

# DIA 全球论坛 | 中文版

## Global Forum

2022年3月刊



### P3 数字化

#### 临床中心数字化技术的应用：节奏虽快但仍有增长空间

一项针对全球范围临床试验中心展开的调查评估了临床研究中数字技术的应用现状，调查结果显示出了数字化技术应用的迅速发展，但也指出了推进过程中的一些主要障碍。

### P6 数字化

#### 欧洲远程智能临床试验：监管和其他实际考虑

远程智能临床试验是提高患者多样性、促进患者招募和参与度的加速器。在COVID-19疫情背景下，医疗保健及后勤状况的复杂性提高，许多临床试验运营中断，使得远程智能临床试验不仅成为一种值得推荐的选择，而且也成为一种必要条件。

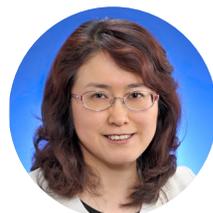
### P17 临床试验的多样性和包容性

#### 临床试验的多样性和包容性，业内人士的看法

临床实验及药物开发过程中，要想不断提高并真正实现多样性及包容性，不仅需要扩展参与者群体，还必须对医学和药物开发进行长期的结构性改革。Robert Fullilove教授在一场专题会议中阐述了实现一个完全包容性的临床试验流程应该作出哪些改变。



# 导读



本期DIA Global Forum中文版聚焦于两个行业热点话题：“数字化技术在临床研发中的应用”及“临床研究中的多样性和包容性”。面对COVID-19疫情之下临床研发的外部环境以及临床研究操作层面上所面临的各种挑战，本期文章所分享的洞见来自法规、药企申办方、研究者和患者组织等临床研究的利益相关方既有非常重要的现实意义，也为读者提供了可做借鉴的参考信息。

全球新冠疫情的大背景下，数字化解决方案越来越得到临床研究行业的关注。一份来自麦肯锡的研究报告指出：数字化技术的应用正以“量子跃迁”的方式迅速增加。这种改变形成不可逆的趋势，也将长远的改变了企业的运营方式和企业与客户的互动模式。《临床中心数字化技术的应用：节奏虽快但仍有增长空间》一文，通过对全球范围临床试验中心采用数字技术现状的评估，即肯定了数字化技术使用的快速增加，也指出了推进过程中的一些主要障碍。《欧洲远程智能临床试验：监管和其他实际考虑》则分享了欧洲国家实施远程智能临床试验的经验所得，正如本文作者所指出的那样，新形势之下远程临床试验“不仅是了了一种最优选择，而且也成为一种必要条件”。同时，本文也分析了数字化临床研究在应用时的复杂性，DCT中关键过程，如电子知情同意书、家庭健康护理服务、IMP直接送药上门以及数据隐私法规等在欧洲各国实施均有不同的挑战。《COVID-19疫情期间的监管灵活性：从一家跨国制药公司得出的观察结果》则是通过疫情期间辉瑞公司在全球范围实施数字化临床试验的案例，为监管部门对于数字化临床试验的监管提出了建议，以期促进在特殊阶段全球监管系统的顺利运作。

临床研究的包容性和多样性也是近期医药创新领域的另一热点，本期选文也多次涉及这一话题。这一话题放在全球，特别是欧美语境中，多样性的关注点更多集中在如何提升少数族裔和低收入族裔加入临床研究的可能性；而在中国医药创新的特定时期，我们所关注的临床研究多样性则更加在于如果将中国研究国际化或将国际研究带入中国。来自美国国家少数族裔权益论坛的Mary Stober Murray在《实现临床试验的多样性：美国新法为数百万低收入患者敞开临床研究的大门》一文中介绍了旨在保障在低收入、少数族裔和儿童患者获得与临床试验机会的《临床治疗法案》；来自DIA的Tamei Elliott和Courtney Granville在《临床试验的多样性和包容性：业内人士的看法》又从内部视角上为临床研究的多样性和包容性总结了自己的观察和思考。中国研究者Dawei Wu《癌症临床试验中心推动全球化和专业发展》一文以国家癌症中心为例，详述了该研究中心在推动临床研究全球化和肿瘤学临床研究的专业发展方面的经验和思考，特别提及了“患者为中心的临床研究”这一在中国还很新颖的临床研究理念。

中国互联网时代兴起于2003年，彼时中国正在遭遇“非典”的影响。在新冠疫情仍然肆虐的今天，数字化技术的应用和临床研究的包容性多样性问题，为我们呈现出审时度势、积极应对的新挑战，也将成为临床研究模式和方法更新迭代、不断发展的新契机。

王莉  
礼来中国高级副总裁  
礼来中国药物开发及医学事务中心负责人  
DIA Global Forum 中文版编委

# 目 录

## 顾问

郭云沛 苏 岭 徐晓阳

## 编委

徐增军 杨 悦 姚 晨  
王 莉 赵 燕 李 浩  
谭 勇

## 总编辑

王彤焱

## 执行总编辑

彭燊平

## 编辑部主任

王心蕾

## 翻译&编辑

陈欣月

## 美术设计

杨 帆 龚 晏

P1 卷首语: 导读

### 数字化

P3 临床中心数字化技术的应用: 节奏虽快但仍有增长空间

P6 欧洲远程智能临床试验: 监管和其他实际考虑

P8 COVID-19疫情期间的监管灵活性: 从一家跨国制药公司得出的观察结果

### 以患者为中心

P10 癌症临床试验中心推动全球化和专业发展

### 临床试验的多样性和包容性

P13 实现临床试验的多样性: 美国新法为数百万低收入患者的临床研究敞开大门

P17 临床试验的多样性和包容性, 业内人士的看法

### DIA社区·政策解读

P19 美国FDA药品加快审评审批路径解读

## 版权声明

本刊刊载的所有内容未经书面许可, 任何人、单位不得转载、摘编或以其他方式使用。违反上述声明者, 本刊将依法追究其法律责任。



2021年8月, DIA与E药经理人联合推出DIA Global Forum中文版, 面向中国医药创新生态机构和相关从业人员。欲获取每月电子刊, 请保存此二维码并扫码填写申请表。



## 扫码订阅

联系人: 陈欣月  
电话: 18516937629

# 临床中心数字化技术的应用： 节奏虽快但仍有成长空间

作者：Francesca Properzi<sup>1</sup>, Sudip Sinha<sup>2</sup>  
作者单位：1. DT Consulting, 2. Indegene  
授权：本文翻译已获作者授权

2021年9月，医疗信息化咨询公司Indegene旗下的DT Consulting推出了第二代DT Digital Tracker，这是全球范围内临床试验中心采用数字技术现状的一种评估方法。2021年2月发布的调查报告 (inaugural survey) 表明，许多临床试验中心仍然不愿意将数字化技术整合到他们的操作流程中，而包括成本、复杂性以及寻找到合适的技术是临床试验数字化的主要障碍。第二轮结果表明，数字化技术的采用正在增加，而采用数字化技术的主要障碍在于对患者使用数字化工具的能力的担忧。

## 2021：临床试验研究进展积极的一年

疫情背景下，医药行业仍在持续发展之中。全球制药和生物技术领域在疫情限制情况下借助虚拟和数字化工具的帮助努力遵守相关的监管要求。在过去的18个月中，临床试验组织发布的职位数量显示，远程试验相关的职位数量已增加至此前的五倍。

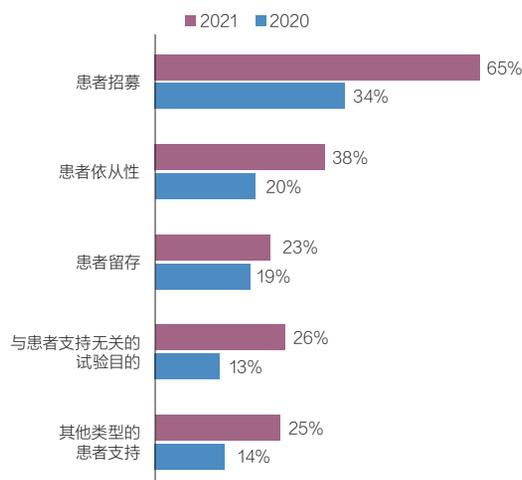
临床研究、医疗技术 (med-tech) 和诊断学的发展势头也在持续增长。先前有报告分析了从2019年第四季度开始每个季度启动的临床试验数量，发现临床研究数量也呈稳步增长趋势。对临床试验数据库的最新分析表明，这种势头还在继续增强。与去年同期相比，2021年上半年启动的行业资助的临床研究数量显著增加 (图1)。2021年第二季度启动的研究数量比2020年同期增长了42%。公共资助的研究也出现了类似的趋势，数量增加了32%。

随着FDA批准流程的加快，药物的获批率也有所提高。此外，为了提高试验成功率、优化数据管理并且更加高效地从总体上促进药物开发，现在比以往任何时候都更加需要关注数字技术的应用。

图1 从2020年到2021年，为了支持与患者相关的活动，数字化工具在积极招募临床试验中的应用率有所增加

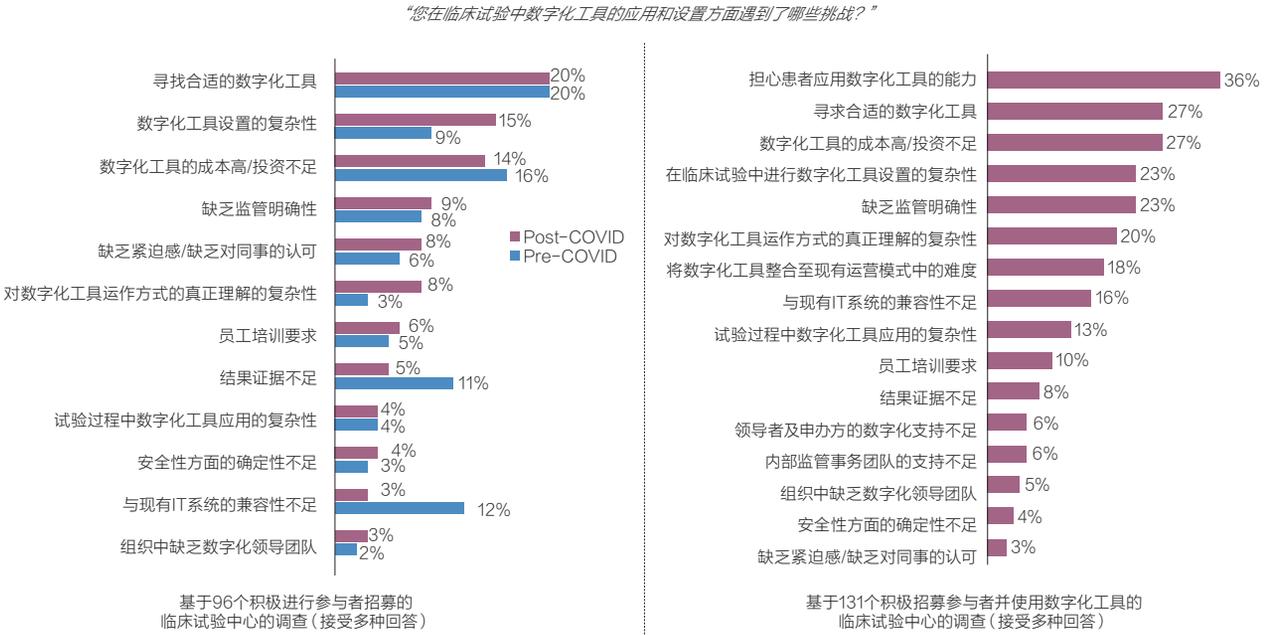
“对于该临床试验，您是否打算或正在使用数字化工具来支持以下试验过程？”

	2020	2021
是	57%	67%
否	43%	33%



来源：DT Consulting 临床试验调查2020&2021

图2 在2021年的调查中,对患者使用数字化工具能力的担忧成为数字技术应用中的最大挑战



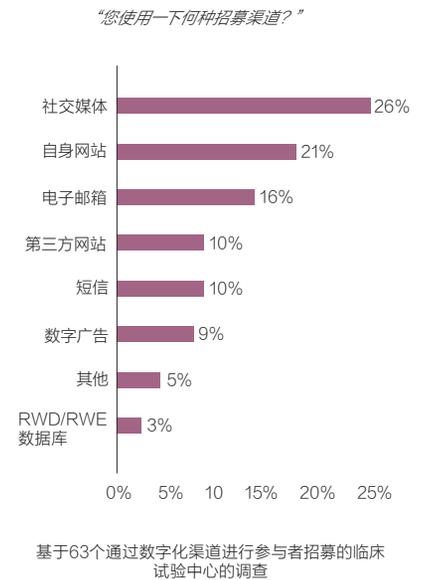
来源: DT Consulting 临床试验调查2020&2021

图3 数字化工具在临床试验过程优化方面的有效性



来源: DT Consulting 临床试验调查2020&2021

图4 使用真实世界数据或证据来招募参与者的方式仍然受限



来源: DT Consulting 临床试验调查2020&2021

## 临床试验中心运营的新趋势

2020年底，研究人员对2019年10月至2020年9月期间启动的所有全球干预性研究进行了评估。调查发现，43%的临床试验中心仍然出于各种原因并未采用数字化技术。在第二波调查对象中，包括了2020年10月到2021年3月启动的研究，数字化工具的使用增加了10%（图1）。更具体地说，67%的调查对象表示他们会使用数字化工具来支持临床试验。与使用数字化工具的第一波受访者类似，65%的受访者表示他们会使用数字化工具进行患者招募、38%会用于患者依从性、23%用于患者留存、25%用于其他类型的患者支持。26%的受访者使用数字化工具来支持与患者没有直接关系的其他临床试验过程。

第二项调查围绕数字技术应用中最突出的挑战揭示了一些新的趋势。目前最大的挑战是不知道患者是否能够使用数字化工具。大部分（36%）临床试验中心表示，对于患者应用数字技术的能力的担忧是众多挑战之一（图2）。一些受访者表示，这一点在老年患者、罕见病患者以及身体机能严重损伤的患者等人群中尤为如此。有趣的是，当第一波的受访者被问及他们在数字化工具的应用方面会采取哪些不同的做法时，许多人提到，为了减少患者就诊次数而更多地使用远程技术，并采取多种方案来支持患者后勤方面的事宜。2020年3月之后，将技术设置的复杂性（9%-15%）和了解数字工具的真正运作方式（3%-8%）视为挑战的受访者比例也急剧增加。

## 数字化患者招募的困境及RWE方法尚未开发的潜力

第二次数字追踪调查结果显示，2020年10月之前启动的研究中，有近一半仍处于招募阶段。在2020年10月之前启动的研究中，49%仍在积极招募参与者；21%的研究有所进展，已经结束患者招募并继续进行下一阶段；20%的研究已成功完成。只有5%的研究被中断，1%的研究被终止。由于各个研究的阶段（phase）、类型、治疗领域和



地理位置不同，这种试验阶段的不同分布可能也在预期范围内。尽管如此，数字化招募渠道在提高试验效率方面远未发挥其全部潜力。

尽管数字化招募渠道是使用率第二高的招募途径（65%的用户），但使用这些工具的受访者中只有53%表示运用数字化技术非常或极有可能支持到试验流程。相比之下，对于电子数据采集或电子病例报告表格（EDC/eCRF）这种最常用的技术，近90%的受访者认为其非常或极有可能促进试验的完成（图3）。受访者使用的主要数字化招募渠道是社交媒体（26%）、各自的网站（21%）以及电子邮件（6%）。令人惊讶的是，只有3%的受访者表示他们使用真实世界数据或真实世界证据（RWD/RWE）资源进行患者招募（图4）。RWD不仅可以识别合适的患者来优化患者招募，而且还可以为样本量的计算提供信息。研究表明，基于RCT和RWE的模拟临床试验可以将3期研究的样本量减少40%，从而显著缩短申办方和研究中心的时间并减少成本。

总体而言，结果表明，最常用的技术不一定是最高效的。申办方的支持（通过临床运营团队来实现）对于解决技术采用相关的挑战至关重要，特别是在评估哪些新技术可能更有益并促进数据采集和流动时。第三次DT追踪调查将于2022年2月发布，将专门针对申办方与临床研究中心之间互动中存在的挑战提出解决方案。

# 欧洲远程智能临床试验： 监管和其他实际考虑

作者: Maya Zlatanova  
作者单位: FindMeCure Ltd.  
授权: 本文翻译已获作者授权

远程智能临床试验 (DCT) 是提高患者多样性、促进患者招募和参与度的加速器。在 COVID-19 疫情背景下, 医疗保健及后勤状况的复杂性提高, 许多临床试验运营中断, 这种情况使得远程智能临床试验不仅成为一种值得推荐的选择, 而且也成为一种必要条件。

2021年2月4日, 欧盟委员会发布了更新之后的第四版 COVID-19 疫情期间临床试验管理指南, 即《关于 COVID-19 大流行期间临床试验管理指南》(Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic)。在持续的全球公共卫生紧急情况下, 这些显然都是临床试验管理的临时建议 (例如, 实施居家健康访视、研究用药品 [IMP] 直接送药上门, 以及远程源数据验证 [rSDV]), 这些建议其实也是 DCT 实施中的关键组成部分。这些关键内容的实施有助于推动 DCT 在当前条件下的全球应用, 甚至在将来疫情结束后也能继续采用。

监管和地域因素会对 DCT 应用产生极大的影响。对于欧洲药品管理局 (EMA) 提出的 DCT 实施建议的本地化解读, 欧洲受其影响的程度要大于美国。这些国家层面的细则包括采用电子知情同意书、家庭健康护理服务、IMP 直接送药上门以及数据隐私法规。

## 电子知情同意书

在欧洲的大多数国家, 电子同意书仍然无法采用远程形式完成签署。例如, 匈牙利临床研究专家 Gergely Béldi 表示, 匈牙利一直在尝试采用电子知

情同意书, 但过程中遇到了一些挑战。障碍在于, 即使允许参与者远程阅读电子知情同意书, 并与 DCT 研究员进行远程医疗对话, 原始纸质文件仍需要进行线下签名。其他欧洲国家的情况也类似。然而, 根据西班牙临床研究和监管顾问 María López 的说法, 西班牙等国家已在大力推动电子知情同意解决方案 (通过电话、网络平台等) 的实施。

塞尔维亚临床研究专家 Pavle Medenica 提到, 塞尔维亚监管机构在其指南中并未针对这一问题提出具体解决方案。2017年, 塞尔维亚通过《电子商务中的电子文件、电子身份识别及信任服务法案》。在该法案的基础上, 针对法律条文颁布了相应的章程细则, 指导具体化的实施, 其中一个规则手册阐述了电子认证必须满足的详细条件。可以说, 塞尔维亚已经正式建立了电子知情同意流程应用的法律基础。

## 家庭护理和家庭送药解决方案

由于疫情的缘故有些患者无法前往临床研究中心, 这使得在欧洲国家范围内全面实施家庭医疗护理服务和直接面向参与者的 IMP 送药方案变得至关重要。积极的一面是, 有一些国际供应商在当地设有办事处并具有专门的实施技术。西欧国家的

供应商种类较多,而俄罗斯、匈牙利、保加利亚甚至波兰等国家的选择较少。来自波兰的临床研究专家Lukasz Wozniak表示,DCT在波兰的实施更具灵活性,不仅仅是因为波兰具有供应商解决方案,而且还有许多专门的临床试验现场管理组织(SMO)提供帮助,从而使研究中心更快地适应新环境并提供创造性的解决方案。

疫情期间,俄罗斯的临床试验也受到了威胁。来自临床研究组织全球临床试验(Global Clinical Trials)的临床研究专家Alexsandr Stiblo表示,由于当时患者无法前往临床研究中心,申办方发布了一份全球备忘录,授权远程医疗作为参与者远程访视的一种手段,而且其组织必须向卫生部提交一份紧急通知,解释如果没有方案偏差,研究中心则无法通过远程医疗进行事先约定好的访问。这意味着他们需要进行额外的监管审批。

## 数据隐私

所有欧盟(EU)成员国均需遵守《通用数据保护条例》(GDPR)对数据隐私的要求。俄罗斯等国家专门有自己的地方性法规。2018年,塞尔维亚通过了《个人数据保护法》,将GDPR的原则纳入国内法律框架,并使该领域的标准与欧盟保持一致。

对于DCT的开展,GDPR是rSDV活动的一大障碍。很少会有临床研究中心能够允许申办方使用其自带的特定系统远程访问他们的医疗记录。例如,西班牙认为,根据GDPR,具有屏幕共享功能的Teams和Zoom等系统不符合数据保护和隐私规定。

COVID-19疫情期间,对于那些不允许为了rSDV而进行监测访问的临床研究中心,中央监测(central monitoring)一直是确保最低水平的监测活动的最佳方法。在那些允许rSDV的研究中心,临床研究方案必须进行修改从而涵盖以下内容:

- 支付此项活动的专项费用
- 监测保密协议的相关文件

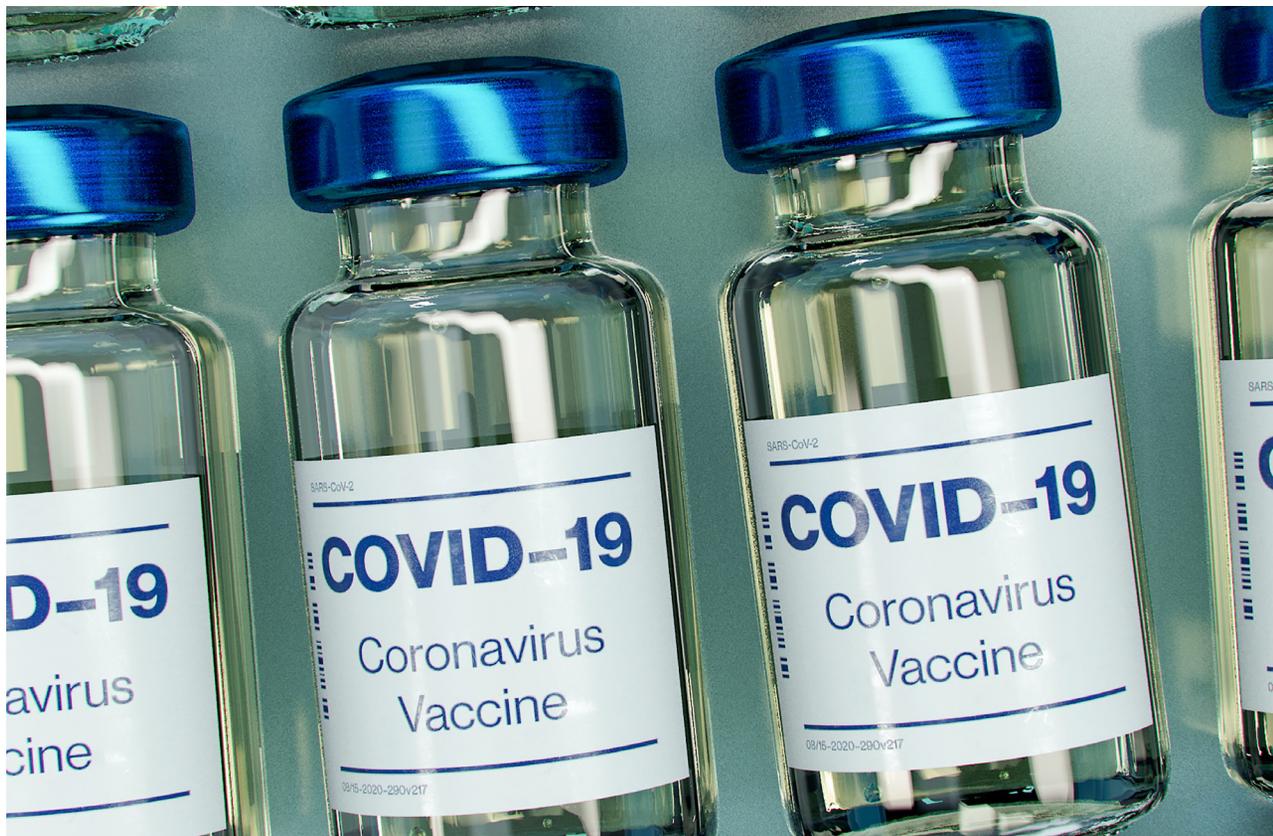


## · 安全的远程连接方案

DCT可显著提高临床试验中参与者的招募和留存的便捷性。对于未来真实世界数据的收集而言,保障与当局进行报销核准中更好的沟通时,这也是远程数据收集的另一优势。当然DCT也并不是万能的,关键归结为对以下问题的回答:

- 哪些因素可以激励DCT研究的参与者?他们如何应对疾病带来的日常挑战?
- 哪些行政性或具体的监管要求可以促进新解决方案获得采用?又有哪些监管要求会为新解决方案的实施带来挑战?
- 每个研究方案里相应的DCT中可以克服和不可克服的障碍都有哪些?

通过回答这些问题,申办方应该能够看到完全DCT、混合DCT或传统试验各自的相对潜力。这也意味着可行性需要超越传统的现场研究和竞争分析,将参与者的需求和科学问题结合到同一个行动路线中。



# COVID-19疫情期间的监管灵活性： 一家跨国制药公司的观察结果

作者：Julie O' Brien, Rebecca Lumsden  
作者单位：Pfizer  
授权：本文翻译已获作者授权

目前已有大量报道阐述了COVID-19疫情期间的监管经验和教训。正在开发COVID-19疫苗和疗法，并提供关键治疗药物的大型跨国创新制药公司每天都在经历这一现实。为了确保疫情期间监管系统的持续平稳运行，监管部门采取了一系列实际行动并在行业内得到广泛实施。我们建议，当务之急是在国际市场的监管环境中进一步强化这些诸多行动并使其中一些做法永久化。

2020年期间，我们内部记录了最近监管灵活性在某些特定产品中的实际应用，范围包括非洲、亚洲（不含中国和日本）、中东和拉丁美洲，与临床试验相关的实践不在研究范围内。如附表所述，我

们确定了四类主要的监管灵活性。虽然不全面，但此次收集的示例涉及30个国家以及30多种产品、记录了超过65个单独示例，这些都表明了疫情期间采取的监管灵活性措施得到了广泛使用。尽管疫情

类别	例子	案例来源 <sup>1</sup>
医药产品证书 (CPP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 2021年底之前的新提交的申请、延期、变更: 活性药物成分/药物产品 (API/DP) 规格说明: API制造商不需要依赖CPP</li> <li>· 接受电子CPP (eCPP)</li> <li>· 接受未合法化的CPP</li> <li>· 接受1份CPP (来自欧洲药品管理局), 可不使用2份通常要求的CPP<sup>2</sup></li> <li>· 接受eSigned/eLegalized CPP</li> <li>· 可在没有CPP的情况下批准新的适应症</li> <li>· 在审查的同时、上市后进行CPP核查</li> </ul>	非洲: 埃塞俄比亚、尼日利亚、坦桑尼亚、乌干达 亚洲: 印度、澳门、巴基斯坦、台湾、泰国、越南 中东地区: 巴林、阿曼、卡塔尔、阿拉伯联合酋长国 拉丁美洲: 哥斯达黎加、秘鲁、乌拉圭
规则豁免, 包括制药商 (CPP以外的各种领域)。	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 可免除本地无菌检测</li> <li>· 接受非本地产品/语言<sup>3</sup></li> <li>· 提供附加文件以作为上市后承诺</li> <li>· 生产基地许可证更新可接受文件复印件</li> <li>· 在没有合法GMP认证的情况下提出的研究中心法人实体名称变更申请</li> </ul>	亚洲: 印度、印度尼西亚、马来西亚、巴基斯坦、新加坡、台湾、泰国、越南 中东地区: 巴林、阿曼、卡塔尔、阿拉伯联合酋长国 拉丁美洲: 巴西、哥伦比亚、哥斯达黎加、厄瓜多尔、乌拉圭
数字化	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 在线提交药品通用技术文件 (CTD) 的多个实例</li> <li>· 允许使用电子邮件查询响应</li> <li>· 可通过数字平台提交新的注册登记研究</li> <li>· 可通过数字平台提交上市后承诺</li> <li>· 可在某一国家首次提交电子CTD (eCTD)</li> </ul>	非洲: 尼日利亚、南非 中东地区: 巴林、卡塔尔 拉丁美洲: 厄瓜多尔、萨尔瓦多、洪都拉斯、巴拿马
药品生产质量管理规范 (GMP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 接受电子GMP (eGMP) 认证</li> <li>· 延长GMP认证的有效期</li> </ul>	亚洲: 泰国、越南 中东地区: 阿拉伯联合酋长国 瓜多尔、秘鲁

1. 对于各种灵活性措施, 并非所有列出的示例都在列出的所有国家/地区实施。

2. 斜体示例展示了依赖其他监管机构活动的要素。

3. 示例包括了某种在一个市场获批上市并生产制造, 并被引入到另外一个市场的情况。

带来了挑战, 但灵活性措施的应用确保了患者能够获得到COVID-19治疗药物以外的其他药物。据观察, 许多国家的监管灵活性不仅限于COVID-19相关的产品。这些收集到的特定产品示例覆盖了我们的产品组合种类, 并涉及了不同治疗领域的产品。

尽管许多灵活性措施旨在确保疫情期间的产品可及性, 但在许多国家/地区都注意到了其对提交申请、审查和批准速度的影响。提交电子辅助文件最多可节省六个月的时间, 具体取决于各个国家的流程; 然而, 必须承认的是, 本研究中的示例是实时收集的, 只能作为节省时间的潜在指标。

鉴于我们观察范围有限, 可能也有更多的监管机构也在实践中采取此类监管灵活性措施。Rei Bolisliis等人报告称, 虽然并未针对具体产品, 但监管机构在COVID-19疫情期间采取了广泛的监管灵活性措施。

## 结论

疫情期间, 虽然所有利益相关者都是在紧急

情况下开展工作的, 但很明显的是, 这些灵活性措施进一步优化了监管系统的运营效率, 而且这种效率不仅体现在COVID-19的疫苗和疗法中。监管工作实践的数字化、开始接受电子附加文件的使用、监管机构接受电子副本代替纸质提交、取消法律认证等关键领域, 以及更多地采用依赖于其他监管机构的的活动, 都有助于加强和保护全球监管系统的运作。我们建议, 所有利益相关者应继续在这些领域的基础上加快国际市场的监管强化, 从而支持新药审批并确保已获批的药物的持续供应。

相比之下, 我们发现监管灵活性措施常常伴随着多项行政类上市后承诺; 例如, 在疫情后提供硬拷贝和合法文件, 在一定程度上削弱了这些效率。我们建议, 对于那些不涉及科学、监管、患者安全或疗效目的的事项, 监管机构可考虑放弃把提供硬拷贝文件的要求作为未来疫情后的承诺。

作者希望感谢所有为这项工作做出贡献并对这项报告进行审阅的同事。

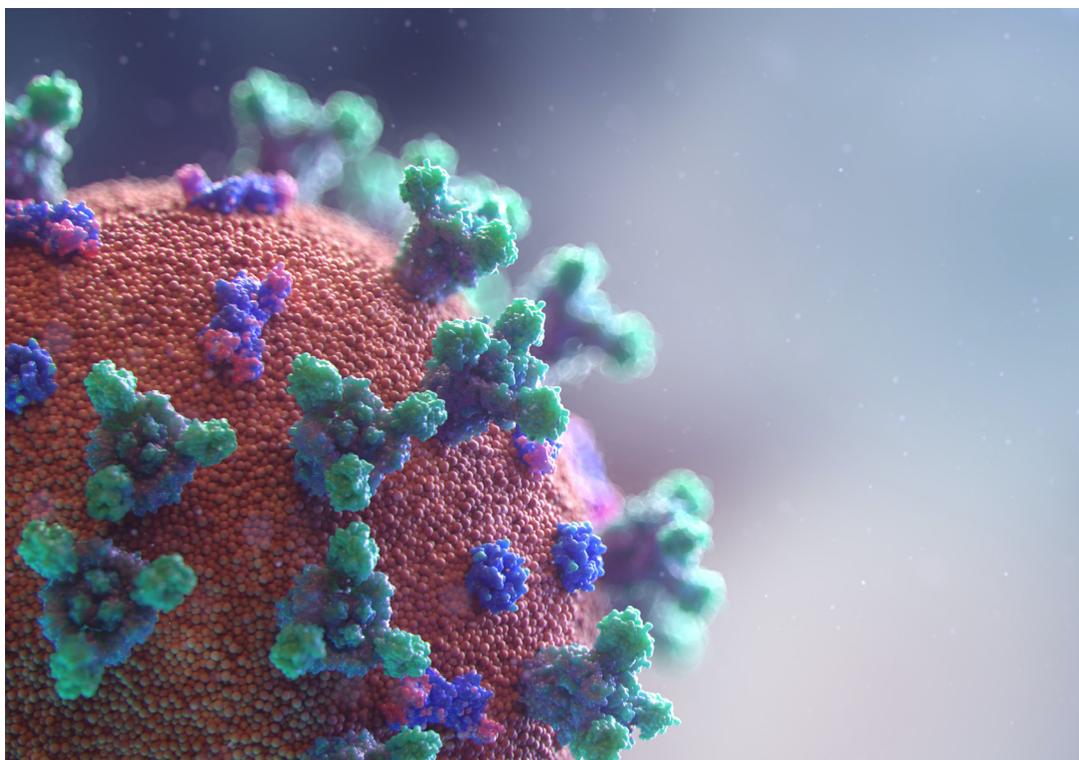
# 癌症临床试验中心 推动全球化和专业发展

作者: Wu Dawei

作者单位: National Cancer Center / Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences

授权: 本文翻译已获作者授权

自2019年12月中国实施药物临床试验机构备案制以来, 医疗机构的临床试验能力稳步提升, 涌现出一大批新的临床试验中心。根据国家药品监督管理局(NMPA)数据库的记录, 截至2020年底, 全国注册的药物临床试验中心总数超过1000个。强化研究人员的知识和培训, 提高自身试验的质量和效率并融入全球药物研发进程, 已成为中国临床试验中心面临的关键问题。



这种双轨双驱动模式不仅可以提高临床试验质量, 还可以促进临床试验协调人员的专业发展, NCC临床试验中心便是其中一个例子。这些研究中心的全职研究人员团队由临床实践和临床研究方面的专家组成。

2021年DIA中国年会“以患者为中心的临床

研究需求以及实践”专题会议关注了药物研究临床试验中心的开发技巧, 还重点关注了中国临床试验中心和研究专业人员面临的众多热点话题。

## 肿瘤学临床需求

过去十年间, 中国抗癌药物的临床试验数量

出现了显著增长(图1),这体现了制药行业整体产能的上升。然而,癌症试验的数量和临床需求尚未完全匹配。大部分肿瘤学临床试验都集中在全球和中国最流行的两种癌症,即非小细胞肺癌(NSCLC)和乳腺癌。然而,迄今为止本地试验尚不足以解决胃癌、肝癌和食管癌这些在中国也很常见但与西方国家相比病因可能有所不同的肿瘤类型的临床需求。尚无有效疗法的罕见肿瘤类型也没有得到足够重视。出现这种情况的主要原因在于中国药企普遍采用“快速跟进”的研发模式,这种模式的特征便是基于西方国家同类产品的经验进行试验设计。期待未来的癌症药物临床开发不会盲目地模仿同类药物的开发路径,中国的研究应重点关注中国特有的癌种。

## 伦理审查

细胞疗法、基因疗法和类似的新兴癌症治疗方法为伦理审查的质量带来了一些挑战,并推动伦理审查委员会(IRB)不断更新其科学知识。同时,为了提高整体效率,政府正在推动伦理审查互

认或中央IRB系统。申办方往往关注伦理审查过程的效率,但这一过程还必须从患者保护的角度来保证质量。平衡伦理审查的效率和质量仍然是中国所有临床试验利益相关者的热门话题。

## 申办方与临床试验中心的沟通

申办方和临床试验中心之间的信息和沟通通常是不对称的。试验协商过程中的沟通困难可能会对试验效率和进度产生重大影响。当前,在国家大力扶持医药行业的大形势下,中国的申办方和研究中心正试图通过流程整合和远程技术的方式来加强协作,中国的许多临床试验中心都为其申办方提供了相关的手册、定制的合同模板和在线试验管理平台。

## 研究者发起的临床试验(IIT)的管理

IIT也在中国蓬勃发展。从2016年到2020年,NCC共发起了891项IIT,涵盖了癌症诊断和预防、医疗技术(设备)和真实世界研究等多个领域,这个数量是同期申办方注册试验总数的1.5倍。中国的IIT由正在制定新版IIT管理条例的国家卫生健

图1 2009-2018年在中国启动的抗癌药物临床试验年度数量

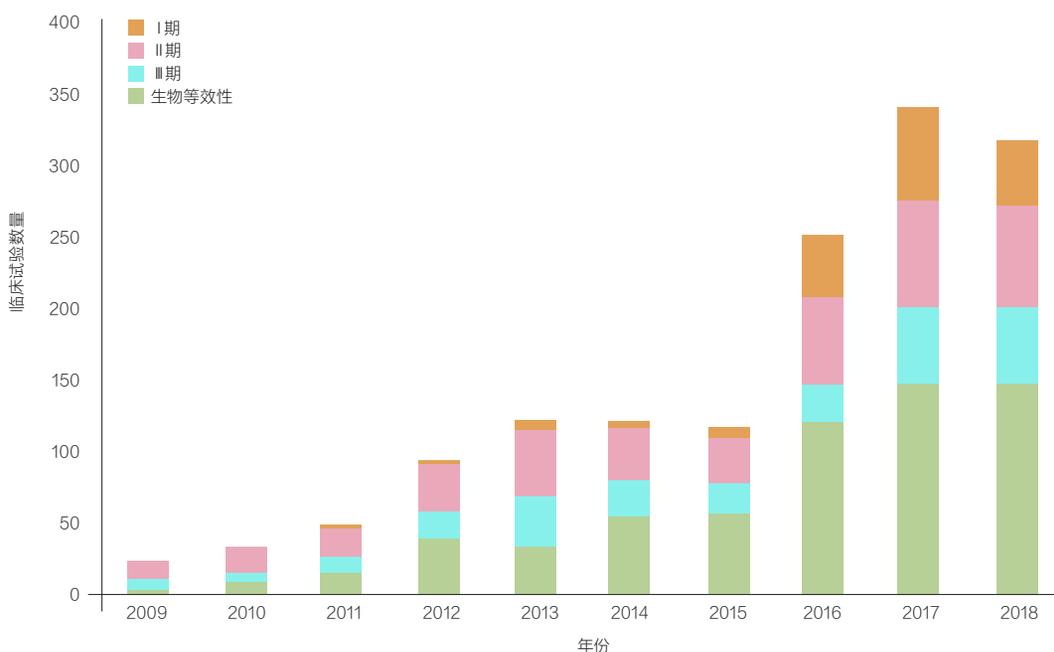
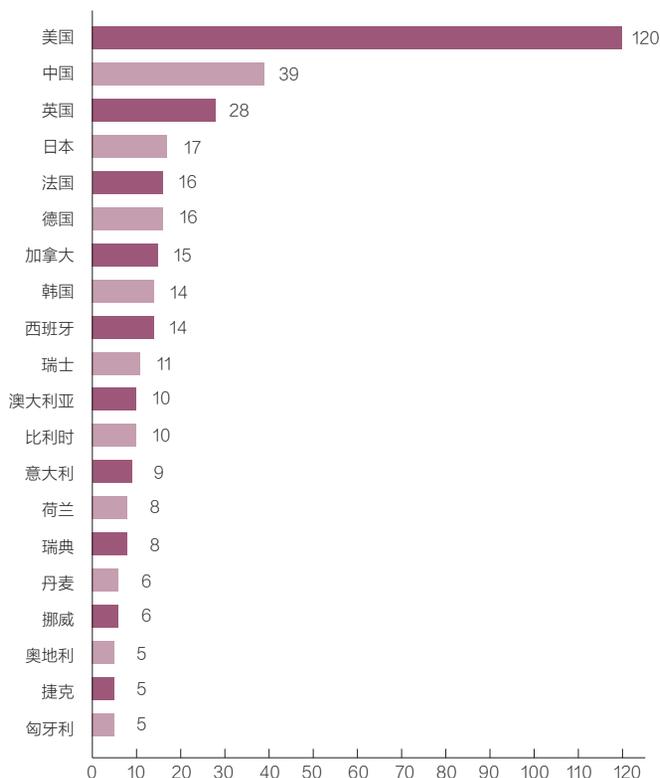


图2 2010-2019年实体瘤的细胞疗法和基因疗法临床试验最多的20个国家



康委员会负责监管，而非NMPA。我国大部分抗癌药IIT都是针对已上市药物的探索性试验，尤其是PD-1/PD-L1抗体药物，此外也有针对上市前的细胞疗法和其他免疫剂的早期IIT。各地学术机构和企业正在为全中国的IIT提供更大的支持。

### 以患者为中心的临床试验

以患者为中心的药物开发在中国仍处于起步阶段，NMPA直到最近才颁布首个正式提及这一理念的指导原则。根据该指导原则的内容，为了让患者更多地参与临床试验设计，提出了一些关键措施，其中包括明确对患者而言重要的研究方法，并选择、开发或修改符合目的 (fit-for-purpose) 的临床结局，然后将这些临床结局的评估纳入符合监管决策的终点。此外，还有一些在中国运营多年的

患者互助组织，其中有一些的规模已经相对较大。

### 研究和研究专业人员的未来方向

中国癌症临床研究的未来将面向罕见癌症和中国地方性癌症，并将重点关注细胞和基因治疗。中国罕见癌症的临床药物开发仍处于早期阶段，但由于这些产品可能会根据最新的NMPA规定获得快速通道或优先审评资格，因此受到了业界和学术界的更多关注。NCC最近还确立了中国罕见癌症的定义，展示了部分癌症类型（如腺样囊性癌）的基因图谱，并启动了以基因分型为指导的罕见癌症平台研究。

NMPA最近批准了中国首个细胞产品 (CD19 CAR-T)，2010年至2019年，中国实体瘤的细胞疗法或基因疗法的临床试验总數位居世界第二 (图2)。细胞疗法和基因疗法的研究重点已从血液系统恶性肿瘤转向实体瘤，中国实体瘤领域的临床发展有望与美国保持同步。

设计精良的药物开发途径源于申办方、研究人员、伦理委员会和患者的通力合作，研究机构和参与研究的专业人员在这个网络中发挥着关键的连接作用。许多临床试验中心也认识到临床研究既是一门特殊的科学又是一门专业的学科，并且也正在追求专业开发途径的潜在益处。中国临床试验中心的全职临床试验医师、药剂师、护士和管理人员也在不断涌现。临床中心为研究人员提供了涵盖试验设计、管理、执行、统计分析和临床药理学多个方面的综合培训，而学生的综合培训由医学院来负责。2021年DIA中国年会以多种方式展示了医疗和学术机构在未来中国临床研究中日益重要的地位：

- 预计10%的参会者来自学术机构
- 这些学术机构参会者中有60人担任演讲者
- 27家医疗机构参加会议展览
- “以患者为中心的临床研究需求与实践”专题会议吸引了1000多名参会者，成为“会议热点”

本文出处：  
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/august-2021/>

# 实现临床试验的多样性： 美国新法为数百万低收入患者敞开 临床研究的大门

作者: Mary Stober Murray  
作者单位: National Minority Quality Forum  
授权: 本文翻译已获作者授权

2020年美国国会通过《临床治疗法案》，该法案旨在“通过保障在医疗援助计划(Medicaid)中的患者获得临床试验中的常规治疗及服务，提高这些患者对于合适的临床试验的可及性，促进他们可以获得挽救其生命的相关治疗手段。”该法律于2022年1月生效。截至2021年，一项针对8家大型药企临床研究申办方进行的多元化和包容性调查报告显示，这些受访企业中尚无任何一家采取行动，积极鼓励“研究中心招募医疗援助计划受益人参与肿瘤领域的临床试验”。

什么是医疗援助计划 (Medicaid)，其服务对象是谁？为什么《临床治疗法案》对临床试验代表性的提高至关重要？临床开发的专业人员如何学习将医疗援助人群纳入试验并促进其参加临床试验？本文旨在对这些问题进行解答，概述利益相关各方对临床开发的看法，并为相关组织和个人的后续行动提供一些建议。

## 关键点

1. 《临床治疗法案》帮助医疗援助计划受益人免除了参与包括肿瘤在内的各种临床试验的财务负担。
2. Medicaid, 即医疗援助计划, 是一项公共健康保险计划。此计划覆盖全美大约五分之一的人, 其中40%为儿童、低收入成年人以及残疾人。
3. 医疗援助计划的受益人中少数族裔人群的占比极高, 且近三分之二的人群患有一种或多种慢性病。
4. 学习如何在药物开发过程中及临床试验运营中反映医疗援助计划受益人群的临床和社会

需求, 可以帮助各个组织更好地实现“以患者为中心”文化变革的长期方向。

5. 通过自我教育和在所服务的组织内部倡导基于社区的协作策略, 个体可以帮助到医疗援助计划所服务的人群和自己所在居住地的其他患者。

## 医疗援助计划的基本原则

医疗援助计划是美国政府为低收入人群提供的健康保险计划。美国现有8300万余人被医疗援助计划(约7700万)和CHIP(儿童健康保险项目; 约700万)所覆盖, 其中包括近4000万儿童。美国的50个州以及波多黎各的医疗援助计划由联邦医疗保险和医疗补助服务中心(Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS)监督, 并由各州政府和联邦政府共同赞助。与美国普通人口相比, 少数族裔在医疗援助受益人中的比例过高, 超过一半(61.1%)的人群为“黑人、西班牙裔、亚裔美国人或其他非白人种族或族裔”。

医疗援助计划在各州之间的差异对当地居民疾病诊断和治疗的可达性会产生不同程度的影

响。在美国各州不断扩展的医疗援助计划已呈现越来越多积极的健康效应趋势，特别是某些癌症的早期诊断和生存率有所增加，而这些经济效应与种族、民族和社会经济因素的相关并不明显。

CMS会从各个州按照各个地区的邮政编码收集医疗援助计划的相关数据并将其提供给合格的非营利性合作伙伴，供其对患者群体、初级诊疗情况和医疗保健提供者进行分析。然而，这种情况也存在一些限制，例如各个州之间的医疗援助计划申请资格和报告存在一定的差异。

### 《临床治疗法案》

《临床治疗法案》弥补了医疗援助计划参与者参加临床试验时的一些空白。在该法案通过之前，医疗援助计划受益人参加临床试验时经常会出现一些需要患者自费承担、但又是他们非常难以承担的“常规治疗”事项。这些费用包括患者在接受日常诊疗时产生的非实验性费用，例如一些访视和实验室检查费用。临床试验申办方一般都会负责承担在研的医疗设备或治疗药物所需的费用。

联邦政府规定，医疗保险计划（Medicare，美国针对老年人的公共健康保险计划）和私人保险计划以及其他健康计划必须为其受益人支付这些费用，但医疗援助计划是否覆盖此部分费用则由各个州自行决定。2020年只有16个州愿意支付这些费用。

2021年12月，CMS发布了一封国家医疗援助主任（State Medicaid Director）信函，通知各州有关医疗援助计划的联邦政府最新要求，最新要求概述了医疗救助计划的承保服务必须覆盖的内容、给出了合格临床试验的定义，此外还对联邦政府所能允许的例外情况进行了描述。

CMS要求各州提交州计划修正案（SPA），其中应包含各州的覆盖范围和福利政策以及服务提供商的付款政策。CTA要求的实施因州而异，因为有些州需要正式的立法行动才能修正。各州实施《临床治疗法案》时也存在一定差异，这种差异可能会影响医疗援助计划受益人参与肿瘤临床试验的机会。

负责对医疗援助计划受益人群进行治疗的卫



疾病/治疗领域	医疗援助计划覆盖率	2022年临床试验（入组状态）
癌症	9.5%	7808
心脏疾病	8.8%-11.8%	975
高血压	17.2%-27.4%	422
高血脂	16.8%-23.2%	53
糖尿病	7.5%-12.7%	778
哮喘	7.8%-19.3%	151
抑郁症	5%-22.3%	585

生系统和治疗中心通过发布患者感言，例如“劳拉的故事”，来强调医疗援助计划的覆盖对挽救患者生命的意义，尤其是当患者面临灾难性的疾病诊断和昂贵的治疗计划（例如癌症）时。医疗援助计划覆盖这些常规治疗所产生的费用至关重要，一方面可让患者的治疗持续进行，另一方面还使他们在有合适的临床试验时保留选择的权力。

### 利益相关者层面的考量

#### 患者

健康社会决定因素(SDOH)包括食物、衣服和住所等基本需求，还包括依赖性护理、交通、工作安排和语言支持需求等其他因素。虽然SDOH在医疗可及及治疗选择方面会对所有人产生影响，但医疗援助受益人尤其容易受到SDOH的影响，从而导致这部分人群被排除在医疗可及和参与研究的相关选择之外。

据估计，大约一半至三分之二(55.7%–62.1%，约5000万人)的医疗援助计划受益人患有的一种或多种慢性病，包括心血管疾病(心脏病、高血压、高脂血症)、糖尿病、癌症、哮喘以及抑郁症。例如，超过2百万的儿童或有癌症病史且年龄在65岁以上的成人需要依赖医疗援助计划的支持；其中1至4岁的儿童罹患儿童癌症的发病率更高。

检索clinicaltrials.gov网站发现，2022年美国约有11,000项临床试验正在招募患有这些疾病和这些治疗领域(主要是癌症)的患者参与。

许多患者权益倡导组织，特别是代表癌症患者需求的组织，都在积极推动实施《临床治疗法案》，

以期扩大临床试验扩大对于医疗援助计划受益人群的覆盖率。

#### 临床医务人员

美国临床肿瘤学会(ASCO)等医疗学会与患者团体共同倡导《临床治疗法案》的实施，并继续跟踪2022年该法案在各州的实施情况。

为了纳入医疗援助计划受益人群，还需要改变进行临床研究和医疗保健相关的基础设施。美国食品药品监督管理局(FDA)代理专员Janet Woodcock主张将社区临床医生纳入“临床研究行业”，为临床开发的各个方面做出贡献。例如为入组/排除标准的制定提供信息、扩大临床试验中心数、参与和当地社区患者建立可信赖的沟通。此前，大多数临床研究都在一些学术型医疗中心进行，而这种方法旨在为患者提供更多的临床试验参与机会，无论这些患者是否居住于这些医疗中心附近。

FQHC诞生于二十世纪六十年代美国民权运动时期，将美国卫生资源和服务管理局(HRSA)的资金与社区资源相结合，在农村和城市地区提供初级保健。将联邦认证的健康中心(FQHC)及其从业人员整合到临床研究的基础设施中，有望将参与临床研究的选择权扩展到医疗援助计划受益人。

HRSA数据描述了FQHC患者群体和健康结果。2020年，1,375家联邦资助的医疗中心(FQHC)服务了将近2900万美国民众。在FQHC就诊的患者中，近一半获得了医疗援助保险(约1300万)，其中包括超过500万17岁以下的儿童；约25%接受FQHC治疗的患者更喜欢得到英语以外的语言服务。

### 申办方

越来越多的研究表明，药企作为研究申办方在促进临床研究的多样性和包容性方面取得了长足的进步。美国癌症研究协会 (AACR) 2021年会的癌症健康差异性会议上，关于八家大型制药企业的调查报告以摘要形式发布。结果显示：通过促进多样性和包容性，申办方在研究中心选择、临床研究一般能力和领导力方面都得到明显改善。八家大型制药公司中95%的公司表示，他们专门配备有负责保障临床试验的多样性和包容性的负责人，以求纳入更多以少数族裔为主的研究中心、撰写既体现健康素养又体现文化敏感性的研究材料、支持研究中自费项目的支出等问题，并将患者组织作为合作伙伴以便获得一些来自社区的值得信赖的洞见。然而，参与调查的所有申办方尚未积极鼓励“研究中心招募医疗援助计划的受益人参与其癌症临床试验”。

这些研究结果表明，让申办方准备好学习如何将临床试验选择扩展到有需要医疗援助的人群，以便生成代表不同人群的研究数据，这一点是有机会实现而且也有必要去实现的。

### 下一步措施

个人和组织可通过以下后续措施将医疗援助计划的受益人群纳入临床研究之中。这些操作步骤分为三个优先领域：学习数据、寻求合作和重新设想沟通细节。

#### 学习数据

1. 让自己了解医疗援助计划及其对跨疾病领域的美国患者的健康所产生的影响。检索已发表的研究以及专门探索医疗援助计划人群和服务的项目，例如罗伯特·伍德·约翰逊基金会 (RWJF)。

2. 在对《临床治疗法案》有一定了解之后可以再向同事进行简要介绍，并制定组织内部策略，从而随时了解该法案在各州的实施情况。

3. 访问/探索有关医疗援助计划和其他服务不足人群的医疗保健数据。可从CMS和HRSA着手行动。

### 寻求合作

1. 寻求内部及外部合作，跟踪各州的立法日历以及任何可能延迟到患者参与临床试验的操作和计划。

2. 支持和/或加入患者权益倡导者组织、非营利组织以及社区组织，通过工作组或其他合作模式聚焦研究相关话题，促进服务医疗援助计划里的人群加入。

3. 邀请那些有丰富医疗援助人群服务经验的人来分享有效的参与措施，例如 FQHC和社区参与领导者。

4. 考虑到临床以及社会经济和文化特征，确定医疗援助社区的见解可以为组织的工作流程和运营策略变化提供信息，例如方案制定和研究中心选择。

#### 重新设想沟通细节

1. 寻求有效的沟通策略，展开对话、交流信息，在患者的生活及社区中更好地了解患者，而不是单方面去指导行为改变。

2. 为患者权益倡导者组织、非营利组织和社区组织提供支持并与其展开合作，共同开发相关内容，并且在这些组织的帮助下有效识别出最容易接受的受众以及其中值得信赖的一些声音。RWJF提出的“这就是医疗援助计划”和Vult实验室的“COVID日记”便是例子。

3. 持续衡量沟通的影响和范围，从而识别、关注并听取社区患者中最受信任的声音，扩大对话以优化健康结果并加深影响。社交媒体提供商可在建立有意义的行动方案时提供一些帮助。

### 结论

《临床治疗法案》不仅解除了医疗援助计划受益人参与临床研究的财务障碍，还为临床研究中的所有利益相关者明确了一些亟待解决的必要事项，从而学习如何让医疗援助计划人群愿意参与并能够被纳入到临床研究中。这些努力保证了临床研究所带来的有意义的治疗方式和有效的治疗策略具有代表性，从而改善所有严重疾病及慢性疾病患者（无论其种族、收入水平及所处地域如何）的生活。

# 临床试验的多样性和包容性 业内人士的看法

作者: Tamei Elliott, Courtney Granville  
作者单位: DIA  
授权: 本文翻译已获作者授权

临床实验及药物开发过程中, 要想不断提高多样性及包容性, 需要的不仅仅是基于科学需求将参与者的范围扩展至边缘化及代表性不足的群体。为了实现真正的公平和包容, 我们必须对医学和药物开发进行长期的结构性改革。在异质性较高的各个社区中, 重要的是确保每个临床试验中受试者都能够包含并代表整个社区人群的多样性。

在2021年4月举行的DIA“药品开发生命周期中的多样性、公平性和包容性”专题会议中, 哥伦比亚大学社区和少数族裔事务副院长、临床社会医学科学教授Robert Fullilove在一次谈话中, 提到了从那些真正了解代表性不足的社区的人群角度出发, 为了建立一个完全包容性的流程需要作出哪些改变。

## 培养科学素养和信任

Robert Fullilove提到, 1983年一项针对美国教育体系的里程碑式报告曾提出了美国学校的失败并讨论了教育改革的观点。他回忆起该报告中声称美国政府并未尽职尽责地让美国公众接触到本应享有的科学技术服务。他在会议谈话中还提到, “我们现在的情况其实在二十世纪八十年代时便已经预见到了。” Fullilove预计, 美国国民平均科学素养水平随着时间的推移正呈下降趋势, 这个问题是全国性的而不是特定于有色人种社区。

为了促进公民科学素养的提升, 那些先前在健康和医疗保健方面代表性不足和待遇不佳的社

区必须意识到, 科学已经渗透到他们的生活中了。Fullilove强烈建议, 研究人员应参与基于社区的参与式研究, 从而在某些社区中建立对于问题和挑战的共同理解。Fullilove称, 这种理解会为“我们的科学研究”提供信息。“为了实现科学目标, 社区所看到的可见投入和努力越多, 他们越愿意相信[研究人员]对他们的信任”

## 重组医学教育体系

在医学院, 种族代表性不足的背景下, Fullilove强调了医师培训的重要性, 医师的偏见是如何造成的? 医师经验如何与药物开发生命周期中的经验协同发展? 对此, 他提到了奴隶制的开始, 正是由于“被奴役的人与奴役他们的人存在很大的不同”的理念, 才导致了人类被奴役的结果。

他补充道, 医生在接受培训时, 往往会被告知去接触那些他们所不熟悉的社区, 就好像这些社区完全不同于他们自己的社区, 这种做法本身就对这些社区及其患者造成了极大的不公正。Fullilove还强调的一个例子, “医生不相信有色人



种给他们的说法，尤其是黑人和拉丁裔人群。如果您要求我描述自己的经历，然后您并不相信我的阐述，作为医生，您应该了解这种简单沟通无效的情况，但我[作为患者]无法说服您的事实，对[我]而言可能是在进行一场完全无意义的错误对话（在错误的地点与错误的人交谈）。”

### 激活多元化社区并了解他们的需求

Fullilove建议申办方以援助者的身份出现，而不应仅对患者招募感兴趣。“对于那些参与药物开发整个生命周期的人来说，认清当下形势非常重要，因为COVID-19为有黑人和棕色人种造成了巨大损失，社区需要努力从中恢复过来。”

Robert Fullilove，教育学博士，哥伦比亚大学社区和少数族裔事务副院长、临床社会医学教授兼城市研究小组联合主任。

Fullilove的祖父于1918年在密西西比三角洲参与了西班牙流感的治疗。他的父亲、姨妈和叔叔在西班牙流感中幸存下来；不幸的是其祖母并未幸存。Fullilove很早就清楚，他父亲决定进入医学界很大程度上是由于其祖母在第一次病毒性流感中的经历，这次流感正好与COVID-19疫情相呼应。

临近1964年时，Fullilove获得了社区组织者

的经验，担任学生非暴力协调委员会（SNCC）的现场秘书，并在已故的民权领袖、乔治亚州国会议员John Lewis手下工作。1986年，他转向公共卫生领域，专注于艾滋病毒和艾滋病研究。1998年，他被任命为疾病控制和预防中心（CDC）的艾滋病毒和性病预防咨询委员会（ACHSP）成员，并于2000年成为该委员会的联合主席。

Robert Fullilove凭借其医学家庭背景、社区组织方面的工作经验以及自1991年以来作为哥伦比亚大学教员在公共卫生方面积累的专业知识，针对种族主义如何推动公众的健康的问题以及一个国家对该问题的认识，提出了一些独特的观点。

Fullilove指出“对于我们这些从事这项工作的人来说，最重要的是信任问题。如果我们没有在社区中看到您的身影，那么当您为我们提供商品和服务时，我们为什么要选择信任您？”。信任问题、让不同社区参与并对科学充满信心都是我们面临的巨大挑战。

对于行业申办方而言，重要的是真正关心社区中发生的事情，询问社区成员作为个人和组织的赞助商能够提供哪些帮助。与社区中活跃且值得信赖的人员进行合作，这是了解社区真正需求的关键一步。

短期内，在能够代表整个人群的社区中开展工作并与他们共同努力，才是实现临床试验的多样性最好方式。

“当[行业]收集样本与开展临床试验时，如需有意向性的考虑多样化因素，[申办方]总是会选择黑人人口最密集的社区。”根据Fullilove的说法，那些试图纳入此类社区的组织往往没有意识到“相比于多样性较强的社区中的人群，那些仅专注于日常生活和生存的人群，愿意抽出时间自愿参加临床试验的人数可能会少得多。”

为了促进临床试验真正实现多样性和包容性，并取得真正意义上的进展，医疗保健部门必须采取行动。建立科学素养和信任、重组医学教育并了解不同社区的真正需求，才是能够帮助我们产生真正影响的重要且有力的方式。

# 美国FDA药品加快审评审批路径解读

文 | 尹文 杨阳

FDA加快审评审批路径法规要求包括大家熟知的优先审评(PR)、加速批准(AA)、快速通道(FT)和突破性疗法认证(BTD),以及再生医学先进疗法认证(RMAT)、实时肿瘤审评(RTOR)和新冠病毒疗法加速计划(CTAP)等其他加快审评审批路径。2022年2月23日, DIA全球法规事务社区主席、美国重磅法规专家Linda Bowen在一场线上活动中,对这些路径进行了详细的探讨,并与国内多名法规事务专家共同探讨了中美加快上市程序的异同,为注册同行提供了多角度的讨论和思考。

## 2021年FDA批准新药的数量

根据FDA药品审评与研究中心(CDER)新药审批总结报告,2021年CDER共批准了50款新药(Novel Drugs),其中27款(54%) First-in-class, 26款(52%) 罕见病用药(Orphan Diseases)。从加速审批路径类型上看,50款获批新药中,18款(36%)被认定为快速通道,14款(28%)被认定为突破性治疗药物,34款(68%)被认定为优先审评(Priority Review),14款(28%)获得加速审批(Accelerated Approvals)。

## FDA批准新药的方式

### 加速审批

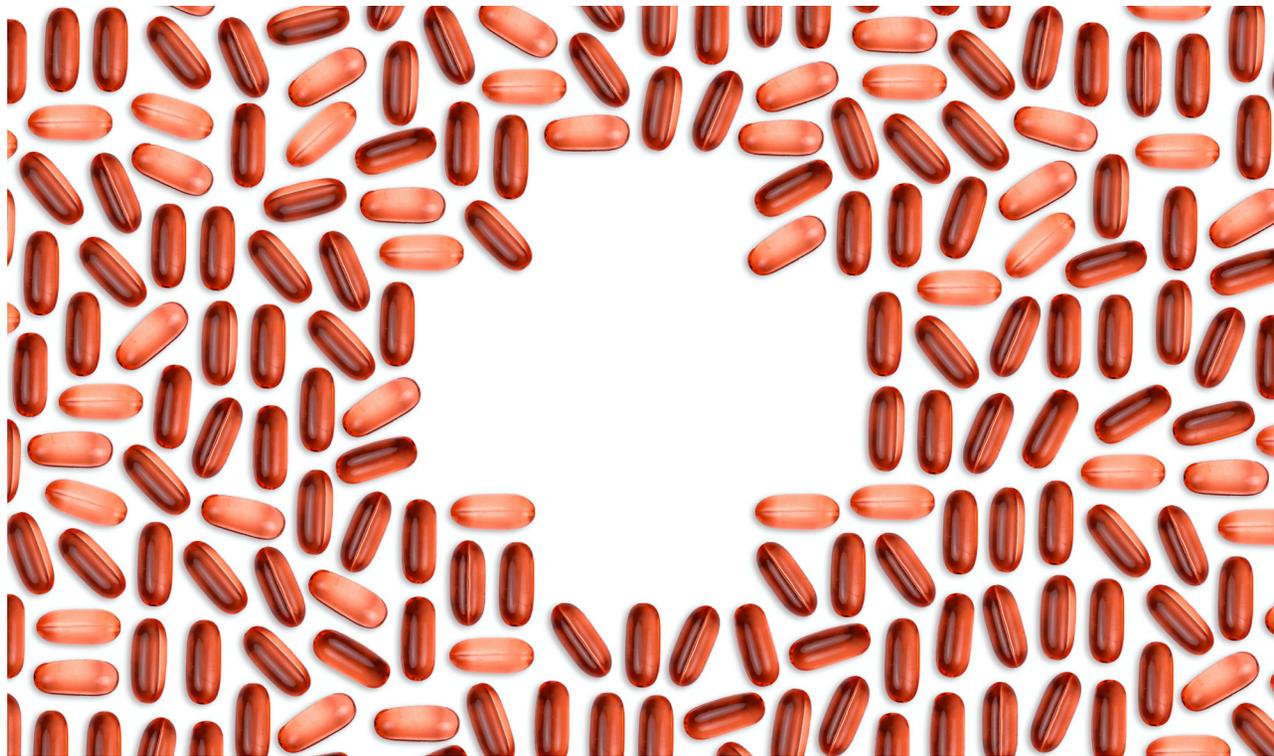
2021年CDER批准的50款新药中有14款(28%)获得加速审批。加速审批的要求与获得突破性疗法相似,例如用于治疗严重疾病并且能够提供相比现有治疗手段更显著的临床改善。最重要的是,加速批准允许采用可能预测临床获益的合理的临床替代终点作为依据批准药物上市。

对此,Linda指出,对于通过加速批准上市的新药,新药研发公司需要按照在加速批准前与FDA已经达成的协议,在上市后规定的时限内进行确证性临床试验(Confirmatory Trial)来验证其临床获益。与FDA达成的协议明确规定了确证性临床试验需要达到的临床终点以及临床设计。通常,FDA对加速批准药物的确证性临床试验数据进行分析与评估后,若认为其临床获益不能被证实,可能启动相关监管程序撤销其加速批准,并要求其将产品撤市。

### 优先审评

2021年批准的50款新药中有34款(68%)被认定为优先审评。如果CDER确定药品有可能在医疗方面提供重大进展,则该药品有机会获得优先审评。优先审评可以将上市申请的审批周期缩短至6个月,相较标准审批周期(10个月)大幅提速。FDA在收到NDA/BLA申请后的60天内予以回复是否授予优先审评资格。

Linda补充道,申办方可以根据CDER的“优先审评券”(Priority Review Vouchers)计划兑换



优先审评券。优先审评券可以用于不符合优先审评的任何一款药物申请的优先审评，将药品审查周期缩短4个月。FDA的优先审评券是用于鼓励企业开发某些疾病新治疗方法的激励措施，否则这些疾病由于开发成本或者缺少市场而鲜有企业感兴趣。企业获得优先审评券后，可以要求其任一药物经FDA优先审评体系进行审评。企业优先审评券可由药企自己使用，也可转手卖给其他制药公司。

#### **快速通道**

2021年获批的50款新药中的18款(36%)被CDER认定为快速通道状态。快速通道提供企业和监管机构之间密切互动的机会。这些互动为企业提供了缩短临床试验周期的可能，并确保企业能够及时完整地准备所有必要的数据和文件，以满足监管审批的要求。对于获得快速通道资格的药物，可以分阶段滚动提交上市申请资料，而不用等到所有数据资料都完备时再提交上市申请，监管机构可提前滚动审评申报资料。

#### **突破性疗法认证**

2021年获批的50款新药中14款(28%)被认

定为突破性疗法。如果初步临床数据表明药物可以大幅改善严重或危及生命疾病患者的治疗，在申请者的要求下FDA可按照一定程序认定药物为突破性疗法。鉴于该认定仅基于初步数据，突破性疗法认证不能保证在未来的临床试验中获得积极结果或成功获批。随着更多数据的收集，突破性疗法药物若不再显示出优于现有疗法的优势，则会被取消该认定以节省审评资源。

突破性疗法的申请需要与新药临床试验申请(IND)同时提交或不晚于EoP2会议，并且这些数据必须与现有疗法或有效的历史数据直接比较，来证明候选药物的优效性。获得突破性疗法认证的药物会得到监管机构更密切的研发指导和支持，包括滚动审评、深入沟通、临床试验设计指导等。

#### **其他路径**

除上述4种加快路径外，也有其他一些路径或资格认定旨在加快候选药物的开发或注册，如孤儿药资格或再生医学先进疗法(RMAT)认定等。除这些路径外，FDA肿瘤学卓越中心(OCE)于2018年启动了肿瘤药物实时审评(RTOR)。

RTOR是一种创新性肿瘤新药审批新政策，比优先审评速度更快，旨在加快药物审批，尽早及安全有效地用于癌症患者的治疗。

据悉，截止2020年4月，共有20个药物通过FDA的RTOR项目获得了批准，这些药物从提交申请到获批的平均时间为3.3个月，最快0.4个月，最慢5.9个月。这意味着，相比于快速审评通道、突破性疗法或者孤儿药等方式，通过RTOR项目审评的新药上市速度可能是FDA最快的审评方式。

根据公开资料显示，FDA在RTOR项目下批准的首个肿瘤免疫疗法是默沙东的PD-1免疫治疗药物Keytruda，Keytruda联合Lenvima治疗子宫内膜癌的上市申请获批时间比预定时间提前了3个月。

## 新冠病毒疗法加速计划

为了加快应对新冠病毒（COVID-19）疫情的发展，美国FDA日前宣布，为COVID-19潜在疗法制定了一项加速批准计划。该计划将利用一切可用的资源，尽可能快速地把新疗法带给广大患者，并同时评估其有效性。此外，FDA还将继续支持正在进行的临床试验，以便获得有关药物安全性和有效性的新证据。在多数情况下，FDA将在研发公司提交临床试验方案后的24小时内提供超快速的审查。一般情况下，FDA将在3个小时内完成单个患者对特定药物的扩展使用（Expanded Access）请求。

### 中美加快审批Q&A

#### 问：中美加快上市注册程序有何异同？

徐娜（思路迪医药药政事务总监）：也有四条加快通道与美国的四条加快相呼应，特别对比说明目前的热点话题EUA。正如Linda所介绍的，若有突发危及公共卫生的事件，FDA将开放紧急授权使用通道（Emergency Use Authorization），但仅为阶段性获批，后续药品的上市许可可能被撤销，也有可能获得完全批准，例如Pfizer COVID-19疫苗在获得EUA后，基于更多的数据获得了完全批准。中国也有类似的加快通道——特别审评，但与美国有很大不同。我国特别审评程

序是指在突发公共卫生事件时，为使突发公共卫生事件应急所需的防治药品尽快获得批准，遵循统一指挥、早期介入、快速高效、科学审批的原则。通过特别审批通道，目前已批准几款新冠疫苗，其中最快的几天内获得批准。与美国EUA最大的不同是，中国特别审批程序下获得的上市批准是正常获批渠道，而美国EUA是特定条件下获批。

李军（圣方医药法规事务总监）：根据中国药品注册管理办法，中国有四种加快上市注册程序，包括突破性药物治疗程序、附条件批准程序、优先审评审批程序和特别审批程序。相比于FDA加快路径的入选条件，CDE更基于实际情况进行考量，期待中国未来能有更具体的关于这些加快程序的信息，如详细的入选标准、更多的技术要求等，给行业以指导。

邓婷（赛诺菲中国副总裁、大中华区注册事务部负责人）：中国同样建立了4条重要的加快通道，对应美国EUA，中国有特别审评审批程序；中美都有优先审评审批；对应美国加速审批，中国有附条件批准；但是中国将美国的突破性疗法和快速通道合并形成了突破性药物治疗程序。对于四条通道的入选条件，CDE和FDA的出发点是相似的，都是基于未满足的临床需求、更显著的临床改善等，提供滚动递交、更多的沟通交流以及缩短审评时间等。如李军老师所说，相比美国的加快通道，中国加快上市注册程序需要更详细的指南，比如美国法规中对于“严重”和“未满足的临床需求”有明确定义，虽然CDE可能在审评时与FDA的考量类似，但中国的法规未体现，可能引起申请人困惑以及不同审评人员之间的差别。中国实施加快上市注册程序的时间还比较短，但是发展迅速，期待未来中国会有更多类似的通道，如罕见病、Vouchers、实时审评等，推动医药领域科技创新。

#### 问：对于已获得US FDA突破性疗法认证的 药物，是否还能申请获得优先审评？

Linda（DIA全球法规事务社区主席）：通常按照突破性疗法认证进行审批的药物，基本都能获得优先审评。很多新药的申请过程中都获得了一项或多项加快通道。但我也见过一些获得突破性

疗法认证药物进行标准审评的，原因是新药研发公司发现，虽然早期的临床数据非常乐观，但是并没有在三期临床试验中看到同样的数据支持，所以只进行了标准审评。另外需要注意的是，如果新药的第一次申请获得了优先审评，后续每一次补充申请若想进行优先审评，需要单独申请，优先审评的资格不是自动继承和授予的。

**问：鉴于快速通道和突破性疗法的入选要求和标准相似，请问公司在申报时该如何考虑申报策略？例如，某产品在早期就体现出快速通道的特性，并且有希望获得突破性疗法认证，请问公司应该在早期尽早申请快速通道？还是等到III期数据出来以后申请突破性疗法？**

Linda (DIA全球法规事务社区主席)：企业可以同时申请并获得快速通道(Fast Track)和突破性疗法认证(BTD)的资格，这非常常见。很多企业没有申请快速通道，可能他们觉得在对外发布新闻时，获得快速通道并不算爆炸性新闻。FDA是不会官方公布申请快速通道和突破性疗法认证的企业名单的，所以在新药获批前，我们并不知道哪些企业申请了哪种加快审评审批程序。

很多时候，在企业的思维方式中，不申请快速通道，可能是因为觉得快速通道并不像突破性疗法认证那样，更有助于加快新药审批的速度。但其实从本质上讲，两者带来的收益是相似的，企业都会得到监管机构更密切的研发指导和支持，包括滚动审评、深入沟通、临床试验设计指导等。对于企业来说，如果临床前或早期临床数据很漂亮，建议可以申请快速通道，及早获得FDA对药品的看法。而突破性疗法认证要求更严格，企业需要提交更多的临床数据。FDA要求企业不晚于III期临床试验开展前申请，这样企业和FDA可以进行更多的会议来讨论临床研发的问题。简而言之，只要临床证据充足，越早申请越好。对监管方来说，提

早接触安全性和有效性数据能对获益和风险进行尽早的把控，而对于药企来说，能提高药物上市可预测性，在与监管方密切沟通合作的过程中能把问题及时解决。

**问：对于信迪利单抗案例，您认为在中国临床试验的基础上补充一个针对美国人群的桥接试验，对于支持在美国上市是否充分？**

Linda (DIA全球法规事务社区主席)：这个问题比较难回答，有的时候桥接试验是足够的，但还是取决于治疗的适应症、药物的代谢机制和环境等因素，所以需要根据不同案例进行具体分析。FDA一直在强调临床试验的多样性，要求在美国上市的药物的临床试验对美国人群有代表性。这个月的热门话题，关于FDA肿瘤药物咨询委员会(ODAC)举办会议讨论礼来和信达合作的PD-1药物信迪利的上市申请，也传递了这样的信息。

关于临床试验多样性，FDA于2020年11月发布了《提高临床试验人群的多样性——合格标准、纳入实践和试验设计供企业用指导原则》，推荐大家阅读一下，这个指导原则目的就是为临床试验申请人提供增加临床试验中代表性不足人群招募的一些方法，鼓励申请人扩大临床试验参与者的合格标准、避免不必要地将参与者排除在外，从而促进临床试验人群的多样性。

总的来说，美国FDA在加速药物开发和审批方面做出了优秀的示范，在过去几十年中致力于推行新的加快审评审批路径，以满足日益增加的未满足临床需求。FDA施行时间最短的突破性疗法认定已成为行业和研究者用于确定最有潜力早期候选药物的风向标。未来，随着全球药品注册和监管审查路径的不断推进，以及强调通过增强国际信任的方式、以加快审评审批路径缩短审评审批时间，相信可以让更多的药物更快到达患者手中。

(本文整理自DIA全球法规事务社区主席Linda Bowen女士、赛诺菲中国副总裁、大中华区注册事务部负责人邓婷、辉瑞中国区药品注册文件出版中心负责人吉申齐、思路迪医药药政事务总监徐娜，以及圣方医药法规事务总监李军的演讲，以上讨论内容仅代表讲者个人观点)



# 立刻加入DIA全球会员!

## 两年期会员 优惠已开启



## DIA全球会员遍布80多个国家

会员们携手共同合作直面生命科学领域的挑战

### 专属全球月刊和 学术期刊

- DIA Global Forum 国际版月刊, 可在线阅读
- DIA Global Forum 中文版月刊, 可下载 **NEW**
- DIA科学期刊 《治疗创新与监管科学》 双月刊, 可下载

### 免费视频课程和 注册优惠

- DIA中国资源库两个主题模块(100+视频课程) 免费学习 **NEW**
- 会员专享DIA全球年会热点视频(美国、中国和欧洲年会精选话题) **NEW**
- 会员专享会议视频(如肿瘤创新论坛全程视频) **NEW**
- 会员专享社区直播回放观看权限 **NEW**
- 会员专享完整版蓝皮书阅读权限 **NEW**
- 线上能力建设课程注册优惠
- 全球年会和培训注册优惠

### 社区活动专区

- 优先获得线下学术社区沙龙现场机会
- 参与DIA社区每月直播活动
- 有机会免费参加DIA与国际知名培训机构的联名课程 **NEW**
- 有机会参与DIA定向邀请的会员活动 **NEW**

### 助力工作与 职业发展

- 成为DIA志愿者
- 成为DIA讲者
- 获得DIA青年领袖机会
- 参与组织委员会
- 成为主旨演讲及年会嘉宾

Learn More at [DIAGlobal.org.cn](http://DIAGlobal.org.cn)

# 读点儿不一样de

## 医药界

一个行业的新闻与资源中心

### 医药经理人

HEALTHCARE EXECUTIVE



## 2022

《医药界》·医药经理人杂志  
订阅正在进行中

### 全年订阅 优惠价格

50份以下: 370元/年/份 (快递)

50份以上: 333元/年/份 (九折)

50份起·赠送两套《中国医药意见领袖文丛》; 100份起·赠送1期内页广告(价值3万元); 300份起·赠送2期内页广告(价值6万元)

《医药界》·医药经理人杂志往年合订本: 380元/本

扫码订阅

联系人: 李朋辉  
电话: 135-2085-4802  
邮箱: dengrenmu@y-lp.cn

