

治疗 2 型糖尿病新药的心血管风险评估指导原则

二〇一二年五月

治疗 2 型糖尿病新药的心血管风险评估指导原则

一、引言

本指导原则仅针对如何证明一种新的治疗 2 型糖尿病的药物不会造成不可接受的心血管风险的增加提出建议。

本指导原则仅视为推荐性的建议。

二、背景

近期糖尿病的发病率在中国及世界范围内已经达到了流行的程度。与糖尿病相关的发病率和死亡率预计占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可应用，但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）。

糖尿病是一种以胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗或者二者并存引起的高血糖症为特征的慢性代谢性疾病。脂质和蛋白质代谢的改变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 型糖尿病（免疫介导的或特发性的）或者 2 型糖尿病（具有复杂的病理生理学，合并有渐进性的胰岛素抵抗和 β 细胞衰竭）。1 型和 2 型糖尿病均有遗传基础。糖尿病还可能与妊娠激素环境、遗传缺陷、其他的内分泌疾病、感染和某些特定药物相关。

目前糖尿病患者的治疗目标出现了显著变化，从预防近期死亡到缓解症状，再到目前公认的目标，旨在使血糖水平正常化或接近正常以预防糖尿病的并发症。糖尿病控制与并发症的临床研究已经明确证明，对 1 型糖尿病患者进行严格的血糖控制可以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。在糖尿病

干预与并发症的流行病学研究中 (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study, EDIC study), 通过对这些患者进行的长期随访证实了血糖控制对大血管结局产生有益的作用。

2 型糖尿病患者中也有足够的证据支持长期良好的血糖控制可以降低微血管并发症的风险。这些研究中的血糖控制是通过糖化血红蛋白 (HbA1c) 的变化来判定的。该终点指标反映了糖尿病的直接临床表现 (高血糖及其相关症状) 的获益作用, 降低 HbA1c 可以合理地预期降低微血管并发症的长期风险。因此, 在批准糖尿病高血糖治疗药物时, 可以将 HbA1c 作为主要疗效终点指标。然而, 与糖尿病相关的心血管疾病风险的升高, 是导致这些人群心血管疾病发病和死亡的首要病因。尽管这种过高的心血管风险在 1 型和 2 型糖尿病患者中均存在, 但是 1 型糖尿病患者胰岛素的绝对缺乏使其必须将胰岛素治疗作为直接挽救生命的治疗, 对其进行长期的心血管风险评价可能不切合实际。对于 2 型糖尿病而言, 在胰岛素治疗前更广泛的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, 从而使在治疗 2 型糖尿病方面做出更为明智的决策。

三、建议

为了确定治疗 2 型糖尿病的新药的安全性, 并确保该治疗将不会造成不可接受的心血管风险的增加, 开发计划应当包括下列几点。

(一) 对于处于计划阶段的新的临床研究

- 申办者应当建立一个独立的心血管终点委员会, 要预先确定用盲法对所有 II 期和 III 期试验的心血管事件进行裁定。这些事件应当包括心血管疾病死亡率、心肌梗死和卒中, 还可包括因急性冠脉综合症而住院

治疗、紧急血管再造术以及其他可能的终点指标。

- 申办者应当确保Ⅱ期和Ⅲ期临床试验恰当地设计和实施，以便在这些研究完成时能够进行荟萃分析，对重要的研究设计特点、患者情况、研究水平的协变量给予合理的说明。为了获取足够的终点事件以进行有意义的风险评估，Ⅱ期和Ⅲ期的开发计划应当入选具有较高心血管事件风险的患者，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。由于此类患者可能接受降糖药物治疗，如果获得批准，该人群比年轻和健康人群更加适合进行药物安全性试验的其他方面的评价。

- 申办者还应当提供一个研究方案对拟定的荟萃分析的统计学方法进行描述，包括拟评价的终点指标。此时，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；应当保证研究水平上的随机化比较；但在荟萃分析时，若有可能，应纳入研究差异的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相关数据（例如：至少2年的数据），对照试验可能需要持续3到6个月以上。

- 申办者应当针对Ⅱ期和Ⅲ期对照临床试验的重要心血管事件进行荟萃分析，若有可能，应当针对亚组（例如：年龄、性别、种族）之间的相似性和/或差异性进行探索。

(二) 对于已经完成的研究，在提交新药或新生物制品上市申请之前

- 申办者应对研究药物组中重要的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，以表明所估计的风险比的双侧 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II期和III期临床研究的综合分析（荟萃分析）；或者，如果作为荟萃分析组成部分的所有研究数据的本身不能够表明所估计风险比的双侧 95%置信区间的上限低于 1.8，则应当进行一项附加的单项、大规模的安全性研究（单独进行或加到其他的研究中），使在 NDA/BLA 提交前能够满足该上限的要求。无论采用何种方法，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及点估计值保持一致。例如：即使 95%置信区间的上限低于 1.8，也不保证点估计值是否到 1.5（所谓的有统计学意义的增加）。

- 如果在上市前申请中，临床数据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，则通常需要进行一项上市后研究以最终表明所估计的风险比的双侧 95%置信区间的上限低于 1.3。可以通过实施一项具有足够统计效能的单独临床研究或者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。该临床研究将是一项必需的上市后安全性研究。

- 如果上市前申请包含能够表明所估计的风险增加（即，风险比）的双侧 95%置信区间的上限低于 1.3 的临床数据，而且总体风险/受益分析支持批准该申请，则通常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。