

B 型肝炎免疫球蛋白施用於 B 型肝炎肝臟移植 之療效評估要點草案

陳民輝¹

大綱：

- 一、前言
- 二、主要受試族群
- 三、療效評估要點
- 四、Phase 2/3 試驗要求
- 五、臨床安全性評估

一、前言

在普遍使用 B 型肝炎免疫球蛋白 (HBIG, hepatitis B immune globulin) 之前，美國 Starzl 等在 1984 年報告 B 型肝炎患者 (hepatitis B virus-infected) 肝臟移植後 B 型肝炎再感染率很高 (Starzl et al., 1984)。1990 年代早期，美國 Todo 等在其單一醫學中心病例分析報告中指出，「B 型肝炎患者」肝臟移植後，其死亡率、移植失敗率、再移植率及肝功能異常率，都較「非 B 型肝炎」肝臟移植者高出甚多 (Todo et al., 1991)。同一時期，英國 Davies 等報告 B 型肝炎患者肝臟移植後，B 型肝炎再感染之肝臟易發生不良之病理病變「纖維化膽汁鬱積性肝炎」(fibrosing cholestatic hepatitis) (Davies et al., 1991)，臺灣 B 型肝炎肝臟移植者亦有相同之「纖維化膽汁鬱積性肝炎」案例報告 (Jeng et al., 1994)。在當時一般而言，「B 型肝炎」患者肝臟移植並未使用 B 型肝炎免疫球蛋白，B 型肝炎之再感染率高達~90% (Akay et al., 2008)。

B 型肝炎免疫球蛋白 (HBIG) 最早於 1978 年在英國施用於「B 型肝炎」患者之肝臟移植，作為被動免疫預防 (passive immuno-prophylaxis) 之用 (Johnson et al., 1978)；但當時一般而言，使用 B 型肝炎免疫球蛋白並不普遍。1993 年，the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) 的研究人員整合歐洲各地之 B 型肝炎肝臟移植者資料，加以分析，發表報告 (Samuel et al., 1993)。上述 Samuel 等發現，以全體 B 型肝炎肝臟移植者分為三組來分析：(1) 無免疫預防

¹財團法人醫藥品查驗中心臨床組

者，其 B 型肝炎之三年再感染率為 75%；(2) 使用短期 (< 6 個月) HBIG 者，其 B 型肝炎之三年再感染率為 74%；(3) 使用長期 (\geq 6 個月) HBIG 者，其 B 型肝炎之三年再感染率為 36%。再進一步細分，以全體 B 肝肝硬化 (HBV-related liver cirrhosis) 肝臟移植者來分析：(1) 無免疫預防者，其三年之 B 型肝炎再感染率為 78%；(2) 使用短期 (< 6 個月) HBIG 者，其三年之 B 型肝炎再感染率為 90%；(3) 使用長期 (\geq 6 個月) HBIG 者，其三年之 B 型肝炎再感染率為 56%。

自此之後，B 型肝炎免疫球蛋白施用於 B 型肝炎患者之肝臟移植成為歐美國家之常規療法 (Terrault et al., 2005)。但 B 型肝炎免疫球蛋白之用法用量，二地略有不同，歐洲國家之使用劑量較低 (anti-HBs level > 100 IU/L)，而美國之使用劑量較高 (anti-HBs titers > 500 IU/L)(Akay et al., 2008)。

研究人員亦發現使用 B 型肝炎免疫球蛋白亦可使 B 型肝炎肝臟移植者的存活率增加，早年無使用免疫預防之 B 型肝炎肝臟移植者，其 5 年之存活率為 40%~60% (Todo et al., 1991；O'Grady et al., 1992)；而 2002 年 Steinmuller 等報告，B 型肝炎肝臟移植者使用 B 型肝炎免疫球蛋白，其 1、5、10 年之存活率為 91%、81%、73% (Steinmuller et al., 2002)。

肝臟移植後 B 型肝炎再感染之主要血清指標為肝臟移植後再出現 HBsAg。影響肝臟移植後 B 型肝炎再感染的主要因素是肝臟移植時，患者 B 型肝炎病毒的複製狀態 (HBV replication)，例如 HBV-DNA 陽性 (或 $\geq 10^4$ copies/mL)、HBeAg 陽性或二者皆陽性者，是肝臟移植後 B 型肝炎再感染之高危險族群；反之，HBV-DNA < 10^4 copies/mL 且 HBeAg 陰性則是肝臟移植後 B 型肝炎再感染之低危險族群 (Yachimski et al., 2005)。研究人員發現，使用較低劑量之「B 型肝炎免疫球蛋白單一預防療法」(HBIG mono-prophylaxis)，低危險族群之二年 B 型肝炎再感染率為 29%~38%；而高危險族群之二年 B 型肝炎再感染率為 70%~96% (Akay et al., 2008)。而使用較高劑量之「B 型肝炎免疫球蛋白單一預防療法」，低危險族群之 B 型肝炎再感染率為 19% (Terrault et al., 1996)；而高危險族群之 B 型肝炎再感染率為 29%~35% (Sawyer et al., 1998)。以目前已知肝臟移植後預防 B 型肝炎再感染用藥而言，「B 型肝炎免疫球蛋白單一預防療法」僅適用於 B 型肝炎再感染之低危險族群 (HepaGam B US FDA Label 2007; Yachimski et al., 2005; Akay et al., 2008)。

本文「B 型肝炎免疫球蛋白施用於 B 型肝炎肝臟移植之療效評估要點草案」主要參考 US FDA BPAC (Blood Products Advisory Committee) 之相關會議紀錄、US FDA 已核可上市「B 型肝炎免疫球蛋白」之藥品仿單 (HepaGam B, 2007)，以及近年醫學文獻資料，統整合理而成。

二、主要受試族群

1、關於 B 型肝炎之診斷標準、用藥原則、肝臟移植適應症和臨床追蹤方式，應依現行臨床準則之來決定。

2、受試族群特性應合乎下列條件：

- B 型肝炎患者
- 沒有感染 HCV 或 HIV
- 合於肝臟移植之適應症，接受肝臟移植

三、療效評估要點

1、B 型肝炎病毒載量 (viral load) 及基因定型分析 (genotyping)

(1) B 型肝炎病毒 DNA 定量：

B 型肝炎病毒 DNA 定量，應使用以「即時聚合酶連鎖反應」(real-time PCR) 技術為基礎、偵測下限至 100-5000 copies/mL，且經政府機構認證 (合法上市) 的定量分析方法。單一臨床試驗之試驗檢體，應由同一實驗室以相同之分析方法進行分析。最好是整個臨床研發過程，亦以同樣方式進行 B 型肝炎病毒之 DNA 定量。

(2) B 型肝炎病毒基因定型分析：

如果要進行 B 型肝炎病毒基因定型分析，應使用已上市或已經確效的技術，進行「直接定序分析」(direct sequence analysis)。B 型肝炎病毒基因定序之後，應進行病毒「譜系分析」(phylogenetic analyses)。

2、主要療效指標 (primary efficacy endpoint)

(1) B 型肝炎免疫球蛋白單一預防療法 (HBIG mono-prophylaxis)：

建議「確認性 (樞紐性) 臨床試驗」(confirmatory studies) 之主要療效指標為「一年之 B 型肝炎再感染率」(HBV recurrence rate after one year)，其定義是肝臟移植 (使用 HBIG) 12 個月後，受試者 HBsAg 陽性之發生率。(Loomba et al., 2008; Katz et al., 2009)

- (2) 組合預防療法 [HBIG and nucleos(t)ide analogue(s) combination prophylaxis] :

建議「確認性 (樞紐性) 臨床試驗」(confirmatory studies) 之主要療效指標為「二年之 B 型肝炎再感染率」 (HBV recurrence rate after two year)，其定義是肝臟移植 [使用 HBIG and nucleos(t)ide analogue(s)] 24 個月後，受試者 HBsAg 陽性之發生率。(Katz et al., 2009; Papatheodoridis et al., 2009)

3、次要療效指標 (secondary efficacy endpoint)

- (1) 應包括下列三者，以便了解其時序關係 (Hwang et al., 2008) :

- 「至確認可測得血清中 HBsAg 之時間」(time to confirmed detectable HBsAg in serum)
- 「至確認可測得血清中 HBeAg 之時間」(time to confirmed detectable HBeAg in serum)
- 「至確認血清中 HBV-DNA $\geq 10^4$ copies/mL 之時間」(time to confirmed HBV-DNA $\geq 10^4$ copies/mL in serum)。

- (2) all-cause mortality rate、liver-related mortality rate、re-transplantation rate、graft failure rate 等。

4. 藥物動力學 (pharmacokinetics)

定期監測 B 型肝炎免疫球蛋白 (HBIG) 之血中濃度。

5、肝臟組織檢查

除非廠商要宣稱特定適應症或療效，或是因為肝臟安全性評估問題，而必需做肝臟切片檢查，否則目前並不須要肝臟組織檢查來評估療效。

6、生化反應

應包括試驗期間及試驗結束後追蹤 12 個月期間，ALT 是否大於正常值 2 倍。

7、其他研究

- (1) 可同時藥物療效學 (pharmacodynamics)、病毒動力學 (viral kinetics) 之相關研究。
- (2) 發生 B 型肝炎再感染 (HBV recurrence) 之受試者，可進行 B 型肝炎病毒「基因定型分析」 (genotyping) 及病毒「譜系分析」 (phylogenetic analyses)，以便得知再感染之 HBV 是原來之病毒株、變異株 (mutant strains)、新感染株 (de novo strains)，或抗藥株 (drug-resistant strains)。

四、Phase 2/3 試驗要求

- 1、臨床試驗之設計應能舉證「B 型肝炎免疫球蛋白」 (HBIG) 之預防療效。
- 2、受試者組及對照組 (含歷史性未用藥對照組) 之 B 型肝炎病毒複製狀態 (HBV replication)、Child-Turcotte-Pugh (CTP) 評分、the model for end-stage liver disease (MELD) 評分 (Huo et al.,2006)，彼此之間應相當。
- 3、B 型肝炎免疫球蛋白單一預防療法 (HBIG mono-prophylaxis) 適用於 B 型肝炎再感染之低危險族群。
 - (1) 若要用 placebo-controlled 設計，因有受試者倫理之考量，臨床試驗之設計可用「歷史性未用藥對照組」 (historical untreated controls)。
 - (2) 若要用 active comparator 設計，active comparator 應使用已核准有 B 型肝炎肝臟移植適應症之 B 型肝炎免疫球蛋白，而非 off-label use 之 HBIG。
- 4、組合預防療法 [HBIG and nucleos(t)ide analogue(s) combination prophylaxis] 適用於 B 型肝炎再感染之高危險族群。
 - (1) 受試者組及對照組之 nucleos(t)ide analogue(s)，種類、用法用量要一致。
 - (2) 對照組應使用已核准有 B 型肝炎肝臟移植適應症之 B 型肝炎免疫球蛋白，而非 off-label use 之 HBIG。
 - (3) 若要用 placebo-controlled 設計，因有受試者倫理之考量，臨床試驗之設計可用「歷史性未用藥對照組」 (historical untreated controls)。
- 5、要盡力鼓勵受試者遵從醫囑 (compliance)，並詳實記載受試者之各項用藥情形。
- 6、試驗期間 (B 型肝炎免疫球蛋白「單一預防療法」1 年，「組合預防療法」2

年) 結束後，建議可以再追蹤 1 年，並詳細記載追蹤期間之 B 型肝炎再感染 (HBV recurrence) 情形。

7、發生 B 型肝炎再感染 (HBV recurrence)、移植失敗 (graft failure) 之受試者，則依現行之臨床治療準則來處理。

五、臨床安全性評估

- 1、常規性的安全性監測及 SAE 監測。
- 2、監測已知免疫球蛋白相關之種種不良作用、不良反應及可能之危險 (例如 blood-borne infections)。
- 3、監測已知 HBV antiviral agents 相關之毒性、種種不良作用及反應。
- 4、監測試驗及追蹤期間之肝功能起伏情形。
- 5、監測 HBIG、抗排斥藥物、HBV antiviral agents 之間的交互作用。
- 6、監測新感染株 (de novo strains)、免疫篩選變異株 (immuno-selective mutants)，及抗藥性病毒株 (drug-resistant strains) 之發生。新感染株可能來自 anti-HBc-positive donated liver (Cholongitas et al., 2010) 或其他來源。

參考資料

1. AASLD Practice guidelines chronic hepatitis B : update 2009.
2. Akay S, et al. Hepatitis B immune globulin and HBV-related liver transplantation. Expert Opin Biol Ther. 2008;8:1815-1822.
3. APASL Asian-Pacific Conference Statement on the management of chronic hepatitis B : a 2008 update.
4. Cholongitas E, et al. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. J Hepatol. 2010;52:272-279.
5. Davies, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. Hepatology. 1991;13:150-157.
6. EASL Clinical practice guidelines : management of chronic hepatitis B. 2009.
7. HepaGam B US Package Insert, 2007.
8. Huo TI, et al. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? J Chin Med Assoc. 2006;69:193-198.
9. Hwang S, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after living donor liver

- transplantation: primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and rescue antiviral therapy. *Liver Transpl.* 2008;14:770-778.
10. Jeng LB, et al. Clinical and pathologic features of hepatitis B virus reinfection after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1994;26:2263-2264.
 11. Johns PJ, et al. Familial HBsAg positive hepatoma: treatment with orthotopic liver transplantation and specific immuno globulin. *BMJ.* 1978;1:216.
 12. Katz LH, et al. Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2009.
 13. Loomba R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:696-700.
 14. O'Grady JG, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol.* 1992;14:104-111.
 15. Papatheodoridis GV, et al. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int.* 2009;29:1294-1305.
 16. Samuel D, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med.* 1993;329:1842-1847.
 17. Sawyer RG, et al. Improved clinical outcomes with liver transplantation for hepatitis B-induced chronic liver failure using passive immunization. *Inn Surg.* 1998;227:841-850.
 18. Starzl TE, et al. Analysis of liver transplantation. *Hepatology.* 1984;4(suppl):47S-49S.
 19. Steinmuller T, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology.* 2002;35:1528-1535.
 20. Terrault N, et al. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl.* 2005;11:716-732.
 21. Todo S, et al. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology.* 1991;13:619-626.
 22. Yachimski P, et al. Hepatitis B virus infection in liver transplant candidates and recipients. *Medscape General Med.* 2005;7:20.
 23. 病毒性肝炎的治療準則。臺灣消化醫學雜誌。2008；25(2)：S1-S100.

註：本文為醫藥品查驗中心 100 年建置關鍵途徑法規科學與輔導計畫成果