



CART 製劑臨床長期安全性追蹤 考量重點

第一版

中華民國 112 年 11 月 10 日

財團法人醫藥品查驗中心

序言

Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T)細胞療法為經過基因修飾的免疫細胞療法，其為難治性的血液惡性腫瘤疾病帶來新的治療選擇，此外，各項針對新穎受體以及其他類型癌症的 CAR-T 治療之研發也持續進行中。由於其基因修飾的特性，CAR-T 製劑的長期安全性追蹤相當重要，因而撰寫此篇考量重點，以提供各界參考。

【撰寫團隊】

王亞蕾資深審查員、黃詩雅審查員、湯依寧組長、蘇郁法專案經理、陳筱筠副組長、賴怡君組長、陳可欣主秘、徐麗娟副執行長、林時宜
執行長

目錄 (Table of Contents)

1	前言.....	2
1.1	CAR-T 治療簡介.....	2
1.2	目的與範疇.....	2
2	CAR-T 製劑技術特點.....	3
2.1	CAR-T 的製備及施用.....	3
2.2	CAR-T 的結構特色.....	3
2.2.1	細胞外抗原結合部位.....	3
2.2.2	連接部位.....	4
2.2.3	跨膜部位.....	4
2.2.4	細胞內訊息傳遞部位.....	4
2.3	CAR-T 治療的長期風險.....	5
2.3.1	B 細胞耗竭(B cell depletion).....	5
2.3.2	血球減少(cytopenia).....	5
2.3.3	感染.....	6
2.3.4	續發性癌症.....	6
2.3.5	脫腫瘤毒性(off-tumor toxicity)及脫靶毒性(off-target toxicity).....	6
2.3.6	其他風險.....	7
2.4	CAR-T 治療之未來發展.....	7
3	已上市 CAR-T 製劑的安全性追蹤要求.....	8
3.1	綜合整理.....	8
3.2	Kymriah 於臺灣的風險管理計畫.....	9
4	CAR-T 治療長期安全性追蹤考量重點.....	9
5	結語.....	11
6	參考文獻.....	11

本指導原則係參考科學文獻、國際法規單位相關規範及對於該類藥品的審查經驗，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法。如果未來有相關的科學證據，則會進一步修訂此指導原則。本指導原則非審查基準，若有不同的研發方式，可透過諮詢管道與查驗中心討論。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依中央衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則有任何疑問，歡迎來信至 feedbackbox@cde.org.tw

1 前言

1.1 CAR-T 治療簡介

Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T)細胞療法，為經過基因修飾的免疫細胞療法。CAR-T 細胞治療原理為運用基因工程改造病人自身的 T 細胞來識別和殺死腫瘤細胞。

截至 2023 年 5 月，有六個 CAR-T 治療製劑同時於美國及歐盟獲得核准上市，分別為 Kymriah、Yescarta、Tecartus、Breyanzi、Abecma 和 Carvykti，而台灣目前核准的 CAR-T 製劑為 Kymriah。此六個製劑的適應症均屬於血液惡性腫瘤類別，其中，Abecma 和 Carvykti 的抗原標的為 B 細胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)，而 Kymriah、Yescarta、Tecartus、Breyanzi 四個製劑的抗原標的為 CD-19。

CAR-T 細胞療法目前在血液惡性腫瘤具有良好的治療成果，也累積越來越多長期的療效和安全性經驗。CAR-T 治療的安全性風險主要與其針對腫瘤治療的效果有關，舉例來說，針對 B 細胞淋巴瘤的 CAR-T 治療輸注後，病人常在數天內發生細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome, CRS)，或是神經學不良反應如免疫作用細胞相關神經毒症候群(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)，這些急性不良反應在 CAR-T 治療的臨床試驗階段已有許多研究，臨床上也針對 CRS 提供了適當的處置方式。然而，由於 CAR-T 治療尚屬於新興的治療領域，其長期安全性資料仍在累積中，因此，對於 CAR-T 治療後的長期安全性追蹤，目前國內外尚未有共識。

1.2 目的與範疇

本考量重點係參考目前的期刊文獻以及國內外已核准 CAR-T 治療之經驗與建議，提供 CAR-T 細胞治療製劑之特點、風險、以及目前國內外已核准之 CAR-T 製劑的追蹤要求，並且進一步說明 CAR-T 製劑的長期安全性追蹤建議。由於 CAR-T 製劑依據其製備方式以及標的抗原有很大的差異，因此本考量重點主要著重於目前已上市或具類似製程及抗原標的之 CAR-T 細胞治療製劑提供建議。

本考量重點僅針對自體 CAR-T 治療，而異體 CAR-T 細胞治療不在本篇討論的範圍。此外，考量重點並非審查基準，CAR-T 開發者或是臨床醫師可依據個案狀況，選擇適合的安全評估方式。

2 CAR-T 製劑技術特點

2.1 CAR-T 的製備及施用

CAR-T 製備過程需要先收集病人的免疫細胞，藉由抽取病人周邊血液，經分離後，取得其內的免疫細胞，並進一步分離出 T 細胞。這些 T 細胞在體外培養活化後，利用適當的載體(vector)，將可辨識目標癌細胞表面抗原標記的嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR)基因片段導入(transduction)活化之 T 細胞中，而後將帶有 CAR 基因的 T 細胞進行體外進行增殖培養，回輸至病人體內。

嵌合抗原受體基因片段導入是 CAR-T 製備中的關鍵步驟，目前，嵌合抗原受體基因片段導入方式多為使用病毒載體(viral vector)，常見的病毒載體包括反轉錄病毒(retrovirus)以及慢病毒(lentivirus)，使用病毒載體導入的方式是目前最成熟的方式。其餘的非病毒載體之 T 細胞基因導入方式包括自然界跳躍子(transposon)如 Sleeping Beauty 或 PiggyBac 跳躍子、以及 CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromin repeat / CRISPR- associated 9 nucleases)系統。除此之外，尚有非基因導入的細胞轉染(transfection)方式可將嵌合抗原受體基因片段帶入細胞內，但不涉及細胞 DNA 插入，例如 mRNA 轉染技術，或是染色體外之環形游離基因體(episome)。不同的基因導入或轉染方式，可能造成不同的 CAR-T 治療風險。

目前以 CD-19 為抗原標的 CAR-T 治療，核准適應症主要為 B 細胞淋巴瘤(如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤與濾泡細胞淋巴瘤等)以及 B 細胞急性骨髓性白血病；而以 BCMA 為抗原標的 CAR-T 治療，核准適應症主要為多發性骨髓瘤。患有前述疾病的病人，通常需要在 CAR-T 治療前先執行淋巴排空(lymphodepletion)清除性化療。

2.2 CAR-T 的結構特色

CAR-T 製劑中的 CAR 部位為辨識腫瘤抗原之關鍵部位，主要由四個部分組成，分別為細胞外標的抗原結合部位(binding domain)、連接部位、跨膜部位、細胞內訊息傳遞部位。

2.2.1 細胞外抗原結合部位

細胞外標的抗原結合部位主要由單株抗體的重鏈可變區(variable heavy chain, VH)及輕鏈可變區(variable light chain, VL)組成，兩者藉由連接部位形成融合蛋白，也稱為單鏈可變片段(single chain variable fragment, scFv)。此單鏈可變片段功能為辨認腫瘤細胞外的目標抗原(ligand)，進而引發非依賴主要組織相容性複合體(MHC independent) T 細胞活化反應。細胞外抗原結合部位對腫瘤抗原的親合力(affinity)，決定了 CAR 的功能，因此親合度是評估細胞外抗原結合部位的重要項目。

為了要辨認腫瘤細胞上的抗原部位、誘發後續的 CAR 訊息傳導、以及活化 T 細胞，CAR-T 結合部位的親合力要足夠高；但若親和力過高，可能導致 CAR-T 細胞死亡，並且增加治療產生的毒性。此外，CAR-T 細胞外抗原結合部位的單鏈可變片段，在不具有目標抗原的狀況下，仍可持續發生不同程度的強直性訊息傳導(Ligand-independent tonic signaling)，過強的強直性訊息傳導可能導致 T 細胞耗竭，進而影響到 CAR-T 治療的療效。

2.2.2 連接部位

連接部位是 CAR-T 細胞外連接抗原結合部位以及跨膜部位的構造，它的主要功能為提供 CAR 足夠的彈性(flexibility)，以克服空間位阻(steric hindrance)，並且有利於抗原結合部位所需的足夠長度。在結構上，連接部位的長度可影響 CAR 的彈性、CAR 的表現、訊息傳遞、抗原決定部位(epitope)的辨認、活化的程度等。除此之外，連接部位有一個十分重要的功能，可提供 CAR-T 細胞與目標腫瘤細胞間適當的細胞間距離，以利形成免疫突觸(immunological synapse)。每個不同的抗原結合部位(antigen-binding domain)所需的連接部位之適當長度有所不同。

2.2.3 跨膜部位

跨膜部位的主要功能為將 CAR 固定於 T 細胞膜上，大多數的跨膜部位源自於自然存在的蛋白質，如 CD3 ζ 、CD4、CD8 α 、CD28。目前為止，不同跨膜部位對於 CAR 功能的影響尚未完全了解，且跨膜部位的設計常因應細胞外部位的空間需求或是細胞內訊息傳遞部位的需求而變更。舉例來說，CD3 ζ 作為跨膜部位，可能有利於 T 細胞活化，但可能降低 CAR 的穩定性(stability)。

跨膜部位與連接部位，同樣都能影響 CAR-T 細胞的細胞激素生成，也對 CAR-T 細胞引發的細胞死亡(activation induced cell death, AICD)造成影響。一般來說，使用 CD8 α 或 CD28 作為跨膜部位，對於 CAR 的表現以及穩定性有加強的作用。

2.2.4 細胞內訊息傳遞部位

第一代 CAR-T 與第二代 CAR-T 主要區別在於細胞內訊息傳遞部位，1990 年代發展出的第一代 CAR-T 多包含 CD3 ζ 或 FcR γ 訊息傳遞部位，且多依賴於 CD3 ζ 主導的免疫受體酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAM)。因此，使得第一代 CAR-T 在體外的持續性上較不佳，臨床研究中也發現第一代 CAR-T 的療效十分有限。

後續研究發現，具備共同刺激區域(co-stimulatory domain)對於 CAR-T 效果的持續性有改善。因此，第二代 CAR 除了 CD3 ζ 之外，同時具備細胞內共同刺激區域，例如目前最廣為人知，經美國 FDA、歐盟及台灣核准的 CD28 及 4-1BB (CD137) 同刺激區域 CAR-T 治療。此類具共同刺激區域的 CAR-T 治療，均具有較高的腫瘤反應率。CAR-T 中不同的共同刺激區域，具有不同的功能。舉例來說，CD28 作為共同刺激區域，會使 CAR-T 細胞呈現較活躍

的增生，以及促進 T 細胞的效應反應(effector response)；相較之下，4-1BB 作為共同刺激區域，可能導致較慢但較持久的 T 細胞反應，使得 CAR-T 細胞的維持性較佳。

目前在研究中的第三代 CARs，則為具有超過一個以上的共同刺激區域。

2.3 CAR-T 治療的長期風險

CAR-T 治療後相關的急性不良事件，包括細胞激素釋放症候群、免疫作用細胞相關之神經毒性，急性感染，以及 CAR-T 施打前淋巴排空清除性化療導致的血球降低等。這些急性不良反應通常會於治療後的第一個月內發生。目前，對於 CAR-T 治療後的急性不良反應，已有諸多指引建議其處置方式，例如使用 tocilizumab 和其他免疫抑制藥物如類固醇來治療嚴重的細胞激素釋放症候群，或是使用類固醇治療急性神經學毒性。

而隨著 CART 治療的進展，陸續有文獻進行 CAR-T 治療的長期追蹤，本考量重點中，長期風險的定義為治療後 90 天以上出現或是仍持續的風險。整理文獻中觀察到的 CAR-T 長期風險包括：

2.3.1 B 細胞耗竭(B cell depletion)

由於 CD-19 廣泛分布於 B 細胞，而 BCMA 普遍分布於漿細胞(plasma cell)，因此，以 CD-19 或 BCMA 作為抗原標的的 CAR-T 治療，常見長期風險之一為 B 細胞耗竭，以及 B 細胞耗竭導致的免疫球蛋白低下(immunoglobulin depletion)。

文獻中顯示，CAR-T 治療後，長期追蹤(中位追蹤時間 25-61 個月)下 B 細胞耗竭的發生率為 25-38%，B 細胞耗竭在某些病人可能持續數年之久，這些發生 B 細胞耗竭的病人在臨床上可能導致疫苗注射的效果不佳。

現行的 CAR-T 製劑主要是針對 B 細胞淋巴球所衍生突變的惡性疾病，例如急性淋巴性白血病、惡性 B 細胞淋巴瘤，多發性骨髓瘤。CAR-T 治療後免疫球蛋白低下的發生率為 18-74%，其中免疫球蛋白低下定義為 IgG<400 mg/dl 或是需使用靜脈注射人類免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIG)，多數免疫球蛋白低下的病人需要輸注免疫球蛋白。大多數的 B 細胞耗竭和免疫球蛋白低下都會在六到八個月之後，因為 CAR-T 細胞的消失而恢復。

2.3.2 血球減少(cytopenia)

血球減少為 CAR-T 治療後常見的短期風險，臨床表現包括貧血、血小板減少、嗜中性球白血球低下。除了短期的血球減少之外，文獻中亦發現 CAR-T 輸注後，可能出現持續三個月以上的慢性血球減少。在以 CD-19 作為抗原標的之 CAR-T 治療 B 細胞癌症的病人中，嚴重慢性血球減少的發生率可達 16%，且持續 15-22 個月之久。而在以 BCMA 作為抗原標的之 CAR-T 治療後，也可見嚴重慢性血球減少的狀況。

慢性嚴重血球減少較常見於 CAR-T 治療後發生顯著急性細胞激素釋放症候群的病人、先前接

受過較多線治療的病人、或是 CAR-T 治療與造血幹細胞移植期間短於一年的病人。目前尚未觀察到 CAR-T 治療後進展至骨髓造血不良(myelodysplastic syndrome, MDS)的風險。針對血球減少，臨床上可短期或間歇性的使用白血球生長激素治療。

2.3.3 感染

CAR-T 治療的第一個月內，發生感染的機率最高，發生率介於 17-40%。而治療完成一個月之後，則感染風險相對較低，CAR-T 治療後到發生感染的中位時間為 90 天。隨著 CAR-T 治療結束，病人發生感染的機率逐漸下降，在五個世代研究中發現，CAR-T 治療後 30-120 天之間，發生感染的機率介於 14-31%。多數急性期的感染為細菌感染，而長期感染則以病毒感染風險較高，文獻中亦顯示侵襲性的黴菌感染(invasive fungal infection, IFI)不常見，一年的累積發生率為 4% (7.0-12.3%)。

感染嚴重度方面，使用以 CD-19 作為抗原標的之 CAR-T 治療 B 細胞癌症六個月後，9%病人因感染需住院治療。另有文獻顯示，CAR-T 治療後感染密度(infection density)約為 2.08 每人年(patient year)，其中多為上呼吸道感染，有 80%感染可藉由門診方式治療，5%感染需要 ICU 治療，但僅有少部分病人為嚴重感染。

2.3.4 續發性癌症

由於 CAR-T 細胞製備涉及基因片段導入，因此，如同其他基因治療，CAR-T 治療也存在細胞惡性轉化(malignant transformation)的疑慮。CAR-T 治療後的血液惡性疾病，如 MDS，在學理上是有可能的。然而，以目前上市的 CAR-T 治療進行之長期追蹤大型世代研究顯示，CAR-T 治療後續發性癌症發生比例為 4-16%，這個比例並未明顯高於接受化學治療的病人。因此，目前來說，尚未有足夠的證據顯示已上市的 CAR-T 治療後發生續發性癌症的風險。不過，這些研究追蹤時間的中位數介於 14.9~61 個月，因此更長期的結果，尚待累積證據中。此外，目前上市的 CAR-T 製劑其嵌合抗原受體基因片段導入方式為病毒載體，而若未來上市製劑採用其他基因片段導入方式，仍需考慮續發性癌症的風險，例如使用 PiggyBac 跳躍子進行基因片段導入的 CAR-T，曾在早期臨床試驗中發生表現嵌入基因的惡性 T 細胞淋巴瘤案例。因此，對於使用不同基因導入方式製備的 CAR-T，仍須考量其發生植入細胞惡性轉化的風險。

2.3.5 脫腫瘤毒性(off-tumor toxicity)及脫靶毒性(off-target toxicity)

除了目標癌細胞之外，人體組織中其餘細胞也可能會表現 CAR 標的之相關抗原，因此可能造成毒殺腫瘤細胞之外的毒性；此外，經導入 CAR 基因的 T 細胞可能因其細胞表面受體專一性的問題，而與其他交叉反應抗原(cross-reactive antigens)間產生脫靶效應。

雖然目前針對 CD-19 或是 BCMA 標的之 CAR-T 製劑專一性較佳，但仍可能產生前述毒性，尤其是神經性毒性。例如導因於腦部周細胞(pericyte)表現 CD-19 而發生罕見的急性腦水腫；也可能產生慢性的毒性，臨床試驗中針對 BCMA 為標的之 CAR-T 治療三個月後，曾觀察到類似巴金森氏症(parkinsonism)症狀的漸進性運動障礙之案例，此可能導因於 CAR-T 治療造成腦部基底核(basal ganglia)中神經元與星狀細胞(astrocyte)發生慢性脫腫瘤/脫靶毒性。若製劑針對新的 CAR 標的，或是針對實體腫瘤的 CAR-T 治療，這類的脫靶毒性及脫腫瘤毒性更需

要特別注意。

2.3.6 其他風險

利用慢病毒作為病毒載體進行嵌合抗原受體基因片段導入之 CAR-T 治療後，可能造成人類免疫缺乏病毒-1 (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1) 核酸檢測(nucleic acid test, NAT) 呈現偽陽性結果。HIV-1 屬於逆轉錄病毒科中的慢病毒屬，由於使用慢病毒作為載體會包含 HIV 基因(*gag, pol, env*)，因此，CAR-T 細胞基因組內鑲嵌載體病毒轉移基因後，若執行 HIV 核酸檢測時，由於檢測之血漿未分離完全、或是由於細胞裂解等原因導致血漿中存有游離的細胞 DNA 時，就有可能出現 HIV 核酸檢測偽陽性結果。只要 CAR-T 細胞仍在病人體內存活，這個偽陽性結果就可能一直持續。

2.4 CAR-T 治療之未來發展

目前，CAR-T 細胞療法雖然在血液惡性腫瘤類別的成果令人振奮，也累積越來越多長期的療效和安全性結果。但在其他種類的癌症，例如實體腫瘤，仍未看到顯著的進展。此外，也有一些挑戰和限制阻礙了 CAR-T 細胞療法的廣泛應用，例如成本高、製造過程複雜、脫靶(off-target) 效應導致嚴重的不良反應、抗原逃逸(antigen escape) 導致療效不佳等。為了克服這些障礙，更精準地控制 CAR-T 細胞之活化、擴增、以及於病人體內的持續性等各種創新策略，目前仍持續進展中，以期能提高 CAR-T 治療的安全性和有效性。

目前用以改善 CAR-T 治療的研發領域包括：於細胞內納入基因調控機制，在不良反應發生時，例如移植抗宿主疾病(graft versus host disease, GVHD)，可啟動 CAR-T 細胞的自殺反應。調控 CAR 基因的表現及其活性，以限制脫靶效應，避免 T 細胞過早衰竭(exhaustion)。同時於 T 細胞內植入抑制性 CAR 基因，以提升抗原標的之精準度，限制 CAR-T 細胞誤殺非惡性腫瘤細胞。發展模組化通用適配 CAR 平台(Modular universal adaptor CAR platforms)，可以研發同時以多個抗原為標的之 CAR，並且因應改變抗原標的需求保留更多彈性。此外，合併 CAR-T 治療以及免疫檢查點抑制劑(immune checkpoints inhibitors) 如 PD-1 抑制劑或 PD-L1 抑制劑，或是在 CAR-T 基因組中設計 anti-PD-1 表現片段或是 PD-1 基因默化(silencing) 片段，也是可能改善 CAR-T 治療的研發領域。

根據一篇近期的回顧文獻，於 2022 年 3 月查詢 ClinicalTrials.gov，以”CAR-T”或”chimeric antigen receptor”為關鍵字，並且僅鎖定介入性癌症領域，最終納入 868 個臨床試驗進行分析。針對血液惡性腫瘤，CD-19 和 BCMA 仍是迄今為止最常見於臨床試驗的 CAR-T 抗原標的。針對急性淋巴性白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)，大多數研究仍聚焦於 CD-19 作為抗原標的，但也有研究探討 CD-22 作為新興的抗原標的。針對急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)，最為常見的是採用 CD-123 和 CD-33 作為抗原標的。針對 T 細胞白血病/淋巴瘤，則最常見採用 CD-7 作為抗原標的，其次是採用 CD-30 作為抗原標的。

針對對於實體瘤，最常見的抗原標的為間皮素(Mesothelin, MSLN)、磷脂肌醇聚糖 3 (GPC3)、癌胚抗原(CEA)、黏蛋白 1 (MUC1)、人類表皮生長因子受體 2 (HER2) 和表皮生長因子受體(EGFR)。由於多種實體腫瘤都會表現上述抗原，因此為具價值的研究標的。有些腫瘤類別有多個針對同一抗原標的臨床試驗，例如肝細胞癌於 GPC3，胰腺癌於 MSLN，神經膠質瘤於 GD2。

3 已上市 CAR-T 製劑的安全性追蹤要求

3.1 綜合整理

以美國為例，將六個經美國 FDA 核准的 CAR-T 治療製劑綜合整理，如下圖 3-1。此六個製劑在美國上市後，均被要求執行上市後須執行風險評估暨管控計畫(Risk Evaluation Mitigation Strategies, REMS)，風險評估暨管控計畫採用的方式均包含執行特殊風險預防措施(Elements to Assure Safe Use, ETASU)，其中要求施用 CAR-T 治療的調劑藥局、醫護專業人員、醫療機構必須經過特別認證，且須能夠立即獲得 tocilizumab，且應記錄所有細胞激素釋放症候群和神經毒性病例。

此外，此六個 CAR-T 製劑在美國均被要求執行上市後研究(Postmarketing requirement study, PMR study)，這些上市後安全性研究，追蹤期間均為 15 年，主要指標均為評估繼發性惡性腫瘤發生的風險，次要指標則包含特別關注的不良事件發生比率，例如細胞激素釋放症候群、神經毒性、感染、長期血球減少等，另外，上市後也會評估長期的疾病療效結果。若是採取加速核准機制上市的 CAR-T 製劑，則會額外要求執行上市後療效確認性試驗。

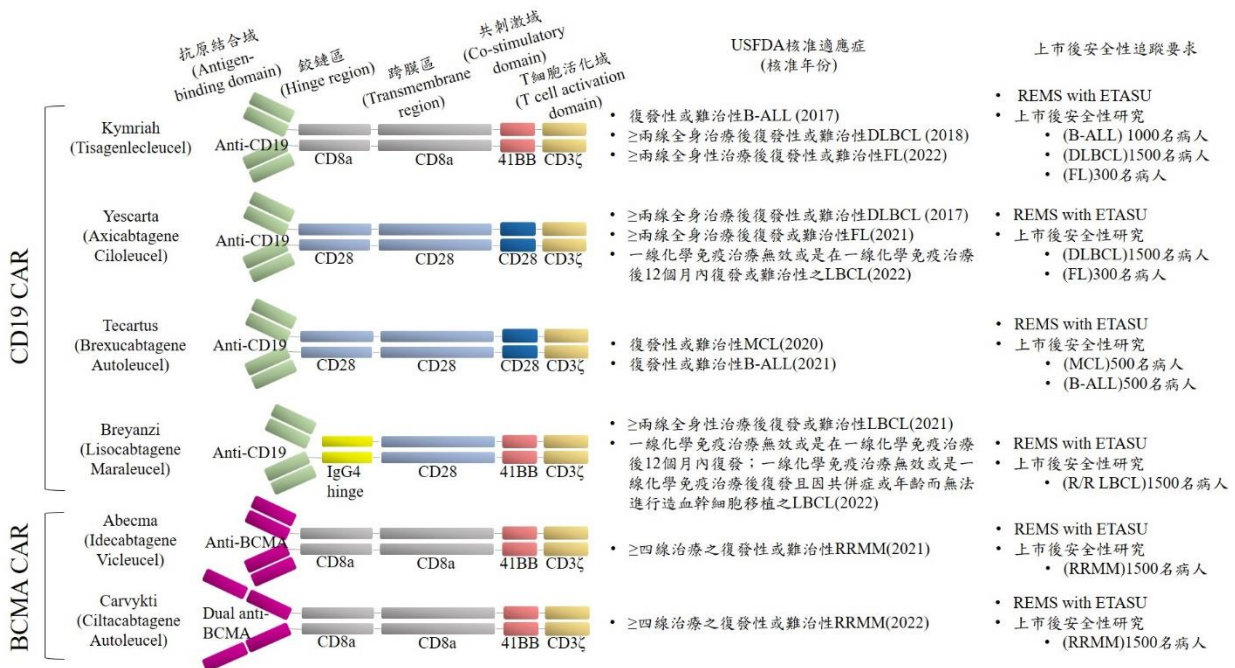


圖 3-1 USFDA 核准上市之 CAR-T 治療製劑

註 1：風險評估暨管控計畫(Risk Evaluation Mitigation Strategies，REMS)、特殊風險預防措施 (Elements to Assure Safe Use，ETASU)

註 2：圖重製自(1)Cappell, K. M., & Kochenderfer, J. N. (2023). Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 1-13.(2)Boettcher, M., Joechner, A., Li, Z., Yang, S. F., & Schlegel, P. (2022). Development of CAR T Cell Therapy in Children—A Comprehensive Overview. *Journal of Clinical Medicine*, 11(8), 2158.

3.2 Kymriah 於臺灣的風險管理計畫

Kymriah 於民國 110 年 9 月 30 日取得臺灣之許可證，商品名及許可證字號為「祈萊亞靜脈輸注用懸浮液，衛部菌疫輸字第 001176 號」。核准適應症為「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被套細胞淋巴瘤成人病人」。

考量 Kymriah 治療後可能發生細胞激素釋放症候群、嚴重神經性不良反應、感染、免疫球蛋白低下、繼發性癌症等風險，我國食藥署要求 Kymriah 於上市後，須執行風險管理計畫 (Risk Management Plan)。Kymriah 於我國風險管理計畫內容包括：藥物管控發放機制，規範持行 Kymriah 治療的醫療院所需取得合格認可，並且確保提供 Kymriah 治療的醫療院所具有足夠的 tocilizumab 以供緊急狀況使用；上市後定期藥物安全監視 (Routine Pharmacovigilance activities)，所有藥物不良事件須於 24 小時之內通報許可證持有廠商，嚴重案例需額外通報全國藥物不良反應通報中心，許可證持有廠商需藉由定期審視及分析藥物定期安全性報告，及早偵測不良事件中潛在的安全性訊號。

除此之外，廠商須於上市後執行上市後安全性研究，以進一步收集我國病人接受 Kymriah 治療後的長期安全性資料，此研究為非干預性研究，透過分析 Kymriah 之登記資料，來評估 Kymriah 治療後的真實世界安全性及療效性資料、藥物管控發放機制、衛教計畫、藥商專業人員訓練計畫、風險管理計畫定期評估報告。

4 CAR-T 治療長期安全性追蹤考量重點

CAR-T 治療長期的不良事件包括 B 細胞耗竭、免疫球蛋白低下、血球減少、感染；而續發性癌症則為尚未確認，但可能需觀察的長期風險。由於 CD-19 除惡性細胞外，亦會廣泛表現於非惡性的 B 細胞；而 BCMA 也會表現於非惡性漿細胞上，因此長期的 B 細胞排空常見於以 CD19 為標的的 CAR-T 治療製劑。而 B 細胞與漿細胞功能障礙會進一步導致免疫球蛋白低下。血球減少，包括紅血球、血小板、中性球降低，是 CAR-T 治療製劑常見的急性不良事件，且可能持續到治療後的 15 至 22 個月，成為其長期風險。而 CAR-T 治療後，

大部分的嚴重感染發生於治療後的 1 個月內，在接受治療 6 個月後，導致住院的嚴重感染發生率則下降許多。由於 CAR-T 細胞的製備過程中涉及基因導入，因基因嵌合而導致繼發性惡性腫瘤的可能性，目前的長期世代研究追蹤時間尚未足夠觀察到繼發性腫瘤的明確風險。本段落所述及的長期風險，均為 CAR-T 治療後長期安全性追蹤考量需要觀察的項目。

目前針對自體 CAR-T 細胞治療製劑，由於其牽涉基因操作，建議依照食品藥物管理署公告之「人類基因治療製劑臨床試驗審查基準」、「人類基因治療製劑查驗登記審查基準」當中，關於病人安全監測、長期追蹤觀察的要求。例如：對於具有嵌入能力的載體，如 γ 反轉錄病毒、慢病毒載體及轉位子等，合理的長期追蹤觀察計畫為 15 年；長期追蹤的目的在於偵測繼發性腫瘤的風險，建議定期檢測血球細胞計數、型態、骨髓細胞檢查、以及相關的染色體變異。建議應將台灣病人使用 CAR-T 的長期資料納入長期追蹤觀察計畫中。

針對治療後長期的 B 細胞耗竭以及免疫球蛋白低下等風險，建議需在 CAR-T 治療前取得病人的基礎淋巴球數值以及免疫球蛋白數值資料；CAR-T 治療後，建議每個月持續追蹤血球及免疫球蛋白變化至少六個月，之後至少每季或每半年追蹤一次，追蹤至穩定為止。對於免疫球蛋白低下的病人，可依據個別病人的感染風險，積極給予免疫球蛋白輸注治療。一般建議當血清 IgG \leq 400mg/dl 時，可考慮給予 IVIG 400-500mg/kg；當血清 IgG 介於 400mg/dl 至 600mg/dl 且病人具有嚴重或反覆感染的風險時，亦可考慮給予 IVIG 治療；而當血清 IgG $>$ 600mg/dl 時，需考慮個別病原菌之感染風險評估是否需要給予 IVIG 治療。

CAR-T 治療後，由於免疫球蛋白低下，或是額外的免疫球蛋白輸注治療的影響，導致病人接種疫苗的效果不佳；也可能因為 CAR-T 治療後造成的免疫系統改變，導致施打活性疫苗的風險增加。若可行，在 CAR-T 治療前先施打適當且足夠的疫苗，或採用注射抗體的方式達到被動免疫。目前國際上尚未有 CAR-T 治療後疫苗施打的準則可依循，因此，可參考造血幹細胞移植後施打疫苗的建議，例如 IDSA 針對免疫不全病人的施打疫苗指引，或是 NCCN 關於腫瘤病人預防感染之指引，來作為 CAR-T 治療後病人施打疫苗的參考。

由於 CAR-T 治療後可能有長期的 B 細胞耗竭、免疫球蛋白低下、血球低下，且 CAR-T 治療期間往往需搭配免疫抑制劑來處理急性不良反應，因此，須注意 CAR-T 治療後的感染風險。病人在接受 CAR-T 治療前，建議篩檢 HIV、HBV、HCV 感染或帶原狀況，並可依據病人的感染風險，針對單純皰疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、水痘帶狀疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)、巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、第一型人類嗜 T 細胞病毒(human T-cell lymphotropic virus type 1, HTLV-1)、梅毒螺旋體(*Treponema pallidum*)及弓形蟲(*Toxoplasma gondii*)、結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)進行評估。研究發現患有急性淋巴性白血病的病人、先前接受過較多線治療的病人、施用較高 CAR-T 劑量的病人、以及 CAR-T 治療後發生嚴重細胞激素症候群的病人，都屬於感染的高風險族群。針對治療後長期感染的風險，尤其需要注意的是 B 型肝炎病毒或 C 型肝炎病毒的再活化，以及其他 DNA 病毒的再活化，如巨細胞病毒(CMV)或是 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)，此外，侵

襲性黴菌感染雖然在 CAR-T 治療後發生率低，但考量其具有的高風險，因此也是 CAR-T 治療後須注意的追蹤項目。

在感染症預防方面，可針對各項感染的高風險族群，提供適當的預防性給藥，包括使用 Trimethoprim/Sulfamethoxazole 進行肺囊蟲肺炎(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia)預防；Acyclovir 或是 valacyclovir 進行單純皰疹病毒(HSV)感染預防、給予抗黴菌藥物如 Fluconazole 或是 Micafungin 作為黴菌感染的預防。一般來說預防性藥物使用期間為 3-6 個月，但仍應視病人的風險狀況調整，例如 CAR-T 治療期間接受長期且較高劑量類固醇的病人，或是中性球低下的病人，為侵襲性黴菌感染的高風險族群，建議其接受口服預防性治療的期間要超過三個月，或直到中性球數目恢復為止。此外，由於台灣為 B 型肝炎盛行率高的區域，因此在 CAR-T 治療前建議評估病人的 B 型肝炎狀況，應考量其感染及病毒再活化之風險；若病人之 HBsAg 為陽性、或有可偵測之 HBV DNA，則屬於高風險，可於 CAR-T 治療前開始使用口服抗病毒藥物如 entecavir，並且持續至治療後六個月以上，以避免 CAR-T 治療後發生 B 型肝炎病毒再活化。

利用慢病毒作為病毒載體進行嵌合抗原受體基因片段導入之 CAR-T 治療後，可能造成 HIV 核酸檢測呈現偽陽性結果，且只要 CAR-T 細胞仍在病人體內存活，這個偽陽性結果就可能一直持續。由於接受 CAR-T 治療的病人，後續可能仍需要進行造血幹細胞移植相關檢測，因此，HIV 檢測的偽陽性結果之正確判讀十分重要，建議除核酸檢測外，可同時搭配 HIV 抗原/抗體複合檢測，或是使用針對 p24 抗原的第四代 HIV 免疫分析法。並且建議判讀 HIV 核酸檢測結果時，同時考量該檢測標的是否包含慢病毒載體的 *gag*、*pol*、*env* 基因，以避免判讀錯誤。

由於 CAR-T 治療上屬新興的治療領域，其長期風險以及預防或追蹤方式尚無國際共識，然仍可參考造血幹細胞移植後的相關指引，以及依據個別病患風險，擬定適當的追蹤頻率及項目。

5 結語

CAR-T 細胞療法是一個快速發展的領域，具有徹底改變癌症治療的巨大潛力。通過探索新的抗原受體，以及研究各種新興技術，以設計具有改進特性和功能的下一代 CAR-T 細胞，旨在克服 CAR-T 細胞療法當前的挑戰和局限性，並將其臨床效用和適用性擴展到更廣泛的癌症。在此同時，已上市的 CAR-T 細胞治療製劑累積越來越多的長期人體使用經驗，可以作為之後創新技術有力的支持性資料。

6 參考文獻

1. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>

2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-may-2023_en.pdf
3. [Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T Cell Products | FDA](#) draft guidance 2022
4. [Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products | FDA](#) guidance 2020
5. August-30--2017-Summary-Basis-for-Regulatory-Action---KYMRIAH
6. April-13--2018-Summary-Basis-for-Regulatory-Action---KYMRIAH
7. May 27, 2022 Approval Letter – KYMRIAH
8. October-18--2017-Summary-Basis-for-Regulatory-Action---YESCARTA
9. April 2, 2021 Approval Letter - YESCARTA
10. April-1- 2022-Approval-Letter-YESCARTA
11. July-23-2020-Summary-Basis-for-Regulatory-Action-TECARTUS
12. October 1, 2021 Approval Letter - TECARTUS_0
13. Summary Basis for Regulatory Action - BREYANZI
14. June-24-2022-Approval Letter-BREYANZI
15. Summary Basis for Regulatory Action – ABECMA
16. February 28, 2022 SBRA – CARVYKTI
17. 祈萊亞® 靜脈輸注用懸浮液風險管理計畫(公開版)
<https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=4607>
18. 黃豐淳(2020)。<基因修飾細胞的產品開發與製造管控相關法規>。《當代醫藥法規月刊》, 111, 1-13
19. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prevention and treatment of cancer-related infections [v.2.2016].
20. Westin, J. R. et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am J Hematol.* 96:1295-1312 (2021)
21. Chen, J. et al. Tuning charge density of chimeric antigen receptor optimizes tonic signaling and CAR-T cell fitness. *Cell Research.* 33:341-354 (2023)
22. Van der Stegen, S. J. C. et al. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov.* 14(7):499-509 (2015)
23. Celichowski, P. et al. Tuning CARs: recent advances in modulating chimeric antigen receptor (CAR) T cell activity for improved safety, efficacy, and flexibility. *Journal of Translational Medicine,* 21(1):197 (2023)
24. Barros, L. R. C. et al. Systematic review of available CAR-T cell trials around the world. *Cancers,* 14(11): 2667 (2022).
25. Cappell, K. M. et al. Long-term follow-up of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J. Clin. Oncol.* 38: 3805–3815 (2020)
26. Cappell, K. M. et al. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology* 20:359-371 (2023)

27. Chong, E. A. et al. Lymphoma Program Investigators at the University of Pennsylvania. Five-year outcomes for refractory B-cell lymphomas with CAR T-cell therapy. *N. Engl. J. Med.* 384:673–674 (2021).
28. Locke, F. L. et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 386:640–654 (2022).
29. Locke, F. L. et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 20:31–42 (2019).
30. Cordeiro, A. et al. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 26:26–33 (2020).
31. Lorry G. Rubin, L. G. et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *CID.* 58:e44-e99 (2014)
32. Los-Arcos, I. et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection.* 49:215-231 (2021)
33. Brudno, J. N. et al. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 34:45-55 (2019)
34. Bupha-Intr, O. et al. CAR-T cell therapy and infection: a review. *Exper Rev Anti Infect Ther.* 19(6):749-758 (2021)
35. Wudhikarn, K. et al. Infection during the first year in patients treated with CD19 CAR T cells for diffuse large B cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 10(8):79 (2020)
36. Sterner, R. C. et al. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Ca J.* 11:69 (2021)
37. Dimitri, A. et al. Engineering the next-generation of CAR T-cells with CRISPR-Cas9 gene editing. *Molecular Cancer.* 21: 78 (2022)
38. Magnani, C. F. et al. Transposon-Based CAR T Cells in Acute Leukemias: Where Are We Going? *Cells.* 9: 1337 (2020)
39. Balke-Want, H. et al. Non-viral chimeric antigen receptor (CAR) T cells going viral. *Immuno-Oncology and Technology.* 18:100375 (2023)
40. Micklethwaite, K. P. et al. Investigation of product-derived lymphoma following infusion of piggyBac-modified CD19 chimeric antigen receptor T cells. *Blood.* 138: 1391-1405 (2021)
41. Sun, S. et al. Immunotherapy with CAR-Modified T Cells: Toxicities and Overcoming Strategies. *J Immunol Res.* 2018:2386187 (2018).
42. Flugel, C. L. et al. Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol.* 20(1): 49-62 (2023)
43. Oekelen, O. V. et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy. *Nat Med.* 27:2099 (2021)
44. Laetsch, T. W. et al. False-positive results with select HIV-1 NAT methods following lentivirus-based tisagenlecleucel therapy. *Blood.* 131(23):2596-2598 (2018)

45. Hauser, J. R. et al. False-Positive Results for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nucleic Acid Amplification Testing in Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *J. Clin. Microbiol.* 58 (1):e01420-19 (2019)
46. Villalba, J. A. et al. False-Positive Human Immunodeficiency Virus Test Results in Patients Receiving Lentivirus-Based Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: Case Report, Review of the Literature, and Proposed Recommendations. *J Infect Dis.* 225(11): 1933-1936 (2022)
47. Alali, M. et al. Case Series of False-Positive HIV Test Results in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: Guidance on How to Avoid and Resolve Diagnostic Dilemmas. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 11(8):383-385 (2022)
48. Song, W. et al. Use of CAR-T cell therapy, PD-1 blockade, and their combination for the treatment of hematological malignancies. *Clin Immunol.* 214:108382 (2020)
49. Hill, J. A. et al. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood.* 136: 925-935 (2020)