

**常見適應症 (藥物於 2017 年 4 月 FDA 允許上市)**

- FLT3 突變的急性骨髓性白血病、  
 晚期全身性肥大細胞增生症

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Newly diagnosed AML with FLT3 mutation.	RATIFY, phase III RCT. 717 pts. (1:1 midostaurin vs placebo, both arm with standard induction & consolidation C/T) Ref: N Engl J Med 2017;377:454-64.	Median f/u: 59 months. mOS: 74.7 vs 25.9 months. * 4-years OS: 51.4% vs 41.3%. * EFS: 8.2 vs 3.0 months. * 4-years EFS: 28.2% vs 20.6%. *	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Midostaurin 50 mg PO QD BID from Day 8 to 21 of each induction &amp; consolidation C/T cycle.</li> <li>■ Placebo with standard induction &amp; consolidation C/T.</li> </ul>
Advanced systemic mastocytosis <sup>a</sup>	CPKC412D2201, single-group, open label phase II trial. 116 pts Ref: N Engl J Med 2016;374:2530-41.	Overall response rate: 60%. mOS: 28.7 months. mPFS: 14.1 months.	Midostaurin 100 mg PO BID for 4-week continuous cycles. Dose reductions to 50 mg twice daily of no more than 21 days were allowed if toxic effects occurred.

- AML: acute myeloid leukemia; C/T: chemotherapy; EFS: event-free

survival; f/u: following-up period; mOS: median overall survival; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; RCT: randomized controlled trial; TRAEs: treatment-related adverse events. "\*" symbolizes statistically significant.

- a: including aggressive systemic mastocytosis (ASM), systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm (SM-AHN), or mast cell leukemia (MCL).
- 藥師意見：
  - Midostaurin 為第一個被 FDA 核可使用於新診斷 AML 的 FLT3 抑制劑。只要病人的 AML 有 FLT3 的突變表現，無論表現高低皆可能對 midostaurin 有效果，而且是能有效延長存活的。
  - 雖然 midostaurin 尚未被核可使用於 AML maintenance therapy，但臨床前研究顯示 midostaurin 也能有效減少復發的可能性。在 AML, FLT3 ITD mutant 的病人其預後較差，就算異體移植成功後仍有較高的復發率。因此目前多項 FLT3 抑制劑的試驗正在測試 maintenance therapy 對於這類病人是否有療效。
  - 晚期(advanced) SM 病人若合併 KIT D816V 的突變，則其治療選擇很有限。而 midostaurin 提供了 SM 病人相對安全且能有效延長存活的治療選擇。
- 藥物簡史：Midostaurin 的生物鹼 staurosporine 的結構類似物。該生物鹼於 1980 年代自細菌 *Streptomyces staurosporeus* 所分離出來，為首項透過抑制 kinase 來有效降低細胞增生的天然物。隨著 1990 年代分子生物學的進展，學者對於 AML 相關的基因突變 FLT3 有更深入的理解，開始尋找相關的抑制劑。2000 年代首先發現 midostaurin 在動物實驗有顯著的抗 AML 腫瘤效果，且基於先前於固體腫瘤及糖尿病的試驗證實其相對的安全性，是相當有潛力的藥品。然而 R/R AML 的嘗試性臨床試驗顯示雖初期有效能控制，但效果無法持久依然容易復發，推測可能原因是 AML 異質性較大且 R/R AML 較常有抗藥性。因此 2008 年開始的 RATIFY trial 採用不同以往的策略：合併現有標準療法於新診斷病人，並取得相當亮眼的成績。

## 作用機轉

標靶藥品。透過抑制癌細胞上的 FLT3，阻止細胞增生訊號的傳遞，進而抑制腫瘤生長。

## 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中致吐風險 (30%-90%的病人會發生噁心或嘔吐)
- 抑制血球生長程度 (主要受合併使用之化學治療影響)：貧血 (93%)、血小板低下(95%)、白血球低下(97%)

## 注意事項及常見副作用 (以FLT3突變的急性骨髓性白血病病人為主)

1. 心臟血管方面副作用：心電圖異常，QTc 間隔延長(20%；3/4 級：6%)、高血壓(8%)、心包膜積水(4%)。
2. 皮膚方面副作用：多汗症 (14%)、皮膚乾燥 (7%)。
3. 中樞神經方面副作用：頭痛 (46%；3/4 級：3%)、顫抖 (4%)。
4. 代謝及內分泌方面副作用：高血糖(20%；3/4 級：7%)、尿酸升高 (8%)、高血鈣 (3%)、體重上升 (7%)。
5. 腸胃道方面副作用：噁心 (83%；3/4 級：6%，較安慰組為低)、嘔吐 (61%；3/4 級：1%)、黏膜炎 (66%；3/4 級：11%)、痔瘡(15%)、腹瀉。
6. 血液方面副作用：嗜中性白血球低下合併發燒 (83%；3/4 級：83%)、紫斑或瘀青 (32%)、部份凝血活酶時間 aPTT 延長 (13%)、栓塞 (5%)。
7. 骨骼肌肉方面副作用：骨骼肌疼痛 (28%；3/4 級：3%)、關節疼痛 (14%)。可服用普拿疼緩解。
8. 呼吸系統副作用：肺部發炎 (11%)、流鼻血 (28%)、肋膜腔積水 (6%)。
9. 腎臟系統副作用：腎功能不全 (12%；3/4 級：5%)
10. 心理精神方面副作用：失眠 (12%)

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。

## 劑量調整

- 腎功能調整：仿單無建議之調整劑量。
  - 輕中度腎功能不良( $\text{CLCr} : \geq 30 \text{ mL/min}$ )：並不會顯著影響藥品的暴露，無須調整劑量。
  - 嚴重腎功能不全者( $\text{CLCr} : < 29 \text{ mL/min}$ )、血液透析者：仿單無建議之調整劑量(尚未被研究過)，須謹慎使用。
- 肝功能不全：仿單無建議之調整劑量。
  - Total bilirubin 為 ULN 的 1.0~3.0 倍：並不會顯著影響藥品的暴露，無須調整劑量。
  - Total bilirubin 為 ULN 的 3.0 倍以上：仿單無建議之調整劑量(尚未被研究過)，須謹慎使用。
    - \*ULN: upper limit of normal。
- 依據副作用調整：
  - 針對 FLT3 突變的 AML 病人，並無確切的副作用調整建議，須按照臨床狀況及利弊後決定劑量的調整。
  - 針對 Advanced SM 的病人 (ASM, SM-AHM 及 MCL)：按照不良反應的嚴重程度進行調整。(見下表)

## 警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 針對副作用的劑量調整：

目前仿單僅針對 Advanced SM 有明確的劑量調整與處理方式，以下所列之建議僅供 Advanced SM 病人做調整使用。

➤ 血液相關毒性：

Advanced SM 病人使用 midostaurin 100 mg PO BID，白血球低下的發生率為 61% (Grade 3/4 為 19%)；血小板低下為 50% (Grade 3/4 為 27%)；貧血則為 60% (Grade 3/4 為 19%)。

副作用與表現	處理
ANC 小於 $1 \times 10^9/L$ 且非 MCL 病人；或 ANC 小於 $0.5 \times 10^9/L$ 且 ANC 於治療前的基礎值為 $0.5 \sim 1.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停 midostaurin 直到 ANC 回復到 <math>1 \times 10^9/L</math> 以上，之後以 50 mg PO BID 的劑量重新給予。若病人能夠耐受，再將劑量調整回 100 mg PO BID。</li> <li>■ 若 ANC 持續未見回復持續 21 天以上，且懷疑是 midostaurin 造成，則永久停用此藥。</li> </ul>
血小板數量小於 $50 \times 10^9/L$ 且非 MCL 病人；或血小板數量小於 $25 \times 10^9/L$ ，且於治療前的基礎值為 $25 \sim 75 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停 midostaurin 直到血小板數值回復到 <math>50 \times 10^9/L</math> 以上，之後以 50 mg PO BID 的劑量重新給予。若病人能夠耐受，再將劑量調整回 100 mg PO BID。</li> <li>■ 若血小板數值持續未見回復持續 21 天以上，且懷疑是 midostaurin 造成，則永久停用此藥。</li> </ul>
血紅素 (Hb) 小於 8 g/dL 且非 MCL 病人；或目前有危及生命的貧血，且於治療前的血紅素基礎值為 8~10 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停 midostaurin 直到血紅素回復到 8 g/dL 以上，之後以 50 mg PO BID 的劑量重新給予。若病人能夠耐受，再將劑量調整回 100 mg PO BID。</li> <li>■ 若血小板數值持續未見回復持續 21 天以上，且懷疑是 midostaurin 造成，則永久停用此藥。</li> </ul>

\*ANC: absolute neutrophil count; Hb: hemoglobin; MCL: mast cell lymphoma.

➤ 腸胃道副作用：

Advanced SM 病人使用 midostaurin 100 mg PO BID，其噁心發生率高達 82% (Grade 3/4：6%)；嘔吐發生率則為 68% (Grade 3/4 為 6%)。

副作用與表現	處理
第三或第四級的噁心嘔吐，在已使用適當的止吐療法後。	■ 暫停 midostaurin 三天(共六個劑量)，之後以 50 mg PO BID 的劑量重新給予。若病人能夠耐受，再將劑量調整回 100 mg PO BID。

➤ 其他非血液相關毒性：

Advanced SM 病人使用 midostaurin 100 mg PO BID，除了血液方面及噁心嘔吐的副作用外，其他第三級以上的發生率大於 5%的副作用為疲累(9%)、腸胃道出血(9%)、肺炎(8%)、敗血症(9%)、水腫(8%)、呼吸困難(7%)、腹痛(6%)、及腎功能不全(5%)。

副作用與表現	處理
第三級或第四級其他非血液相關毒性	■ 暫停 midostaurin 直到副作用緩解為第二級，之後以 50 mg PO BID 的劑量重新給予。若病人能夠耐受，再將劑量調整回 100 mg PO BID。

- 胚胎毒性：在動物實驗中，給予胚胎器官發育期中的動物 midostaurin，會導致流產以及嬰兒提早死亡。建議接受 midostaurin 治療的女性，若有受孕可能，需嚴格執行避孕直到停藥後 4 個月。

## 藥物交互作用

- Midostaurin 主要經由 CYP3A4 代謝。與 CYP3A4，建議避免與 CYP3A4 強促進劑/促進劑並用。而與中效的 CYP3A4 促進劑/抑制劑並用，則需調整劑量或頻率，附加監測與選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫已獲得更多

詳細資訊。

- 與 BCRPC 或 OATP1B1 的受質並用(如：rosuvastatin)會增加此受質的濃度。建議並用時需調整劑量或頻率，附加監測與選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫已獲得更多詳細資訊。
- 會造成 QTc 間隔延長的藥物可能會增加其風險，並用時須評估風險或考量替代療法。

### 臨床監測項目

- 根據臨床需要定期監測全血球計數及白血球分類、血小板計數、血紅素。
- FLT3 突變 ( 在 AML 中 ) ； CBC 計數 ( 在全身性肥大細胞增多症病人中：前 4 周至少每週一次，接下來的 8 週每隔一周一次，之後每月一次或根據臨床狀態 ) 。
- 監測肺毒性的症狀 ( 間質性肺病和肺炎 ) 。
- 監測依從性。
- 在治療開始之前測量心電圖以作為基準值，追蹤治療過程中是否有心跳異常或 QTc 間隔延長的問題。
- 在治療開始之前(在具生育能力的女性中)驗證妊娠狀態。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 ( HBsAg ) 、乙型肝炎核心抗體 ( anti-HBc ) 、乙型肝炎表面抗體 ( anti-HBs ) 。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

### 機轉

- FLT3 (fms-like tyrosine kinase 3)為 stem cells 或 progenitor cells 上會正常表現的受體，胞內部分則是由 tyrosine kinase 組成，可引導訊息傳遞。與 FLT3 ligand 相接後，會活化數條訊息傳遞路徑，包括 PI3K、RAS-ERK 以及 STAT5 路徑，最後加強該細胞增生與生存的訊號。而 FLT3 也常表現於 AML, ALL 癌細胞上，部分癌細胞甚至有 FLT3 的基因變異，導致能持續性地活化訊息傳遞，。

- FLT3 inhibitor 透過與 FLT3 胞內結構結合，抑制其構型變化並阻止訊息傳遞。而根據抗 FLT3 突變的種類分為 Type I 與 Type II。Midostaurin 是屬於 type I 的類型，對於 ITD (internal tandem duplication)及 TKD (tyrosine kinase domain)兩種位置之突變都有抑制效果。
- Midostaurin 為 multi-kinase inhibitor，除了 FLT3 外，也會作用在 c-kit, platelet-derived growth factor receptors (PDGFRs)等標的。其抑制 c-kit 的作用是治療 systemic mastocytosis (SM)的主要機轉。部分 SM 的細胞會有 D816V 的突變，造成 c-kit 會持續性活化。而 Midostaurin 能抑制 c-kit tyrosine kinase 的磷酸化，並有效抑制其訊息傳遞 (包括 STAT3 以及 STAT5)。

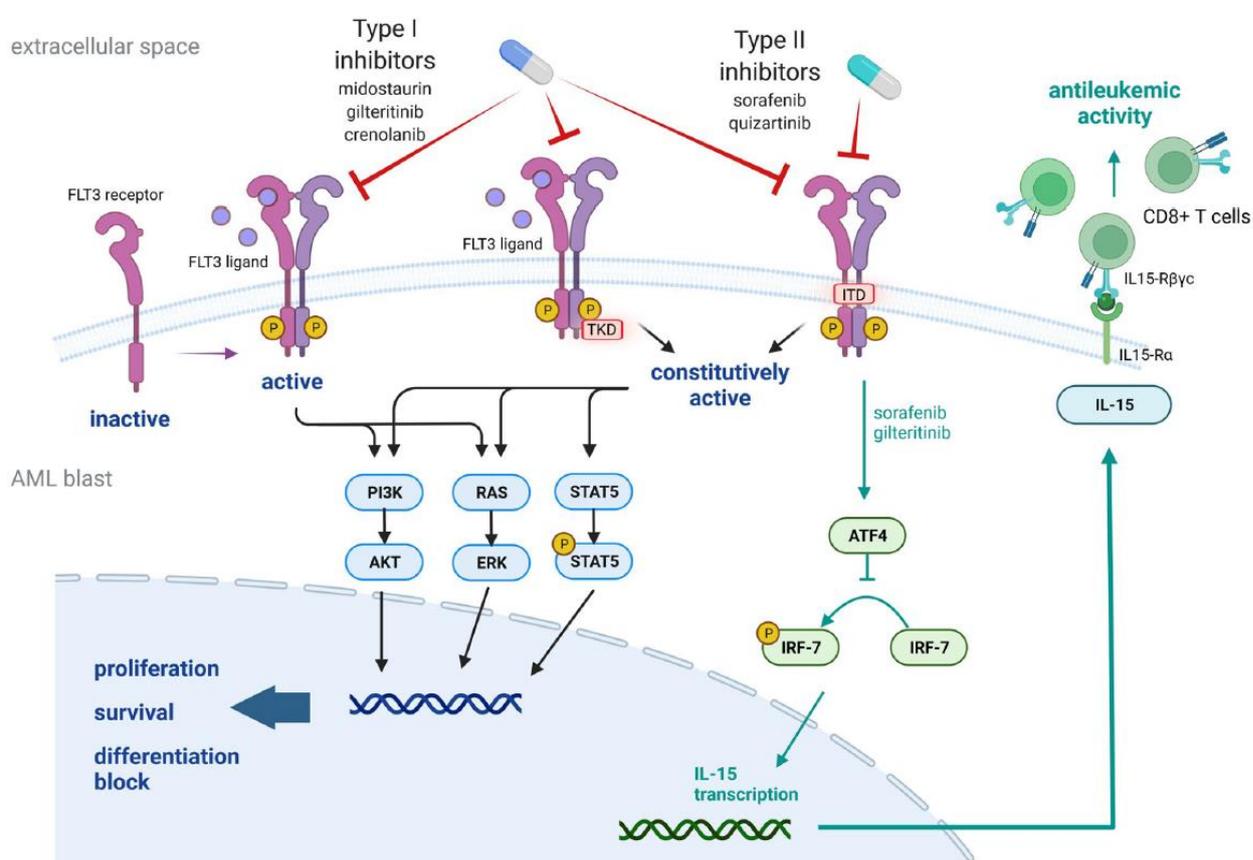


Fig. 1 Mechanism of action of type I and type II FLT3 inhibitors and downstream effects.

## References :

1. Product Information. Rydapt (midostaurin) capsule. Novartis Pharmaceuticals (2017) Available at:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/212608s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212608s007lbl.pdf).
2. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *The New England journal of medicine* 2017;377:454-464. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28644114>.
3. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *The New England journal of medicine* 2016;374:2605-2607.
4. Gotlib J, Gerds AT, Bose P, et al. Systemic Mastocytosis, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(12):1500-1537.  
doi:10.6004/jnccn.2018.0088.
5. Stone RM, Manley PW, Larson RA, Capdeville R. Midostaurin: its odyssey from discovery to approval for treating acute myeloid leukemia and advanced systemic mastocytosis. *Blood advances*. Adv. 2018;2(4):444-453.
6. Biavasco F, Zeiser R. FLT3-inhibitor therapy for prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation [published online ahead of print, 2022 Apr 23]. *International journal of hematology*. 2022;10.1007/s12185-022-03352-6. Doi: 10.1007/s12185-022-03352-6.

### 藥師小叮嚀

1. 此藥品建議隨餐服用。請勿打開膠囊或以任何方式破壞膠囊。葡萄柚汁可能會增加 midostaurin 血漿濃度。如果不能避免同時使用，監測不良反應風險的增加。
2. 此藥品常見的副作用為噁心嘔吐，建議配合預防性的止吐藥品，阻止噁心與嘔吐的症狀發生。
3. 若有新出現肺部相關的症狀如咳嗽、胸悶、及呼吸困難，或是原有肺部疾病的症狀惡化，則須立即通知您的醫師，並尋求醫療協助。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，藥品避免碰觸嬰兒及孕婦。若有生育的考量，停用此藥之後，無論男性及女性都應嚴格實行避孕 4 個月以上。  
若有計畫哺乳的需求，至少需停藥 4 個月以後才可開始哺乳。
6. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
7. 臨床監測：全血球數值、肺功能、心電圖(建議治療前須做基準值的監測)