

《药物临床试验富集策略与设计指导原则(征求意见稿)》 起草说明

为更精准的定义药物临床试验的目标人群,提高药物临床试验的研发效率,药品审评中心组织起草了《药物临床试验富集策略与设计指导原则(征求意见稿)》。现将有关情况说明如下:

一、背景和目的

临床试验的目的是在特定的目标人群中证明研究药物的有效性和安全性。如何选择对试验药物有应答或者敏感的人群,以更容易的证明药物的潜在作用是开展临床试验首先要考虑的问题。对于某些疾病,往往具有某种特征的人群从治疗中的获益较大,而其他人群则获益较小甚至不获益,对此可以使用富集策略。

在临床试验中,可以根据疾病领域、药物作用机理以及患者的应答情况等,前瞻性地利用患者的某些特征(如人口学、病理生理学、组织学、基因组学等特征)来确定临床试验的目标人群,从而使试验药物在该人群中获益-风险达到最大化。

本指导原则旨在明确药物临床试验富集策略的主要类型和设计方法,以期为工业界采用富集策略支持药物研发和注册上市提供科学可行的指导意见。

二、起草过程

本指导原则的起草小组基于药审中心与南方医科大学战略

合作建立的三方学术协调委员会，由学术界、制药工业界和监管机构代表共同组成，保证了本指导原则高效、高质量完成。

本指导原则自 2019 年 11 月正式启动，分别于 2020 年 5-7 月召开了三次线上专家研讨会，对指导原则初稿进行了充分的讨论和交流，并经药审中心内部征求意见与审核，形成征求意见稿。起草过程中参考了国际其他监管机构如美国 FDA、欧盟 EMA 等制定的相关指南。

参与制订本指导原则的专家名单见附录，在此一并致谢。

三、主要内容与说明

本指导原则从富集策略的定义、主要类型、适用范围、主要设计类型、结果解释等方面说明富集设计需要考虑的关键问题。对如何使用富集策略更精准的选择目标人群给出指导性建议。全文主要包括概述、富集策略与设计的适用性、常用的富集策略与设计、富集策略与设计的相关考虑、监管考虑以及附录等内容。

（一）概述

主要阐述了本指导原则制定的背景、目的和应用范围。

（二）富集策略与设计的适用性

主要阐述了根据疾病领域、药物作用机理以及患者的应答情况等，可选择不同的富集策略和设计。在对富集策略进行评价时，应从科学上的有效性、试验结果的可解释性和医疗实践中的可推广性等方面进行考虑。

（三）常用的富集策略与设计

阐述了几种的富集策略与设计的原理和方法、各自的优缺点、统计分析以及对结果的解释。主要包括同质化富集、预后型富集、预测型富集、复合型富集和适应性富集。根据临床试验所关注的主要问题，通过不同的富集策略和设计方法，选择对试验药物有应答或者敏感的亚组人群，以提高试验的效率。

（四）富集策略与设计的相关考虑

采用富集策略进行设计和统计分析时应当注意一些问题。本指导原则对筛检试验标志物检测方法的灵敏度和特异度、阳性人群和阴性人群的纳入的问题、入选人群和分析集、筛选富集人群对优效和非劣效试验的不同影响以及 I 类错误控制等问题进行了阐述。

（五）监管考虑

临床试验能否使用以及使用何种富集策略，取决于能否明确界定富集的患者人群，同时不应忽视非富集人群的疗效，以更全面地描述药物的获益-风险状况，使药物能够应用更广泛的患者人群中。通常，在研究开始之前，申办方应预先确定富集策略和研究设计并与监管机构沟通。

（六）附录

附录部分提供了参考文献、词汇表、中英文词汇对照、富集设计的研究案例。

附录

参与制订《药物临床试验富集策略与设计指导原则 (征求意见稿)》的专家名单

主要执笔人：陈杰、李康、李新旭、辛晓娜

外部专家：殷悦

三方学术协调委员会：陈平雁、王骏、狄佳宁

(其余按姓氏笔划顺序)：

王秋珍、王勇、尹平、田正隆、孙凤宇、闫波、李康、李若冰、
李新旭、何崑、陈刚、陈杰、陈峰、辛晓娜、欧春泉、赵耐青、
贺佳、郭翔、唐智敏、曾新、谭铭

秘书：吴莹、段重阳