

# 美国食品药品监督管理局（FDA）肝病学与营养学部关于非酒精性脂肪性肝炎的新视点

Frank A. Anania, Lara Dimick-Santos, Ruby Mehta, Joseph Toerner, and Julie Beitz

作者单位：美国食品药品监督管理局，肝脏病学与营养学部，炎症与免疫学办公室，新药研发中心办公室

佟小非 译，孙亚朦，尤红 校对

首都医科大学附属北京友谊医院 肝病中心

作为美国食品药品监督管理局（FDA）药品中心大规模重组的一部分，药物评估和研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CDER）办公室（原胃肠病学与出生错误产品部门（DGIEP））被划分为三个疾病领域更为集中的审查部门，其中包括了新成立的肝病学和营养学部（DHN）。DHN 主要致力于三个领域的审查工作：（1）药物开发以及肝脏疾病药物的早期和晚期临床试验的审查（2）处理来自 FDA 各审查部门关于药物性肝损伤（Drug-induced Liver Injury, DILI）的咨询（3）营养类产品的早期和晚期临床试验的开发和审查。

DHN 认为伴有肝纤维化的非酒精性脂肪性肝炎（Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH）是一种严重的危及生命的疾病。在美国，NASH 合并肝纤维化的患者已超过 500 万人，因此 NASH 是临床试验和药物研发的重要领域。DHN 作为 NASH 药物研发的审查机构，致力于解决这一关键的临床需求的协同工作。NASH 的疾病发展是渐进的，尤其肝纤维化的进展需要数年甚至数十年，因此 NASH 治疗药物的研发具有一定挑战性。患者需要终生接受治疗的收益需要与 NASH 药物的安全性相平衡。NASH 患者同样也易患其他疾病<sup>(1)</sup>，试验药物不应加重合并症，包括心血管疾病、高脂血症、代谢性疾病、糖尿病或肝损伤等。

因为 NASH 合并肝纤维化的疾病状况较为严重，加速治疗药物的批准途径是合理的。但加速审批依赖于足够且拥有良好质控临床试验，确定替代终点在药物影响下可以合理预测临床获益。用于验证药物的临床获益的上市后研究，应该在 3 期临床试验的总结数据提交前开展起来。临床结局的研究同样需要足够的、良好的管控和严格评估<sup>(2)</sup>。

虽然许多非侵入性生物标志物正在研究中，以期作为临床研究的替代标志物，但目前为止并没有证据显示无创标志物的可靠性和一致性可以合理地预测临床获益，并作为替代疗效终点加速试验药物的批准过程。药物上市后的临床试验以患者的感受、功能情况以及生存状况来证实临床获益。申办方可在临床试验中概念验证的早期阶段，以及药物研发的后期作为次要以及探索终点使用无创的生物标记物（即剂量探索阶段或 2b、3 期临床试验）。我们鼓

励临床研究使用和开发无创生物标记物，并把无创生物标记物的可靠性、一致性作为研发的方向，使无创标记物可以作为疗效的替代终点来反映临床获益。

2018 年 DGIEP 发布了 NASH 伴肝纤维化治疗药物的研发指南草案<sup>(3)</sup>。对于中度或桥接纤维化的 NASH（纤维化 2 期和 3 期[F2 和 F3]），以下组织学表现可以作为治疗终点，加快审批过程：(1)脂肪性肝炎缓解（根据总体组织病理学表现），肝纤维化没有恶化（根据 NASH 临床研究网络(CRN)的纤维化评分标准）；(2)肝脏纤维化改善大于等于 1 期（NASH CRN 纤维化评分），脂肪性肝炎无恶化；(3)脂肪性肝炎和纤维化都有改善（如上定义）。

这些替代终点的选择是基于已发布的 Kaplan-Meier 曲线结果，证明晚期纤维化与总体生存率的降低和肝脏相关的死亡率的增加相关<sup>(3-4)</sup>。与 F2 或 F3 期肝纤维化相比，肝硬化（4 期肝纤维化[F4]）对于死亡率增加有更高的预测能力，即便如此，F2 和 F3 期纤维化与死亡率的相关性要比无纤维化（0 期[F0]）或轻度纤维化（1 期 [F1]）高得多。纤维化预示着肝脏相关的临床结局<sup>(3)</sup>，脂肪性肝炎的组织学缓解与纤维化的改善密切相关，这些结论已在文献中报告过<sup>(4-6)</sup>。因此，在指南草案中提出对于 F2 和 F3 期纤维化的 NASH 患者，组织学终点是可靠的、一致性较好的替代终点，可以较为合理地预测临床获益。鼓励申办方和学术界继续开发同样具有上述特点的、有潜力的非侵入性生物标志物。

NASH 指南草案代表了 DHN 当前对于 NASH 治疗药物研发方面的观点。DHN 鼓励申办方参与到 NASH 临床试验的计划和进行过程中。尽管有公认的局限性，但由经验丰富的肝脏病理学家读片的肝脏组织学仍是 F2 或 F3 期纤维化分级的金标准。这些限制包括但不限于以下情况：(1)严重的（约 40%）抽样误差<sup>(7)</sup>，可能导致疾病严重程度分级错误；(2)样本长度以及汇管区数量不足<sup>(8)</sup>。另外一个重要挑战是不同病理学家之间诊断的一致性问题（组间差异性），有时甚至与他们自己先前的诊断不一致（组内差异性）。

NAS 评分标准包括脂变、小叶炎症、气球样变<sup>(5)</sup>以及 NASH 纤维化评分，这些重要组成部分在不同的病理医师之间评价可能差别较大<sup>(9)</sup>。当然这种对肝脏病理解读的不一致可以通过对病理医师的培训得到提高，例如建立中央病理学家评审委员会，共同阅读基线和治疗后的切片，决定 NAS 的各个组成部分的评分。通过培训，并且在研究设计中加入安慰剂对照，可以规避肝脏组织学读片的局限性，使肝穿病理成为可靠的、一致性好的替代终点。我们建议申办方在 3 期临床试验开始前详细审查肝穿的执行过程以及结果的判读。

另外，NASH 是一种常见疾病，临床试验提供足够多的预批准安全数据库将有助于风险和获益的评估。人用药品注册技术规定国际协调会议（ICH）E1 指南推荐慢性给药临床试验应入组最少数量的患者<sup>(10)</sup>，同样，预批准安全数据库的样本量也应该确保能够发现低频

率的不良事件，并且可以适当评估风险和获益情况。申办方需要注意安慰剂对照试验的患者数量，不仅要有足够的效力反应药物的疗效，也需要充分反应药物的安全性，满足药物获批所必需的风险和获益评估。NASH 新药一旦获得 FDA 批准，将有上百万的患者使用，因此风险和获益的评估在 NASH 新药研发中尤为重要。

一般来说，上市前的 NASH 药物临床试验在第 12 到 18 个月之间评价组织学替代终点，这也是 FDA 所支持的做法。然而，肝脏炎症和纤维化的进展或逆转变化比较缓慢，与疾病相关的组织学改变也是细微的，因此申办方可能会考虑在 2 年以上评价组织学替代终点。临床试验应该设计对继续应用随机治疗方案的患者进行跟踪随访（研究药物或安慰剂是双盲设计），进一步评估加速获批的药物在上市后的临床效果。这样做可能会遇到一些挑战，比如让参加临床试验的患者再次签署知情同意书，确保他们了解 FDA 加速获批的药物的有效性。加速获批药物的标签需要有提示性语句，即该药的临床获益尚未完全得到证明，这样符合对患者、研究者和机构审查委员会的伦理要求，从而能在药物得到加速批准后继续进行随机治疗，并且最大程度地减少随访患者的脱落。

在新药上市后的研究中，治疗的临床获益会在非肝硬化 NASH 患者<sup>(2)</sup>，以及 NASH 肝硬化患者的治疗指南中予以展示<sup>(11)</sup>。如果一个产品基于组织学疗效终点而获得加速审批，就需要 4 期临床结局的研究来验证疗效。4 期临床试验是随机、双盲、安慰剂对照的，通过观察患者用药后的效果来评估临床结局。这些结局评估包括 NASH 进展引发的失代偿事件、肝硬化进展的减缓、肝脏失代偿事件的减少（静脉曲张出血、腹水、肝性脑病等）、MELD 评分的提升、死亡（全因死亡）和肝移植的减少。4 期疗效验证研究的成功意味着申办方开发的药物可以获得全面的上市批准。

申办方需要认识到，当所有入组临床试验的患者接受标准化（SOC）治疗时，会影响安慰剂应答率。这很可能在发达国家，文化差异可以影响到每一位安慰剂组患者对于 NASH 临床试验标准治疗的反应和参与。研究显示，许多安慰剂组患者也得到了组织学的改善<sup>(12)</sup>，即很多服用安慰剂的患者在替代终点上有好的表现。参加临床试验本身可以为 NASH 患者创造好的环境，使他们能接收到并且主动遵从饮食的建议并开始锻炼，从而达到体重下降的效果。参与临床试验的过程可以导致安慰剂效应比预期高，而观察药物的差异却低于预期值。因此，正如权威机构发布的指南所描述<sup>(13)</sup>，确保所有治疗组 SOC 的均一性非常重要，在分析国际临床研究中应该考虑 SOC 的不同（按地域或文化区域分层）。申办方应该考虑到跨地区的 SOC 差异，适当加强 3 期研究力量以解决这些问题。

## 总结

FDA 在 2018 年 12 月颁布了关于非肝硬化 NASH 的指南，该指南对成功获批的用于 F2 和 F3 期 NASH 新药临床试验予以支持的观点。3 期研究可以通过肝组织学替代终点证明药物的有效性和安全性，从而获得加速批准，进一步在获批后验证药物的临床获益。对于 NASH 相关的代偿期肝硬化的临床试验，我们建议继续使用以临床结局的改善为基础的传统审批流程。DHN 愿意与申办方共同探讨关于这部分群体的临床试验审批的其他可行方法。

NASH 新药上市的批准过程仍有局限性，例如目前缺乏除了肝穿以外的生物标记物作为替代终点。虽然肝脏组织学仍然是金标准，但肝穿病理的不足可以导致处于盲态的肝脏病理学家出现较为明显的不一致。申办方可以提供额外的措施，保证组织学终点是可靠和一致的，比如设立“评审委员会”，其中包括至少 2 名经过培训的病理专家来评估肝穿病理。需要肝组织学作为终点的临床试验，研究的时长以及随访次数可能带来很大的挑战和负担。尽管如此，设计良好和控制充分的临床试验是非常必要的，不仅为了评估疗效更为了积累安全数据库。考虑到批准用于 NASH 的药物有可能成为患者终身治疗，因此一定要确保对获益和风险的评估是严谨周密的。研究发现安慰剂治疗组患者达到组织学终点的成功率比预期高。这个结果是否与参加临床试验的过程有关并不清楚，然而，申办方可能更希望明确在所有治疗臂中实现标准化 SOC 操作。最后，NASH 患者很多合并了其他并发症，NASH 药物可能会成为终生治疗，因此临床结局的试验是非常有必要的，以验证达到替代终点并获得加速批准的药物的临床获益。NASH 合并纤维化是一种比较严重的疾病<sup>(14)</sup>，因此鼓励申办方在药物研发的关键阶段与 DHN 建立联系，并充分利用 FDA 的快速药物开发计划。

## 参考文献

- (1) Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, Anstee QM; participants of the AASLD/EASL workshop. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. *Hepatology* 2019; 70:1424-1436.
- (2) Applications for FDA Approval to Market a New Drug. 21 CFR §314.500 (2019). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=314&showFR=1>. Accessed 09/10/2020
- (3) US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Noncirrhotic nonalcoholic steatohepatitis with liver fibrosis: developing drugs for treatment draft guidance for industry. <https://www.fda.gov/media/119044/download>. Published December 2018. Accessed 09/10/2020

- (4) Angulo P, Kleiner DK, Dam-Larsen, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149:389-397.
- (5) Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Sanyal AJ, Neuschwander-Tetri BA; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Improvements in histologic features and diagnosis associated with improvement in fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: results from the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network treatment trials. *Hepatology* 2019; 70:522-531.
- (6) Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et. al. Association of histologic activity with progression of nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Network Open* 2019; 2: e1912565-e1912565.
- (7) Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128:1898-1906.
- (8) Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML, Cummings OW, Sandrasegaran KE, Hameed T, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:481-486.
- (9) Rawlins SR, Mullen CM, Simon HM, Kim T, Landas SK, Walser MS, et al. Wedge and needle liver biopsies show discordant histopathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Gastroenterol Rep* 2013; 1:51-57.
- (10) ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions E1. [https://database.ich.org/sites/default/files/E1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf). Published October 27, 1994. Accessed 09/10/2020
- (11) US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Compensated cirrhosis related to non-alcoholic steatohepatitis: developing drugs for treatment guidance for industry. <https://www.fda.gov/media/127738/download>. Published June 2019. Accessed 09/10/2020.
- (12) Han MAT, Altayar O, Hamdeh S, Takyar V, Rotman Y, Etzion O, et al. Rates of and factors associated with placebo response in trials of pharmacotherapies for nonalcoholic steatohepatitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:616-629.

(13) Glass O, Filozof C, Nouredin M, Berner-Hansen M, Schabel E, Omokaro SO, et. al. Standardization of diet and exercise in clinical trials of NAFLD-NASH: Recommendations from the Liver Forum. *J Hepatol* 2020; 73: 680-693.

(14) US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry expedited programs for serious conditions: drugs and biologics. <https://www.fda.gov/media/86377/download>. Published May 2014. Accessed 09/10/2020. Author names in bold designate shared co-first authorship.