

# 《慢性丙型肝炎直接抗病毒药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

药品审评中心

2021年8月20日

## 一、起草目的

基于当时的临床需求以及临床试验的可操作性和可接受性，此前慢性丙型肝炎（HCV）直接抗病毒药物（DAA）国产新药研发多开展单臂研究作为确证性研究支持上市。近年来，HCV临床治疗实践出现了较大的变化，例如：国内DAA的大量快速上市提供了更多的选择，并使价格大幅度降低，极大改善了药物的临床可及性；现有DAA临床疗效显著提高，应答率可达到95%以上。这些变化也带来DAA创新药物临床研发目标、策略，临床试验设计可能性，以及获益/风险评估的变化。未被满足的临床需求应聚焦于一些特殊患者人群（耐药、特殊基因型等），新药应提供更规范、严谨的临床证据，以DAA为阳性对照的非劣效或优效性试验具有了可行性等。同时，境外临床试验要求已经进行了更新，2017年11月美国食品药品监督管理局（FDA）发布了Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry，较2013版指导原则的较大变更为提出了随机、阳性对照临床试验的要求。因此针对HCV的DAA临床试验应进行更加科学严谨的

设计，更关注特殊人群，以确保新药安全有效性、更好的满足该适应症领域未被满足的临床需求。

因此，制定《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》，以期规范和指导 DAA 新药的开发和评价，为工业界、研发者及监管机构提供技术参考。

## 二、起草过程

本指导原则由化药临床二部主办，于 2020 年 10 月立项，2021 年 6 月完成初稿。2021 年 7 月 13 日-19 日中心内部征求意见，涉及临床药理及统计专业，统计专业就本专业内容提出了修改意见。2021 年 7 月 27 日召开专家会，邀请临床药理、统计、临床专业专家 8 人参会。结合内部征求意见及专家意见进行修改后，2021 年 8 月 16 日经部门技术委员会审核，形成征求意见稿。

## 三、起草思路

本指导原则不包括对临床试验涉及或统计分析一般问题的讨论，遵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。

本指导原则主要依据 2017 年版 FDA 发布的 Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry 进行翻译转化，在下述几个方面进行调整或删减：一是调整指导原则整体结构，

使其更符合临床研究一般逻辑并符合国内指导原则撰写格式习惯；二是疾病和治疗背景方面，通过查阅文献和咨询专家，依据国内现状对内容进行调整；三是临床试验要求方面，FDA 指导原则中部分安全有效性评价的要求不适合国内新药研发的现状，对这些内容进行调整，整体上符合 ICH 相关指导原则要求；四是 FDA 指导原则中包括非临床病毒学研发注意事项，考虑到非临床研发还包括药代、毒理学等内容，仅有病毒学建议不够全面，且本指导原则主要聚焦于临床试验设计及评价，故删除该部分内容。

#### 四、主要内容

本指导原则拟用于指导针对 HCV 的 DAA 新药临床试验设计及评价，涵盖新药临床试验申请前至新药上市申请和上市后阶段。

内容分为八个部分：

第一个部分是目的和适用范围，包括了背景、目的和适用范围，同时明确了本指导原则为建议性而非强制性，并且其中的观点是阶段性的。

第二部分是疾病及治疗背景，主要介绍了 HCV 在我国的流行情况、各基因型比例以及疾病结局，并介绍 CHC 的治疗目的、目前治疗选择。

第三部分是早期临床试验，由首次人体研究、概念验证与单药剂量探索研究、药物相互作用研究组成。此部分主要

介绍 DAA 新药 I 期临床研究中的注意事项。

第四部分是探索性临床试验，指出 II 期临床研究主要是 DAA 药物联合治疗方案的剂量和持续时间的探索，并对主要疗效终点进行推荐，并鼓励针对 DAA 经治患者探索新的治疗方案。

第五部分是确证性临床试验，主要对针对 HCV 的 DAA 临床研发和评价中的关键技术问题进行了说明和建议，包括：临床试验设计的总体考虑、试验人群、入选标准、随机分层和盲法、特殊人群、剂量选择、有效性终点、试验流程和评估时间安排、统计学注意事项、联合治疗方案有效性评价注意事项及安全性评价。对确证性临床试验的设计要点及评价进行了详细推荐。

第六部分为其他注意事项，包括药代动力学/药效学注意事项以及临床病毒学注意事项。其中 PK/PD 注意事项建议在 III 期临床研究中开展群体药代动力学研究，并对采样时间、暴露-效应关系评估方法等进行推荐。临床病毒学注意事项则主要对 HCV RNA 监测方法、HCV 基因型/亚型鉴定及耐药性分析提出建议。

第七部分为缩略语表。

## 五、需要说明的问题

本指导原则制定过程中，专家咨询会及部门技术委员会主要对以下关键技术问题进行了讨论和明确：

### （一）III 期临床试验总体设计的要求

本指导原则中初稿中参照 2017 年美国 FDA 指导原则，要求未经治疗及 DAA 初治患者应至少开展一项随机、双盲、阳性对照非劣效或优效设计的确证性临床研究。专家会上就该要求是否合理咨询了专家意见。

与会专家一致认为未经治疗及 DAA 初治患者应至少开展一项随机、双盲、阳性对照非劣效或优效设计的确证性临床研究，且阳性对照药需选择当前标准疗法或最佳疗法。若采用非劣效设计，应慎重确定非劣效界值，已上市 DAA 治疗方案应答率已达到 95%以上，选择 5%的非劣效界值从临床意义看是合适合理的，但所需样本量可能较大，故专家建议，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，可考量接受非劣效界值点值  $\leq 5\%$ 同时 95%置信区间  $\leq 10\%$ ，但这种情况下需先与监管机构沟通并达成一致。

### （二）特殊基因型的临床试验设计及样本量要求

目前已上市的国产 HCV DAA 新药尚无获得泛基因型适应症的产品。主要是由于部分基因型患者数量少、临床试验中难以入组该受试者；或部分基因型治疗应答较差，一般基因型的有效性数据难以外推至这部分患者。

专家会上就特殊基因型（少见基因型、治疗应答差的基因型）的临床试验设计及样本量要求咨询专家意见。

与会专家指出，应对于少见基因型和治疗应答差的基因型，可以对临床试验设计的要求有所降低，但需入组这部分患者，确证在该人群中的安全有效性，才能支持该适应症的获得，不能简单将其他基因型人群中的安全有效性数据外推至特殊基因型患者。对于特殊基因型，仅有体外药效学数据，不能支持适应症的获得。

其中，基因 4、5、7 型患者在我国报道少，对于该患者群体，目前临床经验较少，既往临床试验中数据较少，很难提出详细建议，申请人应与监管机构提前沟通确定样本量及试验设计，单臂研究、真实世界数据等也可以考虑接受，可考虑在上市后完善这部分人群数据。

基因 3 型特别是 3b 型患者 DAA 治疗失败率较高，应关注新药在该患者人群中的有效性数据。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，可考虑接受单组设计等灵活的试验设计。