



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2019 年 6 月發表「心臟衰竭藥物治療之療效指標」指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：游家銘

發表時間：2019/06/27

內容歸類：臨床研究

類別：指引草案

關鍵字：Heart failure, endpoint, mortality, survival

資料來源：[Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development Guidance for Industry-Draft Guidance](#)

- 重點內容：
1. 本指引草案係有關過去曾有某些藥品(如 milrinone 和 flosequinan)治療心臟衰竭的案例，雖有利於病人的運動能力和症狀，但卻發現反而提高病人的死亡率(mortality)。這樣不幸的經驗促使 FDA 在核准前，需評估此類藥品是否將影響病人的死亡率。即便藥品無法改善病人存活率(survival)，仍需要提供合理的保證該藥品不會增加死亡率。
 2. 如果藥品可實質且持續地改善病人的症狀或功能，特別是對於紐約心臟病協會(New York Heart Association Class)III 級或 IV 級心臟衰竭病人，雖即使會有一些病人存活率降低之情形，但有可能是可以接受。
 3. 死亡率資料(mortality data)用於開發治療心臟衰竭的藥物之目的：
 - A. 作為主要療效指標 (primary efficacy endpoint)，死亡率的降低，提供心臟衰竭試驗中有效性的證據。
 - B. 作為安全指標 (safety endpoint)，死亡率資料可提供不利於病人存活的影响性評估。
 4. 藥理學相似藥品的死亡率和其他安全性發現。例如 ACE inhibitors (angiotensin-converting-enzyme inhibitor)、ARBs (angiotensin receptor blockers)、beta blockers、MRAs (mineralocorticoid receptor antagonists) 及 digoxin 的安全性已經確立。現有數據，可以支持此類新藥的安全性，可能不需要死亡率有關的其他資料；但具有新作用機轉的藥品，卻更有可能需要提供死亡率資料。
 5. 心臟衰竭藥物有效性的證據，可以基於改善病人的症狀(例如，呼吸困難、疲勞、水腫)和/或病人的功能(例如，步行、運動、進行其他



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

日常活動)。

FDA 可接受的療效指標，包括個人症狀(individual symptoms)或綜合症狀評分(composite symptom score)，運動能力(exercise capacity)，功能能力(functional capacity)，紐約心臟協會功能等級(New York Heart Association functional class)，以及活動/日常生活的測量。FDA 將考慮使用新療效指標(novel endpoints)的試驗，(例如：加速度計數據 accelerometry data)。對於某些療效指標可能會受到預期的偏見/動機所影響(例如，6-minute Walk Test)，此時盲性作業(blinding)就非常重要。

6. 住院治療是一項重要的臨床結果(clinical outcome)，它反映了功能和/或症狀惡化，日常活動中斷，增加風險和不便。住院治療已被廣泛用於心臟衰竭藥物試驗中「發病率(morbidity)」的衡量指標，可評估首次發生事件的時間(time-to-first events)。
7. 生物標記(biomarkers) (例如，NT-proBNP、left ventricular ejection fraction)：可用於早期概念驗證研究 proof-of-concept studies，特別是作為劑量選擇基礎的研究。在心臟衰竭是長期心肌損傷(例如，浸潤性心肌病 infiltrative cardiomyopathies)，疾病進展可能是緩慢的，臨床獲益的表現可能需要數年才能觀察到，評估心肌損傷的生物標誌物，可被視為合理可能的療效替代指標(surrogate endpoints)。
8. 若欲開發的藥品適應症為急性心衰竭(acute heart failure)，通常目標應為慢性心衰竭病人發生急性惡化。預期治療時間通常短於 10 天。這類藥物的核准可能基於症狀緩解(例如，呼吸困難、離院時間、或避免更侵入性的治療[例如，左心室輔助器、透析])。安全性資料必須達到 30 天左右的追蹤期，來確認病人是否再次入院或死亡。
9. 雖然正常收縮分率(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)和低收縮分率(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的心衰竭，於病理生理學上不同，但兩者考量皆適用於本指引草案。