

含有40%人頭血清對sofosbuvir的抗HCV活性並無任何影響，但會使velpatasvir對基因型1a HCV複製子的抗HCV活性降低13倍。

針對sofosbuvir與velpatasvir併用所進行的評估顯示，在降低複製子細胞中之HCV RNA含量的作用方面並不會產生任何拮抗作用。

抗藥性
細胞培養試驗

曾在多種基因型(包括1b-2a-2b-3a-4a-5a及6a)的細胞培養中篩選出對sofosbuvir之敏感性降低的HCV複製子。在所有的試驗複製子基因型中，對sofosbuvir之敏感性降低的現象都和主要的NS5B取代反應S282T有關，和對應的野生基因型相比較，基因型1至6複製子的定點S282T取代突變會使病毒對sofosbuvir的敏感性降低至18倍；並會使病毒複製能力降低89%到99%。在生化分析中，和抑制野生型重組NS5B聚合酶的效能相比較，sofosbuvir的活性二磷酸鹽(GS-461203)對含有S282T取代反應之基因型1b-2a-3a及4a的重組NS5B聚合酶的抑制能力有降低的現象，其50%抑制劑濃度(IC₅₀)會升高5.5至24倍。

在體外試驗中，曾針對多種基因型(包括1a-1b-2a-3a-4a-5a及6a)利用細胞培養篩選對velpatasvir之敏感性降低的HCV複製子。然後針對NS5A抗藥性相關位置24-28-30-31-32-58-92及93進行突變篩選。在二種(含)以上之基因型中篩選出來的抗藥性相關突變(RAVs)包括P58-131/V與R24-1/已知對NS5A RAVs的定點突變篩選，會使病毒對velpatasvir之敏感性降低。100倍以上的取代突變包括基因型1a的M26S-A92K與Y93H/N/R/W，基因型1b的A92K，基因型2b的C92T與Y93H/N，基因型3的Y93H，以及基因型的131V與P32A/L/Q/R。在針對基因型2a-4a或5a所進行的試驗中，並在任何個別的取代反應會使病毒對velpatasvir之敏感性降低>100倍，但會發生這些突變使病毒對velpatasvir之敏感性降低的幅遠通常都大於僅發生單一取代RAVs。

臨床研究

針對未併有肝硬化之病人及併有代償性肝硬化之病人所進行的研究
在一項針對未併有肝硬化或併有代償性肝硬化，並於3項第3期研究中接受Epcclusa治療12週之病人所進行的整合分析中，有12位病人(2位基因型1病人與10位基因型3病人)因發生病毒學治療失敗而符合抗藥性分析的條件。另有一位在基礎期時患有基因型3 HCV感染症並於發生病毒學治療失敗時再度感染基因型1a HCV的病人被排除於病毒學分析之外，並无任何患有基因型2、4-5或6 HCV感染症之病人發生病毒學治療失敗。

在2位病毒學治療失敗的基因型1病人中，有1位病人在病毒學治療失敗時帶有於治療期間感染NS5A RAV突變Y93N的病毒，另一位病人則是帶有於治療期間感染NS5A RAV突變L31V/Y93H的病毒。在這兩位病人的病毒在基礎期時都帶有NS5A RAV突變。在這2位病人，治療失敗時並未發現任何NS5B核苷基抑制劑(NI) RAV突變。

在10位病毒學治療失敗的基因型3病人中，發現全部10位病人在治療失敗時都帶有Y93H突變(4位病人在治療失敗時仍帶有Y93H突變，4位病人在基礎期與治療後都帶有Y93H突變)。在這10位病人中，治療後時並未發現任何NS5B NI RAV突變。

針對併有失代償性肝硬化之病人所進行的研究
在一項針對併有失代償性肝硬化，並接受Epcclusa+ RBV治療12週之病人所進行的第3期研究中，有4位病人(1位基因型1病人與2位基因型3病人)因發生病毒學治療失敗而符合抗藥性分析的條件。但在Epcclusa+ RBV 12週治療組中，並無任何患有基因型2或4 HCV感染症的病人發生病毒學治療失敗。

該位感染基因型1 HCV並發生病毒學治療失敗的病人在治療失敗時並未帶有任何NS5A或NS5B RAV突變。
在2位病毒學治療失敗的基因型3病人中，有1位病人在治療失敗時帶有NS5A RAV突變Y93N，另一位病人則是在基礎期與病毒學治療失敗時都帶有發生Y93H突變的病毒，且於治療失敗時帶有少量(<5%)發生NS5B RAV突變N142T與E237G的病毒。這位病人的藥物動力學資料和未達從繼發接受治療的表現相符合。

在2位病毒學治療失敗的基因型3病人中，有1位病人在治療失敗時帶有NS5A RAV突變Y93N，另一位病人則是在基礎期與病毒學治療失敗時都帶有發生Y93H突變的病毒，且於治療失敗時帶有少量(<5%)發生NS5B RAV突變N142T與E237G的病毒。這位病人的藥物動力學資料和未達從繼發接受治療的表現相符合。

在這項研究中，有2位使用Epcclusa治療12週及2位使用利巴韋林r的病人帶有少量(<5%)於治療期間發生NS5B S282T突變的病毒，以及沒有發生E59F突變的病毒。

基礎期HCV血清抗體對治療結果的影響

針對未併有肝硬化之病人及併有代償性肝硬化之病人所進行的研究
曾針對三項第3期臨床研究(ASTRAL-1、ASTRAL-2與ASTRAL-3)中未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的病人進行探討基礎期既有之NS5A RAVs與治療期間之間關聯性的分析。在這三項第3期臨床研究中曾使用sofosbuvir/velpatasvir治療的1,035位病人中，有1,023位病人有被納入這項NS5A RAVs分析；有1位病人因未達到持續性病毒學療效反應(SVR12)也未發生病毒學治療失敗而被排除於分析之外，另外5位病人則是因NS5A基因座固定失敗而被排除於分析之外。在這項針對第3期研究進行的整合分析中，有380/1,023(37%)病人的病毒在基礎期帶有NS5A RAVs。在感染基因型1-4及5 HCV的病人中，出現NS5A RAVs的盛行率(分別為70%-63%及52%)要高於感染基因型1 (23%)、基因型3 (16%)及基因型5 (18%)的病人的病人。

基礎期RAVs對感染基因型1-2-4-5及6 HCV之病人的SVR12反應率並不會造成任何相關的影響，摘要說明如表6。使用Epcclusa治療12週之後，感染基因型3 HCV且基礎期帶有NS5A RAV突變Y93H之病人中的SVR12反應率要低於未帶Y93H的病人，摘要說明如表7。在ASTRAL-3研究中，有9%使用Epcclusa治療的病人其在基礎期後出Y93H RAV。

Epcclusa 12週				
基因型1	基因型3	基因型2-4-5或6	整體	
基礎期帶有任何NS5A RAVs	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (337/380)
基礎期未帶有NS5A RAVs	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

表7： 研究ASTRAL-3中基礎期帶有或未帶有NS5A RAVs之病人中的SVR12反應率，分析截點為1% (抗藥性分析族群)

Epcclusa 12週				
基因型1	基因型3	基因型2-4-5或6	整體	
所有受試者 (n=274)	95.3% (263/274)	91.3% (73/80)	97.9% (190/194)	
整體	92.9%至98.0%	82.8%至96.4%	92.8%至98.6%	
帶有Y93H者中的SVR	84.0% (21/25)	50.0% (2/4)	90.5% (19/21)	
95% CI	63.9%至95.5%	6.8%至93.2%	69.6%至98.8%	
未帶有Y93H者中的SVR	96.4% (242/249)	93.4% (71/76)	98.8% (171/173)	
95% CI	94.3%至98.9%	89.4%至97.8%	95.9%至99.9%	

在第3期研究中，並未於任何病人的基礎期NS5B序列中檢出NS5B NI RAV突變S282T。基礎期帶有NS5B NI RAVs (包括N142T-L159F、E/N237G-C/M289L/L320F/I/V-V321A/I及S282G+V321L)的877位病人全都達到SVR12。

針對併有失代償性肝硬化(CPT B級)之病人所進行的研究
曾針對一項第3期研究(ASTRAL-4)中併有失代償性肝硬化的病人進行探討基礎期既有之NS5A RAVs與治療結果之間關聯性的分析。在使用Epcclusa+RBV治療的87位病人中，有85位病人被納入這項NS5A RAVs分析；有2位病人因未達到SVR12也未發生病毒學治療失敗而被排除於分析之外。在接受Epcclusa+RBV治療12週的病人中，有29% (25/85)位病人的病毒在基礎期帶有NS5A RAVs。在感染基因型1-2-3及4 HCV的病人中分別有29% (19/66)、75% (3/4)、15% (2/13)及50% (1/2)。

在這項研究中的Epcclusa+RBV 12週治療組中，基礎期帶有或未帶有NS5A RAVs之病人中的SVR12如表8所示。

Epcclusa+RBV 12週				
基因型1	基因型3	基因型2或4	整體	
基礎期帶有任何NS5A RAVs	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
基礎期未帶有NS5A RAVs	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

這位在基礎期帶有NS5A RAVs且未能達到SVR12的基因型3病人在基礎期時係帶有NS5A取代反應Y93H。這位病人的藥物動力學資料和未達從繼發接受治療的表現相符合。

有3位Epcclusa+RBV 12週治療組的病人在基礎期時帶有NS5B NI RAVs (N142T與L159F)，且3位病人全都達到SVR12。

兒童族群

在研究N1143中，NS5A與NS5B RAVs的存在並不會影響治療結果；所有在基礎期時帶有NS5A (n=6)或NS5B NI (n=5) RAVs的病人在使用Epcclusa治療12週後都達到SVR。

交叉抗藥性

體外試驗的資料顯示，對ledipasvir與daclatasvir具抗藥性的NS5A RAVs大部份對velpatasvir仍具有敏感性。Velpatasvir對NS5B中的sofosbuvir抗藥性反應相關取代反應S282T具有完整的對抗活性。NS5A中的所有velpatasvir抗藥性相關取代反應對sofosbuvir也都具有完整的敏感性。對於會使病毒對不同作用機制之其他類型直接作用性抗病毒劑(如NS5B非核苷抑制劑與NS3聚合酶抑制劑)產生抗藥性的取代反應，sofosbuvir與ledipasvir都具有完整的對抗活性。目前尚未針對先前曾使用含有NS5A抑制劑之其他療法治療失敗的病人評估過Epcclusa的療效。

臨床療效安全性

成人

有三項針對併有或未併有代償性肝硬化之基因型1至6 HCV感染症病人所進行的第3期研究。在一項針對併有失代償性肝硬化之基因型1至6 HCV感染症病人所進行的第三期研究，以及一項針對合併感染HCV/HIV-1之基因型1至6 HCV感染症病人所進行的第三期研究曾評估過Epcclusa的療效，摘要說明如表9。

研究	病人族群	HCV感染症分期(接受治療的病人數)
ASTRAL-1	基因型1-2-4-5及6 TM與TE：未併有肝硬化或併有代償性肝硬化	Epcclusa 12週(1624) 安慰劑12週(116)
ASTRAL-2	基因型2 TM與TE：未併有肝硬化或併有代償性肝硬化	Epcclusa 12週(134) SOF+RBV 12週(132)
ASTRAL-3	基因型3 TM與TE：未併有肝硬化或併有代償性肝硬化	Epcclusa 12週(277) SOF+RBV 24週(90)
ASTRAL-4	基因型1-2-3-4-5及6 TM與TE：併有CPT B級失代償性肝硬化	Epcclusa 12週(87) Epcclusa+RBV 12週(87) Epcclusa 24週(90)
ASTRAL-5	基因型1-2-3-4-5及6 TM與TE：未併有肝硬化或併有代償性肝硬化；合併感染HCV/HIV-1	Epcclusa 12週(106)

TM=未曾接受治療的病人，TE=曾經接受治療的病人。E提督經使用以peginterferon alfa-rbivarin為基礎之療法合併使用含利巴韋林與利巴韋林治療失敗的病人。

在ASTRAL-2與ASTRAL-3研究中與sofosbuvir併用時，或在ASTRAL-4研究中與Epcclusa併用時，利巴韋林的劑量都是依照體重(≤75公斤的病人為每日1,000毫克，>75公斤的病人為每日1,200毫克)，並分成兩次服用。依據利巴韋林的藥力資訊調整利巴韋林的劑量。臨床研究期間係採用下限(LOQ)為15 IU/mL的COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV試劑(第2.0版)來檢測血清HCV RNA含量以確認HCV治療率的主要終點指標為持續性病毒學療效反應(SVR12)。其定義為治療結束12週後的HCV RNA低於LOQ。

針對未併有肝硬化之病人及併有代償性肝硬化之病人所進行的臨床研究

感染基因型1-2-4-5及6 HCV的成人病人 – ASTRAL-1 (研究1138)

ASTRAL-1是一項隨機、雙盲、安慰劑對照研究，旨在針對基因型1-2-4-5或6 HCV感染症病人評估併用Epcclusa治療12週的效果，並和使用安慰劑治療12週進行比較。患有基因型1-2-4-5或6 HCV感染症的病人依5:1的比例隨機分組之後，分別使用Epcclusa治療12週或使用安慰劑治療12週。患有基因型5 HCV感染症的病人被納入Epcclusa組。隨機分組時並依HCV基因型(1-2-4-6及未定)及併有或未併有肝硬化進行分層。

Epcclusa組與安慰劑組的病人人口統計學特性及基礎特性大致相當，在740位接受治療的病人中，中位年齡為56歲(範圍：18至82歲)；有60%的病人為男性；79%為白人，9%為黑人；有21%之病人的治療前身體質量指數為至少30公斤/米²；患有基因型1-2-4-5或6 HCV感染症的病人人口分別為39%、17%、19%、5%及14%；有69%的病人帶有非C/C IL28B等位基因(CT/TT)；74%的基礎期HCV RNA含量為至少800,000 IU/mL；19%併有代償性肝硬化；32%曾接受過治療。

ASTRAL-1研究的SVR12相關結果依HCV基因型分列於表10。安慰劑組並無任何病人達到SVR12。

表10：研究ASTRAL-1的SVR12相關結果，依HCV基因型分列									
		Epcclusa 12週 (n=624)							
		整體 (所有GTs) (n=624)	GT-1a (n=210)	GT-1 (n=118) 整體 (n=328)	GT-2 (n=104)	GT-4 (n=116)	GT-5 (n=35)	GT-6 (n=41)	
SVR12		99% (618/624)	99% (206/210)	98% (117/118)	100% (323/328)	100% (104/104)	97% (34/35)	100% (41/41)	
未達到SVR12之病人的治療結果									
治療中病毒學治療失敗		0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
復發 ^a		<1% (2/623)	<1% (1/209)	1% (1/118)	2/327	0/104	0/116	0/35	0/41
其他 ^b		1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT=基因型

a. 計算復發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LOQ的病人人數。
b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

感染基因型2 HCV的成人病人 – ASTRAL-2 (研究1139)

ASTRAL-2是一項隨機分組的開放性研究，旨在針對基因型2 HCV感染症病人評估使用Epcclusa治療12週的效果，並和使用SOF+RBV治療12週進行比較。病人依1:1的比例隨機分組之後，分別使用Epcclusa治療12週或使用SOF+RBV治療12週。隨機分組時並依併有或未併有肝硬化及先前的治療經驗(未曾接受治療或曾經接受治療)進行分層。

兩個治療組的人口統計學特性與基礎特性大致相當，在266位接受治療的病人中，中位年齡為56歲(範圍：23至81歲)；有59%的病人為男性；88%為白人，7%為黑人；有33%之病人的治療前身體質量指數為至少30公斤/米²；62%帶有非C/C IL28B等位基因(CT或TT)；80%的基礎期HCV RNA含量為至少800,000 IU/mL；14%併有代償性肝硬化；15%曾接受過治療。

ASTRAL-2研究的SVR12相關結果如表11所示。

Epcclusa 12週 (n=134)				SOF+RBV 12週 (n=132)
治療前病毒學治療失敗	0/134			0/132
復發 ^a	0/133			5% (6/132)
其他 ^b	1% (1/134)			2% (2/132)

a. 計算復發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LOQ的病人人數。
b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

使用Epcclusa治療12週的表現再統計學上優於使用SOF+RBV治療12週(p=0.018) (治療差異為+5.2%；95%信賴區間：+0.2%至+10.3%)。

感染基因型3 HCV的成人病人 – ASTRAL-3 (研究1140)

ASTRAL-3是一項隨機分組的開放性研究，旨在針對基因型3 HCV感染症病人評估使用Epcclusa治療12週的效果，並和使用SOF+RBV治療24週進行比較。病人依1:1的比例隨機分組之後，分別使用Epcclusa治療12週或使用SOF+RBV治療24週。隨機分組時並依併有或未併有肝硬化及先前的治療經驗(未曾接受治療或曾經接受治療)進行分層。

兩個治療組的人口統計學特性與基礎特性大致相當，在552位接受治療的病人中，中位年齡為52歲(範圍：19至76歲)；有62%的病人為男性；85%為白人，9%為亞洲人，1%為黑人；有20%之病人的基礎期身體質量指數為至少30公斤/米²；61%帶有非C/C IL28B等位基因(CT或TT)；70%的基礎期HCV RNA含量為至少800,000 IU/mL；30%併有代償性肝硬化；26%曾接受過治療。

ASTRAL-3研究的SVR12相關結果如表12所示。

表12：研究ASTRAL-3的SVR12相關結果(HCV基因型3)		
	Epcclusa 12週 (n=277)	SOF+RBV 24週 (n=275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
未達到SVR12之病人的治療結果		
治療中病毒學治療失敗	0/277	<1% (1/275)
復發 ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
其他 ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. 計算複發率的分子為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA-LLOQ的病人人數。
b. 其他包括未達到SVR12但不符合病毒學治療失敗標準的病人。

使用Epcclusa治療12週的表现在統計學上優於使用SOF+RBV治療24週(p<0.001, 治療差異為+14.8%; 95%信賴區間: +9.6%至+20.0%)。

特定子群中的SVR12相關結果如表13所示。

a. 計算復發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LOQ的病人人數。
b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

使用Epcclusa治療12週的表現再統計學上優於使用SOF+RBV治療24週(p<0.001) (治療差異為+14.8%；95%信賴區間：+9.6%至+20.0%)。

特定子群中的SVR12相關結果如表13所示。

Epcclusa 12週 (n=90)					
SVR12	未曾接受治療 (n=206)	曾經接受治療 (n=71)	未曾接受治療 (n=201)	曾經接受治療 (n=69)	
未併有肝硬化	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)	
併有肝硬化	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	59% (22/38)	

a. SOF+RBV 24週治療組中有5位病人缺少評估化狀態的資料，並被排除於這項子群分析之外。

針對併有失代償性肝硬化之病人所進行的臨床研究 – ASTRAL-4 (研究1137)

ASTRAL-4是一項針對併有CPT B級肝硬化的基因型1-2-3-4-5或6 HCV感染症病人所進行的隨機分組開放性研究。病人依1:1:1的比例隨機分組之後，分別使用Epcclusa治療12週、使用Epcclusa+RBV治療12週或使用Epcclusa治療24週。隨機分組時並依HCV基因型(1-2-3-4-5-6及未定)進行分層。

各治療組的人口統計學特性及基礎特性大致相當，在267位接受治療的病人中，中位年齡為59歲(範圍：40至73歲)；有70%的病人為男性；90%為白人，6%為黑人；有42%之病人的基礎期身體質量指數為至少30公斤/米²；患有基因型1-2-3-4或6 HCV感染症的病人比例分別為78%、44%、15%及<1% (1位病人)；並無任何基因型5 HCV感染症病人被納入研究。有6%的病人帶有非C/C IL28B等位基因(CT或TT)；56%的基礎期HCV RNA含量為至少800,000 IU/mL；55%曾接受過治療；分別有90%及95%的病人併有CPT B級肝硬化的末期肝硬模型(MELD)分數<15。

ASTRAL-4研究的SVR12相關結果依HCV基因型分列於表14。

表14：研究ASTRAL-4的SVR12相關結果，依HCV基因型分列				
	Epcclusa 12週 (n=90)	Epcclusa+RBV 12週 (n=87)	Epcclusa 24週 (n=90)	
整體SVR12	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)	
基因型1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)	
基因型1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)	
基因型1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)	
基因型2-4 及6	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)	
基因型2-4 及8	100% (8/8)*	100% (6/6)*	86% (6/7)*	

a. 基因型2病人4人；基因型4病人n=4
b. 基因型2病人4人；基因型4病人n=2
c. 基因型2病人4人；基因型4病人n=2；基因型6病人n=1

ASTRAL-4研究中之基因型1或3 HCV感染症病人的病毒學治療結果如表15所示。

並無任何基因型2-4或6 HCV感染症病人發生病毒學治療失敗。

Epcclusa 12週 (n=90)			
SVR12	未曾接受治療 (n=206)	曾經接受治療 (n=71)	未曾接受治療 (n=201)
未併有肝硬化	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)
併有肝硬化	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)

a. 並無任何基因型1 HCV感染症病人發生治療中病毒學治療失敗。
b. 有1位病人發生治療中病毒學治療失敗；這位病人的藥物動力學資料和未達從繼發接受治療相符合。
c. 有1位病人發生治療中病毒學治療失敗。
d. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

在ASTRAL-4研究達到SVR12之病人(全部3種療法的CPT評分系統中所觀察到的參數變化如表16所示)。

Epcclusa+RBV 12週 (n=132)					
治療前病毒學治療失敗	0/132				
復發 ^a	0/131				
其他 ^b	1% (1/69)				

GT=基因型

a. 計算復發率的分母為治療期間最後一次評估時達到HCV RNA<LOQ的病人人數。
b. 其他包括未達到SVR12也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

研究3921中，NS5A與NS5B RAVs的存在並不會影響治療結果；所有在基礎期時帶有NS5A (n=6)或NS5B NI (n=5) RAVs的病人在使用Epcclusa治療12週後都達到SVR。

在研究N1143中，NS5A與NS5B RAVs的存在並不會影響治療結果；所有在基礎期時帶有NS5A (n=6)或NS5B NI (n=5) RAVs的病人在使用Epcclusa治療12週後都達到SVR。

在研究N1143中，NS5A與NS5B RAVs的存在並不會影響治療結果；所有在基礎期時帶有NS5A (n=6)或NS5B NI (n=5) RAVs的病人在使用Epcclusa治療12週後都達到SVR。