

---

# 行业指导原则

## 慢性丙型肝炎病毒感染：研发用于治疗 的直接作用抗病毒药物

### 行业指导原则

#### *指导原则草案*

本指导原则文件仅供征求意见。

关于本草案文件的意见和建议应在《联邦公报》刊登关于指导原则草案有效性的通知后 60 天内提交,以电子形式提交至下述网站 <http://www.regulations.gov>, 以书面形式提交至下述地址: Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。所有意见均应标明《联邦公报》刊登的有效性通知中列出的文件编号。

有关于本草案的问题, 请联系 Jeffrey Murray, 电话 301-796-1500。

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)

2016 年 5 月  
临床/抗菌剂

版本 2

# 行业指导原则

## 慢性丙型肝炎病毒感染：研发用于治疗 的直接作用抗病毒药物

### 行业指导原则

另外的副本可从以下部门获得：

对外信息办公室，药物信息部  
药品评价与研究中心  
食品药品监督管理局

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor  
Silver Spring, MD 20993-0002

电话：855-543-3784；传真：301-431-6353；Email：[druginfo@fda.hhs.gov](mailto: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）

2016年5月  
临床/抗菌剂

版本 2

## 目录

<b>I.</b>	<b>前言</b> .....	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>背景</b> .....	<b>3</b>
<b>III.</b>	<b>研发计划</b> .....	<b>4</b>
<b>A.</b>	<b>药物研发的一般注意事项</b> .....	<b>4</b>
1.	非临床病毒学研发注意事项.....	4
a.	作用机理.....	4
b.	细胞培养中的抗病毒活性.....	4
c.	细胞毒性和线粒体毒性.....	5
d.	动物模型中的抗病毒活性.....	5
e.	联合抗病毒活性.....	5
f.	耐药性和交叉耐药性.....	5
2.	I期和II期临床研究的一般注意事项.....	6
a.	Ia期临床试验/首次人体试验.....	7
b.	Ib期（概念验证）临床试验.....	7
c.	DAA 联合治疗方案II期临床试验.....	8
3.	药物研发人群.....	9
4.	疗效注意事项.....	10
5.	安全性方面的注意事项.....	11
<b>B.</b>	<b>III期疗效试验的注意事项</b> .....	<b>11</b>
1.	试验设计.....	11
a.	治疗初治和无DAA治疗经历的人群.....	12
b.	有DAA治疗经历的人群.....	12
2.	试验人群.....	13
3.	入组标准.....	13
a.	肝硬化的评估.....	13
b.	HCV基因型注意事项.....	13
c.	DAA治疗经历.....	14
4.	随机化、分层和设盲.....	14
5.	特殊人群.....	14
a.	HIV/HCV合并感染的患者.....	14
b.	失代偿性肝硬化患者和移植前/后患者.....	15
c.	儿科人群.....	16
d.	晚期慢性肾脏疾病患者.....	17
6.	剂量选择.....	18
7.	疗效终点.....	18
8.	试验规程和评价时间.....	19
9.	统计学注意事项.....	20
a.	分析人群.....	20
b.	疗效分析.....	20
c.	非劣效性边界.....	20

d. 缺失数据的处理 .....	21
e. 期中分析和数据监测委员会 .....	21
f. 统计分析计划 .....	22
10. 加速批准（第 H 分部分）的注意事项 .....	22
<b>C. 其他注意事项 .....</b>	<b>22</b>
1. 相关非临床安全性注意事项 .....	22
2. 药代动力学/药效动力学注意事项 .....	24
a. 药代动力学/药效动力学评估 .....	24
b. 特殊人群 .....	25
3. 临床病毒学注意事项 .....	25
a. HCV RNA 评估和数据报告 .....	25
b. HCV 基因型/亚型测定 .....	26
c. 耐药性分析 .....	26
4. 拓展性应用注意事项 .....	27
<b>术语缩写 .....</b>	<b>29</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>30</b>
<b>附录 A: 研究人群术语和治疗应答定义 .....</b>	<b>35</b>

## 慢性丙型肝炎病毒感染：研发用于治疗的直接作用抗病毒药物

### 行业指导原则<sup>1</sup>

本草案一经定稿即代表美国食品药品监督管理局（FDA 或机构）关于这一主题的最新见解。本指导原则不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种取代方法进行讨论，请联系标题页所列的负责实施本指导原则的 FDA 工作人员。

#### I. 前言

本项指导原则旨在治疗慢性丙型肝炎（CHC）的直接作用抗病毒药物（DAA）的临床研发过程中帮助申办方，从临床前研究新药申请（pre-IND）到新药申请（NDA）和上市后阶段<sup>2</sup>。在本指导原则中，我们将直接作用丙型肝炎病毒（HCV）抗病毒药物定义为通过对 HCV 基因组、多聚蛋白、或其多聚蛋白裂解产物直接作用而干扰 HCV 复制周期特定阶段的药物。具体来说，本指导原则阐述了 FDA 关于支持 DAA 药物的整体研发计划和临床试验设计的最新见解。本指导原则草案可以作为抗病毒药品处（DAVP）、制药申办方、科研团体及公众继续讨论的一个焦点<sup>3</sup>。本指导原则的组织与特定药物或生物制剂的开发计划相似。

本指导原则不涉及以病毒复制必需的宿主功能为靶标或基于免疫系统的治疗 HCV 感染的药物研发，如新的干扰素（INF）类药物。急性丙型肝炎的治疗或者用于减缓或逆转 CHC 临床或病理生理结果而无抗病毒机制的治疗药物，例如预防肝细胞癌（HCC）或逆转纤维化，也未在本指导原则中阐述。本指导原则主要关注作为无 IFN 治疗方案部分的 DAA 研发。因为目前存在安全且高效的已获 FDA 批准的无 IFN 治疗方案，DAVP 建议在 DAA 初治群体中研究含 IFN 方案。

<sup>1</sup> 本项指导原则由食品药品监督管理局药品评价与研究中心（CDER）的抗病毒药品处起草。

<sup>2</sup> 在本项指导原则中，除非另外规定，所有对药品的引用均包括 CDER 监管的人用药品和治疗用生物制品。

<sup>3</sup> 除了咨询指导原则之外，鼓励申办方联系药品处，讨论 DAA 研发期间出现的具体问题。

此外，本指导原则不涉及统计分析或临床试验设计的一般问题。这些主题分别在 ICH 行业指导原则 *E9 临床试验的统计原则* 和 *E10 临床试验对照组的选择和相关问题* 中进行了阐述<sup>4</sup>。除非针对 HCV 药物研发，本指导原则也不包含关于非临床安全性和毒理学研究的详细信息。这些直接作用 HCV 抗病毒药物的研究通常采用标准动物模型进行，如行业指导原则 *药物或生物制品联合的非临床安全性评价* 中所述。

本项指导原则修订了 2013 年 10 月发布的行业指导原则草案“慢性丙型肝炎病毒感染：研发用于治疗直接作用抗病毒药物”。此次修订所作的重大变更包括：

- 修改了关注于无 IFN DAA 方案的几个部分。
- 评价无 IFN 治疗方案治疗初治和有治疗经历人群，包括有 DAA 治疗经历人群的临床 II 期和 III 期试验设计方案的额外详细信息。具体来说，本指南建议每个上市申请程序至少包含一个阳性对照的比较试验。
- 附加说明针对特定人群的 DAA 药物研发，包括人免疫缺陷病毒-1 (HIV-1)/HCV 合并感染患者、晚期慢性肾脏疾病 (CKD) 患者、失代偿性肝硬化患者、肝移植前或移植后患者以及既往含 DAA 方案治疗失败患者的试验设计方案。

鼓励考虑开发治疗 CHC 的抗病毒药物的申办方通过前-IND 咨询程序与 FDA 进行交流<sup>5</sup>。通过前-IND 咨询 FDA 是可选择的，虽然它对于 IND 过程或是开发不寻常药物或治疗方法缺少经验的申办方来说可能会特别有帮助。

总之，FDA 的指导文件不会设立法律强制性职责。相反，指导原则描述了管理部门对一个议题的最新见解，仅作为一种推荐，除非引用了具体的监管或法规要求。在 FDA 指导文件中“应该”一词表示建议或推荐，而不是要求。

---

<sup>4</sup> 我们会定期更新指导原则。为了确保您拥有最新版指导原则，请查看 FDA 药物指导原则网页：<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

<sup>5</sup> 请参见

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

## II. 背景

HCV是一种小正链核糖核酸（RNA）病毒，隶属于*Flaviviridae*科。至少有7种不同的HCV基因型，编号为1-7；大部分基因型继续细分为多个亚型（例如基因型1亚型1a和1b）（Smith, Bukh, et al. 2014）。在美国，基因型1最为常见（70%-80%），其次是基因型2和3。其余的基因型在美国不太常见，但在世界其他地方可能较为流行（Gower, Estes, et al. 2014）。

在美国，约有三百万人感染慢性HCV（即，CHC）（Armstrong, Wasley, et al. 2006; Klevens, Dale, et al. 2012）。CHC可引起肝硬化和肝细胞癌，并且是目前美国肝移植的最常见原因。到2007年，美国每年因HCV死亡的人数超过HIV（Ly, Xing, et al. 2012）。

CHC 治疗的最终目标是减少晚期肝脏疾病及其并发症的发生，包括失代偿性肝硬化、肝脏移植以及 HCC。但是，因为肝脏疾病进展经历了一个相当长的时期，临床医师使用持续病毒学应答（SVR），定义为在完成一个疗程后数月内血液中检测不到 HCV RNA，来确定治疗成功。SVR 被认为是病毒学治愈（Shiratori, Ito, et al. 2005; Singal, Volk, et al. 2010）。

整个治疗周期和治疗方案的选择可能取决于HCV基因型或亚型以及疾病因子，例如HCV RNA水平或肝硬化的存在与否。多年以来，CHC治疗的标准治疗是聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2（peg-IFN）和利巴韦林（RBV）联合给药24周（基因型2和3）或48周（基因型1或其他）。向peg-IFN-和RBV中加入DAA（例如HCV蛋白酶抑制剂）能显著增加SVR（Casey and Lee 2013）。目前，在许多HCV感染患者群中仅使用DAA（不加IFN）取得超过90%的SVR比率的能力也已建立良好。贯穿本指导原则，抗病毒治疗的疗效是指终止治疗后12周的SVR评价（SVR12）。

### III. 研发计划

#### A. 药物研发的一般注意事项

除非临床研发和早期药物研发之外，在以下章节论述了关于目标人群、疗效和安全性的总体药物研发方法。

##### 1. 非临床病毒学研发注意事项

关于临床前研究新药检测的信息和相应的非临床检测的信息可从 FDA 处获得<sup>6</sup>。HCV DAA 的病毒学研发应遵循已有的药物研发指导原则<sup>7</sup>。本指导原则总结了更多针对 HCV DAA 研发的非临床和临床病毒学建议。

###### a. 作用机理

应在研究中对显示抗 HCV 活性的 DAA 的机理进行研究，包含评价药物对病毒生命周期相关阶段的影响。作用机理研究应包含相应的对照，以评估抗 HCV 活性的特异性，这可能包括对非预期 HCV 靶蛋白、相关宿主蛋白或其他病毒的活性评估。

###### b. 细胞培养中的抗病毒活性

应该采用细胞对一种试验药的抗病毒活性进行描述，从而证实活性并确定在 HCV 感染患者中进行评价的初始目标浓度。针对非结构性组成部分的候选药物的抗病毒活性应使用 HCV 复制系统进行评价，并确定 50% 和 90% 有效浓度 (EC<sub>50</sub> 和 EC<sub>90</sub>)。我们建议在不同的人血清浓度下评价药物的抗病毒活性，并外推至 100% 的人血清校正的 EC<sub>50</sub> 值。可以采用 HCV 模拟颗粒系统，对以 HCV 的侵入功能为目标的药物的抗病毒活性进行评价。如果合适的话，建议对任何抗 HCV 药物都采用细胞培养评估 HCV 生长的抗病毒活性。

细胞培养抗病毒活性研究应该包含针对美国主要 HCV 基因型及亚型和需要寻找适应症的那些病毒的抗病毒活性评估。另外，我们建议采用来源于不同临床分离株的 HCV 组成部分评价对复制模型的抗病毒活性，因为抗病毒活性在每一亚型中也会因品系不同而变化。如申办方发现在同一基因型或亚型中不同临床分离株的敏感性不同，他们应该进行额外的基因型和表现型表征实验，以便确定可能会影响 HCV 对药物敏感性的基因多态性。

---

<sup>6</sup> 请参见 FDA 网站，

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

<sup>7</sup> 请参见行业指导原则 *抗病毒产品研发-实施并向机构递交病毒学研究*。

### c. 细胞毒性和线粒体毒性

应直接在用来评价抗 HCV 活性的细胞中定量检测药物的细胞毒性，并计算 50% 细胞毒性浓度 (CC<sub>50</sub>) 和治疗指数 (CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>)。还应使用增殖和非增殖条件下培养的不同的细胞系和原代细胞，对细胞毒性进行评估。应使用适当的对照来评估核苷(酸)类似物聚合酶抑制剂的骨髓前体细胞毒性。应当在含葡萄糖和含半乳糖的培养基中评估线粒体毒性(即 Crabtree 效应; Marroquin, Hynes, et al. 2007)。线粒体评估包括评估多种细胞类型中的线粒体毒性、活力、功能、结构和凋亡(例如, 评估线粒体拷贝数、线粒体 DNA、细胞生长、细胞蛋白、三磷酸腺苷含量、氧化磷酸化、乳糖酶释放)。还应该评估核苷(酸)类似物对线粒体 RNA 聚合酶的抑制(Arnold, Sharma, et al. 2012)。线粒体毒性研究的阳性对照应尽可能与研究药物的类别相关。

### d. 动物模型中的抗病毒活性

通常, 动物模型中的抗 HCV 活性研究并非必需。但是, 如果进行了这些研究并且提供用来支持抗 HCV 治疗计划, 报告的数据应包括所使用的 HCV 基因型/亚型、每个动物的病毒载量数据的时间图表以及耐药性发展的评价, 包括在没有抗 HCV 治疗的条件下监测耐药性病毒的持续情况。

### e. 联合抗病毒活性

大部分, 如果不是全部的话, HCV DAA 会与其他抗 HCV 药物联用治疗 CHC。在研发早期, 应对试验药和其他预计会在联合治疗中使用的药物的细胞培养联合抗病毒活性关系进行表征, 从而确定联合抗病毒活性是否是拮抗的。对所有的联合抗病毒活性进行评估, 在两种药物在或接近它们各自的 EC<sub>50</sub> 值时联用, 申办方应该提供联合用药指数值, 并且研究应包括细胞毒性和拮抗作用的对照 (Coelmont, Paeshuyse, et al. 2006)。另外, 在 HIV-1/HCV 合并感染受试者中对药物联用进行检测之前, 应对作用机理相似的 HCV 和 HIV 药物(例如 HIV 核苷(酸)类似物反转录酶抑制剂和 HCV 核苷(酸)类似物 NS5B 聚合酶抑制剂)联合抗病毒活性关系进行评估。

### f. 耐药性和交叉耐药性

应采用合适的细胞培养模型, 检测面对药物选择时 HCV 发生 DAA 耐药性的能力。应确定并验证与试验药物发生耐药性相关的氨基酸或核苷酸取代, 通过在 HCV 基因组中引入这些取代并使用细胞培养或生化检测确定赋予敏感性(基于 EC<sub>50</sub> 和 EC<sub>90</sub> 值)的幅度变化。这些研究的结果应用于: (1) 表征耐药性的基因屏障; (2) 预测试验药的某个临床可达到的浓度是否可以减少抗药病毒的群落富集; (3) 确定可能的耐药性途径; (4) 支持药物的作用机理假设。HCV DAA

的耐药性屏障取决于许多因素，通常被定义为与已批准或研发中的药物有关（Kwong, Najera, et al. 2011）<sup>8</sup>。

耐药性研究应包括对已批准药物的潜在交叉耐药性的评价，特别要关注具有相同病毒靶标的同一药物类别和其他类别中的药物。如果申办方想要开发用于以前接受过同类药物治疗的患者的药物，则应该针对在接受过该类别其它药物治疗的患者中出现的HCV突变株来评价研究药物的活性。此外，应该评估该类别中其他代表性已获批药物对与对试验药物的耐药性相关的HCV突变株的抵抗活性。

## 2. I期和II期临床研发的一般注意事项

HCV DAA的早期临床评估应遵合理的步骤，以便提供足够的数据来确定支持III期临床试验的安全性、抗病毒活性和抗病毒药效。总的来说，进行I期临床试验来评价DAA的安全性、药代动力学和初始抗病毒活性。II期临床试验应表征作为联合治疗方案部分的DAA的最佳剂量和疗程，同时考虑抗病毒活性和安全性。

根据HCV在感染者体内的复制动力学（Rong, Dehari, et al. 2010），HCV基因组复制的易错性，以及DAA活性常常会因为药物靶标的单个氨基酸替换而减弱的事实，对于大部分患者来说，取得SVR通常需要多种耐药性途径无重叠的抗HCV药物来抑制已有的和新出现的抗药变异株。申办方可以选择研发同其他DAA合用的DAA，和/或包含RBV的治疗方案。II期临床研发计划的总体设计应试图验证方案中每种药物的贡献（见III.A.4部分，药效考虑因素）。

推荐以下信息来支持多种DAA的II期临床试验：

- 联合药物中的每种药物的作用机理
- 联合药物中的每种药物的耐药性和交叉耐药性模式
- 来自细胞培养研究的联合药物的抗病毒活性数据
- 来自临床试验的抗HCV活性数据（例如，短期单药治疗试验或其他抗病毒药物联用的剂量范围探索试验）
- 每种药物的I期试验人体安全性数据
- 考虑单个药物产生叠加毒性的可能性的剂量选择依据
- 如果代谢曲线提示联合方案中的药物间有可能产生相互作用，还需提供

<sup>8</sup> 在本项指导原则中，在一个或两个特定的核苷酸整合足以赋予HCV对药物临床相关浓度产生耐药性的野生型保守序列变化时，药物通常被定义为具有较低的耐药性屏障。

## 药物-药物相互作用数据

II期临床试验的主要目的应是证明将要在III期临床试验中计划研究的含DAA治疗方案的疗效（如SVR）。治疗过程中的早期病毒学应答和治疗结束时的应答通常并不能预测含DAA治疗方案的SVR12。因此，应该在进行III期临床试验之前获得治疗停止后应答，如在治疗后第4周和第12周（分别称为SVR4和SVR12）。具体来讲，对于II期临床试验结束会议，应提交来自关键支撑性II期临床试验的所有入组受试者的SVR4数据和来自II期临床试验所有可用SVR12（或更长）数据，以支持进入III期临床试验。应使用药物研发计划中所有治疗方案的所有可获得的SVR数据来选择III期临床试验的合适的药物治疗方案和研究所选择的患者人群。

II期研究也应设计为包含慢性HCV感染的代表性患者群体。这些群体包括，但不限于，黑人/非裔美国人、西班牙人、既往peg-IFN/RBV治疗失败者以及代偿性肝硬化者。在II期临床试验中包含这些群体有助于III期临床试验中样本量计算和估计预期的SVR比率。

下文提供了基于目前研究现状的HCV DAA的可能的I期和II期临床试验设计的建议和例子。

### a. Ia 期临床试验/首次人体试验

总的来说，对于首次人体试验，我们建议在健康成年受试者中进行单剂量和/或多次-递增-剂量临床试验，以评估安全性和药代动力学。也可在HCV感染者中进行单剂量和短期多剂量药代动力学（PK）试验（见下文）。

### b. Ib 期（概念验证）临床试验

首次在HCV感染者中进行的概念验证抗病毒活性试验应为重复剂量、随机、剂量范围确定的单药治疗试验，并采集密集PK、安全性和HCV RNA数据。Ib期临床试验所选的剂量应能预期提供超过药物对相应HCV基因型/亚型蛋白结合调整的细胞培养EC<sub>50</sub>值数倍的血浆和/或肝脏组织暴露量。剂量评价还应考虑既往在动物毒理学研究和健康志愿者试验中得到的安全边界。我们通常建议初始抗病毒活性Ib期临床试验在未进行过既往抗CHC治疗（包括试验药物）并且有轻微的纤维化和无显著并发症的CHC患者中进行。在治疗初治患者中证明了安全性和抗病毒活性之后，在合适情况下，申办方可以计划在有治疗经历的患者中进行更多的试验。

DAA单药治疗初始Ib期临床试验的最大推荐时长取决于多个因素，例如药物的作用机理、药代动力学、预期的耐药性屏障、研究群体以及同类和非同类其他

药物的可获得性。例如，对于一种耐药性屏障低并且和同类药物中的其他药物有重叠耐药性途径的NS3/4A蛋白酶抑制剂或NS5A抑制剂来说，推荐的最大单药治疗时长约为3天。在这个例子中，不推荐超过3天的单药治疗，因为这些DAA类药物的既往数据显示在单药治疗期间耐药性病毒株被快速选择，而过久的耐药性选择可能会降低其他治疗的效果并限制研究患者的未来治疗选择。

另一方面，对于一种代表新的DAA类别的有相对较高的预期耐药性屏障或在达到稳态血浆浓度之前需要给药数天的DAA来说，3至7天的给药时期可能是合理的。此外，对于一种并不特异性地针对细胞内HCV复制的药物，其显示HCV RNA降低要求感染细胞的减少，几个星期的单药治疗可能是必要的。所有的DAA单药治疗试验方案都应包括拟用疗程的依据。此外，可能会引起耐药性的半衰期很长药物的单药治疗试验应包含减少患者风险的计划。

### c. DAA 联合治疗方案 II 期临床试验

全部口服、DAA联合治疗方案的具体II期临床试验设计可能存在很大差别，取决于药物类别、目标患者人群、HCV基因型、目前可获得的治疗选择以及从其他HCV DAA研发项目获得的数据。总的来说，II期临床试验设计应为多种不同DAA联用方案（所有尚在研究的药物或已批准的药物加尚在研究的药物）在不同剂量和疗程下的随机比较。一个治疗方案中的DAA数量取决于药物研发早期确定的单个药物的效力和预估的耐药性屏障。根据被评估的DAA、HCV基因型/亚型以及患者群，一些或所有的治疗组中都可以包含RBV。SVR12是推荐的主要终点。应对患者随访至治疗停止后第24周，以便进一步证实SVR12作为病毒学成功标记的可靠性。应根据基因型/亚型或其他对治疗结果有显著影响的关键基线特征，对试验随机化进行分层。

初始试验应包括频繁的HCV RNA监测和患者/治疗组特异性的低病毒学结果（如病毒学突破或复发）的停止规则。在可行的情况下，方案应当包括病毒学失败的患者接受适当的可能由试验药物和/或已批准药物组成的取代治疗方案的机会。应收集并在最终试验报告或其他相关注册申报中报告来自于接受方案规定的再治疗（已批准药物和/或试验药物）的患者的最终SVR12和SVR24疗效结果数据，因为这些数据可以为将来的临床试验设计以及临床实践提供信息。

随着临床试验中研究和临床实践中使用的HCV DAA药物越来越多，我们预计有一类和多类DAA治疗经历的患者会逐渐增多。我们鼓励申办方研发和评估新的治疗方案，以便解决这些人群的治疗挑战。进行了DAA联合方案整个疗程治疗但未能达到SVR的患者可能特别难以治疗。许多引起既往DAA联合方案治疗失败的宿主和病毒因素仍然存在，例如肝硬化、晚期肝脏疾病、HCV复制复

合物和受感染细胞的免疫清除较弱、基线HCV RNA水平较高、次优暴露、依从性差、耐受性较差或抗药性（即对一种或多种HCV DAA类药物耐药的HCV病毒种群的富集）。

多次DAA治疗失败可能会严重限制患者的治疗选择；因此，在经历DAA治疗的患者中进行的初始试验应包括预期能给患者提供获得SVR的最佳机会的治疗方案和疗程。例如，探索相对较短的疗程仅应在首先证明较长疗程的SVR初步证据之后进行。此外，由于适合在有DAA治疗经历的受试者中检测有前景的已获批或者尚在研究的DAA类药物的数量，在需要建立一个科学合理的治疗方案时，我们强烈建议公司间合作。

因为可能需要根据许多因素对再治疗方案进行个体化，例如既往DAA治疗史和耐药性特征，我们无法对所有可能情况的合适临床试验设计提供详细的指导。是否需要进行耐药性筛选取决于治疗方案、来自在有DAA治疗经历的人群中进行的其他试验的新兴数据以及患者群的特征，包括HCV DAA暴露史、peg-IFN/RBV治疗史以及含peg-IFN/RBV治疗方案的合适性。

短时间、非治疗疗程暴露于一个或多个DAA（例如在短程单药治疗试验中）但是采用预期会引起SVR的治疗方案从来没有治疗失败的患者，或者产生病毒学应答但因为与疗效无关的原因提前终止既往治疗的患者，可能适合已在DAA初治患者中证实SVR初步证据的治疗方案的后续II期临床试验（或III期临床试验）。

### 3. 药物研发人群

药物研发计划应根据抗病毒药物特征尽可能地包含较广的人群。但是，一种DAA对不同HCV基因型或亚型的活性可能会有差别；因此，研发可能会针对某个具体的基因型（如基因型1对基因型2或3）或者就具体亚型而言研发可能会针对最优化方案。我们建议在II期和III期临床试验中纳入被诊断为代偿性肝硬化的患者。另外，我们鼓励在急需新药的患者中进行DAA HCV抗病毒药物的联用研究，例如伴有出血紊乱的患者、进行移植的患者、晚期CKD患者、失代偿性肝硬化患者以及既往含DAA治疗失败的患者。

同样地，在了解试验药物和阿片类维持治疗所用药物可能的药物-药物相互作用之后，应对采用阿片类药物进行维持治疗的受试者进行研究。在根据可获得的数据来选择合适剂量并排除或控制重要的药物-药物作用之后，应该尽快地在合并HIV感染的受试者中对DAA和其他DAA，加/不加RBV和加/不加peg-IFN的联合用药进行研究。在上述的亚群中进行临床试验之前可能需要支持数据来确定安全性和药代动力学，例如肝损害试验和药物-药物作用试验（例如抗HIV反转录病毒、移植用的免疫抑制剂等）。

CHC 是一种全球性的疾病，其临床试验通常也是国际性的。但是，临床试验应包含足够的美国患者代表，以保证试验结果适用于美国人群。推荐在药物研发期间，特别是 III 期临床试验中包括足够的男性和女性、种族、年龄和体重代表。因为种族（例如黑人，亚洲人）和民族（例如拉丁族）影响抗 HCV 治疗的应答率，保证临床试验人口结构有足够的多样性以便对其进行有意义的分析很重要（Hepburn M, Hepburn L, et al. 2004）。此外，我们鼓励申办方纳入对使用静脉注射药物患者的治疗有经验的研究者和研究中心，这样临床试验数据可以反映出在获得批准后将会使用 CHC 治疗的患者范围。申办方应该同 FDA 分享其临床试验前的起动工作，从而保证所选择的中心有足够多的来自这些人群（如女性、黑人/非裔美国人、西班牙人/拉美人、肝硬化者、出血紊乱者、静脉药物使用者）的患者来进入 II 期和 III 期临床试验。

#### 4. 疗效注意事项

应在II期临床试验中进行剂量和疗程研究，以便在III期临床试验中选定用来进行进一步评估的最佳治疗剂量和疗程。其他注意事项参见第III.B.6.部分，剂量选择。关于III期临床试验设计问题的更多指导，参见第III.B.1.部分，试验设计。

应在关键亚群中确定疗效，包括以下患者：

- 有以及无肝硬化患者
- 有代偿性以及失代偿性肝脏疾病患者
- 有HCV基因型（例如，1、2、3、4、5和6，取决于敏感性）的患者
- DAA初治以及有DAA治疗经验的患者

申办方可以递交NDA，以便获得药物治疗某个人群的批准。这样的申请应至少包括两个在标签建议的预期人群中进行的充分严格对照的临床试验。或者，申办方可以选择针对不同人群的同一个人群的适应症。在这种情况下，NDA应包含至少一个在各个患者人群中进行的充分严格对照的III期临床试验，并有足够的II期临床试验数据支持（参见第III.B.部分，III期临床试验疗效注意事项）。

尚在研究的DAA加或不加RBV联合给药的临床试验设计应包括证明联合治疗中各个成分都对预期效果产生贡献的条款。可采用因素设计或改良的因素设计来完成每个成分贡献的确定；但是，我们承认患者随机至仅一个新DAA的因素设计可能并不合适，因为疗效不差和出现耐药性的问题。作为因素设计的取代，申办方可以使用其他数据类型来显示某个DAA对多个DAA联合治疗方案疗效的贡献。支持疗效贡献的数据例子包括，但不限于，以下：

- 显示DAA联合给药较单个药物减缓或防止了耐药性出现的细胞培养数据。
- 显示在DAA联合治疗中添加一种药物可改善SVR或者减少具有耐药性相关取代的病毒变异株出现的II期临床试验早期数据。
- 显示联合方案相对于含联合方案中的一种或多种成分的疗效历史结果的改善的数据

申办方应咨询21 CFR 300.50关于将药物合并成一种剂型的问题。关于两种尚在研究的药物共同研发的更多建议，可以在行业指导原则“联合使用的两种或两种以上新的尚在研究的药物共同研发”中找到。

HCV治疗研发计划可以有资格根据21 CFR第312款第E分部分“用于治疗危及生命和严重破坏性疾病的药物”进行考虑。如果符合相关标准的特性<sup>9</sup><sup>10</sup>，HCV治疗药物可能会有资格被快速跟踪、突破<sup>11</sup>或优先审评。

## 5. 安全性方面的注意事项

一般来说，我们建议拟用于治疗无失代偿期肝硬化患者CHC药物的首次上市申请包含约1000到1500名暴露于建议剂量和疗程的患者的安全性数据库。但是，如果在产品研发期间出现显著的安全性信号，可能需要增大安全性数据库或需要进行特定的安全性研究。对于证明比现在已有的治疗选择有显著疗效改善和安全性方面改善的尚在研究的药物，推荐的安全性数据库可以考虑有一定的灵活性。

建议使用随机对照和比较试验的数据来评价尚在研究药物的安全性。理想情况下，为了获得比较性安全性数据，在III期对照临床试验中，活性药物对照应该是一种抗病毒药物，基于还可反映当前实践<sup>12</sup>的临床证据，其被权威科学机构推荐用于治疗慢性HCV感染。在某些情况下，使用立即与延迟试验设计来获得比较性安全性数据可能是适当的（请参见第III.B.部分，III期疗效试验的注意事项）。

## B. III 期疗效试验的注意事项

### 1. 试验设计

试验药物和可以获得的已批准治疗选择目标人群的获益-风险特征是确定合

<sup>9</sup> 参见行业指导原则*严重病症的快速程序 - 药品和生物制品，关于快速跟踪、突破和优先审评指定的信息*。

<sup>10</sup> 加速批准，可依赖于可能预测临床获益的取代终点或中间临床终点，但不适用于丙型肝炎的药物开发，因为在临床试验中使用的完全批准用终点被认为是经验证的取代终点（SVR12），其已知可预测临床益处。

<sup>11</sup> 突破性药物见FDA资料简报，网址：

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugsandCosmeticAct/FDCAAct/SignificantAmendmentsToTheFDCAAct/FDASIA/ucm329491.htm>。

<sup>12</sup> 参见美国肝病研究协会针对当前HCV治疗推荐（<http://www.hcvguidelines.org>）提供的HCV治疗指导原则。

适的临床试验设计的重要因素。我们建议至少将一项关键疗效试验设计为具有活性药物对照组的随机试验。在III期临床试验中，对照试验中的活性药物应该是一种抗病毒药物，基于还可反映在试验启动时的当前实践<sup>13</sup>的临床证据，其被权威科学机构推荐用于治疗慢性HCV感染。一项随机、活性药物对照设计允许直接比较研究方案与获FDA批准的推荐治疗方案之间的安全性和疗效。我们建议申办方与FDA讨论关于在试验开始之前的活性药物对照选择和研究人群选择。虽然随机、对照、比较试验更可取，但在某些情况下（例如，当研究中的人群不存在无干扰素推荐的治疗方案时），使用历史对照的单臂试验可能也合适。下面按照治疗方案类型和预期人群详细地讨论了临床试验设计的注意事项：

a. 治疗初治和无DAA治疗经历的人群

与单臂设计相比，优先选择随机、活性药物对照、非劣效性（NI）或优效性试验设计，并且至少一个关键试验应如此设计。在III期临床试验中，对照试验中的活性药物应该是一种抗病毒药物，基于还可反映在试验启动时的当前实践<sup>14</sup>的临床证据，其被权威科学机构推荐用于治疗慢性HCV感染。考虑NI试验设计的申办方应该提前讨论他们选用此NI边界、试验设计和数据分析计划的理由。

除随机、活性药物对照试验之外或者在随机、活性药物对照试验不可行时，我们建议在不需立即治疗的受试者中采用立即和延迟安慰剂对照试验设计。在这一设计中，应该将患者随机到基于DAA的治疗方案或安慰剂，进行预定疗程的治疗。在治疗终点，随机到安慰剂组的患者可以接受基于DAA的治疗方案。延迟治疗设计旨在采集安全性比较数据，主要疗效比较是相对于在试验开始时推荐的HCV治疗方案的历史参考，而不是比较试验组间的病毒学应答。预期接受安慰剂的患者不会产生病毒学应答。申办方应在方案中纳入足够多的信息以支持所使用的历史对照。申办方还应制定充分的试验规定，以便维持试验盲性，还应尽量减少安慰剂组患者中途退出的可能性。

对于立即和延迟试验设计的取代，还可使用剂量或疗程比较试验。与立即和延迟治疗设计一致，主要疗效比较应在各试验组与在试验开始时推荐的HCV治疗方案的历史参考之间进行。

b. 有DAA治疗经历的人群

含DAA治疗方案治疗失败的患者构成了一个需要有效HCV治疗的人群。由于这一人群的可用疗效数据有限，此时尚不能提供III期临床试验的详细指导。申办方应同DAVP就以前有DAA治疗经历的患者研发计划进行早期讨论。总的来

---

<sup>13</sup> 出处同上。

<sup>14</sup> 出处同上。

说，我们希望III期临床试验是基于II期的概念验证疗效数据。支持治疗含DAA治疗方案治疗失败患者中的适应症的临床试验设计和所需患者数量取决于患者人群的特定特征和其他治疗方案的可获得性。

## 2. 试验人群

申办方应该确保，可通过以下任一种方法证实入组患者患有CHC：

- 患者至少在筛选前6个月抗HCV抗体、HCV RNA或一个HCV基因型阳性，并且在筛选时HCV RNA和抗HCV抗体阳性
- 或
- 患者在筛选时抗HCV抗体和HCV RNA阳性，并且肝脏活检符合慢性HCV感染（或者在入组前进行肝脏活检，存在CHC疾病的证据，如存在纤维化）

## 3. 入组标准

### a. 肝硬化的评估

即使在高效DAA联合治疗的年代，肝硬化已被证明是影响治疗结果的重要因素（Afdhal, Reddy, et al. 2014）。确定试验患者的基线肝硬化状态对于确定肝硬化的存在与疗效、安全性和药代动力学之间的相关性仍然至关重要。在贯穿整个药物研发过程中，申办方应该有足够数量的记录有肝硬化的试验患者来探索肝硬化与结果间的安全性和有效性关系。

为了确定肝硬化的存在与否，在一个方案中使用非侵入性方法应有总结了该方法确定肝硬化患者的性能特征和敏感度与特异性的参考文献支持。

### b. HCV 基因型注意事项

一些DAA证明对多种HCV基因型表现出抗病毒活性，申办方可能想要寻找适用于数种基因型的HCV治疗适应症。疗效应该针对每种HCV基因型单独确定，正如在HCV基因型1中看到的那样，一些DAA治疗方案可能对不同HCV亚型表现出不同疗效。招募足够多的4、5和6基因型患者进入临床试验来全面表征所有主要亚型的疗效对只在美国进行的临床试验来说不太可行，因为这些亚型在美国的发生率太低。临床试验数据应足以说明每种最常见亚型应答的差异，并确定亚型是否会降低拟用治疗方案的疗效。应在III期临床试验开始之前，和DAVP讨论每种基因型/亚型人群的总数。非临床病毒学数据应表征每种DAA对来源于美国多数代表性亚型的患者分离株的HCV复制（或其他合适的细胞培养系统）的抗HCV活性和耐药性屏障。关于临床试验中的HCV基因型/亚型确定的推荐，还可参见

第III.C.3.部分，临床病毒学注意事项。

#### c. DAA 治疗经历

所有临床试验方案应该描述与先前DAA治疗经历相关的入组标准。如果有DAA治疗经历的患者是符合条件，方案应该指明合格或被排除的特定DAA药物或类别。为了支持有DAA治疗经历的患者广泛指征，应该在既往暴露于多种DAA类别的研究人群（包括与试验DAA共享的那些）中证明疗效。在这种情况下，应当在具有主要HCV群体及来自与试验DAA相同的DAA类别的既往治疗的药物耐药性相关性取代的患者中特异性地证明其疗效；申办方应考虑在筛选时进行耐药性分析以富集该群体。

#### 4. 随机化、分层和设盲

我们鼓励申办方进行双盲试验，只要条件适宜。主要终点（SVR12）是客观终点；但是，试验的其他方面可能受到有关治疗分配知识的影响。在开放标签方案中，如果患者知道他们没有接受新方法的治疗，他们可能会倾向于退出试验，或者研究员可以提供不同程度的鼓励以继续试验。

申办方可考虑根据重要的预测SVR的基线因素对患者进行分层。理想的分层因素取决于治疗方案和研究人群，但是可以包括以下一项或多项：HCV基因型/亚型、关键基线病毒多态性或耐药性相关的取代、既往治疗史、基线HCV RNA或肝硬化的存在与否。在国际试验中，应该按照地理区域对患者进行分层（美国/非美国）。

#### 5. 特殊人群

伴有肝功能损伤的患者或移植前或移植后患者、HIV和HCV合并感染的患者与失代偿性肝硬化患者均是医疗需求未达到满足的人群。我们强烈鼓励申办方在研发过程中尽早进行讨论，从而确定在这些人群中开始临床试验的适宜时机。本部分还纳入了HIV-1/HCV合并感染的患者，尽管我们已经不再将该人群视为医疗需求未达到满足的人群。

##### a. HIV/HCV 合并感染的患者

约30%感染HIV的患者合并感染HCV（Sulkowski 2008）。与只感染HCV的患者相比，HIV-1/HCV合并感染的患者肝脏疾病更快速进展的风险升高，肝脏相关的发病率和死亡率升高。接受所有口服抗病毒药物治疗的HIV-1/HCV合并感染患者的SVR比率类似于只感染HCV的患者。因此，HIV-1/HCV合并感染患者和只感染HCV的患者都可以参加相同的临床试验，并且我们强烈鼓励申办方在提交原始NDA时获得关于HIV-1/HCV合并感染患者的数据。参见第III.B.

部分，III 期疗效试验的注意事项。

HIV-1/HCV 合并感染患者应该被纳入只感染 HCV 的患者的试验中或者单独的试验中，以获得拟定剂量和疗程的疗效和安全性数据。所需的患者数量可能取决于药物相互作用对 DAA 暴露的影响。如果由于药物相互作用而导致预期 DAA 的增加或减少，则可能需要更多的患者。

NDA 还应包括以下数据：

- 必要时，根据试验药物的药物相互作用可能，与最常用的 HIV 药物的药物相互作用数据。应该在使用预期会与尚在研究的 DAA 发生相互作用的抗逆转录病毒药物的 HIV-1/HCV 合并感染受试者中开始临床试验之前，获得药物相互作用数据。
- 安全性数据，包括 HIV RNA 数据，以便评价 HIV 疗效的损失（HIV RNA 病毒载量反弹）以及 CD4 细胞数中的变化。

#### b. 失代偿性肝硬化患者和移植前/后患者

以 IFN 为基础的治疗方案对失代偿性肝硬化患者可能不安全，并且肝移植后的给药可能比较困难。与代偿性疾病相比，可能需要采用多种尚在研究的 DAA、更多药物或者更长的疗程进行治疗，以取得病毒抑制。

在可行的情况下，我们鼓励开展活性药物对照试验。然而，安全性和有效性数据可能来自剂量或疗程比较或单组历史对照试验。应该与 DAVP 事先讨论支持标签声明所需的失代偿性患者数量。该群体的最低可接受安全性数据库将由其他群体中所述方案的安全性特征来确定。必要时，和根据特定试验药物的代谢特征，申办方应该采用最常用的免疫抑制药物进行药物相互作用试验。在移植后受试者中开始支持 DAA 治疗方案和免疫抑制药物相伴给药的临床试验开始之前，应该获得这些数据。

我们强烈建议 HCV 治疗和 DAA 联合的初始 NDA 递交包含部分来自失代偿性肝硬化患者及移植前和移植后患者的临床数据。这些数据应该包括：

- 如果相关，根据试验药物的药物相互作用可能性，与最常用的免疫抑制药物的药物相互作用数据
- 来自接受药物治疗推荐疗程的失代偿性肝硬化患者和移植前或移植后受体的一个队列或多个队列的安全性数据

晚期肝病患者的安全性评估可能需要纳入额外的安全性分析，以评估试验药物在该特殊人群中的安全性。在方案开发阶段，应与 DAVP 讨论具体的肝脏安全

性监测和治疗终止标准，以合并病例选择标准和特定于该人群的实验室临界值。

鼓励独立评判委员会进行评估，以确定在这一失代偿性肝病和/或肝移植患者队列中的需关注不良事件。NDA 应包括基于末期肝病模型（MELD）和 Child Pugh Turcotte（CPT）评分的评估在 12 周治疗后（SVR12 时间点）相对于患者基线值的变化。

另外，在研发的早期，应该考虑这部分人群的拓展性应用试验或安全性试验计划。

### c. 儿科人群

HCV 药物研发和治疗的快速演变影响了几科研发计划。因此，我们鼓励申办方在研发早期开始讨论他们的儿科制剂和临床研发计划，因为根据“儿科研究平等法案（PREA）”需要进行儿科评估，作为“新活性成分、新适应症、新剂型、新给药方案或新给药途径”的总体药物研发计划的一部分<sup>15</sup>，除非这些评估被豁免或延期<sup>16</sup>。申办方需要提交儿科研究计划-其中包括申办方计划进行的儿科评估大纲，或者要求豁免或延期提交这些评估的要求-不得迟于 II 期会议结束后 60 天或 FDA 与申办方可能商定的其他时间<sup>17</sup>。在成年人中，在缺乏严重安全性信号的情况下，我们建议申办方在 III 期试验中同时招收青少年与成年人，并尽一切努力在原始 NDA 时提交来自这个年龄组的一个小队列的验证性 PK 和安全性数据。注意，因为 HCV 感染的幼儿很少患有需要治疗的进行性肝病，所以可能不需要评估 3 岁以下的患者<sup>18</sup>。

除了要求对某些药物进行儿科评估外，PREA 还要求使用适合每个研究年龄组的药物制剂来进行评估<sup>19</sup>。制剂开发预计是儿科 DAA 研发中最具挑战性的方面，因为许多药品将含有复方制剂中的两种或更多种药物。成人制剂通常被认为适合于青少年患者（约 12 至 18 岁）（Momper, Mulugeta, et al. 2013），但是对于年龄更小的儿童，其中许多不能吞服药片，可能需要不同的制剂。因此，儿科制剂的研发应尽早开始，以便能够创造出适当的 HCV 药物儿科制剂。

总的来说，可以在获得描述安全性特征的 II 期成人数据和初步疗效（SVR）证据之后，开始儿科临床试验。应该在儿科治疗试验剂量选择之前，和 DAVP

<sup>15</sup> 参见联邦食品、药品和化妆品法案（FD&C Act）的第 505B(a)(1)部分；21 U.S.C. 355c(a)(1)。

<sup>16</sup> 参见 FD&C Act 的第 505B(a)(3)部分。

<sup>17</sup> 参见 FD&C Act 的第 505B(e)(2)(A)(ii)部分；还可参见行业指导原则*儿科研究计划：提交初始儿科研究计划和修订儿科研究计划的内容和过程*。最后，本指南将代表 FDA 就这一主题的当前思考。

<sup>18</sup> 如果 FDA 发现“必要的研究是不可能的或非常不切实可行的（因为例如患者数量如此之少或患者在地理上散布广泛）”，则将豁免儿科评估（参见 FD&C Act 的第 505B(a)(4)(i)部分）。对于触发 PREA 要求的药物，如果 FDA 发现在 0 至 3 岁年龄段的进行性肝病患儿很少，那么研究是“不可能或非常不切实可行的”，在小于 3 岁的儿童中，任何必需的评估将被豁免。

<sup>19</sup>参见 FD&C Act 的第 505B(a)(2)(A)部分。

讨论已有的建模和仿真的初始儿科 PK 数据和结果。对于 HCV 药物，儿科疗效探索是可接受的，因为 HCV 感染的过程和 DAA 的作用在成人和儿科人群之间十分相似。因此，在自成人数据中确定药物的临界 PK 参数后，儿科研发计划可以依靠匹配相关的儿科和成人暴露参数来证明儿科人群中的有效性。应提交其他数据以支持儿科人群的安全性，并评估 SVR 比率是否与成人试验中观察到的相似。

根据成人临床试验的结果，在儿童受试者中进行比较或单组试验可能是合适的。如果成人临床试验已经证实没有组织学阶段特异的安全性问题，儿童试验的常规准入标准不建议肝脏活检。如果因为临床上提示进行活检，递交时应该提供活检数据。

因为可用于参加 HCV 临床试验的儿科患者的数量可能有限，所以我们建议申办方将儿科研发集中于根据成人数据预期方案非常有效的最佳可用方案。我们鼓励申办方合作开展工作，以确定这类方案。一般来说，儿科试验应提供大约 100 名患者的验证性 PK 数据和安全性数据库，这些患者应接受拟定疗程的拟定剂量药物治疗并且在研究需要开展而非豁免或延期的年龄范围组内充分分布。如果成人临床试验证明基于纤维化分期的安全性特征或治疗方案存在差异，应当使用最合适各研究中心的方式来评估儿科患者是否存在肝硬化。如果因为临床上提示进行活检，递交时应该提供活检数据。

#### d. 晚期慢性肾脏病患者

HCV 感染是血液透析患者的常见合并症。在美国血液透析网络内进行血液透析的患者中，HCV 的流行率报告为 7.8%（范围：5.5 至 9.8%）（Finelli, Miller, et al. 2005），并且到 2020 年估计有超过 60000 名 HCV 感染患者需要血液透析（Butt, Wang, et al. 2011）。在长期透析患者中，在 HCV 感染与死亡率升高之间可观察到显著的关系（Fabrizi, Dixit, et al. 2012）。

HCV 感染对肾移植也会有不利影响。与非 HCV 感染的 CKD 4/5 期患者相比，HCV 感染的 CKD 4/5 期患者在肾移植后具有较差的移植存活率和较高的总死亡率结果（Fabrizi, Martin, et al. 2005; Terrault and Adey 2007）。

已经在晚期 CKD 患者中对含 PEG-IFN 方案进行了评估，并且接受透析的患者可获得给药推荐。然而，SVR 比率很低（56%），耐受性也很低（Fabrizi, Marti, et al. 2011）。因此，在该群体中实现最佳 SVR 比率可能需要用不含 IFN 和 RBV 的组合 DAA 方案来治疗。

我们鼓励在可行的情况下进行活性药物对照试验；然而，在该群体的临床试验中至少应包含一个延迟治疗、安慰剂对照组。这将有助于解释安全性数据，因

为与无CKD的患者相比，CKD群体中不良事件比率预期有所增加。

该群体的最小可接受安全性数据库将由在其他群体中的方案所表明的安全性特征来确定。我们鼓励申办方在每个重要的CKD亚组（例如，CKD 4/5期、血液透析和腹膜透析）中研究足够数量的患者。试验应根据CKD的严重程度（和透析状态）来分层，因为药物的清除可能会受这些因素的影响。我们鼓励正在考虑在该群体中进行试验的申办方与DAVP进行早期讨论。

## 6. 剂量选择

来自概念验证抗病毒活性单药治疗试验的结果可用于指导随后将DAA作为联合方案的一部分且研究疗程较长的II期试验的剂量选择。我们建议申办方使用来自先前研究的所有可用暴露、病毒动力学和安全性数据开发浓度-病毒动力学和浓度安全性的机械模型，以预测在II期试验中评估的活性最高以及耐受性最好的剂量。这类模型应包括一种适合机械学的靶向药物效应以及可描述病毒学突破、复发和长期病毒应答（即SVR）的组分，并且包含用于描述伴/不伴耐药性相关多态性/取代的HCV基因型和亚型或病毒群体之间的应答差异的相关协变量。感染不同HCV基因型和亚型的患者的结果应当加以独立分析，如样本量允许，可开始评估相关亚群的量反应关系。在适用时，这些机械建模方法可以使用病毒动力学模型结构和来自文献的相应的疾病进展参数值。

应使用该模型来确定治疗的适当人群以及降低亚治疗性接触引起的耐药病毒选择的风险。基于单药结果确定的最佳剂量对于联合治疗可能并非最佳，并且鼓励申办方在随后的试验中对一个剂量范围进行评估。

为了在III期试验中优化针对剂量和疗程的方案，可以将来自I期和II期研究的药物疗效数据合并到单个模型中，以预测计划试验中的SVR。应当根据方案的治疗中数据来评价这种模型，并且根据需要改进药物疗效参数估计。

## 7. 疗效终点

如上所述，在评估CHC治疗的试验中，用于批准的推荐主要终点为SVR12（在完成预定治疗疗程12周后的SVR）。病毒RNA清除率（SVR12）应该采用FDA批准的敏感、特异性定量HCV RNA检测方法来测量。使用未批准的检测方法应提前与FDA进行讨论。

评价前瞻和随机对照CHC临床试验的结果具有挑战性，因为在足够的时间范围内（许多年）不进行介入治疗维持受试者在一个随机化组中以便确定后来发生的临床事件如HCC或肝脏移植需要很困难。但是，多组观测队列显示了SVR24和临床结果的改善之间的关系，例如HCC的进展、肝脏事件、纤维化和全因死亡

率<sup>20</sup>。这些观察数据支持使用SVR作为经验证的HCV疾病进展取代。

在本指导原则的前一个版本中，SVR24是CHC临床试验的推荐终点。FDA通过检测13000多名来自于多个基于peg-IFN治疗方案的临床试验合并患者的SVR12和SVR24间的关系，检测了是否评估SVR12可以用作主要疗效终点(Chen, Florian, et al. 2013)。简单来说，SVR12和SVR24具有高度一致性。SVR12的敏感性和特异性分别为99%和98%；因此，SVR12被认为是含IFN和不含IFN治疗方案注册试验合适的主要终点。随后，FDA对不含IFN联合DAA方案的临床试验进行了审评，同样显示了SVR12与SVR24之间的一致性。

尽管已表明SVR12可以预测SVR24，应该在临床试验中继续评估SVR12和SVR24结果的一致性，尤其是对新DAA类别和联合用药治疗方案来说。在NDA递交时，应对所有来自于II期和III期临床试验可获得的SVR12和SVR24数据进行分析，评估这些结果的一致性，分析结果包含在申请包内。如果药物获得批准，更多来自于III期注册临床试验的SVR24数据通常将作为上市后承诺要求递交。

次要终点应包括：

- 病毒学失败率（治疗结束后的复发和治疗过程中的病毒学突破），以帮助优化给药方案和疗程
- SVR4 和 SVR24 比率（即，分别为治疗后第 4 周或 24 周的病毒学应答）
- 治疗结束应答率
- 出现病毒学失败的患者的耐药性发生率

## 8. 试验规程和评价时间

检测HCV RNA的推荐关键时间点取决于药物治疗方案和患者人群。对于peg-IFN/RBV加一种DAA治疗方案，治疗过程中的关键测量值可能包括第1、2、4、8、12和24周或治疗结束时。对于所有治疗方案，应在可能的条件下包括更多的HCV RNA监测访视，从而保证能及时检测到病毒学突破或其他治疗失效。

可以在根据个体反应确定DAA给药时长或适当的停止治疗的失效法则的方案决策中使用在更早时间点检测病毒RNA。

在完成治疗之后，应在随访的第4、12和24周测量病毒RNA。

---

<sup>20</sup> Yoshida, Shiratori, et al. 1999; Yoshida, Arakawa, et al. 2002; Shiratori, Ito, et al. 2005; Okanoue, Itoh, et al. 1999; Imai, Kawata, et al. 1998; Arase, Ikeda, et al. 2007; Veldt, Heathcote, et al. 2007; Braks, Ganne-Carrie, et al. 2007; Bruno, Stroffolini, et al. 2007; Manos, Zhao, et al. 2009; Singal, Volk, et al. 2010; Backus, Boothroyd, et al. 2011; Simmons, Saleem, et al. 2015

## 9. 统计学注意事项

### a. 分析人群

所有在临床试验期间随机化并接受至少一剂分配治疗的患者都应包括在主要疗效分析中，除非FDA预先同意某些患者与安全性和有效性评估无关。然而，如果一组或两组中有相当大比例的随机化患者并没有接受治疗，则可能需要进行敏感性分析。

### b. 疗效分析

主要疗效分析应为试验治疗各组中取得SVR12的患者比例比较。该分析可确定有效性是否已被证明<sup>21</sup>。

对于亚组分析，SVR12分析应该在具有重要人口统计学和基线特征（例如地理区域；性别；种族；年龄组；HCV基因型/亚型；HCV耐药性相关的多态性或取代；筛选血清HCV RNA；IL28B状态；基线体重；基线身体质量指数；基线谷丙转氨酶；基线纤维化/肝硬化；以及若适用，既往对以DAA为基础的治疗方案的应答）的患者中进行<sup>22</sup>。这些分析旨在评价这些亚组间SVR12终点结果的一致性。

SVR12同历史数据进行比较的单组试验设计应在方案中事先规定疗效比较的历史比率。历史比率应基于拟定的方案和患者人群。

在缺乏主要终点的影响时，对次要终点的影响不足以支持疗效。方案应该提供多种次要终点检测策略，在主要终点结果有意义之后，调整应用的多样性。

在所有的分析中，出现病毒学复发或因为它们没有充分抑制HCV RNA而停止治疗的患者被视为病毒学失败。对于提前终止治疗的其他患者，研究者应确定这些患者是否转换治疗或添加其他治疗。这个信息应该在方案病例报告表中注明，并采集在电子数据集中。这个信息可以被用来了解终止原因和患者是如何被纳入分析中的。

### c. 非劣效性边界

在NI试验中，在研究开始之前应选择适合统计假设的NI边界，因为一个边界并不适用于所有研究设计。申办方应该基于活性药物对照（药物方案的取代部分）对整体方案的贡献量的现有知识来证明边界（M1）的合理性。这种贡献

<sup>21</sup> 如果在初始计划疗程12周后证实患者缺乏HCV RNA，不管患者因何种原因在方案规定的疗程之前终止治疗，患者仍可被视为应答者。

<sup>22</sup> 需要根据年龄、人种和性别进行亚组分析，还要分析这些亚组是否需要调整剂量或给药间隔（21 CFR 314.50(d)(5)(v)和(vi)(a)）。

应该在类似人群中确定，与拟议的研究具有相似的随访时长。此外，NI 边界 (M2) 通常应该小于 M1，以保留与活性药物对照相比的临床重要作用。如果已批准药物的应答率为 95% 或更高，临床可接受的 NI 边界 (M2) 为 5% 或更少；否则如果已批准药物的 SVR 都低于 95%，申办方应与 DAVP 讨论 NI 边界的范围。对于 NI 检验，申办方应采用双侧 95% 置信区间，以进行多重比较或其他适当的检验程序。

可以在 NI 研究中评估 NI 和优效性，前提是首先进行 NI 比较，并且仅在 NI 被满足后才进行优效性评估。有关 NI 研究的更多信息，请参见 ICH E10 和行业指导原则草案 *非劣效性临床试验*<sup>23</sup>。

#### d. 缺失数据的处理

对于主要分析，如果患者的 12 周随访 HCV RNA 测量结果缺失并且患者已取得 SVR24，申办方可将此患者视为已取得 SVR。如果他或她在 12 周随访测量之前退出试验或者如果患者在计划的 12-和 24-周随访期结束时缺少 HCV RNA 数值，那么申办方应将该患者视为未取得 SVR12。

申办方应该尽一切努力，减少患者从试验中脱落。当脱落无法避免时，申办方应该解释缺失数据的原因，并尝试确定未完成方案患者的最终状态。排除有缺失数据或其他治疗后结果的患者分析可能会有失偏颇，因为未完成试验的患者与仍然留在试验中的患者可能在测量和未测量方式上大相径庭。

应该进行一系列敏感性分析，从而证明主要分析对终止和缺失数据不敏感。可以采用多种方法，对输入的 12 周随访的治疗后病毒学结果进行敏感性分析。例如，包括采用所有 12 周随访访视获得的治疗后最后一周就位的结果或者根据已获得的治疗后数据的总体结果将缺失数据百分比看作成功或失败，但不仅限于此。

我们建议申办方采集确认终止原因的具体数据（例如，进入另外一项提供很有前途的新治疗的机会、死亡或引起死亡的事件、疾病进展、不良事件、失访、撤回知情同意、不依从、妊娠、方案违反、没有终止或者不知道是否终止但是缺少最后一次访视数据）。应该对终止的深层次原因进行解释。例如，统计分析应该包括撤回知情同意或失访或因为不良事件而终止治疗的受试者数量。

#### e. 期中分析和数据监测委员会

如果进行期中（或无效）分析，这些分析应在统计分析计划（SAP）中进行规定，应该在 SAP 中注明期中分析的目的。

<sup>23</sup> 参见临床试验申办方指导原则 *临床试验数据监测委员会的建立和运行*。

SAP 应该包括保证期中分析并不会危及临床试验完整性的规定。在临床试验中，当考虑使用期中分析时，申办方应该参照 ICH E9。

对于 III 期临床试验，申办方应该考虑使用数据监测委员会，评价 CHC 的治疗，尤其是如果一个或多个治疗组有潜在的安全性问题。应该提供委员会成员组成和运作细节的详细章节，供审评<sup>24</sup>。

#### f. 统计分析计划

对于任何 IIb 期临床试验（旨在支持注册疗效的大型 II 期临床试验）或 III 期临床试验，我们建议申办方提供详细的 SAP。SAP 可以是单独的文件，也可以包含在方案中。应在方案定稿之后并且在破盲（如果可能的话）或进行任何分析之前尽快递交 SAP。SAP 应该包含终点排序、分析人群、要检验的统计假设的结构、分析方法和统计分析模型包括数学公式、显著性水平或  $\alpha$ -水平、多重比较和期中分析的  $\alpha$ -调整及任何计划分析协变量的详细信息。只要临床试验仍然保持盲态，申办方可以修改 SAP，但是，申办方应该认识到可能需要就数据访问和维持盲态完整性的适宜操作规程与 DAVP 进行详细的讨论。

SAP 应该前瞻性地确定分析要使用的协变量，另外，协变量的变量应该保持在最少数量并且仅限于预计会强烈影响结果的那些。

应该对治疗-按-地区和治疗-按-HCV 基因型/亚型相互作用进行研究并报告，以便评估疗效结果的一致性。如果在单个试验中包括了多个基因型，则应当在每个基因型内分别进行疗效分析，并且在每个基因型内应该包含有数量足以满足主要疗效分析的检验效力的患者。

### 10. 加速批准（第 H 分部分）的注意事项

加速批准，可依赖于可能预测临床获益的取代终点或中间临床终点<sup>25</sup>，但不适用于丙型肝炎的药物研发，因为在临床试验中用于完全批准的终点被认为是已知可预测临床获益的经验证的取代终点（SVR12）。

## C. 其他注意事项

### 1. 相关非临床安全性注意事项

单种 HCV DAA 的药理学/毒理学研发应遵循药物研发的现有指导原则<sup>26</sup>。

上文参考的 ICH 行业指导原则，M3（R2）适用于药品人体临床试验和上市

<sup>24</sup> 请参见临床试验申办方指导原则 *临床试验数据监测委员会的建立与运作*。

<sup>25</sup> 参见 FD&C Act 的 506(c)部分；21 CFR 第 314 部分，第 H 分部分。

<sup>26</sup> 参见 ICH 行业指导原则 M3（R2）适用于药品人体临床试验和上市批准的非临床安全性研究和 S6（R1）生物技术衍生药品的临床前安全性评价。

批准的非临床安全性研究，推荐进行非临床联合研究，以支持在药物研发早期中的联合药物临床试验。第 I.C. 部分，指导原则的适用范围，指出“在目前没有有效治疗的情况下正在研发适用于危及生命或严重疾病（如晚期癌症，耐药性艾滋病病毒感染和先天性酶缺乏性疾病）的药物也需要采用逐例方法来进行毒理学评价和临床研发，以优化和加速药物研发。”

对于预期相对于已批准联合治疗并没有优势（表现在疗效、耐受性、安全性、在特殊人群中的应用或者给药便利性）的新 HCV 药物组合（由两种或更多种研究药物组成），联合毒理学研究通常应作为 IND 的一部分提交，以便开展联合临床试验。然而，通常在毒理学研究的特定分支中不应同时测试两种以上的药物。应与 DAVP 讨论这些研究的设计。对于预期治疗选择有限或无治疗选择的患者或改善具严重发病风险的患者的应答率或预期相对于已批准治疗有实质性改善的 DAA 组合，FDA 认为，在所有以下情况适用的情况下，这些组合的益处可超出上述联合毒理学研究的潜在风险：

- 个体药物的潜在脱靶效应的作用机制或体外数据没有暗示具有严重性质的加和或协同毒性的可能性。
- 在动物或人类中对个体药物的吸收、分布、代谢和排泄的研究显示，无难以处理的相互作用（一种不能用剂量调整来解决）或组合的严重毒性的可能性。
- 个体药物的毒理学研究（至少 3 个月的持续时间）表现出针对预期临床剂量或暴露的实质性安全性边界。
- 接受个体药物的健康志愿者或 HCV 感染患者的 I 期临床数据显示没有实质性或难以管理的安全性问题。I 期数据应至少包括单剂量和多剂量 PK 和安全性试验。鼓励从 I 期和 II 期试验中获得额外的安全性数据，如果一种或多种药物存在潜在的严重安全性风险，则可能需要这些数据。
- 动物毒理学研究以及 I 期和 II 期临床数据显示，各药物没有重叠毒性。
- 有临床意义的基于 PK 的药物相互作用被认为是不可能的，或者可以通过剂量调整来可靠管理，使之不超过基于个体药物暴露的安全性边界。

在考虑了上述要点后，申办方可以首先在初次接受治疗或有剩余治疗选择的 HCV 感染患者中评估这些药物组合（在 I 期和 II 期试验中）。在开展对初次接受治疗的患者（或有已批准剩余治疗选择的患者）的初始试验已经帮助明确最有效的剂量之后，可以研究具有很少或没有剩余选择的患者。这种方法有助于确保没有剩余治疗选择的患者不会暴露于可能会严重危害他们取得 SVR 的机会的次优

剂量或组合。

健康志愿者或早期 CHC 患者的联合试验不应是首次人体试验，除非药物不能单独给药以及除非联合毒理学研究已经完成。我们建议在设计此类研究时参考 ICH 指导原则（即 ICH M3（R2））。

通常不需要对试验性 DAA 加已批准的 DAA、IFN 或 RBV 进行非临床联合研究。因此，除非来自试验性 DAA 的非临床研究的数据表明与已批准的治疗药物存在严重的协同毒性可能性，否则不能进行联合毒性研究。

申请人在递交初始 NDA 时可以选择一起提交致癌性研究。根据联邦食品、药品和化妆品法案第 505（o）（3）部分<sup>27</sup>，申请人如果不选择这样做，可能需要同上市后研究一起提交致癌性研究。一般认为，在针对临床适应症的 HCV DAA 治疗持续时间不低于 24 周时，申请人应进行致癌性研究。

## 2. 药代动力学/药效动力学注意事项

### a. 药代动力学/药效动力学评估

在 HCV 感染患者中进行的试验应该包括所有患者的药代动力学和药物暴露量（例如  $C_{min}$ 、 $C_{max}$  或曲线下面积）与病毒学成功间的关系及毒性评估。

在描述试验药物药代动力学的整个研发过程中，申办方可以采用密集和稀疏采样的组合。例如，在单药治疗试验的早期阶段，应该执行密集采样计划。然而，在较长期的试验中，可能无法实行密集采样计划。或者，可以将这些试验的稀疏采样和早期试验的密集 PK 数据相结合，进行分析。在关键病毒学评估时间点，应该获得稀疏的 PK 样品，例如第 4、12 和 24 周。如果在治疗过程中提前出现关键病毒学评估（例如，第 1 周或第 2 周），可能需要提前进行 PK 采样。然后，可以对这些数据进行相应人群的 PK 分析。记录给药时间和血浆采样时间非常重要。

申办方可以使用下面两大类方法来描述试验药物暴露量和病毒动力学或病毒学成功间的关系，取决于研发阶段和分析目的。这两种方法应解释相关病毒亚型间应答的差异，并允许探索相关的协变量。在评价治疗方案间的差异时，这些分析应该考虑病毒学复发和试验药物的耐药性发展。如果适用，应该使用开发的暴露量-反应关系来支持后续临床试验的推荐剂量和疗程。

1. 为了帮助涉及剂量、持续时间、治疗方案选择和人群的 IIb 期或 III 期临床试验设计，将药物浓度和病毒动力学联系起来的方法最合适。

<sup>27</sup> 还可参见行业指导原则上市后研究和临床试验-联邦食品、药品和化妆品法案第 505（o）（3）部分的履行。

2. 如果能够获得足够的 SVR12 数据, 可以使用将病毒学成功的患者比例与相应的暴露变量 (如  $C_{\min}$  或曲线下面积) 相关联的简化分析来支持有效性的证据以及说明剂量选择的依据。

暴露-反应安全性分析应该考虑常见的不良事件、对试验药物来说唯一的毒性和不太常见但是严重的事件, 从而确定该药物是否安全。适宜的暴露参数和建模方法取决于试验药物和毒性。

#### b. 特殊人群

我们强烈鼓励在药物研发过程中尽早在肾功能损伤和肝功能损伤的患者中进行 PK 评价, 以便告知告知是否需要调整剂量, 使得这些患者可以入组 II 期和 III 期临床试验, 视情况而定。一般来说, 建议这些研究与最终方案而不是单独的组分一起进行。与试验设计和数据分析有关的具体建议可见于相关的 FDA 临床药理学指导原则。

### 3. 临床病毒学注意事项

#### a. HCV RNA 评估和数据报告

对于抗病毒活性和疗效试验, 应该采用敏感且特异性的定量分析方法测量 HCV RNA 水平。临床试验方案应该描述要使用的 HCV RNA 分析方法, 包括分析性能特征的简要描述。方案或研究报告应该包括实施 HCV RNA 评估的实验室名称和地址 (例如, 中心实验室或分析供应商)。

对于临床试验方案、研究报告和 HCV RNA 数据集, 应该使用清晰一致的语言来描述低水平 HCV RNA 结果, 应该按照 FDA 批准的分析包说明书中的描述, 遵循报告 HCV RNA 水平的指导原则。尤其是, 检测到但是低于定量下限 (LLOQ) 的 HCV RNA 水平应该报告为 “<{LLOQ, 单位: IU/mL}检测到”, 未检测到的 HCV RNA 水平应该报告为 “未检测到目标” 或 “HCV RNA 未检测到”。不建议使用大于或小于检测限 (分别为 “>LOD” 或 “<LOD”) 这样的术语, 即使验证的分析检测限 (LOD) 和 LLOQ 相等, 因为低于 LOD 的 HCV RNA 水平仍然有一定的频率可被检测到, 这取决于 HCV RNA 的实际浓度。

对于研究终点或治疗决策制定来说, 检测到/未检测到 HCV RNA 截断点可能会存在一些疑问, 因为在分析验证定量范围内其重复性天生不如 HCV RNA 截断点。因此, 对于治疗无效规则和研究终点, 包括 SVR、病毒学复发和病毒学突破, 鼓励申办方采用分析 LLOQ (或其他定量 HCV RNA 阈值, 如适用) 作为 HCV RNA 截断点。与病毒学复发和治疗史有关的术语和定义还可参见附录 A。

## b. HCV 基因型/亚型测定

应该使用与 HCV 基因分型/亚型鉴定参考方法 (Smith, Bukh, et al. 2014) 准确度相当的经验证的分析方法来进行 HCV 基因型或亚型筛选和患者的随机化; 建议使用 FDA 批准的分析方法。临床试验方案应该描述所使用的 HCV 基因型/亚型分析方法, 包括对性能特征分析的简要描述。应该避免使用只基于 HCV 基因组 5'-非编码区核苷酸序列分析的基因分型/亚型分析方法 (或历史数据), 因为其区别 HCV 基因型以及 1a 和 1b 亚型的性能较差 (Chevaliez, Bouvier-Alias, et al., 2009)。用于 HCV 基因型/亚型测定的临床分析方法可能不能解决除 1a 和 1b 之外的 HCV 亚型。因此, 对于非 1 型基因型的 HCV 感染患者, 应当根据参考方法 (Smith, Bukh, et al. 2014) 或药物靶序列的系统发生分析来进行回顾性分析, 以鉴定 HCV 亚型。

## c. 耐药性分析

对于疗效试验, 应该对未取得 SVR 的受试者进行耐药性检测。治疗中出现的基因型和表型耐药性分析应该关注使用尚在研究药物的受试者所采集的样品; 如果治疗过程中的 HCV RNA 水平尚不足以用于分析, 则应该对首个获得的具有适当 HCV RNA 的随访样品进行分析。在治疗过程中或随访样品中而不是在基线样品中, 目标基因组区域氨基酸编码序列出现的任何变化, 包括混合物, 均应报告为治疗期间有进展。还应报告对来自基线混合物的取代的富集; 在对治疗过程中出现的耐药性进行分析时, 如何对待这些数据可能取决于临床试验设计和核苷酸测序方法。对于早期单药治疗试验中的所有患者, 应该对治疗过程中出现的耐药性进行类似的分析。

应该对来自临床试验患者的治疗前样品进行分析, 以鉴别 DAA 靶基因中的 HCV 基因多态性, 并且应当评估 HCV 基因多态性对治疗应答的影响。这些分析应该考虑试验性 DAA 以及任何在组合中被评估的背景 DAA。应该在全部研究人群以及特别在美国研究患者中确定携带可检测的耐药性相关多态性的 HCV 人群 的流行率。

应对治疗终止或随访时具有可检测的耐药性相关取代的受试者进行延长周期的随访, 至少到治疗终止后 1 年或直到开始其他的 HCV 治疗, 以便评估耐药性相关取代的持续性。应对入组 I 期和 II 期临床试验的受试者进行耐药性相关取代的潜在持续性表征, 从而到完成 III 期临床试验时获得初步的长期随访数据。基因分型方法应该能够评估野生型病毒株自然生长期间的耐药株数量。

既往暴露于相同类别或其他类别 DAA 但是目标病毒株相同的患者的 DAA 治疗方案的临床试验应该包括探索既往 DAA 暴露疗效影响的计划, 考虑既往

DAA 暴露的持续时间、距离既往 DAA 暴露的时间以及 DAA 耐药性相关取代的检测。对于在这些受试人群中进行的初步概念验证研究，鼓励申办方使用敏感并且定量的基因型耐药性分析方法来表征基线时 DAA 耐药突变株的相对和绝对数量，并显示这些异常结果与治疗结果的关系。这些分析的结果可应用于指导后续试验的设计；例如，内含物是否应基于 DAA 耐药性病毒群体的检测。

应该对临床试验中观察到的病毒耐药性相关的多态性或取代进行表型评价，通过采用合适的细胞培养和/或生物化学分析，在 HCV 基因组中引入变化并确定药物被赋予的敏感性变化倍数。申办方应该考虑对 HCV 复制或来源于治疗患者的病毒进行表型分析，尤其是在怀疑耐药性但是治疗中出现的基因型耐药性模式尚不清楚的情况下。应该报告基于 EC<sub>50</sub> 和 EC<sub>90</sub>（或 EC<sub>95</sub>）的抗病毒活性的变化倍数。因为耐药性途径可能非常复杂，并且很多因素可能会影响治疗患者的药物耐药性，未观察到特定氨基酸取代所赋予的 HCV 敏感性的表型下降并不一定能够排除取代在 HCV 药物耐药性中的作用。

由于核苷酸测序技术和数据标准正在不断发展，申办方应该与 DAVP 协商有关组织和提交药物耐药性数据集的当前建议。

#### 4. 拓展性应用注意事项

通过 21 CFR 312.310、312.315 或 312.320 下的拓展性应用，部分不能使用已批准的治疗或者对已批准的治疗没有反应并且有重大肝脏疾病进展风险的 HCV 感染患者可能能够寻求到试验药物或获批前药物的治疗。在生成足够的临床试验数据来研发一个符合 21 CFR 312.320 的要求的治疗方案（包括计划给药）时，DAA 的治疗 IND 或治疗方案可能是合适的。理想的情况下，应该在 III 期临床试验完全入组或良好进行中之后进行治疗 IND 或方案的递交，这样就可避免干扰 III 期药物研发。在 III 期临床试验已经完成，分析、递交并由 FDA 进行审评时，治疗 IND 或方案可以提供试验药物的应用。或者，个别患者和中等规模患者人群拓展性应用也许是可能的。与 III 期临床试验期间或之后的更广泛人群的治疗 IND/方案形成对照，个体患者和中等规模患者人群的拓展性应用可能发生在药物研发的早期。

历史上，治疗 HIV 感染的拓展性应用计划允许许多患者获得拯救生命的药物。然而，对于有些人来说，试验药物的拓展性应用引起了相当于连续单药治疗和多药耐药性的出现。因为 CHC 治疗需要多药以达到 SVR 和减少对一种药物或药物类别的耐药性的出现，包括两种或两种以上试验药物的拓展性应用计划或允许多个拓展性应用计划同时共同入组是可取的，尤其是对难以治疗的人群来说。但是，应该支持通过多种试验药物的拓展性应用的治疗使用，通过：

**包含不具约束力的建议**

草案-非执行版本

- 描述潜在的基于 PK 的药物相互作用和潜在的重叠毒性的数据和基本原理；支持必要时可进行剂量调整的数据
- 提示潜在的相加或协同作用并且重叠耐药性无或非常小的信息

通过治疗方案中多种试验药物的拓展性应用支持治疗应用所需的数据，请参见第 III.A.2.部分 I 期和 II 期临床研发的一般注意事项。

## 术语缩写

CC	细胞毒性浓度
CHC	慢性丙型肝炎
CKD	慢性肾脏疾病
DAA	直接作用抗病毒药
DNA	脱氧核糖核酸
EC	有效浓度
HCC	肝细胞癌
HCV	丙型肝炎病毒
HCV RNA	丙型肝炎病毒核糖核酸
HIV	人类免疫缺陷病毒
IFN	干扰素
IU	国际单位
LLOQ	定量限下限
LOD	检测限
mL	毫升
NI	非劣效性
Peg	聚乙二醇化
PK	药代动力学
RBV	利巴韦林
RNA	核糖核酸
SAP	统计分析计划
SVR	持续病毒学应答
SVR4	停止治疗后 4 周的持续病毒学应答
SVR12	停止治疗后 12 周的持续病毒学应答
SVR24	停止治疗后 24 周的持续病毒学应答

## 参考文献

Afdhal, N, KR Reddy, DR Nelson, E Lawitz, SC Gordon, E Schiff, R Nahass, R Ghalib, N Gitlin, R Herring, J Lalezari, ZH Younes, PJ Pockros, AM Di Bisceglie, S Arora, GM Subramanian, Y Zhu, H Dvory-Sobol, JC Yang, PS Pang, WT Symonds, JG McHutchison, AJ Muir, M Sulkowski, and P Kwo, 2014, Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection, *N Engl J Med*, April 17;370(16):1483-93.

Arase, Y, K Ikeda, F Suzuki, Y Suzuki, S Saitoh, M Kobayashi, N Akuta, T Someya, R Koyama, T Hosaka, H Sezaki, M Kobayashi, and H Kumada, 2007, Long-Term Outcome After Interferon Therapy in Elderly Patients With Chronic Hepatitis C, *Intervirology*, 50(1):16-23.

Armstrong, GL, A Wasley, EP Simard, GM McQuillan, WL Kuhnert, and MJ Alter, 2006, The Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in the United States, 1999 through 2002, *Ann Intern Med.*, May 16;144(10):705-14.

Arnold, JJ, SD Sharma, JY Feng, AS Ray, ED Smidansky, ML Kireeva, A Cho, J Perry, JE Vela, Y Park, Y Xu, Y Tian, D Babusis, O Barauskus, BR Peterson, A Gnatt, M Kashlev, W Zhong, and CE Cameron, 2012, Sensitivity of Mitochondrial Transcription and Resistance of RNA Polymerase II Dependent Nuclear Transcription to Antiviral Ribonucleosides, *PLoS Pathog*, 8(11):e1003030.

Backus, LI, D Boothroyd, B Phillips, P Belperio, J Halloran, and L Mole, 2011, A Sustained Virologic Response Reduces Risk of All-Cause Mortality in Patients With Hepatitis C, *Clin Gastroenterol Hepatol*, June 9;(6):509-516.

Braks, RE, N Ganne-Carrie, H Fontaine, J Paries, V Grando-Lemaire, M Beaugrand, S Pol, and JC Trinchet, 2007, Effect of Sustained Virological Response on Long-Term Clinical Outcome in 113 Patients With Compensated Hepatitis C-Related Cirrhosis Treated By Interferon Alpha and Ribavirin, *World J Gastroenterol*, Nov 14;13(42):5648-53.

Bruno, S, T Stroffolini, M Colombo, S Bollani, L Benvegnù, G Mazzella, A Ascione, T Santantonio, F Piccinino, P Andreone, A Mangia, GB Gaeta, M Persico, S Fagioli, PL Almasio, and Italian Association of the Study of the Liver Disease, 2007, Sustained Virological Response to Interferon-Alpha Is Associated With Improved

Outcome in HCV-Related Cirrhosis: A Retrospective Study, *Hepatology*, Mar;45(3):579-87.

Butt, AA, X Wang, and LF Fried, 2011, HCV Infection and the Incidence of CKD, *Am J Kidney Dis*, 57(3):396-402.

Casey, L and W Lee, 2013, Hepatitis C Virus Therapy Update 2012, *Curr Opin Gastroenterol*, May 29(3): 243-9.

Chen, J, J Florian, W Carter, RD Fleischer, TS Hammerstrom, PR Jadhav, W Zeng, J Murray, and D Birnkrant, 2013, Earlier Sustained Virologic Response End Points for Regulatory Approval and Dose Selection of Hepatitis C Therapies, *Gastroenterology*, Mar (pub ahead of print).

Chevaliez, S, M Bouvier-Alias, R Brillet, and JM Pawlotsky, 2009, Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Subtype Identification in New HCV Drug Development and Future Clinical Practice, *PLoS One*, Dec 8;4(12):e8209.

Coelmont, L, J Paeshuyse, MP Windisch, E De Clercq, R Bartenschlager, and J Neyts, 2006, Ribavirin Antagonizes the In Vitro Anti-Hepatitis C Virus Activity of 2'-C-methylcytidine, the Active Component of Valopicitabine, *Antimicrob Agents Chemother*, Oct;50(10):3444-6.

Fabrizi, F, V Dixit, and P Messa, 2012, Impact of Hepatitis C on Survival in Dialysis Patients: A Link With Cardiovascular Mortality?, *J Viral Hepat*, 19:601-7.

Fabrizi, F, P Martin, V Dixit, S Bunnapradist, and G Dulai, 2005, Hepatitis C Virus Antibody Status and Survival After Renal Transplantation: Meta-Analysis of Observational Studies, *Am J Transplant*, 5:1452-61.

Fabrizi, F, P Martin, V Dixit, and P Messa, 2011, Combined Antiviral Therapy of Hepatitis C Virus in Dialysis Patients: Meta-Analysis of Clinical Trials, 2011, *J Viral Hepatitis*, 18:263-69.

Finelli, L, JT Miller, JI Tokars, MJ Alter, and MJ Arduino, 2005, National Surveillance of Dialysis-Associated Diseases in the United States, *Seminars in Dialysis*, 18(1):52-61.

Gane, EJ, 2008, The Natural History of Recurrent Hepatitis C and What Influences This, *Liver Transpl.*, Suppl2: S36-44.

Ge, D, J Fellay, AJ Thompson, JS Simon, KV Shianna, TJ Urban, EL Heinzen, P Qiu,

AH Bertelsen, AJ Muir, M Sulkowski, JG McHutchison, and DB Goldstein, 2009, Genetic Variation in IL28B Predicts Hepatitis C Treatment-Induced Viral Clearance, *Nature*, 461:399-401.

Gower, E, C Estes, S Blach, K Razavi-Shearer, and H Razavi, 2014, Global Epidemiology and Genotype Distribution of the Hepatitis C virus Infection, *J. Hepatol.*, 61(1 Suppl):S45-57.

Harrington, PR, W Zeng, and LK Naeger, 2012, Clinical Relevance of Detectable but Not Quantifiable Hepatitis C Virus RNA during Boceprevir or Telaprevir Treatment, *Hepatology*, Apr;55(4):1048-57.

Hepburn, MJ, LM Hepburn, NS Cantu, MG Lapeer, and EJ Lawitz, 2004, Differences in Treatment Outcome for Hepatitis C Among Ethnic Groups, *Am J Med*, Aug 1;117(3):163-8.

Imai, Y, S Kawata, S Tamura, I Yabuuchi, S Noda, M Inada, Y Maeda, Y Shirai, T Fukuzaki, I Kaji, H Ishikawa, Y Matsuda, M Nishikawa, K Seki, and Y Matsuzawa, 1998, Relation of Interferon Therapy and Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis C, Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group, *Ann Intern Med*, Jul 15;129(2):94-9, PMID: 9669992.

Klevens, MR, J Dale, RJ Hu, and S Homberg, 2012, Evolving Epidemiology of Hepatitis C Virus in the United States, *Clinical Infectious Diseases*, 55(S1):S3-9.

Kwong, AD, I Najera, J Bechtel et al., 2011, Sequence and Phenotypic Analysis for Resistance Monitoring in Hepatitis C Virus Drug Development: Recommendations from the HCV DRAG, *Gastroenterology*, Mar;140(3):755-60.

Ly, KN, J Xing, RM Klevens, RB Jiles, JW Ward, and SD Holmberg, 2012, The Increasing Burden of Mortality from Viral Hepatitis in the United States Between 1999 and 2007, *Ann Intern Med.*, Feb 21;156(4):271-8.

Manos, MM, WK Zhao, VA Shvachko, N Volkova, CP Quesenberry, Viral Hepatitis Registry, and Kaiser Permanente Division of Research, Oakland, CA, 2009, Long Term Outcomes in Patients Treated With Peg-Interferon/Ribavirin Therapy for Hepatitis C: The Substantial Effect of Sustained Viral Response (SVR) on Liver Disease, Mortality and Diabetes, 13th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Abstract PL-3.

Marroquin, LD, J Hynes, JA Dykens, JD Jamieson, and Y Will, 2007, Circumventing

the Crabtree Effect: Replacing Media Glucose with Galactose Increases Susceptibility of HepG2 Cells to Mitochondrial Toxicants, *Toxicol. Sci*, 97(2):539-47.

Momper, JD, Y Mulugeta, and DJ Green, 2013, Adolescent Dosing and Labeling Since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, *JAMA Pediatr.*, 167:926-932.

Okanoue, T, Y Itoh, M Minami, S Sakamoto, K Yasui, M Sakamoto, K Nishioji, Y Murakami, and K Kashima, 1999, Interferon Therapy Lowers the Rate of Progression to Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C but not Significantly in an Advanced Stage: A Retrospective Study in 1148 Patients, *Viral Hepatitis Therapy Study Group, J Hepatol*, Apr;30(4):653-9, PMID: 10207807.

Poordad, F, JP Bronowicki, SC Gordon, S Zeuzem, IM Jacobson, MS Sulkowski, T Poynard, TR Morgan, C Molony, LD Pedicone, HL Sings, MH Burroughs, V Sniukiene, N Boparai, VS Goteti, CA Brass, JK Albrecht, BR Bacon, and SPRINT-2 AND RESPOND-2 Investigators, 2012, Factors that Predict Response of Patients with HCV Infection to Boceprevir, *Gastroenterology*, May 21 (Epub ahead of print).

Rong, L, H Dahari, RM Ribeiro, and AS Perelson, 2010, Rapid Emergence of Protease Inhibitor Resistance in Hepatitis C Virus, *Science Translational Medicine*, May 5;2(30):30ra32.

Shiratori, Y, Y Ito, O Yokosuka, F Imazeki, R Nakata, N Tanaka, Y Arakawa, E Hashimoto, K Hirota, H Yoshida, Y Ohashi, M Omata, and Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group, 2005, Antiviral Therapy for Cirrhotic Hepatitis C: Association With Reduced Hepatocellular Carcinoma Development and Improved Survival, *Ann Intern Med*, Jan 18;142(2):105-14, PMID: 15657158.

Simmons, B, J Saleem, K Heath, G Cooke, and A Hill, 2015, Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected with Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virologic Response, *CID*, 61:730-740.

Singal, AG, M Volk, D Jensen, et al., 2010, A Sustained Viral Response Is Associated with Reduced Liver Related Morbidity and Mortality in Patients with Hepatitis C Virus, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8:280-288.

Smith, DB, J Bukh, C Kuiken, AS Muerhoff, CM Rice, JT Stapeleton, and P Simmonds, 2014, Expanded Classification of Hepatitis C Virus into 7 Genotypes and

67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource, Hepatology, 59(1):318-327.

Snoeck, E, P Chanu, M Lavielle, P Jacqmin, EN Jonsson, K Jorga, T Goggin, J Grippo, NL Jumbe, and N Frey, 2010, A Comprehensive Hepatitis C Viral Kinetic Model Explaining Cure, Clin Pharmacol Ther, Jun;87(6):706-13, Epub 2010 May 12.  
Sulkowski, MS, 2008, Viral Hepatitis and HIV Coinfection, J Hepatol, Feb;48(2):353-67.

Terrault, NA and DB Adey, 2007, The Kidney Transplant Recipient With Hepatitis C Infection: Pre- and Posttransplantation Treatment, Clin J Soc Nephrol, 2:563-75.

Veldt, BJ, EJ Heathcote, H Wedemeyer, J Reichen, WP Hofmann, S Zeuzem, MP Manns, BE Hansen, SW Schalm, and HL Janssen, 2007, Sustained Virologic Response and Clinical Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Fibrosis, Ann Intern Med, 147:677-684.

Yoshida, H, Y Arakawa, M Sata, S Nishiguchi, M Yano, S Fujiyama, G Yamada, O Yokosuka, Y Shiratori, and M Omata, 2002, Interferon Therapy Prolonged Life Expectancy Among Chronic Hepatitis C Patients, Gastroenterology, Aug;123(2):483-91.

Yoshida, H, Y Shiratori, M Moriyama et al., 1999, Interferon Therapy Reduces the Risk for Hepatocellular Carcinoma: National Surveillance Program of Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C in Japan, IHIT Study Group, Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy, Ann Intern Med, Aug 3;131(3):174-81.

Zeuzem, S, V Soriano, T Asselah, JP Bronowicki, AW Lohse, B Mullhaupt, M Schuchmann, M Bourliere, M Buti, S Roberts, E Gane, JO Stern, G Kukulj, L Dai, WO Bocher, and FJ Mensa, 2012, SVR4 and SVR12 with an Interferon-Free Regimen of BI 201335 and BI 207127, +/- Ribavirin, in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype-1 HCV Infection: Interim Results of SOUND-C2, EASL International Liver Congress, Abstract 101.

## 附录 A：研究人群术语和治疗应答定义

考虑要点：

表 A 包括了记录既往治疗史和应答（即临床试验入选标准）的推荐术语和定义。

- 定义中存在一些灵活性可能是合适的，尤其是在表格中显示的详细程度通常是不可用时。
- Peg-IFN 指聚乙二醇化干扰素产品。
- 对于既往治疗史，可以考虑使用多个术语来记录多轮治疗的应答，视情况而定。如果每名患者只能使用一个术语，优先考虑以 DAA 为基础的最近治疗。
- 关于所有既往药物/类别经历的具体详细信息，应作为方案指定的数据采集部分注明。

表 A：治疗史的推荐的术语和定义

初治	所有抗-HCV 治疗初治
仅有 P/R 经历*	既往 P/R 治疗未取得 SVR，并且从未接受过 HCV DAA。
有 DAA 经历	既往在任何情况下接受过 HCV DAA 治疗（例如，不含 IFN 或含 IFN 的治疗）。可以根据具体的 DAA 或 DAA 类别的经历或通过既往的应答类型（例如，病毒学突破或复发）进一步对患者进行亚分类。

\*P/R=peg-IFN/RBV

表 B: 应答/无应答的推荐方案定义

<b>SVR (X)</b>	在治疗终止后 X 周时, HCV RNA <LLOQ
<b>治疗过程中病毒学失败</b>	在治疗结束时, HCV RNA $\geq$ LLOQ。例如, 可以包括出现病毒学突破 (经验证的或未经验证的) 或符合治疗过程中病毒学无效规则的患者。
<b>病毒学突破</b>	治疗过程中病毒学失败的亚分类。证实治疗过程中 HCV RNA 从最低升高到 $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL, 或者如果 HCV RNA 之前下降到 <LLOQ (检出或未检出), 证实 HCV RNA 升高到 $\geq$ LLOQ。
<b>病毒学复发</b>	在治疗结束时, HCV RNA <LLOQ, 但随访期间的 HCV RNA 可被定量化 ( $\geq$ LLOQ); 可包括出现晚期病毒学复发且取得主要 SVR 终点的患者。
<b>非病毒学失败</b>	未取得 SVR 并且不符合任何病毒学失败标准 (例如, 不良事件、失访)。