

“三结合”中药注册审评证据体系下中药新药真实世界研究的思考

安娜¹, 韩玲¹, 陈平雁^{2,3}

(1 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2 南方医科大学, 广州 510515;

3 海南省真实世界数据研究院, 琼海 571437)

[摘要] 2019年出台的《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中首次提出加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系。中药复方制剂是中药新药开发的主要来源,其在开发前已经有了相当长时间的临床应用,积累了较丰富的人用经验,即真实世界数据。为了有效利用这些数据资源,促进中药新药的研发和转化,本研究着重探讨真实世界研究支持中药新药研发时的常见情形及关注点,为构建“三结合”的中药注册审评证据体系提供借鉴。

[关键词] 中药; 真实世界研究; 审评; 真实世界证据; 人用经验

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)14-1359-05

Reflections on real world research under the evidence system of “three combinations” registration and evaluation of new traditional Chinese medicine

AN Na¹, HAN Ling¹, CHEN Ping-yan^{2,3}

(1 Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2 Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3 Hainan Real World Data Research Institute, Qionghai 571437, China)

[Abstract] The “Opinions of the Central Committee of the Communist Party of China and the State Council on Promoting the Inheritance and Innovation and Development of Traditional Chinese Medicine (TCM)” issued in 2019 proposed for the first time to accelerate the construction of a TCM registration review evidence system that combines TCM theory, human experience and clinical trials. TCM compound preparations are the main source of TCM new drug development. They have been clinically used for a long time before development, and have accumulated rich human experience, that is, real-world data. In order to effectively use these data resources and promote the development and transformation of new Chinese medicines, this study focused on the common situations and concerns when using real-world research to support the development of new Chinese medicines and provided a reference for building a “three combinations” Chinese medicine registration review evidence system.

[Key words] traditional Chinese medicine; real world study; review; real world evidence; human’s practical care

2019年10月20日出台的《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》,这是中医药传承创新发展的纲领性文件,其中明确要求改革完

善中药注册管理,及时完善中药注册分类,加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合(简称“三结合”)的中药注册审评证据体系^[1]。2020年12月21日发布的《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》中提出“探索引入真实世界证据用于支持中药新药注册上市”^[2]。2021年1月22日国务院办公厅发布了《关于加快中医药特色的若干政策措施》,其中第五条“完善中药分类注册管理”中要求“充分利用数据科学等现代技术手段,建立

[作者简介] 安娜,女,副研究员,主要从事中药新药临床审评工作。
联系电话:(010)85242951,E-mail:anna@cde.org.cn。

[通讯作者] 韩玲,女,主任药师,主要从事中药新药审评工作。联系电话:(010)85243109,E-mail:hanl@cde.org.cn。陈平雁,男,教授,主要从事临床研究的生物统计工作。联系电话:(020)61648320,E-mail:chenpy99@126.com。

中医药理论、人用经验、临床试验‘三结合’的中药注册审评证据体系,积极探索建立中药真实世界研究证据体系^[3]”。5月20日发布的《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》第四条“优化中药审评机制”提出“遵循中药研制规律,建立中医药理论、人用经验、临床试验相结合的中药特色审评证据体系,重视循证医学应用,探索开展药品真实世界证据研究^[4]”。由此可见,真实世界研究(real world study, RWS)是构建“三结合”的中药注册审评证据体系的重要方法。

Kaplan等^[5-6]1993年首次提出了临床研究中RWS的概念。美国政府以立法形式于2009年提出采用基于真实世界医疗环境下的实效比较研究(comparative effectiveness research, CER)以支持公共卫生决策,并于2016年鼓励使用真实世界证据(real world evidence, RWE)支持药物研发。2020年,我国国家药品监督管理局在全球率先发布了实操性的《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》^[7],其中特别定义了RWS的概念,即“RWS是指针对预设的临床问题,在真实环境下收集与对象健康有关的数据——真实世界数据(real world data, RWD)或基于这些数据衍生的汇总数据,通过分析,获得药物的适用情况及潜在获益-风险的临床证据——真实世界证据的研究过程”。作为RWS的基础,RWD指导原则也于2021年由国家药品监督管理局发布^[8]。

2020年9月28日,国家药品监督管理局发布了《中药注册分类及申报资料要求》^[9],将中药分为1类中药创新药、2类中药改良型新药、3类古代经典名方中药复方制剂和4类同名同方药。“三结合”的注册审评证据体系适用于符合中医药理论、具有人用经验的中药创新药(主要是1.1类中药复方制剂)、改良型新药(主要是2.3类中药增加功能主治)和古代经典名方中药复方制剂。

为更好地利用RWE促进中药新药的研发和转化,本文着重探讨RWS支持中药新药研发时的常见情形及关注点,以期构建“三结合”的中药注册审评证据体系提供参考。

1 RWS在中药研发中的应用

中药复方制剂是中药新药开发的主要来源,具有传统中医药理论的支持和指导,在开发前已经有了相当长时间的临床应用,明确了用药剂量和适用人群,积累了较丰富的临床数据,即真实世界数据。

如何有效地利用这些数据资源,以提升中药新药的研发效率,恰恰是RWS要解决的问题。下面是中药研发中一些RWS可能的应用场景。

1.1 1.1类中药复方制剂和3.2类其他来源于古代经典名方的中药复方制剂

1.1.1 为潜在的中药新药开发提供依据 基于已有的RWD,通过RWS,可获得全面和精准的疾病、人群特点,如最佳获益时的疾病阶段、中医证候或症状;病机转变时的辨证要点;获益-风险最佳时的给药时间段(如早、中、晚或冬病夏治等)、给药频次;用药疗程;特定用药区域;可能的有效性和安全性风险信息,为后续研究设计提供依据。

1.1.2 获取人用经验,作为新药上市许可申请的证据 此处所称的人用经验是指在中医药理论指导下,中医临床实践所积累的中药处方/制剂的高质量的信息,并基于此可能产生可靠的支持临床决策的证据,证明特定给药方案下、对特定疾病人群可以产生有临床意义的疗效和可接受的安全性风险,用于中药的注册上市。

① 3.2类其他来源于古代经典名方的中药复方制剂,包括未按古代经典名方目录管理的古代经典名方中药复方制剂和基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂。古代经典名方是指符合《中华人民共和国中医药法》^[10]规定的,至今仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的古代中医典籍所记载的方剂。按照相关要求,如存在适用的高质量RWS证据,包括设计良好,结果可靠、可溯源等,可作为人用经验资料和直接支持产品上市的关键性证据。

② 1.1类中药复方制剂,特别是处方和工艺已经固定的医疗机构制剂,可考虑依据高质量的RWS或结合随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的研究结果作为上市许可申请的证据。例如,出自《兰室秘藏》的葛花解醒汤的相关研究提示,非临床药效学研究及小样本的RCT发现其用于酒精中毒的治疗有潜在临床价值^[11-13],未来可以考虑进行大规模RWS观察其在真实医疗环境下的疗效和安全性^[14],如果证据充分,可实现相应中成药开发的转化。

1.2 2类改良型新药和已上市中药变更

1.2.1 为说明书功能主治、用法用量、注意事项等的修订提供依据 ① 补充现说明书功能主治项中的功能主治或适应证信息。如功能主治范围宽泛或采用中医证候等无明确适应证的表述、功能主治的

表述需进一步规范、准确等,可在说明书现有功能主治范围内选择适宜的病证开展 RWS,为功能主治的修订提供有效性和安全性数据,以更好地指导临床用药。

② 支持改良型新药(如改剂型、新增功能主治)、已上市中药变更(如变更适用人群范围、变更用法用量等)产品说明书相关内容修订。基于中医药异病同治的理论,使用 RWS 支持功能主治、用法用量等的扩展。如改善恶性肿瘤化疗后恶心-呕吐-食欲不振症候群的中药,批准的功能主治中可能限定了化疗方案和不同化疗方案下的用药方案,如果已有大量较为规范、满足数据质量及统计分析要求的用于其他化疗方案的数据,或具备开展前瞻性研究条件的中药,可以应用 RWS 的方法;对于可能存在的由于伦理或实施等方面的原因而无法开展 RCT 的情况,如治疗不及时将造成影响疾病进展、致畸致残等不可逆或严重的后果等,RWS 可以明确特殊人群用药方案等信息,亦可评估中药提高生活质量的临床价值。

③ 明确临床应用时的药物相互作用和注意事项。如明确该中药与其他中医药或西医治疗手段之间的相互作用,以进一步确定可能的协同增效或不良反应;明确中药与其他治疗措施间的使用间隔,以完善或修改说明书注意事项等。

④ 获取安全性评价的数据和证据。包括“有故无殒”的剂量与安全性风险的量化关系;远期安全性情况,如是否导致重要脏器损伤、是否为重大疾病发病的诱因;中药不良反应和治疗作用的判定策略和方法等。

1.2.2 为改变已上市中药剂型的中药新药提供有效性和安全性证据 对于改剂型中需提供原剂型有效性、安全性证据的技术要求,引入 RWS 可提供原剂型的有效性、安全性数据作为新剂型物质基础和吸收、利用无明显改变时的证据,而无需重复开展新剂型的临床研究,如通过改剂型提高儿童等特殊人群临床用药的依从性等。

1.3 其他情形

1.3.1 解释和证明中医药理论 对于已上市中药存在多种剂型或规格的品种,可研究比较其有效性和安全性差异。如含附子、乌头类中药的制剂,中医药理论认为,蜂蜜具有解附子、乌头类中药毒性的作用,可通过 RWS 比较含蜂蜜量不同的蜜丸、水蜜丸和水丸各规格的获益和风险情况。并基于研究结

果,在未来开发改良型新药或含附子、乌头类中药的其他制剂时,优先考虑更佳的规格、剂型或进行合理的炮制。

1.3.2 作为罕见病等单臂研究的外部对照 针对罕见病或严重危及生命且缺乏有效治疗手段的重大疾病的中药研发,可能存在着由于患者人群小或伦理等方面的原因而无法开展 RCT 的情况,RWS 可以采用外部对照的单臂研究,但前提是有足够的疾病及其伴随症状、给药方案、结局等信息。

此外,需要说明的是,对于“三结合”的注册审评证据体系下的中药新药,由于其在上市前中医临床实践应用时可自行开展 RWS,随着中药研发思路和理念的调整,理想状态下,未来该类中药原则上无需开展上市后 RWS 以进一步验证获批的功能主治和给药方案等。

2 中药 RWS 需要特别关注的问题及建议

开展规范的 RWS 要把握“3 个关键”和“2 个避免”。“3 个关键”是指,高质量的真实世界数据,良好的研究设计,正确的统计分析和合理的结果解释;“2 个避免”是指,一要避免数据选择偏倚,二要避免结果驱动偏倚。此外,与 RCT 不同的是,真实世界研究的统计分析计划和数据治理计划(如使用以往获得的数据)要与研究方案同步。

2.1 高质量的数据

高质量的数据是开展 RWS 的基础,没有高质量的数据,临床研究犹如无源之水,无本之木。高质量的数据首先源于准确、完整的病例记录。其次,对回顾性数据要借助规范的数据治理手段,使多源异构的数据结构化、标准化;对前瞻性数据通过数据管理和质控以保证数据质量。具体方法可参见《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》^[9]。需要注意的是,患者的症状可以记录在医生笔记等非结构化数据中,而不用标准化的语言或标准的症状量表,应事先明确记录保存和保留的要求^[15]。但是无论何种形式的记录均应符合药品注册核查中临床核查的要求,保证数据真实、完整、准确。

2.2 良好的研究设计

RWS 的方案设计甚为关键。常见的设计有观察性研究、单臂设计和实用临床试验(pragmatic clinical trial, PCT),其中以观察性研究设计应用较多。需关注由于缺乏公认、标准化的中医临床术语及中医证候诊断标准,医生思维的差异化,或合并使

用的其他中医药干预措施等对结果的影响程度;是否已对重要预后因素进行了探索、讨论和控制,需评估回顾性研究能否回答需要回答的临床问题。

不同设计的共同特点是,观察期相对较长和不使用直接的安慰剂对照。观察性研究在 Velentgas 等^[16]的指南中有详尽论述,具有较普遍的指导意义。单臂设计重点要考虑外部对照的可比性和合理性,如目标值对照、历史外部对照、平行外部对照、混合臂对照等。PCT 属于前瞻性干预性研究,但在概念上应清楚干预可以是标准的也可以是非标准的;可以随机分组也可以自然选择入组;虽然鼓励尽可能使用盲法,但应根据研究实施的可行性决定盲法的使用。

结合中医临床实践中探索发现的多数病人获益(临床价值)、是否需要加载常规临床诊疗措施以及服用中药后固定出现的新症状等,进行有针对性的临床研究内容的设计,包括能体现既往临床获益人群的纳入和排除标准、给药方案以及具有中医药特点的观察指标和评价方法等。

2.3 正确的统计分析和合理的结果解释

由于 RCT 设计通过随机化很好控制了混杂因素,使得因果推断的统计分析较为简单且结论较为肯定。而 RWS 绝大多数不采用随机化控制,其因果推断的统计分析甚为复杂,结论不像 RCT 那样确定。因此,在 RWS 中,恰当的因果推断方法的使用、正确的缺失数据处理、充分的敏感性分析与合理的结果解释是应该遵循的基本原则。有关观察性研究的统计分析方法可参考相关文献^[7,15]。

2.4 避免数据选择偏倚

观察性研究中选择性地使用已有数据,或制定的人排标准具有某种倾向性,将会导致分析结果的偏倚,从而使研究结论不可信。为避免这种数据选择偏倚,事先与研究方案同步制定数据治理计划是非常必要的,而且,在研究实施过程中,如果数据治理计划有实质性变动,应将其视同于研究方案的重大调整。此外,在研究结束后的数据治理报告中,应详述数据治理过程,以满足 RWD 可追溯的要求。

2.5 避免结果驱动偏倚

RWS 由于因果推断方法可能有多种选择,且分析结果也可能存在较大差异,如果根据事后分析选择最有利的结果就会导致结果驱动偏倚。为避免这种偏倚,事先与研究方案同步制定统计分析计划也是非常必要的。在计划中,应特别明确统计假设和

主分析模型,如果在研究实施过程中主分析方法有实质性变动,应将其视同于研究方案的重大调整。此外,为保证研究的透明性,研究开始前在相关登记平台上登记 RWS 信息是应当受到鼓励的。

2.6 其他

随着患者为中心的药物治疗(patient-focused drug development, PFDD)的理念和实践的不断发展,在药物全生命周期中获取患者体验数据并将其有效地融入到药物的研发和评价中日益受到重视,而患者体验恰恰是中医药治疗所特别重视的,且又能体现中医药的疗效特点。因此,应重视患者关注的临床结局评估(clinical outcome assessment, COA)工具的使用^[17],特别是患者报告结局(patient-reported outcome, PRO)工具的使用^[18]。

美国 FDA 对 PRO 的定义为:直接来自患者本人,对自身健康状况及其与健康相关方面的主观反应,并不包含临床医生或其他任何人对患者主观反应的评释,而不包括临床医生或其他人对患者反应的解释^[19]。目前,中医药使用 PRO 工具对高血压^[20]、类风湿关节炎^[21]、复发性口腔溃疡^[22]进行了临床疗效评价,PRO 工具是否公认尚待进一步研究。此外,只有患者能体会的症状或其他无法观察到的概念(例如,疼痛严重程度或恶心)只能通过 PRO 评估方法进行测量。

美国 FDA 在 2011—2015 年批准上市药物中,其中有 5 个品种以 PRO 为主要终点或复合主要终点,相关的病种为慢性阻塞性肺病患者的慢性支气管炎急性细菌感染、重度抑郁症、非小细胞肺癌和哮喘^[23]。文献^[23-24]研究了 2010—2015 年美国 FDA 批准的、应用 PRO 评估工具支持说明书相关声明的药品信息,用于支持说明书的 PRO 工具中,近一半是用于记录事件(例如癫痫发作)的日记或视觉模拟量表(VAS)(例如腹部疼痛)。

基于此,选择中药研发的突破口进行探索,如选择恶性肿瘤的症状改善,并选择合理的观察指标和评价方法,如第 1 个化疗周期后疲乏、发热等症状,后续治疗周期中加用中药,通过症状改善的自身前后对比,在排除其他影响有效性的风险因素且证明对生存时间无不利影响后,说明中药的疗效。

3 结语

中药研发具有人用经验的先天优势,RWS 为“三结合”的中药注册审评证据体系提供了新的思路。在宏观政策层面,充分利用 RWS 不仅有助于提

升中药研发的效率,还可帮助已上市中药进行上市后研究和评价,不断优化适应证及给药方案。更重要的是,RWS可以最大限度地保留中药的中医药理论特征,同时由于RWS植根于真实临床诊疗环境,其产出的RWE可以更有力地佐证中药的安全性和有效性^[14]。中医临床实践也是RWS的过程,为提高利用RWS的中药研发效率和成功率,需要前瞻的眼光和创新的思维,关键是明确临床需求,找准临床定位,把中医临床实践和研究融合发展。

由于RWS在全球都是监管领域的新课题,中药研发的RWS也面临着巨大挑战,例如人用经验的数据质量尚需提高,研究的各相关方对RWS的认识有待普及和提高,数据使用的共享机制有待建立,数据治理技术有待提高,伦理审核处于磨合中,相关专业人才短缺,RWD和RWE的评价方法有待进一步探索和完善的。因此,需要各界的共同努力尽早克服上述问题,使“三结合”的中药注册审评证据体系下的RWS能够提供可靠的供审评决策的RWE。

总之,“三结合”的注册审评证据体系的构建以及通过RWS补足完整的中药研发证据链,需要产业界、学术界和监管机构之间的及时和充分沟通,并共同探索和推进,促进中药研发和产业发展。

[参 考 文 献]

- [1] 中共中央国务院. 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[EB/OL]. (2019-10-20) [2021-10-23]. http://www.cpad.gov.cn/art/2019/10/28/art_1461_105965.html.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见[EB/OL]. (2020-12-21) [2021-03-16]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-12/26/content_5573463.htm.
- [3] 国务院办公厅. 关于加快中医药特色发展的若干政策措施[EB/OL]. (2021-02-09) [2021-10-23]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-02/09/content_5586278.htm.
- [4] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见[EB/OL]. (2021-04-27) [2021-10-23]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-05/10/content_5605628.htm.
- [5] KAPLAN NM, SPROUL LE, MULCAHY WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension [J]. *Clin Ther*, 1993, 15(5): 810-818.
- [6] KAPLAN NM. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients [J]. *Clin Ther*, 1996, 18(4): 658-670.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-01-07) [2021-10-24]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticin-fopage?zdylzCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》的通告(2021年第27号)[EB/OL]. (2021-04-13) [2021-11-07]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfo-Common/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>.
- [9] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告(2020年第68号)[EB/OL]. (2020-09-28) [2021-10-23]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gggt/qtg-gtg/20200928164311143.html>.
- [10] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国中医药法[EB/OL]. (2016-12-26) [2019-11-28]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-12/26/content_5152773.htm.
- [11] 陈萍, 王淼, 吴佳璇, 等. 葛花解醒汤对急性乙醇中毒治疗的效果观察[J]. *中国临床研究*, 2014, 27(6): 741-742.
- [12] 张明昊, 赵珍珍, 潘晓丽. 葛花解醒汤对小鼠醉酒模型解酒护肝作用研究[J]. *中医药导报*, 2018, 24(5): 42-44.
- [13] 程婕, 储全根, 储俊, 等. 加减葛花解醒汤对小鼠急性乙醇中毒的干预作用[J]. *安徽中医药大学学报*, 2019, 38(2): 77-80.
- [14] 戴亮, 季光. 基于FDA《真实世界证据计划框架》论析真实世界研究对中药新药研发的意义[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(11): 1403-1408.
- [15] FDA. Framework for FDA's Real-world evidence program [EB/OL]. (2018-12-07) [2018-12-21]. <https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/UCM627769.pdf>.
- [16] VELENTGAS P, DREYER NA, NOURJAH P, et al. Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide [S]. 2013.
- [17] FDA. Clinical Outcome Assessment (COA) Compendium [S]. 2021.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则[S]. 2021.
- [19] Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for industry patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims [EB/OL]. (2009-12-01) [2021-01-24]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidancedocuments/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>.
- [20] 王洋, 李书楠, 陈海敏, 等. 中医临床疗效评价体系之患者报告结局量表的制定探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 1777-1780.
- [21] 韩曼, 巩勋, 唐晓颇, 等. 中国类风湿关节炎患者报告的临床结局量表优化研究[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(9): 2116-2120.
- [22] 杨兆硕, 季伟葶, 陈沛沛, 等. 中医复发性口腔溃疡患者报告结局量表的研制及条目筛选[J]. *中医杂志*, 2019, 60(8): 648-652.
- [23] GNANASAKTHY A, MORDIN M, EVANS E, et al. A review of patient-reported outcome labeling in the United States (2011-2015) [J]. *Value Health*, 2017, 20(3): 420-429.
- [24] 孙昱. 以患者为中心的药物治疗策略[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(9): 1719-1727.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-03-06