·药物临床试验规范与进展专栏·

临床医学试验主方案概述及其应用

毛元铭[1,3],詹瑨祺[2],王榕榕[3],谢秋堂[1],戴英莹[1],刘姝玮[1],周瑾瑜[4],朱鸿嘉[5],马　晶[6]

(1 哥伦比亚大学梅尔曼公共卫生学院,纽约 10032,美国;2 医起医药科技有限公司,纽约 10013,美国;3 中美健康峰会,马萨诸塞州 02142,美国;4 剑桥大学卡文迪许实验室,剑桥 CB3 0HE,英国;5 剑桥大学化学系,剑桥 CB2 1EW,英国;6 四川省医学科学院,四川省人民医院主动健康与转化医学中心,成都 610072)

[摘要] 主方案(master protocol)试验设计是一种旨在突破传统临床试验壁垒,提高药物研发效率的新型临床试验模式。一个主设计方案下含有多个子方案,使同时针对一种药物对于多种疾病疗效或多个药物对于一种疾病疗效的临床试验成为现实。本文综述了主方案的设计理念、应用现状与流程细节,总结了主方案相较于传统试验设计的优势,并讨论了以 2019 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情作为契机,在我国推行主方案应用的机遇与挑战。

[关键词] 临床试验;主方案;新型冠状病毒肺炎;新药研发;临床研究

[中图分类号] R969.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2021)22 - 2083 - 08

Overview and applications of master protocol in clinical trials

MAO Yuan-ming[1,3], ZHAN Jin-qi[2], WANG Rong-rong[3], XIE Qiu-tang[1], DAI Ying-ying[1], LIU Shu-wei[1], ZHOU Jin-yu[4], ZHU Hong-jia[5], MA Jing[6]

(1 *Columbia University Mailman School of Public Health, New York* 10032, *United States*; 2 *Yiviva Inc.*, *New York* 10013, *United States*; 3 *U. S. -China Health Summit, Massachusetts* 02142, *United States*; 4 *Cavendish Laboratory, University of Cambridge, Cambridge CB*3 0*HE, United Kingdom*; 5 *Department of Chemistry, University of Cambridge, Cambridge CB*2 1*EW, United Kingdom*; 6 *Active Health and Translational Medicine Center, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu* 610072, *China*)

[**Abstract**] Master protocol is a novel and more efficient design for clinical trial research than the traditional clinical trials. Usually a master protocol includes several sub-protocols which could investigate treatment effects of a single drug on several diseases or multiple drugs targeting a single disorder. This review compared master protocol with traditional trials in terms of the research design principle, application, and procedure flow as well as advantages and limitations. We also presented some examples of ongoing applications of master protocol designs including treatment of COVID-19 related illness. Finally, we discussed about potential implementation of master protocol in China especially under the COVID-19 pandemic with an evaluation on the relevant opportunities and challenges.

[**Key words**] clinical trial; master protocol; coronavirus disease; drug research and development; clinical research

传统临床试验一般是指以人体(患者或健康受试者)为对象的试验,意在发现或验证某一种药物针对某一种疾病的临床医学、药理学及其他药效学作用与不良反应,以确定药物的疗效与安全性的系统性试验[1]。临床试验按阶段通常分为药物审批上市前的Ⅰ~Ⅲ期以及上市后的Ⅳ期。每个阶段的规模和目标见表 1。

[作者简介] 毛元铭,女,硕士研究生,主要从事分子流行病学研究。E-mail: mym927@126.com。

[通讯作者] 马晶,女,副教授,主要从事肿瘤流行病学研究。E-mail: jingma88@yahoo.com。

表 1　Ⅰ～Ⅲ期临床试验规模和目标

临床试验阶段	规模	目标
Ⅰ期	通常为 20～30 例受试者	在人体中探究试验药物的作用方式和安全性
Ⅱ期	通常≥100 例	观察药物安全性的同时，对药物的有效性和其他特征（如是否对某类特定人群更具有效性）进行初步的探索，为Ⅲ期临床试验的风向标
Ⅲ期	通常≥300 例	对药物的安全性和有效性进行更深层次的研究，通常也是临床试验中最关键的一环
Ⅳ期	不适用	观察和评估药物批准上市后在大量患者广泛长期使用后的疗效和安全性

虽然传统临床试验简单直观，能够胜任对新药安全性和有效性的验证，但传统临床试验面临着各种挑战或局限性。首先是研发需消耗大量资金和时间。除了针对药物、治疗和评估程序本身的费用外，配套机制和平台的投入，包括机构申报、基础系统建立（如电子病历系统）、临床中心监管、质量与数据监管委员会以及伦理委员会（IRB）也都需要大量资金。据统计，美国 FDA 在 2015—2016 年间审核新药涉及的单个临床试验成本中位数约为 1 900 万美元（约 1.3 亿元），最高达 3.31 亿美元（约 23.1 亿元）[2]。而一般每个传统临床试验都需要从零开始建立一个独立的申报和执行体系，且仅能够评估面向同一种疾病的一种或几种固定药物，导致资源重复利用率低下。其次，在试验周期上，单个临床试验从前期准备到完成所需时间一般为 5～6 年，且可能因各类因素（如申报周期长、患者招募不足）而延期。即使在投入大量时间与金钱成本后，新药研发的成功率依然不容乐观。根据美国 FDA 官方数据显示，70% 的研究药物可成功从Ⅰ期临床试验进入Ⅱ期临床试验，其中 33% 可进入Ⅲ期临床试验，而最终仅有 25%～33% 的Ⅲ期临床试验药物可获批上市[3]。

2019 新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情暴发以来，各国积极研发药物和疫苗，临床试验如雨后春笋。在中国注册的众多试验中，出现了受试者不足、患者资源紧缺、缺乏随机对照组等问题，且仅少数为多中心随机对照试验[4]，说明我国在临床试验统筹和研究中心间协作尚待完善，凸显出我国在构建国家创新临床试验平台的同时，还需注重提升研发协同能力和探索创新应用模式的紧迫性与重要性。

本文将从传统临床试验的应用模式及其局限性出发，介绍一种新型的临床试验设计方法“主方案”（master protocol，以下简称主方案）的起源与发展，分析其模式的应用、案例及优劣，并讨论在我国推行主方案的机遇与挑战。

1　临床试验主方案

为解决传统临床试验面临的问题，试验模式不断更新，主方案是一种得到了广泛应用的新型试验设计。与传统临床试验不同，主方案允许多个子试验共用对照组与临床终点、数据收集和统计方法，也可对一种疾病的多种疗法进行评估，加速研究进度、增进多方合作、节省资金和资源，使被证明有效的药物早日服务于患者。常见的主方案设计包括利用不同的子方案同时检验一种药物对于多种疾病的临床效果的篮式试验、同时检验多种药物对于一种疾病的临床效果的伞式试验和同时检验多种药物对于多种疾病的临床效果的平台试验（见图 1）[5]。

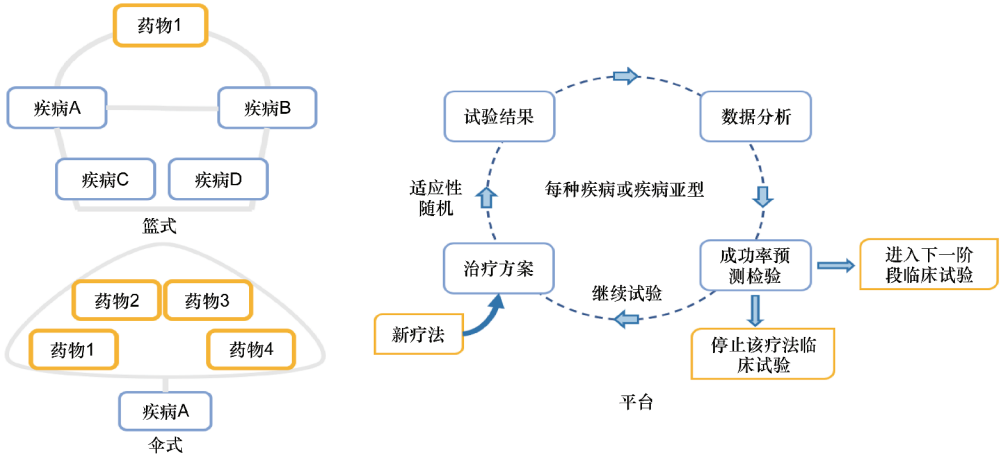


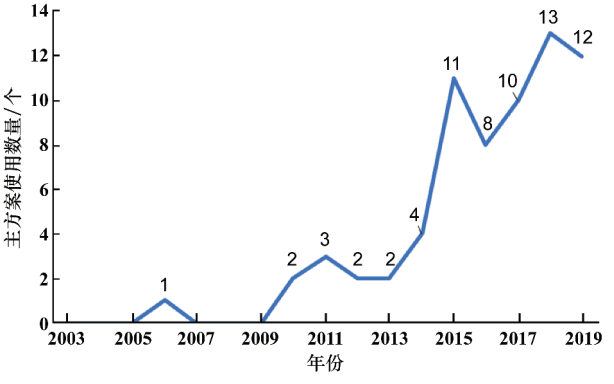
图 1　3 种常见的主方案试验设计

自 2006 年首个应用主方案设计的肿瘤药物在美国获得 FDA 批准上市起，主方案多用于肿瘤药物的研究。随着生物标记物在临床研究中的应用，肿瘤以外的其他疾病领域也逐渐开始尝试主方案，如阿尔茨海默病以及 COVID-19 等[6]。在主方案发展应用的初期，不同临床试验对这一新型试验设计并没有非常明确的定义，分类和实行也没有标准化的作业程序[7]。

为了推动现代化临床试验的发展，美国 FDA 于 2018 年 9 月发布了 2 个与主方案相关的指导性文件意见稿[8-9]，以规范和引导肿瘤及其他领域中主方案的设计和实施，帮助有意进行主方案的申办方避开误区，鼓励主方案的推广，在保证患者安全的前提下，更高效地获得更多试验药物安全性和有效性信息[10]。官方文件的出台体现了美国 FDA 对主方案设计的认可和支持，也对未来临床试验的现代化发展有着重要推进作用。国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）于 2020 年 5 月发布的《药物临床试验适应性设计指导原则（征求意见稿）》中，也首次对主方案进行了详细的描述与申报指导[11]。本文对主方案的优缺点、已有应用及在我国推广应用的机遇与挑战做一简单综述，以加深国内学术与产业界对主方案概念的认知与理解。

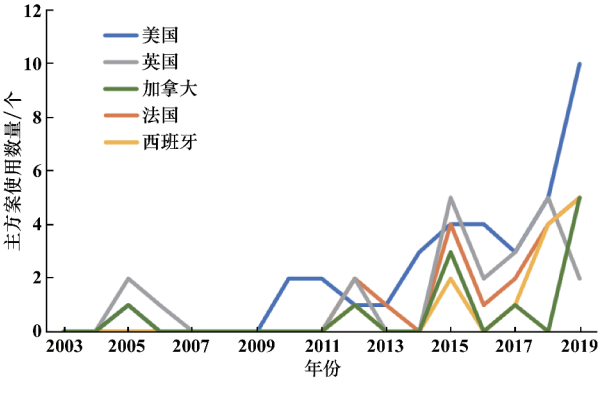
首先，从主方案在全球的应用现状来看，截至 2019 年，全球累计共有 83 项主方案获得临床批准[12]，大多数是由高收入国家主导、多国参与合作的肿瘤学领域（n = 76/83）药物试验（n = 82/83）。从地域上来看，美国参与了一半以上的主方案试验（n = 44），其次为英国（n = 25）、法国（n = 23）、西班牙（n = 17）与加拿大（n = 13）[12]。作为中等偏上收入国家，我国参与了与肿瘤相关的 FUTURE（NCT03805399），GBM AGILE（NCT03970447），TRUMP（NCT03574402）和 VE-BASKET（NCT01524978）试验，但我国仅在 GBM AGILE 和 VE-BASKET 中有少数的研究合作[12]。显性遗传阿尔茨海默病 DIAN-TU 平台试验（NCT01760005）涉及了 2 个以上的中等收入国家和地区，即巴西和墨西哥，但这些国家仅占 36 个研究中心中的 1/12[12]。在低收入国家和地区，除了由美国发起的针对埃博拉病毒的主方案外，并未找到其他主方案试验。

其次，从主方案应用的时间趋势上看，自 2013 年开始，主方案实际实行数量呈快速上升势头（见图 2）。全球的几个主导国家有美国、英国、法国等，通过相互合作，在 2015 年实际施行了近一半数量的主方案项目（见图 3）。但由于多数主方案为探索性试验（Ⅰ/Ⅱ期试验）且许多主方案试验仍处于活跃状态，目前只有少数新药通过主方案获得 FDA 批准上市[13]。



数据来源：对参考文献[12]数据的二次分析

图 2 2003—2019 年全球主方案使用趋势



数据来源：对参考文献[12]数据的二次分析

图 3 2003—2019 年不同国家主方案使用趋势

第三，关于主方案设计与实施中流程的优势主要是从针对传统临床试验普遍面临的挑战来看，主方案在多个方面、针对不同利益相关方有着明显的优势。首先，主方案对于申办者/研究者的优势主要体现在以下几点[6]：① 节约时间：主方案允许平行测试不同治疗子方案。数据的实时分析监测可对试验方案进行及时调整，将有限的精力用在刀刃上，这对研究复杂疾病的团队来说非常有利。② 节约资金：在主方案中，子方案实现了资源共享与风险共担，能节约大量用于体系建立、维护和监管的资金，利于药物研究。③ 信息资源共享：主方案通过各个

合作方的高度参与,可利用各方不同的知识特点与资源优势,提高数据的利用率,真实世界数据有时也会被加入其中。研究者之间可通过数据共享获得更全面的信息,提高试验效率。

针对监管机构来说,由于主方案的适应性更强,多种子方案的设计也使试验体更贴近实际临床诊疗及药物上市后的使用,覆盖面更广且更精密的数据为监管机构审评审批提供了更全面的证据[6]。同时,多种子方案的设计也为患者提供了更多且更有针对性选择,更能保障受试者的安全。例如,影像和分子分析预测疗效系列研究调查(investigation of serial studies to predict your therapeutic response with imaging and molecular analysis 2,I-SPY2)主方案为不同亚型的乳腺癌患者提供了个性化治疗方案,且患者进入安慰剂组的可能性也随子方案的增加而降低,更符合伦理[6]。

第四,运用主方案的挑战主要体现在以下几方面[6]:对于申办者/研究方而言:① 难以发现多种治疗一种或多种疾病并处于同一研发阶段、研究时期的药物。② 主方案临床试验所需的前期准备通常远多于传统"一对一"的临床试验,需要投入更多的人力、物力。③ 所需资金和时间难以预估。虽然主方案有节约研究时间和减少成本的可能性,但主方案通常是开放性和永久性的,可能出现不预先设定患者数量、试验组用药方案不同或不明确、标准护理不断更新等问题,使申办者在加入主方案前顾虑很多。④ 涉及多个利益相关方(甚至包括市场竞争者)合作,共享资源和数据,带来数据信任度、版权等潜在的风险。申办方需要充分、综合地衡量合作中的利与弊。⑤ 从研究者的角度而言,主方案对医院设施/人员的要求和其实际操作难度比传统临床试验高得多。例如,医院可能需要采集处理多种不同的样品,且样品数量难以估计;研究者可能需要多次向监管部门进行试验方案更改审批,耗时耗力;研究者可能需要花更多的时间与申办者或赞助商交流协商临床试验实施及费用的支付问题。

主方案的出现也对监管机构提出了新的要求。Michael 等[22]指出,由于主方案导致的快速更新,研究人员、IRB 和监管机构都需要实时了解新的安全性信息。但信息的传达存在遗漏风险,可能无法提供充分的知情许可。监管部门需要在更多、更广的方面制定计划,以应对任何由于主方案操作的复杂性导致的突发情况。监管机构需在新药临床试验(investigational new drug,IND)会议中与申办者交流,提供科学的建议,做好统计数据、安全性等评估工作,同时需要与各临床试验部门协调,及时审查主方案的修订更新。患者招募对于临床试验来说至关重要,但复杂的试验方案会加大患者理解的难度并增加疑虑,从而降低其参与意愿。另外,由于试验规模较大,可能会出现多个队列的受试者同时暴露在潜在有毒性疗法下的状况,引起患者担忧[6]。

2 主方案案例分析

主方案的优势使其在肿瘤领域被广泛应用,并促进了针对 COVID-19 药物评估主方案的诞生。我们分别对主方案在这 2 个疾病领域中的案例进行了分析。

2.1 I-SPY2 I-SPY2(NCT01042379)是一个开放标签、多中心的平台式乳腺癌药物Ⅱ期临床试验,截至目前已运行 10 年,是持续时间最长的主方案。I-SPY2 通过独特的设计缩短肿瘤药物研发时间、降低药物研发支出,大幅提高投资回报率。

I-SPY2 的试验设计打破了传统试验设计的常用模式,通过减少试验所需时间及人数提高效率,突破传统临床试验的局限性。与传统临床试验设计对比,其最显著特点(见表 2),主要包括:① 针对早期患者调整首要目标:患者可以在癌症早期及时接受药物治疗以增加成功的可能性,并以病理完全缓解作为目标,缩短患者参与试验的时间,提高单个药物试验的效率[14]。② 细化乳腺癌亚型:I-SPY2 引入了更多生物标记物以细化乳腺癌亚型,使治疗个性化,并增加临床试验成功的可能性[14]。③ 动态试验臂:试验臂设置会根据试验结果进行实时调整,并可通过贝叶斯决策法预测Ⅲ期临床试验成功率[5]。试验组共用一个对照,且对照组也会随着临床标准治疗方案的改变而更新。④ 适应性随机化:效率高的治疗组获得更多随机患者,同时减少未从药物中获益的患者亚组的分配,以合理地配置患者资源[15]。

表 2 I-SPY2 和传统临床试验设计对比

项目	I-SPY 2	传统临床试验
目标患者	乳腺癌早期,手术治疗前或新辅助治疗	手术后癌症转移患者
首要目标	病理完全缓解	无复发生存率
分层	引入更多生物标记	根据人表皮生长因子受体-2(HER2)与激素受体(HR)的传统分类
试验臂	对照组:1 个;动态	对照组:1 个;固定
	试验组:多个不同的试验药物;动态	试验组:1 ~3 个;固定
随机分组	动态适应性随机分组	以固定比例(对照组:试验组)分组
招募期限	母试验长期运行,单个药物试验时间各异	提前固定年限,需要时可延期

I-SPY2 的组织结构涉及学者、政府监管部门和非营利组织等多方合作[5]。执行委员会由发起人 Laura Essermen(加州大学旧金山分校)和首席统计师 Don Berry(德州大学安德森肿瘤中心)任首席研究员并主持工作。执行委员会和赞助者 QuantumLeap 医疗合作组织(QuantumLeap Healthcare Collaborative,QLHC) 共同领导 9 个工作小组,各自负责项目管理、临床试验执行、统计学分析、药物筛选、临床诊断 (病理学和影像学)等工作。

美国 FDA 参与该试验主方案与 IND 申请方案的设计,保证 I-SPY2 在创新的同时具备可行性,并由 FDA 成员领导监督组负责监督与咨询工作。

I-SPY2 的早期资金来自非营利组织、公益组织、个人捐赠以及研究津贴。2014 年,Genentech 生物技术公司的药物 Perjeta 通过 I-SPY2 临床试验获得美国 FDA 批准用于治疗乳腺癌。Perjeta 的成功使 I-SPY2 获得了更为广泛的认可和制药企业大量资金的投入。“入场费(pay-to-play)”模式(即由制药企业负责自家药物临床试验的全部费用)也由此诞生并成为 I-SPY2 的主要资金来源[14]。

I-SPY2 的平台目前包括 17 个肿瘤药物的 20 个临床试验臂,其中 6 款药物取得积极疗效,1 款药品已获得 FDA 加速批准[13]。在 COVID-19 背景下,I-SPY2 的赞助者 QLHC 发起了一个针对新型冠状病毒肺炎患者急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome,ARDS)的临床试验 I-SPY COVID Trial,借鉴 I-SPY2 的创新设计开展针对新型冠状病毒肺炎患者 ARDS 治疗药物的测试[16]。I-SPY COVID Trial 的快速建立体现了主方案平台与网络的多重利用性和灵活性。

2.2 加速 COVID-19 药物研发(accelerating COVID-19 research & development,ACCORD) ACCORD (EudraCT 2020-001736-95)于 2020 年 4 月由英国政府发起,是一项多中心Ⅱ期临床试验平台研究,旨在加速评估多种针对住院患者的 COVID-19 候选药物的有效性和安全性[17]。效果良好的药物将被迅速加入英国的大规模临床试验 RECOVERY trial 中。

ACCORD 的组织结构由南安普顿大学医院 NHS 基金会信托申办,由英国卫生与公共服务部(Department of Health and Social Care, DHSC)、英国国家科研与创新署(UK Research and Innovation, UKRI)资助,由临床研究组织艾昆纬(IQVIA)提供试验平台、技术支持、数据分析和药物评估资源[18]。指导委员会(Steering Committee)由首席研究员 Tom Wilkinson 教授(南安普顿大学)主持,成员包括临床科学专家组、申办方代表、UKRI、试验地代表与后勤组[17]。独立数据监察委员会(Independent Data Monitoring Committee, IDMC)由指导委员会指定专家组成[17]。这种由政府牵头,由医院、医药企业、临床研究机构共同合作开展临床试验的模式对于在我国开展主方案研究具有一定借鉴意义。

ACCORD 的试验设计主要针对多个药物同时进行评估,试验方案分为一个主方案和多个子方案,其中主方案列出了试验的总体结构,包括研究人群、研究设计、纳入和排除标准、随机化方案、临床终点、统计方法以及适用于所有候选药物的执行与分析[17]。UKRI 首席执行官 Mark Walport 教授认为,“这样的平台能将新疗法临床试验部署的时间从几个月缩短至几周,也为英国国家医疗服务体系(NHS)减轻负担,最终拯救更多生命[18]”。

每个药物的临床试验包含 2 个阶段[17]:① 测评/预试验(evaluation/pilot):在少量患者中评估药物的疗效。指导委员会在Ⅰ期临床试验末对数据进行期中分析,基于和对照组的结果对比来决定是否进入Ⅱ期临床试验,并对试验相关事宜(如Ⅱ期临床试验患者人数、临床终点)提出建议。② 验证试

验(confirmation):Ⅱ期临床试验面向更大规模的患者人群,并通过适应性设计在试验期间加入或淘汰药物。IDMC 对药物的安全性数据进行监管并向指导委员会提出操作建议。

3 COVID-19 背景下主方案的优势、不足和挑战

在面对突发公共卫生疫情时,各个国家、国际组织、研究机构的合作尤为重要。在寻找和研发有效药物和疫苗时,主方案的优势逐渐显现了出来。除埃博拉疫情期间运用的主方案外,在此次 COVID-19 疫情背景下也出现了至少 8 个全球范围内已被发起或注册的主方案。其中,世界卫生组织及其合作伙伴于 2020 年 3 月发起了一项名为“Solidarity”的国际适应性主方案试验,旨在更快、更有效地找到对抗 COVID-19 的方法[19]。此试验在世界范围内招募患者,来评估包括羟氯喹(目前已停止)、瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、洛匹那韦/利托那韦与干扰素 beta-1a 4 种不同的治疗方案[20]。截至 2020 年 7 月 1 日,Solidarity 已在 21 个国家招募了近 5 500 名患者参与试验[21]。主方案从多方合作、快速建立临床试验、促进资源共享等方面为世界应对疫情“新常态”提供了新的思路。距主方案首次运用至今已将近 20 年,虽然其优势已逐渐被认可,但由于其设计、准备与实际执行时的复杂度较高,至今仍未得到非常广泛的应用。

根据主方案在埃博拉疫情期间实施所遇到的问题,可适当推测在突发疫情背景下主方案实施面临的挑战[22]:① 前期准备时间长:经验不足或没有可现成利用的主方案平台,主方案的复杂性会导致大量时间花费在方案讨论与协调准备上,不能立刻招募受试者以应对疫情。② 资源不平均:各个国家、地区的生物医药发展水平与疫情程度不尽相同,出于伦理及科学性的态度,需确保每一个临床试验地点有必要的资源。③ 实施出现差异:相关人员需进行统一培训并保证所有参与地点有相同的临床试验终点。④ 审核速度慢:大流行背景下,监管机构需要在保证试验安全、有序进行的同时,尽量缩短审核时长。

4 主方案在中国运用的趋势预测

主方案在中国运用具有极大的潜力和机遇。近年来,我国政策与制度的出台为主方案未来在我国的运用创造了条件。2015 年 1 月 30 日,NMPA 药品审评中心(下文简称“药审中心”)发布《国际多中心药物临床试验指南(试行)》[23],用以指导研究者在我国申请、实施并管理国际多中心药物临床试验,对提高我国医药研发水平,促进与其他国家的合作有着极大的推动作用。2015 年 8 月 18 日,国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》[24],为提升药品审批效率、促进创新药研发等提出了改革性的解决方案。从此以后,我国新药研发与评审进入了快速发展阶段。2017 年 6 月,NMPA 正式加入人用药品注册技术要求国际协调会议(International Council for Harmonization,ICH),标志着我国与国际药品审评审批制度接轨,同时加速了我国临床试验的监管体系改革[25]。2020 年 4 月,新修订的《药品临床试验管理规范》(GCP)正式发布,并于 7 月 1 日正式施行,进一步明确、细化临床试验各参与方的责任,要求建立质量管理体系,为我国临床试验质量提供了制度保障[26]。同年 5 月,药审中心颁布《药物临床试验适应性设计指导原则(征求意见稿)》[11],为我国建立和运行主方案试验提供了试验思路与指导意见。

从 COVID-19 疫情中的疫苗研发来看,我国各类新型冠状病毒疫苗相继进入临床试验阶段,这样快速的研发得益于国内相关方携手开辟的快速通道,例如 NMPA 及时制定了“抗新冠肺炎药品特别审评工作方案”[27]。然而目前我们对新型冠状病毒的了解仍然有限,在未来还需大量临床试验支持疫苗及药物研发,加上国家对药物临床试验创新的支持,主方案在未来药物研发中拥有很多的实施机会。

长远来看,我国人口资源丰富,病源病种多样化,是全球药物临床试验的关注点。此外,我国有诸多临床需求未被满足的疾病领域(如各类肿瘤),主方案在这些领域的药物临床研究中能起到加速的作用。从前文提及的主方案运用案例所展现的优势及成就来看,若可成功在我国推行主方案,不仅有助于解决当前的新型冠状病毒肺炎疫情危机,也将为今后其他药物研发节约大量资金和时间。

尽管主方案的运用很可能是国内临床试验的未来趋势,但目前中国临床试验普遍面临的挑战也将成为主方案实施的阻碍:① 科研经费短缺:国内的临床试验资金依赖于药企或私人厂商的资助,而政府对于这一方面的资金投入十分有限。2017 年世界银行的数据显示,我国医疗卫生经费投入仅占总 GDP 的 5.2%,远低于美国的 17.1%[28]。② 专业人才缺乏:主方案设计将统计推断的难度提上了新的高度,常要求随时调整样本量、调整检验假设、调

整主要终点和主要统计方法。与发达国家相比,我国仍然相对缺乏了解国内临床试验体系的统计学、医学等交叉学科人才,还需加强临床统计学人才的培养和训练。③ 药品审评制度待完善:金成波[29]指出,我国药品监管体系相较于国际标准加强了临床研究批准权和管理权的集中控制,新药审评员需终身负责且担任第一责任人,极大的压力一定程度上限制了他们的发挥。药审中心具有主审评员资格的人才稀缺,难以满足逐年增长的审批需求。此外,药审中心在新药审批过程中与药企的沟通有限,致使审批期相应延长。④ 独立数据监管机构的设立不成熟:IDMC 对主方案临床试验中的数据监管和评估有相当重要的作用。虽然我国临床试验近年来逐渐开始设立 IDMC,且药审中心于 2020 年 9 月正式发布了《药物临床试验数据监查委员会指导原则(试行)》,但其实际运用的广泛度和规范性有待进一步提升[30]。⑤ 患者招募有限:目前我国医患关系紧张,导致受试者依从性较差,临床试验有时无法招募足够数量的受试者。主方案设计较为复杂,因此临床试验研究者、医生等医疗从业人员应当提高对主方案试验的了解程度,并及时、准确地将信息传达给受试者。

在当前新型冠状病毒肆虐全球的背景下,主方案的运用在我国既有诸多机遇[31],同时在监管体系、政策、专业人才等方面也面临着一些潜在障碍,这提示我国相关部门需要进一步规范药品临床试验管理、建立健全临床试验体系、优化相应法律法规,为推进主方案这一创新性临床试验和药物研发模式打好坚实的基础。

[参 考 文 献]

[1] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会.《药物临床试验质量管理规范》[EB/OL].[2020-06-26]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.

[2] MOORE TJ, ZHANG HZ, ANDERSON G, *et al*. Estimated costs of pivotal trials for novel therapeutic agents approved by the US food and drug administration, 2015-2016[J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(11): 1451.

[3] U.S. FDA. Step 3: clinical research[EB/OL].[2020-06-26]. https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research.

[4] 姚晨, 赵文乐. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床研究的启示与国家临床试验网络构想[J]. 中国循证医学杂志, 2020,20(5): 497-503.

[5] WOODCOCK J, LAVANGE LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 62-70.

[6] BOGIN V. Master protocols: New directions in drug discovery [J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2020, 18: 100568.

[7] SIDEN EG, PARK JJ, ZORATTI MJ, *et al*. Reporting of master protocols towards a standardized approach: a systematic review [J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2019, 15: 100406.

[8] U.S. FDA. Master protocols: efficient clinical trial design strategies to expedite development of oncology drugs and biologics. Draft Guidance for Industry[EB/OL].(2019-03-01)[2020-07-07]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/master-protocols-efficient-clinical-trial-design-strategies-expedite-development-oncology-drugs.

[9] U.S. FDA. Adaptive design clinical trials for drugs and biologics. Guidance for industry[EB/OL].(2019-11-29)[2020-07-07]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry?elq=52cac664a4894dfb86d4e6270775b117&elqTrackId=c52ef9cc5ebc40d0af612ad5706deb52&elqaid=&utm_campaign=CDER%20New%2010/01&utm_medium=email&utm_source=Eloqua.

[10] U.S. FDA. Releases draft guidances to promote clinical trial design efficiency[EB/OL].(2018-10-17)[2020-07-07]. https://www.healthlawadvisor.com/2018/10/17/fda-releases-draft-guidances-to-promote-clinical-trial-design-efficiency.

[11] 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)[2020-06-26]. http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=541f4395a828c948.

[12] PARK JJH, SIDEN E, ZORATTI MJ, *et al*. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 1-10.

[13] PARK JJH, HSU G, SIDEN EG, *et al*. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 125-137.

[14] DAS S, LO AW. Re-inventing drug development: a case study of the I-SPY 2 breast cancer clinical trials program[J]. *Contemp Clin Trials*, 2017, 62: 168-174.

[15] BARKER AD, SIGMAN CC, KELLOFF GJ, *et al*. I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(1): 97-100.

[16] Quantumleap Healthcare Collaborative. I-SPY COVID[EB/OL].[2020-06-26]. https://www.quantumleaphealth.org/portfolio/i-spy-covid.

[17] University Hospital Southampton. ACCORD-2: a multicentre, seamless, phase 2 adaptive randomisation platform study to assess the efficacy and safety of multiple candidate agents for the treatment of COVID-19 in hospitalised patients[EB/OL].(2020-07-25)[2020-08-01]. https://www.accord-trial.org/for-site-staff.

[18] National Institute for Health Research. National, collaborative platform launched to fast-track potential COVID-19 treatments[EB/OL].[2020-06-26]. https://www.nihr.ac.uk/news/national-collaborative-platform-launched-to-fast-track-potential-covid-19-treatments/24678.

[19] World Health Organization. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments[EB/OL].(2020-04-28)[2020-08-01]. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments.

[20] MULLARD A. Coordinating the COVID-19 pipeline[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(5): 298.

[21] CECCHINI M, RUBIN EH, BLUMENTHAL GM, *et al*. Challenges with novel clinical trial designs: master protocols[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2049-2057.

[22] TADESSE K. How master protocols could be used to bring COV-

ID-19 therapies to patients sooner[EB/OL]. (2020 - 04 - 08) [2020 - 06 - 28]. https://www.agencyiq.com/how-master-protocols-could-be-used-to-bring-covid-19-therapies-to-patients-sooner/.

[23] 国家药品监督管理局药品审评中心.《国际多中心药物临床试验指南(试行)》[EB/OL]. (2015 - 01 - 30)[2020 - 06 - 26]. http://www.cde.org.cn/zdyz.do? method = largePage&id = bc9a0eae0f7f04f2.

[24] 国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[EB/OL]. (2015 - 08 - 18)[2020 - 06 - 26]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.

[25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家食品药品监督管理总局成为国际人用药品注册技术协调会成员[EB/OL]. (2017 - 06 - 22)[2020 - 08 - 01]. https://www.nmpa.gov.cn/zwgk/xwfb/20170622153001224.html.

[26] 广东省药品监督管理局.《药物临床试验质量管理规范》解读[EB/OL]. (2020 - 04 - 30)[2020 - 06 - 28]. http://mpa.gd.gov.cn/zwgk/zcfg/fgjd/yaopin/content/post_2987316.html.

[27] 国家药品监督管理局药品审评中心. 全速推进新冠灭活疫苗研发——新冠疫苗临床试验应急审批纪实(上)[EB/OL]. (2020 - 06 - 04)[2020 - 06 - 26]. http://www.cde.org.cn/news.do? method = viewInfoCommon&id = 4031e7f89ca79bdf.

[28] World Health Organization. The global health expenditure database[EB/OL]. [2020 - 08 - 02]. https://apps.who.int/nha/database/Select/Indicators/en.

[29] 金成波. 浅析我国新药注册审批制度存在的问题及原因[J]. 中国卫生法制, 2016, 24(2): 16 - 20.

[30] 国家药品监督管理局药品审评中心.《药物临床试验数据监查委员会指导原则(试行)》[EB/OL]. (2020 - 09 - 21)[2021 - 05 - 16]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201016145738190.html.

[31] 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.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2021 - 08 - 26