台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 14. No. 01

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電 話：（04） 36060666-4029 傳 真：（04） 25362258
◆ 2023 年 02月號 【雙月刊】◆

目 錄

家庭藥師
Family Pharmacist

醫藥專欄

抗新生血管內皮因子藥物用於年齡相關性黃斑部退化的臨床用藥介紹

王雅萍 藥師 撰稿

前言

年齡相關性的黃斑部退化（Age-related macular degeneration, AMD）是先進國家 50 歲以上人口失明的主要原因，目前在美國就有超過 800 萬人患有老年性黃斑病變，而且預期到 2020 年會有超過 50% 都是屬於晚期的老年性黃斑病變[1]，這跟不可逆的失明息息相關。由於年齡相關性的黃斑部退化是視網膜中央區域的一種進行性慢性疾病，發病率隨著年齡的增加而增加，目前影響全球 8.69% 的人口，預期 2040 年將有 2.88 億的人口患有此疾病[2]，這也是目前臨床研究上不停探討其病理生理學的主要原因，期能藉由研發更有療效的藥物來延緩疾病的進程。

疾病生理學

年齡相關性的黃斑部退化（Age-related macular degeneration, AMD）有兩種形式，依照是否產生脈絡膜新生血管區分為乾性及濕性兩種類型，乾性 AMD 的臨床成因為黃斑部上的細胞萎縮而造成視力退化，占比為 85-90%；濕性 AMD 則是因為不正常的血管增生影響到黃斑部，而導致視網膜感光細胞異常，造成影像扭曲歪斜，占比為 10-15%。 濕性 AMD 與視力喪失有高度相關，晚期的新生血管性 AMD 以脈絡膜新生血管所導致的後遺症為其主要特徵[3]。

抗新生血管內皮因子藥物

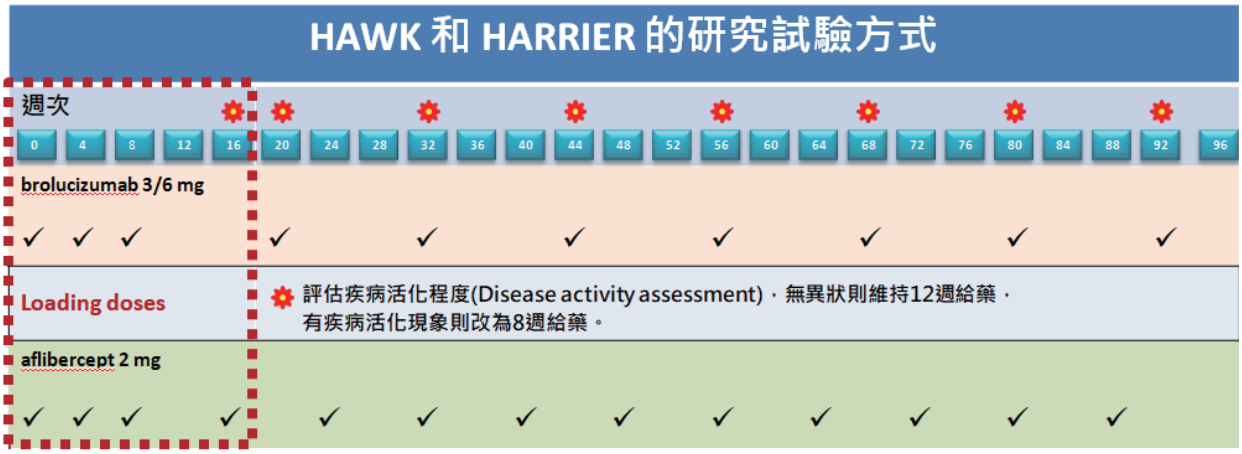
Vascular Endothelial Growth Factor（VEGF）是目前認為導致異常血管在視網膜下增生的生長因子，因此給予抗 VEGF 藥物能減少異常血管的生長，減緩其滲漏，有助於減緩視力喪失並改善視力。玻璃體內注射抗新生血管內皮因子藥物，是將 Anti-VEGF 藥物直接注射至玻璃體內，但操作過程須避免感染且容易引起黃斑部水腫，必須重複多次注射來獲得治療效益，目前健保局核准的 Anti-VEGF 藥物有 ranibizumab（Lucentis）跟 aflibercept（Eylea）[4]。Ranibizumab 是由大腸桿菌細胞中經 DNA 重組技術所製成之擬人化單株抗體片段， 能夠與血管內皮生長因子 A（VEGF-A）結合，來抑制新生血管增生，可用於治療濕性年齡相關性黃斑病變年齡[5]、糖尿病性黃斑部水腫及視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害與惡化。Aflibercept 為一種可溶性誘餌接受體，會與 VEGF-A 及 PlGF（胎盤生長因子）結合，以抑制 VEGF 受體的結合與活化。

在一個針對玻璃體內注射抗新生血管內皮因子（Anti-VEGF）的臨床試驗中[6]，隨機分配 660 名患者，其中 224 名給予 aflibercept 2.0 mg； 218 名給予 bevacizumab 1.25mg； 218 名給予 ranibizumab 0.3 mg，每四週施打一次，主要終點為一年之視力平均變化，試驗結果則以平均視敏度（mean visual-acuity letter score）的改善來呈現（視敏度區為 0-100，分數越高表示視力越好，100 為最佳）。 平均視敏度的改善結果為 aflibercept 13.3： bevacizumab 9.7：ranibizumab 11.2 ，但再進一步分析發現，若原本之視敏度為 78~69 則平均改善為 aflibercept 8.0：bevacizumab 7.5：ranibizumab 8.3；若原本之視敏度低於 69，則平均改善為 aflibercept 18.9：bevacizumab 11.8：ranibizumab 14.2 ，也就是說玻璃體內注射 aflibercept、bevacizumab 及 ranibizumab 皆能改善病患黃斑水腫之視力，若初始視力損失為輕度時，三個藥品的治療效益沒有明顯差異，反之若初始視力水平較差時，aflibercept 在改善視力方面更為有效

目前，還有一個新的抗新生血管內皮因子的藥物 brolucizumab（Beovu），它是一種擬人化單株單鏈 Fv（scFv）抗體片段，以重組 DNA 技術在大腸桿菌（Escherichia coli）細胞中產生，再藉由血管內皮生長因子 A（VEGF-A）路徑增加的訊號傳遞程度，影響病理性眼部血管生成和視網膜水腫。Brolucizumab 能以高度親合力與多種 VEGF-A 異構體（如：VEGF110、VEGF121 和 VEGF165）結合，進而阻止 VEGF-A 與其受體 VEGFR-1 和 VEGFR-2 結合，並藉由抑制 VEGF-A 的結合，來抑制內皮細胞增生，進而減少病理性血管新生和降低血管滲透性[7]。由於頻繁的注射是濕性 AMD 患者放棄治療的常見原因，因此這個藥的優勢就是朝向在 loading phase 之後，拉長給藥間隔為 12 週給藥時，依舊能不影響療效，有效的維持患者視力。

在兩項針對濕性血管新生型 AMD 病人的第 III 期試驗（HAWK 與 HARRIER）[8]中，以隨機分配、多中心、雙盲、活性對照來評估 brolucizumab 的療效與安全性（圖一）。共 1,817 位病人在這些試驗中接受治療達兩年（1,088 位接受 brolucizumab 治療；729 位接受 aflibercept 治療）。病人年齡範圍從 50 至 97 歲，平均年齡為 76 歲。兩個試驗收納未曾接受過眼內注射 anti-VEGF 治療的病人。在 HAWK 中，病人以 1：1：1 的比例隨機分配接受下列給藥療程：最初 3 個月每個月給藥一次後，每 12 或 8 週（q12w/q8w）投予 brolucizumab 3 mg；最初 3 個月每個月給藥一次後，每 12 或 8 週（q12w/q8w）投予 brolucizumab 6 mg；最初 3 個月每個月給藥一次後，固定每 8 週（q8w）投予 aflibercept 2 mg。在 HARRIER 中，病人以 1：1 的比例隨機分配接受下列給藥療程：最初 3 個月每個月給藥一次後，每 12 或 8 週（q12w/q8w）投予 brolucizumab 6 mg；最初 3 個月每個月給藥一次後，固定每 8 週（q8w）投予 aflibercept 2 mg。在兩項試驗中，經過最初 3 個月每個月給藥一次後（ 第 0、4 和 8 週），醫師會根據視力和解剖學參數評估疾病活性，以決定 brolucizumab 組病人之後治療間隔的時間。醫師在

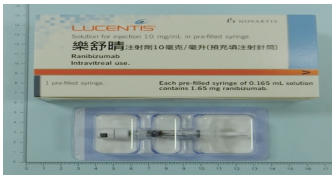
第 16 週和第 20 週評估疾病活性，若無疾病活性，則每 12 週接受治療，若出現疾病活性則每 8 週治療。之後疾病活性的評估主要在每次預訂回診治療時進行，回診評估時若出現疾病活性，即調整為 8 週治療間隔，轉換為每 8 週治療的病人會持續以每 8 週治療直到試驗結束。試驗的主要療效指標為自基期至第 48 週的最佳矯正視力（BCVA） 變化量，測量方式為早期治療糖尿病視網膜病變試驗（ETDRS）字母數。在兩項試驗結果中，brolucizumab （將 12 週或每 8 週給藥療程的病人合併分析）與 aflibercept 2 mg（ 每 8 週給藥）的療效相當。在第一年中觀察到的視力增加可維持到第二年。HAWK 和 HARRIER 均達到了 BCVA 非劣效性的主要終點。在 HAWK 中，6 mg brolucizumab、3 mg brolucizumab 和 3 mg aflibercept 的 BCVA 平均變化量分別為 6.6、6.1 和 6.8 個字母。在 HARRIER 中，6 mg brolucizumab 和 aflibercept 的 BCVA 平均變化量分別為 6.9 和 7.6 個字母。在 2 項試驗中，BCVA 平均變化量的增益都保持到第 96 週。在解剖學結果方面，與 aflibercept 相比，brolucizumab 組患者從基線到第 16 周和第 48 周，中心亞區厚度的減少明顯更大，並且這種差異在第 96 週時仍然存在。與 aflibercept 相比，brolucizumab 組在第 16、48 和 96 週時出現視網膜內或視網膜下液的患者明顯減少。在第 16 週時，brolucizumab 組與 aflibercep 相比，給予 6 mg brolucizumab 的患者被判定為具有疾病活動性的患者顯著減少，總結在此臨床試驗中，brolucizumab 的耐受性良好並符合治療期間之安全性評估。



圖一、 HAWK 與 HARRIER 第 III 期試驗研究方式

三個藥品的比較如表一，brolucizumab 的主要優勢在於維持劑量為 8-12 週，而 Aflibercept 的維持劑量是間隔 8 週，ranibizumab 則視臨床反應間隔為 4-12 週。患者對頻次拉長後的順從性會比較好，頻次間隔拉長也表示使用的藥品數量較少，總藥費相對較低，但目前 brolucizumab 尚未有健保給付，臨床使用只能自費給予。

商品名	Beovu 倍優視 ®	Eylea 采視明	Lucentis 樂舒晴
成分	Brolucizumab 6mg/vial	Aflibercept 4mg/vial	Ranibizumab 1.65mg/syringe

外觀			
作用機轉	抑制血管新生		
TFDA	血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變（wAMD）。	1. 血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變（wAMD）。 2. 中央視網膜靜脈阻塞（CRVO）續發黃斑部水腫所導致的視力損害。 3. 糖尿病黃斑部水腫（DME）所導致的視力損害。 4. 分支視網膜靜脈阻塞（BRVO）續發黃斑部水腫所導致的視力損害。 5. 治療病理性近視（pathological myopia, PM）續發的脈絡膜血管新生（choroidal neovascularization, CNV）所導致之視力損害。	
健保規範	尚未取得健保給付	限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請，且未曾申請給付 dexamethasone 眼後段植入劑者或 verteporfin（DME 及 CRVO 除外）。 wAMD: 每眼給付以 14 支為限。CRVO、BRVO: 每眼最多給付 7 支。 DME: 每眼給付以 8 支為限。CNV: 每眼最多給付 3 支。	
使用劑量	Loading dose 1-3: 6mg Q4W Maintain dose 4- : 6mg Q8-12W	Loading dose 1-3: 2mg Q4W Maintain dose 4- : 2mg Q8W	0.5mg Q4W
不良反應	Common Ophthalmic: Blurred vision（1% to 10%）, Cataract（4% to 7%）, Conjunctival hemorrhage（6%）, Pain in eye（3% to 5%）, Vitreous floaters（3% to 5%） Serious Hematologic: Arterial thrombosis（4.5%） Immunologic: Hypersensitivity reaction（2%） Ophthalmic: Endophthalmitis（1%）, Raised intraocular pressure（2% to 4%）, Retinal detachment（1%）, Retinal vascular occlusion, Retinal vasculitis	Common Ophthalmic: Conjunctival hemorrhage（12% to 31%）, Corneal erosion（2% to 7%）, Pain in eye（4% to 13%）, Vitreous floaters（1% to 8%） Serious Cardiovascular: Myocardial infarction Hematologic: Arterial thrombosis（Up to 6.4%） Immunologic: Hypersensitivity reaction（Less than 1%） Neurologic: Cerebrovascular accident Ophthalmic: Cataract（Up to 19%）, Endophthalmitis（Less than 1%）, Raised intraocular pressure（2% to 9%）, Retinal detachment（Less than 1%）, Retinal pigment epithelial detachment（3% to 5%）, Retinal tear（Less than 1%）, Vitreous detachment（2% to 8%）	Common Ophthalmic: Conjunctival hemorrhage（47% to 74%）, Conjunctival hyperemia（26%）, Iritis（23%）, Pain in eye（10% to 35%）, Vitreous floaters（7% to 27%） Serious Hematologic: Arterial thromboembolism（Treatment for up to 6 to 24 months, 0.8% to 5.6%; treatment up to 3 years, 10.8%） Neurologic: Cerebrovascular accident（0.2% to 4.8%） Ophthalmic: Endophthalmitis（Up to 2%）, Injury of conjunctiva, Conjunctival erosion（3.6%）, Injury of conjunctiva, Conjunctival retraction（1.6%）, Leaking filtering bleb（5.9% to 9%）, Raised intraocular pressure（7% to 24%）, Reduced visual acuity, Retinal detachment（Less than 0.1%）, Rhegmatogenous retinal detachment, Vitreous hemorrhage（5% to 5.2%）

表一、 抗新生血管內皮因子藥物比較表

結語

年齡相關性的黃斑部病變是一種會導致失明的嚴重性疾病，正隨著世界人口日漸老化的程度而越來越普遍，現代醫學已經逐漸朝向藉由分子生物學的相關理論與技術，來發展臨床治療的藥物。期能藉由臨床研究的持續進步，來幫助嚴重狀態晚期病患視力的恢復，並能進一步預防此疾病惡化程度的加速。

參考資料

1.Rama D. Jager, M.D., William F. Mieler, M.D., and Joan W. Miller, M.D. Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2008;358:2606-17.

2.Magdalena Musiał-Kopiejka, Katarzyna Polanowska, Dariusz Dobrowolski, Katarzyna Krysik, Edward Wyl˛egała, Beniamin Oskar Grabarek and Anita Lyssek-Boro´n. The Effectiveness of Brolucizumab and Aflibercept in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 230

3.Alfaro DV, Liggett PE, Mieler WF, Quiroz-Mercado H, Jager RD, Tano Y, eds. Age-related macular degeneration: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

4. 全民健康保險藥品給付規定（110/6/20） https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46

5.Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355（14）:1419-1431

6.The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema N Engl J Med 2015;372:1193-203.

7.Beovu 藥品仿單 http://dlweb01.tzuchi.com.tw/tchw/lphqryChinese/DesktopModules/WesternMedicine/ViewAttachment.aspx?H=TC&D=IBROL&P=DL

8.Dugel, P.U.; Koh, A.; Ogura, Y.; Jaffe, G.J.; Schmidt-Erfurth, U.; Brown, D.M.; Gomes, A.V.; Warburton, J.; Weichselberger, A.; Holz, F.G.; et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2019, 127, 72—84.

醫藥專欄

骨髓纖維化新藥介紹 -Pacritinib

郭芳瑜 藥師 撰稿

前言

骨髓纖維化（Myelofibrosis，簡稱 MF）是一種罕見的骨髓增生性腫瘤，好發年齡約在 65 至 70 歲之間，其初期症狀並不明顯，顯著的臨床表徵包含脾臟腫大、肝臟腫大、貧血、骨痛、白血球及血小板計數異常，其餘表現包含疲憊、搔癢、夜間盜汗、體重減輕等。有高達 20% 的骨髓纖維化患者在轉化為急性骨髓性白血病後死亡，而其他死亡原因包括心血管併發症血小板減少後可能導致的出血和感染。

骨髓纖維化主要是因為基因突變導致骨髓間質中的纖維細胞不正常增生，造成用來造血的骨髓組織被增生的纖維細胞所取代，是一種骨髓增生性疾病。骨髓纖維化可分成續發性與原發性，續發性骨髓纖維化為真性紅血球增多症及原發性血小板增多症衍生而來，原發性骨髓纖維化約有 60 至 65% 是因為 JAK2（Janus kinase 2）基因突變傳遞過多訊號而導致，另有 20 至 25% 的病人也被發現 CALR 的基因突變，而 5% 病人被發現有 MPL 基因突變。

隨著疾病的發展，當病患症狀負擔增加時，建議引入支持性治療，包含輸血支持、抗纖維蛋白溶解劑、造血生長因子支持等。對於中高危險的骨髓纖維化患者，目前可能根治的唯一治療方法是異體骨髓幹細胞移植，但要有合適的捐贈者，且考量到患者年齡層通常偏高，此療法也有較高的排斥及感染風險，因此並非人人都能適合此項治療。目前臨床上藥物的選擇有 Ruxolitinib、Fedratinib，但副作用與骨髓抑制有關，需要在嚴重血小板減少症的情況下來減量或停用，因此對於血小板計數 <50 × 10^9/L 的患者，參加臨床試驗一直是異體骨髓幹細胞移植以外的唯一治療建議。而此情況在 2022 年 2 月 28 日 FDA 批准 Pacritinib 被批准用於血小板計數 <50 × 10^9/L 的患者後有所改變，故本文將探討 Pacritinib 用於治療血小板計數 <50 × 10^9/L 的患者，以及血小板計數 ≥50 × 10^9/L 且之前接受過 Ruxolitinib 或 Fedratinib 之患者之療效 [1]。

藥物治療

美國食品暨藥物管理局（FDA）已於 2022 年 2 月 28 日核准 Pacritinib 用於治療伴有嚴重血小板減少的骨髓纖維化患者，其餘臨床常用的藥物包括 JAK Inhibitors 及 Hydroxyurea。JAK Inhibitors 的簡易比較將列於表一，以下將詳細介紹這幾種藥物：

（一）Ruxolitinib ：

Ruxolitinib 是一種具有選擇性的 Janus 激酶（JAKs）JAK1 與 JAK2 的抑制劑，於

2011 年獲批用於治療中高危險骨髓纖維化成年患者[1]。這些激酶可媒介許多對造血作用及免疫功能極為重要之細胞激素與生長因子的傳遞作用。JAK 會促使 STATs（訊息傳導與轉錄活化因子）磷酸化及活化，接著 STATs 進到細胞核內聚集，調節細胞內的機能，從而產生調節基因表現的作用。JAK-STAT 路徑失調會引發多種癌症，並會增強惡性腫瘤細胞的增生能力與存活能力。Ruxolitinib 可抑制 JAK-STAT 傳遞，進而影響多項細胞激素及生長因子作用，透過調控基因表現，進而影響到造血功能及免疫功能。

在開始使用 Ruxolitinib 治療前應先進行血球計數檢測，因為大多數患者使用後出現三級以上貧血或血小板減少[1]。且應每 2-4 週監測一次全血球計數，直到劑量穩定為止，之後亦應視臨床需要進行檢測。Ruxolitinib 的起始劑量是根據血小板計數來給予，如下表二，對血小板計數介於 50 × 10^9/L 和 100 × 10^9/L 之間的患者，由於現有的資料有限，因此無法提供起始劑量方面的建議，這類患者的最高建議起始劑量為 5 毫克每日兩次，之後並應小心調整劑量。可依據病患血液相及安全性與療效的表現來調整劑量，當血小板減少時的給藥建議如表三，當血小板計數低於 50 × 10^9/L 或絕對嗜中性白血球計數低於 50 × 10^7/L 時，應中斷治療[2]。

在 COMFORT-I 三期試驗中，42% 的患者在 24 周時有 ≥35% Spleen Volume Reduction（SVR），在 COMFORT-II 試驗中，28% 的患者在 48 周時有 ≥35% Spleen Volume Reduction。在 COMFORT-I 中，接受 Ruxolitinib 治療的 46% 患者在第 24 週時觀察到總症狀評分（mTSS）減少 ≥50%[1]。

表一：用於治療骨髓纖維化 JAK Inhibitors 的簡易比較

	Ruxolitinib	Fedratinib	Pacritinib
作用機制	JAK1, 2 inhibitors	JAK2 and FLT3 inhibitors	JAK2, IRAK1, and FLT3 inhibitors
適用族群	2011 年 11 月 16 日批准用於治療對 Hydroxyurea 反應不足或不耐受的中度或高危 MF 或真性紅細胞增多症成年患者	2019 年 8 月 16 日批准用於治療成年中度或高危 MF 患者	2022 年 2 月 28 日批准用於治療 MF 和血小板計數 <50 x 10^9/L 的患者
試驗結果（≥35% 的 SVR）	24 周有 42% 的患者 48 周有 28% 的患者	400 mg QD 有 6% 患者 500 mg QD 有 40% 患者	400 mg QD 有 19% 患者 200 mg BID 有 22% 患者
副作用	三級以上貧血 或血細胞減少	Wernicke-like encephalopathy 貧血、血小板減少症	出血、腹瀉、QT 間期延長和血栓形成

FLT3: Fms-Like Tyrosine Kinase 3; IRAK1: Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 1

表二：Ruxolitinib 的建議起始劑量

血小板計數	起始劑量
>200 × 10^9/L	20 毫克每日口服兩次
100 × 10^9/L 和 200 × 10^9/L	15 毫克每日口服兩次

表三：血小板減少時的給藥建議

血小板計數	血小板計數下降時的劑量				
	25 毫克每日兩次	20 毫克每日兩次	15 毫克每日兩次	10 毫克每日兩次	5 毫克每日兩次
	新劑量	新劑量	新劑量	新劑量	新劑量
100 至 125 × 10^9/ 升	20 毫克每日兩次	15 毫克每日兩次	不變	不變	不變
75 至低於 100 × 10^9/ 升	10 毫克每日兩次	10 毫克每日兩次	10 毫克每日兩次	不變	不變
50 至低於 75 × 10^9/ 升	5 毫克每日兩次	5 毫克每日兩次	5 毫克每日兩次	5 毫克每日兩次	不變
低於 50 × 10^9/ 升	停藥	停藥	停藥	停藥	停藥

（二）Fedratinib ：

Fedratinib 是一種 JAK2 選擇性抑製劑，在 2019 年 FDA 批准用於治療患有中度或高危險原發性或繼發性骨髓纖維化的成年患者，可當作一線治療或在 Ruxolitinib 治療後使用。但 Fedratinib 的使用與嚴重的 Wernicke-like encephalopathy 有關，此為一種急性神經系統疾病，有時甚至能致命，對此 FDA 已經給予黑盒子警告，並且需要在治療前監測維他命 B1 水平，當治療期間懷疑出現 Wernicke 腦病，應立即停用並開始注射維他命 B1，並持續監測直到症狀消失或改善。其餘可能發生副作用包含貧血、中性粒細胞減少症、血小板減少症、噁心嘔吐 [1]。

在血小板計數 ≥50 × 10^9/L 的患者中，口服 400 mg 每天一次。如果錯過服藥時間，則於次日給藥時間再服用，不要同時服用兩劑來彌補錯過的劑量。服用 Fedratinib 後產生不良反應可調降劑量，如果不能耐受 200 mg 每天一次，則停用 Fedratinib[3]。

在三期 JAKARTA 試驗中，與安慰劑相比，36% 患者在 400 mg QD Fedratinib 治療下有 ≥35% 的 SVR，40% v 患者在 500 mg QD Fedratinib 治療下有 ≥35% 的 SVR[1]。

（三）Hydroxyurea：

Hydroxyurea 可緩解中度脾腫大和其他異常表徵，如血小板增多或白血球增多。對於不適合異體骨髓幹細胞移植或不適合 Ruxolitinib 或 Fedratinib 的患者，Hydroxyurea 是一種可接受的治療選擇。Hydroxyurea 初始劑量為每隔一天 500 至 1000 mg ，根據每半週或每週一次的全血細胞計數結果調整劑量直至劑量穩定，然後根據臨床指徵進行劑量調

整。Hydroxyurea 可改善骨髓纖維化患者的脾腫大、血小板增多、白血球增多、骨痛、發熱或瘙癢。副作用包括血細胞減少、皮膚黏膜潰瘍、腹瀉、周圍神經病變、皮膚癌、潛在的致畸性和罕見的嚴重甚至致命肺毒性病例 [4]。接受 Hydroxyurea 治療的 PMF 患者中有 40% 的患者脾臟體積減少了 ≥ 50%，且反應平均持續一年 [6]。

（四）Pacritinib：

Pacritinib 可以選擇性抑制 JAK2、IRAK1 和 CSF1R，因此避免了抑制 JAK1 帶來的潛在副作用，例如損害血小板生成。JAK-STAT 路徑在細胞增殖、分化和存活扮演重要的角色，四種 JAKS（JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2）結合不同的受體，影響信號傳導。在骨髓纖維化中，持續活化的 JAK- STAT 路徑一直都被認為是疾病發生的主要驅動因素，大多數的骨髓纖維化患者獲得 JAK2 驅動因子突變（JAK2V617F 約佔 60%、鈣網蛋白基因突變約佔 30%、血小板生成素受體突變約 5%），所有這些都有助於 JAK-STAT 介導的炎症級聯反應和造血作用失調。也有一些研究指出在骨髓纖維化中，TLR/ Myddosome/ IRAK-1 介導的炎症反應和發病機轉有關聯。當 TLR ligand 受到 IL-33 或 alarmins 活化而啟動此途徑時，使 NF κ B 開始轉錄、活化 p38、磷酸化 STAT3/5，啟動一連串持續性的炎症級聯反應。這些細胞激素不會因 JAK1/2 抑製而消失，因此 IRAK1 代表了一種獨特骨髓纖維化發病機制的途徑，而與 JAK 信號傳導無關。Pacritinib 被認為可以透過抑制兩種不同的途徑，JAK-STAT 和 TLR/Myddosome/IRAK1，導致抑制 NF κ B 和下游炎症級聯反應，以減少脾腫大和骨髓纖維化症狀。

口服 Pacritinib 容易被吸收而不易受食物影響，在給藥後約 4 至 5 小時達到最大血漿濃度，平均排除半衰期為 27.7 小時，主要代謝途徑有 CYP3A4 和膽汁排泄，血漿蛋白結合率為 98.8%。在有中度和嚴重肝功能損害的患者中，與健康志願者相比，Pacritinib 的暴露量分別降低了 36% 和 45%。綜合來自試驗中的藥物動力學及藥效學研究，包含三期的 PERSIST-1 及 PRSIST-2 試驗，Pacritinib 的推薦劑量為 200 mg BID，此劑量有較低總體症狀評分及減少較多脾臟體積 [1]。

Pacritinib 臨床研究說明

Pacritinib 的後期開發包含兩個三期試驗，2013 年開始的 PERSIST-1 和 2014 年開始的 PERSIST-2。PERSIST-1 試驗中基於劑量調查，在 100 至 600mg QD 中，顯示 400mg QD 為最佳結果。然而在 PERSIST-2 試驗中，增加了 200mg BID，以改善潛在耐受性。在 2016 年 2 月，由於擔心 Pacritinib 治療患者因顱內出血、心衰竭和心臟驟停可能對生存和死亡產生不利影響，FDA 全面暫停了 Pacritinib 的臨床試驗，但在一項回顧性文獻顯示這可能與受試者本身有心血管事件或有出血風險有關，同時也奠定預防和管

理出血的劑量調整基礎，試驗於 2017 年 1 月繼續。然而，PERSIST- 2 的最終數據並未證明 Pacritinib 的生存率較差，因為 Pacritinib 200 mg BID 的死亡率最低。表四提供了 PERSIST-1 和 PERSIST-2 試驗的簡述，表五提供試驗的療效總結 [1]。

PERSIST-1 針對中高危險的骨髓纖維化患者，將患者隨機以 2:1 接受 Pacritinib 400 mg QD 或 BAT 治療，BAT 可以是除了 JAK2 抑制劑以外的藥物，也可以是獨自使用、合併使用、持續或間斷使用，甚至是純粹觀察而不治療。試驗的初始終點是 24 周時脾臟體積減少 ≥35% ，第二終點是 24 周時總體症狀評分減少 ≥50% 的患者比例。PERSIST-1 共納入 327 名患者，Pacritinib 組 220 名，BAT 組 107 名。最常使用的 BAT 是 Hydroxyurea（57% 患者），BAT 組中 26% 的患者只有觀察而沒有治療。Pacritinib 的中位持續治療時間為 15.6 個月，BAT 為 5.9 個月；中位 6.3 個月後，BAT 組 84% 的患者轉至 Pacritinib 組。與 BAT 相比，Pacritinib 400 mg QD 可顯著且持久地減少脾腫大 [1,5]。

PERSIST-2 針對中高危險的骨髓纖維化及中度至嚴重血小板減少症患者（≤100 × 10^9 /L），將患者以 1:1:1 的比例隨機分配至 Pacritinib 200 mg BID，Pacritinib 400 mg QD，或 BAT（任何醫生選擇的治療，包括 JAK1/2 抑製劑）。聯合 Pacritinib 和 BAT 組的共同主要終點是在 24 週通過 MPN-SAF TSS v2.0 實現 ≥35% SVR 和 TSS 減少 ≥50% 的 ITT 療效人群中患者的比例。除了合併的 Pacritinib 數據外，還分別評估了 Pacritinib 200 mg BID 和 400 mg QD 與 BAT，探索性終點包括血液學參數和患者報告的結果，而選擇 200 mg BID 用於進一步的臨床開發，而現在是 Pacritinib 的批准劑量。

表四：評估 Pacritinib 治療骨髓纖維化的三期試驗總結

試驗名稱（ID）人數	試驗設計、關鍵標準	介入	結果
PERSIST-1（NCT01773187）N = 327	隨機對照研究 中高風險骨髓纖維化 可觸及的脾腫大 ≥5 cm 在左肋緣下方 沒有接受 JAK2 抑制劑治療	隨機 2:1 ✓ Pacritinib 400 mg QD ✓ BAT（excluding JAK1/2 抑制劑）	主要 SVR 次要 TSS
PERSIST-2（NCT02055781）N = 311	隨機對照研究 中高風險骨髓纖維化 血小板計數 ≤100 × 10^9 /L 可觸及的脾腫大 ≥5 cm 在左肋緣下方	隨機 1:1:1 ✓ Pacritinib 400 mg QD ✓ Pacritinib 200 mg BID ✓ BAT（excluding JAK1/2 抑制劑）	共同重要 SVR、TSS

BAT: Best Available Therapy; SVR: Spleen Volume Reduction; TSS: Total Symptom Score

表五：Pacritinib 二期和三期試驗的療效總結

	24 周的 SVR	24 周的 TSS	24 周的血液學參數
PERSIST-1 / Pacritinib 400 mg QD vs BAT			
ITT	Pacritinib vs BAT: 19% （42/220） vs 5% （5/ 107）; P = 0.0003	Pacritinib vs BAT: 19% （19/100） vs 10% （5/48）; P = 0.24	從 RBC TD 轉為 TI 的患者比例 25% （9/36） vs 0% （0/ 16）; P = 0.043
platelets <50 x 10^9 / L	Pacritinib vs BAT: 23% （8/35） vs 0% （0/16）; P = 0.045	Pacritinib vs BAT: 27% （3/11） vs 0% （0/5）; P = 0.51	
PERSIST-2 / Pacritinib 200 mg BID vs BAT			
ITT	Pacritinib vs BAT: 22% （16/74） vs 3% （2/72）; P = 0.001	Pacritinib vs BAT: 32% （24/74） vs 14% （10/72）; P = 0.01	從 RBC TD 轉為 TI 的患者比例 22% （8/ 36） vs 9% （3/35） 臨床改善患者貧血比例 25% （11/44） vs 12% （5/41）
platelets <50 x 10^9 / L	Pacritinib vs BAT: 29% （9/31） vs 3% （1/32）	Pacritinib vs BAT: 23% （7/31） vs 13% （4/32）	

ITT: Intent-To-Treat; TD: Transfusion Dependency; TI: Transfusion Independency

結語

嚴重的血小板減少症是骨髓纖維化的一個共同特徵，並且與縮短的生存期相關。然而，患者的治療選擇卻極為有限，因為 Ruxolitinib 和 Fedratinib（治療骨髓纖維化的 JAK 抑製劑）不適用於血小板計數 <50 × 10^9/L 的患者。Pacritinib 是一種有效的激酶抑製劑，對 JAK2 和 IRAK1 具有高度特異性，但對 JAK1 沒有特異性，並且有可能通過抑制兩種不同的途徑 JAK/STAT 和 TLR/ Myddosome/ IRAK1 發揮臨床活性。在臨床試驗中，Pacritinib 已證明與 BAT 相比，骨髓纖維化患者（包括嚴重血小板減少症患者）的脾腫大顯著和持久的減少並改善了症狀控制，並且無論血小板計數如何，骨髓纖維化患者的安全性都可接受。因此 FDA 於 2022 年 2 月 28 日 Pacritinib 被批准用於治療骨髓纖維化和嚴重血小板減少症患者，為這些患者提供醫療價值。

參考文獻

1.John Mascarenhas: Pacritinib for the treatment of patients with myelofibrosis and thrombocytopenia, Expert Review of Hematology 2022, 15:8, 671-684, DOI: 10.1080/17474086.2022.2112565

2. 捷可衛 JAKAVI®（Ruxolitinib）仿單

3.Inrebic （fedratinib） [prescribing information]. Summit, NJ; Celgene Corporation; November 2021.

4.Ayalew Tefferi, Richard A Larson, Alan G Rosmarin. Management of primary myelofibrosis. Oct 07, 2022.

5.Srdan Verstovsek, Ruben Mesa, Moshe Talpaz; Retrospective analysis of pacritinib in patients with myelofibrosis and severe thrombocytopenia .September 23, 2021.

6.Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. 2010;89（12）:1233. Epub 2010 Jun 22.