 篩檢建議和特定 TB 檢測

- a. 每位病患應接受結核病風險評估 (Tuberculosis risk assessment 或簡稱 TB risk assessment)，包括過去曾有結核桿菌感染、結核病治療病史、結核感染徵候及症狀 (signs and symptoms of TB infection)、結核病人接觸史、目前正在使用免疫調節藥品 (current immunomodulator drugs)、理學檢查、結核菌素皮內測試 (Tuberculin Skin Test ; TST)、胸部 X 光檢查 (Chest X Ray, CXR) 等以排除活動性結核病 (含肺外結核) 或潛伏結核感染 (Latent TB infection; LTBI) 的可能性。
- b. 為了提高潛伏結核感染暨肺外結核感染篩選成效，或考量皮膚狀態不方便使用 TST 者 (如乾癬患者等)，建議可用 Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) 來取代 TST。
- c. 若病患有活動性感染 (包括肺外結核)，則醫師應考慮延遲 LEMTRADA 之治療，直至感染狀況已被完全控制。活動性結核感染病患應被通報及接受完整的抗結核藥物治療，並與結核病專家密切合作確保治療之正確與有效性。

- d. 根據衛生福利部疾病管制署於 2013 年 8 月出版之結核病診治指引第五版，第十章潛伏結核感染之治療“結論”段，潛伏結核感染治療對象為：愛滋病毒感染者和接受 anti-lymphokines 及其他免疫抑制治療者，TST 反應 ≥ 5 mm，且無臨床結核病證據；此外，在第八章、兒童結核病診療指引亦提及，在 HIV 感染、惡性疾病、器官移植與其他免疫功能不全病患（包括類固醇治療劑量相當於 15 mg/day prednisolone 以上超過一個月）者，將 TST 反應 ≥ 5 mm 視為陽性反應。對於不屬於上述患者，TST 反應之陽性標準請參考疾病管制署出版之最新結核病診治指引。
- e. 結核病人常以肺外結核為發病徵狀，臨床表現多樣化，有賴臨床醫師提高警覺，以臨床症狀和理學檢查小心追蹤，即使是懷疑肺外結核，仍應完整評估肺內結核及完成相關流程。只要有任何結核病的懷疑，即須及時安排適當檢查，並以組織病理暨培養來診斷肺外結核。
- f. 如臨床懷疑有活動性疾病，但檢體耐酸性塗片為陰性，可做結核菌核酸增幅檢驗(nucleic acid amplification test, NAA test)，執行聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)可提早診斷或排除活動性疾病。診斷方式請參見結核病診治指引第五版第三章結核病的診斷（網路版）
(<http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=89B930C89C1C71CF&nowtreeid=6744C19C09435458&tid=B02B73C3D6F15437>)。
- g. 對胸部 X 光疑似纖維化肺結核病灶者，如未曾接受過完整抗結核治療，建議仍應採集痰液進行結核菌檢查，以排除活動性結核病的可能性，並由結核病專家綜合判斷後續治療方式。
- h. 依 TST、IGRAs 結果及胸腔 X 光檢查結果，原則上，若 TST ≥ 5 mm 或 IGRAs 陽性，胸腔 X 光沒有結核病灶且身體檢查無肺外結核之疑慮，病人應接受潛伏結核感染治療；其他情況，若醫師及病患選擇不接受潛伏結核感染治療，應將原因明確記載於病歷。
- i. 僅依靠 TST 與 IGRAs 檢驗結果為陰性或結果不明（indeterminate 或 borderline），並無法完全排除活動性結核病或 LTBI，仍需考量臨床症狀及胸腔 X 光檢查結果。由於 TST 與 IGRAs 對活動性結核病的診斷率都不高，因此只要臨床懷疑活動性結核病即須進行組織病理及微生物學檢查，以排除活動性結核病。

潛伏結核感染之治療建議

- a. 考量在臺灣 TB 對異菸鹼醯肼(Isoniazid, INH)之抗藥性比率及為避免產生更多立復黴素(Rifampin)抗藥性後，潛伏結核感染之治療建議為 INH 9 個月。
- b. 潛伏結核感染病人可在一至兩個月的 INH 治療後，開始使用 LEMTRADA，但仍須完成 INH 9 個月療程。
- c. 醫師為病人治療潛伏結核感染時，請以 ICD-9：795.5 或 ICD-10：R76.1 作為主診斷，不要以 ICD-9：010-018 或 ICD10：A15-A19 等結核病診斷碼來醫療，以避免受罰及年度統計漏通報的困擾。
- d. 潛伏結核感染治療可降低結核病發病之風險，但仍不能保證接受 LEMTRADA 或其他免疫抑制治療者日後不會再感染而發病，故治療期間都須密切追蹤，至 LAMTRADA 最後一次用藥後的 12 個月。

療程中即時發現結核病再復發（TB reactivation）之追蹤建議：

- a. 每個月密切觀察結核病臨床症狀及徵候，並進行理學檢查。
- b. 每 6 個月進行一次胸部 X 光檢查。
- c. 針對 TST<5mm 或 IGRA 陰性，醫師評估後，沒接受潛伏結核感染治療者，每年針對陰性的結果進行再次篩檢，例如：治療前 TST 陰性，或 IGRA 陰性，則在一年後分別進行 TST 或 IGRA 篩檢，以確定該病患在接受 LEMTRADA 治療期間，未因為發生新的潛伏結核感染而有機會迅速發展成活動性結核病。
- d. 有任何結核病的懷疑時，及時安排適當的檢查，並會診結核病專家。
- e. LEMTRADA 治療期間，發現活動性結核病患者，病人除需接受抗結核病藥物治療外，必須依法通報不良事件及法定傳染病，以避免受罰。若患者有上呼吸道症狀，請配戴外科口罩以避免傳播。
- f. 衛生福利部疾病管制署之結核病診治指引若有更新版本，應再評估風險監控計畫是否須進行調整。

病毒性肝炎：

由於活動性或慢性肝炎之病人已排除於 LEMTRADA 的臨床試驗之外，本公司對於 HBV/HCV 再活化與 LEMTRADA 治療之間的關連並沒有相關數據，鑑於 B 型肝炎及 C 型肝炎在我國之高盛行率，本公司建議病人開始使用 LEMTRADA 之前應先進行 HBV/HCV 篩檢評估，並且，包括 HBsAg、anti-HBs、anti-HBc 和 anti-HCV 的檢測，如必要時應檢測 HBV-DNA 和 HCV-RNA。對於病毒量高或是有肝功能異常之患者，

應會肝炎專家。每位患者在使用前均應審慎評估，經正確教育與瞭解風險後才能開始使用。

a. B 型肝炎及 C 型肝炎患者未經良好控制之下，不宜使用 LEMTRADA。

b. 對於經評估於臨床上必須使用本藥品之 B 型肝炎、C 型肝炎患者：

i. 本計畫視同一密切監視藥品使用風險與管控，每位欲使用本藥品之 B 型肝炎、C 型肝炎患者均需經審慎評估，血清 ALT/AST 檢測值應在正常值上限兩倍以內，並且被教育正確用藥並了解用藥須知後才能開始使用本藥品。

ii. 本計畫提供「病人用藥須知」。

c. B 型肝炎和 C 型肝炎帶原者接受 LEMTRADA 治療後之追蹤評估建議（相關臨床評估及篩查方式，亦可參考其他醫學文獻或相關醫學會公布之最新建議）：

i. LEMTRADA 用藥後評估：

1) 檢測肝功能指數：例如 Alanine aminotransferase(ALT)、aspartate aminotransferase (AST)

2) B 型肝炎帶原者：HBeAg、Anti-HBe、HBV-DNA

3) C 型肝炎帶原者：視情況檢測 HCV-RNA

4) 進行腹部超音波與血清胎兒蛋白(α -fetoprotein)檢查

5) 必要時會診肝炎專家

ii. LEMTRADA 治療期間：

1) 宜密切觀察肝炎症狀及徵候，並進行理學檢查、必要時作肝生化與實驗室檢驗（例如 AST、ALT、total bilirubin、HBeAg、Anti-HBe）；視病情需要執行腹部（肝臟）超音波檢查及 α -fetoprotein 之定量。其中 AST、ALT 應至少每三個月追蹤一次，至 LAMTRADA 最後一次用藥後的 12 個月，必要時加測 HBV-DNA 或 HCV RNA。

2) 若發現有肝炎惡化之跡象，乃至進行性病灶（肝硬化或肝癌）之可能，即應會診肝炎專家評估治療。

若病患符合下列任一項條件，則需暫時停止使用 LEMTRADA，並會診肝炎專家評估治療：

- ALT (GPT) $\geq$ 3 倍正常值

- 若患者為 B 肝帶原者，當 ALT (GPT) ≥ 2 倍正常值且血清 HBV DNA 量較使用 LENTRADA 前增加 10 倍（一個 log10）以上時，建議停藥並會診肝炎專家治療。
- 若患者為 C 肝帶原者，當 ALT (GPT) ≥ 2 倍正常值且血清 HCV RNA 量較使用 LENTRADA 前增加 10 倍（一個 log10）以上時，建議停藥並會診肝炎專家，密切追蹤。
- total bilirubin ≥ 2 mg/dL
- PT 延長 ≥ 3 秒時

C. 特殊風險預防措施

1. 賽諾菲將確保 LEMTRADA 只能在地區醫院等級以上，且具備急重症專科、風溼免疫專科、腫瘤專科、感染專科與腎臟專科等專業科別之醫院使用。
2. LEMTRADA 僅限於具有中華民國神經專科醫師資格之醫師開立。
3. 賽諾菲將準備一套 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫訓練資料，所有與 LEMTRADA 治療相關之風險包括自體免疫疾病、輸注反應、嚴重感染與惡性腫瘤，以及症狀發生時之處置與基期及治療後定期之追蹤都會包含在此訓練資料中。
4. 開立 LEMTRADA 之醫師及執行 LEMTRADA 輸注的護理團隊必須經過特定教育訓練與認證：
 - a. 為完成認證程序並加入 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫以開立 LEMTRADA，醫師必須：
 - i. 接受並完成賽諾菲所提供的面對面 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫訓練。
 - ii. 完成並提交 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫醫師登錄表以加入 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫。
 - b. 當醫師通過認證，則必須同意：
 - i. 藉由下列方式協助病人加入 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫：
 - 1) 與病人或病人照護者一同檢閱 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫病人用藥須知，並將病人用藥須知發給病人。

- 2) 協助每一位病人完成 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫病人登錄表並提供一複本予病人；此病人登錄表完成後將提交至 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫，並保留一複本於病人紀錄中。
 - ii. 若病人有任何不良反應包括自體免疫疾病、輸注反應、嚴重感染與惡性腫瘤，將會通報予賽諾菲。
 - iii. 執行仿單內敘述之基期及治療後定期追蹤檢查。
 - iv. 在每位病人第一次輸注前完成 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員檢核表。
- c. 將執行 LEMTRADA 輸注的護理團隊必須：
- i. 完成認證程序：確保所有負責配製和執行 LEMTRADA 輸注的護理人員均接受賽諾菲提供之面對面 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫教育訓練。
 - ii. 完成並提交 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫輸注護理人員登錄表以加入 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫。
 - iii. 落實並遵循配製流程和程序，確保在配製前、過程中及之後均符合以下安全使用條件：
 - 1) LEMTRADA 只能由已接受訓練的護理團隊配製。
 - 2) 監測病人每次輸注的過程中及輸注後至少 2 小時的輸注反應。
- d. 賽諾菲將會：
- i. 在醫師提出需求時，提供教育訓練給欲開立 LEMTRADA 之醫師及將執行 LEMTRADA 輸注的護理團隊，訓練的目的在於加強醫師對於使用 LEMTRADA 時相關的風險、在輸注過程中及輸注後至少 2 小時所需監測的生命徵象及觀察的輸注反應、所需的定期追蹤檢查及與輔導病人之必要性等方面之了解與認知，希望能透過早期發現即刻診治以降低嚴重醫療情況發生之機率，訓練內容包括：
 - 檢閱仿單
 - 檢閱 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫病人用藥須知
 - 檢閱 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員指南
 - 檢閱 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員檢核表
 - 檢閱 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員輸注

指南

檢閱 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫病人輸注指南

- ii. 確保醫師收到下列完成登錄 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫程序所需之訓練相關資訊：

LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫病人用藥須知

LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員指南

LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員檢核表

LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫醫師登錄表

LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員輸注指南

LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫病人輸注指南

- iii. 確保執行 LEMTRADA 輸注的護理人員收到下列完成登錄台灣風險評估暨管控計畫程序所需之訓練相關資訊：

LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員指南

LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員輸注指南

LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫輸注護理人員登錄表

- iv. 確保欲開立 LEMTRADA 之醫師及執行 LEMTRADA 輸注的護理人員已依上述之要求完成認證程序。

- v. 提供 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫醫師登錄表及 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫輸注護理人員登錄表，並確保醫師及執行輸注的護理人員之登錄資料及訓練紀錄已提交至 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫。

5. LEMTRADA 將只能在藥局已完成認證之醫院取得：

- a. 將配發 LEMTRADA 之藥局，其授權代表必須：

- i. 確保該藥局藥師接受賽諾菲提供之面對面 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫教育訓練。
- ii. 完成認證及 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫藥局登錄表，並提交至 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫以加入 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫。
- iii. 確保 LEMTRADA 只被配送到已接受訓練的輸注團隊。

- b. 賽諾菲將會：

- i. 在將 LEMTRADA 配送至藥局前提供面對面 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫教育訓練，內容包括：

檢閱仿單

檢閱 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員指南

ii. 提供 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫藥局登錄表，並確保藥局的認證及登錄文件已提交至 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫。

iii. 確保 LEMTRADA 只被配送到藥師已接受訓練的醫院中。

6. 執行：

- a. 賽諾菲將準備一份認證列表給藥物配送系統，以確保 LEMTRADA 只被配送到合格且藥局人員已得到認證之醫院。
- b. 賽諾菲將維護一份已受訓練單位/人員之列表（包括醫師、輸注護理人員及藥局）；醫師、輸注護理人員與藥局可經由接受面對面訓練及完成登錄表來加入 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫。
- c. 賽諾菲將會維護一個 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫電話聯絡中心，做為醫師、藥局、輸注護理人員及病人接洽 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫之平台。
- d. 賽諾菲將會每個月發送提醒給已登錄並授權於 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫、且至少接受過一次 LEMTRADA 治療之病人，提醒他們後續追蹤檢查之必要性。
- e. 賽諾菲將會維護一個有效且安全的病人登錄 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫資料庫。

III. 定期評估報告

賽諾菲將持續評估 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫的執行與結果，並將於 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫第一位病人納入日期的第 6 個月、第 12 個月及其後每年至法規規定期限，向衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)送交風險評估暨管控計畫評估資料。

將收集以下項目，並提供給 TFDA：

- LEMTRADA 於台灣使用量與不良反應發生情況。
- 接受 LEMTRADA 治療後新增結核病感染、接受潛伏性結核治療的案例數、發生率與後續治療結果。
- 因肝炎病毒再活化而停止使用 LEMTRADA 之案例數、發生率與後續治療結果。

- 於台灣神經學學會研討會中發出的 LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員指南數量與紀錄。
- 直接提供可能開立 LEMTRADA 處方的醫師套裝教育材料的數量與紀錄。
- 教育訓練活動的時程表與出席名單。
- 定期利益風險評估報告(PBRER)。

IV. 附件

附件 1：LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫病人用藥須知

附件 2：LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員指南

附件 3：LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員檢核表

附件 4：LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫專業醫護人員輸注指南

附件 5：LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫病人輸注指南

附件 6：LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫醫師登錄表

附件 7：LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫藥局登錄表

附件 8：LEMTRADA 台灣風險評估暨管控計畫輸注護理人員登錄表