

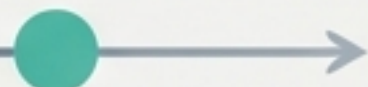
慢性骨髓性白血病 (CML) 治療的臨床決策路徑

整合新一代酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 於臨床實務中



CML 治療典範的演進：從單一突破到多重挑戰

Imatinib



Imatinib（基利克）的問世將 CML 從致命疾病轉變為可長期控制的慢性病，10年存活率提升至 80-90%。然而，臨床實務上依然面臨嚴峻挑戰。

核心臨床挑戰



- **一線治療優化**：如何在初診斷時選擇最具效益的 TKI？



- **抗藥性**：如何應對因 BCR-ABL 激酶區突變（如 T315I）或其他機轉產生的抗藥性？



- **不耐受性**：如何管理藥物副作用，確保患者的治療持續性與生活品質？

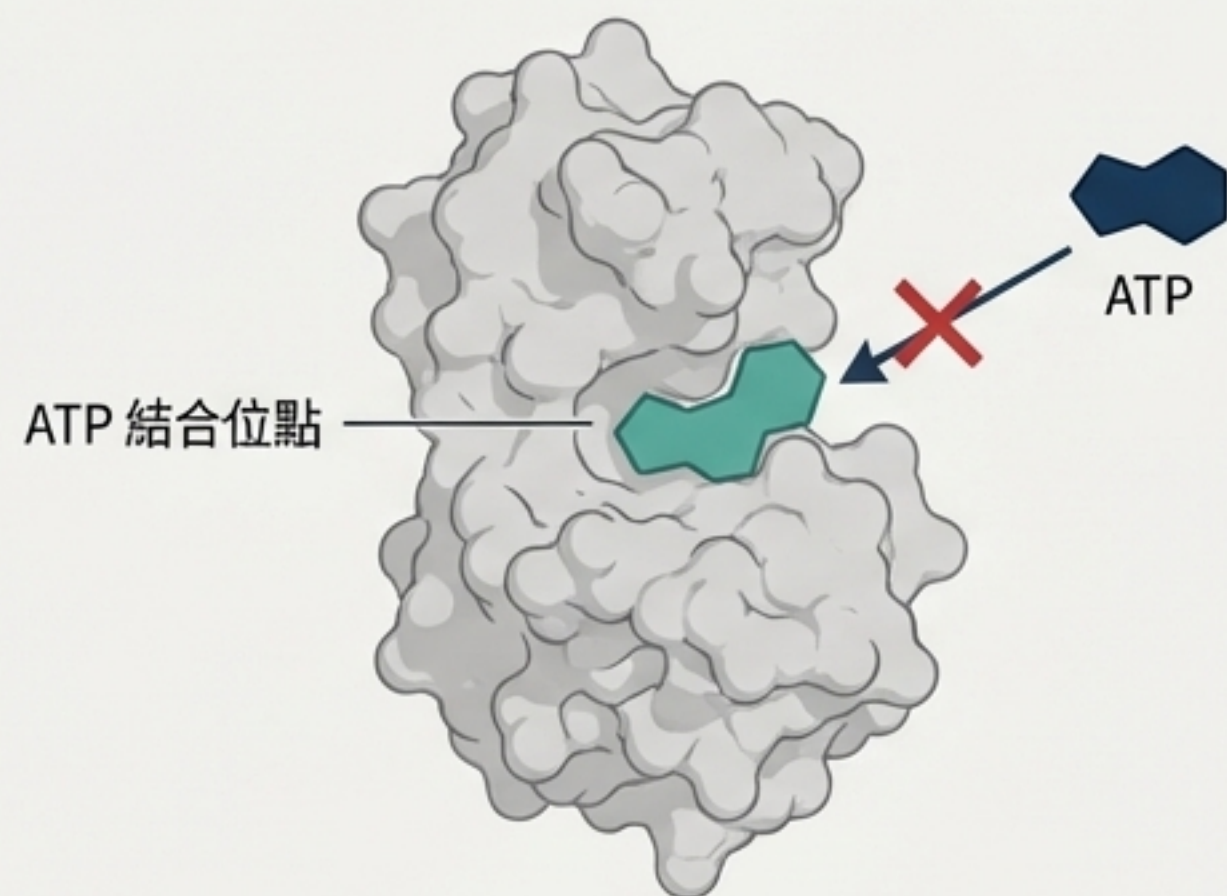


本次簡報目的

本簡報將以臨床挑戰為核心，系統性地梳理各代 TKI 的實證數據與臨床定位，提供清晰的決策框架。

作用機轉的根本差異：ATP 競爭型 vs. 異位調節型抑制劑

ATP 競爭型抑制劑 (ATP-Competitive Inhibitors)

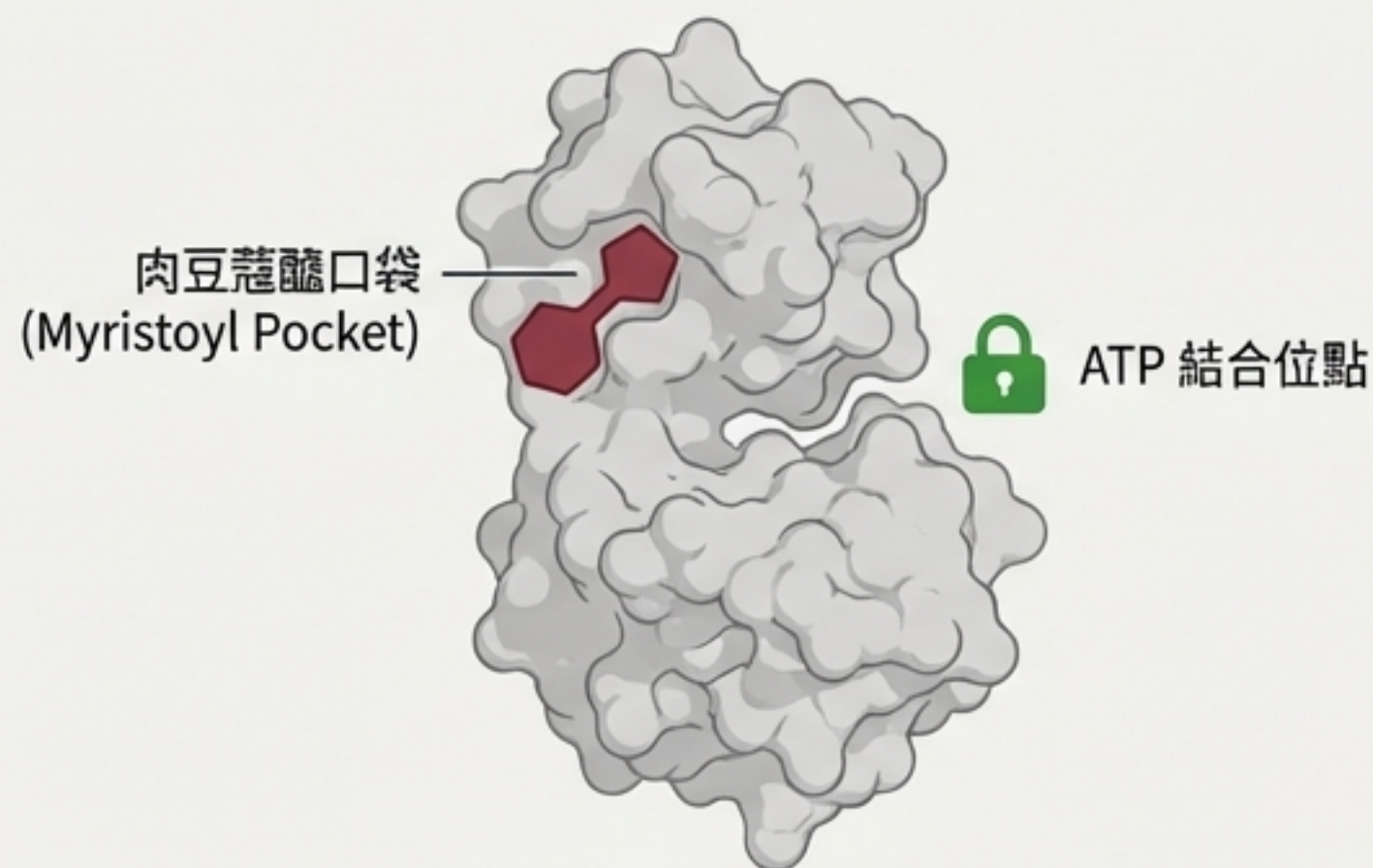


代表藥物: Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib

機轉: 直接與 BCR-ABL 激酶上的 ATP 結合位點競爭，阻止其活化與下游訊號傳遞。

侷限: 位於 ATP 結合位點的突變（如 T315I）可能改變其結構，導致藥物無法有效結合，產生抗藥性。

異位調節型抑制劑 (Allosteric / STAMP Inhibitor)



代表藥物: Asciminib (欣覓力)

機轉: 結合於 ABL 激酶上一個不同的位置—肉豆蔻醯口袋 (Myristoyl Pocket)，模擬自然的自體抑制機制，誘導激酶進入不活化狀態。

優勢: 作用於不同位點，因此能有效抑制野生型 BCR-ABL，並克服多種由 ATP 結合位點突變所引起的抗藥性，包括 T315I。

1

臨床挑戰一：如何為初診斷 CML-CP 患者 選擇最佳一線治療？

核心考量



- **療效深度與速度:** 如何快速達到並維持深度分子學反應 (Major Molecular Response, MMR)，以改善長期預後？



- **安全性與耐受性:** 如何在追求療效的同時，最小化短期與長期的不良反應？



- **患者共病症:** 患者的年齡、心血管風險等因素如何影響藥物選擇？

主要一線治療選項

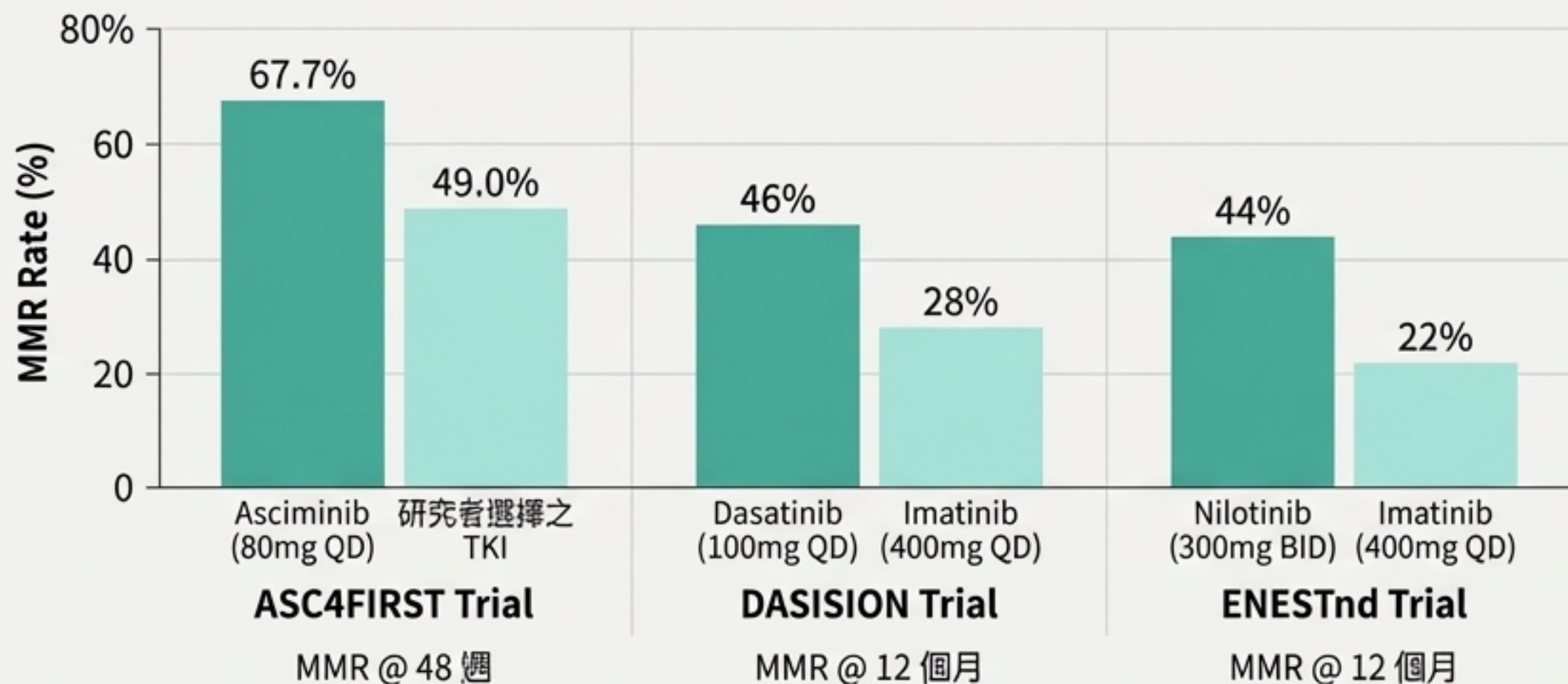
第一代 **TKI**: Imatinib

第二代 **TKI**: Dasatinib, Nilotinib

STAMP 抑制劑: Asciminib (基於 ASC4FIRST 試驗數據)

一線治療療效比較：關鍵臨床試驗數據概覽

主要分子學反應率 (MMR) 於一線治療的比較



安全性摘要

- Asciminib (ASC4FIRST) : 因不良反應停藥率較低 (4.5% vs. 11.1% [imatinib] / 9.8% [二代 TKI])。
- Dasatinib (DASISION) : 3/4 級血小板低下與貧血較 Imatinib 常見；但體液滯留、噁心、肌肉疼痛等發生率較低。
- Nilotinib (ENESTnd) : 10年追蹤顯示心血管事件累積發生率較 Imatinib 高 (16.5% vs. 3.6%)。

臨床重點 (Clinical Takeaway)

相較於 Imatinib，第二代 TKI 與 Asciminib 在一線治療中能更快、更深度地達到 MMR。Asciminib (ASC4FIRST) 的數據顯示其不僅療效優越，且具有良好的安全性與耐受性，因不良反應停藥率顯著較低。

2

臨床挑戰二：當一線治療失敗時， 有哪些實證的後線選擇？

情境

患者因以下原因需更換治療：

- **抗藥性** (Resistance)：未能達到治療里程碑（例如，未能實現 MMR），或治療反應喪失。
- **不耐受性** (Intolerance)：發生無法接受或管理的不良反應。

關鍵問題

- ? • 在先前已使用過 TKI 的情況下，哪種藥物仍能提供最佳的療效？
- ? • 突變分析 (Mutation analysis) 在選擇後線治療中扮演什麼角色？
- ? • 如何根據前一線治療的失敗原因（抗藥性 vs. 不耐受性）來指導後續選擇？

後線治療的療效數據：克服抗藥性與不耐受性

數據總覽 (針對先前 TKI 治療失敗的 CML-CP 患者)

Asciminib (ASCEMBL 試驗 - 針對先前 ≥ 2 種 TKI 治療失敗者)

- 對照: vs. Bosutinib
- 24週 MMR: **25.5%** vs. **13.2%** (p=0.029)
- 96週 MMR: **37.5%** vs. **15.8%**
- 安全性: 因不良反應停藥率顯著較低 (5.8% vs. 20.1%)

Nilotinib (CAMN107A2101 試驗 - 針對 Imatinib 抗藥性/不耐受者)

- 24個月 MCyR (主要細胞遺傳學反應率): 59%
- 24個月 CCyR (完全細胞遺傳學反應率): 44%
- 24個月預估總存活率: 87%

Ponatinib (PACE 試驗 - 針對 Dasatinib/Nilotinib 抗藥性/不耐受者)

- 12個月內 MCyR: 56%
- 5年反應持續率 (MCyR): 82%
- 5年預估總存活率: 73%

臨床重點 (Clinical Takeaway)

在多線治療失敗的患者中，Asciminib 憑藉其獨特機轉，展現了優於標準治療的療效與更好的耐受性。Ponatinib 則在後線治療中提供高且持久的反應率，但需密切關注其心血管風險。

3



臨床挑戰三： 如何攻克最具挑戰性的 T315I 突變？

問題的嚴重性

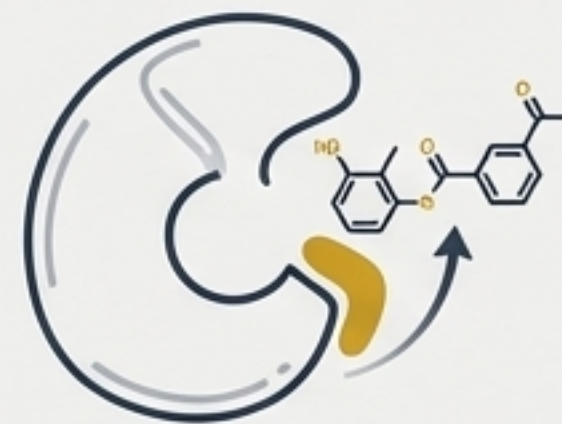
- T315I 突變被稱為「守門員突變」(gatekeeper mutation)，約佔抗藥性突變的 20%。
- 其位置上的構型改變會造成立體障礙，使第一代與多數第二代 TKI (Imatinib、Dasatinib, Nilotinib) 無法結合於 ATP 口袋。

現有的解決方案

第三代 TKI：Ponatinib (英可欣)
其特殊結構設計能克服 T315I 造成的立體障礙。



STAMP 抑制劑：Asciminib (欣覓力)
透過結合於不同的異位調節位點，繞過了 T315I 突變的影響。



T315I 突變患者的治療突破：Ponatinib 與 Asciminib 數據對比

Ponatinib (PACE 試驗 - T315I 陽性 CML-CP 世代)	Asciminib (CABL001X2101 試驗 - T315I 陽性 CML-CP 世代)
起始劑量：45 mg QD	使用劑量：200 mg BID（為常規劑量的 5 倍）
12個月內 MCyR：70%	24週 MMR：42.2%
12個月內 CCyR：66%	BCR::ABL1IS ≤1% 於 24 週：45.9%
5年預估總存活率：73% (for all CP-CML in PACE)	備註：先前接受過 ponatinib 治療的患者，反應率較差（27.3% vs. 53.3%），但仍有部分效果。

臨床重點 (Clinical Takeaway)

Ponatinib 在 T315I 突變患者中展現了高反應率。高劑量的 Asciminib (200mg BID) 則提供了另一個有效的治療選項，特別是對於無法使用或已使用過 Ponatinib 的患者。選擇時需綜合考量患者的治療史與共病症。

4



臨床挑戰四：如何權衡療效與長期的安全性？

隨著 CML 患者存活期的大幅延長，治療的長期安全性與生活品質成為臨床決策的核心。

關鍵考量點

- **心血管風險**：不同 TKI 相關的動脈栓塞事件 (AOEs)、靜脈栓塞 (VTE) 與心臟衰竭風險。
- **器官特異性毒性**：如肋膜積水 (pleural effusion)、胰臟炎 (pancreatitis)、肝毒性等。
- **實用性**：給藥方式、食物影響、藥物交互作用等日常管理因素。

目標

選擇一個最符合患者個人風險狀況，並能實現長期安全用藥的治療策略。

各代 TKI 的關鍵安全性差異：視覺化儀表板

	 心血管/血管栓塞	 肋膜/肺部積水	 胰臟毒性	 體液滯留/水腫	 骨髓抑制
Imatinib	 低	 低	 低	 中-高	 中
Dasatinib	 中	 高	 低	 中	 高
Nilotinib	 高 (動脈栓塞)	 低	 中-高	 低	 中
Ponatinib	 極高 (動脈/靜脈栓塞, 心衰竭)	 低	 中-高	 中	 高
Asciminib	 中 (高血壓)	 低	 中 (脂肪酶上升)	 低	 中

臨床重點 (Clinical Takeaway)

Ponatinib 具有最顯著的心血管事件風險，需嚴格篩選與監測。Dasatinib 的主要考量為肋膜積水。Nilotinib 需注意動脈栓塞與胰臟炎。Imatinib 常見體液滯留。Asciminib 整體安全性良好，但仍需監測血壓與胰臟指數。

關鍵不良反應的管理策略：臨床實務指引



血管栓塞事件 (Vascular Occlusive Events) - (Ponatinib, Nilotinib)

- 評估: 用藥前評估心血管病史與風險因子。
- 監測: 持續監測心肌梗塞、中風、周邊動脈阻塞等相關症狀。
- 處理: Ponatinib 發生第三/四級動脈栓塞事件，建議永久停藥。



肋膜積水 (Pleural Effusion) - (Dasatinib)

- 監測: 注意呼吸困難、乾咳等症狀，必要時安排胸部 X 光。
- 處理: 依嚴重程度可採用支持性治療 (利尿劑、短期類固醇)、暫停給藥、劑量調降，或胸腔穿刺術。



胰臟炎/脂肪酶上升 (Pancreatitis/Lipase Elevation) - (Nilotinib, Ponatinib, Asciminib)

- 監測: 定期追蹤血清脂肪酶 (lipase)。Ponatinib 建議前兩個月每兩週追蹤一次。
- 處理: 若脂肪酶顯著升高並伴隨腹部症狀，應暫停用藥並進行胰臟炎鑑別診斷。依據嚴重程度進行劑量調整或永久停藥。



高血壓 (Hypertension) - (Ponatinib, Asciminib)

- 監測: 定期監測血壓。
- 處理: 依照高血壓治療指引進行藥物控制。

給藥方式與藥物交互作用：臨床實用重點

給藥方式與食物影響

Imatinib：400 mg QD，隨餐服用以減少腸胃不適。

Dasatinib：100 mg QD，可隨餐或空腹服用。

Nilotinib：300 mg BID，**需空腹**（餐前 1 小時或餐後 2 小時）。

Ponatinib：45 mg QD（起始劑量），可隨餐或空腹服用。達成反應後建議**降至 15 mg QD**以降低風險（OPTIC 試驗）。

Asciminib：40 mg BID or 80 mg QD（非 T315I），**需空腹**（餐前 1 小時或餐後 2 小時）。

關鍵藥物交互作用



- **CYP3A4**：所有 TKI 皆為 CYP3A4 受質。需避免與強效 CYP3A4 抑制劑（如 ketoconazole, clarithromycin）或誘導劑（如 rifampin）併用。若必須併用，需調整 TKI 劑量。



- **胃酸抑制劑**：
 - **Dasatinib / Nilotinib**：避免與 PPIs 併用，因會顯著降低藥物吸收。可考慮使用 H2 blockers 或制酸劑，但需與 TKI 服用時間錯開至少 2 小時。



- **葡萄柚/柚子**：服用 Imatinib, Nilotinib, Dasatinib 期間應避免食用，因會增加藥物血中濃度。

CML 酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 治療總覽：臨床決策參考表

特性	Imatinib (第一代)	Dasatinib (第二代)	Nilotinib (第二代)	Ponatinib (第三代)	Asciminib (STAMP)
作用機轉	ATP 競爭型	ATP 競爭型 (+SRC 家族)	ATP 競爭型	ATP 競爭型 (多重激酶)	異位調節型 (Myristoyl Pocket)
臨床定位	一線標準治療	一線/後線治療	一線/後線治療	後線治療； T315I 突變	後線治療 (≥2線)； T315I 突變 ； 一線治療 (研究中)
關鍵療效指標	IRIS 試驗： 5年 OS 89%	DASISION： 12個月 MMR 46%	ENESTnd： 12個月 MMR 44%	PACE： 12個月 MCyR 56%	ASCEMBL： 96週 MMR 37.5%
主要安全性 考量	體液滯留、噁心、 肌肉痙攣	肋膜積水、骨髓抑 制、肺動脈高壓	動脈栓塞事件、 高血糖、胰臟炎、 QTc 延長	動脈/靜脈栓塞事件 (高風險)、心衰 竭、肝毒性	整體耐受性佳； 需注意高血壓、胰 臟指數上升
實用備註	需隨餐服用	避免與胃酸抑制劑 併用	需空腹服用；避免 與胃酸抑制劑併用	起始劑量45mg，達 反應後降至15mg	需空腹服用； T315I 需使用 200mg BID 高劑量