

發展歷史:

Asciminib 為一創新型 STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) 抑制劑，其機轉獨特在於專一性結合於 ABL1 酶的肌醯基 (myristoyl) 結合口袋引發構型變化使其失活，而非傳統 ATP 競爭位點。

主要具備以下兩項特點：

- 一、其結合位點與 ATP 結合位點分離，故可有效避開某些因 ATP 結合區域突變所產生之抗藥性，特別是常見耐藥突變。
- 二、其選擇性較高，因為 myristoyl 口袋在其他激酶中表現有限，因此可望降低脫靶 (off-target) 毒性。

關鍵對照試驗 (Phase III)

1. ASCEMBL 試驗：將 asciminib (40 mg BID) 與 Bosutinib (500 mg QD) 做隨機比較，對象為經過 ≥ 2 種 TKI 治療、Ph+ CML-CP 患者 (無 T315I 突變者)。結果顯示，asciminib 在 24 周內達成 MMR 率較高。
2. 此外，基於愈來愈佳的早期數據，2024 年於 ASC4FIRST 試驗中將其應用於新診斷的 Ph+ CML-CP 病人，結果顯示其優於傳統 TKI 組。

臨床定位

- 對於接受過兩種或以上 TKI 治療後出現抗藥或不耐受之 Ph+ CML-CP 患者，asciminib 以其機轉新穎，提供了一項有力治療選擇。
- 尤其針對攜帶 T315I 突變或多重耐藥情形，其非 ATP 位點結合特性潛藏臨床優勢。
- 隨著 ASC4FIRST 等前瞻性研究公布，其作為前線治療的適用性亦逐步擴展。

優勢

- asciminib 的 myristoyl 口袋結合機制賦予其對部分傳統 TKI 抗藥突變的活性。
- 長期隨訪資料支持其持續維持分子反應之能力，以最新分析為例，於 4 至 8 年追蹤期間，約 88% 已達成 MMR 者於約 8.3 年時仍保持療效。

- 此外，由於其高度選擇性，相關脫靶毒性相對較低。

常見適應症^{1,2,3,4} (FDA 於 2021 年 10 月加速核可，2024 年轉常規核可)

- 治療先前曾接受兩種以上的酪胺酸激酶抑制劑治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病(Ph+ CML-CP)成人病人。
- 新診斷之慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病。(TFDA 未核可)
- 治療慢性期費城染色體陽性且帶有 T315I 突變之慢性骨髓性白血病 (Ph+CML-CP with T315I mutation) 成人病人。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Ph+ CML-CP, Previously Treated with Two or More TKIs (ASCEMBL trial, NCT03106779) Ref: Blood. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041.	Open-label, multicenter, phase 3 RCT. 223 pts with CML-CP treated with 2 TKIs. (Pts with bosutinib-resistant BCR-ABL1 mutations of T315I or V299L were excluded) I/C (2:1 ratio): asciminib vs bosutinib.	(Median f/u: 14.9 months) MMR at 24 weeks: 25.5% vs 13.2% (RD: 12.3%, p: 0.029)* MMR at 96 weeks: 37.5% vs 15.8%* CCyR at 24 weeks: 40.8% vs 24.2%* Grade ≥ 3 AEs: 50.6% vs 60.5% Discontinuation due to AEs: 5.8% vs 20.1%.	Asciminib 40 mg PO BID vs Bosutinib 500 mg PO QD
Newly Diagnosed Ph+ CML-CP (ASC4FIRST trial, NCT04971226) Ref: N Engl J Med . 2024 Sep 12;391(10):885-898.	Open-label, multicenter, phase 3 RCT. 405 Pts with newly diagnosed CML. I/C (1:1 ratio): asciminib vs investigator-selected TKI (imatinib: 99 pts, nilotinib: 49 pts, dasatinib: 42 pts, bosutinib: 11 pts)	(Median f/u: 16.3 months; 15.7 months) MMR at 48 weeks: 67.7% vs 49.0% (RD: 18.7%, p < 0.001)* MMR at 48 weeks in the second-generation TKI stratum: 66.0% vs 57.8%. Median time to MMR: 24 weeks vs 36 weeks Grade ≥ 3 AEs: 38.0% vs 44.4% (imatinib) vs 54.9% (G2 TKI) Discontinuation due to AEs: 4.5% vs 11.1% (imatinib) vs 9.8% (G2 TKI)	Asciminib 80 mg PO QD vs investigator-selected TKI (imatinib 400 mg PO QD or nilotinib 300 mg PO BID, or dasatinib 100 mg PO QD or bosutinib 400 mg PO QD)
Ph+ CML-CP with the T315I Mutation ^a (CABL001X2101 trial, NCT02081378) Ref: Leukemia	Phase I, dose-finding study. P: 48 patients with CML-CP with a confirmed T315I mutation. (ponatinib pretreated:	(Median f/u: 2.07 years) % achieved BCR::ABL1IS ≤1% at 24 weeks: 45.9% (Ponatinib treated: 27.3% vs no prior ponatinib: 53.3%) % achieved MMR (BCR::ABL1IS ≤0.1%) at 24 weeks: 42.2%.	Asciminib 200 mg PO BID

. 2024 Jul;38(7):1522-1533.	29 pts; 83.3% with ≥ prior 2 TKIs) I: asciminib	Grade 3/4 AEs: 60.4% AEs leading to discontinuation: 10.4%	
-----------------------------	--	---	--

試驗評論：

1. ASCEMBL 試驗證實，第二線療法仍復發或無法耐受的 CML 慢性期病人中，asciminib 組所達成之 MMR 比率顯著高於對照組 bosutinib。安全性方面，asciminib 組別發生的三級以上不良反應比例較低，且因副作用而需停藥之比率較少。因此 asciminib 可作為 CML 慢性期患者第三線治療中，相對安全且具顯著療效的選項。
2. ASC4FIRST 試驗證實，CML 慢性期病人中第一線使用 asciminib 的治療組，其 48 週達 MMR 比率顯著高於由研究者選擇 TKI 之對照組，且此差距於 imatinib 分群中尤為明顯。而在安全性方面，無論是與 imatinib 分群或是非 imatinib 之二代 TKI 分群對比，asciminib 組別三級以上不良反應比例較低，且因副作用而需停藥比率為對照組的一半左右。此結果顯示 asciminib 在 CML-CP 第一線治療中，兼具良好安全性與顯著療效。
3. ASCEMBL 試驗的排除條件中包含具有 T315I 突變的患者，因此在 CABL001X2101 試驗之前，尚缺乏針對此突變族群的確效性臨床試驗。須注意此項試驗所選用劑量是 200 mg BID，為原適應症劑量之五倍。這是根據臨床前藥物動力與藥效動力學模型所預測⁴，此劑量下可使 T315I 突變型 CML 細胞內藥物濃度，預估在超過 99% 的病人中維持高於 EC₉₀，以確保充分抑制 BCR-ABL 活性。在此試驗之劑量下，T315I 突變之 CML 病人達到約 42% 之 24 週 MMR 達成率。安全性方面，在高劑量下之三級以上不良發生發生率為 60%，有 10% 病人因副作用需停藥，新出現的毒性為 lipase 上升及一位病人發生胰臟炎。而分群分析則顯示，先前接受過 ponatinib 的患者，對於 asciminib 之治療反應較差，但仍有部分效果。

- AEs: adverse events; CML: chronic myeloid leukemia; CP: chronic phase; CCyR: complete cytological response rate; EC₉₀: exposure to reach 90% of maximal effect; G2 TKI: tyrosine kinase inhibitor of 2nd generation; I/C: intervention/comparator; MMR: major molecular response rate; P: patients; Ph+: Philadelphia chromosome positive; RD: relative difference; TKI: tyrosine kinases inhibitor. *: denotes for statistically significance.
- a. T315I Mutation: T315I Mutation: Testing for T315I mutation utilized a qualitative p210 BCR::ABL1 mutation test on peripheral blood using Sanger Sequencing.

致吐性及骨髓方面副作用⁵

- 致吐性：低度 (10~30% 的病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：淋巴球減少 (20~71% ; 3/4 級：3~4.2%)、白血球下降 (54% ; 3/4 級：5%)、血小板下降 (25~48% ; 3/4 級：12~24%)、嗜中性球減少 (43~46% ; 3/4 級：12~22%)、貧血 (24~44% ; 3/4 級：2.0~4.2%)

注意事項及常見副作用⁵

- 常見副作用 (≥20%) 包括：肌肉骨骼疼痛、皮疹、疲勞、上呼吸道感染、頭痛、腹痛和腹瀉。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 骨骼肌肉與軟組織副作用：骨骼肌肉疼痛 (24~42% ; 3/4 級：1.5~4.2%)、關節疼痛 (13~17% ; 3/4 級：0~0.6%)
 2. 皮膚方面副作用：皮疹 (18~27% ; 3/4 級：0~0.6%)、搔癢 (13%)
 3. 全身性副作用：疲累 (18~31% ; 3/4 級：0.6~2.1%)、水腫 (10% ; 3/4 級：0~4.2%)

4. 腸胃道方面副作用：噁心 (27%)、腹瀉 (13~21% ; 3/4 級 : 2.1%)、嘔吐 (12~19% ; 3/4 級 : 0.6~6%)、腹痛 (14~17% ; 3/4 級 : 0~8%)
5. 心血管方面副作用：高血壓 (13% ; 3/4 級 : 8%)、出血 (15% ; 3/4 級 : 2.1%)
6. 呼吸系統與胸腔方面副作用：咳嗽 (15%)
7. 感染方面副作用：上呼吸道感染 (13~26% ; 3/4 級 : 0.6%)
8. 代謝性副作用：血脂異常 (14% ; 3/4 級 : 1%)
9. 神經系統副作用：頭痛 (14~21% ; 3/4 級 : 0.5~2.1%)
10. 實驗室數值異常：血鈣下降 (16~42% ; 3/4 級 : 0.5%)、脂肪酶上升 (37% ; 3/4 級 : 10%)、膽固醇上升 (34%)、尿酸上升 (21~33% ; 3/4 級 : 6%)、ALT 上升 (26~27% ; 3/4 級 : 0.6~1.5%)、AST 上升 (21% ; 3/4 級 : 1.9%)、ALP 上升 (13~25% ; 3/4 級 : 0~0.5%)、三酸甘油脂上升 (20~44% ; 3/4 級 : 1~5%)、肌酸激酶上升 (30% ; 3/4 級 : 2.6%)、血磷下降 (18% ; 3/4 級 : 6%)、肌酸酐上升 (15%)、胰蛋白酶上升 (13% ; 3/4 級 : 1.3%)、膽紅素上升 (12%)、血鉀下降 (11%)

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。

給藥方式⁵

- 新診斷之或曾接受兩種以上的酪胺酸激酶抑制劑治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病 (Ph+CML-CP) 成人病人：每日兩次每次空腹一錠，或是每日一次每次空腹兩錠。
- 慢性期費城染色體陽性且帶有 T315I 突變之慢性骨髓性白血病 (Ph+CML-CP with T315I mutation) 成人病人：每日兩次每次空腹五錠。
- 此藥需空腹服用，需於餐前一小時以上或餐後兩小時以上服藥。服藥時須整顆吞服，勿將錠劑剝半、勿磨粉勿咀嚼或破壞原有劑型。
- 忘記服藥時的處理方式：
 - 若為每日服用一次，則於 12 小時內想起時，可補服用當日劑量；若超過則跳過該天劑量。
 - 若為每日服用兩次，則於 6 小時內想起時，可補服用當日劑量；若超過則跳過該次劑量。

劑量調整⁵

- 腎功能不全調整：
 - 對於輕度至重度腎功能不全病人 (CLcr: 15~89 mL/min)：無須調整劑量。
 - 對於末期腎病變病人 (CLcr: <15 mL/min)：此類病人之藥物動力學尚未被研究。
- 肝功能不全調整：
 - 對於輕度 (T-bil 低於正常上限值且 AST 大於正常上限值；T-bil 為 1 倍至 1.5 倍正常上限值) 至重度 (T-bil 大於三倍正常上限值與任何 AST 數值) 肝功能不全病人：無須調整劑量。
- 對不良反應的調整與處理：

副作用	嚴重程度	處理方式與劑量調整
血小板低下或白血球低下	ANC < 1×10^9 /L 且/或 PLT < 50×10^9 /L	➤ 暫停用藥直到 ANC $\geq 1 \times 10^9$ /L 且/或 PLT < 50×10^9 /L ➤ 若兩週內緩解，以起始劑量重新給予。 ➤ 若兩週後才緩解，以降低之劑量重新給予。 ➤ 對於復發之血小板低下或白血球低下，於恢復後以降低劑量重新給予。

無症狀的胰蛋白酶上升或脂肪酶上升	胰蛋白酶或脂肪酶上升大於兩倍以上正常上限值	➤ 暫停用藥直到胰蛋白酶與脂肪酶小於 1.5 倍正常上限值。若緩解，則以降低之劑量重新給予。 ➤ 若無法恢復則勇就停藥。並建議執行胰臟炎相關之鑑別診斷。 ➤ 若復發，則永久停藥。
其他非血液不良反應	第三級或以上	➤ 暫停用藥直到嚴重程度恢復到一級或以下。若緩解，則以降低之劑量重新給予。 ➤ 若無法緩解，則永久停藥。

➤ 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

警告/注意事項與不良反應⁵

➤ 常見副作用的發生比率與型態：

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
骨髓抑制	血小板低下、白血球低下、貧血	➤ 血小板低下發生率：28%；第 3 至 4 級：17%。發病時間中位數：6 週。 ➤ 白血球低下發生率：22%；第 3 至 4 級：13%。發病時間中位數：7 週。 ➤ 貧血發生率：13%；第 3 至 4 級：4%。發病時間中位數：22 週。
胰臟毒性	胰脂肪酶上升、胰澱粉酶上升	➤ 胰臟炎發生率：2%；第 3 至 4 級：1.1%。因胰臟炎而暫停用藥比率：1.1%；0.5%病人因此永久停藥。 ➤ 胰脂肪酶與胰澱粉酶上升發生率：19%；第 3 至 4 級：9%。2%病人因此永久停藥。
高血壓	血壓上升、頭痛、頭暈、意識混亂、視覺異常	➤ 高血壓發生率：16%；第 3 至 4 級：9.2%。 ➤ 第 3 至 4 級高血壓發病時間中位數：32 週。 ➤ 因高血壓暫停用藥比率：0.9%。 ➤ 建議監測並按照高血壓指引進行控制。
過敏	皮疹、水腫、呼吸肌痙攣	➤ 過敏發生率：30%；第 3 至 4 級：1.3%。 ➤ 監測病人過敏相關症狀，一旦懷疑並給予適當療法。
心血管毒性	心肌梗塞、中風、動脈性栓塞或靜脈性栓塞、心	➤ 心血管事件發生率 (包括心肌梗塞、中風、動脈性栓塞或靜脈性栓塞)：11%；第 3 至 4 級：3.2%。0.7%病人因此永久停藥。

	臟衰竭、心律不整、QTc 延長	➤ 心臟衰竭：2.3%；第 3 至 4 級：1.1%。0.2%病人因此永久停藥。 ➤ 心律不整 (包括 QTc 延長)發生率：6%；第 3 至 4 級：2.2%。QTc 延長發生率：0.9%；第 3 至 4 級：0.4%。 ➤ 對具有心血管風險因子之病人：監測心血管不良反應相關症狀。
--	-----------------	--

➤ 對胎兒的影響：

基於動物試驗與藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎之可能。

對於具生育可能之女性，服藥期間至停藥後一週前均需做好避孕措施。

➤ 對哺乳的影響：

目前尚無本藥乳汁分布之數據。建議服藥期間至停藥後一週前須避免哺乳。

➤ 對生育能力的影響：

根據動物試驗之結果，本藥可能造成男性及女性不孕症之可能。

藥物交互作用⁵

➤ 本藥主要經 CYP3A4 代謝，亦經過 UGT2B7 與 UGT2B17 進行 glucuronidation。

本藥亦為 CYP3A4、CYP2C9、P-gp 及 BRCP 之抑制劑，須注意其交互作用。

➤ 與並用時需進行劑量調整：

並用藥品	AUC 影響幅度	建議之監測與調整劑量
強效 CYP3A4 抑制劑	Asciminib AUC+0~36%	使用 200 毫克 BID 時密集監測 asciminib 副作用。
Itraconazole 口服溶液 (內含 hydroxypropyl-βcyclodextrin)	Asciminib AUC -40%	避免並用。
CYP3A4 受質	Midazolam AUC +28~88%	➤ 避免並用 asciminib 200 毫克 BID ➤ 密集監測受影響藥物之副作用。
CYP2C9 受質	S-warfarin AUC +41~52%	➤ Asciminib 80 毫克/日：若無法避免並用，建議降低受影響藥物劑量 ➤ Asciminib 200 毫克 BID：若無法避免並用，建議換用替代藥物。
CYP2C8 受質	Repaglinide AUC +8~42%	無特別建議。

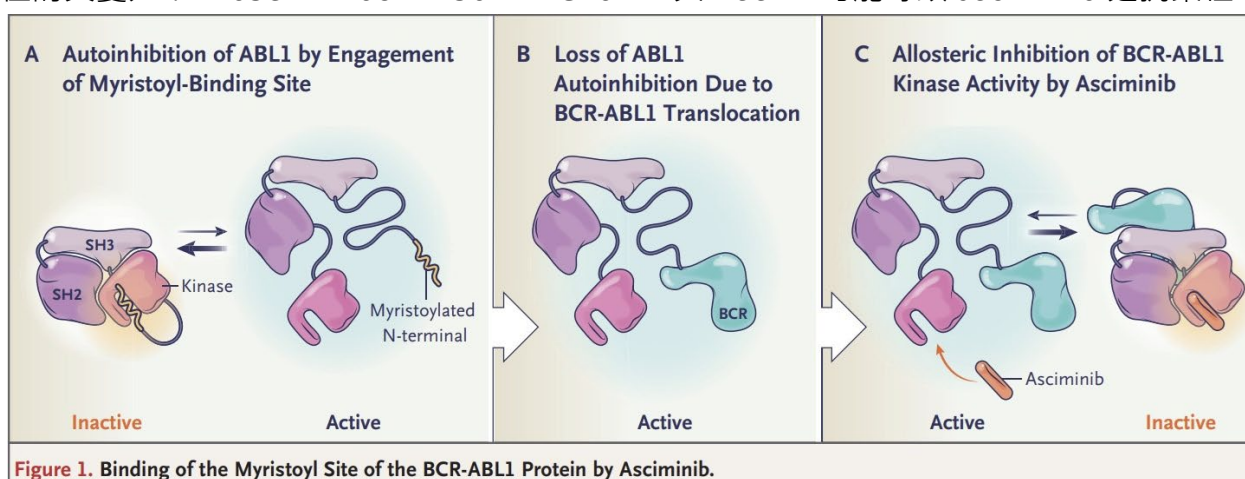
P-gp 受質	無資料	密集監測
BRCP 受質	無資料	避免並用 rosuvastatin

臨床監測項目⁵

- 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。
- 胰澱粉酶與胰脂肪酶：視臨床需要追蹤。針對具有胰臟炎病史病人，建議密集監測。
- 血壓：視臨床需要追蹤血壓。
- 心血管相關事件：對於具心血管風險因子的病人，追蹤心血管相關症狀。
- 過敏：監測過敏相關症狀，如：皮疹、水腫、支氣管痙攣。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉⁶

- **ABL1 自體抑制喪失 (Loss of ABL1 Autoinhibition due to BCR-ABL translocation)** :
正常情況下，ABL1 蛋白具有自體抑制機制，其 myristoylated N 端會與激酶中的位置 myristoyl 結合位結合，誘導構型改變，使 ABL1 維持在不活化狀態。
而在 BCR-ABL 融合蛋白中，則因 myristoylated N 端的缺失使得 ABL 喪失自體抑制功能，而持續處於活化態，並不斷傳遞增生與生存相關的訊號。
- **異位調節性 BCR-ABL 抑制 (Allosteric BCR-ABL Inhibition)** :
異位調節性 (allosteric) BCR-ABL 抑制劑則模擬原生 ABL 中的 myristoylated 端功能，與 myristoyl 結合位結合後產生構型改變，使 BCR-ABL 恢復不活化狀態，進而抑制腫瘤增生相關訊號。asciminib 為首個經 FDA 核准上市之異位調節性 BCR-ABL 抑制劑，能抑制一般型態的 BCR-ABL 與 T315I 等 ATP 結合位突變型。不同於傳統的 ATP 競爭型抑制劑，myristoyl 結合位的突變如：P465S、V468F、I502L、C464W 與 A337V 可能導致 asciminib 之抗藥性。



藥師小叮嚀

1. 本藥需空腹服用，至少於飯前一小時或飯後兩小時以上服藥。

2. 此錠劑應整粒吞服，請勿磨粉、剝半、咀嚼錠劑。
3. 若忘記服藥，每日兩次劑量下於 6 小時內可補服一劑；每日一次劑量下於 12 小時內可補服一劑。若超過時間則不補服當次劑量，下個劑量照原時間服用。
4. 如有胰臟炎、心臟或血栓相關病史，請告知您的醫師。
5. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
6. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

發燒、任何感染徵象、出血或容易瘀血 噁心嘔吐、嚴重腹痛、腹部不適	意識混亂、頭痛、頭暈、胸痛、呼吸困難 皮疹、水腫、支氣管痙攣
-------------------------------------	-----------------------------------

7. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，女性病人停藥後的一週內內都須執行避孕措施。
8. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。最後一劑停藥後的一週內都須避免哺乳。
9. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
10. 臨床監測項目：全血球計數、胰澱粉酶與胰脂肪酶、血壓、過敏症狀、心血管事件相關症狀。

References:

1. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031-2041.
2. Hochhaus A, Wang J, Kim DW, et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2024;391(10):885-898.
3. Cortes JE, Sasaki K, Kim DW, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. *Leukemia*. 2024;38(7):1522-1533.
4. Combes FP, Li YF, Hoch M, Lorenzo S, Ho YY, Sy SKB. Exposure-efficacy analysis of asciminib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112:1040-50.
5. Novartis Pharmaceuticals Corporation. SCEMBLIX (asciminib) Prescribing Information. East Hanover, NJ; 2025 (Revised 10/2025). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/215358s010lbl.pdf. Accessed 2025 10 26.
6. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315-2326.