



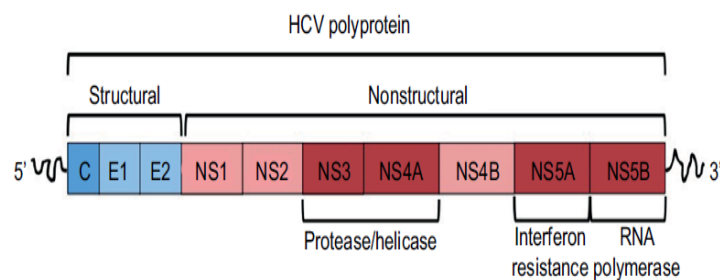
慢性 C 型肝炎治療之發展 - 淺談 DAA 藥品及三期試驗設計重點

李欣融¹

一、慢性 C 型肝炎病毒

慢性 C 型肝炎由 C 肝病毒引起，臨床上病人易併發肝硬化，衍生肝臟功能失償及各系統併發症或肝癌；如何有效治療 C 肝病毒，為公共衛生上重要議題。

C 肝病毒屬於黃病毒科(flaviviridae)，為含外套膜的正向單股核糖核酸(RNA)病毒，其基因體可轉譯成一條約含 3000 個胺基酸的多蛋白，經處理後可切割成 3 個結構蛋白和 7 個非結構(NS)蛋白(圖一)，非結構蛋白包括 NS1、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B^[1]等，功能與病毒複製有關，近年之直接抗病毒藥品(Directing Antivirus Agent, 簡稱 DAA)，即以 C 肝病毒特定的非結構蛋白為標的，干擾病毒複製；目前 DAA 依其作用機制，主要可分為三類，第一類是 NS3/4A 蛋白酶抑制劑(NS3/4A protease inhibitor)，第二類是 NS5B 聚合酶抑制劑(NS5B polymerase inhibitor)，第三類是 NS5A 抑制劑(NS5A inhibitor)^[2]。



圖一、[1]註 1

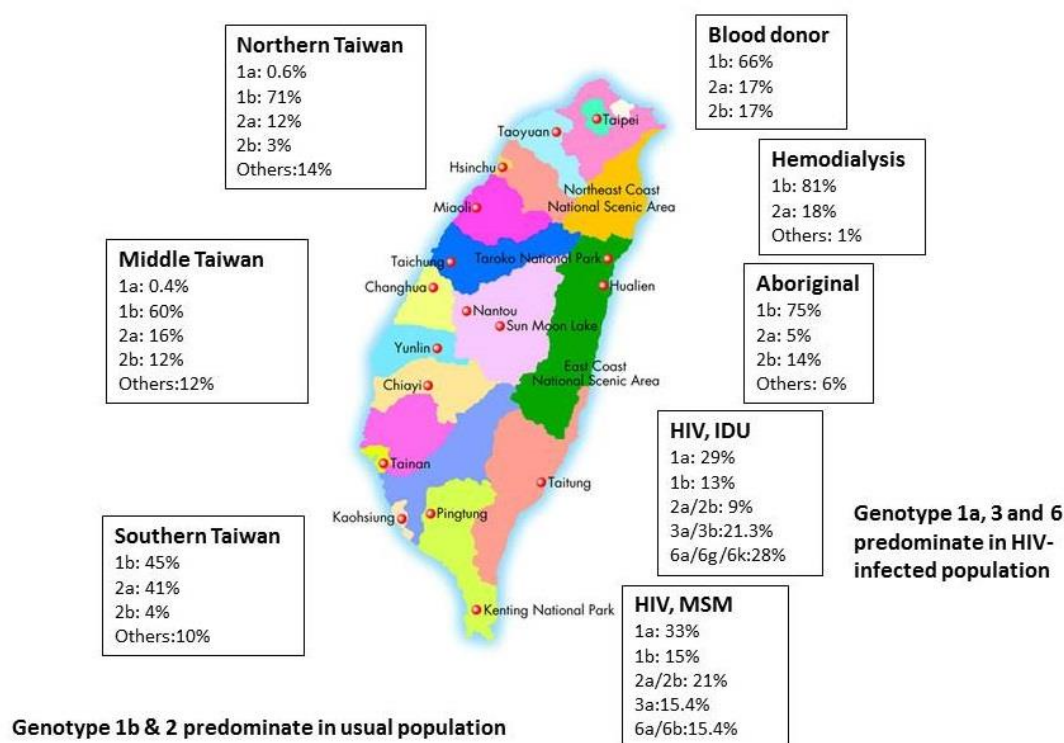
C 型肝炎病毒依其基因體序列，共有 6 種最主要的基因型(GT1-GT6)；流行最廣的是 GT1，約占 49.1%，GT1 又可分為 1a 和 1b；第二常見的為 GT3 (17.9%)，然後是 GT4、GT2，和 GT5，分別占 16.8%、11%、和 2%；最不常見的則為 GT6，約佔 1.4%；一般來說，GT2 和 GT6 的個案主要集中在東亞地區。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組

註 1 擷取自 Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI, et al. Hepatitis C treatment: where are we now?. Int J Gen Med. 2017; 10:39-52. Published 2017 Feb 17. doi:10.2147/IJGM.S127689.



台灣的病毒基因型則以 1b 為最重要，約佔 50-70%^[2] (圖二)，在台灣南部，基因型 2a 亦扮演著重要角色。不同基因型對於藥品效果不同，在研發此類藥品時，應將不同基因型之流行病學和藥品效果一併考慮在內。



圖二、Distribution of HCV Genotypes/Subgenotypes in Taiwan ^{註 2}

二、慢性 C 型肝炎治療發展

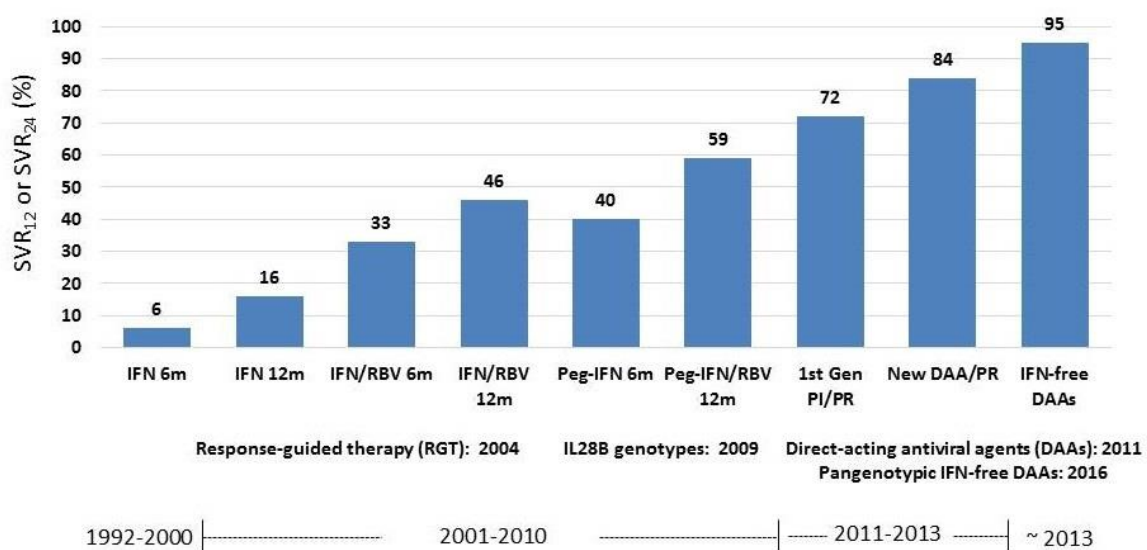
西元 1990 年代，慢性 C 型肝炎的標準治療以傳統型干擾素(conventional interferon, IFN)的針劑長效型干擾素(peginterferon, Peg-IFN)單一使用或是合併口服雷巴威林(ribavirin, RBV)治療 24 週至 48 週^[3, 4]為主流。臨床上藥品治療效果普遍以 SVR (sustained virologic response)作為評估指標，SVR 指的是在完成療程後 12-24 週 (SVR₁₂ 或是 SVR₂₄)，未在病人血液檢體中偵測到 HCV RNA。過去長效型干擾素 (Peg-IFN)合併口服雷巴威林(RBV)的療程，以 GT2、GT3、GT5 及 GT6 效果較佳，SVR 可到 80%^[3, 5]，但最普遍的 GT1，效果卻最差，SVR 大約為 40%^[6]。

^{註 2} 擷取自劉振驊醫師演講；C 型肝炎治療新進展；投影片。



西元 2011 年，直接作用抗病毒藥品(DAA)首度問世；USFDA 核准了作用在 NS3/4A 的 DAA 藥品 boceprevir，其合併 Peg-IFN 和 RBV 的三合一療法，於 SPRINT-2 試驗中，針對未經治療的 GT1 病人，SVR₂₄ 達 68%，相較於對照組傳統 Peg-IFN 合併 RBV 的 SVR₂₄ (38%)為高^[7]；RESPOND-2 試驗中曾接受過治療的 GT1 病人，先使用 4 週 Peg-IFN 和 RBV 前導治療後，再加入 boceprevir 進行 44 週的三合一治療，其 SVR₂₄ 為 66%，較對照組傳統 48 週 Peg-IFN 和 RBV 治療的 SVR₂₄ (21%)大幅提高^[8]；然而加入 boceprevir 的三合一療法雖可提升 SVR 反應率，臨床上亦觀察到副作用增加的現象，例如貧血和味覺障礙等。

西元 2013 年，USFDA 核准了作用在 NS5B 的 DAA 藥品 sofosbuvir (SOF, Sovaldi[®])，sofosbuvir 與 Peg-IFN 和 RBV 併用，在未經治療的 GT1 病人，SVR₁₂ 可達 90%^[9]，並可降低縮短治療時間至 12 週，但仍須搭配 Peg-IFN 和 RBV 使用。西元 2014 年，美國核准全口服 DAA 複方藥品 Harvoni[®]^[10]，Harvoni[®]為 sofosbuvir 合併 ledipasvir，作用點分別在 NS5B 及 NS5A 蛋白，在未經治療且未有肝硬化的 GT1 病人中，其 SVR₁₂ 可達 96%^[10]。綜觀現今 DAA 複方藥品，平均可提升 SVR 高達 95%^[2] (圖三)，全口服治療方式更提高了臨床使用的便利性，於是 DAA 藥品形成慢性 C 型肝炎治療的主流。



圖三、Milestones of Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection^{註3}

註3 擷取自劉振驊醫師演講；C 型肝炎治療新進展；投影片。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

三、已核准的 Direct-Acting Antiviral, DAA 藥品

至 2017 年 10 月為止，USFDA 核准的 DAA 藥品(涵蓋單方和複方)共有 12 種^[11]，其中亦有多個項目已於台灣上市，本文整理其核准現況與適應症如下表一。

表一、已核准的 Direct-Acting Antiviral, DAA 藥品 (USFDA & 台灣)

Brand Name /Manufacture Name	Generic Names	USFDA 核准適應症	台灣上市情形(許可證 字號)/核准適應症 ^[12]
DAKLINZA [®] /Bristol-Myers Squibb Company	daclatasvir	an NS5A replication complex inhibitor is indicated for use with sofosbuvir for the treatment of patients with chronic HCV genotype 3 infection. Sustained virologic response (SVR) rates are reduced in HCV genotype 3-infected patients with cirrhosis receiving this regimen. The recommended dosage of DAKLINZA is 60 mg, taken orally, once daily in combination with sofosbuvir for 12 weeks. DAKLINZA may be taken with or without food. The optimal duration of DAKLINZA and sofosbuvir for patients with cirrhosis has not been established. ^[13]	衛部藥輸字第 026661 號和 026662 號 ^[14] <u>適應症</u> 1. 與 sofosbuvir 併用，治療成人慢性 C 型肝炎基因型第 1、2、3 型之感染。 2. 與 asunaprevir 併用，治療代償性肝病(包括肝硬化)成人慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型之感染。 3. 與 asunaprevir、peginterferon 及 ribavirin 併用，治療代償性肝病(包括肝硬化)成人慢性 C 型肝炎基因型第 1 型之感染。 4. 與 peginterferon 及 ribavirin 併用，治療成人慢性 C 型肝炎基因型第 4 型之感染。
EPCLUSA [®]	sofosbuvir,	a fixed-dose combination	衛部藥輸字第 027547



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

/Gilead Sciences	velpatasvir	of sofosbuvir, a hepatitis C virus (HCV) nucleotide analog NS5B polymerase inhibitor, and velpatasvir, an HCV NS5A inhibitor, and is indicated for the treatment of adult patients with chronic HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection -without cirrhosis or with compensated cirrhosis or with decompensated cirrhosis for use in combination with ribavirin	號[13] <u>適應症</u> Eplclusa 適應於治療成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV)基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染
HARVONI® /Gilead Sciences	sofosbuvir, ledipasvir	a fixed-dose combination of ledipasvir, a hepatitis C virus (HCV) NS5A inhibitor, and sofosbuvir, an HCV nucleotide analog NS5B polymerase inhibitor, and is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) genotype 1, 4, 5 and 6 infection in adults. ^[14]	衛部藥輸字第 026675 號 ^[15] <u>適應症</u> 1. HARVONI® 適用於治療慢性 C 型肝炎病毒(HCV)基因型 1、2、4、5 或 6 感染症成人患者。 2. HARVONI® 適用於治療 12 歲(含)以上、且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型 1 慢性 C 型肝炎感染症之兒童患者。
INCIVEK® /Vertex Pharmaceuticals	telaprevir	(Discontinued) in combination with peginterferon alfa and ribavirin, for the	TELAVIC(衛部藥輸字第 026251 號·已註銷·廠商自請註銷) ^[17] <u>適應症</u>



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

treatment of genotype 1 chronic hepatitis C (CHC) in adult patients with compensated liver disease, including cirrhosis, who are treatment-naïve or who have been previously treated with interferon-based treatment, including prior null responders, partial responders, and relapsers^[16]

慢性 C 型肝炎 TELAVIC(telaprevir) 與長效型干擾素-α 和 ribavirin 併用時，適合使用於患有代償性肝臟疾病(包括肝硬化)且未曾接受治療、或曾接受含干擾素療法治療(包含先前對治療無反應者、部分反應者和復發者)的第 1 基因型慢性 C 型肝炎成年病患。

MAVIRET®
/AbbieVie Inc.

glecaprevir
pibrentasvir

for the treatment of : ^[18]

- adult patients with chronic hepatitis HCV genotype (GT) 1, 2, 3, 4, 5 and 6 infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A)
- adult patients with HCV genotype 1 infection, who previously have been treated with a regimen containing an HCV NS5A inhibitor or an NS3/4A protease inhibitor (PI), but not both

MAVIRET (衛部藥輸字第' 027323 號)^[19]

適應症

MAVIRET 適用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV)基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染。

OLYSIO®

simeprevir

for the treatment of

未上市



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

/Janssen
Pharmaceuticals

adults with chronic
hepatitis C virus (HCV)
infection :^[20]

- in combination with sofosbuvir in patients with HCV genotype 1 without cirrhosis or with compensated cirrhosis
- in combination with peginterferon alfa (Peg-IFN-alfa) and ribavirin (RBV) in patients with HCV genotype 1 or 4 without cirrhosis or with compensated cirrhosis.

SOVALDI®
/Gilead Sciences

sofosbuvir

for the treatment of :^[21]

- Adult patients with genotype 1, 2, 3 or 4 chronic hepatitis C virus (HCV) infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis as a component of a combination antiviral treatment regimen.
- Pediatric patients 12 years of age and older or weighing at least 35 kg with genotype 2 or 3 chronic HCV infection without

衛部藥輸字第 026592
號^[22]

適應症:

1. 成人患者：SOVALDI 與其他藥物併用可以治療患有慢性 C 型肝炎病毒(HCV)感染症的成人患者。
2. 與 Peg-IFN 及 RBV 併用可治療未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型 1 或 4 感染症。
3. 與 RBV 併用可治療未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型 2 或 3 感染症。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

		cirrhosis or with compensated cirrhosis in combination with ribavirin.	4. 兒童患者：SOF 與 RBV 併用可治療 12 歲(含)以上或體重至少 35 公斤以上，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化之兒童患者的慢性 HCV 基因型 2 或 3 感染症。
TECHNIVIE® /AbbVie Inc.	ombitasvir, paritaprevir and ritonavir	for the treatment of: ^[23] in combination with ribavirin for the treatment of patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus (HCV) infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis.	衛部藥輸字第 026709 號 ^[24] <u>適應症</u> VIEKIRAX® 適用於與 Exviera®、RBV 併用(併 用方式詳參劑量與投藥 方法段)，以治療成人慢 性 C 型肝炎基因型 1、4 之感染。
VICTRELIS® / Merck Sharp Dohme	boceprevir	treatment of chronic HCV genotype 1 infection, in combination with peginterferon alfa and ribavirin, in adult patients (18 years of age and older) with compensated liver disease, including cirrhosis, who are previously untreated or who have failed previous interferon and ribavirin therapy, including prior null responders, partial responders, and relapsers. ^[25]	衛部藥輸字第 026204 號(已註銷，廠商自請註 銷) ^[27] <u>適應症</u> Victrelis (boceprevir) 適用於與 Peg-IFN 及 RBV 併用，藉以治療先 前未曾接受治療或先前 曾治療失敗之代償性肝 病成人患者(18 歲[含] 以上)的慢性 C 型肝炎 (CHC)基因第 1 型感染 症
VIEKIRA PAK® /AbbVie Inc.	ombitasvir, paritaprevir and	use with or without ribavirin for the	未上市



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

	ritonavir tablets co-packaged with dasabuvir tablets	treatment of adult patients with chronic HCV:[26] • genotype 1b without cirrhosis or with compensated cirrhosis • genotype 1a without cirrhosis or with compensated cirrhosis for use in combination with ribavirin	
VOSEVI® /Gilead Sciences	sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir	treatment approved for the treatment of adult patients with chronic HCV infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) who have : [27, 28] • genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection and have previously been treated with an HCV regimen containing an NS5A inhibitor. • genotype 1a or 3 infection and have previously been treated with an HCV regimen containing sofosbuvir without an NS5A inhibitor.	未上市
ZEPATIER® /Merck Sharp Dohme	elbasvir, grazoprevir	a fixed-dose combination product containing elbasvir, a hepatitis C	衛部藥輸字第 026972 號 ^[29] <u>適應症</u>



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

virus (HCV) NS5A inhibitor, and grazoprevir, an HCV NS3/4A protease inhibitor, and is indicated with or without ribavirin for treatment of chronic HCV genotypes 1 or 4 infection in adults^[28]

ZEPATIER[®]適用於治療成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症。

四、USFDA 發表 DAA 藥品治療慢性 C 肝之指引^[30]

西元 2011 年至 2018 年為 DAA 藥品蓬勃發展時期，USFDA 亦於 2011 年首度公告了研發 DAA 藥品治療慢性 C 肝的指引草稿，西元 2013 年修改為第二版草稿，最後於西元 2017 年 11 月，綜合各界意見與多項 DAA 藥品核准經驗後，USFDA 公告了該指引的最終正式版本^[30]。本文擬針對該最終指引內，關於臨床三期試驗之設計和主要療效指標部分，進行摘要與探討；並同時參考 sofosbuvir (Sovaldi[®])中文仿單與查驗登記資料，針對其在成人單獨感染 HCV 之五個樞紐性試驗^[9, 31]，進行討論與分析。

(一) 三期試驗設計概要^[32]

如何決定三期試驗適當的試驗設計，重點因素需考慮藥品本身的利益風險特性，預期接受該藥品治療的族群，以及目前臨床上已獲核准的治療方案。

依 USFDA 建議，此類藥品整體資料中，應至少有一個樞紐性試驗採取隨機、活性對照控制的試驗設計。該活性對照方案，應為市面上已經法規單位核准，並為權威科學性團體依當時臨床證據，建議用於治療慢性 HCV 感染的治療之一。這樣的設計優點在於可允許試驗藥品或療程與已經法規單位核准的建議治療方案，在試驗中直接進行安全性和有效性的比較。

雖然在指引中，隨機，活性對照的試驗設計獲 USFDA 青睞，但在某些情況下，使用歷史性對照的單臂試驗設計可能是可以被法規單位接受的。需要注意的事，採用歷史性對照有其侷限性，例如難以在牽涉諸多潛在預後因素的基準點上，建立病人的可比性等，建議研發者應儘早針對試驗設計和法規單位進行討論，並應在計畫書中包含足夠資



訊以支持所採用的歷史性對照控制組。

1. 以治療族群為考量的設計概念

針對未經治療和未有 DAA 治療經驗的族群，相較於單臂試驗，USFDA 更建議採取隨機，活性對照控制的不劣性(non-inferiority, NI)或較優性試驗。廠商設計不劣性試驗時，應根據過去歷史性控制(historical control)的治療效果，整體試驗設計和統計分析計畫等面向，說明其選取 NI (不劣性)臨界值的理由。

針對不需要立即接受治療的病人族群，廠商可採即時和延期治療的試驗設計(immediate versus deferred design)。此類設計允許無立即治療需求的病人，在預期的治療時間內，隨機分配至以 DAA 為基礎的治療組或安慰劑組接受治療；而在治療結束時，安慰劑組的病人仍然可以接受到以 DAA 為基礎的治療方案；此種延期治療試驗設計(deferred treatment design) 概念，目的在於可收集比較研發藥品的安全性數據，但因可預期安慰劑組不會有治療效果，療效上之比較，仍應採用歷史性對照進行。除此之外，廠商也可採用劑量或治療持續時間比較的試驗(a dose or treatment duration comparison trial)，作為立即與延遲治療設計的替代方案。

2. 試驗族群

考量到肝硬化對於治療結果之影響，試驗應收納足夠的肝硬化病人族群，並針對所欲治療的基因亞型分別確認其效果，特殊族群的研究則建議涵蓋 HIV/HCV 共病症病人、肝功能損害病人、移植前或移植後病人、晚期慢性腎病變病人，失代償肝硬化病人和兒童族群。至於曾經使用含 DAA 方案但治療失敗的病人族群，其為另一個需有效 HCV 治療的新興族群，廠商若欲針對該適應症進行研發，建議應及早與法規單位進行討論規劃。

(二) 主要療效指標-SVR^[32]

在慢性 C 型肝炎感染的前瞻性、隨機對照試驗中，評估臨床結果是相當具挑戰性的，因為很難在沒有治療介入的情形下，將病人持續保持在隨機試驗上足夠的時間，以用來識別晚期發生的臨床事件(例如肝癌或需要肝臟移植)。然而，多個研究顯示 SVR₂₄ 與臨床結果改善之間具相關性，例如 HCC 的發展，肝臟事件，纖維化和全因死亡率等，這



樣的數據支持 SVR 作為 HCV 疾病進展的替代指標。

在 USFDA 先前的指引草稿中，SVR₂₄ 是此類臨床試驗的建議指標，2017 年的最終版本中，USFDA 進一步接受了 SVR₁₂。這樣的改變來自於 USFDA 檢視了多個基於 Peg-IFN 治療方案的臨床試驗，匯集檢視 13,000 多名病人 SVR₁₂ 和 SVR₂₄ 之間的相關性，簡而言之，SVR₁₂ 和 SVR₂₄ 之間存在高比率的一致性。SVR₁₂ 的敏感性和特異性分別為 99% 和 98%；而在分析隨後的 IFN-free 療程試驗中，亦顯示 SVR₁₂ 和 SVR₂₄ 之間的類似一致性。因此，USFDA 認為針對含 IFN 和 IFN-free 治療方案的 DAA 藥品查驗登記試驗，SVR₁₂ 是合適的主要指標。

儘管 SVR₁₂ 已顯示可預測 SVR₂₄，但 SVR₁₂ 和 SVR₂₄ 結果的一致性，仍然應在臨床試驗中連續評估，尤其是針對新的 DAA 類別和新的合併治療方案。如果該治療方案中的一種或多種藥品具有長的血漿或細胞內半衰期，或延長的抗病毒活性，則可能需要額外的治療後追蹤(例如 1 年或更長的時間)。

廠商在提交新藥查驗登記時，應該分析 2 期和 3 期試驗中所有可用的 SVR₁₂ 和 SVR₂₄ 數據(以及可獲得的長期追蹤數據)，以評估這些結果的一致性和分析結果，其他次要療效指標應包括以下內容：

1. 病毒學失敗率 (治療結束後復發和治療中的病毒學突破)
2. SVR₂₄
3. 病毒學失敗與治療產生抗藥性相關病人之百分比和 HCV 病毒株變化

五、案例探討-Sofosbuvir (SOLVADI®) 於成人單獨感染 HCV 之樞紐試驗^[9, 31]

Sofosbuvir (SOF, Sovaldi®) 目前在國內核准的適應症包括成人與兒童，其在成人單獨感染 HCV 的五個樞紐試驗中(表二)，廣泛地涵蓋了活性對照組，安慰劑對照和歷史性對照等不同試驗設計，主要指標則多為觀察 SVR₁₂ 之反應率；不同試驗收納不同基因型 (GT1、2、3、4) 的病人，多數含有 sofosbuvir 的建議治療期間為 12 週，但在 GT3，SOF+RBV 併用療程，建議延長為 24 週。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表二、Sofosbuvir (SOVALDI)在單獨感染 HCV 成人的樞紐試驗^[9, 31]

Trial	Population	Study Design	Study Arm (Number of Subjects Treated)
NEUTRINO Study	Treatment Naïve (TN) (GT 1, 4, 5, 6), cirrhosis/non cirrhosis	Open label Historical control (SVR 60%)[32]	SOF+Peg-IFN+RBV 12wks (327)
FISSION Study	TN (GT 2 or 3) cirrhosis/non cirrhosis	Randomized Open label Active control Non –inferiority (margin -15%)[32]	SOF+RBV 12wks (256) Peg-IFN+RBV 24 wks (243)
POSITRON Study	IFN unwilling, ineligible, Intolerant (GT 2 or 3) cirrhosis/non cirrhosis	Randomized Double blind Placebo control	SOF+RBV 12wks (207) Placebo 12wks (71)
FUSION Study	Previous interferon relapsers or nonresponders (GT2 or 3) cirrhosis/non cirrhosis	Randomized Double blind Historical control (SVR 25%)[32]	SOF+RBV 12 wks (103) SOF+RBV 16 wks (98)
VALENCE Study	TN or previous interferon relapsers or nonresponders (GT2 or 3)	Non randomized Open label	SOF+RBV 12 weeks for GT2 (73) SOF+RBV 12 weeks for GT3 (11) SOF+RBV 24 weeks for GT3 (250) Placebo for 12 weeks (85)



- 以下依不同 HCV 基因亞型，進行分析探討。

1. GT 1 or 4

未曾接受治療的成人病人 - NEUTRINO 試驗^[9, 31]

NEUTRINO 試驗設計為開放性，單臂，歷史性控制；因過去已有豐富的經驗在未曾接受治療的 GT1 成人病人其接受傳統治療後之 SVR 資料，廠商估算後，SVR 採用 60% 作為歷史性對照。NEUTRINO 試驗中，大多數病人為 GT1 (89%); 9% 病人為 GT 4，而 GT 5 或 6 只佔了 2%。試驗結果顯示，GT1 或 GT4 病人接受 SOF + Peg-IFN + RBV 12 週療程後的 SVR₁₂ 平均為 90% (表三)，GT 5 或 6 的資料則不足以提供給藥建議。

表三、研究 NEUTRINO (未曾接受治療基因型 1 或 4 HCV 受試者的 SVR₁₂ 反應率)^[9, 31]

	SOF+ Peg-IFN+ RBV 12 wks ; N=327
Overall SVR	90% (289/320)
Genotype 1 ^a	90% (262/292)
Genotype 1a	92% (206/225)
Genotype 1b	83% (55/66)
Genotype 4	96% (27/28)
Outcome for subjects without SVR	
On-treatment virologic failure	0/320
Relapse ^b	9% (28/319)
Other ^c	1% (3/320)

a. 有 1 位受試者患有基因型 1a/1b 混合感染。

b. 計算復發率的分母為最後一次進行治療中評估時達到 HCV RNA < LLOQ 之效果的受試者人數。

c. 其他包括未達到 SVR 也不符合病毒學治療失敗之標準的受試者(如無法追蹤)。



2. GT 2 or 3

未曾接受治療的成人病人 - FISSION 試驗^[9, 31]

FISSION 試驗設計為隨機開放，活性對照，試驗組接受 SOF+RBV 12 週，對照組則接受傳統標準治療 Peg-IFN+RBV 24 週。GT2 受試者中，SOF+RBV 治療組 SVR₁₂ 反應率(95%)明顯較 Peg-IFN+RBV 對照組為高(SVR₁₂ 為 78%)；至於 GT3 受試者，其 12 週 SOF+RBV 治療組的 SVR₁₂ 反應率則為次優之結果，並未列在仿單上。

表四、研究 FISSION 中，未曾接受治療基因型 2 受試者的 SVR₁₂ 反應率^[9, 31]

	SOF+RBV 12 weeks	Peg-IFN+RBV 24 weeks
	N=73 ^a	N= 67 ^a
SVR ₁₂	95% (69/73)	78% (52/67)
Outcome for subjects without SVR ₁₂		
On-treatment virologic failure	0/73	4% (3/67)
Relapse ^b	5% (4/73)	15% (9/62)
Other ^c	0/73	4% (3/67)

a. 包括 3 位感染重組基因型 2/1 HCV 的受試者。

b. 計算復發率的分母為最後一次進行治療中評估時達到 HCV RNA < LLOQ 之 效果的受試者人數。

c. 其他包括未達到 SVR 也不符合病毒學治療失敗之標準的受試者(如無法追蹤)。

無法耐受、不適合使用或不願意使用干擾素的成人病人 - POSITRON 試驗^[9, 31]

POSITRON 試驗為隨機，雙盲，安慰劑對照，收納無法耐受或無意願接受 IFN 治療的病人族群，符合條件的受試者以 3:1 隨機分配至 12 週的 SOF+RBV 或安慰劑組，並以肝硬化進行分層。安慰劑組病人於完成 12 週治療期間及治療後第四週訪視者，可允許其進入另一個開放性試驗接受 12 週的 SOF+RBV 治療。本試驗大部份受試者先前都未曾接受任何 HCV 治療 (81%)，GT2 受試者整體 SVR₁₂ 可達 90%以上(表五)。GT 3 受試者的 SVR₁₂ 反應率則為次優之結果。



表五、研究 POSITRON 中無法耐受、不適合使用或不願意使用干擾素的基因型 2 HCV 的 SVR₁₂ 反應率^[9, 31]

	SOF+RBV 12 weeks	Placebo 12 weeks
	N=109	N= 34
SVR ₁₂	93% (101/109)	0/34
Outcome for subjects without SVR ₁₂		
On-treatment virologic failure	0/109	97% (33/34)
Relapse ^a	5% (5/107)	0/0
Other ^b	3% (3/109)	3% (1/34)

a. 計算復發率的分母為最後一次進行治療中評估時達到 HCV RNA < LLOQ 之 效果的受試者人數。

b. 其他包括未達到 SVR 也不符合病毒學治療失敗之標準的受試者(如無法追蹤)。

先前曾接受治療的成人病人 - FUSION 試驗^[9, 31]

FUSION 試驗設計為隨機雙盲，收納之前接受 IFN-based treatment 但是未達到 SVR 者，試驗並以肝硬化進行和基因型(GT2, GT3)分層。該試驗兩組受試者皆接受 SOF+RBV 治療，差別在於採用不同長短(12 週或 16 週)的治療期間。本試驗中 GT 2 受試者，其接受 16 週 SOF+RBV 治療之 SVR₁₂，與 12 週治療期相比並無顯著增加。至於 GT 3 受試者，12 週治療期與 16 週治療期的 SVR 反應率則為次優之結果。

表六、研究 FUSION 中，基因型 2 受試者先前曾接受以干擾素治療復發者及無反應者的 SVR 12 反應率^[9, 31]

	SOF+RBV 12 wks ; N=39 ^a
Genotype 2 SVR ₁₂	82% (32/39)
Outcome for subjects without SVR ₁₂	
On-treatment virologic failure	0/39
Relapse ^b	18% (7/39)
Other ^c	0/39



- 包括 6 位感染重組基因型 2/1 HCV 的受試者。
- 計算復發率的分母為最後一次進行治療中評估時達到 HCV RNA < LLOQ 之效 果的受試者人數。
- 其他包括未達到 SVR 也不符合病毒學治療失敗之標準的受試者(如無法追蹤)。

未曾接受治療與先前曾接受治療的成人病人 - VALENCE 試驗^[9, 31]

由 FISSION 試驗、POSITRON 試驗和 FUSION 試驗中 GT3 次族群的試驗結果，暗示該次群可能需要較 12 週更長的治療期間。

VALENCE 試驗目的為針對未曾接受治療的受試者或先前曾接受以干擾素為主之治療但未達到 SVR 的受試者 (包括併有代償性肝硬化的受試者)，評估使用 SOF 合併劑量依體重而定之 RBV 治療基因型 2 或 3 HCV 感染症的結果。原本的試驗設計為將受試者依 4:1 的比例隨機分配進入 SOF+RBV 12 週治療組或安慰劑組。但基於過程中不斷出現的數據，試驗被解盲，之後所有感染基因型 2 HCV 的受試者都繼續進行原計劃的治療(亦即接受 SOF+RBV 治療 12 週)，而感染基因型 3 HCV 的受試者則延長治療至 24 週。結果顯示，GT3 病人接受 24 週治療，整體 SVR 反應率為 84%，因此建議該族群之治療期為 24 週。

表七、研究 VALENCE^a 之特定子群中的 SVR12 反應率，依基因型分列^[9, 31]

	Genotype 2 SOF+RBV 12 weeks	Genotype 3 SOF+RBV 24 weeks
	N=73	N=250
Overall SVR ₁₂	93% (68/73)	84% (210/250)
Outcome for subjects without SVR ₁₂		
On-treatment virologic failure	0% (0/73)	<1% (1/250)
Relapse ^b	7% (5/73)	14% (34/249)
Treatment-naïve	3% (1/32)	5% (5/105)
Treatment-experienced	10% (4/41)	20% (29/144)
Other ^c	0% (0/73)	2% (5/250)

- 安慰劑組受試者 (N=85) 並未被納入未達到 SVR12 的受試者。



- b. 計算復發率的分母為最後一次進行治療中評估時達到 HCV RNA < LLOQ 之 效果的受試者人數。
- c. 其他包括未達到 SVR12 也不符合病毒學治療失敗之標準的受試者 (如無法 追蹤)。

結語

DAA 藥品的問世改變了慢性 C 型肝炎治療的臨床治療，過去十年來累積的發展經驗也讓法規單位得以更加清楚此類藥品之利益與風險。USFDA 在 2017 年公告的正式指引中，建議在未經 DAA 治療的病人應至少執行一個活性對照的樞紐試驗，該活性對照組並應為當時合理建議的治療方式之一，此舉考量了試驗開始時之現行療法，亦可提供新藥將來上市後，其於臨床使用的相對資訊。

目前的 DAA 藥品為口服劑型，傳統 Peg-IFN 為注射劑型且副作用明顯，因此在 IFN-free DAA 療程的臨床試驗執行上，若對照組涵蓋 Peg-IFN，試圖維持雙盲有其難度；由於目前累積了許多 DAA 藥品，不論是在基礎或是臨床早期的資訊，許多 DAA 藥品在二期試驗中，IFN-free DAA 療程更已明確顯示出其優於含 IFN 療程的 SVR 反應率，在某些情況為下，使用歷史性對照的單臂試驗設計作為支持整體療效的一部份，可能是可以被法規單位接受的。然而，採用歷史性對照試驗具有其局限性，例如難以在牽涉諸多潛在預後因素的基準點上，建立病人的可比性等，廠商應針對關於歷史性對照的選擇，統計分析計畫與試驗人數等議題，儘早與法規單位討論。

療效評估指標的部分，過去多以 SVR24 為主，基於現有累積的 DAA 藥品治療慢性 C 型肝炎的 SVR 數據，除了 SVR₂₄，SVR₁₂ 已是可接受的替代性指標，但在藥品上市的整體療效評估上，仍應搭配 SVR₂₄ 和其他相關重要指標進行臨床評估，甚至可能需要更長期的資料。

藥品發展隨著科技的進步日新月異，法規單位基於科學性證據，審查觀點乃會隨之與時俱進，簡言之，建議有志從事藥品研發和臨床試驗研究者，可及早針對試驗規劃和藥品發展策略，與法規單位進行溝通與討論。

參考文獻

1. Burstow, N.J., et al., Hepatitis C treatment: where are we now? International journal of general medicine, 2017. 10: p. 39.



2. Chen-Hua Liu, MD., PhD C 型肝炎治療新進展. 2018.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 2011. 55(2): p. 245-264.
4. 台灣消化系醫學會, 病毒性肝炎的治療準則. 2008, 台灣消化系醫學會.
5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*, 2015. 63(1): p. 199-236.
6. McHutchison, J.G., et al., Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine*, 1998. 339(21): p. 1485-1492.
7. Poordad, F., et al., Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2011. 364(13): p. 1195-1206.
8. Bacon, B.R., et al., Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2011. 364(13): p. 1207-1217.
9. SOVALDI NDA, USFDA, Editor. 2013.
10. HARVONI NDA, USFDA, Editor. 2014.
11. USFDA. Hepatitis B and C Treatments. October 30, 2017; Available from: <https://www.fda.gov/forpatients/illness/hepatitisbc/ucm408658.htm>.
12. TFDA. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 2018; Available from: <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>.
13. EPCLUSA 許可證, TFDA, Editor.: 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢.
14. USFDA, HARVONI Label (11/2017), USFDA, Editor.
15. TFDA, HARVONI 許可證, TFDA, Editor.: 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢.
16. USFDA, INCIVEK® Label (10/2013), USFDA, Editor.



17. TFDA, TELAVIC 許可證, TFDA, Editor.: 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢.
18. USFDA, MAVYRET Label (8/2018), USFDA, Editor.
19. TFDA, MAVIRET(glecaprevir pibrentasvir) 許可證, TFDA, Editor.: 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢.
20. USFDA, OLYSIO Label (11/2017), USFDA, Editor.
21. USFDA, SOLVADI Label (10/2018), USFDA, Editor.
22. TFDA, SOLVADI 許可證, TFDA, Editor.: 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢.
23. USFDA, TECHNIVIE Label (7/2018), USFDA, Editor.
24. TFDA, Viekirax 許可證, TFDA, Editor.: 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢.
25. USFDA, VICTRELIS Label (01/2017), USFDA, Editor.
26. USFDA, VIEKIRA PAK Label (7/2018), USFDA, Editor.
27. USFDA, VOSEV Label (11/2017), USFDA, Editor.
28. USFDA, ZEPATIER Label, USFDA, Editor.
29. TFDA, ZEPATIER (elbasvir and grazoprevir)許可證, TFDA, Editor.: 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢.
30. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment, Guidance for Industry, USFDA, Editor. November 2017.
31. TFDA, SOLVADI (索華迪)許可證, TFDA, Editor. November 2018: 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢.
32. USFDA, SOVALDI Drug Approval Package, Application No.204671, USFDA, Editor. 12/06/2013.