

B細胞急性淋巴性白血病

KYMRIAH® 祈萊亞 病患治療指南

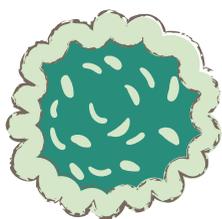
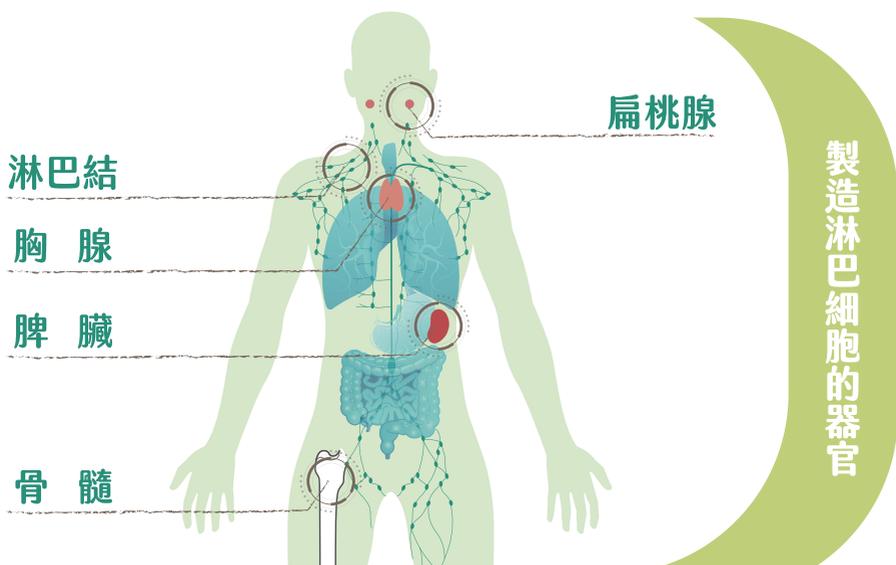


 **KYMRIAH®**
(tisagenlecleucel) Suspension
for IV infusion

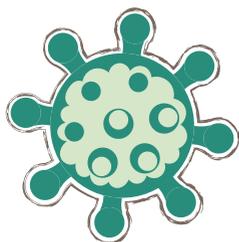
本指南僅供專業醫護人員衛教已處方
本藥品之病患及其家屬。個人醫療狀
況請諮詢您的主治醫師。

我們的免疫系統

免疫系統可以辨識個別病原體，因此可以幫助我們對抗疾病。¹
我們的免疫系統由不同器官和細胞組成：¹



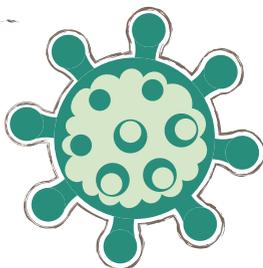
T淋巴細胞分為兩大類，部分能夠按細胞表面抗原來辨別和消滅癌細胞及病原體，亦有些T淋巴細胞可以保護身體，免受自身免疫反應的侵害。²



B淋巴細胞能夠製造抗體以提醒身體其他細胞外來物質的存在。³部分B淋巴細胞對入侵物質的結構存有記憶，因而能夠在他們再度入侵時更迅速作出反應。⁴

B細胞急性淋巴性白血病(ALL)

不過，當B淋巴細胞可能出現惡性病變，便會成為癌細胞，形成淋巴瘤等癌症。如果B細胞淋巴瘤持續增生，更有機會成為瀰漫性大B細胞淋巴瘤。



85%

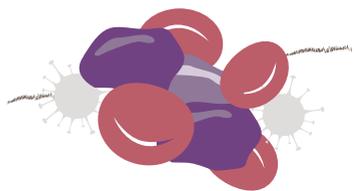
兒童急性淋巴性白血病
(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)
個案患有

B細胞急性淋巴性 白血病⁶

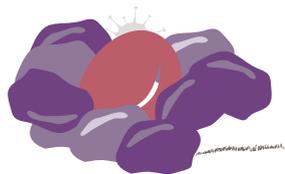
B細胞急性淋巴性白血病 (B-ALL)患者骨髓和血液有太多未成熟的B淋巴細胞。⁷

這些未成熟的B淋巴細胞不能正常運作，增生時卻又會**霸佔健康血液細胞**（紅血球、白血球和血小板）**原有的空間**，以致其數目減少，增加感染和貧血的風險。³

血小板



紅血球



B淋巴細胞
未成熟

B細胞急性淋巴性白血病(ALL)

症狀

B-ALL患者或會出現以下症狀，不過症狀因人而異：³



發燒



頸側、腋下、腹部或腹股溝有按壓時沒痛楚的腫塊



容易瘀傷或流血



腹脹或疼痛



皮膚出現深紅色瘀點



虛弱、疲倦、面色蒼白



骨骼或關節疼痛



食慾不振

高危因素

B-ALL患者或會出現以下症狀，不過症狀因人而異：³



出生前曾暴露於X光照射



曾暴露於輻射中



曾接受化療



染色體或基因帶有變異



帶有個別基因變異或遺傳疾病

- 患有唐氏綜合症
- 患有第一型神經纖維瘤症 (Neurofibromatosis type 1)
- 患有布盧姆綜合症 (Bloom syndrome)
- 患有范克尼貧血 (Fanconi anemia)
- 患有共濟失調微血管擴張症候群 (Ataxia-telangiectasia)
- 患有李法美尼症候群 (Li-Fraumeni syndrome)
- 錯配修復基因不能正常運作

B細胞急性淋巴性白血病(ALL)



診斷方法

根據美國國家癌症資訊網(NCCN)及美國國家癌症研究院(NCI)分別關於兒童ALL的臨床指引，醫生會按情況進行一系列檢測，以界定風險，為癌症分期分類，並確認癌細胞所在位置。^{3,8}



手術活體組織切片

醫生會抽取腫瘤細胞樣本，經處理後在顯微鏡下檢查染色體是否異常，並會利用抗體識別癌細胞表面的抗原，以診斷癌症種類。



身體檢查

醫生會檢查淋巴結腫脹位置，並評估患者症狀和體能狀態，協助界定癌症分期及預後風險。



血液檢測

醫生會抽取血液樣本，確認體內有否帶有部分影響病情的病毒，同時檢視血清蛋白、尿酸、新陳代謝物及某些酵素等物質在血液中的水平，幫助制定治療方案。



正電子電腦掃描(PET/CT-scan)

如果懷疑患有淋巴芽細胞型淋巴瘤，醫生或會進行正電子電腦掃描，作進一步確認。



磁力共振掃描

如果懷疑出現中樞神經系統症狀，醫生或會進行磁力共振掃描確認。



腰椎穿刺

醫生會為高危患者進行腰椎穿刺，抽取腦脊液作進一步化驗。

B細胞急性淋巴性白血病(ALL)



心臟功能評估

進行治療前，醫生會為患者評估心臟功能，確保治療不會嚴重影響心臟功能。



檢驗血液及骨髓樣本的基因變異

醫生亦會抽取血液或骨髓樣本，檢查染色體數量有否增減、或染色體有否重新組合，協助評估風險，預計治療成效。



進行胸腔X光檢查

醫生會為患者進行胸腔X光檢查，確認兩側肺部中間位置及器官有否帶有腫瘤細胞。



檢查身體感染情況

醫生會檢查患者身體機會性感染的情況，衡量免疫系統受影響時的感染風險。



超聲波檢查睪丸

醫生會檢查男性患者的睪丸，以了解癌細胞有否擴散至睪丸，以提供適當治療。

B-ALL白血病風險組別

B-ALL白血病與其他癌症不同，並沒有標準的癌症分期。⁹ 醫生會按下列因素評估患者屬於哪一預後風險組別，繼而制定治療方案。³



年齡



白血球數量



基因變異



治療效果



癌細胞位置

KYMRIAH®是甚麼？

嵌合抗原受體T細胞治療(CAR-T)Kymriah®是細胞治療，屬先進療法產品，患者自身的T淋巴細胞經處理並重新編輯後帶有CD19抗原受體。¹⁰



因為**KYMRIAH®**細胞表面有**新的嵌合抗原受體(CAR)**，所以能夠辨識之前分辨不到的癌性B淋巴細胞，繼而傳遞信息至細胞內部，指示消除癌細胞。¹⁰



KYMRIAH®適用於復發或對其他治療無效的患者¹¹



KYMRIAH®治療通常只需注射一次¹²



醫生或會在患者接受**KYMRIAH®**注射前處方高劑量化療，以清除體內原有的淋巴細胞(lymphodepletion)¹¹



KYMRIAH®使身體能夠辨認出癌性B淋巴細胞，以自身免疫系統消除癌症¹¹

Kymriah®與其他治療方法有甚麼分別?

KYMRIAH®是為患者度身訂造的**個人化治療**，與其他通用的治療方法有所不同。¹¹ **KYMRIAH®**利用患者自身的免疫系統來消除癌細胞。¹¹



KYMRIAH®適用於復發或對**其他治療無效**的患者¹¹



KYMRIAH®治療通常只需進行**一次注射**¹²



接受**KYMRIAH®**治療前會利用**高劑量化療**，以將體內原有的淋巴細胞排空 (lymphodepletion)¹¹



由於**KYMRIAH®**治療只需編輯患者自身的T淋巴細胞，患者**不用等待**合適的捐贈者¹¹

KYMRIAH®適合我嗎？

KYMRIAH®適合25歲以下患有B-ALL白血病的兒童和年輕成人患者，而這些患者的B-ALL屬於難治性B-ALL，或接受骨髓移植後復發，又或接受其他治療後經歷兩次以上復發之患者。¹¹

復發性和難治性B-ALL(R/R B-ALL)

- 復發性B-ALL即是患者接受治療達致癌症緩解後再度於血液、骨髓、腦部、脊髓、辜丸或其他身體部位發現白血病細胞³
- 難治性B-ALL即是治療對癌症無效³



2%

兒童B-ALL個案化療後會演變為難治性B-ALL¹³



10-15%

兒童B-ALL患者接受一線治療後復發¹³



55%

在二線治療完全緩解後再度復發¹³



難治性或復發性兒童B細胞急性淋巴性白血病(R/R B-ALL)患者可選取的治療方案非常有限，因此KYMRIAH®治療或能幫助他們。¹²

Kymriah®效用如何?

KYMRIAH®治療效果因人而異，詳情請向醫生查詢。

第2期臨床試驗證實

81%

超過80%接受KYMRIAH®治療的患者3個月後能夠達致緩解，所有達致緩解的患者均達到零癌症偵察水平¹²

6個月後¹⁴

生存率：

89%

仍然保持緩解
的機會率：

75%

24個月後¹⁵

生存率：

66%

仍然保持緩解
的機會率：

62%

KYMRIAH®治療步驟



確認患者

如果醫生建議患者接受**KYMRIAH®**治療，會先聯絡腫瘤治療中心，確保溝通充足，讓患者順利接受治療

收集細胞

收集患者血液，分離出當中的T淋巴細胞，然後以冷凍技術保存細胞，並寄往合資格的細胞編輯設施作下一個步驟¹⁰

*過程需時3至6個小時¹¹



確認患者

T淋巴細胞會導入特製慢病毒載體。¹⁰ 病毒會將一段基因轉錄至T淋巴細胞裡，指示細胞製造CAR蛋白。¹⁰ 等待這些**KYMRIAH®**細胞生長至一定數量並通過品質檢測後，便會寄回腫瘤治療中心¹⁰

*過程需時3至4個星期¹¹



KYMRIAH®治療步驟



清除患者體內淋巴細胞

患者會接受高劑量化療，一方面消除部分癌細胞，同時清除體內淋巴細胞清除體內原有的淋巴細胞(lymphodepletion)，確保將注入的**KYMRIAH®**細胞能夠正常運作¹⁰

注入KYMRIAH®細胞

醫生會適時將患者的**KYMRIAH®**細胞注入患者體內，全程不用30分鐘。¹⁰讓**KYMRIAH®**細胞發揮功效，消除癌細胞



監察患者病情

注入**KYMRIAH®**細胞後，患者不一定需要留院，**短期內**只需被監察有否出現療程可能引起的不良反應，**長期**則需定期進行檢測，以確保**KYMRIAH®**治療是否長期有效和安全



KYMRIAH®可能出現的不良反應

KYMRIAH®可能引起的不良反應通常於注射後數星期內出現，而部分不良反應可以非常嚴重，甚至致命。因此，治療團隊會監察不良反應，並以適當的治療方法減少不良反應對患者帶來的影響。¹¹

出現以下不良反應時，請即求醫：¹¹



呼吸困難



感到困惑



頭暈



發燒
(攝氏38度或以上)



嚴重肌肉或
關節痛



嚴重噁心、嘔吐、
腹瀉



寒顫



血壓非常低

細胞激素釋放症候群

免疫系統非常活躍的患者會出現細胞激素釋放症候群，接受 KYMRIAH®治療後十分常見，症狀包括發燒、低血壓、心跳加快等，亦可能與肝臟、腎臟和心臟功能失調及出血疾病有關。大部分患者注射 KYMRIAH®細胞後10日內會出現細胞激素釋放症候群，治療團隊會監察治療成效及出現的症狀，並處方適當藥物以作治療。¹¹

神經系統不良反應

KYMRIAH®治療亦可能影響神經系統，令患者感到困惑、易怒、頭暈或定向障礙，嚴重者則影響語言及意識或導致癲癇發作。¹¹如果出現任何神經系統不良反應，請即通知治療團隊。臨床試驗中，大部分患者的神經系統不良反應都會在注射 KYMRIAH®細胞後8星期內出現，反應只會暫時影響患者。



KYMRIAH®可能出現的不良反應

血球減少症

KYMRIAH®治療可能引致血球減少症，患者可能其中一種或多種血球的水平偏低，長時間血球減少會增加感染的風險。¹¹接受治療後，治療團隊會替患者進行血液檢查，確認血球數量。如果發燒、疲倦、出現瘀傷或流血，請即通知治療團隊求醫。¹¹

低丙型免疫球蛋白血症(抗體濃度偏低)

B淋巴細胞能夠製造抗體來辨識外來有害物質，以便免疫細胞殺死病原體。因為KYMRIAH®治療會辨識並殺死B淋巴細胞，所以正常B淋巴細胞亦會被攻擊，B淋巴細胞水平下降引致抗體水平偏低。¹⁶ 如果未有治療，抗體水平偏低會增加感染風險。因此，治療團隊或會進行稱為IVIG靜脈注射的抗體替代療法。^{11,16}由於患者可能長時間出現抗體水平偏低，因此患者或需進行定期抗體替代療法。¹¹ 如果出現感染症狀，請即聯絡醫生。

駕駛及操作機械能力問題

因為KYMRIAH®治療或會引起嗜睡、困惑、虛弱、頭暈或癲癇發作等短暫記憶及定向問題，所以患者注射KYMRIAH®細胞8星期內切勿駕駛、操作重型機械或進行危險活動。¹¹

上述並未列舉全部可能出現的不良反應，詳情及處理方法請諮詢治療團隊。當出現不良反應時，亦請向他們匯報。

IVIG, intravenous immunoglobulin

KYMRIAH®可能出現的不良反應

KYMRIAH®的照顧者



治療團隊會提醒患者接受**KYMRIAH®**治療後需要注意的不良反應，照顧者可以協助監察患者情況。

KYMRIAH®治療只由部分合資格腫瘤治療中心提供，確保醫護人員能夠管理細胞激素釋放症候群和神經系統不良反應的風險。¹¹

參考資料： 1. The Institute for Quality and Efficiency in Health Care. What are the organs of the immune system? Accessed 14 May 2020 at [https://www.informedhealth.org/what-are-the-organs-of-the-immune-system.2254.0_maldini_CR, Ellis GI, Riley JL. CAR T cells for infection, autoimmunity and allotransplantation. Nat Rev Immunol. 2018 Oct;18\(10\):605-16.](https://www.informedhealth.org/what-are-the-organs-of-the-immune-system.2254.0_maldini_CR, Ellis GI, Riley JL. CAR T cells for infection, autoimmunity and allotransplantation. Nat Rev Immunol. 2018 Oct;18(10):605-16.) 3. National Cancer Institute. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®)—Patient version. Accessed 29 Apr 2020 at <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/child-all-treatment-pdq> 4. Seifert M, Küppers R. Human memory B cells. *Leukemia*. 2016 Dec;30(12):2283-92. 5. Mayo Clinic. Leukemia – Symptoms and causes. Accessed 1 May 2020 at <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/leukemia/symptoms-causes/syc-20374373> 6. Mullighan CG. Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2013 Oct;50(4):314-24. 7. National Cancer Institute. Definition of B-cell acute lymphoblastic leukemia. Accessed 1 at May 2020 <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/b-cell-acute-lymphoblastic-leukemia> 8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® – Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Accessed 2 May 2020 at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf 9. American Society of Clinical Oncology. Leukemia – Acute lymphocytic – ALL: Subtypes and classification. Accessed 2 May 2020 at <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/subtypes-and-classification> 10. Tyagarajan S, Spencer T, Smith J. Optimizing CAR-T cell manufacturing processes during Pivotal clinical trials. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019 Nov 29;16:136-44. 11. Kymriah® Hong Kong Package Insert. 2019. 12. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):439-48. 13. Sun W, Malvar J, Sposto R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia*. 2018 Nov;32(11):2316-25. 14. Buechner J, Grupp SA, Maude SL, et al. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): update to the interim analysis. *EHA Library*. 2017 Jun 24;181763:S476. 15. Grupp SA, Maude SL, Rives S, et al. Updated analysis of the efficacy and safety of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: the ELIANA trial. Abstract #112599 at 60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. 16. Doan A, Pulsipher MA. Hypogammaglobulinemia due to CAR T-cell therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Apr;65(4):e26914.

Kymriah® 祈萊亞病患治療指南

處方資訊摘要 [本藥限由醫師使用] **產品名稱：** 祈萊亞® KYMRIAH® 靜脈輸注用懸浮液 (衛部疫苗輸字第 001176 號) **主成分：** Tisagenlecleucel (使用帶有抗 CD19 嵌合抗原受體 (chimeric antigen receptor, CAR) 基因編碼的慢病毒 (Lentivirus) 載體，以基因修飾方式體外改造的自體 T 細胞。 **適應症：** Kymriah® 是一種經過基因修飾的自體免疫細胞療法，適用於治療：● 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 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) 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。 **用法/用量：** Kymriah 的製造和放行通常需要約 3 至 4 週。僅限自體、單次治療用，僅限靜脈注射使用。在輸注之前，必須確保足以為每位病人提供至少兩劑 tocilizumab 的存量，以防萬一發生細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome)，且現場必須配備急救設備。兒童和年輕成人 B 細胞急性淋巴性白血病人劑量：● 50 公斤以下的病人：0.2 至 5.0 × 10⁶ CAR 陽性之活 T 細胞/公斤體重。● 大於 50 公斤的病人：0.1 至 2.5 × 10⁶ CAR 陽性之活 T 細胞(非依據體重)。DLBCL 和 FL 病人的劑量：● 0.6 至 6.0 × 10⁶ CAR 陽性之活 T 細胞 (非依據體重)。 **輸注前的安全性監測：** 由於與 Kymriah 治療相關的風險，如果病人有以下任何一種情況，應延遲輸注。● 之前進行的化療尚未獲緩解的嚴重不良反應 (尤其是肺部反應、心臟反應或低血壓)。● 活性非控制的感染。● 活(瀰)性移植後宿主疾病 (GVHD)。● 淋巴瘤細胞清除性化療後白血病毒負荷 (leukemia burden) 出現顯著臨床惡化或淋巴瘤出現快速惡化。 **禁忌：** 已知對 tisagenlecleucel 或本品劑型的任何成分 (包括 dimethyl sulfoxide (DMSO) 或聚葡萄糖 40) 過敏的病人禁用 Kymriah。 **警告：** 1. 細胞激素釋放症候群 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。高燒、低血壓、缺氧、呼吸困難、呼吸急促、心悸過速、疲倦、頭暈、寒顫、肌痛、關節痛、噁心、嘔吐、腹瀉、發汗、皮疹和厭食。這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轉胺酶 (AST) 升高、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 升高或總膽紅素升高。在 Kymriah 輸注之前，必須確保治療現場足以為每位病人提供至少兩劑 tocilizumab 的存量，治療中心應能及時取得額外劑量的 tocilizumab。在危及生命的緊急情況下可給予皮質類固醇。在使用 tocilizumab 和皮質類固醇後，Tisagenlecleucel (Kymriah) 可維持增長並持續作用。具有醫學上顯著心臟功能障礙的病人應經重症照標標準進行處置，例如考慮採用心臟超音波等措施。不建議使用腫瘤壞死因子 (TNF) 拮抗劑處置 Kymriah 相關 CRS。 2. 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/或虛脫，可能很嚴重或危及生命。其他表徵包括意識下陷、癱瘓感、失語和語言障礙。應監測病人是否出現神經事件。如發生神經事件，病人應根據潛在的病理生理學並按照當地的照護標準進行斷定性檢查和處置。 3. 感染和失聰 (febrile neutropenia) 患有活動性、不受控制的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。在 Kymriah 輸注後達到完全緩解的病人中，其所造成之免疫球蛋白白濃度偏低會增加感染的風險。對於免疫球蛋白白濃度偏低的病人，應根據年齡和標準準則，實施例如免疫球蛋白替代療法或預防性措施，並留意感染的徵兆和症狀。 4. 長期白血球低下 在淋巴瘤細胞清除性化療和 Kymriah 輸注後，病人可能有持續數週的白血球低下，應按照標準準則進行處置。在 Kymriah 治療後 28 天有白血球低下的大多數兒童 ALL 和 DLBCL 病人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，特別是顆粒球細胞刺激劑源因子 (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。 5. 低丙種球蛋白血症 對於免疫球蛋白白血症 Kymriah 輸注後，病人可出現低丙種免疫球蛋白血症和無丙種免疫球蛋白血症。接受 Kymriah 治療後，應監測免疫球蛋白白濃度。對於免疫球蛋白白濃度偏低的病人，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或預防性措施。 6. 腫瘤溶解症候群 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。 **副作用 非常常見 (≥10%)：** 感染、貧血、出血、嗜中性白血球低下症合併發燒、嗜中性白血球低下症、血小板低下、細胞激素釋放症候群、低丙種免疫球蛋白血症、食慾減退、低血壓、低血鈣、低血鎂、頭痛、腦痛、腹痛、心悸過速、心搏過速、低血壓、咳嗽、呼吸困難、眩暈、腹瀉、噁心、嘔吐、便秘、腹痛、肝臟酵素升高、皮疹、肌肉骨節疼痛、關節痛、急性腎損傷、發熱、倦怠、水腫、疼痛、淋巴球計數減少、白血球計數減少、血紅素減少、嗜中性白血球計數減少、血小板計數減少。

詳細資訊請參閱完整仿單 TWI-240223 CTL019 CDS v. 2.2 (12-Aug-2021) and EMA SmPC May 2022