

FDA提高临床试验人群多样性的指导原则介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 只有临床试验充分反映最有可能使用药物的人群, 才能获得药物上市后用人群不同亚群的临床安全有效使用的准确信息。然而目前许多临床试验的某些人群的代表性仍然不足。为改变这种状态, 美国食品药品监督管理局(FDA)于2020年11月发布了“提高临床试验人群的多样性——合格标准、纳入实践和试验设计供企业用指导原则”。该指导原则推荐了许多方法, 扩大临床试验参与者的合格标准、避免不必要地排除, 促进临床试验人群的多样性, 内容丰富、详实、切实可行。详细介绍该指导原则, 期待对我国积极开展这方面的工作有促进作用。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 临床试验人群; 合格标准; 多样性; 指导原则

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)06-1215-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.012

Introduction to FDA's guidance for enhancing diversity of clinical trial populations

XIAO Huilai

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

Abstract: Only when clinical trials fully reflect the populations most likely to use drugs, can we obtain accurate information about the clinical safe and effective use of drugs in different subgroups of drug users after marketing. However, certain groups continue to be underrepresented in many clinical trials at present. In order to change this situation, FDA issued *Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry* in November 2020. The Guidance recommend many methods to expand the eligibility criteria of clinical trial participants, avoid unnecessary exclusion, and promote the diversity of clinical trial populations. The content is extremely rich, detailed and practical. However. This paper introduces the guidance in detail, hoping to promote the work in this area in China.

Key words: FDA; clinical trial population; eligibility criteria; diversity; guidance

临床试验是新药批准的基石。如果临床试验能反映将要使用该药物人群的多样性, 则可获得用药人群不同亚群的临床安全有效使用的准确信息。反之, 临床试验缺乏多样性, 研究结果可出现偏差, 使获得的信息不精准。然而, 当前临床试验大多数未能代表最有可能使用该药物人群的多样性。因此, 临床试验扩大受试者入选范围, 使之更加符合候选药物的目标人群, 已经势在必行。

尽管过去数十年美国食品药品监督管理局(FDA)做出了许多努力, 但参与临床试验仍然面临挑战, 某些人群在许多临床试验中的代表性仍然

不足。为此, FDA于2020年11月发布了“提高临床试验人群的多样性——合格标准、纳入实践和试验设计供企业用指导原则”^[1]。其目的是为临床试验申请人提供增加临床试验中代表性不足人群招募的一些方法, 鼓励申请人扩大临床试验参与者的合格标准、避免不必要地将参与者排除在外。而我国目前尚没有类似的指导原则, 本文详细介绍该指导原则, 期待对我国积极开展这方面的工作有促进作用。

1 前言

过去数十年, FDA主要通过扩大合格标准, 促

收稿日期: 2021-03-12

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

进了纳入临床试验参与者的实践,使临床试验更好地反映最有可能使用该药物的人群(如果该药物被批准)。尽管做出了这些努力,参与临床试验的挑战仍然存在,在许多临床试验中某些人群代表性仍然不够。该指导原则建议,旨在支持新药申请或生物制品许可证申请(包括用于治疗严重和危及生命的疾病或有未满足医疗需求疾病的药物)的临床试验申请人可采取一些方法,以增加其临床试验代表性不足人群的纳入。

就该指导原则目的而言,合格标准(eligibility criteria)一词是指进入临床试验的必备条件,即参与者一定能或一定不能参与研究的特征(通常称为纳入和排除标准)。每项研究的合格标准都是确定的,通常包括有证据表明,参与者有正在治疗的疾病或状态(通常有规定的最短持续时间),规定的严重程度,并有特定的症状或体征,还可能包括年龄、性别、病史、当前健康状况等特征,是否存在某些基因型、血压或其他生理参数以及是否存在某些疾病。

该指导原则既考虑了研究人群的人口统计学特征[如,性别(sex)、种族、民族、年龄、居住地],也考虑了人群的非人口统计学特征(如,器官功能障碍患者、共病患者、残疾患者、体质量范围极端的患者以及患病率低的人群)。将具有广泛基线特征的参与者纳入研究,可以创建一个更准确地反映患者可能使用药物(如果药物获得批准)的研究人群,并允许评估这些特征对研究药物安全性和有效性的影响。就该指导原则而言,参与者(participant)一词是指目前参加临床试验的个人或可能参加临床试验的个人。

在发布该指导原则时,FDA正在履行《2017年FDA再授权法案》(FDARA)(21 U.S.C.360bbb注释)第610(a)(3)节的授权。根据FDARA的要求,该指导原则讨论:(1)扩大合格标准,避免临床试验不必要的排除;(2)制定合格标准并改进试验招募,以便在保持安全性和有效性标准的同时,纳入试验的参与者,将更好地反映药物获得批准后最可能使用该药物的人群;(3)将扩大合格标准的建议,应用于治疗罕见疾病或状态的药物临床试验。

2 扩大合格标准以提高纳入的多样性

合格标准的一个目的是排除那些不良事件的风险超过参与试验的个人潜在获益和了解预期结果很重要的人。FDA认为在必要时,某些排除是适当的,以帮助保护这些人。例如,在药物开发方案

的早期阶段,由于没有足够的信息说明如何调整这些患者的试验药物剂量,或这些患者是否更容易受到某些风险的影响,因此通常排除有不同程度的肾或肝损伤的患者。当没有足够的信息评估胎儿或婴儿的风险时,孕妇和哺乳期妇女也常常被排除^[2]。

某些伴随疾病的医学复杂患者或服用特殊药物的患者,也可能被排除在药物开发方案之外。这些患者可能更容易受到试验药物潜在毒性的影响,并可能经历与其基础状态或伴随治疗相关的不良事件(即受试者当前的用药与试验药物相互作用),这可能影响他们完成试验或满足所有试验责任的能力。

在药物开发方案期间,随着排泄和代谢途径以及药物-药物相互作用数据的获得,允许适当的剂量调整,应该减少与伴随药物或伴发病相关的排除。同样,随着产品安全性经历的增加,合格标准应扩大到包括更复杂医疗的参与者;任何遗留的排除应该是合理的。

FDA还认识到,随着时间的推移,一些合格标准已被普遍接受,或被用作各种试验的模板,但有时在没有强有力的临床或科学依据的情况下,将某些人群排除试验之外[例如,老年人、体质量处于极端的人、患有恶性肿瘤的人或某些感染的人(如艾滋病病毒)以及儿童]。如果不能合理通融,一些患者可能无法参加试验[例如,身体和(或)精神残疾的患者、非英语使用者、工作需要晚上或周末的时间的患者以及一些交通不便的老年患者]。不必要地排除这些参与者,可能导致在批准后使用试验药物的患者,无法发现有关使用试验药物的重要安全信息。因此,药物开发后期扩大III期人群的合格标准,可提高了解临床实践中可能使用该药物的患者群的治疗的受益风险状况的能力。

有关当前FDA和国际协调会议(ICH)关于扩大临床试验合格标准的政策倡议的更多信息,请见下文“6.1 扩大临床试验合格标准”。

2.1 包容性的试验实践

申请人应采取多种方法拓宽临床试验的合格标准,以确保研究人群更好地反映临床实践中可能使用该药物的患者群。FDA提供下列建议并鼓励申请人酌情考虑其他FDA建议^[3-5]:

2.1.1 临床试验方案应制定合理的排除标准 在制定临床试验方案时,应努力确保合格标准,满足具有代表性的药物研发人群样本的目标要求,并检查每个排除标准,以确定是否需要帮助确保试验参

与者的安全或实现研究目标。如果不需要,应考虑取消或修改标准,以扩大研究人群。例如,如果由于器官功能受损的参与者将面临不合理的风险而有必要排除时,则排除应以适当的器官功能障碍的具体措施为依据,这样不会导致不必要地排除功能障碍较轻的参与者。例如,如果对晚期心衰参与者存在不合理的风险,但较轻疾病参与者的入选是合适的,则排除标准应明确规定应排除的心衰参与者的人群[例如,纽约心脏病协会(NYHA)III和IV期]。

2.1.2 III期临床试验时注意修订II期临床试验采用的排除标准 应考虑是否可以取消或修改II期研究的排除标准(可能限制性很强,通常会转移到III期研究方案中),以便III期试验(与II期研究目的不同)避免对研究人群的不必要限制。尽管排除某些患者在特定情况下(如某些药物-药物或药物-疾病相互作用或对人群易受特定毒性伤害的担忧)可能在科学上或临床上是合理的,但在研究过程中,可根据其他完成的相关研究(如体外或体内药物-药物或药物-疾病相互作用研究)的数据删除或修改此类标准。在某些情况下,开发方案也可能包括对高风险人群的特定研究,这些研究是在具有与这些参与者合作的专业知识的场所进行(尽管在这种情况下,知情同意书应明确某些参与者风险增加,并且如果药物是针对高风险人群的,应考虑根据患者的需要进行试验设计)。

2.1.3 注意招募反映临床相关人群的参与者 申请人应招募反映临床相关人群年龄、性别、种族和民族特征的参与者^[6]。临床相关人群的参与和(或)数据分析不足,可导致产品说明书的医疗产品安全性和产品相关信息不足。这一目标可以通过下列途径实现:

(1)适当时,可将儿童和青少年纳入成人的确证性临床试验^[7-8]。

(2)将足够数量的妇女纳入临床试验,以便按性别(sex)进行分析,例如,通过避免根据性别不合理来排除和采取其他行动促进纳入^[9]。对于大多数药物,临床试验中应包括男性、女性代表,其数量应足以检出临床有意义的与性别相关的药物反应差异^[9]。

FDA承认sex和gender是不同的术语,sex被定义为生物概念,gender被定义为社会概念。sex是对生物的分类,一般按其生殖器官和染色体组决定的功能分为男性或女性;gender是1个人作为男性或

女性的自我表征,或者是社会机构根据个人的gender表征对该人做出的反应。gender植根于生物学,由环境和经验塑造。FDA了解到大多数临床试验参与者都是按自己确定的gender注册,对于许多参与者来说,sex和gender是一致的;就该指导原则而言,FDA假设sex和gender是一致的。FDA还承认对于一些临床试验参与者来说,sex和gender可能并不一致。对该问题的讨论不属于该指导原则的范围。

(3)将少数种族和民族纳入临床试验,并按种族和民族分析临床试验数据。在美国人群的种族和民族不同的亚群中,观察对医疗产品反应(如药动学、有效性或安全性)的差异^[6]。这些差异可能归因于内在因素(如遗传、代谢、药物消除)、外在因素(如饮食、环境暴露、社会文化问题),或这些因素之间的相互作用^[10]。分析种族和民族数据,可能有助于确定特定人群的信号^[10]。因此,FDA建议对于药物和生物制品,申请人应在II期临床试验会议结束前,制定1项纳入临床相关人群的计划^[6]。

2.2 试验设计和方法学方法

申请人应考虑各种试验设计和方法,以促进较广泛人群的入选。下面是考虑的方法示例。

2.2.1 应考虑描述临床开发早期不同人群代谢和消除的特点 这些人群可能代谢或消除药物不同(如老年人和肝或肾功能异常的参与者)。不同人群药物代谢和清除的早期特点将有助于避免以后的排除,一般来说,这将允许调整剂量,以优化不同人群的有效性和安全性。

2.2.2 使用适应性临床试验设计 适应性临床试验设计(adaptive clinical trial design)将允许在试验期间,当数据可用时,改变预设的试验设计,包括改变试验人群^[11]。如果对安全性有顾虑,适应性设计可以从1个狭窄的人群开始,并可以根据支持这样做的试验期中的安全性数据,扩展到更广泛的人群。适应性试验也可以在药物在某些人群中是否安全有效存在不确定性的情况下,提供更广泛的纳入人群,并进行期中分析,以便根据预先规定的反应标准,调整未来的纳入人群。

2.2.3 尽早考虑比较广泛的儿科开发方案 在某些情况下,按年龄顺序随机纳入儿科亚组,可能因为限制研究人群,而不必要地延迟儿童药物的开发。因此,基于年龄顺序的儿科研究的纳入(即先纳入年龄较大的儿科参与者,然后再纳入年龄较小的儿科参与者)应具有明确的科学依据(如,已知或

潜在的发育安全问题)^[12]。

2.2.4 应考虑妊娠妇女的药动学研究 如果有可能在充分保证安全的情况下继续参与试验并且如果参与者和胎儿继续参与试验的风险与预期收益和了解预期结果的重要性相关,应考虑包括药动学取样,以确定在试验期间怀孕的妇女的剂量。这可能提供有关妊娠期间和妊娠每个3个月期间(此时生理可发生显著变化)药物代谢的重要信息。

2.3 利用富集策略扩大试验合格标准

富集(enrichment)是试验设计策略,其中有针对性地包括某些人群,目的是更容易证明药物的效应(如果有的话)^[13]。该指导原则将富集定义为“前瞻性地使用任何患者特征,选择研究人群,在该人群中检测到药物效应(如果确实存在药物效应)的可能性,比在未选择人群中更大。”通过确保参与者具有特定的疾病严重程度、疾病亚群或遗传标记,富集可增加试验显示疗效的可能性(如果有的话)。预后型富集(prognostic enrichment)纳入更可能达到研究终点的参与者(如心血管结局试验中有心血管疾病危险因素参与者)或有较严重疾病的参与者,以减少显示疗效所需的试验规模。预测型富集(predictive enrichment)纳入具有特定特征的参与者(如遗传、病理生理学),使其更可能对干预做出反应。总的来说,富集不应导致排除人口统计学人群;即使富集,努力保持尽可能广泛和具有代表性的纳入标准也是重要的。

富集策略可提高试验测出试验药物疗效的能力;但是,有时最好包括合理的标志物阴性参与者样本,这些参与者患有疾病,但不符合富集标准,尤其是当(1)富集标志物测量的灵敏度和标志物阴性患者的敏感性存在不确定性,以及(2)预期在标志物阴性人群中大量使用(如对于很少有替代疗法的严重疾病)。除了基于富集的选择标准外,应避免不必要地使用前面描述的排除方法。

如前所述,即使是在富集试验中,包括较广泛的参与者群体也是有用的。这些参与者可能是次级疗效分析[可能有不同的疗效终点(如替代标志物)]的一部分。即使主要终点是基于疾病特定阶段的人群,也应考虑在整个疾病严重程度范围内招募参与者。这种方法允许研究利用富集帮助证明有效性,如果设计得当,还可以提供更广泛人群的一些有效性信息。

3 改进纳入人群的其他研究设计和实施

如前所述,除了狭窄的合格标准对参与的限制

之外,潜在的参与者在参加临床试验时,可能面临更多的挑战。要求参与者经常访问特定地点的试验,可增加参与者的负担,特别是老年人、儿童、需要交通或护理人员帮助的残疾和认知障碍者,或远离研究场所(如农村或偏远地区)的参与者。财务费用(如旅行、失业、受抚养人护理)也可能妨碍参与,而研究访问可能影响工作和(或)家庭和社区义务。此外,对于根据定期方案当前临床护理的个人(如患有多种慢性病的个人),额外的临床试验研究访视可能是心理、身体和经济上的负担,并阻碍入选。某些人群对临床研究的不信任也可影响入选^[14]。FDA、国家卫生研究院(NIH)和卫生和公众服务部(HHS)拥有大量资源,有助于进一步改进入选和扩大纳入标准的目标(见下文“6.2 提高临床试验入选率”)。

作为整个研究设计的一部分,申请人可通过考虑后勤和其他可能限制参与临床试验的参与者相关因素,提高注册参与者的多样性。下面是一些潜在方法的例子,FDA鼓励开发其他方法。

3.1 使试验参与者参与试验负担较少

3.1.1 为参与者提供便利的访视方式 在研究设计阶段,考虑可能出现的招募挑战,因为计划的访视时间表和难以到达试验地点(包括残疾人):将研究访视频率减少到适当监测安全性和有效性所需的频率,考虑访视窗口是否灵活,是否可以使用电子通信(如电话或移动电话、安全电子邮件、社交媒体平台)或数字健康技术工具代替现场访视,并为调查人员提供足够的实时数据^[15]。考虑使用移动医疗服务专业人员(如护士和抽血员),在参与者所在地访问他们,而不是要求参与者访问遥远的临床试验地点。

就该指导原则而言,上述“数字健康技术工具”是指检出和测量物理或化学特性并将其转换为电信号的传感器、装置或装置组件。数字健康技术工具通常能够将他们记录的信息从研究参与者传输到远程数据库(如动态血压监测仪)。

3.1.2 向参与者提供并告知财务报销事宜 在招募过程中,向参与者提供并告知与参与临床试验相关费用的财务报销(如差旅费和住宿费)。FDA不考虑报销往返临床试验现场的合理差旅费和相关费用(如机票、停车费和住宿费),以引起不当影响的问题^[16]。同样,可以考虑向参与者支付参与FDA认可的研究的费用,然而,参与付款可能引起伦理委员会(IRB)应解决的难题,如参与者应收到多少

钱,以及参与者应收到哪些付款(如他们的时间、不便、不适或其他一些考虑)^[16]。

3.2 采用提高包容性的纳入和保留做法

3.2.1 实施更具包容性的临床试验参与教育 为公众推广和教育实施更具包容性的策略,包括以患者为中心的研究纳入临床试验设计^[17]。企业、患者宣传团体、医学协会和其他利益相关者可以考虑合作,对参与者进行临床试验参与教育。直接与社区合作,满足参与者的需求,并让现场协调员、患者、患者倡导者和护理人员参与临床试验方案的设计,以确定方案的哪些要素可能会阻碍参与,以及如何优化研究设计以增加招募。患者可能对挑战和负担提出有价值的见解,并可能更愿意接受风险,以从参与过程中获得潜在利益或进一步了解某种疾病;但是,作为获得知情同意的一部分,必须在提供的文件中向参与者传达合理可预见的风险。

3.2.2 促进社区参与临床研究 考虑通过医学会、重点小组、社区咨询委员会、疾病登记处和社区参与性研究促进社区参与,后者在社区成员和领导的协助下促进临床研究的设计,以更有效地满足潜在参与者的需求。临床研究结束后,继续与社区保持联系,并分享临床试验更新,以继续加强与社区的双向关系。为临床调查人员和研究人员提供文化能力和熟练程度培训,有助于与参与者建立信任关系,为调查人员和研究人员提供如何与不同背景参与者接触的有用资源,有助于减少有偏见的沟通和行为实践,有助于避免在与参与者的互动中使用文化泛化和刻板印象。了解参与者如何选择是否参与临床试验,有助于申请人更有效地招募不愿意参与的参与者。

3.2.3 选择临床试验地点和医疗保健提供者时考虑方便少数民族 确保临床试验地点包括少数种族和民族患者以及土著居民较集中的地理位置,以及这些人群接受医疗保险的社区内的位置,因为将临床试验地点限制在选定的地理位置,可能限制注册不同试验人群的能力。在选择医疗保健提供者和研究协调员以协助临床试验招募时,应考虑多样性,因为参与者可能更喜欢具有相同文化背景的医疗保健提供者^[18]。

3.2.4 招募活动时间和地点利于不同人群的参与 通过经常举办招募活动,并设在晚上和周末,可使招募活动易于进行。应考虑在非临床但值得信赖的地点(如礼拜场所或社区中心)、社交商业场所(如理发店和美容院)和公共活动(如文化节、嘉

年华和游行)作为一种与不同人群和可能限制或没有互联网接入的人群联系的方式。

3.2.5 临床试验研究人员负责转移医疗记录 探讨促进临床试验地点之间医疗记录交换的协议,以便在参与者从一个地点转移到另一个地点时,获得参与者同意,让临床试验研究人员转移医疗记录,包括电子医疗记录,从而促进参与者的保留,因为参与者通常很难应对站点之间记录的收集和传输。

3.2.6 提供多语种的文件和工作人员 应考虑提供多种语言的试验资源和文件以及多种语言的研究人员和(或)口译员,以鼓励英语理解能力有限的个人参与和保留。

3.2.7 使用真实世界数据 考虑使用真实世界的的数据,通过使用索赔数据和电子健康记录(同时维护患者隐私,确保获得和维护患者对共享或访问电子健康记录中可识别数据的许可或同意),促进更有效地招募不同人群,确定潜在地点和参与者^[19]。

3.2.8 使用在线或社交媒体招募 考虑使用在线或社交媒体招募策略,以确定传统转诊中心无法访问的参与者。

3.2.9 使用“电子知情同意书”或个人互动的知情同意过程 考虑使用“电子知情同意书”,允许参与者远程阅读和签署必要的表格,而不是前往临床试验现场,同时确保所有潜在参与者(包括有识字问题的参与者),了解所有必要的信息^[20]。“电子知情同意书”是指使用电子系统和程序,这些系统和程序可采用多种电子媒体,包括文本、图形、音频、视频、播客、被动和交互式网站、生物识别装置和读卡器,以传递与研究有关的信息以及获取信息并记录知情同意书。

然而,互联网接入有限或没有互联网接入比例偏高的人群,可能受益于与调查人员的个人互动,更好地了解参与试验的风险和益处;对于这些人群,考虑在参与者更方便的地点进行同意过程和干预。

3.3 扩大准入

尽管已努力扩大纳入标准,但仍可能有不符合合格标准或因其他原因不能参加临床试验的患者。FDA的扩大准入规定提供了一种途径,当这些患者患有严重或立即危及生命的疾病或状态时,只要符合某些标准(包括没有类似的或令人满意的替代疗法),就有可能向他们提供试验药物治疗。扩大准入是指当主要目的是诊断、监测或治疗患者的疾病或状况,而不是获得通常从临床试验中获得的药物信息时,使用试验药物。然而,在某些有限的情况

下,扩大访问使用的数据可能为临床开发提供信息(如为后续研究确定患者)^[21]。

4 扩大合格标准并鼓励罕见病试验药物临床试验的招募

旨在治疗罕见病或状态的试验药物的临床试验,面临一系列独特的挑战。由于患者数量有限,最大限度地参与临床试验是成功完成和解释试验的关键。由于罕见病往往侵袭地理位置分散的小患者人群,且与疾病相关的旅行受限制,因此可能需要特别努力纳入和保留这些参与者,以确保广泛的患者人群具有代表性。

尽管某些策略,包括预测型和预后型富集,被用于提高罕见疾病临床试验的效率,但在更广泛人群中的疗效仍然令人感兴趣。因此,申请人应考虑下列的其他方法(以及另外适当的方法),以扩大旨在治疗罕见病的试验药物临床试验的临床试验合格标准,并提高罕见病参与者的注册率和保留率。

4.1 患者权益团体、专家和患者应尽早一起参与药物开发过程

应征求他们对试验设计的建议(包括试验方案),参与者将愿意参与和支持。对于一些罕见病,有积极的患者权益团体,坚定地致力于寻找新的治疗方法和支持临床试验。

4.2 将早期试验的参与者重新纳入后期随机试验

在研究罕见疾病治疗的有效性时,考虑将早期试验的参与者重新纳入后期随机试验。如果没有不合理的预期安全性问题,并且只要在I期接受的治疗预计不会改变病程,则应在医学上适当且科学合理的有限情况下可再纳入。传统上,如果参与者之前在早期试验中接触过该药物,他们通常被认为不符合III期试验的要求;然而,由于可用于罕见疾病试验的患者很少,重新纳入参与者可能是合理的,并且可能有助于在尽可能广泛的人群中,分析安全性和有效性。考虑这种方法的申请人应该检查选择偏倚的可能性,因为在早期阶段对药物耐受性较好、更有效的参与者可能被不成比例地选入III期试验,这可能有助于安全性研究结果,而这些结果并不代表将要使用的患者群(如果药物被批准的话)。在整个研究人群中观察到的安全性和耐受性概况以及在III期试验中再次入选的受试者的百分比(合起来),可能有助于告知选择偏倚在多大程度上可能有助于安全性和耐受性的总体评估。

4.3 确保所有研究参与者最终都能获得试验治疗

在早期研究后,提供一个开放性扩展研究(包

括更广泛的纳入标准),通过确保所有研究参与者(包括那些接受安慰剂治疗的患者),最终都能获得试验治疗,而鼓励参与。

5 结论

扩大合格标准和采用更具包容性的入选实践,可通过下列方式提高研究质量:确保研究人群更能代表药物获得批准后将使用该药物的人群;促进发现有关在批准后使用试验药物的患者使用试验药物的重要安全信息;提高对可能在临床实践中使用该药物的患者群中的III期人群在药物开发的后期阶段了解该疗法的益处-风险状况的能力。FDA鼓励申请人考虑该指南中概述的方法,并酌情制定其他方法。

本文1~5节相当于FDA该指导原则的正文,而下述第6节相当于FDA该指导原则的附件。

6 FDA为提高临床试验人群多样性所做的工作

FDA近年来在扩大临床试验合格标准、提高临床试验入选率方面做了许多实际工作,以提高临床试验人群多样。

6.1 扩大临床试验合格标准

FDA和ICH发布了一些针对人群的指导原则,以强调在临床试验中纳入广泛人群并避免不必要排除的重要性,包括以下4点。

6.1.1 纳入临床相关人群 2013年,FDA通过名为“审评管理规范:研究性新药申请的临床审评”的良好审评实践文件,广泛讨论了纳入标准。该指导原则指导临床审查人员审查研究性新药方案是否存在不合理的排除情况^[22]。

2014年,FDA发布了1项行动计划,名为“FDA行动计划,加强人口亚组数据的收集和可用性”(FDASIA行动计划),以响应2012年《食品和药品管理局安全与创新法案》(FDASIA)^[23]。FDASIA行动计划提出了鼓励更多临床试验参与的策略,包括与企业、其他联邦机构和利益相关者合作,提高临床试验的多样性^[23]。

2016年,在FDASIA行动计划的推动下,FDA发布了名为“临床试验中种族和民族数据的收集”的指导原则,鼓励申请人招募反映年龄、性别、种族、民族等临床相关人群人口统计学特征的参与者,并建议申请人向该机构提交1份计划,说明临床相关人群的纳入^[6]。

6.1.2 纳入老年人群 1989年11月,FDA发布了名为“可能用于老年人的药物研究指导原则”,供企业用,明确表示支持将老年人纳入临床试验^[24]。

1993年6月,在全球药品监管组织内,ICH发布了名为“E7支持特殊人群的研究:老年医学”的指导原则,不鼓励临床试验方案中任意的最大年龄要求,并鼓励纳入伴随疾病的参与者和接受伴随药物治疗的参与者,其中许多人通常是老年人^[25-26]。

2012年2月,ICH供企业用的指导原则(被FDA采用)阐明了ICH E7,并强调了将老年患者纳入临床试验的重要性,尤其是75岁或以上的患者^[26]。

2014年,在FDASIA行动计划中,FDA重申支持将老年患者纳入临床试验^[26]。

6.1.3 纳入孕妇 2016年,《21世纪治愈法案》第2041条要求成立专门针对孕妇和哺乳期妇女的研究工作组。该工作组负责向卫生和公众服务部部长提供咨询和指导,说明与查明和解决孕妇和哺乳期妇女安全有效治疗的知识和研究差距有关的联邦活动^[27]。

2018年4月,FDA发布了供企业用孕妇纳入临床试验的科学和伦理考虑的指导原则草案^[2]。

2019年5月,FDA发布了两份指导原则草案,为批准后妊娠安全性研究^[28]和临床哺乳期研究提供试验设计的建议^[29]。

6.1.4 纳入罕见疾病的参与者 2019年1月,FDA重新发布了罕见疾病药物开发科学考虑的指导原则草案,其中包括纳入标准和试验设计的建议^[30]。

6.2 提高临床试验入选率

下面是FDA、HHS和NIH为改进临床试验纳入实践所做努力的样本。

(1)FDA妇女健康办公室,为研究人员提供有关妇女参与临床试验的信息和资源,包括网络研讨会、视频、科学研讨会会议记录以及与其他相关资源的链接^[31]。妇女健康办公室还提供临床试验多样化妇女活动伙伴工具包(其中包括多语种的情况介绍)、海报以及社交媒体和电子邮件,可供医疗保健提供者或其他外展专业人员使用,以介绍妇女有关临床试验的信息^[32]。NIH还通过其妇女健康研究办公室的“健康包容性外展工具包:说明如何吸引、招募、保留妇女参与临床研究”网站^[33],鼓励妇女参与临床试验。

(2)FDA维护消费者更新网页,为消费者提供临床试验的一般信息,包括临床试验参与和知情同意的信息^[34]。

(3)FDA的少数民族健康和健康公平办公室,为少数种族和民族以及代表性不足的消费者提供了1个网页,其中包括临床试验多样性工具包、网络

研讨会、多语种情况介绍、视频以及相关资源的链接^[35]。

(4)HHS人类研究保护办公室,为公众提供临床试验的资源的信息。

7 结语

为了临床试验更好地反映最有可能使用该药物的人群,获得药物上市后用药人群不同亚群的临床安全有效使用的准确信息。改变许多临床试验中某些人群代表性仍然不足的现状,FDA在“提高临床试验人群的多样性-合格标准、纳入实践和试验设计供企业用指导原则”中,建议在下列3方面采取多种措施,提高临床试验人群的多样性:

7.1 扩大临床试验合格标准

扩大临床试验合格标准,避免不必要的排除,分为以下3点:(1)采取多种方法拓宽合格标准:包括制定合理的排除标准;III期临床试验取消或修改II期临床试验的排除标准;招募反映临床相关人群的参与者。(2)采用多种试验设计和方法,促进较广泛人群的入选:包括根据开发早期不同人群的代谢和消除特点,调整给药剂量;使用适应性临床试验设计;尽早考虑比较广泛的儿科开发方案;根据妊娠妇女的药动学特点,确定试验期间妊娠妇女的剂量。(3)利用富集策略扩大合格标准。

7.2 提高注册参与者的多样性

改进后勤和其他可能限制参与试验的相关因素,提高注册参与者的多样性,分为以下3点:(1)减少参与者的负担:包括为参与者提供便利的访视方式;向参与者提供相关费用的财务报销。(2)包容性的增加纳入和保留试验参与者:包括实施更具包容性的临床试验参与教育;促进社区参与临床研究;选择临床试验地点和医疗保健提供者时考虑方便少数民族;招聘活动时间和地点利于不同人群的参与;临床试验研究人员负责转移医疗记录;提供多语种的文件和工作人员;使用真实世界数据;使用在线或社交媒体招聘;使用“电子知情同意书”或个人互动的知情同意过程。(3)扩大临床试验准入,如患有严重或立即危及生命的疾病时,只要符合某些标准,就有可能向他们提供试验药物治疗。

7.3 扩大罕见病试验药物的合格标准

扩大治疗罕见病的试验药物的临床试验合格标准,分为以下3点:(1)患者权益团体、专家和该疾病患者应尽早一起参与药物开发过程;(2)将早期试验的参与者重新纳入后期随机试验;(3)确保所有研究参与者最终都能获得试验治疗。

我国虽然发布了一些有关提高临床试验的试验人群多样性的指导原则,如“药物临床试验适应性设计指导原则(征求意见稿)”^[36]、“药物临床试验富集策略与设计指导原则(征求意见稿)”^[37]。但目前还没有专门针对提高临床试验人群多样性的指导原则。本文详细介绍上述FDA的指导原则,期望对我国临床试验提高试验人群的多样性及其监管有启示。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-11-09)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/127712/download>.
- [2] FDA. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-04-09)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/112195/download>.
- [3] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with HIV, Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus Infections Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-07-10)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/121319/download>.
- [4] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-07-10)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/123745/download>.
- [5] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-07-10)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/121317/download>.
- [6] FDA. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [EB/OL]. (2016-10-26)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/75453/download>.
- [7] FDA. Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-03-13)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/113499/download>.
- [8] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Minimum Age Considerations for Inclusion of Pediatric Patients Guidance for Industry and IRBs [EB/OL]. (2020-07-13)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/121318/download>.
- [9] FDA. Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs Guidance for Industry [EB/OL]. (1993-07-22)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/71107/download>.
- [10] Huang S M, Temple R. Is this the drug or dose for you? Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review, and clinical practice [J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84(3): 287-294.
- [11] FDA. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-12-02)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/78495/download>.
- [12] ICH. E11(R1) Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-04-11)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/101398/download>.
- [13] FDA. Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-03-15)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/121320/download>.
- [14] FDA. Public Workshop: Evaluating Inclusion and Exclusion Criteria in Clinical Trials [EB/OL]. (2018-04-16)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/134754/download>.
- [15] FDA. Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-07-18)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/97567/download>.
- [16] FDA. Payment and Reimbursement to Research Subjects Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators [EB/OL]. (2018-01-25)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/payment-and-reimbursement-research-subjects>.
- [17] FDA. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders [EB/OL]. (2020-06)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/139088/download>.
- [18] FDA. Dialogues on Diversifying Clinical Trials: Successful Strategies for Engaging Women and Minorities in Clinical Trials [EB/OL]. (2011-09-22)[2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/84982/download>.
- [19] FDA. Framework for FDA's Real-World Evidence

- Program [EB/OL]. (2018-12) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
- [20] FDA. Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers Guidance for Institutional Review Boards, Investigators, and Sponsors [EB/OL]. (2016-12-15) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/116850/download>.
- [21] FDA. Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use — Questions and Answers Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-10) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/85675/download>.
- [22] FDA. Good Review Practice: Clinical Review of Investigational New Drug Applications [EB/OL]. (2013-12) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM377108>.
- [23] FDA. FDA Action Plan to Enhance the Collection and Availability of Demographic Subgroup Data [EB/OL]. (2014-08) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDASIA/UCM410474>.
- [24] FDA. Guideline for the Study of Drugs Likely to be Used in the Elderly [EB/OL]. (1989-11) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/71114/download>.
- [25] ICH. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics E7 [EB/OL]. (1993-06-24) [2021-03-03]. https://database.ich.org/sites/default/files/E7_Guideline.
- [26] ICH. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics — Questions & Answers [EB/OL]. (2012-02-21) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/78220/download>.
- [27] Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women Report to Secretary, Health and Human Services and Congress [EB/OL]. (2018-09) [2021-03-03]. https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/2018-09/PRGLAC_Report.pdf.
- [28] FDA. Postapproval Pregnancy Safety Studies Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-04-30) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/124746/download>.
- [29] FDA. Clinical Lactation Studies: Considerations for Study Design Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-05-01) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/124749/download>.
- [30] FDA. Rare Diseases: Draft Common Issues in Drug Development Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-02-01) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/media/119757/download>.
- [31] FDA. FDA Research, Policy and Workshops on Women in Clinical Trials [EB/OL]. (2019-06-06) [2021-03-03]. https://www.fda.gov/science-research/womens-health-research/fda-research-policy-and-workshops-women-clinical-trials/Tools_for_Researchers.
- [32] FDA. Women in Clinical Trials [EB/OL]. (2019-08-02) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/women-clinical-trials>.
- [33] NIH. NIH Inclusion Outreach Toolkit: How to Engage, Recruit, and Retain Women in Clinical Research [EB/OL]. [2021-03-03]. <https://orwh.od.nih.gov/toolkit>.
- [34] FDA. Inside Clinical Trials: Testing Medical Products in People [EB/OL]. (2014-11-06) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143531.htm>.
- [35] FDA. Racial and Ethnic Minorities in Clinical Trials [EB/OL]. (2020-10-22) [2021-03-03]. <https://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/MinorityHealth/ucm472295>.
- [36] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验适应性设计指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2020-05-13) [2021-03-03]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=1c8582c2a74ada5d>.
CDE NMDA. Guidelines for adaptive design of drug clinical trials (Exposure Draft) [EB/OL]. (2020-05-13) [2021-03-03]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=1c8582c2a74ada5d>.
- [37] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验富集策略与设计指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2020-08-27) [2021-03-03]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=9bd740de607c1bcf>.
CDE NMDA. Enrichment strategy and design guidelines for drug clinical trials (Exposure Draft) [EB/OL]. (2020-08-27) [2021-03-03]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=9bd740de607c1bcf>.

[责任编辑 李红珠]