

符合中医药特点的中药新药评价思路探讨

孙昱 (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

摘要 **目的:** 探讨中药新药区别于化学药新药的评价思路。**方法:** 以真实世界证据为工具, 以整体证据评价为方法, 以电子化的患者报告结局为技术支持, 创新中药新药评价思路。**结果:** 1) 提出中药新药质量控制中的质量一致性评价思路。在单一角度对中药新药质量一致性无法评价的前提下, 采用整体证据方法这种多角度的审评观念, 用真实世界证据评价多批次药品的疗效一致性, 适当放宽中药新药质量一致性的要求, 使中药新药的疗效一致性评价作为质量一致性评价的有力补充。2) 提出中药新药临床疗效评价思路。在传统临床试验的评价基础上, 以患者为中心进行临床试验设计, 创建电子化的患者报告结局, 关注患者生活质量改善, 形成临床疗效的支持性证据。**结论:** 鼓励采用新工具、新方法、新技术、新思路, 在中药新药评价中充分体现中药临床疗效评价方法的开创性, 创新中药新药评价思路。

关键词: 真实世界证据; 中药新药临床疗效评价; 质量/疗效一致性; 整体证据评价; 患者报告结局

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)07-0749-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.07.003

Discussion on the Evaluation of New Traditional Chinese Medicine in Line with the Characteristics of TCM

Sun Yu (Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

Abstract Objective: To discuss the evaluation of new traditional Chinese medicines (TCM) which differ from new chemical drugs. **Methods:** The evaluation idea of new TCM was innovated by using the tool of the real-world evidence (RWE), the method of overall evidence evaluation, and the technical support of the electronic patient-reported outcome (PRO). **Results:** 1) This article put forward the idea of quality consistency evaluation in the quality control of new TCM. Under the premise of unsatisfactory evaluation of the quality consistency of new TCM in a single angle, the multi-angle review concept of the overall evidence method was used to evaluate the consistency of the efficacy of multiple batches of drugs with RWE, and to appropriately relax the requirements on consistency of the quality of new TCM. It was required to make the consistency evaluation of the efficacy of new TCM as a powerful supplement to the quality consistency evaluation. 2) The idea of clinical efficacy evaluation of new TCM was proposed. Based on the evaluation of traditional clinical trials, the patient-focused clinical trial design was conducted to create electronic PRO, focus on improving the life quality of patients and form supporting evidence for clinical efficacy. **Conclusion:** To encourage the use of new tools, new methods, new technologies, new ideas, fully embody the pioneering nature of TCM clinical efficacy evaluation methods in the evaluation of new TCM, and innovate the evaluation ideas of new TCM.

Keywords: real-world evidence (RWE); clinical evaluation of the new TCM; quality/effect consistency; overall evidence evaluation; patient-reported outcome (PRO)

中医药临床疗效评价存在其特殊性, 中国科学技术协会发布了2019年20个对科学发展具有导向作用、对技术和产业创新具有关键作用的前沿重大科学问题和工程技术难题, “中医药临床疗效评价创新方法与技术”位列其中^[1]。2019年国家药品监督管理局药品审评中心发布了《真实世界证据支持药物研发的基本考虑》(征求意见稿)^[2]。另外, 国际上已有国家认识到可将真实世界研究引入草药的相关评价。日本汉方生药制剂协会于2018年提出了应用真实世界证据, 科学阐明汉方独特的“证据”概念^[3]。基于以上信息, 本文将讨论中药新药区别于化学药新药的评价思路。尝试以真实世界证据为工具, 以整体证据评价为方法, 以电子化的患者报告结局为技术支持, 创新中药新药评价思路。本文“中药新药评价”对应的概念为中成药新药上市前的临床疗效评价, “中药新药的疗效一致性评价”指的是在对中药新药进行上市前审评的过程中, 考察申报上市中药的多批次产品之间临床疗效的一致性。

1 中药新药特性及中药新药质量评价

1.1 中药新药具有区别于化学药新药的独特特性

中药是含多种化学成分的混合物, 将其纯化

至单一化学成分有可能导致药物活性的降低或消失。没有一种化学检测方法可以全面表征中药中100%的化学物质, 而且100%表征化学成分不是必需的^[4]。中药新药存在区别于化学药新药的独特特性, 对中药进行新药评价之前应对其特性有充分认识, 中药新药与化学药新药的特性区别详见表1。中药新药的特性在于: 一是中药成分复杂, 单一的化学分析评价方法不能充分判断中药质量的一致性; 二是中药作用机理不明确, 活性成分多为未知, 生物活性测定等方法在应用上有局限性; 三是中药新药大多具有人用经验。中药新药的特性决定了中药新药质量控制中的质量一致性评价存在极大挑战, 因此, 中药新药的疗效一致性评价显得尤为重要。

中药新药质量评价区别于化学药新药的关键在于, 中药新药的关键质量属性研究不够充分, 中药新药的质量一致性相对难以保证, 药学方面的评价可考虑整体证据评价方法, 结合临床评价进行判断: 可通过真实世界证据评价多批次中药的疗效一致性以确定中药质量差异的接受限度, 即确定一定范围内的中药质量波动对疗效一致性无明显影响。

表1 中药新药与化学药新药的特性区别

项目	化学药新药特性	中药新药特性
人用经验	无	以中药汤剂、医疗机构中药制剂等形式使用多年
批间质量/疗效一致性	评价方法较为单一	采用整体证据方法评价
真实世界证据的应用对象	已上市药品	新药、已上市药品
真实世界证据的应用范围	扩大适应症、剂量调节、改变给药途径、用于新的人群、增加安全信息(药物相互作用等)、药物警戒、药品上市后安全性监测和评价	同样适用于化学药的应用范围, 且可用于中药新药多批次药品生成的剂量反应临床数据、多批次药品临床疗效数据
化学成分表征	完全	难以全面表征
化学成分特性	均质性	高度异质性
化学组成	高纯度单一成分或固定组成成分	混合物
活性成分	明确	可能未知
生物活性测定	基本可行	困难
原料的化学组成	批间一致性好	批间存在固有的化学变异
质量控制环节	分析控制、制造控制	中药原料控制、分析控制、制造控制

1.2 采用整体证据评价中药新药质量

中药新药质量控制中的质量一致性评价,在证实多批次药品疗效一致性的前提下可适当放宽。中药新药质量/疗效一致性评价思路:一是在中药有人用经验的基础上可通过真实世界数据对多批次药品生成的剂量反应临床数据、多批次药品的临床疗效数据进行搜集和分析,从而形成证据基础;二是基于整体证据进行综合评估,证明市售批次中药可以达到与临床研究用批次中药一致的治疗效果,并据此判断中药新药的质量/疗效一致性。整体证据方法包括中药原料控制、化学成分的表征和量化、临床相关的生物活性测定、多批次药品生成的剂量反应临床数据、多批次药品的临床疗效数据等^[5]。

在单一角度对中药新药质量一致性无法评价的前提下,采用整体证据方法这种多角度的审评观念,利用真实世界证据评价中药新药临床疗效一致性,从而给中药质量一致性提供有力的证据。

2 真实世界证据及中药新药临床疗效评价

将真实世界证据用于中药新药的临床疗效评价是可行的,在世界范围内具有独创性。中药新药临床疗效评价应体现出区别于化学药的特点,按照传统临床试验评价方法,难以体现中药的临床疗效优势,可考虑以患者为中心进行临床试验设计,创建电子化的患者报告结局^[6],关注患者生活质量改善,这也是中药新药临床疗效评价区别于化学药的关键点。

2.1 创建电子化的患者报告结局

真实世界数据来源一般包括电子健康档案数据、医保数据、产品和疾病登记处数据、患者报告结局数据等^[7],这些数据可以提供对健康和疾病状态的新见解。国内真实世界数据的来源主要有卫生信息系统(类似于电子健康档案,包括结构化和非结构化数据字段的数字化患者记录)、医保系统(包含医疗索赔和计划保健等结构化字段)、疾病登记系统(通常为慢性病患者的人群队列登记)、死亡登记数据库等。值得关注的是,患者报告结局在我国尚未有对应的数据来源。

如果没有患者报告结局数据,真实世界的证据实际上并不能反映患者在真实世界中如何体验药品疗效。利用创新技术结合以患者为中心的试验设计可以提高临床试验的效率。将患者置于正在进行的临床试验研究的中心,可以为治疗药品的性能提

供真实的信息。除了安全性和有效性之外,患者和护理人员还可以提供有关患者满意度和生活质量的反馈。另外,通过为患有常见慢性疾病的患者提供个性化临床护理,并实时症状监测,真实世界的患者报告结局数据也可在个体患者层面提供益处。

一般情况下,临床试验设计容易忽略直接从患者自身捕获的关于患者感觉和功能的信息。随着对患者生存质量改善的关注,有越来越多以患者为中心的药物治疗和真实世界证据生成,患者报告结局可提供患者对真实世界数据的观点。基于患者报告结局的真实世界证据,应考虑如何应对患者的伦理框架,规定由谁选择患者,谁可以访问数据以及如何使用数据。建议尽可能开发和使用电子化的患者报告结局,以减少患者、临床医生和医护人员的工作量和技术复杂性。患者报告结局应包括评估的目标、评估的时间、随访的时间长度、缺失数据的最小化以及来自不同背景的患者纳入。确保数据收集符合“FAIR原则”【可发现(Findable)、可访问(Accessible)、可互操作(Interoperable)和可重用(Reusable)】,体现现代科学数据共享的基本理念。

2.2 创新临床试验设计

临床试验研究设计包括随机试验(如大型随机对照试验、实用临床试验)和观察性研究(前瞻性或回顾性)等。随着疾病和中医药传统疗法证据基础的不断变化,临床试验方式也在进行相应转变。就像传统临床试验无法回答所有问题一样,真实世界数据也无法解决所有问题,因此可考虑混合临床试验设计。例如,临床试验的某些数据(住院、死亡数据)可从真实世界数据中获取,同时研究人员可以使用传统临床试验中的典型方法收集专门用于试验的其他更传统的数据,例如,指定的纳入标准,以及由专门的研究人员监测和收集额外的研究终点。混合临床试验设计的一个重要因素是使用更广泛的试验来衡量相关的临床结果。在现有监管模式下过渡到这种新模式,即使用混合临床试验设计,体现适应不断发展的方法和技术所需的灵活性。

3 真实世界证据的应用挑战和对策

使用真实世界证据存在许多挑战,推进的同时应充分考虑当前的监管环境,包括支持常规临床护理的基础设施,对疾病流行病学和疾病进展的理

解,以及收集真实世界数据所需的先进技术基础设施(电子健康档案数据、医保数据、疾病登记数据等)。对于真实世界证据尚存的问题也应有相应的认知,包括数据可靠性,利益相关者可能由于激励不足而难以参与真实世界研究并产生高质量的真实世界证据,以及缺乏全面的监管监督,并认识到不加干预的真实世界的医院数据是碎片化的,干预效应的体现是个比较长的过程等。可能存在的挑战^[8]:数据访问和数据质量、数据集成与机器学习、潜在的偏倚和混杂因素等。

提倡跨学科合作。促使利益相关者包括患者、医护人员、临床医生、监管机构、伦理学家、业界、学术界、医保提供方和政策制定者,都有兴趣转换真实世界数据来生成真实世界证据。创建跨学科合作团队,并增强参与人员的培训,有助于促进真实世界研究的推广。基于未满足的医疗需求和潜在的巨大利益,各利益相关方的共同努力可以帮助提高真实世界数据在公众健康中的应用。开发中药评价的科学证据,促进跨学科研究,提高效率,创造新的研究成果。

4 中药研发和评价的未来趋势

中药评价的监管方法随着时间的推移而发展,取决于当时的科学知识状况,且保持与科学和技术的进步同步。在总结历史经验并跟进不断变化的科学状态的同时,中药的研发和评价将持续带来独特的科学和监管挑战。

4.1 中药研发趋势

既往的经验可以为未来提供参考,有几种趋势将影响中药研发的未来:一是化学成分表征方法升级。开发高级分析方法,使用大数据和数据集成,可更好地表征中药组分。通过更全面的化学表征来提高对中药的整体理解,并通过更好地检测活性成分和杂质来加强质量控制。二是开发生物标志物。开发能够评价中药疗效和开发中药安慰剂的生物标志物,找出混合化合物中对临床疗效和生物利用度至关重要的化学成分。三是临床相关的生物活性测定。在中药化学成分无法全面表征的情况下,未来中药的质量控制可能会更多地关注其生物活性。

4.2 真实世界证据在中药临床疗效评价的应用前景

用真实世界证据评价多批次药品的疗效一致性,使中药新药的疗效一致性评价作为质量一致性评价的有力补充。以患者为中心,创建电子化患者

报告结局,体现中医药所关注的结局与国际公认结局的差异,并对国际公认结局进行补充,评价中药新药的临床疗效。采用混合临床试验设计的新模式,适应我国疾病谱的重大变化,以及不断发展的中医药传统疗法。鼓励跨学科合作,使公众享受优质高效的医疗健康服务,让中医药治疗更多地用于预防疾病恶化和延长健康寿命。

4.3 中药新药评价思路

充分认识到中药新药存在区别于化学药新药的属性,尊重科技发展的实际水平,中药新药评价思路应体现区别于化学药的特点:一是中药新药质量控制中的质量一致性评价。在单一角度对中药新药质量一致性无法评价的前提下,采用整体证据方法这种多角度的审评观念,用真实世界证据评价多批次药品的疗效一致性,适当放宽中药新药质量一致性的要求,使中药新药的疗效一致性评价作为质量一致性评价的有力补充。二是中药新药临床疗效评价。在传统临床试验的评价基础上,以患者为中心进行临床试验设计,创建电子化的患者报告结局,关注患者生活质量改善,形成临床疗效的支持性证据。

5 小结

鼓励业界及学术界坚定地开展中药基础研究极为重要,人类的科学认知日新月异,人类的科技进步势不可挡,监管科学也应与时俱进。这是最好的时代,是挑战与机遇并存的时代,采用新工具、新方法、新技术、新思路,在中药新药评价中充分体现中药临床疗效评价方法的开创性,创新中药新药评价思路。“以古人之规矩,开自己之生面”,对于中药需在继承中发展,在发展中创新,促进中药传承和开放创新发展,将中药的研究和评价结果传递到国际,给世界讲好中药故事。

参考文献:

- [1] 中国科学技术协会. 中国科协发布2019重大科学问题和工程技术难题[EB/OL]. (2019-06-30) [2019-10-14]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1637749188054865430&wfr=spider&for=pc>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《真实世界证据支持药物研发的基本考虑》意见的通知[EB/OL]. (2019-05-29) [2019-10-14]. <http://www.cde>.

- org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314865.
- [3] 日本汉方生药制剂协会. 2040年中医药的未来愿景 [EB/OL]. (2018-07-01) [2019-10-14]. <https://www.nikkankyo.org/action/pdf/vision2040.pdf>.
- [4] Wing L, Yongshen R, Fulan G, et al. Mechanism Based Quality Control (MBQC) of Herbal Products: A Case Study YIV-906 (PHY906)[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 1324-1330.
- [5] Ram S, Sau L L, Amy R, et al. *The Science and Regulations of Naturally Derived Complex Drugs*[M]. Switzerland: Springer, 2019.
- [6] Melanie J C, Daniel J O'C, Ethan M B. *Harnessing the Patient Voice in Real- world Evidence: The Essential Role of Patient- reported Outcomes*[J/OL]. (2019-05-15) [2019-10-14]. <https://www.nature.com/magazine-assets/d41573-019-00088-7/d41573-019-00088-7.pdf>.
- [7] U.S. Food & Drug Administration. Framework for FDA' s Real-World Evidence Program[EB/OL]. (2018-12-01) [2019-10-14]. <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
- [8] Qi L, Anuradha R, Shiew-Mei H. Real-World Data and Clinical Pharmacology: A Regulatory Science Perspective [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2019, 106 (1): 67-71.

(收稿日期 2019年10月14日 编辑 邹宇玲)