

【审评规范】

FDA“药品和生物制品开发主方案供企业用的指导原则(草案)”介绍

辛晓娜, 萧惠来*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: 主方案是针对多个可能具有不同目标的子研究而设计的一个整体性的临床试验方案, 并涉及在整个试验框架下对一种或多种疾病或疾病亚型的一种或多种试验药物的协调评价。使用主方案进行良好设计和实施的试验, 可以通过最大限度地增加从试验中获得的信息量来加速药物开发。美国FDA在2023年12月发布了“药品和生物制品开发主方案供企业用的指导原则(草案)”, 旨在说明采用主方案设计的临床试验的设计、实施和分析的要求。详细介绍了该篇指导原则, 重点围绕为安全性和有效性提供实质性证据的随机伞式和平台试验, 讨论了主方案设计和分析的重要考虑因素, 并结合我国现行的指导原则要求, 从监管角度对采用主方案设计展开讨论, 以期促进主方案设计在我国的研究应用, 并指导监管实践。

关键词: 美国食品药品监督管理局(FDA); 主方案; 伞式试验; 平台试验; 篮式试验; 同期对照; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)07-1475-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.07.007

Introduction to FDA's "Master Protocols for Drug and Biological Product Development Guidance for Industry (Draft)"

XIN Xiaona, XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: Master protocol is a protocol designed with multiple substudies, which may have different objectives and involve coordinated efforts to evaluate one or more medical products in one or more diseases or disease subtypes within the overall study structure. A well-designed and conducted trials using master protocols can accelerate drug development by maximizing the amount of information obtained from the research effort. In December 2023, FDA issued the "Master Protocols for Drug and Biological Product Development Guidance for Industry (Draft)" to describe the requirements for the design, implementation and analysis of clinical trials using the master protocol. This paper introduces the guidance in detail, focusing on the random umbrella and platform design that provide substantial evidence for safety and effectiveness, and discusses the important considerations for the design and analysis of the master protocol. Combined with the requirements of the current guidance in China, the adoption of the master protocol design is discussed from the perspective of regulation, in order to promote the application of the master protocol in China and guide the regulatory practice.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); master protocol; umbrella trial; platform trial; basket trial; concurrent control; guidance

近年来,精准医学研究的发展将分子靶向药物(MTA)研发推到一个新阶段,如何科学设计和评估精准医学临床试验是MTA研发的关键。美国食品药品监督管理局(FDA)针对精准医学模式下的临床研究提出了一系列的创新临床试验设计,从先前的

富集设计、适应性设计到主方案(master protocol)设计,体现了FDA对使用新型临床试验设计方法的支持态度^[1]。我国国家药品监督管理局(NMPA)于2020—2021年发布的《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则(试行)》^[2]和《药物临床试验适应性设

收稿日期: 2024-05-28

第一作者: 辛晓娜,女,助理研究员,主要从事药品技术审评生物统计学审评工作。E-mail: xinxn@cde.org.cn

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

计指导原则(试行)》^[3]中,描述了主方案的定义和设计考虑,为业界开展主方案设计提供了实施思路。

传统的临床试验往往只针对特定的疾病、特定的药物来进行研发。主方案是针对多个可能具有不同目标的子研究而设计的一个整体性的临床试验方案,并涉及在整个试验框架下对一种或多种疾病或疾病亚型的一种或多种试验药物的协调评价。良好设计的主方案试验可以产生支持药物安全性和有效性评价的可靠数据,同时相较于单个独立试验,它可以通过最大限度地增加从试验中获得的信息量来提升药物研发效率^[4]。FDA最早将主方案设计应用在肿瘤领域,在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)药物的研发中主方案也曾发挥了重要作用,近年来在其他条件下的使用也有所增加。继2021年5月发布“COVID-19:评估治疗或预防药品和生物制品的主方案指导原则”、2022年3月发布“主方案:加快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”后,FDA在2023年12月发布了“药品和生物制品开发主方案供企业用的指导原则(草案)”^[5],将主方案设计从肿瘤领域扩展到其他适应证。

该指导原则旨在澄清对这些复杂试验的设计、实施和分析的要求。本文详细介绍该指导原则,以期促进主方案设计在我国的研究应用,并指导监管实践,加快药物的研发速度。

1 该指导原则的前言

该指导原则文件提供了对采用主方案进行试验设计和分析的建议,以及对提交支持监管审批文件的指导。

就该指导原则目的,FDA定义了下列术语:

(1)主方案:针对可能具有不同目标的多个子研究设计的方案,并涉及在整个研究框架下对一种或多种疾病或状态的一种或多种医疗产品的协调评价。

(2)子研究:在主方案中与单一疾病、状态或疾病亚型的单一医疗产品评价相关的信息和设计特征(如目标、设计、方法、统计学考虑)。

可以使用主方案的试验类型的示例包括:

(1)伞式试验:一项旨在同时评价多种医疗产品对单一疾病或状态的试验。

(2)平台试验:一项旨在以一种持续的方式评价用于疾病或状态的多种医疗产品的试验,在试验过程中,医疗产品可进入或离开平台。

(3)篮式试验:一项旨在评价用于多种疾病、状

态或疾病亚型的医疗产品的试验。

该指导原则中,“主方案申请人”(master protocol sponsor)是指负责并启动主方案的个人或组织。在许多情况下,在主方案试验中评价的单个药物也会在独立于主方案的单独的研究性新药申请(INDs)下进行评价。负责在单独IND下对单独药物开展研究进行评价的申请人称为“单独药物申请人”(individual drug sponsor)。主方案申请人和单独药物申请人可以是同一实体,也可以是不同实体。该指导原则在提供可能与主方案申请人和单独药物申请人相关的一般建议时,使用“申请人”(sponsor)一词。

该指导原则侧重讨论随机伞式和平台试验,旨在提供证明药物安全性和有效性的实质性证据。指导原则中所讨论的概念也可能有助于考虑早期或探索性伞式和平台试验,以及为满足上市后承诺或要求而进行的试验。鉴于必须考虑的试验设计和监管角度的特殊性,该指导原则中的建议和考虑因素,不适用于首次人体药物评价的主方案。因为主方案是在有限的患有严重肿瘤疾病的人群中评估药物,而针对这些人群目前没有令人满意的替代疗法。有关该议题的更多信息,请参阅“扩展队列:用于首次人体临床试验以加快肿瘤药物和生物制品开发供企业用的指导原则”(2022年3月)^[6]。

该指导原则中的考虑适用于多个治疗领域。对于肿瘤药物开发的主方案,还应参考“主方案:加快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”(2022年3月)^[7]。评价开发早期的细胞和基因治疗产品,还应参考“研究早期临床试验中细胞或基因治疗产品的多个版本供企业用的指导原则”(2022年11月)^[8]。

该文件不具有强制执行的法律效力。指导原则描述了FDA目前对某一主题的看法,除非引用了具体的监管或法定要求,否则仅应视为建议。在FDA指导原则中使用“should”一词,意味着建议或推荐,但不是必须。

2 该指导原则发布的背景

使用主方案进行良好设计和实施的试验,可以通过最大限度地增加从试验中获得的信息量来加速药物开发。与单独方案下的独立试验相比,主方案通过利用共享对照组和其他共享的方案元素(访视方案、测量程序),共享的基础设施(招募工作、临床研究网络、中央设施、中央随机化系统、数据管理系统)以及共享监督措施(试验指导委员会、数

据审查委员会),可能获得某些优势。这种优势可能使主方案特别适合于某些情况。例如,在受试者招募具有挑战性的情况下,主方案设计可能有用,因为相对于每种药物与安慰剂比较的多个试验的设计,将多种药物与共享安慰剂组比较,可减少安慰剂的受试者数量。

同时,主方案增加了复杂性的因素,这可能增加启动时间并可能带来设计上的挑战,例如确保治疗分配的充分的盲法(见“3.4”项)。此外,涉及多个利益相关方参与的主方案,将需要高度协调。申请人在决定是否适合采用主方案作为药物开发计划的一部分时,应仔细权衡这些考虑因素。

主方案可用于生成不同类型的数据,包括概念验证、剂量范围、有效性和安全性数据。申请人应考虑主方案在整个药物开发计划中的作用,因为这将影响其研究目的和设计。例如,主方案终点的选择可能有所不同,这取决于研究目的是快速筛选多种产品,以确定哪些产品将进入后期试验,还是用来证明有效性的实质性证据。与其他类型的试验一样,根据主方案进行的试验产生的数据是否足以作为证明有效性的实质性证据,将取决于试验的设计和实施及其结果的说服力^[9]。考虑到支持药物开发所需的不同类型的数据,包括主方案的开发计划,通常也还包括多个独立的试验。

3 设计与分析的考虑因素

FDA 该指导原则重点围绕为安全性和有效性提供实质性证据的随机伞式和平台试验,讨论了主方案设计和分析的重要考虑因素。

3.1 随机化

FDA 建议将受试者进行随机分组,接受正在评价的药物之一或对照,以消除治疗组之间在测量和未测量的预后因素方面的系统性不平衡,从而确保对药物的安全性和有效性的可靠推断。申请人应考虑使用随机化方案,相比每个单独的试验药物组,将更多的受试者分配到对照组,以增加既定的总样本量下,每种试验药物与对照组的比较的检验效能^[10]。需要注意的是,尽管优化检验效能的随机化比例,涉及分配更大的比例到对照组,但进入试验的受试者被分配到对照组的概率小于典型的1:1随机双臂对照试验的概率。这种不成比例的随机化也降低了表现不佳或高性能对照组导致多重相关错误的风险(见“3.6”项)。

随机化比例有可能在主方案的设置中发生变化。当试验药物随着时间的推移,进入或退出具有

某些固定随机化方案(即随机化比率不取决于平台试验的累积协变量或结果数据的方案)的平台试验时,可能会出现这种情况。例如,当第3种药物,即药物C,进入先前评价2个药物(药物A和药物B)的试验时,随机化方案可以将随机化比例从 $\sqrt{2}:1:1$ (对照:药物A:药物B)变为 $\sqrt{3}:1:1:1$ (对照:药物A:药物B:药物C)。如果试验药物相对于对照药的随机化比例发生改变,则试验药物和对照之间的比较,应考虑不同随机化比例的时间段。可能的方法是按时间段进行分层或按治疗分配的概率进行反向加权。

在受试者同时接受主方案评估下的多种药物中的一种以上治疗是合理的情况下,也可以考虑析因设计。例如,进入试验的受试者可以被随机分配到药物A或药物A的安慰剂,也可以被随机分配到药物B或药物B的安慰剂,使得一些受试者被分配接受药物A和药物B的组合。这种设计提供了关于联合使用药物的数据,但在许多情况下并不合适,例如假设当药物A和B在一起使用时,被认为是重复作用、拮抗作用或不安全。

某些情况下,主方案可能有必要利用药物特定的入排标准(例如,排除肾功能下降的受试者分配至含有肾毒性的试验药物)。在这些情况下,方案和随机化过程的设计,应防止受试者被随机分配到他们不适于接受的试验药物组,因为这可能危及受试者的安全性和随机比较的完整性(见“3.2”项)。

3.2 对照组

对照组的选择是包括主方案在内的任何试验的关键设计要素^[11]。该指导原则重点关注在设计中随机分配到内部对照组,而不是使用外部对照的主方案。虽然该指导原则中讨论的关于非同期对照数据使用的一些考虑也可能与外部对照数据的使用有关,但主方案中使用外部对照的具体考虑不在本文件的讨论范围内。有关使用外部对照的其他注意事项,请参阅“基于外部对照的试验药物和生物制品设计和实施的注意事项供企业用的指导原则草案”(2023年2月)^[12]。

平台试验中的一个重要考虑因素是一个给定研究药物的对照组的组成。平台试验允许产品试验药物以持续的方式进入和退出,因此在整个试验期间的对照组,包括了同期入组且可能被随机分配到给定药物组而已分配至对照组的受试者,以及非同期入组并且不可能被随机分配到给定药物组而已分配至对照组的受试者。例如,考虑一个平台试

验,试验最初将受试者随机分配到2个药物(药物A和药物B)中的一个或共享对照组。在以后的日历时间中,另外2个药物(药物C和药物D)进入平台。图1显示这样一个假设的平台试验,并描述了用于药物D评价的同期和非同期对照。

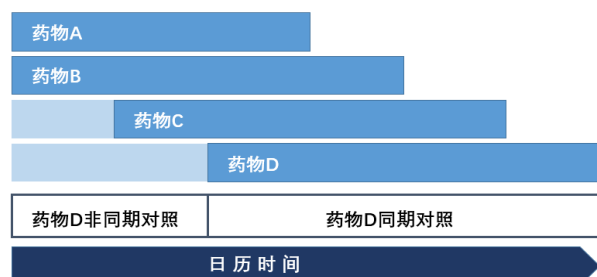


图1 在一个假设的平台试验中评价药物D的同期和非同期对照组数据示意图

Fig. 1 Schematic to illustrate concurrent and nonconcurrent control arm data for evaluating drug D in a hypothetical platform trial

在主方案中用于任何给定药物主要比较的对照组,通常应仅包括同期随机化的受试者(例如同期对照),而不应包括非同期随机化受试者。同期对照的使用,可保留随机比较的完整性,并通过避免组间已知和未知关键结果预后因素的系统差异,来确保对药物疗效的有效推断。药物和非同期对照之间的系统差异,可能是由受试者特征、试验实施或标准治疗随时间的变化引起的,尤其是对于长期运行的平台试验或快速变化的临床环境。进入试验的受试者的特征可能会随着时间的推移而变化,原因有很多。例如,一开始进入试验的受试者可能更有可能患有现有疾病和更差的预后,而后来进入试验的受试者则更可能患有新诊断疾病。在存在这种时间变化的情况下,即使试图解释分析中的潜在趋势,使用非同期对照数据,也可能导致治疗效果估计的偏倚,并改变I类和II类错误的概率^[13-14]。值得注意的是,即使对给定药物的比较仅使用同期对照数据,与独立试验相比,在平台试验中使用共享对照组,也可带来相当大的效率提高。

除了只包括同期的对照数据外,还必须确保对给定药物的主要分析只使用那些接受随机化并且可能分配到试验组而实际分配到对照药的受试者。例如,假设一种场景,主方案设计中考虑了某些药物特定的入排标准。用于药物比较的对照组应仅包括那些符合药物入排标准的受试者,这些受试者本可以随机分配到特定的试验组,但却同期被随机分配到了对照组。对于不符合特定

的入排标准且同期被随机到对照组的受试者不应纳入在分析中。

虽然使用同期对照组是支持最稳健结论的首选方法,但在极少数情况下,申请人可以证明使用非同期对照数据是合理的。由于对照组受试者的数量增加,使用非同期对照数据可以提高对治疗效果推断的精度。这可能与存在不同偏差-方差权衡的情况特别相关,例如早期探索性试验和具有可行性限制的罕见病试验,只要该方法能够得到科学证明。考虑在平台试验中使用非同期对照数据,以提供实质性的有效性证据的申请人,应在计划早期与FDA讨论采用这种方法的理由。相关的信息包括:仅依赖同期对照数据的可行性,可能影响处理比较的时间变化的可能性;可利用的非同期对照的数据量;非同期对照受试者的随机化时间与研究的试验药物随机化开始时间之间的预期日历时间间隔;以及旨在说明潜在的时间变化的统计方法及其基本假设。

在使用非同期对照数据可能合理的情况下,申请人应纳入解决潜在偏倚的方法。应在试验开始前做出使用非同期对照数据的决定,并与FDA达成一致,以避免出现申请人在看到理想结果后,建议使用非同期数据的情况(例如,表现不佳的对照组)。此外,主方案应确保试验设计和实施的方法统一,尤其是对于可能影响感兴趣结局的特征;并且应明确对已知的基线预后变量和基线后对结局有影响的变量(例如,合并用药)的收集。计划的主要分析应该包括减少因预后因素随时间变化而引起混杂的可能性的方法。例如,选项可以包括对日历时间和基线预后因素的函数校正;借用非同期对照数据量的动态方法(例如,使用贝叶斯分层模型)和(或)结合多个同期随机的治疗组之间比较的网络荟萃分析。在进行这样的分析时应描述分析的基本假设,并在不同的条件下(例如,存在时间偏移的情况)评价分析的操作特征。此外,应计划并进行敏感性分析,以了解非同期对照数据使用对治疗效果评价的影响。例如,这些可以包括仅基于同期对照数据和(或)相对于主要分析增加同期对照数据的权重(和减少非同期对照数据权重)的治疗效果的评估。

申请人应仔细考虑的另一情况是,何时将某个药物引入主方案试验,作为对照组的一部分或作为背景治疗是合适的。这种变化很复杂,因为它可能会影响各种设计和分析的考虑因素,比如,试验

药物与其他药物的主要比较是评价优效性还是非劣效,样本量计算,以及当变化发生时对于正在进行评价的变化药物的前后数据整合的考虑。因此,申请人在进行对照组或背景治疗任何这类变更之前,应征求FDA的同意。

3.3 知情同意

知情同意过程应覆盖受试者可随机分配到的试验的所有治疗组^[15]。一些知情同意的过程允许受试者在试验中进行随机化,即使受试者只同意参与所评估药物的某个子集;在这样的过程中,受试者就不应该有被随机分配到他们不同意的药物组的可能性。在平台试验中允许药物随时间的推移进入和离开试验,知情同意书应随时间的推移而进行修改,以反映当时正在评价的药物。

知情同意过程应在受试者随机化之前进行,并应避免针对特定子研究的知情同意。发生在受试者被随机分配到其中某项子研究后的知情同意,可能会导致受试者在各个子研究中具有不同的预后特征,从而引发对每个药物组与共享对照组(由来自不同子研究的对照受试者组成)的可比性的担忧。为了说明这一问题,设想一个有两种药物(药物A和药物B)的主方案,其中受试者同意作为主方案的一部分参与子研究的筛选并进行随机化,在随机化到该子研究后,进行特定子研究的知情同意过程;在获得特定子研究的知情同意后,受试者被随机分配到治疗药物或与其匹配的对照组。在这个过程中,如果同意参与药物A子研究的受试者与同意参与药物B子研究的受试者不同,则药物A与共享对照组(包括接受药物A对照或药物B对照的受试者)进行比较,可能导致不可比。

3.4 处理分配的盲法

盲法是什么临床试验的关键设计要素。一项受试者、研究者和申办方工作人员不知道治疗分配的双盲试验是避免偏倚的最佳方法^[16]。随着不同给药途径或给药方案的药物数量的增加,确保受试者和研究者对治疗分配完全盲态(即既不知道受试者被分配到哪个药物特定的子研究,也不知道受试者正在接受试验药物或对照药)变得更加复杂。尽管根据盲法的实施策略,可以实现不同程度的盲态,但所选择的方法是否能充分解决潜在的偏倚来源,将因情况而异并受到数个因素的影响,如试验设计选择(如终点选择)和药物开发所处的阶段。鉴于伞式试验和平台试验中与盲法相关的独特挑战,申请人应在计划早期与FDA讨论其提出的方

法。本节讨论了不同的盲法策略以及申请人在提出相应策略时应考虑的一些因素。

在安慰剂对照试验中,一种方法是多重模拟设计,受试者对其分配的治疗组,处于完全盲态。例如,在一个有3个药物的试验中,受试者可能接受3个安慰剂或1个药物加2个安慰剂。在这种设计中,受试者对于其可能接受的潜在的研究药物(即特定药物的子研究)以及受试者是接受研究药物还是安慰剂,都处于完全盲态。一个能够达到完全盲态的策略,对减少潜在偏倚最有效。

另一种方法是对每种药物使用不同的盲态的安慰剂对照,其中受试者知道其被分配在哪个特定药物的子研究,但不知道他们是接受给定的试验药物还是与其匹配的安慰剂(即部分盲法)。在这种情况下,受试者可以首先被随机分配到一个他们有资格参加的特定药物子研究中,然后再随机分配到该药物或与其匹配的安慰剂中。

在阳性对照试验中,可以通过多重模拟的设计来实施盲法,以实现完全盲法;或在必要时对每个子研究采用双模拟的措施,以实现受试者是否正在接受试验药物或阳性对照药的部分盲法。对于部分盲法,受试者可以首先被随机分组到一个特定药物的子研究中(在他们有资格参加的子研究中选择),然后再被随机分配到:(1)该药物+与阳性对照药相匹配的安慰剂或(2)与该药物相匹配的安慰剂+阳性对照药。

随着主方案评估的药物数量的增加,使用部分盲法策略可能既合适又更可行。然而,如果一个药物的主要分析是基于与受试者接受不同匹配对照的共享对照组的比较,那么考虑这一策略是否充分解决了其所关注的主要结果的潜在偏倚来源是至关重要的。采用这一策略可减少由于知道受试者是正在接受试验药物还是对照药而产生的潜在偏倚。然而,如果关注的主要结果可能受到不同给药途径和(或)给药方案的影响,或者受到已获知被分配的特定药物的子研究的信息的影响,那么仍然存在偏倚的可能性。在使用共享对照组和部分盲法作为主要分析的试验中,可以再进行接受每一种药物的受试者与仅接受与其匹配对照的受试者之间比较的敏感性分析。这种分析保留了随机和完全盲法比较的完整性,但可能不够有力。

如果对使用部分盲法策略存在担忧,FDA建议使用多重模拟设计,以达到完全盲法,或者使用仅基于与特定药物相匹配对照的受试者之间的比较

作为主要分析。另一种选择是限制主方案设计仅用于评价具有相同给药途径和给药方案的产品。

最后一种选择是使用开放设计。只有在极少数情况下,才是合理的并可被视为是一项充分且良好对照的试验。例如,在盲法实施非常不切实际的前提下,如果终点既客观又不太可能受到支持治疗或受试者行为差异的影响,而这些差异是由于知道治疗分配而产生的。申请人在考虑采用这种设计之前,应咨询FDA。

3.5 适应性设计

主方案通常包括适应性设计元素,如可能因药物有效性或无效性而导致子研究停止受试者招募,或修改样本量和(或)调整随机化比例的中期分析。2019年11月发布的“药物和生物制品临床试验适应性设计供企业用的指导原则”^[17]中讨论的重要原则通常适用于主方案的适应性设计。然而,将适应性设计元素结合到主方案中,可能会带来一些特殊的挑战。例如,在伞式试验或平台试验中,基于盲态汇总数据的中期分析结果来重新估计所需的样本量,以确保有足够的效能来检测到疗效。根据该药物和共享对照组的汇总数据,分别对每个特定药物的子研究单独进行分析,可能会导致有关药物比较疗效的信息传播,特别是如果这些药物大约在同一时间进入试验。相比之下,基于所有试验药物组和对照组的汇总数据进行分析,可以更好地保护中期结果的机密性,但这种方法可能无法准确估计所需的样本量,以确保有足够的检验效能来评估每种药物。

3.6 多重性

主方案涉及主要终点的多重比较;然而,FDA通常不建议使用多重性调整来强控制伞式试验或平台试验中不同药物与对照进行多重比较时出现至少1次I类错误的概率。不同药物与对照的这种比较符合不同的临床目的,这些目的通常可能在多个独立的临床试验中进行评价,而不需要调整试验的多重性。设想一个正在评估3种药物的示例环境,在3种药物均无效的全局无效假设下,对试验的分析可能导致对任何药物、1种药物、2种药物或3种药物的疗效得出错误结论,I类错误数量的概率分布指的是上述这些结果中每一个的概率。此外,尽管I类错误数量的概率分布因多种药物是在独立试验中评价还是在具有共享对照组的单一试验(即平台试验或伞式试验)中评价而有所不同^[18],但由于预期的线性关系(期望线性是指无论随机变量是

独立的还是依赖的,随机变量之和的期望值等于其单个期望值之和的性质),这两种情况下的I类错误的预期总数是相同的。另外,由于平台试验或伞式试验中不同药物的假设检验统计数据之间的相关性,至少犯一次I类错误的总体概率低于独立试验中进行单独比较时的概率。然而,同样的相关性也可能导致出现多个I类错误的概率增加^[19]。因此,在评价拟定的设计和分析计划以及评价结果的说服力时,都应该考虑I类错误数量的概率分布。例如,如“3.1”项所述,可以考虑使用除平均分配之外的随机化比例,使对照组具有更大比例的受试者,以减少多个相关错误发现的机会(并优化检验效能)。

可能有一些例外情况,对于处理多重性问题有不同建议,特别是在伞式试验或平台试验下评价的多个产品非常密切相关时。例如,在评价同一药物的多个剂量、给药方法或不同剂型时,控制I类错误概率通常很重要,因为这种比较代表了关于同一分子实体的密切相关的问题。对固定复方药物产品的评价也有其特殊的考虑,例如期望试验能够证明每个组分的贡献,以满足FDA关于人用固定复方处方药物的法规要求。

此外,虽然FDA一般不建议在不同药物与对照的比较中控制多重性,但与其他非伞式或平台设计的试验一样,控制每个单独药物的其他多重性来源(例如,多个终点)中的总I类错误率是十分重要的^[20]。在评估药物有效性证据时,除了单个试验(如伞式试验或平台试验的子研究)中假设检验结果,还有其他的重要因素(如终点和估计治疗效果的临床相关性、设计和实施的质量、*P*值的大小以及相关外部研究的信息)^[21]。

3.7 药物之间的比较

在评价多个药物的伞式试验或平台试验中,试验的主要终点是评价每个药物与对照组相比的有效性和安全性;然而,可能也会关注药物间的相互比较。虽然FDA不要求这类比较,但它们可能有助于比较疗效研究和为治疗指南提供信息。申请人计划进行这些比较的,应在统计分析计划中预先规定。

此外,申请人应考虑比较中可能的非传递性。即使所有比较都是基于相同的同期随机对照,并且药物同时进入研究,某些分析也可能导致违反直觉的非传递的结果。例如,可能存在药物A优于药物B、药物B优于药物C、药物C优于药物A的情况^[22]。

非传递性使得利用分析结果对治疗组排序变得具有挑战性,并且可能发生在适合每次成对比较的Wilcoxon秩检验、对数秩检验或比例优势或Cox回归中。当治疗组的结果分布不能随机排序(例如,交叉生存曲线)时,就会出现非传递性。它通常不会出现在群体层面的汇总测量中,如二分类终点的反应率比较、平均值比较、分位数(如中位数)比较,或基于首先将每组中的结果分布减少到单个数字的其他汇总测量的比较。

3.8 安全性

开发计划可能包括主方案设计和独立试验。单个药物的开发计划,在提交上市申请时需要提供足够的安全性数据,以证明该药物是安全的、对特定适应症的获益是大于风险的^[23]。主方案的数据可以被视为是整体安全性数据库和获益-风险评估的一部分,但可能需要其他来源的数据来支持批准。应与相关审评部门讨论安全性数据库的规模和持续时间以及评价安全性的方法,包括使用标准不良事件定义、毒性分级和数据收集,以便进行综合的安全性分析。FDA鼓励进行这些讨论,因为一个开发计划的安全性和获益-风险考虑是药物和疾病所特有的^[24]。

主方案的类型和预期要评价的药物将影响安全性数据收集的方法。例如,一些安全性结果(例如注射部位反应)可能因给药途径和(或)给药方案而异。在这种情况下,分析给定药物的这些特有安全性结果时,只使用采用匹配的给药途径和(或)给药方案的安慰剂对照的受试者数据是合适的。如果这种分析不足以评价这些安全性结果,申请人可能需要考虑多重模拟、完全盲法(见“3.4”项)或对每个匹配对照进行更大分配比例的设计,还可能需要提供主方案之外的额外研究数据。

在药物的安全性已经明确的情况下,申请人可能希望采用选择性收集安全性数据的方法^[25]。在对共享对照组的部分但不是所有药物的选择性安全性数据收集的主方案中(例如,治疗分配的部分盲法),给定药物的比较应仅利用对照组中计划收集适当安全性数据的受试者子集。此外,如果某些治疗组之间的安全数据收集策略不同(例如,各子研究之间不同),鉴于数据收集错误的可能性增加,申请人应在其基于风险的监测计划中,解决这类差异的影响^[26-27]。

4 关于试验监督、数据共享和信息传播的考虑

使用共享监督委员会可减少对资源的需求,并

使根据主方案进行的试验的各个方面标准化。监督委员可确保对受试者的保护,并促进试验的完整性。FDA建议设立一个中心伦理委员会(institutional review board, IRB)来审查主方案、知情同意书和其他试验监查相关的文件。FDA还建议申请人任命一个独立的外部数据监查委员会(data monitoring committee, DMC)或其他适当的独立实体,来监督累积的安全性和有效性数据^[28]。根据试验设计,申请人可决定设立一个终点评估或裁决委员会,来审查试验中重要有效性和(或)安全性终点的数据。

正在进行的主方案试验信息的无意传播可能对试验完整性带来风险。例如,在事件驱动的伞式试验或平台试验中,多种药物同时进入研究,一种药物与对照的比较达到了最终分析的目标事件数,这可能意味着仍在试验中的其他药物的事件较少。如果终点代表的是至发生不良结果的时间(例如,至死亡时间),并且试验报告的第一个药物优于对照,这可能表明仍在试验进行中其他的药物也优于对照,因为其出现不良结果的事件更少。相反,如果终点代表的是至出现良好结果(如恢复)的时间并且试验报告第一个药物无效,这可能表明仍在试验进行中其他药物也无效,因为其出现的良好结果事件更少。这种信息传播可能影响招募、依从性、受试者保留或交叉转组,从而潜在地影响试验的进行和完整性。另一个例子是,设想这样一种情况,在伞式试验或平台试验中报告一个药物的揭盲比较结果,而另一个药物仍在评价中。如果使用共享对照组,除了第一种药物报告的比较结果外,了解仍在试验中的药物的盲态汇总数据(即在研究药物组和共享对照组之间汇总),可能导致仍在评价的药物的比较结果的部分揭盲。因此,如果要报告具有重叠对照组的其他药物的结果,那么限制对这些汇总数据的访问很重要。

一般来说,DMC和研究团队应仔细考虑数据访问计划,以及如何最好地计划分析和交流单个药物的结果,而不导致无意中传播其他药物的信息。申请人应在设计阶段提出并与FDA讨论保持试验完整性的步骤。

FDA还建议申请人考虑签订数据共享协议,以允许药物间信息的利用。根据主方案评估的其他药物的可用数据,可以增加与特定药物评估相关的信息。例如,利用具有相似作用机制的多种相关药物的信息,可以提高对该机制相关的特定类型不

不良反应的理解。此外,可用的数据能够实现不同药物之间比较(见“3.7”项)。

然而,利用仍在进行评价的其他药物的数据需要在一定程度上获得揭盲的中期结果。这种对揭盲数据的访问,有可能对试验进行产生负面影响(例如,招募、依从性或受试者保留);因此,这类方法只能与谨慎的数据访问计划结合使用,以保持试验的完整性。数据访问计划应包括尽最大可能限制那些能够获得主方案中仍在进行中的药物的揭盲中期结果的步骤。在某些情况下,试验完整性的风险可能超过利用其他药物数据的潜在优势。

5 支持监管审查的考虑

本指导原则的该章节提供了向FDA提交的旨在有助于证明安全性和有效性的实质性证据的伞式试验和平台试验文件的监管考虑和建议。与独立试验的方案相比,考虑到其他利益相关者的参与、频繁变更方案的可能性以及文件数量,主方案的监管考虑因素更加复杂。由于这些复杂性,每个主方案都应作为新的IND,提交给FDA。

5.1 IND的一般考虑

主方案申请人在提交主方案IND时,应遵循以下一般考虑因素:

(1)主方案申请人应要求召开IND前会议,讨论方案和提交的详细资料^[29]。这些会议请求的附信应明确说明“主方案会议请求(B类会议)”。

(2)主方案IND应仅包括有关主方案试验及其子研究的信息。使用主方案的临床研究应仅在主方案IND下进行。

(3)包含主方案的IND应符合21 CFR 312(IND的内容与格式)的所有适用要求。

(4)主方案中要评价的药物旨在有助于证明有效性的实质性证据,预计这些药物之前曾在人体中进行过临床试验,因此有一个单独的IND文件。在极少数情况下,药物可能没有单独的IND(例如,仅在美国境外开发的药物),此时主方案申请人应咨询FDA。

(5)大多数使用主方案的临床研究,将被要求按照IND进行;然而,在某些情况下,使用主方案的临床研究,可免除这种要求^[30]。例如,如果主方案的所有子研究都符合21 CFR 312.2(b)(1)规定的IND豁免标准,此时使用主方案的临床研究,可免除按照IND进行的要求。

①如果由于临床研究是豁免的而没有提交主方案的IND,并且随后预计发生变化,使临床研究不

再适合豁免IND的要求,主方案申请人应在做出这些变化之前,提交IND。

②如果主方案的任何子研究不符合IND豁免标准,则使用主方案的临床研究必须在IND下进行。

(6)主方案申请人应为主方案中评价的每个药物,提供一份单独的研究者手册(IB),而不是一份涵盖所有评价药物的单个IB。

5.2 IND的交叉引用

FDA对主方案中评价的研究药物的审评,通常需要依赖于之前提交的单个药物的信息。关于主方案和单个药物IND之间的交叉引用,应考虑以下几点:

(1)主方案的整体不应通过交叉引用纳入其他IND。

(2)主方案中评价药物的单个药物IND,可以交叉引用主方案IND的有限元素(例如,药物特定子研究)。

(3)主方案IND应交叉引用单个研究药物IND中的信息,如非临床研究结果、药品质量规范和临床数据。

(4)若要交叉引用其他申请人的IND中的信息,必须提供该申请人签署的授权这种交叉引用的书面声明。

5.3 方案的修订

考虑到与主方案相关的潜在快速变化,FDA建议方案修订按照下列程序:

(1)主方案中拟增加新的试验药物(如新的子研究)应作为主方案IND的方案的修正案进行提交。

对于以电子方式提交的主方案,FDA要求使用研究标签文件(study tagging files,STF)来识别主方案及其每个子研究。主方案和每个子研究下的相关文件必须使用适当的文件标签[如方案和(或)修订案、研究报告正文]。研究标签文件的使用可改善电子通用技术文件(electronic common technical document,eCTD)的组织并便于FDA对提交文件的审评^[31]。

(2)主方案申请人应在方案修订的封面信中清楚地标记“方案修订—主方案”,并包括文件的清晰版本和修订痕迹版本,以及说明正在进行哪些方案变更内容的文件。

FDA建议在封面信中包含主方案中每个药物状态的更新。

(3)主方案申请人应在变更开始前至少30 d,提交对主方案的安全性、质量或范围产生实质性影响的方案变更申请。例如,拟在主方案中添加试验药物,主方案申请人应在该子研究开始前至少30 d提交方案变更申请。

(4)在提交任何可能影响主方案的安全性、质量或范围的方案修订之前,主方案申请人应至少提前48 h通知监管项目管理人员。

5.4 沟通和安全性报告

主方案IND应包括良好设计的沟通交流计划,以确保许多利益相关者之间及时有效的沟通,并有助于确保遵守法律要求。FDA建议主方案申请人建立沟通交流计划,以确保FDA向单独药物申请人传播信息和建议。此外,主方案申请人应建立系统的方法,以确保能够根据IND安全报告条例向临床研究者和FDA快速传达严重的安全问题。申请人还应建立包括快速实施方案修订案用以解决严重安全问题的流程。关于安全报告,申请人应注意下列事项^[32-33]:

(1)要求所有临床研究者向主方案申请人提交安全性报告。

(2)当主方案申请人确定严重不良事件是非预期的,并且药物有合理的可能性导致严重不良事件时(即有证据表明药物与不良事件之间存在因果关系),必须要向FDA和所有参与研究者提交IND安全性报告。

(3)FDA要求主方案申请人将所有初始IND安全性报告转发给相关的单独药物申请人。后者要及时审查这些信息。

单独药物申请人应审查每份安全性报告,补充任何相关背景或其他信息,并在需要时向其研究药物的有效IND下提交一份修订报告,作为参考主方案申请人提交的初始IND安全性报告的后续安全性报告。

6 结语

本文介绍的FDA“药品和生物制品开发主方案供企业用的指导原则(草案)”,对采用主方案设计与分析需重点考虑的因素进行了细致阐述,在随机化、对照的选择、知情同意、盲法的实施、适应性设计元素和多重性问题等方面提出了很多具体的意见。结合我国现行的相关指导原则《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则(试行)》^[2]和《药物临床试验适应性设计指导原则(试行)》^[3],笔者认为在采用主方案设计时,从监管角度有以下3个方面的内

容值得关注。

6.1 I类错误控制问题

主方案试验中普遍存在多重检验的问题,需要控制试验中的总体I类错误率。其中篮式试验因为同时纳入多个肿瘤类型的患者,在对药物进行最终的汇总分析时尤其容易出现假阳性的结果^[34]。NMPA发布的《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则(试行)》^[2]中提到,在采用随机对照伞式/平台试验时,可以将其看做是一种特殊的多臂III期试验,遵循相应的原则来考虑多重性问题。如果试验的重点在于分别回答每一种治疗的疗效问题,而不是为了得到总体疗效的单个结论声明,则与单独的对照试验相比,采用共享对照的伞式设计或者平台试验的总体I类错误率总是更低,原则上不需要进行多重性调整。但是,如果试验中包含了同一治疗的不同剂量组,则必需进行多重性调整以回答该治疗的疗效问题。若试验中同时采用了响应适应性随机化或其他适应性设计,那么多重性问题的控制将更为复杂。

6.2 共享对照组

当同时评价多种药物对一种疾病或状态疗效时,主方案设计可以考虑采用共同对照组策略,仅设置一个标准治疗组作为所有其他治疗组的对照,将有利于减少所需样本量,提高试验效率,该策略在已普遍被监管机构所接受。如采用伞式设计的LUNG-MAP试验,一项针对晚期或转移性肺鳞癌患者同时评价4种靶向治疗方案的设计^[35]。该试验由5项子试验组成,根据患者的生物标记物情况将其随机分配到对应子试验中的靶向治疗组或对照组,将不符合任何靶向治疗生物标记物要求的患者将被分配到为阴性患者准备的子试验中。整个方案中试验设置4个靶向治疗组、一个无匹配治疗组以及一个标准治疗组作为共享对照。需要注意的是,主方案试验通常持续时间较长,如果公认的标准治疗药物出现更替,则试验中对照组的用药也应随之调整,以符合伦理要求。针对所有生物标记物均为阴性的患者设置无匹配治疗组,作为额外的子试验,保证试验入组的所有患者均能接受治疗。目前,这种方法尚不具备充分的合理性,由于无匹配治疗组中患者人群混杂因素较多,可能无法作为历史数据用于支持监管决策^[36]。

6.3 对采用主方案设计的评估

主方案设计中大多含有适应性元素,在决定是否采用该设计之前,参照我国《药物临床试验适应

性设计指导原则(试行)》,应全面权衡采用适应性设计和传统设计之间的优劣,尤其是适应性设计在设计、实施和统计分析方面的复杂性,以及由此而带来的在试验实施中可能会引入的、不可避免的操作偏倚以及其他各种挑战,特别是对适应性设计的适用性、合理性、完整性和可行性的评估。与此同时,在主方案设计的实施层面上,还有不同于其他适应性设计的考虑,例如:由于进入研究中的药物是动态调整的,作为研发企业需要考虑何时将某个药物引入主方案试验是合适的,而这些考虑也会影响到研究的设计和分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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, 29(23): 2712-2717.
Yu Y N, Du P Y, Liu J, et al. "Precision medicine" innovational clinical trial design master protocol: Concept, design, and examples [J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(23): 2712-2717.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-12-31) [2024-05-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for statistical design of clinical trials of anti-tumor drugs [EB/OL]. (2020-12-31) [2024-05-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8>.
- [3] 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) [2024-05-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/bc2b326bd49bac7437368272be6ec00d>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for adaptive design of drug clinical trials [EB/OL]. (2021-01-29) [2024-05-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/bc2b326bd49bac7437368272be6ec00d>.
- [4] FDA. Guidance Recap Podcast Master Protocols for Drug and Biological Product Development [EB/OL]. (2023-12-21) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/guidance-recap-podcast-master-protocols-drug-and-biological-product-development>.
- [5] FDA. Master Protocols for Drug and Biological Product Development Guidance for Industry (Draft) [EB/OL]. (2023-12-21) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/174976/download>.
- [6] FDA. Expansion Cohorts: Use in First-in-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-03-02) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expansion-cohorts-use-first-human-clinical-trials-expedite-development-oncology-drugs-and-biologics>.
- [7] FDA. Master Protocols: Efficient Clinical Trial 60 Design Strategies To Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-03-02) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/120721/download>.
- [8] FDA. Studying Multiple Versions of Cellular or Gene Therapy 63 Product in Early-Phase Clinical Trials Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-11-18) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/152536/download>.
- [9] FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-01-27) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/133660/download>.
- [10] Chandereng T, Wei X D, Chappell R. Imbalanced randomization in clinical trials [J]. Stat Med, 2020, 39 (16): 2185-2196.
- [11] ICH. E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials [EB/OL]. (2000-07-01) [2024-05-20]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [12] FDA. Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-01-31) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/164960/download>.
- [13] Lee K M, Wason J. Including non-concurrent control patients in the analysis of platform trials: Is it worth it? [J]. BMC Med Res Methodol, 2020, 20(1): 165.
- [14] Jiao F R, Tu W D, Jimenez S, et al. Utilizing shared internal control arms and historical information in small-sized platform clinical trials [J]. J Biopharm Stat, 2019, 29(5): 845-859.
- [15] FDA. Informed Consent Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors [EB/OL]. (2023-08-15) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/88915/download>.
- [16] ICH. E9: Statistical Principles for Clinical Trials [EB/OL]. (1998-02-01) [2024-05-20]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [17] FDA. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and

- Biologics Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-11-29) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/78495/download>.
- [18] Proschan M A, Follmann D A. Multiple comparisons with control in a single experiment versus separate experiments: Why do we feel differently? [J]. Am Stat, 1995, 49(2): 144.
- [19] Howard D R, Brown J M, Todd S, et al. Recommendations on multiple testing adjustment in multi-arm trials with a shared control group [J]. Stat Methods Med Res, 2018, 27(5): 1513-1530.
- [20] FDA. Multiple Endpoints in Clinical Trials Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-10-20) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/162416/download>.
- [21] FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-12-20) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/133660/download>.
- [22] Brown B M, Hettmansperger T P. Kruskal-Wallis, multiple comparisons and efron dice [J]. Aus NZ J Statistics, 2002, 44(4): 427-438.
- [23] FDA. Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-10-19) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/152544/download>.
- [24] FDA. Premarket Risk Assessment Guidance for Industry [EB/OL]. (2005-03-29) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/71650/download>.
- [25] ICH. E19: A Selective Approach to Safety Data Collection in Specific Late-Stage Pre-Approval or Post-Approval Clinical Trials [EB/OL]. (2022-12-01) [2024-05-20]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [26] FDA. Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring Guidance for Industry [EB/OL]. (2013-08-18) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/116754/download>.
- [27] FDA. A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations, Questions and Answers Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-04-11) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/121479/download>.
- [28] FDA. Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees Guidance for Industry [EB/OL]. (2006-03-28) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/75398/download>.
- [29] FDA. Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-09-22) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/172311/download>.
- [30] FDA. Investigational New Drug Applications (INDs) — Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an IND Guidance for Clinical Investigators, Sponsors and IRBs [EB/OL]. (2013-09-10) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/79386/download>.
- [31] FDA. Electronic Common Technical Document (eCTD) [EB/OL]. (2020-02-02) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/drugs/electronic-regulatory-submission-and-review/electronic-common-technical-document-ectd>.
- [32] FDA. Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies Guidance for Industry and Investigators [EB/OL]. (2012-12-20) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/85124/download>.
- [33] FDA. Sponsor Responsibilities-Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bioavailability/Bioequivalence Studies Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2006-03-28) [2024-05-20]. <https://www.fda.gov/media/150356/download>.
- [34] Janiaud P, Serghiou S, Ioannidis J P A. New clinical trial designs in the era of precision medicine: An overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology [J]. Cancer Treat Rev, 2019, 73: 20-30.
- [35] 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.
- [36] Renfro L A, Sargent D J. Statistical controversies in clinical research: Basket trials, umbrella trials, and other master protocols: A review and examples [J]. Ann Oncol, 2017, 28(1): 34-43.

[责任编辑 刘东博]