

【 审评规范 】

ICH E14 《非抗心律失常药所致 QT 延长临床评价：问答第 3 次修订版》介绍

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 为了发现并判断非抗心律失常药所致的 QT 间期延长, 人用药品技术要求协调国际会议 (ICH) 发布了 E14 《非抗心律失常药致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价指导原则》。2008 年 ICH 发布了该指导原则的问答 (E14 Q&As), 对一些具体问题做了说明, 随后又对问答做了第 3 次修订, 问答数较原版增加了 1 倍。美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 6 月对第 3 次修订版予以转发。介绍该修订版的详细内容, 希望对我国非抗心律失常药临床评价相关方面的研究和监管工作有益。

关键词: 人用药品技术要求协调国际会议; 非抗心律失常药; QT 间期延长; 临床评价; 指导原则

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 10- 1378 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.003

Introduction of ICH E14 *Clinical Evaluation of QT Prolongation Caused by Non-Antiarrhythmic Drug: Q&As (R3)*

XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: To detect and determine the QT interval prolongation caused by non antiarrhythmic drugs, ICH released the E14 *Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs* and released E14's questions and answers (ICH E14 Q&As) in 2008 which explained some specific questions. Subsequently, This Q&As were revised third times and in June 2017 forwarded by FDA. The number of questions and answers in the revised edition doubled compared with the original. This article introduces the details of this revised edition, and hopes to be helpful to the research and supervision in China.

Key words: ICH; non-antiarrhythmic drug; QT interval prolongation; clinical evaluation; guidance

多种类别的非抗心律失常药可致 QT 间期延长, 进而诱发室性快速型心律失常, 特别是尖端扭转型室性心动过速 (TdP), 后者易演变成心室纤颤, 导致猝死。为发现并准确判断非抗心律失常药所致的这种不良作用, 人用药品技术要求协调国际会议 (ICH) 于 2005 年 5 月发布了 E14 《非抗心律失常药致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价指导原则》^[1-2]。为促进该指导原则的实施, ICH 于 2008 年 6 月 4 日又发布了《非抗心律失常药致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价: 问题与回答》(ICH E14 Q&As)^[3-4], 对实施过程中遇到的一些具体问题做了说明。ICH 于

2015 年 12 月 10 日发布了该问答的第 3 次修订版 [ICH E14 Q&As (R3)]^[5]。前两次的修订时间分别为 2012 年 4 月和 2014 年 3 月, ICH E14 Q&As (R3) 内容更详细, 被其他国家转发, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 6 月转发了 ICH E14 Q&As (R3)^[6]。本文介绍该修订版的详细内容, 希望对我国非抗心律失常药临床评价相关方面的研究和监管工作有所帮助。

1 心电图方法

1.1 请讨论谁应该阅读心电图 (ECGs), 包括阅读者数量和培训以及对阅读者盲态要求的资料

该文件建议阅读者要有专业技能, 但并没有规

收稿日期: 2017-07-16

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

定必要的具体培训。技术员阅读与心脏病医生通读该文件无疑将符合该指导原则的要求。该指导原则限制阅读者人数的尝试是试图提高一致性。该指导原则要求评估阅读者内和阅读者间的变异性,并建议“少数有专业技能的阅读者”(而不必一个阅读者)分析所有的全面QT研究,因为阅读者增多则可能增加变异性。培训将是提高一致性的另一种方法。建议ECG中心实验室在全面QT研究中,使受试者、时间和处理处于盲态,以减少潜在的偏倚。在QT分析后可进行所要求的全部12个导联的T波分析,并且要与基线ECG比较;然而处理可处于盲态。

1.2 ICH 对在全面QT/QTc研究和其他临床试验中完全手动、完全自动和手动判定(手动通读、计算机辅助、半自动)阅读方法的作用持什么看法?

目前使用的ECG间期测量技术可分为3大类:(1)完全手动、(2)完全自动和(3)手动判定。在这些大类的每一类中,根据导联的选择、定义T波偏移所用的方法以及包括和不包括U波的标准,又分为许多不同的方法。

可在下列波形图像上进行心电图阅读。原始波形:单导联记录的ECG波形;典型波形(中数心跳,参考周期):根据计算机平均过程做出的合成波形,包括从单导联正常导出的所有主要ECG波形的校正和合并数据;整体波形:或通过所有或数个同时记录导联的典型波形叠加,形成空间向量复合波,或通过低噪音、长时间的单个典型复合波的加权平均,或用其他方法构建的心脏电活动的复合图像。

1.2.1 完全手动判定 在使用完全手动阅读方法时,阅读者负责检查ECG波形和设置基准点标记间期的起止,而不用计算机运算辅助。基准点设置的完全手动方法可用于原始、典型和整体波形。当对单导联原始ECG波形做完全手动测量时,应计算3个或更多周期的平均值(如果可获得),以便最终确定间期。这种方法的优点是阅读者将不受先前计算机设置的基准点的影响,但缺点是可能存在阅读者内和阅读者间的变异性,特别是当在较长时期(如数月)进行测量时。采用手动技术的实验室应遵守基于确定标准基点置于何处的前瞻性定义的标准操作规程(SOP)。实验室的所有阅读者都应该在这些标准应用的一致性方面接受培训。

1.2.2 完全自动判定 完全自动的阅读方法完全依赖于计算机运算设置基准点和测量ECG间期。

自动ECG间期测量可在原始、典型或整体波形上进行。大多数数字心电图机都配备了进行整体波形测量运算程序。虽然自动的方法具有一致性和可重复性的优点,但是在有噪声的情况下或当处理异常ECG节律、低振幅P或T波或重叠U波时,它们可产生误导性的结果。这种技术用于绘制和测量典型和整体波形,在同一设备生产商内,不同计算机运算程序之间和不同软件版本之间可能有差异。因此,如果设备或运算程序不一致,完全自动测量的运算程序间和生产商间的变异性可混淆连续的比较。

1.2.3 手动判定(手动通读/计算机辅助/半自动的) 手动判定方法是指计算机算法负责ECG波形基准点初始设置的阅读方法。接着阅读者审核基准点的计算设置,校正任何计算机测量不准确之处。这种方法较完全手动阅读可以有更高的一致性和可重复性的优点,同时又可提供校正算法阅读产生的任何错误的机会。采用手动判定技术的实验室应遵守基于为确定基准点何时应该被校正的前瞻性定义标准的SOP。应该在这些标准应用的一致性方面,培训实验室的所有阅读者。这种判定程序通常应该在为测定间期所用的所有波形上实施。如果采用替代方法,如判定限于高于和低于参考范围的异常间期,这种方法则应按下文“1.3”节所述验证。

ICH E14指导原则对评估ECG安全性为主要目的的临床试验(如全面QT/QTc研究),目前推荐完全手动或手动的判定方法。当全面QT研究结果阳性时,目前推荐完全手动或手动判定方法用于后期研究足够的患者样本(见ICH E14指导原则II.C(2.3)节)。当全面QT/QTc研究阴性时,后期临床试验的常规心电图安全性评估,采用完全自动的阅读方法就足够了。

1.3 对想要为规定的报送资料提供验证和应用自动阅读方法的申请人的期望是什么?

ICH E14指导原则包括下列描述:“如果具有良好特征的数据证实完全自动技术的使用是可能的,那么指导原则中有关ECG间期测量的建议可以修正。”为QT间期和T波形态评估,鼓励努力开发更完善而可靠的ECG自动阅读方法。目前还没有验证在患者使用全自动阅读方法的大规模研究;然而,有在健康志愿者采用自动方法并与手动方法对比验证QT间期测量的全QT/QTc研究实例。

1.3.1 QT间期测量 目前还没有验证新半自动或自动方法的明确而又被广泛接受的标准,但可以预

期,可单独验证每一种方法检测接近监管关注阈值的药物 QT/QTc 延长作用的能力。应提交支持新方法验证的数据,这些数据可包括描述性统计、一致性的 Bland Altman 图、基线和安慰剂校正的 QTc 和作为时间函数的 RR 的叠加图以及采用该方法的任何试验的数据。

1.3.2 T 波形态评估 评估形态异常的自动 ECG 阅读技术的适用性尚未得到证实。如果申请人拟开发完全自动的方法,而不用视觉评估形态变化,那么验证研究应包括证明自动方法能够准确阅读和解释异常 ECGs 试验组(如,异常 T 波形、重叠 U 波)。与 QT 间期测定方法一样,目前还没有明确而被广泛接受的验证新方法的标准。

因为形态变化可影响间期测量,如果观察到处理的突发变化,应进行完全手动或手动判定(如本文“1.2”节的定义)。相反,如果没有观察到形态变化,这将支持使用自动方法(如果这些方法已被验证)。

1.4 申请人在 QT 间期测量和(或)分析中如何使用或验证新技术?

一旦某一特定领域的科学变得更清晰,ICH 进程更适合于决定监管政策。总的来说,这不太适合新技术的鉴定或验证。

ICH E14 指导原则 II.E.1(2.5.1)和 II.E.2(2.5.2)节,有关超出传统车载 ECG 仪和人确定测量的方法令人失望。自从 ICH E14 指导原则发布以来,在全面 QT 研究中,12 导联连续记录装置大部分取代了车载 ECG 记录仪,而且没有形式上的验证过程,因它在阳性对照背景下运行。

在有阳性对照的研究中可评估其他创新技术的作用。虽然一些技术可以在没有阳性对照的情况下,使用其他技术进行评估,但这个问题比较复杂,超出了本问答的范围。

十二导联连续记录装置和其他新技术可用于后期临床试验。即使阳性对照不用于后期研究,新技术可在其他研究(如全面 QT 研究)中验证。在不作全面 QT 研究情况下,申请人可提供验证该技术的替代方法。

1.5 ICH E14 指导原则指出在所有申请中都应提交 Fridericia 和 Bazett 校正法校正的 QT 间期,这仍然是必要的吗?有推荐的与 E14 不同的 QT 校正方法吗?

心率变化可不确定地影响药物对复极化(即

QT 间期)的作用,往往使用具有不同特性的校正方法。下面提出的原则可适用于所有的临床研究(全面 QT 研究或其他研究)。

已清楚地表明在成人中,Bazett 校正是受试者间和受试者中心率差异校正的较差方法。因此,在所有申请中用 Bazett 法校正 QT 间期数据不再是必要的,除非有与历史 Bazett 校正的 QT 数据比较的令人信服的理由。Fridericia 法校正的数据表达很可能适用于大多数情况,但是其他方法可能更合适。没有推荐的单一替代方法(见本文“1.4”节关于采用新技术),而下面是一些注意事项:

(1) 使用不同模型校正 QT 同一数据的分析,可产生不一致的结果。因此,重要的是在分析前设定校正方法(选择校正方法的标准)和校正方法的构成原理,以便限制偏倚。应根据客观标准选择模型并应考虑参数估计的不确定性。只有主要方法不能达到预先设定的选择方法标准时,才使用校正的替代方法。

(2) 当数据分散或校正所依据的基线数据没有覆盖研究药物的患者中观察到的心率范围时,对受试者特有的动态心率 QT 个体化的校正不太可能准确。

2 性别

QTc 基线男性和女性之间存在差异是公认的,该指导原则早期版本有记载。ICH E14 指导原则建议不拘性别,将临界值分类为 >450、>480、>500 ms。

2.1 您能说出为什么建议没有性别差异吗?

450、480、500 ms 分类是参照 ICH E14 指导原则建议申请人可用于特征性的临界值。这是以前提出的男性和女性参考的“正常”QTc 值,然而,这一值在男性和女性人群中有差别。但这一部分没有包括在最终的指导原则中,而且这种考虑在很大程度上与较长的持续时间(例如,480、500 ms)无关。因为设计全面 QT/QTc 研究,旨在检查药物延长 QTc 间期的倾向且适用于在健康男性或女性志愿者进行研究。

2.2 我们应该将男女两种性别纳入全面 QT 研究并且要求研究要有足够大的检验效能对每种性别做出单独结论吗?

青春期后男性的心率校正 QT 间期比青春期前的男性或女性普遍低。女性通常比男性体质量小,所以她们暴露于一定剂量的药物通常会较男性的副作用更高,而且如果药物延长 QT,在女性可能

会延长更多,因为暴露较高。对QT间期延长药物的反应是否存在性别差异及其发生频率尚未确定,不能仅仅用暴露解释。

全面QT研究,采用明确药物对QT影响的保守的主要目标,主要目的旨在健康人群中进行临床药理学研究。不同的基线人口统计学参数中的任何一个,都不可能引起亚群(由年龄、合并症和性别多种因素定义的)中QT对药物反应的很大差异,而且这种差异也不能用药物暴露解释。

鼓励但不是强制性地要求,在全面QT研究包括男女两种性别。在有性别差异证据或机制的情况下,性别浓度-反应关系分析有助于研究药物对QT/QTc间期的影响。然而,全面QT研究的初步分析应该有足够大的检验效能并在合并人群中进行。如果初步分析是阴性的以及如果没有其他证据表明有性别差异,那么不要求性别亚组分析。

3 阳性对照

ICH E14 指导原则强调检测灵敏度的重要性并建议采用阳性对照。为了接受阴性全面QT/QTc间期研究,在采用已知延长QT间期影响的阳性对照研究中,建立检测灵敏度。

3.1 请说明如何评估全面QT研究阳性对照的合理性?

在研究中采用阳性对照,目的是检出关注的研究终点(即QT间期延长约5 ms的情况下)的研究能力(检测灵敏度)。如果研究能够通过这种对照检出QT间期延长,那么没有发现受试药物产生这种程度的QT影响,将成为实际上按照监管关注的程度,不延长QT间期的证据。为确保这样的检测灵敏度需要两个条件:(1)阳性对照应该显示QTc有意义的延长,即单侧95%CI下限应超过0 ms。这表明试验能够检出QTc延长,这是为得出受试药物阴性发现是有意义的结论必不可少的一个条件。(2)如果真的存在,研究应该能够检出约5 ms的效应(监管关注的QTc阈值)。因此,阳性对照这种效应的大小特别重要。为达到这一目的至少有两种方法:(1)采用显示大于5 ms效应(即单侧95%CI下限>5 ms)的阳性对照。这种方法已在许多监管案例中证明是有用的。然而,如果阳性对照效应太大,检出5 ms QTc延长的研究能力可能受到质疑。在这种情况下,可在峰值效应以外的时间,检验阳性对照的效应,以确定是否能够检出接近监管关注阈值的效应。(2)采用接近5 ms效应的阳性对照(与

安慰剂的最大平均差的点估计值接近5 ms,单侧95%CI下限>0)。在使用有较小效应的阳性对照时,对药物一般效应相当准确的评估是非常重要的。

重要的是,无论采用什么方法,阳性对照的效应(峰值和时程大小)应该与其一般效应相当。显示QTc低估的数据可能质疑检测灵敏度,从而损害全面QT研究结果的可解释性。

3.2 请阐明在全面QT研究中对阳性对照的盲态要求

如果按照“1.2”节所述的盲法阅读ECGs并精心设计研究,确保设定的研究流程一致,似乎没有必要采用双盲阳性对照。这就意味着在给予阳性对照时,也应采用相同的给受试药和安慰剂、采集血样和收集ECG数据的方案。这并不意味着研究的其他方面(如阳性对照组和其他治疗组的治疗时间)可能相同。如果对阳性对照设盲,常用的方法包括采用双模拟技术和外加包装。

4 研究设计

在ICH E14 指导原则中、建议的交叉研究分析的计量指标是收集期间药物和安慰剂之间的最大时间匹配平均差(基线校正的)。

4.1 请讨论在安慰剂对照平行设计研究中收集数据时(即在每个患者没有相应的安慰剂值时),评估药物对QT/QTc间期影响的最佳计量指标

无论研究设计如何,“药物和安慰剂之间的最大时间匹配平均差(基线校正)”按下列方法确定:每个时间点,药物的QTc均数(即所有研究人群的均数)与安慰剂QTc均数(即所有研究人群的均数)相比。“药物与安慰剂之间的最大时间匹配平均差”是任何时间点的这些差异的最大一个。

ICH E14 指导原则中的“基线校正”是指在统计分析中考虑基线数据。

交叉和平行设计研究之间基线评估的差异将在“4.2”讨论。

4.2 请讨论对基线测量的要求,以及需要时如何收集全面QT研究的这些数据

基线测量校正可能用于多种目的,包括检测后遗效应、降低受试者间差异的影响和计算昼夜效应(如食物所致者)。没有单一的最好基线校正方法,但是所有设计的基线计算都应该在临床试验方案中预先规定。常采用两种基线:时间匹配基线(在治疗开始前1天与治疗当日相同的时间点测定)和给药前基线(给药前立即测定)。给药前基线用于校正受试者间的差异而不用于校正昼夜效应。基线

的选择受平行或交叉研究的影响。

在平行组研究,时间匹配基线可检出受试者间的昼夜模式的差异,而给药前基线则不能检出这种差异。在平行研究中,时间匹配基线日(如果测定)理论上可出现在研究开始前那天。

相反,在交叉研究,时间匹配基线通常是不必要的,因为受试者和研究的具体昼夜变异的校正是评价 QT/QTc 效应时间匹配的药物-安慰剂差异的一部分。因此,给药前基线通常适用于交叉研究。

在基线和其后的每个设定的时间点数分钟内获得重复的 ECG 测量结果(例如,约 3 次 ECGs 参数的均数)将增加估计 QT/QTc 效应变化的精确度。

5 QTC 数据的浓度反应模型的使用

CH E14 指导原则(第 III (3) 节,第 12 页)说明药物浓度和 QT/QTc 间期变化关系的分析是在活性研究项下。

5.1 这种研究在药物开发期间已有浓度-反应模型的合理方法吗?浓度-反应关系评价如何指导 QTc 数据的解释?

用于描述药物可能影响 QTc 的各个剂量的所有可用数据的浓度-反应分析,可以作为时间点分析或交比检验(intersection-union test)的替代方法,并可作为对药物风险分类决策的主要依据。在这两种情况下,其结果是 QT 间期延长风险证据评估整体的重要组成部分。QT 间期延长风险的总体评估包括非临床数据、QT 间期延长的时程、QT 间期延长的程度、离群数据的分类分析以及可能显示潜在致心律失常作用信号的患者某些不良事件。

浓度-反应数据分析模型有多种类型,包括描述性的药效学(PD)模型(线性或 $E_{\max}$ 模型)或链接药动学(PK)模型(剂量-浓度-反应)和 PD 模型的经验模型。人们认识到相同数据的浓度-反应分析,采用不同基本假设模型,可产生不一致的结果。因此,重要的是,为限制偏倚应当在分析前设定建模方法和假设、模型选择标准、模型构成部分的合理性以及是否对各个研究数据汇总。如建议果可能,可根据药理学知识对模型特征预先限定(如,模型结构、客观标准、拟合优度)。有时,QT 影响并不是血浆浓度的直接作用。例如,由于蛋白质合成或转运变化或药物蓄积到心肌组织内而导致 QT 间期延长的药物,可能表现出滞后现象。应提供验证模型假设、滞后现象(时间点数据图和滞后回线图)和拟合优度资料。

当多个分子实体-多种药物或母体药加代谢物产生 QTc 影响时,可能是对浓度-反应分析的挑战。

5.2 考虑的重要因素

浓度-反应数据不一定来自专门的 QT 研究,也不一定来自单一研究。但是,下面描述了要考虑的数个新的重要因素。

(1) 数据可从首次人体研究、多次剂量递增研究或其他研究中获得。额外的数据将有助于确保远高于最大治疗量暴露的信息,以覆盖重复给药、药物-药物和药物-食物相互作用、器官功能不全或基因代谢障碍蓄积的影响。期望收集新的数据,增加以前的数据(如果适当的话),而不是使用新的数据单独分析。(2) 使用其他目的的研究中获得数据的有效浓度-反应分析,要求与专门研究所需要的同样质量控制。这包括足以支持 ECG 间期有效检测的可靠、高质量的 ECG 记录和分析(见 E14 指导原则和本文“1.1”节)。(3) 如果拟汇集多个研究的数据,那么重要的是检验异质性。(4) 如果有足够高的临床相关暴露倍数的反应特点的数据[见 E14 指导原则,第 II.B.2 (2.2.2) 节],那么单独的阳性对照是不必要的。

5.3 决策

交比检验和浓度-反应分析都可以评估药物治疗对 QTc 间期的最大影响,但它们都不用于检验相同的假设。如上所述,检测 QT 间期延长的时程是很重要的。

然而,如果不能评估每个时间点的 QT 间期延长的程度,基于时间点分析的假设检验(交比检验或点估计和 CI)不适用于为浓度-反应分析设计的研究。

当用浓度-反应分析作为决定药物风险分类决定的主要依据时,暴露-反应分析估计的药物治疗 QTc 影响的双侧 90%CI 上限,最大临床相关暴露要 <10 ms 可得出结论,不需要在药物开发后期,扩展 ECG 安全性评估(见 E14 指导原则的第 II.B.4 (2.2.4) 节和本文 7.1)。

5.1.3 其他用途 除了作为监管决策的依据外,浓度-反应分析也在以下列举的数种环境中确立了效用。

(1) 提供对未直接研究的治疗方案的了解。了解浓度-反应关系有助于预测没有直接研究的剂量、给药方案、给药途径或制剂的 QT 影响。在所研究的浓度范围内的内插法比超出该范围的外推

法更可靠。(2) 预测影响药动学的内在和外在因素的 QTc 影响了解浓度 - 反应关系可能有助于预测, 可能影响后期研究的纳入标准或剂量调整的内在(如细胞色素 P450 同功酶状态)或外在(例如药物 - 药物 PK 相互作用)因素的影响。

6 特殊情况

6.1 ICH E14 指导原则指出在某些情况下, 传统的全面 QT 研究未必可行。在这些情况下, 还有什么其他方法应该用于评价 QT/QTc 和致心律失常的可能性?

在某些情况下, 传统的“全面 QT/QTc 间期”研究设计(健康志愿者交叉研究, 给予常用的最大剂量和 1 个较高剂量, 同时给予安慰剂组和阳性对照)对长半衰期或有延迟 QT 影响的药物或活性代谢物, 或因为安全性、耐受性或妨碍健康受试者使用的实际问题, 可能需要调整。在大多数情况下, 可使用替代设计, 这可能影响检验效能因素, 但不影响研究的解释。例如, 在平行设计试验可研究重复给药或重复给药可以选用药物拟用疾病的患者而不是健康志愿者。

在使用合适剂量的安慰剂 - 对照比较不可能的情况下, 替代研究设计应尽可能地包括较多的常见“全面 QT/QTc”设计特点, 临床前评价的质量和程度(ICH S7B 指导原则)尤为关键。其他有用的补充数据可能包括早期单次或多次递增剂量研究中 ECG 数据密集采集、浓度 - 反应分析的使用以及大于预期上市剂量暴露的评价。

阳性对照的单次给药通常是足够的, 即使是在研究药物治疗之前。在没有阳性对照的情况下, 不宜得出没有影响的结论; 但是, 如果对 QTc 最大影响估计值的双侧 90% 可信区间上限小于 10 ms, 则其实际平均影响不可能高达 20 ms。

当通常的或修改的全面 QTc 研究设计不可行时, 后期 ECG 监测的密度将取决于非临床和临床评价的质量和程度。在不可能比预期上市剂量更高的暴露的情况下, III 期试验期间较密集的 ECG 监测可能是必要的。当非临床和临床早期数据没有提示临床相关的 QTc 延长时, 密集的后期监测可能是不必要的。相反, 如果全面 QT 研究对保护后期试验的患者和获得患者群明显 QTc 延长频率的信息是肯定的, 可以进行监测(见本文“7.1”节)。

6.2 ICH E14 指导原则没有涉及复方药品开发期间的 QT 测量方法。建议对复方药物进行 QT 间期

延长测量吗?

一般来讲, 如果已证明在全面 QT/QTc 研究中药物组分没有在 ICH E14 指导原则中所述的相关影响, 那么两种或两种以上药物的复方可能不需要全面 QT/QTc 研究或密集的后期监测。

如果 1 个或更多的药物组分没有单独地显示对 QT/QTc 间期影响的特点, 可以组合或单独方式对它们进行评价。

6.3 申请人可预期进行作为大的蛋白质和单克隆抗体开发的一部分的全面 QT 研究吗?

大的靶向蛋白质和单克隆抗体直接同离子通道相互作用的可能性很低, 全面 QT/QTc 研究是不必要的, 除非从作用机制考虑或临床或非临床研究数据提示有致心律失常的潜在风险。

7 后期临床试验的心电图监测

ICH E14 指导原则的第 II.C(2.3)节(“全面 QT/QTc 研究”后的临床试验评价)中, 描述“没有确立达到这种[监测]充分的心电图评价。”

7.1 现在有在后期研究之前发现 QT 间期延长的情况下, 在后期临床开发中评价 QTc 合适的方法吗?

在后期临床开发中评价 QTc 方法的说明 全面 QT 研究的目的是描述药物对心室复极化(QT 间期)的影响。全面 QT 研究的目的是评价目标人群尖端扭转型室性心动过速(TdP)风险, 而是确定是否需要进一步的数据评估风险。发现超过有意义的监管阈值的 QT 延长(阳性的全面 QT 研究)可能在后期研究需要进一步的心电图跟踪。跟踪的程度将受到在这种情况下所估计的剂量和浓度延长多少的影响。如果在临床研究中预期出现的浓度延长相当多, 那么重要的是在以后的试验中要保护患者并要获取显著 QT 延长频率的进一步信息。在治疗暴露和导致显著 ECG 间期变化的暴露之间有很大安全范围的情况下, 密集的 ECG 跟踪的做法可能没有必要。

建议的监测强度和后期试验评估将取决于: (1) 全面 QT 研究和早期临床研究看到的 QTc 延长程度; (2) 可能发生明显 QT 间期延长的情况[即, 常规使用或只在药物浓度明显增加时(如肾或肝损害、合并用药)]; (3) 药物的 PK 特点(如血浆浓度、代谢物的个体间变异性高); (4) 可增加心律失常风险的目标患者群的特点(如器质性心脏病); (5) 存在可增加心律失常风险的不良反应(如低钾

血症、心动过缓、心脏传导阻滞);(6)药物的其他特性(如药效学、安全药理学、毒理学、药物类别、滞后作用)。

下文的实例是根据全面QT研究和早期临床研究结果,描述推荐的ECG研究。这些可被其他因素[如上文所列的(1)到(6)]所调整。

7.2 后期心电图监测实例

(1)全面QT研究,在治疗剂量产生阴性结果(ICH E14标准定义的阴性研究结果是QTc延长影响的单侧95%CI上限<10 ms)而高于治疗剂量(与III期剂量相比)显示平均QTc影响为10~20 ms。如果有合理的保证,较高剂量是在患者群不可能见到的药物暴露,那么建议后期试验仅常规心电图监测。这种方法可提供安全保证,因为患者不可能遭受有临床意义的QTc影响。

(2)全面QT研究在治疗剂量产生阳性结果(ICH E14标准定义的阳性研究结果是不符合阴性研究结果定义的任何结果),平均延长<20 ms。有这种程度QTc间期影响的药物,要求对III期患者密集监测。

在临床试验中密集ECG监测有两个主要目的。一个目的是保护可能有很令人担忧的QT间期>500 ms的患者。第二个目的是确定明显QT增加(如,QT延长>500 ms或QTc增加>60 ms)的频率。

鉴于后期试验收集的ECGs的局限性,分析的重点在离群值,而不在集中趋势。除了描述性统计之外,不需要详细的统计分析。这种监测是在当地进行,而没有中心实验室的参与。

心电图收集的时间应该依据已知药物的特性。在试验期间,所有患者都应受到基线、稳态和定期的ECGs检查。此外,应在患者亚群或专门研究中收集首次给药 $T_{\max}$ 左右和稳态左右的ECGs。对峰浓度和谷浓度之间波动不大的药物, $T_{\max}$ 左右ECG的收集是不重要的。如果药物显示QT延长的延迟效应,那么ECG收集的时间应反映这种延迟。

(3)全面QT研究在治疗量,产生阴性结果(ICH E14标准定义的阴性研究结果是QTc延长影响的单侧95%CI上限<10 ms),但高于治疗量,显示10~20 ms的平均影响。如果预计仅在有显著特点的亚群,在临床剂量超过治疗的暴露,那么在3期人群的这种亚群进行实例2所述的密集监测。在这种情况下,应该有在一的一般的患者群不太可能看到较高暴露的合理保证。相反,如果一般患者群中的人(事

先不容易确定)在某些情况下将达到较高的暴露,那么要求在III期该人群按照实例2进行密集ECG监测。

(4)治疗剂量引起平均QTc延长>20 ms。对有QTc间期延长作用的药物,加强ECG评估将适用于所有II或III期临床的患者。由于TdP风险,后期试验ECG监测的另一个重要用途是,评估任何减低风险的策略(如电解质监测、剂量减少策略)。此外,也可能要求在本问答前面建议额外的ECG评估(如,24 h ECG记录、遥测、整个稳态的多波谷ECGs)。鼓励申请人在III期临床方案开始前同监管机构讨论这些方法。

8 结语

本文介绍的ICH E14《非抗心律失常药致QT/QTc间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价:问题与回答》第3次修订版与2008年原版主要有两点不同:(1)问答数量增加1倍,原版共有8个问答,而的第3次修订版在此基础上又增加了8个问答,共16个问答。增加的内容包括本文“1.4、1.5、2.2、5.1、6.1、6.2、6.3和7.1”节。(2)问题归类不同,第3次修订版对问题做了分类,共归纳为上述7类;而原版问题没有分类。

近两三年在我国首次上市的两个新药西达本胺片^[7]和英立达片(阿昔替尼片)^[8],前者还是我国研发的创新药,在其药品说明书药理毒理项下都没有关于QT/QTc间期延长的内容,而前者的同类药Istodax®(romidepsin)^[9]和后者同一厂家的同一药品^[10]FDA核准的说明书临床药理项下则有QT/QTc间期延长的内容。另外FDA规定在药品说明书临床药理学项目的药效学小项应设“心脏电生理”标题,在该标题下描述对QT间期的影响,即使没有影响也应说明^[11-12]。而我国尚无这样明确的规定。这些或许反映我国药品生产企业和监管部门对药物的QT/QTc间期影响重视不够。

FDA把本文介绍的ICH E14 Q&As(R3)作为在美国实施的正式指导原则于2017年6月发布,可见其重视程度。我国国家食品药品监督管理总局已成为ICH的正式成员^[13],建议借鉴FDA的做法,将ICH的技术文件作为我国的正式文件转发,以加速我国药品研究和监管的国际化。截止目前,本文介绍的ICH E14 Q&As(R3),尤其是较原版增加的内容,对我国药物QT/QTc间期影响的研究和监管有重要的具体指导价值,希望有关企业和人员认真

地学习与参考。

参考文献

- [1] ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs [EB/OL]. (2005-05-12)[2017-07-08]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14_Guideline.pdf.
- [2] 周海钧主译. ICH E14 非抗心律失常药致QT/QTc间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价指导原则//药品注册的国际技术要求(2007): 临床部分 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 387-407.
- [3] ICH E14. The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Questions & Answers (2008-06-04) [A]//周海钧主译. 药品注册的国际技术要求(2011): 临床部分[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 74-92.
- [4] 周海钧主译. ICH E14 非抗心律失常药致QT/QTc间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价: 问题与回答//药品注册的国际技术要求(2011): 临床部分 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 22-43.
- [5] E14 Implementation Working Group. ICH E14 Guideline: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Questions & Answers (R3) [EB/OL]. (2015-12-10) [2017-07-08]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14_Q_As_R3_Step4.pdf.
- [6] FDA. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs — Questions and Answers (R3) Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-06-13) [2017-07-08]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073161.pdf>.
- [7] 深圳微芯生物科技有限责任公司. 西达本胺片说明书 [EB/OL]. (2015-01-19) [2017-07-08]. <http://www.cde.org.cn/spxxgs.do?method=show&acceptidCode=37550e141defd4d681915b98a5250ba4>.
- [8] Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg. 阿昔替尼片说明书 [EB/OL]. (2015-03-18) [2017-08-08]. <http://www.cde.org.cn/spxxgs.do?method=downloadAtt&id=0a45ff9509e43b37>.
- [9] Celgene Corporation. Prescribing Information for ISTODAX [EB/OL]. (2014-10-15)[2017-07-08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022393s013lbl.pdf.
- [10] Pfizer Inc. Labeling for INLYTA [EB/OL]. (2014-08-01) [2017-07-08]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202324s002lbl.pdf.
- [11] FDA. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format Guidance for Industry (Final Guidance) [EB/OL]. (2016-12-02)[2017-07-08]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM109739.pdf>.
- [12] 萧惠来. FDA 对方药说明书临床药理学项目的要求 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(4): 442-449.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局成为国际人用药品注册技术协调会成员 [EB/OL]. (2017-06-19) [2017-07-08]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/173979.html>.