

规范多中心临床试验势在必行



董冲亚¹, 阎小妍², 姚亮³, 卞兆祥⁴, 姚晨^{1,2}

1. 北京大学第一医院(北京 100034)
2. 北京大学临床研究所(北京 100191)
3. 甘肃省临床循证医学研究所(兰州 730000)
4. 香港浸会大学中医药学院(香港 999077)

【摘要】 随着国家政策对于药品、医疗器械创新的鼓励,我国开展的多中心临床试验和参与的国际多中心临床试验迎来了前所未有的发展契机。在越来越多的临床试验采用多中心设计的同时,我们需要看到目前存在的不足之处。本文从多中心临床试验设计、实施和报告三个阶段归纳汇总多中心临床试验面临的问题与挑战。从降低中心异质性、避免中心效应的角度出发,建议制定多中心临床试验的设计、实施和报告规范,以提高多中心临床试验质量。

【关键词】 多中心临床试验; 设计; 实施; 报告; 规范

Developing design, implementation and reporting guidelines for multi-center clinical trials is imperative

DONG Chongya¹, YAN Xiaoyan², YAO Liang³, BIAN Zhaoxiang⁴, YAO Chen^{1,2}

1. The First Hospital, Peking University, Beijing, 100034, P.R.China
 2. Clinical Research Institute, Peking University, Beijing, 100191, P.R.China
 3. Gansu Provincial Clinical and Evidence-based Medicine Research Institute, Lanzhou, 730000, P.R.China
 4. School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, 999077, P.R.China
- Corresponding author: BIAN Zhaoxiang, Email: bianzxiang@gmail.com; YAO Chen, Email: yaochen@hsc.pku.edu.cn

【Abstract】 With the encouragement of the national policy on drug and medical device innovation, multi-center clinical trials and multi-regional clinical trials are facing an unprecedented opportunity in China. Trials with a multi-center design are far more common now than before. However, we need to recognize that there are still some shortcomings in current multi-center trials. In this article, we summarized the problems and challenges and provided corresponding solutions with the aim to reduce heterogeneity between study centers and avoid excessive center effect in treatment. It is urgent to develop design, implementation and reporting guidelines to improve the overall quality of multi-center clinical trials.

【Key words】 Multi-center clinical trial; Design; Implementation; Reporting; Guideline

目前,中国临床试验正处在高速变革的阶段。2017年10月8日,中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》^[1],重点指出“改革临床试验管理,加快上市审批速度”。在放宽临床试验中心资格认定标准,鼓励医疗机构、医学研究机构、医药高等学校开展临床试验的同时,提高了对临床试验质量的要求。意见中还提出,允许境外企业和科

研机构在我国依法同步开展国际多中心临床试验,及接受境外临床试验数据。该意见的发布,为在我国开展多中心临床试验和参与国际多中心临床试验创造了前所未有的发展契机。

1 设计初衷及应用现况

多中心临床试验的设计初衷是加速临床试验进度,在多家中心同时招募受试者可大幅提高研究完成的效率。相比单中心临床试验,其研究结论外推性更好^[2]。多中心临床试验近年已成为临床试验的趋势,在我国开展的药品和器械注册临床试验几

DOI: 10.7507/1672-2531.201801072

通信作者: 卞兆祥, Email: bianzxiang@gmail.com; 姚晨, Email: yaochen@hsc.pku.edu.cn

乎都采用多中心设计。由研究者自行发起的临床试验,因重视合作交流,也越来越多地选择多中心开展。

国际多中心临床试验(multi-regional clinical trial, MRCT)作为一种特殊形式的多中心临床试验,是在在新药开发全球化的大环境下,为减少在不同国家的重复临床试验而产生的。2014年,国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布了《国际多中心临床试验指南》(试行)征求意见稿,针对国际药物研发的日益全球化,国际人用药品注册技术协调会(international conference on harmonization, ICH)区域已经拓展到非ICH区域的现状,提出应对措施,对MRCT的总体要求、试验规范、科学性、注册申报、方案变更、现场检查等方面都提出了具体要求^[3]。2017年,CFDA已正式加入ICH,成为其全球第八个监管机构成员^[4],标志着中国临床试验的政策与监管正在与全球接轨。未来在中国实施、有中国参与、在中国注册的MRCT的数量将会大大增长。

2 存在的问题与挑战

多中心临床试验除与单中心临床试验存在相同问题外,其主要问题围绕着中心异质性及中心效应产生。不同中心间各方面的差异称为中心异质性。尤其是不同中心在受试者特征、临床实践等方面的异质性,可导致治疗措施在不同中心间的效应不尽相同,即中心效应^[5]。而当试验结果出现严重的中心效应时,将无法提供可信服的疗效证据^[6]。

在设计阶段,中心数和各个中心的病例数分配是多中心临床试验首要考虑的问题。中心数过少,研究入组困难,将加大试验完成的难度。中心过多,试验操作难度大,且很难保持不同中心的试验质量一致。各中心病例数平均分配较为理想,但在实际操作中,尤其当中心数量较多时,往往会出现中心间病例数分配差异过大的情况,当个别中心病例数较多时,则可能由于这些中心的主导,产生显著的中心效应。此外,多中心临床试验的随机化设计同样面临特殊挑战。理想情况下,建议按中心分层随机,有助于削弱中心因素的影响,在后期也便于更合理地评价中心效应。但某些研究中,因中心数较多,各中心分配的病例数较少,或考虑控制其他分层因素时,中心分层随机难以实现。在MRCT的设计过程中,总样本量的估算及在各国家/地区间样本数的分配和特殊考虑也是设计的难点。

在实施阶段,多中心临床试验需要多个研究中

心按照同一临床试验方案、同期进行临床试验,旨在尽可能降低中心异质性。但不同中心入选受试者特征、研究者试验操作执行、疗效评价标准、数据采集与数据管理等各环节差异均可能成为研究结果异质性的来源。试验的质量控制是降低以上差异的重要手段。但相比单中心临床试验,多中心临床试验的质量控制操作难度显著增大,且中心越多,难度越大。在确保多个中心顺利开展试验、加速研究进程的同时,如何提高试验质量,在满足监管需求的前提下降低实施阶段的中心异质性十分重要。

尽管在设计、实施阶段尽可能地降低了中心异质性,但中心间的差异仍然客观存在。因此,在报告阶段,如何分析不同中心结果、评估并处理中心间的异质性也至关重要。由于药品、器械注册临床试验对主要疗效指标的中心异质性分析和报告是申报的强制性要求,故相应的中心异质性分析方法已较为成熟^[7]。但问题在于,CONSORT临床试验报告规范中未对各中心病例分配、中心效应的评价、各中心结果的报告或这部分结果的获取途径作强制性要求^[6],加之公开发表的临床试验文章往往受篇幅限制而不报告这部分内容,导致难以获得中心异质性的相关发表信息。目前的临床试验报告规范不能满足临床试验透明化(clinical trial transparency)大背景下多中心临床试验的需要。在无法将中心异质性的信息纳入考量时,难以确保所报告的多中心临床试验结论具有稳健的外推性。

3 解决途径

合理应对中心异质性问题,是多中心临床试验设计、实施、报告等环节的核心。

在设计阶段,需要从方法学上探索中心数量、中心间病例数的分配模式对中心异质性产生的影响,以指导多中心临床试验的设计。针对多中心临床试验的随机化,需要明确中心分层随机的适用条件,探索在控制多个分层因素随机的基础上控制中心因素实现方法。对MRCT的设计,如样本量计算、样本在各国间的分配、国家亚组的一致性评价方法等,也需要更深入的研究。

在实施阶段,可考虑将新技术引入多中心临床试验中以进一步提高试验的质量,这也是解决多中心临床试验质量控制管理困难的有效途径。推进临床试验电子化管理系统(clinical trial management system, CTMS),提高多中心临床试验管理的效率,使中心间信息交流共享更便捷。推进源数据的

电子化和电子数据采集系统 (electronic data capture, EDC), 提高数据采集的准确性与时效性, 最终实现源数据的电子化采集、集中化的远程质控和源数据的核查工作。这可能是解决这一问题的可靠选择。

在报告方面, 作为临床试验报告规范的扩展, 制定多中心临床试验的报告规范, 推荐以科学合理的方法评估、处理、解释中心异质性。倡导多中心临床试验在研究结果中报告分中心信息及病例数分配, 监查、数据管理等试验质控方式, 及主要疗效指标的分中心结果和中心异质性评价, 或提供以上信息的获取途径, 从多中心临床试验的角度推进相关信息透明化。

目前, 北京大学与香港浸会大学工作小组正在组织国际专家团队, 就多中心临床试验的设计、报告等方面进行深入研究, 期望为多中心临床试验的设计与报告规范提供可行方案, 提高其总体质量。

4 展望

在我国开展多中心临床试验、参与 MRCT 越来越多的大环境下, 亟需进一步规范多中心临床试验, 从设计、实施、报告三个层面入手, 强化设计科学性、提高试验质量和促进报告透明化。只有在 CFDA 周密的顶层设计下, 及时、全面、系统地制定相关规范, 作为已出台系列文件的有益补充, 尽快

组织相关部门、机构培训合格后推行, 才有可能在全球化新药、新设备、新器械、新耗材的新一轮竞争中服务好“健康中国 2030”战略目标, 为实现联合国后千年目标和 WHO “人人享有健康权”的世纪目标做出我们应有的贡献。

参考文献

- 1 中共中央办公厅, 国务院办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见. Available at: http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5232362.htm.
- 2 ICH Expert Working Group. ICH harmonized tripartite guideline e9 - statistical principles for clinical trials. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf.
- 3 国家食品药品监督管理总局. 国际多中心药物临床试验指南(试行). Available at: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/114002.html>. 2015-01-30/2018-01-01.
- 4 ICH Press Release. Press release ICH Assembly meeting in Montreal, Canada. Available at: <http://www.ich.org/ichnews/newsroom/read/article/press-release-ich-assembly-meeting-in-montreal-canada-mayjune-2017.html>.
- 5 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验的生物统计学指导原则. Available at: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/154780.html>.
- 6 Schulz KF, Altman DG, Moher D, *et al*. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010, 340(7748): 698-702.

收稿日期: 2018-01-17 修回日期: 2018-04-12
本文编辑: 熊鹰