

药物临床试验暂停与终止问题探析

王瑞坤¹, 刘晓玉¹, 石康乐², 孟庆刚¹

(1 北京中医药大学, 北京 100029; 2 中国科学院大学, 北京 100049)

[摘要] 临床试验是一项严密计划、严格执行的科学实验活动。研究者往往期望按照研究计划完成试验。但由于疾病机制的不确定性、受试对象的多样性、干预措施的复杂性等因素, 试验通常无法完全按照既定方案执行。全面回顾已注册临床试验实施详情发现, 此类情况并不少见, 常见的包括: 临床试验目的提前完成或者明显无法完成, 需要终止试验; 试验出现了意外事件, 如受试者不良反应、政策变更等, 需要暂停试验以调整试验方案。但前期学界对此问题缺少针对性研究, 有关临床试验暂停与终止的科学认识、原因分析、预案设计等均无明确解答。本文全面梳理了临床试验暂停与终止的相关因素, 并尝试提出解决路径。

[关键词] 临床试验方法; 试验终止; 试验暂停; 预案设计; 动态监测

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)21-2173-05

An analysis of the suspension and termination issues of clinical trials

WANG Rui-kun¹, LIU Xiao-yu¹, SHI Kang-le², MENG Qing-gang¹

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

[Abstract] Clinical trials is a scientific experimental activity that needs thorough plan and strict execution. Investigators often expect to complete the trial according to the study plan. However, due to the uncertainty of disease mechanisms, the diversity of patients, and the complexity of interventions, trials usually cannot be executed exactly according to the established protocols. A comprehensive review of the implementation of registered clinical trials reveals that such situations are not uncommon and commonly include: the aim of the clinical trials is apparent inability to complete thus requiring termination of the trials; unexpected events, such as adverse reactions, policy changes, etc., leading to suspend the trial and adjust the trial protocol. However, research on this issue is limited, and there is no definite answer on the scientific understanding, reason analysis, and plan design. In this paper, we comprehensively review the factors related to the suspension and termination of clinical trials and try to propose a solution.

[Key words] clinical trial methods; trial termination; trial suspension; preplanning design; dynamic monitoring

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174530); 中国科学院大学优秀青年教师科研能力提升项目(E0E48979)

[作者简介] 王瑞坤, 女, 硕士研究生, 主要从事基于系统复杂性的诊疗信息处理与评价研究。E-mail: 604354085@qq.com。

[通讯作者] 石康乐, 女, 在站博士后, 主要从事基于系统复杂性的诊疗信息处理与评价研究。E-mail: bucmksl@sina.com。孟庆刚, 男, 教授, 主任医师, 主要从事基于系统复杂性的诊疗信息处理与评价研究。E-mail: mqgangzy@126.com。

临床试验的结论信效度高, 可为医生准确决策提供依据, 是临床证据体系的重要组成部分。而临床试验方案设计复杂、实施过程监管难度高, 这导致试验常常不能完全按照原有计划进行, 而发生暂停或终止, 所得的部分试验成果往往不会发表, 造成较高的沉没成本, 包括: 财政浪费、研究者时间与精力的无效投入、受试者治疗机会的贻误等^[1], 甚至可

能导致相应的伦理问题^[2]。因此,梳理临床试验暂停或提前终止的具体情况、透彻分析其各自原因、提出针对性设计、多角度考虑可能性预案、完善应急处理与后续分析方案,对于有效处理临床试验中可能发生的暂停或终止、避免因预案不足造成的无效投入是至关重要的。

1 临床试验暂停、终止的分类探讨

试验暂停与终止是因主动或被动原因,在计划时间节点前停止临床试验的 2 种情况^[1],因具体原因不同,停止后在特定条件下继续试验的称“试验暂停”;停止后结束部分研究或整个研究的称“试验终止”。

1.1 临床试验终止的分类

根据试验实施与设计在时间计划上的相符程度,临床试验的终止可分为如期终止、提前终止和推迟终止;根据临床试验的终止程度不同,则可分为个别受试者的终止和全部受试者的终止(即整个试验终止)。

1.1.1 临床试验的如期终止、提前终止与推迟终止 如期终止试验,一般严格按照试验设计并完成试验目的后终止,包括达到目标样本量^[3]、终点事件数^[4]、随访时间长度、计划结束日期时终止。

临床试验提前终止包括试验目的达成的主动提前终止和未达成的被动提前终止。主动提前终止常常在适应性设计、成组序贯试验以及部分临床试验的中期分析中出现。此 3 种试验设计的共同特点在于考虑了资源配置和经济效益。尽管在临床试验开始前设置试验终止标准,但由于人作为一个高等生物的复杂性、不同干预措施作用于不同人群的异质性以及试验过程中涉及的各方面的协调难度,均可能导致试验在计划结束前,已收集到足够得出结论的数据,进而终止试验。此外,亦有部分研究根据试验前期实际数据重新计算样本量后,发现试验所需样本量小于计划样本量,而提前终止试验。同时,随着“以患者为中心”、“医患共决策”的思想逐渐渗透于临床试验中,受试者意愿逐步成为决定干预措施有效程度的因素之一,因此试验可能在受试者和医生共同认为某药的疗效较好时终止。

被动提前终止试验包括试验自身因素和外部因素。最常见的试验自身因素导致的终止原因是盲底泄露。一般规定盲底泄露或应急信件拆阅率超过总病例数的 20%,即视为研究失败,需提前终止试验^[5]。盲法为了避免试验中来自试验相关人员的

主观态度偏倚,一旦破盲将直接影响试验结果的准确性。另外,受试者脱落将导致数据缺失过多、干预组和对照组可比性不足,进一步造成统计分析结果与实际结果的偏差。因此,脱失率过高的试验也会被提前终止。所谓试验外部因素,包括政策因素、药品因素(如药品召回、药厂倒闭)、同类研究结果早于本研究发表等。

晚于原定计划的试验终止指整个试验流程推迟,故终止计划也顺延。常见问题如:招募受试者困难、药厂推迟交付试验用药、研究经费中断、环境因素(如新型冠状病毒肺炎疫情)等。

1.1.2 临床试验的部分终止与完全终止 试验中个别受试者终止试验,并不会影响整个试验进程;而如果超过半数受试者退出试验,则会严重影响试验结果,导致整个试验终止。耐受性试验为此类情况中很好的例子。其标准为:当受试者服用药物达到最大剂量试验终止,即使此时尚未出现不良反应。若未达到规定最大剂量出现严重不良反应,则试验会终止;或有半数受试者出现轻度不良反应时,试验会终止;也有具体临床研究如肺纤维化疾病的研究,设置 1/3 以上受试者出现中度不良反应,即终止试验^[6]。

1.2 临床试验暂停的分类探讨

临床试验暂停主要包括完全暂停和部分暂停。完全暂停指整个临床试验所有项目完全暂停。部分暂停指在某项研究中一个或多个研究项目暂停、某试验方案中部分研究内容暂停或多中心临床试验中某一研究中心试验项目的暂停^[7]。根据概念,本研究认为试验中某个受试者暂停、单病例随机对照试验中某个周期暂停也属于临床试验暂停的范畴。

临床试验部分暂停常因某中心、某项目操作流程不严谨、试验环境不合格、操作人员不专业等导致,或某些受试者因其主观意愿和客观身体状态退出。具体而言,导致某些受试者退出试验的原因包括:① 客观因素,如受试者对试验干预过敏或无法耐受,出现严重并发症或过敏反应、突发不良反应、突发重大疾病、试验期间妊娠等。上述情况导致研究无法继续,影响研究效应评估,而针对性措施常会影响试验结果。② 主观因素,如受试者依从性不佳、严重违反试验方案、受试者或其家属自行要求退出试验或受试者失访无法取得联系。在单病例随机对照试验中,由于受试者被开具新药物或增加用药剂量可能影响试验结果时,可考虑暂停试验并剔除

一个试验期的数据。当受试者情况稳定之后,可直接进入下一试验期^[8]。

2 临床试验暂停、终止的原因分析

临床试验是在遵循伦理原则的前提下,验证干预措施疗效或(和)安全性,并需严格保证试验按照计划进行。基于此,临床试验暂停、终止原因主要有以下3点。

2.1 以患者为中心,遵循伦理原则

伦理准则通常以“保护受试者”为核心内容。我国国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会于2020年组织修订了《药物临床试验质量管理规范》^[9],其中明确规定“受试者可以无理由退出临床试验”。基于此,在临床试验中受试者退出的情况并不少见。因此,无论是受试者因某种理由主动退出试验或有迹象表明该试验可能违反伦理原则,都将导致试验暂停甚至终止。由于潜在在安全性问题导致试验暂停或终止,也是对受试者生命健康的最大保护,体现了临床试验所要遵循的伦理原则;同时验证了该干预措施在特定人群中的不适用问题,为临床准确决策提供了预期之外的证据。

2.2 试验目的已达到,优化配置资源

一旦有足够证据证明干预措施疗效或作用于人体的安全剂量,则应及时终止试验,如此可使受试者更早接受有益的干预措施,符合最大限度受试者保护的伦理原则;要节省资源,减少人力、物力的浪费;可将研究者精力及国家资助投入在更有实际意义的试验中;同时,对于大规模、流程复杂的临床试验而言,可减少因失误所造成的偏倚,增加试验结果有效性。

2.2.1 干预措施的疗效得到验证 只要得到试验结论,则视为目的达到,可以终止试验。在有中期分析的试验中,根据统计结果可决定是否终止试验。如有研究的中期分析结局表明试验组和对照组有差别的可能性极低,故提前终止试验^[10]。而没有中期分析的试验,可自行设立终止标准,如若试验中发现超过1/2疗程的受试者疗效很差或无效,则不进入数据统计并终止试验^[11]。如由于干预措施疗效显著而导致破盲,受试者在试验正常进行的情况下,能快速且正确地分辨出试验药物与对照药物,因而要求停止对照药物使用^[12]。此时,出于伦理考虑应终止该阶段试验。此种试验终止也可认为已证实干预措施疗效,提前达到试验目的。

2.2.2 干预措施的安全性得到确证 验证药物安

全性目的是平衡收益/风险比,对于有疗效的干预措施,若其安全性程度低,对受试者造成的伤害更大,则仍然不被建议投入到临床应用。因此,干预措施的安全性是导致试验是否暂停、终止的重要方面。

衡量干预措施安全性的主要指标即不良事件(Adverse Event, AE)。受试者服用试验药品后出现症状、体征、疾病或实验室检查异常,被称为不良事件^[9]。临床研究中,根据不良反应的程度、人数等决定暂停或是终止临床试验。参考通用不良事件术语标准(Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE),不良事件分为5级。通常情况对于个别受试者而言,安全性评价为1~2级时,可根据受试者情况及研究目的决定是否暂停试验。而安全性评价为3~5级时,则需要终止该受试者试验。

除试验本身所可能导致的安全性问题,外部因素也可能导致试验终止,如法规、政策的颁布,或是其他研究证明该干预措施存在安全隐患。

2.3 内部或外部因素,试验被迫暂停、终止

2.3.1 内部因素导致试验暂停、终止 临床试验被迫暂停、终止的内部因素主要指试验方案设计不合理或是质控环节存在漏洞。例如:当盲底泄露率过高、脱落率过高等;对于多中心临床试验,由于操作手册不够详尽、人员培训机制尚不够完善等原因,导致各个中心基线不一致等;当试验的2个项目间存在承接关系,即必须在完成第1个项目的数据处理之后才能进行第2个项目时,则需要第1个项目结束后暂停试验,直至完成相关工作后开启第2个项目。

2.3.2 外部因素导致试验暂停、终止 临床试验被迫暂停、终止的外部因素包括:合作单位运营出现状况、资金链断裂等;相关监管部门对试验流程、伦理的要求发生变化,则需根据新要求更改相关文件以达到监管部门要求等。

3 临床试验暂停或终止的预案设计

临床试验的预案设计能够有效保证试验结果准确性并辅助临床决策。

3.1 临床试验前设置好试验暂停、终止标准

提前设置好试验暂停、终止标准,使试验方案严谨,将避免方案执行过程中研究者临机决策的主观偏倚,也可使各个分中心、项目的试验流程保持一致。同时,在试验暂停、终止时,研究者也可以更快做出正确决策,节省时间,提高效率。临床试验暂停、终止的标准设置主要基于有效性和安全性。

基于有效性的考虑更多针对大样本、大规模的临床试验,此种试验由于数据充足,更可能提前发现干预措施的效果。通常情况下,数据集的样本量越小,尤其当结局事件数量越小时,所需的效应估计值会更高。故可在试验前根据临床预期结局,结合统计方法和手段,制定合理的数据检查时间、所需结局事件数量、最小样本数量以及估计的效应值。有研究者建议在考虑事件数目的同时使用 O'Brien-Fleming 消耗函数以降低高估效应值的风险^[13]。对于“以患者为中心”的临床试验而言,可提前与患者商议所需达到的结局指标患者满意度,以此作为试验终止的标准之一。

基于安全性的考虑,主要注意以下几个方面:

① 对于单个受试者而言,其不良反应级别和安全性指标。对于健康受试者和患有疾病的受试者,应设置不同的停药标准:如当出现何种程度的不良反应,或者当选定的安全性指标达到何种量化标准时需停药。同时,应设定停药后的重新给药标准——达到何种程度时需直接终止该受试者的试验;何种程度时则暂时停止;暂停后受试者恢复至何种程度、安全性指标达到何种标准时继续试验。② 对于整个试验而言,要提前设置好人群比例。如当出现不良反应的健康受试者达到设定比例时,应暂停或终止试验。

3.2 临床试验过程中实施密切的动态监测

应始终对临床试验进行动态监测。一方面对试验数据进行观察测算。另一方面对试验外部相关信息进行收集和分析。

试验数据主要包括安全性和有效性的监测。此举可以动态把握试验数据,增加试验操作敏感性。安全性监测并将监测数据快速报告,不但可避免受试者被施以非最佳的治疗措施,更符合伦理要求,也可以及时终止不必要的试验^[14]。戴学栋等^[15]认为,当人体出现某一不良反应时,快速对所有可用的非临床及临床数据进行分析,能够尽早发现潜在风险,做出有效的解决方案。

临床试验的安全性监测包括以下几方面:① 对于药物明确提到的不良反应进行监测。② 对能够衡量疾病进展的相关指标进行监测。③ 对于安全性一般指标进行监测。同时,由于不同研究者对于药物不良反应的描述术语可能不同,建议在研究者手册中规定相关内容^[16]。

试验外部信息也同样有助于研究人员做出判

断。因此,建议设置专业小组以收集外部信息包括但不限于新发表文献的结论、法规等相关政策的颁布,并且可以使用“框架”以自适应地纳入外部证据^[17]。收集到外部信息之后,及时与数据监测委员会沟通,以确定试验方案是否应做出调整。同时专业小组可与数据监测委员会共同协商做出决策,避免信息直接告诉研究者所造成暂时的数据结论影响到对试验的信念,从而影响研究者对试验的判断和处理。

3.3 临床试验结束后注意妥善处理伦理问题、试验报告问题

伦理问题是临床试验需要面对的首要问题。对于没有按照试验方案执行而暂停或终止的试验,需要关注受试者情绪和身体指标的变化。研究者应该在试验终止之后持续关注受试者的心理状态以及生理指标变化,并根据受试者试验情况给予治疗方案建议;试验结束后受试者关键结局指标及安全指标收集工作也应持续进行,一方面可以完善试验数据,增加试验结果的准确性;另一方面也可监测干预措施的长期效应,及时发现其安全隐患。

试验的提前暂停和终止,需立即告知相关部门和药品监督管理部门^[18],并建议提供完整的试验报告:可以快速发现研究的优势与局限性;方便后续重复并复核研究结果;Meta 分析或系统评价选择随机对照试验时,在统计数据阶段考虑是否需要做额外处理等。目前对于临床试验的报告规范,可参考 CONSORT 声明报告的相关条目。其中,试验暂停、终止相关条目主要包括了计划的样本量、所使用的统计停止规则以及中期分析的情况。对于没有达到目的的临床试验也建议完整报告试验结果,给予相关研究者以提示,使可参考该研究的数据。同时增加该类研究的数据完整性,可以避免报告偏倚和选择性偏倚。除此之外,一些系统评价和 Meta 分析,也常因为缺少此部分数据而导致结果产生偏倚,而系统评价和 Meta 分析的结论是目前证据金字塔的最顶端证据,若此部分证据存在偏倚,则对临床实践产生不利影响。因此,对于无论出于何种原因暂停、终止的临床试验,均建议清楚地报告以下几个方面的内容:① 试验暂停、终止的具体时间、原因以及所依据的试验暂停、终止标准、条目或方法。② 试验暂停、终止后进行的相应操作;操作后受试者的反应变化及其他相关事件的发生。③ 个别受试者试验终止后的数据处理(如意向性分析等)以及缺失数

据的填补方法(如完全填补法等)。

4 讨论

临床试验的结论是支持临床决策的重要证据之一。临床试验的暂停和终止虽然不符合研究者的预期,造成了一定的财政、资源浪费,但并非都造成了消极影响。如出于对受试者安全性考虑而暂停、终止试验,虽然未能达成试验目的,但保护了受试者的安全和健康,是人道主义的体现,而并非仅以目的为驱动;又如,有时临床试验的终止因提前达成试验目的,这不仅可以使受试者早于原定计划接受有效的干预措施,而且可使研究者有时间和精力投入到下一项研究中,节省了资源。前期研究已完成了梳理相关概念、在管理和监管层面探讨试验暂停、终止问题^[3,19],本文从研究者的角度分析临床试验暂停、终止的原因并提出了预案设计。未来关于试验暂停、终止相关问题期待更细致的研究及相关标准的出台。

[参 考 文 献]

- [1] HUO BN, AI ML, JIA YT, *et al.* General characteristics and reasons for the discontinuation of drug clinical trials in mainland China[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2021, 21(1): 246.
- [2] 苏娴,裴小静,高艺,等. 临床试验暂停和提前终止的技术管理要求探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(3): 349-352.
- [3] 李新旭,唐智敏,周军,等. 对药物研发与技术审评沟通交流中常见统计学专业问题的探讨[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(2): 169-175.
- [4] 杨文嘉,刘思颖,纪立农. 不同胰升血糖素样肽1受体激动剂类药物心血管结局研究差异及其在临床治疗中的指导意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(3): 233-240.
- [5] 广东省药学会. 药物临床试验 实施中盲态保持·广东共识(2021年版)[EB/OL]. (2021-10-13) [2022-07-15]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/2343.html>.
- [6] 李忠芳,吴健鸿,陈汇,等. 创新药吡非尼酮胶囊在中国健康人体耐受性和安全性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(8): 786-790.
- [7] FDA. MAPP 6030. 1-IND process and review procedures (including clinical holds) [EB/OL]. (2019-03-04) [2022-07-15]. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ManualofPoliciesProcedures/ucm082022.pdf>.
- [8] LIU RB, ZHAO Y, WU YX, *et al.* Individualized Chinese medicine for the treatment of diabetic patients with dry eye disease: a single-case randomized controlled protocol[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(1): e18459.
- [9] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委. 药物临床试验质量管理规范(2020年第57号)[EB/OL]. (2020-04-26) [2022-07-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/20200426162401243.html>.
- [10] WALTER SD, HAN H, GUYATT GH, *et al.* A systematic survey of randomised trials that stopped early for reasons of futility[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2020, 20(1): 10.
- [11] 王婷. 温阳健脾方治疗腹泻型肠易激综合征脾肾阳虚证的临床疗效观察[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
- [12] HUANG HY, YANG PL, WANG J, *et al.* Investigation into the individualized treatment of traditional Chinese medicine through a series of N-of-1 trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5813767.
- [13] SHIMURA M. Reducing overestimation of the treatment effect by interim analysis when designing clinical trials[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(2): 243-248.
- [14] 裴小静,韩玲,王涛. 健全药物临床试验期间安全性数据快速报告制度及加强临床试验风险监测管理[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(17): 2113-2116.
- [15] 戴学栋,王庆利,孙涛. 新药人体早期临床试验风险识别和风险控制策略的一般考虑[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(18): 2060-2065.
- [16] 赵婷婷,赵建中,王海学. 关于临床试验期间研究者手册的风险监管考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(12): 1756-1759.
- [17] KWIATKOWSKI E, ANDRACA-CARRERA E, SOUKUP M, *et al.* A structured framework for adaptively incorporating external evidence in sequentially monitored clinical trials[J]. *J Biopharm Stat*, 2022, 32(3): 474-495.
- [18] 张琼光,刘珊,余甜,等. 从检查员视角看新修订《药物临床试验质量管理规范》对申办者的要求[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(24): 3379-3384.
- [19] 唐崇淇,钱思源. 临床试验暂停的监管机制和审评思考[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(14): 1583-1586.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-10-20