新藥介紹-
多靶點TKI Ponatinib

江文心 程思偉

一、前言

慢性骨髓性白血病（Chronic Myeloid Leukemia, CML）是一種與費城染色體相關的骨髓增殖性腫瘤，具有三相或雙相臨床病程，從慢性期（Chronic Phase, CP CML，85%的病人在診斷時處於此階段）發展到加速期（Accelerated Phase, AP CML），再進展到末期急變期（Blast Phase, BP CML，特徵類似急性白血病，週邊血液或骨髓含有20%或以上的髓系母細胞、髓外母細胞增殖、週邊血液或骨髓中淋巴母細胞增多），95%的CML病人都存在費城染色體[1]。

急性淋巴性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL）為淋巴系統中造血前驅細胞異常增殖，導致未成熟且無功能的淋巴母細胞數量增加，可分為B細胞ALL及T細胞ALL兩大類，ALL好發於兒童，發生率開始隨著年齡的增長而下降，第二個上升趨勢在60歲開始出現。費城染色體陽性急性淋巴性白血病（Philadelphia Chromosome Positive ALL, Ph+ALL）是B-ALL的基因亞型，可見於25%診斷為ALL的成人，在60歲以上的ALL病人中，40%至50%擁有費城染色體[2]。

在分子標靶治療之前，費城染色體的出現代表的是治療緩解率低，且預後非常差，舉Ph + ALL為例，其中位存活時間僅約9個月[2]，直到針對異常BCR-ABL癌蛋白的酪氨酸激酶抑制劑（Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI）療法引入，Ph + ALL的治療結果才得到顯著改善。儘管如此，仍有部分病人因為抗藥性或無法耐受而無法從中獲益，如T315I突變會使第一代（Imatinib）和第二代（如Dasatinib、Nilotinib）等TKIs無法有效結合，從而導致治療失敗，本文將進一步討論能有效抑制T315I突變型BCR/ABL的第三代TKI Ponatinib。

二、病理機轉

費城染色體[t(9;22)(q34.1;q11.2)]是由第9對染色體的ABL1基因（ABL原癌基因1，非受體型酪氨酸激酶；也稱為Abelson鼠白血病病毒癌基因同源物1）與第22對染色體的BCR基因間發生轉位而形成。ABL基因的斷裂點則具有多樣性，通常位於外顯子a2的上游，而BCR基因存在三個可能的斷裂點區域，其中主要的斷裂點區域（Major Breakpoint Cluster Region）位於外顯子e13與e14的內含子間或外顯子e14與e15的內含

子間，這兩個BCR基因斷裂點與ABL基因的斷裂點融合，會產生兩種稍有差異的BCR-ABL融合基因，分別為較長的e13a2和略短的e14a2轉錄本，這兩種轉錄本均轉譯為210-kD的BCR-ABL1酪氨酸激酶（p210 BCR-ABL1），這是CML最常見的變異，佔95%以上的病例；若斷裂點發生於外顯子e1與e2之間的次要斷裂點區域（Minor Breakpoint Cluster Region），產生的e1a2轉錄本會形成p190 BCR-ABL1酪氨酸激酶，此變異雖在CML中不常見，但卻是約半數Ph+ ALL病例的主要特徵。正常的ABL蛋白是一種非受體酪氨酸激酶，但組成型BCR-ABL1酪胺酸激酶活性顯著增強且會持續活化，進而刺激多條與細胞生長相關的信號傳導路徑，如：RAS/MAPK（Mitogen Activated Protein Kinase）路徑、JAK（Janus Activated Kinase）/STAT路徑、PI3K（Phosphoinositide 3 Kinase）/AKT路徑，進而導致細胞不受控的增殖及抵抗程序性細胞凋亡[3]。

三、Ponatinib

(一) 作用機轉

酪氨酸激酶抑制劑（TKI）透過競爭性地結合於BCR-ABL1的ATP（Adenosine Triphosphate）結合位點，阻斷ATP的結合而能抑制BCR-ABL1活性，阻斷下游信號RAS/MAPK、JAK/STAT、PI3K/AKT等傳導路徑，進而阻止不正常的細胞增生及誘導細胞凋亡。當ABL激酶與TKI結合的位點發生T315I突變，即第315位氨基酸的蘇氨酸（Threonine）殘基替換為異白胺酸（Isoleucine），較大的側鏈結構會產生立體障礙（T315I又稱為「守門者」突變），阻止第一代TKI Imatinib及部分第二代TKI（如Nilotinib和Dasatinib）與BCR-ABL1分子間形成關鍵的氫鍵結構，因而導致耐藥性。Ponatinib則設計成能與該位點結合同時容納體積較大的異白胺酸側鏈，此外，對多種其他BCR-ABL突變（包括E255K、Y253H和G250E突變）亦有抑制活性。Ponatinib是一種口服多靶點TKI，能作用於多種酪氨酸激酶。體外實驗顯示，Ponatinib能有效抑制BCR-ABL（IC50濃度為0.4 nM）及T315I突變型BCR-ABL（IC50濃度為2.0 nM），此外，還能抑制其他與癌細胞增生及發展相關的酪氨酸激酶蛋白，如VEGFR、PDGFR、FGFR、EPH、SRC、KIT、RET、FLT-3和TIE-2（IC50濃度範圍為0.1至20 nM）[4]。

(二)使用劑量與藥物交互作用[4]

Ponatinib起始劑量為45 mg QD，整粒吞服、不可切開或壓碎，可與食物併服或單獨服用，若錯過一個劑量，請在隔天預定時間服用下一個劑量，若3個月內未出現治療反應，考慮停藥。Ponatinib應避免與強效CYP3A抑制劑併用，否則會導致血漿濃度增加而增加發生不良反應的風險，若無法避免則應降低劑量至下一個較低劑量（表一）。CP CML：當達到≤1% BCR-ABL1，降低劑量至15 mg QD，療效不佳時可重新提高劑量至先前耐受的30mg或45mg QD，繼續使用直到使用提高的劑量治療仍療效不彰或出現無

法接受的毒性。

AP CML、BP CML或Ph+ ALL：已達到主要細胞遺傳學反應（Major Cytogenetic Response, MCyR）的加速期CML病人考慮降低劑量，繼續使用直到療效不彰或出現無法接受的毒性為止。

若治療期間發生動脈阻塞事件、心衰竭、肝毒性、胰臟炎及升高的脂肪酶、復發的骨髓抑制等達嚴重不良反應等級，建議停止治療，或是嚴重程度決定中斷用藥再依恢復狀況決定以相同劑量或下一個較低劑量重新開始治療（表一）。

表一、因不良反應而進行的Ponatinib建議劑量降低

Ponatinib 劑量降低	CP CML	AP CML, BP CML及Ph+ ALL
第1階段	30mg QD	30mg QD
第2階段	15mg QD	15mg QD
第3階段	10mg QD	對無法耐受15mg QD者，永久停止Ponatinib治療

(三)臨床研究

PACE試驗[5,6]（Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation）是一多中心、開放標籤的第二期臨床試驗，旨在評估Ponatinib（起始劑量45 mg QD）在Dasatinib或Nilotinib治療產生耐藥性、無法耐受或有BCR-ABL T315I突變的CML或Ph+ ALL成年病人中的療效與安全性。主要試驗終點是CP CML病人在12個月時的主要細胞遺傳學反應（Major Cytogenetic Response, MCyR），包括完全細胞遺傳學反應（CCyR）或部分細胞遺傳學反應（PCyR）；及AP CML、BP CML或Ph+ ALL病人在6個月時的主要血液學反應（Major Hematologic Response, MaHR）。次要終點包括主要分子反應（Major Molecular Response, MMR）、反應時間及持續時間、總生存期（Overall Survival, OS）、無進展生存期（Progression Free Survival, PFS）及安全性。本試驗共收納449位病人，分別為CP CML（n=270）、AP CML（n=85）、BP CML（n=62）、Ph+ ALL（n=32），93%病人先前接受過至少2種批准的TKI，56%病人先前接受過至少3種批准的TKI，且29%病人在進入研究時有BCR-ABL1 T315I突變。

在267名可評估的CP CML病人中（中位追蹤時間為56.8個月），在任何時間，60%達到MCyR（中位數時間2.8個月，12個月內達主要試驗終點MCyR有56%），其中54%達到CCyR（中位數時間2.9個月）、40%達成MMR（中位數時間5.5個月）和24%達成4.5-log分子反應（Molecular Response, MR）。對於達到MCyR的病人，5年內維持MCyR的機率為82%，Kaplan-Meier估計的5年PFS和OS分別為53%和73%。最終，9名（3%）轉化為AP-CML（n = 5）或BP-CML（n = 4），中位轉化時間為6.4個月，在這9名患者中，6名尚未達到MCyR。

在AP CML病人中（中位追蹤時間為32.3個月），MaHR達成率為61%（中位反應時間為0.7個月），其中有47名患者（57%）在治療的前6個月內達成反應（主要終點），其反應持續時間的中位數為12.9個月。此外，MCyR、CCyR和MMR達成率分別為49%、31%和22%，5年的PFS和OS分別為22%和49%。

在BP CML病人中（中位追蹤時間為6.2個月），31%達到MaHR（中位反應時間為1.0個月，中位持續時間為6.0個月）。此外，13%達成MMR、23%達成MCyR、18%達成CCyR，PFS中位數為3.7個月，而3年的OS估計值為9%。

在Ph+ ALL病人中（中位追蹤時間為5.4個月），41%在中位數時間0.7個月達到MaHR（中位持續時間為3.2個月）。此外，47%達成MCyR、38%達成CCyR，中位 PFS為3.0個月，而3年的OS為12%。

為降低動脈閉塞性事件（Arterial Occlusive Events, AOEs）的風險，自2013年10月起實施劑量調整。在選擇性減量後的40個月中，超過90%的已達成MCyR或MMR的慢性期CML仍維持其療效。估算的5年OS為73%。在CP CML中，最常見的治療相關不良事件包括皮疹（47%）、腹痛（46%）、血小板減少（46%）、頭痛（43%）、皮膚乾燥（42%）及便秘（41%），AOEs累積發生率隨時間增加至31%，然而經暴露調整後的新發AOEs發生率在第一年和第五年分別為每100名病人每年15.8例和4.9例，並未隨時間推移而增加。最終的PACE試驗結果顯示，在這群經過多線治療的CP CML病人中，Ponatinib 無論是否進行劑量調整，均能提供持久且具臨床意義的反應。

四、結論

Ponatinib是口服多靶點TKI，能有效抑制 BCR-ABL1激酶活性，特別針對具有T315I 突變的癌細胞，克服此類突變導致的耐藥性。在PACE試驗中，展現了對CP CML、AP CML、BP CML及Ph+ ALL的顯著療效，包括改善血液學及細胞遺傳學反應，並延長患者的無進展存活期和總存活期，為難治性CML和Ph+ ALL提供重要治療選擇。使用期間應根據個別情況調整用藥方案，並密切監控可能的副作用，包括動脈阻塞事件、靜脈血栓栓塞、心臟衰竭及肝臟毒性，出現相關不良反應時，應根據嚴重程度中斷或停止用藥，並評估風險效益來決定是否恢復治療，以兼顧療效與安全性。

五、參考資料

1. Alves R, Gonçalves AC, Rutella S, et al. Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia-From Molecular Mechanisms to Clinical Relevance. Cancers (Basel). 2021 Sep 26;13(19):4820.

2. Dinner S, Gurbuxani S, Rojek AE, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 68, 1078-1102.
3. Jerald Radich. CHRONIC Myeloid Leukemia. Goldman-Cecil Medicine, 170, 1272-1278.e1.
4. Iclusig仿單
5. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2013;369(19):1783-1796.
6. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018 Jul 26;132(4):393-404.