

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈 孟 儒
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

新藥介紹：Midostaurin

張嘉璇、李宗達

前言

Midostaurin 25 mg/cap (Rydapt[®]，中文商品名：療德妥軟膠囊) 為多個受體酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)，其中主要抑制 FLT3 受體訊息傳遞及細胞增生，並誘導存在 ITD (internal tandem duplication) 和 TKD (tyrosine kinase domain) 突變型 FLT3 受體或過度表現野生型 FLT3 受體的白血病細胞凋亡[1]。目前用於 FLT3 突變陽性的急性骨髓性白血病成人病人之標準前導與鞏固性化療的合併治療藥品[2]。

藥品特性

Midostaurin 屬於第一型 FLT3 抑制劑，可以同時抑制活化和不活化態的酪胺酸激酶，並抑制 FLT3 TKD 及 ITD 突變[3]。目前屬於第一型 FLT3 抑制劑的其他藥物包括 gilteritinib、sunitinib、lestaurtinib 及 crenolanib[4]。相較於第二型 FLT3 抑制劑 (sorafenib、ponatinib 及 quizartinib) 抑制不活化態受體，對於傾向是活化態構型的 TKD 突變沒有顯著作用，僅作用於 FLT3-ITD 突變[3, 4]。Midostaurin 目前已通過第三期臨床試驗，為第一個通過與目前標準化療方式合

併使用的 FLT3 抑制劑[3]。其他 FLT3 抑制劑 (quizartinib、crenolanib) 合併治療仍處於第三期臨床試驗[3]。根據目前 NCCN 治療指引，midostaurin 主要於誘導及鞏固性化療時期合併使用；gilteritinib 治療復發性或難治性急性骨髓性白血病；sorafenib 則同時在誘導及復發性或難治性時合併 azacitidine 或 decitabine 治療[4]。

相關文獻

RATIFY 臨床研究隨機將 717 位 FLT3 突變陽性患者分成兩組，對照組接受標準前導 (daunorubicin 併用 cytarabine) 及鞏固性化療 (高劑量 cytarabine)，另一組則再合併使用 midostaurin。結果顯示，合併使用 midostaurin 患者相較對照組的 4 年整體存活率 (51.4% vs. 44.3%, HR 0.78, 95% CI 0.63 – 0.96, $p=0.009$) 及無事件存活率 (28.2% vs. 20.6%, HR 0.78, 95% CI 0.66 – 0.93, $p=0.002$) 都具有統計上顯著意義[5]。在次族群分析中，midostaurin 在 ITD (高：allele ratio > 0.7，低：allele ratio 0.05–0.7) 及 TKD 突變整體上有好處，但在各別小組內的整體存活率上則沒有顯著差異[5]。

注意事項

健保給付規定請見附件一。建議患者在接受前導及鞏固性化療的第 8 至 21 天每日服用 Rydapt[®] 25 mg/cap 二次，一次 2 顆。

由於 midostaurin 經由 CYP3A4 代謝，也需注意同時併用強效 CYP3A4 抑制劑及誘導劑會影響 midostaurin 血中濃度。

不良反應

據臨床試驗觀察，midostaurin 合併傳統化學治療於極常見之副作用[2,5]：

1. 血液與淋巴：嗜中性白血球減少症（83.4%）
2. 腸胃道：噁心（83.4%）、嘔吐（60.3%）、口腔炎（21.8%）、上腹痛（16.6%）。
3. 呼吸道：流鼻血（27.5%）、喉嚨痛（11.8%）、呼吸困難（10.9%）。
4. 其他：頭痛、過敏、剝落性皮膚炎。

結論

目前院內可用於治療急性骨髓性白血病的 FLT3 抑制劑共有 2 項藥品，即 midostaurin 及 gilteritinib（如表一），其中 gilteritinib（Xospata[®]）美國食品藥物管理局於 2018 年 11 月核准用於 FLT3 突變陽性的 AML 病人，gilteritinib 在台灣沒有藥品許可證，為專案恩慈藥品。據臨床試驗顯示 midostaurin 合併誘導及鞏固性化療可以改善

整體存活率，至於其他第二型 FLT3 抑制劑目前還處於未知及第三期臨床試驗階段[3, 4]。此外，相較其他 FLT3 抑制劑，midostaurin 已通過健保給付，可以用在 FLT3 突變陽性者，無論是 ITD 及 TKD 突變型都有其治療角色。

參考文獻

1. Lexicomp Online, Midostaurin. Lexi-Comp, Inc.: Hudson, Ohio.
2. Midostaurin (Ryadpt[®])108 年藥品仿單。
3. Wang ES. Beyond midostaurin: Which are the most promising FLT3 inhibitors in AML? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019;32(4):101103.
4. Short NJ, et al. Emerging treatment paradigms with FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:2040620719827310.
5. Stone RM, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(5):454-46.

表一、本院治療 AML 之 FLT3 抑制劑

學名	Midostaurin	Gilteritinib
商品名	Rydapt	Xospata
規格	25 mg/cap	40 mg/tab
TFDA 核可適應症	於新確診為 FLT3 突變陽性的急性骨髓性白血病(AML)成人病患之標準前導 (daunorubicin 併用 cytarabine)與鞏固性化療 (高劑量 cytarabine) 時合併使用 Rydapt。	適用於治療具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性骨髓性白血病(R/R AML)成年病人。
建議劑量	50 mg BID PO	120 mg QD PO
代謝途徑	CYP3A4	CYP3A、P-gp
排除	Feces (95%), Urine (5%)	Feces (64.5%), Urine (16.4%)
半衰期(小時)	21	113
健保價(元)	3,829	-
副作用 (>30%)	水腫、嗜中性白血球減少症、噁心、腹瀉、嘔吐、腹痛、肌肉疼痛、頭痛、口腔炎	水腫、紅疹、口腔炎、呼吸困難、疲憊 黑盒警訊：分化症候群 (differentiation syndrome)
注意事項	不宜磨粉	不宜磨粉

附件一、Midostaurin (Rydapt®) 健保規定：

- 1.限用於新確診為 FLT3 突變陽性的急性骨髓性白血病 (AML) 成人病患之標準前導與鞏固性化療時合併使用。
- 2.需排除急性前骨髓性細胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 的患者。
- 3.首次用於標準前導期，可免事前審查，以 2 個療程為限，若 2 個療程後仍未達完全緩解之病患即不得再使用。
- 4.續用時需經事前審查核准後使用，申請時須檢附 FLT3 突變陽性檢測結果及日期、化學治療處方紀錄及療效評估，每次續用申請以 2 個療程為限，並需檢附前次治療結果評估資料證實無疾病進展，才可繼續使用。每人以總共給付 6 個療程為上限。
- 5.若病患接受造血幹細胞移植後則將不再給付本藥品。