

## 中药上市后临床有效性再评价试验设计流程及要点

何伟<sup>1</sup>, 程淼<sup>2</sup>

1. 陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046

2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

**摘要:** 中药上市后临床有效性再评价试验设计常采用真实世界的研究理念, 多选择复杂干预措施为对照。在试验设计流程、试验类型选取、样本量、评价指标、用药剂量、用药疗程设定等方面, 均与中药上市前研发的试验设计存在差异。通过介绍中药上市后临床有效性再评价试验设计流程, 阐述试验设计关键环节及要点, 藉此对提高中药上市后临床再评价试验设计质量和水平有所裨益。

**关键词:** 中药; 上市后临床再评价; 临床试验设计; 中医证候; 评价指标

**中图分类号:** R285.6      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2013)05-0637-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.05.027

## Design process and key points of clinical effectiveness re-evaluation on postmarketing herbs

HE Wei<sup>1</sup>, CHENG Miao<sup>2</sup>

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

**Key words:** Chinese materia medica; clinical re-evaluation on postmarketing herbs; clinical trial design; syndrome of Chinese medicine; evaluation index

临床试验设计是《药物临床试验质量管理规范》(GCP)重点阐述内容之一, 是临床试验质量及结果可信的重要保障。国家食品药品监督管理局(SFDA)于2009年2月20日发布了《药品上市后临床试验指导原则(草案)》, 草案对药品上市后临床试验设计规范进行了原则性阐述, 包括设计类型、方案内容及样本量等, 体现了SFDA对药品上市后再评价试验设计的重视, 提示必须全面认识并认真处理药品上市后再评价试验设计的关键环节。鉴于中药上市后与新药上市前研发实验设计存在诸多差异, 且安全性再评价试验设计与有效性再评价试验设计在设计类型、评价指标选取、样本量估算、对照药选择(安全性再评价不需对照药)等设计细节上有较大差异, 因此, 本文从中药上市后临床再评价的现状及其意义阐述入手, 重点探讨中药上市后临床有效性再评价试验设计的流程及要点。

### 1 中药上市后临床再评价的现状及其意义

中药上市后临床再评价是中药生命周期中的重

要评价阶段, 目前我国中药上市后临床再评价主要存在以下问题: (1) 中药上市后临床再评价法规制度不够健全, 监管力度有待进一步加强。(2) 对中药上市后临床再评价相关概念认识混淆不清, 对相关法规及指导原则不甚了解。(3) 目前开展的中药上市后临床再评价以法规要求的再评价为主, 而自主发起的再评价项目较少, 且再评价规模有限。(4) 开展中药上市后临床再评价不均衡。中药上市后临床再评价以安全性再评价为首要任务, 近年来以医院集中监测为主的上市后安全性监测受到重视。为了补充有效性证据, 或增加治疗适应症, 明确用药剂量、疗程等, 仍有相当一部分中药需要进行上市后临床有效性再评价。相对于药品的安全性及有效性而言, 经济性再评价尚未得到应有的重视, 其开展情况并不乐观。(5) 中药上市后临床再评价技术和方法体系仍需进一步规范。我国的中药上市后再评价起步较晚, 相应的技术方法体系仍在不断摸索及完善之中。

收稿日期: 2012-12-10

作者简介: 何伟(1978—), 男, 医学博士, 博士后, 主要从事中医基础理论及中药临床疗效评价研究。E-mail: hewei7826@163.com

中药与化学药上市后临床再评价存在显著不同：(1) 中药以中医药理论为研发依据，常需要重点评价其治疗适应证候<sup>[1]</sup>。(2) 中医药治疗为复杂干预，如中药与化学药合用，中成药、汤剂、针灸推拿合用等，而化学药干预措施较为单一。(3) 上市后临床再评价通常在较多的应用人群中进行，混杂因素较多，需要结合数据挖掘及多元统计分析等方法。

通过药品上市后临床再评价不仅可以进一步验证药品的有效性、安全性及经济性，指导药品的临床合理使用。更重要的是通过上市后临床再评价建立药品的完善及淘汰机制，为国家基本药物目录制度的建立提供必要的数据库支持，为国家药品监督管理部门制订药品监管政策提供科学依据等<sup>[2]</sup>。考虑目前中药上市后临床有效性再评价方案设计尚缺乏必要的学术争鸣和探讨，本文对中药临床有效性再评价方案设计流程中的关键环节及要点进行简要论述。

## 2 中药上市后临床有效性再评价试验设计流程

### 2.1 全面分析中药上市前及上市后研究资料

应全面收集、分析已有的上市前及上市后研究资料，使临床试验设计方案能充分挖掘并体现中药治疗优势及特色。主要包括：(1) 中药说明书各项内容是上市后临床再评价的主要依据。(2) 中药上市前及上市后药理学、毒理学资料：有助于明确中药治疗特色和确定疗程及剂量。(3) 中药上市前 III 期临床试验资料：当中药上市后临床研究文献较少或质量较差，不能从中获取有力的有效性数据时，可参考中药上市前 III 期临床试验数据。(4) 中药上市后临床文献评价：可以发现新的适应证或不良反应/事件；对于说明书中用药疗程及剂量不明确者，可从上市后临床文献评价中寻求证据支持；提供样本量计算依据，如试验药及对照药治疗的有效率、主要疗效指标改善水平等。

### 2.2 明确中药上市后临床定位及再评价目标

经过临床再评价顶层设计，把握临床再评价方向，并查证各种研究资料，获得再评价证据支持后，便可进一步明确中药上市后临床定位及再评价目标，包括病种、疾病分期、治疗适应证候选择等。

### 2.3 设计临床有效性再评价试验方案主体架构

临床试验方案应围绕试验实施过程中可能影响试验质量及进度的所有环节进行最优化设计，在遵循中药说明书内容的基础上，充分利用上市后临床

文献评价结果，合理设定评价病种、疗程、剂量等细节。临床再评价试验方案设计包括医学设计、伦理设计、统计设计、管理设计<sup>[3]</sup>。主要包括：研究背景、试验目的、试验总体设计（设计类型、病例数量及安排）、受试者选择（诊断标准、纳入标准、排除标准、脱落标准、剔除标准）、治疗方案、观察指标及时点、疗效评定标准、质量控制及保证、不良事件观察与记录、数据管理与统计分析等。

### 2.4 临床再评价方案专家论证

可组织 5~8 名专家参与临床试验方案论证，专家组成员应包括临床学、临床流行病学、药物流行病学、统计学、伦理学等领域专家，申办者、主要研究者应全程参与方案的专家论证过程，参与人员应了解并熟知临床试验相关国家法规要求及科研设计方法，协调理想化设计与实际可操作性之间的矛盾。在专家论证会过程中，采取专家主动质疑与方案设计团队有针对性的提问相结合的方式，探讨并解决方

### 2.5 临床有效性再评价试验方案的修改、完善与确定

试验方案专家论证提出的建议，有些是临床或科研专家的共识，可直接进行修正；有些属于专家经验性判定，应查证相关文献后再决定是否采用。对方案进行修订和完善后，若在临床试验实施过程中发现严重影响试验进度及质量的设计问题，应再次就具体问题进行专家咨询，并及时修正，尽可能补救因试验所带来的影响，并上报伦理委员会审批。

## 3 中药上市后临床有效性再评价试验设计要点

### 3.1 严格遵循中药说明书及国家法规

目前国家虽无针对药品上市后再评价的正式法规文件，但在遵循《药物临床试验质量管理规范》、《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》等法规要求去设计试验方案的同时，还应遵循《药品上市后临床试验指导原则（草案）》、《药品再评价管理办法（草案）》、《中药注射剂安全性再评价临床研究评价技术原则（试行）》等。临床试验中的用法、用量、功能主治、用药禁忌等应与说明书内容相符。

### 3.2 分析中药上市后临床再评价起因

临床再评价试验设计之前必须要确定中药上市后临床再评价目标，如为了验证有效性或明确治疗适应证等。国家药品监管部门发起的上市后临床再评价常关注风险与收益平衡，当药品的有效性依据不足或有重大安全隐患时，可提出强制性再评价

要求;企业发起的临床再评价常基于药品市场销售需求,如增加适应症,或为了符合国家药品再评价发展趋势而自发进行临床再评价;研究者发起的临床再评价常具有探索的性质,有时也与企业及国家再评价需求相结合。

### 3.3 中医证候量表的设计

为了体现中药的中医特色,中药临床评价常设计中医证候量表来评价中药对治疗适应证候的改善作用。设计时要注意症状条目的语言描述、表述形式、量化分级等问题,做到合理、客观地评价中药证候临床疗效。

### 3.4 试验设计类型的选取

试验设计类型的选取要切合试验目的,一般来说,药品上市后临床再评价常采用真实世界研究(real-world study, RWS)来解决药品在上市后关注广泛用药人群的有效性及安全性问题,RWS实为一种设计理念,可以说是药品的治疗效果研究,在设计类型上可以是队列研究设计、横断面设计、实用性随机对照试验设计等<sup>[4]</sup>,其与药品上市前治疗效力研究常采用的解释性随机对照试验设计比较,在随机、对照、干预措施、样本量、研究人群、试验质量控制、统计分析等方面都存在差异,在试验方案设计时要注意处理。具体而言,以验证中药上市后临床有效性为目的者,若中药在上市前已确证对特定人群的有效性,而为了确证在更广人群范围(包括特殊人群)的有效性,应选择实用性随机对照试验设计。若上市前无确切的有效性证据,应在上市后临床再评价时补充,可选择解释性随机对照试验设计。另外,可以节约样本量、缩短研究周期的成组序贯试验、自适应试验、富集试验设计也是可供选择的设计类型。

### 3.5 样本量的估算

IV期临床试验属于上市后再评价范畴,《药品注册管理办法》要求试验组至少2 000例,非IV期临床试验目的的上市后的临床再评价,应依统计学要求具体估算样本量。由于中药上市后研究开展情况悬殊,有些中药品种上市后研究文献不足10篇,而有些大品种中药可达上千篇,但文献质量与水平千差万别,导致虽有有效性数据,但无有效性数据可用的局面。或虽然有高质量的有效性数据,但方案设计的主要疗效指标与所采用文献中的疗效评价指标不一致,也无法作为样本量估算的依据。此外,还应考虑疗效评价指标的属性及试验设计的类型等

因素,如主要疗效评价是计数资料还是计量资料,试验设计是两组平行对照设计还是交叉设计,注意尽量选择设计良好、完成质量高的随机对照试验的有效性数据作为样本量估算参数。

### 3.6 对照药品的选择

中药上市后临床有效性再评价可以是安慰剂对照,更多情况是与已有的其他有效治疗方法及药品比较。(1)安慰剂对照:单纯以验证有效性为目的,可选择安慰剂对照。但要考虑安慰剂对照设计的伦理问题,应用在病情较轻或功能性疾病,不可用在病情变化快的急性及重症疾病。(2)阳性药对照:应选择已上市的、公认有效的、同功能主治的、有明确临床试验数据的中药品种作为阳性对照药。

### 3.7 疗效评价指标的选取

临床试验方案通常有主要试验目的和次要试验目的,设定相应主要疗效评价指标及次要疗效评价指标。应选择能确切反映临床疗效的、行业公认的指标作为主要疗效指标,主要疗效评价指标数量不宜过多,应控制在1~2个。次要疗效评价指标数量也应有所限制,并能辅助主要疗效指标阐明试验要解决的相关问题。应根据中药作用特点来设定疗效评价指标的类型,如选择痊愈率、死亡率、致残率等结局指标,还是选择间接反映临床治疗效果的替代指标,还是选择症状、体征改善为主的中医证候疗效评价指标或生活质量改善指标。

### 3.8 疗效评价时点的设定

**3.8.1 根据评价指标类型设定** 损伤性或需静脉采血检测的疗效评价应减少评价时点的数量,一般取治疗前后两次时点,以确保患者依从性。中医证候及生活质量评价可适当增加评价时点,以精确反映中药干预过程中疗效的变化。

**3.8.2 根据病程设定** 急性病或病情变化快的疾病,应适当缩短评价时点间隔;慢性病或病情较稳定疾病,应适当延长评价时点间隔。

### 3.9 用药疗程的确定

疗程设定要合理,疗程过短无法显现中药疗效,疗程过长,不仅增加试验成本,也影响用药安全。确定用药疗程可考虑以下几点:(1)参考上市前或上市后药理、毒理资料:药理学资料等有效性数据、急性毒性及长期毒性试验等安全性数据均可影响人体临床试验用药疗程设定。(2)待评价病种病程特点:如流感自然病程7 d,可选择发病48 h以内患者作为评价对象,观察(4±1) d;而中风康复期药

效评价或中风二级预防需要较长观察期,应设定6个月以上为宜。(3)考虑中药毒性及作用特点:如含有毒中药、攻伐力较强、组成含滋腻之品等中成药均不宜长期服用。

#### 4 结语

限于篇幅及对中药上市后临床再评价本身及试验设计认识不足,本文对试验设计流程及要点阐述难免失于全面和详尽。随着国家药品监管部门及医药工作者对药品上市后临床再评价重视程度日益提高,药品评价的重心也逐渐由新药上市前临床试验向上市后再评价转移,而如何把握中药上市后与上市前临床试验设计的不同,是亟需解决的问题,这需要不断深化临床再评价理论认识,完善临床再评价技术及方法体系,更要在临床再评价试验方案的设计及实施过程中,保持并凸显中医药特色。虽然,

中药上市后临床再评价本身处于起步阶段,临床再评价方案设计也欠规范化和标准化,仍有诸多设计细节问题需要妥善解决,但相信在方案设计实践经验总结中会日趋系统和完善。

#### 参考文献

- [1] 何伟,谢雁鸣,王永炎. 血脂康胶囊上市后治疗血脂异常证候再评价研究的思考 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 1929-1931.
- [2] 郭晓昕,颜敏,吴晔,等. 如何认识中药上市后的再评价 [J]. 中国新药杂志, 2000, 9(8): 514.
- [3] 汪秀琴,熊宁宁,刘芳,等. 临床试验方案的伦理设计 [J]. 南京中医药大学学报, 2004, 20(1): 51.
- [4] 田峰,谢雁鸣. 真实世界研究: 中医干预措施效果评价的新理念 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(4): 301-306.