**COVID-19突发公共卫生事件期间临床试验的统计学考量**

**行业指南**

**2020年6月**

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**药品评价与研究中心（CDER）**

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**兽药中心（CVM）**

**前言**

**公众意见**

本指南旨在解决2019年新冠病毒肺炎疾病（COVID-19）突发公共卫生事件。由于美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）认为公众事先参与本指南的行为不可行或不适当，因此本指南在未事先征求公众意见的情况下实施（参见《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第701(h)(1)(C)节（(21 U.S.C.371(h)(1)(C)）和21 CFR 10.115(g)(2)）。本指南文件正在立即实施，但根据机构的良好指导实践，仍需征求意见。

可随时提交意见或建议，供FDA审议。请将书面意见提交至美国食品药品监督管理局备案文件管理部（HFA-305），5630 Fishers Lane, Rm.1061, Rockville, MD 20852。可将电子版意见提交至https://www.regulations.gov。所有意见或建议均应注明备案文件编号FDA-2020-D-1136和申请中指南的完整标题。

**更多副本**

在FDA网页标题为《面向行业、FDA工作人员及其他利益相关方的COVID-19相关指南文件》（*可登录以下网址获取*：https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/covid-19-related- guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders）以及《FDA指南文件搜索》（*可登录以下网址获取*：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents）中可获取其他副本。也可以通过电子邮件发送请求至Clinicaltrialconduct-COVID19@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请在申请中注明备案文件编号FDA-2020-D-1136和指南的完整标题。

**问题**

如对本文件中有关人用药品、生物制品和医疗器械的内容有任何疑问，请发送电子邮件至Clinicaltrialconduct-COVID19@fda.hhs.gov与本机构联系。如对本文件中有关动物药品的内容有任何疑问，请发送电子邮件至AskCVM@fda.hhs.gov与本机构联系。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc91865324)

[II. 背景 2](#_Toc91865325)

[III. 讨论 3](#_Toc91865326)

[A. 试验完整性 3](#_Toc91865327)

[B. 试验缓解措施和分析策略 3](#_Toc91865328)

**COVID-19突发公共卫生事件期间临床试验的统计学考量**

**行业指南**

|  |
| --- |
| 本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。本指南不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。 |

**I. 引言**

FDA在保护美国免受新发传染病（包括2019年新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情）等的威胁方面发挥着关键作用。FDA致力于提供适时指南，以支持对此次疫情的响应工作。

FDA发布本指南是为了就统计学考量提供建议，旨在应对COVID-19对实现COVID-19突发公共卫生事件期间所进行临床试验的试验目的的影响。COVID-19疫情已对整个研究产品领域的临床开发和正在进行的临床试验造成影响。控制病毒的公共卫生措施可能会影响收集数据的能力，例如，如果试验受试者无法访问临床研究中心进行终点评估。本指南概述了在受COVID-19影响的试验中对主要和关键次要终点进行统计学分析的考量因素，以帮助确保试验能够提供可解释的结果，并对不确定性进行正确的统计量化。

该政策预期仅在美国卫生与公众服务部（HHS）部长于2020年1月31日宣布的与COVID-19相关的突发公共卫生事件期间有效（生效日期：2020年1月27日 ），其中包括HHS部长根据《公共卫生服务法案》（《PHS法案》）（42 U.S.C.247d(a)(2)）第319(a)(2)节所作的任何更新。

鉴于这一突发公共卫生事件，如2020年3月25日《联邦公报》（85 FR 16949）中标题为《2019年新冠病毒肺炎相关指南文件的提供流程》的通知（可登录以下网址获取：https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-25/pdf/2020-06222.pdf）所述，本指南的实施未事先征求公众意见，因为

FDA已确定公众既往参与本指南的实施不可行或不适当（参见《联邦食品、药品和化妆品法案》（21 U.S.C.371(h)(1)(C))和21 CFR 10.115(g)(2)）第701(h)(1)(C)节）。本指南文件正在立即实施，但根据机构的良好指导实践，仍需征求意见。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 背景**

目前，一种新型冠状病毒引发了呼吸道疾病的爆发。该病毒被命名为“严重急性呼吸综合征冠状病毒2”（SARS-CoV-2），其引起的疾病被命名为“2019年新冠病毒肺炎”（COVID-19）。2020年1月31日，HHS发布了与COVID-19有关的突发公共卫生事件声明，并动员了HHS的运营部门。1此外，总统于2020年3月13日宣布全国进入紧急状态，以应对COVID-19。2

FDA发布的指南概述了COVID-19突发公共卫生事件3期间开展医疗产品临床试验的一般考量因素（《执行指南》）。4《执行指南》指出，试验受试者的安全至关重要，并提供了可能帮助申请方减轻COVID-19突发公共卫生事件对实现试验目标的影响的建议，包括与记录方案偏离和终点评估方法相关的建议。本指南阐述了可能影响试验中主要或关键次要终点分析和解释的试验开展拟议变更的统计学考量因素。FDA建议申请方在考虑可能影响此类终点分析和解释的方案变更和统计学分析计划变更时咨询相关FDA审查部门。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 美国卫生与公众服务部部长Alex M. Azar确定发生了突发公共卫生事件（2020年1月31日发布，2020年4月21日更新），*可登录以下网址获取：*https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/default.aspx。

2 关于宣布新型冠状病毒肺炎（COVID-19）爆发的全国性紧急情况公告（2020年3月13日），*可登录以下网址获取：*https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/proclamation-declaring-national-emergency-concerning-novel-coronavirus-disease-covid-19-outbreak/。

3 面向行业、研究者和机构审查委员会的指南，*FDA关于在COVID-19突发公共卫生事件期间进行医疗产品临床试验的指南*（2020年3月）。我们会定期更新指南。关于最新版指南，请查看FDA网页上标题为《面向行业、FDA工作人员及其他利益相关方的COVID-19相关指南文件》的指南（*可登录以下网址获取：*https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/covid-19-related-guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders），以及FDA网页上标题为《FDA指南文件搜索》的指南（*可登录以下网址获取：*https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents）。

4 尽管兽药中心（CVM）未加入《执行指南》，但其发布了单独的指南，解释了如何将《执行指南》中的原则应用于COVID-19突发公共卫生事件期间的动物药品临床试验。参见面向行业的CVM指南#270，《支持COVID-19突发公共卫生事件期间新动物药品开发的研究开展和审查指南》（2020年4月），*可登录以下网址获取：*https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19- related-guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders。

**III. 讨论**

**A. 试验完整性**

* 在优先考虑试验受试者安全的同时，申请方还应积极计划应对COVID-19对实现试验目标能力的影响。对确定的主要或关键次要终点的修改通常需要提供方案修正案或研究用器械豁免（IDE）补充材料。5在锁定数据库并对非盲中期分析进行任何修改之前，对主要或关键次要终点分析进行修改，应反映在更新的统计学分析计划中。
* 在考虑修改试验以应对COVID-19的影响时，申请方不应根据可能会在解释试验结果时引入偏倚的数据提议任何试验修改。一般而言，对于设盲试验，基于揭示治疗效果大小的信息或治疗组提供的信息的修改可能会引入偏倚。例如，根据通过既往中期分析对治疗组之间治疗差异的了解，在计划持续时间之前停止试验可能会因此接近随机高治疗估计值的试验而引入偏倚。直方图和Kaplan-Meier图可能提示治疗效果信息，应避免使用。但是，在试验完整性得到适当保障的情况下（例如使用数据监测委员会），出于受试者安全的考虑，可根据非盲数据停止试验。
* 在修改试验以应对COVID-19的影响时，需要考虑的适当受试者数据包括各治疗组汇总的总结，包括有关数据缺失、受试者治疗中止或中断、受试者退出试验以及终点的信息。考虑修改试验时，可能适合采用非特定个体受试者的信息，例如有关研究中心关闭和研究产品供应中断的信息。

**B. 试验缓解措施和分析策略**

为应对COVID-19对评价试验主要和关键次要终点的影响，FDA提供了以下几种设计和分析策略的考量因素。可能需要多种策略来充分应对COVID-19的影响。应与相关FDA审查部门就此类设计和分析策略展开讨论。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

5 21 CFR 312.30和812.35.

（1） 如《执行指南》中所述，重要的是要在受试者级别获取特定信息，描述与COVID-19有关的基线后事件的背景和/或原因，如中断治疗、退出试验、应用替代或抢救治疗、确定错过终点以及采用替代终点确定方法。将该信息纳入分析策略可能有所帮助，可应对潜在偏倚或用于执行与COVID-19的影响相关的灵敏度分析。

（2） 对于考虑停止试验并执行最终分析的申请方而言，一个主要考量因素是样本量较小或随访时间比预期短导致统计功效降低。对于设盲试验，可进行设盲效力评估，以估计改良研究的效力。该评估可采用试验完成部分各治疗组的实际事件合并发生率或各治疗组观察到的变异性合并发生率。

（3） 提前停止试验或在开展试验时增加中期分析可能会影响统计学推断（例如p值、置信区间）。如上所述，对试验的任何修改（包括最初计划的分析）均不应以揭示治疗效果信息的数据为依据。

（a） 如果开展试验前未进行中期分析并且试验提前停止，则采用最初计划的统计学分析可能适合于统计学推断。由于信息减少（例如终点事件减少），实际结果的统计学显著性可能较低，或具有比试验设计更宽的置信区间。

（b） 如果开展试验前未进行中期分析，则添加中期分析计划是可行的。

（c） 对于前瞻性规定中期分析计划的试验，可提前停止试验，或者增加或修改中期分析，但仍保持对1类错误的控制。

（4） 在COVID-19的影响过去之后，申请方可考虑在原计划入组人数的基础上视情况予以增加，以克服COVID-19影响造成的信息丢失。同样，对于事件驱动的试验，申请方可考虑延长随访时间，以获得更多事件。申请方应进行灵敏度分析，检查最初入组的受试者与其他受试者之间基线特征和基线后事件（包括终点和不良事件）的差异，以了解招募变化的影响，包括招募地点和招募时间的变化。

（5） 申请方应考虑如何对未确定终点或研究产品因COVID-19而中断的受试者数据进行分析。

（a） 对于因COVID-19而关闭一段时间的研究中心的试验，该时间段内未确定的终点不一定与治疗分配或受试者特征和结局相关。在这种情况下，关闭研究中心的所有通过研究中确定终点的受试者，应被排除在外，以避免结果偏倚。但是，为了避免采用该方法时造成偏倚，重要的是将关闭研究中心中所有计划确定终点的受试者排除在外（无论其先前是否已退出）—例如，不应插补如果此类受试者仍在试验中，会受到COVID-19影响的终点确定的值。对于该方法，排除受试者不应采用基线后受试者信息，应仅采用随机分组相关信息。例如，所有可能受到影响的受试者可通过研究中心地点以及与研究中心关闭期间的终点确定相关的随机分组日期予以识别。如果大量受试者受到影响，该策略可能导致大量信息丢失，可考虑采用替代终点确定方法和定义（参见下文第（6）项）或者可能增加试验的入组人数（参见上文第（4）项），以维持统计功效。

（b） 同样，如果某一研究中心关闭一段时间会对受试者的试验指定治疗产生重大影响，从而不太可能观察到任何治疗效果，则排除该时间段内受到影响的受试者可能是合理的。例如，如果近期随机分组的受试者无法在研究产品的假设效果仅在持续治疗后显现的长时间内获得试验指定治疗，则将所有可能受到影响的受试者排除在分析之外可能是合理的。同样，排除受试者的决定不应采用基线后受试者信息（例如治疗时间），而应采用基线信息（例如研究中心地点和随机日期）。此类决定不应基于揭示治疗信息的数据，应与FDA审查部门就此展开讨论。

（c） 应对缺失信息的其他行之有效的方法依赖于采用基线和基线后可用的受试者信息，包括COVID-19相关信息（参见上文第（1）项）。

（6） 可能需要修改试验终点的定义和确定，以应对COVID-19对试验完整性的影响，应与相关FDA审查部门就此展开讨论。一些潜在的修改包括：

（a） 采用替代确定方法，例如用远程确定取代基于性能结局的面对面终点确定或基于访谈的临床医生报告结局（参见《执行指南》附录中的问题Q12）。

（b） 扩展方案定义的时间窗，以执行终点确定或使用较早或较晚计划的确定。

（c） 对于复合终点，纳入额外和临床相关的组成部分或剔除无法确定的组成部分。

（d） 对于基于连续或定序测量的二元终点，使用连续或定序测量作为终点。

应在灵敏度分析中仔细评价改变方法或改变时间导致的终点定义或确定的任何变化的影响。特别是，应探讨在确定在试验组之间或具有不同基线特征的受试者之间的任何差异。例如，应通过终点确定的方法和时间对灵敏度分析进行分层。

