

· 肾脏疾病领域药物创新研发和评价专栏 ·

肾脏疾病是一类严重影响患者生存质量的慢性进展性疾病,严重时可致肾功能衰竭、残疾和死亡。慢性肾脏病全球患病率高达 14.3%,中国成人慢性肾脏病患者已超过 1.32 亿,该类疾病已成为严重威胁人类健康的重大公共卫生问题。然而目前,临床主要为对症支持治疗及非特异性的免疫抑制治疗,膜性肾病、免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 肾病、狼疮肾炎等诸多肾脏疾病仍缺乏有效治疗药品,如何有效降低肾脏疾病的发病率、致残率和死亡率仍是全球面临的重大挑战。近 5 年来,我国批准的国内外肾脏疾病创新药物的临床试验已有百余项,其中半数以上为 1 类创新药,涉及多种肾脏疾病和多种新机制、新靶点药物(如:B 细胞刺激因子、补体和内皮素受体等抑制剂)。为更好地鼓励和促进肾脏疾病领域创新药物科学研究,特策划本专栏,多维度分享并探讨肾脏疾病药物创新研发特点、国内外进展和关键技术考虑,特别是对延缓慢性肾脏病进展的药物和狼疮肾炎治疗药物的临床试验设计、肾脏疾病疗效评价指标设计等的关键技术要点进行了深入探讨,以期为我国该领域新药研发提供有益技术参考。

[学术策划 谢松梅; 专栏编辑 曹秀萍]

延缓慢性肾脏病进展药物临床试验的关键设计考虑

李杰静, 王娜, 唐崇淇, 王水强, 谢松梅* (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

摘要:目的 探讨延缓慢性肾脏病进展药物的临床试验设计的关键技术。方法 通过系统调研国内外文献,结合疾病特点、药物研发和审评实践,对延缓慢性肾脏病进展的药物临床试验关键要素的设计提出技术建议。结果与结论 临床试验总体设计建议采用随机、双盲、安慰剂/标准治疗为对照的设计。研究人群应能反映预期试验目标的广泛的人群,入选标准及疗效评价需同时考虑病因、分期、疾病进展风险因素及合并治疗等方面。主要疗效终点推荐临床终点事件的复合终点,早期或进展缓慢的慢性肾脏病可选择肾小球滤过率平均变化率作为主要疗效终点。安全性评价指标除遵循一般共性标准外,需关注并识别与研究药物有关的安全性问题,并与自然病程进展有关的安全性信号加以鉴别,另外还应对原基础疾病设定相应的安全性评价指标。

关键词:慢性肾脏病; 临床试验; 延缓进展; 新药研发

doi:10.11669/epj.2024.14.001 中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)14-1273-05

Key Technical Considerations in the Drugs Design of Clinical Trials for Delaying the Progression of Chronic Kidney Disease

LI Jiejing, WANG Na, TANG Chongqi, WANG Shuiqiang, XIE Songmei* (Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the key technical considerations in the drugs design of clinical trials for delaying the progression of chronic kidney disease. **METHODS** By reviewing domestic and foreign literature, and considering the characteristics of the disease, drug development and review experience, the important design considerations for clinical trials evaluating drugs that delay the progression of chronic kidney disease were suggested in this article. **RESULTS and CONCLUSION** We recommend an overall trial design that incorporates randomization, double-blinding, and placebo/standard treatment as control measures. The study population should be representative of a wide range of individuals who reflect the intended objectives of the trial. Inclusion criteria and efficacy evaluation should take into account etiology, staging, risk factors for disease progression, and combined treatments. We suggest the composite endpoints based on clinical events as primary efficacy endpoints, while the average change rate in glomerular

作者简介:李杰静,男,硕士,主治医师 研究方向:新药技术审评 * 通讯作者:谢松梅,女,博士,主任药师 研究方向:新药技术审评
Tel:(010)80995756

filtration rate is recommended for early or slowly progressing chronic kidney disease cases. Safety evaluation indicators should not only adhere to general standards but also consider potential safety issues related to investigational drugs as well as safety signals associated with natural disease progression by setting corresponding safety assessment parameters for underlying diseases.

KEY WORDS: chronic kidney disease; clinical trials; slow progression; drug development

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是指各种原因引起的肾脏结构或功能异常超过 3 个月, 并对健康造成影响的一类疾病, 其诊断标准为发生肾损害或肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 低于 $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 其中肾损害包括蛋白尿、尿沉渣异常、肾小管功能障碍引起的电解质及其他异常、肾脏组织学或影像学检查异常、肾移植病史^[1]。依据《改善全球肾脏病预后组织临床实践指南》, CKD 根据病因、GFR 和白蛋白尿程度进行分类和分期^[1-2]。

CKD 的发病率和死亡率逐年升高, 已经成为严重影响民众生命健康的公共卫生问题。据统计, 中国 CKD 患病率约为 10.8%^[3]。治疗 CKD 的主要目的是减慢 GFR 下降的速率、延迟终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 和主要的并发症 (如心血管并发症等) 的发生。近年来国内外虽有多家企业针对 CKD 适应证进行药物研发, 但目前仅有达格列净片和非奈利酮片获批用于该适应证, 临床仍缺乏安全有效的延缓 CKD 进展的药物。本研究参考国外相关药物临床试验技术指导原则^[4] 和国内 CKD 相关诊治专家共识等, 结合审评工作实践、疾病特点和药物研发进展, 探讨该领域药物临床试验设计等方面的关注点, 以期为国内开展此类新药临床试验设计提供有益参考。

1 我国已上市及在研药物临床试验概况

1.1 已上市药品

目前, 我国仅有两款药品批准用于治疗 CKD, 分别为达格列净片和非奈利酮片。其中, 达格列净片批准的适应证为: 用于 CKD 成人患者, 降低有进展风险的 CKD 成人患者估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 持续下降、ESRD (定义为持续 $\text{eGFR} < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 开始长期透析治疗或肾移植)、心血管死亡和因心力衰竭而住院的风险。非奈利酮片批准的适应证为: 本品用于与 2 型糖尿病相关的 CKD 成人患者 (伴白蛋白尿), 以降低 eGFR 的持续下降、终末期肾病、心血管死亡和因心力衰竭住院的风险。

达格列净是一种高效、选择性、可逆的钠-葡萄

糖共转运体 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制剂, 可通过降低肾小球压力、减轻炎症/纤维化等作用, 发挥改善 CKD 患者临床结局的作用。既往批准用于治疗 2 型糖尿病和心衰, 在一项国际、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验 (DAPA-CKD) 中, 评价了达格列净对 CKD 患者的肾脏结局和心血管死亡的影响。该项临床试验入选了 4 304 例进展风险较高的相对晚期接受标准治疗的 CKD 患者, 按 1:1 随机分配至达格列净组或安慰剂组, 研究至末次访视的中位时间为 28.5 个月。最常见的 CKD 病因依次是糖尿病肾病、缺血性/高血压肾病和免疫球蛋白 A (IgA) 肾病。研究主要目的是明确达格列净是否可降低复合终点, 即 eGFR 较基线值持续下降 $\geq 50\%$ 、进展至 ESRD、发生心血管死亡或因肾脏病导致的死亡。

非奈利酮是非甾体选择性盐皮质激素受体拮抗剂, 其可通过减轻盐皮质激素受体过度激活介导的炎症和纤维化而发挥作用。一项在慢性肾病伴 2 型糖尿病的患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验 (FIDELIO-DKD) 中, 共有 5 674 例患者随机接受非奈利酮或安慰剂治疗, 非奈利酮组和安慰剂组总观察时间的中位时间分别为 31.737 和 31.704 个月。研究旨在确定非奈利酮是否可降低终点事件的发生率, 终点事件包括 eGFR 较基线值持续下降 $\geq 40\%$ 、肾衰竭 (定义为慢性透析、肾移植或 eGFR 持续降低至 $< 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 或肾性死亡。

1.2 在研药物

目前丹麦诺和诺德公司研发的 ziltivekimab 注射液已获准在我国开展 CKD 临床试验。ziltivekimab 是一种全人源化单克隆抗体, 靶向作用于白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6), 拟通过直接抑制 IL-6 减少系统性炎症, 降低动脉硬化性心血管疾病合并 CKD 中残余炎症风险, 从而降低心血管事件复发风险。目前其临床试验正在进行中。其 III 期临床试验为一项在确诊动脉粥样硬化性心血管疾病合并 CKD 和系统性炎症的患者中进行的干预性、随机、平行组、双盲、安慰剂对照、国际多中心临床试验, 患者在标准治疗的基础上接受 ziltivekimab 或安

安慰剂治疗,主要疗效终点为从随机到首次出现主要心血管不良事件时间的复合终点,复合终点事件包括:心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中,预期研究持续时间为首例受试者随机后不超过48个月。

2 临床试验设计

2.1 临床药理学研究

应根据CKD的不同病因和研究新药的特点,进行包括药物相互作用等方面的临床药理学方案设计。通常需要评价临床实践中可能的合并用药对有效性和安全性的影响。

另外,需根据新药的研发目标,参考《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则》,选择适当的CKD分期患者人群,初步了解药物在CKD患者中的药动学和安全性特征,阐明药物的剂量-暴露量-效应关系,为后续临床试验中选择合理的给药方案及剂量调整提供依据。如研究新药为生物制品,应关注药物的免疫原性及其对安全性与有效性的影响。鼓励根据CKD病因与药物作用机制,采用适宜的生物标志物作为药效学相关标志物,更好地评价药物有效性和安全性。

2.2 探索性临床试验

探索性临床试验建议采用在背景治疗基础上的安慰剂对照试验设计,同时应考虑不同CKD分期患者药代特征的差异,合理设计量效关系研究。剂量探索研究最好采用平行、固定剂量组设计,应设置足够剂量组以供充分评价。

探索性临床试验的主要疗效终点可参考确证性临床试验的主要疗效终点,还可选择其他探索性疗效终点,实测肾小球滤过率(measured glomerular filtration rate, mGFR)或eGFR也适用于探索性试验。其他特定生物标志物,包括显著降低CKD患者蛋白尿程度,也是探索性临床试验目的的合理选择,或可作为相对短期临床试验中的支持性疗效终点。

2.3 确证性临床试验

2.3.1 总体设计 CKD的病因较多,不同病因导致的CKD的发病机制、病理生理、组织学变化不同。在开发CKD治疗药物时,建议根据新药的作用机制及研发目的,选择特定病因的CKD人群进行确证性临床试验。

确证性临床试验建议采用多中心、随机、双盲、平行对照试验设计。CKD病情和治疗方案较为复杂,应在标准治疗的基础上进行研究。如研究药物

可替代延缓CKD进展的既定治疗方案中的一种或几种治疗药物,从而改善有效性、安全性或依从性,可采取优效或非劣效设计;或研究药物可作为在标准治疗基础上的叠加治疗,提高既定治疗方案的有效性,则应采取安慰剂对照优效性设计。如果采用非劣效试验设计,非劣效界值应遵循相关指导原则预先确定,并与监管机构达成一致。

应在试验设计时即对肾脏疾病的病因等相关因素进行预先定义,考虑适当分层随机,以保证组间基线均衡可比。

2.3.2 研究人群选择 CKD的病因多种多样,对CKD的治疗也应是包括病因治疗在内的综合治疗方案。因此,在临床试验中除考虑纳入能反映预期目标的广泛的目标人群外,还应从患者病因、可能导致疾病进展的风险因素以及合并治疗等多方面,充分考虑各种混杂因素对试验结果评价的影响。引起CKD的病因包括糖尿病、高血压、慢性肾小球肾炎、慢性肾小管间质性肾炎、慢性肾盂肾炎或遗传性肾脏病等。可能导致CKD疾病进展的风险因素包括:如高龄、家族史等方面的易感因素;直接引发肾损害的疾病或药物的引发因素;导致肾损害恶化的进展因素。合并治疗包括控制血糖、控制血压等在内的对CKD的病因治疗等。

需通过实验室检查和临床表现来确定CKD的诊断及分期等,以确保入选人群可代表目标适应证人群。应详细记录每例患者的肾脏疾病的病因、分期、临床表现、合并症、并发症、合并用药以及与CKD进展相关的风险因素等信息。另外,还应聚焦国内CKD领域的临床需求,综合考虑试验的科学性和可行性,以及临床试验研究人群对目标适应证的代表性。

多中心临床试验中入组受试者可能受不同地区特定政策和临床实践(例如不同地区医生对患者开始肾脏替代治疗的时机存在不同标准)的影响。因此,应充分考虑该研究中心入组患者的代表性和试验设计(例如分层随机)的影响。

2.3.3 疗效指标及评价 CKD由多种病因引起,是异质性强的一组疾病,具有不同程度的肾功能受损、蛋白尿等临床表现。除终点事件代表CKD患者的临床结局外,GFR是公认的评价肾脏功能的最重要指标。蛋白尿是衡量部分CKD包括IgA肾病等肾脏疾病严重程度的重要指标。因此,在设置终点指标时,应基于新药作用机制、治疗目标、疾病严重程度等方面进行综合考虑。临床终

点事件是反映受试者肾功能变化、存活时间等的特征性变量,故建议首选“至发生临床终点事件的时间”或“临床终点事件的发生率”作为主要疗效终点。如果是晚期或快速进展的疾病,应考虑将全因死亡作为临床终点的一部分。如果预期死亡事件发生率非常低,则可考虑将比较两组死亡率作为关键的次要疗效终点。

GFR 能够客观地测量或评价肾功能,是公认的可代表肾脏功能的最重要的客观测量指标。在以早期 CKD(例如 CKD1 期或 2 期)或进展缓慢的 CKD 患者为研究对象的临床试验中,可采用 GFR 平均变化率作为主要疗效终点,通常根据基线至治疗期末 GFR 的平均变化率评估药物疗效。

CKD 进展通常比较缓慢,为了获得足够的终点事件,临床试验往往需要大样本、数年至数十年的随访时间。为了实施高质量、科学且能够满足临床需求的药物临床试验,将蛋白尿和/或白蛋白尿改变作为肾脏疾病研究中临床终点事件或 GFR 的替代指标可减少研究样本量并缩短研发周期,但其科学性却尚缺乏证据支持。两项荟萃分析提示在伴有蛋白尿的肾病临床研究中,6~24 个月内尿白蛋白/肌酐比值(或尿蛋白/肌酐比值)自基线下降 30% 可作为替代指标^[5-6]。但如果受试者基线蛋白尿水平不同,将蛋白尿的变化百分比作为替代终点则不够科学。此外,残余蛋白尿对肾脏的影响如何等诸多问题仍然需要更多的研究进一步论证。因此,尚缺乏充分证据显示尿蛋白程度与 CKD 预后的相关性,故该指标目前仅作为支持有效性评价的次要疗效指标。

另外,由于临床治疗决策的差异(例如医生对开始透析的时间标准不同)可能会对主要疗效终点的评价产生影响,因此应计划进行敏感性分析。试验设计时应计划对试验结果进行额外评价。例如,独立盲态审查员应按照预先定义的规则评估开放性试验的结果,如果独立盲态审查员之间未达成一致,则应由集中盲态小组进行裁定。

2.3.4 对照的选择 对照药及其剂量的选择将取决于拟定适应证、CKD 的病因及病理类型和肾脏病进展的危险因素等。不同临床试验入选人群的基线疾病严重程度以及评价有效性的指标可能不同,应根据药物研发目的选择合理的对照药物。安慰剂对照试验旨在评估试验药物的绝对疗效,阳性对照设计旨在证明试验药物优于或非劣于对

照药物。通常,首先选择已批准的相同适应证的药品作为阳性对照,通过试验证明试验药物疗效方面与阳性对照相同,或优于阳性对照。其次,如临床标准治疗方案为包含未获批该适应证的药物的治疗方案时,应选择最佳的标准治疗方案作为阳性对照。

2.3.5 合并治疗 由于 CKD 基础病因多种多样,对受试者基础疾病如高血压、糖尿病等的治疗同样重要,因此受试者可能存在多种合并用药,应在临床试验设计时予以充分考虑。应预先在临床试验方案中对合并治疗进行明确规定,合并治疗应尽可能标准化、保持稳定,同时尽可能保持组间均衡,以减少合并治疗对试验药物安全有效性的评价产生的影响。

2.3.6 治疗持续时间 临床试验中通常应根据受试者基线 CKD 分期、疾病进展情况、药物作用强度、临床试验目的、主要疗效终点等确定治疗持续时间。因此,在以临床终点事件为主要疗效终点的事件驱动试验中,治疗持续时间取决于预先设定的需要收集的事件数量。对以 GFR 平均变化率为主要疗效终点的临床试验,需根据基线至治疗结束时 GFR 的总斜率变化以评价药物疗效,建议至少治疗并观察 24 个月以评估 GFR 的下降速率。

2.3.7 安全性评价指标 CKD 需要根据患者疾病进展情况,可能采取长期甚至终身药物治疗。故需要有足够的暴露量和暴露时间进行安全性观察,应符合国际人用药品注册技术协调会 E1(ICH E1)指导原则要求。评价指标原则上遵循安全性评价的共性标准,应常规收集记录治疗中出现的不良事件、临床实验室检查结果和生命体征测量结果以评估安全性。

如果受试者在随访期间肾功能突然下降,应通过全面评估明确其发生原因、诱发因素及转归,需慎重分析肾功能突然下降与试验药物的相互关系。应注意收集相关数据,分析治疗过程中肾功能突然下降的发生原因及转归。

临床试验中,应根据药物作用机制、非临床研究及前期临床试验中发现的潜在安全性问题,关注并识别可能与研究药物有关的肾脏安全性问题。其次,肾脏疾病与基础疾病特别是心血管疾病等可能相关,因此还应对原基础疾病设定相应的安全性评价指标。再次,CKD 的自然病程和临床试验中使用的药物可能导致出现相同的安全性信号,应针对这些信号加以鉴别。

3 结 语

近年来,随着人口老龄化程度加剧等,CKD 的发病率和死亡率逐年升高,已经成为严重影响民众生命健康的公共卫生问题。大多数肾小球疾病进展缓慢,在疾病早期可发现尿液检验异常,较多患者的肾功能在 10 年内可保持正常,对患者的早期治疗能够推迟 ESRD 的发生。如果早期即对患者进行医学干预,将对患者工作生活、经济负担以及生命质量等方面带来非常大的益处。另外,目前对晚期 CKD 患者的治疗药物仍比较有限。因此,对延缓 CKD 进展的药物,存在迫切的临床需求。

目前国内外已有多家企业针对 CKD 开展了药物研发。本研究结合已上市新药研发经验、相关指南以及对疾病特点、治疗需求等方面,对 CKD 临床试验总体设计等方面提出一些考虑。由于 CKD 的基础病因复杂多样,因此在研发早期阶段,即应根据药物作用机制特点和最终研发目的,进行探索和验证,进而为确证性临床试验设计提供参考。也正是由于研究人群基础病因、合并治疗等方面的复杂性,如何纳入具有代表性的研究人群并保持组间基线特征及合并治疗的均衡,以尽量降低混杂因素对试验结果评价的影响,这一问题同样需要重点关注。另外,疗效终点指标的选择以及治疗持续时间,同样需要基于疾病特点和药物作用机制等,进行合理设置。

以上观点可能随着基础研究的不断深入及有效药物研发上市等情况而发生变化。例如是否会有与

临床结局相关性更强的替代指标,尚需要进一步发掘、探索和验证。期望本文能够为我国工业界和临床研究者在国内相关领域药物临床研发和评价中提供有益技术参考,进而有助于开发出更多更好的新药满足患者临床需求。

REFERENCES

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1):1-150.
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S):S1-S276.
- [3] ZHANG L, WANG F, WANG L, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):815-822.
- [4] EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency[EB/OL]. (2017-01-04) [2024-03-01]. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development-slow-progression-chronic-renal-insufficiency-scientific-guideline>.
- [5] HEERSPINK H J L, GREENE T, TIGHIOUART H, *et al.* Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2):128-139.
- [6] CORESH J, HEERSPINK H J L, SANG Y, *et al.* Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium Meta-analysis of observational studies[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2):115-127.

(收稿日期:2024-03-04)