

流感抗病毒药物确证性临床试验的统计学考虑

General statistical considerations in the design of confirmatory clinical trials for antiviral drugs in uncomplicated influenza patients

衡明莉, 孙凤宇, 张晨博

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

HENG Ming - li, SUN Feng - yu,
ZHANG Chen - bo

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

摘要: 本文旨在参考美国食品药品监督管理局(FDA)关于玛巴洛沙韦生物统计学审评报告,并结合国家药品监督管理局(NMPA)发布的《流行性感冒治疗和预防药物临床试验技术指导原则》、国际人用药品注册技术协调会《临床试验的统计学原则》指导原则的增补——临床试验中的估计目标与敏感性分析(ICH E9R1)以及统计学相关指导原则,探讨单纯性流感抗病毒治疗药物临床试验设计的相关统计学考虑,包括估计目标、样本量、偏倚控制措施和统计分析方法等,以期为无并发症的单纯性流感患者抗病毒治疗药物确证性临床试验设计提供参考。

关键词: 流感抗病毒药物, 临床试验, 统计学考虑

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.18.022

中图分类号: R969 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2025)18-2697-04

Abstract: The purpose of this article is to discuss the general statistical considerations of confirmatory clinical trial design of antiviral drugs for uncomplicated influenza patients, including estimands, sample size, bias control measures and statistical analysis methods, with reference to the Food and Drug Administration (FDA) biostatistics review report on baloxavir marboxil, the guidance of clinical trial technology for influenza treatment and prevention drugs, ICH E9R1 and statistical guidances issued by National Medical Products Administration (NMPA), in order to provide reference for clinical trial design of antiviral drugs in uncomplicated influenza patients.

Key words: antiviral drugs in uncomplicated influenza patients ; clinical trial ; statistical considerations

流行性感冒(简称流感)是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病,几乎每年冬季在温带气候地区以及全年在热带气候地区会发生不同程度的流行或暴发,历史上曾出现过多次流感大流行,对公共卫生形成挑战^[1]。流感患者一旦发病,应尽快开始进行抗病毒治疗^[2]。本文参考美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已上市抗流感药物玛巴洛沙韦的生物统计学审评报告^[3]并结合国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)关于抗流感药物指导原则、国际人用药品注册技术协调会《临床试验的统计学原则》指导原则的增补:临床试验中的估计目标与敏感性分析^[4](The international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human; Use addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on

作者简介: 衡明莉(1980 -),女,副研究员,主要从事生物统计学审评工作

通信作者: 衡明莉

Tel: (010) 87965772

E - mail: mingli_heng@163.com

statistical principles for clinical trials, ICH E9R1) 以及统计学相关指导原则, 主要阐述对于无并发症的单纯性流感患者治疗药物的研发, 其Ⅲ期确证性临床试验中的一般统计学考虑, 以期对抗流感治疗药物的研发提供参考。

1 估计目标

1.1 纳入人群

玛巴洛沙韦的Ⅲ期临床试验纳入的患者为流感症状不超过 48 h 的 12 岁及以上急性无并发症流感患者, 在说明书中的适应症项下人群的描述与Ⅲ期临床试验人群一致。在 NMPA 流感指南中描述, Ⅲ期临床试验可以在最初健康的、无并发症的流感人群中进行, 对于儿童人群有专门的考量^[1]。结合 NMPA 指导原则和玛巴洛沙韦开发经验, 在药物研发中, 可以根据儿童与成人在药物作用机制、疾病以及治疗反应等方面的相似性, 考虑在Ⅲ期试验中是否加入儿童患者, 以及如果加入, 在该研究中加入儿童患者的目的, 从统计学角度, 将儿童患者与成年人患者放在一个研究中, 可能面临以下 3 种情况: ①儿童患者作为确证性亚组, 这种情况下针对儿童患者设置统计学假设, 样本量考虑与在儿童患者人群中单独开展一个试验相同。②儿童患者作为支持性亚组, 如果儿童患者与成年人患者疗效等方面相似, 支持在Ⅲ期研究与成人患者一起进行评价, 此时通常需考虑儿童患者在研究中所占比例, 统计学需要注意与自然患者人群比例保持一致。③儿童患者作为探索性亚组, 在此种情况下, 纳入儿童患者的主要目的是探索药物在该人群的剂量、安全性、有效性等, 主分析人群不包括儿童患者, 所纳入儿童患者样本量需要满足探索性目的。

1.2 临床用药的设计

玛巴洛沙韦在Ⅲ期临床试验中设置了安慰剂和奥司他韦两个对照, 主要研究假设针对的是与安慰剂比较的优效性。在 NMPA 流感指导原则^[1]中描述, 无并发症的单纯性流感治疗的试验应该使用安慰剂对照的优效性设计, 而不是阳性药对照的非劣效性设计。结合 NMPA 指导原则和玛巴洛沙韦开发经验, 无并发症的单纯性流感治疗的Ⅲ期临床试验的对照组应设置安慰剂, 试验组与安慰剂组比较的优效性假设是主要统计学假设, 参考玛巴洛沙韦, 也可考虑同时设置无统计学假设的阳性对照。

1.3 统计学的变量

玛巴洛沙韦在Ⅲ期临床试验主要终点为至症状缓解时间 (time to alleviation of symptoms, TTAS), 定义

为开始治疗至流感症状缓解的时间。申请人对症状缓解的定义为, 在患者每日记录的日记卡中, 所有 7 种流感症状 (咳嗽、喉咙痛、头痛、鼻塞、发热或发冷、肌肉或关节疼痛和疲劳) 被评估为 0 (无) 或 1 (轻度) 的时间, 持续时间约为一天 (至少 21.5 h)。在 NMPA 流感指导原则中描述, 在治疗成人无并发症的单纯性流感的试验中, 主要临床终点建议为达到事先定义的症状改善的时间。主要终点症状包括发热加 1 组流感症状 (如头痛、身痛、咽痛、鼻塞、流涕)。NMPA 指导原则和玛巴洛沙韦的临床试验在主要终点方面基本相同, 都考虑了流感最主要的症状, 目前无并发症的单纯性流感的临床试验中一般采用与玛巴洛沙韦相同的终点。值得注意的是, 流感症状中除了发热可以用温度计测量外, 其余均为主观终点, 若采用新的基于主观症状评分的复合终点, 需提供该终点的信度、效度、内部一致性、外部一致性等信息, 以判断该终点在该适应症中的合理性。

1.4 伴发事件

玛巴洛沙韦Ⅲ期临床试验中未考虑伴发事件, 所有缺失数据均删失在 14 d。在 ICH E9R1 实施后, 在描述临床问题时, 有必要阐明伴发事件, 以便准确定义需估计的治疗效应。在描述治疗效应时, 需考虑伴发事件, 因为统计学变量的测量结果可能受伴发事件的影响。单纯性流感治疗药物研发中常考虑的伴发事件包括终止治疗、挽救治疗、合并禁用药物等, 应详细收集终止治疗原因, 根据不同原因采用合理的处理策略, 例如, 对于因疗效不佳而终止治疗的受试者, 建议采用复合策略。对于使用违禁药物的受试者建议采用复合策略。对于挽救治疗, 建议详细规定使用挽救治疗的条件。玛巴洛沙韦研发时还未实施 R9R1, 未收集到主要终点指标的数据均以缺失数据处理; 随着 E9R1 的实施, 目前在单纯性流感治疗药物研发中, 通常会根据估计目标考虑伴发事件, 相对更合理。

1.5 群体层面汇总

对于时间-事件类型的变量, 常采用生存分析方法。玛巴洛沙韦群体层面汇总采用的是 TTAS, 组间比较基于生存分析的方法。结果显示, 试验组患者的中位缓解时间为 54 h, 安慰剂组为 80 h, 采用 Hodges-Lehmann 方法, S-033188 和安慰剂受试者的 TTAS 中位数差异为 21 h, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对于统计分析方法, 应结合前期探索研究以及同类品种开发经验, 选择合理的统计分析方法。

2 样本量

玛巴洛沙韦Ⅲ期临床试验共入组 1 062 例受试者,其中试验组 455 例,安慰剂组 230 例,奥司他韦组 377 例。NMPA 在《药物临床试验样本量估计指导原则(试行)》^[5]中明确指出,样本量估算的参数设置须有充分依据,一般应基于历史数据,并注意其临床意义与合理性。玛巴洛沙韦前期进行了Ⅱ期研究,该研究为Ⅲ期研究样本量计算等方面提供了充分依据,是临床试验的成功的基础。

3 随机和盲法

玛巴洛沙韦Ⅲ期临床试验为双盲试验,采用分层随机,分层因素为区域(日本、美国)、体重(<80 kg、≥80 kg)和基线综合症状评分(≤11 分、≥12 分)。NMPA 流感指南描述,由于临床有效性终点的主观性,以及流感自然变化与药物有益或不良作用之间的潜在混淆性,强烈推荐使用双盲试验设计。试验人群应是随机入组的,临床试验中应对试验人群按照性别、年龄、发病时间、合并疾病情况、地域等因素进行规定或分层登记/随机。玛巴洛沙韦为多区域临床试验(multi-regional clinical trials, MRCT)研究,在随机时将区域因素作为随机分层因素,与 NMPA 指南一致,是临床试验的良好实践。

4 期中分析

玛巴洛沙韦Ⅲ期临床试验未进行期中分析。NMPA 流感指南描述,临床试验多为短期试验,申办方应当避免进行期中分析。单纯性流感治疗药物研发时,主要终点最长随访时点通常为随机入组后 14 天,时间较短,另外,流感发病有季节性,在流感流行季,病例收集较快,因此,临床试验一般不设置期中分析,玛巴洛沙韦与 NMPA 指南相一致,未设置期中分析。如果设计期中分析,在不停止试验进行,有可能在期中分析结果出来时,整体临床试验入组病例数也全部入选完毕,不但对整体试验没有太大的意义,同时可能由于期中分析消耗了相关的统计界值,对数据有一定的影响,所以对临床试验周期短的,不建议进行期中分析。

5 数据集

玛巴洛沙韦的意向性治疗感染(intention-to-treat-infected, ITTI)人群是主要分析人群,由接受研究药物并确诊为流感的患者组成。从统计学角度,以安慰剂为对照的优效设计,数据集以意向性治疗(intention-to-treat, ITT)为主要分析集。玛巴洛沙韦主要分析集从 ITT 中剔除了随机入组后的阴性患者,目前无并发症的单纯性流感的临床试验中一般采

用与玛巴洛沙韦相同的分析集。

6 总结与思考

6.1 Ⅱ期试验

玛巴洛沙韦进行了Ⅱ期试验,Ⅱ期试验中设置了Ⅲ期试验终点。在 NMPA 流感指南中强烈建议申办方在设计Ⅲ期临床试验前进行适当的Ⅱ期临床试验。从统计学角度,建议申请人进行Ⅱ期试验并进行充分探索,包括考虑收集Ⅲ期试验终点相关的数据,以便为Ⅲ期试验提供样本量估算、伴发事件等方面的支持,相较于传统的Ⅱ期试验,采用Ⅱ/Ⅲ期操作无缝设计可能加快药物研发。

6.2 随机分层因素

玛巴洛沙韦Ⅲ期临床试验为 MRCT 研究,考虑将分层因素为区域、体重和基线综合症状评分。如果不是 MRCT 试验,无并发症的单纯性流感患者治疗药物的研发一般常考虑的随机分层因素为体重和基线综合症状评分。

6.3 样本量

根据《药物临床试验样本量估计指导原则(试行)》^[5],当样本量估计相关参数设置缺乏依据或依据不充分时,会为样本量估计带来不确定性,增大试验失败的风险,确证性临床试验样本量计算相关参数应有充分依据。因此,在进行样本量估计时可结合前期探索性研究以及同类品种设置确证性临床试验相关参数,值得注意的是,流感试验的人群为确诊为流感患者的人群,若入选标准为实验室确诊的流感患者(需后续中心实验室结果验证),在样本量估计时,需考虑该部分人群在入组人群中所占比例,否则可能导致样本量低估,降低检验效能,增大试验失败风险。

6.4 统计分析方法

对于主要终点指标,玛巴洛沙韦Ⅲ期试验采用 Peto-Prentice、Gehan Wilcoxon 和对数秩(log rank)检验的 *P* 值均小于 0.05。与Ⅲ期试验不同,Ⅱ期试验中主要疗效分析使用 Cox 比例风险模型,3 个剂量组和安慰剂组之间的在统计学上差异均无统计学意义,使用 Wilcoxon 检验,在统计学上差异均有统计学意义。与 Cox 模型相比,Wilcoxon 检验更重视早期事件,等比例风险假设满足时,Cox 比例风险模型效能更高。对于组间中位差异的计算,申请人直接利用 2 组中位时间相减,FDA 审评员采用 Hodges-Lehmann 方法,后者相对较保守,说明书中^[6]未体现组间中位差异。从玛巴洛沙韦的Ⅲ期临床试验生存曲线图形看,在入组不到 200 h,试验组与对照组开始出现交叉,可能不满足等比例风险假设,选择非 Cox 模型相对合理。

综上,对于无并发症的单纯性流感治疗药物开发的Ⅲ期临床试验,建议进行充分的探索性研究,结合前期探索结果以及同类品种开发经验,合理设计Ⅲ期临床试验方案。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 流行性感冒治疗和预防药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. 2021-02-01 [2025-03-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2888ccadd35b2f23236560dae722a347>.
- [2] 流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(02):85—90.
- [3] FDA. XOFLUZA (baloxavir marboxil, S-033188) Statistical Review (s) [EB/OL]. 2018-10-24 [2025-03-1]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210854Orig1s000StatR.pdf.
- [4] ICH. Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials [EB/OL]. 2019-12-20 [2025-03-01]. https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验样本量估计指导原则(试行) [EB/OL]. 2024-12-23 [2025-03-01]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?page=zdyzIdCODE=7b6d69390b8cf930ee318d00d80a2797>.
- [6] FDA. XOFLUZA (baloxavir marboxil, S-033188) Label [EB/OL]. (2018-10-24) [2025-03-1]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210854s000lbl.pdf.

(收稿日期 2025-06-13)

· 科学文摘 ·

磷脂姜黄素 Meriva 对非酒精性脂肪性肝炎患者 肝脏组织学及肾脏疾病的影响

引自: MUSSO G, *et al.* Effect of phospholipid curcumin Meriva on liver histology and kidney disease in nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *HEPATOLOGY*, 2025, 81(2): 560—575.

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)导致肝脏相关和肾脏发病率增加。磷脂姜黄素(Meriva)是一种磷脂制剂,可改善姜黄素的全身吸收和递送。我们评估了 Meriva 在 NASH 中的安全性和有效性。在这项双盲试验中,52 名经活检证实的 NASH 患者(71% 为 $\geq$ F2 期纤维化,58% 为 A2-G2/A2-G3a 期慢性肾病)按 1:1 随机分配接受 Meriva 2 g/d 或安慰剂治疗 72 周。主要终点是 NASH 消退且纤维化无恶化。次要终点包括肝纤维化改善 $\geq$ 1 期且 NASH 无恶化;显著(即 $\geq$ F2 期)纤维化和 CKD 的消退;以及肾功能、血糖、血脂和炎症参数的改善。我们还探索了治疗对肝脏核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)激活的影响,NF- κ B 是关键的促炎转录因子,也是姜黄素的主要靶点。51 名患者(Meriva 组 26 名,安慰剂组 25 名)完成了试验。Meriva 组 16 名(62%)患者 *vs.* 安慰剂组 3 名(12%)患者获得 NASH 消退(RR = 5.33 [95% CI = 1.76 - 12.13]; $P = 0.003$)。Meriva 组 13 名(50%)患者 *vs.* 安慰剂组 2 名(8%)患者纤维化改善 $\geq$ 1 期(RR = 6.50 [1.63 - 21.20]; $P = 0.008$)。Meriva 组 11 名(42%)患者 *vs.* 安慰剂组 0 名(0%)患者显著肝纤维化消退(RR = 18.01 [1.43 - 36.07]; $P = 0.02$)。肝脏 NF- κ B 抑制可预测 NASH 消退(AUC = 0.90, 95% CI = 0.84 - 0.95)和纤维化改善(AUC = 0.89, 95% CI = 0.82 - 0.96)。Meriva 组 13 名(50%)患者 *vs.* 安慰剂组 0 名(0%)患者慢性肾病消退(RR = 10.71 [1.94 - 17.99]; $P = 0.004$)。与安慰剂相比,Meriva 改善了 eGFR(调整后 eGFR 变化差异: +3.59 [2.96 - 4.11] mL/min/1.73 m²/年, $p = 0.009$)、空腹血糖(-17 mg/dL; 95% CI = -22, -12)、HbA1c(-0.62%; 95% CI = -0.87%, -0.37%)、LDL-C(-39 mg/dL; 95% CI = -45, -33)、甘油三酯(-36 mg/dL, 95% CI = -46, -26)、HDL-C(+10 mg/dL; 95% CI = +8, +11)和炎症标志物。不良事件罕见、轻微且分布均匀。结论:在 NASH 患者中,Meriva 治疗 72 周是安全的、耐受性良好的,并可能通过 NF- κ B 抑制改善肝脏组织学、肾脏疾病和代谢谱。