

• 药事管理 •

慢性疲劳综合征/肌痛性脑脊髓炎的治疗药物研究指南简介

于冰¹, 解学星¹, 胡倩倩², 耿艳艳², 汤立达^{1*}

1. 天津药物研究院, 天津 300193

2. 天津医科大学, 天津 300070

摘要: 美国食品和药品监督管理局 (FDA) 于 2014 年 3 月发布了“慢性疲劳综合征/肌痛性脑脊髓炎 (CFS/ME) 指南草案”。指南草案介绍 CFS/ME 的临床症状, 严重的 CFS/ME 影响患者的工作、学习和日常生活。目前 CFS/ME 的诊断比较困难, 也没有任何有效药物获批用于该病的治疗, CFS/ME 已成为远未得到满足的公众健康问题。在草案中, FDA 从药物的临床试验设计等多方面, 如目标人群定位、疗效终点、安全性等来指导相关新药的研发。介绍了指南的主要内容, 期望为我国这方面的临床试验及药物的开发提供参考。

关键词: 慢性疲劳综合征/肌痛性脑脊髓炎; 美国食品和药品管理局; 药物研究指南

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)08-0936-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.08.026

Brief introduction of guidance for developing drug products used in treatment of industry chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis

YU Bing¹, XIE Xue-xing¹, HU Qian-qian², GENG Yan-yan², TANG Li-da¹

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: The US Food and Drug Administration (FDA) issues “Guidance for Industry Chronic Fatigue Syndrome (CFE)/ Myalgic Encephalomyelitis (ME): Developing Drug Products for Treatment” in March 2014. Clinical syndromes were contained in the draft guidance. CFS/ME affects the function in daily activities of work, school, household management, and personal care of patients. Currently CFS/ME is a serious disease and there are no approved therapies to treat CFS/ME, which is unmet medical need in the treatment. The guidance focused on specific drug development and clinical trials design issues is drafted, which contain drug development population, efficacy points, and safety etc. This article describes the main contents of the guidelines, expected to provide a reference for the development of this aspect of clinical trials and drug.

Key words: chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis; FDA; guidance for developing drug

慢性疲劳综合征/肌痛性脑脊髓炎 (chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis, CFS/ME) 作为一种使人虚弱的复杂疾病, 其确切病因不明, 临床上有多种症状表现, 如严重疲劳和疲惫, 肌肉和关节疼痛, 记忆、睡眠功能障碍等, 涉及多个身体系统^[1]。许多病人出现活动后劳累性不适及认知障碍, 严重时使人失去自理能力, 影响患者的

工作、学习和日常生活^[2]。根据美国疾病控制和预防中心 (CDC) 的统计, 在美国每四百万人中有一人患有 CFS/ME^[3]。目前 CFS/ME 的诊断比较困难, 也没有任何有效药物获批可用于该病的治疗, 因此 CFS/ME 成为临床需求远未被满足的公众健康问题。美国卫生和公共服务部 (HHS)、美国食品药品监督管理局 (FDA)、药品评价与研究中心共

收稿日期: 2014-05-14

作者简介: 于冰 (1973—), 男, 副研究员, 主要从事新药研发工作。Tel: (022)23006815 E-mail: yub@tjipr.com

*通信作者 汤立达 (1963—), 男, 研究员。Tel: (022)23006950 E-mail: tangld@tjipr.com

同制定了首个 CFS/ME 指南草案^[4] (以下简称指南草案),从临床试验设计等多方面来指导相关新药的开发,改变目前尚无针对该症状的治疗药物上市现状。本指南草案旨在帮助药物申请人开发用于 CFS/ME 治疗的药物。指南草案重点关注 CFS/ME 研究中遇到的药物研发和临床试验设计中出现的具有特殊性的问题,以及目前 FDA 对于寻找 CFS/ME 有效治疗手段的一些考虑,但这些重点可能并不适用于所有的药物产品。本指南草案正式实施后,不具有法律、法规的约束力,仅作为 FDA 对这个社会问题的目前看法及建议。现将指南草案中有关内容进行简要介绍,期望为我国这方面的临床试验及药物的开发提供参考。

1 总体原则

1.1 药物开发的人群定位

CFS/ME 现行多个临床诊断标准,如 1988 年 CDC 标准^[5]、福田标准^[6]、国际标准^[7]、加拿大共识标准^[8],但目前还没有哪一个诊断标准得以应用于这类患者的临床诊断。FDA 也未找到最适合 CFS/ME 的定义、命名以及用于新药临床试验的诊断标准。因此 FDA 不限定使用哪一种 CFS/ME 诊断标准,但建议申请人提供所选标准的具体细节(21 CFR 314.126)。FDA 建议在临床试验中排除伴有可能会干扰诊断结果的疾病的病患,包括但不限于充血性心脏衰竭、恶性肿瘤、慢性肝炎等能够引起疲劳或类似复杂症状的疾病。CFS/ME 新药的临床试验中应重点关注目标患者群体所产生的相关临床反应^[9]。

申请人应该明确临床试验中的目标患者群体是代表 CFS/ME 患者总体,还是代表其中的一部分,如伴有体位性心动过速综合征(POTS)的 CFS/ME 患者。FDA 建议申请人在临床开发早期就确定适应症人群,并在上市后的药品说明书中明确标出。

1.2 未被满足的临床需求

CFS/ME 是一种复杂的疾病,成为临床上未满足的医疗需求,FDA 制定本指南草案的目的是为了促进和加快药物评审和开发,用来应对严重的或危及生命的疾病治疗的临床需求。FDA 推出包括快速跟踪计划、突破治疗计划、加速审批、优先审查等快速审批计划,目的是一旦获知某种治疗措施对严重患者的获益大于风险,有利于保证该治疗措施被批准并能够及时提供给患者,见行业指导草案^[10]。

1.3 有效性方面的考虑

《联邦药品食品化妆品监管法案》的审批管理标准要求申请人提供实质性证据支持药品在入组患者中的有效性以及具有可接受的风险-获益比^[11]。指南草案概述了治疗 CFS/ME 的药品有效性的评估原则。

指南草案中,FDA 认为 CFS/ME 治疗药物的有效性评价终点除了患者使用“设计明确、结果可靠”的患者自行报告结果的方法外,还应考虑使用一些客观检测指标,见 ICH E8,同时支持申请人提出其他一些具有临床意义的、能更好评估药物有效性的终点指标。

对于多数 CFS/ME 药物,FDA 在指南草案中推荐Ⅲ期临床试验中使用单一的主要疗效终点以及伴行的支持性次要疗效终点(如某些分子标记物)可以充分确定临床有效性。

2 临床试验设计方面的建议

申请人充分说明研究计划及报告结果中的检测指标、观察方法和结果评估方法,进而控制临床试验研究的质量。

2.1 试验设计原则

临床试验方案取决于在研药物类型及预期的临床获益。一般来说,试验设计遵循安慰剂对照、双盲、随机、平行的原则。试验中安慰剂对照的使用不应该妨碍安慰剂组患者的其他治疗(见Ⅲ.B5 伴随治疗)。如果药物批准用于 CFS/ME,为避免安慰剂对照增加试验中的伦理问题,临床研究中可考虑不使用安慰剂对照。

2.2 临床疗效终点的选择

指南草案概括了申请人应遵循的 CFS/ME 治疗药物疗效评价的原则,推荐的疗效终点主要有 3 个方面。

2.2.1 CFS/ME 症状的改善 指南草案中推荐 CFS 的症状作为支持 CFS/ME 药物治疗的疗效终点。FDA 推荐采用患者自行报告结果的方法评价 CFS/ME 症状的改善,或可以借鉴其他疾病中所采用的评价方法或是建立新的评价方法。

2.2.2 活动能力和运动后疲劳的改善 指南草案建议活动能力和运动后疲劳可以作为 CFS/ME 的两个不同的潜在的重要疗效终点,反映预期的临床获益。指南草案推荐通过踏步机、骑车肌力测试或患者自行报告结果来评价运动后症状,或建立新的评价方法,并限定临床试验人群,以便获取真实的

临床效果。

2.2.3 生活质量的改善 FDA 建议生活质量可以作为 CFS/ME 临床试验的主要或次要疗效终点。FDA 在推荐已有的生活质量评价方法的基础上, 建议考虑使用在其他疾病群体中建立的或新建立的生活质量评价方法。评价方法的选择取决于目标试验人群的组成。患者本身每天完成日常活动的能力变化可以作为治疗获益的直接证据。

2.3 试验周期

指南草案建议, 为了获取足以支持批准的关键疗效终点的数据, 申请人应开展为期 24 周的安慰剂对照试验研究。有些疗效评价需要更长期的安慰剂对照临床试验数据。治疗周期的延长可能需要充分的安全性评价。

2.4 临床试验数量

一般情况下, 两个独立的临床试验的数据足以支持在研药物用于缓解 CFS/ME 症状的疗效评价。

2.5 联合治疗

通常, 招募入主试验的患者为了控制疾病症状的需要允许联合用药。试验方案中设定一个合适的分析计划, 用来解释联合治疗的使用可能带来的治疗组之间的不平衡。对于某些治疗, 试验的设计、实施和进行中要考虑急性症状的治疗的需求, 如疼痛发作时使用镇痛药。

3 安全性问题

由于 CFS/ME 患者通常会接受长期治疗, FDA 建议申请人搜集长期安全性数据, 如果有效性试验不足一年或药物需要长期服用, 需要进行独立的长期安全性试验, 同时要考虑设置对照组、给药方式是间歇或连续式、CFS/ME 患者可能同时服用其他药物。鼓励申请人在药物开发的早期阶段与 FDA 讨论详细的安全监控计划。建立安全性数据库, 规模应该与 ICH.E1A 建议的一致。

4 其他治疗方式

4.1 复方药的考虑

基于 CFS/ME 疾病的复杂性, 单一药品很可能达不到理想的治疗效果, 势必出现含有两种或两种以上单一成分的复方药物的治疗方式。临床试验中, 在同一安慰剂对照下, 证明复方药物的临床获益优于各单一成分 (见 III.B.1 试验设计), 用以支持复方药物的有效性、合理性。

4.2 药物 - 给药系统组合产品的考虑

药物 - 给药系统组合产品是 CFS/ME 治疗的一

种方式。鼓励申请人与组合产品办公室沟通, 在开发阶段, 相关部门及早为他们的药物 - 装置组合产品寻求指导, 设计完整的临床研究计划支持组合产品的有效性和安全性。

5 结语

CFS/ME 属于亚健康范畴, 已成为影响人类健康的主要问题之一, 受到国内外医学界的广泛关注。美国 FDA 发布的 CFS/ME 指南草案是为了改变目前尚无任何针对该疾病药物上市的现状, 促进这类药物的研发解决未被满足的临床需求。国内尚没有针对 CFS/ME 流行病学的调查和分析, 临床上缺乏治疗 CFS/ME 以及针对高危人群防治的统一标准, 主要是针对改善症状的康复治疗 and 药物治疗, 但均无法达到根本性治疗的目的^[12]。我国目前也没有相关的新药研究指导原则的颁布。本文介绍了 FDA 发布的 CFS/ME 治疗药物研究的指南草案的主要内容, 希望能为国内针对这类疾病的新药研究提供借鉴参考。

参考文献

- [1] 李 莉, 卢洪洲. 慢性疲劳综合征研究进展 [J]. 内科理论与实践, 2009, 4(4): 331-333.
- [2] CDER, FDA. Chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis [OL]. (2013-04-5) [2014-04-20]. [http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUser Fee/UCM368806.pdf](http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM368806.pdf).
- [3] Recognition and management of chronic fatigue syndrome: a resource guide for health care professionals [OL]. [2014-04-26]. <http://www.cdc.gov/cfs/pdf/cfs-resource-guide.pdf>.
- [4] Guidance for industry chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: developing drug products for treatment [OL]. [2014-04-20]. [http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance compliance regulatory information/guidances/ucm388568.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance%20compliance%20regulatory%20information/guidances/ucm388568.pdf).
- [5] Holmes G P, Kaplan J E, Gantz N M, et al. Chronic fatigues syndrome: a working case definition [J]. *Ann intern Med*, 1988, 108(3): 387-389.
- [6] Fukuda K, Straus S E, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study [J]. *Ann Intern Med*, 1994, 121(12): 953-959.
- [7] Carruthers B M, Van de Sander, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria [J]. *J Intern Med*, 2011, 270(4): 327-338.
- [8] Carruthers B M, Jain A K, De Meirleir K L, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment

- protocols [J]. *J CFS*, 2003, 11(1): 7-115.
- [9] ICH guidance for industry E8 general considerations for clinical trials [OL]. [2014-05-10]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073132.pdf>.
- [10] Draft guidance for industry expedited programs for serious conditions-drugs and biologics [OL]. [2014-05-05]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf>.
- [11] Internal committee for review of pediatric plans, assessments, deferrals, and waivers [OL]. [2014-04-05]. 21U.S.C.355(d). <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec355d.pdf>.
- [12] 李俊良. 慢性疲劳综合征的研究概况 [J]. 中外医疗, 2013, 22(8): 197-198.