

致醫療人員信函

親愛的醫療人員您好：

ORENCIA® (abatacept)是一種選擇性 T 淋巴細胞協同刺激調節劑，藉與抗原呈現細胞(antigen presenting cell)上之 CD80/CD86 結合，阻斷其與 T 細胞上的 CD28 之結合，藉此抑制 T 細胞之活化。ORENCIA® (abatacept)被核准與 methotrexate 合併使用於傳統疾病修飾抗風濕病藥物 (DMARDs)反應不良或耐受性不佳的中重度之類風濕性關節炎患者。

使用生物製劑的疾病修飾抗風濕病藥物(DMARDs)由於影響宿主對感染的抵抗力，有可能增加感染或病毒再活化的風險；尤其台灣是結核病與 B 型肝炎與 C 型肝炎盛行的國家，對此台灣必治妥施貴寶公司在 ORENCIA®上市後依衛生福利部之要求進行風險管理計畫。

所有病人在使用 ORENCIA® (abatacept)治療前，應先接受完整結核病與病毒性肝炎篩檢評估。

風險管理計畫(RMP) 概要

ORENCIA® (abatacept)風險管理計畫中備有教育宣導計畫，台灣 BMS 將向醫療人員提供相關教育宣導之紙本與電子檔資料，這些資料可在台灣 BMS 網站下載 <http://www.bms.com.tw/bms/product.asp>。

通報不良反應

醫療專業人員應通報與使用 ORENCIA®(abatacept)相關之不良反應，請向必治妥施貴寶藥品安全聯絡窗口通報：

電子郵件: medinfo.taiwan@bms.com

電話：0800 666 132 或

向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：<http://adr.fda.gov.tw>。

若您想進一步瞭解關於 ORENCIA 資訊請撥打必治妥施貴寶免付費醫療專線：0800-666-132

敬祈 頌安



洪旭昇醫師/處長

全球醫藥發展暨醫藥事務處

References:

1. 恩瑞舒針筒裝皮下注射劑風險管理計畫 (TFDA 核准日期 03-Aug-2018)
2. 恩瑞舒凍晶注射劑風險管理計畫 (TFDA 核准日期 13-Feb-2017)

隨信附上針對結核病與 B/C 型肝炎篩檢與監測的建議。

結核病：

所有病人在使用ORENCIA治療前，應先接受完整的結核病篩檢評估。若為活動性結核病人者，應先接受完整的結核病藥物治療，暫不得使用ORENCIA。

若為潛伏結核感染者，須先接受潛伏結核藥物治療，療程須持續達9個月。

(1) 每位病患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。

甲、活動性結核病 (含肺外結核) 患者，不可使用ORENCIA，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。

乙、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、兒童結核病診治指引亦提及，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。

丙、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。

丁、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。

戊、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。

References:

1. 恩瑞舒針筒裝皮下注射劑風險管理計畫 (TFDA 核准日期 03-Aug-2018)
2. 恩瑞舒凍晶注射劑風險管理計畫 (TFDA 核准日期 13-Feb-2017)

己、病人必須經過完整篩檢確定無潛伏結核感染才可處方 ORENCIA® (abatacept)。依 TST、IGRAs 結果及胸腔 X 光檢查結果，原則上，若 TST \geq 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。

庚、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潛伏結核感染，仍需考量臨床症狀及胸腔X光檢查結果。由於TST與IGRAs對於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) 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。另外須注意 INH 之肝毒性。
- (2) 原則上，潛伏結核感染病人需接受 9 個月 INH 治療，再開始使用 ORENCIA® (abatacept) (若病人病況嚴重，經考量臨床需求及病患狀況，可在一至兩個月的 INH 治療後，開始使用 ORENCIA®(abatacept)，但仍須完成 INH 9 個月療程)。
- (3) 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ICD-10：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。
- (4) 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 ORENCIA 或其他免疫抑制治療者日後不會因再感染而發病，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，以確定該病患在接受 ORENCIA 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。

References:

1. 恩瑞舒針筒裝皮下注射劑風險管理計畫 (TFDA 核准日期 03-Aug-2018)
2. 恩瑞舒凍晶注射劑風險管理計畫 (TFDA 核准日期 13-Feb-2017)

(5) ORENCIA治療期間，發現活動性結核病患者，則應先暫停用藥。病人除需接受完整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。

(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：

(1) B 型肝炎及 C 型肝炎患者未經良好控制之下，不宜使用 ORENCIA® (abatacept)。

(2) 對於經評估於臨床上必須使用本藥品之 B 型肝炎及 C 型肝炎患者：每位欲使用本藥品之 B 型肝炎、C 型肝炎患者均需經醫師審慎評估，血清 ALT/AST 檢驗/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。

(3) B 型肝炎及 C 型肝炎帶原者用藥後評估：

a. ORENCIA 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. ORENCIA 治療期間之追蹤：

- 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。

References:

1. 恩瑞舒針筒裝皮下注射劑風險管理計畫 (TFDA 核准日期 03-Aug-2018)
2. 恩瑞舒凍晶注射劑風險管理計畫 (TFDA 核准日期 13-Feb-2017)

若病患符合下列任一項條件，則需暫停使用本品，並會診肝炎專家評估與治療：

- (a) ALT(GPT) \geq 3 倍正常值。
- (b) 若患者為 B 肝帶原者，當 ALT(GPT) \geq 2 倍正常值且血清 HBV DNA 量較使用本藥品前增加 10 倍(一個 \log_{10})以上時，建議停藥並會診肝炎專家治療。
- (c) 若患者為 C 肝帶原者，當 ALT (GPT) \geq 2 倍正常值且血清 HCV RNA 量較使用本藥品前增加 10 倍(一個 \log_{10})以上時，建議停藥並會診肝炎專家，密切追蹤。
- (d) Total bilirubin \geq 2 mg/dL 。
- (e) PT 延長 \geq 3 秒時。

每年統計因肝炎病毒再活化而停止使用 ORENCIA 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。應詳實記錄病患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，以助於病患資料之記載登錄。

References:

1. 恩瑞舒針筒裝皮下注射劑風險管理計畫 (TFDA 核准日期 03-Aug-2018)
2. 恩瑞舒凍晶注射劑風險管理計畫 (TFDA 核准日期 13-Feb-2017)