

• 新药述评 •

无需干扰素共同给药的基因型4丙肝治疗药物——Technivie

罗翔, 钟武*

(国家应急防控药物工程技术研究中心, 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

【摘要】 Technivie 由美国 AbbVie 制药公司研发, 2014 年 FDA 授予其突破性药物资格, 并通过优先审查程序进行了审批, 于 2015 年 7 月 24 日上市。该药由 ombitasvir、paritaprevir、ritonavir 复配而成, 可直接口服给药。Technivie 与利巴韦林合用是世界上首个无需使用干扰素的基因型 4 丙型肝炎治疗方案, 它的出现使临床上基因型 4 丙肝的治疗产生了重大变化。笔者就 Technivie 的基本性质、作用机制、药动学、药效学、临床试验及应用等研发动态作一综述, 以期能为医院临床用药起到指导作用。

【关键词】 Technivie; ombitasvir; paritaprevir; 基因型 4 丙型肝炎病毒

【中图分类号】 R978.7

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2016)03-0084-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.022

A new drug for the treatment of genotype 4 hepatitis C without interferon - Technivie

LUO Xiang, ZHONG Wu*

(National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Technivie developed by AbbVie United States was granted the break-through drug qualification and priority review by FDA in 2014, and officially listed on July 24th, 2015. Technivie was compounded with ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and can be used for oral administration. It was combined with ribavirin as the first safe and effective drug without combination of interferons for the treatment of genotype 4 hepatitis C. This paper gives an overview of the properties, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials and applications of Technivie in order to provide guidance for the clinical treatment.

【Key words】 Technivie; ombitasvir; paritaprevir; genotype 4 HCV

丙型肝炎病毒 (HCV) 感染已成为严重的世界卫生问题。在 HCV 感染后, 由于有感染者病情隐匿, 50%~80% 会转变成慢性肝炎; 如不采取合理治疗, 10%~30% 的病人会在 10~20 年内发展成为肝硬化, 1%~5% 甚至会发展为肝癌^[1], 严重威胁患者生命健康。HCV 是一种球形单股正链 RNA 病毒, 基因组序列具有高度变异性, 根据不同区域的基因序列变异情况, HCV 分为 6 个基因型 (GT1-6)^[2-3]。据统计, 全世界约有 1.85 亿人感染丙肝病毒, 基因型 4 丙肝患者总数约为 3 400 万, 是埃及、中东及非洲地区最主要的丙肝类型, 约占这些地区丙肝病例的 80%。同时基因型 4 丙肝, 被认为是最难治疗

的丙肝类型。

在 Sofosbuvir (索非布韦) 和 Technivie 上市之前, 基因型 4 慢性丙肝的治疗主要采用聚乙二醇干扰素 (PEG-IFN) 和利巴韦林 (ribavirin, RBV) 的两联疗法, 该方案用药时间长、治愈率低、复发率高、不良反应多且干扰素需注射给药, 患者依从性不高。随后推出的索非布韦^[4] 和 Harvoni^[5] 在丙肝治疗上有了质的飞跃, 其中索非布韦对包括基因型 1~4 丙肝都有不错的治疗效果, 但它仍需联合干扰素使用。Harvoni 虽然不需联用干扰素, 但它仅被批准用于基因型 1 丙肝治疗。Technivie 的出现改变了需干扰素联用治疗基因型 4 丙肝这一现状, 该

[收稿日期] 2016-04-19

[作者简介] 罗翔, 男, 硕士研究生; 研究方向: 药物化学; Tel: (010)66930604; E-mail: rosen_luo@163.com.

[通讯作者] *钟武, 男, 研究员; 研究方向: 药物化学; E-mail: zhongwu@bmi.ac.cn

药由 AbbVie 公司研发, 基于其优异的临床效果, 2014 年 FDA 授予其突破性药物资格, 并通过优先审查程序进行审批, 2015 年 7 月 24 日成功上市。Technivie 与利巴韦林联合用药是首个无需使用干扰素的基因型 4 丙型肝炎治疗药物, 其治疗周期短、临床治愈率高达 100%、不良反应少且只需口服给药。Technivie 的上市标志着基因型 4 丙肝临床治疗的重大进步, 在此笔者就 Technivie 的基本性质、作用机制、药效学、药动学、临床试验及应用等研发动态作一综述。

1 基本信息

Technivie 是由艾伯维 (AbbVie) 公司研发的一种全口服抗丙型肝炎病毒药物, 2015 年 7 月 24 日 FDA 批准其联合利巴韦林用于未发生肝硬化的基因型 4 丙肝 (GT-4 HCV) 成年患者的治疗。Technivie 联合利巴韦林用药是迄今为止唯一一个用于基因型 4 丙肝的全口服、无干扰素、直接作用的鸡尾酒疗法, 同时也标志针对该基因型丙肝临床治疗的重大进步。

Technivie 是由固定剂量 ombitasvir^[6] (25 mg, 代号 ABT-267, 丙肝病毒 NS5A 抑制剂)、paritaprevir^[7] (150 mg, 代号 ABT-450, 丙肝病毒 NS3/4A 蛋白酶抑制剂)、ritonavir^[8] (100 mg, RTV, CYP3A 抑制剂) 复配而成, 其中 RTV 已于 1996 年作为人免疫缺陷病毒蛋白酶的增强剂在美国上市, 其单用或与其他抗 HIV 药物组成复方制剂, 广泛用于艾滋病的治疗。值得一提的是, Technivie 的这 3 种成分也是该公司 2014 年上市药物 Viekira Pak (由 Ombitasvir、paritaprevir、RTV 以及 HCV NS5B 聚合酶抑制药 dasabuvir^[9] 复配而成) 的重要组成部分, 所以 Technivie 的安全性已在 Viekira Pak 的临床试验中被证实。

2 作用机理

Technivie 由 3 种作用机制不同的药物组成。其中 Ombitasvir 是一种 HCV NS5A 蛋白抑制剂, 而 NS5A 是对病毒 RNA 复制和病毒组装必不可少的。Ombitasvir 对含 NS5A HCV 复制子的基因型 4a 和基因型 4d 亚型单一分离株的 EC₅₀ 值分别是 0.001 7 nM 和 0.000 38 nM。对含 NS5A HCV 复制子的一组未治疗过受试者的基因型 4a 分离株,

Ombitasvir 有一个 EC₅₀ 中位值 0.000 21 nM (范围 0.000 1~0.000 36 nM; $n=9$)。对基因型 1aH77, 1b-Con1, 2a, 2b, 3a, 5a 和 6a 的复制细胞系, Ombitasvir 的 EC₅₀ 值分别为 0.014 nM, 0.005 nM, 0.012 nM, 0.004 3 nM, 0.019 nM, 0.003 2 nM 和 0.366 nM。

Paritaprevir 是 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂。在一项生化分析中, paritaprevir 对重组 HCV 基因型 4a 的 NS3/4A 蛋白酶抑制活性 (IC₅₀) 值为 0.16 nM, 对含 NS3 HCV 复制子的基因型 4a 和基因型 4d 单一分离株的抑制活性 (EC₅₀ 值) 分别是 0.09 nM 和 0.015 nM。Paritaprevir 同时还具有抑制基因型 1a, 1b, 2a, 2b 和 3a 亚型单一分离株的 NS3/4A 酶的活性, IC₅₀ 值分别 0.18 nM, 0.43 nM, 2.4 nM, 6.3 nM 和 14.5 nM。

不同于以上两种抗病毒药物, 组分中的 RTV 是一种强效 CYP3A 抑制剂, 并没有抗丙型肝炎活性, 它的主要作用是增加 paritaprevir 的血浆浓度, 协同增加 HCV 蛋白酶抑制剂的活性^[10]。

3 药代动力学

3.1 吸收

口服 Technivie 后, 3 组分血药浓度达到峰值时间 (t_{\max}) 均数为 4~5 h。Ombitasvir 的接触量以剂量正比例方式增加, 而 paritaprevir 和 RTV 接触量增加高于正比例方式。Ombitasvir 的体内积蓄小, 而 paritaprevir 和 RTV 的体内积蓄是 Ombitasvir 的 1.5~2.0 倍。在给药后约 12 d, 血药达到稳态。Ombitasvir 和 paritaprevir 与 RTV 联合给药时绝对生物利用度分别是 48.1% 和 52.6%。根据群体药代动力学分析, HCV 基因型 4 感染者服用 Technivie 后, ombitasvir, paritaprevir 和 RTV 稳态 AUC₀₋₂₄ 中位数分别为 1 239、2 276 和 6 072 ng·h·mL⁻¹; 稳态 C_{max} 中位数分别为 82、194 和 543 ng·mL⁻¹。

相对于空腹条件, 进食中度脂肪餐 (约 2 514 J, 20%~30% 热量来自脂肪) ombitasvir, paritaprevir 和 RTV 的 AUC 分别增加 82%、211% 和 49%; 进食高度脂肪餐 (约 3 771 J, 60% 热量来自脂肪), ombitasvir, paritaprevir 和 RTV 的 AUC 分别增加 76%、180% 和 44%。所以, Technivie 应该与餐给药。

3.2 分布

组分中的 Ombitasvir 血药浓度达到 $0.09\sim 9\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,其与血浆蛋白结合率约为 99.9%,血与血浆中药物浓度均数比值 0.49,表观分布容积为 173 L;组分中的 Paritaprevir 血药浓度达到 $0.08\sim 8\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,其与血浆蛋白结合率约为 97%~98.6%,血与血浆中药物浓度均数比值为 0.7,分布容积为 103 L;组分中的 RTV 血药浓度达到 $0.007\sim 22\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,其与血浆蛋白结合率超过 99%,血与血浆中药物浓度均数比值为 0.6。

3.3 代谢及内外在影响

Ombitasvir 主要经酰胺水解和氧化代谢; Paritaprevir 主要被 CYP3A4 代谢,少量被 CYP3A5 代谢; RTV 主要被 CYP3A 代谢,少量被 CYP2D6 代谢。

Ombitasvir、Paritaprevir 和 RTV 在体内不会抑制有机阴离子转运蛋白 1(OAT1),体外实验数据也表明,相应临床浓度不会抑制有机阳离子转运蛋白 2(OCT2)、有机阴离子转运蛋白 3(OAT3)或多药和毒素挤出的蛋白质(MATE1 和 MATE2K)。Ombitasvir、Paritaprevir 和 RTV 均不是有机阳离子转运蛋白 1(OCT1)抑制剂,也不是其基质。

3.4 消除

Ombitasvir 的平均消除半衰期为 21~25 h; Paritaprevir 和 100 mg RTV 同时给药时, Paritaprevir 的血浆半衰期约为 5.5 h; RTV、ombitasvir 和 Paritaprevir 同时给药时, RTV 的平均血浆半衰期约为 4 h。

3.5 排泄

单次给予 ^{14}C 标记的 ombitasvir,从粪中回收约 90.2%的放射性物质,尿中仅为 1.91%; ombitasvir 原药在粪中占 87.8%,尿中占 0.03%。单次给予 ^{14}C 标记的 Paritaprevir 和 100 mg RTV,从粪中回收约 88%放射性物质,尿中占 8.8%; Paritaprevir 原药在粪中占 1.1%,尿中占 0.05%; 单次给予 ^{14}C 标记的 RTV,粪中回收 86.4%的放射性物质,尿中为 11.3%。

4 药物相互作用

4.1 Technivie 对其他药物的潜在影响

Paritaprevir 是 OATP1B1 和 OATP1B3 抑制剂,并且 Paritaprevir 和 RTV 联用会抑制 BCRP

和 P-gp,RTV 是 CYP3A4 抑制剂。当 Technivie 与 CYP3A,AP-gp,BCRP,OATP1B1 或 OATP1B3 的底物共同给药时,可能导致这些底物的血浆浓度增加。

4.2 其他药物对 Technivie 一种或多种组分的潜在影响

Paritaprevir 和 RTV 主要被 CYP3A 酶代谢, Technivie 与 CYP3A 的强抑制剂共同用药可能增加 paritaprevir 和 RTV 浓度。Ombitasvir, paritaprevir 和 RTV 是 P-gp 的底物, Paritaprevir 是 BCRP, OATP1B1 和 OATP1B3 的一种底物。P-gp, BCRP, OATP1B1 或 OATP1B3 的抑制剂可能会增加 Technivie 各种组分的血浆浓度。

4.3 与其他药物的相互作用

Technivie 会引起多种药物血药浓度的增加。当 Technivie 与抗心律失常药地高辛、抗真菌药酮康唑、抗精神病药喹硫平、钙通道阻滞剂氨氯地平、血脂类固醇氟替卡松、利尿药呋塞米、抗 HIV 药利匹韦林、HMGCoA 还原酶抑制剂普伐他汀、免疫抑制剂环孢霉素和他克莫司、长效 β 肾上腺素受体激动剂沙美特罗、麻醉性镇痛剂丁丙诺啡、镇静剂阿普唑仑共同给药时,会引起这些药物 C_{\max} 和 AUC 增加至少 20%。

同时 Technivie 也会引起一些药物血药浓度的减少。当 Technivie 与抗真菌药伏立康唑、抗 HIV 药达芦那韦、质子泵抑制剂奥美拉唑共同给药时会引起这些药物 C_{\max} 和 AUC 降低至少 20%。

除此之外,其他药物也会对 Technivie 的血药浓度造成影响。当 Technivie 与抗 HIV 药阿扎那韦和洛匹那韦共同给药时,会引起 Technivie 组分中 Paritaprevir 的 C_{\max} 和 AUC 增加至少 20%。

4.4 临床建议

当 Technivie 和会与它发生相互作用的药物共同给药时,不用调整 Technivie 的剂量,待 Technivie 给药完成后再调整其他药物的剂量。如:当 Technivie 与钙通道阻滞剂氨氯地平共同给药时,应先满足 Technivie 的剂量,然后考虑对氨氯地平剂量的减少。

5 临床研究

Technivie 的成分在 AbbVie 公司已经上市的药物 Viekira Pak 中也含有,其安全性可以直接从 Viekira Pak 临床试验中直接获得。Technivie 的获批是基于 IIb 期 PEARL-I 临床研究的数据。

从全球随机、双盲、多中心纳入 135 例 GT4 型 HCV 感染但无肝硬化的成年患者,患者中位年龄为 51(19~70),65% 为男性,9% 为黑人。这些患者中 64% 未受过丙肝治疗,70% 的 HCV RNA 水平超过 $800\,000\text{ IU}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。将未受过治疗的患者按 1:1 随机分成两部分,一部分接受 Technivie (1 片 25 mg Ombitasvir、3 片 50 mg 剂量的 paritaprevir、1 粒 100 mg 剂量的 RTV 胶囊);有过 pegIFN-RBV 治疗背景和其他未受过治疗的患者,除接受 Technivie 外,还接受一定剂量的利巴韦林(体重低于 75 Kg,剂量为 1 000 mg;高于或等于 75 Kg,剂量为 1 200 mg),每天 1 次,就餐给药,持续 12 周,临床主要终点为治疗结束后病毒学持续应答率(SVR)。所有接受 Technivie 和利巴韦林的患者 SVR12 均为 100%;只接受 Technivie 的患者 SVR12 为 91%,其中病毒学失败占 2%,复发占 5%,其他原因(如失访)占 2%。在治疗后 24 周对 129 名患者调查,全部维持病毒学应答。

6 不良反应与注意事项

6.1 临床试验中不良反应

在上述临床试验中,单用 Technivie 和 Technivie 与利巴韦林联用,发生大于 5% 频次的不良反应比例分别如下:虚弱(25%与 29%)、疲乏(7%与 15%)、恶心(9%与 14%)、失眠(5%与 13%)、瘙痒(5%与 7%)、皮肤反应(5%与 7%),多数为轻度不良反应。

6.2 注意事项

Technivie 联合或不联合利巴韦林治疗期间,约 1% 患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高至大于正常上限(ULN)的 5 倍。ALT 升高无典型症状,在治疗前 4 周发生,继续治疗 2~8 周内开始下降。服用含炔雌醇药物的女性患者,如口服复方避孕药,使用避孕贴片或避孕阴道环等,ALT 升高更明显。所以,开始治疗前必须终止避孕,治疗结束后约 2 周再恢复服用避孕药等。同时,在开始治疗的前四周,应该进行肝脏实验室检测,并作为之后的临床指示。

7 特殊人群使用

7.1 妊娠妇女

尚未对妊娠妇女服用 Technivie 进行充分和恰当的对照研究,妊娠期间只有明确需要才服用 Technivie。妊娠妇女和女性伴侣已妊娠的男性患者,

禁用 Technivie 和利巴韦林联用的治疗方案。

7.2 哺乳期妇女

目前尚不清楚 Technivie 的任何组分或其代谢物是否排入人乳汁中,但曾在哺乳大鼠乳汁中观察到未变化的 Ombitasvir、paritaprevir 及其水解物 M13,不过其对哺乳幼畜无影响。哺乳期妇女是否服用 Technivie 或与利巴韦林联用,应充分权衡对母亲临床治疗的需要和母乳喂养对婴儿的利弊。

7.3 儿童及老年人

对于 < 18 岁儿童患者服用 Technivie 的安全性和有效性尚未确定,暂不推荐。对于 > 65 岁的患者,尚没有足够的数据来评估安全性和疗效或确定他们的反应是否与年轻患者不同,建议老年患者无需调整用药剂量。

7.4 肝受损和肾受损患者

有轻度肝损伤(Child-Pugh A)患者无需调整剂量;由于安全性尚未确定,有中度肝损伤患者(Child-Pugh B)最好避免使用;严重肝损伤患者(Child-Pugh C)禁用。轻度、中度或严重肾受损患者无需调整剂量,尚未对正在透析的患者进行服用 Technivie 的研究。

8 国内研发现状

Technivie 与利巴韦林合用是首个无需使用干扰素的基因型 4HCV 治疗,其治愈率高、复发率低并且只需口服给药,于 2015 年 7 月 24 日获 FDA 批准上市,但目前,尚未查阅到艾伯维公司在中国申请进口注册证及国内企业申请临床验证的信息,该药进入中国市场可能还尚待时日。Technivie 含有 3 种组分,在美国申请的 12 份专利均已授权。其组分中的两种抗丙肝病毒化合物 Ombitasvir、paritaprevir 的专利号分别为 US8420596、US8642538,其组合物专利为 US9006387,将于 2029 年 9 月 10 日至 2031 年 4 月 10 号到期。其抗病毒化合物以及组合物在中国授权专利为:CN103596942、CN103153988 以及 CN105007921,将于 2029 年 2 月至 2030 年 7 月到期。整体来说,艾伯维公司在知识产权保护方面对 Technivie 的化合物、剂型、晶型等保护较全面,其专利至少还有 10 年保护期,这增加了对仿制

的风险成本。

9 总结与展望

随着医学研究的深入,越来越多的疾病已经被细分为数个亚型,针对疾病的不同基因型进行“有的放矢”的精准治疗已然成为未来药物研发的方向。Technivie(与利巴韦林联用)是首个无需配合干扰素使用的基因型4丙肝治疗药物,它的出现是丙肝治疗领域的又一重大飞跃,并且是化学合成药物用于精准治疗的成功典范。Technivie(与利巴韦林联用)对未发生肝硬化的基因型4丙肝治愈率达100%,并且复发率极低。与明星药物索非布韦相比,在基因型4丙肝治疗方面,Technivie不需联用干扰素,便于治疗,同时避免了干扰素引起的副作用。Technivie的上市势必对索非布韦的基因型4丙肝市场,尤其在埃及、中东及非洲地区的市场(80%丙肝为基因4型)形成较大的冲击,这可能会导致天价药物索非布韦在价格上做出调整。国内药物研发公司可以学习Technivie的市场定位模式,开发具有我国自主知识产权的精准治疗药物。

【参考文献】

- [1] Thomson E C, Smith J A, Klenerman P. The natural history of early hepatitis C virus evolution; lessons from a global outbreak in human immunodeficiency virus-1-infected individuals[J]. J Gen Virol, 2011, 92(10):2227-2236.
- [2] Nguyen H, Sankaran S, Dandekar S. Hepatitis C virus core protein induces expression of genes regulating immune evasion and antiapoptosis in hepatocytes[J]. Virology, 2006, 354(1):58-68.
- [3] 高丽, 杨绍敏. HCV 基因分型研究进展及临床意义[J]. 传染病信息, 2013, 26(2):123-125.
- [4] Gentile I, Maraolo A E, Buonomo A R, et al. The discovery of sofosbuvir: a revolution for therapy of chronic hepatitis C[J]. Expert Opin Drug Discov, 2015, 10(12):1363-1377.
- [5] Mullins C, Gibson W, Klibanov O M. Harvoni (ledipasvir and sofosbuvir) for hepatitis C[J]. Nurse Pract, 2015, 40(11):22-26.
- [6] DeGoey D A, Randolph J T, Liu D, et al. Discovery of ABT-267, a pan-genotypic inhibitor of HCV NS5A[J]. J Med Chem, 2014, 57(5):2047-2057.
- [7] Carrion A F, Gutierrez J, Martin P. New antiviral agents for the treatment of hepatitis C: ABT-450[J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(5):711-716.
- [8] Brayer S W, Reddy K R. Ritonavir-boosted protease inhibitor based therapy: a new strategy in chronic hepatitis C therapy[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9(5):547-558.
- [9] Andreone P, Colombo M G, Enejosa J V, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection[J]. Gastroenterology, 2014, 147(2):359-365.
- [10] FDA. Technivie (ombitasvir, paritaprevir and ritonavir) tablets, for oral use[EB/OL]. (2015-07-03)[2015-11-15]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207931Orig1s000lbl.pdf.

数字用法

以《中华人民共和国国家标准(GB/T15835-2011)出版物上数字用法的规定》为准。

公历世纪年代年月日和时刻 用阿拉伯数字,年份不能简写,如1990年不能写成90年。

阿拉伯数字的使用规则 ①多位的阿拉伯数字不能拆开转行;②计量和计数单位前的数字必须用阿拉伯数字;③小数点前或后若超过4位数(含4位),应从小数点起向左或向右每3位空半格;④纯小数须写出小数点前用以定位的0;⑤数值的增加可用倍数表示,减少只能用分数或%表示,例如增加2倍,减少1/5或减少20%。

参数与偏差范围 ①数值范围:二至十写成2~10; $5 \times 10^6 \sim 9 \times 10^6$ 可写成 $(5 \sim 9) \times 10^6$,但不能写成 $5 \sim 9 \times 10^6$;②百分数范围:10%~15%不能写成10~15%, $(20 \pm 5)\%$ 不能写成 $20 \pm 5\%$;③具有相同单位的量值范围:3.5~5.4 mA不必写成3.5 mA~5.4 mA;④偏差范围:如 $(30 \pm 1)^\circ\text{C}$ 不能写成 $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

——摘自本刊2016年投稿须知