

特別專題

# 2018 歐洲克隆氏症及結腸炎組織年會精要暨 Vedolizumab 臨床資料分析

周仁偉<sup>1</sup>, 廖姮晴<sup>2,3</sup>, 徐孟楨<sup>2,3</sup>, 許樂仁<sup>3,4</sup>

1 中國醫藥大學附設醫院胃腸科, 臺中, 臺灣

2 國立台灣大學臨床藥學研究所, 臺北, 臺灣

3 生物醫學編輯部, 臺北, 臺灣

4 社團法人台灣分子醫學會, 臺北, 臺灣

## 壹、前言

歐洲克隆氏症及結腸炎組織 (European Crohn's and Colitis Organization, ECCO) 每年會舉辦一次研討會, 主要探討發炎性腸道疾病 (Inflammatory bowel disease, 以下簡稱 IBD), 例如克隆氏症 (Crohn's disease, 以下簡稱 CD)、潰瘍性結腸炎 (Ulcerative Colitis, 以下簡稱 UC) 等, 目前最新的診斷、治療方法, 以及新發表之治療指引、臨床試驗、回溯性研究等內容, 引領發炎性腸道疾病領域的治療、研究趨勢。此次會議中新的臨床試驗結果以真實世界的數據分析 (Real world analysis), 以及小分子藥物的研究為主, 而細胞激素 (Cytokine) 相關議題相較於前幾年減少。日前被廣泛討論的糞便微生物移植療法 (Fecal microbiota transplantation, FMT), 由於在歐洲被列為組織療法, 較難通過人體試驗倫理委員會 (Institutional Review Board, IRB) 審查, 因此相關研究發表亦較少。

本次內容將分享 2018 年 ECCO 年會新發表之內容精選, 包含診斷及治療指引的更新、新發表之臨床試驗等。

## 貳、發炎性腸道疾病免疫病理機轉

由於發炎性腸道疾病致病原因仍未完全被闡明, 可能與基因、感染、自體免疫導致發炎反應有關。樹突細胞 (Dendritic cell) 是發炎反應起始點, 釋放 IL-22 (Interleukin-22)、IL-17 (Interleukin-17) 等細胞激素在血液中刺激遠端細胞整合素  $\alpha 4\beta 1$  表現, 吸引更多白血球移行致發炎的腸道, 當炎症未能獲得控制, 淋巴結 (lymph node) 中的 T 細胞, 憑藉血液中 S1P (sphingosine-1-phosphate) 的濃度差異, 誘導穿過血液內皮細胞支援。患有 IBD 的病人因無法停止這一連串的發炎反應, 導致腸道長期處於過度發炎的狀態, 因此生物製劑作用就是針對發炎反應路徑 (inflammatory pathway) 中靶點 (target site) 抑制, 而隨著對於發炎反應路徑了解越透徹, 小分子藥物的開發會越來越多。

## 參、最新診斷及治療指引與真實世界的數據分析 (Real World Research)

ECCO 於 2018 預計更新三個治療、診斷指引,

通訊作者: 許樂仁 藥師

電話: 886-2-2351-2311

地址: 100 臺北市中正區忠孝東路二段 14 號 2 樓

目前尚未正式發表，皆為舊有指引的更新版本，包含 IBD 的診斷指引、小兒 UC 的治療指引，以及診斷技術和監測（包含影像學、內視鏡）等<sup>1</sup>。IBD 的治療指引中，強調疾病初期的診斷，以及提前治療、早期治療的可能性，以及藥物治療後的反應評估，和手術治療後與併發症的評估。小兒的 UC 治療指引則強調藥物劑量的計算，以往小兒給藥習慣按照體重計算劑量，因此小兒劑量通常較低的，但部分藥物在 30 公斤以下的小兒代謝較快，因此依據藥物動力學有不同的建議劑量。

真實世界的數據分析 (Real world data analysis) 中，包含美國之 VICTORY 研究<sup>2</sup> 以及英國的 PANTS 研究。其中 PANTS 研究是探討 TNF- $\alpha$  抑制劑若用在 CD 病人，其發展個人化治療的標記，以及相關風險因子探討，也針對年長者族群進行研究<sup>3</sup>，往後陸續會有數據分析的結果出現，大家可以拭目以待。

## 肆、新發表之臨床試驗

Filgotinib 為一 JAK1 選擇性抑制劑，阻斷 JAK 訊息傳遞之發炎反應路徑，原先類似機轉之藥品主要使用要治療類風濕性疾病<sup>4</sup>，其減少全身性與黏膜的發炎相關因子，對於中至重度 CD 病人有治療效果，今年有可能會被核准上市。此藥物可以透過血清中特殊生物標記進行檢測，約在使用藥物兩周後即可進行，提早確認病人是否對藥物有反應，可減少不必要的藥物使用與花費，趁早修正治療方針。此外，PDE-4 抑制劑也可能成為新的小分子藥物選擇，其機轉會抑制發炎細胞裡的 cAMP，抑制 IL-17 與 IL-23，同時增加 IL-10<sup>5</sup>，其中 Apremilast 用於治療 UC 的第二期臨床試驗中，結果顯示可能有

年份	藥品 (商品名)	機轉
1979	Sulfasalazine	抑制腸道 PG 分泌、減少發炎
	Steroid	抑制發炎反應
1998	Infliximab (Remicade®)	1 <sup>st</sup> generation Anti-TNF $\alpha$
2005	Adalimumab (Humira®)	2 <sup>nd</sup> generation Anti-TNF $\alpha$
	Certolizumab pegol (Cimzia®)	2 <sup>nd</sup> generation Anti-TNF $\alpha$
	Golimumab (Simponi®)	2 <sup>nd</sup> generation Anti-TNF $\alpha$
2013	Vedolizumab (Entyvio®)	Anti-intergrin
	Natalizumab (Tysabri®)	Anti-intergrin
2013~2018	Tofacitimab (Xeljanz®)	JAK inhibitor
	Tocilizumab (Actemra®)	Anti-IL-6
	Ustekinumab (Stelara®)	Anti-IL-12, Anti-IL-23

表一. 應用於發炎性腸道疾病的治療方式

治療效果，小分子藥物的發展在未來幾年指日可待。

除了新的藥物治療選擇，舊有藥物的治療評估也是一大考驗，例如許多 CD 病人使用 TNF- $\alpha$  抑制劑治療，並沒有達到預期的效果。有研究將治療失敗的病人進行組織學分析，發現其表現 IL-23 與 TNF- $\alpha$  受體第 2 型的 T 細胞比例增

加，由於此細胞不容易被誘發凋亡，會持續分泌細胞激素 (Cytokine)，使治療效果不佳。若是給予抗 IL-23 單株抗體，這個路徑就會被抑制，因此抑制 IL-23 對於治療失敗的病人而言，被認為扮演重要的角色，也因此出現合併使用 TNF- $\alpha$  抑制劑與抗 IL-17 或抗 IL-23 單株抗體的想法，將來或許會有更多這方面的臨床試驗。

## 伍、Vedolizumab 之臨床資料分析 (Real world data)

早在 1998 年第一個 Anti-TNF $\alpha$  (Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ ) 藥品就已上市，而十年間不僅第二代 Anti-TNF $\alpha$  也陸續開發，還有更多不同靶點的生物製劑上市<sup>6</sup> (表一)，目前台灣使用的主流是 Anti-TNF $\alpha$  製劑 Adalimumab (Humira<sup>®</sup>)、Infliximab (Remicade<sup>®</sup>)、Golimumab (Simponi<sup>®</sup>) 還有 Vedolizumab (Entyvio<sup>®</sup>)，接下來將會針對 Vedolizumab 使用臨床資料分析 (Real world data) 的效果進行介紹。

Vedolizumab 上市前臨床試驗如表二，從 GEMINI phase 1 之後沒有試驗以黏膜修復 (mucosal healing) 當作試驗終點，而黏膜修復是治療 IBD 很重要的預後指標，病人能有較好

的症狀控制，使日後接受手術切除腸器及住院率的機率降低<sup>7</sup>，因此 Vedolizumab 後續做了 VERSIFY phase 3b trial 來檢視對於黏膜修復的效果。

VERSIFY trial 納入族群為中重度 CD 病人，克隆氏症內視鏡評分 (Simple Endoscopic Score, SES-CD) > 7，克隆氏症活動性指標 (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) 220-450，主要終點事件 (primary endpoint) 是內視鏡緩解 (Endoscopic remission) 定義為 SES-CD < 4 分，次要終點事件 (secondary endpoints) 為黏膜修復、內視鏡反應 (Endoscopic response) SES-CD 至少比原先下降  $\geq 50\%$ 、及臨床緩解 CDAI  $\leq 150$ 、副作用等安全性評估。

試驗納入的病人中有 55% 曾經接受過 Anti-TNF $\alpha$  但治療失敗，試驗結果中，主要試驗終點顯示內視鏡緩解率可達 12%，而未曾接受 Anti-TNF $\alpha$  治療者 (Anti-TNF $\alpha$  naïve) 病人效果較好 (20% v.s 6%)，次要試驗終點顯示在第 26 週的內視鏡反應率可達 25%，Anti-TNF $\alpha$  naïve 病人效果仍然較好 (24% v.s 7%)，臨床症狀緩解率也顯示 anti-TNF $\alpha$  naïve 治療效果較好。

	病人群	治療目的	終點事件
GEMINI phase 1	UC	誘導+維持治療	Clinical remission rate, mucosa healing
GEMINI phase 2	CD	誘導+維持治療	Clinical response rate, CRP
GEMINI phase 3	CD	誘導治療	Clinical response
Long term	UC+CD	長期安全性	不良反應、副作用

表二 .Vedolizumab 上市前臨床試驗

而黏膜的修復在大腸不同區段有不同效果，Transverse colon 癒合率最高，達 51%。此篇為第一個針對 CD 病人大腸黏膜癒合的研究，顯示了 Vedolizumab 對於無論先前是否有接受 Anti-TNF $\alpha$  治療都有助於黏膜癒合，且療效和安全性與先前的臨床試驗結果相近。顯示 Vedolizumab 是傳統藥物失效之後，生物製劑的第一選擇。

此外，由於臨床試驗收入的病人群定義狹窄導致外推性不高，加上時間、成本因素無法長期追蹤不良反應，因此我們需要臨床資料庫收入更廣的病人群來確認臨床有效性 (Effectiveness) 以及追蹤更長時間來確認其安全性，最後希望能夠找到預測因子 (predictor) 來預測病人治療效果達到個人化醫療 (personalized medicine) 的目標，總共利用臨床資料庫分析進行四個研究：

- i. Immunomodulator (IMM) + Vedolizumab (VDZ) 的合併治療
- ii. Anti-TNF $\alpha$ +Vedolizumab(VDZ) 的合併治療
- iii. 比較 VDZ 與 Anti-TNF $\alpha$  的有效性
- iv. 比較 VDZ 與 Anti-TNF $\alpha$  的安全性

過去『合併治療』常是指 Anti-TNF $\alpha$ +IMM 或其他機轉生物製劑 + Anti-TNF $\alpha$ ，現在又多了一個新選項是生物製劑 + 生物製劑，而合併治療的效果曾做過兩個試驗分別是 SONIC study<sup>8</sup> 針對 CD 病人和 SUCCESS study<sup>9</sup> 針對 UC 病人合併使用 Infliximab+Azathioprine，顯示合併治療有達到統計學上的顯著效益。但其中一個原因是因為 Infliximab 是老鼠的半合抗體 (chimeric antibody)，有些病人會產生抗藥物抗體 Anti drug antibody(ADA)，因此加上 Azathioprine 能夠補足被減掉的治療效果。

其他生物製劑如 Adalimumab 在 REACT study<sup>10</sup> 和 DIAMOND JCC<sup>11</sup> 都顯示合併 Azathioprine 並沒有治療效果的顯著差異，什麼樣的病人需要合併治療或單用 (monotherapy) 並未有明確答案，臨床上若病人症狀嚴重我們就傾向合併兩種藥物治療，但上述研究顯示其實除了 Infliximab 以外的 Anti-TNF $\alpha$  藥品使用 monotherapy 就能達到效果，多加 Azathioprine 還會提高感染機率。至於 Anti-adhesion 的 vedolizumab 要單用還是需要合併治療還未有研究，因此藉由資料庫分析 (Real world data, RWD) 來為我們解答。(表三)

#### ►合併 Vedolizumab +Immunomodulator(IMM) 的療效<sup>12</sup>

先由 propensity score(PS) 進行 1:1 配對出性質相近的病人進行比較。併用的免疫調節劑 (Immunomodulator, IMM) 為 Methotrexate 或 Thiopurine. 終點事件為 clinical remission、steroid-free remission、Endoscopic remission，其中達到顯著差異的只有 CD 病人的 clinical remission，UC 病人的 steroid free remission，但此結果需要隨機臨床試驗 (Randomized controlled trial, RCT) 輔助證實。

#### ►合併 Vedolizumab +Anti-TNF $\alpha$ 的療效<sup>13</sup>

此為一回溯性病歷對照研究，Combination 定義為 1 個月內停用 Adalimumab 或是三個月內停用 Infliximab 但可測得濃度時使用 Vedolizumab。主要終點事件 Clinical remission(46% v.s 40%, p=0.6) 結果顯示併用

試驗 Trials	VDZ + IMM 合併治療	VDZ + Anti-TNF $\alpha$ 合併治療	比較 VDZ 和 Anti-TNF $\alpha$ 有效性	比較 VDZ 和 Anti-TNF $\alpha$ 的安全性
研究設計 Design	<b>COHORT:</b> Multicenter, US-based consortium (VICTORY)	Retrospective case-control	<b>COHORT:</b> Multicenter, US-based consortium (VICTORY)	<b>COHORT:</b> Multicenter, US-based consortium (VICTORY)
分析 Analysis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cumulative rates of outcome at 12 months</li> <li>Cox hazard model</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1:2 case-control matched for UC or CD</li> <li>Logistic regression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cumulative rates of outcome at 12 months</li> <li>Cox hazard model</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Logistic regression of odd ratio</li> </ul>
終點事件 Endpoints	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinical response &amp; remission</li> <li>Steroid-free response &amp; remission</li> <li>Endoscopic healing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinical response &amp; remission</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinical response &amp; remission</li> <li>Steroid-free response &amp; remission</li> <li>Endoscopic healing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serious infection (SI): antibiotics, hospitalization, discontinuation of VDZ, or death</li> <li>Serious adverse event (SAE)</li> </ul>
顯著研究結果 Significant Results	<p><b>CD 病人</b>  <b>Clinical remission:</b>  VDZ 32% v.s VDZ combo 38%  Adjusted HR: 2.30[1.12,4.74]</p> <p><b>UC 病人</b>  <b>Steroid-free remission:</b>  VDZ 30% v.s VDZ combo 47%  Adjusted HR: 4.10[1.06,15.90]</p>	<p><b>Non-significant</b> when compare VDZ with VDZ+ Anti-TNF<math>\alpha</math></p>	<p><b>CD 病人</b>  <b>Endoscopic healing:</b>  VDZ 50% v.s Anti-TNF<math>\alpha</math> 41%  Adjusted HR: 1.67[1.13,2.47]</p> <p><b>UC 病人</b>  <b>Clinical remission:</b>  VDZ 54% v.s Anti-TNF<math>\alpha</math> 37%  Adjusted HR: 1.54 [1.08,2.18]</p> <p><b>Endoscopic healing:</b>  VDZ 50% v.s Anti-TNF<math>\alpha</math> 42%  Adjusted HR: 1.73 [1.10,2.73]</p>	<p><b>Overall SAE:</b>  VDZ 7.1% v.s Anti-TNF<math>\alpha</math> 13.1%  Odd ratio: 0.51 [0.32,0.82]</p> <p><b>Monotherapy 的 SAE:</b>  VDZ 4.7% v.s Anti-TNF<math>\alpha</math> 14.5%  Odd ratio: 0.29 [0.12,0.73]</p>

表三 .Vedolizumab 資料庫分析研究列表

和單用 Vedolizumab 沒有顯著差異，表示先使用 Anti-TNF $\alpha$  後若要換成 Vedolizumab 不需等到 Anti-TNF $\alpha$  藥物濃度完全排除，直接加上使用不會影響到效果。

#### ►比較 Vedolizumab 和 Anti-TNF $\alpha$ 的有效性<sup>14</sup>

用 PS 配對病人基本特性，觀察 12 個月後的 clinical remission、steroid-free remission、endoscopic healing 效果。在 UC 312 位病人，Vedolizumab 在 clinical remission (54% v.s 34%)，endoscopy healing (50% v.s 42%) 都達到顯著差異。在 CD 584 位病人，只有 endoscopy healing (50% v.s 41%) 有顯著差異，若依部位區分，Colonic or ileocolonic 在三個 endpoint 都有達到顯著好處，isolated small bowel disease 則都沒有達到顯著。

#### ►比較 Vedolizumab 和 Anti-TNF $\alpha$ 的安全性<sup>15</sup>

主要終點事件為嚴重感染 (Severe infection, SI) 及嚴重不良反應 (Severe adverse effect, SAE)，在 vedolizumab 組有較高比例使用過 2 種以上 Anti-TNF $\alpha$  製劑，單用 Vedolizumab 組的 SI 和 overall SAE 較使用 Anti-TNF $\alpha$  顯著減少，但若 Vedolizumab+IMM+steroid 反而會使副作用有增加的趨勢。

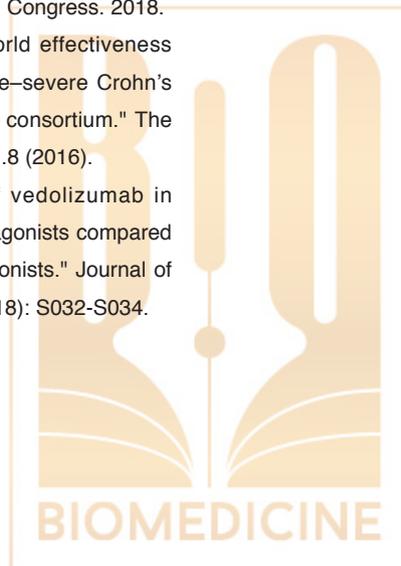
另外針對安全性的研究還有公開性試驗暴露 (Open label exposure, OLE) study & 上市後安全性調查 (post market safety study, PMS)<sup>16</sup> 都顯示曾使用過 Anti-TNF $\alpha$  者 SAE 較多，在 OLE study 中為 29% v.s 38% 而在 PMS study 中為 9.8% v.s 12.4%，因副作用而停止用藥的比率為 13.6 v.s

16.7%。所有結果都顯示 Anti-TNF $\alpha$  naïve 病人治療效果會比較好且副作用較少。

## 參考文獻

1. ECCO guidelines current review. <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-science.html> (accessed on Apr. 2018)
2. Dulai PS, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016 Aug;111(8):1147-55.
3. Personalising Anti-TNF Therapy in Crohns Disease (PANTS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088449> (accessed on Apr.2018)
4. Namour F, et al. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Filgotinib (GLPG0634), a Selective JAK1 Inhibitor, in Support of Phase IIB Dose Selection. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Aug;54(8):859-74.
5. Rieder F, et al. The selective phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast and phosphodiesterase 3/4 inhibitor pumafentrine reduce clinical score and TNF expression in experimental colitis in mice. *PLoS One.* 2013;8(2):e56867.
6. Narula, Neeraj, David T. Rubin, and Bruce E. Sands. "Novel Therapies in Inflammatory Bowel Disease: An Evaluation of the Evidence." *The American Journal of Gastroenterology Supplements* 3.3 (2016): 38.
7. Neurath, Markus F., and Simon PL Travis. "Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review." *Gut* (2012): gutjnl-2012
8. Colombel, Jean Frédéric, et al. "Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease." *New England Journal of Medicine* 362.15 (2010): 1383-1395.
9. Panaccione, Remo, et al. "Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis." *Gastroenterology* 146.2 (2014): 392-400.
10. Khanna, Reena, et al. "Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial." *The Lancet* 386.10006 (2015): 1825-1834.
11. Matsumoto, Takayuki, et al. "Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial." *Journal of Crohn's and Colitis* 10.11 (2016): 1259-1266.

12. Allegretti, Jessica R., et al. "Predictors of clinical response and remission at 1 year among a multicenter cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab." *Digestive diseases and sciences* 62.6 (2017): 1590-1596.
13. Ben-Horin, S., et al. "Safety, efficacy and pharmacokinetics of vedolizumab in patients with simultaneous exposure to an anti-tumour necrosis factor." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 47.8 (2018): 1117-1125.
14. Bohm, M., S. Varma, and M. Fischer. "Comparative effectiveness of vedolizumab and tumour necrosis factor-antagonist therapy in Crohn's disease: A multicentre consortium propensity score-matched analysis." *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) Congress*. 2018.
15. Dulai, Parambir S., et al. "The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate–severe Crohn's disease: results from the US VICTORY consortium." *The American journal of gastroenterology* 111.8 (2016).
16. Cohen, R., et al. "Dop005 Safety of vedolizumab in patients naïve to treatment with Tnf antagonists compared with patients with prior use of Tnf antagonists." *Journal of Crohn's and Colitis* 12.supplement\_1 (2018): S032-S034.



# 生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL