

口服標靶治療 New therapeutic- oral targeted therapy in rheumatology

葉文龍醫生
東華三院綜合診斷及治療中心臨床服務總監
風濕科專科醫生



www.tungwah.org.hk/idmc

內容大綱

1. 類風濕性關節炎的診斷及治療目標
2. 類風濕性關節炎的藥物治療
 - 傳統改善病情風濕藥 (DMARD)
 - 生物製劑 (Biologics therapy)
 - 口服標靶藥物
3. 甚麼是標靶治療?
4. 口服標靶藥物治療在RA的臨床研究結果
5. 現存口服標靶藥物(JAK抑制劑)的應用及注意事項



類風濕性關節炎 (RA) 是一種慢性的自體免疫疾病

英文簡稱RA (Rheumatoid
Arthritis)

一種自體免疫疾病

患者的免疫系統錯誤地攻
擊身體細胞，以致出現
各種症狀

攻擊破壞關節軟骨,造成持
續關節發炎



類風濕關節炎是一種破壞性疾病

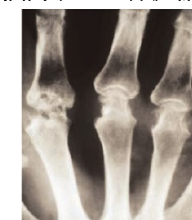
類風濕關節炎的特徵^{1,2}：

- 免疫系統細胞浸潤 (infiltration) 患部關節
- 釋出發炎性細胞激素及降解性媒介物質 (degradative mediators)
- 繼而引發之關節傷害

正常³



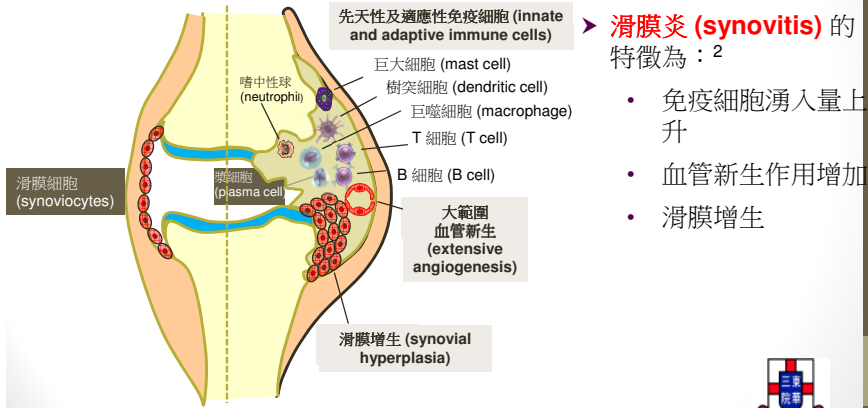
發病六個月以上之類風濕關節炎³



1. McInnes IB, et al. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:429-442; 2. Lee DM, et al. *Lancet.* 2001;358:903-911; 3. Smolen JS, Steiner G. *Nat Rev Drug Disc.* 2003;2:473-488.
3. 翻印自 Macmillan Publishers Ltd: *Nat Rev Drug Disc.* 2003.

類風濕關節炎致病的演進過程

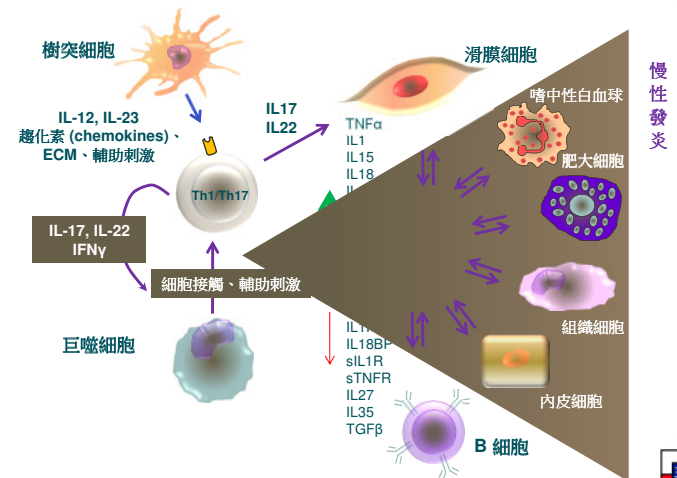
發炎作用會將滑膜轉變成發炎組織，進而侵犯並破壞鄰近的軟骨與骨骼¹



1. Otero M, et al. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:220; 2. Schett G, et al. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2936-2948. 圖片轉載自 Strand V, et al. *Nat Rev Drug Disc.* 2007;6:75-92.



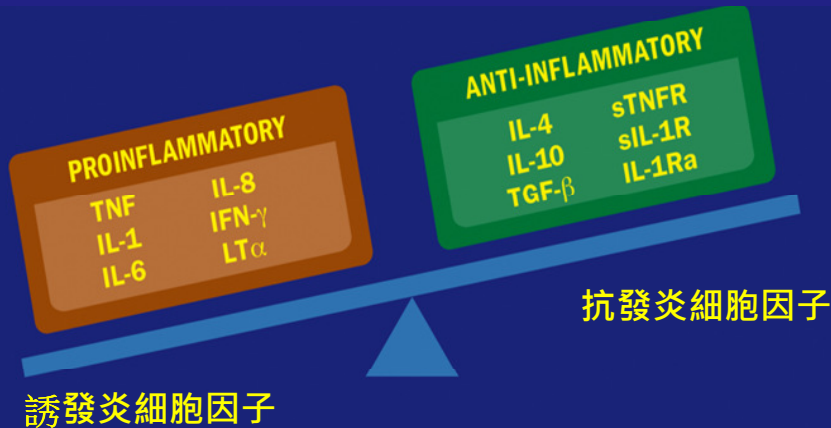
一籃子細胞因子引起發炎性滑膜炎



改編自 McInnes IB. In: Firestein GS, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:376.



細胞因子失衡 會導致類風濕性關節炎

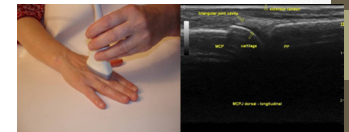
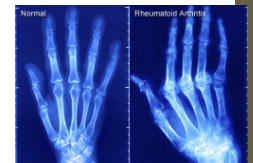


Adapted from Feldmann et al. *Cell.* 1996;85:307-310 and Moreland et al. *Arthritis Rheum.* 1997;40:397-409.

如何診斷類風濕性關節炎？

風濕科專科醫生

- ◆ 完整的內科病史, 身體檢查
- ◆ 血液試驗
 - ◆ 類風濕關節炎因子 (Rheumatoid Factor)
 - ◆ 抗環瓜胺酸抗體 (Anti-CCP)
 - ◆ 發炎指數
 - ◆ 紅血球沉降速率 (ESR)
 - ◆ C 反應蛋白 (CRP)
- ◆ 輔以 X 光、超音波、核磁共振攝影

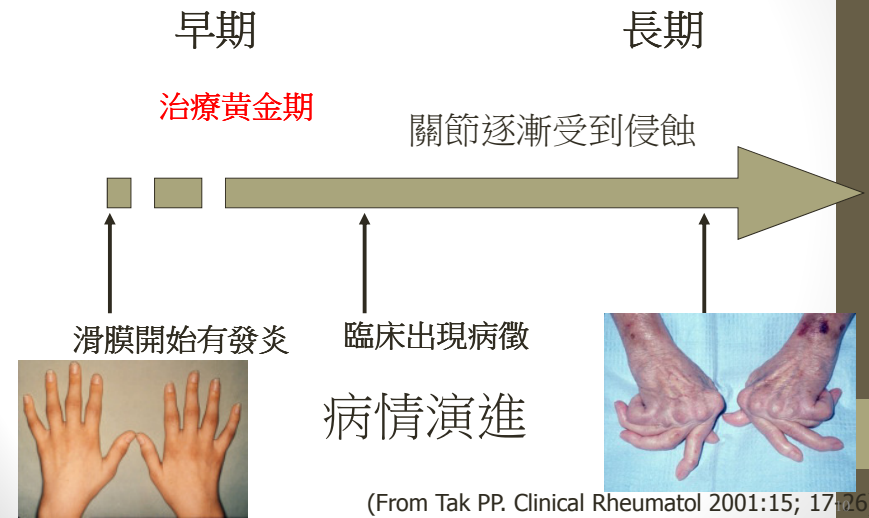


類風濕性關節炎的治療

- 治療黃金期 — **越早越好**
- 控制病情 — **越快越好**

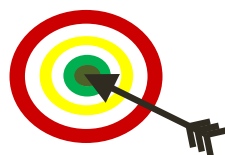


及早治療,把握黃金機會



治療目標

緩解 (remission)
或者
低度疾病活躍度 (low disease activity)



28處關節疾病活躍指數 (DAS 28)

- 觸痛關節之總數
- 腫脹關節之總數
- 紅血球沉降速率
- 整體健康狀態評估

Formulas for DAS 28 calculation

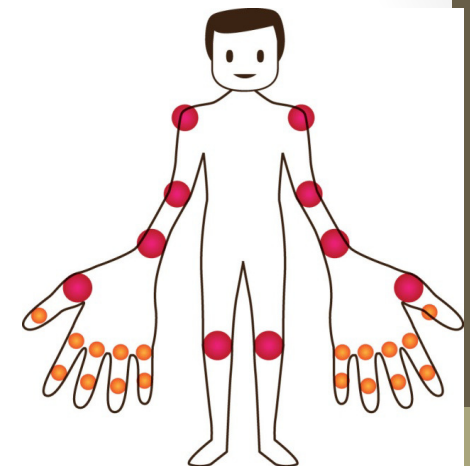
$$0.56 \times \sqrt{\text{TEN28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SW28}}$$

$$+ 0.70 \times \ln \left(\frac{\text{ESR (after 1 hour in mm)}}{10} \right) + 0.044 \times \left(\frac{\text{Patient's assessment in mm}}{10} \right)$$

= DAS 28

Evaluation DAS 28

Current DAS 28	DAS 28: Difference to initial value		
	> 1.2	> 0.6 and ≤ 1.2	≤ 0.6
≤ 3.2	No change	Good improvement	No improvement
> 3.2 & ≤ 5.1	Moderate	Moderate improvement	No improvement
> 5.1	Very active	Moderate improvement	No improvement



RA的治療目標

臨床緩解是非常重要的治療目標

評估方法：28處關節疾病活躍指數（DAS 28）

DAS28指數	意義
<2.6	臨床緩解
2.6-3.1	病情低度活躍
3.2-5.1	病情中度活躍
>5.1	病情高度活躍



類風濕關節炎的藥物治療

傳統治療方案

新治療方案

傳統藥物治療

- 非類固醇抗炎藥 (NSAIDs)
- 改善病情抗風濕藥 (DMARDs)
- 類固醇 (Steroid)

生物製劑治療

- 抗腫瘤壞死因子生物製劑 (anti-TNF biologics)
- 抗白細胞介素-6生物製劑 (anti-IL6 biologics)
- 抗T細胞協同刺激生物製劑 (anti-T cell co-stimulation biologics)
- 抗B細胞生物製劑 (anti-B cell biologics)

口服標靶藥物

- JAK抑制劑

改善病情抗風濕藥的作用

- 可使RA病情緩解和延緩關節破壞的關鍵藥物
- 可控制病情進展、改善關節功能
- 傳統改善病情抗風濕藥起效均較慢
- 一般需四至六星期才開始起效

改善病情抗風濕藥 DMARD

Methotrexate 2.5mg
甲胺喋呤



Hydroxychloroquine
抗瘧疾藥 200mg



Sulphasalazine 500mg
柳氮磺胺吡啶



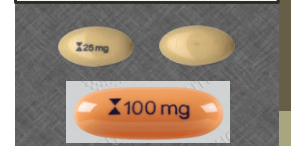
Leflunomide 20mg
來氟米特



Prednisolone
類固醇 5mg

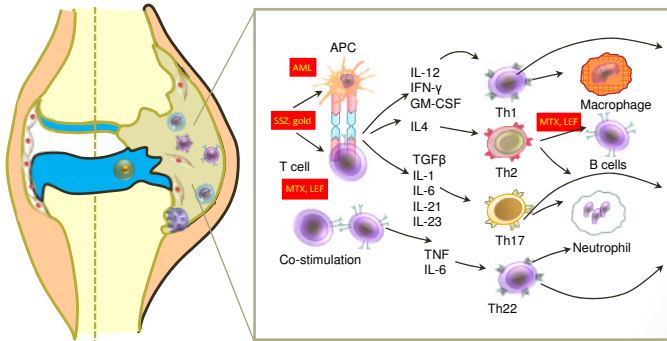


Cyclosporine 環孢素



傳統改善病情抗風濕藥的作用

- 目前對於傳統改善病情抗風濕藥的作用機制
- 不明^{1,2}



AML, antimalarial drugs; APC, antigen presenting cell; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN, interferon; IL, interleukin; Lef, leflunomide; MTX, methotrexate; SSZ, sulfasalazine; TGF, transforming growth factor; Th, T helper cell; TNF, tumor necrosis factor.

1. van Vollenhoven RF. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:531-541; 2. Feely MG, et al. *Exp Opin Pharmacother* 2009;10:2095-2106.

生物製劑

抗腫瘤壞死因子生物製劑 (anti-TNF biologics)



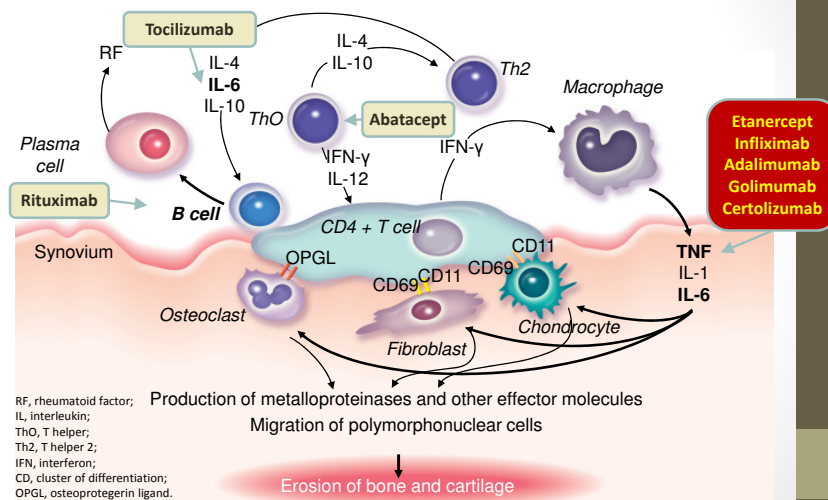
抗T細胞協同刺激生物製劑 (anti-T cell co-stimulation biologics)

抗白細胞介素-6生物製劑 (anti-IL6 biologics)

抗B細胞生物製劑 (anti-B cell biologics)



生物製劑的作用 - 針對細胞外目標

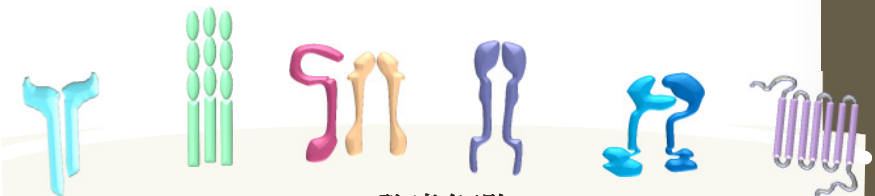


RF, rheumatoid factor; IL, interleukin; ThO, T helper; Th2, T helper 2; IFN, interferon; CD, cluster of differentiation; OPGL, osteoprotegerin ligand.

1. Adapted from Choy EH, Panayi GS. *N Engl J Med*. 2001;344:907-916. 2. Tak P, et al. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:55.

不同生物製劑的作用 - 針對細胞外不同目標

抗白細胞介素-6生物製劑 Tocilizumab ¹ Ustekinumab ²	Adalimumab ³ Etanercept ⁴ Infliximab ⁵ Belimumab ⁶	Anakinra ⁷	Bevacizumab ⁸	Fingolimod ⁹
Type I/II cytokine receptor	抗腫瘤壞死因子	Toll/IL-1 receptors	Receptor tyrosine kinases	Activin/BMP/TGFβ receptors



發炎細胞

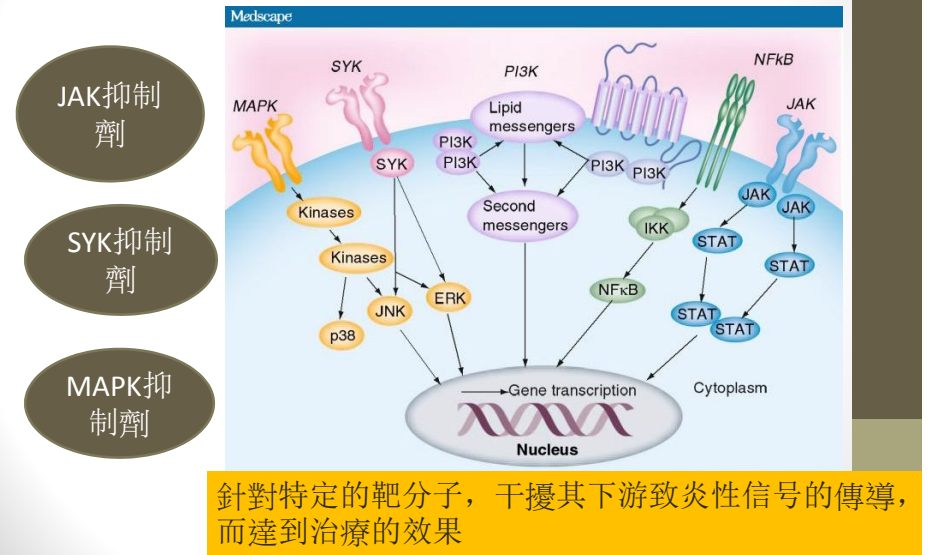
BMP=bone morphogenetic protein; IL=interleukin; TGF=transforming growth factor; TNF=tumor necrosis factor.
1. Actemra® (tocilizumab). Prescribing Information. Genentech, Inc. 2011; 2. Stelara® (ustekinumab). Prescribing Information. Janssen Biotech, Inc. 2011; 3. Humira® (adalimumab). Prescribing Information. Abbott Laboratories. 2011; 4. Enbrel® (etanercept). Prescribing Information. Immunex. 2011; 5. Remicade® (infliximab). Prescribing Information. Janssen Biotech, Inc. 2011; 6. Benlysta® (belimumab). Prescribing Information. Human Genome Sciences, Inc. 2011.; 7. Kineret® (anakinra). Prescribing Information. Biovitrum AB . 2009; 8. Avastin® (bevacizumab). Prescribing Information. Genentech, Inc. 2011; 9. Gilenya® (fingolimod). Prescribing Information. Novartis. 2011.

口服標靶藥物

- 又歸類為新型小分子藥物 (Small Molecules)
- 全新靶向抗風濕藥物
- 基於特定性的治療標靶點而研發、生產的藥物
- 信號傳導抑制劑
- 針對特定的靶分子，干擾其下游致炎性信號的傳導，而達到治療的效果



新型小分子藥物



口服標靶藥物特點

- 分子質量小
- 經化學合成
- 較為穩定
- 口服
- 無抗原性

臨床期試驗研究階段治療RA的新型口服標靶藥物

表 1 臨床試驗階段治療 RA 的主要新型小分子藥物

類別	作用靶點	研究藥物	適應症	研究階段
JAK 抑制劑	JAK3	Tofacitinib	RA, 克羅恩病, 銀屑病	美國食品藥品監督管理局(FDA)批准
		Decemotinib	RA	III
		DNX-04042	-	臨床前階段
		ARN-4079	-	臨床前階段
	JAK1	GLPG-0634	RA	II
		INCB-47986	RA	II
		Filgotinib	RA	II
		SD-900	-	臨床前階段
JAK1, JAK2	Baricitinib	RA	III	
	JAK1, JAK3	ASP-015K	RA, 中重度銀屑病	II b
Syk 抑制劑	Syk	H788	RA, 過敏性哮喘	III
		HMPL-523	RA, SLE	I
p38 MAPK 抑制劑	p38 MAPK	SCIO_469	RA, 克羅恩病, 銀屑病	II
		VX-702	RA, 克羅恩病, 銀屑病	II
IL-12/23 抑制劑	IL-12/23	STA-5326	RA, 克羅恩病	II
CD80 拮抗劑	CD80-CD28	RhuDex	RA	II
Btk 抑制劑	Btk	CG1746	RA	II
CCR1 拮抗劑	CCR1	BMS-817399	RA	II
PDE4 抑制劑	PDE4	Apremilast	銀屑病, RA, DLE	FDA 批准銀屑病 II (RA, DLE)
腺苷 A3 拮抗劑	A3AR	CF101	RA, 銀屑病	II
JNK 抑制劑	JNK	SP600125	RA, 潰瘍性結腸炎	I

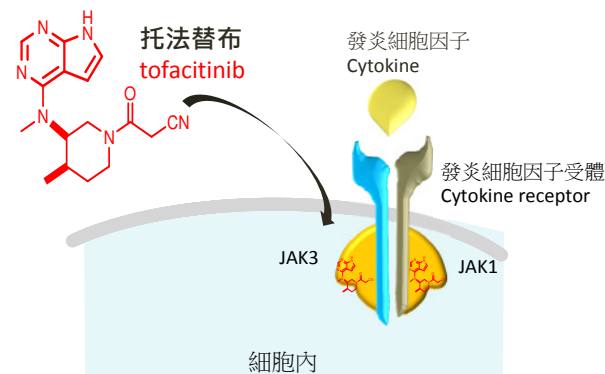
注: JNK: 酪氨酸激酶; Syk: 脾酪氨酸激酶; p38 MAPK: p38 絲裂原活化蛋白激酶; PDE4: 磷酸二酯酶 4; DLE: 盤狀紅斑狼瘡; "-" 表示無此項內容

RA 口服標靶藥物

JAK抑制劑



口服標靶藥物JAK抑制劑 靶向性針對細胞內細胞因子的生產



JAK=Janus kinase.
Shuai K, Liu B. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(11):900-911; Flanagan ME et al, *J Med Chem* 2010; 53:8468-8484

RA中利用JAK路徑 生產的重要細胞因子

Cytokines	JAKs
IL-7	JAK1/JAK3
IL-15	JAK1/JAK3
IL-21	JAK1/JAK3
IL-6	JAK1/JAK2/Tyk2
IFN α and IFN β	JAK1/Tyk2
IL-10	JAK1/Tyk2
IL-12	JAK2/Tyk2
IL-23	JAK2/Tyk2
IL-1 IL-17 IL-18 TGF- β TNF	Jak independent

一群重要的類風濕關節炎發炎細胞因子

類風濕關節炎致病機制中的 重要細胞因子¹

IFN α 及 IFN β

IL-6
IL-7
IL-10
IL-12
IL-15
IL-21
IL-23
IL-1
IL-17
IL-18
TGF- β
TNF

類風濕關節炎中利用JAK路徑 生產的重要細胞因子^{2,3}

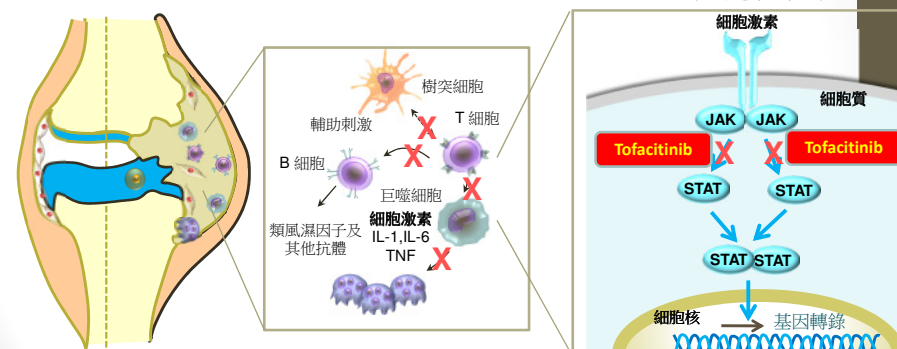
IFN α 及 IFN β

IL-6
IL-7
IL-10
IL-12
IL-15
IL-21
IL-23

IFN=interferon (干擾素); IL=interleukin (介白素); TGF=transforming growth factor (轉化生長因子); TNF=tumor necrosis factor (腫瘤壞死因子).
1. McInnes IB, et al. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:429-442; 2. O'Sullivan LA, et al. *Mol Immunol.* 2007;44(10):2497-2506; 3. Riese RJ, et al. *Best Pract Clin Res Rheumatol.* 2010;24:513-526.

JAK抑制劑的作用 - 靶向性針對細胞內一籃 子細胞因子的生產

類風濕關節炎¹ → 生物製劑直接作用於細胞外目標 → JAK 抑制劑以細胞內訊息傳導路徑為作用對象
細胞內訊息傳導路徑³



IL=interleukin (介白素); STAT=signal transducer and activator of transcription (訊息傳遞及轉錄活化因子); TNF=tumor necrosis factor (腫瘤壞死因子).
1. Smolen JS, Steiner G. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:473-488. 2. Costenbader KH, et al. *J Fam Pract.* 2007;56:S1-S7; 3. Ghoreschi K, et al. *Immunol Rev.* 2009;228:273-287.
圖片改編自 Smolen JS, Steiner G. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:473-488; Costenbader KH, et al. *JFP.* 2007;56:S1-S7; and Shuai K, et al. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:900-911.

口服標靶藥物和生物製劑

抗腫瘤壞死因子生物製劑
TNF- α 抑制劑

抗白細胞介素-6生物製劑
IL-6抑制劑

抗T細胞協同刺激生物製劑

抗B細胞生物製劑



口服標靶藥物

標靶藥物控制細胞內的JAK路徑，更全面覆蓋引致類風濕關節炎的多個細胞激素

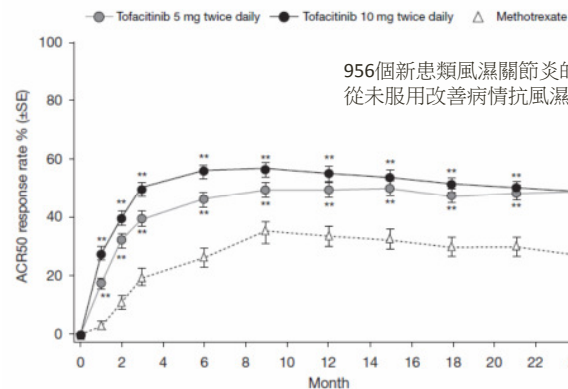
JAK抑制劑 (Tofacitinib 的臨牀研究)

試驗	患者類型	特色	受試患者數	試驗長度
ORAL Standard	對 MTX 反應不良	活性藥物對照 (adalimumab)	717 人	12 個月
ORAL Sync	對 DMARDs 反應不良	施行非生物性 DMARDs 背景療法	792 人	12 個月
ORAL Scan	對 MTX 反應不良	有影像學資料	797 人	24 個月
ORAL Step	對 TNFi 反應不良	對 TNFi 反應不良者	399 人	6 個月
長期延伸	對 DMARDs 反應不良 對 MTX 反應不良 對 TNFi 反應不良	長期資料彙整	4,827 人	60 個月

1. ORAL Sync, Ann Intern Med Aug 2013_Kremer
2. ORAL Standard, NEJM Aug 2012_van Vollenhoven, Fleischmann
3. ORAL Step, The Lancet Feb 2013_Burmester
4. ORAL Scan, A n R Mar 2013_van der Heijde, Fleischmann Arthr Rheum

XEL-FM-1409007

JAK抑制劑 托法替布對比甲胺喋呤的療效



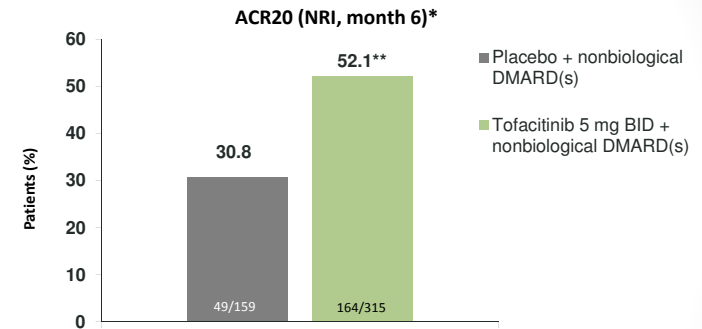
Lee EB. N Engl J Med 2014; 370:2377-2386

Tofacitinib 托法替布治療組的ACR 20於第二週即觀察到顯著療效。

Tofacitinib in combination with traditional DMARDs: ORAL Sync co-Primary Endpoint

JAK抑制劑與其他口服改善病情風濕藥比較

DMARD-IR COMBO-TX



Tofacitinib + DMARDs is significantly more effective at month 6 than DMARDs + placebo

*Patients who did not respond at month 3 were considered not to have responded to treatment for the remainder of the trial, even if they subsequently achieved response after month 3; **p<0.001 vs. placebo

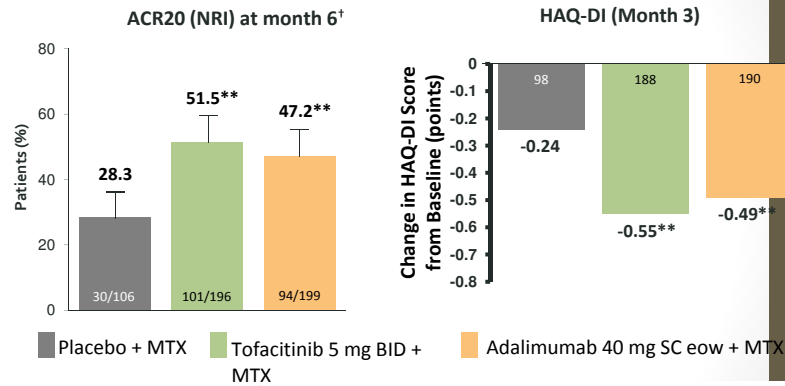
XEL-FM-1409007

Adapted from Kremer et al. Ann Intern Med 2013;159:253-261.

BID, twice daily; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; NRI, non-responder imputation.

臨床效果比其他改善病情風濕藥優勝

Tofacitinib and ADA vs PBO in MTX-IR: ORAL Standard JAK抑制劑與生物製劑及甲胺喋呤比較



This study was not designed for non-inferiority/superiority comparisons between tofacitinib and adalimumab.

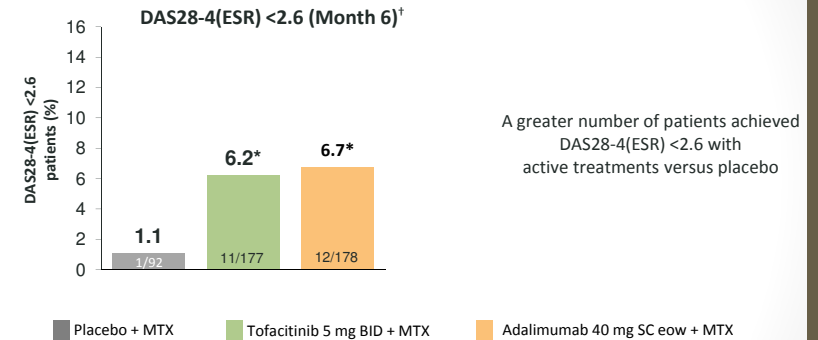
**p<0.001 vs placebo.
†Primary analysis: NRI (with advancement penalty)

ACR, American College of Rheumatology; BID, twice daily; MTX, methotrexate; NRI, non-responder imputation; eow, every 2 weeks; SC, subcutaneous.

Adapted from van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508-519.

臨床效果及病人健康指標評估與生物製劑相約

ORAL Standard: DAS28-4(ESR) <2.6 primary endpoint



A greater number of patients achieved DAS28-4(ESR) <2.6 with active treatments versus placebo

This study was not designed for non-inferiority/superiority comparisons between tofacitinib and adalimumab.

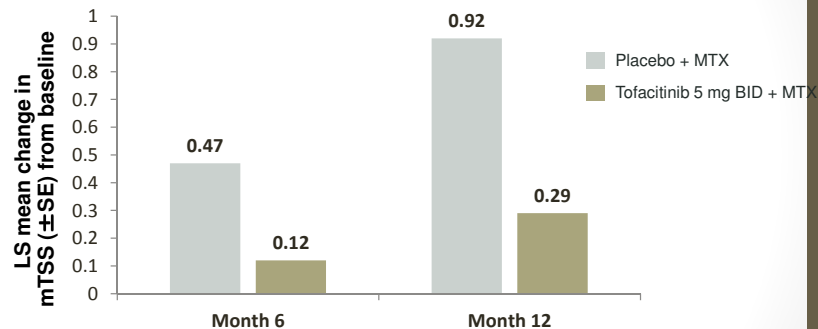
*p<0.05 vs. placebo. †Primary analysis. NRI (with advancement penalty)

Adapted from van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508-519.

DAS, disease activity score; ESR, erythrocyte sedimentation rate; eow, every 2 weeks; SC, subcutaneous

6個月後已有病者達至臨床緩解，與生物製劑相約

ORAL Scan: Δ mTSS JAK抑制劑與甲胺喋呤於影像學上比較



The LSM changes in mTSS in month 6 were 0.12 for 5 mg BID, vs. 0.47 for placebo, P = 0.0792 (non-significant)

BID, twice daily; LS, least squares; mTSS, modified Total Sharp Score; MTX, methotrexate; SE, standard error

*p=0.0558 vs placebo

採用JAK抑制劑後RA關節於X光侵蝕較甲胺喋哈少

JAK抑制劑 (Tofacitinib 托法替布) 的臨床研究小結

- 作用迅速:** 在二週內療效顯著優於傳統疾病修飾抗風濕病藥物 tDMARDs^{1,2}
依據 ORAL Sync 和 ORAL Step studies, Tofacitinib 托法替布治療組的 ACR 20於第二週即觀察到顯著療效。
- 臨床療效近似生物製劑⁴**
依據 ORAL Standard study, 患者獲得顯著之ACR症狀緩解、DAS疾病度緩解以及身體功能改善, 效果近似生物製劑。
- 即使生物製劑使用療效不佳或耐受性不佳, Tofacitinib 托法替布仍有效¹**
依據 ORAL Step study, Tofacitinib 托法替布治療組三個月時達到 ACR20 者為41%, 相對於Placebo 組24%, 有顯著差異。

References :

- ORAL Step, *The Lancet* Feb 2013, Burmester, P454
- ORAL Sync, *Ann Intern Med* Aug 2013, Kremer, Fleischmann, P257
- ORAL Scan, *Arthritis and Rheumatology* Mar 2013, van der Heijde, Fleischmann
- ORAL Standard, *NEJM* 367:6, Aug 9, 2012, Ronald F. van Vollenhoven

口服標靶藥物JAK抑制劑應用

- 托法替布 (Tofacitinib)
 - Xeljanz – 捷抑炎
 - 每日2次，每次一粒
- 第一隻美國食品藥品監督管理局FDA認可的JAK抑制劑
- 口服
- 無需冷藏或注射
- 可單獨或與甲氨喋呤聯合使用
- 不可與生物製劑聯合使用



使用前需注意事項

- 應經風濕科專科醫生評估及建議後使用
- 血液檢測
 - 血常規檢查 (血紅素濃度，白血球數量)
 - 過低者應暫緩使用
 - 肝功能檢測：
 - 不可用於嚴重肝功能受損的患者
 - 中度肝功能受損的患者，劑量應降低至每日一次
 - 腎功能檢測
 - 中度或重度腎功能不全，劑量應降低至每日一次
- 潛伏性結核病檢測
- 過慮性病毒檢測 (肝炎，帶狀皰疹)
- 使用前可考慮疫苗注射，以減低感染風險
- 妊娠用藥分級C。
 - 目前並無任何適當且控制良好的孕婦研究。只有在潛在效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下，才可於懷孕期間使用

使用後建議

- 副作用:
 - 相對不多
 - 常見為腸胃不適,上呼吸道感染等
- 如發生新的感染症，應立即求診，並施以適當的抗菌治療
- 如發生嚴重感染、應即停用

使用後建議之血液監測

- 基礎期監測淋巴球計數，之後亦應每3個月監測一次
- 在基礎期及開始治療4-8週應監測嗜中性白血球計數，之後亦應每3個月監測一次
- 在開始治療約4-8週，應進行脂質參數評估，及接受適當跟進及治療

Monitoring Recommendations ¹⁻²			
	At baseline	4 to 8 weeks	Every 3 months
Lymphocytes	✓		✓
Neutrophils	✓	✓	✓
Hemoglobin	✓	✓	✓
Lipids		✓*	
Liver Enzymes	Routine monitoring of liver tests is recommended		

XEL-FM-1409007

總結

- RA患者在治療關節炎中扮演重要角色
- 及早診斷，越早作出進取性治療，越能減少關節損壞
- 臨床緩解是非常重要的治療目標
- 除傳統改善病情抗風濕藥及生物制劑外，口服標靶藥物是治療RA上嶄新的發展
- 與醫生保持溝通，選擇適合的藥物，共同達至理想治療目標

