

**KYMRIAH®**

祈萊亞

**Tisagenlecleucel**

1.2~600 x 10<sup>6</sup> cells/dose

專業人員版 | 鄭映清撰 方麗華藥師審

## 常見適應症

(藥物於 2017 年 8 月 FDA 允許上市)

- 患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病(ALL)的 25 歲以下兒童和年輕成人病人。
- 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)的成人病人。
- 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性濾泡性淋巴瘤(FL)的成人病人。本適應症係依據腫瘤反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。
- 劑量與藥物動力學。以單次一次性治療提供 Kymriah。

US FDA 適應症	試驗設計/ 適用病人	試驗結果	用法劑量
---------------	---------------	------	------

Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Ref: N Engl J Med 2018; 378:439-48	ELIANA, NCT02435849. open-label, multicenter, single-arm phase 2 trial. 68 pts. (63 were evaluable for efficacy)	52 pts CR/CRi (40/12 : 83%) within 3 months after infusion, MRD all negative. Median time to onset of CR/CRi (between 26-31 days). Median DOR not reached (range: 1.2 to 14.1 <sup>+</sup> months).	Conditioning : fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> daily for 4 days and cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> daily for 2 days) followed by a single dose of KYMRIA.
Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) Ref: N Engl J Med 2019; 380:45-56	JULIET, NCT02445248. open-label, multicenter, single-arm phase 2 trial. Pts: 68, ≥ 18 yrs, received ≥ 2 lines of chemotherapy (including rituximab and anthracycline) or relapsed following HSCT.	ORR (CR+PR): 50%. (CR: 32%, PR:18%) Median time to first response (CR or PR): 0.9 months (ranged 0.7-3.3 months). Median DOR : not reached , CR longer to PR).	Conditioning : (fludarabine 25 mg/m <sup>2</sup> IV QD for 3 days and cyclophosphamide 250 mg/m <sup>2</sup> IV QD for 3 days ; or bendamustine 90 mg/m <sup>2</sup> IV QD for 2 days), KYMRIA was administer as a single dose IVF. Following 2 to 11 after conditioning
Adult Relapsed or Refractory (r/r) Follicular	ELARA, Study 3; NCT03568461. open-label,	ORR (CR+PR): 86%. (CR:68%) Median time to	Conditioning : (fludarabine 25 mg/m <sup>2</sup> IV QD for 3

<p>Lymphoma (FL) Ref: Blood. 2021 Nov 23;138,1; page-131</p>	<p>multicenter, single-arm phase 2 trial. Pts : 90 pts refractory to or relapsed within 6 months after completion of <math>\geq 2</math> lines of systemic therapy, relapsed during or within 6 months after completion of an anti-CD20 antibody maintenance therapy following <math>\geq 2</math> lines of therapy, or relapsed after HSCT.</p>	<p>first response: 2.9 months (ranged 0.6-6.0 months). Median DOR not reached (range: 0.03<sup>+</sup> to 21.1<sup>+</sup> months). Event-free probability: 75.2 % at 9 months, 70.8 % at 12 months. Event-free probability if CR: 87.7 % at 9 months, 85.2 % at 12 months.</p>	<p>days and cyclophosphamide 250 mg/m<sup>2</sup> IV QD for 3 days ; or bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> IV QD for 2 days), KYMRIA<sup>®</sup> was administered as a single dose IVF.</p>
--	--	---	---

藥物動力學方面，在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人中，已顯示 tisagenlecleucel 可存在於血液以及骨髓中超過 2 年。在成人 DLBCL 病人中，對於完全反應(CR)病人，可在周邊血液中檢測出 tisagenlecleucel 長達 3 年，而在骨髓中則到第 9 個月。在成人 FL 病人中，對於完全反應(CR)病人，可在周邊血液中檢測出 tisagenlecleucel 長達 18 個月，而在骨髓中則到第 3 個月。在有反應的病人中，藥效達到峰值的時間約為 10 天。

CR: complete remission; CRi: complete remission with incomplete blood count recovery; MRD: minimal residual disease; DOR: duration of remission; LD: lymphodepleting; HSCT: autologous hematopoietic stem cell transplantation; ORR: overall response rate; PR: partial response; IVF: intravenous infusion. (+) means a censored value.

## 作用機轉

tisagenlecleucel 是一種自體免疫細胞癌症療法，其涉及用編碼嵌合抗原受體 (chimeric antigen receptor, CAR) 的轉殖基因改編病人自身的 T 細胞，以辨識和消除表現 CD19 之細胞。

## 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：ALL: 32%, grades  $\geq$ 3: 1%; DLBCL: 9%。
- 抑制血球生長程度：貧血(ALL: 100%; DLBCL: grades 3 or 4: 59%)、白血球減少(DLBCL: grade 3 or 4: 78%)，淋巴球減少(DLBCL: grade 3 or 4: 95%)，中性球減少(ALL: 100%; DLBCL: grade 3 or 4: 82%)，血小板減少(ALL: 100%; DLBCL: grade 3 or 4: 56%)。

## 注意事項及常見副作用

- 此藥品只供自體使用，在給予病人前一定要確認每包輸注袋上的病人身分是否吻合，單個劑量可包含於 1 至 3 個特定患者輸注袋中。
- 確保在 tisagenlecleucel 輸注前現場備有 tocilizumab (至少 2 次劑量)。在 tisagenlecleucel 輸注後的前 3 週內，不建議使用骨髓生長因子，特別是 GM-CSF (sargramostim)。
- 在 tisagenlecleucel 輸注前 30 至 60 分鐘給予 acetaminophen 和 diphenhydramine (或其他 H1-抗組織胺劑)作為預防性用藥，來降低藥物輸注反應的發生。避免預防性使用皮質類固醇，因其可能會干擾此藥物的活性。
- 藥物輸注相關反應：以發燒、冷顫較常見，還包括了疼痛、暈眩、呼吸困難、低血壓、皮疹、無力，罕見地可能會發生過敏反應、支氣管痙攣、血管水腫。在給藥前，醫師會給予止痛退燒藥物與抗過敏藥物預防。如有任何不舒服，請馬上通知醫護人員。通常只要放慢輸注速度，或加上抗過敏藥物，就可緩解以上的副作用。
- 最常見副作用為(>20%)：細胞激素釋放症候群、低丙型免疫球蛋白血症、感染、發燒、頭痛、腦病變、出血、噁心、腹瀉、嘔吐、疲倦、急性腎衰竭、水腫、譫妄。

➤ 各系統副作用如下：

1. 心臟血管副作用：

水腫(包括面部水腫、液體滯留和末梢水腫: 23%至 27%), 高血壓(ALL: 19%; DLBCL: 4%), 低血壓(包括直立性低血壓: 25%至 29%), 心跳過快(13%至 24%), 毛細管洩漏綜合症(1%至 3%), 心律失常(包括心房顫動、上心室心律不整和心室早搏: 4%至 10%), 潮紅(ALL: 1%), 心臟衰竭(ALL: 9%; DLBCL: 1%), 血栓形成(3%至 6%)

2. 皮膚系統副作用：

皮疹(11%至 18%), 皮膚紅斑(2%至 6%), 多汗症(4%), 夜間盜汗(ALL: 1%; DLBCL: 5%), 瘙癢(4%至 9%)

3. 代謝及內分泌副作用：

高血糖(ALL: 3/4 級: 13%), 低鈣血症(ALL: 20%; DLBCL: 5%), 低鉀血症(3/4 級: 13%至 28%), 低磷血症(3/4 級: 20%至 24%), 體重減輕(ALL: 3%; DLBCL: 12%), 高鈣血症(4%), 血清鐵升高(血清鐵蛋白增加: 4%至 10%)

4. 腸胃道副作用：

腹痛(10%至 18%), 便秘(17%至 18%), 食慾減退(14%至 38%), 腹瀉(29%至 31%; ≥3 級: 1%), 噁心(27%至 29%; ≥3 級: 1%至 3%), 嘔吐(ALL: 32%; ≥3 級: 1%; DLBCL: 9%), 腹部膨脹(4%), 急性腹症(腹部腔室綜合症; ALL: 1%), 口腔炎(4%至 6%), 口乾(ALL: 1%; DLBCL: 5%)

5. 血液副作用：

貧血(ALL: 100%; DLBCL: 3/4 級: 59%), 血纖維蛋白原降低(ALL: 3/4 級: 11%), 嗜中性白血球減少症合併高體溫(≥3 級: 17%至 34%), 出血(包括肛門出血、導管部位出血、腦出血、結膜出血、彌散性血管內凝血、胃腸出血、關節出血、血尿、出血性膀胱炎、視網膜出血、陰道出血: 22%至 32%; ≥3 級: 8%至 10%), 低γ球蛋白血症(ALL: 53%; ≥3 級: 13%; DLBCL: 17%; ≥3 級: 6%), 白血球減少症(DLBCL: 3/4 級: 78%), 淋巴細胞減少症(DLBCL: 3/4 級: 95%), 嗜中性白血球減少症(ALL: 100%; DLBCL: 3/4 級: 82%), 血小板減少症(ALL: 100%; DLBCL: 3/4 級: 56%), 白血球計數減少(B 細胞再生障礙: DLBCL: 1%), 血液凝血成分障礙(ALL: 6%), 嗜鐵組織球淋巴組織細胞增多症(2%至 6%), 纖維蛋白

分解產物增多(纖維蛋白 D 二聚體增加: 3%至 4%), 全血球減少(3%至 4%), 凝血酶原時間延長(ALL: 4%), 腫瘤溶解綜合症(2%至 6%)

6. 肝臟副作用：

高膽紅素血症(ALL: 3/4 級: 19%), 血清丙氨酸轉氨酶升高(ALL: 3/4: 22%), 血清天門冬氨酸轉氨酶升高(ALL: 3/4 級: 29%), 腹水(3%至 4%)

7. 呼吸系統：

咳嗽(17%至 27%), 呼吸困難(19%至 21%), 缺氧(ALL: 25%; DLBCL: 8%), 鼻塞(4%至 11%), 肺水腫(ALL: 15%; DLBCL: 3%), 急性呼吸窘迫綜合症(ALL: 4%), 類似流感症狀(3%至 9%), 口咽疼痛(8%至 10%), 胸膜積液(5%至 10%), 肺部浸潤(ALL : 1%), 呼吸急促(3%至 10%)

8. 神經系統：

焦慮(10%至 17%), 寒顫(9%至 12%), 譫妄(ALL: 19%; DLBCL: 5%), 頭暈(5%至 12%), 腦病(16%至 30%), 疲勞(23%至 27%), 頭痛(21%至 35%), 疼痛(14%至 25%), 周邊神經病變(4%至 12%), 睡眠障礙(10%至 11%), 虛弱(4%至 7%), 共濟失調(DLBCL : 2%), 腦梗塞(DLBCL: 1%), 運動功能障礙(ALL: 1%; DLBCL: 6%), 神經痛(1%至 3%), 癲癇(3%至 6%), 語言障礙(包括失語症: 3%至 4%), 顫抖(6%至 8%), 肌肉疼痛(5%), 視力障礙(3%至 6%)

9. 過敏反應：

細胞因子釋放綜合症(74%至 77%), 輸注相關反應(3%至 6%)

10. 免疫學：

抗體生成(DLBCL : 9%), 移植物對抗宿主病(ALL : 3%)

11. 其他：

多器官衰竭(3%), 發燒(35%至 42%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

## 劑量調整

- 腎功能調整：不需依腎功能調整劑量。
- 肝功能不全：不需依腎功能調整劑量。
- 依據副作用調整：按照不良反應的嚴重程度進行調整。(見下表-不良反應有關的處理)
- 劑量
  1. 對於 25 歲以下兒童和年輕成人 B cell ALL：
    - I. 50 公斤以下的病人：0.2 至  $5.0 \times 10^6$  CAR 陽性之活 T 細胞/公斤體重。
    - II. 大於 50 公斤的病人：0.1 至  $2.5 \times 10^8$  CAR 陽性之活 T 細胞 (非依據體重)。
  2. DLBCL 和 FL 病人：0.6 至  $6 \times 10^8$  CAR 陽性之活 T 細胞 (非依據體重)。

## 警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome, CRS)：

Kymriah 輸注後常發生細胞激素釋放症候群(CRS)，包括危及生命或致命事件。CRS 的出現發生在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人輸注 Kymriah 後的 1 至 10 天(發生時間中位數為 3 天)，成人 DLBCL 病人輸注 Kymriah 後的 1 至 9 天(發生時間中位數為 3 天)，及成人 FL 病人輸注 Kymriah 後的 1 至 14 天(發生時間中位數為 4 天)。CRS 緩解的中位數時間在 B 細胞 ALL 為 8 天，在 DLBCL 病人為 7 天，在 FL 病人為 4 天。

CRS 的徵兆和症狀可能包括高燒、低血壓、缺氧、呼吸困難、呼吸急促、心搏過速、疲倦、頭痛、寒顫、肌痛、關節痛、噁心、嘔吐、腹瀉、發汗、皮疹和厭食。還可能觀察到器官功能障礙，包括心臟功能不全、腎功能不全和肝臟損傷伴隨天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高、丙胺酸轉胺酶(ALT)升高或總膽紅素升高。此外，CRS 情況下可能會出現伴隨纖維蛋白原濃度偏低的廣泛性血管內凝固(DIC)、微血管滲漏症候群(CLS)、巨噬細胞活化症候群(MAS)和噬血球性淋巴組織球增生症(HLH)。應對病人密切監測這些事件的徵兆或症狀，包括發燒。

CRS 嚴重度	症狀治療	Tocilizumab	皮質類固醇
1 級：輕度症狀僅需症狀治療，例如：低燒、倦怠、食慾不振等等	排除其他原因 (例如感染)，並使用解熱劑、止吐劑、止痛劑等治療具體症狀。 若有嗜中性白血球減少，依當地準則使用抗生素。	對於持續 (>3 天) 或難治性發燒的患者，可以考慮將其視為 2 級 CRS。	不適用。
2 級：需要中度介入治療的症狀，例如：氧需求 <40% 或對輸液或低劑量血管加壓劑有反應的低血壓，或 2 級器官毒性。	視需要使用解熱劑、氧氣治療、靜脈輸液及/或低劑量血管升壓劑。	如果症狀治療後仍未改善，請以 tocilizumab 靜脈輸注 1 小時： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 體重 ≥ 30 kg 為 8 mg/kg (不超過 800 mg)</li> <li>• 體重 &lt;30 kg 為 12 mg/kg</li> </ul> 若未改善，每 8 小時重複給藥 (最多共 4 劑) 。*	如果 tocilizumab 治療後 12-18 小時內仍未改善，則給予 methylprednisolone 靜脈輸注，每日劑量 2 mg/kg (或等效藥物)，直到不再需要血管升壓劑和氧氣治療，然後逐漸減少劑量。*
3 級：症狀需要積極干預並能產生反應，例如：氧需求 ≥40% 或需要高劑量或多種血管加壓劑來處理的低血壓，或 3 級器官毒性，或 4 級轉氨酶異常。	高流量氧氣、靜脈輸液及高劑量血管升壓劑，其他器官毒性依當地準則治療。		
4 級：危及生命的症狀，例如：需要呼吸機支持，或 4	機械通氣、靜脈輸液及高劑量血管升壓劑，其他器官毒		

級器官毒性（不包括轉氨酶異常）。	性依當地準則治療。		
*如果使用 tocilizumab 及類固醇後仍未改善，應考慮依院方政策及發佈的準則，使用其他抗細胞激素及抗 T 細胞療法。			

➤ 神經毒性：

使用 Kymriah 經常會出現神經毒性，尤其是腦病變的徵兆和症狀、意識混亂狀態和/或譫妄，可能很嚴重或危及生命。其他表徵包括意識下降、癲癇發作、失語和語言障礙。大多數神經毒性發生在 Kymriah 輸注後 8 週內，且為短暫性。在 Kymriah 輸注後的任何時間發生第一次神經事件發生的中位數時間在 B 細胞 ALL 為 8 天，在 DLBCL 為 6 天，在 FL 為 9 天。緩解的中位數時間在 B 細胞 ALL 為 7 天，DLBCL 為 13 天，FL 為 2 天。神經事件可與 CRS 同時發生、在 CRS 緩解後發生或在未出現 CRS 的情況下發生。

ICANS 分級	沒有同時的 CRS	同時有 CRS
1 級： ^ICE 得分：7 至 9，意識水平沒有下降。	提供支持性護理，包括靜脈輸液和採取預防吸入的措施。	有任何 CRS 級別，皆依照 2 級 CRS 給予 tocilizumab 來處理。在重複給予 tocilizumab 時要注意，考慮在第一次 tocilizumab 注射後添加皮質類固醇。
2 級： ICE 得分：3 至 6，輕度嗜睡，能夠被聲音喚醒。	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 提供支持性護理，包括靜脈輸液和採取預防吸入的措施。</li> <li>■ 考慮使用 dexamethasone 10 mg IV Q6~12H or methylprednisolone 1</li> </ul>	有任何 CRS 級別，皆依照 2 級 CRS 給予 tocilizumab 來處理。如果在第一次 tocilizumab 後無改善，給予 dexamethasone 10 mg IV Q6~12H or

	mg/kg IV Q12H，直到症狀得到緩解，達到≤1級。如果病情好轉，逐漸減少皮質類固醇的劑量。	methylprednisolone 1 mg/kg IV Q12H，直到症狀改善到≤1級，然後逐漸減少皮質類固醇的劑量。
3 級： ICE 得分：0 至 2，或有以下症狀（意識水平降低，僅對觸覺刺激產生反應；臨床上有局部或全身性癲癇，迅速緩解；在腦電圖 (EEG) 上出現非抽搐性癲癇，通過干預後解除；在神經影像學上出現局部性水腫）。	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 給予 dexamethasone 10 mg IV Q6~12H or methylprednisolone 1 mg/kg IV Q12H。</li> </ul>	如同 ICANS 2 級。若沒有改善，則視為 4 級 CRS 進行處理。
4 級： ICE 得分：0(因患者無法喚醒進行評分)，或有以下症狀（出現木僵或昏迷；危及生命的持續性癲癇(>5 分鐘)或重複的臨床或腦電圖癲癇，之間未返回基線；神經影像學顯示腦水腫擴散、或腦幹下束性或上束性體位反應、或視網膜水腫、或第六腦神經麻痹、或庫欣氏三病徵）。	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 考慮進行機械通氣以保護氣道。</li> <li>■ 每日給予 1 到 2 次高劑量 methylprednisolone 1 g IV，連續 3 天。如果沒有改善，可以考慮提高為每日 2 至 3 次給予 methylprednisolone 1 g IV，或採用替代療法#。連續使用直到症狀改善至 1 級，然後根據臨床情況進行減量。</li> <li>■ 根據當地指引治療癲</li> </ul>	<p>有任何 CRS 級別，皆依照 2 級 CRS 給予 tocilizumab 來處理。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 每日給予 1 到 2 次高劑量 methylprednisolone 1 g IV，連續 3 天。如果沒有改善，可以考慮提高為每日 2 至 3 次給予 methylprednisolone 1 g IV，或採用替代療法#。連續使用直到症</li> </ul>

	<p>癩、癩癩持續狀態和腦水腫。</p>	<p>狀改善至 1 級，然後根據臨床情況進行減量。</p> <p>■ 根據當地指引治療癩癩、癩癩持續狀態和腦水腫。</p>
--	----------------------	---

^ICE (immune effector cell-associated encephalopathy) 評分工具

- 定向 (對年份、月份、城市、醫院的定向 = 4 分)
- 命名 (能夠命名 3 個物體，例如時鐘、筆、按鈕 = 3 分)
- 遵循命令 (例如“給我展示 2 隻手指”或“閉上眼睛，伸出舌頭” = 1 分)
- 書寫 (能夠書寫一個標準的句子 = 1 分)
- 注意力 (從 100 開始，每次減 10 個數字倒數 = 1 分)

ICE 得分為 0 的患者，如果清醒時出現廣泛性失語症，可以分類為 3 級 ICANS，但如果無法喚醒，則可以分類為 4 級 ICANS。

#Alternate therapy may include (but is not limited to) anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, or intrathecal hydrocortisone plus methotrexate.

\*ICANS: Tisagenlecleucel-Related Neurotoxicity

- 感染和嗜中性白血球低下症合併發燒(febrile neutropenia)：
 

患有不受控制感染的病人在感染緩解前不應開始 Kymriah 治療。在 Kymriah 輸注之前，應根據先前免疫抑制程度，遵循標準準則給予感染之預防。在 Kymriah 輸注後的病人中常觀察到嗜中性白血球低下症合併發燒，並可能與 CRS 同時發生。若發生嗜中性白血球低下症合併發燒，應根據醫療指示對感染進行評估，並以廣效抗生素、輸液和其他支持性照護進行適當的處置。
- 低丙型免疫球蛋白血症(hypogammaglobulinemia)：
 

Kymriah 輸注後，病人可能出現低丙型免疫球蛋白血症和無丙型免疫球蛋白血症。接受 Kymriah 治療後，應監測免疫球蛋白濃度。對於免疫球蛋白濃度偏低的病人，應根據年齡和標準準則，採取例如感染預防措施、預防性抗生素和免疫球蛋白替代療法等預先防範措施。
- 腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome)：

偶爾會觀察到可能發生嚴重症狀的腫瘤溶解症候群(TLS)。為了讓 TLS 的風險降到最低，在 Kymriah 輸注之前，尿酸升高或高腫瘤負荷的病人應接受 allopurinol 或其他替代的預防療法。應監測 TLS 的徵兆和症狀，並根據標準準則處理相關事件。

➤ 長期血球低下：

在淋巴細胞清除性化療和 Kymriah 輸注後，病人可能會有持續數週的血球低下，應按照標準準則進行處置。在 Kymriah 治療後 28 天有血球低下的大多數兒童 ALL 和 DLBCL 病人在治療後三個月內降至第 2 級或以下，FL 病人則在治療後六個月內降至第 2 級或以下。長期嗜中性白血球低下症與感染風險的增加有關。骨髓生長因子，特別是顆粒球巨噬細胞株刺激因子(GM-CSF)，有可能使 CRS 症狀惡化，不建議在 Kymriah 輸注後的前 3 週內或 CRS 緩解前使用。

➤ 治療前幹細胞移植：

不建議病人在進行異體幹細胞移植(SCT)四個月內接受 Kymriah 治療，因為 Kymriah 有惡化移植物抗宿主疾病(GVHD)的潛在風險。製造 Kymriah 的白血球分離術應在異體 SCT 至少 12 週後進行。

➤ 活疫苗：

目前尚未研究在 Kymriah 治療期間或之後以活疫苗產生免疫的安全性。不建議在淋巴細胞清除性化療開始前至少 6 週、Kymriah 治療期間和直到 Kymriah 治療後於免疫力復原前接種活疫苗。

## 藥物交互作用

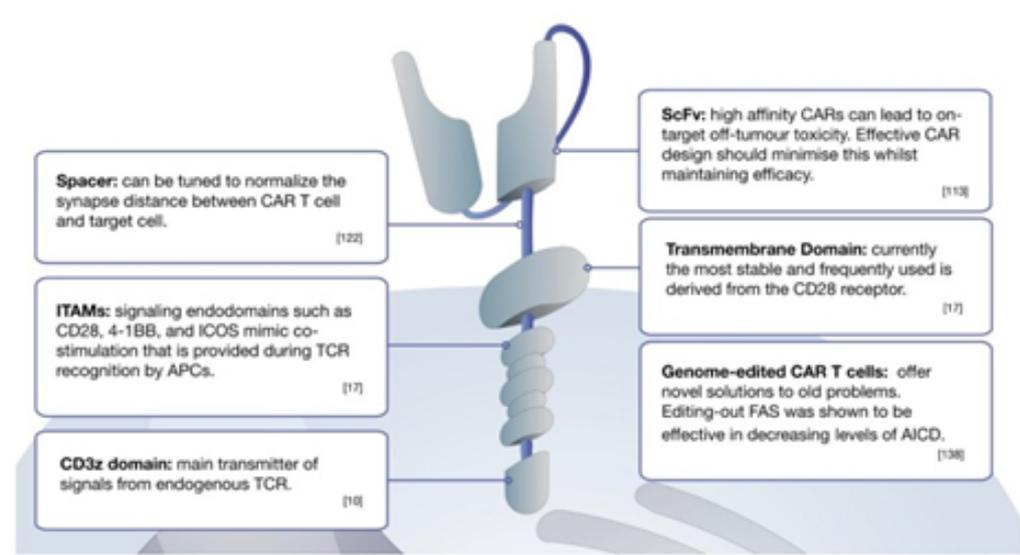
- 目前未對 tisagenlecleucel 進行藥動藥效學的藥物交互作用研究。

## 臨床監測項目

- 在收集病人細胞之前，對乙型肝炎病毒(HBV，包括乙型肝炎表面抗原 HBsAg、乙型肝炎核心抗體 anti-HBc、乙型肝炎表面抗體 anti-HBs)、丙型肝炎病毒(HCV)和人類免疫缺陷病毒(HIV)進行篩檢。
- 美國臨床腫瘤學會(ASCO)建議對於有慢性或過去有 HBV 感染的病人，在治療

- 前，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 在有可能懷孕的性行為活躍患者開始治療之前評估懷孕狀況。
  - 輸注期間監測過敏反應。
  - 治療後監測免疫球蛋白水平，監測感染的徵兆。
  - 在輸注後的第一周內 2 至 3 次監測細胞因子釋放綜合症 (CRS)和神經毒性的徵兆/症狀；治療後至少在 4 周內監測 CRS 的徵兆/症狀 (在 CRS 或神經毒性的首個徵兆立即進行評估)。對於在治療後仍出現進行性 CRS 症狀或難治性 CRS 的患者，評估是否存在血吞噬淋巴組織球/巨噬細胞活化綜合症 (HLH/MAS)的證據。
  - 終身監測第二原發性惡性腫瘤。

## 機轉



- CAR 是一種合成結構，可以透過單鏈變數片段 (ScFv)與目標細胞表面的抗原結合，而叢集分化鏈(CD3zeta)為一細胞內訊號模組，其包含 3 個免疫酪氨酸活化基序 (ITAMs)，在接上抗原時，可以在缺乏 TCR-CD3 的存在下靠強力的 signal 1 來活化 T 細胞，促使 T 細胞去攻擊目標細胞，第一代的 CAR 是透過細胞外銜接區域和跨膜區域把這兩個重要部位接連而產生的，第二、三代的

CAR 結構中多增加了像 CD-28、CD-137 或可誘導 T 細胞共刺激分子 (ICOS) 等信號內源域，來模擬 APC 所提供的 co-stimulation，第四、五代的 CAR 又包含了細胞因子受體的信號域或可誘導表達的炎性細胞因子(如 IL-12、IL-18)。

- 透過病毒把產生 CAR 的基因片段種進病人的 T 細胞後，就可以產生能識別抗原，且不受 MHC 呈現限制的 CAR-T 細胞，並在擴增數個數量級後，透過靜脈輸注回病人體內，來達成清除腫瘤細胞的功效。

### Reference:

1. Product Information: KYMRIAH (tisagenlecleucel). Package Insert-KYMRIAH. (Available online at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymriah-tisagenlecleucel>. Accessed on August 15, 2023).
2. Shannon L. M., Theodore W. L., Jochen B., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439-448. doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
3. Stephen J. S., Michael R. B., Constantine S. T., et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019; 380:45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980.
4. Fowler, N. H., Dickinson, M., Dreyling, M., et al. (2022). Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nature medicine*, 28(2), 325–332. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0>.
5. Benmebarek M. R., Karches C.H., Cadilha B.L., et al. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 14;20(6):1283. doi: 10.3390/ijms20061283. PMID: 30875739; PMCID: PMC6470706.
6. 衛福部藥品仿單查詢平台- Kymriah suspension for intravenous infusion. (Available online at [https://mcp.fda.gov.tw/im\\_detail\\_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001176%E8%99%9F](https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001176%E8%99%9F). Accessed on August 19, 2023).

## 藥師小叮嚀

1. KYMRIA 是一種由您自己的白血球細胞製成的藥物，用於治療某些特定的血液腫瘤癌症，在醫生從您的血液中分離出一些白血球細胞後，會需要約 3~6 周的時間來製造 KYMRIA，等待的期間內，醫生可能會開始一種被稱為“過渡性療法”的化療來穩定您的癌症，此時可能會因為化療而產生一些副作用，請向醫師詢問關於副作用的相關資訊。而在 KYMRIA 輸注前，您要先接受清除淋巴細胞的化療，才能讓您的身體準備好接受 KYMRIA 的輸注。
2. 在 KYMRIA 輸注後，如果您出現以下副作用中的任何一種，請立即連絡醫師或醫療照護提供者（它們通常發生在輸注後的前 8 週內，但也可能在稍後發生）。
  - 高燒和寒顫。
  - 呼吸困難、噁心、嘔吐、腹瀉、肌肉疼痛、關節疼痛、低血壓或頭暈。
  - 出現意識異常或降低、講話困難、理解語言困難、平衡失調等問題。
  - 喉嚨痛或口腔潰瘍可能是感染的徵兆。
  - 感到疲憊，或者出現淤血或出血。
3. 在接受 KYMRIA 輸注後應該避免什麼：
  - 不要開車、使用機器或參加需要保持警覺的活動。前 8 週內可能會發生意識異常、混亂和癲癇（抽搐）等問題。
  - 不要捐血、捐器官、捐組織或捐出用於移植的細胞。
4. 目前不清楚此藥是否會影響生育能力及胎兒發育，病人於輸注藥物後若有懷孕及哺乳相關問題應與主治醫師討論。
5. 一些類型的 HIV 檢測可能會受到 KYMRIA 影響，導致假陽性的測試結果，請更進一步向醫生詢問相關資訊。
6. 副作用等級 2 級以上即表示該副作用需要處理(使用藥物與臨床處理)或住院接受治療。
7. 臨床監測：體溫、白血球、紅血球、血小板。