

含各種病毒株的帶有含L31或M31多形性之完整長度NS5A基因的完整長度NS5A複製子或嵌合型NS5A複製子的資料。

含有NS5A胺基酸9-184之嵌合型NS5A複製子的資料。

表5： Sofosbuvir與velpatasvir對源自臨床分離病毒株的含有NS5A或NS5B之暫時性複製子的對抗活性

複製子基因型	含有源自臨床分離病毒株之NS5B的複製子		含有源自臨床分離病毒株之NS5A的複製子	
	臨床分離病毒株數	Sofosbuvir EC ₅₀ 中位數, nM (範圍)	臨床分離病毒株數	velpatasvir EC ₅₀ 中位數, nM (範圍)
1a	67	62 (29-128)	23	0.019 (0.011-0.078)
1b	29	102 (45-170)	34	0.012 (0.005-0.500)
2a	15	29 (14-81)	8	0.011 (0.006-3.064)
2b	NA	NA	16	0.002 (0.0003-0.377)
3a	106	81 (24-181)	38	0.005 (0.002-1.871)
4a	NA	NA	5	0.002 (0.001-0.004)
4d	NA	NA	10	0.007 (0.004-0.011)
4r	NA	NA	7	0.003 (0.002-0.006)
5a	NA	NA	42	0.005 (0.001-0.019)
6a	NA	NA	26	0.007 (0.0005-0.113)
6e	NA	NA	15	0.024 (0.005-0.433)¹

NA=無資料

含有40%人類血清對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2至18倍，並會使病毒複製能力降低80%至99%。在生化分析中，和抑制對野生型NS5B聚合酶的的能力相比較，sofosbuvir的活性三磷酸酯(GS-461203)對帶有S282T取代反應之基因型1b、2a、3a及4a的單組NS5B聚合酶的抑制劑會有降低的現象，其50%抑制濃度(IC₅₀)會升高3.5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) 利用細胞培養篩選出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2種(含)以上之基因型中篩選出來的抗藥性相關突變 (RAVs) 包括F28S、L31V與Y93H。已知之NS5A RAVs的定點突變顯示，會使病毒對velpatasvir之敏感性降低1-100倍的取代反應包括基因型1a的M28G、A92K與Y93H/NR/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6的L31V與P32A/L/Q/R。在針對基因型2a、4a或5a所進行的試驗中，並無任何個別的取代反應會使病毒對velpatasvir的敏感性降低>100倍。合併發生這些突變使病毒對velpatasvir之敏感性降低的幅度通常都要大於僅發生單一種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Eplcusa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。另有一位在基礎時期患有基因型1 HCV感染症並於發生病毒學治療失敗後再度感染基因型1a HCV的病人被排除於病毒學分析之外。並無任何患有基因型2、4、5或6 HCV感染症的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2病人中，有1位病人在病毒學治療失敗時帶有於治療期間發生NS5A RAV突變Y93N的病毒，另一位病人則是帶有於治療期間發生NS5A RAV突變L31V/與Y93H的病毒。這兩位病人的病毒在基礎時期都帶有NS5A RAV突變。在這2位病人中，治療失敗時皆未發現任何NS5B核苷抑制劑(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(6位帶有治療後出現的Y93H突變，4位病人在基礎時期與治療後都帶有Y93H突變)。在這10位病人中，治療失敗時皆未發現任何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Eplcusa+RBV治療12週之病人所進行的第3期研究中，有3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。在Eplcusa+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並發生失代償性肝硬化的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時期與病毒學治療失敗時都帶有發生Y93H突變的病毒，且在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遵從醫囑接受治療的表現相符合。

在這項研究中，有2位使用Eplcusa治療12週或24週但未併用ribavirin的病人帶有少量(<5%)於治療期間發生NS5B S282T突變的病毒，以及發生L159F突變的病毒。

基礎期HCV抗藥性相關突變對治療結果的影響

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硬化的病人進行探討基礎期既有之NS5A RAVs與治療結果間之關聯性的分析。在這三項第3期臨床研究中使用sofosbuvir/velpatasvir治療的1,035位病人中，有1,023位病人未輸入這項NS5A RAVs分析；有7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位病人則是在因NS5A基因定序失敗而被排除於分析之外。在這項針對第3期研究所進行的整合分析中，有380/1,023位(37%)病人患有基礎期帶有NS5A RAVs。在感染基因型2、4及6 HCV的病人中，輸入NS5A RAVs的反應率(分別為70%、63%及52%)高於感染基因型1(23%)、基因3(16%)及基因型5(18%) HCV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Eplcusa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反應率要低於未帶有Y93H的病人，摘要說明如表7。在ASTRAL-3研究中，有9%使用Eplcusa治療的病人在基礎期檢出Y93H RAV。

表6：基礎期帶有或未帶有NS5A RAVs之病人中的SVR12反應率，依HCV基因型別 (研究ASTRAL-1、ASTRAL-2與ASTRAL-3)				
	Eplcusa 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% (373/380)
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，分析觀點為1% (抗藥性分析族群)				
	Eplcusa 12週			
	所有受試者 (n=274)	併有肝硬化 (n=80)	未併有肝硬化 (n=197)	
整體	95.3% (263/274)	91.3% (73/80)	97.9% (190/194)	
95% CI	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%	85.3%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/M289/L、L320F/I/V、V321A/I及S282G+V321I)的77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) 中併有失代償性硬化的病人進行探討基礎期既有之NS5A RAVs與治療結果間之關聯性的分析。在使用Eplcusa+RBV治療的87位病人中，有85位病人被輸入這項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Eplcusa+RBV治療12週的病人中，有29% (25/85)的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)。

在這項研究的Eplcusa+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。

表8：基礎期帶有或未帶有NS5A RAVs之病人中的SVR12，依HCV基因型別 (研究ASTRAL-4)				
	Eplcusa+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且未達到SVR12的基因型3病人在基礎時期係帶有NS5A取代反應Y93H；這位病人的藥物動力學資料和未遵從醫囑接受治療的表現相符合。

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

兒童族群

在研究1143中，NS5A與NS5B RAVs的存在並不會影響治療結果；所有在基礎時期帶有NS5A (n=16)或NS5B NI (n=5) RAVs的病人在使用Eplcusa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抗藥性相關取代反應S282T也具有對抗活性，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別直接作用性抗病毒劑 (如NS5B核糖核苷抑制劑或NS3蛋白酶抑制劑)產生抗藥性的取代反應，sofosbuvir與ledipasvir皆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Eplcusa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，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3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3期研究皆評估過Eplcusa的療效，摘要說明如表9。

表9：使用Eplcusa治療基因型1、2、3、4、5或6 HCV感染症成人病人的研究						
研究	病人族群	研究分組 (接受治療的病人數)				
ASTRAL-1	基因型1、2、4、5及6 TN與TE，未併有肝硬化或併有代償性肝硬化	Eplcusa 12週 (624) 安慰劑 12週 (116)				
ASTRAL-2	基因型2 TN與TE，未併有肝硬化或併有代償性肝硬化	Eplcusa 12週 (134) Eplcusa+RBV 12週 (132)				
ASTRAL-3	基因型3 TN與TE，未併有肝硬化或併有代償性肝硬化	SOF 12週 (277) SOF+RBV 24週 (275)				
ASTRAL-4	基因型1、2、3、4、5及6 TN與TE，併有CPT B級失代償性肝硬化	Eplcusa 12週 (90) Eplcusa+RBV 12週 (87) Eplcusa+24週 (90)				
ASTRAL-5	基因型1、2、3、4、5及6 TN與TE，未併有肝硬化或併有代償性肝硬化；合併感染HCV/HIV-1	Eplcusa 12週 (106)				

TN=未曾接受治療的病人；TE=曾經接受治療的病人 (包括曾經使用以peginterferon alfa+ribavirin為基礎之療法合併或未合併HCV蛋白酶抑制劑治療失敗的病人)

在ASTRAL-2與ASTRAL-3研究中與sofosbuvir併用，或在ASTRAL-4研究中與Eplcusa併用時，ribavirin的劑量都是以體重為依據 (體重<75公斤的病人為每日1,000毫克，分成兩次服用，體重≥75公斤的病人則為每日1,200毫克)，並分成兩次服用。依據ribavirin的高方劑量調整ribavirin的劑量。臨床試驗係採用定重量下限 (LLOQ)為15 IU/mL的COBAS Amplicor/COBAS TaqMan HCV試驗 (第2.0版)來檢測血清HCV RNA含量值。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)，定義為治療結束12週後的HCV RNA低於LLOQ。

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感染症病人評估使用Eplcusa治療12週的療效，並和使用安慰劑治療12週進行比較。患有基因型1、2、4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Eplcusa治療12週或併使用安慰劑治療12週。患有基因型5 HCV感染症的病人皆納入Eplcusa組。隨機分組時並未依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。

Eplcusa組與安慰劑組的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%的病人為女性；79%為白人，9%為黑人；有21%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、4、5或6 HCV感染症的病人比例分別為53%、17%、19%、5%及7%；有69%的病人帶有非C/C IL28B等位基因 (CT或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%曾經接受治療。ASTRAL-1研究的SVR12相關結果依HCV基因型別列於表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基因型別								
	Eplcusa 12週 (n=624)							
	整體 (所有GTs) (n=624)	GT-1a (n=210)	GT-1b (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)	98% (206/210)	99% (117/118)	93% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	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	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
治療失敗	<1% (2/623)	<1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
復發 ^a	1% (6/26)	1% (1/109)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	3% (1/35)	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<LLOQ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Eplcusa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Eplcusa治療12週或使用SOF+RBV治療12週。隨機分組時並未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55歲 (範圍：23至81歲)；有59%的病為女性；88%為白人，7%為黑人；有33%之病人的基礎期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%曾經接受治療。ASTRAL-2研究的SVR12相關結果如表11所示。

表11：研究ASTRAL-2的SVR12相關結果 (HCV基因型2)				
	Eplcusa 12週 (n=134)		SOF+RBV 12週 (n=132)	
	99% (133/134)		94% (124/132)	
SVR12				
未達到SVR12之病人的治療結果				
治療中病毒學治療失敗		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<LLOQ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Eplcusa治療12週的表現在此統計學上優於使用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Eplcusa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Eplcusa治療12週或使用SOF+RBV治療24週。隨機分組時並未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；89%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%曾經接受治療。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)				
	Eplcusa 12週 (n=277)		SOF+RBV 24週 (n=275)	
	95% (264/277)		80% (221/275)	
SVR12				
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計算復發率的分母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也不符合病毒學治療失敗標準的病人。

使用Eplcusa治療12週的表現在此統計學上優於使用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。

表13：研究ASTRAL-3之特定子群中的SVR12相關結果 (HCV基因型3)					
	Eplcusa 12週 (n=206)		SOF+RBV 24週 ^a (n=69)		
SVR12					
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)	58% (22/38)	

^a SOF+RBV 24週治療組中有5位病人缺少肝硬化狀態的資料，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是一項針對合併CPT B級肝硬化之基因型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的比例隨機分組之後，分別使用Eplcusa治療12週，使用Eplcusa+RBV治療12週或使用Eplcusa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。

ASTRAL-4研究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%、4%、15%、3%及1% (1位病人)。並無任何患有基因型5 HCV感染症病人被輸入研究。有76%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%曾經接受治療；分別有90%及95%的病人併有CPT B級肝硬化及末期肝病模型 (MELD)分數≤15。

ASTRAL-4研究的SVR12相關結果依HCV基因型別列於表14。

表14：研究ASTRAL-4的SVR12相關結果，依HCV基因型別				
	Eplcusa 12週 (n=90)	Eplcusa+RBV 12週 (n=87)	Eplcusa 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3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)	
基因型2、4及6	100% (8/8) ^a	100% (6/6) ^b	86% (6/7) ^c	

^a基因型2病人n=4，基因型4病人n=4。^b基因型2病人n=4，基因型4病人n=2。^c基因型2病人n=4，基因型4病人n=2，基因型6病人n=1。

ASTRAL-4研究中中之基因型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。

表15：研究ASTRAL-4中之基因型1或3 HCV感染症病人的病毒學治療結果			
	Eplcusa 12週	Eplcusa+RBV 12週	Eplcusa 24週
病毒學治療失敗 (復發或治療中治療失敗)	</		