

抗高血压复方药物合理研发及评价的考虑

Considerations of development and evaluations for antihypertensive fixed - dose single - pill combinations

徐伟仙¹, 王涛², 王水强²,
康彩练², 华尉利², 赵红艳³,
谢松梅²

(1. 北京大学第三医院 心血管内科, 北京 100191; 2. 国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038; 3. 山东大学 附属济南市中心医院 保健科心血管病房, 济南 250013)

XU Wei - xian¹, WANG Tao²,
WANG Shui - qiang²,
KANG Cai - lian², HUA Wei - li²,
ZHAO Hong - yan³,
XIE Song - mei²

(1. Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China; 3. Department of Cardiology Health, Shandong University, Jinan Central Hospital, Ji'nan 250013, China)

收稿日期: 2015 - 11 - 24

修回日期: 2015 - 12 - 30

作者简介: 徐伟仙(1978 -), 女, 副主任医师, 主要从事心血管疾病的诊疗工作

通信作者: 谢松梅, 主任药师

Tel: (010) 68585566 - 1574

E - mail: xiesm@cde.org.cn

摘要: 临床联合用药是单药治疗疗效不佳的高血压患者降压治疗的一个重要原则。相对于自由组合的联合治疗, 抗高血压复方药物有助于改善患者的依从性, 但同时存在不方便临床个体化灵活调整药物种类和剂量的问题。因此, 本文对此类药物研发立题的考虑要点、临床研发和评价的技术考虑、监管相关措施的有效引导等进行了探讨, 以期对抗高血压复方药物的开发提供有益参考。

关键词: 抗高血压药物; 固定剂量复方

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.03.029

中图分类号: R954; R972.4 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2016)03-0286-03

Abstract: Combination therapy is an important principle of antihypertensive therapy for the patients whose blood pressure is not well controlled by single antihypertensive therapy. Fixed - dose single - pill combinations can improve the compliance of patients with respect to the free combination of antihypertensive drugs in some cases, but it is not convenient to adjust the categories and doses of the drugs in the clinical practice. Therefore, the key points of the developing rationality, technical considerations of clinical development and evaluations and the monitoring of regulatory authorities will be discussed in this paper in order to provide reference for the developing antihypertensive drugs in rational and scientific ways.

Key words: antihypertensive drug; fixed - dose single - pill combinations

联合用药是高血压患者降压治疗的一个重要原则。国外的一项荟萃分析结果显示, 与单药剂量加倍治疗相比, 联合使用两种不同作用机制的降压药物将带来更好的降压疗效。研究报道了不同级别的医院抗高血压药物联合使用比例高达 52.86% ~ 80.6%^[1-2]。然而, 与联合用药相比, 抗高血压复方药物有助于改善患者用药的依从性, 但还存在不方便临床个体化灵活调整药物种类和剂量的问题。同时, 近年来申报情况显示, 抗高血压复方药物研发存在大量重复申报、缺乏充分临床试验或实践基础的简单组方, 甚至不合理组方的申报。因此, 本文对抗高血压复方药物的科学研究、评价及监管的考虑进行探讨, 以期对此类药物合理研发提供有益参考。

1 抗高血压固定复方药物的特点和现状

复方药物应是参照当前相关临床研究和循证医学证据确定的优化治疗方案, 其应具有降压机制互补, 提高降压疗效和/或减轻不良反应, 改善患者依从性等优点, 这样相对于自由联合用药, 更能体现

现代高血压治疗的优化降压理念。一项针对美国 180 个研究中心的数据进行的回顾性研究结果显示^[3],复方药物组较起始单药治疗或自由联合组血压能更早达标,相对于单药治疗,复方药物组或自由联合组血压控制得更好。另一项基于 15 项研究、3 万余例患者荟萃分析也显示^[4],与相同成分的药物自由联合相比,复方药物组依从性改善了 21%。因此,复方药物比自由联合的方案具有一定优势。

近年来,固定复方降压药物申报的组方种类繁多,包括不同机制降压药物组合、以及降压与调脂药物组成的固定复方药物,但存在大量同品种重复申报的情况。以氨氯地平为例,2001~2014 年,药品审评中心(CDE)受理的有关氨氯地平的产品申请 824 件,其中含有氨氯地平成分的固定复方药物申请 331 件(占 40%)。在这些复方药物产品申请中,我国产品申请新药临床的 155 件、进口药物申请临床的 28 件、申请生产的或其他的 148 件。这些复方药物以氨氯地平为组方基础,主要搭配血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB,如缬沙坦、替米沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、阿齐沙坦等),或者搭配血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI,如贝那普利、培哌普利、赖诺普利等);还有氨氯地平与比索洛尔的组合,以及三个单药的组合(如缬沙坦、氨氯地平、氢氯噻嗪)。降压和调脂药物组成的复方药物主要是氨氯地平与他汀或烟酸等调脂药物的组合。复方药物的剂型有片剂、分散片和胶囊,规格更是五花八门。

2 抗高血压复方药物研发评价及监管的考虑和建议

2.1 研发的立项考虑

在抗高血压复方药物研发立项时,通常从以下三个方面进行立项的考虑。

根据药理作用机制考虑组方的类别。根据我国高血压指南,优先推荐的 3 类药物之间的两两组合方案:钙通道阻滞药(CCB)、ACEI/ARB 和利尿剂,而包含 β 受体阻滞药的组方是有争议的。2013 年,欧洲高血压学会(ESH)的高血压指南指出,CCB 和 β 受体阻滞药的组合也被认为是“可能但没有被很好证实的联合”^[5]。2014 年,美国 JNC8 指南中, β 受体阻滞药并不推荐作为一线降压药物^[6]。因此, β 受体阻滞药在高血压治疗中的地位受到挑战。2014-03-21,我国召开的关于高血压复方的专家研讨会建议,具有互补或协同作用的复方组合包括 ACEI 或 ARB 与利尿剂的组合,ACEI 或 ARB 与 CCB 的组合;而 CCB 与利尿剂的组合尚需额外的证据;含有 β 受体阻滞药的复方则属于不推荐的复方组合。

根据临床联合用药基础考虑组方的具体药物成分。无论是 ARB/ACEI,还是 CCB 类,每类降压药物均有多个具体的药物,组方时应选择临床实践中有广泛联合应用基础、临床接受的主流品种。仿制已经在国内上市的复方,应选择具有充分循证医学证据的复方;对于已在国外上市但尚未在我国上市的复方,应选择已在国外开展系统临床试验并具有充分临床试验数据支持其安全有效性的复方药物进行研发,对于国外临床数据不充分,联合用药基础不广泛的复方药物不建议开发。

根据临床需要和我国人群特点考虑组方规格的选择。国外上市的复方降压药物,通常有多个配比规格,以满足临床个体化用药的需要。但是在我国人群中的临床实际使用剂量可能较国外剂量偏小,此种情况下,应对此进行充分评估并根据我国人群临床使用的常规剂量进行组方。

2.2 注册要求及临床技术考虑

我国的《药品注册管理办法》规定,未在国内外上市的新的复方制剂为化药注册分类 1.5 的品种,已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的复方制剂为化药注册分类 3.2 的品种,已有国家药品标准的原料药或者制剂为化药注册分类 6 的品种。目前,我国医药企业申报注册的多为 3.2 类和 6 类,也有部分 1.5 类的品种申报。根据《药品注册管理办法》的要求和我国药品相关技术审评的建议,不同类别的技术考虑有所不同。

属注册分类 1.5 的抗高血压复方,应当进行 I、II、III 期临床试验,临床试验的病例数要求应当符合法规和统计学要求。I 期临床试验应进行药代动力学研究,以评价复方中单药之间是否存在药代动力学相互作用;II 期临床试验需进行剂量探索研究,探索适宜的剂量配比,通常用析因设计的方法研究;III 期临床试验应在前期临床试验的基础上进行确证性研究,以确定该复方制剂的目标人群、给药方案、短期和长期应用的安全性和有效性。

属注册分类 3.2 的抗高血压复方,应当进行药代动力学和随机对照临床试验。两个单药成分组成的固定复方药物的临床试验一般应选择单方降压药治疗效果不满意的患者,开展随机对照临床试验,并进行动态血压监测试验;对于组方合理、疗效和安全性有确证性临床试验数据支持的固定复方药物,应尽可能选择国内已上市的原研药品联合用药作为参比制剂进行生物等效性试验,以评价其药代动力学特点并判定二者之间是否生物等效。

对于注册分类6的抗高血压复方 应尽可能选择原研复方制剂进行生物等效性研究。

在此类药物立项和临床研发阶段,医药企业可针对研发过程中关注的技术问题与技术审评部门建立互动交流,以便更好地促进此类药物的科学合理研发。

2.3 固定复方药物的监管考虑

要做到复方药物的合理有序的开发,从国家宏观层面对固定复方药物进行系统监管是非常重要的。目前,根据注册管理辦法的化学药品分类,新的复方分别归属于新药1.5类和3.2类,由于有着新药的“头衔”,在招标、采购、定价等诸多环节均占据明显的优势,很多固定复方药物的价格比两种单药的价格之和还要高出很多,使得固定复方药物的开发过于火热。而实际上,这类药物是由已上市的化合物组成的复方制剂,并非新化学分子类的创新药物。如何避免这类品种大量重复申报、以及一些缺乏足够临床实践基础的简单组合产品的申报,一方面需要靠技术审评在科学层面的把关,另一方面还需要国家相关监管部门多方面着手,加强管理。

对复方药物进行特殊管理,控制复方药物的价格。复方药物的开发难度、风险和成本比原创新药要小得多,因此,应该对复方药物进行特殊管理,将其“新药”头衔去掉,缩短或取消复方药物的新药监测期,取消复方药物定价优势,降低复方药物的价格,如考虑复方药物的定价是否可以低于/等于两个组方单药价格之和等,通过价格发挥杠杆作用,调节市场供需,更好地解决患者和政府的医疗支出。近年来,我国新上市的复方降压药物的价格普遍偏高。冯芮华等^[7]研究表明,复方药物治疗费用呈两极分化趋势,不同复方抗高血压药的经济可负担性差异很大。在农村,复方罗布麻片30d的治疗费用只相当于最低生活保障标准0.4d的金额,而厄贝沙坦氢氯噻嗪30d的治疗费用为最低生活保障标准24.9d的金额,两者差异高达58.9倍。在城市,费用差异最大的高达48.9倍。降压药的应用是长期的,甚至终身的,应充分考虑患者的经济承受能力,特别是基层患者,制定复方药物合适的价格,才能真正改善患者的依从性,改善我国高血压的治疗率和控制率,减少心脑血管并发症,减轻国家的社会经济负担。

对上市较早的缺乏足够循证医学证据的复方药物进行上市后再评价。对于此类抗高血压复方药物的上市后再评价,除常规要求医药企业定期汇报产品

的不良反应监测情况,对其进行再评价外,还建议企业提供更多循证医学证据对其临床获益/风险进行进一步权衡。对于一些不良反应多、临床疗效不佳且使用不广泛的品种建议撤市。总之,复方抗高血压药物的监管需从多途径、多方面进行有效地引导,方能使抗高血压复方药物得以理性、科学地开发,更好地为临床服务。

3 讨论

我国高血压患者众多,联合用药很普遍,抗高血压复方药物相对于一般的自由组合的联合治疗,由于其服药方便,在某些情况下可以改善患者的依从性,故而有一定优势。而在研发和监管环节,只有研发者、审评人员以及国家相关监管部门各尽其职、相互配合,才能更好地促进复方药物合理研发,并符合临床需要。临床医师在选用降压药物时,一定要注重“个体化原则”,应根据患者的具体情况,兼顾到患者的血压水平、并存的其他危险因素、伴随的靶器官损害的情况以及经济状况,量身定制适宜的降压方案,从而提高我国高血压患者的治疗率和控制率,降低我国心脑血管疾病的发病率,真正减少我国慢性疾病的经济社会负担。

参考文献:

- [1] 康凯, 陈乾, 焦平. 口服抗高血压药10 950张处方分析[J]. 中国医药, 2015, 10(1): 119-122.
- [2] 朱岫芳. 社区高血压患者用药现状分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(18): 1685-1687.
- [3] EGAN B M, BANDYOPADHYAY D, SHAFTMAN S R, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year [J]. *Hypertens*, 2012, 59(6): 1124-1131.
- [4] GUPTA A K, ARSHAD S, POULTER N R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis [J]. *Hypertens*, 2010, 55(2): 399-407.
- [5] ESH/ESC TASK FORCE FOR THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION. 2013 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(10): 1925-1938.
- [6] JAMES P A, OPARIL S, CARTER B L, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507-520.
- [7] 冯芮华, 王增武, 王小万. 社区常用抗高血压单片复方制剂的经济可负担性研究[J]. 卫生经济研究, 2014, 330(10): 91-93.

(本文编辑 戴荣源)