

• 临床评价 •

治疗类风湿关节炎中药新药的临床评价核心问题

沈 雯¹, 胡思源^{2*}, 刘 维²

1. 天津市南开医院, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘 要: 类风湿关节炎(RA)是最常见的风湿性疾病之一, 治疗 RA 的中药已经成为新药研发的热点, 但是其临床评价中还存在很多需要注意的核心问题。参考国内外相关法规与文献, 并结合作者多年来从事中药新药临床研究的实践经验, 对治疗 RA 中药新药的临床评价中在研发目标、设计类型、诊断标准与目标人群、基础治疗、试验周期、有效性评价、安全性评价及试验结束后医疗措施等方面存在的核心问题进行分析与探讨, 并提出了解决办法。

关键词: 中药新药; 类风湿关节炎; 临床评价

中图分类号: R976 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)04-0398-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.04.011

Clinical evaluation of Chinese materia medica new drug for treatment of rheumatoid arthritis

SHEN Wen¹, HU Si-yuan², LIU Wei²

1. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300000, China

2. The First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common rheumatic diseases, Chinese materia medica (CMM) new drugs for treatment of RA has become a hot point in the research and development of new drugs, but there are still a lot of problems in the clinical evaluation. This article intends to address the position in the main topics of clinical development of new Chinese medicinal products in the treatment of RA based on the domestic and international regulations, literature, as well as the author's practical experience. The elaboration includes possible claims, clinical study design, selection of patients, endpoints, safety observation, as well as other significant points.

Key words: Chinese materia medica new drugs; rheumatoid arthritis; clinical evaluation

类风湿关节炎(RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫病, 是最常见的风湿性疾病之一。70%患者发病后1~2年内即可出现关节软骨或骨质破坏, 最终可导致关节畸形和功能丧失^[1-2]。RA的治疗目标是疾病缓解或降低疾病活动度, 目前常用的药物主要包括抗风湿药(DMARDs)、非甾体抗炎药(NSAIDs)、生物制剂、激素和植物药制剂等, 但这些药物都具有不同程度的毒副作用^[3-4]。近年来, 治疗 RA 的中药已经成为中药新药研发的热点^[5], 但是其临床评价中还存在很多需要注意的核心问题。参考国内外相关法规与文献, 并结合作者多年来从事中药新药临床研究的

实践经验, 在研发目标、设计类型、诊断标准与目标人群、基础治疗、试验周期、有效性评价、安全性评价及试验结束后医疗措施等方面对治疗 RA 中药新药的临床评价存在的核心问题进行分析与探讨, 并提出了自己的看法与解决办法。

1 研发目标

RA 中药新药的研发目标主要是针对疾病, 改善病情(减轻症状体征), 维持低疾病活动度; 影响病程, 延缓疾病进展; 预防残疾或骨结构损害, 通常分别选用美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)疗效/低疾病活动度、主要临床缓解/完全临床缓解/缓解^[6]、放射影像学检查等为

收稿日期: 2015-04-12

作者简介: 沈 雯, 住院医师, 博士, 研究方向为中药新药临床评价。Tel: 13821029862 E-mail: shenwen0212vip@sina.com

*通信作者: 胡思源, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿科中药的临床研究。E-mail: husiyuan1963@sina.com

主要评价指标。具有抗炎、止痛作用的药物,也可以同时观察或主要观察其对关节症状的即时治疗效果。中药一般具有多方面药理作用,常将与化学药/生物制剂联合应用的减毒、增效作用作为主要研发目标。

2 试验设计类型

鉴于RA发病后3~4个月即可出现关节软骨或骨质破坏以及目前缺乏具有循证依据的公认有效的中药制剂,根据《类风湿关节炎诊断及治疗指南》(2010年)^[4]和伦理学要求,治疗RA中药新药的临床试验一般以改善病情抗风湿药为基础治疗,进行联合治疗或加载治疗设计。若主要观察试验药物的改善病情/病程作用,可以采用联合治疗试验设计,即试验药物和改善病情抗风湿药联合治疗,与单纯改善病情抗风湿药物做对照。若主要观察试验药物的即时抗炎止痛作用,可以采用以改善病情抗风湿药为基础治疗的加载试验设计,试验药物可与安慰剂和/或阳性药进行对照或做三臂试验设计。

根据试验药物的作用特点,II期临床试验可不设主要指标,同时观察试验药物的多种治疗作用;III期临床试验可根据II期结果,进行有针对性的研究。根据试验药物可能对疾病早期、结构损伤基线、合并用药程度、难治性类风湿关节炎等不同的治疗作用,可在试验中设计多个亚组进行评估。对于具有长期治疗作用的药物,基于本病特点,应当用随机撤药试验来证明药物对疗效的维持作用^[7]。

3 诊断标准和目标人群

目前,国际公认的RA诊断分类标准有1987年ACR分类诊断标准^[8]和2009年ACR/欧洲抗风湿病联盟(The European League Against Rheumatism, EULAR)的分类标准^[4]。前者主要依据X线、类风湿结节以及晨僵等方面综合判断,适用于病程较长、症状典型的RA;后者主要依据病程时间、受累关节数目、血清学检查、急性反应物4个方面进行综合评分,可对RA进行早期诊断。鉴于1987年标准诊断严格,适用于典型RA的诊断,II、III期临床试验中可采用此标准,IV期临床试验也可选择相对宽泛的2009年标准。同时还应根据ACR标准^[9],对疾病活动程度和疾病严重程度进行分类。

符合诊断标准的受试人群,还应符合ACR标准定义的疾病活动程度(除外以某些其他特殊患者亚群为目标),并判断疾病严重程度。鉴于中药作用和缓,RA的中药新药II、III期临床试验,目标人

群建议选择病情为轻中度的患者。IV期临床试验纳入、排除标准应放宽,如RA晚期(残疾、丧失劳动能力)、难治性类风湿关节炎、重叠综合征、肝肾功能损害、合并其他疾病等的患者均可选择纳入。

4 基础治疗

RA中药的临床试验通常需采用联合用药/加载试验的方式进行,常用的基础用药包括NSAIDs、DMARDs和激素等。DMARDs具有延缓或控制病情进展的作用,起效时间大约1~6个月,又称慢作用抗风湿药。常用药包括甲氨蝶呤(MTX)、柳氮磺吡啶、来氟米特、抗疟药、青霉胺、硫唑嘌呤、环孢素A以及环磷酰胺等。2013年欧洲抗风湿病联盟对于本病治疗建议之一,为RA确诊后应尽快加用DMARDs治疗,并指出各种DMARDs中,如没有禁忌症,MTX是RA治疗的首选药物^[10]。自20世纪90年代末全球达成共识,甲氨蝶呤是RA联合治疗的基石,根据病情轻重和活动度的不同,选择单药或联合治疗,起效时间约为4~8周,强调应早期联合治疗以控制病情进展,防止不可逆的骨破坏^[8,11]。因此,中药新药临床试验常需要与MTX联用,MTX禁忌症或不耐受者,在II、III期临床试验中应予以排除;IV期临床试验中,此类患者可选用来氟米特或柳氮磺吡啶替代MTX。

5 试验周期

试验周期应视试验目标与临床结局、药物作用特点而确定。主要评价试验药物的改善病情作用,建议试验周期至少6个月(其中4个月满足ACR20等病情改善标准);主要评价试验药物的影响病程、延缓疾病进展作用,试验周期至少7个月或13个月(满足连续6个月达到主要临床缓解/完全临床缓解/缓解),甚至更长;定位于预防残疾或减缓骨结构损害作用的药物,试验周期应设计为1~5年^[6]。主要评价试验药物的对症治疗作用,疗程可设为4~8周。

6 有效性评价

6.1 疗效评价指标

评价改善病情和病程的RA治疗中药,根据试验周期的长短,常以主要临床缓解/完全临床缓解/缓解,或低疾病活动度、ACR20/50/70为主要指标。次要指标常为ACR或DAS28的单项指标如关节评价、患者问卷调查、实验室检测、放射学检查等,以及中医证候、止痛药的使用情况、起效时间等。

旨在研发减缓骨结构损害作用的中药新药,可以将骨骼影像学检查主要指标,健康评价问卷

(HAQ) 和关节炎影响评估量表 (AIMS) 等作为次要观察指标。若评价药物的抗炎、止痛作用, 可采用 RA 的单项关节症状为主要指标, 如晨僵、休息痛、双手握力、关节功能、压痛关节数及指数、肿胀关节数及指数等^[12]。

6.2 “缓解”的定义

根据 FDA《类风湿关节炎治疗药物临床研究指导原则》, RA 的“缓解”分为主要临床缓解、完全临床缓解和缓解。主要临床缓解是指持续 6 个月及以上达到 ACR70; 完全临床缓解指至少持续达到 6 个月的缓解, 既要符合 RA 的缓解标准也需放射影像学资料证实疾病处于静止状态。缓解则为停用所有抗风湿药物 6 个月后相同的受益^[6]。

最早的 RA 缓解标准是 1981 年 ACR 标准^[13], 包括症状、体征、实验室化验等多个指标。该标准采用模型的方式, 通过是否符合一定的条件来判定患者是否达到缓解, 对缓解的判断最为严格。

28 个关节疾病活动指数 (DAS28)、简化的病情活动性指数 (SDAI) 和临床病情活动性评分 (CDAI) 均用量化评分定义“缓解”。DAS28 标准^[14]包含 28 个关节压痛数 (TJC28)、28 个关节肿胀数 (SJC28)、患者病情视觉评估及 C 反应蛋白 (CRP) 或血沉 (ESR), 2.6 为缓解与否的分界点, 但须借助工具才能完成计算。SDAI 和 CDAI 是在 DAS28 的基础上简化而成^[15-16], 只需进行简单的加法即可得到结果。SDAI 包括 TJC28、SJC28、患者总体病情活动度评估 (PtGA)、医生总体病情活动度评估 (PrGA) 和 CRP。从 SDAI 中去掉 CRP, 即为 CDAI。缓解, SDAI $\leq$ 3.3; CDAI $\leq$ 2.8。SDAI 和 CDAI 评估侧重于体检及患者、医生对病情评估, 较 DAS28 更为全面, 且耗时短, 计算简单, 已被广泛应用于国外临床诊疗及临床试验中。

6.3 改善病情的评价标准

修改的 ACR 疗效标准提高 20%/50%/70% (ACR20/50/70), 具体内容包括: ①关节肿胀数 (SJC); ②关节压痛数 (TJC); ③患者对疾病的整体评估; ④急性期反应物的水平 (CRP、ESR); ⑤医生对疾病的整体评估; ⑥患者对躯体功能的评估; ⑦患者对疼痛的评估^[17]。ACR20 被定义为: 与基线相比, 前 2 项改善程度在 20%以上, 或者其余 5 项中至少有 3 项达到了 20%改善, 并扩展至 ACR50、ACR70 (定义类似于 ACR20), 适用于评估治疗前后的效果。

在不能达到缓解的情况下, DAS28、SDAI 及 CDAI 还可用于评估 RA 的活动性, 并对“低疾病活动度”均有明确定义。三者对疾病活动分期的截止点分别为, 符合 DAS28 低度活动的评分范围为 2.6~3.2, 中度活动为 3.2~5.1, 高度活动为大于 5.1; SDAI 低度活动评分范围是 3.3~11, 中度活动为 11~26, 高度活动为 >26 ; CDAI 低度活动的评分范围 2.8~10, 中度活动为 10~22, 高度活动为 >22 。应用评分法判断疾病活动度, 能较为准确地判断患者的病情, 有利于进行临床试验及药物疗效的观察。

7 安全性评价

RA 为慢性疾病, 需长期服药, 加之治疗本病的化学药均有不同程度的毒副作用, 开展中药新药临床试验又常以联合用药的形式进行, 应注意联合用药的风险, 特别是具有相同毒性靶器官或可能存在相互作用的药物。中药及中药复方制剂具有整体调节、多层次、多靶点作用, 还可观察其是否具有缓解或对抗化药不良反应的作用。基础药物 MTX 常见的不良反应有恶心、口腔炎、腹泻、脱发、皮疹及肝损害, 少数出现骨髓抑制, 偶见肺间质病变; 是否引起流产、畸胎和影响生育能力尚无定论。服用 MTX 期间应定期查血常规和肝功能^[3]。同时, 还应根据试验药物前期研究结果, 对可能出现的不良反应进行重点监测。

8 试验结束后的医疗措施

经治疗病情得到控制 (包括临床完全缓解) 的患者, 临床医生可根据病情控制程度进一步将 DMARDs 减量。病情完全缓解患者可在半年后尝试停用 DMARDs^[18], 但应注意定期随诊。疾病未愈者可按照常规医疗措施继续治疗或更换治疗方案。

本文对 RA 中药新药研发策略和临床设计的关键问题提出了自己的看法, 以期今后中药新药研发提供借鉴。

参考文献

- [1] McQueen F M, Stewart N, Crabbe J, *et al.* MRI of the wrist in early RA reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset [J]. *Ann Rheum Dis*, 1998, 57: 350-356.
- [2] Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, *et al.* Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with RA [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42:

- 928-929.
- [3] Singh J A, Furst D E, Bharat A, *et al.* 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res(Hoboken)*, 2012, 64(5): 625-639.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中国风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [5] 刘 维, 孙 淳, 吴沅峰. 黄酮类中药单体成分治疗类风湿性关节炎作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(19): 2878-2882.
- [6] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 类风湿关节炎治疗药物临床研究指导原则 [EB/OL]. (2009-11-30)[2014-12-01]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=showGuide&id=278>.
- [7] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis [EB/OL]. (2011-12-05) [2015-02-10]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119785.pdf. 2015.
- [8] Amett F C, Edworthy S M, Bloch D A, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31: 315-324.
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南(草案) [J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(4): 250-254.
- [10] 温 雯, 李 春. 2013 年欧洲抗风湿病联盟更新 2010 版类风湿关节炎治疗建议 [J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(3): 203.
- [11] 高惠英, 张 文. 2009 年欧洲风湿病联盟关于类风湿关节炎治疗的指南 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 4: 316-317.
- [12] 汪倪萍, 丁长海, 魏 伟, 等. 尼美舒利治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. 中国药理学通报, 2004, 4: 424-428.
- [13] Pinals R S, Masi A T, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1981, 24(10): 1308-1315.
- [14] Prevoo M L, van T H M, Kuper H H, *et al.* Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38: 44-48.
- [15] Smolen J S, Breedveld F C, Schiff M H, *et al.* A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice [J]. *Rheumatology(oxford)*, 2003, 42: 244-257.
- [16] Aletaha D, Nell V P, Stamm T, *et al.* Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7: R796-R806.
- [17] Van der Heijde D M, van't Hof M, van Riel P L, *et al.* Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists [J]. *J Rheumatol*, 1993, 20: 579-581.
- [18] 栗占国. 规范类风湿关节炎的内科治疗 [J]. 继续医学教育, 2005, 7: 63-65.