

治疗类风湿关节炎药物——Filgotinib

严頔钦^{1,2}, 王茜¹, 方翼^{1*}

1. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044; 2. 北京大学医学部药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191

【摘要】 Filgotinib是治疗对一种或多种改善病情抗风湿药(DMARDs)反应不佳或不耐受的中重度活动性类风湿关节炎(RA)成人患者的JAK1抑制剂,于2020年9月24日由欧洲药品管理局(EMA)和日本厚生劳动省(MHLW)批准上市。大量临床研究表明,Filgotinib对RA的疗效明确、安全性和耐受性良好。本文对Filgotinib的药理作用及作用机制、临床药代动力学、临床疗效、安全性、用法用量及药物相互作用等方面进行综述,同时介绍了临床研究最新进展,旨在为RA的创新临床治疗提供参考。

【关键词】 Filgotinib; 类风湿关节炎; JAK1抑制剂

【中图分类号】 R969.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)07-0018-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.004

A drug for rheumatoid arthritis—Filgotinib

YAN Di-qin^{1,2}, WANG Qian¹, FANG Yi^{1*}

1. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100083, China

【Abstract】 Filgotinib is a JAK1 inhibitor for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Filgotinib was approved by the European Medicines Agency (EMA) and the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) of Japan on 24 Sept 2020. Numerous clinical studies have demonstrated the clear efficacy, safety and tolerability of Filgotinib in RA. This article reviews the pharmacological effects, clinical pharmacokinetics, clinical efficacy, safety, dosage, and drug interactions of Filgotinib, and introduces the latest advances in clinical research, aiming to provide a reference for innovative clinical treatment of RA.

【Key words】 Filgotinib; rheumatoid arthritis; JAK1 inhibitor

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病,可发生于任何年龄。RA的临床表现为对称性多关节受累,包括关节痛、肿胀、发红,甚至活动范围受限。其病理生理学特点为滑膜炎和血管翳,逐渐导致关节骨和软骨的破坏^[1-2]。流行病学调查显示,RA的全球发病率为0.5%~1.0%,中国大陆地区发病率为0.42%,男女患病比率为1:4^[3]。改善病情抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)是RA治疗的基石,包括传统合成DMARDs(conventional synthetic DMARDs,

csDMARDs)、靶向合成DMARDs(targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs)和生物制剂DMARDs(biologic DMARDs, bDMARDs),而tsDMARDs目前仅指酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂。国内外RA诊疗指南均推荐JAK抑制剂用作RA的二线治疗^[3-4]。

Filgotinib(商品名:Jyseleca[®])是由Gilead公司研发的一种JAK1抑制剂。2020年9月24日,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和日本厚生劳动省(Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW)批准Filgotinib用于治疗对一种或多种

*通信作者:方翼,博士,主任药师、教授,研究方向:生物技术药物早期临床研究。E-mail: phaseistudy@163.com

DMARDs 反应不佳或不耐受的中重度活动性 RA 成人患者。本文从 Filgotinib 的药理作用及作用机制、药代动力学、临床疗效评价、安全性评价、用法用量和药物相互作用等方面进行综述,同时介绍了临床研究最新进展,旨在为 RA 的临床治疗提供参考。

1 药理作用及作用机制

JAK-信号转导和转录激活子(signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路参与多种细胞因子的下游信号转导,与广泛的自身免疫和炎症性疾病包括 RA 的发病机制相关。JAK-STAT 通路由四种非受体蛋白——酪氨酸激酶(JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2)和七种无活性的细胞质蛋白——信号转导和转录激活子(STAT1~4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6)组成。在信号通路中,JAK 与 I/II 型细胞因子受体结合促进自身和 STAT 磷酸化,导致 STAT 二聚化和核易位,从而调节靶基因的转录^[5-6]。其中 JAK 家族中的 JAK1、JAK2 和 JAK3 分别在介导炎症细胞因子信号、骨髓和红细胞生成、免疫稳态和淋巴细胞生成中起重要作用。因此 JAK1 选择性抑制剂理论上可以避免 JAK2 介导的贫血、粒细胞减少、血小板减少等血液学不良反应^[7]。且有研究表明 JAK1 抑制可能是 JAK 抑制剂在免疫炎症性疾病中发挥体内疗效的主要原因^[8]。

Filgotinib 是 JAK 家族中的一种 ATP 竞争性可逆抑制剂,通过阻断 STAT 的磷酸化和激活来调节这些信号通路。在生化分析中,Filgotinib 选择性地抑制 JAK1 的活性(比对 JAK2、JAK3 和 TYK2 的效力高 5 倍以上)。在人全血分析中,Filgotinib 剂量依赖性地抑制 JAK1 相关的 IL-6 诱导的 STAT1 磷酸化(IC_{50} : 629 nmol/L),但对 JAK2 相关的粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)诱导的 STAT5 磷酸化没有影响^[7]。在体外试验中,Filgotinib 的主要代谢物 GS-829845 的活性比 Filgotinib 低约 10 倍,同时表现出类似的 JAK1 选择性抑制活性(IC_{50} : 11.9 μ mol/L)^[9]。

2 药物代谢动力学

3 项在 RA 患者中的 III 期临床试验(FINCH 1、

FINCH 2 和 FINCH 3)^[10-12]药物代谢动力学分析显示口服 Filgotinib 吸收迅速,多次给药后分别于 2~3 和 5 h 观察到 Filgotinib 和 GS-829845 的血浆峰浓度(C_{max})分别为 2.15 和 4.43 μ g/mL。每日给药 1 次后,Filgotinib 和 GS-829845 分别在 2~3 d 和 4 d 内达到稳态浓度,稳态曲线下面积(AUC_{tau})分别为 6.77 和 83.2 μ g/(mL·h)。Filgotinib 与 GS-829845 与人血浆蛋白的结合率较低(分别为 55%~59% 和 39%~44%),两者均是 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)转运体的底物。Filgotinib 在体内被广泛代谢,主要通过羧酸酯酶 2(carboxylesterase 2, CES2),次要通过羧酸酯酶 1(carboxylesterase 1, CES1)形成主要代谢产物 GS-829845。9.4% 和 54% 的 Filgotinib 和 GS-829845 最终经尿液排泄,4.5% 和 8.9% 的 Filgotinib 和 GS-829845 最终经粪便排泄。Filgotinib 和 GS-829845 的平均终末半衰期分别约为 7 和 19 h。

在欧洲开展的一项健康成人受试者中的 I 期临床试验^[13]和在 RA 患者中的 II a 期临床试验^[14]显示,Filgotinib、主要代谢物 GS-829845 的暴露量药时曲线下面积(AUC)和 C_{max} 在健康成人受试者和 RA 患者中相似,在治疗剂量范围内与剂量成正比且 GS-829845 的暴露量比母体药物 Filgotinib 高 13 倍,表明 RA 疾病状态和联合用药[尤其是甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)]对 Filgotinib 的药代动力学无任何影响。此外,年龄、轻度肾功能损害[肌酐清除率($CrCl$) ≥ 60 mL/min]和轻中度肝功能损害(Child-Pugh A 或 B)对 Filgotinib 的药物代谢动力学无临床相关影响,但在中度($CrCl$ 30~60 mL/min)或重度($CrCl$ 15~30 mL/min)肾功能损害患者中,Filgotinib 和 GS-829845 的暴露量增加,总暴露量分别为健康受试者的 1.4 和 3.5 倍^[15-16]。

3 临床疗效评价

Filgotinib 的临床疗效主要由 3 项 III 期临床试验确证。试验的主要终点是在第 12 周(FINCH 1 和 2)或第 24 周(FINCH 3)达到美国风湿病学会 20% 改善(20% improvement in American College of Rheumatology criteria, ACR20)的受试者比例,次要终点包括在第 12 周达到 C 反应蛋白计算的 28 关节疾病活

动指数 (disease activity score based in 28 joints with C-reactive protein, DAS28-CRP) ≤ 3.2 (低疾病活动度) 的受试者比例、健康评估问卷-残疾指数 (health assessment questionnaire disability index, HAQ-DI) 评分相对于基线的变化以及第24周达到 DAS28-CRP < 2.6 (疾病缓解) 的受试者比例等^[17]。

FINCH 1 (NCT02889796) 试验^[10] 是一项为期52周的随机、双盲、活性药物和安慰剂对照的多中心Ⅲ期临床试验, 共纳入1755例对MTX反应不佳的RA患者。患者随机接受口服Filgotinib 100 mg (FIL100) 或200 mg (FIL200) 每日1次 ($n=480$ 和 475)、皮下注射阿达木单抗 (Adalimumab, ADA) 40 mg 每2周1次 ($n=325$) 或安慰剂 ($n=475$), 此外均同时接受MTX稳定背景治疗。在第24周, 接受安慰剂治疗的患者被重新随机分配至接受FIL100或FIL200每日1次, 直至第52周。在第12周时, FIL200、FIL100、ADA和安慰剂组达到ACR20患者比例分别为76.6%、69.8%、70.8%和49.9% (FIL100和200组相对于安慰剂组均 $p < 0.001$), 达到 DAS28-CRP ≤ 3.2 的患者比例分别为49.7%、38.8%、43.4%和23.4% (FIL100和200组相对于安慰剂组均 $P < 0.001$, FIL200组相对于ADA组 $P < 0.001$)。试验结果表明Filgotinib治疗MTX反应不佳的RA的有效性和FIL200相对于ADA的非劣效性。在52周的治疗期间, 监测到FIL100和FIL200的疗效持续存在^[18]。

FINCH 2 (NCT02873936) 试验^[11] 是一项为期24周的随机、双盲、安慰剂对照的多中心Ⅲ期临床试验, 纳入了449例对1种或多种bDMARDs反应不佳或不耐受的中重度活动性RA。患者随机接受口服FIL100、200 每日1次 ($n=153$ 和 148) 或安慰剂 ($n=148$), 此外均同时接受csDMARDs稳定背景治疗。在第12周时, FIL200组 (66.0%) 和 FIL100组 (57.5%) 达到ACR20的患者比例明显高于安慰剂组 (31.1%; $P < 0.001$), 亚组分析显示在先前暴露于3种或更多bDMARD的患者中达到ACR20的比例分别为70.3%、58.8%和17.6%。此外在第12周时FIL200、FIL100和安慰剂组HAQ-DI相对于基线的平均变化分别为-0.55、-0.48和-0.23 ($P < 0.001$), 达到 DAS28-CRP ≤ 3.2 的患者比例分别为40.8%、

37.3%、15.5% ($P < 0.001$)。试验结果表明Filgotinib显著改善了对 ≥ 1 种bDMARDs反应不足或不耐受的活动性RA患者的临床反应和身体功能。

FINCH 3 (NCT02886728) 试验^[12] 是一项为期52周的随机、双盲、活性药物对照的多中心Ⅲ期临床试验, 1252例RA患者以2:1:1:2的比例随机分配至FIL200 + MTX组、FIL100 + MTX组、FIL200单药治疗组或MTX单药治疗组。在第24周时, 接受FIL200+MTX (81.0%, $P < 0.001$) 和 FIL100+MTX (80.2%, $P = 0.017$) 的患者达到ACR20的比例显著高于MTX (71.4%), 然而FIL200组 (78.1%) 和MTX组在ACR20反应率方面没有显著差异。接受FIL200+MTX或FIL100+MTX的患者在第24周时HAQ-DI与MTX相比有显著改善, 与MTX组 (-0.79) 相比, HAQ-DI相对于基线变化均值分别为-0.94 ($P < 0.001$) 和-0.90 ($P = 0.008$)。FIL200+MTX、FIL100+MTX和MTX组在24周达到 DAS28-CRP < 2.6 的患者比例为54.1%、42.5%和29.1% ($P < 0.001$)。试验结果表明两种剂量的Filgotinib联用MTX均显著改善了活动性RA患者的体征和症状以及身体功能, 但FIL200单药治疗不比MTX有更好的临床获益。

4 安全性评价

Filgotinib在临床试验中表现出良好的耐受性, 最常见的不良反应及其发生率为恶心3.5%、上呼吸道感染3.3%、尿路感染1.7%和头晕1.2%^[10-12]。

在使用DMARDs背景治疗的安慰剂对照研究 (FINCH 1和2以及DARWIN 1和2) 的汇总分析中, FIL200治疗12周期间的感染发生率为18.1%, 而安慰剂组为13.3%; 严重感染发生率分别为1.0%和0.6% (最常见的严重感染为肺炎); 在此期间未报告机会性感染 (不包括结核病)。其中FIL200和安慰剂组的感染性不良反应发生率分别为上呼吸道感染 (3.3%比1.8%)、尿路感染 (1.7%比0.9%)、肺炎 (0.6%比0.4%) 和带状疱疹 (0.1%比0.3%)。在MTX对照研究FINCH 3中, FIL200组、FIL200 + MTX组和MTX组在24周内的感染率分别为25.2%、23.1%和24.5%; 严重感染发生率分别为1.4%、1.0%和1.0%^[19]。

5 用法与用量

Jyseleca 有 2 种规格: 每片含 100 或 200 mg Filgotinib。对于患有类风湿性关节炎的成年患者, Filgotinib 的推荐剂量为 200 mg, 每日 1 次。与空腹状态相比, 当 Filgotinib 与高脂或低脂餐一起给药时, 暴露量没有临床相关差异^[20], 故可以与或不与食物同服。服用时应整片吞服, 不能掰开、压碎或咀嚼片剂。由于在老年人中的临床经验有限, 建议 75 岁及以上的患者的起始剂量调整为每次 100 mg, 每日 1 次。轻度肾损伤和轻度或中度肝损伤 (Child-Pugh A 或 B) 患者无需调整剂量; 对于中度或重度肾功能损伤患者, 建议调整剂量为每次 100 mg, 每日 1 次; 不建议在终末期肾病 ($\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$) 和重度肝损伤 (Child-Pugh C) 患者中使用^[19]。

6 药物相互作用

Filgotinib 主要由 CES2 代谢, 在体外可被非诺贝特、卡维地洛、地尔硫草或辛伐他汀等药物抑制。

Filgotinib 不是参与临床相关药物相互作用的大多数酶或转运体如细胞色素 P450 酶和 UDP-葡萄糖醛酸转移酶等的抑制剂或诱导剂。体外研究表明, Filgotinib 及其主要代谢物 GS-829845 是有机阴离子转运蛋白 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) (IC_{50} 分别为 110 和 90 $\mu\text{mol/L}$) 和 OATP1B3 (IC_{50} 分别为 168 和 158 $\mu\text{mol/L}$) 的抑制剂^[21]。因此, 不建议与敏感的 OATP1B1 或 OATP1B3 底物 (如缬沙坦、他汀类药物) 合用。但一项研究评估了在健康受试者中 Filgotinib 与阿托伐他汀 (CYP3A4 和 OATP 底物)、普伐他汀 (OATP 底物) 和瑞舒伐他汀 (乳腺癌抗性蛋白和 OATP 底物) 之间的药物相互作用, 结果表明 Filgotinib 在治疗剂量下对同时给药的 OATP 底物药物的药物代谢动力学没有临床相关影响^[22]。一项临床药理学研究表明, 与 Filgotinib 合用对联合避孕药炔雌二醇和左炔诺孕酮的药物代谢动力学没有影响, 因此不需要调整口服避孕药的剂量^[23]。

7 药物研究最新进展

DARWIN 3 (NCT02065700) 试验^[24] 是基于

DARWIN 1、2 两项 II 期临床试验的长期扩展研究, 其结果表明在接受 MTX 联合治疗或单药治疗的 RA 患者中, Filgotinib 具有良好的耐受性, 其 4 年安全性与母体试验 (DARWIN 1、2) 相当。此外, 基于 FINCH 1 ~ 33 项 III 期临床试验的长期扩展研究 FINCH 4 (NCT03025308) 试验也正在进行中, 目的是进一步评估 Filgotinib 在受试者中的长期安全性、耐受性和对受试者疾病活动性的长期影响。

除已批准的适应证 RA 外, 还有多项评估 Filgotinib 治疗溃疡性结肠炎、克罗恩病等免疫炎性疾病的安全性和有效性的临床试验正在进行。

SELECTION (NCT02914522) 试验^[25] 是一项近期完成的双盲、随机、安慰剂对照的 II b/III 期临床试验, 评估每日 1 次 FIL100、FIL200 和安慰剂在中重度活动性溃疡性结肠炎患者中的诱导治疗和维持治疗, 纳入了常规治疗失败但未接受过生物技术药物的患者 (诱导研究 A: $n=659$) 和其他生物技术药物治疗失败的患者 (诱导研究 B: $n=689$), 以及诱导研究中在第 10 周出现临床缓解或 Mayo 评分缓解的患者 (维持研究: $n=664$)。第 10 周时, FIL200 组临床缓解的患者比例比安慰剂组高 (诱导研究 A: 26.1% 比 15.3%, $P=0.0157$; 诱导研究 B: 11.5% 比 4.2%, $P=0.0103$)。第 58 周时, FIL200 组的患者中有 37.2% 获得临床缓解, 而在各自的安慰剂组中为 11.2% ($P<0.0001$)。FIL100 组和安慰剂组之间的临床缓解在第 10 周时没有显著差异, 但在第 58 周时显著 (23.8% 比 13.5%, $P=0.0420$)。

FITZROY (NCT02048618) 试验^[26] 是一项纳入了 174 例中重度克罗恩病患者的随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验。在第 10 周时, 接受 FIL200 每日 1 次的患者临床缓解 (克罗恩病活动指数 < 150) 的比例明显高于接受安慰剂的患者 (47% 比 23%; $P=0.0077$)。

综上所述, Filgotinib 选择性地抑制 JAK1 的活性, 阻断 STAT 的磷酸化和激活来调节参与 RA 发病的信号通路, 用于治疗对一种或多种 DMARDs 反应不佳或不耐受的中重度活动性 RA 的成人患者, 其疗效明确、安全性和耐受性良好。期待在 Filgotinib 上市后更广大患者人群的应用中, 确证其长期疗效和安全性。

【参考文献】

- [1] Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review [J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360–1372.
- [2] Guo Q, Wang Y, Xu D, et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies [J]. Bone Res, 2018, 6(1): 1–14.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2018(4): 242–251.
- [4] Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(7): 1108–1123.
- [5] Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(1): 25–36.
- [6] Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 17(1): 78.
- [7] Van Rompaey L, Galien R, Van Der Aar EM, et al. Preclinical characterization of GLPG0634, a selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases [J]. J Immunol, 2013, 191(7): 3568–3577.
- [8] Haan C, Rolvering C, Raulf F, et al. Jak1 has a dominant role over Jak3 in signal transduction through γ c-containing cytokine receptors [J]. Chem Biol, 2011, 18(3): 314–323.
- [9] Galien R, Vayssi re B, De Vos S, et al. Analysis of the JAK1 selectivity of GLPG0634 and its main metabolite in different species, healthy volunteers and rheumatoid arthritis patients [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(Suppl 10): S209–S210.
- [10] Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. LB0001 efficacy and safety of Filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrex: FINCH1 primary outcome results [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(Suppl 2): 77–78.
- [11] Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, et al. Effect of Filgotinib vs placebo on clinical response in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis refractory to disease-modifying antirheumatic drug therapy: the FINCH 2 randomized clinical trial [J]. JAMA, 2019, 322(4): 315–325.
- [12] Westhovens R, Rigby WFC, Van Der Heijde D, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(6): 727–738.
- [13] Namour F, Galien R, Gheyle L, et al. Once daily high dose regimens of GLPG0634 in healthy volunteers are safe and provide continuous inhibition of JAK1 but not JAK2 [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(Suppl 10): 1331.
- [14] Vanhoutte F, Mazur M, Voloshyn O, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Filgotinib, a selective JAK-1 inhibitor, after short-term treatment of rheumatoid arthritis: results of two randomized phase IIa trials [J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(10): 1949–1959.
- [15] Namour F, Fagard L, Van Der Aa A, et al. Influence of age and renal impairment on the steady state pharmacokinetics of filgotinib, a selective JAK1 inhibitor [J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(12): 2779–2789.
- [16] Anderson K, Zheng H, Medzihradsky O, et al. THU0117 Pharmacokinetics and short-term safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in subjects with moderate hepatic impairment [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78 (Suppl 2): 331.
- [17] Ema. Jyseleca: EPAR–Public assessment report [EB/OL]. (2020–09–28) [2021–09–20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [18] Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. THU0198 efficacy and safety of Filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrex: FINCH 1 52-week results [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(Suppl): 320–321.
- [19] Ema. Jyseleca: EPAR–Product information [EB/OL]. (2020–09–28) [2021–09–20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_en.pdf.
- [20] Anderson K, Zheng H, Kotecha M, et al. The relative bioavailability and effects of food and acid-reducing agents on Filgotinib tablets in healthy subjects [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2019, 8(5): 585–594.
- [21] Namour F, Desrivot J, Van Der Aa A, et al. Clinical confirmation that the selective JAK1 inhibitor filgotinib (GLPG0634) has a low liability for drug–drug interactions [J]. Drug Metab Lett, 2016, 10(1): 38–48.
- [22] Anderson K, Nelson CH, Gong Q, et al. Assessment of the Effect of Filgotinib on the Pharmacokinetics of Atorvastatin, Pravastatin, and Rosuvastatin in Healthy Adult Participants [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2022, 11(2): 235–245.
- [23] Begley R, Anderson K, Watkins TR, et al. Lack of drug–drug interaction between Filgotinib, a selective JAK1 inhibitor, and oral hormonal contraceptives levonorgestrel/ethinyl estradiol in healthy volunteers [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2021, 10(4): 376–383.
- [24] Kavanaugh A, Westhovens RR, Winthrop KL, et al. Safety and efficacy of filgotinib: up to 4-year results from an open-label extension study of phase II rheumatoid arthritis programs [J]. J Rheumatol, 2021, 48(8): 1230–1238.
- [25] Feagan BG, Danese S, Loftus EV, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2021, 397(10292): 2372–2384.
- [26] Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn’s disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2017, 389(10066): 266–275.

收稿日期:2022-03-25

本文编辑:郭美晨