

原发性胆汁性胆管炎治疗药物临床研究进展

林琳, 陈颖

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] 原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种慢性进展性自身免疫性胆汁淤积性疾病,最终可导致肝纤维化及肝硬化,发病机制尚不完全明确。随着对疾病的认识及临床诊断水平的提高,我国 PBC 患病率呈上升趋势。目前,国际上被正式批准用于 PBC 的治疗药物仅有熊去氧胆酸和奥贝胆酸,治疗选择有限,存在未满足的临床需求。国内外有多个不同靶点的药物正在研发,通过干预胆汁酸形成、分泌、排泄等步骤,拟为 PBC 治疗提供新的药物选择。本文简要概述 PBC 治疗领域已批准药物的临床研发经验和在研药物的临床进展,以期为该类药物临床研发和评价提供参考。

[关键词] 原发性胆汁性胆管炎; 药物研发; 临床试验

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)11-1108-07

Clinical development of pharmacotherapy for primary biliary cholangitis

LIN Lin, CHEN Ying

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic progressive autoimmune cholestasis, which eventually leads to liver fibrosis and cirrhosis, but the pathogenesis is not totally clear. With the further understanding of the disease and the higher level of clinical diagnosis, the prevalence of PBC in China is on the rise. At present, only ursodeoxycholic acids and obeticholic acid are officially approved for the treatment of PBC around the world, therefore there are limited treatment options and unmet clinical needs. Several drugs with different targets are under development in China and abroad. This paper briefly summarizes the clinical development experiences of the drugs, in order to provide reference for research and evaluation.

[Key words] primary biliary cholangitis; drug research and development; clinical trials

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)又曾被称为原发性胆汁性肝硬化,是一种以肝脏为主要靶器官的慢性进展性自身免疫性胆汁淤积性疾病,主要病理改变为肝内小胆管非化脓性炎症,最终导致肝纤维化及肝硬化,发病机制尚不完全明确。主要发病人群为中老年女性,女性患者约为男性 10 倍。国外文献报道年发病率为 0.33 ~ 5.8/10 万,患病率为 1.91 ~ 40.2/10 万。2010 年我国 PBC 流行病学研究显示患病率为 49.2/10 万,其中 40 岁

以上女性的患病率为 155.8/10 万,随着对 PBC 的认识及临床诊断水平的提高,我国 PBC 患病率呈上升趋势^[1]。

目前,熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acids, UDCA)是全球公认的 PBC 一线治疗药物,具有改善患者生化指标、缓解病理改变和延缓病程进展的作用,但约 40% 的患者对 UDCA 治疗应答不佳。奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)是一种法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)激动剂,2016 年被美国 FDA 批准为 PBC 的二线治疗用药,尚未在国内上市。总体而言,PBC 治疗领域药物选择有限,存在未满足的临床需求。国内外有多个不同靶点的药物正在研发,通过干预胆汁酸形成、分泌、排泄等步骤,拟为 PBC

[作者简介] 林琳,女,助理研究员,主要从事药品技术审评工作。

E-mail: linl@cde.org.cn。

[通讯作者] 陈颖,女,副研究员,主要从事药品技术审评工作。

E-mail: chenyc@cde.org.cn。

治疗提供更多药物选择。

本文总结了 PBC 治疗领域已批准药物的临床

研发经验和在研药物的临床进展(见表 1),以期为该类药物临床研发和评价提供参考。

表 1 PBC 治疗药物临床进展

药物名称	研发阶段	机制/靶点	临床试验主要结果
UDCA	上市	一种天然的水溶性胆汁酸	Ⅲ期临床试验结果显示,UDCA 可推迟发生临床结局事件的时间,改善胆红素、ALP、转氨酶、IgM 水平
OCA	美国加速批准、欧盟附条件批准	FXR 激动剂	Ⅲ期临床试验结果显示,治疗 1 年 OCA 滴定组和 OCA 10 mg 组分别有 46% 和 48% 患者达到生化学共同终点,而安慰剂组为 10%。3 年长期观察未见 ALP 和胆红素水平反弹
elafibranor	Ⅲ期临床	PPARs 激动剂	Ⅱ期临床试验结果显示,治疗 12 周 80 和 120 mg 剂量组 ALP 分别降低 48% 和 41%,而安慰剂组升高 3%。试验组生化学共同终点和瘙痒等较安慰剂组改善
seladelpar	Ⅲ期临床	PPARs 激动剂	一项Ⅱ期和一项Ⅲ期临床试验结果显示,治疗 8 或 12 周,可显著降低 ALP 水平,生化学共同终点和瘙痒等指标改善
lincicibat	Ⅲ期临床	ASBT 抑制剂	Ⅱ期临床试验结果显示,伴瘙痒症状的 PBC 患者瘙痒症状(通过量表评估)改善,血清总胆汁酸下降,C4 升高
setanaxib	Ⅲ期临床	NOX 抑制剂	Ⅱ期临床试验 6 周中期分析结果显示,GGT 和 ALP 水平迅速、剂量依赖性降低
tropifexor	Ⅱ期临床	非胆汁酸 FXR 激动剂	Ⅱ期临床试验 6 周中期分析结果显示,90 μg 组 GGT 下降近 80%,ALP 下降约 25%
NGM282	Ⅱ期临床	FGF-19 类似物	0.3 mg 组 50% 和 3 mg 组 46% 患者的 ALP 水平较基线下降超过 15%,安慰剂组为 7%
利妥昔单抗	Ⅱ期临床	抗 CD20 单克隆抗体	ALP 和转氨酶水平未显著降低
乌司奴单抗	Ⅱ期临床	抗 IL-12/23 单克隆抗体	治疗 28 周末达到 ALP 较基线降低 40% 的主要终点
阿巴西普	Ⅱ期临床	CTLA-4 IgG 抗体	治疗 24 周末未见生化学指标改善

PPARs: 过氧化物酶体增殖物激活受体; ASBT: 顶端钠离子依赖性胆汁酸转运体; NOX: 非吞噬细胞氧化酶; FGF-19: 成纤维细胞生长因子 19; IL-12/23: 白细胞介素-12/23; CTLA-4: 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4; IgG: 免疫球蛋白 G; IgM: 免疫球蛋白 M; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转氨酶

1 上市药物

1.1 UDCA UDCA 是从中药熊胆中分离的活性成分之一,是胆甾酸类化合物。最早作为利胆剂于 1962 年在日本上市用于临床,1997 年在美国正式批准用于 PBC 治疗。UDCA 治疗 PBC 的机制不完全明确,研究认为其具有增加循环胆汁酸亲水性、刺激肝细胞分泌胆汁、抗炎和免疫调节等功能^[2]。

UDCA 获批用于 PBC 的关键研究是一项在美国开展的Ⅲ期临床试验,另一项在加拿大开展的Ⅲ期临床试验提供了进一步支持数据,两项研究均为随机、双盲、安慰剂平行对照设计^[3-5]。美国研究纳入 180 例 PBC 患者,给予 UDCA 13~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或安慰剂治疗 2 年,在入组时和 2 年后均接受肝活检,每 3 个月检测 1 次肝功能,完成双盲部分后,所有患者进入开放治疗扩展阶段。主要终点为至治疗失败的时间,治疗失败定义为发生以下事件:死亡,肝移植,组织学进展,发生静脉曲张、腹水或肝性脑病,血清总胆红素水平加倍,疲劳或瘙痒进展,药物毒性和自愿退出。2 年双盲治疗后,UDCA 组($n = 86$)与安慰剂($n = 86$)组相比,治疗失败率显著降低

(UDCA 组 20 例,23%;安慰剂组 40 例,47%; $P < 0.01$),治疗失败时间(不包括血清胆红素水平加倍和自愿退出)显著延迟($P < 0.01$),UDCA 组平均(803 ± 24.9)d,安慰剂组平均(641 ± 24.4)d,不同组织学分期或基线胆红素水平(> 1.8 或 < 1.8 mg·dL⁻¹)患者疗效趋势与总体人群一致。同时 UDCA 治疗显著改善了总胆红素、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、ALP 和 IgM。加拿大研究纳入 222 例经肝活检确诊的 PBC 患者,88% 入组时有症状,给予 UDCA 14 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或安慰剂治疗 2 年,主要终点是血清总胆红素的百分比变化,研究显示:胆红素升高 50% 以上患者的比例下降,胆红素改善(UDCA 组 -17.12%;安慰剂组 +20.00%),转氨酶改善(UDCA 组 -40.54%;安慰剂组 +5.71%),ALP 改善(UDCA 组 -47.61%;安慰剂组 -5.69%),治疗失败发生率下降,治疗失败时间延长。治疗失败的定义为:因任何原因停止研究,血清总胆红素水平 ≥ 1.5 mg·dL⁻¹ 或增加到 \geq 基线 2 倍水平,以及发展为腹水或脑病。由于退出率高、样本量小,该研究并没有充分评估发生死亡、肝移植、肝硬化等事件。

UDCA 主要不良反应包括胃肠道反应、皮肤瘙痒等。

1.2 OCA OCA 是一种 FXR 激动剂,为半合成胆汁酸,通过上调 FXR 蛋白及其基因的表达抑制胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)活性,抑制胆汁酸合成,减轻胆汁淤积。2016 年分别获得美国 FDA 加速批准和欧盟附条件批准用于治疗 PBC,可与 UDCA 联合用于对 UDCA 应答不充分的患者,或单独用于 UDCA 不耐受的患者。OCA 目前未在国内上市,国内有多家仿制药正在开展验证性临床试验。

OCA 获批的关键研究是一项随机、双盲、安慰剂平行对照 III 期临床试验 737-301,支持性研究包括 2 项双盲、安慰剂对照、剂量探索 II 期临床试验 747-201 和 747-202^[6-7]。2 项 II 期临床试验分别是单药治疗研究和与 UDCA 联合治疗研究,均为 3 个月,主要终点均为 ALP 较基线变化百分比。737-301 试验包括 12 个月双盲治疗期和 5 年开放延长期,纳入 216 例接受 UDCA 治疗 ≥ 12 个月(稳定剂量用药 ≥ 3 个月)或不耐受 UDCA 且未接受 UDCA 治疗 ≥ 3 个月的 PBC 患者,入组时 ALP ≥ 1.67 倍正常上限(upper limit of normal, ULN)和/或总胆红素 $> ULN$ 且 < 2 倍 ULN,排除合并其他肝病、存在具有显著临床意义的肝功能失代偿、严重瘙痒和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分 ≥ 15 的患者。在双盲治疗期受试者按 1:1:1 随机分组至 OCA 10 mg·d⁻¹ 组($n = 73$, 给药 12 个月)、OCA 滴定剂量组($n = 70$, 前 6 个月 5 mg·d⁻¹, 如果患者耐受 OCA 但未达到主要疗效共同终点,后 6 个月将 OCA 增加至 10 mg·d⁻¹)或安慰剂组($n = 73$),所有进入开放延长期的受试者均将接受 OCA 治疗。主要终点为生化学共同终点:ALP < 1.67 倍 ULN、总胆红素 $\leq ULN$ 且 ALP 较基线降低 $\geq 15\%$ 。研究分别有 93% 和 7% 的受试者接受 OCA 和 UDCA 联合治疗及 OCA 单药治疗。结果显示 OCA 滴定组和 OCA 10 mg 组分别有 46% 和 48% 的患者达到共同终点,与安慰剂组(10%)相比差异具有统计学意义($P < 0.01$),还观察到使用 OCA 治疗的受试者 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltransferase, γ -GGT)、AST、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、IgM 显著降低。申报上市时已获得 30 个月的延长期数据,另外上市后至目前已公布了延长期的 3 年中期分析结果,193 例患者进入延长期,ALP 水平在第 12, 24, 36 和 48 月时以及总胆红素水平在第 12 和 48 月时与基线相比显著降低^[8]。

关键临床试验中的主要共同终点是美国 FDA 认可的加速批准替代终点。试验设计时由于文献报道了多种 UDCA 生物化学应答标准,缺乏共识,申办方采用了 Global PBC 和 UK-PBC 研究组织对 PBC 相关生化指标与肝移植、死亡的大样本分析数据,支持 ALP 和总胆红素作为替代终点的充分性,并由此确定了关键临床试验入选标准和主要终点指标中 ALP 和总胆红素的具体阈值^[6]。

由于替代终点的效度尚不清楚且无 OCA 用于疾病进展期和代偿性肝硬化患者的数据,美国 FDA 要求 OCA 继续开展以下上市后临床研究:OCA 单药治疗的独立研究;评估 OCA 在肝损伤患者(Child-Pugh B 和 C)中疗效和安全性的独立研究;验证 OCA 降低 ALP 和总胆红素与综合临床终点(包括肝硬化、死亡、肝移植、失代偿事件、肝癌)改善相关的独立研究^[6]。

OCA 不良反应包括瘙痒、血脂异常以及肝脏相关不良反应等。2021 年 5 月,美国 FDA 通过安全性审查,发现失代偿期肝硬化患者即使接受推荐剂量,仍有肝脏失代偿或肝衰竭的报道,因此将 OCA 禁用于失代偿期肝硬化(Child-Pugh B 和 C)、既往有失代偿事件或有门静脉高压证据的代偿期肝硬化的 PBC 患者。

2 在研药物

2.1 PPARs 激动剂 PPAR 是核激素受体超家族的配体激活的转录因子,包含 3 种亚型:PPAR- α , PPAR- γ 和 PPAR- β/δ ,参与多种肝脏疾病的发生发展过程。PPAR 激动剂 elafibranor (GFT505) 和 seladelpar (MBX-8025) 在 II 期临床试验中取得了积极结果,目前均进入 III 期临床试验阶段。对于 PBC 治疗,elafibranor 和 seladelpar 已获得美国 FDA 和欧洲 EMA 的孤儿药资格认定,并获得美国 FDA 突破性治疗资格认定。

elafibranor 是 PPAR- α 和 PPAR- δ 的双重激动剂,已完成一项随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床研究 NCT03124108^[9],45 例对 UDCA 应答不充分的 PBC 患者按 1:1:1 分至试验组 80, 120 mg 和安慰剂组,接受 12 周用药,主要终点为第 12 周 ALP 水平相对基线的变化。结果显示,试验组患者 ALP 的下降水平显著优于安慰剂组,80 和 120 mg 剂量组分别降低 48% 和 41%,安慰剂组升高 3%。80, 120 mg 剂量组和安慰剂组分别有 67%, 79%, 6.7% 的患者达到次要共同终点(ALP < 1.67 倍 ULN、总

胆红素 \leq ULN且ALP较基线降低 \geq 15%),瘙痒视觉模拟评分(VAS)与基线相比分别降低24%,49%,7%,试验组中GGT、血脂指标(总胆固醇、低密度脂蛋白、三酰甘油)和炎症标志物(IgM、C反应蛋白、触珠蛋白、纤维蛋白原)与安慰剂组相比有显著改善。elafibranor组常见不良事件有瘙痒、恶心、疲乏、泌尿道感染、病毒性上呼吸道感染、头晕、头痛、腹泻。根据ClinicalTrials.gov信息,elafibranor正在开展一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验,用于评估elafibranor 80 mg对UDCA应答不充分或耐受不佳PBC患者的疗效和安全性,包括52~104周的双盲期和长达5年的开放延长期,主要疗效终点为52周时的共同终点(ALP $<$ 1.67倍ULN、总胆红素 \leq ULN且ALP较基线降低 \geq 15%)^[10]。

seladelpar是PPAR- δ 激动剂,已完成一项为期1年的随机、开放Ⅱ期临床研究NCT02955602^[11-12],对UDCA应答不充分或不耐受的患者按1:1随机分至seladelpar 5和10 mg组,12周后允许5 mg组根据生化反应和耐受性调整至10 mg, *qd*给药持续1年。主要疗效指标是8周时ALP较基线的百分比变化,研究还通过VAS和5-D瘙痒量表、PBC-40问卷、胆汁酸评估PBC瘙痒的改善情况。主要分析集包括5/10 mg组的49例患者和10 mg组的52例患者,两组分别有25%和33%的患者在基线时有明显的瘙痒负担(VAS \geq 40)。结果显示,52周时5/10和10 mg组ALP分别平均下降40%和45%,分别有53%和69%的患者达到次要共同终点(ALP $<$ 1.67倍ULN、总胆红素 \leq ULN且ALP较基线降低 \geq 15%),转氨酶明显降低。在中至重度瘙痒患者中,5/10和10 mg组分别有58%和93%的患者瘙痒显著改善,血清胆汁酸前体C4降低46%和31%,血清胆汁酸降低38%,展现出改善PBC患者瘙痒的潜力。然而seladelparⅢ期临床试验阶段一波三折,其开展了一项治疗PBC的随机、双盲、安慰剂对照的全球Ⅲ期临床试验(ENHANCE)^[13],由于seladelpar在非酒精性脂肪肝适应证Ⅱ期临床研究中发现了肝脏“不典型的组织学结果”风险,ENHANCE研究也被提前终止。在评估认为上述风险与研究药物可能无关的情况下,ENHANCE研究终止后进行了疗效和安全性分析。ENHANCE研究纳入了对UDCA应答不充分或不耐受的患者,分为试验组5,10 mg和安慰剂组,主要终点为52周达到共同终点的比例(ALP $<$ 1.67倍ULN、总胆红素 \leq ULN且ALP较基

线降低 \geq 15%),次要终点包括ALP的正常化率以及由数值评定量表(NRS)评估的瘙痒负担。由于研究提前终止,达到52周时间点的患者数量较少,在数据库锁定之前主要终点时间点被修改为3个月,入组的265例患者中有167例达到该时间点。结果显示,3个月时5和10 mg剂量组、安慰剂组达到主要共同终点患者比例分别为57.1%,78.2%,12.5%,seladelpar 2个剂量组均优于安慰剂,ALP恢复正常的比例分别为5.4%,7.3%和0。在基线伴中至重度瘙痒的患者中,10 mg组用药6个月瘙痒缓解情况优于安慰剂组。上述2项临床试验中均未发生严重不良反应,最常见的不良事件为瘙痒、关节痛、疲劳、腹痛和尿路感染。根据ClinicalTrials.gov信息,seladelpar正在开展一项新的为期52周的随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期RESPONSE临床研究,用于评估seladelpar对UDCA应答不充分或耐受不佳的PBC患者的疗效和安全性,主要疗效终点为12个月时的共同终点(ALP $<$ 1.67倍ULN、总胆红素 \leq ULN且ALP较基线降低 \geq 15%)^[14],另外一项长达5年的长期开放安全性研究也正在开展^[15]。

2.2 ASBT抑制剂 ASBT主要表达在回肠远端,负责将95%肠道胆汁酸重吸收回肝脏,通过抑制ASBT可减少胆汁酸的重吸收,加速胆汁酸的排泄,减轻胆汁淤积。高达70%的PBC患者在病程中会出现瘙痒症状,而对其治疗又非常困难,UDCA和OCA均对瘙痒无效。Ilinerixibat(GSK2330672)是一种选择性ASBT抑制剂,其用于治疗PBC患者胆汁淤积瘙痒症,已完成2项Ⅱ期临床研究:一项Ⅱa期临床研究(BAT117213)和一项Ⅱb期临床研究(GLIMMER)。

Ⅱa期临床研究BAT117213是一项随机、安慰剂对照、两周期交叉试验^[16],21例PBC伴重度瘙痒和新诊断/未治疗的瘙痒症患者,在2周安慰剂导入期后随机分配至linerixibat或安慰剂组,每个周期接受14 d治疗,其中linerixibat组前3 d以45 mg, *bid*给药,d4增加至90 mg, *bid*。在2个治疗序列中,通过NRS,PBC-40瘙痒部分和5-D瘙痒量表测量的瘙痒强度评分均较基线显著降低。与安慰剂相比,linerixibat组3个量表的瘙痒程度也均显著降低,治疗差异分别为-23%,-14%,-20%。linerixibat治疗后,血清总胆汁酸下降50%,血清C4浓度显著增加3.1倍。Ⅱb期GLIMMER临床研究是一项随机、双盲、剂量效应研究^[17],147例瘙痒NRS评分 \geq 4

分的 PBC 患者,在 4 周安慰剂导入期确定基线瘙痒水平后,随机分配至 4 个 lincixibat 剂量组和 1 个安慰剂组治疗 12 周。结果显示,在第 16 周平均最严重每日瘙痒评分(使用 0-10 NRS)较基线的变化方面,lincixibat 各组均降低 ≥ 2 分,安慰剂组降低 1.73 分,然而各组与安慰剂之间差异均未达到统计学显著。未报告研究药物相关的严重不良事件(SAE),胃肠道症状包括腹泻和腹痛,是最常见的不良事件。lincixibat 目前正在全球开展一项评价 lincixibat 治疗 PBC 瘙痒疗效和安全性的两部分、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究,主要终点是 24 周内每月瘙痒评分(使用 0-10 NRS)较基线的变化^[18],以及一项长达 49 周的长期安全性研究^[19],均计划纳入中国受试者。

2.3 NOX 抑制剂 NOX 在多个器官和疾病中有炎症和纤维化相关的广泛信号通路, setanaxib (GKT137831) 是一种 NOX4 和 NOX1 抑制剂,具有抗炎和抗纤维化作用,已被美国 FDA 授予治疗 PBC 的孤儿药资格认定。一项随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床研究 NCT03226067 评估了其用于 UDCA 应答不充分患者的安全性和有效性,6 周的中期分析显示,GGT 和 ALP 水平迅速、剂量依赖性降低^[20]。根据 ClinicalTrials.gov 信息, setanaxib 正在开展一项随机、双盲、安慰剂对照 II b/III 期临床研究,包括 52 周双盲治疗期和 52 周延长期,用于评估 setanaxib 对 UDCA 应答不充分或耐受不佳 PBC 患者的疗效和安全性,主要疗效终点为 52 周时的共同终点(ALP < 1.67 倍 ULN、总胆红素 \leq ULN 且 ALP 较基线降低 $\geq 15\%$)^[21]。

2.4 FXR 激动剂 Tropifexor(LJN452) 是一种非胆汁酸 FXR 激动剂,与 OCA 不同的是,理论上它不会引起脂质谱的改变^[22]。一项双盲、随机、安慰剂对照的 II 期临床研究^[23] 评估了对 UDCA 应答不充分患者应用 30,60 和 90 μg 的安全性、耐受性和疗效,主要终点是 GGT 降低水平而不是 ALP,以避免 FXR 介导的 ALP 基因诱导的潜在混杂效应。4 周中期分析显示,GGT 和 ALP 水平呈剂量依赖性快速下降,90 μg 组 GGT 下降近 80%,ALP 下降约 25%。开始 4 周内观察到总胆固醇、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白胆固醇的短暂变化,但在 12 周观察时间结束时恢复到基线水平。未发生 SAE,主要不良反应为瘙痒。

2.5 FGF-19 类似物 FGF-19 是 FXR 在肠道中诱导

的一种激素,通过抑制 CYP7A1 调节胆汁酸的合成,但在动物模型中发现 FGF-19 会增加患肝癌的风险。NGM282 如 FGF19 一样可调节胆汁酸合成,但致癌可能性较小。一项为期 28 d、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验评估了 NGM282 (0.3 和 3 mg) 在 UDCA 应答不充分 PBC 患者中的安全性和有效性^[24],0.3 mg 组 50% 和 3 mg 组 46% 患者的 ALP 水平较基线下降超过 15%,安慰剂组为 7%,ALT,AST,GGT,IgG,IgM 和总胆固醇水平也有所改善。在 2 个治疗组中观察到 C4 水平的下降表明 NGM282 通过经典途径直接抑制胆汁酸合成。主要不良反应为腹泻,未见 NGM282 针对 PBC 适应证进一步开展临床试验。

2.6 免疫调节剂 PBC 作为一种自身免疫性肝病,涉及多种免疫学机制,然而免疫调节生物制剂目前在 PBC 治疗中的表现不尽人意。利妥昔单抗是一种选择性减少 B 细胞的抗 CD20 单克隆抗体,在 2 项 PBC 患者的小样本研究中^[25-26],观察到利妥昔单抗可以减少自身抗体产生,改善疲劳、瘙痒症状,但 ALP 和转氨酶水平没有显著降低。乌司奴单抗是一种抗 IL-12/23 单克隆抗体,一项治疗 UDCA 应答不充分患者的 II 期开放临床试验显示,在 28 周治疗后未达到 ALP 较基线降低 40% 的主要终点^[27]。阿巴西普能与 T 细胞上的 CD80 和 CD86 结合,阻断其与 CD28 的相互作用,从而抑制 T 细胞活化,在一项开放临床试验中,对 PBC 患者给予 24 周阿巴西普,未见生化学指标改善^[28]。

3 讨论

目前 UDCA 是我国唯一获批用于治疗 PBC 的药物,OCA 未在我国上市,国内对 UDCA 应答不充分或不耐受的 PBC 患者存在未满足的医疗需求。如果没有其他治疗方法,PBC 是一种严重的、危及生命的疾病。PBC 的治疗目标在于延缓、阻止、逆转疾病的进展,改善临床结局,包括降低肝硬化及其并发症的发生、降低肝移植的需求、提高存活率、改善生活质量等。

当前,以患者需求为核心、以临床价值为导向的药物研发核心理念已成为国际共识。PBC 药物的临床研发应基于未满足的临床需求,科学设定治疗目标,并以此来引导药物临床开发的整个过程。根据治疗目标侧重点不同,PBC 药物预期临床定位有所不同,继而临床试验设计有所不同。从临床诊疗现状和药物研发情况来看,临床定位主要包括一线治

疗、二线治疗(用于一线治疗应答不充分或不耐受者)、缓解 PBC 症状(如瘙痒、乏力等),涉及多个靶点,国内也有针对上述靶点的药物处于临床研发中。

PBC 治疗药物的临床研发存在诸多挑战,特别是如何选择具有代表性的受试者、如何确定主要疗效指标等临床试验设计关键要素。目前国内外尚无正式发布的 PBC 治疗药物研发指导原则。2018 年欧盟发布“关于慢性非传染性肝病(PBC、原发性硬化性胆管炎、非酒精性脂肪性肝炎)药品开发监管要求的考虑文件”,处于完成对外征求意见阶段,在进行临床研发时可以作为参考。国家药品监督管理局药品审评中心正在起草 PBC 治疗药物临床试验技术指导原则。本文概述的国外上市和在研药物已公开发表的临床试验设计,更为直观的体现了目前 PBC 治疗药物的整体研发策略和不同临床试验阶段的关键设计要素,可以为国内药物临床研发提供重要参考。研究单位应密切关注国内外同适应证领域的研发进展,吸取经验和教训,同时应特别关注同类药物已暴露的安全性风险。

对于旨在治疗 PBC 的药物,应获得临床结局改善的确证性证据。然而,鉴于确证临床结局的试验持续时间较长,为了显示临床获益,可以考虑使用替代终点加快 PBC 治疗药物注册上市,选用的替代终点应可以合理反映临床获益并有相应证据,且研究药物有必要继续开展研究获得临床结局改善的确证性证据。

对于旨在缓解 PBC 重要症状(如瘙痒)的药物,应选择基于患者报告结局的主要终点,同时应设定适当的阈值以体现目标人群中具有临床意义的变化,而不仅是统计学的显著性。

鼓励早期加入 PBC 新药的全球研发,在开展国际多中心临床试验时需要考虑不同地区 PBC 临床诊疗实践的异同以及临床药理学方面的种族差异评估,建议研究单位与我国临床研究者共同讨论临床试验方案,鼓励在研发关键节点与国家药品监督管理局药品审评中心进行沟通交流。

[参 考 文 献]

[1] 张奉春,王立,帅宗文,等. 原发性胆汁性胆管炎诊疗规范(2021)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(8): 709-715.

[2] POUPON R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(Suppl 1): S3-S12.

[3] LINDOR KD, DICKSON ER, BALDUS WP, et al. Ursodeoxy-

cholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 1994, 106(5): 1284-1290.

[4] HEATHCOTE EJ, CAUCH-DUDEK K, WALKER V, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1994, 19(5): 1149-1156.

[5] FDA. Medical review for NDA 020675[EB/OL]. (2015-06-25)[2021-11-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/nda/97/20675a.cfm.

[6] FDA. Medical review for NDA 207999[EB/OL]. (2015-06-25)[2021-11-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/nda/2016/207999Orig1s000MedR.pdf.

[7] NEVENS F, ANDREONE P, MAZZELLA G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7): 631-643.

[8] TRAUNER M, NEVENS F, SHIFFMAN ML, et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(6): 445-453.

[9] SCHATTEBERG JM, PARES A, KOWDLEY KV, et al. A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(6): 1344-1354.

[10] U. S. National Library of Medicine. Study of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis (PBC) (ELATIVE)[EB/OL]. (2020-08-26)[2021-11-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526665?term=Elafibranor&draw=2&rank=8>.

[11] LEVY C, BOWLUS C, NEFF G, et al. Durability of treatment response after 1 year of therapy with seladelpar in patients with primary biliary cholangitis (PBC): final results of an international phase 2 study[J]. *J Hepatol*, 2020, 73: S464-S465.

[12] KREMER AE, MAYO MJ, HIRSCHFELD G, et al. Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Liver Int*, 2022, 42(1): 112-123.

[13] AASLD. ENHANCE: safety and efficacy of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis-A phase 3, international, randomized, placebo-controlled study[EB/OL]. (2020-11-16)[2021-11-15]. <https://content.elsevier.com/medias/11505ec9ae0cc7aec3955fcd2ad3448.pdf>.

[14] U. S. National Library of Medicine. RESPONSE: Response to seladelpar in subjects with primary biliary cholangitis (PBC) and an inadequate control to or an intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA)[EB/OL]. (2020-11-16)[2021-11-09]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04620733?term=Seladelpar&draw=2&rank=6>.

[15] U. S. National Library of Medicine. Seladelpar in subjects with primary biliary cholangitis (PBC)[EB/OL]. (2017-10-04)[2021-11-09]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03301506?term=Seladelpar&draw=2&rank=3>.

[16] HEGADE VS, KENDRICK SF, DOBBINS RL, et al. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study[J]. *Lancet*, 2017, 389(10074): 1114-1123.

[17] U. S. National Library of Medicine. Dose response study of GSK2330672 for the treatment of pruritus in participants with primary biliary cholangitis[EB/OL]. (2016-11-17)[2021-11-09]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02966834?term=GSK2330672&phase=1&draw=2&rank=1>.

[18] U. S. National Library of Medicine. Global linerixibat itch study of efficacy and safety in primary biliary cholangitis (PBC) (GLISTEN)[EB/OL]. (2016-11-17)[2021-11-09]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04950127?term=Linerixibat&draw=2&rank=5>.

- [19] U. S. National Library of Medicine. Limerixibat long-term safety, and tolerability study (LLSAT) [EB/OL]. (2019 - 11 - 18) [2021 - 11 - 09]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04167358?term=Limerixibat&draw=2&rank=1>.
- [20] DALEKOS G, INVERNIZZI P, NEVENS F, *et al.* GS-02-Efficacy of GKT831 in patients with primary biliary cholangitis and inadequate response to ursodeoxycholic acid: interim efficacy results of a phase 2 clinical trial[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): e1 - e2.
- [21] U. S. National Library of Medicine. A trial of setanaxib in patients with primary biliary cholangitis (PBC) and liver stiffness (TRANSFORM) [EB/OL]. (2021 - 08 - 20) [2021 - 11 - 09]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05014672?term=Setanaxib&draw=2&rank=2>.
- [22] TULLY DC, RUCKER PV, CHIANELLI D, *et al.* Discovery of tropifexor (LJN452), a highly potent non-bile acid FXR agonist for the treatment of cholestatic liver diseases and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(24): 9960 - 9973.
- [23] SCHRAMM C, HIRSCHFIELD G, MASON AL, *et al.* Early assessment of safety and efficacy of tropifexor, a potent non bile-acid FXR agonist, in patients with primary biliary cholangitis: an interim analysis of an ongoing phase 2 study [J]. *J Hepatol*, 2018, 68: S103.
- [24] MAYO MJ, WIGG AJ, LEGGETT BA, *et al.* NGM282 for treatment of patients with primary biliary cholangitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(9): 1037 - 1050.
- [25] MYERS RP, SWAIN MG, LEE SS, *et al.* B-cell depletion with rituximab in patients with primary biliary cirrhosis refractory to ursodeoxycholic acid [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(6): 933 - 941.
- [26] KHANNA A, JOPSON L, HOWEL D, *et al.* Rituximab for the treatment of fatigue in primary biliary cholangitis (formerly primary biliary cirrhosis): a randomised controlled trial [J]. *Efficacy Mech Eval*, 2018, 5(2): 1 - 78.
- [27] HIRSCHFIELD GM, GERSHWIN ME, STRAUSS R, *et al.* Ustekinumab for patients with primary biliary cholangitis who have an inadequate response to ursodeoxycholic acid: a proof-of-concept study [J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 189 - 199.
- [28] BOWLUS CL, YANG GX, LIU CH, *et al.* Therapeutic trials of biologics in primary biliary cholangitis: An open label study of abatacept and review of the literature [J]. *J Autoimmun*, 2019, 101: 26 - 34.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-06-04