

關於Benlysta在結核病與病毒性肝炎的相關資訊：

結核病

紅斑性狼瘡(SLE)患者是感染的高危險群(包括結核病)。但是目前並沒有證據顯示，B細胞的治療藥品會增加結核感染的風險。在 Benlysta 的臨床試驗中，收納的受試者並沒有排除曾經有結核病史的患者。目前在 Benlysta 臨床試驗中，共有提報有 3 個結核病例以及 2 例潛伏結核感染的個案，這些個案都是發生在長期的延伸性試驗中，而且都在結核病盛行的國家（包括台灣、菲律賓）。與文獻中紅斑性狼瘡患者結核病的發生率 (0.15-2.45/100 subject years, Erdozain et al, 2006)相比，使用 Benlysta 藥物發生結核的比例(0.055/100 subjects years, 95% CI: 0.0114, 0.1609)並沒有顯著偏高的現象。文獻內對於潛伏結核病的紅斑性狼瘡患者是否預防性投藥，臨床效益的看法並不一致的。

B型、C型病毒性肝炎

目前文獻內並沒有顯示紅斑性狼瘡的患者，有 B 型或 C 型病毒性肝炎感染增加的風險 (Abu-Shakra M, 1997; Berkun Y, 2009; Zhao J, 2010) 。但是臨床上，單株抗體 rituximab 的使用經驗，確實與 B 型肝炎復發的風險有相關，特別是在腫瘤的患者；免疫風濕疾病的患者也發現 B 型肝炎復發的風險有增高(Lovric S, 2009)。並且，HBcAb(+)/HBsAg(-)的患者，在使用 rituximab，也有潛在 B 型肝炎復發的高風險，使用 Benlysta 之前的肝炎篩檢應包括 HBsAg、Anti-HBc 以及 Anti-HCV。

在 Benlysta 的臨床試驗中，B 型或 C 型肝炎的患者是排除的，但是針對 B 型肝炎，僅僅排除 HBsAg(+) 的受試者，HBcAb(+)/HBsAg(-)的患者仍可納入試驗的。儘管如此，臨床試驗中僅有一例 B 型肝炎感染的提報個案，並且沒有 C 型肝炎提報的個案。

有鑑於台灣是結核病與病毒性肝炎高盛行率的地區，本公司將配合衛生署的要求，加強結核病與 B 型、C 型病毒性肝炎的安全監控與提報。其措施如下：

- 加強相關風險的宣導、並提醒臨床醫師注意與提報。
- 仿單內加註相關的安全注意事項
- 在全球進行的安全性試驗，將加入結核病、病毒性肝炎的監控。

結核病與病毒性肝炎評估相關資訊：

患者在 Benlysta 治療前，建議接受完整感染風險評估，高風險族群應該謹慎評估臨床使用的利弊，病在治療的過程中，注意是否有結核病活動或病毒性肝炎復發的現象，以便及早處理。

結核病：

所有患者在接受 Benlysta 治療前，醫師需依據患者的病史與臨床的狀況進行利與弊的評估，並依臨床判斷決定患者是否適合接受 Benlysta 的治療。雖然目前並無證據顯示 Benlysta 會提高結核病的風險，醫師需要考慮每位患者的情況，並依據衛生署與疾管局的規範，決定結核病患者最適切的治療方針。活動性結核病(含肺外結核)患者，不建議立即使用 Benlysta，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，確保結核病治療之正確性及有效性。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，宜加作 Interferon Gamma Release Assays (IGRAs)。
- (3) 活動性結核病 (含肺外結核) 患者，不可使用 Benlysta，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) 根據行政院衛生署疾病管制局於 2008 年 6 月出版之結核病診治指引第三版，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。
- (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。
- (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 Benlysta 藥品。依 TST、IGRAs 結果及胸腔 X 光檢查結果，原則上，若 TST ≥ 5 mm 且 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，醫師及病患選擇潛伏結核感染治療與否，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) 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。

- (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 Benlysta 藥品（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 Benlysta 藥品，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 碼 795.5 作為主診斷，不要以 010-018 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 Benlysta 藥品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。

療程中密切評估結核病的風險（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 Benlysta 藥品治療期間，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) Benlysta 治療期間，發現活動性結核病患者，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。
- (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) 行政院衛生署疾病管制局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免疫抑制劑的族群，為病毒性肝炎復發的高危險群，患者在使用這類藥品前，宜多方評估肝炎復發的風險。

- (1) 曾有 B 型或 C 型肝炎病史，或目前患有 B 型或 C 型肝炎者（包括無症狀帶原者與活動 B 型肝炎 C 型肝炎），目前未有臨床證據佐證，因此不建議使用 Benlysta。
- (2) 雖然所有 B 型肝炎或 C 型肝炎感染及帶原者已被排除，但 Benlysta 治療期間，仍建議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，prothrombin time）。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。相關案例，應通報衛生主管機關藥物不良反應中心或葛蘭素史克藥廠。