

我国临床试验中建立独立数据监查委员会的分析与探讨

曹丽亚, 谢林利, 谢江川, 潘辛梅, 马攀, 陈勇川

中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院药剂科 (重庆 400038)

【摘要】 独立数据监查委员会 (IDMC) 的设立对于临床研究受试者的安全性、数据的公正性有重要的意义, 正成为临床试验中日益常见的部分。目前, 我国临床试验中 IDMC 建立的合理性与规范性、实施的规范性、监管等方面尚面临挑战。本文通过查阅相关文献、法规、指导原则和国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 药物临床试验登记与信息公示平台数据, 了解其背景、职责、适用范围和各监管部门要求, 分析和探讨我国临床试验中建立 IDMC 的现状与面临的挑战, 基于相关法规要求提出建议, 为我国临床试验 IDMC 的建立与监管提供参考。

【关键词】 临床试验; 安全性; 独立数据监查委员会

Analysis and discussion on the establishment of IDMC in clinical trials in China

Li-Ya CAO, Lin-Li XIE, Jiang-Chuan XIE, Xin-Mei PAN, Pan MA, Yong-Chuan CHEN

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of the Chinese People's Liberation Army Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Yong-Chuan CHEN, Email: zwmcyc@163.com

【Abstract】 The establishment of the Independent Data Monitoring Committee (IDMC) is of great significance to the safety of clinical research subjects and the fairness of data, and is becoming an increasingly common part of clinical trials. At present, the rationality and standardization of the establishment of IDMC, the standardization of implementation, and the supervision of IDMC in clinical trials in China are still facing challenges. This article analyzes and discusses the current situation and challenges of establishing IDMC in clinical trials in China by consulting relevant documents, regulations, guiding principles and data of the drug clinical trial registration and information publicity platform of the National Medical Products Administration's Drug Evaluation Center (CDE) to understand its background, responsibilities, scope of application and requirements of various regulatory departments. Based on the requirements of relevant laws and regulations, suggestions are put forward to provide reference for the establishment and supervision of IDMC in clinical trials in China.

【Keywords】 Clinical trial; Safety; Independent data monitoring committee

独立数据监查委员会 (independent data monitoring committee, IDMC), 又称为数据和安全监查委员会 (data and safety monitoring board, DSMB)、数据监查委员会 (data monitoring committee, DMC)、监查委员会 (monitoring committee, MC)^[1]。IDMC 是由申办者设立的, 负责定期对临床试验的进展、安全性数据和重要的有效性数据进行评估, 由此向申办者提出继续、调整或者停止试验等建议^[1-2]。

IDMC 的概念最早在美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH)、退伍军人事务部 (veterans affairs, VA) 和国外类似机构赞助的大型随机多中心临床试验中建立, 最初以提高存活率或降低重大疾病的风险为主要目标。美国 NIH 在 1967 年正式建立 MC, 负责在临床试验开展过程中审查积累的数据, 对安全性、有效性和试验实施问题进行监测, 后续越来越多地用于公司作为申办者发起的临床试验中^[3]。随着临床试验开展数量增加, 以及对临床试验中伦理问题和科学性监管力度提出更高的要求, IDMC 正在成为临床试验中日益常见的一部分。临床试验中 IDMC 的主要任务包括安全性监查、有效性监查、试验操作质量监查和试验设计调整建议^[2]。

本文拟查阅相关文献、法规、指导原则, 分析探讨我国临床试验中建立 IDMC 的现状与面临的挑战, 并提出建议。

1 临床试验中 IDMC 的职责

1.1 安全性监查

IDMC 的首要任务是进行安全性监查以保证受试者的安全^[2]。临床试验中如建立了 IDMC, 申办者应在试验开始之前, 与 IDMC 讨论该试验应关注的包括严重的或潜在的不良事件 (adverse event, AE)、特殊关注的 AE, 以便在临床试验开展过程中重点关注此类事件的发生; 在临床试验开展期间, IDMC 可对其安全性数据进行分析评估, 以确保受试者不会面临较大的安全性风险, 或者随着数据的积累, 受试者参与临床试验的获益大于风险。如果 IDMC 分析已有的安全性数据, 评估该临床试验具有较为严重的安全性风险, IDMC 可向申办者提出暂停试验、查明该试验的安全性问题, 终止该试验等建议。

1.2 有效性监查

根据临床试验既定的统计分析计划, IDMC 可对期中数据进行审阅和评估, 以监查试验的有效性, 最终向申办者提出继续、暂停以调整方案、或提前终止该试验的建议。例如, 目前统计分析得出的有效性结果已经满足既定的提前终止的要求时; 或者当期中分析的结果显示继续按方案和统计分析计划执行该试验至结束, 得出该试验药物有效结论的概率很小, 试验继续开展的意义不大时, IDMC 可提出提前终止试验的建议。对于采纳提前终止建议的临床试验, 都要求不论何种原因提前终止临床试验, IDMC 都应该充分考虑期中分析数据是否可靠和成熟, 安全性信息是否充分, 区域疗效与整体疗效结果是否一致, 以及是否满足监管部门对该类临床试验的具体要求等^[4]。

1.3 试验操作质量监查

在对临床试验数据进行定期审阅时, IDMC 可对试验受试者的筛选随机、数据的完整性、方案依从性、受试者的脱落率等方面进行监查^[2]。临床试验较高的质量是 IDMC 得出安全性、有效性结论的基础, 例如, 当临床试验中出现大量的方案违背或方案偏离, 或受试者脱落率很高, 通常反映出该试验的安全性、有效性或研究的可行性方面可能存在问题。当发现试验开展过程中有较多的严重质量问题时, IDMC 可建议申办者找出原因并加以解决以提高临床试验质量。

1.4 研究进程评估

对于设计类型较为复杂的临床试验, 如适应性设计等, 通常需要对已产生的数据或同一领域其他临床试验的外部数据进行审阅和分析, 对干预剂量、样本量、研究人群等进行调整或修改^[5]; 此外, 当同一领域其他试验的研究结果可能会影响该试验的设计或进程时, 例如相关研究中出现意外的安全问题时, IDMC 可建议终止研究或组别、改变目标人群、调整干预剂量或持续时间、使用伴随治疗等建议。为了提升试验的科学性和安全性, 降低试验失败的风险, IDMC 将根据研究方案及 IDMC 章程中的相关规则, 对正在进行的试验设计提出调整的建议, 但前提需要保证试验完整性。

2 监管部门对临床试验IDMC的要求

2.1 监管部门相关规定

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO)、美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA)、日本药品和医疗器械管理局 (Japan Drug and Medical Device Administration, PMDA) 等均发布了 IDMC 相关的法规、指南, 强调了临床研究中独立数据监测的重要性以及 IDMC 的组成、职责和相关的监管要求^[3, 6-8]。人用药品注册技术要求国际协调会 (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, ICH) 药物临床试验质量管理规范 (Good Clinical Practice, GCP) 中, 对 IDMC 进行了阐述, 即申办者可以考虑在临床试验中建立 IDMC, 定期对临床试验的进展情况、安全性数据和关键的有效性数据进行评估, 向申办者提出继续、修订或终止试验的建议^[5]。国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 于 2016 年发布的《药物临床试验生物统计学指导原则》中首次引入 IDMC 的相关概念、职责、组织实施过程和考虑建立 IDMC 的情况等方面进行了概述^[9]。2020 版 GCP 中, 参照 ICH-GCP 描述, 提出申办者可以建立 IDMC^[1]。为指导临床试验申办者建立药物临床试验 IDMC, 规范 IDMC 的监查活动, NMPA-CDE 2020 年 9 月 23 日发布了《药物临床试验数据监查委员会指导原则 (试行)》的通告, 更为细致地对药物临床试验 IDMC 的职责和任务、建立以及运作过程中的操作规范和统计学考虑方面进行了描述与规定^[2]。

2.2 监管部门对临床试验建立IDMC的建议

临床试验中 IDMC 的建立对于受试者安全性保护、研究开展的完整性、数据公正科学有着重要的意义, 但并非所有的临床试验都必须设置 IDMC^[10]。各国监管部门对于临床试验中需要建立 IDMC 的情形给出了建议, 美国 FDA 要求在紧急情况下免除知情同意的临床试验中, 为了确保受试者安全, 必须要建立 IDMC^[3]。其他一些机构或组织针对某一类别临床试验的指南对 IDMC 的

建立有更高和更具体的要求, 如欧洲癌症研究和治疗组织 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 要求具有中期分析或提前终止规则、或者对样本量或研究设计的计划进行调整的临床试验必须建立 IDMC^[11]; 美国 NIH 要求所有临床试验都需要数据 and 安全性监测, 对于大型的、多中心的 III 期临床试验要求建立 IDMC 进行数据和安全监测^[12]。

一般来说, 考虑临床研究的目标、研究设计、终点、研究持续时间和患者群体等来确定临床试验是否需要建立 IDMC。各国监管部门和其他机构组织对临床试验中建议设置 IDMC 的情形主要包括: ①前期数据表明可能存在严重毒性的试验, 或者试验具有明显的侵害性; ②以死亡或者其他严重结局为研究终点的临床试验; ③累积数据对研究设计和受试者安全存在持续影响, 会根据数据的积累, 对试验的安全性和有效性进行期中分析和评估的试验。例如, 将基于中期分析的结果在试验开展前期停止无效试验组、基于有效性数据而早期终止临床试验, 或调整样本量等、累积的安全性数据表明需要调整干预剂量等; ④临床试验中纳入了弱势或特殊群体, 如儿童、危重患者, 精神疾病患者、孕妇等; ⑤大型的、长期的、多中心临床试验等。WHO、FDA、EMA、PMDA 对临床试验中建议建立 IDMC 的情况见表 1。

3 我国临床试验建立IDMC的现状

IDMC 通常参与临床试验的早期评估, 以确保试验的开展有利于受试者获益, 并且就累计的数据进行分析, 对临床试验应该继续还是终止或者调整提出建议。以典型的抗肿瘤药物临床试验为例, 通常适应证为涉及威胁生命的疾病, 研究治疗常存在潜在的严重 AE, 试验在多个中心开展且持续时间长, 以无进展生存期 (PFS) 或总生存期 (OS) 为终点, 研究治疗可能与严重的、偶发性致命的 AE 相关, 并且通常预先计划会进行中期分析, 这些都是各监管部门建议建立 IDMC 的情形^[10]。

目前, 在我国开展的临床试验中建立 IDMC 的比例较小。以适应证为“肺癌”, 试验状态为“进行中”在药物临床试验信息公示平台上进行检索, 筛选其主要疗效终点为 PFS、OS, 试验分期为 II、III 期的多中心临床试验为例, 截至

表1 WHO、FDA、EMA、PMDA对临床试验中建议建立IDMC的情况

Table 1. WHO, FDA, EMA and PMDA's suggestions on the establishment of IDMC in clinical trials

建议设置IDMC的情形	WHO	FDA	EMA	PMDA
研究毒性/侵害性	①高风险干预的早期研究；②已知的安全信息相对较少或显示具有潜在严重不良后果的新干预措施的早期研究	①具有特定安全问题的研究（如侵入性手术）；②受试者发生死亡或其他严重后果风险较高的研究；③前期数据表明可能存在严重毒性的研究治疗	①适应证是威胁生命的疾病；②已知的或高度怀疑可能伤害患者安全性的研究	①从药物的特性判断具有高预期风险的研究；②已知的安全信息相对较少的早期临床研究
研究终点	①以死亡率和（或）严重发病率为主要或次要终点的对照研究；②以评估降低重症发病率或死亡率的新干预措施疗效和安全性的随机对照研究	-	-	以死亡或其他严重结果为终点的对照研究
累积数据影响	①设计或预期数据累积复杂的，或累积数据对研究设计和受试者安全存在持续影响的研究；②数据证明有理由提前终止的研究	中期分析结果非常有利或不利，甚至发现无效，可能需要计划在完成之前终止研究	-	-
研究群体	涉及弱势群体的研究	研究人群是在弱势群体中开展	受试者是儿童、精神疾病患者等特殊群体的研究	-
研究规模	-	大规模、多中心、持续时间长的研究	-	大规模和长期临床研究
其他	在紧急情况下进行的研究	-	-	-

2022年3月10日，共计279项，II期90项，III期189项，国际多中心项目110项，其中建立了IDMC的项目94项，占85.45%；国内临床试验169项，其中建立了IDMC的项目40项，占23.67%。

4 面临的挑战和建议

4.1 IDMC应用的合理性与规范性

临床试验中IDMC的建立需要人员、制度、体系等基础，目前的法规及指导原则对临床试验中推荐建立IDMC的情形做出了建议，并非所有的临床试验都需要建立IDMC。如一些安全性和有效性已经确证的生物等效性试验，建立IDMC没有太大必要；此外，临床试验开展过程中，出于希望通过中期数据分析其有效性来提前终止试验的目的来建立IDMC也是不合适的，通过IDMC

分析有效性数据来提早终止试验要求更多的证据支撑^[13]。我国创新药物研发正参与国际化竞争当中，相应的法规及指导原则正不断更新和细化。现阶段，我国开展的临床试验中建立IDMC的经验还不多。在不了解IDMC的建立要求、运作方式等情况下，单纯为了满足监管部门的建议、或单纯为了临床试验具备IDMC而建立IDMC，显然是不合适的，由此产生的建议或决策的可信度和参考性也将面临质疑。建议申办方在临床试验设计之初，应根据研究药物前期安全性及有效性数据、研究群体风险、项目开展和注册地相关法规及指导原则要求或建议和其他应纳入考虑的因素，与专业的、有IDMC经验的统计学专家、研究者以及监管部门充分讨论是否应设立IDMC。

4.2 IDMC建立和实施的规范性

临床试验中IDMC建立时应该要重点考虑成

员的代表性、独立性和公正性^[2]。IDMC 涉及多学科领域,因临床试验的性质和目标而异,其成员应包括该研究疾病资深的临床专家和统计学专家,或者涉及的其他学科专家。监管部门发布的 IDMC 相关法规、指导原则中都阐述了作为 IDMC 成员的基本要求,不仅需要具备临床试验研究相关领域的专业知识,还应该具备丰富的参与临床试验的经验,特别是 IDMC 主席,还应熟悉 IDMC 的运行流程与要求和临床试验的操作规范,一般应具备主持或参与过 IDMC 工作的经历。试验开始前,应根据临床试验建立 IDMC 的目的、对试验用药相关知识的要求、研究疾病的领域、区域协调性等因素确立 IDMC 成员。在确定 IDMC 成员和 IDMC 的运行过程中,还应考虑其独立性,一方面指的是 IDMC 成员不应该在研究团队中任职或担任顾问,以提高其监督和结论的可信度和客观性;另一个层面的独立性,包括非盲态会议和必要的计划外会议的召开、数据的审阅时应与申办方保持独立性,这对于减少偏倚,尤其是在评估研究结果、AE 归因等方面尤为重要^[3]。此外,为了避免妨碍 IDMC 的公正性,其成员应避免与申办者有财务利益冲突、学术利益冲突、其他利益冲突。而 IDMC 成员在履行其数审阅及分析的职责过程中,应按照既定的规程,注意应规避泄盲风险,不得向申办者提供对该研究结果带来偏倚或者影响该试验完整性的信息。

基于我国临床试验开展和建立 IDMC 的现状,现实中找到满足 IDMC 成员要求的专家较为困难。尤其是 IDMC 主席,不仅限于试验的指导监督,还延伸到 IDMC 运营方面,因此临床试验中 IDMC 主席的选择更是至关重要,除了应具有丰富的临床试验和 IDMC 经验以外,还应该具备较好的沟通能力和组织协调能力^[4]。随着我国对临床试验中 IDMC 的要求日益规范和严格,合格的 IDMC 成员需求将会增大,可担任 IDMC 成员的合格人选可能不足以满足申办者的需求。

建议监管部门基于发布的 IDMC 相关法律法规及指导原则,结合临床试验中监测数据的复杂性建立 IDMC 成员的培训机制。建议对 IDMC 成员进行理论和实践培训,培训内容应包含对临床试验的基本原理、研究设计、数据分析、IDMC 的功能和职责以及运行的具体事项等方面;可探讨一种较为灵活的机制,将通过理

论学习的成员纳入具体临床试验 IDMC 中接受带教式培训。此外,建议监管部门就通过 IDMC 培训的人员授予资格认定证书,并且可以考虑开发和维护合格 IDMC 成员数据库以供申办者参考。申办者方面,应接受 IDMC 相关培训,在试验开始前严谨地确定 IDMC 成员,并根据各监管部门适用的法规及指导原则制定 IDMC 章程并取得 IDMC 的批准。

4.3 IDMC 的监管

《药物临床试验数据监查委员会指导原则(试行)》阐述了临床试验中 IDMC 的职责、任务、建立、运行的操作规范和统计学考虑等方面的内容,为申办者提供了 IDMC 建立与实施的指导性建议。现实中,我国临床试验 IDMC 的建立与运作尚处于经验不足的阶段。建议监管部门出台更为细致的指导性文件,尤其是针对安全风险大、试验设计复杂的临床试验,充分沟通明确 IDMC 的必要性。对于设置了 IDMC 的临床试验,应加强审查 IDMC 建立与运作的合规性,监督其履职的公正性与独立性。建议监管部门发布对 IDMC 进行审查的相关要点、资料审查清单等供申办者、IDMC 提前准备相关材料。在申办者采纳 IDMC 提出的重大建议,如因安全性问题而终止试验、因试验具有明显疗效优势而终止试验、试验设计重大修改时,申办者应主动与监管部门及时进行沟通。如涉及 IDMC 发现存在巨大安全性隐患而申办者刻意隐瞒的情况、或监管机构需确认 IDMC 是否了解某研究药物特定信息时,申办者、IDMC 与监管部门良好的沟通显得尤为重要。建议监管部门构建专业、高效的沟通渠道,与申办者、IDMC 之间形成良好的沟通机制。

5 结语

我国医药研发事业的快速发展和参与国际竞争当中,IDMC 的建立对于受试者风险获益,研究数据的科学、完整,研究开展决策方面有着重要的意义。我国临床试验中 IDMC 的建立与运作还面临挑战,为了提出科学和客观的建议以降低风险和提高临床试验的效率,进行公正、独立的审查和评估,使研究结果更加可靠,我国临床试验的开展应充分考虑 IDMC 建立的必要性,并确保其结构、章程、成员资格和实施符合相关法规及指导原则的要求,发挥其应有的作用。

参考文献

- 1 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委. 关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020年第57号)[EB/OL]. (2020-04-23) [2022-02-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcwj/20200426162401243.html>.
- 2 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《药物临床试验数据监查委员会指导原则(试行)》的通告(2020年第27号)[EB/OL]. (2020-09-23) [2022-02-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5db2c8039ee431f074451f3f2ea42e00>.
- 3 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for clinical trial sponsors. Establishment and operation of clinical trial data monitoring committees[EB/OL]. (2006-03) [2022-02-25]. <https://www.fda.gov/media/75398/download>.
- 4 Harrington D, Drazen JM. Learning from a trial stopped by a data and safety monitoring board[J]. *New Engl J Med*, 2018, 378(21): 2031-2032. DOI: 10.1056/NEJMe1805123.
- 5 ICH. Intergrated addendum to ICH E6 (R1): guidelines for Good clinical practice E6(R2)[EB/OL]. (2016-11-10) [2022-02-28]. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
- 6 World Health Organization. UNICEF/UNDP/WORLD BANK/WHO special programme for research and training in tropical diseases (TDR). Operational guidelines for the establishment and functioning of data and safety monitoring boards. 2005, TDR/GEN/Guidelines/05.1[EB/OL]. (2005) [2022-02-28]. <https://www.who.int/tdr/publications/documents/operational-guidelines.pdf?ua=1>.
- 7 European Medicines Agency. Guidance on data monitoring committees[EB/OL]. (2005-07-27) [2020-04-26]. www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees_en.pdf
- 8 Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Guideline on Data Monitoring Committee[EB/OL]. (2013-04-04) [2020-04-26]. <https://www.pmda.go.jp/files/000232300.pdf>
- 9 国家药品监督管理局药品审评中心. 《药物临床试验的生物统计学指导原则》[EB/OL]. (2016-06-03) [2022-02-24]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfofa/ge?zdzyzIdCODE=faf2ca6b8fc2989eb660ac2b9e4053c>.
- 10 Schöffski P. Importance and role of independent data monitoring committees (IDMCs) in oncology clinical trials[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(10): e047294. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047294.
- 11 Collette L. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Independent data monitoring committees for EORTC studies. POL004 version 3.0, 2016[EB/OL]. [2022-02-26]. <https://www.eortc.org/app/uploads/2017/03/POL004-v-3-0-Pdf>.
- 12 National Institutes of Health (NIH). Guidelines for NCCIH-Appointed Data and Safety Monitoring Boards[EB/OL]. (1998-06-12) [2022-03-03]. <https://www.nccih.nih.gov/research/guidelines-for-nccih-appointed-data-and-safety-monitoring-boards#heading-background>.
- 13 Calis KA, Archdeacon P, Bain R, et al. Recommendations for data monitoring committees from the Clinical Trials Transformation Initiative[J]. *Clin Trials*, 2017, 14(4): 342-348. DOI: 10.1177/1740774517707743.
- 14 DeMets DL, Wittes J. Data monitoring committee interim reports: We must get there soon[J]. *Clin Trials*, 2022, 19(1): 107-111. DOI: 10.1177/17407745211051279.

收稿日期: 2022年06月24日 修回日期: 2022年09月15日