

# 以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研究 指导原则

## 目录

一、背景.....	1
二、以患者需求确定研发立项 .....	1
(一) 以患者需求为导向 .....	3
1. 加强机制研究.....	3
2. 提高精准化治疗.....	3
3. 关注治疗需求的动态变化.....	4
4. 不断改善药物安全性.....	5
5. 改善治疗体验和便利性.....	6
(二) 倾听患者声音 .....	6
三、体现患者需求的临床试验设计.....	7
(一) 探索研究阶段.....	7
1. 关注安全性风险.....	7
2. 早期临床试验.....	8
3. 概念验证.....	10
4. 研发决策的制定.....	13
5. 特殊人群用药相关问题.....	14
(二) 关键研究阶段.....	17
1. 选择合适的试验设计.....	17
2. 人群代表性.....	20
3. 临床终点的选择.....	21
4. 预设合理的期中分析.....	24

(三) 减少受试者负担.....	24
四、总结.....	26
五、参考文献.....	26

## 一、背景

药物上市的根本目的是解决患者的需求。药物研发应该以患者需求为核心，以临床价值为导向已经成为普遍共识。国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）在 2020 年 11 月通过了以患者为核心的药物研发（Patient Focused Drug Development, PFDD）议题文件（Reflection Papers），并在 2020 年 12 月 7 日至 2021 年 3 月 7 日期间，公开征求意见，计划制定指南，以指导在临床试验中选择、修改或开发可以反映临床意义和价值的临床结局评估（Clinical Outcome Assessments, COAs），以及如何收集、分析、报告患者反馈信息，如何应用定性或定量工具等等，从而通过结合患者经验，确定在哪些关键领域纳入患者的观点可以提高药物研发的质量和效率，更好地为药物开发和监管决策提供信息<sup>[1]</sup>。

2017 年美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）发布了以患者为核心的药物研发指导原则的制定计划，共计划发布四项指南，旨在促进和使用科学方法，收集和使用有意义的患者反馈，以便更好地为医疗产品开发和监管决策提供信息<sup>[2-4]</sup>。上述指导原则、议题都主要围绕或计划围绕患者反馈信息的收集、分析的方法学和工具开发开展。

目前我国抗肿瘤药物研发处于快速发展阶段；新的治疗手段进一步延长了肿瘤患者的生存期，恶性肿瘤呈现慢病化趋势，这使得肿瘤患者对于药物的安全性、治疗体验和生存质量，以及肿瘤受试者在临床试验中的体验都有了更高的期望。新药研发应该以为患者提供更优（更有效、更安全或更便利等）的治疗选择作为最高目标。以患者为核心的抗肿瘤药物研发的理念，不仅仅体现在对患者的需求、反馈信息的收集、分析方法学的完善，而是从确定研发方向，到开展临床试验，都应该贯彻以临床需求为导向的理念，开展以患者为核心的药物研发，从而实现新药研发的根本价值——解决临床需求，实现患者获益的最大化。

因此，本指导原则将从患者需求的角度出发，对抗肿瘤药物的临床研发提出建议，以期指导申请人在研发过程中，落实以临床价值为导向，以患者为核心的研发理念；为促进抗肿瘤药科学有序地开发，提供参考。本指导原则不包含对于具体方法学的讨论。后续，我国也将参与 ICH 相关议题和指南的讨论和制修订工作，指导研究和开发药物研发过程中与患者评估有关的工具和方法学。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施临床试验时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（good clinical

practice, GCP)、ICH 和其他国内已发布的相关指导原则。

## **二、以患者需求确定研发立项**

立项是药物研发的起点，合理的立项是药物上市的前提。新药研发的核心目标是满足患者的治疗需求，因此应该充分了解患者的需求，并以此引导药物研发。

目前大多数肿瘤仍无法治愈，对于肿瘤患者，依然存在着极大的未满足的治疗需求。鼓励申请人从以下方面（包括但不限于）开展研究和思考，发现患者需求，确定研发立项。

### **（一）以患者需求为导向**

#### **1. 加强机制研究**

基础研究和药物作用机制创新，是推进药物研发的根本动力。恶性肿瘤的致病机制复杂，存在许多研究空间，因此在药物研发伊始，应该加强肿瘤发生、发展机制方面的基础研究，同时加强药物作用机制的研究，通过突破与创新，优化药物设计，开发新的治疗方法，不断满足肿瘤患者的治疗需求。

#### **2. 提高精准化治疗**

随着生物技术在医学领域的快速发展，以及对肿瘤发病机制研究的不断深入，肿瘤的诊断与治疗已向精准医学转化。在抗肿瘤药物研发过程中，应该关注并且持续改进患者与治疗药物的匹配程度，不断提升抗肿瘤治疗的精准性，使肿瘤患者能接受到更为适合自己的治疗药物。

此外，为了提高疗效，积极探索不同形式的联合用药方案，也是抗肿瘤药物研发的必然方向。例如免疫治疗用于晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）一线治疗，业已出现免疫治疗单药、免疫治疗联合化疗、免疫治疗联合化疗和抗血管靶向治疗、不同免疫治疗相联合等多种组合。然而，并非所有患者都会从联合治疗中获益，不同患者人群可能适合不同的方案，此时对于具有不同生物学特征的同组疾病患者人群，应根据疾病的生物学特征和药物的作用机制，选择合适的联合方案；否则，就可能会使一部分患者得不到有效治疗，而另一部分患者增加了更多的安全性风险。抗肿瘤联合用药在研发之初，就应分析评估是否所有患者都适合联合用药；哪些患者需要某种特定的联合用药治疗；应该根据不同患者的不同需求，合理地进行抗肿瘤药物联合用药的开发。

### 3. 关注治疗需求的动态变化

随着新药的不断涌现，肿瘤患者的治疗需求始终处于动态变化中，因此，应该时刻关注患者治疗需求的变化，不断发掘肿瘤患者未满足的临床需求。

首先，随着靶向治疗的发展，抗肿瘤治疗越来越精准，抗肿瘤药物治疗的有效性也逐步提高。例如，抗 PD-1 单克隆抗体治疗难治复发经典型霍奇金淋巴瘤（classic Hodgkin's Lymphoma, cHL）的客观缓解率最高已可达 80%-90%；然而

即使在如此高的缓解率下，仍有部分患者未能得到有效治疗，对于这一部分患者而言，治疗的需求更高，更应予以关注。

其次，为了提高研发效率，在有些药物临床试验中，会利用某些预后性生物标志物，或预测性生物标志物筛选富集人群。然而，选择在富集人群中开展研究并不意味着其他患者人群无法从该治疗中获益，因此在富集人群中的临床试验获得成功后，应该积极关注在其他人群中的进一步开发。

再次，肿瘤耐药是抗肿瘤治疗与新药研发中所面临的一大挑战。晚期肿瘤患者一旦发生耐药，可能又将陷入无药可治的境地，因此应该关注耐药患者的需求，寻找新一代克服肿瘤耐药的抗肿瘤新药，或可以克服耐药的抗肿瘤药物组合。

#### 4. 不断改善药物安全性

恶性肿瘤作为致死性疾病，在其治疗药物的研发过程中，通常可能更加关注疗效的提高，而对不良反应的容忍度较高；长期用药安全性也易被忽视。

然而，不良反应不仅会影响患者的治疗依从性、增加其治疗负担、影响其生活质量，同时，还可能由于患者无法耐受药物的不良反应，导致药物减量或治疗终止，影响患者的最终疗效，或者使患者失去治疗机会。随着肿瘤患者生存时间延长，恶性肿瘤逐步呈现出慢性病特征，许多抗肿瘤药物需要长期应用，其长期用药安全性就变得越来越重要。

在抗肿瘤药物的研发中，应该关注肿瘤患者对用药安全

性，特别是对长期用药安全性日益提高的需求和期待，将提高和不断改善抗肿瘤药物的安全性，以及提高和改善安全性的管理、监测、预防等措施，作为重要的研发方向。

## 5. 改善治疗体验和便利性

在提高疗效的基础上，肿瘤患者对治疗体验、治疗的便利性的要求也越来越高。

改良给药途径是重要改良方式之一。比如，开发皮下制剂、口服制剂，将改善患者治疗的便利性；开发长效制剂，减少给药频次，可有助于减少患者治疗负担，提高治疗依从性。

改良型新药的研发，可以参考《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》<sup>[5]</sup>。需要注意的是，无论采用何种改良方式，都应该确保患者的用药安全，并且尽可能顺应患者一般的治疗习惯，切实符合患者的便利性。在对给药频次进行改良时，建议选择符合患者用药记忆规律和习惯的给药频次，特别是患者可以在家中自行进行治疗时（如口服，皮下注射），更需予以关注。

## （二）倾听患者声音

对于药物疗效和治疗评价，通常是由研究者、评估机构和监管机构等第三方从外部视角进行评价；然而对于疾病所带来的生理、心理和个人生活的影响，患者的偏好，对治疗的预期和需求，以及治疗所带来的改善或负担，只有患者本

人具有最直接的感受；这些信息以往是医务人员/研究者、申请人/医药企业和监管机构不全了解或容易忽视的。

了解患者的需求，还应回归患者群体，主动倾听患者的声音；因此，鼓励申请人在研发伊始，开展相关调研工作；鼓励开展患者访谈，了解患者需求。例如，收集患者对疾病、对治疗的期望；疾病的症状、体征，对机体功能的影响、对日常生活的影响；现有治疗所产生的疗效、不良反应和相应负担；对于疾病或治疗可能带来的潜在影响或结局；以及患者对获益风险的评价等。

对患者信息和需求的收集，可以采用访谈、调查问卷等多种形式<sup>[4]</sup>，但应注意受访人群的代表性，是否与未来产品研发的目标人群相匹配；同时，特别应关注和尊重患者的隐私保护。

总之，鼓励申请人在进一步提高抗肿瘤药物有效性、改善安全性的基础上，深入挖掘、了解患者的需求，引导药物研发方向。在明确了研发方向和立项后，后续的研究设计均应该围绕研发立项开展。

### **三、体现患者需求的临床试验设计**

#### **（一）探索研究阶段**

##### **1. 关注安全性风险**

创新药的早期探索研究，特别是首次人体试验（first in human, FIH）通常风险较高，且存在较高的不可预知性，因

此在临床试验中，受试者的安全性始终是首要关注的事项和重要的评价内容；应该始终把受试者安全放在第一位，保持识别风险的警惕性。

## 2. 早期临床试验

### 2.1 灵活的试验设计

在早期研究阶段，鼓励采用灵活的试验设计，以期有效地加快抗肿瘤药物的临床开发，达到及早满足肿瘤患者对有效治疗需求的目的。例如，可以采用多重扩展队列试验设计，在研究中同时入组多个患者队列，在不同瘤种、不同人群（例如，儿童或老年患者或器官功能损伤患者）中评估药物安全合理的剂量，或同时对多个剂量或给药方案进行评估。

对于晚期肿瘤患者而言，参与临床试验本身就是治疗手段之一，因此科学灵活的试验设计，将有助于受试者更快地接受到有效治疗。例如，在早期研究阶段采用适应性设计（adaptive design, AD），根据试验中已经积累的信息，适时动态调整试验设计，将有助于以较快的速度对药物的疗效和安全性做出科学的分析和判断，尽可能快地将受试者分配到安全有效的剂量组，使受试者最大程度获益。

早期研究设计并不限于上述举例，鼓励申请人积极与监管机构沟通，尝试和探索更高效的临床试验设计。

### 2.2 选择合适的受试者

健康受试者是较为理想的均质性人群。出于对抗肿瘤药物毒性的担忧，抗肿瘤药物的首次人体试验通常不选择健康人群，而是选择充分治疗后，已经没有标准治疗可供选择的末线肿瘤患者。对于参与研究的肿瘤患者，临床试验即是重要的治疗手段，为了使肿瘤患者在临床试验中更有可能获得潜在治疗，推荐 **FIH** 试验首先在非临床研究中已经观察到对试验药物具有治疗应答的瘤种中进行。

对于靶点非常明确的药物，如果机制研究、非临床研究或同靶点药物研究已经显示，此类药物对于不存在该靶点的人群预期无效，则建议在早期研究中，仅入组存在该靶点的患者，同时关注伴随诊断的开发；在未获得疗效信号的情况下，暂不建议入组不存在该靶点的患者。

预期对健康受试者安全性影响较小、且不具有遗传毒性的抗肿瘤药物，例如激素类药物、对健康受试者不太可能有毒性的药物，或在评价靶向效应机制时，**FIH** 试验也可以在健康受试者中开展。健康受试者的研究一般可提供药代动力学和一定的安全性信息，有利于肿瘤患者在后续参与临床试验时，接受到更为接近于目标给药方案的治疗，减少肿瘤患者的无效暴露。

### 2.3 剂量探索方式

对于首次人体试验的起始剂量的选择，应参考 ICH 相关指导原则及非临床研究相关技术要求<sup>[6]</sup>。

临床试验是肿瘤患者重要的治疗手段。然而早期临床试验阶段，主要目的是对药物的耐受性、药代动力学和药效动力学进行初步研究，为后期研究中给药方案的设计提供数据支持。在早期研究阶段，特别是在剂量递增阶段，患者往往无法接受到充分、有效的治疗。因此，应该尽可能减少受试者的无效暴露。

例如，传统的 3+3 设计是抗肿瘤药早期研究中常采用的剂量爬坡方式；为了减少无效暴露，在安全可控的前提下，可以在较低剂量水平采用加速滴定的方式；除此之外，还可以采用基于模型的设计和一些新兴的模型辅助方法<sup>[7]</sup>。在初步明确 II 期推荐剂量（Recommend phase II dose, RP2D），或确保较高剂量安全性时，在预判受试者可耐受的前提下，可以将早期接受低剂量治疗的受试者，调整接受 RP2D 剂量，或安全的高剂量治疗。

总之，无论选择何种剂量探索方式，都应该在临床试验中，既要保障受试者的安全性，同时兼顾最大限度地保障患者的疗效获益。

### 3. 概念验证

概念验证（proof of concept, POC）是指验证候选药物的药理效应可以转化成临床获益，一般在早期临床研究阶段完成对药物的概念验证。概念验证阶段将确定药物的目标治疗人群和推荐剂量。鼓励用尽可能少的受试者达到概念验证研

究的目的。

### 3.1 精准定位目标人群

由于受试者的病理生理学特点和药物作用机制的复杂性，不同受试者的药物治疗效果不尽相同，有些患者可能并不适合采用试验药物治疗。在没有对患者进行筛选和区分的情况下，虽然有时通过较大的样本量，花费较长的时间可以完成临床试验，并达到预设的临床终点，然而这种研发策略，不仅仅耗费临床资源和时间，最重要的是，由于人群定位不精准，在临床试验中，有可能纳入实际上并不适合采用该试验药物治疗的患者；在药物上市后，也由于无法精准定位人群，而使部分患者错失最佳治疗选择。

通过早期探索研究确定合适的目标人群，是实现抗肿瘤药物精准治疗的基础；只有提高目标人群的精准度，才能确保药物上市后，目标患者人群接受的是合理有效的治疗。

采用富集策略，是提高目标人群精准度的方式之一。“富集策略”，即通过筛选，在最有可能获益的受试者中开展临床试验。对于受试者而言，富集策略能使入组患者最大可能地从试验药物中获益；也可以最大限度地提高药物上市后，治疗人群的精准性；使最合适的患者接受最合适的治疗。

需关注的是，“富集策略”是在对疾病的科学认知的基础上实施的开发策略。对于肿瘤而言，发病机制非常复杂，对其科学研究至今仍然有限，因此在未被富集的人群中，并不

代表该治疗药物绝对无效；采用富集策略，精准人群定位的同时，应兼顾其他未能被“富集”人群的治疗需求，在富集人群中的临床试验成功后，应基于科学开展临床试验，合理地扩大治疗人群范围。

此外，在药物开发过程中，还需要关注试验人群是否可以代表相应瘤种高发人群的治疗需求。例如急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL），在儿童或青少年人群中发病率更高，因此，在开发以 ALL 为目标适应症的产品时，应及早关注高发人群的研究，并适时在临床试验中，入组儿童和青少年患者。

### 3.2 合理剂量的确定

给药剂量通常可以根据药效学特征、药代动力学特征、剂量-暴露量-效应（安全性/疗效）关系进行确定。鼓励采用科学工具，用尽可能少的肿瘤受试者完成研究目的，最大限度地降低肿瘤患者接受无效剂量、非充足剂量治疗的可能性。

例如，药物模型是从患者角度制定合理剂量的重要基础，可采用模型引导的药物开发（model-informed drug development, MIDD），在早期研究阶段积极收集相关数据，通过有限的临床数据，采用数学方法，基于统计学原理，通过模型模拟对生理学、药理学以及疾病过程等信息进行整合和定量分析，充分利用群体药代动力学模型、药代动力学/药效动力学模型、群体药效动力学模型、暴露-效应关系模型等

[8], 确定合理的用法用量。

### 3.3 联合用药析因

联合用药析因分析也是概念验证的一部分。合理的联合治疗可以为肿瘤患者带来更好的治疗选择，但是不恰当的联合开发将徒增受试者安全性风险。联合治疗的核心评价点是联合用药的合理性，疗效析因是联合开发评价的核心要素。

在早期探索性试验中，应该特别关注联合治疗是否可协同增效，选择确实可为患者带来临床获益的联合方案进行开发；避免盲目地开展联合用药研究，尽量减少患者暴露于风险获益不确定的联合治疗中。

## 4. 研发决策的制定

新药研发的失败率较高；但是对于肿瘤受试者而言，临床试验本身是治疗手段之一，如药物本身并无预期疗效，可能使患者错失接受有效治疗的机会，因此在抗肿瘤药物研发中，应对试验药物“试错”的概率予以积极控制。

早期研究的目的之一是淘汰一些有效性低或不良反应高的药物、不合适的瘤种或用药剂量、方案，以避免更多的患者接受无效治疗，因此有必要在方案中事先规定试验中止标准，及早发现信号，做出继续研发或终止研发的决策。如果药物在早期临床试验中对某种肿瘤没有达到期望的效果（如抗肿瘤活性太低和/或毒性太高），则应及时做出判断，停止继续入选患者，或终止该药物的研发。

研发决策还需顺应动态变化的临床需求，及时终止不再具有临床价值的药物研发，或改变研发策略。

## 5. 特殊人群用药相关问题

### 5.1 儿童用药

儿童肿瘤是当前急需攻克的医疗难题之一，儿童肿瘤患者治疗需求迫切，因此鼓励申请人积极研发儿童抗肿瘤药物。

对于儿童与成人共患肿瘤，特别是一些在儿童发病率较成人更高的瘤种或亚型（如急性淋巴细胞白血病），考虑到疾病危重，临床上存在迫切的治疗需求，可在成人人群中获得初步数据并显示有效性信号后，及早开展儿童人群药物临床试验。

对于儿童特有的肿瘤，鼓励在成人获得初步安全耐受性数据和药代动力学/药效动力学相关数据后，合理地使用科学工具，利用成人数据建立 PK-PD 关系，开发相关模型，以支持儿童患者临床试验设计和儿童用法用量的合理性。

对于已上市产品，特别是治疗儿童与成人共患瘤种的药物，鼓励研发单位，积极开展儿童人群临床试验，探索儿童用法用量，获得产品在儿童人群中的安全有效性证据；或采用真实世界研究<sup>[9]</sup>，以及儿童适应症外推等策略<sup>[10, 11]</sup>，及时地合理扩展已上市产品的儿童适应症。

此外，鼓励研发单位开发针对儿童的剂型，尤其是低龄儿童，需考虑其吞咽能力及口味等。

总之，在儿童抗肿瘤药物的研发过程中，应该充分借鉴成人的相关研究数据，以确保研究设计科学合理；应该尽可能利用科学工具，减少儿童受试者暴露；应该降低儿童受试者的负担和痛苦，特别是尽量减少有创性操作，例如，通过群体药代动力学的研究方法，采用稀疏采血，而非密集采样的方式，获得可靠的 PK 数据<sup>[12]</sup>。

## 5.2 老年人群

老年人通常基础疾病较多，耐受性较差，因此在关键研究中，往往将高龄患者进行排除。然而部分肿瘤（如多发性骨髓瘤）往往是老年人高发，而且随着肿瘤的慢病化，高龄肿瘤患者也逐渐增多，老年患者相关数据的缺失将限制其临床治疗，存在潜在的安全性风险<sup>[13]</sup>。因此，在抗肿瘤药物研发过程中，应该关注老年人群用药，特别是在老年高发的瘤种，更加需要关注老年人用药安全，及早开展相关研究。考虑到老年人肝肾功能的退化，建议研发单位在对其所开发的药物在肝功能/肾功能对 PK 的影响有所掌握的前提下，进行老年人群用药的临床开发，确保老年人群的安全性。

在开发治疗老年患者高发瘤种的抗肿瘤药物时，应关注所研发药物在老年患者中用药的可接受性，包括而限于给药途径、剂型、药物的可吞咽性、口感/口味、老年患者的感知能力（例如，患者服用前是否可辨别了解产品颜色、尺寸、形状、粘度）等等，这些对患者的依从性和用药安全均有影

响。

### 5.3 其他特殊人群

临床实践中，患者的情况往往较临床试验中受试者更为多样、复杂；在临床试验中被排除的人群，在临床中也有治疗需求，因此开展必要的特殊人群研究不可或缺。其中伴有肝功能损害、肾功能损害的患者最受关注。肝脏是药物体内代谢的重要器官，因此肝功能损害可能会对药物的经肝代谢和排泄产生影响。对于伴有肾功能损害的患者，其肾脏分泌或排泄功能降低，均会对药物 PK 特征产生影响。

在药物研发过程中，需要充分分析人群的特殊状态对药物药代动力学、药效学和安全性的影响，必要时开展相关临床药理学研究，以满足临床上特殊人群用药需求<sup>[12]</sup>。特别是对于肿瘤本身常会导致相关脏器功能损害时，应该更早地启动特殊人群研究，否则可能无法满足代表性人群的用药需求。例如，我国肝癌患者多数存在乙型肝炎病毒感染和相关的基础肝病背景，因此更容易合并肝功能不全，对于治疗肝癌的药物，如果缺乏肝功能异常人群的临床试验数据，那么上市后可能将无法满足不同肝功能不全的肝癌患者的治疗需求。

再如，伴有单克隆免疫球蛋白（monoclonal immunoglobulin, MIg）升高的血液系统恶性疾病（如华氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤），因单克隆免疫球蛋白可引起多种形式的肾脏损伤而使患者伴有不同程度的肾脏功能不全

[14]，此时，就需要及早在肾功能不全患者中开展临床试验。

## 5.4 药物相互作用研究

对于肿瘤患者而言，可能需要接受抗肿瘤药物的联合用药治疗，也可能因为肿瘤自身导致的并发症或患者本身的其他基础疾病，需要合并使用其他治疗药物；特别是在老年患者，常常同时患有多种慢性疾病，临床中普遍存在多类药物同时服用的情况，因此，应关注及时开展药物相互作用研究[12]，以便在药物上市后，为临床实践中患者用药提供安全有效的指导。

### （二） 关键研究阶段

#### 1. 选择合适的试验设计

##### 1.1 随机对照试验

随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）能够最大程度地避免试验设计及实施中可能出现的各种偏倚，平衡混杂因素，提高统计学检验的有效性，因此是理想的药物临床试验设计，也是证明药物疗效的“金标准”。一项体现患者需求的随机对照试验，应关注以下问题：

#### （1） 对照药的选择

在对照试验中，根据需要，可以选择阳性对照药、安慰剂或最佳支持治疗（Best Support Care, BSC）作为对照。

在干预性的临床试验中，在未撤回知情同意书的情况下，受试者须严格遵照试验方案接受治疗，而无法自由选择治疗

药物/方案，因此应该尽量为受试者提供临床实践中被广泛应用的最佳治疗方式/药物，而不应该为了提高临床试验成功率和试验效率，选择安全性和/或有效性不确定，或已被更优的药物所替代的治疗手段。另一方面，对照药是体现新药临床价值的基础。当选择非最优的治疗作为对照时，即使临床试验达到预设研究目标，也无法说明试验药物可以满足临床中患者的实际需要，或无法证明该药物对患者的价值。

因此，在选择对照药时，既要关注临床试验中受试者权益的保障，还要关注药物上市后，广大患者群体权益的保障。当选择阳性药作为对照时，应该关注阳性对照药是否反映和代表了临床实践中目标患者的最佳治疗选择；当计划选择安慰剂或最佳支持治疗（best support care, BSC）作为对照药时，则应该确定该适应症在临床中确无标准治疗；当有 BSC 时，则应优选 BSC 作为对照，而非安慰剂。

## （2）样本量比例

在平行或交叉的随机对照试验设计中，试验组与对照组样本量比例也是需要关注的问题；试验组与对照组的样本量可以相等也可以不等，一般是试验组例数多于或等于对照组。在总样本量固定时，对比各组间样本量相等的情况下，统计效能最高，也更利于安全性的评价。

对于受试者而言，样本量比例将影响其被分配到试验组或对照组的概率，因此在设置样本量比例时，兼顾科学性和

试验效率的同时，应该充分考虑对受试者疗效的维护。在尚无充足证据表明试验药物显著优于安慰剂/阳性对照药时，可采用 1:1 的设计；而如果早期临床试验已经显示出试验药物优于安慰剂/阳性对照药，为了使更多患者接受到潜在的更优治疗，可以考虑用 2:1 的分配比例。

## 1.2 单臂临床试验

单臂试验是指在临床试验设计时，不设立平行对照组，并采用开放设计，不涉及随机与盲法的一种临床试验设计。这些特征一方面加速了临床试验的进程，显著缩短了药物的上市时间，使晚期恶性肿瘤患者可以更快地获得治疗药物，但同时也导致了单臂临床试验本身的不确定性。因此采用单臂试验支持药物上市的前提，是对患者而言，获益明显大于单臂试验不确定性所带来的风险。

对于接受过充分治疗，已无标准治疗的疾病而言，一般可采用安慰剂/BSC 作为对照，开展对照研究，以证实药物的有效性；然而晚期无药可治的肿瘤患者，生命受到疾病威胁，存在急迫的治疗需求；一旦早期数据已提示试验药物存在非常突出的疗效时，则希望入组的受试者均能接受试验治疗，得到潜在的抗肿瘤治疗机会，因此不再要求采用安慰剂/BSC 对照，可以采用单臂试验设计，以历史数据作为对照。因此，原则上，单臂试验适用于治疗严重危及生命且缺乏有效标准治疗手段的难治疾病或罕见疾病，并在早期探索性研究中初

步显示突出疗效的单药治疗。

### 1.3 真实世界研究

真实世界研究（real world study, RWS）是指针对预设的临床问题，在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据（真实世界数据）或基于这些数据衍生的汇总数据，通过分析，获得药物的使用情况及潜在获益-风险的临床证据（真实世界证据）的研究过程<sup>[15]</sup>。

相较于入排标准严苛、样本量有限的 RCT 研究，真实世界研究更接近于患者的真实疾病状态和临床实践；同时可对更广泛的患者人群进行研究分析，可以充分考察不同患者亚组的治疗获益和风险，进而获得真实世界证据以支持更精准的目标人群定位<sup>[15]</sup>。对于患者而言，真实世界研究也将大大减少参与临床试验所带来的负担。

## 2. 人群代表性

临床试验中所入组的受试者，应该尽可能接近临床实践中患者的特点和组成，使临床试验的结果和经验，可以在临床实践环境中推广应用，有效地指导临床实践中患者的用药。

肿瘤患者因疾病原因，常常一般状态功能较差，特别是晚期患者，除了肿瘤可能侵犯其他器官而造成功能障碍以外，在经历多次抗肿瘤治疗后，也往往合并有脏器功能的损伤。然而在关键临床试验中，为了尽可能确保临床试验安全、提高试验药物疗效、减少因患者自身耐受性差，或肿瘤在重要

脏器转移对预后的影响，往往会设置较为严格的入排标准，对受试者的功能状态、器官功能进行要求，并将高危人群进行排除。严格的排除标准在一定程度上可以提高受试者的安全性，但有时也会使研究人群不能完全代表或充分体现临床中实际需要治疗人群的特征。

因此，设计入排标准以及入组受试者时，在考虑受试者安全性的同时，还需兼顾受试者是否可以代表广大患者的特征。否则，临床试验中研究人群的安全耐受性与临床上实际需要治疗的广泛患者的安全耐受性特征之间可能存在明显的差异，此时临床试验结果，就无法全面地为更广泛的患者提供安全性用药指导。

如果确因安全性考虑不宜纳入高危人群（如肝功能损害、肾功能损害人群等），则应适时开展在特殊人群中的研究，以满足临床中广泛患者的治疗需求。

### 3. 临床终点的选择

在临床试验中，应该关注研究结果是否与研发立项预期一致。当以患者需求为导向确定了产品的研发立项与方向后，试验终点也应与研发立项呼应，由此才能说明试验药物确实可满足患者的需求。建议积极收集反映患者获益的临床终点信息，特别是该药物在最初立项时所预期带来的获益指标。例如，预期特定安全性较现有治疗改善的药物，应该收集相关安全性数据并与现有治疗进行比较；预期患者用药后，疼

痛感较现有治疗改善的药物，应该开展疼痛评估，并与现有治疗进行比较。本指导原则重点讨论以下两个问题：

### 3.1 替代终点

对于抗肿瘤药物，提高疗效和延长患者的生存时间仍是当下追求的主要目标，因此通常会选择可以反映生存获益的临床终点，如总生存期（overall survival, OS）。在某些瘤种中，由于生存期越来越长，还有后续治疗的影响，为了缩短临床试验时间，使药物及早上市满足更多患者的治疗需求，可能选择与生存获益相关的替代终点作为研究终点；或是在大规模对照研究中已证实试验药物治疗的 OS 获益，在桥接研究中，也可能选择与生存获益相关的替代终点，如无进展生存期（progression-free survival, PFS）、无事件生存期（event-free survival, EFS）等作为研究终点，从而提高研发效率，并使对照组患者在发生相关事件后（如发生疾病进展、复发），有机会交叉至试验组接受该治疗，从而尽可能确保受试者接受更有效的治疗。

当计划以替代终点作为主要终点时，首先应该确认和证明所采用的替代终点，与该瘤种患者的生存获益是明确相关的，避免患者延长生存时间的根本获益受损。

### 3.2 患者报告结局

肿瘤患者可能因疾病本身以及治疗相关的不良反应而存在严重的疾病负担（Burden of Disease）和症状负担，严重

影响肿瘤患者的生活质量。

患者报告结局（patient reported outcome, PRO）是直接来自于患者对自身健康状况、功能状态以及治疗感受的报告<sup>[16]</sup>，包括症状的测定，健康相关的生活质量，以及对治疗的满意度等。PRO 可以用于对慢性疾病的评价、精神类疾病的评价、缺乏客观指标的疾病评价，以及用于了解患者对治疗的总体满意度。

在肿瘤患者中收集 PRO 数据，可以提供无法从其他指标或终点中获得的临床重要信息；也可反映抗肿瘤治疗对患者的影响，捕捉传统评价指标（如 OS、PFS）无法全面反映的患者治疗体验和临床获益，以及抗肿瘤治疗对肿瘤患者生活质量的影响。鼓励申请人通过生活质量（quality of life, QoL）评估、症状评估等 PRO 工具，了解药物治疗在症状缓解和对患者生活质量方面的影响。鼓励在研发初期即考虑应用、设计和开发 PRO 工具，通过 PRO 了解患者需求，并为后续研发过程中充分、合理和科学地应用 PRO 工具打下基础。

PRO 评价方式通常包括患者自填量表或者问卷、面对面定性访谈以及电话访谈等方式，鼓励申请人引用或开发多种评估方式，如使用电子化手段记录的电子化患者报告结局（electronic patient-reported outcome, ePRO），减轻受试者在评估中的负担。

当前肿瘤药物的注册临床试验中，多将 PRO 指标作为次

要终点或探索性终点；鼓励研究单位和申请人开发、验证患者报告结局评估终点，并与监管机构讨论上述终点支持监管决策的可行性。

#### 4. 预设合理的期中分析

期中分析定义为正式完成临床试验前，根据事先制定的分析计划，对临床数据的有效性和安全性进行分析。期中分析的目的，主要在于对有关结果进行初步判断，如果安全性数据有问题，可以因安全性问题而终止试验；如有效性达到预设终点，也可以提前终止试验；在有多个组别的临床试验中，也可以提前终止无效或低效的试验组。在抗肿瘤药物的关键性试验中，宜考虑建立临床试验数据监察委员会（Data Monitoring Committee, DMC）进行期中分析<sup>[17]</sup>。

对于受试者而言，提早终止风险过高和无效/低效的试验治疗，将降低患者的安全风险，尽早结束不必要的无效/低效治疗，从而有机会接受获益风险更为明确的治疗。对于患者而言，提前终止已经达到预设优效结果的试验，可以缩短药物上市时间，及早满足患者对有效药物可及性的需求。

#### （三）减少受试者负担

临床试验的开展过程中，在确保数据质量的同时，应尽可能减轻受试者负担。对于肿瘤受试者，特别是老年或儿童受试者，出行、随访可能存在不便利；前往研究中心随访，还可能增加本身免疫功能较差的肿瘤患者发生感染的风险；

对于儿童受试者，在随访过程中，面临无法参加学习活动的困境，还可能对监护人带来误工、收入损失等额外社会经济负担；因此在研究设计时，对于随访时间和地点，应进行合理规划，既要满足必要的信息收集，同时还应该尽量减少受试者及其家庭的负担和不便。

申请人还可以考虑在临床试验设计中，加入去中心化临床试验(Decentralized Clinical Trials, DCT)的设计元素。DCT往往利用“虚拟”工具，开展远程医疗随访和监测，或使用可穿戴医疗设备远程收集数据，以及直接向患者家庭提供研究药物和材料等。DCT的远程监测和数据收集将受试者参与研究的障碍最小化，那些原本因客观不便而无法参与传统临床试验的患者，可能会有意愿参加DCT。在传统试验中代表性最不足的参与者群体，如老年人、居住在偏远地区的人以及一些少数民族受试者，也有参与临床试验的机会，临床试验结果在不同人群中的普遍性和代表性将得以增强<sup>[18]</sup>。

DCT可以减少受试者负担，增加更多样化的受试者累积，鼓励申请人探索远程访视、远程实验室评估、远程成像评估以及远程监测，鼓励探索研究中心和居家随访结合的新随访模式，鼓励尝试采用远程电子设备进行信息收集，鼓励尝试在可行的情况下，提供研究药物配送等等，提高肿瘤患者临床试验参与度和便利性，降低受试者负担，提高试验结果的代表性。考虑到临床试验操作的多样性，可能对临床试验评

估标准的统一性、数据完整性以及结果可比性等多方面带来挑战，建议申请人在临床试验的设计和实施过程中，加强与监管机构的沟通交流。

#### **四、总结**

以患者为核心的研发理念应该贯穿于药物研发的始终。从抗肿瘤药的研发立题之初，就应该以患者的需求为研发导向，在早期临床试验设计和关键临床试验设计中，鼓励利用模型引导药物研发等科学工具，鼓励采用高效的临床试验设计，预设研发决策阈值和必要的期中分析，以减少受试者的无效暴露，保障受试者的权益，同时提高研发效率；此外，还应关注人群的代表性，关注特殊人群用药开发，以期最大限度地满足临床实践中不同类型人群的安全用药需求。

抗肿瘤药物研发应该体现临床价值，而临床价值应以患者需求为导向。本指导原则旨在对于当前抗肿瘤药物研发过程中，所遇到的主要关注点进行梳理归纳，不可能涵盖和预见所有问题。鼓励申请人开拓思维，积极与监管机构进行沟通交流，在满足科学原则的前提下，开展更符合患者需求，更保障患者利益和安全，更反映药物临床价值的临床试验。未来也将根据抗肿瘤药物的发展，不断地完善和补充本指导原则。

#### **五、参考文献**

- [1]Reflection Paper on Patient-Focused Drug Development for public consultation. International Conference on Harmonization.  
<https://www.ich.org/news/reflection-paper-patient-focused-drug-development-public-consultation>.
- [2]Plan for Issuance of Patient - Focused Drug Development Guidance.Food and Drug Administration.May 2017.  
<https://www.fda.gov/media/105979/download>.
- [3]Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders. Food and Drug Administration.OCTOBER 2019.  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients-guidance-industry-food-and>.
- [4]Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input. Food and Drug Administration.June 2020.  
<https://www.fda.gov/media/139088/download>.
- [5]国家药监局药审中心关于发布《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》的通告（2020年第54号）。

<http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=6f87bd4229395c43>.

[6]ICH. Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals (S9) [S] 2009.

[7]国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则（试行）》的通告（2020年第61号）。  
<http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=a0bda034cb6c5dad>

[8]国家药监局药审中心关于发布《模型引导的药物研发技术指导原则》的通告（2020年第59号）。  
<http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=098341fe2a636c47>

[9]国家药监局药审中心关于发布《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（试行）》的通告(2020年第22号)。  
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200901104448101.html>.

[10]总局关于发布成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则的通告（2017年第79号）。  
<http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=9efb053e8786b209>.

[11]国家药监局药审中心关于发布《儿科用药临床药理学研

究技术指导原则》的通告（2020年第70号）。

<http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=e7457452a86f1dd6>.

- [12]冀希炜, 季双敏, 孟祥睿, 等.应用特殊人群的药代动力学指导药物临床试验[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(22):111-114.
- [13]李敏, 胡欣, 李可欣. 老年人体药动学研究必要性分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(23):2827-2830.
- [14]梁耀先, 燕宇, 董葆. 单克隆免疫球蛋白相关肾损害的临床病理特点及诊断思路[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(11):853-857.
- [15]国家药监局药审中心关于发布《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》的通告（2021年第27号）。
- <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=eaed86b800e8d9d9>.
- [16]Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man-The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP),European Medicines Agency, 2016.
- <https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2->

guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-  
man\_en.pdf.

[17]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).

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201016145738190.html>.

[18]Norman G . Decentralized Clinical Trials[J]. JACC: Basic to Translational Science, 2021, 6( 4):384-387.