

· 指南与共识 ·

脑小血管病治疗药物临床试验设计规范 专家共识

■ 陈玮琪¹, 潘岳松², 陈霞², 柏峰³, 曹勇军⁴, 范玉华⁵, 胡波⁶, 刘军⁷, 毛玲⁶, 倪俊⁸, 曲辉¹, 孙莉⁹, 孙中武¹⁰, 王丽华¹¹, 吴波¹², 吴丹红¹³, 谢春明¹⁴, 许予明¹⁵, 徐运³, 赵性泉¹, 周国钰¹⁶, 朱以诚⁸, 王春雪¹⁷, David Wang¹⁸, 陆正齐¹⁹, 王伊龙¹, 王拥军^{1,2}, 中国卒中学会脑小血管病分会

作者单位

¹北京 100071

首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心

²国家神经系统疾病临床医学研究中心

³南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科

⁴苏州大学附属第二医院神经内科

⁵中山大学附属第一医院神经内科

⁶华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科

⁷中山大学附属第二医院神经内科

⁸中国医学科学院北京协和医院神经内科

⁹吉林大学第一医院神经内科

¹⁰安徽医科大学第一附属医院神经内科

¹¹哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科

¹²四川大学华西医院神经内科

¹³上海复旦大学附属上海第五人民医院神经内科

¹⁴东南大学附属中大医院神经内科

¹⁵郑州大学第一附属医院神经内科

¹⁶山东大学齐鲁医院神经内科

¹⁷首都医科大学附属北京天坛医院神经病学与临床心理科

¹⁸Department of Neurology, Barrow Neurological Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, USA

¹⁹中山大学附属第三医院神经内科

通信作者

王伊龙

yilong528@gmail.com

陆正齐

lzq1828@aliyun.com

【摘要】 脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是老年人最常见的脑血管疾病,也是引起认知功能障碍的最常见原因之一。目前对CSVD的治疗有很大的局限性。CSVD的病理机制、临床表现和影像学表现的异质性,以及对本病缺乏共识,均可影响相关药物临床试验的进展。为了给CSVD的治疗提供可靠的依据,并为今后的临床实践增加特异性药物的选择,国家神经系统疾病临床医学研究中心和中国卒中学会脑小血管病分会联合起草本共识。期望规范CSVD相关临床试验来评价药物的疗效和安全性,为CSVD的治疗提供可靠的证据支持。

【关键词】 脑小血管病; 共识; 临床试验设计; 临床研究; 药物试验

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.03.013

1 背景和目的

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是由多种危险因素影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像学 and 病理综合征,是老年人群中最常见的脑血管疾病。影像学检查可发现腔隙、新发皮质下梗死、脑白质高信号、扩大的血管周围间隙、脑微出血及脑萎缩等异常征象。CSVD是老年人群中最常见的脑血管疾病,其发病率与年龄呈正相关:65岁以上老年人中,脑白质高信号的患病率高达80%,并随着年龄增长逐渐增加,几乎所有90岁以上老年人都有脑白质高信号表现;脑微出血患病率在45~50岁人群中为6.5%,60~69岁人群为18%,80~89岁人群可达36%。CSVD也是认知障碍最常见的原因之一。CSVD患者可以表现为急性起病,如腔隙性脑梗死、出血性卒中,但大多数呈隐匿起病,缓慢出现认知下降、步态异常、情感及二便功能障碍等,严重影响日常生活甚至致残致死,给社会和家庭带来沉重的负担。

目前,针对CSVD的治疗主要包括控制传统血管危险因素(高血压、糖尿病等)、对症治疗及康复治疗等,具有较大的局限性。国内

外对于CSVD特异性的靶向治疗药物需求较大,但由于CSVD的病理机制、临床表现及影像学特征均具有异质性,既往对CSVD的认知不统一,因此,相关药物临床研究进展缓慢。CSVD的发病机制尚不明确,但是血管内皮功能障碍(炎症、氧化应激、修复与再生等)、血脑屏障受损、脑缺血和低灌注损伤、淀粉样物质沉积以及遗传因素(*NOTCH3*和*HTRA1*基因多态性)被广泛认为可能参与了SCVD的发生和发展,且这些机制并非独立存在,它们相互影响和相互作用,可能共同导致了CSVD的发生。

2013年,国际CSVD专家组建立了CSVD影像学诊断标准;2015年,中华医学会神经病学分会制定了适用于我国的《中国脑小血管病诊治共识》,进一步规范CSVD的临床诊疗,促进CSVD的研究。原国家药品监督管理局(现中华人民共和国国家市场监督管理总局)2018年发布了《急性缺血性脑卒中治疗药物临床试验技术指导原则》,但CSVD和脑大血管病是不同的病理生理学概念,治疗及预后均有所不同,两者应有区分。本专家共识主要适用于CSVD,旨在为CSVD治疗用化学药品、生物制品和中药提供临床试验设计、实施和评价方面

的方法学指导,促进临床试验的协调统一。通过规范的临床试验评价药物的有效性和安全性,为CSVD治疗用药提供可靠的证据支持,以期增加临床上CSVD特异性药物的治疗选择。

2 起草过程

本专家共识由国家神经系统疾病临床医学研究中心联合中国卒中学会脑小血管病分会相关专家共同起草。本项工作自2020年6月启动,2020年9月形成初稿,国内部分临床专家参与修订,2020年10月形成征求意见稿。

3 定义与术语

非劣效性试验设计:是检验一种药物是否不劣于另一种药物的试验,多用于有客观疗效指标的临床研究。

优效性试验设计:是检验一种药物是否优于另一种药物的试验,以安慰剂作为对照的试验常用优效性试验设计。优效性试验的原假设为试验药(T)总体疗效等于对照药(C)的总体疗效,或试验药劣于对照药;而备择假设为试验药总体疗效优于对照药。拒绝了原假设即可得出试验药比对照药优效的结论。

析因设计:是实验设计的一种。指以多因素(两个或两个以上)为研究对象,探求各因素的主效应和因素间的交互效应。以完全随机化设计、随机化区组设计和拉丁方设计为基础。

4 主要内容与说明

4.1 试验设计要点

4.1.1 受试者选择

受试者应符合CSVD诊断,根据研究药物声明的潜在适应人群进一步确定目标人群,入组/排除标准必须与研究药物的假设作用机制相关。应该结合药物作用机制、非临床试验和前期临床试验的数据选择合适的受试者。一般来说,严格的入组和排除标准,是为了加强

研究本身的内部有效性;宽泛的入组和排除标准,会提高研究结果的广泛代表性或外推性。在设计阶段,如何选取患者需要在临床研究者、药理学专家、临床流行病学专家等合作下共同完成评估资源和操作的可能性,平衡研究的内部有效性和外部可推性。依据研究目的,选择时应考虑人口学特征和疾病特征,重点包括以下因素:

(1) 诊断

CSVD的诊断主要依据《中国脑小血管病诊治共识》。急性发病的CSVD,如CSVD引起的腔隙性梗死或出血性卒中,应结合临床表现和影像学检查(首选MRI),遵循我国卒中诊断标准进行规范化诊断。慢性CSVD主要依靠影像学诊断,但由于CSVD影像学标志物往往缺乏病因特异性,且正常与病理间无明确界值,诊断还须结合临床症状。CSVD的影像学诊断包括MRI上存在的脑白质高信号、新发皮层下小梗死和(或)腔隙、脑微出血及血管周围间隙扩大。总体影像学要求建议至少达到以下标准:Fazekas评分 ≥ 3 分;或Fazekas评分 ≥ 2 分,合并1个腔隙(部分研究可根据其具体研究目的,适当调整影像学要求)。需要注意的是:慢性CSVD的功能障碍需结合相关诊断标准进行诊断,CSVD引起的认知功能损害应遵循相关血管性认知功能障碍诊断标准进行诊断,并排除其他疾病。诊断时需要结合认知评估量表,如MoCA对皮质下损害较敏感,推荐用作整体认知功能筛查。对于CSVD导致的抑郁症状,应按照国家规范的抑郁障碍诊断标准进行诊断,并使用相关量表进行严重程度评估。对CSVD相关运动功能及排尿障碍的诊断,需要有充分影像学证据支持,并排除其他重要疾病。

(2) 年龄

18岁通常作为年龄的低限,年龄的高限应根据药物的可耐受性、药代动力学和药物代谢情况决定。对于遗传相关的CSVD,可适当降

低入组年龄；小动脉硬化性CSVD建议在40岁以上；年龄高限原则上不超过80岁，以避免年龄偏倚。年轻CSVD患者获得良好结局的概率高于老年患者，因此，年轻受试者入组比例过高可能导致结果偏倚，应进行分层和(或)在分析中考虑到这一点。

(3) 疾病严重程度

疾病的严重程度会影响疗效评估，根据研究目的选择合适入选患者，入选患者病情严重程度要尽量一致，严重程度差异太大不利于药物对卒中受试者治疗效果的体现。

对于部分急性起病的CSVD，如CSVD引起的腔隙性梗死和出血性卒中，急性期病情严重程度可用NIHSS评估，康复期可用mRS评估患者功能残疾水平。当CSVD慢性起病时，其严重程度通常采用影像学标志物或功能损伤程度界定。CSVD不同的影像学标志物有不同的评定方法。新发皮层下小梗死、血管源性腔隙主要采用病灶数量和部位评估。血管源性脑白质高信号常用Fazekas量表、年龄相关脑白质改变(age-related white matter changes, ARWMC)量表和Scheltens量表，也可采用经过认证的人工智能软件(如基于体素的形态学测量)进行定量评估。微出血记录数量和部位，并辅以微出血解剖评分量表(microbleed anatomical rating scale, MARS)和观察者脑微出血评分量表(brain observer microbleed scale, BOMBS)评估。血管周围间隙进行基底节区、半卵圆中心分级。脑萎缩针对不同部位有相应诊断标准，整体萎缩程度可采用全脑皮层萎缩(global cortical atrophy, GCA)量表或采用经过认证的人工智能软件进行定量评估。除此之外，还可选用CSVD的总MRI负荷对CSVD影像严重程度进行整体评估。

CSVD相关功能损伤目前尚无公认的特异性评估手段。在整体认知功能方面，MoCA量

表的检测敏感性优于MMSE。不同认知功能领域的评估可根据研究目的选择合适测验：如执行功能和信息处理速度可用Stroop色词测验、连线测验；注意功能可选择连线测验和数字广度测验；语言功能可选择波士顿命名测验(Boston naming test, BNT)、词语流畅性测验(verbal fluency test, VFT)；视空间能力可选择Rey-Osterrieth复杂图形测验、画钟试验、积木试验。运动功能评价常用Berg平衡量表(Berg balance scale, BBS)、简易机体功能评估量表(short physical performance battery, SPPB)、共济失调等级量表(scale for the assessment and rating of ataxia, SARA)、Tinetti平衡与步态量表(Tinetti performance oriented mobility assessment, Tinetti POMA)，可采用步态仪进行精确评估。情感障碍可选用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)；排尿障碍可选择膀胱过度活动症评分表(overactive bladder symptom score, OABSS)。此外，日常生活能力和生存质量可用Barthel指数、日常生活能力量表(activity of daily living scale, ADL)、欧洲多维健康量表(Euroqol five dimensions questionnaire, EQ-5D)等评估。

(4) 脑小血管病分类

CSVD的分类影响临床试验设计，可根据不同的病因或影像学特征设计对应的临床试验。按照CSVD的病因可将其分为6大类：①小动脉硬化性；②散发性或遗传性脑淀粉样血管病；③其他遗传性小血管病；④炎性或免疫介导性小血管病；⑤静脉胶原性疾病；⑥其他病因的小血管病。

按照头颅影像学上脑损伤的间接征象血管变化的神经影像学报告标准(standards for reporting vascular changes on

neuroimaging, STRIVE) 分型, CSVD有6个公认的影像学特征, 包括脑白质高信号改变、新发的皮质下小梗死、腔隙、血管周围间隙、微出血及脑萎缩。这些特征可以单独存在也可以共存, 或以某一种特征为主。

(5) 发病时间的选择

CSVD可急性起病, 表现为脑实质出血或者缺血性卒中; 多数则隐匿起病, 缓慢发展, 临床上通常缺乏特异性表现, 患者可出现认知功能下降(血管性痴呆)、步态异常、精神情感改变、尿失禁及生活能力下降等; 影像学检查常可发现腔隙病灶、脑白质高信号、脑微出血、近期皮质下小梗死灶及脑萎缩等异常信号。若患者以急性卒中发病, 发病时间应从患者最后正常的时间开始计算; 对于慢性发病的患者, 发病时间的选择应根据临床试验的目的个体化确定。

(6) 合并症

对受试人群中存在的可能影响CSVD病情评价的合并疾病应进行慎重鉴别与排除, 如阿尔茨海默病、帕金森综合征、多发性硬化、脑炎等。应对CSVD病前已存在的疾病进行评估, 并对CSVD相关的临床症状与合并疾病导致的其他重叠症状进行鉴别。应记录可对CSVD结局产生影响的伴随疾病(如发热、高血糖、低血压和心房颤动等)。CSVD发生前不能独立从事日常生活活动的患者不推荐入选确证性试验。

(7) 排除标准

对于既往残疾程度较高(如mRS>2分)的受试者, 急性CSVD相关临床试验应予以排除, 慢性CSVD相关临床试验可根据研究目的选择是否进行排除。一般应排除大动脉源性、心源性、隐源性和其他少见原因引发的卒中, 伴随其他严重内科疾病的受试者亦应排除, 如严重的肝肾功能不全、心肺功能不全、血液系统疾病及恶性肿瘤等。已知既往对(同类)试验药物和(或)对照药物过敏的受试者也应排除。

对于依从性较差的受试者应当排除, 如无照料者或照料者不能帮助受试者正确使用试验药物或不能准确反馈病情变化配合完成随访问询者应排除。脱落、退出、剔除、终止标准等基本原则可参照药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP), 并根据试验药物的特点及临床试验不同阶段设定。

4.1.2 试验设计类型

试验设计类型需根据研究主要目的进行制定, 对于药物临床试验, 若是开发新型制剂, 需比较其与已明确临床疗效制剂的疗效及安全性, 可以进行阳性对照的非劣效性试验设计, 如比较新型抗血小板药物与阿司匹林单药对于CSVD卒中复发的疗效与安全性; 对于尚无明确临床有效性证据的神经血管单元保护等其他类药物, 建议采用(如安慰剂对照的)优效性试验设计。如进行多靶点或有潜在交互影响的联合用药评价, 也可以考虑进行析因设计, 对每种药物单独治疗及联合治疗均进行研究。

4.1.3 对照的设置

根据不同的研究目的和目前已有临床治疗规范, 选择合适的对照组。对照主要包括安慰剂对照、阳性药物对照或受试药物不同剂量组间的对照。选择非劣效性试验的阳性对照药物要谨慎, 其一般选择原则为: 一个合适的阳性对照, 应当是普遍应用的, 其疗效已经由设计良好的优效性试验的证据确认并定量, 并可以在新的阳性对照试验中保持其原有的疗效。如研究适用于CSVD的溶栓或抗血小板类新药临床试验推荐选择阳性对照, 并在已有临床治疗规范基础上设计(如批准的治疗时间窗、药物剂量)使用。为此, 新的试验须尽量与对照药的原有有效性试验具有同样的重要设计特点(如主要指标、阳性对照的剂量、入选标准等)。对于其他类疗效尚无充分临床证据证实的药物, 包括神经血管单元保护剂等药物, 其临床试验推荐采用安慰剂作为对照。原则上, 临床

试验均需设计对照,若为操作类试验,可设置假操作、假手术等对照,并尽量保持盲法。试验设计中还应充分考虑到有关的临床和统计实践的进展。

4.1.4 盲法

盲法保证试验中一方或多方对患者所接受的治疗不知情,包括受试者设盲、评估者设盲等。盲法的设置是保证临床试验按照计划实施的重要部分,有助于减少试验中人为混杂因素,若不设盲可导致人为预期对结果的影响。原则上,设盲数量越多,偏倚越小、研究质量越高,三盲、双盲设计的临床试验优于单盲和不设盲,但是对于某些试验存在客观对某一方或多方设盲困难,应尽可能根据实际情况选择较严格的盲法设计(表1)。

4.1.5 随机化

随机化和盲法都是减少试验偏倚的重要方法,建议临床试验均采用合理的随机化,包括简单随机、区组随机、分层随机等方法。

4.1.6 数据收集

收集有关CSVD的疾病特征、药物使用、不良事件和依从性的数据至关重要。为保证数据的质量和完整性,应设计可行、科学、全面的病例报告表。病例报告表须具有以下特点:内容翔实,满足研究需求;应经过验证且易于使用;内容标准化,指标定义明确;推荐进行预试验,以保证最大限度地提高未来正式试验的适用性及效能最大化。

4.1.7 基础治疗

CSVD的临床治疗是长期的综合治疗,临

床试验观察的治疗方案仅是其治疗的一部分,药物临床试验可以在适当基础治疗的情况下进行,但应当尽量控制基础治疗对试验药物有效性和安全性评价的影响,避免使用与试验药物相似作用机制的药物。基础治疗的使用不当可能导致偏倚。为避免偏倚,对所有受试者应保证试验用药前、用药期间以及用药后的访视期间所有基础治疗(包括药物治疗和康复措施)的标准化,并做到组间的一致性和可比性。同时,在多中心临床试验中还应注意各试验中心基础治疗和措施的一致性。此外,可适当进行健康教育,对生活方式给予基本建议。

4.1.8 随访

在随机化治疗期过后,应对参与者进行前瞻性评估,以评估试验药物的疗效和安全性。理想情况下,所有参与者应持续完成随访保证临床试验的质量。CSVD为动态变化的衰老相关疾病,建议在具备可行性的前提下,应设置较频繁的早期随访及较长的总随访周期,进而观察短期和长期的预后和药物疗效。根据效应机制设计试验的持续时间:预防CSVD复发进展的临床试验可能比CSVD改善认知或步态等临床功能的临床试验需要更长的随访时间。对于改善认知/运动等临床功能的临床试验,需要观察测量主动干预停止后的持续疗效。

4.1.9 监测

临床试验的参与者应定期进行监测,记录结局指标、不良事件,并及时上报。

4.1.10 研究结局/终点事件

研究结局是指在某一测量时间点上的残疾、生存质量现状或者与基线比较临床、影像负荷变化。终点事件一般是指有明确时间点的事件发生或复发,如预防CSVD发生心脑血管事件,或者发生出血和死亡等安全性事件。

所有主要和次要结局/终点事件,治疗组和对照组(阳性对照组或安慰剂组)治疗方案和治疗时间都应该与试验目标一致。在试验方

表1 盲法及定义

盲法	定义
不设盲/开放标签	受试者、临床评估者、数据统帅师均知晓患者所在的治疗组
单盲	仅受试者不知晓所在的治疗组
双盲	受试者和评估者均不知晓所在的治疗组
三盲	受试者、临床评估者、数据统帅师均不知晓所在的治疗组

案设计及样本量计算时,应确保有足够检测效能来保证主要结局治疗之间存在差异。

有效性终点指标必须是明确的、可评估的、一致性高、客观的和公认的。改善血流、神经保护治疗及其他机制治疗(如免疫、抗炎等)临床试验的主要目的是促进神经功能恢复,并改善受试者日常生活能力和整体结局。根据不同治疗目的,可建立相应的指标。部分指标以量表的形式表达,应用的量表需慎重选择并经过验证。临床试验前,对量表要进行一致性评价,量表的使用需要进行培训。

(1) 主要结局

CSVD治疗的临床试验中可能有以下几个主要疗效结局:

急性CSVD相关临床试验建议使用卒中复发或功能预后等作为主要疗效结局。

慢性CSVD相关临床试验建议使用以下主要疗效结局:

① 认知功能变化随机分组时和治疗结束时评估受试者认知功能。认知功能可通过多种认知量表进行评价,常用的认知量表包括:数字广度测验、Stroop色词测试、连线测试、VFT、BNT、Rey-Osterrieth复杂图形测验、听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)等。

② 脑小血管MRI影像学特征较基线的变化。CSVD的MRI标志性改变有新发的皮层下梗死、腔隙、脑白质高信号、扩大的血管周围间隙、脑微出血、脑萎缩等。因此影像学特征,如脑白质病变总体积与局部脑白质高信号病灶、新发脑梗死、血管周围间隙评分、脑微出血数量等较基线的变化可作为研究终点。

根据不同治疗目的,也可选择其他结局作为主要结局。

(2) 次要结局

① 步态及平衡功能变化随机分组时和治疗结束时评估受试者步态及平衡功能。评价方

式包括: BBS、SPPB、SARA、Tinetti POMA量表及步态仪测量等。

② 焦虑与抑郁随机分组时和治疗结束时记录患者的抑郁和焦虑水平。焦虑和抑郁常用的量表包括: HAMD、HDMD、患者健康问卷(patient health questionnaire, PHQ) 9、PHQ-4、贝克抑郁量表(Beck depression rating score, BDI)和医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)等。为评估焦虑,除HADS之外,还可以使用状态-特质焦虑量表(state-trait anxiety inventory, STAI)和广义焦虑症问卷(generalized anxiety disorder 7, GAD-7)。

(3) 探索性结局

① 获得可能具有临床意义并与主要或次要终点相关的探索性结果,包括二便功能变化、生物标志物等。

② 与主要和次要结局指标的结果相结合,探索性结局(如二便功能变化、生物标志物)可为预防性治疗的有效性提供有价值的见解。

③ 由于部分特殊类型的CSVD表现出遗传倾向,因此对于CSVD应考虑评估生物标志物,包括DNA多态性或结构变化、RNA表达谱、药物基因组学相应模式、神经影像学 and 神经生理学相应变化等。

(4) 药物经济学终点事件

① CSVD预防性治疗的经济价值评估应包括直接成本(医疗价格)和间接成本(学习或工作时间损失)。

② CSVD对个人和社会造成的经济负担可以通过有效的预防性治疗减轻,对成本效益的严格证明可以鼓励制定和实施优先CSVD的卫生政策。可以使用日记或带有时间戳的电子数据来计算医疗的直接费用(即购买价格)。间接成本[即由于旷工和(或)在工作、学校、家庭和社交活动中的表现受损]可以使用自我报告日记、基于经验的抽样、雇主和学校工作记

录进行估算。

(5) 不良事件

对临床试验中发现的不良事件应当全面收集信息,并分析其与治疗剂量、用药持续时间、缓解时间、年龄和其他相关因素的关系。还应当根据患者相关特征、基线时的一般资料(如年龄、性别、肝肾功能)和疾病的严重程度,以及合并用药对不良事件和不良反应进行详细分析,确定试验期间报告的任何不良事件是否与治疗有关。CSVD的治疗药物必须足够安全,在以下重要安全性问题方面应有充分评估,包括死亡、出血、脑水肿及脑疝,以及其他不良事件。

死亡应根据病因分类统计。出血是安全性终点的重要方面,颅内出血和其他严重的出血并发症可导致死亡率升高。评估应包括所有类型的出血,详细分析每例出血的严重程度、出血部位等。尽可能采用合适的量表进行相应的评价,如国际使用链激酶和t-PA治疗动脉闭塞应用研究出血定义(Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries definition for bleeding, GUSTO)出血分级标准等。颅内出血又分为出血转化出血性梗死(hemorrhagic infarction, HI)1型和2型、脑实质血肿(parenchymal hematoma, PH)1型和2型,也可分为症状性和无症状性颅内出血。溶栓后症状性颅内出血应明确采用的定义,如美国国立神经疾病与卒中研究院(National Institute of Neurological Disease and Stroke, NINDS)标准、阿替普酶急性缺血性卒中溶栓安全应用的监测性研究(Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study, SITS-MOST)标准、欧洲急性卒中合作研究(European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS)-II标准等。

需要特别关注神经系统不良事件的发生

或恶化,如脑血管事件、锥体外系症状、步态障碍、惊厥发作等。还需要关注幻觉、谵妄等症状的发生,抑郁、焦虑等情感障碍,激越和攻击性行为等精神症状。

其他需要关注的不良事件包括:癫痫发作、心脏传导障碍、心律失常、对凝血和纤维蛋白溶解的影响、低血压/高血压、体温过高、高血糖、重度感染、深静脉血栓形成、肺栓塞和静脉血栓栓塞、呕吐、焦虑、幻觉、兴奋和肝肾功能损害等。

此外,试验药物撤药阶段的影响也应进行系统监测。

收集安全性和耐受性数据的标准方法包括自发报告记录,不限成员名额的问题和直接提问。主动和安慰剂治疗的结果应分别报告。不良事件的详细报告应遵循当地机构审查委员会、监管机构和临床实践指南,对于严重不良事件,应在24 h内上报及采取相应的处理。

4.2 试验设计分期

4.2.1 早期临床试验

早期临床试验包括人体耐受性试验、药代动力学和药代动力学/药效学研究等,以进行初步的人体安全耐受性、药代动力学和药效学评价,为后续研究制订给药方案提供依据。研究的剂量范围应涵盖后续试验的给药方案,多次给药耐受性试验中给药的时间应足够长,以使药物及其活性代谢物血药浓度达稳态。

应进行充分的人体药代动力学研究,说明药物在体内吸收、分布、代谢、排泄过程及主要活性代谢产物特征,并在条件允许的情况下,鼓励进行药物在脑组织内分布的研究。由于该类药物主要用于老年人群,应考虑进行老年人的药代动力学研究,并探索影响人体药代动力学特征的内外在因素。应开展充分的药物相互作用研究,包括试验药物关键代谢酶或转运体相关药物,以及与相应适应证人群常用药物(如降血压、降血糖、降血脂、抗血小板药物)之

间的相互作用研究。

4.2.2 探索性试验

探索性试验用以进行适用人群、给药途径、剂量范围、治疗的持续时间、潜在研究终点等的探索,并进行药代动力学、药物相互作用及安全性观察。

对于CSVD治疗的探索性试验,应采用随机、双盲、对照的设计,可以根据药物的作用特点、目标适应证人群和治疗目标等对设计类型、对照药、疗效指标进行进一步的选择。因需要进行不同给药方案的探索,故应设置试验药不同给药方案的同期对照。

在探索性试验阶段的研究中,应尽可能选择一个灵敏而可靠的终点指标,以便通过尽可能少的受试者获得最大的机会发现药物的生物学效应。一般包括影像学和功能学指标,其中影像学主要针对CSVD影像标志物的变化。在使用影像学终点时,应采取标准操作规范,保证以同样的扫描参数完成影像,应进行校正和组间校准。尽量采用中心化判读。功能结局为CSVD相关功能障碍程度,急性起病CSVD患者主要关注残疾水平而非死亡结局,慢性起病CSVD患者进行认知、情绪、二便、步态及生活能力等方面的评估。鼓励建立相应的疾病模型、通过仿真和模拟手段提高早期阶段的探索效率。

4.2.3 确证性试验

确证性试验是为了进一步验证前期临床试验所积累的原始数据,为新药获得上市许可提供足够的临床证据。确证性试验应在新药获得一定的临床药理学、药效学和剂量探索数据,并对目标人群有初步有效性和安全性提示,经评价足以支持进入相应研究后才确定实施。

确证性试验设计一般为随机、双盲、安慰剂或阳性对照的优效性/非劣效性试验。试验药的治疗时间根据疾病特点、药物作用机制、药物药代动力学特点和前期探索数据综合

分析判断确定。测量方法和时点是确证性试验设计的关键问题。研究终点以影像学标志物、CSVD相关功能障碍进展为最常用的测量内容。CSVD相关的急性卒中通常在发病后3个月、6个月和12个月进行随访;而CSVD的一/二级预防研究随访时间较长,一般长于1年。应根据药物机制、特定研究目的选择最合适的终点指标。必须确保早期(非药物)标准疗法和康复措施标准化,并且在两个治疗组中的所有患者中均衡,从而避免产生偏倚。在临床研究中,合理规范合并用药,必须记录最近一次评估时间点之前使用的,可能对治疗结局产生影响的所有特定的药物。

4.3 统计分析注意事项

统计分析必须遵守相关临床试验数据管理和统计分析的一般原则和规范,并严格按照临床试验方案中描述的统计分析计划执行。对于CSVD的临床试验应关注以下几点:

(1) 样本量计算

重视样本量的计算,根据研究目的、研究类型、资料类别合理选择样本量估算方法,可根据文献及既往探索性研究结果计算样本量。为了正确计算样本量,研究人员至少需要采取以下4个步骤:

①基于有充分根据的假设和荟萃分析,估算总体标准差或总体率。

②确定假设统计误差(α): α 越小所需样本量越大,一般为 $\alpha=0.05$ 。

③确定可接受的检验效能($1-\beta$): β 越小检验效能越大,一般设定为 $\beta=0.1$ 或 0.2 。

④确定拟检出的最小效应量(δ):根据既往研究或预试验确定,明确有临床意义的值或差值。计算样本量时需要考虑失访、丢失等情况,根据失访率适当扩大样本量;如果试验的目的是确定非劣性或等效性,则所需的样本量可能会更大。需提前明确变量缺失时的插补规则。

(2) 终点事件与统计方法的选择

对主要结局评价指标,按确定的有效性判断界值,将患者随访前后或治疗后的计分转化成二分类资料,按二分类资料进行统计分析,计算组间率差、RR或OR及其相应的95%CI,以评价药物的有效性。将主要疗效指标的分值作为连续性资料进行t检验或秩和检验,虽然在大样本情况下有统计学意义,但据此结果很难做出有临床意义的判断。

CSVD患者的结局评价往往借助多维度量表指标来进行,如使用Fazekas评分评价脑白质高信号负荷、MoCA、Stroop色词测验等量表评价认知功能,Tinetti POMA量表等半定量步态量表评估步态、HAMA量表评估情感障碍等。因此在设计临床试验时需结合研究条件合理选择自评或他评量表,在以量表评分为终点指标时,在报告结局时严格评价所选量表的信度、效度,评价其分析方法,如评估天花板效应及地板效应。如评估效度时使用组内相关系数或Kappa值评估重测一致性,用Pearson相关系数评价评估者一致性。

对于探索性终点,如脑网络可采用数据驱动分析等多种方法;其他探索性终点则需要根据试验获得的变量选择合理的数据分析方法。如单变量分析采用t检验、单因素方差分析评价定量资料,分类资料采用卡方检验或卡方趋势检验分析;多变量分析使用线性回归或logistic回归等。

(3) 亚组分析

在终点指标分析未能证明疗效或存在相关的情况下,若根据病情程度或研究方向等重新分层分析或亚组分析,可能会有重要临床与统计学意义的结果。但是关于疾病严重程度、年龄组等亚组探索性分析结果仅能作为后续进一步临床试验设计的参考依据。亚组分析应在研究设计之前就确定。

(4) 协变量分析

可考虑选择部分基线指标,如病情严重程度、年龄作为协变量进行分析。

(5) 可采用的数据分析方法

①意向性分析:所有经随机化分组的受试者均应作为该组成员进行统计分析。统计分析时将其中未能观察到全部治疗过程的病例资料,用最接近的一次观察数据结转至试验最终结果,对疗效进行意向性分析。

②符合方案数据分析:所有符合试验方案、依从性好(服用试验用药数量在80%~120%)、试验期间未服禁用药物、完成病例报告表规定填写内容的病例,对其疗效进行统计分析。

③安全性数据分析:所有随机化后接受试验药物并至少有一次安全性评估的病例,对不良事件和不良反应发生情况,生命体征及实验室指标的正常、异常变化进行分析。

4.4 说明

本专家共识由国家神经系统疾病临床医学研究中心联合中国卒中学会脑小血管病分会相关专家共同讨论制定,旨在为治疗CSVD的化学药物和治疗用生物制品临床试验的设计、实施和评价提供方法学指导,以期通过规范的临床试验评价药物的有效性和安全性,为临床治疗的选择提供证据支持。

(1) 本专家共识适用于针对CSVD患者开展的各阶段药物治疗临床试验研究。CSVD的诊断参见本文“4.1.1诊断”部分;治疗药物是按照《药品管理法》《药品注册管理办法》等药品管理相关法规进行研发和注册申报的相关产品。对于大血管病,其解剖定位、病理生理学概念与CSVD有所区别,治疗方式及预后均有不同,对此应有考虑。本专家共识也可作为遗传性CSVD药物治疗临床试验的参考。

(2) 本专家共识适用于CSVD相关的化学药品和治疗用生物制品的药物研发,仅作为推

荐性建议。在应用本专家共识时,对本专家共识的理解首先要基于临床试验的一般要求,还应同时参考GCP、国际人用药品注册技术协调会和其他国内外已发布的相关技术指导原则。本专家共识属于建议性的,不作为新药上市注册的强制性要求。

(3) 本专家共识不能代替研究者根据具体药物的特点进行有针对性、体现药物作用特点的临床试验设计。研究者应根据所研究药物的理化特点、作用机制和临床定位,在临床前研究结果的基础上,结合学科进展及其临床实际,并遵照GCP的要求,以科学的精神、严谨的态度,合理设计临床试验方案。

(4) 鉴于CSVD及其治疗药物的研究进展更新迅速,并且随着医学科学和医疗实践的发展,疾病诊断、治疗的手段不断改进,药物临床

试验的设计评价方法也会随之更新。因此,本专家共识仅代表当前建议。如果随着医学科学的发展出现了更加科学合理和公认的方法,临床试验中也可以采用,但需要提供相关依据。本专家共识也将基于科学研究进展不断完善与更新。

5 总结

CSVD治疗药物的临床试验对突破CSVD缺乏特异性治疗的现状有重要价值。本《脑小血管病治疗药物临床试验设计规范专家共识》在起草撰写过程中,基本遵循了广泛求证、广泛参与以及广泛征求意见的原则。但由于多种原因,本专家共识可能仍存在不完善之处,希望通过方方面面的反馈意见不断完善,以使本共识在各个阶段均有其适用性。

收稿日期: 2021-03-01

本文编辑: 栾璟煜