

台灣風險管理計畫

艾法施 MVASI® (bevacizumab)

藥商： 台灣安進藥品有限公司

版本： 5.0

日期： 2023 年 04 月 10 日

取代： 版本 4.0, 日期: 2022 年 11 月 11 日

目錄

1.	計畫目的	5
2.	方法	5
2.1	仿單	6
2.1.1	採用理由	6
2.1.2	執行面	6
2.1.3	內容	6
2.2	用藥說明書	6
2.2.1	採用理由	6
2.2.2	執行面	6
2.2.3	內容	6
2.3	溝通計畫：	6
2.3.1	採用理由	6
2.3.2	醫療專業人員溝通計畫	7
2.3.2.1	執行面	7
2.3.3	藥商專業人員培訓計畫	7
2.3.3.1	執行面	7
2.4	收集上市後安全性資訊	8
2.5	安全性訊號偵測	8
2.6	收集免疫原性資訊	8
3.	安全性風險及藥物安全監視計畫	9
4.	追蹤報告：台灣風險管理計畫進度	24
4.1	執行方式	24
4.1.1	分發艾法施用藥說明書	24
4.1.2	實施溝通計畫	24
4.1.3	藥物安全性監測活動	24
4.2	提交時程	26
5.	相關文件	27

附表目錄

表 1：溝通課程及目標對象	7
表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施	10
表 3：艾法施藥物風險管理計畫的效益評估	26

附件目錄

附件 1：台灣之艾法施仿單 (目前核准的版本)	28
-------------------------------	----

附件 2：艾法施用藥說明書 (目前提出的版本)	29
-------------------------------	----

縮寫表

術語/簡稱	說明
ADA	抗藥物抗體(Anti-drug antibodies)
CHF	充血性心臟衰竭 (Congestive heart failure)
CNS	中樞神經系統 (Central nervous system)
GI	胃腸道 (Gastrointestinal)
HCP	醫療專業人員 (Healthcare professional)
IV	靜脈注射 (Intravenous)
PI	仿單 (Package insert)
PRES	可逆性後腦病變症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome)
PSUR	定期安全性報告 (Periodic safety update report)
RMP	風險管理計畫 (Risk management plan)
TE	氣管食道 (tracheoesophageal)
TFDA	台灣食品藥物管理署 (Taiwan Food and Drug Administration)

艾法施 MVASI® (bevacizumab)

台灣風險管理計畫

藥品基本資訊

艾法施注射液

MVASI 有 100 毫克及 400 毫克的劑量，其為不含防腐劑、單次使用的 4 毫升或 16 毫升小瓶裝 (25 毫克/毫升)。

MVASI 為小瓶裝用於靜脈 (i.v.) 輸注之透明至稍微乳白、無色至淡黃色的無菌、單次使用、不含防腐劑溶液。

台灣安進藥品有限公司

1. 計畫目的

本風險管理計畫 (RMP，以下簡稱本計畫) 之目的在於，加強醫療專業人員 (HCP) 以及使用艾法施注射液 (MVASI) 的病人之間的溝通，以期：

讓醫療專業人員與病人在使用 MVASI 時，更了解其風險及臨床利益。

讓病人瞭解使用 MVASI 期間，若發生相關副作用例如胃腸穿孔、外科手術和傷口癒合的併發症、出血、高血壓等，應採取的措施。

持續監控使用 MVASI 時的安全性資訊。

2. 方法

- 1) 提供仿單 (PI) 給醫療機構及醫療專業人員 (包括醫師、藥師、個案管理師、專科護理師、衛教師)、使用 MVASI 的病人、相關安進員工，以傳達 MVASI 的相關風險。
- 2) 發送用藥說明書給採購 MVASI 之醫療機構的藥局。
- 3) 採用醫療人員溝通計畫，提供 MVASI 的臨床效益及風險資訊予相關的醫療專業人員。

本計畫針對台灣目前醫療環境現況而設計，透過實施風險管理計畫 (包括提供仿單、用藥說明書、與醫療人員溝通計畫)，台灣安進藥品有限公司 (以下簡稱本公司) 致力於使病人與相關醫護專業人員，充分了解使用本藥品的利益與風險，俾使病人權益與用藥安全受到最大的保障。

2.1 仿單

2.1.1 採用理由

病人與醫療專業人員可取得仿單，仿單上刊載的已核准適應症與用途、已知可能發生的不良反應及警語，可讓病人和醫療專業人員留意 MVASI 的相關風險，並且說明如何預防不良事件發生。

2.1.2 執行面

每個 MVASI 的包裝內皆會附上仿單。

病人和醫療專業人員也可以在安進台灣網站 (www.amgen.com.tw) 上取得 MVASI 仿單。

2.1.3 內容

目前提出的台灣之艾法施 MVASI 仿單，請參閱附件 1。

2.2 用藥說明書

2.2.1 採用理由

用藥說明書的內容淺顯易懂，可協助病人清楚了解使用 MVASI 的風險及效益。此外，用藥說明書會提醒病人定期量測血壓並進行尿液檢驗，若出現使用 MVASI 的不良反應，應尋求醫療協助，接受醫師進一步的評估、診斷、治療。

2.2.2 執行面

醫療院所藥局的藥師負有確認處方的責任，個案管理師、專科護理師、衛教師更是經常與病人互動，提供直接的醫療照護及協助。因此，這些醫療專業人員皆可能接獲病人對本藥品的諮詢。本公司將提供「MVASI 用藥說明書」予採購 MVASI 之醫療院所藥劑部及前述相關醫療專業人員。醫療專業人員應利用此用藥說明書對使用 MVASI 的病人進行衛教，或用於回答病人提出的問題。於衛教完成後，將用藥說明書提供給病人，使病人充分了解使用藥物後可能獲得的效益以及可能發生的副作用。若本藥品資訊有重大變更，本公司將依據實際情況更新用藥說明書內容。

病人和醫療專業人員也可以在安進台灣網站 (www.amgen.com.tw) 上取得 MVASI 用藥說明書。

2.2.3 內容

目前提出的艾法施 MVASI 用藥說明書，請參閱附件 2。

2.3 溝通計畫：

2.3.1 採用理由

針對醫療專業人員及本公司業務代表，採用溝通計畫的理由如下：

- 提供使用 MVASI 的效益及風險
- 告知藥品使用的正確方式及用藥安全

2.3.2 醫療專業人員溝通計畫

2.3.2.1 執行面

本公司將與相關醫學協會/學會 (例如台灣乳房醫學會、中華民國癌症醫學會及中華民國大腸直腸外科醫學會) 合作，於年會與研討會期間，為醫療專業人員舉辦講座宣導，或在醫院舉辦的會議中，舉辦 MVASI 安全性資訊課程。課程目的為傳達下列事項，俾使病人權益與用藥安全受到最大的保障：

- 處方資訊
- 使用 MVASI 的風險及效益
- 不良反應之建議處理方式及可能發生的重大安全事件
- 用藥風險的類型及發生率

此外，本公司將強調：MVASI 為生物相似性藥品，處方、病歷記載與不良反應通報應使用藥品商品名，並建議記錄批號，以利於收集該藥品的安全性資訊。

課程及目標對象詳細資訊請見 [表 1](#)。

表 1：溝通課程及目標對象

目標	對象	場次/年	時間
醫學協會/學會、醫療院所 (舉辦會議以說明 MVASI 之安全性及用藥注意事項)	醫師、藥師、相關護理人員	至少 3 場	全年

應彙整並保留所有講座的内容及記錄，做為後續成效評估及追蹤之依據。

本公司業務人員亦於例行性拜訪醫療專業人員時進行宣導，並提供必要資訊包括：MVASI 處方資訊、用藥說明書、不良反應相關資訊與相關參考文獻。

2.3.3 藥商專業人員培訓計畫

2.3.3.1 執行面

本公司負責處理 MVASI 之內部業務人員，必須完成本計畫之培訓。培訓計畫包括：

- MVASI適應症的症狀、診斷標準、病因與致病機轉。
- MVASI適應症的治療藥物及策略。

- MVASI的適應症及用藥說明，包括：適應症、作用機轉、臨床試驗結果、用法用量、禁忌症、警語、注意事項、不良反應等。
- 本風險管理計畫的實施方法及進度，包括：計畫內容、適用對象、用藥說明書及教育宣導活動。
- 不良事件通報程序。

本公司所有負責處理 MVSAl 之內部業務人員，在完成培訓課程後皆需簽署出席記錄，證明已接受本公司的相關培訓。相關人員也必須依據計畫定期接受持續教育訓練，以了解計畫的執行進度，並協助本計畫達到預期成效。

2.4 收集上市後安全性資訊

本公司將執行常規藥物安全監視活動，包括：

- 由文獻搜尋等的各種來源，收集上市後個案安全性報告 (ICSRs)
- 於定期安全性報告(PSUR)中累計分析不良事件報告
- 進行常規訊號偵測活動

基於可追蹤目的，針對本公司接獲的每件 ICSR，將盡可能記錄該病人所接受的藥品適應症、商品名、批號。對於 ICSR 及 PSUR 的內容，Amgen 將依據台灣主管機關的規定提交報告。

2.5 安全性訊號偵測

(內部資訊不公開)

2.6 收集免疫原性資訊

(內部資訊不公開)

Amgen 將依照台灣食藥署規定，執行例行藥物安全監視措施，包括安全性訊號偵測，以及定期安全性報告之通報等。

3. 安全性風險及藥物安全監視計畫

適用於台灣 MVASI 治療的重大已知風險 (無重大的潛在風險)，包括：

出血

肺出血/咳血

蛋白尿

動脈血栓栓塞

高血壓

充血性心臟衰竭

傷口癒合併發症

胃腸穿孔與瘻管

可逆性後腦病變症候群

嗜中性白血球減少症

靜脈血栓栓塞

非胃腸道瘻管

血栓性微血管病變

肺動脈高壓

卵巢衰竭

過敏反應、輸注反應

膽囊穿孔

周邊感覺神經病變

心臟疾病 (排除充血性心臟衰竭、動脈血栓栓塞事件)

下顎骨壞死

壞死性筋膜炎

上市後使用經驗的特定藥物不良反應(使用於未被核准之玻璃體內注射)

胚胎－胎兒發展障礙

小兒骨壞死(下顎骨以外的骨壞死)

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
出血	在使用 MVASI 的病人發生嚴重或致命的出血 (包括咳血、胃腸出血、神經系統出血、鼻出血和陰道出血) 較頻繁 (最高達 5 倍)。對於有嚴重出血或最近曾發生咳血的病人，不可投予 MVASI 來治療。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交定期安全性報告 (PSUR)，以供衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 警告：胃腸穿孔，外科手術和傷口癒合併發症及出血 ➤ 5.1 警語/ 注意事項 出血 (見 8.2 臨床試驗經驗 (副作用/ 不良反應)) 肺出血/咳血 (見 8. 副作用/ 不良反應) ➤ 8.1 臨床重要副作用/不良反應 ➤ 8.2 臨床試驗經驗 表一、非常常見及常見之不良藥物反應： - 血管疾病 - 呼吸、胸腔及縱膈腔疾病 - 胃腸疾病 出血：腫瘤相關的出血 傷口癒合 老年病人 ➤ 8.3 上市後經驗 上市後使用經驗的特定藥物不良反應說明：眼睛異常 (來自使用於未被核准之玻璃體內注射的報告)、全身性事件 (來自使用於未被核准之玻璃體內注射) ➤ 12 臨床試驗資料 YO25404:中國 NSCLC 試驗 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。

表 3：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
肺出血/咳血	以 bevacizumab 治療患非小細胞肺癌的病人可能有嚴重的肺出血/咳血的危險性，有些案例甚至會致命。在最近曾發生肺出血/咳血 (大於 1/2 茶匙的紅色血量) 的病人，不可使用 MVASI 來治療。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 5.1 警語/ 注意事項 肺出血/咳血 (見 8. 副作用/不良反應) ➤ 8.1 臨床重要副作用/不良反應 ➤ 8.2 臨床試驗經驗 出血：腫瘤相關的出血 ➤ 12 臨床試驗資料 YO25404:中國 NSCLC 試驗 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。
蛋白尿	有 1.4% 使用 bevacizumab 治療的病人觀察到有 4 級蛋白尿 (腎病症候群)。若產生腎病症候群，則應永久停用 MVASI。 臨床安全性資料的分析結果顯示 bevacizumab 治療所發生的高血壓及蛋白尿與劑量有關。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 5.1 警語及注意事項 蛋白尿 (見 8. 副作用/不良反應) ➤ 5.4 實驗室檢測 ➤ 7 交互作用 併用 bevacizumab 及 sunitinib malate ➤ 8.1 臨床重要副作用/不良反應 ➤ 8.2 臨床試驗經驗 表一、非常常見及常見之不良藥物反應：腎臟及泌尿系統疾病 蛋白尿 (見 5.1 警語/ 注意事項 (警語及注意事項)) ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後經驗之藥物不良反應：血管異常

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監視及其他措施	風險降低措施
蛋白尿 (續)			在下列 PI 章節中有降低風險措施(續)： ➤ 12 臨床試驗資料 YO25404:中國 NSCLC 試驗 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。
動脈血栓栓塞	發生動脈血栓栓塞事件的病人應永久停用 MVASI。 有動脈血栓栓塞、糖尿病病史或年齡超過 65 歲的病人，在 bevacizumab 合併化學療法治療期間，發生動脈血栓栓塞的危險性會增加。以 bevacizumab 治療這些病人時應小心謹慎。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 5.1 警語/ 注意事項 動脈血栓栓塞 ➤ 6.5 老年人 ➤ 8.1 臨床重要副作用/ 不良反應 ➤ 8.2 臨床試驗經驗 表一、非常常見及常見之不良藥物反應：血管疾病 血栓栓塞：動脈血栓栓塞 老年病人 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監視及其他措施	風險降低措施
高血壓	建議在治療期間監測病人的血壓。 在大多數的高血壓案例中，依個別病人的情況施以適當的抗高血壓藥後，高血壓有被適當控制。如果臨床上嚴重的高血壓無法以抗血壓療法予以控制，或若病人發生高血壓危象或高血壓性腦病變，應永久停用 MVASI。 臨床安全性資料的分析結果顯示 bevacizumab 治療所發生的高血壓及蛋白尿與劑量有關。 在所有接受 bevacizumab 療法的臨床試驗中，最常出現的藥物不良反應為高血壓、疲倦或無力、腹瀉及腹痛。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 5.1 警語/ 注意事項 高血壓 可逆性後腦病變症候群 (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) ➤ 7 交互作用 併用 bevacizumab 及 sunitinib malate ➤ 8.1 臨床重要副作用/ 不良反應 8.2 臨床試驗經驗 表一、非常常見及常見之不良藥物反應：血管疾病 高血壓 (見 5.1 警語/ 注意事項 (警語及注意事項)) 蛋白尿 (見 5.1 警語/ 注意事項 (警語及注意事項)) ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後經驗支藥物不良反應：神經系統異常- 高血壓性腦病變 上市後使用經驗的特定藥物不良反應說明：動脈剝離、動脈瘤 (含破裂) ➤ 10. 3 臨床前安全性資料 ➤ 12 臨床試驗資料 YO25404:中國 NSCLC 試驗 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
充血性心臟衰竭	以 MVASI 治療在臨床上有明顯的心血管疾病 (如已存在之冠狀動脈疾病，或充血性心臟衰竭) 的病人時須小心。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 5.1 警語/ 注意事項 充血性心臟衰竭 (見 8. 副作用/ 不良反應) ➤ 8.2 臨床試驗經驗 表一、非常常見及常見之不良藥物反應：心臟疾病 充血性心臟衰竭 (CHF) 老年病人 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。
傷口癒合併發症	在使用 MVASI 治療的病人有較高傷口癒合和外科手術併發症的發生率，包括嚴重和致命的併發症的發生率。病人有傷口裂開現象時應停止使用 MVASI。目前仍未知為避免減弱傷口癒合能力並減少傷口裂開的風險所需停用 MVASI 至進行選擇性手術的適當時間間隔。在進行選擇性手術前至少 28 天，應暫停使用 MVASI。在手術後至少 28 天且手術傷口完全癒合後再開始進行 MVASI 的治療。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名。及批號 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 警告：胃腸穿孔、外科手術與傷口癒合併發症及出血 ➤ 5.1 警語/ 注意事項 傷口癒合 ➤ 8.2 臨床試驗經驗 傷口癒合 (見 5.1 警語/ 注意事項 (警語及注意事項)) 老年病人 ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後經驗之藥物不良反應：壞死性筋膜炎 ➤ 10.3 臨床前安全性資料 傷口癒合

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
傷口癒合併發症(續)			在下列 PI 章節中有降低風險措施(續)： <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫
胃腸穿孔與瘻管	使用 MVASI 治療的病人發生胃腸穿孔 (有些是致命的) 的發生率為 0.3-3.2%。發生胃腸穿孔應停止使用 MVASI。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 警告：胃腸穿孔、外科手術與傷口癒合併發症及出血 ➤ 5.1 警語/ 注意事項 胃腸穿孔與瘻管 傷口癒合 ➤ 8.1 臨床重要副作用/ 不良反應 ➤ 8.2 臨床試驗經驗 表一、非常常見及常見之不良藥物反應：胃腸疾病 胃腸穿孔及瘻管 (見 5.1 警語/ 注意事項 (警語及注意事項)) 老年病人 ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後經驗之藥物不良反應 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
可逆性後腦病變症候群 (PRES)	PRES 是一種罕見的神經性疾病，可能會包括以下的徵兆及症狀在其中：癲癇、頭痛、精神狀態異常、視覺障礙、或大腦皮質失明，有或無伴隨高血壓。 PRES 之診斷須以腦部影像檢查，最好以核磁共振造影 (MRI) 來證實。當病人發生 PRES 時，建議當進行特定的症狀治療包括控制高血壓時，同時停用 MVASI 。對先前曾發生過 PRES 的病人，重新開始 MVASI 的治療的安全性尚未得知。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 5.1 警語/ 注意事項 可逆性後腦病變症候群 (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) ➤ 7 交互作用 併用 bevacizumab 及 sunitinib malate ➤ 8.2 臨床試驗經驗 ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後經驗之藥物不良反應: 神經系統異常 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。
嗜中性白血球減少症	在 bevacizumab 併用某些有骨髓毒性的化學療法治療病人時，發生嚴重嗜中性白血球減少症、熱性嗜中性白血球減少症或因嚴重嗜中性白血球減少症而感染 (包括某些死亡案例) 之比率，較單獨使用化學療法為高。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 5.1 警語/ 注意事項 嗜中性白血球減少症 ➤ 5.4 實驗室檢測 ➤ 8.2 臨床試驗經驗 表一、非常常見及常見之不良藥物反應；血液及淋巴系統疾病 老年病人 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
靜脈血栓栓塞	在以 bevacizumab 治療的情況下，病人可能有產生靜脈血栓栓塞事件 (包括肺栓塞) 的風險。 持續性、復發性或轉移性子宮頸癌病人接受 bevacizumab 治療可能會增加靜脈血栓栓塞事件發生的風險。 發生具生命威脅性 (4 級) 的靜脈血栓栓塞，包括肺栓塞的病人應停用 MVASI，發生 3 級 (含) 以下的血栓栓塞病人則應密切監測。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 5.1 警語/ 注意事項 靜脈血栓栓塞 (見 8. 副作用/ 不良反應) ➤ 8.2 臨床試驗經驗 表一、非常常見及常見之不良藥物反應；血管疾病 血栓栓塞：靜脈血栓栓塞 (見 5.1 警語/ 注意事項 (警語及注意事項)) <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。
非胃腸道瘻管	以 bevacizumab 治療時，病人發生瘻管的風險可能會增加。 對產生氣管食道 (TE) 瘻管或任何 4 級瘻管的病人，應永久停用 MVASI。產生其他瘻管的病人繼續使用 bevacizumab 的資訊有限。對發生在非腸胃道的體內瘻管，應考慮停用 MVASI。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 5.1 警語/ 注意事項 非胃腸道瘻管 (見 8.2 臨床試驗經驗 (副作用/不良反應)) ➤ 8.2 臨床試驗經驗 非胃腸道瘻管 (見 5.1 警語/ 注意事項 (警語及注意事項)) <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
血栓性微血管病變	病人使用 bevacizumab 可能增加腎臟小血管相關疾病的風險。	例行藥物安全性監測措施包括： - 評估主動通報或臨床試驗期間通報的不良反應。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人使用的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中列有降低風險措施： ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後之藥物不良反應經驗：血管異常 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。
肺動脈高壓	病人接受 bevacizumab 治療，可能增加肺動脈高壓的風險。	例行藥物安全性監測措施包括： - 評估主動通報或臨床試驗期間通報的不良反應。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人使用的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中列有降低風險措施： ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後之藥物不良反應經驗：呼吸道、胸部及縱膈異常 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。
卵巢衰竭	Bevacizumab 可能損害女性的生育力。因此，對於具有生育能力的婦女，在開始使用 MVASI 治療之前應先與其討論生育能力的保存策略。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 5.1 警語/ 注意事項 卵巢衰竭/生育力 (見 6.3 特殊族群注意事項，有生育能力的女性與男性及 8.2 副作用/不良反應，臨床試驗經驗) ➤ 6.3 有生育能力的女性與男性 生育力

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
卵巢衰竭 (續)			在下列 PI 章節中有降低風險措施(續)： ➤ 8.2 臨床試驗經驗 表一、非常常見及常見之不良藥物反應：內分泌失調 卵巢衰竭/生育力(見 5.1 警語/注意事項 (警語及注意事項) 及 6.3 有生育能力的女性與男性 (特殊族群注意事項)) ➤ 10.3 臨床前安全性資料 生育力損害 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。
過敏反應、輸注反應	病人可能有發生輸注/過敏反應的風險。如同其他治療用人化單株抗體，建議在給予 MVASI 時和之後密切觀察病人。如果有發生反應，應停止輸注並給予適當治療。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 4. 禁忌 ➤ 5.1 警語/ 注意事項 過敏反應、輸注反應(見 8. 臨床試驗經驗及上市後經驗 (副作用/不良反應)) ➤ 8.2 臨床試驗經驗 過敏、輸注反應 (見 5.1 警語/注意事項 (警語及注意事項) 及 8.3 上市後經驗 (副作用/不良反應)) ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後經驗之藥物不良反應：免疫系統異常 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
膽囊穿孔	病人接受 bevacizumab 治療，可能增加膽囊穿孔的風險。	例行藥物安全性監測措施包括： - 評估主動通報或臨床試驗期間通報的不良反應。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人使用的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中列有降低風險措施： ➤ 5.1 警語/ 注意事項 胃腸穿孔與瘻管 ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後經驗之藥物不良反應；肝膽異常 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫
周邊感覺神經病變	bevacizumab 與化學治療藥物併用可能會導致不良藥物反應加劇，例如：接受 paclitaxel 或 oxaliplatin 治療所出現的周邊感覺神經病變。	例行藥物安全性監測措施包括： - 評估主動通報或臨床試驗期間通報的不良反應。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人使用的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中列有降低風險措施： ➤ 8.2 臨床試驗經驗 表一、非常常見及常見之不良藥物反應：神經系統疾病 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。
心臟疾病 (排除充血性心臟衰竭、動脈血栓栓塞事件)	其他心臟問題的風險很低，也並未確立與 bevacizumab 的直接相關性。	例行藥物安全性監測措施包括： - 評估主動通報或臨床試驗期間通報的不良反應。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人使用的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中列有降低風險措施： ➤ 8.2 臨床試驗經驗 表一、非常常見及常見之不良藥物反應：心臟疾病 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
下顎骨壞死	在使用 bevacizumab 治療病人中觀察到有下顎骨壞死 (ONJ) 的案例，且主要與治療前或合併使用雙磷酸鹽有關。	例行藥物安全性監測措施包括： - 評估主動通報或臨床試驗期間通報的不良反應。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人使用的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中列有降低風險措施： ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後經驗之藥物不良反應：肌肉骨骼及結締組織異常 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。
壞死性筋膜炎	曾有極少數接受 bevacizumab 治療之病人發生包括致命結果的壞死性筋膜炎之案例；通常在傷口癒合併發症、胃腸穿孔或瘻管後發生。當病人出現壞死性筋膜炎，應停止使用 MVASI 治療並立刻給予適當的治療。	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。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 5.1 警語/ 注意事項 傷口癒合 ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後經驗之藥物不良反應：感染和寄生蟲感染 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
上市後使用經驗的特定藥物不良反應(使用於未被核准之玻璃體內注射)	曾有使用核准作為癌症病人靜脈投與的 bevacizumab 小瓶，在被混裝後用於未被核准的眼球玻璃體內使用後，發生嚴重眼睛不良事件 (包括感染性眼內炎以及其他眼部發炎症狀) 的個案以及群體報導。其中一些案例造成不同程度的視力喪失，包括永久性失明。	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。 • 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人接受的商品名及批號。 • 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中有降低風險措施： ➤ 1.4 藥品外觀 ➤ 3.1 用法用量 一般 ➤ 3.2 調製方式 ➤ 5.1 警語/ 注意事項 混裝後用於未被核准的眼球玻璃體內使用後之嚴重眼睛感 (見 8.3 副作用/不良反應，上市後經驗) ➤ 8.3 上市後經驗 上市後使用經驗的特定藥物不良反應說明： 眼睛異常 (來自使用於未被核准之玻璃體內注射的報告) 全身性事件 (來自使用於未被核准之玻璃體內注射) <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。

表 2：安全疑慮之藥物安全性監測及風險降低措施

風險	說明	例行藥物安全性監測及其他措施	風險降低措施
胚胎－胎兒發展障礙	血管新生已被證實對胎兒的發展非常重要。血管新生在使用 bevacizumab 後會受到抑制，此可能會導致不良的懷孕結果。 目前尚未對孕婦進行適當且控制良好的研究。IgG 已知會穿過胎盤屏障，且 bevacizumab 可能會抑制胎兒的血管新生。在上市後的使用，曾觀察到有婦女在單獨使用 bevacizumab 或與已知具有胚胎毒性的化療藥物併用後產生胎兒異常的案例。	例行藥物安全性監測措施包括： - 評估主動通報或臨床試驗期間通報的不良反應。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人使用的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中列有降低風險措施： ➤ 6.1 懷孕 ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後經驗之藥物不良反應：先天性、遺傳性及基因異常 ➤ 10.3 臨床前安全性資料 生殖毒性 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。
小兒骨壞死 (下顎骨以外的骨壞死)	MVASI 並未被核准用於 18 歲以下之病人。 在已發表的報告中，已有 18 歲以下之病人暴露於 bevacizumab 後，被觀察到有除了下顎骨以外的骨壞死之案例。	例行藥物安全性監測措施包括： - 評估主動通報或臨床試驗期間通報的不良反應。 - 基於產品追溯目的，將儘可能記錄病人使用的商品名及批號。 - 定期提交 PSUR，以供 TFDA 審查。	在下列 PI 章節中列有降低風險措施： ➤ 6.4 小兒 ➤ 8.3 上市後經驗 表二、上市後經驗之藥物不良反應：肌肉骨骼及結締組織異常 ➤ 10.3 臨床前安全性資料 其他：生長板 (Physeal) 發育 <u>其他風險降低措施</u> 本公司將發送用藥說明書予使用 MVASI 的醫療院所，及採用醫療專業人員之溝通計畫。

4. 追蹤報告：台灣風險管理計畫進度

4.1 執行方式

本公司在艾法施取得藥品許可證的第 2 年及第 5 年，向 TFDA 提交評估報告，以進行風險效益審查。若有重大安全事件或疑慮，本公司會諮詢相關醫藥專家，以進行審慎評估並採取適當措施，將修改後的風險管理計畫提交 TFDA。

應對本計畫的各執行項目，進行定期成效評估。執行項目的成效評估，包括評估內容及成效指標。詳細成效評估之描述如下：

4.1.1 分發艾法施用藥說明書

本公司負責將足夠的用藥說明書，分發至使用艾法施的醫療院所，並確認安進台灣網站上可取得用藥說明書。報告中將會列出發送到衛生機構的用藥說明書份數及台灣安進網站的用藥說明書下載數。

4.1.2 實施溝通計畫

本公司對溝通教育的成效評估分為兩部分：內部員工及醫療專業人員教育。

內部員工教育的成效指標：本公司將會盡一切努力，確認負責處理艾法施之所有內部相關人員，完成 100% 內部培訓。

醫療專業人員教育的成效指標：完成所有預定的宣導課程，包括每年至少 3 場於醫學協會/學會舉行的年度會議，或於醫院會議中所舉辦的講座。此外，為所有使用 MVASI 的醫療院所，提供用藥說明書。

實施溝通計畫的效益評估詳見 [表 4](#)。

4.1.3 藥物安全性監測活動

本公司將收集病人發生的不良事件，並將相關資訊輸入全球藥物安全監視資料庫，以進行信號偵測。成效評估主要目的在於，及時向衛生主管機關通報偵測到的安全信號。對於重大的安全性考量，將進行審慎評估，並採取適當措施保障病人的用藥安全。

表 4：艾法施藥物風險管理計畫的效益評估

項目	評估內容	效益指標
針對內部員工之教育宣導	教育宣導完成率	負責處理 MVASI 的所有內部銷售人員，教育宣導完成率為 100%。
針對醫療專業人員之教育宣導	宣導講座完成場次	3 場於醫學協會/學會之年會或於醫療機構 (舉行會議以傳達 MVASI 之安全性及用藥注意事項)
分發用藥說明書至醫療機構	艾法施用藥說明書的分發對象及數量	醫療院所及用藥說明書分發數量清單
藥物安全監測	依法定時效完成藥物不良反應通報	及時通報至 TFDA 並採取適當措施

4.2 提交時程

本公司應在取得藥證後之第 2 年及第 5 年，向 TFDA 提交風險管理計畫評估報告。將儘可能納入更多最新的資訊，並安排合理的提交文件準備時間。此外，每次評估報告的間隔期間，不得少於報告提交截止日期前 90 天。本公司將在衛福部食藥署規定的截止日期當天或之前，提交每次的評估結果。

5. 相關文件

附件 1：台灣之艾法施仿單 (目前核准的版本)

附件 2：艾法施用藥說明書 (目前提出的版本)

-