

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2014.11.017

· 综述 ·

## 慢性丙型肝炎直接抗病毒药物临床试验的有效性和安全性研究 ——美国 FDA 和欧洲 EMA 指南解读

### Efficacy and safety of developing direct-acting antiviral agents for treatment of chronic hepatitis C: guidance from FDA and EMA

易盼盼(YI Pan-pan)<sup>1</sup>, 戴菱菱(DAI Ling-ling)<sup>2</sup>, 徐平声(XU Ping-sheng)<sup>2</sup>, 范学工(FAN Xue-gong)<sup>1</sup>

(1 中南大学湘雅医院感染病科 病毒性肝炎湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410008; 2 中南大学湘雅医院药物 I 期临床试验研究室, 湖南 长沙 410008)

(1 Key Laboratory of Viral Hepatitis of Hunan Province, Central South University, Xiangya Hospital, Changsha 410008, China; 2 Phase I Clinical Trial Center of Xiangya Hospital, Central South University, Xiangya Hospital, Changsha 410008, China)

[关键词] 直接抗病毒药物; 丙型肝炎; 干扰素; 病毒学应答; 临床试验

[中图分类号] R512.6<sup>+</sup>3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2014)11-0698-04

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是一个重要的全球健康问题,起病隐匿,慢性化程度高,是导致肝硬化和肝癌的最主要病因。直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)较聚乙二醇干扰素 $\alpha$ (pegylated interferon, peg-IFN)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)治疗方案可获得更高的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率,并可缩短治疗时间,前景良好。DAAs 新药开发将成为未来抗 HCV 治疗研究的趋势。2009 年,欧洲药物管理局(European Medicines Agency, EMA)颁布的《慢性丙型肝炎直接抗病毒药物治疗的临床评价指南》和 2013 年 10 月美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)新发布的《抗丙型肝炎病毒的直接抗病毒药物临床药物研究指南》为 DAAs 临床试验的有效性和安全性研究提供了指导性建议,如人群纳入、研究方案、研究设计、研究终点、药物安全性等,另外还对肝功能失代偿者、肝移植患者、人免疫缺陷病毒(HIV)/HCV 共同感染者等特殊人群的药物治疗提出了特别要求,这些内容有助于指导 DAAs 临床试验设计。

#### 1 背景

目前,慢性 HCV 感染的标准治疗方案(standard of care, SOC)是 peg-IFN 联合 RBV<sup>[1]</sup>。但 SOC 存在毒性大、持续病毒学应答率低等问题<sup>[2]</sup>, DAAs 的出现缩短了抗病毒治疗时间,提高了应答率,对部分基因型可实现无干扰素治疗,DAAs 的研究及应用将成为抗 HCV 治疗的未来趋势<sup>[3-4]</sup>。DAAs 包括 NS3/4A 蛋白酶抑制剂、NS5A 蛋白抑制剂、NS5B 聚合酶抑制剂等。目前已有蛋白酶抑制剂 telaprevir、boceprevir 和 simeprevir 及 NS5B 聚合酶抑制剂 sofosbuvir 先后上市。

由于 DAAs 新药研究展现出了良好前景<sup>[4]</sup>,2009 年,EMA 颁布的《慢性丙型肝炎直接抗病毒药物治疗的临床评价指南》(Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C)和美国 FDA 2013 年发布的《抗丙型肝炎病毒的直接抗病毒药物临床药物研究指南》(Guidance for industry: Chronic hepatitis C virus infection: developing direct-acting antiviral agents

[收稿日期] 2014-09-17

[基金项目] 国家重大新药创制专项(2012ZX09303014)

[作者简介] 易盼盼(1985-),女(汉族),湖南省洪江市人,医师,主要从事肝病与免疫学研究。

[通信作者] 范学工 E-mail: xgfan@hotmail.com

for treatment)均对 DAAs 临床试验过程中的安全性、有效性研究及特殊注意事项等内容提供了指导性建议<sup>[5-6]</sup>。因有效性和安全性研究是药物临床试验的主要内容和主要研究目的之一,因此本文在解读时主要介绍指南中的这两部分内容,为 DAAs 药物研究提供参考意见。

## 2 DAAs 新药临床试验有效性研究

### 2.1 有效性指标

FDA 指南及 EMA 指南中推荐的有效性评价指标包括主要终点和次要终点。由于临床研究<sup>[1,7]</sup>发现,获得 SVR 后,HCV 再活动、进展为肝硬化或肝细胞癌的风险降低,因此两个指南中均推荐将 SVR 作为 DAAs 新药研发的主要终点<sup>[5-6]</sup>。在众多 SVR 的指标中,EMA 推荐将

SVR24(治疗后随访 24 周,HCV RNA 水平检测不到)作为研究终点,但近年来的研究<sup>[8]</sup>显示,SVR12(治疗后随访 12 周,HCV RNA 水平检测不到)与 SVR24 具有高度一致性,SVR12 预测 SVR24 的敏感性和特异性分别为 99.00%、98.00%,因此 FDA 指南中指出,SVR12 同样可作为主要的研究终点<sup>[5]</sup>,但该结果尚缺乏大量临床数据的验证,仍待进一步评估,因此在新药临床试验中最好同时收集 SVR12 和 SVR24 的数据。

次要终点包括生化学应答(即转氨酶降至正常),以及治疗过程中的病毒学应答,如快速病毒学应答、早期病毒学应答、延长的快速病毒学应答和治疗终点应答等指标(详见表 1)也被推荐用来协助判断治疗时间和预测 SVR<sup>[5-6]</sup>。

表 1 慢性 HCV 感染抗病毒治疗的病毒学应答情况

病毒学应答指标	定义
快速病毒学应答(rapid virologic response, RVR)	治疗第 4 周,HCV RNA 检测不到
早期病毒学应答(early virologic response, EVR)	治疗第 12 周时,HCV RNA 下降 $\geq 2$ lg
延长的快速病毒学应答(extended rapid virologic response, eRVR)	治疗第 4 周至第 12 周,HCV RNA 检测不到
治疗终点应答(end of treatment response, ETR)	治疗结束时,HCV RNA 转阴
持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)	治疗结束后随访几个月,HCV RNA 仍为阴性
无应答(non-response),包括部分应答	治疗结束时仍能检测出 HCV RNA
复发(relapse)	治疗结束时 HCV RNA 阴性,停药后 HCV RNA 再次被检出
突破(breakthrough)	治疗期间曾出现 HCV RNA 低于检测下限,但继续治疗,HCV RNA 又可被检出

## 2.2 有效性研究设计要点

### 2.2.1 I 期临床试验中的有效性研究

I 期临床试验可对药物的有效性进行初步探索。FDA 指南中指出,受试人群方面,Ia 期研究主要为 HCV 阴性健康受试者,也可选择少数 HCV 感染者;Ib 期研究通常为未经治疗的、肝纤维化程度轻且无明显合并症的 HCV 感染者,根据研究目的,可另设队列纳入经治的 HCV 感染者。指南强调 I 期研究的有效性指标为短期的抗病毒数据,即 HCV RNA 水平下降情况。NS3/4 蛋白酶抑制剂 TMC435 的 I 期临床研究符合 FDA 指南要求,该研究对健康受试者分别给予不同剂量单剂 TMC435 或安慰剂,并进一步观察了不同给药频率、连续给药 5 d 的药代动力学的特征;另外纳入 6 例基因 1 型(genotype 1, GT1) HCV 感染患者观察了连续用药 5 d 的有效性,结果显示,所有受试者中均观察到了 $>3$  lg IU/mL 的 HCV RNA 水平降低,治疗期间及治疗后的前 3 天内未观察到病毒学反弹<sup>[9]</sup>。

### 2.2.2 II 期和 III 期临床试验中的有效性研究

关

于 II 期和 III 期药物临床试验,FDA 指南根据研究方案中是否含有干扰素,分别介绍了不同研究方案的有效性研究设计要点。

#### 2.2.2.1 在无 DAAs 治疗史的 HCV 感染者中进行的无干扰素研究

对无 DAAs 治疗史的 HCV 感染者进行无干扰素的研究时,更新的 FDA 指南提出,研究方案建议采用一个或多个 DAAs 联合或不联合 RBV 的形式,试验设计建议选择安慰剂进行对照试验设计,受试人群可以是无干扰素治疗史或有干扰素治疗史的 HCV 感染者,后者包括对干扰素无应答、部分应答或病毒复发者。疗效评价指标如前所述,指南推荐 SVR12 作为主要终点,但仍需收集 SVR24 的疗效数据,进一步确定 SVR12 作为病毒学治愈预测指标的可靠性。另外,在有效性分析时,应根据 HCV 基因型/基因亚型、病毒载量、IL28B 基因型以及其他可能对治疗效果有显著影响的指标进行分层分析。目前进入 III 期临床研究的 VALENCE 研究采用了单一 DAA sofosbuvir 联合 RBV 的研究方案,纳入了无 DAAs 治疗史的 GT2

型和 GT3 型 HCV 感染患者,设置安慰剂 + RBV 为对照组,结果显示,GT2 型和 GT3 型患者 SVR12 获得率分别为 93.00%、85.00%<sup>[10]</sup>。

2.2.2.2 在无 DAAs 治疗史的 HCV 感染者中进行的含干扰素研究 对于在无 DAAs 治疗史的 HCV 感染者中开展的含干扰素研究方案,FDA 指南推荐可采用优势性试验设计、等效性试验设计、安慰剂对照试验设计等试验设计方法,受试人群可纳入未经 SOC 治疗或经 SOC 治疗失败的受试者(如无应答者、部分应答者、病毒复发者)。同无干扰素治疗方案一样,指南推荐的主要终点为 SVR12,在进行有效性分析时同样需依据可能对治疗结果有影响的指标进行分层研究。目前已进入 II 期临床研究的 PROTON 研究为单一 DAA sofosbuvir 联合 SOC 的研究方案,纳入人群为初治的 GT1 型感染者;采取安慰剂 + SOC 对照方法,结果显示,Sofosbuvir + SOC 组 SVR12 获得率为 91.00%,而安慰剂 + SOC 组仅为 58.00%<sup>[11]</sup>。

2.2.2.3 在有 DAAs 治疗史的 HCV 感染者中进行的研究 针对经 DAAs 治疗无效的受试者,2009 年 EMA 颁布的指南中未给出具体的指导意见;FDA 指南更新版本中则指出,在进行 II 期临床试验前应先证明研究方案在无 DAAs 治疗史、SOC 无应答或难治患者中的有效性,所采用的研究方案应尽可能使受试者获得 SVR。已进入 II 期临床试验的 LONESTAR-1 研究采用了 sofosbuvir + ledipasvir 联用或者不联用 RBV 的研究方案,在其第 2 队列中纳入了部分对基于蛋白酶抑制剂方案无应答的 GT1 型患者,结果显示,sofosbuvir + ledipasvir 联用或不联用,RBV SVR12 率均在 95.00% 以上<sup>[12]</sup>。对有 DAAs 治疗史的 HCV 感染者开展 III 期临床试验,FDA 指南强调,目前仍缺乏充分的有效性数据,所以不能为这一人群的 III 期临床试验设计提供指导意见。因此,申办方在这一人群中开展 III 期临床试验前,应与国家食品药品监督管理局的相关部门进行充分的沟通与交流,优化试验设计。

### 3 安全性评价

DAAs 研发过程中涉及到的关于慢性 HCV 感染治疗的安全问题包括肝功能损害、SOC 的毒副作用、药物相互作用以及耐药的发生等。FDA 指南及 EMA 指南均要求对治疗过程中和随访时发生的安全事件进行分析,这些安全事件包括不良事件、严重

不良事件、实验室检查结果异常或生命体征异常等情况。同时,FDA 指南强调,需要定期检测 HCV RNA,以便尽早发现病毒学突破或复发等应答失败的情况,及时终止试验;另外,CHC 与脂肪肝、胰岛素抵抗关系紧密,因此指南中还提出,在研究过程中应监测相关指标的变化。

因 DAAs 间可能发生交叉耐药,对于没有获得 SVR 应答的失败者,应进行耐药筛查。FDA 指南建议,临床试验中如果观察到耐药相关的宿主基因多态性或基因突变时,应评估有无表型耐药,明确 HCV 对药物敏感性的变化;如果在停药期或者随访期检测到耐药相关基因突变,应至少随访 1 年,观察基因突变的持续时间。

### 4 特殊人群的 DAAs 研究

DAAs 在特殊人群,如失代偿期肝硬化和肝脏移植前后患者、儿童、HIV/HCV 共同感染者等的安全性和有效性特点与普通人群不同,因此,FDA 更新的指南中对这些人群的临床研究注意事项进行了特别介绍。

4.1 失代偿期肝硬化和肝脏移植前后患者 失代偿期肝硬化患者以及大部分肝脏移植前后的患者,存在干扰素使用禁忌,因此应采用单个或多个 DAAs 联用的研究方案,主要终点同普通人群,为 SVR12,次要终点包括肝病进展、肝脏移植、死亡率等<sup>[5]</sup>。因 DAAs 可能与免疫抑制剂之间存在相互作用,因此在试验开展前应明确两种药物之间的关系。另外,FDA 指南指出,需进行长期随访来评估 DAAs 联用方案在防止肝脏移植后 HCV 复发的作用。

4.2 儿童 FDA 指南特别强调,DAAs 早期临床试验只应纳入成人受试者,如果有必要进行儿童试验,应在药代动力学、药效动力学、药物安全性等数据已明确后,才可考虑。EMA 指南认为,应在成人 III 期临床试验完成后开展儿童人群的药代动力学及安全性研究;而 FDA 指南则指出,儿童临床试验可在 II 期临床试验获得成人安全性数据和初步的抗病毒疗效数据后进行。

4.3 HIV/HCV 共同感染者 DAAs 与抗逆转录病毒药物之间可能存在相互影响,因此 FDA 指南指出,在进行 DAAs 新药研究时应明确二者间的相互作用,并评价 DAAs 对抗 HIV 药物疗效的影响。同普通人群一样,研究的主要终点推荐为 SVR12。

目前, telaprevir 和 boceprevir 都已获批用于 HIV/HCV 共同感染的 GT1 型患者, 这两种 DAAs 与 SOC 相比, 显著提高了 SVR 率, 但结果发现, 贫血、发热及胃肠道症状等不良反应仍明显, 因此仍需继续探索其他可行方案在这一人群中的有效性和安全性<sup>[13-14]</sup>。

## 5 总结与展望

DAAs 的不断上市已对慢性丙型肝炎的治疗带来了巨大的进步, 但目前仍然存在许多挑战, 如药物价格昂贵、缺乏在肝功能失代偿或肝移植等难治患者中的有效性和安全性数据, DAAs 新药研发仍是未来抗 HCV 治疗的研究重点。DAAs 新药临床试验的有效性和安全性评价对于药物研发至关重要, EMA 指南和 FDA 更新指南的相关内容 DAAs 的研究提供了指导性建议, 但我们还应根据我国 HCV 感染的情况、研究方案及研究目的不同, 将人群纳入、设计方案、疗效指标、药物安全性、耐药谱等情况融入我国临床药物试验的具体设计方案中, 最终还应考虑到药物价格所带来的成本效益比。

## [参考文献]

[1] Swain M G, Lai M Y, Shiffman M L, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1593-1601.

[2] Manns M P, McHutchison J G, Gordon S C, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2001, 358(9286): 958-965.

[3] Casey L C, Lee W M. Hepatitis C virus therapy update 2013 [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(3): 243-249.

[4] Feeney E R, Chung R T. Antiviral treatment of hepatitis C [J]. *BMJ*, 2014, 348: g3308.

[5] FDA. Guidance for industry chronic hepatitis C virus infection: developing direct-acting antiviral agents for treatment [EB/OL]. (2013-10) [2014-09-17]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory-Information/Guidances/UCM225333.pdf>.

[6] EMA. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C [EB/OL]. (2008-10-30) [2014-09-17]. <http://www.emea.europa.eu>.

[7] Singal A G, Volk M L, Jensen D, et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(3): 280-288.

[8] Chen J, Florian J, Carter W, et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1450-1455.

[9] Reesink H W, Fanning G C, Farha K A, et al. Rapid HCV-RNA decline with once daily TMC435: a phase I study in healthy volunteers and hepatitis C patients [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(3): 913-921.

[10] Zeuzem S, Dusheiko G M, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3 [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(21): 1993-2001.

[11] Lawitz E, Lalezari J P, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 401-408.

[12] Lawitz E, Poordad F F, Pang P S, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9916): 515-523.

[13] Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(7): 597-605.

[14] Sulkowski M S, Sherman K E, Dieterich D T, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(2): 86-96.

(本文编辑:任旭芝)