

治疗慢性心力衰竭药物临床试验技术指导 原则

2024 年 9 月

目 录

一、概述.....	1
二、适用范围.....	2
三、临床药理学试验.....	2
(一) 药代动力学试验.....	2
(二) 药效学试验.....	3
(三) 药物相互作用研究.....	3
四、探索性临床试验.....	4
五、确证性临床试验.....	4
(一) 试验人群.....	5
(二) 背景治疗.....	6
(三) 对照的选择.....	6
(四) 剂量选择.....	7
(五) 试验周期.....	7
(六) 有效性评价.....	7
(七) 安全性评价.....	14
六、特殊人群试验.....	15
主要参考文献.....	17

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（Chronic heart failure, CHF）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，症状呈慢性进展性，死亡率和再住院率较高。流行病学调查显示，我国35岁及以上人群心力衰竭的患病率为1.38%，60~79岁人群为3.09%，80岁及以上人群达到7.55%。根据对患者初次评估左心室射血分数（Left ventricular ejection fraction, LVEF）的水平，可分为射血分数降低（HF with reduced EF, HFrEF, LVEF \leq 40%）、射血分数轻度降低（HF with mildly reduced EF, HFmrEF, 40% < LVEF < 50%）和射血分数保留（HF with preserved EF, HFpEF, LVEF \geq 50%）的心力衰竭。

目前，治疗慢性心衰的药物包括：1.有证据表明能降低死亡和/或心衰住院风险的药物，如血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、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的药物，如利尿剂、洋地黄类和其它血管扩张剂等。

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（ICH）和其他国内已发布的相关技术指导原则。

本指导原则适用于治疗慢性心力衰竭药物的评价，仅代表当前建议，将基于科学研究进展进一步更新。

三、临床药理学试验

（一）药代动力学试验

应在一定剂量范围内开展人体药代动力学试验，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试验，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试验，考察食物对药物生物利用度的影响。

人体药代动力学试验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，需要在患者人群中进行药代动力学试验。

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试验，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，应在肝功能损害和/或肾功能损害患者中开展药代动力学试验，以支持相应患者的临床给药方案。

（二）药效学试验

药效学试验一般包括（基于作用机制及靶点）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电生理、靶器官的影响。

需要对不同严重程度心功能分级的慢性心力衰竭患者进行研究（具体取决于目标适应症）。需要通过血流动力学评估药物的药效作用。若非临床数据或同类靶点药物提示药物对心脏电生理有影响，或药物作用机制涉及心脏电生理，则应充分探索药物潜在的致心律失常作用。如药物对心肌耗氧量以及冠状动脉血流有潜在影响，药效评价应包括相应的研究。

药效学试验应与药代动力学试验结合开展，以评价药物的剂量-暴露-效应关系。

（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，同时，应关注试验药物与慢性心力衰竭常见合并症用药之间的相互作用，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试验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给药方案的依据。

剂量探索试验应确定安全有效的剂量范围。固定剂量试验可能有助于评估新药的有效性和安全性，可采用平行、双盲、安慰剂（或阳性药）对照设计。根据药物特征选择剂量探索试验的评价指标，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，包括神经激素反应、功能状态、超声心动图参数和肾功能等。

在早期药物开发阶段，特别是在剂量探索试验中，可选择适当的生物标志物进行分析以提供药物的剂量选择依据。

根据药物的剂量-暴露量-效应关系信息，应酌情考虑在不同程度的慢性心力衰竭伴有肾功能不全和/或肝功能不全等特殊患者人群中确定确证性临床试验中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。如果试

验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。如果采用阳性药物对照，可采用优效或非劣效试验设计，并明确相应的评价标准（如恰当定义优效或非劣效界值）。

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）试验人群

临床试验的试验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、射血分数轻度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超声检测方法和左心室射血分数界值。应在入选试验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试验。可以通过大样本临床试验对不同射血分数水平心衰患者的临床数据进行分层分析，或者仅纳入某一类心衰患者进行观察（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慢性心衰患者进行分类以外，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、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试验人群进行定义和讨论。

因慢性心衰急性失代偿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试验，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等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

对于纳入II期和III期临床试验的受试者的背景治疗应符合相关的临床诊疗指南。

（三）对照的选择

根据试验目的选择合适的对照（安慰剂或阳性药）。如果伦理学方面允许，尤其是试验药物作为已有治疗的加载用

药时，则首选安慰剂对照。

根据试验药物在治疗中的地位和采用参照治疗所确定的获益，也可采用阳性药对照的确证性试验，旨在证明试验药物与阳性对照药相比的非劣效性或优效性。阳性对照药应选择广泛应用、对相应适应症的疗效和安全性已被证实的药品，且预期在当前试验中可获得相似的效果。

（四）剂量选择

确证性临床试验的剂量方案通常根据在目标人群中进行的剂量探索试验结果来确定。

（五）试验周期

试验持续时间应覆盖主要疗效指标的观察周期。采用心脏功能状态的改善作为主要疗效指标时，应至少开展一项时间持续6个月的对照临床试验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安全性特征。

（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，运动能力和症状的改善也可以作为主要疗效评价指标。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，特别是当非心血管死亡的预期发生率难以预测时，首选全因死亡率具有特别重要的意义。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。无需通过依赖相关假设的统计模型处理非心血管死亡导致的潜在偏倚。

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较小，如果试验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，应将全因死亡率作为次要终点（或作为复合终点的组成部分）。

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。应尽量明确发生死亡的具体原因（如心源性猝死、泵衰竭、急性冠状动脉等事件）。

对于纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA) III 或 IV 级心力衰竭患者，如果新药在标准治疗的基础上，能够显著和持续地改善功能状态和缓解症状，即使不能提高生存率或降低住院率，也具有临床价值。

（2）心衰恶化

心力衰竭恶化(Worsening of Heart Failure,WHF)可定义为已接受稳定治疗的慢性心衰患者因心力衰竭症状和体征加重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，在方案设计时应统一受试者的入院治疗标准，避免由于不同研究中心间患者入院治疗的标准不同，对试验结果造成影响。

心衰恶化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。多次心力衰竭住院事件会给患者带来很大的负担。如果考虑将多次住院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因心力衰竭住院总

次数。这些住院的“终末事件”及相应的处理方法通常应事先在临床试验方案和统计分析计划中明确阐述。

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（例如急诊科）。可将未住院的心力衰竭恶化急诊室就诊事件作为终点事件，例如在急诊科静脉注射利尿剂等药物，但需明确裁定。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。为了确定因心力衰竭住院或非住院治疗的心衰恶化事件，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/强心剂等）。无论是否为重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，应对于心力衰竭恶化的其它心血管诱因（非慢性心衰为主的）予以记录且进行裁定（如新发的心肌梗死或卒中等）。患者可能同时需要接受其他干预治疗，

需在试验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。

无论患者是否按照方案完成整个试验过程，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。

2.次要疗效评价指标

（1）运动能力

运动能力的改善可作为次要疗效评价指标。

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，运动能力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试验，以观察新药对心血管事件发生率和死亡率的影响。

慢性心衰患者的运动能力可通过运动试验进行客观评估。运动能力的评价方法包括心肺运动试验、平板或踏车运动试验及6分钟步行试验（6 minute walking test, 6MWT）等。这些方法适用于大多数慢性心衰患者。其它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）。

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（平板、踏车和摄氧量的测定）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

患者报告结局（Patient reported outcomes, PROs）可包括症状（NYHA心功能分级）和生活质量（QoL）改善。慢性心衰患者的症状和生活质量改善具有重大意义，应结合主要治疗目标合理解读这些指标。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。如果患者由于身体受限而无法进行运动试验，在症状的改善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。有多种用于慢性心衰患者的治疗效果评估的QoL调查问卷。应针对疾病特点使用经过充分验证的调查问卷（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等）。

（3）血流动力学参数

在早期试验中，测量血液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的探索。虽然某些血流动力学参数（如左心室射血分数、心脏指数、肺动脉楔压等）的恶化与临床预后不良有一定的相关性，但由于其与临床预后和/或症状的改善仍未建立充分的量效关系，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，包括心室内径、射血分数以及收缩和舒张功能的指标（如左室舒张末压[LVEDP]）。用于研究慢性心衰药物的血液动力学作用的技术须经过事先充分验证并确认。Swan-Ganz飘浮导管等有创技术，以及超声心动图、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。各个中心应明确制订标准操作规程，并进行人员培训，以减少变异。建议通过中心实验室分析降低变异性。

（4）生物标志物

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，可用于评估心力衰竭患者的预后风险（如脑钠肽（BNP）和N末端B型利钠肽原（NT-proBNP）），有助于识别潜在的获益人群。

（5）植入式心脏复律除颤器记录的事件

植入式心脏复律除颤器（ICDs）可提高慢性心衰患者的生存率且可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疗效评价的指标。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。必须仔细鉴别患者所接受的ICD电击治疗是否正确与适当。纳入此类事件作为终点需要中心化统一裁定。

（七）安全性评价

慢性心衰通常需要长期药物治疗，应提供不良反应的长期数据，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，同时充分评估所研发的这一类药物特有的潜在不良反应。尤其应关注：

心血管安全性：

如果新药没有开展心血管结局试验，则仍需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。此类数据可源自数项试验或一项关键试验，这项关键试验的设计应符合以心血管死亡/全因死亡作为次要

终点，需详细定义可接受的非劣效性界值。

如果已有相同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。

重要器官影响（心、脑、肾）：

可能需要观察对其他器官系统尤其是肾脏、心脏和脑血流的变化。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试验非常重要。此类试验应包括心电图和持续动态心电图监测，也可能需要电生理学检查，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。

致心肌缺血：

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心肌缺血的详细信息。

六、特殊人群试验

鉴于慢性心衰及其重要合并症（糖尿病、慢性阻塞性肺病、肾功能衰竭、恶病质和/或肌肉减少症、贫血）的患者常

有多种合并用药，有潜在发生药物相互作用的可能，可能需要剂量调整，此类患者需要获得更多试验数据，必要时开展相应试验。对于老年、肝肾功能损害和伴有各种风险因素的患者，应考虑设置合理给药方案。

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).
3. Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development. June 2019.
4. 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.
5. 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。
6. 《慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识（2022）》
7. 《2020年中国心力衰竭医疗质量控制报告》
8. 《射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识（2023）》。