

【应用评价】

• 综述 •

## 慢性丙型肝炎直接抗病毒药物艾尔巴韦/格拉瑞韦的临床应用

吴婧雯, 张继明\*

(复旦大学附属华山医院感染科, 上海 200040)

**摘要:** 艾尔巴韦/格拉瑞韦作为治疗慢性丙型肝炎的一种直接抗病毒新药物, 具有良好的疗效、安全性及耐受性, 主要用于丙型肝炎病毒基因型1、4型患者的治疗。艾尔巴韦/格拉瑞韦亦可应用于肾功能不全及代偿期肝硬化等特殊人群, 应用前景广阔。本文主要综述艾尔巴韦/格拉瑞韦的临床应用特点及应用前景。

**关键词:** 艾尔巴韦/格拉瑞韦; 慢性丙型肝炎; 临床有效性; 临床安全性; 特殊人群的治疗

**中图分类号:** R512.63 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9188(2019)03-0210-05

**DOI:** 10.13683/j.wph.2019.03.012

## Clinical application of elbasvir/grazoprevir as a direct-acting antiviral drug for chronic hepatitis C

WU Jing-wen, ZHANG Ji-ming\*

(Department of Infection, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**Abstract:** As a new direct-acting antiviral agent for the chronic hepatitis C, elbasvir/grazoprevir, with improved efficacy, safety profile, and tolerability, is mainly used to treat patients infected with hepatitis C virus genotype 1, 4. Elbasvir/grazoprevir is also used for patients with renal insufficiency or compensated cirrhosis, and with promising results. This review describes clinical use of grazoprevir/elbasvir to provide a prospect of the application.

**Key words:** elbasvir/grazoprevir; chronic hepatitis C; clinical efficacy; clinical safety; treatment for specific population

丙型肝炎病毒 (HCV) 感染是全球性的健康问题。近几年来, 直接抗病毒药物 (DAA) 发展迅速, 无干扰素抗 HCV 治疗方案的疗效及安全性明显提高。一种新的 DAA 方案艾尔巴韦 / 格拉瑞韦 (EBR/GZR) 包含了非结构蛋白 (NS) 3/4 蛋白酶抑制剂格拉瑞韦 100 mg 及 NS5A 蛋白酶抑制剂艾尔巴韦 50 mg。该药已于 2018 年在中国上市, 可用于 HCV 基因型 (GT) 1、4 型患者的治疗。本文主要综述 EBR/GZR 方案的临床疗效及安全性。

### 1 EBR/GZR 的临床有效性

EBR/GZR 的有效性及安全性研究主要针对

GT1、4 型 HCV 感染人群, 并由多项 III 期临床研究证实。有研究共纳入 157 例的 GT1a 型及 131 例的 GT1b 型患者, 所有患者接受疗程为 12 周的 EBR/GZR 治疗, 结果显示, 总效率达 95%<sup>[1]</sup>。从不同亚型来看, 在 GT1a、GT1b 及 GT4 型三类人群中, EBR/GZR 治疗 12 周持续病毒应答 (SVR12) 率分别为 92%、99% 及 100%。亚组分析提示, 基线病毒载量、基因亚型及合并症如肝硬化等因素均不影响其有效性。另一项研究评估 EBR/GZR 方案在曾经治疗失败患者中的有效性, 其研究对象为干扰素联合利巴韦林方案 (PR) 治疗失败的患者, 将研究对象分为 4 组, 分别接受 12 或 16 周 EBR/GZR 单用或联合应用利巴韦林的治疗<sup>[2]</sup>。结果显示, 12 周 EBR/GZR 治疗方案总体 SVR12 率达 92%。其中 GT1b 型患者经过 12

收稿日期: 2018-12-14; 修回日期: 2019-02-20

作者简介: 吴婧雯, 硕士研究生, 研究方向: 病毒性肝炎基础与临床。

通讯作者: 张继明, 主任医师, 研究方向: 病毒性肝炎发病机制及抗病毒治疗。

周 EBR/GZR 方案治疗后, SVR12 率为 100%, 提示 GT1b 型的 PR 经治人群同样对 12 周 EBR/GZR 治疗方案应答良好。而对于 GT1a 型人群, 亚组分析显示, PR 经治复发人群 12 周疗程后 SVR12 率高达 100%, 仅 PR 部分应答及无应答患者对 12 周 EBR/GZR 方案疗效略差, 该患者人群延长疗程至 16 周并加用利巴韦林后, SVR12 率可提升至 100%, 提示, EBR/GZR 治疗方案在 GT1a 型的 PR 经治人群中明显有效。由于在初治或经治人群中 12 周 EBR/GZR 方案临床疗效显著, 美国肝病研究学会 (AASLD) 及欧洲肝病学会 (EASL) 指南推荐 EBR/GZR 作为 HCV GT1、4 型患者的一线治疗方案<sup>[3-4]</sup>。

GT3 型 HCV 感染者病情进程更快, 肝硬化、肝功能衰竭的发生风险更高, 治疗选择更少<sup>[5]</sup>。C-ISLE 研究结果提示, 12 周 EBR/GZR 联合索非布韦治疗方案在 GT3 型初治或经治且合并肝硬化患者中的有效性分别为 96% 和 100%<sup>[6]</sup>。基于以上研究, AASLD 指南推荐 12 周 EBR/GZR 联合索非布韦治疗方案作为 GT3 型患者的备选方案<sup>[3]</sup>。

## 2 EBR/GZR 的临床安全性与耐受性

一项大型荟萃分析研究共纳入 1 795 例患者, 其中 1 033 例患者接受 EBR/GZR 治疗, 657 例患者接受 EBR/GZR 联合利巴韦林治疗, 105 例患者接受安慰剂治疗<sup>[7]</sup>。结果显示, 接受 EBR/GZR 治疗的不良反应及严重不良反应发生风险与安慰剂组相似, 但加用利巴韦林治疗可导致不良反应发生风险增高, 较常见的不良反应包括乏力及头痛。而实验室检查异常包括丙氨酸转氨酶 (ALT) / 天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高, 称为迟发性 ALT 升高, 发生率仅为 0.8%, 表现为治疗初期 2 ~ 4 周肝功能正常, 8 周后出现 ALT 升高, 幅度高于 5 倍正常值且不伴有胆红素升高。大多数发生迟发性 ALT 升高的患者无明显症状且不影响治疗, 治疗结束后可自行恢复正常, 而接受利巴韦林治疗的患者易发生血红蛋白下降。一项日本的 III 期临床研究安全性结果提示, 合并肝硬化患者不良反应发生率高于无肝硬化患者 (37% 对

26%), 但严重不良反应发生率相似<sup>[8]</sup>。基于以上研究结果, 无论 HCV 感染者既往治疗情况如何, 或是否合并肝硬化、晚期肾功能不全、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 合并感染等情况, EBR/GZR 的安全性及耐受性均良好。

## 3 基线变异对 EBR/GZR 疗效的影响

NS5A 基线变异可能影响 12 周 EBR/GZR 治疗方案在 GT1a 型人群中的临床疗效<sup>[9]</sup>。指南推荐, 对于 GT1a 型人群应用 EBR/GZR 方案治疗前应检测 NS5A 基线变异, 且对于 GT1a 型合并 NS5A 基线变异的患者, 可使用 16 周 EBR/GZR 联合利巴韦林的治疗方案以提高疗效<sup>[3-4]</sup>; 而 GT1b 型人群接受 12 周 EBR/GZR 治疗方案不受 NS5A 基线变异影响。对于以 GT1b 型为主的中国人群来说, GT1a 型人群感染比例仅占 1.4%<sup>[10]</sup>, 且 NS5A 变异的自然流行率低<sup>[11]</sup>, 因此 NS5A 变异在包括 EBR/GZR 的 DAA 方案治疗中国 GT1 型 HCV 感染人群中的影响可能有限。治疗前进行 NS5A 基线变异检测的成本效益比也有待于进一步确认。

## 4 EBR/GZR 在特殊人群中的临床疗效

血液透析、HIV 感染、静脉药物成瘾及输血为 HCV 血源性传染的高危因素, 该类人群中 HCV 流行率明显高于普通人群。多项 III 期临床研究对 HCV 感染的特殊人群治疗进行有效性研究。

中国晚期肾功能衰竭的血液透析人群中, HCV 流行率的研究结果差异巨大。一项亚太多中心横断面研究结果显示, 血透人群 HCV 感染率为 18.2%<sup>[12-13]</sup>。C-SURFER 为首个 DAA III 期临床研究, 该研究纳入患者为 GT1 型初治或经治的 HCV 感染患者, 并伴有晚期肾功能不全, 多数患者同时接受血液透析治疗<sup>[14]</sup>。结果显示, 总体 SVR12 率为 94%, 而治疗失败者多数是因基础疾病中断治疗所致, 治疗后复发的患者仅占 1%。患者耐受性、不良反应发生风险均与安慰剂组相似。由于 EBR/GZR 治疗方案安全、高效, AASLD 及 EASL 指南将其作为晚期肾功能不全合并血液透析人群一线治疗推荐方

案<sup>[3-4]</sup>。进一步研究显示, EBR/GZR 治疗方案不会进一步加重患者的肾功能损伤<sup>[15]</sup>。

中国 HIV 感染患者中有 25.5% 同时伴有 HCV 感染<sup>[16]</sup>。C-EDGE CO-INFECTION 研究结果提示, 在 GT1、4 型初治合并 HIV 感染患者中, 12 周 EBR/GZR 治疗方案的总体 SVR12 率为 96%<sup>[17]</sup>。目前指南推荐, 合并 HIV 感染患者治疗方案可参考 HCV 单独感染患者, 但需注意潜在的药物间相互作用。EBR/GZR 与高效抗逆转录病毒治疗方案联用时, 应注意根据安全性选择联用药物。EBR/GZR 与整合酶抑制剂及核苷类逆转录酶抑制剂联用时安全性较好, 但不推荐与蛋白酶抑制剂联用, 且不推荐与除利匹韦林以外的非核苷类逆转录酶抑制剂联用, 如依非韦仑、奈韦拉平等<sup>[3-4]</sup>。

全球静脉药物成瘾人群平均 HCV 感染率为 60% ~ 80%, 在中国也高达 67%<sup>[18]</sup>。C-EDGE CO-STAR 研究对阿片类药物拮抗剂治疗全球静脉药物成瘾人群中 GT1、4 型的 HCV 患者进行观察, 评估 12 周 EBR/GZR 治疗方案的有效性<sup>[19]</sup>。结果显示, SVR12 率达 92%。但对于高危因素持续存在的患者, 再感染是一个需要重视的临床现象, 该研究 12 周随访结束后通过 HCV 基因测序发现 5 例患者 (1.6%) 出现了再感染。需要长期输血的人群也容易感染 HCV。C-EDGE IBLD 研究发现, 在此类人群中的 SVR12 率也高达 94%<sup>[20]</sup>。基于以上多项 III 期临床研究结果, 证实 12 周 EBR/GZR 治疗方案在特殊人群中的有效性及安全性与普通人群相似。

## 5 EBR/GZR 治疗方案在肝硬化人群中的优势

HCV 治疗能够降低相关肝病的全因死亡率, 减少肝功能衰竭及肝细胞性肝癌的发生率<sup>[21]</sup>。但合并肝硬化的 HCV 感染人群对大多数 DAA 方案应答率降低。AASLD 及 EASL 指南建议部分 DAA 治疗方案合并肝硬化患者时需要加用利巴韦林, 或延长疗程以提高治疗效果<sup>[3-4]</sup>。C-EDGE TN 及 TE 研究队列的亚组人群分析表明, 12 周 EBR/GZR 治疗方案对 GT1、4 型合并肝硬化初治的有效率达 97%, 而

在 GT1、4 型合并肝硬化的经治人群中有效率则为 95%<sup>[1-2]</sup>。基线肝硬化情况不影响 12 周 EBR/GZR 治疗方案的临床疗效。EBR/GZR III 期临床研究共纳入 402 例 Child-Pugh A 分级肝硬化患者, 包括 GT1、4 型的初治、经治、合并晚期肾功能不全及 HIV 合并感染等多种临床患者<sup>[22]</sup>。12 周 EBR/GZR 治疗方案对初治或经治合并肝硬化患者总体疗效分别为 98% 及 92%。进展期肝硬化的表现不会影响 EBR/GZR 方案的疗效。指南建议, 在合并肝硬化的患者中应用 EBR/GZR 方案治疗无需延长疗程或加用利巴韦林<sup>[3-4]</sup>。但 EBR/GZR 治疗方案在失代偿期肝硬化患者中安全性证据仍不足, 因此不推荐用于 HCV 感染合并失代偿期肝硬化的患者<sup>[23]</sup>。

## 6 EBR/GZR 方案在 GT1b 型人群中的优势

GT1b 型为中国 HCV 感染人群中最主要的基因型 (占 56.8%)<sup>[10]</sup>, EBR/GZR 治疗方案在 GT1b 型人群中的疗效及安全性对中国人群的治疗方案选择有指导意义。一项日本 III 期临床研究共纳入超过 98% 的 GT1b 型患者, 包括初治及经治患者。结果显示, 12 周 EBR/GZR 治疗方案在无肝硬化组及肝硬化组 SVR12 率分别高达 97% 及 100%<sup>[8]</sup>。C-CORAL 研究是一项针对亚太地区 GT1、4、6 型人群的 III 期临床研究, 其中 GT1b 型患者占比 80%, 结果 12 周 EBR/GZR 治疗方案总体 SVR12 率高达 93%, GT1b 型组 SVR12 率高达 99%<sup>[24]</sup>。提示, 12 周 EBR/GZR 治疗方案对以 GT1b 为主的中国人群具有良好的疗效。一项荟萃研究共纳入 1 070 例患者, 该研究分析了应用 12 周 EBR/GZR 方案治疗的 GT1b 型患者情况, 结果总体 SVR12 率达 99%<sup>[25]</sup>。另一项研究共纳入 31 例 GT1b 型初治无肝硬化患者, 结果显示, 8 周 EBR/GZR 短疗程治疗方案亦可获得 94% 的有效率。提示在该类人群中, 8 周疗程同样是经济、有效的治疗选择<sup>[26]</sup>。

## 7 小结

EBR/GZR 是新上市的一代 HCV 抗病毒治疗方案, 适用于 GT1、4 型患者, 而联合索非布韦治疗

可供 GT3 型患者选择, 满足了包括特殊人群在内的广泛 HCV 感染者治疗需求。EBR/GZR 方案作为中国 HCV 感染人群的治疗选择, 其在 GT1b 型患者及肝硬化人群中的优势更能满足中国 HCV 治疗的临床需要。

#### 参考文献:

- [1] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, *et al.* Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(1): 1-13.
- [2] Kwo P, Gane EJ, Peng CY, *et al.* Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(1): 164-175.
- [3] American association for the study of liver diseases. infectious diseases society of America, and international antiviral society-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [EB/OL]. (2018-03) <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.
- [4] European association for the study of the liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016[J]. *J Hepatol*, 2016, 66(1): 153-194.
- [5] McMahon BJ, Bruden D, Townshend-Bulson L, *et al.* Infection with hepatitis C virus genotype 3 is an independent risk factor for end-stage liver disease, hepatocellular carcinoma, and liver-related death[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(3): 431-437.
- [6] Haber B, Foster GR, Agarwal K, *et al.* Elbasvir/grazoprevir plus sofosbuvir in treatment-naïve and treatment-experienced cirrhotic patients with hepatitis c virus genotype 3 infection treated for 8, 12 or 16 weeks: final results of the C-ISLE study[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S1061-S1061.
- [7] Dusheiko GM, Manns MP, Vierling JM. Safety and tolerability of elbasvir/grazoprevir in patients with chronic hepatitis C (HCV) infection: integrated analysis of phase 2-3 trials[J]. *Hepatology*, 2015, 62(S1): Abs 712-Abs 712.
- [8] Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, *et al.* The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(4): 520-533.
- [9] Zeuzem S, Rockstroh JK, Kwo PY, *et al.* Predictors of response to grazoprevir/elbasvir among HCV genotype 1 (GT1)-infected patients: integrated analysis of phase 2-3 trials[J]. *Hepatology*, 2015, 62(S1): Abs 700-Abs 700.
- [10] Rao H, Wei L, Lopez-Talavera JC, *et al.* Distribution and clinical correlates of viral and host genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(3): 545-553.
- [11] Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 486-504.
- [12] Johnson DW, Dent H, Yao Q, *et al.* Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(5): 1598-1603.
- [13] Sun J, Yu R, Zhu B, *et al.* Hepatitis C infection and related factors in hemodialysis patients in China: systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2009, 31(7): 610-620.
- [14] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, *et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1537-1545.
- [15] Reddy KR, Roth D, Bruchfeld A, *et al.* Elbasvir/grazoprevir does not worsen renal function in patients with hepatitis C virus infection and pre-existing renal disease[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(12): 1340-1345.
- [16] Martinello M, Amin J, Matthews GV, *et al.* Prevalence and disease burden of HCV coinfection in HIV cohorts in the Asia Pacific region: a systematic review and meta-analysis[J]. *AIDS Rev*, 2016, 18(2): 68-80.
- [17] Rockstroh JK, Nelson M, Katlama, *et al.* Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial[J]. *Lancet HIV*, 2015, 2(8): e319-e327.
- [18] Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, *et al.* Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews[J]. *Lancet*, 2011, 378(9791): 571-583.
- [19] Dore GJ, Altice F, Litwin AH, *et al.* Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2016,

165(9): 625-634.

- [20] Hézode C, Colombo M, Bourlière M, *et al.* Elbasvir/grazoprevir for patients with hepatitis C virus infection and inherited blood disorders: a phase III study[J]. *Hepatology*, 2017, 66(3): 736-745.
- [21] Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, *et al.* Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2010, 52(3): 833-844.
- [22] Jacobson IM, Lawitz E, Kwo PY, *et al.* Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1372-1382.
- [23] Merck&Co, Inc. Zepatier (elbasvir and grazoprevir) tablets, for oral use: US FDA prescribing information[EB/OL]. (2017-12) <http://www.merck.com/>.

- [24] Wei L, Jia JD, Wang FS, *et al.* Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection from the Asia-Pacific region and Russia: final results from the randomized C-CORAL study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(1): 12-21.
- [25] Zeuzem S, Serfaty L, Vierling JM, *et al.* High efficacy in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype (GT) 1b infection treated with elbasvir/grazoprevir (EBR/GRZ) for 12 weeks: an integrated analysis[J]. *Hepatology*, 2016, 64(S1): Abs 874-Abs 874.
- [26] Vierling JM, Kugelmas M, Lawitz E, *et al.* Efficacy of an eight-week regimen of grazoprevir plus Elbasvir with and without ribavirin in treatment-naïve, noncirrhotic HCV genotype 1b infection[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(2): S618-S618.

(责任编辑: 张 睿)

欢迎投稿, 欢迎订阅, 欢迎刊登广告, 样刊备索

编辑部邮箱: [wcd@pharmadl.com](mailto:wcd@pharmadl.com)

在线投稿: [www.jwph.com.cn](http://www.jwph.com.cn)

(上接第 209 页)

- [31] Tedeschi M, De Cesare A, Oriana S, *et al.* The role of glutathione in combination with cisplatin in the treatment of ovarian cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 1991, 18(4): 253-259.
- [32] Smyth JF, Bowman A, Perren T, *et al.* Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial[J]. *Ann Oncol*, 1997, 8(6): 569-573.
- [33] 刘春桂, 徐杰, 刘晓岗, 等. 加巴喷丁联合谷胱甘肽预防奥沙利铂相关神经毒性效果观察[J]. *交通医学*, 2012, 26(3): 240-241.
- [34] Kim PY, Johnson CE. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(5): 570-576.
- [35] Smith EM, Pang H, Ye C, *et al.* Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful

chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial - CALGB/alliance 170601 [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017, 26(2): e12421-e12421.

- [36] Smith EM, Pang H, Cirrincione C, *et al.* Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial[J]. *J Am Med Assoc*, 2013, 309(13): 1359-1367.
- [37] Zaanen A, Dalban C, Emile JF, *et al.* ERCC1, XRCC1 and GSTP1 single nucleotide polymorphisms and survival of patients with colon cancer receiving oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy[J]. *J Cancer*, 2014, 5(6): 425-432.

(责任编辑: 虞 瑛)