

· 世界新药信息 ·

治疗泛基因型慢性丙型肝炎复方新药——Mavyret®

陈本川 编译

(抗病毒药湖北省重点实验室, 武汉 430205)

摘要 治疗泛基因型慢性丙型肝炎(CHC)复方新药 Mavyret®含两种抗丙型肝炎病毒(HCV)药:HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂格来普韦(glecaprevir, ABT-493)和 HCV NS5A 抑制剂匹布他韦(pibrentasvir, ABT-450),由美国 Enanta 生物医药公司首先研制,授权给美国 AbbVie 制药公司研发,负责在全球上市和销售。AbbVie 制药公司将 glecaprevir 和 pibrentasvir 组合成固定剂量的复方片进行开发,于 2016 年 9 月 30 日用于治疗此前对直接抗病毒药(DAAs)无效的基因 I 型 CHC 患者,获得美国食品药品监督管理局(FDA)突破性治疗认定;2017 年 1 月 9 日取得治疗儿科 CHC 罕用药的资格,2017 年 3 月 14 日 AbbVie 用于治疗基因 1~6 型 CHC,在美国、加拿大和日本获得新药优先审评的待遇,分别于 2017 年 8 月 3 日,2017 年 8 月 17 日和 2017 年 9 月 27 日先后在美国、加拿大和日本上市,商品名为 Mavyret®和 Maviret®。该文对复方新药 Mavyret®的非临床和临床药理毒理学、临床研究、不良反应、适应证、剂量与用法、用药注意事项及知识产权状态和国内外研究进展等进行介绍。

关键词 格来普韦;匹布他韦;Mavyret;肝炎,丙型,慢性/泛基因型

中图分类号 R978.7 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2018)04-0501-09

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.04.024

2017 年 7 月 28 日是第七个世界肝炎日。世界卫生组织(WHO)于 2017 年 4 月 21 日在日内瓦发布 2017 年度全球病毒性肝炎的报告指出,截至 2015 年底,全球约有 3.25 亿人感染慢性病毒性肝炎,其中,2.57 亿人感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),7 100 万人感染丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)。2017 年检测出 175 万例 HCV 新感染者,全球有 134 万人死于病毒性肝炎,其中,72 万例因慢性肝炎所致肝硬化,47 万例为原发性肝癌。与 2000 年的基数比较,HBV 和 HCV 患者的死亡率均上升 22%,病毒性肝炎已成为全球公共卫生面临的重要威胁,研制抗 HCV 新药是新药研发的重要热点之一^[1]。美国 Enanta 生物医药公司是从事小分子抗病毒新药研制的专业公司,首次合成两种抗丙肝病毒新药 glecaprevir 和 pibrentasvir;美国 AbbVie 制药公司取得开发授权,将 glecaprevir 和 pibrentasvir 组合成为固定剂量的复方片进行开发,负责上市、生产和在全球销售。其中,glecaprevir 是 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂(tease inhibitor, PI),暂译名为格来普韦,代号 ABT-493,英文缩称为 GLE,化学名(3aR, 7S, 10S, 12R, 21E, 24aR)-7-tert-butyl-N-[(1R, 2R)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methyl-cyclopropane-1-sulfonyl) carbamoyl] cyclopropyl]-20, 20-difluoro-5, 8-dioxo-2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 23, 24a-dodecahydro-1H, 10H-9, 12methanocyclopenta[18, 19][1, 10, 17, 3, 6] trioxadiazacyclononadecino[11, 12-b] quinoxaline-10carboxamide hydrate; 中文化学名:(3aR, 7S, 10S, 12R, 21E, 24aR)-7-叔丁基-N-[(1R, 2R)-2-(二氟甲基)-1-[(1-甲基环丙烷-1-磺酰基)氨基酰基]环丙基]-20, 20-二氟代-5, 8-二氧化代-2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 23, 24a-十二氢-1H, 10H-9, 12-甲氧基环戊二烯并[18, 19][1, 10, 17, 3, 6] 三氧杂二氮杂十九环烷烃并[11, 12-b] 喹啉-10-甲酰胺单水合物,稳定成分是无水化合物。pibrentasvir 是 HCV NS5A PI, 暂译名为匹布他韦,代号 ABT-450,英文缩称为 PIB,化学名为 Methyl[(2S, 3R)-1-[(2S)-2-[(2R, 5R)-1-[(3, 5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl) piperidin-1-yl] phenyl]-5-(6-fluoro-2-[(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl] Pyrroli-din-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl) pyrrolidin-2-yl]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl] pyrrolidin-1-yl]-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl] carbamate; 中文化学名为[(2S, 3R)-1-[(2S)-2-[(2R, 5R)-1-[(3, 5-二氟-4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基]-5-6-氟-2-[(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-O-甲基-L-苏氨酸]吡咯烷-2-基]-6-氟-1H 苯并咪唑-2-基]吡咯烷-1-基]-3-甲氧基-1-氧代丁-2-基]甲酸甲酯。glecaprevir/pibrentasvir 复方片(以下简称为 GLE/PIB 复方片,含 GLE 100 mg 和 PIB 40 mg),于 2016 年 9 月 30 日用于此前经直接抗病毒药(direct-acting antiviral agents, DAAs)治疗无效的基

收稿日期 2017-11-27 **修回日期** 2018-01-18

作者简介 陈本川(1936-),男,福建厦门人,研究员,从事药物化学、药物信息调研工作。电话:027-81628599-5110, E-mail: chbch36@163.com。

oro-5, 8-dioxo-2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 23, 24a-dodecahydro-1H, 10H-9, 12methanocyclopenta[18, 19][1, 10, 17, 3, 6] trioxadiazacyclononadecino[11, 12-b] quinoxaline-10carboxamide hydrate; 中文化学名:(3aR, 7S, 10S, 12R, 21E, 24aR)-7-叔丁基-N-[(1R, 2R)-2-(二氟甲基)-1-[(1-甲基环丙烷-1-磺酰基)氨基酰基]环丙基]-20, 20-二氟代-5, 8-二氧化代-2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 23, 24a-十二氢-1H, 10H-9, 12-甲氧基环戊二烯并[18, 19][1, 10, 17, 3, 6] 三氧杂二氮杂十九环烷烃并[11, 12-b] 喹啉-10-甲酰胺单水合物,稳定成分是无水化合物。pibrentasvir 是 HCV NS5A PI, 暂译名为匹布他韦,代号 ABT-450,英文缩称为 PIB,化学名为 Methyl[(2S, 3R)-1-[(2S)-2-[(2R, 5R)-1-[(3, 5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl) piperidin-1-yl] phenyl]-5-(6-fluoro-2-[(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl] Pyrroli-din-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl) pyrrolidin-2-yl]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl] pyrrolidin-1-yl]-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl] carbamate; 中文化学名为[(2S, 3R)-1-[(2S)-2-[(2R, 5R)-1-[(3, 5-二氟-4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基]-5-6-氟-2-[(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-O-甲基-L-苏氨酸]吡咯烷-2-基]-6-氟-1H 苯并咪唑-2-基]吡咯烷-1-基]-3-甲氧基-1-氧代丁-2-基]甲酸甲酯。glecaprevir/pibrentasvir 复方片(以下简称为 GLE/PIB 复方片,含 GLE 100 mg 和 PIB 40 mg),于 2016 年 9 月 30 日用于此前经直接抗病毒药(direct-acting antiviral agents, DAAs)治疗无效的基

因 I 型 (gene type I, GT1) 的 CHC 患者, 获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 突破性疗法的认定; 2017 年 1 月 9 日授予治疗儿科 CHC 罕用药的资格; 2017 年 3 月 14 日 AbbVie 用于治疗 GT1 ~ 6 的 CHC, 分别在美国 FDA、日本新药评审部门 (日本医药品医疗器械综合机构, Pharmaceuticals and medical devices agency, PMD) 和加拿大卫生部获得新药优先审评的待遇, 2017 年 8 月 3 日在美国批准上市, 商品名为 Mavyret[®], 加拿大和日本分别于 2017 年 8 月 17 日和 2017 年 9 月 27 日先后批准上市, 商品名为 Maviret[®]。早在 2017 年 6 月 23 日, 欧洲药品管理局 (EMA) 人用医药产品委员会 (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) 已发布对 GLE/PIB 复方片的积极评价意见, 推荐欧盟委员会 (European Commission, EC) 批准 GLE/PIB 复方片用于治疗全部 6 种基因型 (GT1 ~ 6) 的 CHC 感染者。EC 于 2017 年 7 月 28 日批准 28 个成员国, 加上冰岛、列支敦士登和瑞典上市 Mavyret[®], 可用于治疗所有基因型的 CHC 感染者^[2-4]。

1 非临床药理毒理学

1.1 致畸、致突变 GLE 和 PIB 无基因毒性, 体外对细菌致突变 Ames 试验, 人外周血淋巴细胞染色体畸变试验和体内啮齿动物的微核试验均为阴性。尚未对 GLE 和 PIB 进行致癌性研究^[3]。

1.2 对生殖能力的影响 给啮齿类动物 GLE 和 PIB 最高测试剂量, 按药物浓度-时间曲线下面积 (AUC) 估算, 分别相当于人用推荐剂量药物接触量的 63 倍和 102 倍, 对雌、雄动物的交配能力、生殖能力或早期胚胎发育均无影响^[3]。

2 临床药理毒理学

2.1 作用机制 GLE/PIB 复方片是 2 种泛基因型抗 HCV 药的固定剂量组合物, GLE 是 HCV NS3/4A PI, HCV NS3/4A 蛋白酶是病毒编码的多聚蛋白裂解为 NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B 蛋白, 并使之成熟和病毒复制必不可少的酶; 而 PIB 是 HCV NS5A PI, NS5A 蛋白酶是病毒 RNA 复制和子代病毒颗粒装配所必需的酶, 两者结合, 直接靶向 HCV 生命周期多个环节。此外, PIB 的作用机制是基于细胞培养液抗病毒活性和耐药性谱研究的表证得出的结论^[2-4]。

2.2 药效学

2.2.1 抗病毒活性 在细胞培养内进行 HCV 复制子抑制试验, GLE 对 6 种 HCV 基因型及部分亚型的实验病毒株和临床分离株的抗病毒活性, 如 GT1a、1b、2a、2b、3a、4a、4d、5a 和 6a 50% 有效浓度 (EC₅₀) 中位值为 0.08 ~ 4.6 nmol · L⁻¹, PIB 为 0.08 ~ 4.6 nmol · L⁻¹。

组合物 GLE/PIB 复方片在 HCV GT1 复制子细胞培养内试验, GLE 与 PIB 的抗 HCV 活性无相互拮抗作用^[2-5]。

2.2.2 耐药性 ①细胞培养内复制子耐药性筛查。筛选 HCV GT1a、1b、2a、3a、4a 或 6a 对 GLE 敏感性降低的复制子, 结果表明若 NS3 编码的序列发生氨基酸取代, 将使 GLE 对 HCV 的敏感性降低, 最常见的取代在 NS3 位上的 A156 或 D/Q168。NS3 A156 位上有单一氨基酸取代, 使 HCV 复制子发生定点突变, 对 GLE 的敏感性降低至少 100 倍, 为原有活性的 1.0% 以下; NS3 位上 D/Q168 单一氨基酸取代, GLE 的敏感性取决于 HCV 基因型及亚型和特异性氨基酸的改变, GT1a 的 D168F/Y, GT 3a 的 Q168R 和 GT 6a 的 D168A/G/H/V/Y 取代, GLE 敏感性下降 30 倍以上, 抑制活性为原来的 < 3.3%; NS3 位上 Y56H 和 D/Q168 双取代, GLE 的敏感性最大值降低至原来的 4.8%。而 GT1a 和 GT1b NS3 位上 Q80 取代, 包括 GT 1a Q80K, 对 GLE 的敏感性不改变; NS3 第 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 或 170 位上氨基酸取代, 不降低对 GLE 的敏感性。筛选 GT1a、2a 或 3a 对 PIB 敏感性降低的复制子, 氨基酸取代的位置与已知 NS5A 抑制药耐药性位置有关, 如 GT1a 复制子 Q30D 氨基酸取代与缺失、Y93D/H/N 或 H58D + Y93H 取代, GT2a 复制子的 F28S+M31I 或 P29S+K30G 和 GT3a 复制子的 Y93H; 大部分单个氨基酸都与耐药性有关。而其他 HCV NS5A 抑制药在第 24, 28, 30, 31, 58, 92 或 93 位上单个氨基酸取代并不降低对 PIB 的敏感性。GT1a 复制子 NS5A 单个氨基酸取代如 M28G 或 Q30D, 对 PIB 敏感性分别降低 244 倍和 94 倍, 为原有活性的 0.41% 和 1.06%; GT1b 复制子 NS5A 缺失 P32, 抑制 PIB 的敏感性下降 1 036 倍, 仅为原有活性的 0.1%, NS5A 有 ≥ 2 个氨基酸取代, 对 PIB 的敏感性将有更大幅度的降低^[2-4]。

②临床试验耐药性分析。研究一, 未经治疗和经聚乙二醇干扰素 (Peg-IFN)、利巴韦林 (RBV) 和 (或) 索非布韦 (SOF) 治疗过, 有或无肝硬化患者的临床研究; 在 2 期和 3 期临床试验接受 GLE/PIB 复方片治疗, 分别在第 8, 12 或 16 周, 出现 22 例病毒学失败, 其中, 2 例 GT 1, 2 例 GT 2 和 18 例 GT 3, 无 GT4, 5 或 6 患者。对 NS3/4A PI 和 NS5A 抑制药初治患者进行汇总分析, 观察到有 2 例 GT 1 患者病毒学失败, 其中有 1 例为 GT1a 患者, NS3 出现与治疗相关的 A156V 取代及 NS5A 出现 Q30R、L31M 和 H58D 取代, 此例患者在基线也检测到低滴度 Q30R 和 L31M 取代; 另一例

患者 NS5A 出现 Q30R 和 H58D 取代,此例患者在基线和治疗后 NS5A 都有低滴度 Y93N 取代。2 例 GT 2 患者病毒学失败,均为 GT2a 患者,未观察到与治疗有关的 NS3 或 NS5A 氨基酸取代。18 例 GT3 感染者病毒学失败,11 例观察到 NS3 有 56H/N、Q80K/R、A156G 或 Q168L/R 氨基酸取代,5 例基线和治疗后有 A166S 或 Q168R 取代,16 例观察到与治疗有关的 NS5A 有 M28G、A30G/K、L31F、P58T 或 Y93H 取代,13 例基线及治疗后有 A30K 取代(9 例)及 Y93H 取代(5 例)^[2-4]。

研究二,有或无肝硬化患者经 NS3/4A 和(或) NS5A PI 治疗的临床研究:代号为 MAGELLAN-1 的临床试验,11 例 GT1(10 例为 GT1a,1 例为 GT1b)曾接受过 NS3/4A PI 或 NS5A 抑制药治疗失败的患者,再次服用 GLE/PIB 复方片治疗,加或不加服 RBV,治疗过程有 8 例(8/11)患者出现 NS3 有 V36A/M、Y56H、R155K/T、A156G/T/V 或 D168A/T 取代;不含 1 例病毒学失败为丢失数据的患者,9 例(9/10)患者,NS5A 有 M28A/G、P29Q/R、Q30K/R、H58D 或 Y93H/N 取代,其中 1 例 GT1b 患者有 L28M 取代,全部 11 例患者在基线检测到与 NS5A 抑制药耐药相关的到氨基酸取代,7 例(7/11)患者与 NS3 蛋白酶相关耐药性的氨基酸取代^[2-4]。

研究三,基线 HCV 多态性对未经 NS3/4A 和 NS5A PI 治疗患者的疗效应答影响:Ⅱ期和Ⅲ期临床试验对未经 NS3/4A 和 NS5A PI 治疗过的患者接受 GLE/PIB 复方片,汇总分析表明 HCV 基因代表型及基线氨基酸多态性与疗效的关联,基线多态性相对于某一特定基因亚型的参比序列与耐药相关的氨基酸位置,NS3 为第 155,156 和 168 位,NS5A 为第 24,28,30,31,58,92 和 93 位,在接受 GLE/PIB 复方片治疗的第 8,12 或 16 周,对患者下一代测序,评估基线检测序列 15% 阈值,GT 1~6 感染者的 NS3 分别检测到 1.1%(9/845),0.8%(3/398),1.6%(10/613),1.2%(2/164),41.9%(13/31)和 2.9%(1/34)基线氨基酸多态性,所有基因型在 NS3 第 156 位均无多态性;NS5A 分别为 26.8%(225/841),80.0%(331/415),22.1%(136/615),49.7%(80/161),12.9%(4/31)和 54.1%(20/37)有基线多态性。HCV GT1,2,4,5 和 6 患者的基线多态性不影响治疗结果;GT 3 未经治疗,无肝硬化患者接受 GLE/PIB 复方片治疗 8 周,检测到 9.9%(18/181)患者 NS5A 的 A30K 有多态性,其中,77.8%(14/18)达到 SVR12 应答。各有 1 例 GT 3 带 A30K 多态性的肝硬化及此前治疗过复发的患者接受

GLE/PIB 复方片治疗方案,尚无足够数据表明达到 SVR12 应答或再次复发。所有 GT 3 患者基线 NS5A 有 Y93H 的患者,接受 GLE/PIB 复方片治疗方案,16 例(16/16)达到 SVR12 应答^[2-4]。

③交叉耐药性。根据细胞培养内复制子耐药性筛查和临床试验耐药性分析,GLE 与其他 HCV NS3/4A 及 HCV NS5A PI 之间可能产生交叉耐药性,GLE/PIB 复方片与 SOF,Peg-INF 或 RBV 之间预计不产生交叉耐药性。代号为 MAGELLAN-1 的临床试验,HCV GT1 患者此前用 NS3/4A 和(或)NS5A PI 治疗,曾发生病毒学失败,接受 GLE/PIB 复方片治疗 12 或 16 周,对下一代测序,分析基线检测序列 15% 阈值。在 23 例曾接受 NS3/4A PI 而未接受 NS5A 抑制药治疗的患者,再次给予 GLE/PIB 复方片治疗 12 周,排除 2 例非病毒学失败受试者,2 例受试者基线 NS3 有 R155K 或 D168E/V 取代;全部 23 例患者均达到 SVR12 应答。在接受 NS5A 抑制药而未接受 PI 治疗的患者,给予 GLE/PIB 复方片治疗 16 周,11 例(11/15)可获得检测数据的患者中,基线 NS5A 与耐药性相关氨基酸取代,有 R30Q,M28A+Q30R,Q30H+Y93H,L31M+H58P 取代各 1 例,Q30R+L31M 取代 2 例和 Y93H/N 取代 5 例,其中 10 例(10/11)达到 SVR12 应答;1 例未达到 SVR12 病毒学应答者是 GT1a 患者,基线 NS5A 有 Q30R 和 L31M 取代。不存在 GLE 和 PIB 持续耐药的氨基酸取代,患者出现 NS5A 耐药相关氨基酸取代仅在服用其他 NS5A 抑制药持续>1 年发现过,患者服用其他 NS3/4A PI,曾观察到出现与 NS3 耐药相关到氨基酸取代的患者群中,某些患者经过 24~48 周治疗后耐药性已呈下降趋势。尚不清楚临床上长期服用 GLE 和 PIB 是否出现或持续发生与氨基酸取代相关耐药性^[2-4]。

2.2.3 心脏电生理学 与阳性对照药莫西沙星 400 mg 比较,GLE 剂量至 600 mg(为临床推荐剂量的 2 倍)和 PIB 的剂量至 240 mg(约为临床推荐剂量的 2 倍)全程检测 QTc 间期的影响,当 GLE 为 20 倍临床推荐剂量的药物浓度与 5 倍 PIB 临床推荐剂量的药物浓度联用时,QTc 间期的延长无临床意义^[2-3]。

2.3 药动学

2.3.1 吸收 健康受试者单次口服 GLE,剂量<120 mg,AUC 的增加随剂量增加低于正相关,剂量>120 mg,AUC 的增加与剂量呈正相关。GLE 与 PIB 共服,GLE 达到药物浓度峰值(C_{max})的时间(t_{max}),为 3~5 h,PIB 约 5.0 h。进食中等脂肪餐,与空腹比较,GLE 和 PIB 的药物接触量分别增加 163% 和 40%,进食高

脂肪餐,药物接触量分别增加 83% 和 53%;服 GLE/PIB 复方片,GLE 的口服生物利用度比单独服药提高 3 倍,而对 PIB 的影响甚微^[2-5]。

2.3.2 分布 GLE 在血浆药物浓度为 $0.1 \sim 30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($800 \sim 25,200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 与蛋白的结合率为 97.5%,血与血浆之比的均值为 0.57,稳态表观分布容积为 170 L;PIB 在血浆药物浓度为 $0.1 \sim 30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($110 \sim 33\,400 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 与蛋白的结合率 >99.9%,血与血浆之比的均值为 0.62,稳态表观分布容积为 $3\,630 \text{ L}$ ^[2-4]。

2.3.4 代谢 GLE 在体外代谢有限,主要是经 CYP3A4/5 酶代谢,极少量由 CYP2D6, CYP2C9 和 CYP2C8 代谢,PIB 的代谢对消除不起作用^[2-4]。

2.3.5 排泄 GLE 和 PIB 主要经胆道-粪便途径排泄,单次服放射性标记的 GLE/PIB 复方片,从粪排泄物分别回收放射性物质为 92.1% 和 96.6%,尿中回收 0.7% 和 0%。终末端半衰期分别为 6 和 13 h ^[2-4]。

2.3.6 HCV 感染者无肝硬化的药动学 无肝硬化 HCV 感染者多次服 GLE/PIB 复方片,稳态时 C_{max} 与变异系数 (coefficient of variation, CV) 的个体估算几何均值,GLE 和 PIB 分别为 597 (114) 和 110 (49) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 分别为 4 800 (122) 和 1 430 (57) $\text{ng} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[2-4]。

2.3.7 特殊人群的药动学 ①儿科患者。尚未确定儿科患者服 GLE/PIB 复方片的药动学^[2-4]。

②肾损伤。非 HCV 感染受试者,带有轻度、中度、严重肾损伤或未透析的终末期肾病(仅限制膳食估算 GFR)与正常肾功能受试者比较,GLE 和 PIB 的 AUC 增加 $\leq 56\%$ 。依赖透析的非 HCV 感染受试者,有和无透析 GLE 和 PIB 的 AUC 均相似,差别 $\leq 18\%$ 。终末期肾病 HCV 感染者,有或无透析,与正常肾功能比较, AUC 比 GLE 增加 86%,PIB 增加 54%^[2-4]。

③肝损伤。代偿性肝硬化 (Child-Pugh A 级) 的 HCV 患者服 GLE/PIB 复方片,GLE 的接触量约为非肝硬化 HCV 感染者的 2 倍,PIB 的接触量与非肝硬化 HCV 感染者相似。Child-Pugh B 受试者,服临床剂量,与肝功能正常的非 HCV 感染受试者比较,GLE 的 AUC 增加 $\geq 100\%$; Child-Pugh C 增加 11 倍。Child-Pugh B 受试者 PIB 的 AUC 增加 $\geq 26\%$; Child-Pugh C 增加 $\geq 114\%$ ^[2-4]。

3 临床试验

3.1 临床试验概况 开发公司共进行 32 批次临床试验,除 3 批资料缺失外,29 批纳入 7 242 例,其中,Ⅲ期临床 22 批 5 874 例,Ⅱ期临床 5 批 1 298 例,Ⅰ期临床 2 批 70 例,至美国 FDA 批准上市之际,尚有 11 批 3 期

临床试验正在进行中,估计 2022 年 12 月可全部完成临床试验。临床试验对成人感染 GT 1~6,无肝硬化或 Child-Pugh A 级肝硬化,之前未经治疗 (TN) 或经 INF、pegINF、RBV,加或不加服 SOF 治疗 (PRS-TE) 以及未经 HCV NS3/4A PI 或 NS5A 抑制药治疗的患者,评估服 GLE/PIB 复方片的疗效。血清 HCV RNA 值的测量采用 Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV 测试法 2.0 版;测定最低定量限 (lower limit of quantitation, LLOQ) 为 $15 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,研究代号 SURVEYOR-1 和 SURVEYOR-2 临床试验,用 Roche COBAS TaqMan 实时反转录聚合酶链反应 (reverse transcriptase-PCR, RT-PCR) 法检测, LLOQ 为 $25 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[2-3,6-13]。

3.1.1 临床试验入选标准 ①筛选时 ≥ 18 岁男、女患者;育龄妇女筛选时孕检为阴性,研究第 1 天尿检必须为阴性。在筛选时,育龄妇女从服药首日持续至末次剂量后 $>30 \text{ d}$,至少用一种有效的避孕方法。若男性受试者的女性伴侣已绝经或永久性绝育 (双侧卵巢切除术、双侧输卵管切除术或子宫切除术),无需避孕;②筛选时实验室检查显示感染 HCV GT1~6;③在筛选随访时,受试者的 HCV 抗体 (Ab) 为阳性,血浆 HCV RNA 病毒载量 $\geq 1\,000 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$;④筛选前 ≥ 6 个月, HCV Ab 或 HCV RNA 为阳性;肝活检与 CHC 表征一致;⑤ HCV 受试者为未经治疗或筛选前 ≥ 8 周经 IFN α 、IFN β 或 pegIFN 加或不加服 RBV, SOF 有或无与 RBV 合用,或与 IFN 合用或未合用治疗,且治疗失败;⑥受试者有医疗文件证明为非肝硬化,经 METAVIR、Batts-Ludwig、knodell hai、Scheuer 或 Laennec 纤维化测试法,评分 ≤ 3 ;⑦筛选时,人免疫缺陷病毒抗体 (HIV Ab) 为阳性^[2-3,6-13]。

3.1.2 临床试验排除标准 ①妊娠和哺乳期妇女,考虑在研究期间或服末次剂量约 30 d 妊娠的女性患者;②开始服研究药物前 6 个月内有药物滥用或酗酒史;③筛选时 HBV 表面抗原 (HBsAg) 阳性或 HBsAg 阴性, HBV DNA $> \text{LLOQ}$;④筛选时 HCV 基因分型检查感染 >1 种 HCV 基因型;⑤心电图显著异常,未受控制的糖尿病、心脏、呼吸、胃肠道、血液、神经、精神疾病或异常;⑥过去 5 年中有活动性或疑似恶性肿瘤或恶性肿瘤病史,不含皮肤基底细胞癌或原位宫颈癌;⑦慢性 HCV 感染之外的其他肝脏疾病,如:血色素沉着症、 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症、威尔逊氏病、自身免疫性肝炎、酒精性肝炎、脂肪性肝炎,非 HCV 感染合并或附带病变;⑧实验室检测异常:ALT > 10 倍正常值上限 (ULN)、AST > 10 倍 ULN、eGFR $< 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 (\text{m}^2)^{-1}$ 、总胆红素 > 3.0 倍 ULN、白蛋白 $< 28 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、凝血酶原时间国际标准化

比值(INR) > 2.3 (血友病或正在服抗凝药的患者除外),女性血红蛋白 $< 110 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,男性 $< 120 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,血小板计数 $< 60\ 000 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$ 、绝对中性粒细胞计数 $< 1\ 000 \text{ 细胞} \cdot \mu\text{L}^{-1}$;⑨有实体器官移植史;⑩研究者认为患者不适合接受 GLE/PIB 复方片或对复方片组分有重度、危及生命或其他严重过敏病史;⑪筛选前 12 个月内诊断出 AIDS 或治疗 AIDS 相关机会性感染及筛选前 6 个月内预防性治疗 AIDS 相关机会性感染^[2-3,6-12]。

3.1.3 临床疗效主要观察指标 经 12 周治疗患者达到持久病毒学应答(SVR12)或治疗后非劣效性分析达到持久病毒学应答,时限为 12 周末次剂量后,HCV RNA $< \text{LLOQ}$ ^[2-3,6-13]。

3.1.4 临床疗效次要观察指标 ①患者接受治疗出现病毒学失败的比例,时限为治疗第 1,2,4,8 和 12 周,治疗结束或患者停止治疗。病毒学失败的定义为治疗过程 HCV RNA 比基线后最低值 $> 1 \log_{10} \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 或至少治疗 6 周后,HCV RNA $\geq \text{LLOQ}$;②患者治疗后复发的比例,时限为末次剂量后及整个 12 周治疗全过程,复发的定义为患者在治疗结束和 12 周末次剂量 HCV RNA $< \text{LLOQ}$,确认恢复至 HCV RNA $\geq \text{LLOQ}$,排除再感染;③对曾服 SOF 合用 RBV,加或不加用 pegIFN 治疗病毒学失败病例在双盲治疗期间患者的比例,时限为 12 周,确认先前无量化的 HCV RNA,在治疗期间成为可量化 HCV RNA 的患者数^[2-3,6-13]。

3.2 临床试验项目 ①GT1:研究代号 ENDURANCE-1,服 GLE/PIB 复方片 8 周($n = 351$)或 12 周($n = 352$)^[2-3,6];②GT2:研究代号 SURVEYOR-2,服 GLE/PIB 复方片 8 周($n = 197$)^[2-3,8];③GT3:研究代号 ENDURANCE-3,服 GLE/PIB 复方片 8 周($n = 157$)或 12 周($n = 233$),服 SOF + 盐酸达克拉韦(daclatasvir hydrochloride,DCV)12 周($n = 115$);研究代号 SURVEYOR-2,仅限 PRS-TE 患者,服 GLE/PIB 复方片 16 周($n = 22$)^[2-3,8-10];④GT4,5,6:研究代号 ENDURANCE-4,服 GLE/PIB 复方片 12 周,GT5($n = 26$),GT6($n = 19$);研究代号 SURVEYOR-1,服复方片 12 周,GT5($n = 1$),GT6($n = 11$);研究代号 SURVEYOR-2 服 GLE/PIB 复方片 8 周,GT4($n = 46$);GT5($n = 2$);GT6($n = 10$)^[2-3,8,10];⑤代偿性肝硬化,TN 和 PRS-TE 患者:GT1,2,4,5 和 6,研究代号 EXPEDITION-1 服 GLE/PIB 复方片 12 周($n = 146$);GT3 研究代号 SURVEYOR-2,仅限 TE 患者服 GLE/PIB 复方片 12 周($n = 40$)或仅限 PRS-TE 患者,服 GLE/PIB 复方片 16 周($n = 47$)^[2-3,8,10,12-13];⑥慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)4 和 5 级,无肝硬化或代偿性肝硬化患者:

GT1-6,研究代号 EXPEDITION-4,服 GLE/PIB 复方片 12 周($n = 104$)^[2-3,12];⑦经 NS5A 抑制药或 NS3/4A PI 单独治疗过,无肝硬化或代偿性肝硬化患者:GT1 研究代号 MAGELLAN-1 服 GLE/PIB 复方片 12 周($n = 25$)或 16 周($n = 17$)^[2-3,11]。

3.3 临床试验结果 纳入 2 152 例患者,未经治疗者为 73.0%(1 571/2 152),经 PRS 治疗后复发为 27.0%(581/2 152);HCV GT1 为 39.0%(839/2 152)、GT2 为 21.0%(452/2 152)、GT3 为 29.0%(624/2 152)、GT4 为 7.0%(151/2 152)以及 GT5-6 为 4.0%(86/2 152);年龄 ≥ 65 岁为 13.0%(280/2 152),基线 HCV RNA 中位数为 $6.2 \log_{10} \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[2-3,6-13]。①研究代号为 ENDURANCE-1,纳入 351 例 HCV GT1 未经治疗或接受过 PRS 治疗,服 GLE/PIB 复方片 8 周,达到 SVR12 为 99.1%(348/351),病毒学失败为 0.3%(1/351),复发为 0%(0/349),因不良反应终止治疗、失访和撤销试验协议等其他事件 0.6%(2/351)^[2-3,6];②研究代号为 SURVEYOR-2(之 2 和之 4)及 ENDURANCE-4 和 SURVEYOR-1(之 2),纳入 312 例未经治疗或经 PRS 治疗的成人无肝硬化 HCV GT 2,4,5 及 GT6 患者,服 GLE/PIB 复方片 8 周或 12 周的疗效:治疗 8 周达到 SVR12 分别为 GT2 98.0%(193/197)、GT4 93.5%(43/46)、GT5 2 例(2/2)和 GT6 10 例(10/10);治疗 12 周达到 SVR12 分别为 GT5 27 例(27/27)和 30 例(30/30);6 个基因组治疗病毒学失败均为 0%,复发 GT 2 为 1.0%(2/195),其他 5 个基因组为 0%,发生其他事件 GT 2 为 1.0%(2/197),GT 4 为 6.5%(3/46);GT 5~6 治疗 8 或 12 周均为 0%^[2-3,10,12]。③研究代号为 EXPEDITION-1 纳入 146 例未经治疗或经 PRS 治疗的成人无肝硬化 HCV GT1,2,4,5 或 6 有代偿性肝硬化(Child-Pugh A 级)CHC 感染者,单组,开放标签服 GLE/PIB 复方片 12 周的疗效:SVR12 总有效率为 99.3%(145/146);GT1 为 98.9%(89/90),GT2 为 31 例(31/31),GT4 为 16 例(16/16),GT5 为 2 例(2/2)和 GT6 为 7 例(7/7)。病毒学失败均为 0%。总病例数复发为 0.7%(1/144),其中,GT1 为 1.1%(1/88)^[2-3,6]。④研究代号为 ENDURANCE-3 and SURVEYOR-2(之 3),纳入 505 例未经治疗或经 PRS 治疗的成人 GT3 无肝硬化或有代偿性肝硬化 CHC 感染者,部分随机、开放标签、阳性药对照,按 2:1 服 GLE/PIB 复方片 12 周($n = 157$,简称 A 组)或 SOF 和 DCV 合用治疗 12 周($n = 115$,简称 B 组),另一组非随机 GT3 无肝硬化服 GLE/PIB 复方片 8 周($n = 115$,简称 C 组),比较各组的疗效:达到 SVR12,A 组为 95.3%

(222/233), B 组为 96.5% (111/115), 两组差距为 -1.2%, 95%CI = (-5.6, 3.1)%, C 组为 94.9% (149/157); 病毒学失败, 3 组分别为 0.4% (1/233), 0% (0/115) 和 0.6% (1/157); 复发为 1.4% (3/222), 0.9% (1/114) 和 3.3% (5/150); 其他事件, 分别为 3.0% (7/233), 2.6% (3/115) 和 1.3% (2/157)^[2-3, 8-9, 12-13]。⑤研究代号 SURVEYOR-2 之 3 是一项开放标签、随机临床试验, 纳入 109 例 GT3 无肝硬化或有代偿性肝硬化, 未经治疗或经 PRS 治疗的患者, 有代偿性肝硬化未经治疗组服 GLE/PIB 复方片 12 周 ($n=40$), 49.3% (34/69) 经 PRS 失败的无肝硬化或有代偿性肝硬化服复方片 16 周 ($n=69$), 结果显示未经治疗组的 SVR12 为 97.5% (39/40), 经 PRS 治疗组为 95.7% (66/69); 病毒学失败分别为 0% (0/40) 和 1.4% (1/69); 复发分别为 0% (0/39) 和 2.9% (2/68); 其他事件分别为 2.5% (1/40) 和 0% (0/69)。对肝硬化状况的 SVR12 应答率, 无肝硬化两组分别为数据不可用 (not available, NA) 和 95.5% (21/22); 有代偿性肝硬化为 97.5% (39/40) 和 95.7% (45/47)^[2-3, 8-9, 12-13]。⑥研究代号为 EXPEDITION-4 是一项开放标签、单组临床试验, CKD 为 4 和 5 级, 无肝硬化及有代偿性肝硬化 (有或无 Child-Pugh A 级), 评价 GT1~6 HCV 感染者对复方片的疗效: 纳入 104 例患者, 85 例 (81.7%) 正在血液透析, 感染 GT1 为 55 例 (52.9%), GT2 16 例 (15.4%), GT3 11 例 (10.6%), GT4 20 例 (19.2%), GT5 1 例 (1.0%) 和 GT6 1 例 (1.0%)。20 例 (19.2%) 患者有代偿性肝硬化, 84 例 (80.8%) 为非肝硬化, 60 例 (57.7%) 患者未经治疗和 44 例 (42.3%) 经 PRS 治疗。达到 SVR12 应答为 102 例 (98.1%)。无病毒学失败者, 肾损伤不影响疗效, 治疗过程不必调整剂量^[2-3, 6]。⑦研究代号为 MAGELLAN-1, 是一项随机、多中心、开放标签的临床试验, 纳入 141 例 GT 1 或 GT 4 感染者, 之前经含 NS5A 抑制药和 (或) NS3/4A PI, 治疗失败, 评价服 GLE/PIB 复方片的疗效: 第一部份试验 ($n=50$), 随机服 GLE200 mg 和 PIB80 mg, 或服 GLE300 mg 和 PIB120 mg, 加或不加 RBV, 为期 12 周或 16 周。第二部分试验 ($n=91$), 对无肝硬化或有代偿性肝硬化的 GT 1 或 GT 4 感染者, 服 GLE 和 PIB 复方片 12 或 16 周; 将第 1 和第 2 部分试验的 42 例 GT 1 感染者, 其中, 17 例 (40.5%) 患者仅服 NS5A 抑制药治疗 16 周, 25 例 (59.5%) 患者仅服 NS3/4A PI 治疗 12 周, 28 例 (66.7%) 患者基线 HCV RNA 最低为 $1\ 000\ 000\ \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 33 例 (78.6%) 为 GT 1a 亚型, 7 例 (16.7%) 为 GT 1b 亚型, 2 例 (4.8%) 为非 GT1a/1b 亚

型感染; GT 1 患者经 NS3/4A PI 和 NS5A 抑制药治疗后, 已出现耐药性, 病毒学失败率较高, 临床数据不支持对 HCV GT 1 感染者的治疗结果进行统计。试验结果显示: GT 1 成人感染者, 无肝硬化或有代偿性肝硬化患者, 仅用 PI 治疗过, 包括西米普韦 (simeprevir, SMV) 和 SOF 合用或 SMV 与波西普韦 (boceprevir, BCV) 合用及替拉普韦 (telaprevir, TLV) 与 peg-INF 合用加服 RBV, 服 GLE/PIB 复方片治疗 12 周与仅用 NS5A 抑制药, 含来迪帕韦 (ledipasvir, LDV) 与 SOF 合用或 DCV 与 peg-INF 合用加服 RBV 治疗过, 服 GLE/PIB 复方片治疗 16 周, 达到 SVR12 应答分别为 23 例 (23/25) 和 16 例 (16/17), 病毒学失败分别为 0 例 (0/25) 和 1 例 (1/17), 复发均为 0%, 发生其他事件分别为 2 例 (2/25) 和 0 例 (0/17)^[2-3, 11]。

4 不良反应

4.1 临床试验发生不良反应概况 累计进行 9 项 II 期和 III 期临床试验, 约评价 2 300 例成人 GT 1~6 HCV 感染者, 无肝硬化或有代偿的肝硬化 (Child-Pugh A), 分别接受 GLE/PIB 复方片治疗 8, 12 或 16 周, 总体评价, 因不良反应永久终止治疗约为 0.1%, 最常见的 $\geq 5\%$ 不良反应为头痛 (13.0%)、疲乏 (11.0%) 和恶心 (8.0%)。约 80% 接受复方片治疗 8, 12 或 16 周, 发生不良反应为轻度 (1 或 2 级), 仅 1 例为严重不良反应; 有或无代偿性肝硬化, 出现不良反应的类型与严重程度均有可比性^[2-3, 6-13]。

4.2 研究代号为 ENDURANCE-2 不良反应 纳入 302 例未经治疗或经 PRS 治疗过 HCV GT2 成人患者, 服 GLE/PIB 复方片治疗 12 周, 与安慰药比较, 服药组报告出现不良反应有 65 例 (32.2%), 98% 为轻度至中度, 无 1 例严重不良反应而终止治疗, 与安慰药比较, $\geq 5\%$ 不良反应为头痛, 分别为 4.5% (9/202) 和 6.0% (6/100); 恶心为 3.0% (6/202) 和 2.0% (2/100); 腹泻为 2.5% (5/202) 和 2.0% (2/100)^[2-3, 6]。

4.3 研究代号为 ENDURANCE-3 不良反应 纳入 505 例 HCV GT 3 未治疗, 成人无肝硬化感染者, 分别服 GLE/PIB 复方片治疗 8 周 ($n=157$)、12 周 ($n=233$) 或 DCV + SOF 治疗 12 周 ($n=115$), 累计 227 例 (45%) 出现不良反应, 99% 为轻度或中度, 3 组分别有 0%, $<1\%$ 或 1% 因严重不良反应而永久地终止治疗; 发生 $\geq 5\%$ 不良反应为头痛, 分别为 10.2% (16/157), 7.3% (17/233) 和 13.0% (15/115); 疲乏为 7.0% (11/157), 6.0% (14/233) 和 10.4% (12/115); 恶心为 5.7% (9/157), 5.2% (12/233) 和 10.4% (12/115); 腹泻为 4.5% (7/157), 1.3% (3/233) 和 2.6% (3/115)^[2-3, 8-9]。

4.4 研究代号为 EXPEDITION-4 不良反应 纳入 104 例成人感染 HCV GT1~6, 有严重 4 或 5 级 CKD, 包括正在透析的 CHC, 有或无肝硬化患者, 服 GLE/PIB 复方片治疗 12 周, 90% 不良反应为轻或中度 (1~2 级), 2 例 (1.9%) 因严重不良反应永久终止治疗; $\geq 5\%$ 不良反应为皮肤瘙痒 17.3% (18/104), 疲乏 11.5% (12/104), 恶心 8.7% (9/104), 乏力 6.7% (7/104) 和头痛 5.8% (6/104)^[2,3,9]。

4.5 实验室检测血清胆红素异常 GLE/PIB 复方片能抑制 OATP1B1/3 酶, 是 UGT1A1 酶弱抑制药, 有潜在影响胆红素的转运, 服药组 3.5% 患者总胆红素的升高 >2 倍 ULN, 安慰药组为 0%, 停止治疗后, 黄疸消失, 总胆红素水平下降^[2,3]。

5 适应证

GLE/PIB 复方片适用于成人感染 HCV GT 1~6, 无肝硬化或代偿性肝硬化 (Child-Pugh A) 的 CHC 患者治疗, 也用于此前经 HCV NS3/4A PI 或 NS5A 抑制药给药方案治疗病毒学失败的 HCV GT 1 患者^[2,4]。

6 剂量和服法

6.1 剂型与规格 Mavyret[®] 含两种抗 HCV 药固定剂量的薄膜包衣速释复方片, 只有一种规格, 含 HCV NS3/4A PI 格来普韦 (glecaprevir, GLE) 100 mg 和 HCV NS5A 抑制药匹布他韦 (pibrentasvir, PIB) 40 mg^[2,4]。

6.2 服法 开始服 Mavyret[®] 复方片前, 应检查所有患者当前或先前 HBV 感染的证据, 包括乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 和核心抗体 (抗-HBc) 的检测结果^[2,4]。

6.3 推荐剂量与用法

6.3.1 之前未经治疗的成人患者 HCV GT 1~6 感染者, 无肝硬化, 口服复方片 3 片, 每天一次 (总剂量为 GLE 300 mg 和 PIB 120 mg), 疗程 8 周, 可与食物同服; 有代偿性肝硬化 (Child-Pugh A 级), 疗程 12 周^[2,4]。

6.3.2 之前经 PRS, 单用 NS5A 抑制药或单用 NS3/4A PI 治疗 ① HCV GT 1 感染者, 单用 NS5A 抑制药治疗过, 无肝硬化, 服复方片 3 片, 每天 1 次, 疗程 16 周; 有代偿性肝硬化 (Child-Pugh A 级), 疗程 16 周^[2,4]; ② HCV GT 1 感染者, 单用 NS3/4A PI 治疗过, 无肝硬化, 服复方片 3 片, 每天 1 次, 疗程 12 周; 有代偿性肝硬化 (Child-Pugh A 级), 疗程 12 周^[2,4]; ③ HCV GT 1, 2, 4, 5, 或 6 感染者, 经 PRS 治疗过, 无肝硬化, 服复方片 3 片, 每天 1 次, 疗程 8 周; 有代偿性肝硬化 (Child-Pugh A 级), 疗程 12 周^[2,4]; ④ HCV GT3 感染者, 经 PRS 治疗过, 无肝硬化, 服复方片 3 片, 每天 1 次, 疗程 16 周; 有代偿性肝硬化 (Child-Pugh A 级), 疗程 16

周^[2,4]。

6.3.3 肝损伤患者 中度肝损伤患者 (Child-Pugh B 级) 不推荐服 Mavyret[®] 复方片, 严重肝损伤患者是 Mavyret[®] 复方片的禁忌证^[2,4]。

7 用药注意事项与警示

7.1 HCV 与 HBV 共感染患者有促 HBV 重激活的风险 曾报道 HCV/HBV 共感染患者在进行或已完成 HCV 直接抗病毒治疗 (DAAs), 而未同时服抗 HBV 治疗, 将引起 HBV 重激活, 某些病例出现爆发性肝炎、肝衰竭或死亡。HBV 表面抗原阳性及有证据表明 HBV 感染血清病毒学已清除的患者 (即: HBsAg 阴转及抗-HBc 阳性), 在接受某些免疫抑制药或化疗药治疗也会激发 HBV 重感染, 这些患者用 HCV DAAs 治疗将增加 HBV 重激活的风险。其特征是 HBV 复制急剧增加, 表现为血清 HBV DNA 水平迅速上升, 已清除的 HBV 感染可能发生再现 HBsAg 阳性。HBV 复制再活化, 可能伴随肝炎症状出现, 如转氨酶升高。严重病例胆红素水平也增加, 可能发生肝衰竭和死亡。开始服 GLE/PIB 复方片前, 应检查所有患者当前或先前 HBV 感染, 包括 HBsAg 和抗-HBc 的测试结果。患者有血清学 HBV 感染, 用 GLE/PIB 复方片治疗期间和治疗后随访, 应监测是否有临床和实验室肝炎复发或 HBV 重激活的征兆。作为临床上适应证, 开始治疗时, 应对 HBV 共感染的患者进行适当处置^[2,4]。

7.2 与卡马西平, 贯叶连翘或含依非韦仑治疗药物同服有降低疗效的风险 贯叶连翘等上述药物能显著地降低 GLE 和 PIB 的血浆药物浓度, 使 GLE 和 PIB 复方片疗效减弱。不推荐与这些药物用时服用^[2,4]。

7.3 妊娠妇女 尚无适当人用数据可确定 GLE/PIB 复方片对妊娠妇女是否有风险。动物生殖研究显示, GLE 和 PIB 复方片组分在妊娠动物器官形成期间, 按 AUC 推算, 分别给予孕大鼠接触 GLE 53 倍人用推荐剂量 (recommended human dose, RHD) 及孕小鼠和孕兔分别接触 PIB 51 倍和 1.5 倍 RHD, 未观察到胚胎发育不良影响; 有关 GLE 对孕兔胚胎发育潜在影响尚不能定论, 试验 GLE 的接触量仅为 RHD 的 7%。任何一种化合物研究其对啮齿类动物母体围产期及产后胎仔发育的研究, 必需使 GLE 和 PIB 对母体全身接触量 (AUC) 达到 RHD 约 47 和 74 倍, 才能确定是否有影响; ① GLE 的影响: 在器官形成期间, 分别给孕大鼠 (妊娠 6~18 d) 和孕兔 (妊娠 7~19 d) 胃饲 GLE 至 120 和 60 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 未观察到对大鼠胚胎-胎仔有不良影响, 给大鼠胃饲的剂量相当于 RHD 的 53 倍, 而孕兔服药剂量仅为 RHD 的 7%。实验数据表明, 在器官

形成期间,孕兔不可能达到 GLE 全身接触量 \geq RHD;对大鼠围产期(妊娠 6d 至哺乳 20 d),胃饲 GLE 至 $120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,为母体接触 RHD 的 47 倍,对母体及仔鼠无任何影响;②PIB 的影响:在器官形成期间,分别给妊娠 6~18 d 的孕小鼠和妊娠 7~19 d 孕兔胃饲 PIB 至 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,其全身接触量分别约为 RHD 的 51 倍和 1.5 倍,对胚胎-胎仔无不良影响;孕小鼠于妊娠第 6 天至哺乳 20 d,母小鼠接触约 74 倍的 RHD,不产生任何影响^[2,4]。

7.4 哺乳期 尚不清楚 GLE/PIB 复方片的组分是否排泄到人乳汁中,或影响人乳汁的产生及影响哺乳喂养婴儿。给哺乳期啮齿类动物胃饲 GLE/PIB 复方片,其组分存在于乳汁中,哺乳幼崽未观察到对生长和发育的影响。是否哺乳喂养婴幼儿,应全面权衡婴幼儿健康和发育的获益与母亲临床治疗对 GLE/PIB 复方片的需要以及来自 GLE/PIB 复方片或母体潜在不良效应的利弊。动物实验的数据表明,给予哺乳母畜最大测试剂量,GLE $120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 PIB $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,幼崽未观察到对生长和发育有显著影响。母畜全身接触 GLE 和 PIB (AUC)分别约 47 或 74 倍 RHD;产后 14 d,哺乳幼崽 GLE 和 PIB 全身接触量分别约为母畜 (0.6%~2.2%) 和 (0.25%~0.33%);哺乳大鼠于产后 8~12 d,分别单次胃饲 GLE 或 PIB $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,其乳汁中,GLE 的浓度仅为血浆的 7.7%,而 PIB 的浓度为血浆 1.5 倍,母鼠乳汁的 GLE 或 PIB 浓度体现 $>96\%$ 药物总体相关物质^[2,4]。

7.5 儿童用药 尚未确定在 <18 岁儿童服 GLE/PIB 复方片的安全性和有效性^[2,4]。

7.6 老年人用药 在 II 和 III 期临床试验中,纳入 328 例年龄 ≥ 65 岁的患者,占参与临床试验总患者数 14.0%,其中, ≥ 75 岁 47 例,占 2.0%,与较年轻患者比较,未观察到安全性或有效性有总体差别,老年患者服 GLE/PIB 复方片,不必调整剂量^[2,4]。

7.7 肾损伤患者 轻度、中度或严重肾受损,包括正在透析的患者,服 GLE/PIB 复方片不必调整剂量^[2,4]。

7.8 肝损伤患者 轻度肝损伤(Child-Pugh A 级)患者服 GLE/PIB 复方片不必调整剂量。中度肝损伤患者(Child-Pugh B 级),感染 HCV,尚未确定服 GLE/PIB 复方片的安全性和疗效,不推荐用药。严重肝损伤(Child-Pugh C 级)患者,因 GLE 和 PIB 在患者体内有较高的接触量,是 GLE/PIB 复方片的禁忌证^[2,4]。

8 知识产权状态与国内外研究进展

FDA 给研发公司排他保护期至 2022 年 8 月 3 日期满。所申请的两份“治疗丙型肝炎病毒固体药物组合物”美国专利 US2016375017 和 US2016375017 尚在

实审中,若获得授权,专利期将于 2035 年 6 月 26 日期满,相应的国际知识产权登记号 WO2016210273 已标注在中国申请专利,目前尚未公布相关信息,估计专利期也将在 2035 年期满。研发公司在中国分公司“艾伯维医药贸易(上海)有限公司”已在国家食品药品监督管理总局创办的《药物临床试验登记与信息公示平台》登记开展 3 项临床研究,其中一项 I 期临床,登记号为 CTR20170911,“在健康中国受试者中评价 ABT-493/ABT-530 片剂药动学、安全性和耐受性的 1 期、开放、多剂量研究”,2 项 III 期临床,登记号为 CTR20170274,“初治和经治的基因 1~6 型 HCV 感染、合并/未合并感染 HIV、非肝硬化亚洲成年受试者评价 ABT-493/ABT-530 有效性和安全性研究”,登记号为 CTR20170275,“初治和经治的基因 1~6 型 HCV 合并或未合并 HIV 感染、代偿性肝硬化亚洲成年受试者中评价 ABT-493/ABT-530 的有效性和安全性的开放性研究”。

参考文献

- [1] WHO.Global Hepatitis Report,2017[EB/OL] (2017-04-21) <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf>.
- [2] LAMB Y N. Glecaprevir/Pibrentasvir:First global approval [J].*Drugs*,2017,77(16):1797-1804.
- [3] FDA.Mavyret®(glecaprevir and pibrentasvir) tablets, for oral use[EB/OL].(2017-08-03).https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209394s000lbl.pdf.
- [4] EMA.Mavyret®欧盟公众评估报告(European public assessment report,EPAR) Summary for the public,Annex I Summary of product characteristics[EB/OL].(2017-08-17) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf.
- [5] LIN C W,DUTTA S,ZHAO W,et al. Pharmacokinetic interactions and safety of coadministration of glecaprevir and pibrentasvir in healthy volunteers.[J/OL].(2017-07-07).*Eur J Drug Metab Pharmacokinet*,2017,doi: 10.1007/s13318-017-0428-8.
- [6] FORNS X,LEE S S,VALDES J,et al.Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1):a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial[J].*Lancet Infect Dis*,2017,17(10):1062-1068.
- [7] GANE E,LAWITZ E,PUGATCH D,et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment[J].*New Engl J Med*,2017,377(15):1448-1455.

- [8] KWOI P Y, POORDAD F, ASATRYAN A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment[J]. *New Engl J Med*, 2017, 377(15): 1448-1455.
- [9] GANE E, POORDAD F, WANG S, et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(4): 651-659.
- [10] KWOI P Y, POORDAD F, ASATRYAN A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1 - 6 without cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 263-271.
- [11] POORDAD F, POL S, ASATRYAN A, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure [J/OL]. (2017-11-20). *Hepatology*, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29671/pdf>.
- [12] ASSELAH T, KOWDLEY K V, Zadeikis N, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients with HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis [J/OL]. (2017-09-27). https://ac.els-cdn.com/S154235651731162X/1-s2.0-S154235651731162X-main.pdf?_tid=e5a84eca-a966-11e7-bb9c-00000aab0f6c&acdnat=1507164686_1f29ef5d85e5a0952fbf19832cd0baa4.
- [13] WYLES D, POORDAD F, WANG S, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase iii clinical trial [J/OL]. (2017-09-22). doi: 10.1002/hep.29541, <http://www.natap.org/2017/HCV/hep29541.pdf>.

《医药导报》特约稿征稿启事

《医药导报》为中国药理学会与华中科技大学同济医学院附属同济医院联合主办的药学期刊。本刊是中国科技论文统计源期刊, 中国科技核心期刊, 同时被美国《化学文摘》《国际药文摘》《乌利希期刊指南》及 WHO《西太平洋地区医学索引》收录。《医药导报》面向医学和药学专家征集优秀稿件, 具体如下。

1 征稿要求

① 发表形式: 本次征稿, 主要为本刊“特约稿”栏目征集优秀稿件, 入选论文将作为本刊每期重点推荐篇目, 以“特约稿”形式发表。

② 稿件要求: 本刊欢迎跟踪医学和药学发展前沿, 发掘创新热点, 总结和传播科研成果的稿件。特约稿应具有较强的创新性, 在深度和广度上能够代表某领域的领先水平, 我们特别欢迎受国家自然科学基金资助的以及大型药物临床试验的论文。稿件为医学或药学专业内容, 且必须与药物有关。可以是某类疾病的药物治疗, 也可以是某类药物或某种药物的报道, 但中药鉴定、化学药物结构式鉴定和药物合成等除外。

③ 稿件形式: 可以是综述、述评, 也可以是实验类论文。

④ 投稿指引: 稿件撰写和投稿要求, 请参考《医药导报》2018 年第 1 期第 VII 页或官方网站首页“《医药导报》简介与投稿须知”。

2 实施办法

① 有意应征的专家, 确定选题和报道计划后, 请与编辑部联系, 以便落实具体细节, 安排后续事宜。

② 稿件须通过本刊两位同行专家审阅通过后刊登。审稿通过后, 编辑部将安排专人跟进。安排办理录用手续, 收取论文版面费, 根据出刊情况确定论文发表时间。特约稿审稿通过后可在 3~6 个月内发表, 稿酬从优。

③ 对于拟定的选题, 编辑部将采取专栏形式集中报道, 也可以连载方式多期刊登。

④ 对于组织了多篇高质量稿件的专家, 本刊编辑部可酌情邀请其担任编委或审稿专家。

⑤ 约稿请通过《医药导报》网站 (www.yydbzz.com 或者 www.yydb.cn) 在线投稿, 请在论文首页右上角注明“某某特约稿”。投稿完成后, 请及时电话告知编辑部。

电话: 027-83663559, E-mail: 439931101@qq.com, 联系人: 张带荣。