

Entyvio[®]之上市後風險管理計畫書

Entyvio[®] Risk Management Plan

Version: Version 5.0

Issued Date: 2023 年 04 月

中文名：安潰悠凍晶注射劑 300 毫克；安潰悠[®]皮下注射劑 108 毫克

英文名：Entyvio Powder for Concentrate for Solution for Infusion;

Entyvio[®] 108mg Solution for Injection

成分：vedolizumab

藥理分類：選擇性免疫抑制劑($\alpha 4\beta 7$ 整合蛋白拮抗劑)

劑型：凍晶注射劑；注射液劑

劑量：單劑 20 毫升配製藥瓶內，含 300 毫克的 vedolizumab 凍晶塊；108 毫克

廠商名：台灣武田藥品工業股份有限公司

內容

壹. 計畫目的

貳. 方法

- 一、 醫師用藥評估篩選表(Physician's evaluation and prescribing checklist)
- 二、 病人用藥須知(Medication guide)
- 三、 教育宣導計畫(Communication plan)
 - 3.1 醫師指導病人用藥與諮詢服務手冊
 - 3.2 藥師用藥與諮詢服務訓練
 - 3.3 本公司之訓練計畫
 - 3.4 提供病人衛教

參. 風險管理計畫定期報告

- 一、 定期執行成效評估報告
- 二、 風險管理計畫書之修訂

附錄. Vedolizumab Follow-up Checklist: Neurologic Events Consistent with Possible PML

產品基本資料

中文品名：安潰悠 [®] 凍晶注射劑 300 毫克；安潰悠 [®] 皮下注射劑 108 毫克
英文品名：Entyvio [®] Powder for Concentrate for Solution for Infusion; Entyvio [®] 108mg Solution for Injection
成分：vedolizumab
藥理分類：選擇性免疫抑制劑($\alpha 4\beta 7$ 整合蛋白拮抗劑)
適應症： 1. 適用於治療以下的成人病人：(1)中度至重度活性潰瘍性結腸炎。(2)中度至重度活性克隆氏症。對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。 2. 適用於治療因潰瘍性結腸炎接受直腸結腸切除術和迴腸儲袋肛管吻合術，並且對抗生素治療反應不足或失去反應之中至重度活動性慢性結腸袋炎(pouchitis)之成人病人。(本適應症僅適用於安潰悠 [®] 凍晶注射劑 300 毫克)
劑型：凍晶注射劑；注射液劑
劑量：單劑 20 毫升配製藥瓶內，含 300 毫克的 vedolizumab 凍晶塊；預充填注射針筒或預充填注射筆，含 108 毫克 vedolizumab
廠商名：台灣武田藥品工業股份有限公司

壹、計畫目的

本風險管理計畫之目的係為確實監控在使用 Entyvio®治療時可能產生之相關風險。

貳、方法

一、醫師用藥評估篩選表(Physician's Evaluation and Pre-Prescribing Checklist)

病人於使用 Entyvio®前，應接受結核病、B 型肝炎及 C 型肝炎篩檢，並完成醫師用藥評估篩選表，如表一建議格式。

表一醫師用藥評估篩選表

Entyvio®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：
身份證字號：		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. 食藥署核准適應症	病人是否符合食藥署核准適應症？	☐ 是 ☐ 否
	本項目結果若為否，宜審慎評估病人用藥風險，並應遵循適應症外使用原則，確實告知病人。	
2. 結核病及 B、C 型肝炎篩檢	是否已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 型肝炎風險監控計畫進行篩檢。	
3. 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（包括慢性或局部感染）的病人為本藥品之禁忌。詳見仿單禁忌與感染章節	
4. 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。	
三、病人目前所服用之藥物（例如 B/C 型肝炎治療藥品、結核病治療藥物...）		
四、醫師評估		
主治醫師簽章：		

本篩檢表並非用以取代仿單，詳細安全性資料請參閱仿單。

二、病人用藥須知(Medication Guide)

Entyvio®藥盒均置入「病人用藥須知」，隨盒配送至醫療院所，藥師交付藥品時可一併提供予病人，於衛教時向病人說明 Entyvio®治療及風險資訊，指導病人正確用藥與警覺不良反應症狀。若產品資訊有重大變更，本公司將依照實際狀況更新病人用藥須知內容。

安潰悠®凍晶注射劑 300 毫克

Entyvio® Powder for Concentrate for Solution for Infusion

我應該知道哪些最重要的 Entyvio®相關資訊？

Entyvio®可能引起之嚴重副作用包括：

輸注反應及嚴重過敏反應：接受 Entyvio®治療時或治療後數小時可能發生此類反應，若您出現過敏反應，則可能需要接受治療。若您在 Entyvio®輸注時或輸注後出現下列任何一種症狀，請立即告知您的健康照護提供者或就醫：皮疹、搔癢、嘴唇/舌頭/喉嚨/臉部腫脹、呼吸急促或呼吸困難、喘鳴、暈眩、發熱或心悸(感覺心跳加速)。

感染：Entyvio®可能會使罹患嚴重感染的風險增加(包括結核復發)。接受 Entyvio®治療前與治療時，若您認為您有感染症狀或出現發燒、畏寒、肌肉酸痛、咳嗽、呼吸急促、流鼻水、喉嚨痛、皮膚發紅或疼痛或者身體酸痛、疲倦感或排尿疼痛等感染症狀，請告知您的健康照護提供者。若出現結核感染相關徵候/症狀(例如咳嗽不止、消瘦/體重減輕、輕度發燒)，務必通知健康照護提供者。

進行性多病灶腦白質病(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)：全身性免疫抑制劑(包括另一種整合蛋白受體拮抗劑)曾有進行性多病灶腦白質病(PML)的案例報告，這是一種罕見且通常致命的中樞神經系統(CNS)伺機性感染。PML 是由 John Cunningham (JC)病毒造成，通常只發生在免疫功能受損的病人身上。在 Entyvio®的上市後報告中，曾發生 PML 案例，病人涉及多種促成因素(例如人類免疫不全病毒[HIV]感染、CD4 計數為 300 cells/mm³、先前曾使用及併用免疫抑制治療)。雖然可能性很低，但無法排除 PML 的風險。

使用 Entyvio®的病人，應監測是否有任何新發病或惡化之神經學表徵及症狀。PML 之典型表徵及症狀非常多樣化，會在幾天至幾週內惡化，並包括身體單側漸進性虛弱或四肢遲鈍、視力障礙及思考能力、記憶力和方向感改變，導致意識混亂和人格改變。這些缺損會惡化，通常會在數週或數個月內導致死亡或重度殘障。如果疑似發生 PML，應暫停給予 Entyvio®，並轉由神經科醫師診療；若證實發生 PML，則應永久停藥。

肝臟方面的問題：接受 Entyvio®治療可能會發生肝臟方面的問題。若您出現下列任一症狀，請立即告知您的健康照護提供者：疲倦、食慾不振、右側腹部疼痛、深色尿、皮膚和眼睛變黃(黃疸)。

惡性腫瘤(癌症)：潰瘍性結腸炎病人具有較高發生結腸細胞異生(dysplasia)或結腸癌風險。建議具有較高發生結腸細胞異生(dysplasia)病人或具結腸癌風險的病人(如潰瘍性結腸炎或原發性硬化性膽管炎(PSC))或具結腸細胞異生或結腸癌病史的所有潰瘍性結腸炎病人，於Entyvio®治療前與治療期間應視當地的建議定期篩檢是否發生結腸異生。現有數據未知以Entyvio®治療是否會增加發生結腸細胞異生或結腸癌的風險。於結腸細胞異生或結腸癌病人應評估個別病人的效益是否高於風險。

Entyvio®是什麼？

Entyvio®是一種處方藥品：

潰瘍性結腸炎

安潰悠適用於治療患有中度至重度活性潰瘍性結腸炎，對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性的成年病人。

克隆氏症

安潰悠適用於治療患有中度至重度活性克隆氏症，對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性的成年病人。

結腸袋炎

安潰悠適用於治療因潰瘍性結腸炎接受直腸結腸切除術和迴腸儲袋肛管吻合術，並且對抗生素治療反應不足或失去反應之中至重度活動性慢性結腸袋炎(pouchitis)之成人病人。

哪種病人不應接受 Entyvio®治療？

安潰悠禁用於已知對安潰悠或其賦形劑有嚴重或重度過敏反應的病人(例如呼吸困難、支氣管痙攣、蕁麻疹、潮紅、皮疹和心跳速率加快)。

接受 Entyvio®治療前，請告知健康照護提供者您的所有健康狀況，包括：

是否本身有感染症狀、認為本身可能有感染症狀或感染持續復發

是否目前患有或曾經患有慢性 B 或 C 型肝炎

本身患有結核病(TB)、曾與結核病人有密切的接觸

最近曾接受或預定接受疫苗注射。開始 Entyvio®治療前，請告知您的健康照護提供者您的最新疫苗接種資訊。

已懷孕或計畫懷孕。目前尚不清楚 Entyvio®是否對胎兒有害，若您接受 Entyvio®治療，請立即告知您的健康照護提供者。

正哺餵母乳或計劃哺乳。目前尚不清楚 Entyvio®是否會進入乳汁。

告知健康照護提供者您服用的所有藥物，包括處方藥與成藥、維生素以及草藥；若您正在服用或最近曾服用 Tysabri (natalizumab)、腫瘤壞死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)阻斷劑等可能使免疫系統減弱的其他藥物(免疫抑制劑)或皮質類固醇藥品，請務必告知您的健康照護提供者。

我將如何接受 Entyvio®治療？

Entyvio®係由置於手臂靜脈中的針頭給藥(靜脈輸液)；Entyvio®的輸液時間約 30 分鐘，健康照護提供者將在 Entyvio®輸注時及輸注後監控副作用，藉此觀察您是否對治療產生輸注反應。

最常見的 Entyvio®副作用包括：感冒、頭痛、關節痛、噁心、發燒、鼻與喉嚨感染、疲倦感、咳嗽、支氣管炎、流感、背痛、皮疹、搔癢、鼻竇感染、喉嚨痛以及四肢痛。

以上並非全部 Entyvio®的潛在副作用。

請聯絡您的醫師獲取副作用相關醫療建議。您可撥打 02-23960100 向全國藥物不良反應通報系統通報副作用。

安潰悠®皮下注射劑 108 毫克 Entyvio® 108 mg Solution for Injection

我應該知道哪些最重要的 Entyvio® 相關資訊？

Entyvio® 可能引起之嚴重副作用包括：

過敏反應：接受 Entyvio® 治療時或治療後可能發生此類反應，若您出現過敏反應，則可能需要接受治療。若您在 Entyvio® 注射時或注射後出現下列任何一種症狀，請立即告知您的健康照護提供者或就醫：包括疼痛、水腫、紅斑或搔癢。

嚴重過敏反應例如呼吸困難、支氣管痙攣、蕁麻疹、潮紅、皮疹和心跳速率加快。

感染：Entyvio® 可能會使罹患嚴重感染的風險增加(包括結核復發)。接受 Entyvio® 治療前與治療時，若您認為您有感染症狀或出現發燒、畏寒、肌肉酸痛、咳嗽、呼吸急促、流鼻水、喉嚨痛、皮膚發紅或疼痛或者身體酸痛、疲倦感或排尿疼痛等感染症狀，請告知您的健康照護提供者。若出現結核感染相關徵候/症狀(例如咳嗽不止、消瘦/體重減輕、輕度發燒)，務必通知健康照護提供者。

進行性多病灶腦白質病(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)：全身性免疫抑制劑(包括另一種整合蛋白受體拮抗劑)曾有進行性多病灶腦白質病(PML)的案例報告，這是一種罕見且通常致命的中樞神經系統(CNS)伺機性感染。PML 是由 John Cunningham (JC) 病毒造成，通常只發生在免疫功能受損的病人身上。在 Entyvio® 的上市後報告中，曾發生 PML 案例，病人涉及多種促成因素(例如人類免疫不全病毒[HIV]感染、CD4 計數為 300 cells/mm³、先前曾使用及併用免疫抑制治療)。雖然可能性很低，但無法排除 PML 的風險。

使用 Entyvio® 的病人，應監測是否有任何新發病或惡化之神經學表徵及症狀。PML 之典型表徵及症狀非常多樣化，會在幾天至幾週內惡化，並包括身體單側漸進性虛弱或四肢遲鈍、視力障礙及思考能力、記憶力和方向感改變，導致意識混亂和人格改變。這些缺損會惡化，通常會在數週或數個月內導致死亡或重度殘障。如果疑似發生 PML，應暫停給予 Entyvio®，並轉由神經科醫師診療；若證實發生 PML，則應永久停藥。

肝臟方面的問題：接受 Entyvio® 治療可能會發生肝臟方面的問題。若您出現下列任一症狀，請立即告知您的健康照護提供者：疲倦、食慾不振、右側腹部疼痛、深色尿、皮膚和眼睛變黃(黃疸)。

惡性腫瘤(癌症)：潰瘍性結腸炎病人具有較高發生結腸細胞異生(dysplasia)或結腸癌風險。建議具有較高發生結腸細胞異生(dysplasia)病人或具結腸癌風險的病人(如潰瘍性結腸炎或原發性硬化性膽管炎(PSC))或具結腸細胞異生或結腸癌病史的所有潰瘍性結腸炎病人，於 Entyvio® 治療前與治療期間應視當地的建議定期篩檢是否發生結腸異生。現有數據未知以 Entyvio® 治療是否會增加發生結腸細胞異生或結腸癌的風險。於結腸細胞異生或結腸癌病人應評估個別病人的效益是否高於風險。

Entyvio® 是什麼？

Entyvio® 是一種處方藥品：

潰瘍性結腸炎

安潰悠適用於治療患有中度至重度活性潰瘍性結腸炎，對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性的成年病人。

克隆氏症

安潰悠適用於治療患有中度至重度活性克隆氏症，對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性的成年病人。

哪種病人不應接受 Entyvio®治療？

安潰悠禁用於已知對安潰悠或其賦形劑有嚴重或重度過敏反應的病人(例如呼吸困難、支氣管痙攣、蕁麻疹、潮紅、皮疹和心跳速率加快)。

接受 Entyvio®治療前，請告知健康照護提供者您的所有健康狀況，包括：

是否本身有感染症狀、認為本身可能有感染症狀或感染持續復發

是否目前患有或曾經患有慢性 B 或 C 型肝炎

本身患有結核病(TB)、曾與結核病人有密切的接觸

最近曾接受或預定接受疫苗注射。開始 Entyvio®治療前，請告知您的健康照護提供者您的最新疫苗接種資訊。

已懷孕或計畫懷孕。目前尚不清楚 Entyvio®是否對胎兒有害，若您接受 Entyvio®治療，請立即告知您的健康照護提供者。

正哺餵母乳或計劃哺乳。目前尚不清楚 Entyvio®是否會進入乳汁。

告知健康照護提供者您服用的所有藥物，包括處方藥與成藥、維生素以及草藥；若您正在服用或最近曾服用 Tysabri (natalizumab)、腫瘤壞死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)阻斷劑等可能使免疫系統減弱的其他藥物(免疫抑制劑)或皮質類固醇藥品，請務必告知您的健康照護提供者。

我將如何接受 Entyvio®治療？

在進行至少 2 次靜脈輸注之後，以皮下注射 Entyvio®做為維持治療時，建議用法用量為每 2 週以皮下注射施用 108 毫克一次。第一次的皮下注射劑量應施用來取代下一次排定的靜脈劑量，其後則是每 2 週施用一次。

最常見的 Entyvio®副作用包括：最常通報的不良反應為感染(例如鼻咽炎、上呼吸道感染、支氣管炎、流行性感冒和鼻竇炎)、頭痛、噁心、發燒、疲倦、咳嗽及關節痛。

常見副作用為鼻咽炎、頭痛、關節痛、噁心、發燒、上呼吸道感染、倦怠、咳嗽、支氣管炎、流感、背痛、皮疹、搔癢、鼻竇炎、口咽疼痛和四肢疼痛、注射部位反應(包括疼痛、水腫、紅斑或搔癢)

以上並非全部 Entyvio®的潛在副作用。

Entyvio®之儲存注意事項

冷藏儲存(2°C - 8°C)。請將預充填注射針筒或預充填注射筆保存在外盒中以避免光照。

請勿冷凍。

如有需要，可以將預充填注射針筒和預充填注射筆連同原藥盒自冰箱取出，置於室溫(最高 25°C)最多達 7 天。如果自冰箱取出超過 7 天，請勿使用該預充填注射針筒或預充填注射筆。

請聯絡您的醫師獲取副作用相關醫療建議。您可撥打 02-23960100 向全國藥物不良反應通報

系統通報副作用。

C-ANPROM/TW/ENTY/0122 May 2023

三、教育宣導計畫(Communication plan)

本計畫實施對象包括：開立 Entyvio[®]處方之醫師、依照醫師處方發放藥品之藥師、相關健康照護專業人員、使用 Entyvio[®]之病人及本公司相關人員；宣導計畫旨在提供關於 Entyvio[®]之效益與風險相關安全資訊，以及正確使用。

本公司每年將對採用 Entyvio[®]的在職醫師、藥師及其他相關健康照護專業人員舉辦教育訓練及宣導，並將提供相關佐證資料(如活動議程、參與者簽名之照片或紀錄)。同時將與各種專科醫學會(例如台灣發炎性腸道疾病學會或台灣消化系醫學會等)合作，共同舉辦教育訓練，內容包括 Entyvio[®]治療的各種風險與效益、用法用量、禁忌症、警語、注意事項、藥物動力學及交互作用等。此外，亦將針對所有重大安全事件(含伺機性感染如：PML、結核病及病毒性肝炎)之相關處置及通報流程進行教育訓練及宣導。若有任何新的重大安全資訊出現，本公司將立即知會所有相關醫事人員及衛生主管機關。以上相關教育訓練及宣導之內容與紀錄將由本公司藥品安全管理人員審核與保存，以利後續的成效評估與追蹤。

本公司的業務人員亦將於例行性拜訪醫事人員時執行訓練，並提供必要的資料，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。

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)：

安潰悠凍晶注射劑 300 毫克
Entyvio® Powder for Concentrate for Solution for Infusion
安潰悠®皮下注射劑 108 毫克
Entyvio® 108 mg Solution for Injection

進行性多病灶腦白質病

Entyvio®僅與 $\alpha 4\beta 7$ 整合蛋白結合，其不會與抑制白血球移行及 CNS 之免疫監控的 $\alpha 4\beta 1$ 整合蛋白結合，然由於同時抑制 $\alpha 4\beta 7$ 及 $\alpha 4\beta 1$ 的整合蛋白拮抗劑 Tysabri® (natalizumab)會引起進行性多病灶腦白質病(PML)，故理論上無法排除 Entyvio®引起 PML 之風險。

儘管目前尚未針對先前曾接受 natalizumab 治療的病人進行 Entyvio®臨床試驗，但由於先前曾接受 natalizumab 治療的病人有發生 PML 的風險，因此醫師通常應在給予最後一劑 natalizumab 的 12 週後才開始 Entyvio®治療。

應監控接受 Entyvio®治療的病人是否出現新的神經症狀或神經症狀惡化，例如下列者：

- 身體一側持續虛弱或四肢動作笨拙、失去平衡、說話或走路改變
- 視力障礙，例如：視力模糊、視力喪失
- 思考方式、記憶力及方向感改變，導致困惑及個性改變

應考慮將任何出現新 PML 相關徵候與症狀或 PML 相關徵候與症狀惡化的病人轉介至具有 PML 診斷設備之醫學中心的神經科。若疑似為 PML，則須暫停 Entyvio®治療；若確認為 PML，則須永久停藥。應直接向本公司以及全國藥物不良反應通報系統通報 PML 疑似病例。

結核病：

所有病人在接受 Entyvio®治療前，應先接受完整結核病篩檢評估，若為活動性結核病人者應先接受標準結核病藥物治療，暫不得使用 Entyvio®。若為潛伏結核感染者，須先接受潛伏結核藥物治療時間須持續達 9 個月。

- (1) 每位病人必須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。
- (2) 為了提高潛伏結核感染暨肺外結核感染篩檢成效，或考量皮膚狀態不方便使用 TST 者(如乾癬病人等)，建議可用 Interferon Gamma Release Assays (IGRAs)來取代 TST。
- (3) 活動性結核病(含肺外結核)病人，不可使用 Entyvio®，需通報法定傳染病並接受完整抗結核病藥物治療，與結核病專家密切合作，確保治療之正確性及有效性。
- (4) 根據衛生福利部疾病管制署於 2017 年 10 月出版之結核病診治指引第六版，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 $\geq 5\text{mm}$ ，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

功能不全病人(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。對於不屬於上述病人，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。

- (5) 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。
- (6) 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六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>。
- (7) 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。
- (8) 病人必須經過完整篩檢確定無潛伏結核感染才可處方 Entyvio[®]。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，若醫師及病人選擇不接受潛伏結核感染治療，應將原因明確記載於病歷。
- (9) 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(Latent TB infection, LTBI)治療：

- (1) 若為潛伏結核感染病人需接受 9 個月異菸鹼醯肼(Isoniazid, INH)治療，再開始使用 Entyvio[®] (若病人病況嚴重，經考量臨床需求及病人狀況，可在一至兩個月的 INH 治療後，開始使用 Entyvio[®]，但仍須完成 INH 9 個月療程)。
- (2) 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。
- (3) 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 Entyvio[®]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。

療程中即時發現結核病再復發(TB reactivation)：

- (1) 每個月密切觀察結核病臨床症狀及徵候，並進行理學檢查。
- (2) 每 6 個月進行一次胸部 X 光檢查。
- (3) 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，以確定該病人在接受 Entyvio®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。

- (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) Entyvio®治療期間，發現活動性結核病病人，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。若病人有上呼吸道症狀，請配戴外科口罩以避免傳播。
- (6) 每年統計活動性結核病、接受潛伏結核感染治療案例數及發生率、後續治療結果，以評估風險監控計畫之效益，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，應再評估風險監控計畫是否須進行調整。

病毒性肝炎：

鑑於 B 型肝炎及 C 型肝炎在我國之高盛行率，暨使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品(另一類具有系統性免疫抑制效果-不同於 Entyvio®機轉之生物製劑)曾有造成嚴重肝功能異常，猛爆性肝炎甚至死亡之報告，每一位考慮使用 Entyvio®之病人實施 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病人，應照會肝炎專家。每位病人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。

- (1) B 型肝炎及 C 型肝炎病人未經良好控制之下，不宜使用 Entyvio®。
- (2) 對於經評估於臨床上必須使用本藥品之 B 型肝炎、C 型肝炎病人：
 - a. 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 型肝炎病人均需經審慎評估，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。
 - 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. ENTYVIO®用藥後評估：
 - i. 檢測肝功能指數：例如 Alanine aminotransferase (ALT)、aspartate aminotransferase (AST)
 - ii. B 型肝炎帶原者： HBeAg、Anti-HBe、HBV-DNA
 - iii. 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. 必要時會診肝炎專家
 - b. Entyvio®治療期間：
 - i. 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)；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，必要時加測 HBV-DNA 或 HCV RNA。

- ii 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，即應停止使用本品，並會診肝炎專家評估治療。

若病人符合下列任一項條件，則需暫時停止使用 Entyvio[®]，並會診肝炎專家評估治療：

- i. ALT (GPT) ≥ 3 倍正常值
- ii. 若病人為 B 肝帶原者，當 ALT (GPT) ≥ 2 倍正常值且血清 HBV DNA 量較使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品前增加 10 倍(一個 $\log_{10}$)以上時，建議停藥並會診肝炎專家治療。
- iii. 若病人為 C 肝帶原者，當 ALT (GPT) ≥ 2 倍正常值且血清 HCV RNA 量較使用腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品前增加 10 倍(一個 $\log_{10}$)以上時，建議停藥並會診肝炎專家，密切追蹤。
- iv. total bilirubin ≥ 2 mg/dL
- v. PT 延長 ≥ 3 秒時

每年統計因肝炎病毒再活化而停止使用 Entyvio[®]之案例數、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或其委託機構。應詳實記錄病人檢驗及治療結果於病歷，另可設計案例報告表(case report form)，使用比較容易瞭解之格式，以助於病人資料之記載登錄。

C-APROM/TW/ENTY/0121 May 2023

3.2 藥師用藥與諮詢服務訓練：

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的諮詢。本公司將提供各醫院或藥局藥師病人用藥相關諮詢教育訓練內容，包括強調本藥品為醫師處方用藥且須在醫師的監督下由醫事人員給藥，以及本藥品的藥理作用、用法用量、禁忌症、警語、注意事項、藥物動力學交互作用以及不良反應等。此外，亦將針對所有不良反應及可能發生的重大安全事件(含伺機性感染如：PML、結核病及病毒性肝炎)之相關處置及通報流程進行訓練。預計將與學會共同舉辦之藥師教育訓練課程、在職醫事人員之教育訓練的內容及對象詳如表二。

在採用 Entyvio®之醫療院所的相關人員訓練方面，為確實執行病人用藥追蹤，本公司將告知醫療院所相關醫事人員本藥品在治療上的效益與風險，並解釋本風險管理計畫。

本公司人員將配合醫療院所，在該醫療院所開始處方 Entyvio®前安排用藥說明課程，藉此提供完整用藥安全資訊，其內容包括本藥品的藥理作用、用法用量、禁忌症、警語、注意事項、藥物動力學交互作用以及不良反應等，並強調本風險管理計畫之目的、計畫工作內容及加強不良反應通報。亦將針對所有不良反應及可能發生重大安全事件(伺機性感染如：PML、結核病及病毒性肝炎)相關處置及通報流程進行訓練。

表二、醫事人員宣導課程場次及對象

目標	對象	場次／年	時間	內容
台灣發炎性腸道疾病學會或台灣消化系醫學會	醫師	每年一場	全年	本藥治療之風險與效益、重大安全事件的預防處置，本風險管理計畫之重點為本藥為處方用藥，僅限於在醫師監督下由醫事人員給藥。
醫療院所用藥說明課程	藥師及相關人員	進藥期間	未定	

3.3 本公司之訓練計畫

本公司所有負責 Entyvio[®]之行銷、業務及學術部門人員在執行 Entyvio[®]相關業務前皆須完成本計畫的訓練，訓練內容包括：

- (1) 克隆氏症及潰瘍性結腸炎等疾病的症狀與診斷標準、疾病病因以及致病機轉等。
- (2) 上述各種疾病造成的負擔，包括疾病本身與治療對心理、社會適應、生活品質、治療費用與負擔，以及職業等各方面的影響。
- (3) 上述各種疾病的治療藥物與治療策略。
- (4) 生物製劑的定位以及各種生物製劑的介紹與比較。
- (5) Entyvio[®]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、警語、注意事項，藥物不良反應及重大安全事件的預防及處置。
- (6) 本風險管理計畫的執行辦法與進度，包括計畫工作內容、計畫執行對象、病人用藥須知以及教育宣導活動。
- (7) 藥品優良安全監視規範及嚴重藥物不良事件通報辦法：本公司將依現行藥物不良事件通報辦法，並針對接受 Entyvio[®]治療之病人追蹤在期限內通報發生不良反應的個案。

若為潛在重大安全事件(例如 PML、結核病及病毒性肝炎之處置及通報流程)，則應更主動與醫事人員保持聯繫及通報。

本公司所有負責 Entyvio[®]之行銷、業務及學術部門人員在接受相關教育訓練後，皆須留下簽名作為紀錄，且訓練紀錄與內容將由本公司藥品安全管理人員審核與保存，並依據所有簽名紀錄建檔及追蹤。主管將在派任人員執行 Entyvio[®]相關業務前確認該員工已完成本計畫的訓練。所有執行 Entyvio[®]相關業務之人員必須定期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。

3.4 提供病人衛教

本公司將準備詳盡的病人用藥須知提供予醫療院所，以利醫事人員提供接受 Entyvio[®]治療的病人；若產品資訊有重大變更，本公司將依照實際狀況更新病人用藥須知內容。

參、風險管控計畫定期評估報告

一、本計畫之執行成效評估報告

本公司將依照我國衛生福利部之指示，每年彙整本計畫之執行成效並評估，將報告提交衛生主管機關進行風險效益審查，以有效使 Entyvio[®]之臨床效益持續高於風險。若有重大安全事件或疑慮，本公司將諮詢相關醫藥專家，由其進行審慎評估並採取適當對策，並提報衛生福利部修改本計畫；此外，報告內容至少應包括總銷售數量、使用量、本藥品之不良反應發生率相關流行病學資料(若有新研究結果發表)及藥品定期安全性報告(Periodic Safety Update Report, PSUR)與本藥品停用者之原因等。

公司亦會將本計畫所收集之不良事件輸入全球藥物監視資料庫，在新藥品監視期內前兩年，依法每半年呈交一次 Entyvio[®]定期安全性報告供衛生主管機關審查。

Entyvio[®]定期安全性報告的內容包括：

(1) Entyvio[®]全球上市狀況

(2) 全球使用量

(3) 整體安全性評估

本計畫將針對各項實施內容定期進行成效評估(詳如附表三)，其將由本公司的藥品安全監視專員負責，成效評估之執行將包括評估內容和成效指標。詳細成效評估敘述如下：

1.1 教育及宣導成效評估

本公司的教育及宣導成效評估內容分為本公司內部人員教育及醫師與其他醫療專業人員教育，本公司內部人員教育之成效指標為：本公司所有負責 Entyvio[®]之行銷、業務及學術部門人員執行 Entyvio[®]相關業務前確實完成教育及宣導，任何在職負責 Entyvio[®]之行銷、業務及學術部門人員皆須完成本計畫之教育，其後始可執行 Entyvio[®]相關業務。

對於醫事人員宣導及本公司內部人員訓練的成效指標為完成所有計畫中的教育場次，包括每年一次相關醫學會年會或學術研討會的教育課程。在所有採用 Entyvio[®]的醫療院所方面，皆須在病人開始接受 Entyvio[®]治療前完成相關人員的教育訓練。

1.2 Entyvio[®]風險管理之成效評估，落實嚴重藥品不良反應通報

本計畫之藥物安全監視成效評估的主要目標為「落實藥物不良反應通報」，嚴重不良反應須於規定期限向衛生主管機關通報，成效目標為建立與醫療機構之合作模式、追蹤藥品不良反應發生情形以及上市後臺灣登錄系統之期中/最終報告。

表三、Entyvio[®]風險管理計畫定期評估報告之結果

項目	評估內容	成效指標
教育宣導 本公司內部人員	教育宣導完成率	所有內部人員於執行 Entyvio [®] 相關業務前 100%完成教育宣導
教育宣導 醫藥人員	教育宣導課完成場次	相關醫學會年會一場
教育宣導 採用本藥品之醫療院所人員	醫療院所開始使用前完成教育宣導	100%完成教育宣導
嚴重藥品不良反應通報	依照法定期限完成不良反應通報	與醫療機構建立機制，並追蹤藥品不良反應的發生情形。所有不良反

		應案件於法定時效內完成通報並評估。
死亡或危及生命之嚴重不良反應	死亡、危及生命或因使用本藥品導致之PML、結核感染或潛伏結核感染，以及B型與C型肝炎病毒再活化等重大事件之通報	與醫療機構建立機制，並追蹤死亡或危及生命之嚴重不良反應的發生情形。相關不良反應準時通報率達100%。

II. 風險管理計畫書之修訂

本風險管理計畫書之目的在於完整評估及管理 Entyvio[®]的相關潛在與理論風險，以及結核病與肝炎復發等其他生物製劑常見的安全事件風險。由於目前並無類似之風險管理計畫書可供參考，本風險管理計畫書乃依現有科學知識訂定。計畫執行期間，必要時仍應依最新科學知識及計畫執行結果及成效修改。若法規有修正時，直接參照對應法規之修訂部分並未能使本計畫之執行與最新臨床診療指引一致時，本風險管理計畫亦將隨之修訂。

附錄. Vedolizumab Follow-up Checklist: Neurologic Events Consistent with Possible PML

Version 1.0 11-DEC-2012

Vedolizumab Follow-up Checklist: Neurologic Events Consistent with Possible PML

Past Medical History (PMH)

Medical History (enter all treatments below)

- ☐ IBD History
- ☐ Specify Type
- ☐ Date of diagnosis
- ☐ Therapies received

- ☐ Malignancy
- ☐ Specify Type
- ☐ Date of diagnosis
- ☐ Immune Deficiency
- ☐ Human Immunodeficiency Virus (+/-)
- ☐ If (+), date of diagnosis
- ☐ If (+), CD4 count (at time of PML dx)
- ☐ On-going graft-versus-host disease (Yes / No)

Prior Treatments for IBD

- ☐ Long term immunosuppression (i.e. greater than 8 weeks) (Yes / No)
- ☐ Include medications, dose, route, frequency, start/stop dates for each medication/treatment received
- ☐ Natalizumab use (Yes / No)
- ☐ Include dose, frequency, start/stop dates
- ☐ Rituximab use (Yes / No)
- ☐ Include dose, frequency, start/stop dates

Prior Treatments for Other Important Past Medical History Conditions

- ☐ Long term immunosuppression (i.e. greater than 8 weeks) (Yes / No)
- ☐ Include medications, dose, route, frequency, start/stop dates for each medication/treatment received
- ☐ Natalizumab use (Yes / No)
- ☐ Include dose, frequency, start/stop dates
- ☐ Rituximab use (Yes / No)
- ☐ Include dose, frequency, start/stop dates

Vedolizumab Treatment

Indication**Vedolizumab Treatment Information**

- ☐ Dose received Q4/Q8
- ☐ Number of doses received in total
- ☐ Start date of vedolizumab treatment
- ☐ Stop date of vedolizumab treatment

Patient Demographics

- ☐ Gender
- ☐ Age
- ☐ Height
- ☐ Weight
- ☐ Ethnicity

PML Disease**Signs and Symptoms of PML**

- ☐ Presenting signs and symptoms
- ☐ Other signs and symptoms
- ☐ Onset date(s) for each sign and symptom

Neurology Examinations

- ☐ Neurology examination conducted (Yes / No)
- ☐ If so, date examination was conducted
- ☐ Results of examination

Brain MRI / Brain Imaging Studies

- ☐ Date of brain MRI
- ☐ Brain MRI results
- ☐ Types and results of any other brain imaging studies

Lumbar Puncture Results

Document all lumbar punctures, especially date of lumbar puncture of the first JCV DNA (+)cerebrospinal fluid (CSF) result]

- ☐ Date of CSF collection
- ☐ Date of CSF analysis for JCV by polymerase chain reaction (PCR) and result (i.e., positive or negative)
- ☐ Include date and results (with accompanying normal ranges) for the following CSF analyses, if applicable:
- ☐ Cell count

- ☐ Glucose
- ☐ Protein
- ☐ Cytology for analysis of malignant cells
- ☐ Infectious agents
- ☐ Other

Lab Facility Name

For each lumbar puncture performed

- ☐ Provide lab name and contact information

Brain Biopsy

- ☐ Date of brain biopsy
- ☐ Highlights of brain biopsy pathology report
- ☐ Evidence of JCV on immuno-histochemistry or FISH staining (Yes / No)
- ☐ Provide details

Labs

Complete blood counts

- ☐ Include date and results (with accompanying normal ranges) for the following:
- ☐ White blood cell count
- ☐ White blood cell count differential
- ☐ Hemoglobin
- ☐ Hematocrit
- ☐ Platelet count
- ☐ Other

JCV Antibody status

- ☐ Include date and results (with accompanying normal ranges)

JCV DNA (Non-CSF sources for JCV testing)

- ☐ Include the type of JCV test (e.g., PCR analysis), the date and the normal ranges, if applicable, for the following sample sources:
- ☐ Blood
- ☐ Urine

PML Diagnosis and Treatment

PML Diagnosis

- ☐ Date of PML diagnosis
- ☐ Date of permanent discontinuation of vedolizumab treatment

Plasma Exchange (PLEX)/ Immunoabsorption (IA)

- ☐ Indicate PLEX or IA
- ☐ Dates of treatment
- ☐ Number of cycles

Other PML Treatments

- ☐ Type of treatment(s) (e.g. IRIS prophylaxis, Anti-infective, or other agents)
- ☐ Include dose, route, frequency, start/stop dates for each medication/treatment received

Follow-up

Any treatments for underlying disease post-PML diagnosis?

- ☐ Yes / No
- ☐ Include dose, route, frequency, start/stop dates for each medication received

PML Outcome

- ☐ Event of PML continuing (Yes / No)
- ☐ Current clinical status of patient
- ☐ Outcome of the event (Resolved, Stabilized and not resolved), provide date of death
- ☐ If PML resulted in a fatal outcome, provide date of death
- ☐ Cause of death (as reported)
- ☐ Autopsy conducted (Yes / No)
- ☐ Report available (Yes / No)