

II 型糖尿病新药研发中的心血管风险评价 技术指导原则

2008 年 12 月 美国 FDA 发布

2009 年 6 月 药审中心组织翻译

施贵宝制药有限公司翻译

北核协会审核

药审中心最终核准

目 录

I. 引言	1
II. 背景	1
III. 建议	2

II 型糖尿病新药研发中的心血管风险评价技术指导原则

I. 引言

本指南提出了关于糖尿病治疗的药物和治疗用生物制品开发的建议，供食品药品监督管理局（FDA）药物评价与研究中心（CDER）内部管理用。本指南特别针对如何证明一种新的治疗2型糖尿病的药物不会使心血管风险不可接受地增加给出了建议。

FDA于2008年3月发布了行业指南草案：*糖尿病：治疗和预防糖尿病的药物和治疗性生物制品的开发*。¹关于心血管风险的关注要点将在该指南的最终版本中加以阐述。在此期间，我们发布了该最终版指南，以便正在进行的药物开发计划中，考虑保证使心血管风险最小化的相关问题，得以立即实施。我们将在另一个指南中讨论目前已上市的抗糖尿病治疗的心血管风险评估。

FDA的指南性文件，包括本指南，没有法律意义上的强制性责任。指南是管理机构目前对某个主题的看法，只能看作是建议，除非引用了特别的法规或法令。管理机构指南中应当一词意思是建议或推荐，而非要求。

II. 背景

近期在美国及世界范围内糖尿病的发病率已经达到了流行的比例。糖尿病相关的发病率和死亡率预期占到医疗费用支出的相当大比例。尽管目前已有几种糖尿病治疗药物，但我们认识到仍然需要新的药物用于糖尿病的预防和治疗（例如，药物和治疗性生物制品的开发）。

糖尿病是一种慢性代谢性疾病，其特点是由于胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗，或者二者兼有导致的高血糖症。脂质和蛋白质代谢的变化也是胰岛素分泌不足或作用缺陷的重要表现。

大部分糖尿病患者为1型（免疫介导的或特发性的）糖尿病，或者为2型（具有复杂的病理生理学，包括渐进性的胰岛素抵抗和β细胞衰竭）糖尿病。1和2型糖尿病均有遗传性。糖尿病还可能与妊娠激素环境、遗传缺陷、其他内分泌疾病、感染和某些特定药物相关。

在最近80年里，糖尿病患者的治疗目标出现了显著变化，从预防死亡到减

¹ 该指南的最终版本代表FDA目前在该议题上的观点。为了确保您有最新版本的指南，请查看CDER指南网页 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。

轻症状，再到目前公认的目标，旨在使血糖水平正常化或接近正常化以预防糖尿病的并发症。糖尿病控制与并发症临床研究已经明确表明，对 1 型糖尿病患者进行严格的血糖控制能够显著减少慢性糖尿病并发症（例如，视网膜病变、肾脏病变和神经病变）的发生和进展。²在糖尿病流行病学干预与并发症研究中，对这些患者进行的长期随访证实了对大血管有有益作用。³

2 型糖尿病患者中也有引人注目的数据支持长期改善的血糖控制可以减少微血管并发症的风险。这些研究中的血糖控制是基于 HbA1c 的变化。该终点反映了对糖尿病直接临床后果（高血糖及其相关症状）的有益效果，以及降低 HbA1c 可以合理地预期降低长期微血管并发症的风险。因此，作为批准糖尿病继发高血糖适应症的治疗药物，HbA1c 为可接受的主要疗效终点。然而，糖尿病导致心血管疾病风险升高，而心血管疾病是糖尿病患者发病和死亡的首要病因。

尽管这种过高的心血管风险在 1 和 2 型糖尿病患者中均有，但是 1 型糖尿病患者胰岛素的绝对缺乏使得患者必须将胰岛素治疗作为直接拯救生命的治疗，对其进行长期心血管风险的评价可能是不切合实际的。对于 2 型糖尿病而言，在胰岛素治疗之前更广泛控制高血糖的治疗手段，使得有机会去评价这些治疗对心血管风险的影响，从而使在控制 2 型糖尿病方面做出更为明智的选择成为可能。

2008 年 7 月 1 和 2 日，内分泌和代谢药物专家委员会举行会议，讨论心血管评价在上市前和上市后的作用。在考虑了该会议的讨论结果以及其他可用的数据和信息之后，⁴我们认为在药物开发期间应对其心血管风险进行更详尽的研究。

III. 建议

为了确定 2 型糖尿病新的降糖治疗的安全性，申办者应当证实该治疗将不会导致不可接受的心血管风险增加。为了确保一种新的治疗没有使心血管风险增加到不可接受的程度，那么一种新的 2 型糖尿病治疗药物的开发计划应当包括下列几点。

新临床研究的计划阶段：

- 申办者应当建立一个独立的心血管终点委员会，该委员会将在所有 2 和 3 期试验期间以盲法对心血管事件进行评价。这些事件应当包括心血管死亡、心肌梗死和卒中，还可以包括因急性冠脉综合症而住院治疗，急性血管再造术

² 见 N Engl J Med, 1993, 329: 977-986。

³ 见 Diabetes, 2006, 55: 3556-3565。

⁴ 见 Lancet, 1998, 352: 837-853 和 854-865。

和可能的其他终点。

- 申办者应当确保 2 和 3 期临床试验恰当地设计和实施，以便在这些研究结束时能够进行一项荟萃分析，对重要的研究设计特点和患者或研究水平的协变量进行合理说明。为了获取足够的终点事件来对风险进行有意义的估计，2 期和 3 期的开发计划应当入选具有较高心血管事件风险的患者，例如相对晚期疾病的患者、老年患者和具有一定程度肾脏损害的患者。由于这些类型的患者可能接受降糖药物治疗，如果获得批准的话，那么该人群要比较年轻和健康人群更加适合进行药物安全性试验其他方面的评价。
- 申办者还应当提供一个研究方案来描述对于建议的荟萃分析所用的统计学方法，包括将要评价的终点。此时，我们认为合理的荟萃分析应当包括所有的安慰剂对照试验、联合治疗试验（即在标准治疗基础上加用药物，进行药物与安慰剂的比较），以及阳性对照试验；若有可能，应当在保证研究水平上的随机化的同时，纳入研究差异的一些重要指标或其他因素（例如剂量，暴露持续时间，附加药物）。为了获得足够的事件，为了给慢性治疗提供长期心血管风险（例如，至少 2 年）相关数据，对照试验可能需要持续 3 到 6 个月以上。
- 申办者应当在 2 和 3 期对照临床研究期间针对重要的心血管事件进行一次荟萃分析，可能的话，探索亚组（例如年龄，性别，种族）之间的相似性和/或差异性。

对于已经完成的研究而言，在提交新药申请（NDA）/生物制品许可申请（BLA）之前：

- 申办者应将研究药物组中重要心血管事件的发生率与对照组中同类型事件的发生率进行比较，以表明所估计风险比的双侧 95% 置信区间的上限低于 1.8。可以通过几种方法实现该目的。可以使用上述针对 2 期和 3 期临床研究的总体分析（荟萃分析）。或者，如果来自所有属于荟萃分析一部分的研究的数据本身不能够说明所估计风险比的双侧 95% 置信区间的上限低于 1.8，那么可以再进行一项单项、大规模的安全性研究（单独进行或加到其他的研究中），这将能够在 NDA/BLA 提交之前达到该上限的要求。无论所使用的是何种方法，申办者都应当考虑到可能风险增加的幅度与风险增加的置信区间和点估计值保持一致。例如，即使 95% 上限低于 1.8，也不保证出现一个 1.5

的点估计值（名义上是显著增加）的可能性。

- 如果在上市前申请中，临床数据能够表明所估计的风险增加（即风险比）的双侧 95%置信区间的上限介于 1.3 与 1.8 之间，并且总体风险-受益分析支持批准该申请，那么通常需要进行一项上市后研究来最终证实所估计风险比的双侧 95%置信区间的上限低于 1.3。通过实施一项具有足够统计效能的单一临床研究或将上市前安全性研究的结果与类似设计的上市后安全性研究的结果合并来实现上述目标。该临床研究将是一种必需的上市后安全性研究。

5

- 如果上市前申请包含能够说明所估计的风险增加（即风险比）的双侧 95%置信区间的上限低于 1.3 的临床数据，且总体风险-受益分析支持批准该申请，那么一般情况下可能不需要进行上市后的心血管临床研究。
- 本项荟萃分析报告应当包括充分的所有分析的细节；按研究、亚组和总体风险比绘制的荟萃分析结果的常规图表；所有能够用于对结果进行验证的分析数据集。

应鼓励申办者与相关部门进行联系，并讨论在针对 2 型糖尿病的新型降糖治疗的开发过程中出现的特殊问题。

⁵ 见美国食品与药品管理局附件法案（2007），标题 IX，副标题 A，第 901 部分。该部分将成为第 505 部分（o）（3）（A），21 U.S.C. 355（o）（3）（A）。