恩瑞舒之上市後風險管理計畫書

Version : 4.0

Issued Date : 29Jan2018

產品基本資料

中文名：恩瑞舒針筒裝皮下注射劑

英文名：Orencia

成分：Abatacept

適應症：Rheumatoid Arthritis

藥理分類：Selective costimulation modulator

劑型：Solution for Subcutaneous Injection

劑量：125mg

廠商名：Bristol-Myers Squibb Company

醫師用藥評估篩選表 (附件 1)

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. 過敏	病人是否對本品主成分或賦形劑過敏	☐ 是 ☐ 否
	對本品主成分或賦形劑過敏者禁止使用，詳細訊息請見仿單禁忌章節。	
3. 結核病及 B、C 型肝炎篩檢	是否已依結核病及 B、C 型肝炎風險監控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 型肝炎風險監控計畫進行篩檢。	
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
	嚴重或是無法控制的感染之患者為本藥品之禁忌。詳細訊息請見仿單禁忌與警示與注意事項章節。	
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，不可與活疫苗接種同時施予，也不可以在停用 ORENCIA 後的 3 個月內使用。	
6. 慢性阻塞性肺病 (COPD)	病人是否有慢性阻塞性肺病	☐ 是 ☐ 否
	患有 COPD 的 RA 患者，應監測是否出現呼吸狀態惡化的現象，並謹慎使用本藥品。	
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，惡性腫瘤病人不建議使用。本藥品與惡性腫瘤之相關性詳見仿單不良反應章節。	
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。

病人用藥須知 (附件 2)**恩瑞舒 (Orencia®) 是什麼藥物？⁷**

恩瑞舒 (Orencia®) 是一種全新機轉的生物製劑藥物，其方式是透過調節免疫系統中的 T 細胞被活化來治療類風濕性關節炎。

恩瑞舒 (Orencia®) 有效減輕類風濕性關節炎帶來的症狀和徵兆，包括：

- 舒緩關節疼痛和發炎腫脹
- 防止骨骼和關節進一步受損
- 改善您進行日常的活動

恩瑞舒 (Orencia®) 的適應症**成人類風濕性關節炎****病患警示資訊**

此處為重要安全性資訊，請您在接受 Orencia® 前，以及 Orencia® 治療期間務必加以了解。

感染

- Orencia® 會提高感染的風險，所以患有嚴重感染者不應接受 Orencia® 治療。
- 在接受 Orencia® 治療前，您應依照醫師之指示，接受某些感染症（包括肺結核及病毒性肝炎）的篩檢。
- 如果您不確定是否感染肺結核，應馬上告訴醫師，並與醫師討論是否可以接受恩瑞舒 (Orencia®) 治療。
- 在開始 Orencia® 治療前，醫師會進行肺結核及病毒性肝炎篩檢。若有感染 (或是帶原)，應與醫師討論是否可以接受恩瑞舒 (Orencia®) 治療。

若您產生疑似感染症狀，例如發燒、久咳不癒、體重減少或倦怠，請立即尋求醫療協助。

在決定要接受恩瑞舒 (Orencia®) 治療之前和治療期間，我應告訴醫生什麼？⁷

在決定要接受恩瑞舒 (Orencia®) 治療之前和治療期間，您應主動告知醫生您的任何健康狀況，例如：

- 各種類型的感染，不論是局部性（如皮膚傷口），或是全身性的（如流感）。如果您在接受恩瑞舒 (Orencia[®]) 期間受到感染，您出現嚴重副作用的機會可能會增加。
- 曾經有重複受到感染的病史。
- 如有肺結核或最近與肺結核患者有密切接觸，應馬上告訴醫師，並與醫療專家討論是否可以接受恩瑞舒 (Orencia[®]) 治療。在接受恩瑞舒 (Orencia[®]) 治療之前，醫師會為您做結核病的檢查（例如進行胸部 X 光檢查或皮膚測試），以確定您沒有活動性或潛伏性結核病。恩瑞舒 (Orencia[®]) 不能使用於未經適當處理的活動性結核病，而潛伏性結核病應先接受抗結核治療。而在接受恩瑞舒 (Orencia[®]) 治療期間，須定期接受結核病的檢查，以便及早發現是否有結核病感染或再活化的現象。
- 因為類風濕性關節炎治療與病毒性肝炎之再活化有關，所有肝炎患者應主動向醫師告知。鑑於 B 型肝炎及 C 型肝炎在我國之高盛行率，所以在開立恩瑞舒 (Orencia[®]) 之前，醫師會進行病毒性肝炎篩檢。若有感染（或是帶原），應諮詢醫療專家並與醫師討論是否可以接受恩瑞舒 (Orencia[®]) 治療。
- 曾經患有慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)。
- 對恩瑞舒 (Orencia[®]) 的任何成分過敏。
- 需接受疫苗的病人請向醫師告知。根據恩瑞舒 (Orencia[®]) 的作用機制，恩瑞舒 (Orencia[®]) 可能會減弱某些疫苗的效果。正在使用恩瑞舒的過程中，也不宜接受減毒活病毒疫苗 (live attenuated vaccine)。也不宜在停用恩瑞舒 (Orencia[®]) 的 3 個月內接受疫苗。
- 若有計畫懷孕或哺乳的女性，應主動與您的醫師討論。
- 任何過去或現在的癌症病史及用藥種類。
- 目前正在服用的其他的藥物 (包括非處方用藥與草藥)

接受恩瑞舒 (Orencia[®]) 治療最常會出現什麼不良反應？

接受恩瑞舒 (Orencia[®]) 治療最常見的不良反應包括：

- 頭痛
- 上呼吸道感染
- 喉嚨痛
- 噁心

假如您有任何不良反應，請告訴您的醫師。

以上所列非全部可發生之不良反應，亦非每一個人都會發生不良反應，詳細內容請參閱最新核准之藥品說明書（仿單），若有任何其他不適，也應盡速就醫。若發生了與藥品相關的不良反應時，可向衛生福利部建置之全國藥物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>。

致醫療人員信函 (附件 3)

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

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。

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。
- (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。

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) ≥ 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 ≥ 2 mg/dL 。

(e) PT 延長 ≥ 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。