

特应性皮炎治疗药物临床试验设计的关键技术考虑

葛玉梅,杨靖怡,钱思源,翟云,赵聪,韵文萍,谢松梅

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] **目的:**探讨特应性皮炎治疗药物临床试验设计的技术考虑。**方法:**通过梳理近年来国内外特应性皮炎治疗药物临床研发情况,调研国内外特应性皮炎治疗药物技术指南进展,基于我国研发和审评的实践经验,形成相关技术考虑。**结果与结论:**特应性皮炎治疗药物临床试验设计应根据疾病特点、药物特性、研究目的制定整体临床研发计划。应在有前期研究证据支持并能确保受试者安全的前提下,尽早开展儿童患者临床试验。临床试验设计应选择适宜的研究人群,合理设置对照药、疗效和安全性指标、研究周期等一系列关键要素,以助力此类药物科学研究。研究人群定位应基于药物作用机制和药效作用强度选择对应严重程度的患者,疗效考察应全面评估患者皮损、症状、生活质量等改善情况,并关注用于儿童患者以及长期治疗时的疗效和安全性等。

[关键词] 特应性皮炎;临床试验设计;疗效指标;评价量表;获益-风险评估

[中图分类号] R976 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1923-07

Consideration on the key techniques of clinical trial design for drugs for the treatment of atopic dermatitis

GE Yu-mei, YANG Jing-yi, QIAN Si-yuan, ZHAI Yun, ZHAO Cong, YUN Wen-ping, XIE Song-mei

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

[Abstract] **Objective:** To explore the consideration on the key techniques of clinical trial design of drugs for the treatment of atopic dermatitis. **Methods:** By summarizing the clinical research status of drugs for the treatment of atopic dermatitis, and investigating the progress of technical guidelines for the drugs in China and abroad in recent years, relevant technical considerations are proposed based on the China's experience in Drug R&D and the process of review. **Results and Conclusion:** The design of whole clinical trial of drugs treating atopic dermatitis should be based on the characteristics of the disease and investigational drug, the purpose of the study. Clinical trials for pediatric patients should be conducted as early as possible under the premise of prior research evidence and ensuring the safety of subjects. The appropriate study population should be selected, and a series of key elements, such as control drugs, efficacy and safety indicators, study period, etc., should be reasonably set up in the clinical trial design, in order to assist the scientific research and the development of the drugs. The positioning of the study population should be based on the drug action mechanism and drug effect intensity, and the patients with corresponding severity should be selected. The efficacy of the study should be comprehensively evaluated to assess the improvement of skin lesions, symptoms, quality of life, etc., and attention should be paid to the efficacy and safety of the study when used in pediatric patients as well as in long-term treatment.

[作者简介] 葛玉梅,女,博士,主治医师,研究方向:新药技术审评。E-mail:mstacey@126.com。

[通讯作者] 谢松梅,女,博士,主任药师,研究方向:新药技术审评。E-mail:xiesm@cde.org.cn。

[Key words] atopic dermatitis; clinical trial design; efficacy indicators; evaluation scales; benefit-risk assessment

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病^[1]。AD可在任何年龄段发病,且多于幼年起病,流行病学研究显示,我国1岁以下婴儿AD患病率为30.5%^[2],1~7岁儿童患病率达12.9%^[3],18岁以下患病率约2.5%^[4],18岁以上患病率约4.6%^[5]。患者人群涵盖各个年龄阶段,并且中重度AD患者的比例随年龄增加而增加^[6]。

中重度AD不仅影响患者健康,同时也在睡眠、社交、心理等方面均对患者产生严重影响,其强烈且持续的瘙痒症状对日常生活的影响,以及皮肤病变引起外观变化等对心理引起的负面影响,导致焦虑、抑郁乃至自杀意图的发生率增加^[7],严重影响患者生活质量。目前AD治疗药物除了传统的外用糖皮质激素(topical corticosteroids, TCS)、钙调磷酸酶抑制剂(topical calcineurin inhibitors, TCI)等局部用药物,以及抗组胺药、免疫抑制剂和糖皮质激素等系统药物以外,随着多种新靶点、新机制药物的研发,更加有效的治疗药物相继涌现,包括克立硼罗软膏、乌帕替尼缓释片、阿布昔替尼片以及度普利尤单抗注射液等,使中重度AD的痊愈率已提高至50%以上,为AD的治疗打开了新的局面。

目前,AD治疗药物成为当前研发热点领域,2015年—2023年3月,国家药品监督管理局批准用于AD治疗的创新药临床试验近60个。但通过与工业界沟通及审评中发现,AD治疗药物的早期探索研究、关键试验设计、疗效评估以及开展儿科人群研发的时机等方面,均存在很多技术难点,亟须出台相关技术标准作为研发及评价提供细化的指导建议。美国FDA于2018年发布了《特应性皮炎儿科研发时机的指导原则》,但仅聚焦于研发时机,并无具体的临床试验设计关键要素的技术指导性建议。为更好地指导此类新药的临床科学研究,国家药品监督管理局药品审评中心已发布了《特应性皮炎治疗药物临床试验技术指导原则(征求意见稿)》,本文将重点介绍指导原则起草过程及审评实践中探讨的临床试验设计关键要素及难点的技术考虑。

1 整体研发计划的制定

首先,AD治疗药物的研发应遵循创新药研发的一般原则,即在药理学和非临床药效和毒性研究数据支持的前提下,逐步开展早期人体耐受性、药动学、药效学等探索性临床试验和确证性临床试验,以充分支持其有效性和安全性。

其次,应根据疾病的流行病学特征、病理生理特点、药效特点、研究目的以及不同年龄段患病人群特征综合考虑、制定整体研发计划。对于不同给药途径,如局部给药、系统给药,研发中应根据药物特点进行针对性的考虑,例如:相对系统给药方式,局部外用药物通常具有局部起效的特点,因此需关注系统暴露对安全性的影响。

由于儿童是AD发病的主要人群,故建议在整体研发计划中尽早制定儿科研发计划。儿科开发计划应综合药理学、非临床药效和毒性、成人初步临床安全有效性等方面的研究数据综合考虑支持儿童临床研究,并应及时与监管机构沟通。通常应在获得幼年动物毒性试验以及一定的成人安全有效性数据基础上,结合药物作用机制评估药物对儿科患者代谢、生长发育、疫苗的影响后,再开展儿科临床试验。

儿科患者的临床研发应按照由高年龄段到低年龄段的顺序开展,且应有儿科人群药动学数据作为支持。通常,基于生理发育水平,儿科临床试验年龄划分为:婴幼儿(3~23个月)、低龄儿童(2~6周岁)、大龄儿童(7~11周岁)、青少年(12~18周岁)。因青少年与成人的疾病发病机制、临床表现和治疗指南相似^[8-9],所以在具有幼龄动物非临床研究以及一定的成人安全有效性数据情况下,可尽早在Ⅲ期临床试验中纳入12岁以上青少年人群,如下述产品案例(见表1),在完成幼年动物重复给药毒性试验、经评估未发生特殊靶器官毒性、未显示对生长发育的影响、儿童患者给药安全性可控的情形下,基于Ⅱ期成人临床试验中初步的疗效与安全性的数据支持下,在Ⅲ期临床试验中纳入了12岁以上的儿科人群及成人患者开展确证性临床试验。

表 1 AD 临床试验设计案例

研究	设计	研究目的	入选标准	主要疗效指标	次要疗效指标
I 期临床研究					
单次和多次给药研究,吸收、分布、代谢、消除研究,药物相互作用研究	—	—	—	—	—
II 期临床研究					
成人剂量-效应研究	随机、双盲、安慰剂平行对照,88周	评估单药治疗多次给药与安慰剂相比治疗成人中重度 AD 的安全性和疗效	18 ~ 75 岁,慢性 AD,且湿疹面积和严重度指数(EASI) ≥ 16 、体表面积(BSA) $\geq 10\%$ 和研究者整体评估(IGA)评分 ≥ 3 定义为中度或重度疾病	第 16 周 EASI 评分相对于基线的平均百分比变化	第 16 周达到 EASI 75、IGA(0,1)的患者百分比,各时间点 NRS 百分比、EASI、特应性皮炎严重程度(SCORAD)、皮肤生活质量指数(DLQI)、BSA 变化等
III 期临床研究					
与安慰剂比较单药疗效与安全性	16 周随机、双盲、安慰剂平行对照治疗期,260 周设盲扩展期	评估在适合系统性治疗的青少年和成人中度至重度 AD 受试者的疗效和安全性	12 ~ 75 岁,慢性 AD, EASI ≥ 16 、vIGA-AD ≥ 3 和 $\geq 10\%$ BSA 且每日最严重瘙痒程度数字评价量表(NRS)的每周平均值 ≥ 4	第 16 周时 EASI 75 和第 16 周时 vIGA-AD 0/1 且降低至少 2 级	各时间点 NRS 较基线降低 ≥ 4 、EASI(100/90/75)、DLQI、SCORAD、患者报告湿疹评价(POEM)等
与安慰剂比较联合外用 TCS 的疗效与安全性	多中心 16 周随机双盲、安慰剂对照,260 周设盲扩展期	评估联合 TCS 治疗适合系统性治疗人选的青少年和成人中度至重度 AD 受试者的疗效和安全性	12 ~ 75 岁,慢性 AD。EASI ≥ 16 、vIGA-AD ≥ 3 和 $\geq 10\%$ BSA,且每日最严重瘙痒程度 NRS ≥ 4 的中度或重度疾病	第 16 周时 EASI 75 和第 16 周时 vIGA-AD 0/1 且降低至少 2 级	各时间点 NRS 较基线降低 ≥ 4 、EASI(100/90/75)、DLQI、SCORAD、POEM 等

上述信息来源于 www.clinicaltrials.gov

2 临床试验的设计和评价

2.1 早期探索性临床试验

通常首次人体试验应在健康受试者中开展,但患者皮损状况可能导致耐受性以及系统暴露水平与健康人存在较大差异,因此,根据早期临床试验中健康人的耐受性、药动学及安全性特点,可以考虑尽早患者在患者中开展多次给药的探索试验。

临床试验应根据药物的作用机制、效应靶点以及临床定位合理选择在具有代表性的患者人群中开展。给药剂量、次数及周期应有充分的非临床研究支持,由低至高进行充分探索。而对于局部外用药物,因其药物剂量与给药面积、药物浓度以及给药频次直接相关,故在开展药动学以及剂量-效应探索性临床试验时,应对相关因素带来的安全性、有效性影响进行充分考察。

因儿科人群在实际操作及伦理审查中存在困难,难以按照常规临床试验方法开展药动学试验,根

据已有的非临床研究结果结合儿科人群生理特征以及成人药动学和安全有效性数据进行评估后,可考虑应用科学的定量药理学方法为儿科药物剂量提供依据,具体技术要求可参考《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》等指导原则。需要注意的是,对于系统给药,成人的剂量-暴露关系可在一定程度上为儿科人群提供参考,但作为支持性依据时,成人暴露量不应低于预期拟定的儿科给药方案。而对于局部外用药物,因儿科人群的体表面积比成人更大,剂量-暴露较成人可能更高,不可直接将成人剂量-暴露关系推至儿科人群,应在儿童患者中开展必要的药动学研究评估其系统暴露。

2.2 确证性临床试验

确证性临床试验通常应采用随机、盲法、对照的设计方案。同时,需基于药物的特点及临床适应证定位,结合前期探索试验的结果,对研究人群、对照组的选择、试验周期以及疗效和安全性指标等设计

进行整体考量,以全面支持药物的安全性和有效性评价。

局部用药临床试验的质量控制是试验设计、实施的难点,也是影响药物最终评价的重要方面。通常应对研究者、受试者进行药物使用的培训,通过药物的回收情况,监测药物使用的依从性情况。另外,考虑到 AD 的疗效评估很大程度依赖于研究者的主观评估,因此临床试验中的双盲尤为重要,同时还应尽量避免研究者之间的偏倚。

2.2.1 研究人群的确定

目前国内外常用的 AD 诊断标准包括 Hanifin&Rajka 标准和 Williams 标准,主要包括特征性皮炎、症状、病程特点、特殊检查以及家族史等维度的评估。Williams 标准是由 Hanifin&Rajka 标准简化而来的,保留了 Hanifin&Rajka 标准基本特征中的瘙痒、个人/家族特应性疾病史及屈侧皮炎,该标准敏感性与特异性均较高,临床操作相对简便。随着对疾病认知的不断深入,临床研发中应考虑到诊断标准的优化与完善,同时,对拟在全球开展研发的药物,还应考虑到不同国家审评机构间的认可标准与衔接。

应根据药物的作用机制、效应强度、给药途径等纳入适宜的严重程度患者。AD 严重程度的评价方法较多,常用的包括湿疹面积和严重程度指数评分(eczema area and severity index, EASI)、研究者整体评估法(investigator global assessment, IGA)、特应性皮炎积分指数(scoring atopic dermatitis index, SCORAD)、瘙痒程度视觉模拟尺评分等,可根据药物的临床治疗定位,采用多个量表相结合,在试验方案中制定相应的纳入标准。一般情况下,常用的中至重度 AD 评估标准为 $EASI \geq 16$ 、 $IGA \geq 3$ 、受累 BSA $\geq 10\%$ 、 $NRS \geq 4$ 。需要注意的是,因 AD 严重程度受到皮损特征、面积以及瘙痒等症状的共同影响,每个严重程度等级内包含一定范围,入选受试者在相应严重范围中应均有分布以保证有足够数量的接近严重程度上限的受试者接受试验药物,充分支持药物的疗效评估。

临床试验中常用的严重程度评估标准各有特点,EASI 评分包含皮损严重程度和面积以及瘙痒症状,分数范围为 0~72 分之间;IGA 评分为研究者对皮损性质评估的主观判断,包括 0~5 分 6 个级别,分为 0 分无皮损、1 分几乎没有皮损、2 分代表轻度、3 分代表中度、4 分代表重度、5 分为极重度;

SCORAD 评分综合了皮损面积范围、性质以及瘙痒和睡眠的综合评价。应对入选患者进行全面的严重程度评估,包括皮损性质、严重程度、受累面积等,同时还可结合药物机制及其疗效特点、强度,纳入可反映受试人群疾病状况的严重程度评估指标,如对于以止痒为疗效目标的药物,还应纳入对受试者瘙痒严重程度的评估标准。

2.2.2 对照的选择

对于拟用于轻中度 AD 治疗的局部药物,因临床实践中激素药物通常作为标准治疗,因此可根据药物的临床定位,选择激素加载治疗的赋形剂对照的优效设计。对于中重度 AD 的系统治疗药物,除可考虑与安慰剂对照的优效设计,同时鼓励选择已批准的确有疗效的药物作为阳性对照,试验可采用优效或非劣效设计,但需注意,应关注阳性药物确证性临床试验的设计及疗效结果,从而确保采用阳性对照的敏感性及可比性,并且阳性对照药的给药方案应为国内批准剂量与疗程。

2.2.3 研究周期的设计

AD 治疗药物的临床试验研究周期通常包括筛选期、治疗期以及随访期。可根据具体研究目的对研究周期的设计进一步细化考量。

对于方案中的筛选期,由于 AD 患者为慢性病程,既往可能采用多种治疗手段,为了避免药物之间的干扰,应在临床试验中合理设置洗脱期。通常需要根据具体药物的代谢、半衰期特点制定,至少 5 个半衰期的洗脱。在对定位于常规治疗反应不佳的难治性 AD 治疗药物的试验设计中,还可酌情设置导入期评估标准药物疗效,而筛选符合纳入标准的受试者。

对于方案中的治疗期,应根据药物的作用机制、临床定位并结合前期临床试验中对药物起效时间进行综合评估。一般情况下,对中重度 AD 治疗往往需要长期用药,应有足够的给药周期充分评估药物的疗效维持,上市前通常需要不少于 12 个月的给药周期支持安全性评价。方案中也可根据研究目的,在保障受试者权益的前提下纳入撤药设计,评估停药后复发、反跳等情形,进一步支持长期给药的临床价值。

对于方案中的随访期,在确证性临床试验中,应根据药物的半衰期特点设计,通常应随访至少 5 个半衰期。

2.2.4 合并治疗

2.2.4.1 基础治疗 根据临床治疗学指南的要求,

外用保湿润肤剂是 AD 的基础治疗,有助于恢复皮肤屏障功能,结合伦理因素考虑,临床试验中也需纳入标准的护理,包括使用保湿润肤剂、皮肤清洁以及避免刺激因素。在确证性临床试验中,通常不需要对上述标准护理实施标准化,但在临床试验实施中,不得改变上述日常护理活动,避免人为因素造成组间差异。

2.2.4.2 联合治疗 对于中重度 AD,基于治疗需求以及伦理的考虑,试验中通常还需同时使用常规药物(如外用激素等)联合治疗。在治疗周期中,联合治疗应采用上市批准剂量,并在方案中明确规定剂量调整方案,避免组间可能发生的误差、偏倚。

因其他疾病原因需使用药物治疗的,应在试验中完整记录药物的使用原因及具体情况,并对 AD 治疗具有潜在影响的药物(如组胺类、激素类等)进行分析,评估其对有效性和安全性的影响。

2.2.4.3 补救治疗 出于保护受试者权益的考虑,允许使用补救治疗。方案中应明确规定可使用的药物范围、剂量,并应明确使用补救药物的条件。补救治疗的方案设计应与研究者充分讨论,选择公认的标准治疗药物,且其作用机制与代谢特点应不影响试验药物的疗效评估。

为了减少补救治疗对有效性评估的影响,应当通过控制其使用条件,如疾病加重的程度以及用药时机,避免试验中进行不必要的补救治疗。例如:经评估对药物治疗反应不佳的受试者,可首先考虑局部外用治疗进行补救,反应不足的情况下再进一步考虑系统用药补救。临床试验中对补救药物的使用时机也应当充分考虑,过早使用补救治疗可能影响并掩盖试验药物的有效性,可根据前期探索研究的药效反应情况、起效速度等,合理设置急救药物的使用时机。对补救药物的使用情况进行统计分析并纳入疗效评估考量。

2.2.5 疗效指标

疗效指标应与治疗目标紧密相关,根据药物作用机制、所解决的临床问题明确药物的定位。一般来说,疗效的评估应从客观皮损(包括程度及面积)、主观症状、生活质量等多个维度进行全面评估,充分支持药物的疗效。

通常,瘙痒等症状将随着皮损的改善而缓解,考虑到皮损改善程度相对更为客观,尤其是对无或几乎无皮损的改善程度基本能够较为准确地进行评估。因此基于目前已有的治疗手段,主要疗效终点

推荐采用能够反映客观皮损变化的指标。在广泛应用的严重程度评价标准中,IGA 作为单纯的皮损程度评估指标,尽管研究者评估存在一定的主观性,但对于 IGA 评分中 0 分和 1 分(无皮损和几乎没有皮损),可较为客观地反映患者皮损消失程度,能基本准确地评估疗效,因此可作为确证性临床试验的主要疗效终点之一。为了更全面、充分地评价药物对皮损的改善程度,还应纳入 EASI(通常选择 EASI-75)作为共同主要终点,或设置为关键次要终点。近年来批准的乌帕替尼、阿布昔替尼均采用 IGA(0, 1)联合 EASI 75 作为主要终点。随着具有更强疗效药物的发现及创新研发,主要疗效指标设计可相应调整,根据药物疗效强度进一步优化,如将 EASI-75 调整为 EASI-90 等,以更好地反映药物的临床价值。目前,已有一些新药的临床试验采用 EASI-90 作为主要疗效指标评估药物的疗效。

而次要疗效指标设置方面,还应随着给药时间的延长,全面地考察皮损改善程度,患者主观症状如瘙痒、疼痛的改善,以及生活质量评估的变化等进一步支持药物的临床价值。

临床定位于改善患者主观症状,如瘙痒等为治疗目标的药物,需将相关症状评估作为主要终点时,应选择经过科学验证的方法和量表进行评估。需要注意的是,尽管适用人群可能相似或有较大的重叠,但对于治疗目标不同的药物,如以皮损改善为治疗目标,相对于以缓解瘙痒等主观症状为主要治疗目标的,2 种药物在获益-风险评估的考量上可能存在不同之处,应就研发情况尽早与监管机构进行沟通。

此外,由于 AD 具有慢性病程、反复迁延的特点,对于药物疗效的评估,还需要从更多的维度全面反映药物疗效。如对于需长期给药的品种,需要较长的给药周期评估疗效的维持,以及停药后的疾病复发、反跳等情况也应在临床试验中进行考察;而对 AD 患者的常见共患疾病等,结合药物的作用机制,也可考虑在临床试验中进行药物对其影响的探索。

2.2.6 安全性指标

对于安全性指标设计,应基于该药前期非临床、临床试验暴露的安全性信号,以及同靶点药物相关安全性风险,设置包括不良事件收集、实验室检查等全面的安全性监测。对于前期研究中的安全性风险提示,应在确证性临床试验中进行重点评估。

对于整体研发中的安全性考虑,如需长期使用的药物,应在临床试验期间收集、评估长期用药不增

加系统暴露的风险证据。药物的暴露量也应作为支持安全性评估的方面。

安全性评估应贯穿药物全生命周期,随着用药时间的延长,可能较前期临床试验暴露更多的安全性信号,例如:外用药物的常见不良反应多为局部反应,但在 TCI 机制的药物中,长期使用可能出现皮肤肿瘤的风险;Janus 激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂长期使用可能出现肿瘤、心血管事件等严重不良反应。新药的确证性临床试验应有充分的系统暴露数据以及足够用药周期的安全性数据支持长期使用的安全性。当在临床试验中出现了严重的安全性信号时,应当及时评估该信号对药物获益-风险的影响,必要时还应针对相关安全性风险开展额外的临床研究。

3 其他特殊考虑

3.1 剂型

研究药物的剂型应利于精准用药和提高患者依从性。对于系统用药,口服剂型相比注射剂能够减少患者的不适感。对于口服制剂,建议开发方便儿童用药的剂型,如口服溶液、混悬液、咀嚼片等,也可开发多种剂型方便不同年龄组儿科患者人群用药。对于注射剂,皮下给药比肌肉或静脉给药简单、舒适。

3.2 给药剂量方案

由于儿童体表面积范围较宽泛,因此按体重给药比按年龄给药可能更准确,但以片剂、胶囊给药或用自动注射器给药时药量固定,而不适用按 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重给药。基于体重制定口服和注射给药剂量的准确度更高。由于各年龄段发育程度不同,药物的药理学和安全性可能存在差异,因此应分别考虑儿童和成人基于体重的剂量。

外用药物应在试验中尽可能标准和量化药量,应考虑用药面积(如每次用药的 g 数、每天用药的 g 数、每周或每月用药的 g 数),各次随访之间应分配足量药物以便于用药,且应对回收的包装进行称重或评估,以便确定所用的药量。确证性临床试验应更能反映临床实践中局部药物使用的差异性,可使用患者“指尖单位”等实际量度,并对药物用量进行总体把控,应规定药物每日使用次数,指导培训患者用药并进行药物回收,按实际用量计算用药剂量,控制药物使用总量。

4 获益-风险的考量

对 AD 治疗药物的获益-风险评估,应基于患者人群特点,如年龄、严重程度等方面,结合现有治疗

手段的疗效与安全性、可及性等背景信息综合评估,如对于中重度 AD 的低龄儿科患者,因其治疗手段有限、生长发育较快等特点,因此在低年龄段人群的获益-风险评估时应有相应的考量。

药物的疗效是支持患者获益的主要评价结果。疗效的判定通过与对照药的疗效比较证明,药物疗效强度应具有临床价值。此外,还需基于临床需求结合已有治疗手段的疗效、可及性以及依从性等综合评估共同支持药物的获益。

药物的风险首先应基于全年齡人群的安全性数据,包括临床试验以及上市后安全性信息,整体评估安全性,包括不良反应的发生频率、是否可及时识别、可逆程度以及预后进行综合评判,还应关注该风险随用药时长是否有累积效应。对于在成人或青少年中有风险信号提示,但尚未确认因果关系的,必须更加审慎地评估用于儿童及低龄儿童(如 2 岁以下)的风险,因为对于婴幼儿年龄阶段的患者,随着年龄的增加,一部分患者的病情可能出现好转,并且该年龄人群往往临床数据有限,从而导致特定风险暴露不充分,可能掩盖相应的风险信号。因此,对该人群应当综合全面的数据,谨慎评估该人群的用药风险。

5 结语

近年来多个新机制、新靶点 AD 治疗药物的成功研发和上市为患者提供了新的治疗选择^[10],但该领域仍存在未被满足的临床需求,为达到治愈目标仍需进一步努力与探索。已出台的 AD 治疗药物指南,在整体研发和评价的基本原则下,对临床方面包括关键临床试验设计以及儿科临床研发提出了指导性建议。儿科人群作为 AD 患病的主要群体,鼓励早期制定儿科研发计划,根据药物的作用机制、非临床及临床结果,在保障受试者权益的情况下尽早纳入儿科人群。

本文重点介绍了指导原则起草过程中的考虑,临床试验设计应选择适宜的研究人群,合理设置对照药、疗效和安全性指标、研究周期等一系列关键要素,研究人群定位应基于药物作用机制和药效作用强度选择对应的严重程度的患者,疗效考察应全面评估患者皮损、症状、生活质量等改善的情况,关注用于儿童患者以及长期治疗时的疗效和安全性等,本文进一步细化了临床试验设计的关键要素及难点的技术考虑,以期鼓励、促进 AD 治疗领域药物的不断创新发展。

[参 考 文 献]

- [1] BOLOGNIA JL, SCHAFFER JV, CERRONI L. *Dermatology* [M]. 4th ed. China:Elsevier,2018:208-227.
- [2] GUO Y, ZHANG H, LIU Q, *et al.* Phenotypic analysis of atopic dermatitis in children aged 1-12 months; elaboration of novel diagnostic criteria for infants in China and estimation of prevalence[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(8): 1569-1576.
- [3] GUO YF, LI P, TANG JP, *et al.* Prevalence of atopic dermatitis in Chinese children aged 1-7 ys[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29751.
- [4] WANG X, LI LF, ZHAO DY, *et al.* Prevalence and clinical features of atopic dermatitis in China[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 2568301.
- [5] WANG X, SHI XD, LI LF, *et al.* Prevalence and clinical features of adult atopic dermatitis in tertiary hospitals of China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(11): e6317.
- [6] SILVERBERG JI, CHIESA FUXENCH ZC, GELFAND JM, *et al.* Content and construct validity, predictors, and distribution of self-reported atopic dermatitis severity in US adults[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121(6): 729-734. e4.
- [7] ZACHARIAE R, ZACHARIAE C, IBSEN HH, *et al.* Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients[J]. *Acta Derm Venereol*, 2004, 84(3): 205-212.
- [8] ZACHARIAE R, ZACHARIAE C, IBSEN HH, *et al.* Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients[J]. *Acta Derm Venereol*, 2004, 84(3):205-212.
- [9] YAO X, SONG ZQ, LI W, *et al.* Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis in China (2020): The Chinese Society of Dermatology Immunology Group and Collaborative Research Center of Atopic Dermatitis[J]. *Int J Dermatol Venereol*, 2021.
- [10] 周映红,王春丽,邓宏勇. 治疗特应性皮炎口服新药 abrocitinib[J]. *中国新药杂志*,2023,32(3):241-245.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-08-18