

治疗囊性纤维化 *F508del* 基因突变药物 trikafta 的药理作用及临床评价

施意凝, 罗恒, 李玉平*

同济大学附属上海市肺科医院 药剂科, 上海 200433

【摘要】 Trikafta 是用于治疗囊性纤维化(CF)的三联复方新型药物, 由 elexacaftor、tezacaftor 和 ivacaftor 3 种药物组成, 2019 年 10 月 21 日美国 FDA 批准上市的第 4 个针对 CF 根本病因的治疗药物, 适用于治疗 12 岁及以上的囊性纤维化(CR)跨膜传导调节因子(CFTR)基因上携带至少 1 个 *F508del* 基因突变的 CF 患者。本文对 trikafta 的基本信息、作用机制、药代动力学、药物相互作用、临床评价和不良反应等进行综述。

【关键词】 trikafta; 囊性纤维化; 囊性纤维化跨膜传导调节因子基因; *F508del*

【中图分类号】 R596

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)10-0005-04

Doi: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2020. 10. 002

Pharmacological effects and clinical evaluation of trikafta for treating *F508del* gene mutation in cystic fibrosis

SHI Yi-ning, LUO Heng, LI Yu-ping*

Department of Pharmacy, Shanghai Pulmonary Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200433, China

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是一种常染色体隐性遗传病, 常累及多个器官病变, 主要表现为反复肺部感染及支气管扩张、消化道症状、营养不良和男性不育。CF 的流行病学因种族不同而异, 在欧洲、美国和加拿大高加索人群中的发病率较高, 约为 1/5000~1/1800^[1]。在亚洲, 随着汗液中氯离子测定技术逐渐成熟和基因检测可及性的逐渐改善, 我国 CF 诊断率逐步提高。Guo 等^[2]汇总了截至 2018 年我国有文献报道的囊性纤维化病例有 70 例, 文中还指出, 按照预测的发病率和我国庞大的人口数, 预计我国 CF 的患者应为 2 万人, 因而推测 CF 在我国存在严重的漏诊和误诊。目前, 在我国 CF 主要是对症治疗, 包括药物祛痰、抗感染、体位引流及机械辅助排痰等, 尚缺乏对因治疗药物。2012 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准 ivacaftor/lumacaftor 组合药物 orkambi 上市, 主要用于 *F508del* 基因突变的 CF 患者^[3]。但是, orkambi 对于有其他基因突变并存的患者并未获得理想的临床改善^[4-5]。2019

年 10 月 21 日, FDA 批准 trikafta 上市, 用于 12 岁及以上的至少有 1 个 *F508del* 基因突变的 CF 患者, 这是目前 FDA 批准的唯一用于治疗多种基因突变的 CF 三联复方治疗药物。本文从 trikafta 的基本信息、作用机制、药物代谢动力学、相互作用、临床评价及不良反应等方面进行综述, 旨在为临床合理应用提供参考。

1 Trikafta 的基本信息及用法用量

Trikafta 是一种联合包装的固定剂量复方片剂, 由 elexacaftor 100 mg、tezacaftor 50 mg 和 ivacaftor 75 mg 组成的复方片剂以及 ivacaftor 150 mg 单方片剂。12 岁及以上的患者每日推荐剂量为早晨 2 粒复方片剂, 晚上 1 粒单方片剂。3 种药物的化学结构式分别是 $C_{26}H_{34}N_7O_4SF_3$ 、 $C_{26}H_{27}N_2F_3O_6$ 和 $C_{24}H_{28}N_2O_3$, 相对分子质量为 597.66、520.50 和 392.49 化学结构式如图 1 所示。

*通信作者: 李玉平, E-mail: gracelyp@163.com

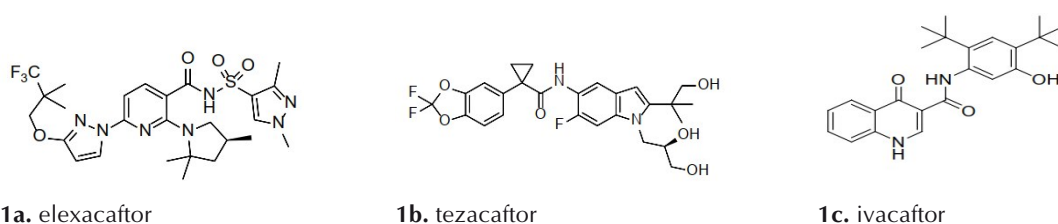


图1 trikafta中3种药物的化学结构式

2 作用机制

CF的发病机制与囊性纤维化跨膜转导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)基因突变密不可分。CFTR位于人类的第7号染色体长臂上^[6],该基因编码的CFTR蛋白是选择性氯离子通道,负责氯化物和碳酸氢盐在气道、胃肠道、生殖道、胰腺和汗腺上皮表面的传导。CFTR基因突变使得CFTR蛋白缺失或者减少,氯化物和碳酸氢盐运输异常,导致黏膜表面脱水和酸化,最终产生黏稠的黏液,这些黏液阻塞管腔和导管,引起慢性感染,最终导致器官(如支气管和胃肠道)功能障碍^[4,7]。已知CFTR基因突变的类型有2000余种^[8],其中最普遍的是F508del基因突变,多达90%的囊性纤维化患者至少存在这种突变,几乎50%的囊性纤维化患者是纯合子F508del基因突变^[4]。F508del基因突变是指CFTR蛋白第508位苯丙氨酸缺失,导致CFTR蛋白结构异常,能被内质网相关的泛素复合体识别而提前降解,因而在细胞表面的CFTR蛋白减少^[8-9]。

Trikafta中有3种药物,分别是作为CFTR基因校正剂的tezacaftor和elexacaftor,作为CFTR增强剂的ivacaftor。其中,elexacaftor是新一代CFTR蛋白校正剂,帮助恢复携带F508del突变的CFTR蛋白的功能;tezacaftor帮助组装和运输CFTR蛋白至细胞表面来增强它的功能,ivacaftor通过增加位于细胞表面CFTR通道的开放率(门控通道),提高CFTR蛋白的活性,增加氯化物的转运。这3种药物联合应用能增加CFTR蛋白的数量并增强蛋白的功能(通过检测CFTR介导的氯离子转运)^[10-11]。

3 药物代谢动力学

12岁以上的CF患者服用三联药物trikafta后(包

含3种药物,elexacaftor 200 mg qd,tezacaftor 100 mg qd,ivacaftor 150 mg q12 h),稳态时后平均药-时曲线下面积分别为162、94.5和11.7 mg·h·mL⁻¹,血药峰浓度分别为8.7、6.8和1.2 mg/mL,中位达峰时间分别为6、3和4 h,平均终末半衰期分别为29.8、17.4和15.0 h。Trikafta的药物代谢动力学参数在健康成人和CF患者中,在男性和女性中是相似的。3种药物均经细胞色素P450 3A/4酶代谢为活性代谢产物。当肝功能轻度受损时,无需调整剂量;中度受损时,当益处大于风险时,可减量服用,即早晨服用2片elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor,晚上不服用ivacaftor;重度肝功能受损患者不建议使用。轻中度肾功能损伤的患者无需调整剂量,重度肾损伤和终末期肾病的患者需谨慎使用。Elexacaftor、tezacaftor和ivacaftor在男性和女性中的暴露量是相似的。Trikafta与含脂肪的食物一起服用,如黄油或含油制成的食物或含鸡蛋、奶酪、坚果、全脂牛奶或肉类的食物会增加elexacaftor和ivacaftor的吸收^[10]。

4 临床研究

FDA批准trikafta用于12岁及以上在CFTR基因上至少有1个F508del基因突变的CF患者。若患者的基因型未知,应进行CF基因突变测验。目前,tri-kafta已进行1项Ⅱ期临床研究和2项Ⅲ期临床研究(试验1和试验2),以评估trikafta的安全性和有效性。

2017年7月至2018年3月,一项由3部分组成的随机、双盲、安慰剂或阳性对照、平行Ⅱ期临床研究在美国、荷兰、比利时和澳大利亚的38个分中心进行^[11]。试验中,根据患者的基因型,分为:①F508del突变杂合子和F508del最小功能突变型组(minimal-function mutation, F508del-MF):此类患者被随机分

配入2组,一组接受4周的积极治疗[即 elexacaftor (50、100 或 200 mg/d)+tezacaftor(100 mg qd)+ivacaftor(150mg q12h)],另一组接受三联安慰剂治疗;② *F508del-F508del* 纯合子突变型组 (*F508del-F508del*):此类患者先接受为期4周的 tezacaftor 和 ivacaftor 的导入治疗,随后被随机分配入2组:治疗组 [elexacaftor(200mg qd)+tezacaftor(100 mg qd)]+ivacaftor (150 mg q12h) 和安慰剂组(安慰剂+tezacaftor+ ivacaftor)。共有119例患者完成了为期4周的试验计划^[11]。试验结果发现,使用三联疗法,使得 *F508del-MF* 组的 FEV₁ 占预计值百分比(percent-age of predicted FEV₁, ppFEV₁)升高了13.8%($P<0.001$)。在接受了 tezacaftor-ivacaftor 治疗后的 *F508del-F508del* 组使用 elexacaftor 后, ppFEV₁ 升高了11%($P<0.001$)。这2组中,汗液氯离子浓度减少并且使得修订版囊性纤维化问卷-呼吸维度评分(cystic fibrosis questionnaire-revised respiratory domain, CFQ-R RD)分数提高^[11]。在试验中,共有74例患者服用了 trikafta,其中68例患者至少发生1次不良事件,53%(36人)为轻度,43%(29人)为中度,4%(3人)为严重不良事件。3例患者共发生了5次严重的不良事件:2次感染性肺囊性纤维化加重事件,2次远端肠梗阻综合征事件,有1例患者同时存在远端肠梗阻综合征和感染性肺囊性纤维化加重事件,并且有严重的颈静脉血栓形成,但未出现死亡情况。试验中所用 trikafta 后最常出现的不良事件(发生率>10%,包括所有程度的不良事件)是咳嗽、痰液增多、感染性肺囊性纤维化加重、咯血和发热。肝功能检查异常[丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT),天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)≥3倍正常上限值]的发生率为8%,胆红素水平升高(>2×正常上限值)的发生率为3%^[11]。

另外2项多中心、随机、双盲的Ⅲ期临床试验(试验1和试验2)进一步确认了 trikafta 的有效性和安全性。其中,试验1入组了403例 *F508del-MF* 的CF患者,治疗组给予 elexacaftor (200 mg qd)+tezacaftor (100 mg qd)+ivacaftor(150 mg q12 h),对照组使用安慰剂,试验为期24周。结果,与安慰剂组相比,试验组 ppFEV₁ 在第4周时升高了13.8%,24周时升高了14.3%,肺部疾病加重率减少了63%,CFQ-R RD

分数增加20.2分,汗液氯离子浓度减少了41.8 mmol/L(所有差异与安慰剂组相比, $P<0.001$)。最常见的不良反应(发生率>10%)为感染性肺囊性纤维化加重(治疗组21.8%,安慰剂组47.3%)、痰增多(治疗组19.8%,安慰剂组19.4%)、头痛(治疗组17.3%,安慰剂组14.9%)、咳嗽(治疗组16.8%,安慰剂组38.3%)、腹泻(治疗组12.9%,安慰剂组7.0%)、上呼吸道感染(治疗组11.9%,安慰剂组10.9%)、鼻咽炎(治疗组10.9%,安慰剂组12.9%)、口咽部疼痛(治疗组9.9%,安慰剂组12.4%)、咯血(治疗组5.4%,安慰剂组13.9%)、疲劳(治疗组4.5%,安慰剂组10.0%)^[5]。

试验2入组了107例 *F508del-F508del* 的CF患者,在服用4周的 tezacaftor+ivacaftor 后,治疗组给予4周的 elexacaftor (200 mg qd) + tezacaftor (100 mg qd) +ivacaftor (150 mg q12h) 或对照组给予 tezacaftor (100 mg qd) +ivacaftor (150 mg q12h)。结果,治疗组 ppFEV₁ 比对照组升高10%,汗液氯离子浓度降低45.1 mmol/L,CFQ-R RD 分数升高了17.4(所有差异 $P<0.01$)。最常见的不良反应(>10%)为咳嗽(治疗组15%,对照组8%)、肺部疾病加重(治疗组2%,对照组12%)^[12]。

5 安全性

2项经 trikafta 治疗 *F508del* 基因的CF患者的Ⅲ期临床试验中,共纳入了510例CF患者。257例12岁及以上的CF患者接受了至少1个剂量的 trikafta 治疗。与安慰剂相比,严重的不良反应发生频率较高的是皮疹(1% vs. <1%)和感冒(1% vs. 0%)。常见的不良反应(trikafta 治疗组发生率≥5%且高于安慰剂组≥1%)依次为头痛(17%)、上呼吸道感染(16%)、腹痛(14%)、腹泻(13%)、皮疹(10%)、ALT升高(10%)、鼻塞(9%)、血肌酐磷酸激酶升高(9%)、AST升高(9%)、流涕(8%)、鼻炎(7%)、流感(7%)、鼻窦炎(5%)、血胆红素升高(5%)。服用 trikafta 期间,观察到CF患者的转氨酶和胆红素升高,建议患者服药前先评估肝功能(ALT, AST 和胆红素),服药的第1年,每3个月检查1次,对于有肝胆疾病史或肝功能指标升高的患者,检查频率要增加。其他不良反应(发生

率在2%~5%之间,且高于安慰剂)包括胀气、腹胀、结肠炎、咽炎、呼吸道感染、扁桃体炎、尿路感染、C反应蛋白升高、低血糖、头晕、痛经、痤疮、湿疹和瘙痒。应用2倍最大剂量的 elexacaftor 和三倍最大剂量的 tezacaftor 和 ivacaftor 的时候,受试者的QT/QTc出现延长,但无临床意义^[10]。

6 药物相互作用

Elexacaftor, tezacaftor 和 ivacaftor 是 CYP3A 的底物(ivacaftor 是 CYP3A 的敏感底物),当与强 CYP3A 酶诱导剂利福平合用时,ivacaftor 的生物利用度下降 89%,elexacaftor 和 tezacaftor 的暴露量也将减少,当与强 CYP3A 酶抑制剂伊曲康唑合用时,elexacaftor 的生物利用度增加 2.8 倍,tezacaftor 的生物利用度增加 4.0~4.5 倍。当与伊曲康唑和酮康唑合用时,ivacaftor 的 AUC 分别增加 15.6 和 8.5 倍,因此在合用 CYP3A 抑制剂时,tri-kafta 应减量^[13]。与环丙沙星合用时,tezacaftor 或 ivacaftor 没有出现与临床相关的作用,预计 elexacaftor 也是如此,因此,合用时无需调整剂量。

此外,ivacaftor 会抑制 CYP2C9,使用华法林的患者中使用此药前需监测 INR 值。其他药物(如格列美脲和格列吡嗪)与 trikafta 联合使用时,会增加 trikafta 暴露量,慎联用。敏感的 P-gp 底物地高辛与本品合用时,地高辛的生物利用度会增加 1.3 倍,ivacaftor 对 P-gp 存在弱抑制作用。因此,当本品与环孢素、依罗莫司、西罗莫司和他克莫司等治疗指数较窄的药物合用时,需谨慎或可以适当的开展药理学监测^[10]。

综上,调节剂治疗(主要是增强剂和校正剂)的出现改善了 CF 患者预后反应^[14],tri-kafta 作为首个三联治疗至少有 1 个 *F508del* 基因突变的 12 岁及以上的 CF 患者的药物,有望极大地改善存在该基因突变的 CF 患者的生活质量。Vertex 公司在提交新药申请后 3 个月便得到了 FDA 的批准,FDA 授予快速通道资格、突破性药物资格和优先审查资格,较批准计划日期提前了 5 个月,创下了 FDA 审批速度的新纪录。tri-

kafta 对于 CF 治疗的现状有着深远的影响,此药的研发过程也对我国研发针对我国 CF 患者基因型的药物有着启示作用。

【参考文献】

- [1] Haack A, Aragao G G, Novaes M R. Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(46): 8552-8561.
- [2] Guo X, Liu K, Liu Y, et al. Clinical and genetic characteristics of cystic fibrosis in CHINESE patients: a systemic review of reported cases[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 224.
- [3] 药品资讯网. Vertex 公司的 Kalydec 的 Kalydeco 或将成为囊性纤维化市场上另一个重磅药物[J]. 临床合理用药, 2015, 8(5): 72.
- [4] Hoy S. Elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor: first approval[J]. Drugs, 2019, 79(18): 2001-2007.
- [5] Middleton P G. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele [J]. Pediatr Pulmonol, 2019, 381(19): 1809-1819.
- [6] Tsui L C, Buetow K, Buchwald M. Genetic analysis of cystic fibrosis using linked DNA markers [J]. Am J Hum Genet, 1986, 39(6): 720-728.
- [7] Elborn J S. Cystic fibrosis [J]. Lancet, 2016, 388(10059): 2519-2531.
- [8] Veit G, Avramescu R G, Chiang A N, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations [J]. Mol Biol Cell, 2016, 27(3): 424-433.
- [9] 王利平. CFTR 氯离子通道与囊性纤维化病 [J]. 生物学教学, 2019, 44(10): 76-77.
- [10] FDA. Trikafta [EB/OL]. (2019-10-21) [2020-02-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/21227-3s0001bl.pdf.
- [11] Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles [J]. N Engl J Med, 2018, 379(17): 1612-1620.
- [12] Mall M A, Drevinek P, Lands L C, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial [J]. N Engl J Med, 2019, 394(10212): 1940-1948.
- [13] Garg V, Shen J, Li C, et al. Pharmacokinetic and drug-drug interaction profiles of the combination of tezacaftor/ivacaftor [J]. Clin Transl Sci, 2019, 12(3): 267-275.
- [14] Joshi D, Ehrhardt A, Hong J S, et al. Cystic fibrosis precision therapeutics: Emerging considerations [J]. Pediatr Pulmonol, 2019, 54 (Suppl 3): S13-S17.

收稿日期:2020-05-12

本文编辑:郭美晨