

## 致醫療人員信函

親愛的醫療人員您好：

恩瑞舒®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 有兩種劑型，目前在台灣的核准適應症如下，詳細適應症與用法用量請參閱最新核准仿單。

- **恩瑞舒凍晶注射劑 250 毫克：**成人類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、幼年型慢性關節炎、預防急性移植物抗宿主疾病(aGVHD)
- **恩瑞舒針筒裝皮下注射劑 125 毫克：**成人類風濕性關節炎、乾癬性關節炎

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股份有限公司 ( Bristol-Myers Squibb Taiwan, BMSTW ) 在 ORENCIA 上市後依衛生福利部之要求實施風險管理計畫。

所有病人在使用 ORENCIA 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 風險管理計畫中備有教育宣導計畫， BMSTW 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 BMSTW 網站下載 <https://www.bms.com/tw/product-information.html>。

### 通報不良反應

醫療專業人員應通報與使用 ORENCIA 相關之不良反應至全國藥物不良反應通報中心，並可副知 BMSTW 藥品安全聯絡窗口。

BMSTW 聯絡窗口：

- 電子郵件：medinfo.taiwan@bms.com
- 電話：0800-666-132

全國藥物不良反應通報中心聯絡窗口：

- 通報電話：02-2396-0100
- 通報網址：<https://adr.fda.gov.tw>
- 通報傳真：02-2358-4100

若您想進一步瞭解關於 ORENCIA 資訊請撥打 BMSTW 免付費醫療諮詢專線：0800-666-132。

敬祈 頌安

WorldWide Patient Safety

Bristol Myers Squibb

隨信附上針對結核病與 B/C 型肝炎篩檢與監測的建議。關於 ORENCIA 其他不良反應資訊請參閱 [ORENCIA 核准仿單]。

### 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 ( Latent TB infection, LTBI ) 者，須至少先接受 4 週以上潛伏結核藥物治療，方能開始 ORENCIA 治療，而潛伏結核感染治療時間視其選擇之治療藥物組合，最長須持續治療達 9 個月。

- 1) 每位病人必須接受結核病風險評估，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、結核病人接觸史、目前正在使用免疫調節藥品、理學檢查、臨床表現、胸部 X 光檢查、實驗室檢驗等以排除活動性結核病 ( 含肺外結核 ) 或潛伏結核感染的可能性。
- 2) 根據衛生福利部疾病管制署於 2022 年 3 月出版之結核病診治指引第七版第十章建議，未滿 2 歲以 TST ( Tuberculin Skin Test ) 方式檢驗，IGRA ( Interferon-Gamma Release Assays ) 適用於 2 歲(含)以上對象，2 歲(含)至 5 歲接觸者，如無法執行 IGRA 檢驗，得維持使用 TST 方式檢測。
- 3) 活動性結核病 ( 含肺外結核 ) 病人不可使用 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。
- 4) 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。
- 5) 為加速肺結核的正確診斷，對於疑似結核病人皆建議應進行 NAA test ( nucleic acid amplification test )，可提早診斷或排除活動性疾病。詳細診斷方式請參見最新版結核病診治指引第三章結核病的診斷。

- 6) 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。
- 7) 病人必須經過完整篩檢確定無潛伏結核感染才可處方 ORENCIA。依 TST、IGRAs 結果及胸腔 X 光檢查結果，若胸腔 X 光沒有結核病灶且身體檢查無肺外結核之疑慮，TST $\geq$  5 mm 或 IGRAs 陽性者，應接受潛伏結核感染治療。其他有關 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。
- 8) 僅依靠 TST 與 IGRAs 檢驗結果為陰性，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影像學檢查結果。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並會診結核病專家，以排除活動性結核病。

#### 一、 潛伏結核感染 ( Latent TB infection, LTBI ) 治療

- 1) 依據世界衛生組織 LTBI 指引，目前我國建議的 LTBI 治療處方有主要有 4 種，分別是 9H ( 9 個月的 Isoniazid, INH )、3HP ( 3 個月每週一次的 INH 加 Rifapentine, RPT )、3HR ( 3 個月的 INH 加 Rifampin ) 及 4R ( 4 個月的 Rifampin )。有關潛伏結核感染治療建議請參考疾病管制署出版之最新結核病診治指引。
- 2) 考量在台灣結核分枝桿菌對 INH 之抗藥性比率較高及為避免產生更多 Rifampin 抗藥性，醫院開立 LTBI 處方前，請透過結核病個管師與衛生局聯絡，確認個案是否為結核病人之接觸者，了解個案的抗藥狀況以選擇 LTBI 處方。若使用較短處方 ( 如 3HP、3HR 或 4R 等含 Rifampin 處方 )，為避免 Rifampin 抗藥產生，必須配合加入縣市衛生局直接觀察預防治療 ( 都治 )，以確保治療成功及避免抗藥性產生。
- 3) 根據健保署事前審查規定，凡申請 ORENCIA 用於類風濕性關節炎或幼年型慢性關節炎治療的病人，必須先進行 LTBI 檢驗及活動性結核病的排除，若為 LTBI 個案則應開始 LTBI 治療達 4 週後，始能開立此藥品。

- 4) 醫師為病人治療潛伏結核感染時，請以 ICD-10：R76.11-R76.12 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。
- 5) 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。

## 二、 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。原 IGRAs 陰性者，每年進行一次 IGRAs 檢驗。
- 3) 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。
- 4) ORENCIA 治療期間，發現活動性結核病人者，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。若病人有上呼吸道症狀，請配戴外科口罩以避免傳播。

## **病毒性肝炎：**

鑑於 B 型/C 型肝炎在我國之高盛行率，使用 ORENCIA 亦曾有造成嚴重肝功能異常，急性肝衰竭甚至死亡之報告。每一位考慮使用 ORENCIA 藥品之病人，應實施 B 型/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，應會診肝炎專家進行審慎評估。每位病人在經過醫療人員評估用藥之風險效益，並接受正確衛教與瞭解風險後，才能開始使用 ORENCIA 藥品。

### **一、 ORENCIA 用藥前評估**

1. 處方 ORENCIA 藥品前，應對每一位考慮使用本類藥品之免疫風濕病人，進行肝功能評估及 HBV/HCV 感染之篩檢。
  - I. 肝功能評估包含：
    - 1) Aspartate aminotransferase (AST)、Alanine aminotransferase (ALT)、Total bilirubin
    - 2) Prothrombin time
    - 3) 血清  $\alpha$ -fetoprotein ( $\alpha$ -FP)
    - 4) 腹部超音波
  - II. HBV/HCV 感染初步篩檢之建議項目
    - 1) HBsAg、Anti-HBs Ab、Anti-HBc Ab-IgG 及 Anti-HCV
    - 2) HBsAg 陽性(+)，則需進一步檢測 HBeAg、Anti-HBeAb 及 HBV 病毒量 (HBV DNA)
2. HBsAg (+)且肝功能檢查異常或 HBV-DNA 陽性者，使用 ORENCIA 前，需先行會診胃腸肝膽科醫師，以考量口服抗病毒藥物之使用與治療起始時間及用藥時程。
3. HBsAg (-) 但 HBc Ab-IgG (+)者，須注意可能為 HBV 潛伏感染，因此使用 ORENCIA 前須檢測 HBV 病毒量。
4. B 型/C 型肝炎病人未經良好控制之下，不宜使用 ORENCIA。

5. 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：

- I. 每位欲使用本藥品之 B 型/C 型肝炎病人均需經審慎評估並密切監視藥品使用風險與管控。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。

6. C 型肝炎病人若 HCV-RNA 陽性，宜考慮會診肝炎專家以評估抗 C 型肝炎藥物 DAA 之治療。

## 二、 ORENCIA 治療期間之風險評估與追蹤建議

### 1. ORENCIA 藥品治療期間

- I. 每個月密切觀察肝炎症狀及徵候，並進行理學檢查。
  - II. ORENCIA 起始治療前，HBV 篩查結果為 HBs Ag (+) 且經肝膽腸胃專科醫師評估後合併處方抗病毒藥物者，建議每 3 個月追蹤 ALT，每 6 個月追蹤一次 HBV DNA。
  - III. ORENCIA 起始治療前，HBV 篩查結果為 HBsAg (+) 但不需合併抗病毒藥物者或 HBs Ag (-) 但 Anti-HBc (+) 者，建議每 3 個月追蹤 ALT，必要時追蹤 HBV DNA。
  - IV. HBsAg (+) 或 Anti-HCV (+) 者，建議每 6 個月追蹤一次  $\alpha$ -FP 及肝臟超音波。
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，即應停止使用 ORENCIA，並會診肝炎專家評估治療。
3. 若病人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治療：
- I. ALT (GPT)  $\geq$  3 倍正常值。
  - II. 若病人為 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 log10）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)  $\geq 2$  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。
- IV. Total bilirubin  $\geq 2$  mg/dL。
- V. PT 延長  $\geq 3$  秒時。

#### 參考文獻

1. 含腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品 (TNF-Alpha Blockers) 之上市後風險管理計畫書。Jan2022. 衛生福利部食品藥物管理署。
2. 台灣結核病診治指引 (Taiwan Guidelines for TB Diagnosis & Treatment)。Mar.2022. 衛生福利部疾病管制署。
3. 2015 年修訂版風濕病醫學會免疫風濕病人接受腫瘤壞死因子抑制劑類生物製劑結核感染篩檢與防治共識建議。2015;29:1-8. Formosan Journal of Rheumatology.
4. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. Gastroenterology. 2015 Jan;148(1):215-9.
5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. J hepatol. 2017 Aug;67(2): 370-398.
6. Updated on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology. 2018 Apr;67(4);1560-1599.
7. Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. Canadian Liver journal. 2018 Fall. 1(4):156-217.

台灣食品藥物管理署核准日期：03-JAN-2025

台灣必治妥施貴寶股份有限公司核准編號：427-TW-2500002