

腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之上市後風險管理計畫書

公告附件

腫瘤壞死因子阻斷劑 (Adallope) 之上市後風險管理計畫書

版本：1.1

發布日期：2021 年 12 月 9 日

中文品名：艾德舒注射劑 40 毫克

英文品名：Adallope 40 mg Solution for Injection

成分：Adalimumab

藥理分類：腫瘤壞死因子阻斷劑 (ATC 碼: L04AB04)

劑型：注射液劑

劑量：

針筒裝注射劑 40 毫克

預充注射筆 40 毫克

上市許可證持有者：台灣三星國際醫藥有限公司

目 錄

1. 計畫目的.....	4
2. 方法.....	4
2.1 醫師用藥評估篩選表 (Physician's evaluation and prescribing checklist).....	5
2.2 病人用藥須知 (Medication Guide)	6
2.3 宣導計畫 (Communication plan)	9
2.3.1 醫師指導病人用藥與諮詢服務手冊 (用藥前評估及用藥後追蹤):	11
2.3.2 藥師指導病人用藥與藥品資訊手冊:	15
2.3.3 藥商專業人員訓練計畫:	16
2.3.4 提供病人衛教.....	17
3. 風險管理計畫定期評估報告	17
3.1 本計畫之執行成效評估報告	17
3.1.1 醫學教育成效評估	18
3.1.2 腫瘤壞死因子阻斷劑風險管理之結果評估, 實際落實嚴重藥品不良反應通報.....	18
3.2 修訂風險管理計畫	18

產品基本資料

中文品名： 艾德舒注射劑 40 毫克
英文品名： Adallope 40 mg Solution for Injection
成分： Adalimumab
藥理分類： 腫瘤壞死因子阻斷劑 (ATC 碼: L04AB04)
適應症： 類風濕性關節炎 幼年型自發性多關節炎 腸道貝西氏症 僵直性脊椎炎 乾癬性關節炎 乾癬 化膿性汗腺炎 克隆氏症 小兒克隆氏症 潰瘍性結腸炎 葡萄膜炎 小兒葡萄膜炎
劑型： 注射液劑
劑量： 針筒裝注射劑 40 毫克預充注射筆 40 毫克
上市許可證持有者： 台灣三星國際醫藥有限公司

1. 計畫目的

腫瘤壞死因子阻斷劑類 (TNF-alpha blockers) 能抑制類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏疾病 (Crohn's disease)、乾癬症 (psoriasis)、乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis) 等病人過度分泌的腫瘤壞死因子。跟其他免疫抑制劑一樣，使用該類藥品可能導致病人免疫力降低，在結核桿菌和病毒性肝炎患者中更可能導致肺結核的發作。為控制台灣使用腫瘤壞死因子阻斷劑在治療中可能帶來的風險，減少國內病人使用腫瘤壞死因子阻斷劑時發生結核病或 B 型/C 型肝炎之風險，本公司 (台灣三星國際醫藥有限公司) 制定此「腫瘤壞死因子阻斷劑上市後風險管理計畫」(以下簡稱本計畫)。

本計畫係為預防腫瘤壞死因子阻斷劑之特殊風險 (結核病與病毒性肝炎) 而研擬制定，目的在於降低 ADALLOCE 生物相似藥品的可能風險，防止病人用藥時發生此特殊風險或風險發生，非用於取代臨床指引或治療準則。

2. 方法

本計畫實施對象包括開立腫瘤壞死因子阻斷劑 (如：Humira®、Enbrel®、Simponi® 及其後續核准之同類藥品) 處方之醫師、依照醫師處方交付藥品之藥師等健康照護專業人員 (Health-care professional, HCP)、使用腫瘤壞死因子阻斷劑的病人和本公司相關內部人員。本計畫係針對國內醫療環境現況而設計，透過風險管理計畫 (包括：醫師用藥評估篩選表、病人用藥說明書、教育宣導計畫) 之執行，期能有效控制國內病人使用腫瘤壞死因子阻斷劑時發生結核病復發或 B 型/C 型肝炎病毒再活化的風險。

2.1 醫師用藥評估篩選表 (Physician's evaluation and prescribing checklist)

表一、TNF-alpha blocker 之「醫師用藥評估篩選表」

一、病人基本資料		
病人姓名：	出生年月日： 年 月 日	年齡：
性別： ☐ 男 ☐ 女	看診醫院代碼及科別：	病歷號：
國民身份證統一編號：		BMI: (Kg/m ²)
身高： 公分	體重： 公斤：	
疾病之診斷 /ICD-9 或 ICD-10 代碼	病名： ICD-9 或 ICD-10 代碼：	
二、病人評估篩檢表		
評估類別	評估項目	結果
1. 衛生福利部核准適應症	病人是否符合衛生福利部核准適應症	☐ 是 ☐ 否
	本項目結果若為‘否’，宜密切監測病人用藥風險，並應遵循適應症外使用原則，而且將結果告知病人。	
2. 心衰竭	病人是否有心衰竭？	☐ 是 ☐ 否
	本藥品可能會增加心衰竭風險，曾有鬱血性心臟衰竭惡化報告，詳細訊息請見仿單。	
3. 結核病及 B、C 型肝炎	是否已依結核病及 B、C 型肝炎風險管理計畫進行篩檢及用藥後追蹤管控之準備	☐ 是 ☐ 否
	本項目結果若為‘否’，則請依結核及 B、C 型肝炎風險管理計畫進行篩	

	檢。	
4. 活動性感染	病人是否有活動性感染症，如：結核病、B 型肝炎、C 型肝炎、敗血症、伺機性感染或 其他嚴重感染	☐ 是 ☐ 否
	正處於感染中的病人不應使用本藥品。請見仿單禁忌與感染章節。	
5. 活疫苗(live vaccine)接 種	病人是否正要接種活疫苗或剛接種活疫苗	☐ 是 ☐ 否
	本藥品具免疫抑制作用，不建議與活疫苗接種同時施予。	
6. 脫髓鞘疾病 (demyelinating disorders)	病人是否有脫髓鞘疾病	☐ 是 ☐ 否
	曾有罕見中樞神經去髓鞘失調之報告，如本項為‘是’，您應謹慎使用本藥品。	
7. 惡性腫瘤	病人是否有惡性腫瘤病史	☐ 是 ☐ 否
	本藥品具免疫抑制作用，不建議惡性腫瘤病人使用。本藥品與惡性腫瘤之相關性請見仿單不良反應章節。	
三、病人目前所服用之藥物（如：B/C 型肝炎治療藥品、結核病治療藥物...）		
四、醫師評估		
主治醫師蓋章：		

本篩檢表並非用以取代仿單，詳細安全性資料請參閱仿單。

2.2 病人用藥須知 (Medication Guide)

腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 是人體免疫系統製造的一種蛋白，當體內製造過多時可能會有關節受損及其他免疫疾病。Adallope 是一種阻斷腫瘤壞死因子的處方藥，可能會藉由影響您的免疫系統，達到治療疾病的目的，但同時也可能會降低您

抵抗感染的能力，非經醫師處方不得使用。由於曾有病人發生嚴重的副作用，因此每次使用 Adallope 前，請詳閱此用藥須知。此用藥須知無法取代醫師向您解說病情或治療方式，用藥期間請務必依照醫師指示，定期回診，與醫師詳談使用該藥品之利弊風險。

我應該知道哪些重要資訊？

Adallope 可能引起之嚴重副作用有：

1. 感染的危險

Adallope 可能會降低您的免疫系統對抗感染的能力。某些病人在使用 Adallope 期間可能會發生因結核病、細菌或病毒引起的嚴重性感染，有時甚至有可能有生命危險。您的醫師會在您用藥前、中、後期間留意您是否發生上述感染。除非經過醫師的風險效益評估，若您有任何活動性的感染都不應使用 Adallope。

2. 癌症的危險

使用腫瘤壞死因子阻斷劑的病人(無論是兒童、青少年或成人)，會增加淋巴瘤或其他癌症的機會；尤其是風濕性關節炎或牛皮癬正處於活性期的病人。

有哪些資訊，在我開始用藥前應該讓醫師知道？

若您在開始使用 Adallope 前有下列任一種情形，請告知您的醫師：

1. 感染現象（無論是否確診或使用藥物治療）

2. 感染之症狀可能如下：

發燒、發冷、盜汗、咳嗽或感冒症狀、呼吸沉重、痰有血絲、體重減輕、肌肉酸痛、身體的某個區域有皮膚發紅與熱痛症狀、胃痛或腹瀉、頻尿或解尿有燒灼感以及疲倦感。

3. 身上有一些傷口未痊癒。

4. 本身有糖尿病、愛滋病或免疫系統較弱的現象。這現象可能會使感染的機會增加。

5. 本身有結核病或曾與結核病人有親近的接觸。

6. 是否有或曾有 B 或 C 型肝炎。

7. 目前所有用藥，包括處方藥、非處方藥、維他命、保健食品及藥材，因必要時醫師需調整您的用藥。請您保留所有藥品清單，主動出示給您的醫師或藥師。

8. 其他需告知醫師事項

有或曾有系統性的問題（如：多發性硬化症）與心臟衰竭；已有手術排程；已接受或即將接受疫苗注射；對塑膠或乳膠過敏；曾與水痘病人接觸；已懷孕或計畫懷孕；正哺餵母乳或計劃哺乳。

衛生福利部核准 Adallope 之適應症

類風濕性關節炎
幼年型自發性多關節炎
腸道貝西氏症
僵直性脊椎炎
乾癬性關節炎
乾癬
化膿性汗腺炎
克隆氏症
小兒克隆氏症
潰瘍性結腸炎
葡萄膜炎
小兒葡萄膜炎

哪些情形應避免使用 Adallope

對藥物活性物質過敏
活動性結核病或其他嚴重感染（如敗血症）和伺機性感染
中度至重度心臟衰竭（美國紐約心臟協會 III 級或 IV 級）

使用 Adallope 曾發生之嚴重不良反應

1. B 型肝炎感染或其他感染
2. 神經系統方面
曾有少數病人發生多發性硬化症、癲癇或視神經發炎。若身體部位有任何刺痛或麻木、手腳無力、視覺改變、眩暈等症狀，請立刻就醫。
3. 血液方面
曾有少數病人有血球減少的現象，導致感染及凝血功能降低。發生之症狀包含發燒、滲血或出血、臉色蒼白。
4. 心臟衰竭（含新發生或原病情加重）
若您原來就有心臟衰竭問題但需要使用 Adallope，必須密切監測心臟功能。使用 Adallope 期間，若發生心臟衰竭的症狀，如：呼吸急促、下肢水腫，應立即就醫。
5. 牛皮癬
曾有少數病人新發生或原牛皮癬症狀加重，因此，用藥期間若發生紅色結痂或含膿水

疱，請立刻就醫，以利醫師判斷是否停用 Adallope。

6. 過敏反應

若發生過敏反應，如：嚴重皮疹、臉部腫脹、呼吸困難或休克，請立刻就醫。

7. 自體免疫反應

a. 類似紅斑性狼瘡症狀

若在臉部與手發生皮疹，且於日曬後症狀加劇，立即就醫，並定期檢查自體免疫抗體。

b. 自體免疫引起的肝炎

自體免疫肝炎可能導致肝硬化、肝衰竭，或甚至死亡。若有感覺非常疲倦、皮膚或眼睛變黃、食慾不振或嘔吐、腹部左側疼痛等症狀，立即就醫。

其他常見之不良反應：

1. 注射部位發紅、腫、癢、痛等現象，一般三至五天會消失。若症狀持續或惡化，請與您的醫師聯絡。
2. 上呼吸道感染（如：鼻竇感染）
3. 頭痛
4. 皮疹
5. 噁心

以上所列之不良反應並非全部都可能發生，且並非每一位病人都會發生不良反應，詳細內容請參閱最新核准之用藥指引，若有任何其他不適，亦應盡速就醫。若發生非預期之反應時，請向衛生福利部建置之全國藥品不良反應通報中心通報，通報電話：(02) 2396-0100，通報傳真：(02) 2358-4100，通報網址：<https://adr.fda.gov.tw>。

Adallope 之儲存注意事項

1. 儲存於 2 – 8°C (於冷藏室中)，並將注射器/筆置於原包裝盒中。
2. 超過有效期限後請勿使用
3. 不可冷凍
4. 不可振搖
5. 將藥品保存於包裝盒中以避光
6. 避免放於孩童可見與可及之處

2.3 教育宣導計畫 (Communication plan)

本計畫實施對象包括：開立腫瘤壞死因子阻斷劑處方之醫師、依照醫師處方發放藥

品之藥師、健康照護相關之護士、使用腫瘤壞死因子阻斷劑之病人和本公司相關人員，本計畫之目的在提供關於腫瘤壞死因子阻斷劑的效果、風險與正確用藥安全資訊。

本教育宣導計畫每年將會針對新進醫療人員進行，並提出相關佐證資料（如：活動議程、照片或參與人員之簽名紀錄等），以證明此處方藥從業人員曾接受相關教育訓練。

本公司將與各專科醫學會（如：中華民國風濕病醫學會等）或與其他持有腫瘤壞死因子阻斷劑藥品許可證之藥商合作，共同舉辦教育訓練。

內容：包括腫瘤壞死因子阻斷劑治療的各種風險與利益、用法用量、用藥禁忌、警告、注意事項、藥物動力學及交互作用，尤其是罹患 B/C 型肝炎與結核病方面的風險。將針對所有不良反應可能引發的重大安全事件（如：結核病及病毒性肝炎）之相關處置進行培訓與教育宣導。倘有任何新的重大安全訊息，本公司將即時通知所有相關醫療人員及衛生主管機關。

培訓與教育宣導之細節與紀錄將由本公司藥品安全管理人員審核與保存，以利完成成效評估與後續追蹤。

本公司業務人員進行宣導，於按照規定拜訪醫藥人員時，提供必要的資料，包括：藥品處方資料、結核病篩檢、病毒性肝炎篩檢、不良反應通報及本藥品之相關研究文獻。並向臨床相關健康照護人員告知本品為生物相似性藥品，並宣導處方、病歷記載及不良反應通報，包括商品名稱及批號之紀錄，以利後續本品安全性資訊之收集。

2.3.1 醫師指導病人用藥與諮詢服務手冊（用藥前評估及用藥後追蹤）：

所有病人在接受腫瘤壞死因子阻斷劑治療前，都需要先進行結核病與病毒性肝炎的全面篩檢。

結核病：

所有病人在接受腫瘤壞死因子阻斷劑治療前，需要先進行結核病的全面篩檢。若為活動性結核病人者應於使用腫瘤壞死因子阻斷劑前，先接受標準結核病藥物治療。若為潛伏結核感染者，則先接受潛伏結核藥物治療之時間應持續達 9 個月。

- (1) 每位病患應接受以下調查：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、目前正在使用的免疫調節藥品 (current immunomodulator drugs)，以及結核病風險評估 (Tuberculosis risk assessment 或簡稱 TB risk assessment) 包括理化檢查、結核菌素皮內測試 (Tuberculin Skin Test, TST)、胸部 X 光檢查 (Chest X Ray, CXR)，因此應排除活動性結核病 (含肺外結核) 或潛伏結核感染 (Latent TB infection, LTBI) 的可能性。
 - (2) 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)，建議可用丙型干擾素血液測驗 (Interferon Gamma Release Assays, IGRAs) 來取代 TST。
1. 活動性結核病 (含肺外結核) 患者，不可使用腫瘤壞死因子阻斷劑，需與結核病專家合作，確保治療之正確性和有效性，同時通報法定傳染病以接受完整抗結核病藥物治療。
 2. 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，潛伏結核感染對象為：愛滋病患者和接受 anti-lymphokines 及其他免疫抑制治療者，TST 反應 $\geq$ 5 mm，且無臨床結核病證據；此外，根據第八章「兒童結核診治指引」，具 HIV 感染、惡性疾病、器官移植與其他免疫功能不全 (類固醇治療的準備量為潑尼松龍 (prednisolone) 15 mg/day 或以上超過一個月) 之病患，TST 反應 $\geq$ 5 mm 將視為陽性反應。對於不適用上述情形患者之 TST 反應陽性標準，請參考疾病管制署出版之最新結核病診治指引。
 3. 結核病人常以肺外結核為發病症狀，臨床表現多樣化，因此，臨床醫師應保持警

覺，以臨床症狀和理化檢查小心追蹤，若疑似肺外結核，應評估肺內結核並完成相關流程。只要懷疑為結核病，應及時安排適當的檢查，並以組織病理與培養來診斷肺外結核。

4. 如在臨床試驗中懷疑有活動性結核病，但身體檢查結果顯示抗酸性染色檢測為陰性，可進行結核菌核酸增幅檢驗 (nucleic acid amplification test, NAA test) 與進行聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 以及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>)。
5. 於胸部 X 光檢查疑似有纖維化肺結核病灶者，如未曾接受過完整抗結核治療，建議應採集膽汁進行結核桿菌檢查，因此應排除活動性結核病的可能性，並應由結核病專家全面性地決定後續治療方式。
6. 病人必須經過完整篩檢確定無潛伏結核感染後，才可處方腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品。依 TST、若 IGRAs 及胸腔 X 光檢查結果，TST $\geq$ 5 mm 或 IGRAs 陰性，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；若醫師選擇不針對潛伏結核感染進行治療，應將原因明確記載於病歷。
7. 僅由 TST 與 IGRAs 檢驗之結果，若出現陰性結果，或者結果不明確或處於臨界狀態 (indeterminate 或 borderline)，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不高，如果在臨床試驗中懷疑活動性結核病，必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 (Latent TB infection, LTBI) 治療：

- (1) 考量到臺灣結核病人使用異菸鹼醯肼 (Isoniazid, INH) 的比率，並避免使用更多的立復黴素 (Rifampin) 藥物，建議服用 INH 9 個月以治療潛伏結核感染。
- (2) 原則上，潛伏結核感染病人需接受 9 個月的 INH 治療，再開始使用 TNF- α 阻滯劑 (若病人病況嚴重，應考量臨床需求及病患狀況，可在一至兩個月的 INH 治療後使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品，但仍須完成 INH 9 個月的療程)。
- (3) 醫師為病人治療潛伏結核感染時，通常建議以 ICD-9: 795.5 或 ICD-10: R76.1 作為診斷代碼，而非 ICD-9: 010-018 或 ICD10: A15-A19，否則您將會受罰，且年度統計將遺漏該通報。

- (4) 潛伏結核感染治療可減少結核病發病之風險，但仍不能保證接受腫瘤壞死因子阻斷劑或其他免疫抑制治療者日後不會再次感染，因此，必須詳細追溯治療期。

療程中即時發現結核病再復發 (TB reactivation)：

- (1) 每個月詳細觀察結核病臨床症狀及徵候，以進行理化檢查。
- (2) 每 6 個月進行一次胸部 X 光檢查。
- (3) 針對 TST<5mm 與 IGRA 陰性，經醫師評估後未接受潛伏結核感染治療之患者，針對陰性的結果每年再次進行篩檢，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，透過這種方式來證實相關疾病不是來自腫瘤壞死因子阻斷劑服用期間新的潛伏性結核感染，而是源自活動性結核。
- (4) 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。
- (5) 於腫瘤壞死因子阻斷劑治療期間發現患者具有活動性結核病，必須對該病人進行抗結核病藥物治療，也應依法通報不良事件及法定傳染病，以避免受罰。當患者有呼吸道症狀時，該病人必須配戴外科口罩以避免傳播。
- (6) 必須在數值上說明活動性結核病、接受潛伏結核感染治療案例數及發生率、後續治療結果，以評估風險管理計畫之效益，並回報衛生主管機關。
- (7) 衛生福利部疾病管制署之結核病診治指引若有更新版本，須重新評估風險管理計畫的修改。

病毒感染：

鑑於 B 型肝炎及 C 型肝炎在我國之高盛行率，且曾有使用腫瘤壞死因子阻斷劑造成嚴重肝功能異常、猛爆性肝炎甚至死亡之報告，建議使用腫瘤壞死因子阻斷劑之病患實施 B 型肝炎及 C 型肝炎之篩檢，包括 HBsAg、anti-HBs、anti-HBc 和 anti-HCV 的檢測，如有需要必須檢測 HBV-DNA 和 HCV-RNA。對於病毒量高或是有肝功能異常之患者，必須接受肝炎專家之檢查。每位患者在使用前須審慎評估，並接受正確教育訓練以瞭解

- (1) B 型肝炎及 C 型肝炎患者在未經良好控制之下，不宜使用腫瘤壞死因子阻斷劑。
- (2) 對於經評估於臨床試驗上必須使用本藥品之 B 型肝炎、C 型肝炎之患者：
 - a. 本計畫密切監督藥品風險與使用管控，每位欲使用本藥品之 B 型肝炎、C 型肝炎患者必須經仔細評估，血清 ALT/AST 檢測值須在正常值上限兩倍以內，在使用藥物之前，必須完成並理解藥物使用的正確培訓和藥物使用指南。
 - b. 本計畫提供「病人用藥須知」。

(3) B 型肝炎和 C 型肝炎帶原者用藥後評估（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）：

a. 腫瘤壞死因子阻斷劑用藥後評估：

- i. 肝功能檢測指數：例如 Alanine aminotransferase (ALT)、aspartate aminotransferase (AST)
- ii. 無症狀 B 型肝炎帶原者：HBeAg、Anti-HBe、HBV-DNA
- iii. 無症狀 C 型肝炎帶原者：視情況檢測 HCV-RNA
- iv. 進行腹部超音波與血清胎兒蛋白 (α -fetoprotein) 檢查
- v. 必要時接受肝炎專家之檢查

b. 腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品治療期間：

- i. 詳細觀察肝炎症狀及徵候，並進行理學檢查、必要時建議作生化與實驗室檢驗（如 AST、ALT、total bilirubin）；視病情需要執行腹部（肝臟）超音波檢查及固定劑量的 α -fetoprotein）。其中 AST、ALT 須每三個月追蹤一次，必要時加測 HBV-DNA 或 HCV RNA。
- ii. 當有跡象顯示肝炎惡化或疾病進展（肝硬化或肝癌）之可能性時，應停止使用本品，並會診肝炎專家以評估治療。

若病患符合下列任一項條件，則須暫時停止使用腫瘤壞死因子阻斷劑，並會診肝炎專家評估治療：

- i. $\text{ALT (GPT)} \geq 3$ 倍正常值
- ii. 若患者為無症狀 B 肝帶原者，而 $\text{ALT (GPT)} \geq 2$ 倍正常值且在使用腫瘤壞死因子阻斷劑前，血清 HBV DNA 量增加 10 倍（一個 $\log_{10}$ ）以上時，須停藥並建議會診肝炎專家接受檢查。
- iii. 若患者為無症狀 C 肝帶原者，而 $\text{ALT (GPT)} \geq 2$ 倍正常值且血清 HCV RNA 量較使用腫瘤壞死因子阻斷劑前增加 10 倍（一個 $\log_{10}$ ）以上時，須停藥並建議會診肝炎專家接受檢查並密切追蹤。
- iv. $\text{total bilirubin} \geq 2$ mg/dL
- v. 凝血酶原時間 (Prothrombin Time, PT) 延長 ≥ 3 秒

必須用數字說明每年因肝炎病毒再活化而停止使用腫瘤壞死因子阻斷劑之案例數、發生率和後續治療結果，須評估風險管理計畫之效益，並回報衛生主管機關或其委託機

構。疾病檢查和治療結果也須詳細記錄於病歷中。此外，透過個案報告表（case report form），在使用上比較容易瞭解之格式的設計，以簡化病患資料之登載。

2.3.2 藥師指導病人用藥與藥品資訊手冊：

醫療院所藥局藥師負有確認醫師處方的責任，亦可能接獲病人及其他醫療專業人員對本藥品資訊的詢問。台灣三星國際醫藥有限公司將提供各醫院或藥局藥師相關病人用藥諮詢與教育訓練內容，包括：本藥品為醫師處方用藥、強調醫療人員須在醫師的監督下以皮下注射或靜脈注射的方式給藥、本藥品的藥理作用、用法用量、禁忌症、警告、注意事項、藥物動力學的交互作用以及不良反應等。台灣三星國際醫藥有限公司也將針對所有不良反應及可能發生的重大安全事件（如：結核病及病毒性肝炎）之相關處置及通報流程進行訓練。表二列出醫學會和藥劑師協會/台灣衛生系統藥劑師學會舉辦之培訓的頻率、內容和主題。

針對採用腫瘤壞死因子阻斷劑之醫療院所相關人員訓練，為確實執行病人用藥追蹤，台灣三星國際醫藥有限公司充分告知醫療院所相關醫療人員，本藥品在治療上的利益與風險，並解釋本風險管理計畫。

在醫療院所開始處方腫瘤壞死因子阻斷劑前，台灣三星國際醫藥有限公司安排藥品使用說明課程，並提供藥物使用的完整安全，內容包括：本藥品的藥理作用、用法用量、禁忌症、警告、注意事項、藥物動力學的交互作用以及不完全反應，針對重大安全事件的預防及措施，將更強調本風險管理計畫之目的與規劃，以及加強不良反應通報。對所有不良反應和可能發生重大安全事件（如：結核病及病毒性肝炎）之管理及安全通報流程進行訓練。

表二、醫療團隊宣導的頻率和對象

目標	對象	場次/年	時間	內容
中華民國風濕病醫學會	醫師	至少 1 場	全年	本藥治療之風險利益、重大安全事件的預防處置、本風險管理計畫強調本藥為處方用藥，且限於在醫師監督下由醫療人員為病人施打。
中華民國免疫學會	醫師	至少 1 場	全年	
台灣消化系醫學會	醫師	至少 1 場	全年	

臺灣皮膚科醫學會	醫師	至少 1 場	全年	
醫院藥物介紹研討會	藥師及其他人員	至少 1 場	全年	

2.3.3 藥商專業人員訓練計畫：

本公司所有人員在執行腫瘤壞死因子阻斷劑相關業務之前，皆須完成本計畫的訓練。訓練內容包括：

- (1) 類風濕性關節炎克隆氏症、乾癬、乾癬性關節炎、幼年型自發性多關節炎、腸道貝西氏症、僵直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、小兒克隆氏症、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、小兒葡萄膜炎疾病的症狀、診斷標準和致病機轉。
- (2) 上述疾病造成的負擔，包括疾病本身與治療過程對心理與社會適應、生活品質、治療花費及職業生涯的影響。
- (3) 上述各種疾病的治療藥物與策略。
- (4) 各種生物製劑的介紹與比較及其在治療中的定位。
- (5) 腫瘤壞死因子阻斷劑的適應性與使用說明，包括：適應症、作用機轉、臨床試驗結果、用法用量、禁忌症、警告、注意事項、藥物不良反應及重大安全事件的預防及處置。
- (6) 本風險管理計畫的實行與進度，包括：計畫工作內容、計畫對象、病人用藥須知及教育宣導活動。
- (7) 藥品優良安全監視規範及嚴重藥物不良事件通報辦法，包括：依現行藥物不良事件通報辦法，追蹤在期限內通報接受腫瘤壞死因子阻斷劑治療之病人發生不良反應的個案。

可能發生的重大安全事件，如：結核病及病毒性肝炎之管理及安全通報，必須與醫療團隊保持更頻繁的聯繫，以加強主動報告。

公司所有相關人員在接受培訓課程後，皆須完成登錄紀錄，以證明培訓已完成。藥品安全管理人員須審核與保存所有簽名的培訓記錄和課程內容，並相對應的追蹤。主管在派任人員執行腫瘤壞死因子阻斷劑相關業務前，須確認該員工已完成本計畫的相關培訓。所有執行腫瘤壞死因子阻斷劑相關業務的人員定期必須接受本計畫的持續教育訓練，

以瞭解本計畫的執行進度，並協助本計畫達到預期成效。

2.3.4 提供病人衛教

台灣三星國際醫藥有限公司準備了有關這種藥物的詳細病人用藥須知，並將其提供予醫療院所，以利該機構可以方便地提供給接受腫瘤壞死因子阻斷劑治療的病人。若產品資訊有重大變更，則病人用藥須知本公司將將相對應地更新。

3. 風險管理計畫定期評估報告

3.1 本計畫之執行成效評估報告

台灣三星國際醫藥有限公司將依照我國衛生福利部之指示，彙整和評估本計畫之執行結果，在 RMP 批准後的 2 年和 5 年內將報告提交衛生主管機關進行風險效益審查，以確保腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之臨床效益仍高於風險。若有重大之安全事件或顧慮，台灣三星國際醫藥有限公司將諮詢相關醫藥專家審慎評估，並採取適當之應對措施，並提報衛生福利部修改本計畫，此外報告內容應包括報告提交時程、成效評估結果及條列出報告內容之項目、藥品總銷售量、使用量、與不良反應相關之流行病學資料、最近的藥品定期安全性報告（Periodic Safety Update Report, PSUR）以及停藥原因。

此外，本公司會將本計畫所收集到的不良事件及時輸入全球安全資料庫，在新藥監視期的前兩年內，依法每半年提出彙整腫瘤壞死因子阻斷劑藥品定期安全性報告呈送衛生主管機關審查，另提供台灣的銷售量與不良反應發生率的單獨數據。

腫瘤壞死因子阻斷劑藥品定期安全性報告內容包括：

- (1) 腫瘤壞死因子阻斷劑的全球市場授權狀況狀況
- (2) 全球使用量（台灣使用量將單獨提及）
- (3) 個別不良事件描述
- (4) 相關不良反應之統計
- (5) 其他國家上市後藥物監視的經驗
- (6) 整體安全性評估
- (7) 停止使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之原因

本計畫將由台灣三星國際醫藥有限公司執行，並定期針對每個項目進行成果評估，成果評估包括內容評估和關鍵績效指標（KPI）。詳細成果評估敘述如下：

3.1.1 醫學教育成效評估

本公司的教育細節分為內部人員培訓及健康照護專業人員培訓。公司內部人員培訓的 KPI 是所有內部人員在執行有關瘤壞死因子阻斷劑的業務之前均已完成 100% 的培訓，新進員工亦須完成培訓，始能執行瘤壞死因子阻斷劑相關業務。

本公司負責藥品的人員和內部人員教育的成效指標是計劃中所有培訓的數量，包括醫學界年度會議的 1 次學術討論或 2 次培訓的會議。針對醫療機構健康照護專業人員之培訓應於使用 Adallope 前完成。

3.1.2 腫瘤壞死因子阻斷劑風險管理之結果評估，實際落實嚴重藥品不良反應通報

風險管理計劃結果評估評估的主要目標為「實施藥物不良反應通報」，其中嚴重不良反應通報於預先定義之時限內通報至衛生主管機關或其委託機構，關鍵績效目標是與醫療機構建立合作模式及對藥物不良反應的發生有充分的了解。

3.2 修訂風險管理計劃

本風險管理計畫之目的在減少已上市藥品之結核病與病毒性肝炎事件。由於目前並無類似之風險管理計畫書供參考，本風險管理計畫乃依據現有科學知識而訂定。如果需要，應依據計畫執行期間之最新科學知識及計畫執行成效進行修訂。若規定有所修正，亦應隨時依修正之規定修訂本風險管理計畫。

表三、腫瘤壞死因子阻斷劑上市後風險管理計畫成效評估

項目	評估內容	成效指標
公司員工培訓	培訓完成率	所有內部人員在執行腫瘤壞死因子阻斷劑相關業務前須完成100%的培訓
健康照護專業人員教育	宣導完成場次	1. 相關醫學會年會 2. 縣市醫師藥師公會之持續培訓
醫療院所人員教育	教育應在醫療院所開始使用前完成	100%完成研討會
嚴重藥品不良反應通報	不良事件之通報 應根據規定定期完成	與醫療機構建立機制，以便常常找出藥品不良反應發生情形，所有不良反應案件應於預定時間範圍內通報，並根據規定進行評估。
死亡或危及生命之嚴重不良反應	死亡、危及生命、或導致結核感染或潛伏結核感染、B型和C型肝炎、病毒再活化等嚴重事件之通報	與醫療機構建立機制，常常找出藥品嚴重不良反應發生情形，死亡及所有與結核病相關之危及生命之不良反應的準時通報率達100%
病人用藥須知的發放及完成度	醫療人員向病人發放用藥須知完成率	與醫療機構建立通報機制關於用藥須知發放率須達100%
成效報告繳交情形	按時程繳交成效報告	100%如期繳交報告