

FDA“通过1项充分和良好对照的临床研究和确证性证据证明有效性的实质性证据的供企业用的指导原则”介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: “如果FDA根据相关科学确定, 1项充分且良好对照的临床研究的数据和确证性证据足以确定有效性, FDA可认为这项数据和证据构成实质性证据。” 尽管自1998年以来, FDA这一有效性证据标准没有改变, 但药物开发和科学不断发展, 使药物开发方案的性质发生变化, 需要提供更多指导原则阐明该标准的灵活性。为满足这种需求, 美国食品药品监督管理局(FDA)于2023年9月发布了“通过1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据证明有效性的实质性证据的供企业用的指导原则草案”, 对FDA的2019年有效性指导原则草案和1998年有效性指导原则做了补充。该指导原则描述了在评估1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据是否足以证明有效性的实质性证据时, 需要考虑的因素, 还提供了确证性证据的数据类型的示例。我国目前还没有类似的指导原则, 详细介绍该指导原则, 期望对我国这方面的研究和监管有益。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 临床研究; 确证性证据; 有效性实质性证据; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)02-0249-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.02.004

Introduction to FDA's "*Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness With One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence Guidance for Industry*"

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: "If [FDA] determines, based on relevant science, that data from one adequate and well-controlled clinical investigation and confirmatory evidence are sufficient to establish effectiveness, [FDA] may consider such data and evidence to constitute substantial evidence." Although the Food and Drug Administration (FDA)'s evidentiary standard for effectiveness has not changed since 1998, drug development and science have continued to evolve, leading to changes in the nature of drug development programs, more guidances need to be provided to clarify the flexibility of this standard. To meet this demand, FDA released the "*Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness With One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence Draft Guidance for Industry*" in September 2023, supplementing the FDA's 2019 Effectiveness draft guidance and 1998 Effectiveness guidance. This guidance describes factors to consider when assessing whether a single adequate and well-controlled clinical investigation and confirmatory evidence are sufficient to demonstrate substantial evidence of effectiveness, and also provides examples of the data types of confirmatory evidence. There is currently no similar guidance in our country. This article provides a detailed introduction to the FDA's guidance, hoping to be beneficial for research and regulation in this area in China.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); clinical investigation; confirmatory evidence; substantial evidence of effectiveness; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)在2023年9月宣布推出1份题为“通过1项充分且良好对照的临床

研究和确证性证据证明有效性的实质性证据的供企业用的指导原则草案”^[1]。该指导原则由FDA的

药物评价与研究的新药政策办公室与生物制品评价和研究中心合作编写。

该指导原则补充了2019年发布的、题为“证明人用药品和生物制品有效性的实质性证据的供企业用的指导原则草案”^[2](2019年有效性指导原则草案)和1998年题为“提供人用药品和生物制品有效性的临床证据的供企业用的指导原则”^[3](1998年有效性指导原则)的文件。尽管FDA的证据标准自1998年以来没有改变,但需要更多的FDA指导原则描述,如何使用充分且良好对照的临床研究和确证性证据,满足实质性证据的要求。

我国目前还没有类似的指导原则,本文详细介绍FDA该指导原则,期望对我国通过1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据证明药物有效性的实质性证据的研究和监管有益。

1 该指导原则的前言

该指导原则(确证性证据指导原则)补充了“证明人用药品和生物制品有效性的实质性证据的供企业用的指导原则草案”(2019年12月发布、2019年有效性指导原则草案)^[2]和“提供人用药品和生物制品有效性的临床证据的供企业用的指导原则”(1998年5月发布、1998年有效性指导原则)^[3]。该指导原则为药品注册申请人提供了在设计药物开发方案时考虑的建议。

一般来说,FDA的指导原则文件并没有规定法律上可强制执行的责任。相反,指导原则描述了该机构目前对某一主题的看法,除非引用了具体的监管或法定要求,否则仅应视为建议。在FDA指导原则中使用“should”一词是指建议或推荐某些事物,但不是规定。

2 该指导原则出台的背景和适用范围

1962年,美国国会首次要求证明药物既有效又安全。药物的有效性必须通过实质性证据确定,这些证据被定义为:由经过科学培训和有经验的合格专家进行的充分且良好对照的研究,包括临床研究,评价所涉及药物的有效性的证据,在此基础上,这些专家可以公平和负责任地得出结论,即该药物将在其说明书或拟议说明书中,在推荐或建议的处方使用条件下,具有其声称或表明的疗效。

FDA将这一实质性证据的要求解释为,通常需要两项充分且良好对照的临床研究,每项研究都有说服力,确定有效性。尽管如此,正如1998年的有效性指导原则所指出的,如果特定药物的数据令人信服,FDA在法规规定的限制范围内也有灵活性。

1997年,美国国会修订了“食品药品和化妆品法案”(FD&C Act)第505(d)条,确认FDA对法定要求的解释,明确规定,如果FDA确定1项充分且良好对照的临床研究的数据和确证性证据足以证明其有效性,FDA可以将这些数据视为实质性证据。具体而言,美国国会在FD&C Act第505(d)条中增加了:如果FDA根据相关科学确定,1项充分且良好对照的临床研究的数据和确证性证据(在这项研究之前或之后获得)足以确定有效性,FDA可认为这项数据和证据构成实质性证据。

FDA发布了1998年有效性指导原则,以应对这一立法变化。1998年的指导原则提供了可被视为确证性证据的证据类型的例子,特别侧重于在相关人群或适应证中对受试药物进行充分和良好对照的试验,以及1项充分且良好对照的试验的大量例证,这种试验由该药物治疗疾病或状态的作用机制的令人信服的证据支持。

尽管自1998年以来,FDA的有效性证据标准没有改变,但药物开发和科学仍不断发展,导致提交给该局的药物开发方案的性质变化。2019年,该机构得出结论,需要为满足实质性证据标准所需的证据数量和类型的灵活性,提供更多指导原则。2019年有效性指导原则草案讨论了一些可以产生符合实质性证据法定标准的证据的方法,特别是涉及该机构对各种试验设计、试验终点和统计方法的考虑,反映了该机构在考虑能够满足实质性证据要求的数据和证据类型时的长期灵活性。

考虑到2019年有效性指导原则草案涉及的主题范围,其关于在1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据的基础上,达到实质性证据标准的讨论,必然是简短的。该指导原则补充了2019年有效性指导原则草案中的讨论,提供了使用1个或多个来源的数据(如临床数据、机制数据、动物数据)的进一步细节,以证实1项充分且良好对照的临床研究的结果。

该指导原则描述了,在评估1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据是否足以证明有效性的实质性证据时,需要考虑的因素。它还提供了可被视为确证性证据的数据类型的例子。该指导原则还强调了,对于那些拟用1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据,确立有效性的实质性证据的申请人来说,早期与该机构接触的重要性。

该指导原则没有讨论在某些情况下,单一的多中心试验可以满足有效性实质证据的法律要求的

开发方案;2019年有效性指导原则草案讨论了这种方案。该指导原则也没有讨论,基于先前对批准药物有效性的发现,或超出FD&C Act第505(d)条实质性证据确定范围的其他监管考虑因素,批准不同剂量、方案或剂型。此外,在某些情况下,申请人可能打算依靠其他申请中提交的数据,支持新药申请。该指导原则没有涉及适用于在某些申请中依赖某些类型信息的某些监管考虑因素[如依赖申请人不拥有或在FD&C Act 505(b)(2)申请中无权参考的药物的先前安全性和有效性发现]^[4]。

发现有效性的实质性证据是必要的,但不足以获得FDA的批准。除其他外,审批决定还需要确定药物对其预期用途是安全的。由于所有药物都可能产生不良反应,评价药物是否“安全”需要权衡药物的益处是否大于风险。在某些情况下,1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据可证明其有效性,但临床试验可能没有招募足够数量的参与者,也没有对他们进行足够长的治疗持续时间,得出药物安全的结论。可能需要第2次临床试验,以确保有足够规模和持续时间的安全性数据库,支持适当的获益-风险评估。安全性评价、获益-风险分析的考虑因素及其对1项试验可接受性的影响,以及支持批准的确证性证据,超出了该指导原则的范围

3 关于确证性证据和证明有效性实质性证据的一般考虑

在FD&C法案中的有效性实质性证据的标准(见第2节)涉及证据的数量和质量。如上所述,证明有效性的实质性证据所需的试验数量可能因开发项目而异。2019年有效性指导原则草案,部分讨论了充分和良好对照的临床研究的特点,重点是试验设计、终点和统计的考虑因素。临床研究的1组特定特征将或多或少地确定有效性。

当1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据一起考虑,以评估有效性时,确证性证据的质量和数量也是重要的考虑因素。确证性证据应是从适当来源获得的质量数据中产生的证据。

支持有效性所需的的确证性证据的数量(如来源的数量)可能因开发方案而异。重要的是,开发方案中所需的的确证性证据的数量,将受到拟证实确证性证据的单一充分且良好对照的临床研究的特征和结果的影响。1项具有高度说服力的充分和良好对照的临床研究,可能需要较少数量的确证性证据的支持,而1项不太具有说服力的充分和良好对照

的临床研究,可能需要较多令人信服的确证性证据,才能得出有效性的实质性证据的结论。

申请人必须在其提交的上市资料中,包括对与药品安全性和有效性评价相关的所有数据或信息的描述和分析,这些数据或信息可来自任何来源,无论是国外还是国内,避免只选择那些有利于得出有效性结论的来源。除非有足够的科学依据可以解释不同的发现,否则临床研究或确证性证据的结果,可能受到相互矛盾的证据的质疑。

在评价是否通过1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据,建立有效性的实质性证据时,申请人应考虑拟议治疗的临床背景。特定疾病或状态的考虑因素(如未满足的需求、患者群规模)可能与这种方法是否合适有关。此外,尽管安全考虑超出了该指导原则的范围,但关于药物开发方案的决策,也应考虑证明药物对预期用途安全所需的数据。

计划通过1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据,确立有效性的实质性证据的申请人,应在开发早期与FDA讨论他们提出的方法,例如在新药临床研究审批(IND)前会议上,和不迟于申请人寻求有关临床研究的反馈时(如在II期临床结束会议时)^[5]。在与FDA会面时,申请人应准备好为其选择的开发方法提供理由,以及对计划中的单一充分和良好对照的临床研究和计划中的确证性证据的描述。这种参与的目的是,让申请人和FDA有机会,评价由1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据组成的开发方案,是否能够证明有效性的实质性证据。最终,1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据是否足以证明有效性的实质性证据,将取决于开发方案产生的结果。

4 确证性证据的类型

该节提供了在适当情况下可用于证实1项充分且良好对照的临床研究的确证性证据,证明有效性的实质性证据的类型的示例。该节并非旨在提供详尽的清单。FDA注意到,其中一些例子涉及常规药物开发方案中经常产生的数据,根据所考虑的具体开发方案,这些数据可能适合也可能不适合作为确证性证据。确证性证据和充分且良好对照的临床研究,是否提供了有效性的实质性证据,这是在整个申请的背景下,针对每一项申请逐案确定。

4.1 相关适应证的临床证据

在某些情况下,特定适应证临床研究的药物有效性证据,可提供有效性的确证证据,支持不同但

密切相关的适应证药物的批准。

这种方法的1个常见例子是：提交新药申请或生物制品许可证申请，用于已经批准的治疗的新适应证，其中针对新适应证的药物的1项充分且良好对照的临床研究，得到了构成先前批准基础的1项或多项临床研究的结果的支持（针对不同但密切相关的适应证）。在另1个例子中，在2个相关的、未经批准的适应证中，每个适应证的1项充分且良好对照的临床研究，可以作为另1个适应证的确证性证据，从而支持同时批准该药物的2个适应证。

对于确定适应证是否密切相关以及1种药物对其适应证的有效性是否能为不同适应证的药物研究试验，提供确证性证据至关重要的因素，包括适应证之间的相似程度、药物对疾病作用机制的相似程度，以及两种疾病的疗效终点的相似程度。

相关适应证的临床试验数据，何时适合用作确证性证据的例子，包括新适应证：

(1)同一疾病的不同阶段（如用于特定类型癌症的初始治疗，其中先前批准的适应证是用于该癌症的难治类型）。

(2)不同但密切相关的疾病，例如：①对药物具有活性的类似病原体引起的不同解剖部位的感染（如骨或关节感染、急性细菌性皮肤和皮肤结构感染）；②产品靶向共同前体的疾病（如生殖器疣和癌症，均通过预防感染的人乳头瘤病毒疫苗预防）；③潜在病理生理学相似的疾病（如类风湿性关节炎和银屑病关节炎）。

4.2 机制或药效学证据

在某些情况下，药物对特定疾病治疗作用的有力机制证据，可能适合用作确证性证据。在这种实例中，(1)应充分了解疾病的病理生理学，(2)应清楚了解药物的作用机制，并表明其直接针对疾病病理生理学的主要驱动因素。当药物的作用机制影响几种病理生理途径，并且不清楚哪种途径对疾病的发生和(或)进展很重要时，机制数据不可能提供足够的确证性证据，支持批准，可能需要其他来源的额外证据。同样，当1种疾病有多个直接导致疾病发生或进展的因果途径，而药物只影响1个因果途径时，机制数据不可能提供足够的确证性证据。

机制证据通常是，从使用相关且众所周知的药效终点（而该终点本身并不被认为是确立有效性证据的终点）的临床试验中获得的。机制证据也可以从体外试验中获得（例如，如果疾病是由导致上皮细胞上阴离子转运蛋白功能缺陷的遗传缺陷引起

的，则在相关细胞系和相关浓度下的体外证据，表明药物直接增强转运蛋白功能）。机制数据的质量和强度有一个范围，该范围从性质上的探索到证明疾病特定病理生理机制的明确证据以及药物对既定机制的影响的结果。

机制数据何时适合用作确证性证据的例子包括：

(1)当疾病是由单一基因和(或)酶缺陷引起的，并且药物的作用机制可以矫正酶或基因缺陷或其后遗症。例如：①1种酶替代疗法，可纠正受影响靶组织或器官的溶酶体贮积病中潜在的酶缺乏（如I型黏多糖贮积病中的拉罗尼酶）；②1种小分子药物，可增加相关的代谢产物或减少前体，用于由生物合成途径中的酶阻断，导致相关代谢产物的缺乏或水平降低和(或)前体化学物质的升高而引起的疾病（如尿苷替代治疗用于遗传性乳清酸尿）；③1种针对特定基因变体或分子遗传机制的反义寡核苷酸，导致先天性代谢错误或遗传疾病（如基因过表达导致酶过表达），靶器官中的生化数据显示基因表达的预期变化（如组织中基因表达的敲低和酶活性的降低）；④非临床数据表明，在特定癌症类型中，细胞增殖或信号传导的浓度依赖性抑制与癌基因依赖性途径（如单驱动突变）的抑制相关。

(2)当治疗是螯合剂或结合剂时，有大量证据描述过量底物（如铁、钾、磷酸盐）的临床后果，并且体外或体内数据令人信服地证明了药物结合有意义百分比底物的能力。

(3)当该疗法是1种抗微生物药物，拟与细菌耐药性机制的新型抑制剂（如 β -内酰胺类抗菌药物与新型 β -内酰胺酶抑制剂）合用时，体外和动物数据表明，与单独的抗微生物药相比，合用对单独抗微生物药耐药的微生物的活性增加。

4.3 来自相关动物模型的证据

动物数据（如概念验证数据、药理学研究、毒理学研究）用于药物开发的多种目的，包括帮助表征治疗的药效学效应（可在健康动物或疾病动物模型中进行，视情况而定）；使用旨在反映或转化为人类疾病类似结果的终点，在疾病动物模型中提供疗效证据；或概述药物毒性。通常，在疾病动物模型中进行的研究结果旨在支持候选药物从临床前发展到临床开发，而不是支持实质性证据的发现。然而，申请人很少可以使用已建立的疾病动物模型的数据，作为有效性的确证性证据；在这种情况下，申请人应提前与适当的FDA审评部门，讨论这些计划

中的非临床研究。

来自建立的疾病动物模型的数据,是否适合作为确证性证据,取决于数种因素,包括动物模型和人类疾病的病理生理学和表现的相似性,药物作用机制与动物模型和疾病人类中相似药理学和药效学的证据的阐明,以及在动物模型中进行的疗效研究结果,合理支持人类疾病的临床益处和结果的证据(如果人类的疾病导致肾衰竭,并且药物旨在保护肾功能,显示疾病的动物模型也以肾衰竭为特征,并且当在动物模型中试验时,药物可降低肾衰竭的进展)。尽管动物模型在药物开发的临床前阶段是有用的,但只有少数这样的模型可以准确地定量甚至定性预测人类的反应。只有被证明是转化的模型(即先前具有相同预期临床效果的药物,已被证明在动物模型中具有这种效果,且具有相似的暴露反应)才可能被视为确证性证据。

动物数据何时适合用作确证性证据的例子,包括:(1)当药物是1种抗菌剂,并且有1个公认的相关传染病感染模型,并且在动物模型中使用该疗法证明了抗菌活性时;(2)当该产品是一种预防性疫苗,并且有1个公认的相关传染病感染模型,并且在动物模型中使用该疫苗证明可以预防疾病时。

只有当进行临床研究不符合伦理或不可行时,动物规则才适用。在这些情况下,FDA可以允许在适当的动物模型,使用充分且良好对照的疗效研究,以产生证据确定旨在治疗或预防,因暴露于致命或致永久致残的有毒的生物、化学、放射性或核物质,而导致的严重或危及生命的状态的产品的有效性。

在1项充分且良好对照的临床研究中,使用动物模型数据作为有效性的确证性证据,与FDA法规中确立的批准途径(统称为动物规则)不同,尽管在动物模型中进行的研究结果,被用作有效性的确证性证据的情况下,与根据动物规则批准相关的一些考虑因素(如对充分理解的潜在病理生理学的需要、动物模型的可预测性以及动物疗效与人类所需益处的相关性)也可能是相关的。

4.4 来自同一药理学类别的其他成员的证据

在某些情况下,当单一试验得到批准用于相同适应证的同一药理学类别的其他药物的充分和良好对照试验的有效性确证性证据的支持时,FDA接受了1项充分且良好对照的临床研究,作为证明有效性的基础。使用药理学类别的药物信息作为确证性证据的强度,通常取决于下列所有因素:

(1)新药的作用机制,应与该类批准成员的作用机制相同。

(2)在整个类别中测量相似终点的程度,以及每种药物对临床结果影响的同质性。相关考虑因素通常包括新药是否对批准药物评估的相同终点有类似作用,或者新药是否对某些终点有阳性作用,而对其他终点没有作用或不良作用。

(3)药物类别成员之间测量作用的一致性和可预测性。

(4)该类别中批准的药物数量。尽管不可能确定1个阈值数字,但一类药物中表现出相同一般作用的获批药物数量越多,这些作用与常见药理作用相关的可信度就越高。

4.5 自然历史证据

在某些情况下,自然史数据可以提供确证性证据,以证实1项充分且良好对照的研究的结果。当对照组观察到的结果是否准确反映在没有干预的情况下预期的结果,存在不确定性时,这种方法可能是有用的。用作确证性证据的自然史数据,应与用作单一充分且良好对照的临床研究对照的任何数据不同。

自然史数据何时适合用作确证性证据的例子包括:

(1)1种治疗获得性血液酶缺乏症患者的新药,该患者在基线时血液蛋白水平异常高,载氧量不足。在双盲、安慰剂对照的交叉设计临床试验中,每个参与者都作为自己的对照,证明在给药后(但不是给予安慰剂后),无法测量的异常血液蛋白水平和氧合作用改善,并完全解除这种紊乱。1项充分且良好对照的临床研究的证据,可以得到自然史数据的确证实证据的支持,这些证据表明这种疾病不能自发消除,随后发病率和死亡率很高。

(2)1种治疗进展性疾病的药物,其充分和良好对照的临床研究表明,与对照组的恶化相比,实验组的临床重要结果稳定,并且其自然史数据可用于确认,对照组的病情恶化程度是观察期的预期结果。

4.6 真实世界的的数据或证据

根据《21世纪治愈法案》第3022条,FDA制定了1项计划,以评估真实-世界证据的潜在用途,帮助支持根据FD&C Act第505(c)条批准的药物的新适应证批准,或帮助支持或满足批准后的研究要求^[6]。

就该指导原则而言,FDA对真实世界数据(real

world data, RWD) 和真实世界证据 (real-world evidence, RWE)^[7]的定义如下:

(1)RWD是从各种来源(如电子健康记录、医疗索赔数据、登记册)常规收集的与患者健康状况或医疗服务提供有关的数据。

(2)RWE是通过对真实-世界数据的分析,得出的关于药物使用和潜在益处或风险的临床证据。

确证性证据可以来自1个或多个来源,包括RWD来源。RWD来源是否适合开发RWE作为确证性证据,取决于数个因素,包括但不限于RWD来源的可靠性和相关性,以及在相关时,研究设计的质量以及适当的预先规定的统计方法和分析的使用^[7-10]。FDA建议申请人与相关审评部门讨论,在药物开发计划中使用RWE作为确证证据的任何计划。

4.7 研究性药物扩大使用的证据

扩大使用范围通常指的是,当主要目的是诊断、监测、治疗患者或1组患者的疾病或状态,而不是从临床试验中获得有关该药物的信息时,使用研究性药物^[11]。它也可能指在风险评估和缓解策略(REMS)限制可用性的情况下,由无法根据REMS获得药物的患者,使用经批准的药物进行诊断、监测或治疗^[11]。下列情况下可允许扩大使用范围:患者患有严重或立即危及生命的疾病或病症,且没有类似或令人满意的替代疗法;潜在的患者利益超过治疗的潜在风险;以及所请求的使用不可能干扰临床研究的启动、进行或完成,这些临床研究可能支持扩大获取使用的市场批准,或不可能以其他方式损害扩大获取治疗的潜在开发。根据FDA的规定,如果1名患者或1组患者,在紧急或非紧急情况下符合相关标准,则可以授权扩大使用范围。

尽管扩大使用范围的目的主要不是为了研究,但如果在扩大使用范围的情况下,收集的患者结果信息的数量和质量足以具有很强的说服力,则可以将这些信息视为确证性证据。然而,通常情况下,从扩大适用范围中只能获得有限且不一致的信息(如通常缺乏源文件,诊断标准和疾病阶段可能不同,监测和结果评估因患者而异,以及其他限制),并且这些信息提供了事件过程的不完整描述,这可能使该信息不适合用作确证性证据。

以下情况是如何将在扩大使用范围下,收集的患者结果信息,用作确证性证据的示例:用于治疗化疗药物过量的解毒药的新药申请,该申请包括来自大量单一患者紧急研究新药申请的患者结果信

息,申请人为此收集了详细的医疗记录,与没有治疗的预期严重结果相比,记录的临床结果显著改善。那么这种信息可能用作支持1项充分且良好对照的临床研究结果的确证性证据。

5 实施过程的考虑因素

FDA建议申请人尽早与审评部门讨论,使用1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据,建立有效性的实质性证据的任何计划。在这些讨论中,申请人应采取以下行动:(1)提供强有力的科学依据,支持为其特定药物开发方案,使用单一临床研究和确证性证据,同时考虑本文第3节中概述的考虑因素。(2)描述1项充分且良好对照的临床研究的预期设计,以获得确证性证据。(3)讨论他们打算用确证性证据,并结合1项充分且良好对照的临床研究,证明有效性的实质性证据。申请人应说明其申请中包含的确证性证据的类型(即数据来源)和数量。

申请人应在整个产品开发过程中继续与FDA会面,特别是在考虑更改临床研究或确证性证据的情况下。

6 结语

FDA“通过1项充分且良好对照的临床研究和确证性证据证明有效性的实质性证据的供企业用的指导原则草案”重点讨论了1项充分且良好对照的临床研究的确证性证据,证明有效性的实质性证据的7种类型的示例。并指出,一些例子涉及常规药物开发方案中经常产生的数据,可能适合也可能不适合作为确证性证据。是否提供了有效性的实质性证据,应针对每一项申请逐案确定。并分析了确定一些类型确证性证据的重要考虑因素。7种类型的确证性证据中值得我国药物开发和监管关注的内容如下但不限于此。

6.1 相关适应证的临床证据

在某些情况下,特定适应证临床研究的药物有效性证据,可提供有效性的确证证据,支持不同但密切相关的适应证药物的批准。适合用作确证性证据的例子包括同一疾病的不同阶段和不同但密切相关的疾病

6.2 药物作用机制或药效学证据

在某些情况下,药物对特定疾病的治疗作用的有力机制证据,可能适合作为确证性证据。例如,当疾病是由单一基因和(或)酶缺陷引起的,并且药物的作用机制可以矫正酶或基因缺陷或其后遗症;当治疗是螯合剂或结合剂时,有大量证据描述过量

底物的临床后果,并且体外或体内数据令人信服地证明了药物结合有意义百分比底物的能力;当1种抗微生物药物拟与细菌耐药性机制的新型抑制剂合用时,体外和动物数据表明,与单独的抗微生物药相比,合用对单独抗微生物药耐药的微生物的活性增加。

6.3 相关动物模型的证据

很少可以使用已建立的疾病动物模型的数据,作为有效性的确证性证据。只有被证明是转化的模型,才可能被视为确证性证据。

例如,当药物是1种抗菌剂,并且有1个公认的相关传染病感染模型,而且在动物模型中使用该疗法证明了抗菌活性;当该产品是1种预防性疫苗,并且有1个公认的相关传染病感染模型,而且在动物模型中使用该疫苗证明可以预防疾病。

只有当进行临床研究不符合伦理或不可行时,动物规则才适用。

6.4 同一药理学类别的其他成员的证据

在某些情况下,批准用于相同适应证的同一药理学类别的其他药物的充分和良好对照试验的有效性,可作为确证性证据。

6.5 自然历史证据

在某些情况下,自然史数据可以提供确证性证据,以证实一项充分且良好对照的研究的结果。例如,治疗获得性血液酶缺乏症患者的新药和治疗进展性疾病的药物。

6.6 真实世界的的数据或证据

RWE作为确证证据,可帮助支持药物的新适应证批准,或帮助支持或满足批准后的研究要求。

6.7 研究性药物扩大使用的证据

如果在扩大使用范围的情况下,收集的患者结果信息的数量和质量足以具有很强的说服力,则可以将这些信息视为确证性证据。治疗化疗药物过量的解毒药的新药的临床研究可能产生这种确证性证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness With One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence

Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-09-19) [2023-10-19]. <https://www.fda.gov/media/172166/download>.

- [2] FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-12-20) [2023-10-19]. <https://www.fda.gov/media/133660/download>.
- [3] FDA. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. (1998-05-15) [2023-10-19]. <https://www.fda.gov/media/71655/download>.
- [4] FDA. Applications Covered by Section 505(b)(2) Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (1999-10) [2023-10-19]. <https://www.fda.gov/media/72419/download>.
- [5] FDA. Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-12) [2023-10-19]. <https://www.fda.gov/media/109951/download>.
- [6] FDA. Framework for FDA's Real-World Evidence Program [EB/OL]. (2018-12) [2023-10-19]. <https://www.fda.gov/media/109951/download>.
- [7] FDA. Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-09-28) [2023-10-19]. <https://www.fda.gov/media/152503/download>.
- [8] FDA. Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-12) [2023-10-19]. <https://www.fda.gov/media/154714/download>.
- [9] FDA. Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-11-28) [2023-10-19]. <https://www.fda.gov/media/154449/download>.
- [10] FDA. Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-10-21) [2023-10-19]. <https://www.fda.gov/media/153341/download>.
- [11] FDA. Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use: Questions and Answers Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-06-03) [2023-10-19]. <https://www.fda.gov/media/85675/download>.

[责任编辑 李红珠]