

**治疗慢性心力衰竭药物临床试验技术指导原则**  
**（征求意见稿）**

2023年10月

# 目 录

一、概述 .....	1
二、适用范围.....	1
三、临床药理学研究.....	2
四、探索性临床试验.....	4
五、确证性临床试验.....	5
(一) 研究人群.....	5
(二) 背景治疗.....	7
(三) 对照的选择.....	7
(四) 剂量选择.....	7
(五) 研究周期.....	7
(六) 有效性评价.....	8
(七) 安全性评价.....	15
六、特殊人群研究.....	16
主要参考文献.....	18

# 治疗慢性心力衰竭药物临床试验技术指导原则

## 一、概述

慢性心力衰竭是多种原因导致心脏结构和/或功能的异常改变，使心室收缩和/或舒张功能发生障碍，从而引起的一组复杂的临床综合征，呈慢性、进展性，死亡率和再住院率较高。根据左心室射血分数（Left ventricular ejection fraction, LVEF）可分为射血分数降低（HF with reduced EF, HFrEF, LVEF $\leq$ 40%）、射血分数轻微降低（HF with mildly reduced EF, HFmrEF, 40% < LVEF < 50%）和射血分数保留（HF with preserved EF, HFpEF, LVEF > 50%）的心力衰竭。流行病学调查显示，国外心衰患病率为1.5%-2.0%，我国35-74岁成人心衰患病率约为0.9%，住院心衰患者的病死率约为4.1%。

目前，慢性心衰的药物治疗包括：1.已经证实能够降低死亡和住院风险的药物，如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶激动剂等；2.用于缓解症状和改善功能而尚未证实对死亡和住院风险影响的药物，如利尿剂、洋地黄类和血管扩张剂等。

## 二、适用范围

本指导原则旨在为治疗慢性心力衰竭（Chronic heart

failure, CHF) 药物的临床试验提供技术建议, 适用于化学药品和治疗用生物制品的药物研发。

本指导原则主要讨论临床试验设计的重点关注内容。在应用本指导原则时, 还应同时参考国际人用药品注册技术协调会 (The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 和其他国内外已发布的相关技术指导原则。

本指导原则仅代表当前建议, 将基于科学研究进展进一步更新。

本指导原则主要适用于治疗慢性心力衰竭药物的研发, 包括射血分数降低 (HF with reduced EF, HFrEF, LVEF $\leq$ 40%) 和射血分数保留 (HF with preserved EF, HFpEF, LVEF > 50%) 的慢性心力衰竭。

### 三、临床药理学研究

#### (一) 药效学研究

药效学研究可能包括 (取决于作用机制) 药物对血流动力学参数 (如每搏输出量、肺毛细血管楔压 [PCWP]) 和心率的影响以及对心脏激动、传导和复极化 (即QT/QTc间期) 和心律失常、神经激素参数、肾功能的影响。

需要对轻度至重度慢性心力衰竭患者进行研究 (具体取决于目标适应症)。需要在心肌收缩力、动静脉张力和心脏的舒张/收缩功能方面评估药物的药效作用。如果现有线索提

示研究药物对心脏电生理有影响，或药物的有益作用涉及心脏电生理，则应全面探索药物潜在的致心律失常作用。根据药物的作用机制，可进一步开展心肌耗氧量以及冠状动脉和局部血流评估的研究。

## （二）药代动力学研究

应在一定剂量范围内开展人体药代动力学研究，以明确药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄特征，用于支持后续临床给药方案。应开展剂型相关的生物利用度研究，为制剂开发过程中处方优化或工艺变更等提供充分依据。对于口服剂型，一般应选择一个合适的剂量进行食物影响研究，考察食物对药物生物利用度的影响。

应选择适宜性别和年龄的受试者开展人体药代动力学研究。药代动力学研究一般首先在健康受试者中进行，以减少疾病本身对结果判定的影响。考虑到心力衰竭患者中的药物吸收、分布、代谢和排泄以及不同组织中的递送可能会发生改变，可能需要在患者人群中开展额外的药代动力学研究。

一般应通过物质平衡研究获得药物及其代谢产物在人体的消除途径和程度等信息。

此外，开展适宜的人体药代动力学影响因素研究，可阐明年龄、性别、种族等因素对药代动力学特征的影响。如已有研究表明药物主要通过肝脏和/或肾脏消除，应开展肝功能

损害和/或肾功能损害患者药代动力学研究，以支持相应患者的临床给药方案。

### （三）药物相互作用研究

应根据药物的作用机制、体内代谢消除过程、用药人群可能的合并用药情况以及同类作用机制的药物已知相互作用的信息，合理设计药物相互作用研究。

应特别关注研究药物与慢性心力衰竭背景治疗药物之间的相互作用。如果目标适应症包括联合治疗，应考察试验药物与其他心衰治疗药物之间潜在的药代动力学和药效学相互作用，并评估其对临床有效性和安全性的影响。

## 四、探索性临床试验

探索性临床试验可识别出可能从研究药物获益的患者人群，探索药物剂量-暴露量-效应之间的关系，并明确有效剂量范围，为确证性临床试验提供剂量选择依据。

在慢性心衰患者中开展的剂量范围研究应全面评估最低有效剂量。固定剂量的平行、双盲、安慰剂对照设计的研究可能有助于评估新药的有效性和安全性。根据药物特征选择剂量探索研究的评价指标，应评估临床症状同时根据药物作用机制选择其它相关指标进行评估，包括生物标志物、心功能、超声心动图参数和肾功能等。

某些生物标志物可能是慢性心力衰竭患者临床结局的独立预测因子，如脑钠肽（BNP）和N末端B型利钠肽原

(NT-proBNP)。在早期药物开发阶段，特别是在剂量探索研究中，可选择适当的生物标志物进行观察分析以提供药物的剂量选择依据。

根据药物的剂量-暴露量-效应关系的信息，应酌情考虑在伴有不同程度的充血性心力衰竭、肾功能不全和/或肝功能不全患者人群中确定适当的给药剂量和给药方案。

## 五、确证性临床试验

确证性临床试验应采用随机、双盲、对照设计。如果研究药物是作为标准治疗基础上的“加载 (*add-on*) 药物治疗”，可使用安慰剂对照，并采用优效性设计。如果采用活性药物对照，可采用非劣效试验设计，并应恰当定义非劣效检验的界值。

在多区域临床试验中，应关注药物的药动学/药效学 (PK/PD)、疾病特征和临床实践方面存在的差异可能对种族敏感性的影响。建议在早期阶段加入全球研发，以获得中国患者人群的数据。

### (一) 研究人群

临床试验的研究人群是被明确诊断为慢性心衰的患者。试验应尽可能纳入老年患者，如纳入一定数量大于75岁的老年患者人群。

应根据左心室功能（即左心室射血分数）对目标受试者进行分类，以区别射血分数减少的心力衰竭、射血分数轻微

降低的心衰和射血分数保留的心力衰竭。一般应充分讨论并在试验方案中明确设定心衰分类所参照的左心室射血分数界值。临床试验设计可适当调整HFpEF患者射血分数水平的临界值，例如LVEF在40% - 49%之间的患者在临床试验中通常被归类为HFpEF。应在入选研究之前明确射血分数临界值。可在包括所有射血分数水平或局限于一个或两个射血分数水平患者亚组人群中开展研究。可以通过大样本临床试验对不同射血分数水平的心衰患者进行分层分析，或者仅纳入某一类心衰患者进行试验观察（如仅纳入射血分数减少的心力衰竭患者）。

除了通过左心室功能对CHF患者进行分类以外，有时还需根据慢性心衰患者的病因进行分类，例如遗传因素以及特定心脏代谢表型（如淀粉样蛋白、药物诱导、糖尿病、肥厚型心肌病）导致的慢性心衰。应结合药物的目标适应症对研究人群进行定义和讨论。

因失代偿急性发作而住院的患者在经标准治疗后病情稳定且未接受胃肠外给药治疗但仍在住院的患者可纳入研究，以评估住院期间、出院时或出院之后90天内药物的长期治疗效果。

在一些试验中，需要通过进一步限制LVEF界值或其它患者特征来富集终点事件数量。应在目标适应症人群具备外部有效性证据的前提下进一步讨论上述设计。该方法同样适



用于通过预处理和对药物的耐受性来选择患者人群。

在年龄、性别、病理学、伴发疾病、疾病状态、疾病严重程度和症状持续时间方面应在各组之间充分平衡，并进行必要的分层分组。

## （二）背景治疗

对于进入II期和III期临床试验的受试者，应按照临床治疗指南进行治疗。临床试验中纳入受试者的背景治疗和标准治疗应符合中国的临床实践。

## （三）对照药的选择

根据试验目的选择合适的对照药（安慰剂或阳性对照）。如果伦理学方面允许，尤其是研究药物将作为已有治疗的附加用药时，则首选安慰剂对照。

根据研究药物在治疗中的地位 and 采用参照治疗所确定的获益，也可采用阳性对照的确证性研究。阳性对照药应采用具有充分有效性和安全性数据支持的产品。此类研究旨在证明新药物与活性对照品相比的非劣效性或优效性。

## （四）剂量选择

确证性临床试验的剂量方案须根据在目标人群中进行的剂量探索试验结果来确定。

## （五）研究周期

研究持续时间取决于主要疗效指标的选择。采用功能性改善作为主要疗效指标时，研究时间至少应持续6个月以充

分获取药物的有效性证据，但需提供充分的长期安全性数据以确定药物的心血管特征。

## （六）有效性评价

慢性心衰的主要治疗目标是降低心血管死亡率以及预防临床状态恶化和住院，这些目标应作为慢性心衰新药开发的主要疗效评价指标。在特定患者人群中，心功能改善也可以作为主要疗效评价指标。

改善慢性心衰患者的心功能、缓解症状和改善生活质量具有重要意义，但因这些指标测定难度更大且重现性较差，只有在达到主要治疗目标的情况下，才能合理解读这些指标。血流动力学指标的改善（如左心室射血分数、左心室重构和生物标志物）通常作为支持性疗效证据。

HFrEF和HFpEF患者的治疗目标和评价终点指标基本相同。

### 1.主要疗效评价指标

#### （1）死亡率

慢性心衰的主要治疗目标之一是降低死亡率，因此，可将死亡率单独作为主要疗效评价指标，或其与心衰恶化临床事件结合的复合终点作为主要疗效评价指标。

确证性临床试验的死亡率评估应包括全因死亡率和心血管死亡率。尽管心血管死亡能充分反映心力衰竭疾病进程的临床结局，但在许多情况下，可能首选全因死亡率。使用

全因死亡率作为终点（或作为复合终点的组成部分）可以简化统计分析，因为所有死亡均被视为事件，而不是需要通过具有相关假设和偏倚风险的统计模型处理的非心血管死亡，当非心血管死亡的预期发生率难以预测时具有特别重要的意义。

如果预期非心血管死亡的发生率可忽略不计（例如，基于先前对类似产品和/或患者人群的了解），因此估计的治疗效应存在重要偏倚的可能性可评估为较小，如果研究人群在非心血管死亡的基线风险方面可代表目标人群，则心血管死亡可作为主要终点（或作为复合终点的组成部分）。在这种情况下，应计划将全因死亡率作为次要终点（或作为复合终点的组成部分）并列出来。

在慢性心衰患者试验中，必须报告并集中裁定所有死亡率数据。应尽量明确发生的死亡的具体原因（如心源性猝死、泵衰竭、急性冠状动脉事件）。

对于纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA) III 或 IV 级心力衰竭患者，如果研究新药在标准治疗的基础上，能够显著和持续地改善心功能和缓解症状，即使不能提高生存率或降低住院率，也认为具有临床价值；通常要求对新药的死亡率影响进行评估，以证明其不会增加死亡率。或者经充分评估后，可能接受一定程度生存率降低的风险。

## （2）心衰恶化

心力衰竭恶化发作可定义为因心力衰竭恶化而需要住院治疗或者急诊治疗的事件。

可将至首次因心力衰竭住院的时间（Time to first Heart Failure Hospitalisation, HFH）作为主要疗效终点的一部分或作为次要疗效终点。由于不同诊疗机构间患者入院治疗的标准不同，可能影响试验结果，在方案设计时应考虑到这一点，建议统一化受试者的入院治疗标准，必要时需按地区进行分层分析。

心衰恶化复发再次住院的临床事件在某些情形下可能对慢性心衰患者的预后具有重要的预测价值，但相关经验有限。复发性心力衰竭住院事件会给患者带来很大的负担。如果考虑将复发性事件纳入复合主要终点，则需要进一步论证和明确裁定事件和方法策略。复发性事件的分析 and 解释可能因某些终末事件（即死亡、心脏移植、左心室辅助装置（LVAD）植入）而变得复杂，这限制了每例受试者的HFH总次数。这些“终末事件”通常需要在统计分析中明确阐述。

除了住院治疗，越来越多的心力衰竭恶化患者在非住院环境中得到医疗干预（例如在急诊科、专科门诊）。可将未住院的心力衰竭恶化急诊室就诊事件以作为附加的终点，但其设定需要进一步论证和裁定。心衰恶化住院事件属于重要的临床结果，反映了慢性心衰患者心功能和/或症状的恶化、日常活动的受限，以及生活中增加的风险与不便。将心衰恶

化住院事件量化作为终点的方法包括住院与否、住院次数、初次住院时间、存活时间、出院时间和复发住院时间。门/急诊干预事件的量化方法可参照上述方法。

慢性心衰患者经常因非心脏源性或与心衰恶化无关的原因就诊于急诊室或住院。为了确定住院（HFH）或非住院治疗的心衰恶化发作事件，应提供导致心衰恶化的心脏失代偿的客观证据。在方案中应通过临床症状体征恶化、心脏超负荷证据和生物标志物变化严格定义心脏失代偿的标准，应包括对慢性心衰予以紧急治疗的需求（如提高利尿剂的剂量、静脉用利尿剂或静脉用血管扩张剂/强心剂）。无论是否为主要复合终点的组成部分，此类事件都应予以充分记录，并集中独立判定。此外，应对于WHF的其它心血管诱因（非CHF为主的）予以记录且进行裁定（如新发的心肌梗死或卒中）。患者可能同时需要接受其他干预治疗，需在研究方案中预先定义变更背景治疗事件的标准，且应详细记录背景治疗变更的原因。

无论患者是否遵循随机化治疗，均应针对关注的事件对其进行随访，如无其他说明，在主要分析中应纳入所有事件。

### （3）复合终点

包括死亡率（全因或心血管）和心力衰竭恶化临床事件的复合终点可作为主要疗效评价指标。此时，死亡率和心力衰竭恶化临床事件可单独作为次要疗效评价指标的一部分。

## 2.次要疗效评价指标

### (1) 心脏功能

心脏功能的改善可作为次要疗效评价指标。

慢性心衰患者的心脏功能状态可通过运动试验进行客观评估。运动能力的评价包括心肺运动试验、平板或踏车运动试验及6分钟步行试验等。

运动能力的改善应具有临床意义，并应评估其与患者报告结局改善的相关性，并且应充分了解产品的心血管安全性特征。

在某些患者人群，心脏功能的改善也可以作为主要疗效评价指标。例如，对于存在未满足临床需求的特定患者人群（如终末期慢性心衰患者、慢性心衰伴恶液质、慢性心衰伴肥厚性心肌病等其它特定病因的慢性心衰患者），可考虑将运动能力的改善作为主要疗效评价指标。可能需要在上市后进一步开展确证性研究，以观察新药对患病率和死亡率的影响。

评估心脏功能能力的可靠方法包括患者在进行平板或踏车运动试验的最大氧耗量（Myocardial Oxygen Consumption, MVO<sub>2</sub>）和规范的六分钟步行试验（6 minute walking test, 6MWT）。这些方法适用于大多数慢性心衰患者。但是，其他功能测试方法如爬楼试验、简易机体功能评估法（Short Physical Performance Battery, SPPB）或握力评

估可能更适用于特定的患者人群（如老年、体弱患者、伴恶病质的患者等）。

用于心脏功能评估的运动试验应确定明确设计的方案。应预先设定亚极量运动试验的终止标准。首次采用运动方案（自行车、跑步机和摄氧量的测定）的患者应在其参加试验之前先熟悉该方法。重复性基线试验和重复性随访试验可降低结果的变异性并提高统计效能。

## （2）患者报告结局（Patient reported outcomes, PROs）

患者报告结局（PRO）可包括症状（NYHA心功能分级）和生活质量（QoL）改善。症状改善的程度应具有临床意义，同时在长期治疗中可维持疗效。

PRO通常可作为支持性的次要疗效评价指标。对于存在未满足临床需求的特定患者人群，药物对PRO的疗效可能与运动能力的改善具有相关性。如果患者由于心衰相关或不相关的身体受限而无法进行运动试验，在症状严重程度与其他终点一致且充分了解药物心血管安全性特征的情况下，症状改善相关的评估指标也可考虑作为主要疗效评价指标。

有多种用于CHF患者的治疗效果评估的QoL调查问卷。必须针对该疾病对要使用的调查问卷进行了充分的验证（例如，明尼苏达心力衰竭生活质量量表或堪萨斯城心肌病调查问卷）。

## （3）血流动力学参数

某些血流动力学参数（如左心室射血分数、心脏指数、肺动脉楔压）的恶化与临床预后不良具有一定相关性，在早期研究中，测量血流动力学参数的变化可能有助于阐明治疗药物的作用机制和有效剂量。由于其与临床预后和/或症状的改善仍未充分建立量化的相关性，一般情况下不作为确证性临床试验的主要疗效评价指标。

多种无创和有创技术可用于测定血流动力学和左心室功能，包括心室直径、射血分数以及收缩和舒张功能的指标（如左室舒张末压[LVEDP]）。

用于研究CHF药物的血流动力学作用的新技术须经过事先充分验证并确认。超声心动图、多普勒检查、放射性同位素心室造影术和心脏磁共振成像等无创技术已被证明可以提供客观与可量化的血流动力学参数。其中一些技术存在操作人员之间的变异性。通过同位素法和/或心脏磁共振成像和/或超声心动图测定的LVEF的结果有可能用于定量心室收缩功能障碍的程度及其对治疗的反应。上述方法可用于定义患者亚组（如HFrEF和HFpEF）。鉴于操作人员之间的变异性，各个中心的研究人员应明确制订实验室操作规范以及控制操作人员之间和自身的变异性。可通过中心实验室分析降低变异性。

#### （4）生物标志物

对于症状性心力衰竭患者，通常可以直接评估患者的感



觉、功能和生存状况。生物标志物在慢性心衰的确证性临床试验中通常不作为主要终点。然而，生物标志物可用于评估心力衰竭患者的风险，有助于预后型富集。

#### （5）植入心脏复律除颤器事件

植入式心脏复律除颤器（ICDs）可提高CHF患者的生存率且有机会记录致死性的心律失常/心室颤动的发作。如果发生心室颤动或室性心动过速的患者因植入ICDs而出院或能够继续接受治疗，则可将该事件作为终点（相当于猝死）且此类事件的减少可作为评价疗效的指标。此类ICDs事件可包括电击或抗心动过速起搏以终止持续性室速。需仔细鉴别患者所接受的电击治疗是否正确与适当。将此类事件作为终点需要中心化统一裁定。

#### （七）安全性评价

CHF通常需要长期治疗，从而应提供关于不良反应的长期数据。应充分描述和详细记录临床试验过程中发生的所有不良反应。应确定各患者组，尤其是高危组。应尽力评估所研究的这一类药物特有的潜在不良反应。尤其应关注下列不良反应：

##### 心血管安全性：

如果新药没有开展心血管结局研究，则应尽可能提供心血管死亡率和全因死亡率数据，以确保能充分反映药物的心血管安全性特征。此类数据可源自采用死亡率（心血管/全因）

作为次要终点的数项试验或一项关键临床试验，需具有详细定义的死亡率，以及可接受的非劣效性界值。

如果已有类似药理作用机制的药物证明了对死亡率的影响，这些同类药物的死亡率和其他安全性数据可作为支持性的参考依据。

低血压/心动过缓：

此类不良反应可为症状性或无症状性。应特别关注首剂现象以及增加剂量之后发生的低血压和心动过缓。

终末器官影响（心、脑、肾）：

可能需要研究对其他器官系统尤其是肾脏、心脏和大脑中局部血流的改变作用。尤其应关注肾功能和电解质评估。

对心律的影响：

对潜在致心律失常作用的研究非常重要。此类研究应包括心电图和持续动态心电图监测，可能需要补充开展电生理学检查，在伴有心脏植入式装置的患者中也可以通过该装置记录事件。

致缺血作用：

慢性心衰治疗中所采用的药物可能会增加心肌耗氧量，以及具有潜在的降压作用，可能引起心绞痛和心肌梗死。因此，安全性数据应包括该药物潜在致缺血作用的详细信息。

## 六、特殊人群研究

鉴于患心力衰竭和重要伴发疾病（糖尿病、COPD、肾

功能衰竭、恶病质和/或肌肉减少症、贫血)的患者中常有药物相互作用和剂量调整的需求,在此类患者中可能需要获得更多试验数据,因此可能需要开展专项研究。对于老年患者、肾功能损害患者和伴有各种风险因素的患者,应考虑明确规定给药方案,设置合理给药剂量。

如果有本指导原则未涵盖的问题,建议与药品监督管理机构进行沟通交流。

## 主要参考文献

1. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. 20 July 2017.
2. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development. June 2019.
3. The American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY.
4. 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组、中国医师协会心力衰竭专业委员会、中华心血管病杂志编辑委员会。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》。《中华心血管病杂志》2018年10月第46卷第10期。