

**单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键  
试验前临床方面沟通交流  
技术指导原则**

2020年12月

# 目录

一、背景.....	3
二、资料准备.....	4
三、沟通交流会议讨论的核心问题.....	6
1.前期安全性数据.....	6
2.剂量选择.....	6
3.单臂试验适用性.....	6
4.关键试验方案设计.....	7
5.IRC 章程.....	10
6.预期上市条件.....	10
7.其他问题.....	11
四、会后要求.....	11

## 一、背景

随着肿瘤诊疗领域中精准医学的不断进展，患者人群的定义逐步由原来的组织学分型发展到分子分型，因此，一些特定分子分型的患者人数显著少于既往由组织学分型界定的患者数量；另一方面，药物研发技术水平不断提高，越来越多的新药是根据疾病的分子病理学机制针对特定的靶点而设计，有效性显著高于传统的标准化疗。通常，单臂试验（single arm trial, SAT）设计相比随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）不仅可以减少样本量，也可缩短疗效评价时间，显著缩短临床研发时间。因此，越来越多的企业希望以单臂试验支持疗效突出药物的药品上市许可申请。

根据《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号）第十六条，申请人在药物临床试验申请前、药物临床试验过程中以及药品上市许可申请前等关键阶段，可以就重大问题与药品审评中心等专业技术机构进行沟通交流。为切实鼓励创新，保障抗肿瘤药以充分科学依据开展关键单臂试验，帮助申请人提高研发效率并与中心更高效地沟通，制定本指导原则，以期为计划以单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验（即支持药品上市许可申请的临床试验）前临床方面沟通交流提供资料准备建议和技术指导。

本指导原则适用于抗肿瘤治疗性药物，不涵盖细胞治疗和基因治疗产品。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着科学试验的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

## 二、资料准备

申请人应在申请沟通交流前准备以下资料：

1.已开展的临床试验概况。需包含详细试验设计（至少包括题目、试验人群、给药设计、样本量和试验终点等）和试验实施状态。

2.已开展的临床试验安全性和耐受性数据分析。建议包括耐受性特征（如剂量限制性毒性）、主要不良反应，重要器官毒性，以及剂量-暴露量-不良反应特征等。建议参照安全性总结报告的撰写原则，进行简要概括。

3.已开展试验所有临床药理学试验数据。建议总结本品单次及多次给药的PK特征、剂量-暴露量-效应相关性分析结果，阐明关键试验中剂量选择依据。

4.已开展试验获得的有效性数据分析。建议包括目标适应症的有效性数据，目标适应症在关键试验拟采用剂量下的有效性数据和其他有效性数据。

5.如计划依据明确的疗效预测生物标志物选择人群，需

提供已开展试验中对目标疗效预测生物标志物的概念验证试验结果；或同治疗方法（同靶点同机制等）在生物标志物选择人群中的数据等；提供针对目标疗效预测生物标志物的检测方法和/或伴随诊断开发计划。

6.目标适应症的疾病背景数据。需对国内外标准治疗疗效进行系统性回顾，提供能够反映历史治疗疗效水平的分析。

7.阐述本品在目标适应症中的潜在临床需求及优势，对采用单臂试验支持上市的可行性进行分析。

8.详细的单臂试验方案设计（如果在沟通交流时无法提供完整的试验方案，应至少包括详细的入排标准、主要疗效终点、次要终点、治疗方式、样本量和统计假设等）；以及确证性试验的初步计划。

9.独立评审委员会（independent review committee, IRC）评估章程草案（包括IRC的评估标准、评估机制和评估流程）；可提供影像评估机构的信息和该机构已评估过的注册试验项目。

10.申请人希望提供的其他资料。

申请人应在提交沟通交流前自行对资料的完整性进行评估，在资料准备完整充分的前提下，提交沟通交流申请。

### 三、沟通交流会议讨论的核心问题

#### 1.前期安全性数据

会议将基于产品自身的前期临床试验数据，关注产品是否存在严重影响临床研发的安全性问题。

#### 2.剂量选择

申请人需根据本品的前期临床试验数据，综合临床药理学试验结果，进行进行药效学指标、安全性、耐受性和有效性等多维度分析，提供关键试验拟采用剂量的合理性证据。

#### 3.单臂试验适用性

随机、盲法、平行对照试验是确证药物安全有效性的金标准，因此，如期望采用单臂试验支持加速批准上市应充分评估其可行性。应充分阐述目标适应症当前的治疗现状、历史数据的可靠性、亟待解决的临床需求，以及本品已获得的安全有效性数据，评估关键试验拟采用剂量的有效性对临床获益的预期，综合考虑。

原则上，单臂试验适用于在严重危及生命且缺乏标准治疗手段的难治疾病背景下，疗效突出的单药治疗；将重点评估疗效是否具备显著优于现有治疗的潜力，值得采用单臂试验加速研发。对于疗效突出的抗肿瘤药，申请人可自评估符合“突破性治疗药物”的条件后，参照《突破性治疗药物审评工作程序》申请认定。

由于有效性是考虑是否可以采用单臂设计的关键要素

之一，因此，重点关注本品前期有效性数据是否足以支持进入关键试验；不同适应症各具特点，因此对前期有效性数据样本量的要求有所不同；建议申请人在沟通交流时，提供目标适应症发病率情况，在发病率相对较高，患者数量相对较多的人群，例如晚期非小细胞肺癌中的 T790M 突变患者，通常要求具备 50~60 例关键试验拟采用剂量受试者的有效性证据，如果属于发病率较低的疾病类型，例如淋巴瘤中一个罕见的特定亚型，也应要求具备 20~30 例受试者的有效性证据。此外，进入关键研究前所需有效性数据的样本量，还将结合适应症目前治疗现状综合考量。将根据产品前期的数据评估其疗效是否突出，进而评价是否可以支持开展关键单臂试验。

经讨论符合进入关键单臂试验条件的抗肿瘤药，将进一步讨论如下内容。

#### 4. 关键试验方案设计

##### 4.1 人群定义

明确关键单臂试验中对于“复发/难治”受试者的定义。定义的要素通常包括：既往接受过的治疗方案、治疗线数、治疗周期数（某些恶性肿瘤还需明确既往某药物累积剂量）、疾病复发/进展时间或距离末次治疗时间（某些恶性肿瘤需注意区别早期复发和远期复发人群）。

关键单臂试验的人群定义，应体现出“充分治疗、缺乏标

准治疗手段”的特点。例如，对于复发性经典型霍奇金淋巴瘤，目前要求在复发前 12 个月内至少接受过二线化疗；距离末次治疗 12 个月以上复发的人群，仍有可能通过重新接受前一线治疗获得缓解，因此不应纳入关键单臂试验。再如，对于难治性经典型霍奇金淋巴瘤，目前要求疗程 $\geq 2$ 周期未达到部分缓解（partial response, PR），或者疗程 $\geq 4$ 周期未达完全缓解（complete response, CR），如受试者在某化疗方案经过 1 个疗程后因疗效不佳或毒性不耐受之外的原因更换方案，该治疗方案不应视作一个治疗线也不应被判定为“难治”。

如依据明确的疗效预测生物标志物选择人群，例如计划入组带有特定疗效预测生物标志物的跨瘤种受试者时，需提供目标疗效预测生物标志物的概念验证试验结果。

## 4.2 有效性

关键单臂试验的有效性评估，需关注以下要点：

终点选择：单臂试验通常选择客观缓解率（objective response rate, ORR）作为主要终点。在实体瘤中，ORR 一般由部分缓解（PR）及完全缓解（CR）构成。部分肿瘤（如血液肿瘤）可能有所不同，因此需在沟通交流中明确主要终点的具体定义。

在考虑终点指标的选择时，还应充分考虑不同类型药物的作用特点，例如免疫治疗药物在目前尚未明确生物标记物细分患者的情况下，难以获得与分子靶向药相似的高缓解



率，因此，仅考虑 ORR 和持续时间并不能充分反应有效性，还应关注药物持续作用带来的获益和风险，将 12 个月或是更长时间的生存率、持续缓解时间（duration of response, DOR）、无进展生存时间（progress free survival, PFS）等作为重要的有效性指标予以评估。

评估标准和访视计划：根据目标适应症和药物特征，选择国际上广泛采用的疗效评估标准，并在方案中予以明确。根据适应症的临床实践和产品特点制定访视和随访计划。

疗效的历史对照：根据目标适应症历史对照数据的依据，明确关键单臂试验有效性的统计假设，并与中心达成共识。

有效性分析集：单臂试验的有效性分析集应以 ITT 原则为参考；沟通交流中需明确有效性分析集的定义并达成共识。

敏感性分析要求：结合适应症和产品特征，必要时将对敏感性分析提出要求。申请人最终应对有效性结果，开展包含但不限于沟通交流中明确的敏感性分析。

### 4.3 安全性

对于采用单臂设计作为关键试验支持上市的情况，需充分考虑对安全性评价的要求。在采用单臂设计时，如按照统计学假设计算出的样本量较小，需考虑为满足安全性评价增加样本量或者启动其他研究。

## 5. IRC 章程

通常单臂试验要求以 IRC 评估的有效性作为主要疗效终点。申请人需提供 IRC 的评估标准、评估机制和评估流程，参照中心已发布的《抗肿瘤药临床试验影像终点程序标准技术指导原则》合理设计，保障评估结果的独立性、客观性和稳定性。会议将讨论 IRC 章程的科学性。

## 6. 预期上市条件

在关键性试验开展前，应对未来药品上市许可申报的条件予以明确，通常关注以下几点：

### 6.1 有效性评价

主要疗效终点的 95% 置信区间下限高于约定的历史对照疗效是支持上市申报的必要条件；将根据疾病特点和不同产品机制的特征，对有效性评价的随访时间提出要求，并以此明确递交药品上市许可申请时应具备的最低随访时间，以及审评过程中需要更新递交的数据。

### 6.2 安全性评价的暴露量要求

根据不同适应症的发病率情况，明确递交药品上市许可申请时对安全性暴露量的要求。通常情况，在拟上市及以上剂量的暴露超过 300 例患者，方能观察到药物在该适应症的常见不良反应及总体安全性特征，用于制定说明书中安全性相关内容及上市后风险控制计划；暴露人群的组成（如暴露人群是否为同一适应症人群，是否为同一种族人群等）以及

暴露人群接受的剂量（如是否要求为 RP2D 及以上剂量等），将根据不同适应症的特征具体要求，例如，治疗晚期非小细胞肺癌的药物在递交上市申请时目标剂量及以上的暴露量需具备 300 例；在一些发病率相对较低的瘤种和人群，不对暴露人群的组成和剂量作出具体要求，但通常整体暴露量仍需满足 300 例。

### 6.3 确证性试验初步计划

将讨论拟支持完全批准的确证性试验的方案设计。在本次沟通时，至少应具备初步的试验设计及实施计划。计划同步开展确证性试验的申请人，建议在本次会议时准备详细的确证性试验的方案及实施计划。

确证性试验一般采用随机对照研究设计；对于不适合开展随机对照研究作为确证性试验的情况（例如采用篮子试验设计支持跨瘤种适应症申请时），可考虑开展多个单臂试验作为确证性试验。

### 7. 其他问题

结合产品特征，对其他可能影响研发和上市的潜在问题（如是否需要伴随诊断等），予以讨论。

## 四、会后要求

申请人应在会后对会议中双方确认存在的关键科学问题及时答复（例如剂量合理性问题等），确保在时限内形成会议纪要；应在问题解决后，再开展关键性试验。双方基于

会议讨论内容和申请人会后补充回复的内容形成会议纪要。  
申请人应根据会议纪要共识开展后续试验。