

【抗新冠肺炎专栏】

有效应对流行病的新型临床试验设计

孙 昱

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 对于迅速演变的流行病来说, 仅开展传统临床试验还是不能及时得到有意义的研究结果。在未来更好地应对流行病暴发, 可能需要接受一种灵活的试验设计, 这种设计可以绕过、加速或重新安排传统的3个临床研究阶段, 同时又遵循候选药物安全性和有效性相关的科学规律。介绍了治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的8个适应性临床试验, 及1个平台试验, 同时还列举了2个疫苗研发的由真实世界证据(RWE)和随机对照试验(RCT)组成的混合设计方案。为了有效应对流行病, 鼓励新型的临床试验设计, 鼓励疫苗开发的新型研究策略。建议为未来可能发生的流行病制定药物研发计划, 以进行适应性的、持续的、多地区的临床研究。

关键词: 流行病; 新型临床试验设计; 适应性试验设计; 主方案试验设计; 平台试验; 混合设计; 新型冠状病毒肺炎
中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)06-0977-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.001

Innovative clinical trial design for effective epidemic response

SUN Yu

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

Abstract: For rapidly evolving epidemics, only conducting traditional clinical trials can not get meaningful research results in time. In the future, to better respond to epidemic outbreaks, it may be necessary to accept a flexible trial design that can bypass, accelerate, or rearrange the traditional three clinical research stages, while at the same time complying with scientific laws related to the safety and effectiveness of drug candidates. This article introduces 8 adaptive clinical trials for the treatment of new coronavirus diseases, and 1 platform trial. Two hybrid designs of real world evidence (RWE) and randomized controlled trials (RCT) for vaccine development are presented. In order to effectively respond to epidemics, innovative clinical trial design and novel research strategies for vaccine development are encouraged. It is recommended to formulate drug development plans for future epidemic diseases in order to conduct adaptive, continuous, and multi-regional clinical research.

Key words: epidemic; innovative clinical trial design; adaptive trial design; master protocol trial design; platform trial; hybrid design; COVID-19

为了更好地应对流行病带来的挑战, 需要新颖灵活的临床试验设计, 也可称作复杂创新试验设计(complex innovative trial design, CID)。创新临床试验设计^[1]旨在促进复杂适应性、贝叶斯和其他新型临床试验设计的使用, 可以通过提高临床试验的效率来帮助简化药物开发的过程。例如, 具有适应性设计的临床试验可以通过放弃效果较差的治疗方案, 从而在给定的预期样本量下增加检测出药物作用的可能性。

在典型的非紧急情况下, 如在临床试验研究中心进行的大型临床试验中, 可以通过使用不带适应性的研究设计来控制I型错误(又称为假阳性错误, 即错误地判断某种医疗产品有效^[2]); 但是在医疗紧急情况下, 则需要适应疾病迅速演变的试验设计。本文在介绍应对流行病的适应性试验设计、主方案试验设计, 以及用于疫苗研发的真实世界证据(RWE)和随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)的混合设计的同时, 还介绍了治疗新型

收稿日期: 2020-04-09

第一作者: 孙昱, 女, 博士, 主要从事药品审评工作。E-mail: sunyu_amber@126.com

冠状病毒肺炎(COVID-19)的8个适应性临床试验,及1个平台试验,2个疫苗研发的混合设计方案。

1 流行病的适应性试验设计

流行病带来的独特挑战暴露了传统的分阶段研究发展模式的不足。随机试验对于收集治疗收益的证据至关重要,但是在流行病背景下很难进行试验,部分归因于对患者隐瞒可能有效的治疗是不道德的。对于迅速演变的流行病来说,仅开展传统临床试验还是不能及时得到有意义的研究结果。为了获得安全、有效的数据,如何进行最合适的研究设计存在争议,可能会导致关键研究的延迟。

在未来更好地应对流行病暴发,可能需要接受一种灵活的试验设计,这种设计可以绕过、加速或重新安排传统的3个临床研究阶段,同时又遵循候选药物安全性和有效性相关的科学规律。例如疾病大流行期间疫苗开发模式的创新^[3]:通过临床研究阶段的重叠来缩短研发时间,对于有人体经验的平台,I期临床可能会与动物模型测试同步进行,并且在临床概念验证之前的极早期就将生产规模化到商业水平(包括生产的研发、规模化、临床试验样品的准备、生产流程的确认等)。美国食品药品监督管理局(FDA)的“药物和生物制品临床试验的适应性设计指南”^[4]中,适应性设计被定义为一种临床试验设计,它允许根据试验对象的数据积累,对设计的一个或多个方面进行预期计划的修改。人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)正在制定“E20 适应性临床试验指南”,旨在为临床试验设计提供灵活性,以便评估临床试验设计的创新方法^[5]。

2014年西非国家的埃博拉疫情,以及COVID-19疫情是流行病相关临床试验设计重要的研究案例。为了应对这一挑战,埃博拉病毒病(EVD)试验被设计为贝叶斯试验,这种方法可以随时随新信息的出现而对试验进行调整^[6]。ZMapp对埃博拉病毒病的适应性随机对照试验^[7-8]将随后证明具有抗EVD活性的研究药物纳入不断发展的标准治疗中,主要目标是为了确定在治疗EVD时,ZMapp加现行标准治疗的组合是否既安全又优于单独的现行标准治疗。另有研究显示^[9],EVD中使用的治疗评估程序采用了多阶段方法(MSA)设计,分为2个或3个阶段,包括非随机和随机因素。

截止到投稿前,在ClinicalTrials.gov网站^[10]搜索治疗COVID-19,得到8个适应性临床试验,包括美国国家过敏与传染病研究所(NIAID)、法国国家圣安德烈研究所和中国中医科学院等研究机构,见

表1。8个适应性试验设计中,瑞德西韦出现在3个试验中,银胡清瘟颗粒(汤)出现在2个试验中,涉及细胞疗法的试验有1个;涉及到的药物还包括Sarilumab、洛匹那韦/利托那韦、干扰素 β -1a、羟氯喹、二磷酸氯喹。有6个试验进行了安慰剂对照或标准治疗对照设计。II、III期入组病例数为116~3100例,大多数II、III期试验的入组病例数为400~700例。主要结局指标方面,3个试验包含序贯量表(ordinal scale),3个试验为临床症状缓解率,2个试验为死亡率。

2 主方案试验设计

创新临床试验设计的灵活性和适应性特征还可体现于主方案(master protocol)试验设计。主方案的试验设计允许在一个总体方案中评估多种治疗方法或多种疾病或疾病亚组,即在相同的整体试验中,为评估一种以上患者类型或疾病中的一种或两种以上治疗方法而进行的协调努力^[11]。主方案包括3种试验设计:篮式试验(basket trial)——在多种疾病或疾病亚型背景下研究单一靶向治疗;伞式试验(umbrella trial)——研究单一疾病背景下的多种靶向治疗;平台试验(platform trial)——研究一种疾病背景下的多种靶向疗法,并根据算法允许疗法进入或离开平台。其独有的一项创新设计功能是在相同生物标志物或疾病的试验之间共享对照患者。

2.1 治疗新型冠状病毒病的平台试验

在ClinicalTrials.gov网站搜索治疗COVID-19的临床试验,其中“REMAP-CAP”试验(NCT02735707)是一项随机、开放、适应性平台试验^[12]。针对IV期临床,计划入组6800例,20臂,涉及的药物包括氢化可的松、头孢曲松、莫西沙星、左氧氟沙星、哌拉西林、头孢洛林、阿莫西林、大环内酯类、奥司他韦、洛匹那韦/利托那韦、羟氯喹、干扰素- β 1a、阿那白滞素。主要结局指标包括全因死亡率(90 d内)、在ICU以外的时间(21 d内)。

REMAP-CAP试验的目标有5个:(1)在同一患者中同时评估多种治疗策略;(2)当获得足够的数据时,而不是必须在达到预先指定的样本量时,即可获取平台结论;(3)利用已经积累的数据,增加患者被随机分配到更可能有益的治疗中的可能性;(4)回答初始问题后,可将新问题替换为试验,这意味着试验可以是永久性的或开放式的;(5)可以评估不同领域的干预措施之间的相互作用。

2.2 癌症相关的主方案试验设计

相对于将主方案试验设计应用于流行病,癌症

表 1 治疗 COVID-19 的适应性临床试验
Table 1 Adaptive clinical trials of COVID-19

试验编号	治疗药物	阶段	试验设计	n/例	主要结局指标	研究单位
NCT04280705	瑞德西韦(Remdesivir)	III期	随机、双盲、安慰剂对照、多中心试验	440(初始)	严重程度百分比(8分制序贯量表打分)(第15天)	NIAID
NCT04310865	中国国家卫健委发布的标准治疗+银胡清瘟颗粒	II、III期	随机、双盲、标准治疗基础上安慰剂对照	116	PaO ₂ 与FiO ₂ 的比例相对于基线的变化(第10天)	中国中医科学院
NCT04315298	Sarilumab	II、III期	随机、双盲、安慰剂对照	400	1.II期,没有退热药、至少48h退烧时间(截至第29天); 2.患者严重程度百分比(6分制序贯量表打分)(第15天)	美国再生元制药公司
NCT04315948	1.瑞德西韦+标准治疗 2.洛匹那韦/利托那韦+标准治疗 3.洛匹那韦/利托那韦+干扰素β-1a+标准治疗 4.羟氯喹+标准治疗 5.标准治疗	III期	多中心、随机、开放、5臂	3 100	患者严重程度百分比(按7分制序贯量表打分)(第15天)	法国国家圣安德烈研究所
NCT04278963	1.银胡清瘟汤+标准治疗 2.银胡清瘟汤(10%剂量)+标准治疗 3.中药汤剂+标准治疗	II、III期	随机、单盲、3臂,标准治疗的基礎上安慰剂对照	300	平均临床恢复时间(≤28 d)	中国中医科学院
NCT04324996	1.NK细胞 2.IL 15-NK细胞 3.NKG2D CAR-NK细胞 4.ACE2 CAR-NK细胞 5.NKG2D-ACE2 CAR-NK细胞	I、II期	随机、双盲、5臂	90	1.临床反应率(≤28 d); 2.治疗组副作用(≤28 d)	中国重庆市公共卫生医疗中心
NCT04323527	1.低剂量二磷酸氯喹 2.高剂量二磷酸氯喹	II期	随机、双盲、双臂	440	第28天绝对死亡率	巴西热带医学基金会
NCT04321616	1.羟氯喹 2.瑞德西韦 3.标准治疗	II、III期	随机、开放、3臂	700	院内死亡率(3周内)	挪威奥斯陆大学医院

相关的主方案设计^[13]应用较为广泛,现将有关内容进行整理汇总,也可为流行病相关的主方案设计思路提供参考,见表2。

2.2.1 篮式试验 篮式试验中的子研究通常设计为以总体反应率(ORR)为主要终点的单臂活性评估试验。通常只有一个试验方案,并且包括多种癌症类型。与伞式和平台试验一样,篮式试验的主要优点是方案的执行效率,可在一项研究中同时评估多种肿瘤类型的药物功效。如果新出现的证据表明应添加肿瘤类型,则可以修改方案以包括其他肿瘤类型,而不是开始新的临床试验。

在许多篮式试验中,初始剂量递增阶段之后是3个或更多具有特定队列目标的附加队列。这些目标各不相同,可以评估在特定癌症类型中的抗肿瘤活性、评估儿科或老年患者、器官功能不全的患者、食物的影响、药物相互作用、替代剂量或计划、剂量/计划与另一种药物的组合、评估潜在生物标志物的价值。

使用篮式试验设计方案的有以下4个实例:(1)评估维罗非尼在多种具有BRAF V600突变的多种非黑素瘤癌症中的II期试验,见图1。(2)B2225主方案,在多个疾病队列中研究了一种常见的生物标志

表2 癌症主方案的试验设计示例
Table 2 Examples of master protocols in cancer

试验名称	描述	设计	药物	疾病和靶点	研究人群	终点
B2225 ^[14]	篮式试验确定对伊马替尼有反应的癌症	II期临床、多中心、开放标签、非对照试验	伊马替尼(400、800 mg/d)	与伊马替尼靶激酶激活有关的40种癌症(实体瘤和血癌)	186例年龄≥15岁	肿瘤反应率(SWOG标准及研究者评估)
BRAF V600 ^[15]	篮式试验评估维罗非尼在非黑色素瘤肿瘤中的疗效	使用Simon两阶段设计的II期临床早期、多中心、开放标签、非对照、适应性试验	维拉非尼单药治疗或(部分结肠直肠癌患者)维拉非尼+西妥昔单抗	BRAF V600突变的多种非黑色素瘤;8个肿瘤特异性队列加上1个“所有其他”队列	122名成人(≥18岁)	第8周的反应率(根据RECIST或IMWG标准进行评估)
NCI-Match ^[16]	进行伞式试验以确定根据分子异常治疗癌症是否有效	探索性、多中心、非对照试验	多种:针对基因异常的30种治疗方法(2016年5月获FDA批准进行研究)	晚期实体瘤、淋巴瘤或骨髓瘤;可操作突变的DNA测序	子研究计划35名成人;儿科研究2017年开始	肿瘤反应率(原发)和无进展生存率
BATTLE-1 ^[17]	评估难治性非小细胞肺癌靶向治疗的伞式试验	II期临床、单中心、对照、适应性随机试验	多种:3种单独用药(厄洛替尼,万得丹尼、索拉非尼)和1种联合用药(厄洛替尼+贝沙罗汀)	晚期非小细胞肺癌;目标包括EGFR突变、KRAS/BRAF突变、VEGF表达、RXRs/CyclinD1表达	255名成人,其中≥1个化疗方案失败	根据第8周的RECIST标准完全或部分缓解或稳定的疾病,无进展生存率、总生存率和毒性
I-SPY 2 ^[18-20]	适应性平台试验,在新辅助治疗的背景下,根据生物标志物来识别局部晚期乳腺癌的治疗方案	II期临床、多中心、对照、适应性随机化试验	多种:标准化疗和5种新药(初始)作为化疗附加药;已测试12种治疗方法,于2016年10月添加了最新的(patritumab)	早期高危乳腺癌;3种生物标志物(激素受体状态、HER2状态和Mamma Print风险评分)定义了8个遗传亚群	1920例侵袭性肿瘤直径≥2.5 cm的女性	病理完全反应率
Lung-MAP ^[21-22]	评估罕见的非小细胞肺癌鳞状细胞亚群的生物标志物匹配治疗的主方案	II~III期临床对照试验	多种:4种试验药物加1种非匹配对照组的(初始);目前仍有3种在研药	鳞状细胞非小细胞肺癌;多靶点(最初为4个子靶点;之后保持3个靶点)	II期临床100~170例;III期临床300~400例	客观反应率、无进展生存率和总生存率

物治疗组合。(3)Keynote 158 试验评估了派姆单抗(pembrolizumab)在高度微卫星不稳定性(microsatellite instability high, MSI-H)实体肿瘤中的作用^[23]。Keynote 158 试验包括一个队列(队列K),适用于任何MSI-H实体瘤患者(注:结肠癌除外,该亚型已经作为另一个试验Keynote 164的一部分进行了评估)。Keynote 158的队列K最终支持了FDA批准派姆单抗(pembrolizumab)用于MSI-H实体瘤^[24]。(4)Keynote 001 试验是使用派姆单抗(pembrolizumab)进行的首次人体剂量递增篮式试验^[25-26]。该试验演变成一项多队列研究,主要针

对黑色素瘤和非小细胞肺癌(NSCLC)进行了多次修订,随后这些肿瘤类型出现了临床反应。研究评估了不同的剂量、计划、生物标志物、亚组、测试集和验证集。最终获得了两项加速批准,一项是晚期黑色素瘤,另一项是PD-L1阳性晚期非小细胞肺癌^[27-29]。

2.2.2 伞式试验或平台试验 伞试验和平台试验通常涉及具有多个试验目标的单一肿瘤类型,通常会有一个共享的对照组和多个试验组,每个组通常都富含生物标志物,并且根据患者的生物标志物状态招募患者并分配到队列中,目标是确定与生物标

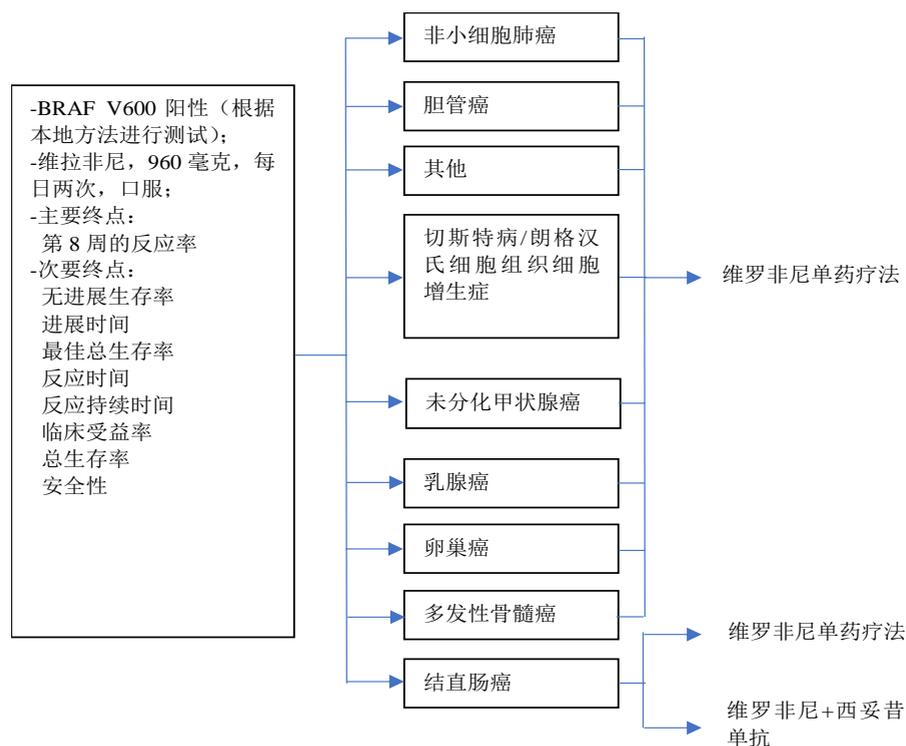


图1 维罗非尼在携带 BRAF V600 突变的非黑色素瘤癌症中的作用

Fig. 1 Vemurafenib in nonmelanoma cancers harboring BRAF V600 mutations

志物衍生亚群相匹配的新药或药物组合,然后将其转化为相对较小的III期临床试验。

与传统的临床试验相比,伞式试验和平台试验设计有3个主要优势:(1)在某些情况下,可以在多个试验治疗中使用共享的对照组,而不需要进行多个双臂研究。(2)这些设计的执行效率较高,可将新药引入现有的试验或移除没有显示出功效的药物,而无需进行单独的临床试验。(3)减少无效治疗,降低成本,并通过补充申请增加新的试验臂,而不是申请多个新的临床试验,从而减少监管负担。

伞式试验或平台试验有以下4个实例:(1)I-SPY2研究在新辅助治疗(即减少肿瘤负担的手术前治疗)背景下针对生物标志物识别的早期乳腺癌亚型的新治疗方法。(2)BATTLE-1根据是否存在大量生物标志物,将转移性化学难治性晚期鳞状NSCLC患者适应性随机分配至特定组,并评估8周疾病控制率作为主要终点。(3)Lung-MAP是一项II~III期主方案,涉及严格定义的晚期鳞状NSCLC。Lung-MAP结合了通用的生物标志物筛选平台,可将患者分类为遗传亚组,并设计为独立评估每种靶向疗法,见图2。(4)NCI-MATCH试验为复杂试验设计^[30],通过将多种肿瘤类型整合到一个单一的伞式研究中,将伞式研究的范例超越了

BATTLE和I-SPY2,见图3。

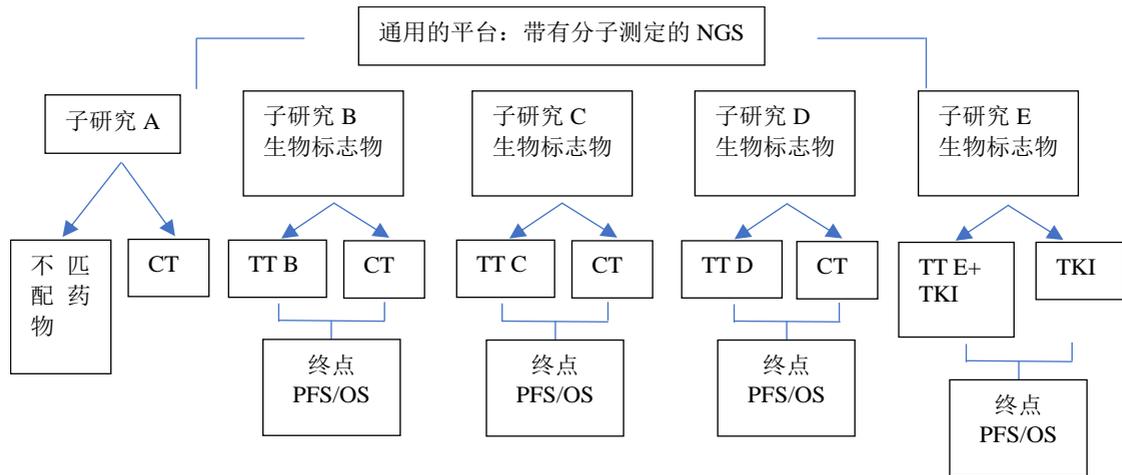
3 疫苗研发的混合设计(RCT+RWE)

混合设计(hybrid design)是指使用真实世界的证据(RWE)结合随机对照试验(RCT)进行临床试验的新方法,即将传统的随机对照试验与实用的设计方法(pragmatic design)相结合,以收集患者的真实数据。这种设计在保留随机化临床试验优势的同时,提供了真实的结局数据,同时有可能加速药品开发并降低数据收集和患者随访的成本。

由于某些疫苗可预防的疾病或感染的发病率较低,混合设计试验特别适用于疫苗的开发。疫苗的功效试验是一个很好的例子,它说明了混合设计可能在可行性、成本和物流方面带来的优势。为了证明新候选疫苗的功效,一项试验通常需要成千上万的参与者或很长的随访时间,以便观察所需的事件数量。传统的RCT将为产品开发带来巨大的财务成本,或者在物流上不可行。使用混合设计来跟踪长期的临床结局或通过常规的就诊和RWD改善了可行性,大大降低了成本,还可以缩短研究时间。下文介绍将此类混合设计整合到疫苗研发临床研究中的2个方案^[31]。

3.1 方案1

在基于生物标志物或替代终点的有条件批准



NGS-下一代DNA测序;OS-总生存率;PFS-无进展生存率;TT-靶向治疗;CT-化疗(多西他赛或吉西他滨);TKI-酪氨酸激酶抑制剂(厄洛替尼)
 NGS-next generation DNA sequencing; OS-overall survival; PFS-progression free survival; TT-targeted therapy; CT-chemotherapy (docetaxel or gemcitabine); TKI = tyrosine kinase inhibitor (erlotinib)

图2 Lung-MAP 试验在肺鳞癌患者中的应用

Fig. 2 Lung-MAP trial in patients with squamous cell carcinoma of lung

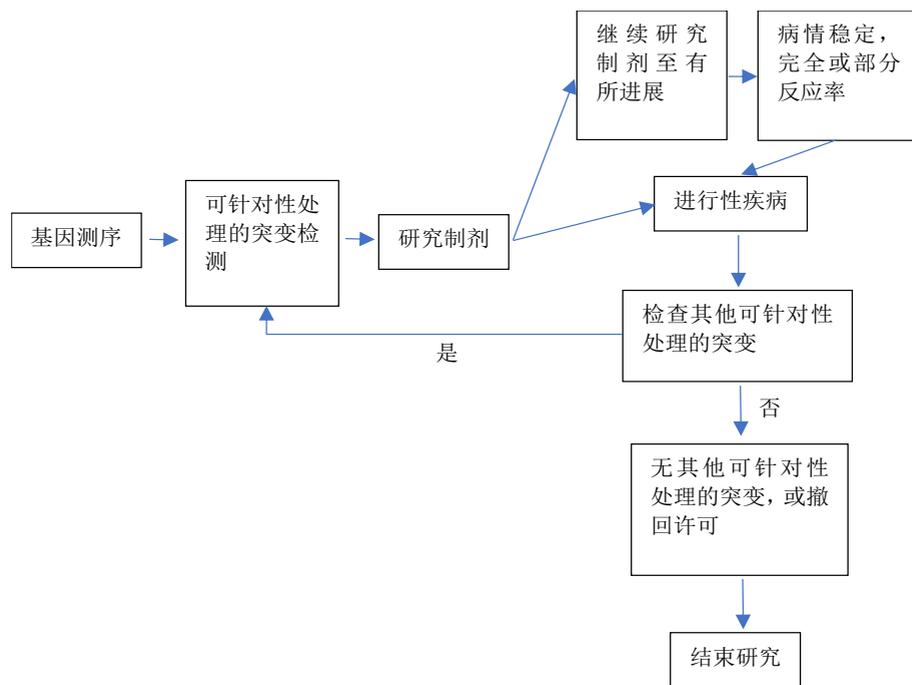


图3 美国国家癌症研究所匹配试验计划(NCI-MATCH)

Fig. 3 National Cancer Institute Match Trial Scheme (NCI-MATCH)

后,将传统RCT扩展到大型、混合临床/RWE 研究。如果有条件批准,则将RCT扩大为包括更大的研究人群,并通过RWD来源跟踪长期的临床结局。由于前期需要更多的资源,这种策略的风险更大,但如果新的研究产品与已获许可的产品非常相似,且研发人员对所开发药物的安全性和有效性有信心,则这种策略可能是合理的。方案一的主要流程见图4,实线框为实现的路径,虚线框为未实现的路径。

3.2 方案2

研发人员对两种或两种以上同等重要的临床结局感兴趣,但由于事件的稀缺性、影响的规模较小或需要较长时间的随访,因此通过传统的RCT收集其中一些结局是不切实际的。所有参与者均纳入混合临床/RWE研究。对罕见事件或效应量较小的临床结局进行随访,并通过常规的就诊收集临床结局;而在参与者亚组对具有较高事件率或效应量

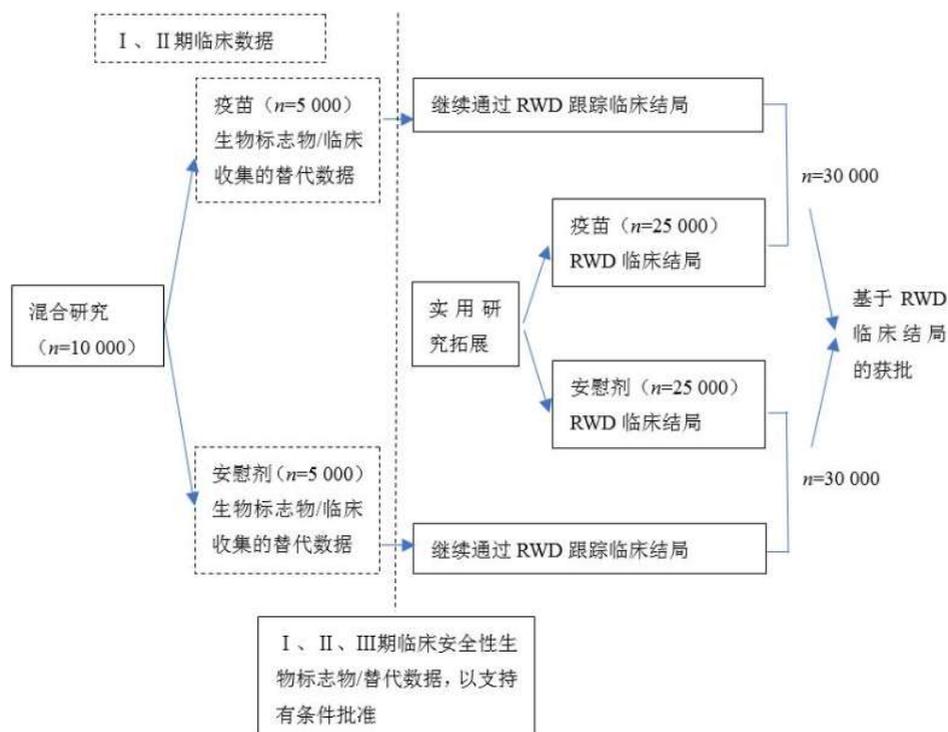


图4 方案1主要流程

Fig. 4 Main processes of scenario one

较大的临床结局进行随机随访(像传统RCT一样进行积极随访)。例如,在流感疫苗的功效试验中,观察流感病例的结局相对容易,而观察所需的肺炎病例数则需要很长的随访时间或大量样本,并且有统计学意义。潜在的监管途径是收集一小部分人群的流感病例,以获得初步批准,并在说明书上注明预防流感。将在RWD设置中收集所有研究人群的肺炎病例结局,以便随后对说明书进行扩展。方案2的主要流程见图5,其中HA为血凝

素(hemagglutinin)的缩写,NA为神经氨酸酶(neuraminidase)的缩写。

4 新型临床试验的挑战

2018年加速抗癌药物开发(AAADV)研讨会重点介绍了主方案所带来的挑战,并提供了应对这些挑战的策略^[32]。

4.1 监管机构的挑战

从监管的角度来看,这些新颖的试验设计提出了许多挑战。由于这些研究中发现的变化,需要及

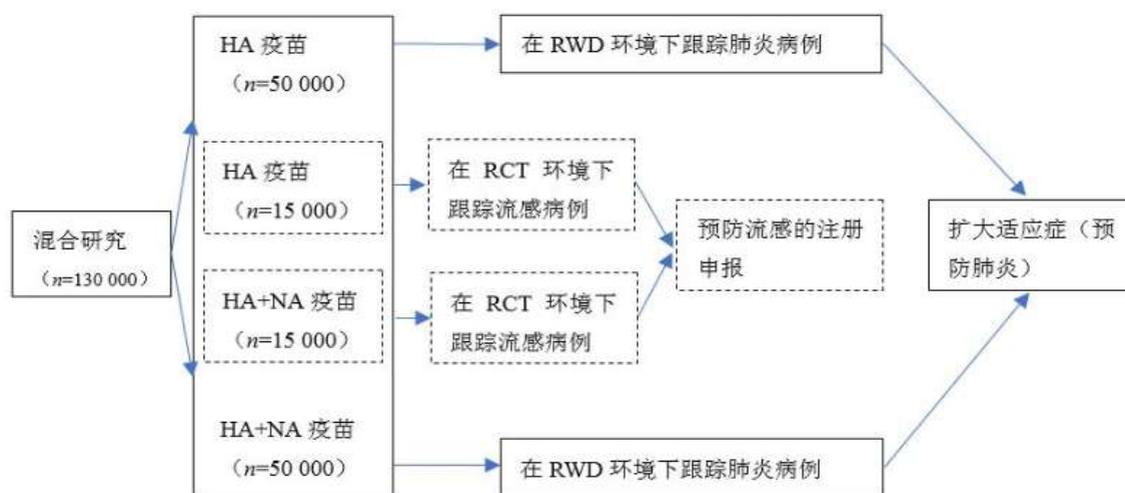


图5 方案2主要流程

Fig. 5 Main processes of scenario two

时向监管机构传递新的安全信息。信息传递面临挑战,存在未能提供足够知情同意的风险。随着规模的扩大和操作复杂性的增加,使患者了解出现的安全风险变得具有挑战性。因此,建议制定预定计划,以在出现毒性反应时更新患者的状况。表3列出了有关安全性、生物标志物和统计数据的FDA主要考虑事项。

4.2 研究人员的挑战

不断增加的试验复杂性给研究人员带来了巨大的挑战,包括大量的样本收集、多次委员会批准、更密集的患者监测、复杂的药物管理和多次方案修订。扩展队列为研究人员带来了额外的独特挑战,见表4。

4.3 机构审查委员会的挑战

机构审查委员会(Institutional Review Board, IRB)的主要任务是确保研究对象的安全,新颖的临床试验设计是IRB面临着独特的挑战:许多主方案的适应性和不断变化的设计产生了与知情同意书中描述的充分性和准确性有关的问题;由免疫疗法等新疗法引起的独特毒性和安全性问题等,见表5。

表3 FDA审查主方案时的主要考虑事项

Table 3 FDA major considerations when reviewing master protocols

考虑事项	FDA的建议
安全	-早期计划定期提交安全总结,比提交年度报告更频繁。 -补充方案中的安全报告。 -维护具有癌症治疗经验的医疗监护仪。 -建立独立的数据监控委员会。 -中心IRB使用。
生物标志物开发	-对体外诊断分析进行分析验证。 -对采样、采集处理、测试和分析程序的清晰说明。 -器械临床研究豁免(IDE)的研究风险确定 ^[53] 。 -尽早与FDA联系以获得风险评估(与30天IND提交同时)。
统计	-限制以反应率为主要终点的非随机研究的暴露。 -采用两阶段设计。 -收集大量数据用于新药申请性研究。 -使用普通对照组进行随机研究(即伞式研究)。 -避免进行交叉实验药物比较。 -包括无效性分析和样本量修改。

表4 主要研究人员面临的人扩展队列挑战

Table 4 Major investigator challenges with first in human expansion cohorts

扩展队列的挑战	研究人员的策略
早期的治疗扩展队列	-提倡转诊医生及时转诊。 -了解与标准治疗之间的竞争。
提供疾病管理专业知识	-在I期试验中确定具有疾病专业知识的特定研究人员。 -明确I期试验各研究人员的职责。
基因组(泛组织学)驱动的扩展队列	-确定适当的PI。 -根据预期发生率确定理想的转诊模式。 -优化转诊的基因组检测时间。
大型扩展队列的基础架构	-尽早确定合适的研究,以扩展到I期临床试验之外。 -确保对超出I期临床试验的研究进行适当的监督和数据管理。

表5 IRB在评估新型临床试验时面临的挑战

Table 5 Challenges faced by IRB when evaluating novel clinical trials

IRB议题	IRB的具体挑战
适应性方案	-在整个研究过程中,随着风险的发展,计划的修改会影响知情同意。 -需修改知情同意的频率。 -确保将患者风险最小化。
毒性	-难以衡量预期的严重毒性(例如CAR-T细胞因子释放)。
对I、II和III期临床试验的期望	-是否允许I期疗效目标。 -为达到既定目标,随机化分配II期和III期。
基因组驱动的纳入标准	-评估研究人员的资格。 -确保研究人员与其他疾病专家进行沟通和监督。

5 结语

21世纪,流行病将成为新常态,其带来的挑战是真实的,而且在不断变化。不能把流行病看作离散事件,而应看作有关联的周期性事件,并为之做好准备。本文介绍了治疗 COVID-19 的8个适应性临床试验,及1个平台试验,同时还列举了2个疫苗研发的混合设计方案。通过介绍新型临床试验设计的应用实例,为有效应对 COVID-19 疫情,及未来可能发生的流行病提供帮助,并为流行病的治疗药物和疫苗的临床试验设计提供参考策略。鼓励新型的临床试验设计,考虑如何将得到的数据添加到以往的试验中,并对未来流行病的试验产生影响。此外,疫苗接种是最有效的公共卫生干预措施之一,还应鼓励疫苗开发的新型研究策略。建议为未来可能发生的流行病制定药物研发计划,以进行适应性的、持续的、多地区的临床研究。

参考文献

- [1] FDA. Complex Innovative Trial Designs Pilot Program [EB/OL]. (2020-03-27) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/complex-innovative-trial-designs-pilot-program>.
- [2] FDA. Multiple Endpoints in Clinical Trials Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-01-12) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/media/102657/download>.
- [3] Nicole Lurie, Melanie Saville, Richard Hatchett, et al. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed [J/OL]. N Engl J Med, (2020-03-30) [2020-03-31]. <https://www.nejm.org/doi/metrics/10.1056/NEJMp2005630>.
- [4] FDA. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-11-29) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/media/78495/download>.
- [5] ICH. Final Concept Paper E20: Adaptive Clinical Trials [EB/OL]. (2019-11-07) [2020-03-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/E20_FinalConceptPaper_2019_1107_0.pdf.
- [6] Proschan M A, Dodd L E, Price D. Statistical considerations for a trial of ebola virus disease therapeutics [J]. Clin Trials, 2016, 13(1): 39-48.
- [7] PREVAIL II Writing Group. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection [J]. N Engl J Med, 2016, 375(15): 1448-1456.
- [8] Dodd L E, Proschan M A, Neuhaus J, et al. Design of a randomized controlled trial for Ebola virus disease medical countermeasures: PREVAIL II, the Ebola MCM study [J]. J Infect Dis, 2016, 213(12): 1906-1913.
- [9] Cooper B S, Boni M F, Pan-ngum W, et al. Evaluating clinical trial designs for investigational treatments of Ebola virus disease [J]. PLoS Med, 2015, 12(4): 1-14.
- [10] U.S. National Library of Medicine (NIH). ClinicalTrials.gov [EB/OL]. (2020-03-30) [2020-03-31]. <https://clinicaltrials.gov>.
- [11] FDA. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies To Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics: Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-10-01) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/media/120721/download>.
- [12] U.S. National Library of Medicine (NIH). Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP) [EB/OL]. (2020-03-30) [2020-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02735707?term=NCT02735707&draw=1&rank=1>.
- [13] Woodcock J, LaVange L M. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both [J]. N Engl J Med, 2017, 377(1): 62-70.
- [14] Heinrich M C, Joensuu H, Demetri G D, et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with Imatinib-Sensitive tyrosine kinases [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(9): 2717-2725.
- [15] Hyman D M, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations [J]. N Engl J Med, 2015; 373(8): 726-736.
- [16] Bethesda. NCI-MATCH Trial (Molecular Analysis for Therapy Choice) [EB/OL]. (2019-12-11) [2020-03-31]. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match>.
- [17] Kim E S, Herbst R S, Wistuba I I, et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer [J]. Cancer Discov, 2011, 1(1): 44-53.
- [18] Barker A D, Sigman C C, Kelloff G J, et al. I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy [J]. Clin Pharmacol Ther, 2009, 86(1): 97-100.
- [19] Esserman L J, Woodcock J. Accelerating identification and regulatory approval of investigational cancer drugs [J]. JAMA, 2011, 306(23): 2608-2609.
- [20] Berry S M, Connor J T, Lewis R J. The platform trial an efficient strategy for evaluating multiple treatments [J]. JAMA, 2015, 313(16): 1619-1620.
- [21] Herbst R S, Gandara D R, Hirsch F R, et al. Lung master protocol (Lung-MAP) -a biomarker-driven protocol for accelerating development of therapies for squamous cell

- lung cancer: SWOG S1400 [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7): 1514-1524.
- [22] Steuer C E, Papadimitrakopoulou V, Herbst Innovative R S, et al. Clinical trials: the Lung - MAP study [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(5): 488-491.
- [23] Diaz L, Marabelle A, Kim T W, et al. 386P Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl 5): 128-129.
- [24] FDA. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication [EB/OL]. (2017-05-30) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>.
- [25] Garon E B, Rizvi N A, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non - small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018-2028.
- [26] Robert C, Ribas A, Wolchok J D, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9948): 1109-1117.
- [27] Kang S P, Gergich K, Lubiniecki G M, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1388-1398.
- [28] Barone A, Hazarika M, Theoret M R, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5661-5665.
- [29] Chuk M K, Chang J T, Theoret M R, et al. FDA approval summary: accelerated approval of pembrolizumab for second-line treatment of metastatic melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5666-5670.
- [30] Abrams J, Conley B, Mooney M, et al. National Cancer Institute's Precision Medicine Initiatives for the New National Clinical Trials Network [J]. *Am Soc Clin Oncol Edu Book*, 2014, 34: 71-76.
- [31] Zhu M, Sridhar S, Hollingsworth R, et al. Hybrid clinical trials to generate real-world evidence: design considerations from a sponsor's perspective [J/OL]. *Contemp Clin Trial*, (2019-10-24) [2020-03-31]. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.105856>.
- [32] Cecchini M, Rubin E H, Blumenthal G M, et al. Challenges with novel clinical trial designs: master protocols [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2049-2057.
- [33] FDA. Investigational In Vitro Diagnostics in Oncology Trials: Streamlined Submission Process for Study Risk Determination Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-10-09) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/media/112605/download>.