

FDA 对杜氏肌营养不良及相关抗肌萎缩蛋白病治疗药物研发指导的原则介绍

孙 昱, 周跃华*

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100022

摘 要: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2018 年 2 月公布了“杜氏肌营养不良及相关抗肌萎缩蛋白病治疗药物研发的指导原则”, 提出了对用于支持治疗一种或多种抗肌萎缩蛋白病适应症的药物的临床研发方案及临床试验设计的看法。我国目前尚无相关的指导原则, 介绍 FDA 该指导原则的主要内容, 以供业界参考。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 杜氏肌营养不良; 抗肌萎缩蛋白病; 药物研发; 指导原则

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 09- 1570 -07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.002

Introduction of FDA guidance on developing drugs for treatment of Duchenne muscular dystrophy and related dystrophinopathies

SUN Yu, ZHOU Yuehua

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100022, China

Abstract: FDA announced *Duchenne muscular dystrophy and related dystrophinopathies developing drugs for treatment guidance for industry* in February 2018. This guidance addressed FDA's current thinking regarding clinical development programs and trial designs for drugs to support an indication for the treatment of one or more dystrophinopathies. There is no related guidance in China. We introduce the main content of the guideline so as to provide the reference for corresponding fields.

Key words: FDA; Duchenne muscular dystrophy; dystrophinopathies; developing drugs; guidance

罕见病, 世界卫生组织的定义是患病人数占总人口 0.065%~0.1% 的疾病或病变。据有关统计, 目前已知的罕见病已超过 7 000 种, 中国的罕见病患者已达 2 000 万人。在这些罕见病中, 神经系统遗传病占到了 50%^[1]。而排在神经系统遗传病第一大类的遗传性肌肉病中, 肌营养不良居第一位。杜氏肌营养不良 (DMD) 是一种常见的 X 染色体连锁隐性遗传性肌肉疾病, 临床上主要以糖皮质激素治疗为主。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2018 年 2 月发布了“杜氏肌营养不良及相关抗肌萎缩蛋白病治疗药物研发的指导原则”^[2]。该指导原则提出了对用于支持治疗一种或多种抗肌萎缩蛋白病适应症的药物的临床研发方案及临床试验设计的看法, 其中抗肌萎缩蛋白病适应症包括: DMD、贝克氏肌萎缩 (BMD), DMD-相关的扩张型心脏病 (DCM) 和女

性中有症状的基因携带状态。我国目前尚无相关的指导原则, FDA 发布的该指导原则对我国制定类似的指导原则有重要的参考价值, 因此本文介绍其主要内容, 以供参考。

1 一般考虑事项

1.1 早期临床研发的考虑事项

由于各种各样的原因, 在这些疾病的药物研发过程中, 药物研发者与抗肌萎缩蛋白病患者之间的沟通十分重要, 以讨论对药物安全性和疗效的期望。

(1) FDA 认识到罹患威胁生命和严重衰竭而且医疗尚不能满足需求疾病的患者, 通常愿意接受程度更高且不确定性也更大的风险^[3]。很重要的一点是药物研发者需了解患者如何看待治疗目标和风险的忍受程度, 以及对于患者的特定情况而言, 治疗目标和风险忍受程度的关系。例如, 抗肌萎缩蛋白病较严重的表型患者与较轻度的表型患者之间, 风

收稿日期: 2018-06-09

第一作者: 孙 昱, 女, 博士, 主要从事药品审评工作。E-mail: sunyu_amber@126.com

*通信作者: 周跃华, 男, 主任药师, 主要从事药品审评工作。E-mail: zhouyh@cde.org.cn

险的忍受程度可能不同。随着药物研发的推进,药物的潜在治疗利益与风险变得越来越清晰,药物研发者应进一步获得来自患者及其护理者的信息。

(2) 一些抗肌萎缩蛋白病患者是儿童,在儿童中进行研究需考虑到特殊的伦理问题以及风险的类型和背景是否可接受^[4]。在这些伦理考虑事项的许可范围内,对儿童的风险研究应大于最低限度,如果其风险对儿童的预期收益是合理的,并且预期收益与风险的关系至少与可用的替代法同样有利,可能也允许在FDA监管框架下进行药物研发研究^[5]。但是,患者和其护理者只有在获得潜在风险和收益的明确信息后,才能做出是否参加临床研究的适当决定。除了基于研究开始时已有的信息编写的知情同意书以及儿童同意(如果适用于儿童)之外,至关重要的一点是新获得的安全性信息应该不间断地快速传递给参与研究的患者及其护理者,以便他们可以重新考虑是否继续参加研究。

(3) 与此同时,治疗目标可能根据患者的特定情况(如年龄和疾病分期)有所不同。受疾病影响最大的患者,连同其护理者,可以提供对于最适于指定为主要终点的治疗结局,如何最好地评估这些结局,以及在总体疾病的背景下考虑治疗作用的意义。

1.2 药物研发人群

有必要了解抗肌萎缩蛋白病的试验药物在不同疾病分期和表型的患者中的安全性和疗效。虽然药物研发者可能有很好的理由用预后富集来增加证明药物效果的可能性(例如纳入有可能经历快速进展的患者),或者用预测富集来用于有特殊疾病特征(例如特定基因型或表型)患者的治疗,除非在现有科学水平上认为具有合理性,否则药物研发者不可基于患者特征(如年龄或疾病分期)将患者不必要地排除。入选标准较宽有利于更快速地入组,可能加快药物研发。证明一种试验药物的安全性和疗效通常需要药物研发的多个阶段及多项临床试验,导致入选不同疾病分期和表型的患者的可行性提高。

强有力的依据表明需要在早期治疗患者,因为尤其是保护肌肉的药物可以在肌肉健康恶化之前,对预后起到最大作用。可能也需要在疾病的更晚期,包括呼吸和心脏的病理变化更明显的阶段,去评估药物的安全性和疗效。

1.3 疗效考虑事项

与其他所有药物一样,有效性的法定标准也适用于抗肌萎缩蛋白病的药物。但是FDA长期以来

强调,在使用尚未满足医疗需求的严重疾病的药物法定标准时,应灵活而且要保持安全有效性的适当保障^[6]。

1.4 安全性考虑事项

抗肌萎缩蛋白病试验通常应在可实时查阅、非盲态、安全性数据的安全性评估委员(DMC)的监督下进行。DMC应频繁查阅新出现的安全性信号,必要时采取适当的措施以确保患者不处于不合理的风险伤害中^[7]。

为了支持上市批准,药物风险必须用充足数量的患者及充足的暴露时间来描述其特征^[8]。FDA在确定所需的患者暴露的最小数量和持续时间,通常会考虑到DMD和其他重度抗肌萎缩蛋白病的性质是严重且具有生命威胁的^[9]。显示具有明显受益的药物通常需要提供较少的安全性数据,充分保证受益大于风险。在研发期间,申请人应从不同疾病分期和不同严重程度的患者中收集安全性数据,包括开放性研究或拓展性方案,尽可能包括可能尚未纳入疗效研究,但根据其他数据有可能批准后使用该药的数据。暴露于药物至少1年的、合理数量的患者的安全性数据通常适于支持药物用于DMD及其他重度抗肌萎缩蛋白病的长期治疗的批准。

治疗抗肌萎缩蛋白病药物值得关注的不良事件包括与抗肌萎缩蛋白或其他肌肉组分相关的免疫反应。心脏损害恶化可能与通过增加骨骼肌数量和活性而提高心脏生理应激反应的药物或直接作用于心脏抗肌萎缩蛋白的药物有关。

2 特定疗效试验的考虑事项

2.1 研究设计

FDA强烈建议采用随机、安慰剂对照试验,通常这是证明抗肌萎缩蛋白病治疗药物疗效的最有效方法。但是在某些情况下,FDA可能认为采用外部对照的试验(如历史对照试验)是充分且良好的对照试验,可有助于证明疗效以支持药物被批准。但是,FDA认识到历史对照试验缺乏可降低偏倚的重要设计特征,如处理分配的随机性和遮蔽性,并且通常只有在药物对不容易产生偏倚的客观终点的作用足够大时才具有说服力(期望偏倚能增加知道自己正接受积极治疗的患者的积极性,从而提高其在功能测试中的表现)。为了提高外部对照研究的可信度,申请人应展示详细的证据表明研究设计及执行充分控制了偏倚。例如,确认对照组在关键基线及预后变量方面(包括年龄、主要疗效测量参数以及

疾病分期的其他测量参数的基线值、支持治疗的类型及强度、皮质类固醇或其他合并药物的剂量及治疗持续时间和基因型等)与治疗组前瞻性的良好匹配至关重要。应消除或降低潜在的偏倚来源,如在身体活动能力或功能测试期间进行鼓励的差异。外部患者队列的疾病病程可能对起始日期及患者发病的起始年龄敏感。因此,这些参数的选择可引入偏倚。此外,由于外部对照试验的固有限制,只有明显的治疗作用才可能具有说服力。

2.2 研究人群

尽管有必要了解抗肌萎缩蛋白病的药物在不同疾病分期和表型患者之间的安全性和疗效特征,在有科学依据的情况下(如,针对特定抗肌萎缩蛋白突变的药物),药物研发可以针对某个已确定的疾病亚组。同样,申请人可以基于早期的生物标志物数据(即表明可能仅对通过该生物标志物确定的这部分患者才有临床利益)选择受试者。

对于可以减缓临床衰退,但预期不会改善或逆转肌肉功能失常的药物,考虑预后的富集因素可能是有用的(即根据采用的入选标准,所选择的患者特征可以预测在计划研究期间发生更快速的临床衰退)。该类标准可能包括在进入研究之前的快速恶化史,或是在入选时更重度的功能缺陷。更多关于预后的富集因素信息,见行业指导原则草案《支持人用药物及生物制品审批的临床试验富集策略》^[10]。

对于针对特定突变的药物,申请人需要准确测定每名入选患者的抗肌萎缩蛋白突变。即使是具有与突变无关的预期疗效的药物,FDA 强烈建议进行该类检测,因为了解基因型-表型的相关性,可揭示不同亚组的安全性和有效性差异。由于类似原因,FDA 强烈鼓励对改变表型的附加位点进行基因分型。

对于药物的疗效或安全性可能与患者的特定抗肌萎缩蛋白突变有关,或是与生物标志物相关的另一类型发现有关,而并无适用于该生物标志物的诊断器械,申请人应同时研发配套的诊断器械。申请人应利用药物研发方案的数据,建立诊断器械的临床性能特征。但是考虑到抗肌萎缩蛋白病是一种严重且威胁生命的疾病,目前尚缺乏令人满意的替代疗法,FDA 可能会在即使配套的诊断器械尚未获得批准或同意销售的情况下也同意这种药物上市,只要使用该药的受益较为显著,超过了使用尚未获批的配套体外诊断器械的风险。在药品复审期间,FDA 会决定相应诊断器械是否批准。

2.3 疗效终点

对于抗肌萎缩蛋白病研究,FDA 目前尚无一套要求或推荐的临床结果测量方法。尽管已被研发用于抗肌萎缩蛋白病或相关疾病的临床试验和(或)临床治疗的现有结果测量方法可能是适当的,但 FDA 还将考虑采纳能够测定患者有临床意义疗效的新结果测量方法的建议。FDA 鼓励申请人提出(并且必要时)研发可有效、可靠地评估广谱症状及疾病分期的患者的终点。在选择和(或)制定疗效终点期间,申请人应尽早与 FDA 联系。申请人必要时应包括对多个疗效终点的评估,以了解对于抗肌萎缩蛋白相关病理的作用范围,包括骨骼、呼吸、心肌功能,即使研究的主要终点只是这些测量参数中的某一个。

在抗肌萎缩蛋白病的药物研发中,可测定多种类型及严重缺陷的功能变化的疗效终点可以提供许多优势。这些终点可以增加入选合格的患者数,并可减少因患者无法再完成某项功能,从而无法提供数据,或通过学习仍能完成某些功能,而分别产生下限效应和上限效应所造成的可能的信息丢失。由于类似原因,FDA 鼓励申请人采用可评估不同疾病分期的功能的终点,例如通过合并步行和上半身功能进行评估。终点应有能力发现与基线相比改善或恶化,以捕捉到可能有利的药物效应谱。

可以设计患者报告结果(PROs),包括对日常生活活动的监测,以评估各种疾病分期和严重程度的患者的能力及经历。PROs 可评估较小程度的客观发现的临床意义,并有助于评估获益和风险。抗肌萎缩蛋白病的 PRO 工具通常包括的项目有限,这些项目旨在评估值得关注的结果的最重要方面(如有助于与健康相关的生活质量的特定方面,如身体功能)。过于冗长的 PRO 工具可能会加重回答者的负担和疲劳,增加丢失数据的可能性。过于宽泛的 PRO 工具可能难以解读,并且对于主要关注的治疗结果的有意义变化可能不敏感。在患者不能报告自身情况的情况下(如幼儿),申请人应以护理者或其他观察者直接观察到的患者日常活动期间情况,作为观察者报告结果的依据。

终点的其他考虑事项包括以下 5 点:

(1) 在新生儿、婴儿和 4 岁以下的幼儿儿童中,在 DMD 患者中已使用发育量表[如,Griffiths 精神发育量表或 Bayley 婴幼儿发育量表(第 3 版)]。但是,申请人应该与 FDA 讨论在临床试验中使用

该类量表的适当性并达成一致意见。

(2) 在3岁及3岁以上能走动的儿童中,与计时功能测试(如爬越4阶楼梯的时间,或步行或跑步10米的时间等)一样, North Star 移动评价或适龄修改的 North Star 移动评价可以作为总运动功能的有效测量方法。

(3) 对于提高或保持肌力的治疗,肌力测试可能是一个适当的终点,在 ≥ 5 岁的儿童中可以提供可靠的测试结果。肌力差异是否有临床意义应得到所观察到的作用强度的支持,或是在合适的功能测量中观察到的药物作用的支持。在某些情况下,对肌力的作用也可以视为中期临床终点,用于支持加速批准。

(4) 6分钟步行试验(6MWT),或时间更短的测试如2分钟步行试验,可测量肌力和耐力,可能适于5或6岁的患儿。这些测试的应用伴随着挑战。首先,对于非常年轻的患者,临床表现倾向于随着时间推移而变好;然而对于年龄大的患者,临床表现倾向于随着时间推移而变差。其次,在较晚期的老年患者中可能出现失去步行能力的下限效应。6MWT 试验结果变化分析受到试验中入选或排除失去步行能力的患者的严重影响;这些患者提供的是0值。第三,综上考虑,其数据可能不是正态分布,这可能有重要的分析影响。

(5) 对于失去步行能力的老年患者,有多种结果测量方法可用,主要测量上肢功能。

抗肌萎缩蛋白病的临床试验中许多功能终点可能包括患者在临床环境下根据卫生保健专业人员的指示执行的任务。该类终点会受到患者努力的影响,和(或)家庭成员、护理者、或医务人员的教导或鼓励的影响,所以盲法治疗很关键。申请人应考虑其他方法将这些影响最小化。例如,在测试期间对患者做出的鼓励应标准化,只要可操作,应由不了解临床过程或可能非盲态的不良事件的研究工作人员进行功能终点测试。

抗肌萎缩蛋白病的疗效也可以通过对呼吸和(或)心脏终点的影响来证明,需考虑以下事项:

(1) 特定的临床呼吸结果可能包括睡眠低氧、吸入性肺炎、进展为机械辅助通气。呼吸功能的其他测量参数,如肺活量、最大吸气压和最大呼气压均可被用于测量。与肌力测试一样,申请人应通过观察到的效应强度(反应的平均效应和分布),或通过证明药物对适当功能测定的影响,支持这些额外

测定结果的临床意义。在某些情况下,对这些测量参数的影响也可以视为中期临床终点,用于支持加速批准。

(2) 慢性心力衰竭的有效性证据一直依赖于缺血性心脏病、高血压或心肌炎等常见病因所致的心力衰竭和(或)左室功能障碍的成年患者的随机、双盲临床试验。这些试验的大多数设计,是检测生存期延长或生存延长和心力衰竭住院治疗时间减少的综合结果。这些试验不单独用运动能力改善作为终点,至少部分是因为改善了运动能力的心衰治疗对生存期有不良作用。针对基础病理的 DMD 治疗可能较少会产生该类问题,因此 FDA 会考虑将单独的运动能力改善视为一个适当的终点。

运动能力改善的一个明显缺点是对骨骼肌功能和心肌功能的作用,可能不易区分。

(3) 很少有 DMD 心肌病患者的自然历史研究,这增加了制定可预测疾病进展或作为用于加速审批的终点的测量参数的难度。

FDA 建议,如果可行,申请人应在临床试验期间采集以下心脏数据:适用于试验人群的年龄和疾病分期的心脏受累或心衰的体征和症状的定期评估,心脏用药清单,连续心电图,连续无创影像学研究(如超声心动图或心脏磁共振成像)。抗肌萎缩蛋白在大脑中表达,抗肌萎缩蛋白病可能与认知和行为效应有关。虽然许多影响行为的药物不被认为是抗肌萎缩蛋白病的特效药(如,用于注意力缺陷多动症的药物),但如果证明对神经系统有特定的有利作用, FDA 会批准该药用于治疗抗肌萎缩蛋白病(即无抗肌萎缩蛋白突变的患者预期不会产生此治疗利益)。

2.4 研究程序和评估时间

研究程序和评估用于抗肌萎缩蛋白病长期治疗的药物应显示疗效至少持续3个月。对于预期能减缓功能衰退的药物,研究时长除了受到预期的药物疗效的影响之外,还必然会受到疾病进展速度的影响。尽管在 DMD 患者中曾进行了持续1年的研究,但申请人应以有科学依据的样本量的计算,作为研究持续时间的依据,在适当的情况下,它包括安慰剂组中功能衰退的预计比率、预期的效应值、这些估计值的变异性、以及期望的统计学把握度。持续时间18~24个月的疗效研究可以大幅提高统计学把握度,而总研发时间仅轻微延长。

2.5 终点判断

在心血管研究中通常采用对心脏终点的盲态判

断,如果采用了心脏终点(如心衰或因心脏问题住院),申请人应考虑采用这一方法。对于复合性呼吸终点(如吸入性肺炎),申请人也应考虑进行判断,因为可能会出现模棱两可的病例。功能终点(如从地板站起来的能力或行走能力),通过裁决来解决混杂因素如可逆性损害可能是潜在有益的。

2.6 统计学考虑事项

一般来说,抗肌萎缩蛋白病的统计方法与其他疾病领域所使用的统计方法相似,如其他指导原则中的描述。申请人可以使用提高研究效率的设计(如适应性设计)。

对于基于功能能力的持续测量结果的疗效评估,申请人通常应该对每个治疗组的自基线变化进行统计分析,通过对比在1个或多个特定时间,治疗组与对照组之间的平均变化来评估治疗作用。平均变化一般需按基线测量结果进行调整以提高发现治疗作用的统计学把握度。

总的来说,研究应充分阐明能在考虑到估算效应量的研究人群中检测治疗效果。然而,由于DMD患者数量有限,可能不能实际或可行地促进研究得到对研究中所关注的每个不同亚群有统计学显著意义的结果。如申请人得到在全体目标人群中证实有效的有统计学显著意义的结果,疗效结果中的有利趋势可支持在说明书的临床试验部分包含对亚群的描述。

如果可操作,通过获得多次基线评估(如进行两次6MWT,之间间隔1周),可以降低变异性。对于需要特定程度的身体残疾(如6MWT距离不到350 m)才能入组的研究,作为衡量患者的入选资格的筛选评估不能作为基线评估。在筛选评估之后,申请人应进行单独的基线评估以限制回归到平均值。对于抗肌萎缩蛋白病,申请人也可以考虑对这一方法稍作修改,评估斜率的自基线变化(或变化率)。鉴于典型的自基线变化评估只考虑两个测量结果(治疗前和某个特定时间点的治疗后),评估斜率变化需考虑每名患者的多次测量结果,从而可能会提高发现治疗差异的统计学把握度。

通过基于一个或多个预后因素进行分层入组会提高随机程序产生平衡的治疗组的可能性。对于幼小儿,分层可能基于下肢肌力或步行能力这些参数,而对于年龄更大的儿童,肺和心脏的状态可能是适当的分层因素。但是,如果是规模较小或中等的样本量,申请人应限制这类变量为仅限于谨慎选

择的变量。

2.7 加速批准的考虑事项

在抗肌萎缩蛋白病患者中,在生化、细胞或组织水平能可靠反映骨骼肌的健康及数量的生物标志物在整个药物研发程序中可能都是有用的,包括作为预后、预测、药效学的生物标志物,或者在某些情况下,如果有充分的科学证据支持并且有可接受的分析方法,也可作为替代终点以支持加速批准。单个生物标志物测定在不同的情况下可以有不同的作用;例如,基线的抗肌萎缩蛋白表达可能是患者预后的一个标志,而抗肌萎缩蛋白增多可以反映药物的生物学活性,指引药物研发的重要方面,如剂量选择和给药途径。即使得出的结论是该生物标志物不能作为一个替代终点,基于生物标志物的阳性发现也有助于支持该药的作用机制,有助于发现待研究或待治疗的适当患者群,或支持在其他终点方面的发现的有效性。为了支持抗肌萎缩蛋白病的整体药物研发的持续进展,有临床意义的终点的试验应包括相关生物标志物的选择以帮助建立该类生物标志物与临床终点之间的关联性。

一个生物标志物预测抗肌萎缩蛋白病患者的临床获益的可能性可与生物标志物的变化幅度,所检测的生物标志物所在的组织有关。生物标志物变化的意义也可能依赖于患者的年龄或疾病分期,或其他患者因素,如炎症或对于抗肌萎缩蛋白或其他肌肉组分的自身免疫性。当评估生物标志物时,应尽可能证明分析的有效性,应充分评估生物标志物分析的性能特征,包括质量-控制检测和结果的记录。

功能性抗肌萎缩蛋白的缺乏似乎是引起抗肌萎缩蛋白病有症状的、功能性的后果的直接原因,因此有必要特别关注将抗肌萎缩蛋白作为一个生物标志物,并作为加速批准的可能替代终点。

FDA也鼓励申请人考虑使用其他生物标志物,如那些通过磁共振成像或磁共振波谱测量的生物标志物。影像检查的优势是非侵入性,能评估大量的肌肉样本,可以在多个时间点重复进行,能评估身体(包括心肌)的多个区域。

考虑用于支持加速批准的研发项目的申请人应该在药物研发早期与神经病学药品处讨论其研发项目。

2.8 利益-风险考虑事项

FDA在做出抗肌萎缩蛋白病的药物监管决定时,将考虑到患者及护理者对风险的忍受程度,以及该病性质是严重且具生命威胁性的相关情况。例

如,如果药物有可能延缓重要能力(如行走)的丧失,患者可能愿意忍受产生损害的较大风险。但是,风险的忍受程度在个体之间有差异,并且会受到疾病分期和严重程度的影响;FDA在作监管决定时会考虑到这些异质性。

3 其他考虑事项

3.1 相关的非临床安全性考虑事项

非临床研究可提供重要信息,依据这些信息可以确定是否可合理地安全进行临床试验,以及如何选择临床剂量和监测。对于没有或缺乏治疗手段的严重并威胁生命的疾病,从总体来说,如果有科学依据,允许基于少于通常的非临床试验开展临床试验可能是适当的。在某些情况下,如果基于已获得的非临床和临床数据有合理性,人体给药的持续时间可能会超过非临床研究的给药持续时间。鼓励申请人在临床研发早期咨询神经病学产品处。

为了支持儿童人群的临床研究,应开展对幼龄动物的研究,该研究能评估对未成熟身体系统和发育过程的潜在毒性。对幼龄动物的研究设计和临床研发阶段的提交时间应于研究起始之前就与该处讨论。对于拟用于治疗大部分抗肌萎缩蛋白病的药物,通常致癌性研究可在批准后进行。

3.2 药动学或药效学考虑事项

考虑到DMD和其他重度抗肌萎缩蛋白病等疾病的性质是严重且威胁生命的,支持新药批准所需的典型的一系列临床药理学试验是不可能的。例如,如果从患者群和药物代谢途径的综合考虑表明对药动学或药效学有临床意义的影响的可能性较小,FDA可将对肾或肝脏损害的研究推迟到获得批准后进行,或豁免这些研究。FDA鼓励申请人在临床研发早期咨询神经学产品处。

在药物研发过程中,申请人应定义并根据需要评价一种试验性新药与抗肌萎缩蛋白病患者中常用的其他药物之间的药动学和(或)药效学相互作用,作为对药物安全性和有效性的充分评估的一部分。抗肌萎缩蛋白病患者中常同时使用补充剂、草药、饮食调整,申请人应考虑这些对试验药物的药理学和药效学的潜在影响。

申请人应探索药物暴露(在血浆或其他生物体液中的药物浓度)与疗效和安全性终点之间的关系。采用在早期剂量探索研究中发现的生物标志物的药物暴露-反应关系可能有助于确定验证性研究的剂量或给药方案,以及是否需要根据不同的外在或内

在因素(如药物-药物相互作用、年龄和肾功能等)进行剂量调整。重要的是,药物暴露-反应评估对验证性研究得出的有效性证据也有帮助。在分析中使用的反应变量应包括预定的主要和次要终点,以及在疗效和安全性研究中采集的生物标志物的结果。

3.3 说明书的考虑事项

FDA鼓励申请人让不同疾病分期和表型的患者入组。即使是来自较少人数的不同疾病亚组患者的数据,也可能有助于支持某个更广泛患者组的适应症。总的来说,FDA会考虑批准针对更广泛的患者群,除非对该治疗途径有可争议事件(如,不可接受的安全风险,可预期的对特定亚群缺少疗效)出现。

4 结语

肌萎缩最明显的病理学机制是骨骼肌和心肌退化,导致肌肉功能进行性丧失、呼吸衰竭、心功能衰竭以及过早死亡。抗肌萎缩蛋白病是抗肌萎缩蛋白(dystrophin蛋白)基因突变引起的,该突变降低了抗肌萎缩蛋白的数量和(或)引起抗肌萎缩蛋白功能失常。最常见的抗肌萎缩蛋白病是DMD,在男性人群中的出生患病率约为1/6 000至1/3 500。目前我国尚无准确的统计数据,存活的患者估计约六七万人,而全世界大概有几十万名患者。由于我国对于罕见病的研究起步较晚,对于DMD研究的重视也是近几年的事。关于DMD罕见病的治疗,尽管我国取得了一定的进展,如在药物治疗、基因治疗、骨髓干细胞移植等方面均取得了一些进展^[1],但与发达国家相比,目前仍存在很多不足。

本文介绍了FDA对杜氏肌营养不良疾病的指导原则,该指导原则从3个方面进行了阐述:(1)一般考虑事项包括早期临床研发、药物研发人群、疗效及安全性;(2)特定疗效试验的考虑事项包括研究设计、研究人群、疗效终点、研究程序和评估时间、终点裁决等;(3)其他的考虑事项包括非临床安全性、药动学或药效学、说明书。本文较全面地介绍了抗肌萎缩蛋白病治疗药物的研发原则,研读和理解该项指导原则对我国相关药物的研发思路将有启发和借鉴。

参考文献

- [1] 马端,李定国,张学,等.中国罕见病防治的机遇与挑战[J].中国循证儿科杂志,2011,6(2):81-82.
- [2] FDA. Duchenne muscular dystrophy and related

- dystrophinopathies developing drugs for treatment guidance for industry [EB/OL]. (2018-02-15)[2018-06-01]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm450229.pdf>.
- [3] FDA. 21 CFR 312.80, subpart E [EB/OL]. (2017-04-01)[2018-06-01]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=312&showfr=1&subpartnode=21:5.0.1.1.3.5>.
- [4] FDA. 21 CFR part 50, subpart D [EB/OL]. (2017-04-01)[2018-06-01]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=50&showFR=1&subpartNode=21:1.0.1.1.20.4>.
- [5] FDA. 21 CFR 312.42 [EB/OL]. (2017-04-01)[2018-06-01]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=312.42>.
- [6] FDA. 21 CFR 312.80, subpart E, Drugs intended to treat life-threatening and severely-debilitating illnesses [EB/OL]. (2017-04-01)[2018-06-01]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=312&showfr=1&subpartnode=21:5.0.1.1.3.5>.
- [7] FDA. See the guidance for clinical trial sponsors Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees [EB/OL]. (2016-01-05)[2018-06-01]. <https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm127073.pdf>.
- [8] FDA. 21 CFR 314.125(b)(2) [EB/OL]. (2017-04-01)[2018-06-01]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.125>.
- [9] FDA. 21 CFR 314.105(c) [EB/OL]. (2017-04-01)[2018-06-01]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.105>.
- [10] FDA. Guidance for industry enrichment strategies for clinical trials to support approval of human drugs and biological products [EB/OL]. (2012-12-14) [2018-06-01]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm332181.pdf>
- [11] 杨茹莱. 杜氏肌营养不良临床特点及诊治进展 [J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(3): 233-235.