

【审评规范】

FDA“新型冠状病毒肺炎：评价治疗或预防药物和生物制品的主方案”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: 正在兴起的主方案临床研究模式有加快药物开发、缩短开发时间等优点, 但实施起来也有一定难度。美国食品药品监督管理局(FDA)为了给治疗或预防新型冠状病毒肺炎(COVID-19)药物的主方案申请人排忧解难, 于2021年5月发布了“COVID-19: 评价治疗或预防药物和生物制品的主方案”技术指导原则, 对COVID-19药物主方案设计、实施和统计学提出了许多建议。详细介绍FDA的该指导原则, 希望对我国开展这方面的研究工作及其监管有益, 也对结合国情制定类似的指导原则有启示。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 新型冠状病毒肺炎; 药物; 主方案; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 08-1637-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.010

Introduction of FDA's COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance

XIAO Huilai

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

Abstract: The emerging master protocol clinical research model has the advantages of accelerating drug development and shortening the development time, but it is also difficult. To solve the difficulties of sponsors of master protocols of drugs for the treatment or prevention of COVID-19, American Food and Drug Administration (FDA) issued *COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance* in May 2021. It has put forward many suggestions on the design, conduct, and statistics of the master protocols of COVID-19 drugs. This paper introduces the FDA's guidance in detail. It is hoped that it will be helpful for China to carry out the research and supervision in this field, and also enlighten us to formulate similar guidance according to the national conditions.

Key words: FDA; COVID-19; drug; master protocol; guidance

主方案(master protocol)试验设计是指1个整体临床试验方案含有多个子方案,不同的子方案可同时检验1种药物对于多种疾病的临床效果,也可同时检验多种药物对于1种疾病的临床效果,或者同时检验多种药物对于多种疾病的临床效果^[1]。每个子方案可以是单臂试验,也可以是随机对照试验。如果有子方案是随机对照试验且病人群体相同,这些随机对照试验有可能共用1个对照组,也可能有各自的对照组。主方案试验也用来泛指由患

者特定特征(如疾病、组织学类型、分子标记物)为标志的临床试验。常见的主方案设计包括篮式试验(basket trial)、伞式试验(umbrella trial)和平台试验(platform trial)设计^[1]。“篮式设计旨在评估1种药物治疗具有同一种生物学特征的不同疾病类型的临床效果,每个子方案都针对1种或多种疾病类型。伞式设计旨在评估多种药物针对同一种疾病或生物标记物类型的靶向治疗的临床效果。平台设计旨在评估多种药物针对多种疾病的临床疗效。平

收稿日期: 2021-06-23

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

台试验通常会维持试验长期进行,并允许新的试验药物随时加入试验平台,同时,对照药物随着时间推移也可能发生变更。”^[1]。

“主方案的提出与实施是临床研究模式的1次重大变革,其灵活的设计模式可以应对不断更新的临床前沿知识,以更快速的方式为患者寻求和确定最有益的疗法。减少药物评价与开发的时间,加速药物监管部门对研究药物的批准”^[2]。

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2021年5月发布了“新型冠状病毒肺炎(COVID-19):评价治疗或预防药物和生物制品的主方案”供企业用的指导原则^[3]。该指导原则由FDA新药评价与研究中的新药办公室和生物统计学办公室、生物制品评价与研究中心和肿瘤研究中心共同编写,主要讨论了针对治疗或预防COVID-19药物的主方案设计、实施和统计学以及管理和程序并提出了建议,其目的是加速COVID-19药物的研究和开发。

我国目前尚没有类似的指导原则,本文详细介绍FDA该指导原则的主要内容,期望有助于我国采用主方案研究模式,加速研究和开发COVID-19药物并有益于这方面的监管。

1 指导原则的前言

FDA在保护美国免受新发传染病(包括COVID-19大流行)等威胁,发挥关键作用。FDA致力于提供及时的指导,以支持应对这种流行病的努力。

FDA发布该指导原则是对治疗或预防COVID-19药物评价的主方案的申请人提供建议。就该指导原则而言,所有提及的药物均包括人用药物和生物制品,除非另有规定。在该指导原则中,“主方案申请人”是指负责并发起主方案的个人或组织。在许多情况下,在主方案中选择评价的具体研究药物,也将在单独的研究性新药(investigational new drug, IND)申请中被评价。负责研究单独IND中评价的具体药物的申请人,被称为“个体研究药物申请人”。主方案申请人和个体研究药物申请人可能是、也可能不是同一实体。

鉴于COVID-19这一突发公共卫生事件,如2020年3月25日《联邦公报》中题为“2019年冠状病毒病相关指导文件的提供流程”的通知所述(见<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-25/pdf/2020-06222.pdf>),由于FDA认定公众事先参与该指导原则是不可行或不适当的[见《联邦食品、

药品和化妆品法》(FD&C Act)第701(h)(1)(C)节,《美国法典》第21卷第371(h)(1)(C)节和《美国联邦法规》第21卷第10.115(g)(2)节],因此该指导原则在未经公众事先评论的情况下实施。该指导文件正在立即执行,但有待根据该局的指导管理规范评论。

该指导原则在美国卫生和公众服务部(HHS)宣布的与COVID-19相关的突发公共卫生事件期间保持有效,包括部长根据《公共卫生服务法》[42 U.S.C.247d(a)(2)]第319(a)(2)节,做出的任何延期。然而,指导原则中所述的建议和程序,预计将更广泛地协助该局努力帮助申请人设计COVID-19主方案(包括在COVID-19突发公共卫生事件以外的情况),并反映该局目前对此问题的看法。因此,在该突发公共卫生事件结束后60天内,FDA拟根据收到的对该指导原则的评论和该局的实施经验,修订该指导原则,并以适当修改取代该指导原则。

该文件的内容不具有法律效力,不以任何方式约束公众,除非明确纳入合同。该文件旨在向公众阐明法律规定的现有要求。FDA指导文件包括该指导原则,应仅视为建议,除非引用具体的法规或法定要求。在FDA指导原则中,“should”一词的用法是指“建议”或“推荐”,而不是“必须”。

2 发布指导原则的背景

目前有新型冠状病毒引起的呼吸道疾病暴发。这种病毒被命名为“严重急性呼吸综合征冠状病毒2型”(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, “SARS-CoV-2”),它引起的疾病被命名为“2019年冠状病毒病”(“Coronavirus Disease 2019”, COVID-19;在中国被称之为“新型冠状病毒肺炎”)。2020年1月31日,美国卫生和公众服务部发布了与COVID-19相关的公共卫生紧急状态声明,自2020年1月27日起生效,并动员了美国卫生和公众服务部的各业务部门。此外,2020年3月13日,美国总统发布了针对COVID-19的国家紧急状态声明。

该指导原则描述了FDA目前对评价治疗或预防COVID-19药物的主方案申请人的建议。在该指导原则中,主方案被定义为设计有多个子研究的方案,这些子研究可能有不同的目标,并涉及在整个试验结构中对1种或多种疾病亚型中的1种或多种研究药物协调评价^[4]。主方案的类型包括伞式试验、平台试验和篮式试验^[5]。该指导原则主要侧重于伞式试验和平台试验,因为这些都与COVID-19

药物开发的现状特别相关。伞式试验同时评价1种疾病的多种疗法。平台试验以不间断的方式评价1种疾病的多种治疗方法,治疗方法根据决策算法进入或离开平台。

良好设计和实施主方案,可通过最大限度地利用研究工作获得的信息量,加速药物开发。与单独进行独立试验(stand-alone trial)相比,通过共享基础设施,进行伞式试验或平台试验可提高数据质量和效率,并且通过共享对照臂,可减少总体样本量。这些效率在突发公共卫生事件(如,当前的COVID-19大流行)时尤为重要,因为在这种情况下,迫切需要高效地开发治疗方法。FDA期望在解决当前COVID-19大流行以及未来可能发生的大流行所产生的公共卫生需求方面,主方案继续发挥重要作用。

该指导原则主要集中讨论主方案的设计、实施和统计学,这些主方案旨在发现或促进发现治疗或预防COVID-19药物的有效性的实质证据和充分暴露安全性特点。然而,该指导原则中的原则也可能适用于为治疗或预防COVID-19的药物,产生概念证明(proof of concept)或剂量范围数据的主方案。此外,该指导原则还为COVID-19药物主方案的申请人提供管理和程序建议。该指导原则旨在补充其他COVID-19指导原则^[6-11]。

申请人还应回顾“主方案:加速肿瘤药物和生物制品开发的高效临床试验设计策略”供企业用的指导原则草案^[4]。虽然并非针对COVID-19的,但肿瘤学主方案指导原则的一般原则,对COVID-19药物主方案也有帮助。

3 选择主方案的基本原则

所有研发治疗或预防COVID-19药物的申请人,在决定是否进行主方案或独立试验时应考虑下列3个基本原则。

3.1 主方案和独立试验各自的优点和局限性

主方案和独立试验各有优点和局限性。(1)主方案可通过最大化获得的信息量和利用基础设施,提高试验效率,从而加速药物开发。(2)主方案的潜在局限性包括其复杂性,这需要高度的预先规划和协调。(3)相比之下,独立试验可能更容易设计和实施;然而,通常可以解决的科学问题较少。

3.2 开发方案可包括主方案和独立试验

鉴于药物开发过程中需要生成不同类型数据(如概念证明、剂量范围、有效性的实质性证据、安全数据),开发方案可包括主方案和独立试

验。(1)对于开发方案中的所有试验,申请人应明确确定目标,以便选择适当的试验设计。(2)申请人应为评价剂量提供理由。这一理由可能需要测量适用的试验产品的生物活性(如恢复期血浆的中和抗体滴度)。(3)一般来说,主方案不打算首先进行人体研究。

3.3 开发COVID-19药物的主方案申请人,应尽早与FDA联系

考虑开发COVID-19药物的主方案申请人,应尽早与FDA联系,以确定这些方法的适当性。

4 试验设计和实施考虑的问题

评价治疗或预防COVID-19药物主方案的申请人,应考虑下列10个试验设计和实施问题。

4.1 主方案应包括适当的随机对照臂

在COVID-19情况下,由于时间变化而一些因素可发生变化。例如,标准治疗(包括背景治疗和支持治疗)、传播中的SARS-CoV-2、医疗资源的可用性或试验地点和地区的注册分布等因素的变化。在发生这些变化时,如果与没有同时随机化的参与者比较,存在很高的混淆可能性。在该指导原则中,参与者是指参加COVID-19预防或治疗试验的人。

4.2 主方案在实施变更前应得到FDA的同意

主方案申请人应在实施变更前寻求FDA的同意,例如,根据主方案评价的药物,作为背景治疗或作为对照组的一部分纳入试验的变更。1种药物可能被纳入对照组,但在不适当同时添加治疗的情况下(如作用机制相似),不能作为所有对照组的背景治疗。

4.3 设计应避免参与者被随机到不宜接受的药物组

对于评价多种药物的主方案,出于安全原因(如肾功能或肝功能减退),某些参与者可能不适合接受特定药物。在这些情况下,方案的设计应防止参与者被随机分配到他们不适合接受的药物。

4.4 应尽一切努力将盲法纳入试验

主方案申请人应尽一切努力将盲法纳入试验。申请人应考虑下列2种情况。(1)在安慰剂对照试验中,被研究药物有多种给药途径或不同的给药方案,盲法可通过下列任何1种方法实现:①多重模拟设计(如对于具有3个试验组的主方案,参与者将接受3个安慰剂或1个试验药物和2个安慰剂,可导致全盲)。②每种药物都有不同的盲法安慰剂对照组(如对于1个有3个试验组的主方案,参与者将接

受1种物质,随机分配给试验药物或其匹配的安慰剂)。在这种情况下,申请人可将参与者随机到特定干预的子方案(适合他们的子方案),然后再将他们随机到试验药物或与其匹配的安慰剂。试验药物和安慰剂的统计比较可包括适合被随机分配到药物组,但被随机分配到其他干预的安慰剂组的参与者。(2)在盲法不可行的试验中,FDA特别推荐客观终点(如全因死亡率)。

4.5 应与FDA讨论影响疾病不同方面的药物干预终点的选择

如果药物旨在影响疾病的不同方面(如抗凝血药、抗病毒药),则可能存在多个特定干预终点。鉴于试验设计、实施和分析中可能存在的额外复杂性,主方案申请人应与FDA讨论终点选择。

4.6 确定选择性安全性数据收集方法应考虑的因素

收集安全数据对正在评价用于COVID-19的新药以及改变用途的药物非常重要,因为改变用途药物的安全性在新人群中可能不同。然而,在某些情况下获得FDA同意,对具有良好安全性特征和低毒性药物的安全性数据收集的选择性方法可能是合适的^[6,12]。在确定选择性安全性数据收集是否合适时,应考虑以下4个因素:

(1)主方案类型和预期评价的药物可影响安全数据收集方法。例如,在具有共享对照臂和选择性安全性数据收集的主方案中,如果子方案中的新药需要收集额外的安全性数据(在主方案中不收集),则该结果的比较只能利用对照组中收集了适当安全性数据的参与者亚组。

(2)主方案申请人应提供支持选择性安全性数据方法的理由,同时考虑预期评价药物的安全性特点以及主方案在整个临床开发方案中充分描述安全性的作用。

(3)提醒主方案申请人,选择性安全数据收集,并非改变安全报告要求^[13-14]。

(4)在采用选择性安全性收集方法的试验中,如果收集的数据在不同的治疗组之间不同,申请人应在其基于风险的监测计划中解决这种差异的影响^[15]。这是因为当收集的数据在不同的治疗组之间不同时,数据收集错误的可能性增加。

4.7 必须确保受试者的权利、安全和福利以及数据的完整性

申请人必须充分负责,以确保参与临床试验受试者的权利、安全和福利,并确保提交给FDA的数

据的完整性。主方案增加的复杂性可能增加方案偏离的可能性,影响受试者的安全性和福利以及这些试验数据的完整性。因此,申请人应采取措施(如现场培训),以帮助减少在设计、实施和监测试验时出现临床显著方案偏离的可能性^[12]。

4.8 必须在试验前获得受试者的合法有效知情同意

在根据主方案让任何受试者参与临床研究之前,研究者必须获得受试者或受试者合法授权代表的合法有效知情同意。

4.9 中心伦理委员会

FDA建议采用中心伦理委员会审查主方案。

4.10 委托评估安全性和有效性

主方案申请人应委托1个独立的外部数据监督委员会或其他适当的独立实体,评估安全性和有效性^[6,16]。

5 统计因素

评价治疗或预防COVID-19药物的主方案申请人应考虑下列8个统计因素。

5.1 尽早与FDA讨论复杂适应性或贝叶斯设计

某些主方案可包含复杂适应性^[17]或贝叶斯(Bayesian)设计的建议。鉴于这些设计的额外复杂性以及对实施层面的综合评价通常需要模拟,FDA特别鼓励主方案的申请人尽早与FDA讨论这些计划。

5.2 应仅根据与同时随机的对照组参与者比较

主方案申请人应仅根据与同时随机的对照组参与者比较,做所述研究性药物的统计学分析。申请人考虑替代方法,应寻求FDA的同意。

5.3 应仅根据与符合该治疗组条件的对照组参与者比较

如果某些参与者在试验中仅符合某些治疗组的条件,则主方案申请人应仅根据与符合该治疗组条件的对照组参与者比较,做所述研究性药物的统计学分析。

5.4 如果总随机化比率发生变化,应说明不同随机化率的时间段

如果试验期间试验药物及其对照药物的总随机化比率发生变化,则试验药物与对照药物组之间的比较,应说明不同随机化率的时间段(如按时间段分层)。随机化率可能改变,比如说,如果新的研究药物随着时间的推移进入具有某些随机化方案的试验。例如,当第3种药物(C药)进入试验时,1个随机化方案可以将随机化比率从1:1:1(对照药:

A药:B药)变为2:1:1:1(对照药:A药:B药:C药)。

5.5 注意多个相关错误的可能性

在COVID-19的伞式试验或平台试验中,申请人无需对不同试验药物与对照组的多重比较进行多重调整,以确保控制总体家族I型错误率。然而,申请人应意识到多个相关错误发现的可能性,并且在评估支持药物有效性证据的说服力时,除了单个比较的 P 值之外,还必须考虑其他因素[例如,估计疗效的临床意义、试验设计和实施的质量、来自相关外部研究的信息以及根据主方案研究的其他药物的结果(如果可用和相关)]。

5.6 使用随机化比率,降低多个相关错误的风险

为了降低在多个试验药物的伞式试验或平台试验中,表现不佳或表现良好的对照组导致多个相关错误发现的风险,申请人可以考虑使用随机化比率,而不是平均分配,以使对照组的参与者比例更大。对于固定的总样本量,大比例的随机到对照臂也可增加总功效。

5.7 在对1种试验药物的结果分析和交流时,避免导致传播其他药物的信息

在某些情况下,传播1种试验药物的结果可能导致无意中传播试验中正在进行评价的其他药物的信息,可能影响试验的进行和完整性。例如,在事件驱动试验中,1种药物已达到最终分析目标事件数的事实,可能意味着仍在试验中的其他药物的事件较少。积累数据的知识可影响试验的过程和进行,以及试验申请人、研究人员和参与者的行为,其方式难以预测,也无法调整。因此,至关重要是,对1种试验药物的结果进行分析和交流时,不能导致无意中传播其他药物的信息。

5.8 应在统计分析方案中预先说明,将在伞式试验或平台试验中对研究药物进行比较

FDA不要求在伞式试验或平台试验中对研究药物进行比较,但这种比较可能有助于比较有效性研究和了解治疗指南。计划进行这些比较的主方案申请人,应在统计分析方案中预先说明。

6 管理和程序建议

评价治疗或预防COVID-19药物的主方案申请人,应考虑下列9个管理和程序建议。

6.1 召开研究前新药申请(pre-IND)会议

考虑提交主方案的申请人应要求,召开研究前新药申请(pre-IND)会议,讨论方案和提交细节。这些会议申请的附信,应明确说明“主方案会议申请(会议类型)”

6.2 IND主方案内容限制

IND主方案应仅包括主方案,并且主方案应仅在该IND下实施。

6.3 主方案IND之间的相互呼应

关于IND之间的相互呼应,申请人应考虑以下4个因素:

(1)主方案不应通过相互呼应并入其他IND。

(2)在主方案中评价的特定研究药物的IND,可以相互呼应该IND主方案的有限元素(如临床数据)。在许多情况下,在主方案中选择用于评价的特定研究药物也将在单独的IND中被评价。主方案申请人和具体研究药物申请人可能是或可能不是同一实体。

(3)IND主方案可参考在IND主方案中,待评价的具体研究药物的IND信息(如非临床研究结果、药品质量规格和临床数据),以支持这些具体研究药物的安全性。

(4)若要引用另一申请人的IND信息,必须提供该申请人授权这种引用的信函。

6.4 对主方案中拟评价药物的资料要求

主方案中拟评价的新研究药物(在该指导原则中,那些以前未开发的药物被称为新研究药物)应作为IND主方案的修正方案提交。主方案中拟评价的所有药物均应经过先前的人体临床试验,因此,应具有单独的IND文件。在极少数情况下,药物可能没有单独的IND(如仅在美国境外开发的药物),主方案申请人应咨询FDA。

6.5 主方案的修正程序

FDA建议关于主方案修正的程序如下:

(1)主方案申请人应在方案修订的附信上,清楚地标明“修订主方案的方案”

(2)主方案申请人应在开始变更前至少30 d,提交实质性影响主方案安全性、质量或范围的修正方案。例如,为了在主方案中添加新的具体试验药物,IND主方案申请人应至少在该方案那部分开始前30 d,提交修正方案。

(3)申请人应在提交任何可实质性影响主方案安全性、质量或范围的修正方案前至少48 h,通知监管项目管理人。

6.6 复习“主方案:加速抗肿瘤药物和生物制品开发的高效临床试验设计策略”指导原则附录的D图

FDA建议主方案申请人复习“主方案:加速抗肿瘤药物和生物制品开发的高效临床试验设计策略”供企业用指导原则草案附录中的D图。例如,

组织主方案的电子通用技术文件提交。

6.7 确保将FDA的信息和建议,传递给各个研究药物申请人

FDA建议主方案申请人确保将FDA的信息和建议,传递给各个研究药物申请人。

6.8 建立系统的方法向临床研究人员和FDA快速传递严重安全问题

主方案申请人应建立系统的方法,确保根据IND安全报告规定,向临床研究人员和FDA快速传递严重安全问题。这应包括快速实施修正方案过程,解决严重安全问题。

6.9 对安全报告的提交要求

关于安全报告,申请人应注意下列提交要求:

(1)所有临床研究人员必须向主方案申请人提交安全性报告。

(2)当申请人确定严重不良事件是非预期的,并且有合理的可能是药物引起的严重不良事件时(即有证据表明药物与不良事件之间存在因果关系),申请人必须向FDA和所有参与的研究者,提交安全性报告。另外,还要求申请人将发现或向申请人报告的任何新的药物观察结果,告知每位参与的研究者,特别是关于不良事件和安全使用的观察结果。

(3)FDA要求主方案申请人将初始安全性报告转发给相关的各个研究药物申请人,后者要及时审查这些信息。

各个研究药物申请人应审查报告,补充任何相关背景或其他信息,并向其研究药物的现行IND提交修改后的报告(如需要),作为后续安全性报告。后者参考主方案申请人提交的初始安全性报告。

7 结语

7.1 FDA该指导原则的主要建议

正在兴起的主方案临床研究模式有加快药物开发、缩短开发时间等优点,但实施起来也有一定难度。FDA为治疗或预防COVID-19药物的主方案申请人排忧解难,发布了“新型冠状病毒肺炎(COVID-19):评价治疗或预防药物和生物制品的主方案”技术指导原则,对COVID-19药物主方案设计、实施和统计学提出了许多建议,主要包括以下2方面。

(1)在试验设计和实施方面:主方案应包括适当的随机对照臂;应避免参与者被随机到不宜接受的药物组;应尽一切努力将盲法纳入试验;确定选择性安全性数据收集方法应考虑的因素;必须确保

受试者的权利、安全和福利以及数据的完整性;必须在试验前获得受试者知情同意;采用中心伦理委员会审查主方案;委托评估安全性和有效性以及主方案设计和实施中,必要时应咨询FDA并得到该机构的同意等。

(2)在统计学方面:尽早与FDA讨论复杂适应性或贝叶斯设计;应仅根据与同时随机的对照组参与者比较以及应仅根据与符合该治疗组条件的对照组参与者比较;如果总随机化比率发生变化,应说明不同随机化率的时间段;注意多个相关错误的可能性;在对1种试验药物的结果分析和交流时,避免导致传播其他药物的信息以及应在统计分析方案中预先说明,将在伞式试验或平台试验中对研究药物进行比较等。

7.2 FDA该指导原则对我国的积极影响

期待本文介绍的FDA指导原则对我国加速开发治疗或预防COVID-19药物和疫苗有以下3点积极的影响。

(1)对我国采用主方案临床研究开发治疗或预防COVID-19药物的申请人有直接参考价值:因为目前我国还没有与本文介绍的FDA指导原则类似的指导原则,因此如果采用主方案临床研究开发治疗或预防COVID-19药物,可直接参考FDA的该指导原则,同时对我国该方面的监管工作也有直接的参考价值。

(2)可作为我国制定针对开发治疗或预防COVID-19药物的主方案临床研究技术指导原则的参考:本文介绍的FDA指导原则可作为我国药品监管部门制定针对开发治疗或预防COVID-19药物的主方案临床研究技术指导原则的参考。

(3)建议进一步提升我国有关COVID-19药物和疫苗的技术指导原则:国家药品监督管理局药品审评中心在“2020年度审评报告”^[18]中指出,药品审评中心“一是探索建立研发审评联动工作机制。边研发、边提交、边审评,为新冠病毒疫苗研发争取到了宝贵时间,确保新冠病毒疫苗等研发走在世界前列。通过这种工作机制,大大缩短了审评时间。二是建立技术标准体系。针对新冠病毒的特点,及时制定新冠病毒疫苗、新冠肺炎治疗药物研发技术指导原则等28个技术文件,指导企业高标准研发,少走弯路,科学开展审评。”建议在此基础上,进一步总结实际经验,完善和提高这些技术指导原则(包括管理和程序的指导原则),使其不仅对目前抗击全球COVID-19大流行,而且对未来可能发生的其

他传染疾病的全球大流行,做出更大的贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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(试行) [EB/OL]. (2021-01-29)[2021-06-04]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=768744135afea3cc>.
CDE, NMPA. Guidance for Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs (Trial) [EB/OL]. (2021-01-29) [2021-06-04]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=768744135afea3cc>.
- [2] 于亚南, 杜培艳, 刘 骏, 等. 精准医学创新性临床试验设计"主方案"研究的概念、设计与案例 [J]. 中国新药杂志, 2020, 16(23): 2712-2717.
Yu Y N, Du P Y, Liu J, et al. The concept, design and cases of the "master protocol" study of innovative clinical trial design in precision medicine [J]. Chin J New Drugs, 2020, 16(23): 2712-2717.
- [3] FDA. COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-05-17) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/media/148739/download>.
- [4] 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) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/media/120721/download>.
- [5] 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.
- [6] FDA. Guidance for Industry COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention [EB/OL]. (2021-02-22) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/media/137926/download>.
- [7] FDA. Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 (Updated) [EB/OL]. (2021-05-25) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>.
- [8] FDA. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-06-30) [2021-06-30]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>.
- [9] FDA. Statistical Considerations for Clinical Trials During the COVID-19 Public Health Emergency Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-06-14) [2021-06-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/statistical-considerations-clinical-trials-during-covid-19-public-health-emergency-guidance-industry>.
- [10] FDA. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-02-11) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-covid-19-convalescent-plasma>.
- [11] FDA. COVID-19 Public Health Emergency: General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for COVID-19 Related Drugs and Biological Products Guidance for Industry and Investigators [EB/OL]. (2020-05-11) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-public-health-emergency-general-considerations-pre-ind-meeting-requests-covid-19-related>.
- [12] FDA. Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late-Stage Premarket and Postapproval Clinical Investigations Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-02-19) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/media/82664/download>.
- [13] FDA. Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies [EB/OL]. (2012-12-20) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/media/79394/download>.
- [14] FDA. Safety Assessment for IND Safety Reporting Guidance for Industry [EB/OL]. (2015-12-17) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/media/94879/download>.
- [15] FDA. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring [EB/OL]. (2013-08-07) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/media/116754/download>.
- [16] FDA. Guidance for Clinical Trial Sponsors Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees [EB/OL]. (2006-03-28) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/media/75398/download>.
- [17] FDA. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-12-02) [2021-06-04]. <https://www.fda.gov/media/78495/download>.
- [18] 国家药监局药品审中心. 2020年度审评报告 [EB/OL]. (2020-06-21) [2021-06-22]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=cb377a202489c901>.
CDE, NMPA. 2020 Annual Review Report [EB/OL]. (2020-06-21) [2021-06-21]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=cb377a202489c901>.

[责任编辑 李红珠]