

包含非约束性建议

业界指南：人免疫缺陷病毒-1 感染：开发 抗逆转录病毒治疗药物

美国卫生与公众服务部

食品药品监督管理局

药品评价与研究中心（CDER）

2015 年 11 月

临床抗微生物药物

修订第 1 版

包含非约束性建议

业界指南：人免疫缺陷病毒-1 感染：开发 抗逆转录病毒治疗药物

如需更多副本，请联系：

通讯办公室，药物信息部

药物评估与研究中心

食品药品监督管理局

10001 New Hampshire Ave., Bldg. 4 楼

Silver Spring, MD 20993-0002

电话:855-543-3784 或 301-796-3400; 传真:301-431-6353;

E-mail:druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生与公众服务部

食品药品监督管理局

药品评价与研究中心（CDER）

2015 年 11 月

临床抗微生物药物

修订第 1 版

包含非约束性建议

目录

I. 前言	1
II. 背景	2
III. 开发项目	6
A. 总体考虑	6
1. 药理学/毒理学开发考虑	6
2. 非临床病毒学研究考虑	7
a. 作用机制	8
b. 在细胞培养物中的抗病毒活性	8
c. 细胞毒性	8
d. 联合抗病毒活性	9
e. 在动物模型中的活性	9
f. 耐药和交叉耐药	9
3. 药物开发人群	10
4. 早期临床开发考虑	11
a. 首次人体试验	11
b. 1b 期（概念验证）试验	11
c. 2 期试验和确定剂量	12
5. 有效性考虑	12
6. 安全性考虑	13
B. 特定的有效性试验设计上的考虑	14
1. 试验设计和试验人群	14
2. 随机，分层和编盲	19
3. 对照的选择	20
4. 有效性终点	21
5. 试验流程和评估时间	21
6. 统计学考虑	22
a. 分析人群	22
b. 有效性分析	22

包含非约束性建议

c. 非劣效性界值.....	23
d. 缺失数据	23
e. 期中分析和数据监测委员会.....	24
f. 其他关注和次要终点的分析.....	24
g. 统计分析方案.....	24
h. 数据和程序的提交	25
7. 加速批准（子部分 H）方面的考虑.....	25
C. 其他方面的考虑.....	26
1. 临床病毒学方面的考虑.....	26
2. 药代动力学/药效学方面的考虑	27
3. 儿科人群.....	28
4. 早期使用/治疗 IND.....	29
参考资料	31
附录 A: 在支持抗逆转录病毒药物批准的临床试验中，建议的病毒学反应评估方法.....	33

包含非约束性建议

附录 B: 非劣效性界值依据39

业界指南1

人免疫缺陷病毒-1 感染：开发抗逆转录病毒治疗药物

本指南草案一经定稿，即体现了食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指南不赋予任何人任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。您可采用替代方法，如果那种方法符合适用的法令法规的要求。如果您想讨论其他方法，请联系负责执行本指南的 FDA 工作人员。如果您不能找到适当的 FDA 工作人员，可致电本指南标题页所列的相应号码。

I. 前言

本指南针对食品药品监督管理局（FDA）药品评价与研究中心管理的治疗人免疫缺陷病毒-1（HIV-1 或 HIV）感染的抗逆转录病毒药物的开发提供建议。²具体而言，这份指南体现 FDA 当前关于抗逆转录病毒药物的总体开发项目和临床试验设计以支持治疗 HIV-1 感染适应症的思考。这份指南的组织与某个特定药物或生物制剂的开发方案相呼应。

这份指南不讨论使用抗逆转录病毒药物预防 HIV-1 感染的传播。同样，这份指南也不针对不涉及抗病毒机制，拟减缓或逆转 HIV-1 感染免疫学抑制的临床或病理生理学结局的治疗药物的开发。

另外，这份指南不含有关于临床试验设计或 HIV 抗逆转录病毒试验统计学分析的一般问题的讨论。那些问题可参见 ICH 业界指南，E9 临床试验统计学原则和 E10 临床试验中对照组的选择和相关问题³。这份指南也不详细讨论根据业界指南药物或生物药物组合非临床安全性评估所述，应在标准动物模型中开展的非临床安全性和毒理学研究。

1 本指南由食品药品监督管理局药品评价与研究中心（CDER）抗病毒产品分部编制。

2 就这份指南而言，除非另外指明，药物均指人用药物和治疗性生物制剂。

3 我们定期更新指南。为了确保您拥有最新版本的指南，请登录食品药品监督管理局药物指南网页，地址：<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

包含非约束性建议

FDA 指南文件，包括本指南，并无法律强制效应。指南实际上代表当局目前对某一问题的看法，除非引用了具体法规条例要求，否则指南应当视为建议使用。应这个词在机构指南中的使用意味着建议或推荐但不要求某事。

II. 背景

以下简要总结了 HIV 感染和治疗以及抗逆转录病毒药物开发和批准的监管历史，以支持抗逆转录病毒药物开发指南变更的依据。

HIV 感染和治疗

HIV 感染是一种慢性病毒感染，如未治疗，会造成免疫系统进行性破坏，导致发生获得性免疫缺陷综合征（AIDS）。未治疗 HIV 复制产生的免疫缺陷的重要环节是分化抗原簇-4（CD4）T-细胞明显减少，但其他免疫学参数的紊乱在免疫缺陷综合征中也起一定作用。AIDS 定义为出现 HIV 感染，同时 CD4 细胞计数小于 200 细胞/mm³，和/或出现可界定 AIDS 的临床病症，包括任何数量的机会性感染、恶性肿瘤或疾病控制与预防中心定义的其他临床综合征（CDC 1992）。

当前 HIV 的治疗包括一组被称为高活性抗逆转录病毒治疗（HAART）的抗逆转录病毒组合药物。HAART 一般包括 3 种抗逆转录病毒药物，这些药物属于 2 类或以上药物类。对于之前接受过治疗且已知或推测感染有易感性减低的毒株的患者，有时采用 3 种以上药物。此外，有些 HAART 方案包括一种因有意的药物相互作用增加或延长方案中一种或多种药物暴露的药物。这样的药物被称为药代动力学（PK）强化剂（booster）或 PK 增强剂。

抗逆转录病毒治疗的目的是无限维持对血浆 HIV-RNA 水平（也称为病毒载量）的抑制，始终低于敏感的 HIV-RNA 分析的检出限。未接受过治疗的患者开始一线治疗时，几项指南建议采用首选方案。当前针对未接受过治疗的首选方案包括 2 种核苷/核苷酸类似物逆转录酶抑制剂（MRTI）加依法韦仑（EFV）（一种非核苷逆转录酶抑制剂（NNRTI）），或几种强化蛋白酶抑制剂（PI）之一或一种整合酶链转移抑制剂。⁴如果一种首选方案失败，有多种其他的以各种可能组合使用的药物。大多数遵循适当的 HAART 方案的个体，均可无限维持对 HIV-RNA 的持续抑制。

4 抗逆转录病毒药物在 HIV-1-感染的成人、青少年中使用指南，卫生和公众服务部成人和青少年抗逆转录病毒药物指南小组 — AIDS 研究咨询理事会办公室工作组 (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>).

抗逆转录病毒药物开发和批准的监管历史

在对 HIV-RNA 进行常规监测之前，大多数抗逆转录病毒药物是基于替代终点，主要是血浆 HIV-RNA 水平不过也包括 CD4+细胞计数的改变，通过加速批准途径进入市场的。在 1997 年之前，常规批准的基础是评估某种药物对于死亡率和/或 HIV 疾病影响的临床终点试验。随着组合治疗的成功，随后 HIV-相关疾病的下降 (Palella et al. 1998; Hogg et al. 1999)，以及常规采用 HIV-RNA 监测评估治疗反应，很明显，每项常规批准均要求开展临床终点试验不再可行。1997 年 7 月，我们召集了一个咨询委员会会议，考虑采用 HIV-RNA 水平的改变作为支持抗逆转录病毒药物常规批准的临床试验的终点。⁵

在 1996 和 1997 年，一个由制药界、学术界和政府部门科学家组成的协作组考察了治疗诱发的 HIV-RNA 水平变化与从进行中和已完成抗逆转录病毒试验采集的临床终点之间的关系 (Murray et al. 1999; Hill et al. 1999)。对多项试验中 5000 名以上患者进行的几项分析确定在血浆 HIV-RNA 水平的初始降低和临床进展及死亡风险降低之间的关系。在一系列的患者特征，包括治疗前 CD4+细胞计数和 HIV-RNA 水平，既往用药经历和治疗方案均观察到这一关系 (Marschner et al. 1998)。

基于这些数据，抗病毒药物咨询委员会得出结论，治疗诱导的 HIV-RNA 水平降低高度预测有意义的临床收益，HIV-RNA 测量可在旨在支持加速和常规批准的试验中作为终点。具体而言，该委员会指出，加速批准可基于显示药物促进 HIV-RNA 短期减少（例如，24 周）的研究，这是一个“具有合理的可能性，产生长期收益”的替代终点，而常规批准可基于显示某药物促进 HIV-RNA 抑制持久性（例如，至少 48 周）的试验，这是一个与长期治疗时长期收益更可信的相关的替代终点。该委员会还建议，在考虑批准一种抗逆转录病毒药物时，CD4+细胞计数的变化与 HIV-RNA 的观察变化一致。

⁵ 参见。

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/97/transcpt/3303t1.pdf>

包含非约束性建议

随后，额外的数据进一步支持病毒载量抑制终点在预测 HIV 进展临床收益方面的效用。这些数据包括：

- 对 12 项临床终点试验（最初作为支持批准提交给 FDA）进行的分析显示，治疗组间 HIV-RNA 0.5log 的减少也伴有临床疾病进展的降低。
- 抗逆转录病毒治疗管理策略（SMART）试验结果显示，相对于药物保护策略（在该策略中，支持暂停治疗，直到 CD4+细胞计数降至规定计数），持续性病毒抑制策略导致疾病进展的风险较低（SMART Study Group 2006）
- 流行病学报告（Hogg et al. 1999）显示，当前采用 HAART 进行病毒最大抑制的策略大幅度降低了 AIDS 发病和死亡
- 大量试验数据显示，对病毒不完全的抑制导致出现病毒耐药、病毒反弹以及个别药物甚至整个药物类疗效的丧失

所有在 1997 年之前或之后获得加速批准的药物，后来均获得了常规评估。自 1997 年以来，有 13 种抗逆转录病毒药物基于 24 周病毒载量的变化，通过加速批准进入市场。所有这些药物均获得证实在 48 周及之后仍产生持久的病毒抑制作用。虽然某个比例的 HAART 治疗患者随着时间的推移产生病毒失败，但无论如何，较长期数据也未显示，药物失去了大部分最初在加速批准时观察到的有效性。但是，较长期数据显示，在比较不同药物或给药方案的治疗组之间的差异更细微，对于治疗指南中选择最佳剂量或首选方案非常有益。

鉴于 HIV-RNA 是一种有效的预测抗逆转录病毒药物有效性的替代物，故对于抗逆转录病毒药物的开发不再需要一种加速批准（基于 24 周时病毒载量的变化）加常规批准（基于 48 周时病毒载量的变化）的模式。常规批准可以是所有抗逆转录病毒药物的初始批准，其中病毒载量评估的持续时间依赖于研究的人群，这份指南将予以阐述。表 1 汇总了为支持所列亚组适应症的批准，建议的治疗时长。表 1 中收录的一般患者类型同时考虑了病毒易感性和治疗史。第 2 组和第 3 组的患者可能存在特征重叠，因此关于哪一组最能描述一个特定的个体的决定将在一定程度上需要临床判断。由于社区耐药性和新药可用性随着时间进展而发生改变，因此申办方可能会为第 2 组患者制定方案入选标准，该组患者最能描述多重耐药人群，他们的特定研究用药将在方案入组之时是合适的。

包含非约束性建议

表 1： 根据 HIV 患者人群⁶确定的有效性和安全性测定时间点的建议

患者人群	有效性测定时间点	安全性测定时间点
第 1 组： 对所有批准的药物完全敏感、 未曾治疗过或接受过既往治 疗且具有良好记录的治疗史 证明没有病毒学失败。	48 周时的病毒学反应	至 48 周为止的安全性结局
第 2 组： 对多个药物和多种药物耐药。 不能构建一个可将 HIV-RNA 抑制到检测定量限以下水平 的治疗方案。	2 周时的病毒学反应加 24 周 时的病毒学随访	至 24 周为止的安全性结局
第 3 组： 存在耐药性，且能够构建一个 可将 HIV-RNA 抑制到检测定 量限以下水平的治疗方案	24-48 周时的病毒学反应*	至 24-48 周为止的安全性结 局

*对于相对于既有选择具有某些收益（例如，疗效、耐受性较佳，易于给药）的药物，24 周数据是适当的，而对于特征与既有选择相近的药物，建议 48 周。

⁶ 术语第 1 组患者，即未曾治疗过的患者和接受过既往治疗并具有良好记录的治疗史证明没有病毒学失败的患者在整个指南中可互换地使用。同样，治疗过（且有病毒学失败）的患者是指第 2 组或第 3 组的患者，该术语在整个指南中可互换地使用。

III. 开发项目

A. 总体考虑

1. 药理学/毒理学开发考虑

HIV-1 抗病毒药物的药理学/毒理学开发应遵循现有的药物开发指南。⁷

上述指南提示，应开展非临床合用研究，以支持早期开发阶段涉及 2 个实体的组合药物临床试验。ICH 指南 M3 (R2) 为开展人体临床试验和药物上市授权（所需）的非临床安全性研究，第 I.C. 节，指南范围，指出，“针对危及生命或严重疾病（例如，晚期癌症，耐药性 HIV 感染，和先天性酶缺陷疾病），当前无有效治疗的适应症开发的药物，其毒理学评估和临床开发也应采取一种个案方法，以便优化并促进药物开发”。

对于相比当前有效治疗预期没有收益的早期实体的新的 HIV 药物组合，联合毒理学研究通常应先于联合临床试验开展。但是，在一项毒理学研究的给定治疗组，通常不应同时检测 2 种以上药物。应与 DAVP 讨论这些研究设计。对于相比当前有效治疗预期产生收益的组合，例如具有很少其他选择的患者中的耐药 HIV 或者显著改善其他患者组的治疗反应，如所有下列各项适用则 FDA 可能会推断这些组合的治疗益处超过上述的联合毒理学研究的潜在风险：

- 作用机制或潜在非靶点效应的体外数据未提示存在加性或协同毒性的可能性⁸。
- 个别药物在动物或人体的吸收、分布、代谢和排泄研究未提示组合具有一种不可处置的相互作用（不能通过调整剂量的方法进行处置）或严重毒性的可能性。

⁷ 参见 ICH 业界指南 M3(R2) 为开展人体临床试验和药物上市授权（所需）的非临床安全性研究和 S6 生物技术源性药物的临床前安全性评估。

⁸ 如果考察了体外信号且发现与体内研究没有相关性，则可忽略这一点。

包含非约束性建议

- 个别药物的毒理学研究（研究至少持续 3 个月）显示对于可能严重和/或不能进行充分临床监测的毒性而言，拟用临床剂量或暴露具有相当的安全性范围⁹。
- 在接受个别药物的健康志愿者或 HIV 感染患者中的 1 期临床数据显示没有重要或不可处置的安全性问题。1 期数据最低限度应包括单次和多次给药 PK 和安全性试验。鼓励从 1 期和 2 期试验获得额外的安全性数据，并且如果 1 种或多种药物显示具有潜在的严重安全性风险，可能需要如此。
- 基于动物毒理学研究和 1 期或 2 期临床数据，个别药物没有令人担忧的重叠毒性。
- 认为不太可能出现有临床重要性的 PK 药物-药物相互作用，或这种相互作用可通过调整剂量进行可靠的处置，故基于个别药物的暴露，不会超越安全性范围。

在考虑了先前的要点后，申办方应与 DAVP 讨论联合毒理学研究的设计、原理和/或潜在要求。通常，在健康志愿者中的联合试验不应是首次人体试验，除非药物不能分开给予以及除非已根据 ICH 指南完成了联合毒理学研究。

一般无需开展一种研究性抗逆转录病毒加一种批准的抗逆转录病毒药物的非临床联合研究，这也不可行，因为在治疗生命周期中，个别抗逆转录病毒药物常在多个不同的方案中与多种其他抗逆转录病毒药物联合使用。因此，除非一种研究性抗逆转录病毒药物的非临床研究数据提示与一种批准的治疗性药物联合具有产生严重的协同毒性的可能性，不预期开展毒理学研究。

申请者可选择与初始的新药申请（NDA）同时提交致癌性研究，或作为要求的上市后研究提交。

2. 非临床病毒学研究考虑

⁹ 该范围将取决于毒理学/病理学异常所见的性质。对于危及生命的毒性，可能需要远超过 10 的范围，而对于较低的严重毒性，低于 10 的范围可能是合适的。

包含非约束性建议

用于治疗 HIV-1 的抗逆转录病毒药物应在提交初始的研究性新药申请 (IND) 之前, 在细胞培养物中检测抗病毒活性。可从 FDA 获得关于研究性新药申请前的信息和关于适当的非临床分析的信息。¹⁰ 额外的关于一般抗病毒药物开发的建议可参见业界指南, 抗病毒药物开发- 开展和向管理局提交病毒学研究。

a. 作用机制

应开展研究, 其中评估药物对于病毒生命周期重要阶段的影响, 考察一种抗逆转录病毒药物具体抑制 HIV 复制的机制或一种病毒的特定功能。作用机制研究应包括适当的对照, 以评估抗 HIV-活性的特异性, 这可以包括评估抗不是该候选药物靶点的 HIV 蛋白、相关宿主蛋白质和其他病毒的活性。

b. 在细胞培养物中的抗病毒活性

应在细胞培养物中考察某种新药的抗病毒活性, 以显示抗-HIV 活性, 并确定一种靶血浆浓度, 用于在 HIV 感染患者中进行评估。抗-HIV 活性研究应包括抗多种临床和实验室病毒分离株 (包括不同组和亚型 (或进化枝)) 的评估。应采用定量分析法测定病毒复制受到 50% 和 90% 抑制的有效浓度 (例如, 细胞分析中 EC₅₀ 和 EC₉₀; 生化或亚细胞分析中 IC₅₀ 和 IC₉₀)。

也应评估血清蛋白质对该药物的隔离, 并测定经血清调整的 EC₅₀ 值。我们建议在不同的人血清浓度下评估药物的抗病毒活性, 并外推至 100% 人血清 EC₅₀ 值。

c. 细胞毒性

应在用于评估抗-HIV 活性的细胞中直接定量测定药物的细胞毒作用, 并应计算出 50% 细胞毒浓度 (CC₅₀) 和治疗指数。还应采用各种细胞系和原代细胞 (在增殖和非增殖条件下) 评估细胞毒性。应在生化分析中评估一些研究药物 (例如, 核苷类似物三磷酸盐抑制剂) 抑制脱氧核糖核酸 (DNA) 聚合酶和线粒体 DNA 以及 RNA 聚合酶的活性 (Arnold et al. 2012)。

另外, 在人体给药之前的研发早期考察研究药物对线粒体毒性 (例如, 乳酸的产生, 线粒体 DNA 含量, 线粒体形态, 葡萄糖利用) 的作用很重要。当评估线粒体毒性时, 应基于当前最佳实践标准证明试验条件的合理性 (例如, 在含葡萄糖的培养基和含半乳糖的培养基中考察线粒体毒性 [Marroquin et al. 2007; Hynes et al. 2013])。增殖条件下细胞毒性和线粒体毒性评估应与多个细胞分裂的药物暴露一起评价。这些针对细胞和线粒体毒性的生化与细胞评估应作为体内毒

¹⁰ 参见 FDA 网址

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/Overview/ucm077546.htm>.

包含非约束性建议

理学评估的补充，而不是替代体内研究。应结合体内毒理学、非临床和临床 PK 数据来解释这些研究的结果，从而有助于评估临床风险。

d. 联合抗病毒活性

预期大多数（如果不是所有）抗逆转录病毒药物将与其他批准的药物联用治疗 HIV-1。在开发早期，应在细胞培养物中评估该新药与两种抗逆转录病毒药物类代表药物联合抗病毒活性的关系，以确定这种联合抗病毒活性是否为拮抗性的。如果观察到任一类代表药物有拮抗作用，应评估该类的所有成员。如预期未来会与其他药物联合使用，应采用额外的候选抗逆转录病毒药物进行额外的联合抗病毒活性研究。对于所有联合抗病毒活性评估，申办方应提供两种药物在或接近于各自的 EC50 值合用时的联合指数值，研究还应包括细胞毒性对照。在 HIV/HCV 或 HIV/HBV 混合感染患者中检测这些组合药物时，还应评估具有相似作用机制的 HIV 和丙型肝炎病毒（HCV）或乙型肝炎病毒（HBV）药物（例如，核苷/核苷酸类似物聚合酶/逆转录酶抑制剂，PI）的联合抗病毒活性关系。

e. 在动物模型中的活性

无需在动物模型中显示抗-HIV 活性。

f. 耐药和交叉耐药

应采用适当的细胞培养模型，考察在给予药物压力下，HIV 对一种抗逆转录病毒药物产生耐药性的能力。应确定对候选药物产生耐药引起的氨基酸置换，通过向 HIV 基因组引入这些突变进行证实，并采用适当的细胞培养物和/或生化分析测定产生的易感性的倍数偏移。这些研究结果应被用于：

- 鉴别耐药通路；
- 确定耐药产生的遗传屏障的高或低（例如，一个突变或多个突变是否造成了抗药性以及抗药性的产生是否需要少数或多个通道）；
- 预测耐药的遗传屏障是否会随着新药浓度而改变；
- 评估对其他抗-HIV 产生交叉耐药的可能性；
- 支持药物的假设作用机制。

包含非约束性建议

耐药研究应包括评估对于批准药物，以及对开发期药物（如果可能）产生交叉耐药的可能性，尤其应注重同一药物类和以相同蛋白质或蛋白质复合物作为靶点的其他药物类药物。应评估该研究药物抗耐该研究药物同类药的突变病毒以及一个有代表性的耐其他上市的抗逆转录病毒药物的样本病毒的抗病毒活性。

3. 药物开发人群

鼓励在多类型患者包括未接受过治疗和具有治疗经历的患者（组 1 至组 3）中评估抗逆转录病毒药物。但是，药物开发人群很大程度上依赖于药物的具体特征例如耐药谱、耐受性、药代动力学概况和给药途径。对于一名具有大量治疗经历，很少其余选择的患者而言，每日皮下或静注给予的药物或可接受，但对于未接受过治疗的个体一般认为不适宜。具有治疗经历的患者，可能需要一种耐药谱积极，即对于上市药物耐药毒株仍保持活性的药物。但是，这样的药物不必限于具有治疗经历的患者，如果该药在其他方面耐受良好并表现有利（例如，给药日程便利）。拟针对未接受过治疗的患者使用的研究性药物应至少如用于未接受过治疗的患者的上市药物一样有效，耐受良好以及便于给药，同时还应至少对一个未接受过治疗的患者亚组具有某些积极的特征（例如，耐受，药物相互作用谱改善），如果在另一方面有缺陷。

鼓励在对新药有最大需求的患者中开展抗逆转录病毒药物的研究，例如不能耐受其他抗逆转录病毒药物或对多种抗逆转录病毒药物产生耐药的患者。我们认识到，在具有大剂量治疗经验的患者中的试验可能需要获得在健康志愿者和在接受过较少或无既往抗逆转录病毒治疗的 HIV 感染人群中试验的初步数据的支持，以确定初步活性、安全性和药代动力学。

HIV 是一种全球范围的疾病，临床试验一般为国际试验。但是，美国患者和感染有 B 进化枝病毒的患者应在试验中有充分的代表性，以确保试验结果适用于美国人群。建议在所有药物开发阶段，尤其是 3 期试验中，纳入具有充分代表性的男性和女性，种族和体重。药物开发早期阶段包括多种患者人群可能有助于发现潜在的有效性或安全性问题，并有助于获得关于 3 期试验设计的信息。在 2 期会议结束时，鼓励申办方与 DAVP 讨论临床试验中女性受试者的预期数目和种族代表。放宽试验中心入选限制从而纳入未被充分代表的人群，也有助于增加试验多样性。

4. 早期临床开发考虑

a. 首次人体试验

对于首次人体试验，我们建议在健康成年受试者中开展单次和多次递增剂量试验，以评估安全性和药代动力学，同时避免产生耐药性，-- 在 HIV 感染个体中进行低于治疗剂量的暴露可能发生这种情况。

b. 1b 期（概念验证）试验

在 HIV-感染患者中的首次概念验证试验应是一项多次给药研究，其中进行药物在相对基线降低 HIV-RNA 水平方面效果的短期（例如，数天到 2 周，取决于药物类别和在细胞培养物中的耐药谱）评估，还进行安全性的短期评估。应缩短单药治疗时长，以便减少在仍可评估活性期间产生耐药的风险。HIV-RNA 相对基线的平均变化应作为主要终点。概念验证研究的例子包括：

- 一项在若干剂量水平，比较新研究药物和安慰剂治疗第 1 组¹¹描述的 HIV 感染患者的随机、安慰剂对照试验。试验时长取决于根据细胞培养物研究预期的药物耐药屏障。某些预期的遗传耐药屏障较低的药物，不适于在任何时长的单药试验中作为候选药物。对于耐药屏障出现较高的药物，可最长研究 2 周。
- 一项在若干剂量水平，比较新研究药物和安慰剂治疗当前在接受批准药物治疗但当前方案治疗未获得或维持病毒抑制的 HIV 感染患者的随机、安慰剂对照试验。

向不能产生完全病毒抑制的方案添加一种新药有时被称为功能性单药治疗。不建议长时期进行功能性单药治疗。应在 2 周（或对于某些药物更早些）时进行活性的主要评估。对有效性进行初始的安慰剂对照比较后，可对患者进行开放性治疗，跟进患者较长时段的安全性、反应持久性和耐药性的出现。但是我们建议，试验应设有 2 周后改变背景方案的条款，以试图获得一种完全抑制方案的概率最大化。同时，可允许被随机分配到安慰剂的患者在 2 周后接受这种新的研究药物，外加一种优化背景方案，前提是获得了较长期给药的支持性药理学/毒理学数据。

¹¹ 推荐选用第 1 组患者是因为在他们对研究药物产生耐药时有多个治疗选择，并且他们在基线时出现部分耐药的可能性相对较低，而部分耐药可影响药物活性的测定结果。

c. 2 期试验和确定剂量

早期 2 期试验的目的是描述作为一个未来 3 期试验联合方案一部分的某种抗逆转录病毒药物的阳性、可耐受的安全剂量。申办方应对于短期单药治疗试验的浓度-病毒动力学和浓度-安全性概况进行机制建模，以选择早期 2 期试验剂量。作为一般规则，选择的 2 期试验剂量产生的暴露应预期超过该药对于相关 HIV 基因型/亚型经蛋白质结合调整的细胞培养 EC50 值数倍。但是，对于某些药物类，具体而言 NRTI，细胞内三磷酸浓度比血浆浓度更与药效学作用有关。申办方应避免选择产生主要为亚治疗暴露的剂量，以减小选择耐药毒株的风险。

2 期确定剂量研究，如显示具有显著的量效关系，可对于一种抗逆转录病毒药物的批准提供支持性数据。一般而言，剂量比较研究中的剂量范围应足够大，以显示剂量或暴露-反应关系。

5. 有效性考虑

一般而言，NDA 应至少包括 2 项充分、设有良好对照的试验，这些试验应在准备用于标签说明的建议人群中开展。申请者应提交单个人群（未接受过治疗或具有治疗经历的患者）中的 NDA。或者，申请者可以选择同时申报针对未接受过治疗和具有治疗经历的患者适应症。这种情况下，NDA 中针对每个患者人群均应包括至少一项充分、设有良好对照的 3 期试验，并附有充分的支持性 2 期试验数据。在第 2 组或第 3 组患者中进行的试验可总体上支持治疗过的患者的适应症。确切的用语和声明范围将取决于试验设计和支持适应症的人群。例如，对同一类耐药菌株的有效性的标签说明，应由一项考察新药且在使用同一类的一种药物（或多种药物，取决于该类批准药物的交叉耐药性特征）失败的患者中进行的试验来支持。

包含非约束性建议

关于 3 期试验可为批准提供支持性数据的情况，申办方应参考现有的指南。

12

关于监管部门针对固定剂量合用具体考虑，申请者应参阅 21 CFR 300.50。简言之，2 种或以上药物可在单次给药时合用（如果每种组分药对于该药的申报效应具有贡献），每种组分药的剂量应控制在一种合用在一个重要的患者人群（根据药物标签说明定义，该患者人群需要这种并行治疗）中安全有效的程度。如果有其他数据支持合并用药，则不需要临床析因设计。实例包括但不限于：

- 显示合并用药相对于单药可延迟耐药的产生并具有相对较小的抗性阻碍的细胞培养数据。
- 显示一种药物成分可增加另一活性药暴露的 PK 数据（例如，利托那韦或 cobicistat 对 HIV 蛋白酶抑制剂的影响）
- 显示在 HIV 合并治疗方案中不同药物类型作用的相似组合的临床数据

HIV 治疗开发计划可能有资格根据 21 CFR part 312, subpart E（用于治疗危及生命和严重致残性疾病的药物）、快速通道、突破性治疗指定，^{13 14}或优先审核予以考虑。

6. 安全性考虑

大多数抗逆转录病毒药物的批准是基于纳入了约 500 名患者的数据库，根据人群，这些患者接受了至少 24-48 周批准剂量的治疗。对于初次批准（组 1 至组 3），根据预期的标签声明的适应症和特定药物的安全性特征，300 到 500 名接受拟定剂量 24-48 周治疗的安全性数据应足够（见表 1）。初次批准后扩展适应症的有效性补充可取决于所有研究人群（既往和新的治疗人群）的安全性经历；因此，支持新适应症所需的患者数目一般取决于证明有效性所需的数目。鼓励申请者在提交 NDA 之前与 DAVP 讨论他们建议的安全性数据库。偶尔，非临床或 1 期和 2 期开发的特定结果可能表明需要一个更大、持续时间更长的数据库，才可充分评估潜在的药物毒性。

12 参见业界指南，提供人用药物和生物制品疗效的临床证据。

13 参见根据食品与药物管理局安全和创新法案 2012 第 902 节修订的联邦食品药物和化妆品法案 (21 U.S.C. 356) 第 506 节。

14 参见 FDA 网址事实清单：突破性治疗在 <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendmentsToTheFDCA/FDASIA/ucm329491.htm>。

包含非约束性建议

大多数的安全性数据库应来自于对照试验。来自非对照试验或治疗访问试验的安全性数据可能有用,但在对照临床试验中获得的报告,其详细程度往往不够。此外,对于无对照安全性数据,评估药物与不良事件之间的因果关系较为困难。评估量效关系的试验,对于评估药物相关的不良反应常常很有益。

支持特定的标签说明,请参见行业指南中*人类处方药和生物制品说明书的不良反应部分-内容与格式*。申办方应预先定义特定的临床不良事件或有临床意义的实验室变化,从而在3期方案中进行评价。2期数据可能有助于确定针对哪些不良反应或实验室评估。具有适当的设计且证明相比于其他治疗有明显且有临床意义的优势的试验的结果可用于支持特定安全性声明。

B. 特定的有效性试验设计上的考虑

1. 试验设计和试验人群

恰当的试验设计依赖于考察人群。参见第II节背景中概述的三种患者人群。

应当强调的是,未接受过治疗的患者具有几种批准的治疗选择,它们高效、可以耐受并便于使用(例如,整个方案为每日一粒药片或胶囊)。尽管可以在24周或以内确定一种活性和可耐受的抗逆转录病毒方案,但跟进未接受过治疗的患者到48周和以后,有时检出病毒学有效性、耐药性的出现和耐受性有一些差异。鉴于初始方案通常是最佳和首选方案,对初始方案失去反应常会影响后续药物的选择(因耐受性),故需对未接受过治疗的患者的方案进行严格评估,并与已知的高效、对照方案进行对比。

一种新药/方案在未接受过治疗的患者中的疗效或耐受性低于已知对照,是一个很重要的问题,可能影响在这一用途的上市批准,或造成在标签中标出警示语。相比未接受过治疗的患者,针对已有治疗经历的患者标准方案未获得明确界定。有时采用早于48周的时间点,在具有治疗经历的患者中评估潜在有效的药物联合个别背景药物的疗效是适宜的。

第1组患者(对所有批准的药物完全敏感、未曾治疗过或既往接受过治疗且有良好记录的治疗史证明没有病毒学失败)

在该组患者中最可行的试验设计是一种随机、阳性对照、非劣效性试验(非劣效性范围的讨论见附录B)。这种设计中,患者将被随机分配到标准的3联药方案或相同标准方案,但其中研究药物代替了方案中的一种组分药,并跟进患者至少48周。如在附录B中的讨论,应基于既往的试验数据了解替代的药物的疗效作用。

可以在阳性对照、非劣效性研究中考察多个研究药物的剂量,以较好的界定

包含非约束性建议

最适剂量（但如某个剂量已知疗效不佳，在伦理上不应选用）。观察到量效关系将强烈支持有效性。

认为附加优效性试验（例如，3 个批准药物加研究药物比较 3 个批准药物）可行性较差，因为未接受过治疗的患者中反应率较高（大于 80%）。缺乏反应常常是由于非病毒学失败的原因，例如依从性较差或因不良事件提早脱落。因此，在这一人群中 4 个阳性药物的疗效常常不显示优于 3 个药物。同样，由于上述相同的原因，在一项阳性对照替换试验中显示优于当前常用的对照方案很困难。

Switch 试验招募在初始方案中完全抑制的患者，并使其随机化以继续其目前的方案或将其现有方案中的一种（或偶尔两种）药物改变为新药物。在临床实践中，患者有时切换方案的一种或多种组分以改善耐受性或具有更方便的方案；因此，关于治疗转换后方案可比性的数据是有用的。然而，不鼓励 Switch 试验支持初始批准用于开始 HIV 治疗的指示，因为它们不允许评价药物/方案诱导治疗抑制的能力，并且仅允许考察抑制的维持。除了本指南中概述的其他 3 期试验外，还可进行 Switch 试验，或进行上市后试验来支持在包装说明书的“临床试验说明”部分中的额外标签声明或数据显示。FDA 推荐的 Switch 试验的主要终点和分析与开始治疗的第 1 组患者不同（分别见第 III.B.4 节疗效终点和 III.B.6 统计学考虑）。我们还建议 Switch 试验中的患者保持随机化治疗方案至少 48 周，以便在试验招募时以其他方式抑制的患者中严格评估病毒抑制的丧失。

第 2 组患者（对多种药物和多种药物类别的抗药性，并且不能构建抑制 HIV-RNA 至低于测定定量限度的方案）

该人群也是指具有大量治疗经验的人群。非劣效性试验在该群体中通常是不可行的，因为通常没有具有充分良好描述效应（可用于定义非劣效性界值）的适当的阳性对照。

如果两种具有抗多药耐药病毒活性的研究药物可同时用于研究，则对于第 3 组描述的因子设计是合理的选择。

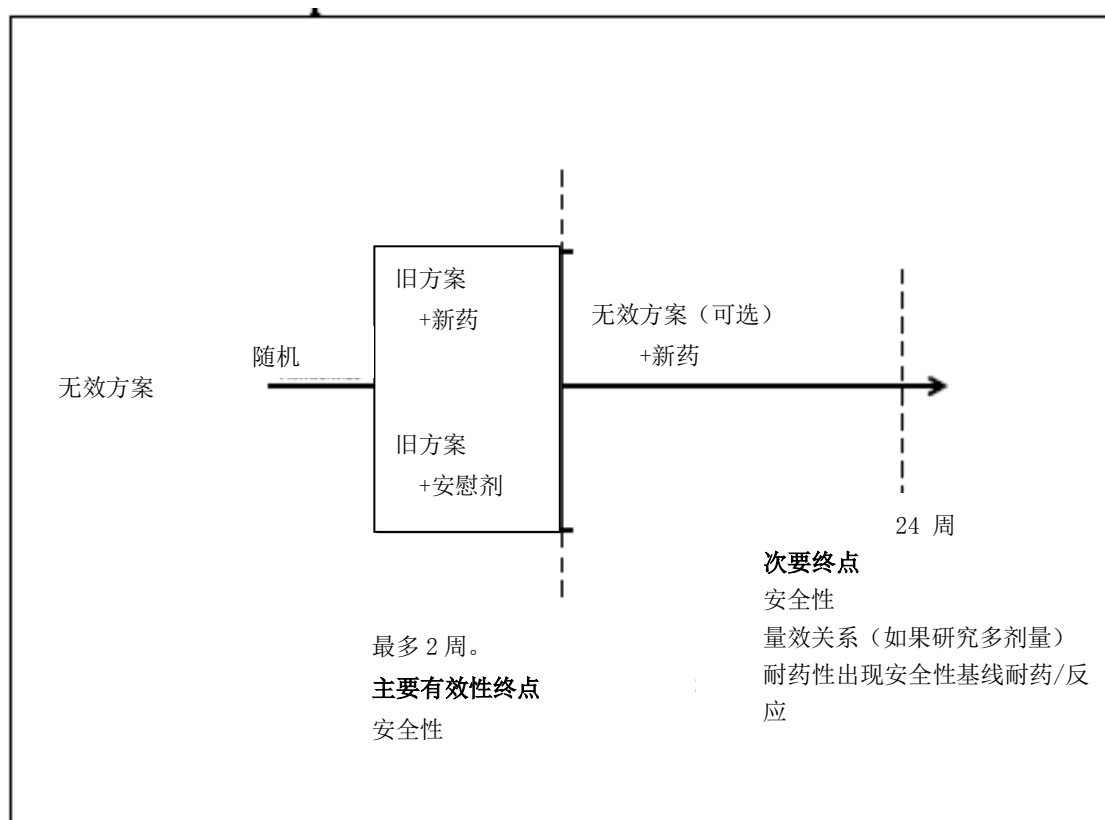
包含非约束性建议

当在临床试验中只有一种新药可用于研究时，应当进行随机安慰剂对照优效性试验，其中主要终点在早期时间点进行评估（参见图 1）。长期安慰剂对照比较已经失去了青睐，因为继续使用未修饰的老（失败）方案增加了对研究药物或背景药物抗药的风险。在我们推荐的设计中，在其目前的方案中正在经历病毒复制并且需要新药以构建新的可行方案的患者继续在使用其目前的方案，并且随机地添加安慰剂或研究药物（随机接受一个或多个剂量水平的研究药物）。研究药物相对于安慰剂的主要疗效评价发生在短时间（7 天至 2 周）之内，在出现对新药抗性的显着风险或对背景药物产生额外抗性之前。在安慰剂比较之后，所有患者可以在抗性测试优化的批准药物的新背景基础上增加研究药物（以一种或多种剂量水平）。在本提案中，第二次评估发生在 24 周，以评估：

- 剂量反应（如果包括多个剂量）
- 按基线敏感性或耐药谱分类的反应
- 安全
- 初始反应的耐久性
- 对方案中研究药物和其他药物的抗药性出现

主要疗效分析是与安慰剂比较的短持续时间（例如，最多 2 周）。在 24 周时，不再控制比较，除非评估剂量反应。由于在 HIV 试验中选择用于研究的剂量通常在剂量 - 反应曲线的平台部分，所以认为证明剂量反应是不太可能的。该设计类似于上面讨论的推荐的 1b 期试验设计之一，除了该 3 期试验更大并且允许在 24 周时更彻底地评价基线特征和反应。此外，该试验应在较小的初始概念验证试验之后进行，以确定合理的活性剂量，减少对该弱势群体施用次优剂量的可能性。建议对超过 24 周的安全性和疗效进行评估，并且可以在上市后期间完成。

图 1：在具有大剂量抗逆转录病毒治疗经历的患者中可能的试验设计示意图



这种研究设计包括 2 周（或以下）进行主要有效性分析，24 周进行安全性分析，可适用于具有大剂量治疗经历的患者人群，如果预期研究药物在多药耐药的背景下产生抗病毒活性。这类研究设计的候选药物是新一代首批药物，或可治疗耐药毒株的既有药物类第 2 代药物。在这一人群中开展的试验将仅支持有限的治疗适应症，用于没有新的抗逆转录病毒药物不能构建一种有效方案的患者。

对于这种方法的批评意见主要涉及 2 周主要比较后，该研究为无对照设计，以及顾虑该设计不能对病毒学持久性或安全性进行充分的评估。但是，这一人群存在急需满足的医学需求，而且可能进一步降低试验患者背景方案下耐药性的产生，这二者大于在这类试验设计结果解读方面任何适度的不确定性的丧失。

抗逆转录病毒药物经过数十年开发后，许多专家同意，可基于早期病毒载量动力学，通过数日-数周的抗病毒载量监测即可鉴别出具有活性的抗逆转录病毒药物。反应持久性与采用一种具有阳性支持性方案的药物的能力有关。事实上，即使具有低耐药屏障的药物，如与其他阳性药物合用，在未接受过治疗的患者中也可成为首选药物。在一个具有大剂量治疗经历的人群中，一种新药可能在多类

包含非约束性建议

方案中使用，故尚无明确的基准比较非劣效性。上述试验设计提供的评估，在比较性短期活性、病毒学或病毒学持久性的较长期观察以及安全性和潜在的量效关系方面，足以支持用于一个具有罹患大量的 HIV 相关并发症的高风险人群有限适应症批准。

图 1 所示的试验设计的修改可以包括：（1）不等同随机化，更多患者随机至短期功能性单一治疗（旧方案加新药）组；和（2）将功能性单一疗法添加到两组，但在功能性单一疗法评估的时期中在第 2 组中推迟。例如，第 1 组将接受研究药物作为第 1 至 14 天的功能性单一治疗，第 2 组将接受新药作为第 15 至 28 天（在第 1 至 14 天继续其旧方案之后）的功能性单一治疗。增加接受功能性单一治疗（在两组中）的受试者的数量的优点是可以进行更有意义的耐药性分析，特别是当药物种类具有多种耐药性模式时。

第 3 组患者（存在抗药性并且能够构建将 HIV-RNA 抑制在定量限以下的方案）

有或没有比较多剂量研究药物的活性对照非劣效性比较（如对组 1 所述）是适当的试验设计。对于这种人群，应该跟踪患者至少 24 至 48 周。如果药物证明优于批准的药物，在 24 周的分析后可以提交 NDA。活性对照的选择比治疗初始试验更不直接，因为二线治疗方案在治疗指南中没有很好地定义，并且通常根据情况取决于临床判断。然而，我们建议使用以前在大型随机试验中研究的对照，以证明非劣效性阈值选择的合理性（见附录 B）。

附加优效性试验是一种可能的试验设计，其中患者被随机分配到由批准的药物与新的批准药物加上研究药物组成的新方案。方案中批准的药物通常在考虑患者病史和耐药性测试后选择。对于两组的患者来说，期望具有足够数量的药物来构建完全抑制性方案。然而，如果入组人群中太多的患者具有许多剩余的治疗选择，特别是具有高效力水平的药物，则可能在该方案中添加另一种药物不会表现出优势。

如果两种研究药物可同时用于研究，可以使用具有因子型设计的随机对照优效性试验。当对不能从批准的药物构建有效的抗逆转录病毒治疗方案的患者进行研究时，该设计可能是有用的。在这种类型的试验设计中，A 和 B 都是研究药物，患者可以随机分配到以下试验组之一：

- 第 1 组：批准的药物+ A + B
- 第 2 组：批准的药物+ A
- 第 3 组：批准的药物+ B

包含非约束性建议

为了证明药物 A 的疗效，第 1 组需要优于第 3 组，并且为了证明对药物 B 的疗效，第 1 组将需要优于第 2 组。

2. 随机，分层和编盲

鼓励申办方开展双盲试验（如果可行）。对于一种新抗逆转录病毒药物加背景治疗相比单用背景治疗的附加优效性试验，被随机分配到后者的患者应接受一种匹配安慰剂。在开放性方案中，如患者知晓他们未在接受新的治疗，较可能退出试验。

存在一些对于药物或方案设盲不可行的情况，但在大多数情况下对研究设盲产生的困难不是不可以解决的。例如，如果基于与方案中其他药物的药物相互作用，需要调整药物剂量，设盲可能很困难；但是，这可以通过同样调整安慰剂剂量予以解决。在向常见背景药物添加受试药物的研究中，大多数情况下仅需对方案中的一个组分药设盲。背景治疗不需进行设盲。

申办方如设计难以设盲或设盲不可行的研究，应事先与 DAVP 磋商建议，以审核或可便于设盲的潜在修订，并磋商开放性治疗对结果解读的潜在影响。如果不可能设盲，开放性方案应详细列出治疗转换和毒性管理的流程，因为在开放性研究不同治疗组中执行不同的方案流程可能损害研究结果的可解读性。例如，如果开放性研究治疗组间非方案规定的停止治疗率若有很大差异，则该研究结果的可靠性会受到质疑。在这些情况下，我们预期应对于停止治疗或缺失数据采用不同的处理方法，进行额外的敏感性分析。

申办方应考虑根据重要的基线因素例如病毒载量（小于 100,000 拷贝数/mL 相比大于或等于 100,000 拷贝数/mL¹⁵），CD4 细胞计数（小于 200 相比大于或等于 200）和地理区域，对患者分层。基线耐药分数（表型，基因型或总体易感性）可在有治疗经历的试验中用作一个分层因素。应与 DAVP 讨论耐药评分法及其应用（例如，使用部分评分、基因型和表型分析结果之间的不一致性）。

¹⁵ 可使用其他病毒载量界值，但高于 100,000 拷贝数/mL 的基线值在既往项目中可预测反应率减少。100,000 这一界值也通常将未曾治疗过的人群简单地划分为 2 组，从而分成 2 个适当大小的亚组。

3. 对照的选择

申办方采用的治疗方案应与开展试验时标准临床实践相符。由于 HIV 治疗合格标准在演变，预期适当的比较方案会随时间而变化。一般而言，当前的 HIV 指南强调在构造方案时，采用至少 3 个潜在阳性药物（如果可能）极为重要。但是，有些较新的批准药物的效力可能支持 2 药联用的研究。从患者管理的角度而言，如采用根据临床研究或审核相关数据的专家小组共识被确定为亚适对照方案，会损害试验的有效性，也可能损害患者未来的治疗选择，因此应避免使用。如方案建议中对照组背离当前的标准治疗，应在执行前与 DAVP 磋商，并可能需要进行伦理方面的咨询。

第 1 组（未曾接受过治疗）的试验可能适于进行药物跨类比较。研究药物如具有一种 NNRTI、整合酶抑制剂或强化 PI 效力，可与 FFV、INSTI 或一种 HHS 抗逆转录病毒治疗指导原则推荐的 PI/MI 进行比较。如在开展 2 项未进行过治疗的研究，一项类内比较和一项跨类比较试验可为处方者提供有用的比较性信息。在许多阳性对照试验中，在未接受过治疗的患者中 EFV 和 PI（包括 PI 加低剂量利托那韦）已用作参比剂，第 1 组试验非劣效性界值的选择部分基于作为治疗方案的一部分所知道的对照的作用（见附录 B）。所有的 INSTI 已证明至少像 EFV 一样有效且具有可促进结合的耐受性特征，因此也可将 INSTI 视为一种适当的参比剂。

对于未接受过治疗的试验，对于一种具有核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂效力的药物，可与方案中其他 2 种 NRTI 之一进行比较。可以考虑逐例将另一种药物与 NRTI 进行比较。当在非劣效性试验组红研究 NRTI 时，在其中至少一项试验中第三种药物应为 EFV 或为另一种相似的且耐药屏障较低的 NNRTI 或 INSTI，而非 PI/MI。可根据以前的数据合理推断 NRTI 对一种以 EFV 为基础的方案的相对贡献。对于包括 PI/MI 的方案则不能。对于使用 FFV 作为阳性对照的非劣效性试验，参考附录 B 中建议的非劣效性界值。

对于有治疗经历的患者（第 2 组和第 3 组），尚无明确的标准方案。阳性对照依赖于所研究的确切的患者的基线耐药性，还依赖于在之前开展的试验中阳性对照充分稳健的显示了有效性。非劣效性界值可根据与附录 B 中所述的相似的原理进行确定。非劣效性试验建议应事先与 DAVP 磋商。

4. 有效性终点

建议 2 期和 3 期研究采用下列主要有效性终点：

- **对于第 1 组试验：**采用一种敏感、获得 FDA 许可的试验检测，第 48 周时 HIV-RNA 水平低于分析检出限的患者比例。如果批准了更加敏感的试验检测，鼓励申办方将主要终点基于一种批准的具有最低定量下限的试验检测。计算这些比例的方法见附录 A。
- **对于第 2 组试验：**在一个早期时间点（约 2 周）时 HIV-RNA 相对基线降低超过 $0.5\log_{10}$ 的患者比例。也可使用其他增量，例如相对基线降低 $1\log_{10}$ 。
- **对于第 3 组试验：**采用一种敏感、获得 FDA 许可的试验检测，第 48 周时 HIV-RNA 水平低于定量下限的患者比例。如预期药物相对当前既有选择具有优势，可采用 24 周时间点进行优效性比较。
- **对于转换试验：**采用一种敏感、获得 FDA 许可的试验检测，第 48 周时 HIV-RNA 水平大于或等于定量下限的患者比例。这一点与第 1 组至第 3 组试验中的终点有所不同，后者的终点集中于病毒学失败并由此检测的效能且未成功。这是因为在转换试验中患者开始时的 HIV-RNA 水平已经被抑制在定量限以下。换言之，关注的终点是在基线时 HIV-RNA 受到抑制且在转换新药或方案后失去病毒学控制的患者比例¹⁶。

次要终点应包括：

- 有治疗经历的患者的病毒载量相对基线的平均变化
- CD4+细胞计数相对基线的变化

5. 试验流程和评估时间

测量病毒 RNA 的关键时间点建议依研究患者人群而定。对于第 2 组而言，早期时间点（1-4 周）是关键性的评估。第 1 个月后，一般在第 8、12、16、24、36 和 48 周，之后每 3-6 个月采集 HIV-RNA，CD4+ 细胞计数和安全性评估。建议进行 96 周和以后的较长期随访，尤其是对未接受过治疗的患者。如果在 48 周数据组中发现有某种需要进一步评估的安全性顾虑，可作为一项上市后承诺或上市后要求完成较长期随访。

¹⁶ 既往的转换试验将 HIV-RNA 低于 50copies/ml 的患者的比例作为主要终点。但多数未记为治疗成功的患者实际上并未经过病毒学失败，但因其他原因而没有被视为治疗成功，例如因不良事件、失访或撤回同意停止用药。因为多数的转换试验没有设盲，且入选了可能对改用新治疗有兴趣的患者，因此因真实的病毒学失败之外的原因而导致治疗失败似乎对治疗成功的分析带来了偏倚。

包含非约束性建议

方案应包括基于 HIV- RNA 变化的临床管理流程。但是，为了便于对研究结果的解读，统一进行管理决策极为重要。这一点对于开放性研究尤其重要。对于不同治疗组应一致性的应用允许 HIV- RNA 水平从未获得过低于分析检出限的患者进行治疗转换的方案流程。例如，某些方案允许 8 周前 HIV- RNA 从未降低 1 个对数级，未接受过治疗的患者转换其抗病毒方案。这些标准可因研究人群以及预期或希望的反应而异。

6. 统计学考虑

申办方应在试验开始之前指定待检验的假设。这些假设应列在方案或统计学分析方案 (SAP) 中。如果申办方选择检验多个假设，他们应解决与多项比较引起的假阳性结果 (I 类总误差率) 潜在的扩大。这些问题应与 DAVP 在试验入组前讨论，并应根据情况整合到 SAP 中。

a. 分析人群

根据 ICH E9 定义的全分析集应用于主要疗效和安全性分析。如果治疗组之间平衡且数目相对较少 (约不足 1%)，则可将接收任何试验药物之前终止试验的患者排除。

b. 有效性分析

对于试验第 1 组和第 3 组类型的患者，主要有效性终点应是采用一种敏感、获得 FDA 批准的病毒载量分析方法，在第 48 周 (或在有治疗经历的患者中，对于相对既有选择可能具有治疗优势的药物，24 周) 时 HIV-RNA 水平低于分析检出下限的患者比例。计算这些比例的方法见附录 A。对于第 2 组患者而言，主要有效性终点应是在早期时间点 (最多 2 周) HIV-RNA 相对基线下降超过 $0.5\log_{10}$ 或更多的患者的比例。

主要有效性分析应至少根据一项或 2 项最重要的协变量 (例如，基线 HIV-RNA) 进行调整。主要分析中将要包括的协变量需在方案中预先规定。可采用 Cochran-Mantel-Haenszel 分析和 Breslow-Day 统计量考察治疗效应的均一性。两个比例的差异及其置信区间可基于对分层调整的 Mantel-Haenszel 比例进行计算。

对于亚组分析，主要有效性终点分析应在重要的人口统计学和基线特征内例如性别、种族、年龄组、地区、基线 HIV-RNA 病毒载量、基线 CD4+ 细胞计数、进化枝和基线耐药评分进行亚组分析。这些亚组分析的目的是评估主要有效性终点结果在这些亚组的一致性。但是，很重要的一点是应认识到在任何给定试验中，仅从概率而言，某种药物在一个试验人群中具有均一性的总体效应，但在某些亚组常显示不同的效应，甚至有时显示重要的异质性。因此，应谨慎解读这些亚组结

果。

鼓励申办方采集关于药物遵循和治疗改变（包括转换治疗和增添额外的治疗）的数据。这些数据对于确认并确定提前停止分配治疗患者的停止原因方面尤其重要，故在分析中可将这些患者恰当的分类。

c. 非劣效性界值

在非劣效性试验中，应在开始研究之前与 DAVP 讨论统计学假设所选择的非劣效性界值，因为界值并非通用于所有研究设计。申办方应尝试基于之前关于阳性对照（药物方案的组成成分药）对整个方案的定量贡献的了解定义界值（M1）。应在一个相似的，与建议研究随访时间相近的人群中测定这种贡献（请参见附录 B）。

此外，非劣效性界值（M2）应小于 M1（阳性对照的全部效应），以保存相对于阳性对照的有临床重要性的效应。对于非劣效性检测，申办方应采用根据多项比较或其他适当的检测流程进行调整的双侧 95% 置信区间。如果显示了非劣效性，然后可评估优效性。关于非劣效性研究一般性的额外信息，参见附录 B，ICH E10，和业界指南，非劣效性临床试验¹⁷

d. 缺失数据

尚无单个优化方式处理临床试验的缺失数据问题。申办方应尽力限制试验患者的流失，如果流失不可避免，应采集有助于说明流失原因和患者最终状态的信息。如排除具有缺失数据或其他治疗后结局的患者进行分析，可能发生偏倚，因为未完成试验的患者与仍在参与试验的患者在测量和未测量的各个方面均可能有相当大的差异。方案或 SAP 中应指出缺失数据的处理方法。方案应列出患者挽留和随访计划，详细指出如何减少缺失数据和采集随访信息。

¹⁷ 定稿后，这一指南将代表 FDA 当前就这一主题的思考。最新指南版本请登录下列网址查阅 FDA 药物指南：

e. 期中分析和数据监测委员会

如果进行期中（或无效）分析，则应在方案和 SAP 中预先界定这些分析。分析中应指出期中分析的目的。如果采用一种适应性设计，例如基于期中分析取消某个治疗组或重新估计样本量，那么应前瞻性的预先规定这种适应性设计流程。18期中分析不应影响研究的开展并因此损害试验结果；这一点非常重要。

取决于建议的 3 期试验的设计，可能需要设立一个暑假监测委员会（DMC）。如果设立了一个 DMC，应提供一份详细的章程，其中列有该委员会成员组成和运作流程，以供审核。¹⁹

f. 其他关注和次要终点的分析

申办方可报告关于其他关注终点的次要分析。建议治疗组间第 24 周或 48 周时 CD4 细胞计数相对基线的变化作为一个次要终点进行分析。如果第 48 周时间窗口的 CD4 细胞计数缺失，建议预先设计分析方法以填补缺失数据。这样的示例包括但不限于，末次观察值结转，基线观察值结转和混合效应模型。结果与其他方法比较可能有益，以考察结局与选用方法结局的敏感性。

如未观察到对主要终点具有效应，次要终点不足以支持有效性。方案应提出一个次要终点的多项检验策略，其中应在主要终点结果为显著结果后，进行多重性调整。

g. 统计分析方案

18 参见 ICH E9 和业界指南，药物和生物制剂的适应性设计临床试验（定稿后，这一指南将代表 FDA 当前就这一主题的思考）。

19 参见临床试验申办方指南，临床试验数据监测委员会的设立和运行。

包含非约束性建议

在揭盲任何 2b 期或 3 期试验之前，申办方应具备一份详尽的终版 SAP。虽然申办方在试验维持盲性的前提下可更新或修订 SAP，但申办方应认识到，为维持盲性的完整性，可能需要就数据存取和适当的防火墙进行详细的讨论。如果需要任何重大的修订，申办方应与 DAVP 进行相应的磋商。理想情况下，应在方案定稿时准备 SAP，但我们认识到有时需要在后来，但在揭盲前进行一些变更。SAP 应被视为方案的组成部分，它可以是方案中的一个章节（鼓励如此），或者一份单独的文件。SAP 应包括

- 关于终点排序的详细信息
- 分析人群
- 待检验统计学假设结构
- 统计学方法（包括数学公式）
- 显著性水平或 alpha-水平
- 根据多重比较或期中分析（如果适用）对 alpha 的调整
- 访视窗口的定义
- 缺失数据的处理
- 敏感性分析

SAP 应前瞻性的确定分析中将要采用的协变量；这一点很重要。同样重要的是选择预期会强烈影响结局的协变量。

h. 数据和程序的提交

在 DNA 申报资料中，申请者应提供下列材料：

- 随机化代码产生的标准操作流程。
- 筛选数据组，包括关于所有筛选患者的信息。
- 原始数据组，包括直接来自 CRF 或其他原始文件原件的变量。
- 分析数据组，包括重要的有效性和安全性分析变量。
- 用于创建这些直接来自原始数据组的分析数据组的规则和程序，以及主要和重要的次要统计学分析程序。如果分析数据组是通过中间数据组而非最初的来自 CRF 的原始数据组创建的，申请者应提供这些中间数据组和涉及两个步骤的程序。

关于向监管机构提交资料的额外信息，参见业界指南，以电子格式提交监管申报资料-采用 eCTD 规范的人用药物产品申请和相关的申请。

7. 加速批准（子部分 H）方面的考虑

预期上市批准通路采用基于 HIV- RNA 抑制终点的常规批准。HIV- RNA 抑制是一个经过完全核实的 HIV 临床疾病进展的替代物。此外，在采用阳性抗逆

转录病毒药物方案的情况下，较短期 HIV- RNA 的变化可预测较长期 HIV-RNA 的抑制。

C. 其他方面的考虑

1. 临床病毒学方面的考虑²⁰

临床耐药性分析考察发生病毒学反弹、未获得抗病毒反应或不完全的抗病毒反应，或在抑制之前停药的所有病毒学失败患者。如此，这项分析中病毒失败者数量可能不同于快照方法分析中的病毒失败数量（参见附录 A）。该项临床耐药性分析中病毒学识别的考察被设计为较保守的检测耐药性所有可能的信号和标志物。

验证概念和有效性试验应评估对研究药物 HIV 基因型耐药的产生。应对于显示发生病毒学反弹（定义为 HIV-RNA 从最低值增加 1 个对数级，或 HIV-RNA 经确认被抑制到低于 50 拷贝/mL 后，经确认大于 400 拷贝/mL）的患者的基线和治疗中失败样本（首选反弹确认样本）进行表型和基因型耐药试验。在治疗期间或随访样本中，但未在基线样本中出现的靶基因组区氨基酸编码序列的任何变化，包括混合，均应报告为在治疗期间出现。

应对于第 1 组、第 2 组或第 3 组患者人群试验中所有受试者的基线样本进行基因型耐药分析。首先，因为耐药病毒的传播，基线耐药信息有助于在治疗过的患者和未曾治疗过的患者中构建一个有效性背景。其次，特别是对于一种属于既有药物类的新药，基线基因型和/或表型耐药数据对于评估传播或药物选择的基线耐药相关取代对于反应的作用很重要。此外，应分析基线样本以鉴别与该新药差异性抗病毒活性相关的 HIV 基因组多态性。

应对一个截尾的人群按基线基因型和表型进行病毒学反应分析，从而评估基线耐药性对结局的影响，同时没有混淆因素，例如不良事件导致的提前终止。因此，应从分析中删失那些因不良事件、不依从治疗、违反方案、妊娠或撤回同意而在抑制过程中或确认抑制之前终止研究治疗的患者。通常，应在基线耐药和反应分析中删失在抑制过程中（HIV-RNA 低于 50copies/ml）或在第 4 周之前终止治疗的患者。申办方可将一个具有基线耐药性数据的患者亚组适合分析的情况与 DAVP 讨论。

对于在临床试验中观察到，但未在非临床病毒学实验中发现和考察的病毒耐药相关的多态性，应通过向 HIV 基因组引入这些突变进行表型评估，并采用适当的细胞培养物和/或生化分析测定产生的易感性的倍数偏移。表型数据可确认

²⁰ 参见抗病毒产品开发指南附件- 开展并向管理局提交病毒学研究：提交 HIV 耐药数据指南和 HIV 耐药性检测在抗逆转录病毒研发中角色的行业指南。

包含非约束性建议

不常发生的给药过程中出现的基因型替换的耐药性关联。但常见的治疗中出现的替换应被认为在遗传性上可能与耐药相关联，即使并未表现出表型敏感性的改变。应采用一个可以代表临床试验中观察到的 HIV 基因组多样性和病毒学反应的试验患者子集，对于基线和治疗中失败的临床分离株进行表型分析。

取决于相关抗病毒药物的特征和该靶点与其他病毒蛋白质的相互作用，申办方应考虑直接的 HIV 基因组靶点之外的基因分型区。如根据病毒 RNA 动力学(当患者维持研究药物治疗时病毒载量反弹)怀疑发生耐药，但未检出耐药的基因型证据，申办方还应考虑采用一种充分敏感，可以检出次要变种的方法，进行额外的基因型分析。

2. 药代动力学/药效学方面的考虑

在 HIV 感染患者中开展的试验应评估所有患者中的药代动力学以及暴露和病毒学抑制和毒性之间的关系。

申办方在整个开发项目中可组合采用密集采样和稀疏采样方法，考察研究药物的药代动力学并在合适的情况下考察该方案中其他 HIV 药物的 PK。例如，在单药治疗试验中应采用密集采样时间表。但在较长期试验中，密集采样时间表可能不可行，或仅在一个患者子集或一个有限的时间段内可行(即，稳态时单次评估)。在较长期的试验中，应从尽可能多的患者采集稀疏 PK 样本，这些试验的 PK 样本可与较早期试验的密集 PK 数据合并，进行分析。应在病毒学评估时间，例如在第 4、8、12、24、36 或 48 周或者根据方案的指定，采集稀疏 PK 样本。

申办方可根据开发阶段和分析目的，采用下列两种基本方法考察药物暴露和病毒动力学或研究药物病毒学抑制之间的关系。两种方法均支持对重要协变量的探索。

1. 为了帮助 2b 期或 3 期试验在剂量方案选择方面的设计，最恰当的方法是一种将药物浓度和病毒动力学建立联系的机制性方法。也可通过机制建模方法说明对研究药物耐药性的产生。

包含非约束性建议

2. 可采用一种将发生病毒学抑制或病毒学失败的患者比例与适当的暴露变量（例如，最小浓度或血浆药物浓度-时间曲线下面积）建立联系的简化分析，支持有效性的证据，并说明剂量选择的合理性。²¹

还应采用与#2 中所述相似的方法，对暴露-安全性关系进行额外的分析，以帮助评估不同剂量方案疗效和毒性之间的平衡。

3. 儿科人群

根据儿童研究公平法案（PREA），申办方在根据联邦食品药物和化妆品法案（FD&C Act）（21 U.S.C. 355）第 505 节或公共健康服务法案 351（42 U.S.C. 282）提交关于一种新活性成分，新适应症，新剂型，新给药方案或新给药途径的申请时，必须在所有重要的儿童人群中研究该药。但是在某些情况下可以豁免或延迟这些 PREA 要求。

关于申办方如何遵循这些 PREA 要求的详细讨论超出本指南的范围，不过以下列出了对于 HIV 治疗药物非常重要的几个要点。此外，根据儿童最佳药物法案，如果申办方进行书面要求中指定的儿童临床试验，药物有资格享受 6 个月长额外的排他性。如果 FDA 确定，关于使用该药的信息可能在相关儿童人群中产生健康收益，则对于 HIV 治疗新药可能发布书面要求。

²¹ 参见业界指南，量效关系- 研究设计，数据分析和监管申请。

包含非约束性建议

抗逆转录病毒药物早期试验应仅入组成年患者，直到合理的确定该药药代动力学、药效学 and 安全性后再给予儿童受试者用药。²²鼓励申办方在开发早期开始其儿童剂型和临床开发计划的讨论，但儿童临床试验应在获得考察安全性概况的 2 期成人数据和初始的抗病毒疗效后才开始。申办方必须在 2 期结束会议后不迟于 60 天向 FDA 提交一份儿童研究计划，以遵循 PREA 要求。²³如果成人临床试验显示未出现会妨碍在儿童中进行研究的严重的安全性问题，儿童开发项目应包括以下各项，除外其他：

- 一种与年龄相适的剂型的开发。
- 临床药理学试验，以评估覆盖儿童年龄范围（2 周龄-小于 18 岁年龄）的单次或多次给药药代动力学（如果对于药物适当）应与审核部门讨论临床药理学评估和后续评估有效性和安全性的试验的剂量选择。
- 在儿童安全性数据库中足量的以待上市或更高剂量接受至少 6 个月给药的患者数，以合理考察药物在儿童患者中的安全性概况。一般而言，包括有 100 名至少接受过 6 个月治疗的儿童患者的安全性数据库即已足够，但该数量可能依药物的特定问题而异。
- 治疗后长期随访计划，以评估生长和发育，病毒抑制的持久性。预期至少随访 3 年，但也可在儿童标签说明初次发布后完成上市后要求。

在儿科和成人患者中，HIV 感染的过程和抗逆转录病毒药物的作用被认为是足够相似的，从而能够外推疗效。有关儿科外推的信息可以在其他指南中找到。²⁴尽管抗逆转录病毒药物的儿科疗效通常是根据桥接药代动力学从成人试验中推断出来的，但是应该在儿科试验中收集 HIV-RNA，以评估活性与病毒学失败患者中的抗药性数据。

4. 早期使用/治疗 IND

如已产生了充分的临床数据，描述一种抗逆转录病毒研究药物合理安全和活性的剂量，可以申请药物治疗 IND 或其他使用方案。理想情况下，治疗 IND 的时间应是在 3 期试验入组完成后或进行良好，故而不会干扰 3 期药物开发。治疗 IND 可在完成、分析、提交和 FDA 审核期间提供早期使用。或者可以在药物开发早期阶段提交个别患者的 IND 和用于中等大小人群的治疗使用方案。

²² 参见业界指南 E11 药品在儿童人群中的临床研究

²³ 参见根据食品与药物管理局安全和创新法案 2012 第 506 节修订的 FD&C 法案 (21 U.S.C. 356) 第 505B(e) 节。

²⁴ 参见药物和生物制品儿科研究的行业通用临床药理学注意事项指南草案。最后，本指南将代表 FDA 当前对这一主题的看法。

包含非约束性建议

从历史上看，用于治疗 HIV 感染的早期使用项目令许多患者可以使用挽救生命的药物。但是，对于某些个体，早期使用一种新药等于序贯单药治疗和多药耐药的出现。由于 HIV 的治疗需要多种药物以获得并维持病毒抑制低于分析检出限，以及减少对于单药或药物类药物耐药性的出现，故治疗 IND 最好包括 2 种或以上研究药物，或者支持同时共同入组几个治疗 IND 项目。多种研究药物的治疗使用应获得以下各项的支持：

- 考察药物 PK 相互作用的可能性和重叠毒性可能性的数据和依据。支持出现重要药物相互作用时调整剂量（如需要）的数据。
- 提示没有拮抗性抗病毒活性或者很少或无重叠耐药谱的信息。

包含非约束性建议

参考资料

- Arnold, JJ, SD Sharma, JY Feng et al., 2012, Sensitivity of Mitochondrial Transcription and Resistance of RNA Polymerase II Dependent Nuclear Transcription to Antiviral Ribonucleosides, *PLoS Pathog*, 8(11):e1003030.
- Bartlett, JA, J Johnson, G Herrera et al., 2006, Long-Term Results of Initial Therapy with Abacavir and Lamivudine Combined with Efavirenz, Amprenavir/Ritonavir, or Stavudine, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 43:284-92.
- Centers for Disease Control and Prevention, 2014, Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States 2014, *MMWR*, April 11, 63(RR03);1-10.
- Chuang-Stein, C and R Demasi, 1998, Surrogate Endpoints in AIDS Drug Development: Current Status, *Drug Information Journal*, 32:439-448.
- Hill, AM, R DeMasi, and D Dawson, 1999, Meta-Analysis of Antiretroviral Effects on HIV-1 RNA, CD4 Cell Count and Progression to AIDS or Death, *Antiviral Therapy*, 3:139-145.
- Hogg, RS, B Yip, and C Kully, 1999, Improved Survival Among HIV-Infected Patients After Initiation of Triple-Drug Antiretroviral Regimens, *CMAJ*, 160:659-65.
- Hynes, J, S Nadanaciva, R Swiss, et al., 2013, A High-Throughput Dual Parameter Assay for Assessing Drug-Induced Mitochondrial Dysfunction Provides Additional Predictivity Over Two Established Mitochondrial Toxicity Assays, *Toxicology In Vitro*, 27:560-569.
- Marroquin, LD, J Hynes, JA Dykens et al., 2007, Circumventing the Crabtree Effect: Replacing Media Glucose with Galactose Increases Susceptibility of HepG2 Cells to Mitochondrial Toxicants, *Toxicol Sci*, 97:539-47.
- Marschner, IC, AC Collier, RW Coombs et al., 1998, Use of Changes in Plasma Levels of Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA to Assess the Clinical Benefit of Antiretroviral Therapy, *J Infect Dis*, 177:40-7.
- Momper, JD, Y Mulugeta, DJ Green, A Karesh, KM Krudys, HC Sachs, LP Yao, and GJ Burckart, 2013, Adolescent Dosing and Labeling Since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, *JAMA Pediatr*, Oct, 167(10):926-32.
- Murray, JS, MR Elashoff, LC Iacono-Connors et al., 1999, The Use of Plasma HIV RNA as a Study Endpoint in Efficacy Trials of Antiretroviral Drugs, *AIDS*, 13:797-804.
- Palella, FJ, KM Delaney, AC Moorman et al., 1998, Declining Morbidity and Mortality Among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection, *N. Engl. J. Med.*, 338:853-60.

包含非约束性建议

Saag, MS, P Cahn, F Raffi et al., 2004, Efficacy and Safety of Emtricitabine vs. Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naïve Patients: A Randomized Trial, *JAMA* 292:180-9.

Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, WM El-Sadr, JD Lundgren, JD Neaton, F Gordin, D Abrams, RC Arduino, A Babiker, W Burman, N Chumek, CJ Cohen, D Cohn, D Cooper, J Darbyshire, S Emery, G Fätkenheuer, B Gazzard, B Grund, J Hoy, K Klingman, M Losso, N Markowitz, J Neuhaus, A Phillips, and C Rappoport, 2006, CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment, *N Engl J Med*, 355:2283–96.

Van Leth, F, P Phanuphak, and K Ruxrungtham, 2004, Comparison of First-Line Antiretroviral Therapy with Regimens Including Nevirapine, Efavirenz, or Both Drugs, Plus Stavudine and Lamivudine: A Randomized Open-Label Trial. *the 2NN Study. Lancet*. 363:1253-63.

附录 A: 在支持抗逆转录病毒药物批准的临床试验中, 建议的病毒学反应评估方法

DAVP 在之前标签说明中使用, 用于测定在关键时间点病毒学成功的至病毒学反应丧失时间 (TLOVR) 常引起在 DAVP 和申请者之间多次问询。简言之, 25 一名受试者的 HIV-RNA 水平需要在两个时间点低于检出限, 并且不能发生确认的超出该限度的反弹, 才可依据 TLOVR 称为病毒学成功 (HIV-RNA 低于 50)。如果患者不是完全遵从医嘱, 或如果受试者需要短时停止治疗, 则这条规则有时会引起麻烦。

DAVP 统计学和临床审核者最近完成了一个标题为“处理终点选择和其他终点问题中的不确定性”的项目。该项目的目的是确定是否批准可采用在第 48 周时的简化终点。该小组评估了 7 份 IND 中 18 项收有 8046 名患者的试验。TLOVR 规则是采用是每次访视的数据考虑 HIV 反应模式, 这些结果与复杂性较低的快照方法, 后者仅采用在关注访视 (时间窗口) 时的 HIV-RNA 数据。观察到 TLOVR 规则和快照结果高度一致。采用 TLOVR 规则, 上述 8046 名患者中 61% 持续参与 48 周研究, 为病毒学反应者, 采用快照方法有 61% 这样的患者; 采用 TLOVR 规则, 18% 为病毒学非反应者, 采用快照方法有 17% 这样的患者; 采用两种方法, 约 20% 的患者第 48 周之前停止研究。两种方法学很少出现具有有临床重要性的差异。

基于该项目的结果以及快照方法的容易, 待定的补充 NDA 和未来的 DNA 应在产品标签中包括基于快照方法获得的病毒学结局结果。

快照方法

对于给定时间点病毒学结局的分析, 可采用一个时间窗口进行可能的病毒学评估如下:

- 窗口大小是研究访视之间的时长。
- 早期时间点的窗口可小于较后期时间点。

25 之前, 标签采用术语病毒学成功或病毒学失败分别描述受试者的 HIV-RNA 水平低于或者高于或等于 50 个拷贝数。但是现在我们首选不采用术语成功或失败, 而是仅指出病毒载量低于或大于 50 拷贝。可能因为多种原因导致 HIV-RNA 短暂性出现大于 50 个拷贝的尖峰, 但这并不总是表示该治疗方案遭遇了真正的病毒学失败。只有在评估药物依从性、继续治疗期间的 HIV-RNA 复查和/或耐药性试验后才可确定真正的病毒学失败。快照时间窗口可提供临床评估和复查 (以减少短暂性尖峰引起的大于 50 拷贝的计数) 时间。

包含非约束性建议

如果试验规定的窗口与表 A 中建议窗口不同,应与 DAVP 讨论替代方案。完成在大多数情况下,以完成试验方案定义的窗口是可接受的;但是,对于未来的试验,鼓励标准化并推荐采用表 A 中的窗口。

表 A: 建议的窗口

访视	窗口 (至研究周结束) (非重叠天数)	窗口 (天数)
24	18-30	126-209
48	42-54	294-377
96	90-102	630-713

表 B 是标签说明中有效性介绍的示例

表 B: 48 周窗口 (294-377 天) 时的病毒结局

	药物 A	药物 B
HIV-RNA < 50 拷贝/mL \pm	60%	50%
HIV-RNA \geq 50 拷贝/mL#	20%	30%
在第 48 周窗口时无病毒学数据 原因		
因 AE 或死亡停止研究/研究药物*	10%	8%
因其他原因停止研究/研究药物**	6%	6%
参与研究但缺失窗口数据	4%	6%

\pm 也可采用其他较低限度的分析。

#包括在第 48 周之前,改变任何背景治疗成分药至一种新的药物类或改变了方案不允许的背景成分药或因缺乏疗效(感觉或有证据)改变了方案中的任何背景药物的患者,第 48 周之前因缺乏或丧失疗效停用研究药物或停止参与研究的患者,以及在 48 周窗口等于或大于 50 拷贝/mL 的患者。

*包括从第 1 天至该时间窗口内任何时间点因不良事件(AE)或死亡而停止的患者,如果这造成在该特定窗口内治疗的病毒学数据。

**其他包括:撤回同意,失访,搬家,以及其他。

快照分析原则

快照方法某些一般性的概念包括如下:

- 主要有效性终点应主要为一个病毒学终点而非临床终点。这种方法遵循病毒学优先的次序。
- 由于这主要是一个病毒学终点,任何给定时间窗口行和列百分比的评估次序首先是 HIV-RNA 低于 50 拷贝/mL 或 HIV-RNA 大于或等于 50 拷贝/mL,然后是 48 周窗口中无病毒学数据的原因。

包含非约束性建议

- 对于 HIV-RNA 低于或者大于或等于 50 拷贝/mL 行中未包括的百分比，应描述 AR 人群中特定分析时间窗口时没有数据的原因。这些百分比不应代表综合安全性或临床有效性分析。

计算病毒学结局的流程

下列示例采用的检出限为 50 拷贝/mL，但也可采用批准的具有其他检出限的敏感性分析。

- **窗口中的数据**

应根据患者在治疗阶段期间并在该时间窗口内继续参与试验期间末次测量值测定病毒学结局（参见表 A）。

- 示例：HIV-RNA = 在第 336 天时 580 拷贝/mL，在第 350 天时 HIV-RNA 低于 50 拷贝/mL。这应归为 HIV-RNA 低于 50 拷贝/mL。
- 在罕见的示例中，其中某受试者的 HIV-RNA 在第 336 天时低于 50 拷贝/mL，在第 350 天时等于或大于 50 拷贝/mL；这将被认为是失败（我们相信这应很罕见，因为低于检出限的患者，在窗口内不太可能具有第 2 个实验室结果）。

- **窗口中无数据**

- 如果在某时间窗口内无数据，那么计数每类缺失数据的百分比。
- 有如下 3 个原因导致窗口无数据：
 1. **因不良事件或死亡停止参与研究。**任何在该窗口之前因 AE 或死亡而停止的患者应被归类为因 AE 或死亡（根如果适当）停止，不论 HIV-RNA 结果如何，即使在停止时 HIV-RNA 低于 50 拷贝/mL。²⁶但是，如果某患者在该时间窗口具有 HIV-RNA 值，并在该时间窗口内停止，则应采用该病毒载量数据对患者的反应分类。这即是病毒学优先次序。示例：第 336 天 HIV-RNA 低于 50 拷贝/mL，因 AE 甚或死亡在第 360 天停止—该个体被归类为 HIV-RNA 低于 50 拷贝/mL。同样，如果第 336 天 HIV-RNA 为 552 拷贝/mL，且该患者在第 360 天停止，则该患者被归类为 HIV-RNA 大于或等于 50 拷贝/mL。
 2. **因其他原因停止参与研究。**上述示例也适用于该类别。如果某患者在该窗口前因缺乏疗效停止参与研究，那么该患者应被收录到 HIV-RNA 大于

²⁶ 不应设立一个单独的死亡分类。我们相信单独的死亡分类具有误导性，因为它不计入试验期间的所有死亡。不过，产品标签临床研究部分可收录阐述死亡百分比的文字。

包含非约束性建议

或等于 50 行，而非因其他原因停止行。为了进一步澄清，对于因其他原因停止研究的患者，很重要的一点是应认识到，在病毒学优先次序中，仅获得病毒学抑制的患者才被计入因其他原因停止。如果某患者因受试者撤回同意或其在停止时的 HIV-1 RNA 结果等于或大于 50 拷贝/mL 而停止，则他/她应被归为 HIV-RNA 大于或等于 50 而非因其他原因停止。但是，如果某患者因失访而停止并且末次 HIV-RNA 结果为 49 拷贝/mL，则该患者可被归为因其他原因而停止。

同样，如果患者改变了背景治疗- 非方案允许的- 则他们应被认为是有效性失败，并被计入 HIV-RNA 大于或等于 50 拷贝/mL 行。

3. **参与研究但缺失窗口数据。**仅该窗口数据可被用于继续参与研究的患者。例如，如果无第 294-377 天之间的数据，但在第 380 天的 HIV-RNA 低于 50 拷贝/mL，则该患者应被视为在参与研究但缺失窗口数据。该患者可在后续分析点（例如，96 周）被计入低于 50 拷贝，如果他或她在后续分析窗口（例如，96 周）时仍低于检出限。相反，如果无第 294-377 天之间的数据，但在第 280 天的 HIV-RNA 等于或大于 50 拷贝/mL，则该患者也应被视为在参与研究但缺失窗口数据。

随机化后优化的背景治疗替换

如因具有证据的毒性原因，试验一般允许对一种优化的背景治疗（OBT）进行一次类内替换。鉴于更多药物上市，在某些试验中允许类内替换；但是，药物替换可能影响某个方案的长期持久性，尤其是如果 OBT 改变发生在试验后期。应允许在首次试验访视日或之前进行因为具有证据的毒性原因，方案允许的 OBT 替换（类内或跨类）而不给予惩罚。如果在首次试验访视后因毒性原因进行 OBT 替换，那么患者应被归为 HIV-RNA 大于或等于 50 拷贝/mL 如果他们的 HIV-RNA 在转换时大于 50 拷贝/mL。

申请者曾要求修订该规则，以便仅跨类转换被归为主要终点失败，因为不允许类内 OBT 替换可能构成障碍因素。具体而言，研究者可能没有动机确保在 OBT 转换后积极随访，因为他们的患者被认为是分析失败者，或研究者可能会不必要的创建早期转换，以避免在主要有效性分析中将患者归类为失败者。

包含非约束性建议

我们决定鉴于以下原因不修订该规则：

- 类内转换不都是相同的。随着每类药物数越来越多，以及同类中第 2 代药物的批准上市，在了解病毒载量变化后转换治疗可能干扰结果。那么就必须确定哪些转换对于研究人群是适当的。
- 我们试图将快照（要求）尽可能简练、严格，以减少在 FDA 审核结束时针对单个案例的谈判量。如必须决定那些类内转换适于特定人群（例如，未接受过治疗的，具有治疗经历的），将会使得该规则复杂化。示例：在哪个人群中从阿扎那韦到地瑞拉韦的转换被认为是可接受的？
- 我们相信可减少上述不必要的情形。可同时进行两类分析，或可在敏感性分析中允许跨类转换。但是，对于 FDA 标签说明，应采用快照分析。因此，应告知研究者，不是所有的分析可能产生特定的失败患者计数，如果他或她转换背景药物，而且应维持进行随访。
- 我们不相信存在任何正确的分析。所有分析仅逼近真实。快照方法旨在追求在多种应用情况下的效率和一致性。这不应阻止学术研究者在科学会议上介绍各种分析。可阐述差异。

快照方法数据组

如申报资料有多项试验，每项试验应具有自己的数据组用于快照分析。这些数据组应至少含有下述信息：

- 研究鉴别（ID）
- 患者研究 ID
- 末次双盲治疗的研究日和日期
- 根据快照方法的病毒学结局（即，HIV-RNA 低于 50 拷贝/mL，HIV-RNA 大于或等于 50 拷贝/mL，因 AE 或死亡停止，因其他原因停止，参与研究但缺失窗口期数据）
- HIV-RNA 测量值和用于测定上述病毒学结局的对应研究日和日期，如果测量值未缺失
- 患者因缺乏或丧失病毒学抑制转换至开放性治疗的研究日和日期（如果适用）

包含非约束性建议

- 对于停用药物的患者，停止的研究日和日期，停止原因，以及停止前最后一次接受双盲，治疗测量值

应定义数据组中的治疗阶段，仅包括如下三类：筛选（或基线），治疗和随访。

附录 B: 非劣效性界值依据

1.0 在未接受过治疗, 采用双核苷酸治疗背景的研究中, 采用 EFV 作为对照组, 非劣效性界值的依据

比较方案中强效固定药物 (anchor drug) 或第 3 种药物治疗未接受过治疗的 HIV 患者的非劣效性界值是 10-12%。这一界值是一个我们在临床上希望保持, 基于相对阳性对照治疗效应的 M2 delta。基于设有良好对照的优效性试验, 我们多年来已经知道, 评估一种 PI 或 NNRTI 作为第 3 种药物加入到一种双核苷(酸)背景可比性的 Mi 很大 (大约为 45%- 采用终点在 48 周时 HIV-RNA 低于 50 或 400 拷贝/mL 的置信区间下界)。依据如下。

1.1 *EFV* 的治疗效应具有高度的重现性, 双核苷酸单用已知不能达到最适的持久性病毒学抑制

仅接受 2 种核苷酸类似物的个体中, 很少 (大约 2% 或以下) 400 拷贝/mL 获得病毒载量抑制低于 400 拷贝/mL 的检出限。抑制 HIV-RNA 低于 500 拷贝/mL 的个体更少。那些抑制低于检出限的很少的个体是基线病毒载量低于 5000 拷贝/mL 和 CD4 细胞计数较高的个体。已知这些个体是长期不进展者, 但很少入组到注册试验。自 1995 年起, 抑制病毒载量低于分析检出限是一个新现象, 这一现象在 PI 和 NNRTI 上市并被加入到双核苷(酸)主治药物时受到重视。PI 和 NNRTI 上市之前, 病毒载量的长期抑制 (短于 24-48 周) 几乎从未听说过。向 2 种核苷酸加入一种 PI 或 NNRTI, 因下列 3 个因素将一种可以忽略的病毒载量反应 (不足 2%) 从根本上转换成一种高达 60-90% 的反应率: PI 或 NNRTI 的强效, 抗病毒方案明显的抗逆转录病毒的协同性, 以及相比 2 种药物, 三种药物产生强大的耐药屏障。

有几种当前的药物标签中列有双核苷酸治疗观察到的反应率示例。所有这些研究均表明, 双核苷酸治疗的反应率 (定义为抑制病毒载量低于分析检出限) 可以忽略不计。基于蓄积 (reservoir)、复制率和既有抗逆转录病毒突变的可能性的计算, 在大多数个体中, 2 种核苷(酸)类似物药物的遗传屏障已知不足以持久性的抑制病毒载量。表 C 列出了双核苷酸反应率示例。

包含非约束性建议

表 C: 双核苷酸研究的病毒学反应率 (约 48 周)

药物标签研究	主要核苷酸	48 周时核苷酸反应率 < 400	三药反应率
奈非那韦 -研究 511	ZDV/3TC	3%	58%
印地那韦 -ACTG* 试验 320	ZDV/3TC	2%	45%
印地那韦默克试验 -035	ZDV/3TC	0%	80%

*ACTG=AIDS 临床试验组

已在未接受过治疗的患者的 48 周临床研究中, 在三药方案中广泛研究过 EFV, 该药也是许多这些研究中对照方案的成分药。如表 D 所示, 采用包括 EFV 的三药方案治疗患者, (HIV-RNA) 低于 400 拷贝/mL 的比例的反应率范围为 64%-84%, 低于 50 拷贝/mL 的比例的范围为 37%-80%。(注意, 37% 反应率是一个异常值, 据信该项研究中样本处理有误; 排除该项研究后, 范围为 59-80%)。相反, 双核苷(酸)治疗的反应率始终低于 5%。因此, EFV 的治疗效应一直可靠的稳定在 60-80% 左右, 固定剂量合用时接近于 80%。

表 D: 以 EFV 为基础的方案的病毒学反应率

药物标签 (或参考文献) 试验	方案	48 周时反应率 < 400 (50) 拷贝/mL
(Bartlett et al. 2006) CLASS 试验	ABC/3TC/EFV	81% (72%)
	ABC/3TC+AMP/利托那韦	75% (59%)
	ABC/3TC+d4T	80% (60%)
阿扎那韦 研究 AI 424-034	ZDV/3TC+ATV	70% (32%)
	ZDV/3TC+EFV	64% (37%)
依法韦仑 研究#006	ZDV/3TC+EFV	70% (64%)
	ZDV/3TC+IDV	48% (43%)
	IDV+EFV	53% (47%)
(Van Leth et al. 2004) 2NN 试验	D4T+3TC+NVP	(70%)
	d4T+3TC+NVP	(65%)
	d4T+3TC+EFV	(70%)
	d4T+3TC+EFV+NVP	
阿巴卡韦 CNA 30024	ZDV/3TC+EFV	71% (69%)
	ABC/3TC+EFV	74% (70%)
(Saag et al. 2004) 研究 301A	FTC +ddI+EFV	81% (78%)
	D4T+ddI+EFV	68% (59%)

续

包含非约束性建议

表D, 续

药物标签 (或参考文献) 试验	方案	48 周时反应率 < 400 (50) 拷贝/mL
替诺福韦 研究#903	TDF+3TC+EFV	80% (76%)
	D4T+3TC+EFV	84% (80%)
替诺福韦 研究#934	TDF+FTC+EFV	81% (77%)
	ZDV+3TC+EFV	70% (68%)
拉米夫定 EPV20001	ZDV+ 3TC (bid) + EFV	65% (63%)
	ZDV+3TC (qd) + EFV	67% (61%)
阿巴卡韦 CNA 30021 研究	ABC (bid) + 3TC+EFV	(68%)
	ABC (qd) + 3TC+EFV	(66%)

*反应率的估算包括的分析基于missing-equals-failure分析和至病毒学反应丧失的时间分析。但因为分析类型很少变化超过几个百分点, 所以没有为本摘要的目的指定分析类型。

应注意, 大多数 EFV 方案中, 48 周前低于 50 拷贝/mL 的比例和低于 400 拷贝/mL 的比例基本相似, 在 10%之内, 通常在 5%之内, 除外一个上述异常值。

以上试验中, 双核苷(酸) ABC+3TC, d4T+3TC, TDF+3TC (或 FTC) 和 ZDV+3TC 加入了 EFV 后反应率相似。一项试验中 TDF+FTC 反应率稍高, 但在某些情况下, 治疗效应可能是由于耐受性较佳而非病毒反应率较高。

1.2 研究显示 EFV 优于两种旧 PI, 后者是公认的阳性对照, 是近几十年来 AIDS 死亡率大幅下降的主要原因。

之前的研究显示, 在约 48 周时 2 种核苷酸加印地那韦 (IDV) 优于 2 种核苷酸单用 (低于 400 拷贝/mL 的比例)。在 ACTG 320 中, ZDV+3TC+IDV 约比 ZDV+3TC 优效 40%。在 Merck 研究 035 中, ZDV+3TC+IDV 优于 ZDV+3TC 80% (+/- 18 %); 27因此, 置信区间下限为 62%。在研究 006 中, 基于达到低于 50 拷贝/mL 的患者比例, EFV 优于已知的阳性对照 IDV 21% (+/- 11.5 %)。因此, EFV 相比高度阳性对照的 95%置信区间下限是 10.5%。因此, EFV 的治疗效应可能比 IDV 的治疗效应至少高 10%。

我们建议非劣效性界值 (M2) 取 10-12%, 基于历史研究, 这比 EFV 或 IDV 的治疗效应下限低得多。M2 10-12%在临床上合理的, 因为它保持了较大比例的治疗效应。此外, 如在持续监测病毒载量的情况下, 可以充分早的检出治疗失败, 故个体可改变其方案, 避免发生疾病进展的临床后果。

27 1.96x风险差异的标准误差

包含非约束性建议

对 EFV 的其他支持来自在未接受过治疗 (ACTG 384) 和具有治疗经历的研究中, EFV 均优于奈非那韦 (NFV) 的观察。NFV 已知优于 ZDV+3TC 55 % (+/- 2 percent); 下界 53 %。

2.0 在未接受过治疗、采用一种 NRTI 对照组的非劣效性界值的依据

如在第 III.B.3 节对照选择中所指出的, 研究性 NRTI 只应在一种以 NNRTI 未基础的方案中, 与对照 NRTI 相比较。由于 PI/MI 对于耐药具有较高的遗传屏障, 相当比例的患者仅用一种强化 PI 即可能获得 HIV-RNA 水平低于检出限, 一种 NRTI 对于一种 PI/MI 方案的定量贡献未知。但是, 第一代 NNRTI 已知对于耐药具有较低的遗传屏障, 单用时, 近 100% 的个体在数日到数周内即产生耐药性。已证明奈韦拉平属于这种情况, 基于相似的耐药谱, 相信 EFV 同样如此。因此, 由于协同性, 在一个以 NNRTI 为基础的方案中几乎所有的反应率也可归于方案中的那 2 个核苷 (酸) 成分药。

基于早期的 NNRTI (例如奈韦拉平和地拉夫定) 研究, 一种 NRTI 联合一种 NNRTI 不足以获得并维持 HIV-RNA 水平低于检出限。保守性估算, 可将一半的治疗效应归于每种 NRTI。在两项最近的在未接受过治疗的患者的试验中, 一个 EFV/替诺福韦/恩曲他滨方案的治疗效应下界值未 77% (综合 2 项试验数据)。因此, 半数治疗效应 (38%) 可归于每种 NRTI。如果打算保持额外的 50% 的治疗效应, 界值为 19%。但是, 在临床上, 我们不想失去 10-12% 以上的治疗效应 (M2 界值)。同样, 由于所指出的原因, 对于 48 周时 HIV-RNA 水平低于 50 拷贝/mL 的终点而言, 10-12% 的 M2 是一个可接受的界值。

3.0 在 Switch 研究中非劣效性界值的依据

基于上述非劣效性界值理由, 我们知道锚定药物或其他药物在治疗方案中对 1 型患者的贡献足够大 (M1), 使得界值的选择由临床可耐受 (M2) 的病毒学失败的量驱动。在以前的 Switch 试验中, 病毒学失败率 (等于或高于 50 个拷贝/ mL 的患者比例) 通常在 1 至 3% 的范围内。如果假设在两个治疗组中在 48 周时 2% 的 HIV-RNA 等于或高于 50 拷贝/ mL, 那么 4% 的严格非劣效性边界允许与第 1 组试验的试验大小相当, 使用 10 至 12 作为非劣效性界值, 使用治疗成功的终点 (HIV-RNA 低于 50 个拷贝/ mL)。在 Switch 试验中病毒学失败的 4% 的界值是临床上可耐受的; 因此, 推荐在该一般范围内的界值, 并且从药物开发的角度考虑是可行的。

4.0 在具有治疗经历的研究中非劣效性界值的依据

在具有治疗经历的试验中有效的非劣效性界值的依据基础是阳性对照的既往性能以及之前试验条件与当前试验的比较。确定具有 HIV 治疗经历的试验的非劣效性界值因不同试验反应率的不同，使用背景药物的不同，以及基线患者特征的不同而很复杂。非劣效性界值应考虑这些变量，一个新方案应试图在患者特征和方案流程方面复制原始的阳性对照药物优效性试验。在确定非劣效性界值时遭遇的一个问题是优化背景方案的病毒学反应率随时间而变化。如表 E 中所示，在最近 3 项用于支持这些新药批准的试验中，接受优化治疗方案（对照）的 HIV-RNA 低于 50 拷贝/mL 的患者比例从 2004 年到 2008 年有所提高。如同预期，患者特征，即基线表型易感性评分（PSS）²⁸影响反应率。

表 E: OBT（对照）的病毒学反应（HIV-RNA 低于 50 拷贝/mL）- 试验/时间介绍

药物/试验/时间	PSS=0	PSS=1	PSS=2	PSS > 3
Maraviroc 动机试验 2004-2006	3%	5%	7%	42%
拉替拉韦基准 试验 2006-2007	2%	29%	39%	61%
依曲韦林 DUET 试验 2005-2008	6%	32%	62%	75%

鼓励申办方在方案制订早期阶段提供详细的关于非劣效性治疗经历试验的支持性证据。应在提交方案时，与 FDA 讨论建议的非劣效性界值，以供 FDA 评论。

²⁸ PSS 是根据表型实验室耐药试验，患者病毒对其敏感的药物数目。0 分表示对于该患者的病毒已没有完全敏感性药物。