

【审评规范】

FDA“间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征：制定治疗药物开发方案的供企业用的指导原则草案”介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心，北京 100076

摘要：美国食品药品监督管理局（FDA）2023年6月宣布了“间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征：制定治疗药物开发方案的供企业用的指导原则草案”（修订版1）。该修订版取代了FDA于2019年12月发布的“间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征（IC/BPS）：确定治疗药物的有效性的供企业用的指导原则草案”。该指导原则修订版，针对治疗间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征（IC/BPS）的药物临床开发的难点，为其临床研究方案提出了许多详细而具体的建议，这些建议有重要的指导意义和参考价值。而我国目前还没有类似的指导原则。详细介绍FDA该指导原则修订版，期望对我国这类药物开发的临床研究和审评有所裨益。

关键词：美国食品和药物管理局（FDA）；间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征（IC/BPS）；治疗药物；临床开发方案；指导原则

中图分类号：R951 文献标志码：A 文章编号：1674-6376（2023）11-2289-06

DOI：10.7501/j.issn.1674-6376.2023.11.001

Introduction to FDA's "Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: Establishing Drug Development Programs for Treatment Draft Guidance for Industry"

XIAO Huilai

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

Abstract: The Food and Drug Administration (FDA) announced the "Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: Establishing Drug Development Programs for Treatment Draft Guidance for Industry" (Revision 1) in June 2023. This revised version replaces the "Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: Establishing Effectiveness of Drugs for Treatment Draft Guidance for Industry" issued by FDA in December 2019. The revised version provides many detailed and specific recommendations for the clinical research program of drugs for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS), addressing the difficulties in clinical development. These recommendations have important guiding significance and reference value. However there is currently no similar guidance in China. This article provides a detailed introduction to the revised version of the FDA guidance, hoping to be beneficial for clinical research and evaluation of this type of drug development in China.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS); therapeutic drugs; clinical development program; guidance

美国食品药品监督管理局（FDA）2023年6月宣布了“间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征：制定治疗药物开发方案的供企业用的指导原则草案”（修订版1）^[1]。该指导原则修订版由FDA药物评价与研究

膀胱炎/膀胱疼痛综合征：确定治疗药物的有效性的当前供企业用的指导原则草案”^[2]。该指导原则修订版为旨在治疗间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征（IC/BPS）患者的药物临床开发方案提供建议。

而我国目前还没有类似的指导原则，本文详细介绍FDA该指导原则修订版的主要内容，

收稿日期：2023-08-10

第一作者：萧惠来，男，教授，主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

期望对我国这类药物开发的临床研究和审评有所裨益。

1 该指导原则修订版出台的背景

IC/BPS是一种复杂的、鲜为人知的病因不明的异质性综合征。

100多年前,间质性膀胱炎(IC)首次在患者中被描述为具有以下2个因素的症候群:(1)与膀胱充盈有关的膀胱疼痛;(2)膀胱中Hunner病变^[3]的历史病理特征性膀胱镜检查的发现。

在其间的几年里,从20世纪70年代和80年代开始,人们开始逐渐认识到IC可能涵盖了更多种类型的疾病,而不仅仅是识别患有Hunner病变的患者(无论是否出现膀胱积水的黏膜病变或溃疡)。该疾病的定义被扩展到包括症状非常相似但不一定需要在膀胱镜检查中出现Hunner病变的患者。

临床IC管理已经发展和扩大,包括有疼痛或不适症状和伴有泌尿系统症状的患者,以及有或没有明显膀胱炎症的患者,这包括了一个非常异质的患者群,下文称为IC/BPS。

目前,没有FDA批准的实验室诊断检测或生物标志物,确定IC/BPS的存在或对治疗的反应。IC/BPS诊断标准存在广泛的可变性,这导致患者群的异质性,使在所有患者亚群中广泛使用的药物的开发变得复杂。

一般来说,当前的IC/BPS临床诊断要求如下:(1)局限于膀胱的慢性疼痛或不适,具有以下变异性:可能与膀胱充盈和(或)排空有关;可以是持续的(强度可变),也可以是间歇的。(2)伴有下尿路症状,如尿频、尿急或夜尿。(3)排除可能具有类似表现的其他疾病或病症,如恶性肿瘤、任何手术诊断的子宫内膜异位症、慢性前列腺炎和膀胱出口梗阻。(4)膀胱镜检查可能显示膀胱炎症,包括Hunner病变或其他非特异性病理变化,但也可能是正常的。

2 该指导原则修订版的前言

该指导原则修订版对治疗IC/BPS患者的药物的临床药物开发提出了建议。该指导原则修订版吸收了FDA在2017年12月咨询委员会会议^[4]上收到的关于适当的患者选择标准和试验设计特征的建议,包括为拟用于治疗IC/BPS药物而纳入的受试者标准和可接受的疗效终点。

一般来说,FDA的指导文件并没有规定法律上可强制执行的责任。相反,指导文件描述了该机构目前对某一主题的想法,除非引用了具体的监管或

法定要求,否则仅应视为建议。FDA指导文件中使用的“should”一词,意识是建议或推荐某些事物,而不是规定。

尽管该指导原则讨论了临床试验终点的选择,但并未涉及患者报告结局(PRO)测量工具(instrument)的详细设计考虑。这些问题在FDA“患者报告结局测量:在医疗产品开发中使用,以支持说明书声明的供企业用的指导原则”(2009年12月)^[5]和FDA以患者为中心的药物治疗(Patient-Focused Drug Development, PFDD)系列指导原则中得到了解决。

3 早期药物开发方案的特点-主要考虑因素

目前的IC/BPS临床诊断标准包括一个非常异质的患者群,他们表现出一种常见的症状:局限于膀胱的疼痛或不适。从历史上看,这导致了难以开发用于异质性患者群的药物产品。药物开发的早期临床试验,应侧重于明确定义的IC/BPS人群,这些人群除了膀胱局部的疼痛或不适外,还具有类似的临床特征。这种方法可以更好地为进一步研究选择具有临床意义的疗效终点和结果,提供信息。

鼓励申请人评估给药策略,包括剂量寻找。此外,药物研究方案应探索多个疗效终点,并在早期药物开发过程中收集安全性信息,为后期研究的设计策略和临床意义终点的选择,提供信息。

患者IC/BPS的症状可以各异(如症状类型、严重程度和持续时间)。在药物开发的早期,听取患者的意愿很重要。从患者获得信息,可以更好地定义准确的目标人群(如IC/BPS患者亚群),并确定对患者最重要的关于其病情的信息,以获取终点选择。申请人应在开发早期规定和定义与IC/BPS患者相关且重要的概念(如症状、功能影响)。这些概念更有可能在后期计划的临床试验中证明具有临床意义和可解释的变化。概念的确认应来自患者的信息(如进行患者访谈,找出与先前进行的患者定性研究相关的文献)。

该机构向申请人推荐下列供企业、FDA工作人员和其他利益相关者用的指导原则,以了解有关收集证据的更多细节,从而获得患者体验并从患者、护理人员和其他相关利益相关者处获取信息:(1)“以患者为中心的药物治疗:收集全面和有代表性的信息”(2020年6月)^[6];(2)“以患者为中心的药物治疗:确定对患者重要的方法”(2022年2月)^[7]。

一旦确定了患者信息的概念,申请人应该选择

并优先考虑符合目的的患者报告结局(PRO)评估和相关终点,以评估其Ⅱ期临床试验中的目标概念^[8-9]。该机构鼓励患者群、医疗产品开发人员、PRO开发人员,以及其他利益相关者合作,目的是在多个医疗产品开发方案中,产生可公开使用的符合目的^[10]的用于IC/BPS的PRO测量工具^[11]。

一般来说,FDA建议早期针对IC/BPS的研究,至少评估下列与患者体验相关的概念:(1)最令人烦恼的疼痛或不适症状;(2)疼痛或不适结果未反映伴随的泌尿系统症状(如尿频、尿急或夜尿);(3)症状强度或严重程度评分或测量(如适用);(4)症状变化,包括症状恶化;(5)功能影响(如干扰日常活动)。

申请人在药物开发方案期间,可根据早期研究结果,完善其IC/BPS适应证,包括:(1)目标患者亚群的发现;(2)重点的纳入或排除标准;(3)用于确认疗效的诊断程序随访或系列诊断程序。

4 临床试验设计特点-主要考虑因素

4.1 入选标准

用于治疗IC/BPS的研究药物的申请人,应考虑在临床试验中,包括下列受试者入选标准:

(1)受试者应报告膀胱疼痛和(或)膀胱不适和下尿路症状:受试者在入选前应至少有6个月的膀胱疼痛和(或)不适症状,以排除其他表现相似而病程较短的疾病;受试者应至少有6个月的时间出现1种或多种伴随的下尿路症状,如尿频、尿急或夜尿。这可能是间歇性的或持续性的。

(2)报告的症状(膀胱疼痛和(或)膀胱不适以及下尿路症状)在基线时应具有足够的严重程度(强度或频率),以允许测量药物的临床意义改善(即,评分大于预先规定的有临床意义的患者内变化的阈值或阈值范围)。请参阅本文后面的4.5节,选择IC/BPS临床试验可能的PRO和次要终点。

(3)受试者应在筛查时进行膀胱镜检查(如果在前6个月内未检查),以排除其他疾病(如移行细胞癌和子宫内膜异位症等)。

(4)受试者可能先接受过IC/BPS治疗,包括电灼等外科手术。一般来说,FDA建议将这些受试者纳入试验,以提高结果的可推广性,除非存在令人信服的有效性或安全性理由将其排除在外。在方案试验设计阶段,申请人应与FDA讨论这类受试者应在多大程度上纳入试验。

(5)受试者应接受标准的医学评价,以排除可能导致类似症状的其他病症或疾病,使用病史、身

体和骨盆检查结果、实验室检查(如尿液细菌培养阴性),以及其他先前进行的检查(例如妇科或前列腺检查、尿动力学检查、膀胱镜检查、腹腔镜检查、放射学检查)中的信息。

4.2 临床试验疗效终点

在制定临床试验的疗效终点时,旨在治疗IC/BPS的研究药物的申请人,应纳入下列两个共同主要终点:(1)改善膀胱疼痛和(或)膀胱不适;(2)改善伴随的下尿路症状。

申请人被提醒,这些症状的统计改善是不够的。申请人应证明所报告的变化具有临床意义,以确定有效性(有关PRO结果解释的更多详细信息,请参阅本文第“4.5”节)。

如果基于对IC/BPS的特异性作用机制,预计1种药物不改善下尿路症状,则可以考虑与膀胱疼痛和(或)膀胱不适症状相关的单一主要疗效终点,但仍需证明其临床意义。然而,下尿路症状仍应作为次要终点观察,因为这些症状不应因药物而恶化。

申请人应在开发方案早期与FDA讨论终点、分析和锚点^[4,12],以确保研究结果具有临床意义和可解释性。

4.3 其他考虑

拟治疗IC/BPS的研究药物的申请人,对试验设计还应考虑:

(1)治疗持续时间应至少6个月,以充分评估获益的持续性,并捕捉间歇性症状性疾病发作。例如,研究可以设计为2个治疗阶段:至少3个月或更长时间的随机、双盲、安慰剂对照治疗阶段;在最初的随机、双盲、安慰剂对照阶段之后,至少3个月或更长时间的扩大治疗阶段。这个扩大阶段可以是开放、交叉或阳性对照。

(2)根据正在开发的药物,专门的6个月或更长时间试验的其他随机、双盲、安慰剂对照研究设计方法,可能是合适的。申请人应在启动试验前,与FDA讨论其方法。

(3)申请人应在方案和统计分析计划中明确预先规定如何:将在临床试验期间定义、记录和治疗膀胱疼痛或不适,包括膀胱定位(即身体检查结果、来自患者的图等);将在临床试验期间定义、记录和治疗疼痛发作;在临床试验期间,将使用并记录抢救药物的类型和剂量以及伴随的敏感性分析。

在开始临床试验之前,应与FDA讨论下列内容:①申请人将如何在其药物开发方案中,包括靶向亚组(如Hunner病变患者)。②申请人将如何确

保在临床试验中,有足够的男性和女性代表性比例,用于一般IC/BPS适应证。申请人应考虑,药物靶向IC/BPS人群或亚群中,男性和女性的基本比例。FDA鼓励申请人收集种族、年龄和其他人口统计信息,以帮助丰富患者群。如果仅在特定亚群中研究该产品,则说明书的适应证将仅限于该亚群。

4.4 Hunner 病变亚群

文献中将Hunner病变患者描述为“典型”IC患者群,与其他IC/BPS人群不同。Hunner病变被描述为独特的炎症性膀胱壁区域,仅在膀胱镜检查中发现^[13]。Hunner病变患者可能是IC/BPS患者的1个亚组,在设计该亚组的临床试验时,可考虑其他终点,如病变治愈和膀胱炎症消退^[14]。

FDA建议,如果研究中包括记录Hunner病变患者,申请人应规定诊断和治疗获益的标准。申请人可以单独研究Hunner病变患者,也可以将这一组作为单独试验的亚群。详细的设计特点应事先与FDA药物评价与研究中心泌尿科和妇产科处讨论。

如果研究仅限于有文献记载的Hunner病变的患者,申请人应确保用于诊断Hunner病变的诊断工具,可供美国的意向提供者社区使用。如果申请人确定他们希望开发配套诊断,请参阅本文“4.5节”。

(1)如果申请人招募有Hunner病变的参与者参加试验,则应考虑下列事项:①在筛查期间和治疗后的随访中,应以标准化的方式记录膀胱病理学的基线表现。为此,申请人可选择使用标准的代表性膀胱图、摄影图像或录像。②在IC/BPS人群中,Hunner病变的消除,应与临床结果的改善相关。

(2)选择采用Hunner病变作为进入试验的纳入标准的申请人,应提前与FDA讨论他们的方法。其试验选择Hunner病变患者的申请人,应就如何识别这些病变,向临床医生提供具体指导,以确保不熟悉识别这些病变的提供者,能够选择合适的治疗患者。

4.5 为IC/BPS临床试验选择潜在的PRO和其他次要终点

4.5.1 选择潜在的PRO IC/BPS是一种症状性疾病,因此使用PRO评估是评价症状变化的最合适的临床结果评估。单独的PRO评估也可用于评价IC/BPS症状对日常生活活动(如功能)的影响。因此,这些PRO评估可以用于更好地评估研究药物对IC/BPS症状的影响。申请人使用符合目的的PRO测量工具,评估IC/BPS症状(包括下尿路症状)至关重要^[4,12]。FDA鼓励申请人在整个药物开发过程中的

重要阶段,尽早寻求FDA的意见,以确保将符合目的的PRO测量工具,纳入III期试验。

(1)选择IC/BPS患者膀胱疼痛和(或)膀胱不适评估的考虑因素包括:①了解如何描述和限定与报告的症状变化一致的疼痛和(或)不适(膀胱排空或充盈,排尿缓解或未缓解)的患者信息;②在问题词干中包含的疼痛和(或)不适类型(例如,疼痛定位、不适定位);③包括识别可能出现膀胱疼痛和(或)膀胱不适区域的示意图;④具有回忆期限^[4,12]的评估(包括患者日记,如适用),该评估适用于目标人群中膀胱疼痛和(或)膀胱不适的表现[例如,变异性、持续时间(慢性与偶发)、频率和(或)强度]。

(2)选择IC/BPS研究参与者功能评估的考虑因素包括:①评估膀胱疼痛和(或)膀胱不适对患者日常生活能力的影响,以提供是否影响患者功能的直接证据;②提供详细证据(即定性和定量数据),证明该测量工具符合其药物开发方案的背景。FDA对用于IC/BPS人群的现有或修改的PRO测量工具是公开的。

在II期试验中,试用所提出的PRO测量工具,提供了评估测量工具测量特性(信度、效度和检出变化的能力)、开发和提出适当的评分算法、记录证据以支持定义有临床意义的患者内评分变化的机会,并在III期试验使用之前,确认终点定义。

为了解释PRO终点结果,FDA有下列建议:①使用基于锚点的方法,辅以基于锚点的经验累积分布函数曲线,提出患者认为具有临床意义的适当范围的患者内评分变化。②锚定每个疼痛或不适评估和功能评估。申请人应生成针对膀胱疼痛和(或)膀胱不适的锚定量表 and 针对功能的锚定量表,为评价有临床意义的患者水平改善提供最直接的证据。③制定锚定量表,以在基线(如适用)和与目标PRO衍生终点相同的时间点评估。这些锚点应在方案和统计分析计划中明确说明。至少,应使用下列锚定量表,生成具有临床意义的患者内部变化的阈值:静态当前状态患者总体印象评分严重程度/状态量表;患者总体印象变化量表

4.5.2 次要终点 申请人可选择在其药物开发方案中,捕捉其他探索性或诊断性终点。可以考虑以下几点:

(1)迄今为止,没有特定的生物标志物或其他实验室检查与IC/BPS患者的诊断变化或症状变化相关。FDA将考虑与寻求治疗IC/BPS的治疗产品开发相关的新生物标志物和实验室评估。

(2)对于考虑开发带有伴随诊断器械的IC/BPS适应证治疗产品的申请人,FDA建议他们要求与相关器械和治疗产品审评部门举行会议,以确保开发计划将提供足够的数据,确定伴随诊断器械和治疗药物的安全性和有效性^[15]。

5 结语

FDA新近发布的“间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征:制定治疗药物开发方案的供企业用的指导原则草案”(修订版1),对IC/BPS治疗药物的早期临床研究和临床研究设计,包括入选标准、临床疗效终点、其他考虑因素、Hunner病变以及PRO和其他次要终点选择,提出了许多详细而具体的建议。这些建议有很好的参考价值。FDA该指导原则修订版有下列2方面的启迪。

5.1 FDA该指导原则草案修订版中的一些建议需要特别关注

FDA该指导原则修订版中的许多建议,在这类药物临床研究和审评中有重要的参考价值。应特别关注的包括但不限于下列建议:

(1)因为目前没有确定IC/BPS的存在或治疗反应的实验室诊断检测或生物标志物,因此临床研究前必须明确诊断标准。FDA推荐的诊断标准,见本文“2该指导原则修订版的前言”部分。

(2)对IC/BPS治疗药物临床试验受试者入选标准中应特别注意,①至少有6个月的膀胱疼痛和(或)不适症状;应至少有6个月的时间出现一种或多种伴随的下尿路症状。②报告的症状在基线时应具有足够的严重程度。

(3)IC/BPS治疗药物临床试验一般应该设有下列两个共同主要疗效终点:①改善膀胱疼痛和(或)膀胱不适;②改善伴随的下尿路症状。只有这些症状的统计改善是不够的。还应证明所报告的变化具有临床意义。

(4)IC/BPS治疗药物临床试验,治疗持续时间应至少6个月。

(5)IC/BPS是一种症状性疾病,因此使用PRO评估是评价其症状变化的最合的临床结果评估。

5.2 我国应制定有关治疗IC/BPS的临床研究指导原则

IC/BPS目前是没有特异的诊断手段,没有特效的治疗药物的慢性难治性疾病。美国1项大样本研究发现其患病率在2.3%~6.5%之间,女性是男性的2~5倍。我国有必要制定针对这种疾病的临床研究技术指导原则,促进这类药物的研究开发,满足

临床需求。本文介绍的FDA指导原则修订版可作为我国制定相应指导原则的参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: Establishing Drug Development Programs for Treatment Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-06-02) [2023-06-16]. <https://www.fda.gov/media/169118/download>.
- [2] FDA. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (IC/BPS): Establishing Effectiveness of Drugs for Treatment Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-12-05) [2023-06-16]. <https://zy.yaozh.com/sda/28026957dft.pdf>.
- [3] Hunner G. A rare type of bladder ulcer: Further notes, with a report of eighteen cases [J]. JAMA, 1918, 70(4): 203-212.
- [4] FDA. Information on the meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee is available [EB/OL]. (2017-12-07) [2023-06-16]. <https://public4.pagefreezer.com/browse/FDA/01-03-2022T00:42/https://www.fda.gov/advisory-committees/bone-reproductive-and-urologic-drugs-advisory-committee-formerly-reproductive-health-drugs-advisory/2017-meeting-materials-bone-reproductive-and-urologic-drugs-advisory-committee-formerly-advisory>.
- [5] FDA Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims Guidance for Industry [EB/OL]. (2009-12-9) [2023-06-16]. <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
- [6] FDA. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders [EB/OL]. (2018-06-13) [2023-06-16]. <https://www.fda.gov/media/139088/download>.
- [7] FDA. Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders [EB/OL]. (2022-02-25) [2023-06-16]. <https://www.fda.gov/media/131230/download>.
- [8] FDA. Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for Purpose Clinical Outcome Assessments Draft Guidance for Industry, FDA Staff, and Other Stakeholders [EB/OL]. (2022-06-29) [2023-06-16]. <https://www.fda.gov/media/159500/download>.
- [9] FDA. Patient-Focused Drug Development: Incorporating Clinical Outcome Assessments Into Endpoints For

- Regulatory Decision-Making Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-04-05) [2023-06-16]. <https://www.fda.gov/media/166830/download>.
- [10] FDA-NIH. BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource [EB/OL]. (2016-01-28) [2023-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/?report=reader>.
- [11] FDA. Qualification Process for Drug Development Tools Guidance for Industry and FDA Staff [EB/OL]. (2022-11-24) [2023-06-16]. <https://www.fda.gov/media/133511/download>.
- [12] FDA. Patient-Focused Drug Development Guidance Series for Enhancing the Incorporation of the Patient's Voice in Medical Product Development and Regulatory Decision Making [EB/OL]. (2023-04-06) [2023-06-16]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-development-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical>.
- [13] Fall M, Logadottir Y, Peeker R. Interstitial cystitis is bladder pain syndrome with Hunner's lesion [J]. Int J Urology, 2014, 21(Suppl 1): 79-82.
- [14] Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis [J]. Int Urogynecol J, 2000, 11: 290-295.
- [15] FDA. Principles for Codevelopment of an In Vitro Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product Draft Guidance for Industry and FDA Staff [EB/OL]. (2016-07-15) [2023-06-16]. <https://www.fda.gov/media/99030/download>.

[责任编辑 李红珠]