





**頭痛**（兒童和年輕成人**B細胞ALL**病人佔35%，**DLBCL**病人佔21%）。

**低丙型免疫球蛋白血症**

接受 Kymriah 治療的 *r/r* ALL 病人，有 53%的病人發生低丙型免疫球蛋白血症，而 *r/r* DLBCL 病人，有 17%的病人發生了低丙型免疫球蛋白血症。

曾接受 Kymriah 的孕婦可能會有低丙型免疫球蛋白血症。接受 Kymriah 治療的母親的新生兒應進行免疫球蛋白濃度評估。

## 9 過量不適用。

**10 藥理特性**
**藥物治療組，ATC**
ATC 編碼：L01XX71

**10.1 作用機轉**

Tisagenlecleucel 是一種自體免疫細胞癌治療法，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。CAR 由識別 CD19 的鼠單單鏈抗體片段，與來自 4-1BB（CD137）和 CD3 zeta 的細胞內訊息傳導結構區域融合。CD3 zeta 對於啟動 T 細胞活化和抗腫瘤活性非常重要，同時 4-1BB 能增強 tisagenlecleucel 的擴增和持久性。在與表現 CD19 之細胞結合後，CAR 傳遞訊息以促進 T 細胞擴增和 tisagenlecleucel 的持久性。

**10.2 藥效藥理特性**
目前尚無資料。

**10.3 臨床前安全性資料**

Kymriah 的非臨床安全性評估探討受轉導的 T 細胞在體外和體內可能不受控的細胞生長安全性疑慮，以及劑量相關的毒性、生物分佈和持久性。依據這些研究未發現這類風險。

**致癌性與致突變性**

在齧齒類動物中的基因毒性分析和致癌性試驗不適合評估基因修飾細胞治療產品的嵌入致突風險。沒有適當的替代動物模型可供使用。

來自健康捐贈者和病人的 CAR 陽性 T 細胞（Kymriah）的體外擴增研究顯示，沒有 T 細胞轉型（transformation）和/或不朽（immortalization）的證據。以免疫功能不全小鼠進行之體內研究中，在長達 7 個月（代表免疫功能不全的小鼠模型最長並具意義的觀察期）的觀察期中，並未顯示異常細胞生長的徵兆或殖株細胞擴增的徵兆。從 14 個獨立捐贈者（12 名病人和 2 名健康志願者）的 Kymriah 產品進行慢病毒（Lentivirus）載體的基因體插入位點分析，沒有證據顯示會優先融合至受關注的基因附近，或使具有受關注嵌合位點的細胞優先過度生長。

**生殖毒性**

未進行非臨床生殖安全性試驗，因為沒有適當的動物模型可供使用。

**幼年動物毒性試驗**

未進行幼年毒性試驗。

### 11 藥物動力學特性

在將 Kymriah 輸注到兒童和年輕成人 *r/r* B 細胞 ALL 和 *r/r* DLBCL 病人後，CAR-T 陽性細胞在一開始通常呈現快速擴增，之後以較慢的雙指數下降。

**兒童 B 細胞 ALL 病人的細胞動力學**

下表 11-1 總結 在 兒童 和 年輕 成人 B 細胞 ALL 病人 中的 tisagenlecleucel 細胞動力學參數資料。

根據 qPCR 測量，相較於無反應 (NR) 病人 (n = 12)，CR/CRi 病人 (n = 105) 的最大擴增 (Cmax) 大約高 61.2%。在綜合試驗 B2202 和 B2205J 中，目前在 CR/CRi 病人中已檢測到轉殖基因持續達 916 天。這些資料顯示擴增和持久性對引發臨床反應的可能作用。相較於 CR/CRi 病人 (N = 105)，在無反應病人 (N = 12) 中觀察到延遲和較低程度的擴增。

參數	統計摘要	出現反應病人 (CR/CRi) N=105	無反應病人 (NR) N=12
Cmax (copies/µg)	幾何平均值 (CV%)，n	35,300 (154.0), 103	21,900 (80.7), 10
Tmax (天)	中位數 [ 最小值；最大值 ]，n	9.83 [5.70;27.8], 103	20.1 [12.6;62.7], 10
AUC <sub>0-28 天</sub> (copies·µg* 天)	幾何平均值 (CV%)，n	309,000 (178.1), 103	232,000 (104.5), 8
T <sub>½</sub> (天)	幾何平均值 (CV%)，n	25.2 (307.8), 71	3.80 (182.4), 4
T <sub>清除</sub> (天)	中位數 [min;max], n	166 [20.9; 916], 103	28.8 [26.7; 742], 9

DLBCL 病人的細胞動力學

下表 11-2 中總結在 DLBCL 病人中的 tisagenlecleucel 細胞動力學參數資料。

依據第 3 個月的臨床反應，AUC0-28d 和 Cmax 在出現反應 (CR 和 PR) 和無反應病人 (SD、PD 和具有未知反應狀態的病人 ) 之間相似。

參數	統計摘要	出現反應病人 (CR 和 PR) N=43	無反應病人 (SD/PD/ 未知) N=72
Cmax (copies/µg)	幾何平均值 (CV%)，n	5840 (254.3), 43	5460 (326.8), 65
Tmax (天)	中位數 [ 最小值；最大值 ]，n	9.00 [5.78;19.8], 43	8.84 [3.04;27.7], 65
AUC <sub>0-28 天</sub> (copies·µg* 天)	幾何平均值 (CV%)，n	61200 (177.7), 40	67000 (275.2), 56
T <sub>½</sub> (天)	幾何平均值 (CV%)，n	129 (199.2), 33	14.7 (147.1), 44
T <sub>清除</sub> (天)	中位數 [ 最小值；最大值 ]，n	551 [17.1; 1030], 43	61.4 [19.8; 685], 56

**tocilizumab 和皮質類固醇合併療法**

在接受 tocilizumab 或低劑量類固醇以處置 CRS 的病人中，tisagenlecleucel 轉殖基因在給予 tocilizumab 和低劑量類固醇後可繼續擴增和持續。

**細胞動力學**

分佈

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。Tisagenlecleucel 在血液和骨髓的分配比例，在第 28 天，骨髓中的含量是血液中的 47.2%，而在第 3 和第 6 個月，則分別為 68.3% 和 69%（試驗 B2202 和 B2205J）。在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人（試驗 B2101J）中，Tisagenlecleucel 也運行並持續存於腦脊髓液長達 1 年。

在成人 DLBCL 病人（試驗 C2201）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。在血液和骨髓的分配比例，在反應和非反應病人中，在第 28 天，骨髓中的含量是血液中的 70%，而在第 3 個月時則為 50%。

**代謝**

不適用，Kymriah 是一種免疫細胞療法。

**排除**

Kymriah 的排除型應包括周邊血液以及骨髓的雙指數下降。

劑量與 AUC0-28d 或 Cmax 之間沒有明顯的關係。

**特殊族群**

**老年族群 (65 歲以上)**

Kymriah 用於 *r/r* B 細胞 ALL 老人病人的療效安全性尚未建立，Kymriah 的臨床試驗未納入足夠數量 65 歲以上病人可評估其反應是否與較年輕族群相當。

在 DLBCL 病人中，動力學參數相對於年齡 (22 至 76 歲) 的散佈圖顯示細胞動力學參數與年齡無顯著關係。

**性別**

在 B 細胞 ALL 和 DLBCL 病人中，性別不是影響 tisagenlecleucel 擴增的顯著特徵。在試驗 B2202 有 43% 的女性病人和 57% 的男性病人，而在試驗 C2201 則有 38% 的女性病人和 62% 的男性病人。

**種族 / 人種**

在兒童和年輕成人 ALL 和 DLBCL 病人中，種族 / 人種對 Kymriah 擴增的影響證據有限。在試驗 B2202 中，有 73.4% 白種人、12.7% 亞洲人和 13.9% 其他種族病人。

在試驗 C2201 中，有 85% 白種人、9% 亞洲人、4% 黑人或非裔美國人病人，以及 3 名 (3%) 病人種族未知。

**體重**

在 DLBCL 和 ALL 病人中，體重範圍為 ((DLBCL：38.4 至 186.7 公斤；ALL：14.4 至 137 公斤))，qPCR 細胞動力學參數相較於體重的散佈圖顯示細胞動力學參數與體重之間沒有明顯的關係。

**腎功能不全與肝功能不全**

未在肝及腎功能不全的病人中進行 Kymriah 的研究。

**先前幹細胞移植**

先前的幹細胞移植並不影響 tisagenlecleucel 在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人或 DLBCL 成人病人中的擴增 / 持久性。

**免疫原性**

在臨床研究中，利用測定給藥前和給藥後血清中的抗鼠 CAR19 抗體（抗 mCAR19），以測量 tisagenlecleucel 的體液免疫原性。大多數病人給藥前抗 mCAR19 抗體的檢測結果呈陽性，在兒童和年輕成人 ALL 病人中為 91.1% (B2202)，在 DLBCL 成人病人中為 93.9% (C2201)。在 40.5% 的兒童和年輕成人 ALL 病人，以及 8.7% 的 DLBCL 成人病人中，發現治療所誘發的抗 mCAR19 抗體。先前存在的和治療誘發的抗體與臨床反應的影響無關，也不影響 tisagenlecleucel 的擴增和持

久性。沒有證據顯示，先前存在的和治療誘發的抗 mCAR19 抗體會影響 Kymriah 的安全性或療效。

在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人和 *r/r* DLBCL 成人病人中，並未觀察到 T 細胞免疫原性反應。

### 12 臨床試驗資料

**急性淋巴性白血病 (ALL)**

Kymriah 治療復發和難治型 (*r/r*) B 細胞 ALL 兒童和年輕成人病人的安全性和療效在一項樞紐試驗 (B2202) 和兩項支持性試驗 (B2205J 和 B2101J) 中進行評估。所有病人均在進入試驗研究之前或期間收集並冷凍保存白血球分離術產物。CCTL019B2202 (試驗 1)

樞紐試驗 (B2202) 是一項針對患有 *r/r* B 細胞急性淋巴性白血病的兒童和年輕成人病人進行的多中心、單臂、開放標記之第二期試驗。納入 97 名病人，其中 79 名接受 Kymriah 輸注；18 名病人在未接受 Kymriah 輸注 (8 名病人因為 Kymriah 製造相關問題；7 名病人與 3 名病人在等待 Kymriah 製造期間因死亡、不良事件未接受治療)。接受輸注的病人年齡介於 3 至 24 歲之間，8% 患有原發性難治疾病。61% 的病人先前曾接受幹細胞移植手術。大多數病人 (69/79, 87%) 在等待 Kymriah 時接受過橋接抗腫瘤療法。接受 Kymriah 輸注的 79 名病人中共有 76 名也在納入後和 Kymriah 輸注前接受淋巴瘤細胞清除性化療。

本試驗之療效建立於主要療效指標整體緩解率 (ORR)，由獨立審查委員會 (IRC) 在輸注後 3 個月內評估確定之最佳整體反應，包括完全緩解 (CR) 和血球計數不完全恢復的完全緩解 (CRi)，以及次要療效指標，包括緩解持續時間 (DOR)，與達到 CR 或 CRi 病人並且以流式細胞術檢測微量殘存疾病 (MRD)≤0.01% (MRD 陰性) 的比例。從 Kymriah 輸注到資料截止日日的中位數時間為 24.2 個月（範圍：4.5 至 35.1）。3 個月內的 ORR 為 82.3% (65/79)。有關本研究的療效結果，請參閱表 12-1。ORR 在所有次族群中呈現一致性。8 名病人接受 Kymriah 輸注後達到 CR 或 CRi 並在緩解期間進行移植。Kymriah 須在合格的 Kymriah 治療中心中，於住院和門診內給藥。

表 12-1 B2202：患有復發 / 難治型 B 細胞急性淋巴性白血病 (ALL) 的兒童和年輕成人病人的療效結果

主要評估指標	N=79
整體緩解率 (ORR) <sup>1,2</sup> ，n (%)	65 (82.3)
95% CI	(72.1, 90.0)
	p < 0.0001
CR <sup>3</sup> ，n (%)	49 (62.0)
CRi <sup>4</sup> ，n (%)	16 (20.3)
NR <sup>5</sup> ，n (%)	7 (8.9)
無法評估，n (%)	7 (8.9)
關鍵次要試驗指標	N=79
CR 或 CRi 且骨髓 MRD 陰性 <sup>6,7</sup> ，n (%)	64 (81.0)
95% CI	(70.6, 89.0)
	p < 0.0001
緩解持續時間 (DOR) <sup>8</sup>	N=65
第 12 個月無事件率 <sup>9</sup> %	66.3
第 18 個月無事件率 <sup>9</sup> %	66.3
中位數 (月) (95% 信賴區間)	未達到 (20.0, NE) <sup>9</sup>
其他的次要試驗指標	N=79
整體存活率 (OS)	
第 12 個月存活率 <sup>9</sup> %	76.4
第 24 個月存活率	66.3
中位數 (月) (95% 信賴區間)	未達到 (28.2, NE) <sup>9</sup>

<sup>1</sup> 要求緩解狀態至少維持 28 天，無復發的臨床證據。

<sup>2</sup> 單尾虛無假設 H0：ORR ≤ 20%，與對立假設 Ha：ORR > 20% 下，所計算出未經統計調整之精確 p 值。

<sup>3</sup> CR（完全緩解）的定義為骨髓中的芽細胞 <5%、血液中的循環芽細胞 <1%、沒有髓外疾病的證據，並且在沒有輸血的情況下周邊血球計數完全恢復（血小板每微升 > 100,000 和絕對嗜中性白血球計數 [ANC] 每微升 > 1,000）。

<sup>4</sup> CRi（完全緩解，但血球計數恢復不完全）的定義為骨髓中的芽細胞 <5%、血液中的循環芽細胞 <1%、沒有髓外疾病的證據，並且在有或沒有輸血的情況下周邊血球計數沒有完全恢復。

<sup>5</sup> NR = 無反應

<sup>6</sup> MRD（微量殘存疾病）陰性的定義為利用流式細胞術獲得 MRD <0.01%。

<sup>7</sup> 單尾虛無假設 H0：MRD 陰性緩解率 ≤ 15%，與對立假設 Ha：> 15% 下，所計算出未經統計調整之精確 p 值。

<sup>8</sup> DOR 的定義為自 CR 或 CRi 發生起至由於潛在適應症復發或死亡的時間，以較早發生者為準 (N = 65)

<sup>9</sup> NE = 無法估算

**瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)**

Kymriah 針對成年復發或難治型 (*r/r*) 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL），接受 ≥ 2 線化療（包括 rituximab 和 anthracycline）或自體造血幹細胞移植（HSCT）後復發的成年病人的安全性和有效性，在一項開放性、樞紐性、單臂研究中進行了評估。而 T 細胞豐富 / 組織細胞豐富型的大 B 細胞淋巴瘤（THRBCL）、原發性皮膚大 B 細胞淋巴瘤、原發性縱隔 B 細胞淋巴瘤 (PMBCL)、老年人的 EBV 陽性 DLBCL、Richter 轉化和 Burkitt 淋巴瘤則未納入 C2201 試驗。

CCTL019C2201

樞紐試驗 (C2201) 是一項針對復發或難治型 DLBCL 成人病人的多中心、單臂第二期試驗。在納入的 167 名病人中，115 名病人接受了 Kymriah 輸注。有 13 名病人 Kymriah 無法成功製造。其他未接受 Kymriah 輸注的原因包括在等待 Kymriah 製造期間死亡 (n = 16)、醫師決定 / 原發疾病惡化 (n = 16)、不良事件 (n = 4)、受試者決定 (n = 2) 和違反計畫書 (n = 1)。

已輸注病人的年齡中位數為 56 歲（介於 22 至 76 歲），76.5% 的病人納入時患有第 III-IV 期疾病，51% 的病人接受過 3 線以上的 DLBCL 前線治療。49% 的病人先前曾接受幹細胞移植手術。55% 的病人對最後一線治療為難治 (refractory)。所有病人均在進入試驗之前或期間收集並冷凍保存白血球分離術的起始材料。大多數病人 (103/115，90%) 在等待 Kymriah 時接受過橋接療法，107/115 名病人 (93%) 曾接受淋巴瘤細胞清除性化療。Kymriah 須在合格治療中心，於住院和門診內以靜脈輸注單一劑量。本試驗之療效建立於主要療效指標整體反應率 (ORR)，由獨立審查委員會 (IRC) 依據 Lugano 分類 (Cheson 等人，2014 年) 評估的確定之最佳整體反應，包括完全反應 (CR) 和部分反應 (PR)。次要療效指標包括反應持續時間 (DOR)。主要療效指標的分析群體為，99 名接受諾華美國工廠生產之 Kymriah 治療，且已追蹤至少 3 個月或在 Kymriah 給藥後提早停藥的病人。

在主要分析群體的 99 名病人 (表 12-2) 中，最佳 ORR 為 53.5% (53/99)，95% 信賴區間 (CI) 為 (43.2%，63.6%)。40 名病人 (40.4%) 達到 CR，13 名 (13.1%) 達到 PR。在這 40 名病人中，15 名病人最初出現 PR 的整體疾病反應，隨著時間改善至 CR；大多數病人 (13/15) 在 tisagenlecleucel 輸注後 6 個月內達到 PR 轉換為 CR。沒有病人在接受 Kymriah 輸注達到 CR 或 PR 後進行移植手術。次族群分析顯示，主要人口和預後子族群的治療效果相似而一致。

表 12-2 C2201：不符合自體幹細胞移植之患有復發或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的成人病人療效結果

主要評估指標（主要分析群體）	N=99
整體反應率 (ORR) (CR+PR) <sup>1,2</sup> ，數量 (%)	53 (53.5)
95% CI	(43.2, 63.6)
	p < 0.0001
CR，數量 (%)	40 (40.4)
PR，數量 (%)	13 (13.1)
反應持續時間 (DOR) <sup>3</sup>	N=53
中位數 (月) (95% 信賴區間)	未達到 (10.0, NE) <sup>3</sup>
第 12 個月無復發率 <sup>4</sup> %	63.2%
第 18 個月無復發率 <sup>4</sup> %	63.2%
其他的次要試驗終點 (全部病人)	N=115
整體存活率 (OS) <sup>4</sup>	
中位數 (月) (95% 信賴區間)	10.3 (6.6, 21.1)
第 12 個月存活率 <sup>4</sup> %	47.9%
第 24 個月存活率 <sup>4</sup> %	39.1%

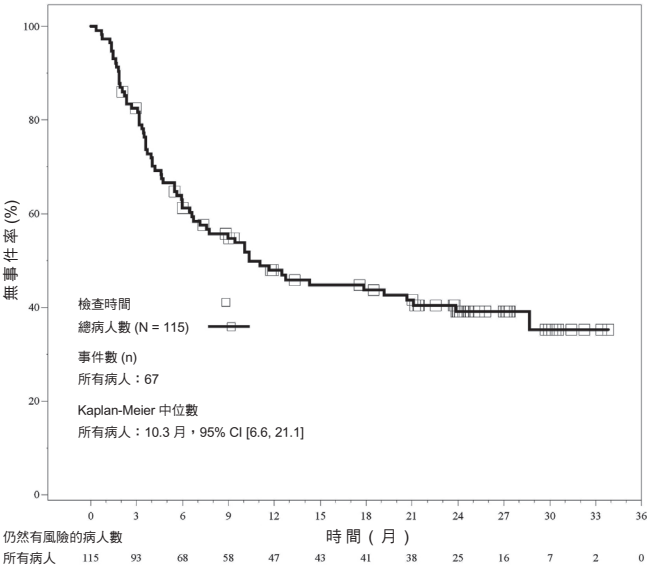
<sup>1</sup> 依據前 99 名接受諾華美國工廠生產之 Kymriah，並已完成至少 3 個月追蹤或提早停藥的病人計算 ORR

<sup>2</sup> 僅顯示敘述性統計量的 p 值，沒有推論解釋（因為在先前的期中分析中，已拒絕 ORR <20% 之虛無假設，p <0.0001）。

<sup>3</sup> DOR 的定義為從達到 CR 或 PR（以先發生者為準）到由於 DLBCL 復發或死亡的時間 (N = 53)

<sup>4</sup> OS 的定義為從 Kymriah 輸注日起至由於任何原因引起之死亡日為止的時間 (N = 115)

<sup>5</sup> NE = 無法估算



仍然有風險的病人數  
所有病人 115

**13 包裝及儲存**
**13.1 包裝**
EVA Infusion Bag 注射軟袋裝。

**13.2 效期**

有效期註明在產品標示上。

**13.3 儲存條件**

Kymriah 必須存放在溫度監控系統中，溫度 ≤ -120°C。請勿將產品解凍，直到準備使用。

**13.4 儲存注意事項**

Kymriah 必須放置在孩童無法取得且遠離孩童視線的處所。

未使用的產品與廢棄物應依當地法規丟棄。

請參閱適用於基因修飾生物產品之處理和棄置的當地生物安全準則。Kymriah 產品應在機構內以密閉、防破、防漏的容器運送。

固體和液體廢物：所有接觸 Kymriah 的材料都應按照當地醫院程序，視為潛在的傳染性廢物進行處理和棄置。

### 14 病人使用須知

請見「病人須知包中的病人衛教傳單」。

### 15 其他

版號

TW1-010822

CTL019 CDS v. 2.1 (2021-PSB/GLC-1229-s, 12-Aug-2021)

製造廠 (含原料藥、成品製造及包裝)：

Novartis Pharma Stein AG, Novartis Technical Operations Schweiz, Stein Cell and Gene Therapy

地 址：Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

藥 商：台灣諾華股份有限公司

地 址：台北市中山區民生東路三段 2 號 8 樓