

国家药监局药审中心关于发布《慢性丙型病毒性肝炎直接抗病毒药物临床试验技术指导原则》的通告（2021 年第 67 号）

发布日期：20220105

为指导慢性丙型病毒性肝炎直接抗病毒药物科学研发和评价，提供可供参考的技术标准，药审中心制定了《慢性丙型病毒性肝炎直接抗病毒药物临床试验技术指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：慢性丙型病毒性肝炎直接抗病毒药物临床试验技术指导原则

国家药监局药审中心

2021 年 12 月 27 日

慢性丙型肝炎直接抗病毒药物 临床试验技术指导原则

二〇二一年十二月

目 录

一、目的和适用范围	1
二、疾病及治疗背景	1
三、早期临床试验	2
(一) 首次人体研究	3
(二) 概念验证与单药剂量探索研究	3
(三) 药物相互作用研究	4
四、探索性临床试验	5
五、确证性临床试验	7
(一) 试验设计	7
(二) 试验人群	11
(三) 入选标准	12
(四) 随机化、分层和盲法	14
(五) 特殊人群	14
(六) 剂量选择	17
(七) 有效性终点	18
(八) 试验流程和评估时间安排	20
(九) 统计学注意事项	20
(十) 联合治疗方案有效性评价注意事项	23
(十一) 安全性评价	24
六、其他注意事项	24
(一) 药代动力学/药效学注意事项	24
(二) 临床病毒学注意事项	26
七、缩略语表	30

一、目的和适用范围

本指导原则目的是针对慢性丙型肝炎(CHC), 协助药物研发者和临床研究者进行针对慢性丙型肝炎病毒(HCV)的直接作用抗病毒药物(DAA)的临床研发, 涵盖新药临床试验申请前(pre-IND)至新药上市申请(NDA)和上市后阶段。本指导原则中, 针对HCV的DAA是指可通过与HCV基因组、多聚蛋白或其多聚蛋白裂解产物直接相互作用, 从而干扰HCV复制周期中特定步骤的药物。

本指导原则不适用于以下药物的临床研发: 靶向病毒复制所需宿主功能/物质的药物、用于基于免疫机制的HCV感染治疗药物(如干扰素[IFN]药物)、预期可减轻或逆转CHC临床或病理生理结局(如预防肝细胞癌[HCC]或逆转肝纤维化)的急性丙型肝炎治疗药物, 或其他不含抗病毒机制的疗法。

本指导原则不包括对临床试验设计或统计分析一般问题的讨论。相关问题请参照国家药品监督管理局发布的其他相关指导原则和人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)相关指导原则。本指导原则主要针对只在HCV DAA药物临床试验中出现的试验设计问题。本指导原则为建议性的, 不作为新药上市注册的强制性要求, 且为当前阶段性的观点。

二、疾病及治疗背景

HCV属于黄病毒科肝炎病毒属, 基因组为单股正链核糖核

酸 (RNA)，在遗传学上可分为 7 个基因型。目前我国 HCV 感染者约有 1000 万例，HCV 1b 和 2a 基因型在我国较为常见，1b 型约为 56.8%，2a 型约为 24.1%，3 型约为 9.1%，6 型约为 6.3%，基因 4 型、5 型及 7 型报道极少、具体构成比不详，全国各地基因型构成有所差异。感染 HCV 后可逐渐进展为肝硬化，一旦发展成肝硬化，HCC 的年发生率为 2% ~ 4%。肝硬化和肝细胞癌是 CHC 的主要死因。

CHC 治疗的最终目的为降低终末期肝疾病及其并发症（包括失代偿性肝硬化、肝脏移植和 HCC）的发生率。但由于肝病进展的发生所需时间较长，因此临床医生采用持续病毒学应答（SVR，定义为完成一个疗程后数月血样中未检出 HCV RNA）作为确定治疗成功的指标。SVR 被视为病毒学治愈。

总治疗持续时间和治疗方案的选择可能取决于 HCV 基因型或亚型以及多种疾病因素如 HCV RNA 水平或是否存在肝硬化。多年来，CHC 治疗的标准治疗为聚乙二醇化干扰素（peg-IFN） α -2 与利巴韦林（RBV）联合治疗 24 周（基因型 2 和 3）或 48 周（基因型 1 和其他基因型）。在 peg-IFN 和 RBV 基础上增加 DAA（例如 HCV 蛋白酶抑制剂）用药可大幅提高 SVR。目前，只需使用 DAA（不含 IFN）即可在大部分 HCV 感染患者人群中实现 90% 以上 SVR 率，已得到广泛认可。

三、早期临床试验

（一）首次人体研究

HCV DAA 药物的早期临床评价应遵循药物研发的一般规律，获得支持药物安全性和抗病毒活性的充分数据，为后期临床试验设计提供依据。整体而言，I 期临床试验主要评估 DAA 药物的安全性、药代动力学和初步抗病毒活性。一般建议在健康志愿者中（必要时可在患者中）开展单次和 / 或多次给药剂量递增试验，以评估药物首次用于人体的安全性和药代动力学。对于口服给药，需开展食物影响试验研究，以推断未来可能的用药方式为将来给药方案制定和说明书撰写提供依据。另外，根据药物预期的安全性情况，亦可在目标适应症病人群体中开展上述研究，具体方法可参见相关技术指导原则。

（二）概念验证与单药剂量探索研究

在 HCV 感染患者中开展的概念验证研究应设计为随机、重复给药、剂量范围探索、单药治疗试验，应采集密集药代动力学、安全性和 HCV RNA 数据。建议在初治且无肝硬化或肝硬化程度极低、无严重并发症的 HCV 感染患者中开展概念验证试验。在初治患者中证明安全性和抗病毒活性后，可酌情在经治患者中开展相关的试验。

所选择的剂量需考虑 HCV 基因型、动物毒理学研究及健康志愿者临床试验数据。所选剂量的血浆和/或肝组织药物暴露量应为针对相关 HCV 基因型/亚型的药物的蛋白结合率校正细

胞培养 EC₅₀ 值的数倍。

概念验证研究中，单药治疗的最长推荐持续时间应根据药物的作用机制、药代动力学、预期的耐药屏障、研究人群和同类及其他类药物的相关信息确定。例如，对于具有低耐药屏障以及与其他同类药物具有重叠耐药途径的非结构蛋白（NS）3/4A 蛋白酶抑制剂或 NS5A 抑制剂，单药治疗的最长推荐持续时间约为 3 天。此类情况下，建议单药治疗不超过 3 天，因为这些 DAA 类药物的既往数据提示，单药治疗期间可迅速筛选出耐药病毒，而且长期耐药筛选可降低其他治疗的有效性，并限制试验患者今后的治疗选择。但对于代表新 DAA 类别、预测具有更高耐药屏障或需要给药多日才能达到稳态血浆浓度的 DAA，3-7 天的给药持续时间可能较为合理。此外，对于靶向细胞内 HCV 复制（通过减少受感染细胞数目降低 HCV RNA）的非特异性药物，单药治疗数周较为恰当。所有 DAA 单药治疗试验方案均应说明拟定治疗持续时间合理性的依据。此外，对于半衰期特别长、可导致耐药的药物，其单药治疗试验应包含风险最小化计划。

（三）药物相互作用研究

DAA 药物需要联合用药才能有效治疗慢性丙肝。在概念验证研究达到预定终点之后，应尽早开展相关研究，为临床研究和临床实践中采用联合治疗方案提供支持。在进入 II 期和 III 期

临床试验前，应该完成拟定联合治疗方案中各药物间相互作用的研究。建议开展与影响药物 CYP 代谢酶和转运体活性的药物间相互作用研究。根据研究药物的目标适应症人群，适时开展与其他可能合并用药的药物间相互作用研究。

四、探索性临床试验

受作用机制、拟定目标患者人群、HCV 基因型、可用治疗选择等因素影响，口服 DAA 药物联合用药方案的 II 期临床试验设计存在较大差异。应在 II 期试验中开展剂量和持续时间范围探索，以选择出在 III 期试验中进一步评价的最佳剂量和治疗持续时间。通常，II 期临床试验应采用随机对照设计，比较不同剂量和治疗持续时间组成的 DAA 药物联合治疗方案(可为试验用药物+试验用药物或已批准药物+试验用药物)。治疗方案中 DAA 的数量取决于药物早期开发阶段中确定的各药物活性和估计耐药屏障。推荐 SVR12（定义为治疗停止后 12 周持续病毒学应答）作为主要终点。应随访患者，直至治疗停止后第 24 周，以进一步确认 SVR12 作为病毒学成功指标的可靠性。试验应依据基因型/亚型或预测对治疗结局具有重要影响的其他关键基线特征进行分层随机。

初步试验应包括频繁的 HCV RNA 监测，并依据不良病毒学结局（例如病毒学突破或复发）制定试验终止标准。如可行，试验方案应包括病毒治疗失败患者的备选治疗方案（可由试验

用和/或已批准药物组成)。对于按试验方案规定接受再治疗(已批准和/或试验用药物)的患者,应采集其最终的 SVR12 和 SVR24(定义为停止治疗后 24 周持续病毒学应答)有效性结局数据,并在试验总结报告或其他相关监管申报文件中报告,因为这些数据可为今后的临床试验设计以及临床实践提供信息。

由于临床试验和临床实践中使用的 HCV DAA 药物越来越多,未来 DAA 药物经治患者数量也会增加。造成既往 DAA 药物联合治疗失败的宿主和病毒因素很多,例如肝硬化、免疫系统对 HCV 清除不佳、高基线 HCV RNA 水平、药物暴露量不足、依从性不佳、耐受性不佳或药物耐药性等。鼓励申办者研究和评价新的治疗方案,以解决经治患者未被满足的临床需求。完成某 DAA 药物联合治疗方案的完整疗程但未实现 SVR 的患者可能尤其难以治疗。

多轮 DAA 治疗失败可能会严重限制患者的治疗选择;因此,DAA 经治患者的初步试验应包含预计可使患者实现 SVR 几率最大的治疗方案和治疗持续时间。例如,只能先获得更长的治疗持续时间下会出现 SVR 的初步证据后才对相对较短的治疗持续时间进行探索。再治疗方案可能需要根据许多因素(例如既往 DAA 治疗史和耐药性特征)进行个体化。耐药性筛选需求取决于治疗方案中的具体药物类别、在 DAA 经治人群中开展的其他试验所得新数据以及患者人群特征,包括 HCV

DAA 暴露史、peg-IFN/RBV 治疗史。

可考虑针对特殊人群，如肝肾功能不全、老年人群等器官功能障碍人群，按照相应指导原则要求，进行暴露水平影响因素研究。

五、确证性临床试验

确证性临床试验的目的是在探索性试验的基础上，在目标人群中进一步确证临床获益的情况，为上市提供充分数据。

（一）试验设计

新药和可获得的已批准治疗药物用于拟定适应症人群的获益-风险特征是确定恰当的临床试验设计的重要因素。建议至少开展一项随机、阳性对照的关键有效性研究。III 期对照试验中的阳性对照药应选择已批准上市的、治疗指南或共识推荐用于治疗慢性 HCV 感染的当前标准疗法或最佳疗法的抗病毒药物。

随机、阳性对照试验设计中可直接与已批准、推荐的治疗方案进行安全有效性对比。推荐申办方在研究开始前与监管机构就阳性对照药及患者人群选择进行讨论。尽管随机、对照、比较性研究为首选，但在某些特殊情况下历史对照的单臂研究也能接受。不过历史对照有其局限性，比如可能的预后影响因素的基线水平难以具有可比性。

1、未经治疗及 DAA 初治患者

应开展至少一项随机化、阳性对照非劣效性（NI）或优效

性设计的确证性研究。若采用非劣效试验设计，申办方应提前就 NI 界值的选择、试验设计和数据分析计划的合理性与监管结构进行讨论。

除随机化、阳性对照试验或随机化、阳性对照试验不可行（如我国少见的基因型），可考虑单臂试验时，对认为不需要即刻治疗的患者可采取以安全性对比为目的的即刻治疗对比延迟启动治疗试验设计。这种设计中，患者应随机分至 DAA 治疗组或安慰剂组，在预期的治疗持续时间内接受治疗。治疗结束时，随机分至安慰剂组的患者可转而接受 DAA 治疗方案。延迟启动治疗设计的目的在于比较 DAA 和安慰剂的安全性，而主要有效性比较则将试验开始时的 HCV 推荐治疗方案的历史参考值作为对照。申办方应在试验方案中纳入足够信息，以支持历史对照的选择；还应在试验中作好充分准备，以维持试验盲态，并使安慰剂组患者脱落可能性降至最低。其他还可采用剂量或治疗持续时间比较试验，主要有效性比较也应为每个试验组与试验开始时的 HCV 推荐治疗方案的历史参考值的对比。

2、治疗反应存在差异的人群

（1）DAA 经治患者

含 DAA 方案治疗失败的患者群体有新的治疗需求。由于该类受试人群的有效性数据有限，目前尚不能对上述目标人群的临床试验设计提出详细建议。

整体而言，对于含 DAA 方案治疗失败的患者，支持该人群适应症所需的试验设计和患者数量取决于 II 期研究有效性数据、患者人群的具体特征和其他治疗方案的可获得性。申办者应就 DAA 经治患者中的开发计划与监管机构提前讨论。

（2）特殊基因型

对于只在中国开展的试验，由于基因型 4、5、7 的流行率较低，因此可能难以在试验中入组足够数量的该类基因型患者以充分鉴定药物对所有主要亚型的有效性特征。上述基因型患者治疗的的安全有效性数据有限，故监管机构对支持该人群所需的临床试验设计和患者数量尚难以做出详细建议，申办者应就该人群中的开发计划与监管机构提前讨论。

从临床已观察到的有效性情况看，基因 3 型特别是 3b 型患者 DAA 治疗失败率相对较高，因此应关注新药在该患者人群中的有效性数据。申办者应就该人群中的开发计划与监管机构提前讨论并达成一致。可考虑下列两种方法：如将基因 3b 型与其他基因型受试者入组到同一个随机对照确证性临床试验中，应保证纳入足够数量的基因 3b 型受试者，以能够支持该人群有效性的评价，否则试验总体人群的阳性结果可能难以支持基因 3b 型受试者的有效性评价。或也可考虑基因 3b 型受试者单独开展一项确证性研究，这种情况下，样本量也不应过小，可考虑接受单臂设计等灵活的试验设计。

（3）失代偿性肝硬化和移植前或移植后的患者

与代偿性疾病相比，失代偿疾病可能需要更多药物和/或更长治疗持续时间才能实现病毒抑制。

如可行，鼓励开展阳性对照试验。可通过剂量或治疗持续时间比较或单组、历史对照试验获得安全性和有效性数据。为支持说明书中的适应症描述，应提前与监管机构讨论所需的失代偿性肝病患者入组数量。将通过该治疗方案在代偿性肝病人群 II、III 期中证明的安全性情况决定失代偿肝病人群所需的安全性数据库的最小样本量。

按照要求并基于该新药的代谢谱，申办方应利用最常用的免疫抑制药物开展药物相互作用试验，以支持移植后患者 DAA 治疗方案与免疫抑制剂联合用药时的剂量。

强烈建议通过 DAA 联合用药治疗 HCV 的初次 NDA 申报资料中包含失代偿性肝硬化以及肝脏移植前、移植后患者的临床数据。此类数据应包括：

- 与最常用的免疫抑制类药物之间的药物相互作用数据（依据新药的潜在药物相互作用）；
- 从一个或多个失代偿性肝硬化患者和肝脏移植前、移植后患者队列中获得的按推荐治疗持续时间给药的安全性数据。

晚期肝病人群的安全性评价可能需要整合其他安全性分析，以评估新药在此特殊人群中的安全性。试验方案制定期间，应

与监管机构讨论具体的肝脏安全性监测和治疗终止标准，以纳入该人群的特异性病例选择标准和实验室临界值。

鼓励通过独立仲裁委员会对失代偿性肝病和/或等待肝移植的患者队列中出现的所有严重肝脏事件、死亡、肝移植和 ALT、AST 变化进行评价。

NDA 应包含 SVR12 的评估时间点时的终末期肝病模型（MELD）和肝功能分级（Child-Pugh 分级）评分较基线变化的分析。推荐长时间的随访以明确临床结局，如肝脏疾病的进展或恢复、肝脏相关病死率、肝细胞癌发生情况、肝衰竭需要肝移植的情况。

开发早期应考虑在该人群中进行扩展适应症人群临床研究或安全性研究的计划。

（二）试验人群

入组的患者应确诊 CHC，即至少符合以下其中一项标准：

- 筛选前至少 6 个月内抗 HCV 抗体、HCV RNA 或 HCV 基因型阳性，且筛选时 HCV RNA 和抗 HCV 抗体阳性

或

- 筛选时抗 HCV 抗体和 HCV RNA 阳性，有 CHC 的临床或实验室证据，如肝脏活检或非侵入性检查显示肝脏纤维化。

应尽可能广泛地纳入适合抗病毒治疗的不同特征的人群。对于不同 HCV 基因型或亚型，DAA 抗病毒活性可能存在差异，

因此，开发药物时可靶向具体的基因型，或以具体亚型为靶标优化治疗方案。建议 II、III 期试验中纳入代偿性肝硬化的患者。同时，鼓励在对新药需求最强烈的患者中开展 DAA 联合用药，例如出血障碍的患者、移植患者、晚期慢性肾脏病患者、失代偿性肝硬化患者以及既往 DAA 治疗方案失败患者。

国际多中心临床试验样本量分配可参考 ICH E17 相关规定。药物开发期间，尤其是 III 期试验中，建议男性和女性、各人种、各年龄组、各体重组有足够数量的代表，并且建议纳入足够数量的肝硬化患者、出血障碍患者、静脉用药患者，如若新药为全基因型 DAA，那各基因型和亚型均需纳入足够数量的受试者。

（三）入选标准

1、肝硬化评估

肝硬化是影响治疗结局的重要因素。确定受试者的基线肝硬化状态对于确定肝硬化的存在与有效性、安全性以及药代动力学之间相关性仍至关重要。申办方应在整个药物开发期间纳入足够数量的、有肝硬化证据的患者，以探索肝硬化与安全性和有效性结局之间的相关性。

为确定是否存在肝硬化，应总结不同肝硬化患者检查模式及其敏感性和特异性的参考文献，为非侵入性检查模式提供支持。

2、HCV 基因型考虑

某些 DAA 具有抗多种 HCV 基因型的抗病毒活性，而且申办方可能希望申请治疗多种 HCV 基因型的适应症。与 HCV 基因型 1 一样，应分别确定治疗每种 HCV 基因型的有效性，某些 DAA 治疗方案对于不同亚型可能具有不同有效性。临床试验数据应足以获得每种最常见的亚型之间的应答信息差异，并确认拟定的治疗方案是否对任何亚型存在有效性降低的情况。应在 III 期试验开始前与监管机构讨论每种基因型/亚型的人群数量。

非临床病毒学数据应能鉴别各 DAA 或 DAA 联合用药方案对代表中国主要亚型的患者分离株所衍生的 HCV 复制子(或其他合适的细胞培养物系统)的抗 HCV 活性和耐药屏障特征。

3、DAA 治疗史

所有临床试验方案应描述与既往 DAA 治疗史相关的入选标准。如果 DAA 经治患者有资格入组，则试验方案应指明可入选或需排除的既往使用过的具体 DAA 药物或类别。为支持 DAA 经治患者的广泛适应症，应在以往曾暴露于不同 DAA 类别（包括与研究药物或治疗方案同类的药物）的研究人群中证明有效性。此类情况下，尤其应在既往接受与试验药物同类 DAA 或联合方案治疗时出现因耐药而换药的 HCV 人群中证明其有效性；申办者应考虑在筛选时通过耐药性分析，富集此类人群。

4、关键亚组

如若纳入了以下患者，则应确定下列关键亚组中的有效性，包括：

- 伴和不伴肝硬化患者
- 伴代偿性和失代偿性肝病患者
- 携带各 HCV 基因型的患者（例如 1、2、3、4、5 和 6 型，取决于各基因型应答率）

- DAA 初治和 DAA 经治患者。
- 慢性肾脏损害的患者

（四）随机化、分层和盲法

鼓励申办方开展双盲试验以减少可能的偏倚。申办方可考虑依据重要基线特征对受试者分层随机。分层因素取决于治疗方案和人群，但可包含以下一项或多项：HCV 基因型/亚型、关键基线病毒多态性或耐药相关突变、既往治疗史、基线 HCV RNA 或存在/不存在肝硬化。国际多中心研究中，应根据地域（中国对比中国之外）对受试者分层。

（五）特殊人群

儿科人群、慢性肾脏病（CKD）晚期患者是存在未被满足临床需求的人群。强烈鼓励申办方在开发早期讨论确定在这些人群中启动试验的恰当时间。并应关注人类免疫缺陷病毒-1（HIV-1）/HCV 共感染患者的临床研究。

1、HIV-1/HCV 共感染患者

HIV-1/HCV 合并感染患者有肝病进展更快的风险，其肝病相关发病率和病死率均高于 HCV 感染者。接受口服抗病毒药物治疗的 HIV-1/HCV 共感染患者 SVR 率与 HCV 感染患者相似。因此，HIV-1/HCV 共感染患者和单纯 HCV 感染患者可入组同一临床试验，申办方也可在单独的试验中开展 HIV-1/HCV 共感染患者的研究，以获得拟定剂量和治疗持续时间下的安全有效性数据。所需样本量取决于药物相互作用对 DAA 暴露量的影响。如果由于药物相互作用而预计 DAA 暴露增加或下降，可能需要入组更多患者。强烈鼓励申办者在最初 NDA 申报时获得有关 HIV-1/HCV 共感染患者的资料。

NDA 还应包含以下数据：

- 按照要求，与最常用的 HIV 药物之间的药物相互作用数据（依据新药可能的药物相互作用）。HIV-1/HCV 共感染患者临床研究中，若试验用 DAA 预计可与患者服用的抗逆转录病毒药物产生相互作用，应在试验开始前获得药物相互作用数据。
- 安全性数据（包括 HIV RNA 数据），以评估 HIV 治疗有效性丧失（HIV RNA 病毒载量反弹）和 CD4 细胞计数变化。

2、儿科人群

鼓励申办方在开发早期开始讨论其儿童剂型和临床开发计划，研究适合于儿童的给药途径、剂量。

由于许多 DAA 药物剂型以固定剂量复方形式包含 2 种或多种药物，因此复方开发预计是儿科 DAA 开发中最具挑战性的内容。一般认为成人剂型适用于青少年患者（约 12-18 岁），但许多幼龄儿童可能无法吞咽固体制剂，因此可能需要不同的剂型。因此，儿科剂型开发应尽早开始，以便能够研制适合儿童的剂型。

整体而言，儿科临床试验可在获得能够表征安全性特征和初步有效性证据（SVR）的 II 期成人数据后开始。在选择儿科治疗试验的剂量前，应与监管机构讨论可获得的模型和模拟得出的初步儿童药代动力学（PK）数据和结果。由于成人和儿童人群的 HCV 感染过程和 DAA 作用相似，因此儿童患者有效性数据外推可以接受。因此，在根据成人数据获得某药物的关键 PK 参数后，儿科开发项目可通过比较儿童和成人暴露量证明其对儿童人群的效果。应提交其他数据，以支持儿童人群的安全性并评估 SVR 率是否与成人试验中观察到的结果具可比性（尽管有效性比较无统计学效力）。

由于 HCV 临床试验中可入组的儿童患者数量可能有限，建议申办方将其儿科开发重点聚焦于依据成人数据预计极为有效的现有最佳治疗方案。具体方法可参见儿童用药临床研究相关技术指导原则。

3、晚期 CKD 患者

HCV 感染是血液透析患者的常见合并症。长期透析患者中，HCV 感染和死亡率升高可见显著的相关性。HCV 感染还可对肾移植产生消极影响。与未感染 HCV 的 4/5 期 CKD 患者相比，感染 HCV 的 4/5 期 CKD 患者肾移植后的移植物存活率更差，总体死亡率更高。

如可行，鼓励开展阳性对照研究。但是，在此人群中开展的临床试验应至少包含一个延迟治疗、安慰剂对照组。鉴于 CKD 人群的不良事件率高于非 CKD 患者，该设计将有助于安全性数据的解释。

通过治疗方案在其他人群中已证明的安全性特征确定此人群可接受的最小安全性数据库。鼓励申办方在每个重要的 CKD 亚组（例如 4/5 期 CKD、血液透析和腹膜透析）均研究足够数量的患者。由于这些因素可能影响药物清除率，因此应依据 CKD 严重程度（和透析状态）进行分层。鼓励拟在此人群开展试验的申办方在早期与监管机构进行讨论。

（六）剂量选择

概念验证性抗病毒活性单药治疗试验的结果可用于指导后续 II 期试验的剂量选择。在这些试验中，可研究 DAA 作为联合用药治疗方案的一部分的更长的用药持续时间。建议申办者利用所有可获得的暴露数据、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模型，预测最具活性和耐受性的

剂量，并在 II 期研究中进行评价。如果开发机制浓度-病毒动力学模型，应包含合适的靶药物效应、描述病毒学突破、复发和持续病毒学应答（即 SVR）的内容，并包含描述 HCV 各基因型和亚型或携带/不携带耐药相关多态性/突变的病毒群之间应答差异的相关协变量。如果样本量允许，应单独分析不同 HCV 基因型和亚型感染患者的结果，以评价相关亚组的剂量-效应关系。如适用，这些机制建模法可采用文献中的病毒动力学模型结构和对应的疾病进展参数值。

此模型应用于鉴别恰当的治疗人群，和降低因亚治疗暴露导致的耐药病毒选出风险。依据单一药物结果确定的最佳剂量对于联合治疗而言可能并非最佳，因此鼓励申办方在后续研究中评价一系列剂量。

为在 III 期试验中对治疗方案的剂量和治疗持续时间进行优化，I 期和 II 期研究中的药物有效性数据可合并在一个模型中，以预测所计划临床试验的 SVR。应对比治疗方案治疗期间的数据对此模型进行评价，并按需优化药物有效性参数的估计值。

（七）有效性终点

如前文所述，评价 CHC 治疗的临床试验中，为支持上市，建议的主要终点为 SVR12。应采用批准的灵敏且特异的 HCV RNA 含量测定法测定病毒 RNA 清除率，使用未批准的监测方

法时，应提前与监管机构讨论。

前瞻性、随机对照 CHC 临床试验中临床结局的评价具有挑战性，因为将未接受干预治疗的患者维持在随机分组内足够长的持续时间（多年）以确定迟发性临床事件（如 HCC 或需要肝脏移植）十分困难。但是，多个观察性队列研究表明，SVR24 与临床结局（例如发生 HCC、肝脏事件、纤维化和全因死亡）改善之间具有相关性。这些观察性数据支持将 SVR24 作为经过验证的 HCV 疾病进展替代终点。后续多项 peg-INF 治疗方案的临床试验和无 INF 的 DAA 联合治疗方案临床试验都证明 SVR12 和 SVR24 具有高度的一致性，SVR12 可以作为替代终点。但应分析 II 期和 III 期试验的所有可得 SVR12 和 SVR24 数据（以及可用的更长时间的随访数据），以评估这些结果的一致性，并且 NDA 申报资料中应包含分析结果。如果药物获批，一般会要求 III 期注册试验中得到的其他随访数据，作为上市后承诺。

次要终点应包括：

- 病毒学失败率（治疗结束后复发和治疗期间病毒学突破），以便优化给药方案和治疗持续时间
- SVR24 率
- HCV 人群中治疗期间出现的具有耐药相关突变的病毒治疗失败患者比例

（八）试验流程和评估时间安排

测定 HCV RNA 的推荐关键时间点取决于给药方案和患者人群。治疗期间的关键测定时间可包括第 1、2、4、8、12 和 24 周，或治疗结束时。对于所有治疗方案，应酌情纳入额外的 HCV RNA 监测访视，以确保及时检出病毒学突破或其他治疗无效情况。

筛选期的病毒 RNA 测定值可用于试验方案制定决策，依据个体应答情况确定合适的判断无效终止治疗标准。

完成治疗后，应在第 4、12 和 24 周随访时测定病毒 RNA。

（九）统计学注意事项

统计学设计一般原则参照 ICH E9 和 E9 (R1) 执行。

通常，申办方应提供详细的统计分析计划，需在研究开展前明确研究假设、分析方法。

1、有效性分析

主要有效性分析应为各试验治疗组实现 SVR12 的患者比例比较。此分析确定是否证明了有效性。

对于亚组分析，应对具有重要人口统计学特征和基线特征（例如地域、性别、人种、年龄组、HCV 基因型/亚型、HCV 耐药相关多态性/替换、筛选时的血清 HCV RNA、基线体重、基线体质指数、基线丙氨酸氨基转移酶、基线纤维化/肝硬化以及对 DAA 治疗方案的既往应答情况[如适用]）的患者开展 SVR12 分析。这些分析的目的在于，评价各亚组 SVR12 终点结果的一致

性。

为进行有效性比较，SVR12 与历史应答率进行比较的单组试验设计应在试验方案中详述历史应答率。历史应答率应以预期的治疗方案和患者人群为依据。

在对主要终点缺乏影响的情况下，对次要终点产生的影响不足以支持有效性。如果试验包含重要次要终点，则试验方案应拟定有关重要次要终点多重性校正的多重检验策略。

所有分析中，出现病毒学复发或因 HCV RNA 抑制不足而终止治疗的患者应视为病毒学失败。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需要转换治疗或增加其他治疗。试验方案病例报告表中应注明此信息，而且应在电子数据集中采集此信息。此信息可用于了解终止治疗的原因，以及患者如何纳入分析。

2、非劣效性界值

NI 试验中，由于单一界值并不适用于所有试验设计，因此研究开始前应与监管机构讨论统计假设的 NI 界值选择。申办者应依据有关阳性对照（药物治疗方案的替代部分）对整个治疗方案的定量贡献的先前知识，证明界值（ M_1 ）的合理性。应在类似随访时间和拟定研究人群中确定其贡献。此外，NI 界值（ M_2 ）通常应小于 M_1 ，以保留相比阳性对照具有临床意义的效应。对于 DAA 初治人群，已上市标准治疗或最优治疗应答

率已经 $\geq 95\%$ ，则临床上可接受的 NI 界值 (M_2) $\leq 5\%$ (如所需样本量过大导致研究难以开展或新药在安全性等其他方面较现有最优治疗具有显著临床优势，可考量接受点值 $\leq 5\%$ 同时 95% 置信区间 $\leq 10\%$ ，这种情况下需先与监管机构沟通并达成一致)；对于特殊人群 (如 DAA 经治人群、特殊基因型等)，对照药物应答率可能 $< 95\%$ ，这种情况下，申办者应提供详细的 NI 界值的制订依据及过程，并与监管机构就 NI 界值达成一致。

如果首先进行 NI 比较，符合 NI 后再进行优效性比较，则 NI 研究可评估 NI 和优效性。整体 NI 研究的其他信息参见 ICH E10 和《药物临床试验非劣效设计指导原则》。

3、期中分析和数据监察委员会

如果进行期中 (无效性) 分析，应在统计分析计划 (SAP) 中详述这些分析。此项期中分析的目的应方案中和在 SAP 中声明。

SAP 应包含确保期中分析不损害试验完整性的条款。

申办者应考虑在 III 期试验中利用数据监察委员会评价 CHC 治疗，尤其是一个或多个治疗组存在潜在安全性问题时。建议参考《药物临床试验数据监察委员会指导原则》撰写 DMC 章程并递交。

4、统计分析计划

SAP 应详述终点次序、分析人群、待检验的统计假设结构、

分析方法和统计模型（包括数学公式）、检验水准及多重性控制策略或 α 水平以及涉及多重性问题的 α 校正。

SAP 应前瞻性地确定用于分析的协变量。具体可参考《药物临床试验协变量校正指导原则》。

应研究和报告治疗-地域和治疗-HCV 基因型/亚型相互作用，以评估有效性结果的一致性。如果某单一试验纳入多个基因型，则应对每种基因型单独开展有效性分析，而且患者数量应足够，以便有足够的把握度进行各基因型的主要有效性分析。

（十）联合治疗方案有效性评价注意事项

DAA 联合用药（联合或不联合 RBV）的试验设计应包含证明联合治疗的每种成分均对期望作用有贡献的内容。通常认为单一 DAA 治疗不足以达到高 SVR12，因此如果两种无重叠耐药通路的 DAA 组成的新联合用药方案证明疗效获益的话，这两种药物很可能都有有效性贡献。确定联合用药方案中每种成分的贡献可采用改良析因设计。但由于存在佳有效性和出现耐药性等问题，析因设计可能并不适用于随机分配接受一种新 DAA 治疗的患者。作为析因设计的替代选择，申办方可利用其他类型的数据证明多种 DAA 联合用药治疗方案中某 DAA 对有效性的贡献。可为有效性贡献提供支持的数据范例包括但不限于以下几方面：

- 证明 DAA 联合治疗相比单药治疗可延缓或防止发生

耐药性的出现的细胞培养数据；

- 证明在某 DAA 联合用药治疗方案基础上增加某药物可改善 SVR 或减少耐药相关病毒突变株出现的早期 2 期临床试验数据；

- 证明某联合用药治疗方案的有效性相对于此联合用药方案中一种或多种成分的历史结果明显改善的数据。

（十一）安全性评价

药物暴露人数应满足相关法规和技术指南的要求，以及统计学要求。基于安全性评价考虑的样本量的确定应综合考量新药总体暴露量以及暴露于拟定剂量和治疗持续时间的受试者数量。

应进行常规安全性项目的观察，并结合非临床研究结果和同靶点同作用机制药物已有的临床安全性数据，设置特殊针对性安全性观察项目。根据临床试验风险情况，制定风险控制计划。应特别关注药物诱导的肝毒性的问题。

六、其他注意事项

（一）药代动力学/药效学注意事项

III 期临床可考虑开展群体药代动力学研究，以获取暴露水平内外影响因素，为上市后特殊人群的风险控制和合理用药提供依据。

在 HCV 感染患者中开展的临床试验应包括所有患者的药

药动学评估以及药物暴露（例如 C_{min} 、 C_{max} 或曲线下面积）和病毒学治疗成功和药物毒性之间的关系评估。

申办方可在整个开发期间采取密集采样和稀疏采样相结合的方法，采用群体药代动力学模型表征试验用药物的药动学特征以及暴露水平和药物效应影响因素。例如，应在早期单药治疗试验中采用密集采样。但长期试验中，密集采样可能并不可行。或者，可合并这些试验中的稀疏采样数据和早期试验中的密集采样 PK 数据进行分析。应在关键病毒学评估的同时获取稀疏采样 PK 样本，例如第 4、12 和 24 周。在治疗早期进行关键病毒学评估时，可能需要更早进行 PK 采样（例如第 1 周或第 2 周）。之后可对这些数据进行适当的群体 PK 分析。对于稀疏采样，准确记录给药时间和血浆采样时间很重要。具体方法可参见《群体药代动力学研究技术指导原则》。

根据开发阶段和分析目的，申办方可采取以下 2 种广泛使用的方法之一来确定试验药暴露量与病毒动力学或病毒学治疗成功之间的关系。这 2 种方法应当能够解释相关病毒亚型之间的应答差异，并允许探索相关的协变量。评估治疗方案之间的差异时，这些分析应考虑病毒学复发和试验用药物耐药性发生情况。如适用，所获得的暴露-效应关系应当用于为后续试验的拟定剂量和治疗持续时间提供支持。

- 为支持 IIb 期和 III 期试验在剂量、治疗持续时间、治

疗方案选择和人群选择等方面的设计，涉及药物浓度与病毒动力学关系的基于机制的模型化分析是最恰当的。

- 如果可获得充分的 SVR12 数据，可将达到病毒学成功的患者比例和适当暴露变量（例如 C_{min} 或曲线下面积）相关性的简化分析作为支持有效性的证据支持，说明剂量选择的合理性。

当患者出现耐药时，可以适时地结合暴露量信息进行相关性分析，从而对产生的耐药情况，有更深入的理解。

暴露-效应安全性分析应考虑试验药特有的常见不良事件、毒性以及少见的重度安全性事件，以确定药物是否安全。

强烈鼓励申请人在罹患肾脏损害和肝损伤的患者中开展 PK 评价，尽早获得是否需要调整剂量的信息，以便在 II 期和 III 期试验中酌情入组这些患者。总的来说，建议申请人在这些临床试验中采用最终的治疗方案，而不是针对不同亚人群分别开展研究。与试验设计和数据分析相关的具体建议见相关临床药理学指南。

（二）临床病毒学注意事项

1、HCV RNA 评估和数据报告

在研究抗病毒活性和有效性的试验中，应采用统一的定量检测法测定 HCV RNA 水平，方法的灵敏度和特异性应满足要求，所选择的检测方法和定量下限应不差于对照药临床试验。

临床试验方案应描述拟采用的 HCV RNA 检测方法，包括对方法操作性能的简要描述。试验方案或最终报告中应包含实施 HCV RNA 评估的实验室（如中心实验室或分析单位）的名称和地址。

在临床试验方案、研究报告和 HCV RNA 数据集中，申请人应参考获得监管机构批准的相关检测方法的说明书，以清晰、一致的语言描述低检测值的 HCV RNA 结果。具体而言，可检出但 $<$ 定量下限 (LLOQ) 的 HCV RNA 水平应报告为 " $<$ {LLOQ 值, 单位 IU/mL}, 检出", 无法检出的 HCV RNA 水平应报告为 "目标未检出" 或 "HCV RNA 未检出"。不建议使用 "不可检出"、"高于检测限" (即 " $>$ LOD") 或 "低于检测限 (即 " $<$ LOD") 等描述，即使经过验证的检测方法的 LOD 与 LLOQ 其实是相同的。因为受实际 HCV RNA 浓度的影响，低于 LOD 的 HCV RNA 水平仍有一定几率检出。

对于试验的终点指标或治疗决策而言，检出或未检出的 HCV RNA 临界值可能存在问题，因为这类临界值的重现性本就低于落在经过验证的 HCV RNA 检测方法定量范围内的临界值。因此，鼓励申办者采用检测方法的 LLOQ（或酌情采用其他定量的 HCV RNA 阈值）作为治疗无效的标准和研究终点指标（包括 SVR、病毒学复发和病毒学突破）定义中规定的 HCV RNA 临界值。

2、HCV 基因型/亚型鉴定

应采用经过验证的、有一定准确度的 HCV 基因分型/亚型分型方法对患者进行 HCV 基因型或亚型筛查以及随机分组；也建议使用已获得监管部门批准的检测方法。建议在中心实验室进行 HCV 基因型/亚型鉴定。临床试验方案应描述拟采用的 HCV 基因型/亚型分型法，包括对方法操作性能的简要描述。

考虑到仅基于 HCV 基因组 5'-非编码区核苷酸序列分析的基因分型/亚型分型法（或历史数据）在区分某些 HCV 基因型和 1a、1b 亚型方面的性能欠佳，应避免在试验中使用。用于 HCV 基因型/亚型测定的临床检测方法可能无法解析 1a 和 1b 以外的 HCV 亚型。因此，申请人应对非 1 型基因 HCV 感染的患者进行回顾性分析，依据参考方法或药物靶序列的分类分析鉴定 HCV 亚型。

c. 耐药性分析

对于有效性试验，申请人应对未实现 SVR 的患者开展治疗中出现的耐药性检测，建议在中心实验室检测。治疗中出现的耐药基因型和表型分析应聚焦于患者接受试验用药物治疗期间采集的样本；如果治疗期间的 HCV RNA 水平不足以进行分析，则应对 HCV RNA 含量足够的首份可用随访样本进行分析。治疗期或随访期样本（不是基线样本）靶基因组区出现的任何氨基酸编码序列变化（包括混合病毒株）应报告为治疗期间发生

的变化。还应报告基线时混合病毒株的替换富集情况；这些数据如何进行治疗中出现的耐药性分析可能取决于临床试验设计和核苷酸测序法。对于早期单药治疗试验的所有患者，应开展类似的治疗中出现的耐药性分析。

应分析临床试验患者的治疗前样本，以确定 DAA 靶向的 HCV 基因的多态性，还应评价 HCV 基因多态性对治疗应答的影响。这些分析应考虑试验用 DAA、背景治疗的 DAA、或者联合治疗方案中包含的其他 DAA。应确定可检出耐药相关多态性的 HCV 人群发生率，计算发生率分母应该是所有参加试验的患者总数和中国参加研究的患者总数。

对于停止治疗或随访时可检出耐药相关替换的患者，申请人应延长随访时间（至少随访到停止治疗后 1 年，或随访到启动备选 HCV 治疗后 1 年），以评估耐药相关替换的持久性。应表征 I 期和 II 期临床试验入组患者的耐药相关替换的潜在持久性，以便在 III 期试验完成前获得初步的长期随访数据。基因分型法应当能够评估野生型病毒生长期间出现的耐药病毒数量。

研究 DAA 治疗方案的临床试验，如果受试患者既往曾经暴露于相同类型的 DAA 或相同病毒靶标的 DAA，试验中应根据既往 DAA 暴露的持续时间、距离进入当前试验的时间和 DAA 耐药相关替换的检测情况，探索此前暴露的 DAA 的疗效。对于在这些患者人群中开展的首个概念验证性研究，鼓励申请

人采用灵敏的基因型耐药检测方法表征基线时 DAA 耐药突变株的相对量和绝对量，以及这些发现与治疗结局的相关性。

这些分析结果应当用于指导后续试验的设计；例如，是否应基于 DAA 耐药病毒群的检出情况入选患者。

对临床试验中观测到的耐药相关多态性或替换应进行表型评价，可用的方法包括在 HCV 基因组中引入突变和采用细胞培养物或生化分析法确定药敏性的倍数变化。如果怀疑耐药，但不清楚治疗中出现的基因型耐药模式，申请人应对来自治疗患者的 HCV 复制子或病毒株进行表型分析。抗病毒活性的倍数变化报告应基于 EC₅₀ 值和 EC₉₀（或 EC₉₅）值。由于耐药途径很复杂，而且许多因素可影响治疗患者的耐药性，未观察到特定氨基酸替换引起的 HCV 药敏性下降表型未必能够排除此突变在 HCV 耐药性中的作用。

鉴于核苷酸测序技术和数据标准都在不断发展，建议申请人针对耐药性数据集的构成和递交问题与监管机构进行沟通交流。

七、缩略语表

CHC	Chronic Hepatitis C	慢性丙型肝炎
HCV	Hepatitis C Virus	丙型肝炎病毒
DAA	Direct Acting Agents	直接作用抗病毒药物
Pre-IND	Pre-Investigative New	临床试验申请前

	Drug	
NDA	New Drug Application	新药上市申请
IFN	Interferon	干扰素
HCC	Hepatocellular Carcinoma	肝细胞癌
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirement for Pharmaceuticals for Human Use	人用药品注册技术要求国际协调会议
RNA	Ribose Nucleic Acid	核糖核酸
SVR	Sustained Virological Response	持续病毒学应答
peg-IFN	Pegylated Interferon	聚乙二醇化干扰素
RBV	Ribavirin	利巴韦林
NS	Non-structural Protein	非结构蛋白
NI	Non-Inferiority	非劣效性
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性肾脏病
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus - 1	人类免疫缺陷病毒-1
MELD	Model for End Stage Liver Disease	终末期肝病模型
PK	Pharmacokinetics	药代动力学
SAP	Statistical Analysis Plan	统计分析计划
C _{min}	Minimum Concentration	谷浓度
C _{max}	Maximum Concentration	峰浓度
LLOQ	Lower Limit of Quantitation	定量下限

LOD	Limit of Detection	检测限
EC ₅₀	Median Effective Concentration	半数有效浓度