
行业指南：人免疫缺陷病毒-1 感染：研发 抗逆转录病毒治疗药物

指南草案

本指南仅供征求意见。

关于本草案的建议和意见请在《联邦公报》刊登关于指南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.所有建议均应标明《联邦公报》刊登的有效性通知中列出的档案编号。

关于这份文件草案的问题请联系 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)

2013 年 6 月

临床抗微生物药物

修订第 1 版

行业指南：人免疫缺陷病毒-1 感染：研发 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

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm.2201

Silver Spring, MD 20993-0002

电话:301-796-3400； 传真:301-847-8714； 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）

2013 年 6 月

临床抗微生物药物

修订第 1 版

目录

I. 前言	5
II. 背景	6
III. 研发项目	10
A. 总体考虑	10
1. 药理学/毒理学研发考虑	10
2. 非临床病毒学研究考虑	11
a. 作用机制	12
b. 在细胞培养物中的抗病毒活性	12
c. 细胞毒性	12
d. 联合抗病毒活性	12
e. 在动物模型中的活性	13
f. 耐药和交叉耐药	13
3. 药物研发人群	13
4. 早期临床研发考虑	14
a. 首次人体试验	14
b. 1b期（概念验证）试验	14
c. 2期试验和确定剂量	15
5. 有效性考虑	15
6. 安全性考虑	16
B. 特定的有效性试验设计上的考虑	17
1. 试验设计和试验人群	17
2. 随机，分层和编盲	21
3. 对照的选择	21
4. 有效性终点	22
5. 试验流程和评估时间	23
6. 统计学考虑	23
a. 分析人群	23
b. 有效性分析	24

c. 非劣效性界值.....	24
d. 缺失数据.....	25
e. 期中分析和数据监测委员会.....	25
f. 其他关注和次要终点的分析.....	26
g. 统计分析方案.....	26
h. 数据和程序的提交.....	27
7. 加速批准（子部分H）方面的考虑.....	27
C. 其他方面的考虑	27
1. 临床病毒学方面的考虑.....	27
2. 药代动力学/药效学方面的考虑	28
3. 儿科人群.....	29
4. 早期使用/治疗IND	30
参考资料.....	32
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
附录B： 非劣效性界值依据	39

行业指南 1

人免疫缺陷病毒-1 感染：研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研发提供建议。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研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。本指南草案拟作为抗病毒产品分部（DAVP）、药物申办方、学术界和公众继续讨论的焦点。³这份指南的组织与某个特定药物或生物制剂的研发方案相呼应。

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 除外咨询指南，鼓励申办方联系本管理局讨论抗逆转录病毒药物研发期间出现的具体问题。

这份指南修订了 2002 年 10 月颁布的业界指南：采用血浆 HIV-RNA 测量值的抗逆转录病毒药物- 加速和常规批准的临床考虑。⁴最终定稿后，这份指南将取代 2002 年 10 月版指南。与 2002 年版相比重要的变更包括：（1）更多关于抗逆转录病毒药物非临床研发的详情；（2）更多的强调对于 HIV-1-感染的具有大剂量治疗经历的患者（那些发生多种耐药病毒感染，很少治疗选项的患者）的建议试验设计；（3）在具有大剂量治疗经历的研究，采用一个评估早期病毒学变化的主要终点；（4）所有主要分析时间点依赖于申报适应症的抗逆转录病毒药物的初次批准采用常规批准途径，而非非常规批准所遵循的加速批准途径。

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研发。

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。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。

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研发和批准的监管历史，以支持抗逆转录病毒药物研发指南变更的依据。

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）。

⁴ 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>。

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患者的首选方案包括 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。⁵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。

抗逆转录病毒药物研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。⁶

5 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>).

6 参见

<http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/hivandaidsactivities/ucm117940.htm#endpoints>.

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。

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研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： 根据 HIV 患者人群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
未接受过治疗或之前治疗有限 a	48 周时的病毒学反应	至 48 周为止的安全性结局
接受过治疗，具有其余选择	24-48 周时的病毒学反应	至 24-48 周为止的安全性结局
接受过治疗，无或很少其余选择	在 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

a 之前的治疗中，首个方案未出现具有证据的病毒学失败。

b 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。

III. 研发项目

A. 总体考虑

1. 药理学/毒理学研发考虑

HIV-1 抗病毒药物的药理学/毒理学研发应遵循现有的药物研发指南。⁷

上述指南提示，应开展非临床合用研究，以支持早期研发阶段涉及 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研发的药品，其毒理学评估和临床研发也应采取一种个案方法，以便优化并促进药品研发”。

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 种以上药品。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，如所有下列各项适用则不必要开展联合毒理学研究：

- 个别药品的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。
- 个别药品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。
- 个别研究的毒理学研究（研究至少持续 3 个月）显示拟用临床剂量或暴露具有相当的安全性范围。
- 在接受个别药品的健康志愿者或 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 种或多种药品显示具有潜在的严重安全性风险，可能需要如此。

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

- 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，申办方可首先在未接受过治疗或具有其余治疗选择的 HIV 感染患者中评估（开展 1 期和 2 期试验）拟用于治疗耐药性 HIV 的药物组合。在未接受过治疗的患者或具有几种既有治疗方案的患者中开展首批试验，以帮助确定最有活性的剂量后，可考察很少或无治疗选择的患者。这一方法有助于确保无其余治疗选择的患者未暴露于亚适剂量或组合，这可能严重损害他们获得持久性病毒抑制的概率（可能仅为概率）。但是，在健康志愿者或健康的 HIV 感染患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

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。⁸额外的关于一般抗病毒药物研发的建议可参见业界指南，抗病毒药物研发- 开展和向管理局提交病毒学研究。

8 参见 FDA 网址

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

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。应在药物暴露几次分裂的情况下，在增殖条件下评估细胞毒性和线粒体毒性。

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。在研发早期，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：（1）鉴别耐药通路；（2）确定耐药产生的遗传屏障的高或低；（3）预测耐药的遗传屏障是否会随着新药浓度而改变；（4）评估对其他抗-HIV 产生交叉耐药的可能性；和（5）支持药物的假设作用机制。

耐药研究应包括评估对于批准药物，以及对研发期药物（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. 药物研发人群

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（根据情况）中评估抗逆转录病毒药物。但是，药物研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，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（例如，药物-药物相互作用试验）。

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。建议在所有药物研发阶段，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。药物研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 期试验的信息。申办方应与 FDA 分享他们开始试验之前的工作，以确保特定研究中心具有充分数量的女性和族裔代表，入组在 2 期和 3 期临床试验中。

4. 早期临床研发考虑

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未接受过治疗，或当前未接受治疗但既往治疗暴露有限的 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。

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。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。⁹

⁹ 参见业界指南，提供人用药物和生物制品疗效的临床证据。

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。

HIV 治疗研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，^{10 11}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。对于在未接受过治疗的患者或在既往治疗经历有限的患者中的适应症，申请资料应至少包括 500 名个体，这些个体应以拟定剂量接受了 48 周治疗。对于具有大剂量治疗经历的患者，300-500 名患者，接受拟定剂量治疗 24 周的安全性数据应已足够。对于患者具有中间水平的治疗经历的适应症，500 名患者治疗 24-48 周可能是适当的，这要取决于给定药物的有效性或相比其他既有治疗选择的优势。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 期研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。

申请者应提供对照、比较性安全性数据。非对照方案或治疗方案的安全性数据可能有益，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。

10 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。

11 参见 FDA 网址事实清单：突破性治疗在
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDASIA/ucm329491.htm>.

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。一般研究的 HIV-感染人群包括：

- 未接受过治疗的
- 具有治疗经历，有批准治疗选择的
- 具有治疗经历，很少或无批准治疗选择的

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。

未接受过治疗的患者

对于未接受过治疗的患者，不能拒绝给予阳性治疗；在这些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。

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。此外，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。

具有治疗经历，有治疗选择的患者

一种阳性对照、非劣效性比较（见以上所述）（比较或不比较研究药物的多个剂量）是可接受的试验设计。对这一人群，应至少随访患者 24-48 周。可在分析 24 周数据后提交 NDA，如果药物显示优于批准药物。阳性对照和对照组的选择不如未接受过治疗的患者那样直截了当，因为治疗指南并未明确界定二线方案，一般根据临床判断，依患者情形进行决定。但是，我们建议采用之前在大型随机试验中考察过的对照和对照组方案，以说明选择一种非劣效性界值的合理性（请参见附录 B）。

另一种可能的试验设计是采用附加优效性试验，其中患者被随机分配到一种批准药物的新方案相对一种批准药物加研究药物的新方案。方案中的批准药物通常在考虑患者病史和耐药性试验后进行选定。最好 2 个治疗组患者均具有充分数量的药物，构成一个完全抑制性的方案。但是，如果入组患者具有过多其余治疗选择，尤其是高效药物，则很可能出现方案添加另一种药物未显示优效性的情况。

如果同时有 2 种新研究药物可供研究，则可开展一项采用析因型设计的随机对照、优效性试验。在研究不能从批准药物构建一种有效的抗逆转录病毒方案的患者时，这一设计可能有益。在这类试验设计中，其中 A 和 B 均为研究药物，患者可被随机分配到一个试验组如下：

- 组 1：批准药物+A+B
- 组 2：批准药物+A
- 组 3：批准药物+B

如果患者仍具有足够的批准药物以构建一个方案，则可考虑设立组 4（仅批准药物），但这种情况下，显示向方案增加药物的优效性可能很困难。为了显示药物 A 的有效性，组 1 需优于组 3，为了显示药物 B 的有效性，组 1 需优于组 2。

具有治疗经历，很少或无批准治疗选择的患者

这一人群也被称为具有大剂量治疗经历的人群。非劣效性研究一般在这一人群不可行，因为通常没有适当的具有充分明确描述，可用于定义非劣效性界值的效应的阳性对照。

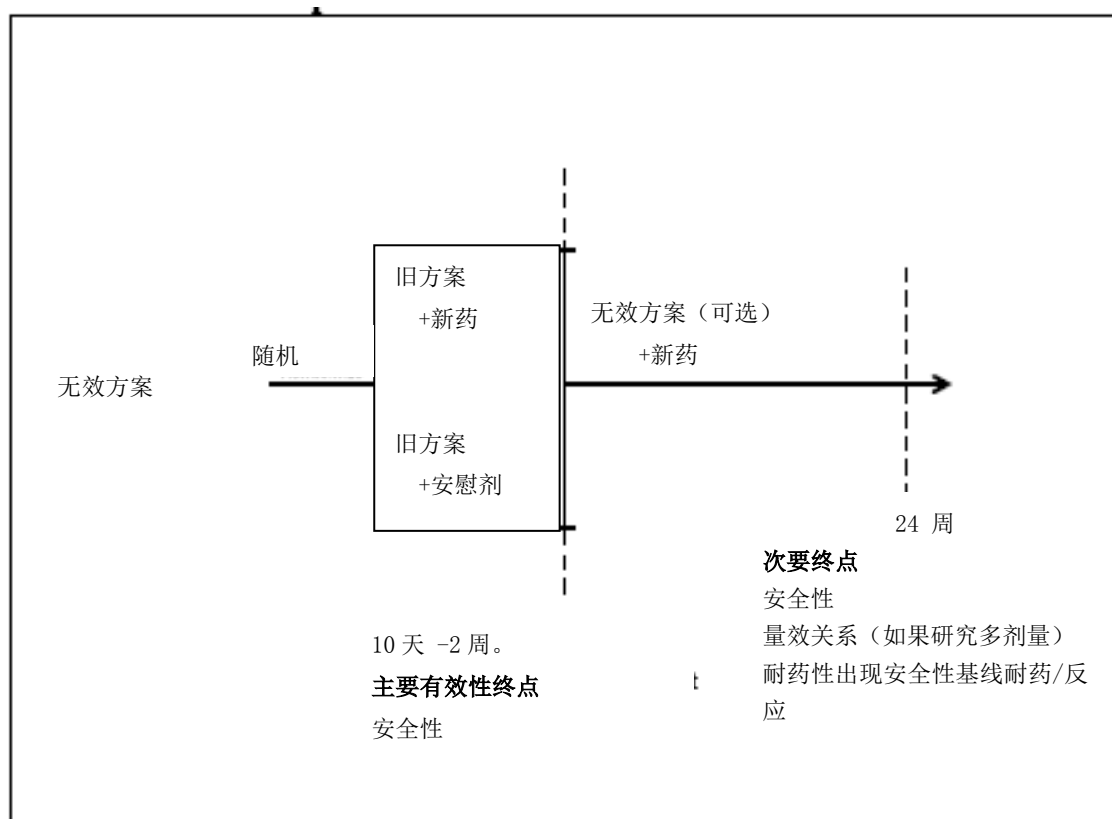
如果有 2 种抗多药耐药病毒活性的研究性药物可供同时研究，上述析因设计是一种合理选择。

如果只有一种新药可在临床试验中研究，应进行一项随机、安慰剂对照优效性试验，其中在早期时间点（参见图 1）评估主要终点。将长期的安慰剂对照比较已不再受支持，因为它们具有对于研究药物或背景药物产生耐药性的风险。在我们建议的设计中，在当前治疗方案下病毒持续复制的患者以及需要构建一种新的有效方案的患者继续维持其当前的方案，被随机分配，添加安慰剂或新的研究药物（研究药物随机化时才采用一种或多种药物水平）。发生对于新药产生耐药或对背景药物产生额外的耐药性的严重风险之前，在短时（7 天-2 周）内进行研究药物相对安慰剂的主要有效性评估。进行安慰剂比较后，所有患者可接受将研究新药（一种或不同剂量水平）增添到根据耐药试验优化的一种新的背景批准药物中。这项建议中，在 24 周时进行第 2 次评估，评估：

- 量效关系（如果包括了多个剂量）
- 反应-基线易感性或耐药谱关系
- 安全性
- 初始反应的耐久性
- 对于方案中研究药物和其他药物耐药性的出现

主要有效性分析是短期（例如，2 周）相比安慰剂的分析。在 24 周时，比较不再设立对照，除非在评估量效关系。鉴于 HIV 试验研究中选用的剂量通常在量效曲线平台部分，故认为不可能显示量效关系。这种设计与一种建议的 1b 期试验设计（见以上讨论）相似，只是这种 3 期试验较大，支持在 24 周时对于基线特征和反应进行较全面的评估。之外，应在较小型概念验证试验确定合理的活性剂量后，开展该项试验，以减少向这一脆弱人群给予亚适剂量的概率。建议评估安全性和有效性时长超过 24 周，可在上市后阶段完成这种评估。

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研发后，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。

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/mL），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。

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。

未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、一种整合酶抑制剂或一种首选强化 PI 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。尤其是，在阳性对照试验中，在未接受过治疗的患者中作为比较药物的 EFV 价值是：（1）它已在多项试验中作为比较组使用，作为历史参照；（2）它的疗效未被其他较新型药物大幅超越；（3）非劣效性界值的选择是明确的（参见附录 B）；和（4）它在临床医师中获得广泛接受。

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。当前首选方案中，阳性比较药物可以选用替诺福韦、拉米夫定或恩曲他滨。采用这些药物之一作为比较药物的价值是：（1）它们已在多项试验中作为对照使用，故它们提供历史参照；和（2）它们在临床医师中获得广泛接受。在一项非劣效性研究中考察一种 NRTI 时，第 3 种药物应是 FFV 或另一种相似的 NNRTI 但不是一种强化 PI。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。对于包括强化 PI 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，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人群的基线耐药性，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：

- 对于未接受过治疗的试验：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。计算这些比例的方法见附录 A。
- 对于有治疗经历并有多个其余批准药物选择的患者的试验：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。

- 对于有治疗经历，很少其余批准选择的患者的试验：在一个早期时间点（约 2 周）时 HIV-RNA 相对基线降低超过 0.5log 的患者比例。

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。对于具有大剂量治疗经历的患者而言，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。

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

下列定义适用于 HIV 临床试验中分析的不同人群：

- 所有随机化（AR）人群- 所有参与随机化的患者。这一人群有时也被称为意向治疗人群。
- 所有治疗人群- 所有参与随机化并在试验期间至少接受一剂分配治疗的患者。这一人群有时也被称为安全性人群或改良意向治疗人群。

b. 有效性分析

对于未接受过治疗的试验和在具有治疗经历。且有多种其余批准药物选择的患者中的试验，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 水平低于分析检出限的患者比例。计算这些比例的方法见附录 A。

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。

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，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。非劣效和优效性均可在一项分劣效性研究中进行评估，条件是首先进行非劣效性比较，并且只有在非劣效性获得满足的情况下才进行优效性比较；在研究开始之前即确定delta的选择，和/或delta的选择可根据先前的临床数据进行调整。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 12

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。

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。13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，可能需要设立一个数据监测委员会（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。14

12 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：

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

13 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）。

14 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。

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

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。如果需要进行任何重大的修订，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、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、缺失数据的处理以及敏感性分析的详细信息。

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。

应考察并报告中心-治疗相互作用，以评估疗效结果的一致性。

h. 数据和程序的提交

在 DNA 申报资料中，申请者应提供下列完整或特定的原始记录副本，这些记录通常应采用便携式文件格式：

- 病例报告表（CRFS）。
- 实验室报告和随机化时间表。
- 随机化秘密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 15

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。

15 参见抗病毒产品研发指南附件- 开展并向管理局提交病毒学研究：提交 HIV 耐药数据指南。

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。

应对于未接受过治疗和有治疗经历的试验的所有患者进行基因型耐药分析，以构建一个有效性背景。如果是一种属于既有药物类的新药，这些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。如果不能建议一个充分的基因型耐药规则，还可能需要对于一个大型基线样本进行表型试验。

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。此外，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。

申办方在整个研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。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。

申办方可根据研发阶段和分析目的，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。
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。¹⁶

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。

¹⁶ 参见业界指南，量效关系- 研究设计，数据分析和监管申请。

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。¹⁷鼓励申办方在研发早期开始其儿童剂型和临床研发计划的讨论，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。¹⁸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，儿童研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研发。
- 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。

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 期药物研发。治疗 IND 可在完成、分析、提交和 FDA 审核期间提供早期使用。或者可以在药物研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。

¹⁷ 参见业界指南 E11 药品在儿童人群中的临床研究

¹⁸ 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。

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。

内含非约束性的建议
草案- 非执行版本

参考资料

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, 19 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, 才可根据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。

19 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。

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±	60%	50%
HIV-RNA ≥ 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%

± 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。

- 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。²⁰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

²⁰ 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。

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。

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）

- 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 作为对照组的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中观察到的反应率的示例。所有这些研究均表明, 双核苷酸治疗的反应率可以忽略不计 (定义为抑制病毒载量低于分析检出限)。基于计算的病毒储蓄 (reservoir)、复制率和既有抗逆转录病毒突变存在的可能性, 2 种核苷(酸)类似物药物的已知遗传屏障是不能有效持久地抑制大多数个体中的病毒载量。表 C 列出了双核苷酸反应率示例。

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%

*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%）。从未有一项在未接受治疗的个体中开展的研究，其中 EFV 和 2 种核苷酸的（治疗反应率）不在这一范围。相反，双核苷（酸）治疗反应率始终低于 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

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%)

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 %); 21 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% 在临床上是合理的, 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。

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 对照组的研究中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。由于强化 PI 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 对于一种强化 PI 方案的定量贡献未知。同样, 一种 NRTI 对于一种以整合酶链转移抑制剂为基础的方案的定量贡献也未知, 因为这类药物的研究很有限。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)²² 影响反应率。

²² 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。

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。