·新药注册与审评技术·

关于中药临床定位及疗效评价体系和标准的调研及思考

宋彩梅,刘炳林,薛斐然,韩　玲
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要]　临床定位和疗效评价均是新药研发的关键点,中药临床研究中往往存在临床定位不清、疗效评价没有针对性或与药物作用特点不符等问题。近期,在一项关于《中药新药临床研究一般原则》修订的调查问卷中也对"如何确定具有中药特点的临床定位"和"如何构建具有中药特点的疗效评价体系和评价标准"进行了广泛调研,参与专家均给出了具有建设性的意见。本文对专家意见进行总结分析,并浅谈笔者对中药临床定位和疗效评价体系的思考。

[关键词]　中药;临床定位;疗效评价;调研
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)10-0898-04

Investigation and considerations about clinical position and effect evaluation system and criterion suited for traditional Chinese medicine

SONG Cai-mei, LIU Bing-lin, XUE Fei-ran, HAN Ling
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**]　Clinical position and effect evaluation are the key points of new drug research and development. Traditional Chinese medicine (TCM) clinical research often have problems such as unclear clinical position, effect evaluation not targeted, or do not tally with the characteristics of drug and so on. Recently, extensive investigation has been carried out with questionnaire on the revision of "the general principle of clinical research of new drug of TCM" on "how to determine the clinical position with characteristics of TCM" and "how to build effect evaluation system and evaluation standard with characteristics of TCM", and participate experts give constructive advices. This article summarizes and analyzes experts' opinions, and discusses the author's opinion of TCM clinical position and effect evaluation system.

[**Key words**]　traditional Chinese medicine; clinical position; effect evaluation; investigation

临床定位和疗效评价均是新药研发的关键点,两者紧密相连,疗效评价指标及方法应与临床定位相适应。中药新药研发中往往存在临床定位不清、临床定位与中医药理论或临床实际应用情况不符等问题[1],这些问题也导致疗效评价没有针对性或与药物的作用特点不符。同时,由于中医药的临床研究起步较晚,业内对现有的中医药疗效评价体系多有诟病,认为采用现代医学的疗效评价体系有时不能充分体现中医药的治疗特点和优势,对构建符合中医药特点的疗效评价体系和标准的呼声较高。

为体现中医药特色,遵循中医药研究规律,进一步提高中医药临床试验水平和质量,推动中药的研发,2015 年 11 月 3 日,原国家食品药品监督管理总局发布了《中药新药临床研究一般原则》[2](以下简称《一般原则》),对中药新药临床试验设计、实施和

[作者简介]　宋彩梅,女,审评员,主要从事中药新药临床技术审评工作。E-mail:songcaimei@126.com。
[通讯作者]　韩玲,女,博士,主任药师,主要从事中药新药技术审评工作。联系电话:(010)85243109,E-mail:hanl@cde.org.cn。

评价提供了一般性指导并在一定程度上起到了促进作用,但随着药品审评审批改革的持续推进及新的中药注册分类的实施,《一般原则》2015 年版在实践中逐渐暴露出一些问题和不足。多年来,党和国家领导人对中医药的发展也非常重视,2019 年 10 月中共中央国务院发布《关于促进中医药传承创新发展的意见》(简称“促创意见”)中提出“建立健全符合中医药特点的中药安全、疗效评价方法和技术标准”。国家药品监督管理局药品审评中心为回应业界关切、适应审评审批改革的要求,积极响应“促创意见”,拟对《中药新药临床研究一般原则》进行修订。

在修订之前首先开展了问卷调查,对《一般原则》存在的问题及修订意见进行了广泛调研。调查问卷分为新药研发计划、Ⅰ期临床试验、Ⅱ期~Ⅲ期临床试验设计和实施、质量控制、新技术的应用、特殊人群以及其他共 7 个模块,每个模块又包含了若干个问题,专家对每个问题均给予了详细认真的回复。其中第 3 个模块是较为核心的内容,尤其是关于中药临床定位及疗效评价部分,专家提出了非常有建设性的意见。本文对第 3 个模块中涉及中药临床定位及疗效评价体系和评价标准的调研结果进行总结分析,并浅谈对中药临床定位和疗效评价体系的思考。

1 对如何确定适合中药特点的临床定位的调研情况

关于如何确定适合中药特点的临床定位,专家主要提出了以下意见和认识。

1.1 重视人用经验 中药临床定位应重视既往人用经验的挖掘,科学客观评价前期人用经验的特点及优势。实践中常遇到某些处方发明人认为处方效果很好,但说不清楚具体作用于疾病的哪方面,导致后期的疗效评价缺乏针对性。另外,中药的临床定位应考虑同病异治、异病同治的特点。

1.2 重视中医药优势病种及未被满足的临床需求 选择具有中药特点的临床定位应着眼于未被满足的临床需求,注意选择中医的优势病种,考虑解决现代医学手段不能解决的临床问题或联合现代医学解决复杂的临床问题。例如对于功能性胃肠病,西医治疗手段和方法有限而中医具有独特优势;对于抗生素耐药引起的慢性反复性尿路感染中医治疗也有一定优势;重症胰腺炎的治疗中,中西医结合疗法已成为提高患者生存、促进功能恢复的重要手段。应重视中医对症状改善和综合治疗的作用,如中药用于更年期综合征改善症状具有独特优势。中药临床定位的选择也应注意所选疾病的临床治疗价值,不要过度治疗。例如乳腺增生症是临床上最常见的良性乳腺疾病,但对于无临床症状或者症状不影响工作生活者,只需要做好解释工作、生活方式干预,不需要药物或者手术干预,因此针对乳腺增生的中成药在目标人群的定位时要充分考虑治疗的临床价值。

1.3 重视中药适合介入的病程阶段 中药临床定位应注意中药适合介入的病程阶段。大部分中药的作用机制都基于对人体机能的整体调理,从而改善疾病状态,特别是在慢病领域,在疾病的早、中、晚期中医药有不同的作用特点,如早期延缓疾病进展、中期控制或改善症状、晚期辅助治疗等。但是,某一种特定的中药,其针对环节可能是疾病的某一阶段或解决疾病过程中的某个问题。因此,应根据药物作用特点考虑定位于疾病的何种阶段或解决哪些问题。

2 对构建具有中医特点的疗效评价体系及评价标准的调研情况

在构建具有中医特点的疗效评价体系及评价标准的问题上,专家在提出意见和建议的基础上,尚存在一些争议。

有些专家认为中医和西医是 2 个不同的医学体系,西医的评价方法并不能完全体现中医药的特色和优势,并不完全符合中医对疾病的认识规律,目前的评价体系尚不完善,仍需构建反映中药特色的研究方法及评价体系。在一些没有客观指标评价或者客观指标评价中医疗效敏感度低的疾病上,应重视中医特色的评价体系的价值。但制定中医特色的评价指标应开展探索性研究,提供基本的效度和信度的数据,应能够获得公认。如果是量表,则需要按照量表研制的方法规范地研制,对于中医证候评价量表还应注意区分证候属性指标与证候疗效指标。另外,建立中医特点的疗效评价体系并不排斥参考化药已有的成熟评价体系,可考虑引入患者报告结局(patient-reported outcome,PRO)等方法。

有些专家认为应该根据不同的情况分类看待:对结局明确的疾病,如死亡、致残等有中西医都公认的结局指标的疾病没必要再建立中医疗效评价体系;对某些疗效指标有争议的疾病,也就是说西医对

这些疾病的疗效指标也存在较大争议者,应该加快建立中医临床疗效评价体系。

也有一部分专家认为所谓“特色疗效评价指标”是不存在的,疗效无中医和西医之分。既然中药也是药物,那么治疗相同疾病的药物,其疗效评价的标准就应当是相同的。按照公认的疗效指标去评价中药,可以与西医、与国外接轨,让更多的人认可中药。因此,不建议建立中医自成一体的“体现中医特色”的疗效评价体系和评价标准,支持采用国际公认的疗效评价指标和标准。

综合上述观点,实际上专家的不同意见可能针对的是不同的疾病或临床定位。对于同一种疾病、同一种临床定位,无论是中医还是西医,其评价指标和标准应该是相同的。但对于中医特有的治疗如证候药物,或特有的疾病如中医的病,或中医特有的临床定位如对疾病的综合治疗、患者的综合受益等,或其他一些评价标准尚不明确但中医有治疗优势的疾病,应加快建立符合中医药特点的疗效评价体系及标准,但建立的评价体系及方法应科学、可行、公认。

3 对选择具有中药特点的临床定位及构建具有中药特点的疗效评价体系和评价标准的思考

3.1 选择有中药特点的临床定位 确定药物的临床定位需考虑多种因素,如药物的处方特点、既往人用经验、适应证疾病发生发展演变规律、适应证疾病现阶段医学所能达到的治疗水平,中医药目前在适应证疾病治疗中的作用及潜在的临床价值,进而明确中医药用于该疾病是治疗用药还是预防用药,是影响疾病进程还是改善症状,是联合现有治疗方法还是单独使用等[3]。因此,对于有人用经验的处方首先应系统梳理人用经验,不仅要梳理既往用于何种疾病或证候,还要梳理药物对于疾病或证候的具体作用。其次,应对适应证目前的治疗情况进行深入研究,该适应证目前的主要治疗手段有哪些,疗效如何,还有哪些未被满足的临床需求,中医药对于这些需求能起到什么作用等。

以治疗慢性胃炎药物为例,传统中医没有胃炎的概念,将其归于“胃脘痛”范畴,采用传统中医辨证论治。但在当前的诊疗环境下,我们对慢性胃炎的病因有了更深入的了解,认为幽门螺杆菌(*H. Pylori*,Hp)感染是慢性胃炎最主要的病因,对于 Hp 阳性的慢性胃炎均应行 Hp 根治治疗[4]。中药如用于慢性胃炎,应考虑是否入选 Hp 阳性的患者,如用于这部分人群,是联合抗 Hp 治疗还是用于 Hp 耐药的患者,如联合抗 Hp 治疗,中药所解决的问题是什么,这都是新药研发立题之前需要深入考虑的问题。只有基于对人用经验的系统梳理和疾病诊疗现状的深入研究,才能根据拟解决的临床问题确定药物的具体定位,是预防用药还是治疗用药,是联合现有治疗还是单独使用等,进而明确适用的疾病阶段和人群。

3.2 构建有中药特色的疗效评价体系和评价标准 无论中医还是西医都是根据临床定位的不同而选择相应的疗效评价指标和体系,在同一临床定位下,评价指标和标准应是相同的。疗效评价体系应当是一个跨学科的“公平秤”,即横跨在各种医学体系之上的一个跨学科的、统一的度量衡系统,这个系统对任何医学体系都应该是同等的、公平的,用此“公平秤”可以称量出不同治疗方法的优劣和特点[5]。例如对于抗肿瘤药物,生存期是迄今为止评价抗肿瘤药物最可靠的临床试验终点[6],如果定位于延长患者的生存期,无论中药、西药通常都将总生存期作为首选疗效终点[6-7]。

但这并不意味着构建具有中医特点的疗效评价体系及评价标准是没有必要或没有意义的。中医药对于很多现代医学难以解决的临床问题有其独特的治疗优势,寻找符合中药作用特点的、能够给患者带来明显临床价值和受益的临床定位,并针对这类研究项目和临床定位寻找、研究、建立和制定科学的、具有共识的临床疗效评价工具和评价方法,将成为中药新药临床试验发展的主要方向[4]。构建有中医特点的疗效评价体系和评价标准也并非要自立门户,另建一套系统,很多公认的方法我们都可以借鉴。如对于症状改善的评价可借鉴 PRO 量表等相关方法。可喜的是,国际上已有一些关于评价指标、疗效结局的指导原则,如美国 FDA 颁布的将 PRO 作为药物说明书声明的临床指导原则[8]等。这些可为构建符合中医药特点的疗效评价体系和评价标准提供方法学指导。

同时,也要重视反映临床价值的共性指标和反映中药特色的个性指标相结合。如对于证候疗效的评价,应探索建立科学公认的证候疗效评价工具和标准。证候疗效评价工具的建立应注意区分证候属性指标与证候疗效指标,不能将证候属性指标

的变化与疗效相混淆,如风寒入里,表证演变为里证,此时风寒证的指标消失,并不是治疗有效。同时,对于证候的变化应注意区分是疾病的演变还是疗效。

4 小结

临床定位和疗效评价是药物研发的2个关键环节,临床定位决定了从哪个角度证明药物的价值,俗话说“尺有所短,寸有所长”,中西医各有其治疗优势,应注意选择中医治疗有优势的疾病或定位。评价体系和评价标准决定了采用什么样的方法和标准证明药物价值。对于与现代医学相同的临床定位仍建议采用国际公认的评价体系和标准来评价,这源于我们对中医药的自信,我们相信中医药的疗效是客观存在的,因此敢于用同一把尺子去衡量。对于具有中医特色的临床定位,如针对中医证候、中医的病的药物或其他中医特有的临床定位,应考虑建立适合中药特点的评价体系和标准,鼓励业界对此开展探索和研究。

[参 考 文 献]

[1] 刘炳林. 从临床角度看中药新药适应证的定位[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(2):226-227.

[2] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究一般原则[S]. 2015.

[3] 陈科艳,黄倩,武江海,等. 新形势下中药临床评价相关问题思考[J]. 中国中医药现代远程教育,2019,17(4):150-154.

[4] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017,上海)[J]. 胃肠病学,2017,22(11):670-687.

[5] 刘炳林,薛斐然. 中药新药临床试验及技术要求历史回顾与展望[J]. 中国新药杂志,2020,29(16):1-6.

[6] 国家食品药品监督管理局. 抗肿瘤药物终点技术指导原则[EB/OL]. (2012-05-15). http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=9cf18143e2f6c19d.

[7] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药治疗恶性肿瘤临床研究技术指导原则[EB/OL]. (2015-11-03). http://www.cde.org.cn/zdyz.do? method=largePage&id=e806afcc7fac7929.

[8] FDA. Guidance. for. Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [EB/OL]. [2009-12]. https://www.fda.gov/down-loads/drugs/guidance.compliancere.gulatory.information/guidances/ucm193282.pdf.

编辑:王宇梅/接受日期:2021-02-02