

# DIA 全球论坛 | 中文版

## Global Forum

2021年8月刊

P8 浪潮涌动

### 癌症免疫治疗: 从科学概念到临床现实, 坎坷之路的成功与挑战

在首个检查点抑制剂获批后的十年中, 免疫疗法已经改变了癌症治疗的范式, 坎坷之路, 成功与挑战并存, 也必将在多方努力下, 掀起下一波癌症治疗的革新浪潮, 向精准免疫肿瘤学迈进。

P7 DIA China

### 真实世界研究可作为随机临床试验的补充

要想更好地发挥真实世界研究的作用, 必须思考和解决其固有的局限性。真实世界研究应该与随机临床试验携手共进, 从而在二者之间建立起安全的证据循环。

P12 行业调研

### COVID-19对日本制药企业在美进行的临床研究产生了哪些影响?

P16 行业调研

### 指南实施行业调查

规划和设计多区域临床试验的一般原则



# 创新引领未来，平台创造价值



近几年来，从药品审评制度改革，我国药监机构加入ICH，到每年都在变化的医保谈判策略、招采政策，以及活跃的一二级市场对新药投资的持续加码和更多优秀科技人才的归国创业，都对我国创新药的研发、审批、临床应用等产生了巨大的影响，新药上市加速，新技术、新药物、新赛道密集涌现，更多企业开始朝着创新方向转型升级，同时中国创新药企的国际化征程也日渐活跃。

DIA作为全球性的学术组织，在80多个国家和地区为从事医药研发、生产和监管人员、临床医生以及患者研发、监管等人员提供信息交流、会员网络、教育产品和专业发展机会。自上世纪九十年代与中国结缘、到十三年前进入中国以来，DIA一直在通过各种平台助力中国创新药产业的发展。DIA *Global Forum*是具有全球影响力的会员刊物，开设有主题专栏和各地资讯，及时为DIA会员提供来自全球各地的有关创新药研发、监管、使用等最新资讯和动态。此次DIA *Global Forum*中文版的推出，我们希望更多的中国读者朋友也能从这个平台上及时获取来自欧美日以及世界各地的有关新药研发、临床试验以及监管动态等方面优质内容，对自己从事的工作有所帮助，为我国新药研发和产业发展做出贡献。

希望DIA *Global Forum*中文版能最大化地汇集并释放国内外一流新药研究领域资深专家团队的智慧和价值，为我们带来全球其他地区丰富的信息、成功的经验和深刻的洞见，见证并推动中国生物医药产业的自主创新、产业升级和走向国际化。

苏岭 博士  
DIA Fellow、礼来亚洲基金风险合伙人  
DIA *Global Forum* 英文版中国总编辑

# 融入全球化，创新再出发



各位医药研发领域的读者朋友们，大家好！很高兴能够和E药经理人合作成立*Global Forum*的中文编辑部，把这本全球期刊中大家关心的内容翻译成中文版，分享给国内的朋友们阅读，以便于大家及时了解国际相关进展和热点！

DIA是国际化、多学科、中立的全球学术组织，致力于医药研发领域的知识分享，加强医药研发能力建设和催化共识，半个世纪的努力也获得了各国医药监管机构和行业的认同，在医药研发领域享有很高的声誉。

今天DIA全球会员期刊中文版的出版，希望能对中国医药研发的发展贡献力量！感谢中文编委会专家老师们的支持，在选题和内容校对方面的工作，感谢玉德未来徐晓阳董事长，E药经理人出品人谭勇和*Global Forum*中文版执行总编辑彭燊平的支持，组织翻译、以及编辑和出版内容，期待我们的合作和努力，让更多中国新药研发的人才能够和国际更多交流分享，一起融入全球化，创新再出发！

王彤焱 博士  
DIA 全球高级副总裁，中国董事总经理  
DIA *Global Forum* 中文版总编辑

# 时代会选中一批人



时代就像一辆迎面而来的大卡车把人撞倒，一整车的机会、资本、想法让站在时代路口的人应接不暇、不知所措。大多数人是兴奋的，相当数量的人是被时代这辆大卡车裹挟前行的，可能极少部分人最终成为天之骄子，然而但凡被这辆车撞到的一批人都有机会成为这个时代的英雄，这个数量是可观的，这就是时代给予芸芸众生中你我的欣喜。

从工业革命到信息革命，再到进行时的全球生物技术革命，E药经理人非常荣幸在全球趋势中与DIA携手共同推出*Global Forum*中文版，我们相信分子改变世界的力量，更加相信全球共识与合作的力量。

创新是人之魂魄，国之重器。科学家把创新兑换成分子，企业家把创新兑换成公司，投资家把创新兑换成金钱，作家把创新兑换成文字，政治家把创新兑换成国力，人类把创新兑换成梦想。

时代不缺机会，最不缺机会主义者。人也不缺机会，最不缺身处一个大时代。但人缺乏等待，时代对人的降维打击就是耐心。耐心是一切聪明才智的基石。时代在以十年为单位推进，人要成为时代英雄就必然要求与时代一样以十年为单位同频共振的规划自己的命运。这恰恰是创新所需，科学所需。

二战后的治疗革命让全球制药业进入黄金时代，七十年代开始的生物技术革命再续辉煌。而中国药物创新的春天刚刚开始。这等于历史给了我们一个信号，还送了一个窗口期，历史对我们这一代真是太过眷顾。我们的时代开始了！

药物研发是奇妙的天然与设计，壮丽的偶然与运气，是把分子送入人体的艺术，更是一次梦想成真的旅程。祝愿趋势中的你我梦想成真！祝愿*Global Forum*中文版有我的温度，你的品质！

谭勇  
E药经理人出品人  
DIA Global Forum 中文版编委



# 首刊导读



非常有幸作为DIA *Global Forum*中文版首期编委,而且可以从前七期精选文章。在浏览前七期文章时,让我难以取舍,都是好文章呀!可中文期刊的字符有限,只好忍痛割爱,尽量选择有代表性、大家可能感兴趣的文章,如有不到之处,请多多包涵。在编辑部同事推荐和帮助下,选择以下文章和大家分享。

关于真实世界数据的研究一直是近几年热门话题。怎么利用真实世界数据对支持药物研发的价值和解决其固有的局限性有不同的意见, FDA、欧盟和中国相继出台《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》。“真实世界研究可作为随机临床试验的补充”一文引发了有关真实世界数据(RWD)、真实世界证据(RWE)和随机临床试验(RCT)之间关系的讨论。

肿瘤免疫治疗无疑是近几年肿瘤治疗的突破和药物研发的聚焦点。这次和大家分享“癌症免疫治疗:从科学概念到临床现实,坎坷之路的成功与挑战”上下集,从检查点抑制剂,嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞),嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)讲述挑战,治疗选择和未来发展。值得一读。

COVID-19大流行不仅危机人们的生活健康,同时对临床试验也影响,“COVID-19对日本制药企业在美进行的临床研究产生了哪些影响?”一文通过对日本制药公司从多维度调研,反应了COVID-19对整个临床研究多方面的影响。整个调研的结果十分具有代表性,并提出了相应处理办法和建议,值得参考。

我国加入ICH后,国际多中心临床试验的规范也是一个关注的热点。行业如何看待ICH E17多区域临床试验(MRCT)指南在一些主要国际国家产生的影响?指南建议是否得到充分利用,监管机构如何看待并实施这些建议?最近一项调查研究了E17指南在七个国家的实施进展情况,“ICH E17指南实施行业调查”分享了此次调查的结果。你可以从中得到相关的答案,遵循实施ICH E17指南,对中国加入国际临床试验无疑是极大的受益。

另外附上几篇文章的摘要帮助大家了解医药行业的进展。再次感谢编辑部付出心血和劳动,为我们提供许多有价值信息。

李浩 博士  
德迈泰医药创始人、董事长  
DIA Global Forum 中文版编委

**顾问**

郭云沛 苏 岭 徐晓阳

**编委**

徐增军 杨 悦 姚 晨  
王 莉 赵 燕 李 浩  
谭 勇

**总编辑**

王彤焱

**执行总编辑**

彭燊平

**编辑部主任**

王心蕾

**翻译&编辑**

陈欣月

**美术设计**

杨 帆 龚 晏

# 目 录

- P2 **前言一：创新引领未来，平台创造价值**
- P3 **前言二：融入全球化，创新再出发**
- P4 **前言三：时代会选中一批人**
- P5 **卷首语：首刊导读**
- P7 **DIA China：真实世界研究可作为随机临床试验的补充**
- P8 **浪潮涌动：癌症免疫治疗：从科学概念到临床现实，坎坷之路的成功与挑战**  
Part 1: 癌症免疫疗法——一种新兴的、有前景的治疗选择
- P10 **浪潮涌动：癌症免疫治疗：从科学概念到临床现实，坎坷之路的成功与挑战**  
Part 2: 引领未来
- P12 **行业调研：COVID-19对日本制药企业在美进行的临床研究产生了哪些影响？**
- P16 **行业调研：ICH E17指南实施行业调查**  
规划和设计多区域临床试验的一般原则
- P21 **治疗创新与监管科学：基于肿瘤药物研发 I 期试验的安全信息，  
评估 III 期试验中的严重不良事件的可预测性**
- P23 **治疗创新与监管科学：美国食品药品监督管理局已批准的靶向抗癌药物的  
生存结局调查**

**版权声明**

本刊刊载的所有内容未经书面许可，任何人、单位不得转载、摘编或以其他方式使用。违反上述声明者，本刊将依法追究其法律责任。



2021年8月，DIA与E药经理人联合推出DIA Global Forum中文版，面向中国医药创新生态机构和相关从业人员。欲获取每月电子刊，请保存此二维码并扫码填写申请表。



**扫码订阅**

联系人：陈欣月  
电话：18516937629

# 真实世界研究可作为随机 临床试验的补充

作者: Mary Wang  
作者单位: Boehringer-Ingelheim  
授权: 本文翻译已获作者授权

目前, 临床研究和护理中经常就“大数据”的应用展开对话和交流, 就此也引发了有关真实世界数据 (RWD)、真实世界证据 (RWE) 和随机临床试验 (RCT) 之间关系的讨论。DIA China 2020 就临床研究中真实世界数据 (RWD) 的管理和应用进行了这些讨论。

## Key Takeaways

► 为了使RWE数据和证据的相关研究(也称为真实世界研究, [RWS])更好地发挥作用, 必须思考和解决其固有的局限性。

► RWS作为RCT的补充时最能发挥作用, 尤其是想要扩大研究样本量或人群时。

临床研究的作用在于开发和权衡充足的临床证据, 从而确认或否定某一研究假设。针对临床研究的这一作用, 业内(研究领域、药物发现和研发以及监管专业人员)对于使用真实世界证据来支持临床研究的这一作用的兴趣不断增长。

目前, 人们已经广泛认识到RWD和RWE在数据质量和相关的数据库结构等方面存在的局限性。例如, 最初在进行数据收集时, 收集过程并不是为研究而设计的。此外, 许多医院实际上拥有存储患者医疗保健信息的数据库, 这些数据库的结构通常因医院而异。地方政府数据倡议和大数据公司已经开始与这些机构进行连接并读取数据。

对于这些数据的管理, 目前缺乏统一的全球化

方法, 这也反映了监管科学领域也迫切需要这些问题得以解决。NMPA采取了一系列措施, 首要措施便包括了2020年1月《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》的发布。

许多真实世界数据库并非为了支持研究而建立, 而是为了整合大量类似的数据。因此, 混杂偏差和相关数据质量问题很常见, 也会有很多缺失和不完整的数据。只有熟练地收集、管理和分析才能识别这些数据中的真实证据。即使存在上述局限性, RWS和RCT研究也可以实现互补。随机对照试验是在有限的研究人群中基于随机化的方法开发药物安全性和有效性的相关证据。

在药物获批上市后, 结构合理的RWS可以识别并检查该药物在更大和更多样化的人群中的安全性和有效性, 扩展在RCT中开始的研究, 并为那些意图纳入国家医保体系的药物提供额外的安全性和有效性数据。对于有效的RWS而言, 了解具体的研究目的并围绕该目的设计研究方案至关重要。然而, RWS可以做的不仅仅是补充临床研究, 还可以在抗击COVID-19中进行流行病学及其他研究。

疫情以来, RWS使用多个数据库(“大数据”)进行研究, 例如, 追踪密切接触者的行动或旅行路线, 要求沿途的人接受医学检查; 还可以评估高烧治疗药物的销售模式, 以预测未来可能发生的疫情爆发。

RWS和RCT可以而且应该一起向前迈进。使用真实世界的研究来扩展临床研究的假设有助于在两者之间建立一个安全的证据循环。

# 癌症免疫治疗: 从科学概念到临床现实, 坎坷之路的成功与挑战

## Part 1: 癌症免疫疗法——一种新兴的、有前景的治疗选择

作者: Alessandra Cesano  
作者单位: ESSA Pharmaceuticals  
授权: 本文翻译已获作者授权

癌症免疫疗法, 是一种利用免疫系统精确的特异性和“记忆”特性来对抗癌症的疗法, 并以十年前无法预料的方式对肿瘤学领域产生了革命性的影响。

在首个检查点抑制剂获批后的十年中, 免疫疗法已经改变了癌症治疗的范式, 为一部分不同组织学类型、且标准疗法 (SOC) 无效的晚期实体瘤患者提供了有效和持久的缓解。

最近, 基于嵌合抗原受体 (CAR) -T细胞以及T细胞重定向双特异性抗体的过继性细胞疗法进一步扩大了癌症免疫疗法的影响, 在难治性CD19+B细胞恶性肿瘤患者中显示出了快速而显著的缓解。

随着这些临床成功的实现, 人们普遍认为, 癌症免疫疗法现已成为继外科手术、放疗和化疗之后的第四种癌症疗法。免疫肿瘤学领域目前正在研究如何将方法与传统的SOC药物相结合, 进而改善患者的预后, 甚至取代毒性大且效果中等的SOC方案。在这一点上, 不同检查点抑制剂 (如抗CTLA-4和PD-1/PD-L1抗体) 的组合现已成为黑色素瘤患者、特定非小细胞肺癌患者以及肾癌患者一线疗法中的SOC。

### 检查点抑制剂

直接针对自发性抗肿瘤免疫反应中参与外周免疫抑制的细胞表面分子的抗体, 例如CTLA-4/PD-1和PD-L1。

### 嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T细胞)

T细胞经过基因工程改造后, 配备可以识别特定癌细胞的蛋白, 高度激活T细胞, 从而杀死癌细胞。

### T细胞重定向双特异性抗体

旨在帮助T细胞与一个分子臂结合并用另一个分子臂靶向恶性细胞的抗体。

### 挑战

尽管如此, 虽然这些临床成功证明了免疫系统识别和破坏癌细胞的巨大潜力, 但实际上, 由于这些疗法原发性或继发性的耐药机制, 绝大多数接受这些疗法的晚期癌症患者并没有实现持久的临床缓解。此外, 这些免疫治疗方法可能会产生不可预测的、独特的、有时甚至是相当严重的毒性反应, 例如免疫相关的不良事件 (治疗引起的继发于非肿瘤靶

向毒性或脱靶效应的炎症级联反应)。

最后, 这些治疗的经济负担相当大。检查点抑制剂(用作单药疗法)一年的费用约为150,000美元, 而已上市的CAR-T细胞疗法一年的治疗费用则高达450,000美元, 这实际上限制了患者对于这些疗法的可及性。

在临床研发方面, 人们对控制肿瘤和宿主免疫系统界限的复杂机制有了更深刻的理解, 基于这一点, 目前的临床试验正在评估一些新型的、靶向不同原发性/继发性免疫耐药假定机制的免疫治疗药物, 并且也正在对已获批的免疫肿瘤药物联合不同SOC疗法的治疗组合进行研究。

鉴于抗癌免疫涉及多个步骤, 通过联合疗法并且同时调节免疫中不同生物过程来强化癌症免疫治疗的潜力相当广泛, 至少理论上是这样的。因此, 基于合理的生物学方式来确定潜在的协同组合是有益处的。

因此, 我们需要识别和开发生物标志物, 以确定哪些患者可能从哪种免疫疗法中实现临床获益和/或容易受到不良副作用的影响。精准免疫治疗不仅是一个迫切的临床需求, 也是迫切的社会需求。

## 预测性生物标志物是有效精准免疫治疗的关键工具

预测性生物标志物指的是能够识别更有可能从某种治疗中获益的患者亚组的生物标志物。

尽管在这方面进行了多项转化努力, 但迄今为止只有两种用于指导免疫治疗(特别是用于PD-1/PD-L1检查点抑制剂时)的临床级预测生物标志物获批:

- 通过免疫组织化学法(IHC)评估靶标表达(即肿瘤细胞或浸润肿瘤的免疫细胞的PD-L1表达)。

- 检测肿瘤基因组图谱中的遗传学改变数

量, 例如微卫星不稳定性(MSI)和肿瘤突变负荷(TMB), 这种检测与蛋白质的突变负荷之间具有相关性, 因此, 与针对“非自身”新抗原产生的自发性宿主免疫也有相关性, 这种免疫可以通过负向生理学调节通路实现外周调节。值得注意的是, MSI和TMB检测作为难治性晚期实体肿瘤抗PD-1抑制剂疗法的伴随诊断已获得批准, 以确定那些分子定义的、肿瘤不可知的泛癌。前者在2017年获得批准, 意义重大, 因为这是监管机构首次批准的基于常见生物标志物(或基础生物学)而非肿瘤起源部位的癌症疗法。

尽管监管部门批准了多种PD-L1 IHC检测方法作为临床抗PD-1/PD-L1抑制剂的伴随诊断, 但迄今为止的做法是, 每个研发抗PD-1/PD-L1抑制剂的制药公司独立地、共同开发, 通常是与不同的诊断公司合作, 使用不同的抗体、平台、评分系统和临界值进行抗PD-L1 IHC诊断检测。因此, 当前治疗方式和诊断矩阵是检测、报销和临床决策体系中的一个复杂性挑战。

除了当前PD-L1 IHC检测的这些问题外, PD-L1作为一个单分析物生物标志物还有其他的生物学局限性, 包括细胞、空间和时间的异质性, 这些均会导致该生物标志物在临床上的预测准确性欠佳。

同样, TMB评估会受到很多因素的影响, 包括分析前因素(组织样本固定和储存)、检测方法的选择(全外显子测序与确定的目标基因面板大小的测序)、用于数据解释的生物信息学参数和报告方法。

目前, 辅助诊断方式中, 只有一种集中式TMB检测(FOUNDATION ONE CDx检测)获得了FDA批准, 用于识别对特定抗PD-1抗体(pembrolizumab)产生响应的可能性较高的晚期难治性肿瘤。

# 癌症免疫治疗: 从科学概念到临床现实, 坎坷之路的成功与挑战

## Part 2: 引领未来

作者: Alessandra Cesano  
作者单位: ESSA Pharmaceuticals  
授权: 本文翻译已获作者授权

本文的第一部分发表在2021年2月的Global Forum上, 简要概述了免疫肿瘤学领域的临床成功和目前存在的挑战。本文为第二部分, 讨论了在这个快速发展的领域中前行的注意事项。

当前, 免疫疗法面临的挑战包括: 从现有免疫治疗的单药疗法中获益的难治性实体瘤患者比例相对较低; 原发性耐药机制的异质性; 无法准确预测疗效和患者响应; 出现继发性耐药, 以及治疗费用高昂。那么, 我们该何去何从?

### 引领未来

癌症中的免疫响应反映了一系列可以自我传播、精心调节的事件(即癌症-免疫循环)。这个循环的每个步骤都需要多种因素的协调, 包括刺激性和抑制性因素。在癌症患者中, 癌症免疫循环并没有达到最佳状态。然而, 给定患者的限速步骤或多个步骤可能存在不同。

癌症免疫疗法的目标是启动或重启癌症免疫的自我维持循环, 从而放大和传播抗癌响应。因此, 最有效的治疗方案可能是选择性地针对每例患者的限速步骤进行治疗。因此, 存在经过验证的、可用的生物标志物是所有精准免疫肿瘤学疗法的实施基础, 这些生物标志物能够使我们全面地识别障

碍, 并在个体患者中识别出负责逃避免疫监视的潜在生物学机制, 从而为适当的治疗干预提供信息。

在抗癌靶向治疗领域, 药物的作用机制在于直接干扰既定的致癌驱动因子(如人表皮生长因子受体2[Her2]的表达), 单分析物标志物可以直接评估肿瘤细胞上的药物靶标, 临床上历来都是使用单分析物生物标志物来确定可能受益于靶向治疗的患者亚群。

然而, 免疫治疗的预测性生物标志物不同于用于靶向治疗的传统生物标志物, 因为与使用单分析物生物标志物相比, 免疫响应和肿瘤生物学的复杂性需要使用更全面的方法。

此外, 肿瘤中的突变基因在很大程度上保持不变, 与之相反的是, 免疫响应是动态的, 并且会随时间和空间发生变化。因此, 癌症免疫治疗领域面临的问题是如何评估不断发展的免疫响应, 从而识别有助于临床获益的免疫响应, 并通过适当的治疗推动每个患者的免疫响应朝着这个方向发展。

由于技术的快速进步, 现如今, 我们可以通过使用技术平台来实现不同组织(如肿瘤样本、外周血循环肿瘤细胞和血清)中不同类型的潜在信息分析物(DNA、RNA和蛋白质)的同时检测, 进而评估影响癌症免疫相互作用的多方面因素。



## 认清新挑战

这些技术通过同时分析成百上千种分析物，为我们提供了大数据集，进而能够基于给定肿瘤和宿主免疫系统的生物学特征进行多个信号的整合。另一方面，这些高维数据可以从每个临床样本中提取，并将这些数据及时整合到生物学和临床上可操作的信息中，这也导致了新的挑战。对于开展临床级研究而言，统计学需求（例如对大样本量的需求）、技术及监管需求至关重要，这些临床级研究需要评估并整合不同的变量（例如多重分析），确定哪些变量可以作为免疫疗法临床获益的标志物。

具体而言，在临床环境中使用候选生物标志物和/或新技术之前，需要通过以下几个步骤来证明其性能特征：

· *分析验证（基本分析性能的评估）：该分析可在临床实验室和代表性样本中准确而可靠地进行感兴趣分析物的评估。*

· *临床验证（根据预期用途评估检测性能）：生物标志物检测可将人群分成具有不同生物学特征或临床结局的两个或多个不同亚组。*

· *临床效用评估：可显著改善临床结局（即，与当前实践相比，生物标志物的使用为患者带来获益或为患者管理决策增加了哪些价值？）。*

该过程需要相关诊断公司和制药公司投入大量资源和时间，另外也会带来多重挑战，包括一些战略业务风险（例如药物失败）、后勤及监管的复杂性（例如，高度相关、共同研发的项目之间的协调）以及对复杂分子检测极高的财务需求。当前的诊断报销政策不倾向于支持高价值分子检测的开发，因为这些检测的报销通常基于检测成本，而不是检测结果的价值或潜在价值。然而，鉴于生物标志物的开发对癌症免疫治疗的进步具有重要作用，因此这一领域迫切需要进行分子诊断的识别、开发和验证。

由于免疫治疗临床试验相关科学的复杂性和



成本都在不断提高，业界对大型数据集的需求也日益高涨，许多利益相关者（包括主要学术中心、政府机构、慈善基金会和制药/生物技术和诊断公司）已经认识到，尽管该领域存在潜在的竞争利益，但任何重大的进步都需要进行广泛和持续的竞争前努力。同时，这些利益相关者也认识到，这些努力需要关注生物标志物的发现和评估，而实现这一点的方式便是进行设计精良的临床试验，这些试验必须将生物标志物的评估作为研究的主要目标之一，评估大量适当招募和临床标识的患者样本，并使用标准化的高通量检测平台和先进的验证生物信息学工具。

这些持续的努力，加上我们可支配的前所未有的科学能力，将推动下一波向精准免疫肿瘤学现实迈进的变革浪潮，从而为我们的患者带来最终获益。

# COVID-19对日本制药企业在美进行的临床研究产生了哪些影响？

作者: Daisuke Tasaki, Kazumi Taguchi, Takaaki Nakamura, Yuriko Fujita, Hidetoshi Takeda, Masaya Tanaka, Takahiro Mitsuyoshi, Yu Tanaka, Hiroko Neely, Shunsuke Kobayashi, Takahiro Yoshida NY Chapter

作者单位: Project Planning & Management (PP&M) Forum

授权: 本文翻译已获作者授权



COVID-19大流行，限制了人们的社会活动，并对药物研发造成了严重影响，威胁到了美国临床试验的连续性。在此前所未有的灾难面前，选择在美国研发药物的日本制药公司受到的冲击不亚于美

国本土公司。

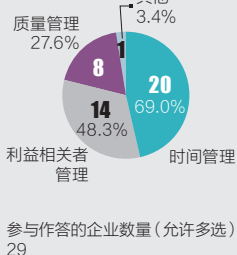
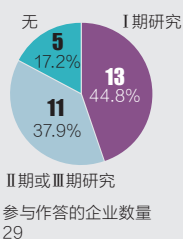
此外，由于日本财力和人力资源相对有限（与美国制药巨头相比），这些日本公司在决定启动、推迟或暂停临床试验时不得不更加谨慎。那

么,这些在美日企的外派人员是如何应对这次疫情的呢?

## 背景

项目规划与管理(PP&M)论坛的成立旨在促进关于推动药物研发项目的对话和反思,并提升世界一流的项目管理技能。PP&M纽约分会由位于美国东海岸的日本制药公司子公司的代表组成。2020年7月,PP&M论坛纽约分会对其成员进行了紧急调查,以了解日本项目管理外派人员如何进行项目管理,鼓励理性决策,并记录他们在这种高度戒备状态下的宝贵管理经验。该小组包含了30余家企业的120名个人成员,其中29家企业通过此次调查提供了一些相关信息。

大流行开始时,您正在进行或筹备研究处于哪个阶段?



## 研究阶段(分期)

调查回答按照研究阶段进行。企业可以选择多个回答,因此回答总数超过100%。

### 大流行对项目管理的哪些方面造成了显著影响?

调查结果表明,大流行对项目管理影响最为显著的几个层面为时间安排、利益相关者管理(即与内部和外部利益相关者解释和协调意见)、成本和质量(包括患者安全)。同时,项目经理为了确保项目成功,也会在临床试验项目中对上述三个因素付出最多的精力。

大流行对这些层面的影响以及相应的应对措施将在下文单独解释。

## 利益相关者管理

### 如何做出暂停或终止研究的决定?

13家进行1期试验的企业中,有5家企业因COVID-19暂停或终止了研究。这5家企业中有4家企业表示,终止临床试验的决定是基于试验CRO收集的信息和建议做出的;主导1期试验进行的CRO的建议似乎尤为重要。另外1家企业的终止决

定是由首席调查员提出的。

申办方似乎是在充分考虑了临床试验中心(他们的主要利益相关者)的情况后做出的决定。参与调查的大多数(4/5)企业都是为了应对封锁的局面而选择终止试验。此次封锁对利益相关者的管理产生了重大影响,其中便包括了日本公司总部的利益相关者。对于未被终止的研究,尚无相关细节信息,但是,即使是在美国,疫情也会产生多种影响,基于这种情况,那些未被终止的研究可能会选择在一些疫情稍缓的地区进行。

进行2期或3期研究的11家企业中,有4家企业在调查中称其临床试验已暂停或终止,其中又有2家企业当即作出了彻底停止研究的决定;另外2家企业按照研究中心有序终止了研究。终止研究的决定是由IRB建议、申办方(两名受访者)、研究中心和CRO共同协商之后做出的。与单中心1期研究相比,多中心研究终止或暂停的比例要低得多,而且做出终止或暂停决策的过程更加多样化。由于多中心研究在不同地点进行,疫情所产生的影响可能也各有不同(这种影响因地点而异,因此可能因中心而异)。

## 质量和安全管理

### 是否为了应对大流行而更改了试验方案?

对于1期研究,13家受访企业中有11家因疫情更改了研究方案。这些变化主要体现在两个方面,一是增加COVID-19检测(5家企业),二是患者排除标准增加了“COVID-19阳性”(3家企业),从而迅速消除COVID-19感染患者对研究的影响。一些受访企业并未对研究方案本身进行更改,而是在分发给研究中心的书面手册中给出了单独指导。

进行2期和3期多中心试验的11家受访企业中,有4家企业在准备阶段修改了试验方案,其中2家企业的试验方案中增加了COVID-19检测,另外2家企业的患者排除标准中新增了“COVID-19阳性”这一项。与单中心研究相比,多中心研究在研究准备期间变更试验方案的情况较少。但是,在多中心研究中,COVID-19的影响可能因地区差异而受限,或者为了避免仓促行动而对局势进行了长时间观察。三家受访企业更改了2期或3期试验方案,



目的在于放宽标准，以防有些患者可能无法前往医院，降低患者就诊相关的感染风险。

### **当原定的研究评估无法进行时，申办方是如何应对的？**

由于患者就诊的限制，可能存在无法按照原试验方案获取数据的情况。开展1期研究的13家受访企业中有7家表示，如果试验方案中的某些项目无法评估，则将其记录为方案偏离。开展2期和3期研究的11家受访企业中有6家也将上述情况记录为方案偏离。

FDA指南建议，申办方应考虑患者感染COVID-19的风险，而且如果前往研究中心就诊存在风险，还应考虑其他替代方案。此外，FDA还表示，如果预计无法按照试验方案中的条款收集数据，或试验方案无法更改、记录偏离，那么应在临床研究报告中将此类信息进行汇总说明。本次调查的答复大体上符合这一指南。如上文所述，虽然一些申办方通过修改方案的方式来应对疫情，但修改前将缺失数据记录为方案偏离，便能对情况变化做出快速响应。

### **研究进行期间，您采取了哪些预防感染的措施？**

对于1期研究，13家受访企业中有5家规定了患者之间的社交距离，4家企业制定了佩戴口罩和手部消毒的规定。一些受访企业还采取了控制患者就诊量的措施。2020年7月，本调查进行时，美国民众并未严格执行保持社交距离、佩戴口罩等预防措施，但结果显示，虽然1期研究需要患者经常在同一地点聚集，但都积极采取了预防措施。对于2期或3期研究，6家受访企业并未采取预防措施。在美国，由于各个州的疫情形势和政府响应措施不一，很难对同一研究的不同研究中心采取统一措施。

### **如果您负责的研究在进行过程中发生了COVID-19感染的情况，您采取了哪些措施来应对？**

就1期研究而言，13家受访企业中有2家企业在研究进行的过程中发生了COVID-19感染事件。

这两个案例汇均将COVID-19感染视为不良事件(AE)，且受试者继续参与研究。对于2期或3期试验，11家受访企业中有4家企业报告了COVID-19感染，其中2家企业停止了赞助，另外2家企业将COVID-19感染记录为AE后继续进行研究。(继续进行的两项研究是抗癌药物研究，从伦理的角度来看，很难暂停研究。)

### **您是否实施了远程评估？**

开展1期研究的13家受访企业中，只有2家企业使用电话或网络工具进行远程评估，以确保患者安全。然而，开展2期或3期研究的11家受访企业中有7家企业开展了远程评估。远程评估可能难以在1期研究中实施，原因在于1期研究基本上是住院研究，需要在短时间内进行各种评估。另一方面，在2期或3期研究中，评估项目因研究而异，因此，从那些患者可以自行居家评估的项目着手，努力开展远程评估。如果不进行远程评估，也可能很难继续进行2期或3期研究。

### **您是否进行了远程监测？**

COVID-19大流行背景下，受之影响最大的便是1期临床试验过程中的监测环节。13家受访企业中有6家企业进行了远程源数据核对(SDV)，而并未前往研究中心进行。在2期和3期研究中，5家受访企业改为远程SDV，有2家企业SDV中断，这表明了疫情对监测产生了严重影响。在这场史无前例的大流行背景下，即使无法按计划进行现场监测，受访企业也试图通过快速实施远程监测来保证研究的进行和研究质量。

### **研究药物是否直接提供给研究患者受试者？**

对于2期和3期研究，11家受访企业中有5家企业报告称其已经(或计划)将研究药物直接送到患者家中。前往研究中心取药可能会提高感染风险，从而影响了各个研究中心的药物分发。很明显，受访企业立即采取了行动，将研究药物直接送到患者家中，进而降低这种风险。

## 1期研究及2/3期研究采取的措施汇总

申办方对于研究质量和安全性问题的回答汇总

问题	回答	申办方数量 (百分比, %)	
		1期研究[n=13]	2期或3期研究[n=11]
是否为了应对疫情而改变试验方案	是	11 (84.6%)	3 (27.3%)
		例如在患者筛选阶段增加COVID-19检测, 排除阳性患者	例如针对无法就诊的患者采取其他措施
原定的研究评估无法进行时, 申办方如何应对?	记录为方案偏离	7 (53.8%)	6 (54.5%)
研究过程中采取了哪些预防措施	保持社交距离	5 (38.5%)	(大多数受访企业并未采取明确措施)
	佩戴口罩并进行手部消毒	4 (30.8%)	
研究期间是否发生COVID-19感染, 采取了哪些措施?	是	2 (15.4%)	4 (36.4%)
		均记录为AE, 受试者继续参与研究	2项研究终止; 2项研究记录为AE, 受试者继续参与研究
是否实施远程评估?	是	2 (15.4%)	7 (63.6%)
是否实施了远程监测?	是	6 (40.0%)	5 (45.5%)
是否将研究药物直接送往受试者家中?	是	-	5 (45.5%)

### 时间安排

对于2期或3期研究, 11家受访企业中有4家表示患者入组受到了影响, 其中2家企业的患者入组几乎停滞, 另外2家企业的患者入组情况下降至疫情之前的50%左右。另一方面, 有企业称患者入组相对而言未受影响, 而另一企业则表示, 这个问题存在地区差异, 很难作出分析和讨论。各大企业也纷纷采取了一系列措施, 努力减少疫情对研究进展的影响; 尽管如此, 在某些情况下, 患者入组的延迟还是影响了整个研究的时间进度。

### 成本管理

对于1期研究, 13家受访企业中有7家表示疫情增加了研究成本。这一增加包括COVID-19检测的实际成本和研究中断期间CRO的直接成本。对于这些额外费用, 7家企业中有6家企业选择了自行承

担。对于2期或3期研究, 有2家受访企业表示研究中断期间费用有所增加, 另外2家企业称并未出现费用增加的情况。尽管存在疫情导致的研究费用增加的情况, 但这些费用似乎只能由申办方负责。

### 结论

对于公司总部在日本并被外派至美国的制药公司项目经理来说, 在管理临床试验时, 与所有利益相关者(包括日本管理层在内)准确分享美国当前的疫情形势及其产生的影响非常重要。由于2020年COVID-19对日本造成的影响要小得多, 因此, 身在美国的项目经理准确分享这些信息, 对于US东海岸企业运作、采取措施确保研究的持续性和优化具有重要意义。



# ICH E17指南实施行业调查

## 规划和设计多区域临床试验的一般原则

作者: Solange Corriol-Rohou<sup>1</sup>, Dorothee Grimald<sup>2</sup>, Anette Hjelmarmark<sup>3</sup>, Carolyn Hynes<sup>4</sup>, Henrik Nielsen<sup>5</sup>, Maria Cristina Mota<sup>6</sup>, Julie O' Brien<sup>7</sup>

作者单位: 1. AstraZeneca 2. MSD 3. Novo Nordisk 4. GSK 5. Novo Nordisk 6. AbbVie 7. Pfizer

On behalf of the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) @EFPIA

授权: 本文翻译已获作者授权

行业如何看待ICH E17多区域临床试验 (MRCT) 指南在主要国家中所产生的影响? 是否充分贯彻指南建议, 监管机构如何看待指南建议的实施情况? 最近一项调查研究了E17指南在七个国家的实施进展情况, 本文分享了此次调查的结果。

### 背景: E17指南为什么诞生?

在当今的药物研发全球化背景下, 许多公司倾向于开展MRCT, 生成可被多个监管机构认可的数据, 从而支持新药的审批。除减少不必要的重复研究外, MRCT还应减少关键市场的药品滞后,

并提高患者对新兴革命性疗法的可及性。然而, 从MRCT中获取数据并用于药物审批, 对于监管机构而言, 可能会面临更多挑战。因此, 为提高多方监管机构对MRCT数据的认可度, 2014年6月, ICH决定提供一份统一化、国际化的指南以指导MRCT的计划和设计, 最终于2017年11月完稿, 并正式发布ICH17指南。

### 行业调查

为了评估ICH E17指南是否得到充分应用, 欧洲制药工业协会联合会 (EFPIA) 在其成员企



业中进行了一项调查,以评估主要国家对指南的接受度,并对某些相关益处和障碍提出观点,以作评估。此类国家包括包括:日本、韩国、中国、巴西(作为ICH成员)以及俄罗斯、沙特阿拉伯和印度(作为ICH观察员)。2020年夏季,对EFPIA成员公司提供的数据进行收集整理。

调查包括以下三个部分:

A部分: 衡量行业活动水平、认识度和理解;

B部分: 收集指南实施过程中来自不同层面的数据,以便为培训和宣传提供指导;

C部分: 了解行业对指南实施的益处和障碍的相关看法。

调查结果有助于确定关键挑战,指导培训和宣传活动,从而进一步促进ICH E17指南的实施。

## 结果

### 企业对ICH E17指南的认识

共有15家企业完成本次调查。大多数受访企业(15家企业中的14家)报告称,其公司内部对ICH E17指南的认识中等或较高。同样,对于实施指南益处的理解,有13家企业处于中等或较高的水平(图1)。

有趣的是,大多数受访企业表示,其公司并未使用ICH E17培训材料。此外,有些企业甚至表示他们不知道此类材料的存在;还有人说,培训材料过于笼统,并未明确说明应如何在实践中更好地遵守ICH E17原则。

图1: 企业对ICH E17指南的认识

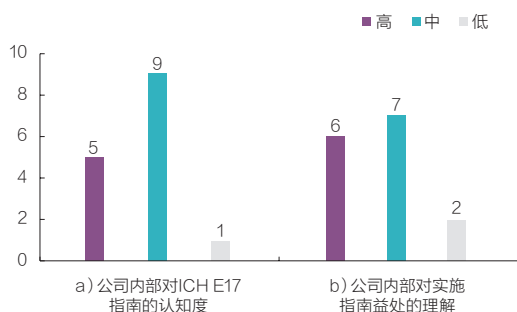
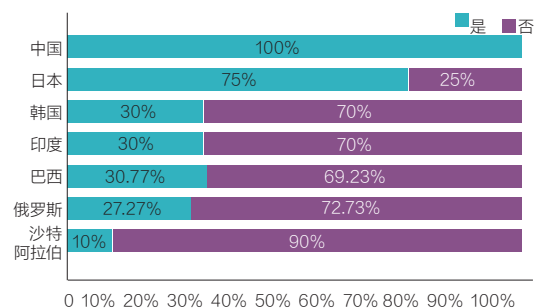


图2: 与监管机构进行的讨论



该图显示了发起人对以下调查问题的回答:“自监管机构实施ICH E17指南以来,贵公司内部是否与国家监管机构就发展计划进行过讨论或者收到过其他形式的反馈?”

不过,令人鼓舞的是,大多数企业(15家中的10家)非常愿意修改原有流程,以适应ICH E17指南,另外有4家企业也表示有意愿执行。这表明企业还是愿意在适当的情况下进行更多的参与。

### 聚焦国家: 与监管机构的讨论

当谈及ICH E17定稿以来企业与监管机构就其研发计划所进行的互动时,所有受访企业都明确指出已与中国国家药品监督管理局(NMPA)进行了互动,并且大多数企业还与日本药品和医疗器械管理局(PMDA)进行了互动。除了中国和日本外,只有大约三分之一的企业与这两个国家之外的其他国家监管机构进行了此类互动,但沙特阿拉伯除外,在沙特阿拉伯仅有一家企业报告了互动(图2)。

关于此类讨论的进行的时机,一些受访企业表示,一般在试验进展到3期前开展此类讨论,但是具体因企业和国家而异。请注意,图2概述的回复可能是由于受访企业通过最基本的方式决定了临床试验的开展地点。

### 监管部门对当地临床数据和不同治疗领域的要求

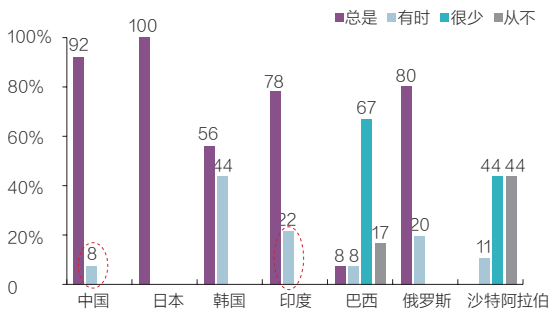
这些发现与一个国家是否需要当地临床数据有关。据说,日本PMDA和中国NMPA是一直要求进行当地试验的(图3)。

自ICH E17指南最终确定以来,就监管机构对当地临床数据所提出要求的频率而言,业内存在出现了一个有趣且积极的趋势:中国有四家企业报告

该频率发生了变化,日本和巴西各有一家企业,但在韩国,并未发生变化(图4)。

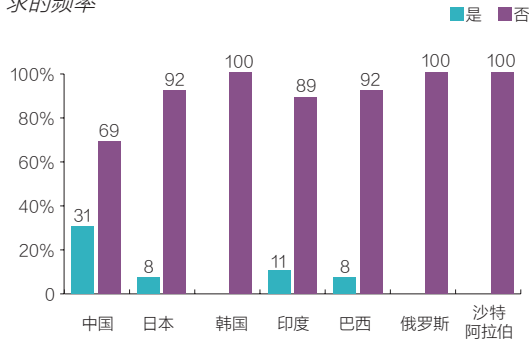
此外,调查针对“监管机构如何在不同的领域中应用ICH E17指南,以及不同的应用领域是否存在

图3: 监管部门对本地临床数据和不同治疗领域的要求



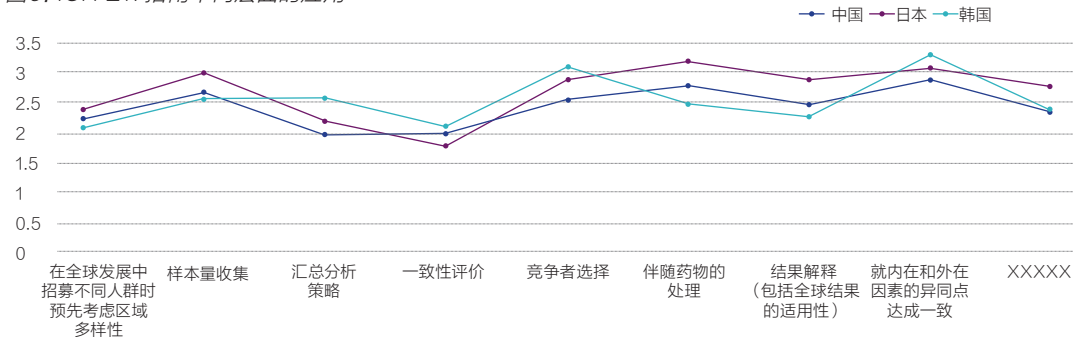
该图显示了申办方对以下调查问题的回答:“根据您的经验,监管机构是否总是、有时、很少或从不要求本地临床数据?”。

图4: 监管机构对本地临床数据和不同治疗领域提出要求的频率



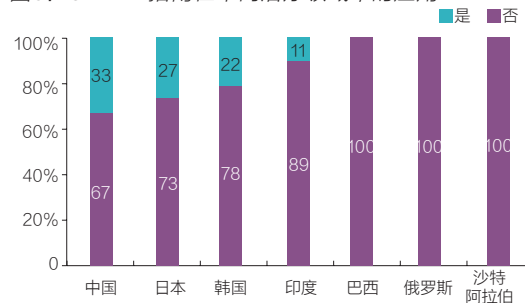
该图显示了申办方对以下调查问题的回答:“在您看来,自E17指南实施以来,您是否注意到某个监管机构要求当地临床数据的频率有所变化?”

图6: ICH E17指南不同层面的应用



该图显示了申办方对以下调查问题的回答:“您认为监管机构对ICH E17指南不同层面的实施程度(1-4分;4分最好)如何?”

图5: ICH E17指南在不同治疗领域中的应用



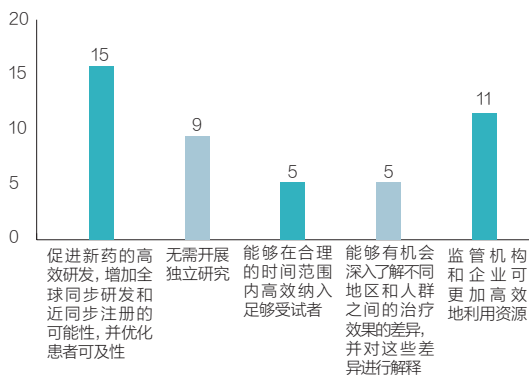
该图显示了申办方对以下调查问题的回答:“在您看来,您是否经历过某一监管机构在不同治疗领域中实施E17指南的方式存在差异的情况?”

在“差异”这一问题对企业开展访谈,例如肿瘤学、心血管疾病和糖尿病等。受访企业表示,他们发现中国和韩国存在差异,其中一家企业评论说,一般对于治疗罕见疾病或未满足医疗需求的药物,往往具有更大的灵活性。

### 其他具体层面

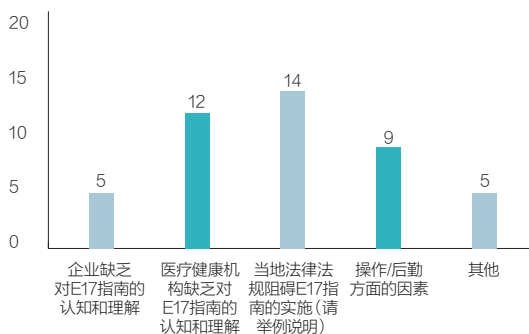
该调查还探索了受访企业对指南涵盖的一系列不同方面的更深入的了解。受访企业需要对不同国家指南实施的各个层面进行优劣评级,分为1-4级(4级最优)。汇总分析策略(Pooling strategies),即对预先制定的区域或亚群进行汇总,可能有助于在区域内灵活分配样本量,促进跨区域治疗效果的一致性评估,为监管决策提供支撑。在中国、日本及韩国,汇总分析策略(Pooling strategies)是指南实施中亟待优化的一个层面(图6)。如果在充分了解种族因素的基础上,且具有患者之间具有可比

图7: 实施指南的益处和障碍



该图显示了申办方对以下调查问题的回答: “您认为实施ICH E17指南的最大的益处是什么? 请选出你认为的前三名。”

图8: 指南实施中的障碍



该图显示了申办方对以下调查问题的回答: “您认为充分实施ICH E17指南现存的最大障碍有哪些? 选择你认为的前三名。”

性, 那么是否可以考虑将日本、韩国和中国的患者合并到东亚地区呢?

调查的最后一部分针对指南实施的益处和障碍收集了意见: 要求受访企业分别从提供的益处和障碍中选出前三个。对于E17指南实施的益处, 所有受访企业均认为, 指南的实施可以提供更有效的新药研发方案, 提高全球同步开发和几乎同步注册的可能性, 并优化患者准入。此外, 指南实施可促进监管机构和行业更加充分地利用资源以及避免独立研究, 分别是企业评出的排名第二和第三的益处

(图7)。然而, 受访企业明确表示, 他们目前远未看到显著益处。

对于指南实施的障碍, 15家受访企业中有14家提到当地的法律或法规是一大障碍, 其次是监管机构对指南的认识和理解欠缺以及操作/后勤方面的考虑(图8)。

## 讨论及结论

本次调查揭示了业界对ICH E17指南的一些有趣观点, 以及指南在主要国家的实施情况:

- 目前, 业内对于ICH E17培训材料的认识有待提高, 本次调查发现, 现有培训材料并未得到广泛使用。培训材料不仅可深化直接参与临床试验人员对于指南的理解, 也有助于提高企业对指南的认知。

- 然而, 这些受访企业认为, 目前的培训材料非常通用、宽泛, 应在后续过程中加以修订, 纳入更多的实际案例。

- 鉴于某些国家/地区指南实施仍在进行中, 因此目前为止, 对于指南会对当地临床试验要求产生何种影响, 得出结论还为时尚早。

- 监管机构和行企业仍然需要更好地理解ICH E17指南。

- 挑战仍然存在(例如pooling strategies)。

- 最后, 调查显示, 当地法律和/或法规是全面实施ICH E17指南的一大障碍。

ICH E17指南无疑是全球药物研发的重要工具。尽管汇总分析策略(pooling strategies)的应用并不理想, 但日本和韩国的新药批准过程正在进行, 其他主要市场几乎也在同时进行, 并且中国正在朝着这一雄心迈进。

我们鼓励所有利益相关者为全面实施ICH E17指南而做出不懈努力, 提升汇总分析策略(pooling strategies)的实践应用能力。最终, 为MRCT的开展打下更坚实的基础, 也会提高这些试验在全球监管机构的可接受度。



DIA是一个中立的全球会员平台，来自全球80个国家的生命科学和医疗行业的优秀人才汇聚成DIA独一无二的会员网络。DIA为会员提供了全新的在线社区平台，独家视频资源，学习解决方案，DIA刊物，会议等。DIA的会员们每天都在取得重要进展，发展见解并展示成果。

## 加入DIA全球会员， 这是您学习，成长和提升影响的机会

### 会员专属期刊与资讯

- 在线阅读或下载DIA科学期刊《治疗创新与监管科学》（每年6期）
- 在线阅读DIA《全球论坛》，实时了解全球监管法规和研发动态（每年12期）
- 查阅DIA白皮书和聆听DIA播客频道
- DIA 每日新闻电子快讯

### 会员社区

- 加入DIA全球和中国学术社区，包括临床研究，监管法规和数字健康等
- 参与DIA中国社区举办的线上线下学术交流活动

### 会员职业发展

- 成为DIA志愿者，与跨学科领域专家和思想领袖互动交流
- 成为DIA讲者，在中立的环境下分享行业热点及最新医药知识
- 获得DIA青年领袖机会，随时随地加入对话讨论，推动成果实现
- 参与组织委员会，提供专业的建设性意见，助力行业发展与进步
- 成为主旨演讲及大会嘉宾，激发引领未来变革的新思维新知识

### 会员专享注册优惠

- DIA会员专享全球活动优惠注册（包含年会）
- DIA中国资源库免费学习任意两个模块



扩展人脉



知识和见解



全球协作



能力建设和发展



发展领导力

加入DIA会员





# 基于肿瘤药物研发 I 期试验的安全信息， 评估 III 期试验中的严重不良事件的可预测性

作者: Takashi Sawada, Masayuki Kaneko, Mamoru Narukawa

作者单位: Department of Clinical Medicine (Pharmaceutical Medicine), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, 108-8641, Japan

原文信息: Original Research

Published: 02 March 2021

Therapeutic Innovation & Regulatory Science volume 55, pages667 - 675(2021)

授权: 本文翻译已获作者授权

## 目的

最近, 肿瘤药物研发策略发生了一些变化, 比如在企业会在监管部门批准前跳过2或3期试验, 在这一背景下, 1期试验中获得的安全性信息变得越来越重要。本研究旨在基于1期试验数据探索3期试验中严重不良事件(AE)的预测因素。

## 方法

本研究使用了日本最新获批的抗癌药的1期和3期试验数据, 采用回归分析, 基于1期试验数据, 评估3期试验中发生严重AE的预测因素。

## 结果

研究选择了32种药物(80项1期试验和40项3期试验)进行分析。由于研究人员进行了多变量回归分析, 1期试验中的免疫治疗药物( $P=0.009$ )、一组单药治疗以及3期试验中使用联合治疗( $P=0.017$ )与3期试验中严重AE的可预测性较低有关; 信号抑制剂的使用( $P=0.002$ )、1期试验中受试者数量较大( $P=0.008$ )与可预测性较高相关。研究发现, 当排除免疫检查点抑制剂的试验时, 1期试验实际受

试者人数与严重AE的可预测性之间存在显著关系( $P<0.001$ )。

## 结论

上述结果应有效用于早期肿瘤药物研发的战略设计。



# 美国食品药品监督管理局已批准的 靶向抗癌药物的生存结局调查

作者: Qian He BS<sup>1</sup>, Qiu Li MSc<sup>2</sup>, Fanzhen Lv MD<sup>3</sup>, Kenneth I. Kaitin PhD<sup>4</sup> & Liming Shao PhD<sup>5</sup>

作者单位: 1. Manchester Centre for Genomic Medicine, St Marys Hospital, Manchester, UK

2. Shanghai Center for iDrug Discovery & Development, 826 Zhangheng Road, Shanghai, 201203, China

3. Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, 221 West Yan'an Road, Jing'an, Shanghai, 200040, China

4. Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

5. School of Pharmacy, Fudan University, 826 Zhangheng Road, Shanghai, 201203, China Shanghai Center for

iDrug Discovery & Development, 826 Zhangheng Road, Shanghai, 201203, China

原文信息: Original Research

Published: 08 March 2021

Therapeutic Innovation & Regulatory Science volume 55, pages676 – 684 (2021)

授权: 本文翻译已获作者授权





## 背景

过去二十年, 靶向抗癌药物蓬勃发展, 这些药物的有效性已被各种真实和替代终点所验证。靶向癌症药物临床试验中, 总生存 (OS) 和无进展生存 (PFS) 结局是两个重要终点, 但由于固有的异质性和复杂性, 对这两个终点进行的研究还很少。在此, 本研究呈现了2019年12月31日之前, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的所有靶向癌症药物的OS和PFS结局的评估和分析结果。

## 方法

调查人员利用NCI网站进行检索, 查找靶向癌症药物目录。这些药物在临床试验中的生存结局来源于公开的包装说明书和ClinicalTrials.gov。本次调查总结了临床试验中作为单药疗法的靶向癌症药物的中位总生存 (OS) 和无进展生存 (PFS) 结局, 分析了靶向药物在联合疗法中对生存获益起到的作用, 此外, 还评估了FDA批准的一线靶向疗法在不同类型癌症中的生存结局, 并研究现有随机临床试验中的对照组之间绝对OS增益 ( $\Delta$ OS) 和PFS增益 ( $\Delta$ PFS) 的相关性以及PFS和OS的风险比 (HRPFS和HROS)。

## 结果

截至2019年12月31日, FDA共批准126种靶向抗癌药物, 共223个适应症, 其中23种药物的28个适应症已获批用于一线治疗。在调查生存结局时, 排除

了80个没有生存数据的白血病、淋巴瘤和罕见癌症类型的适应症。对于其余143个适应症, FDA批准了99个单一疗法, 72个联合疗法。对于单药治疗, 72个OS结局数据可用的适应症中, 有18个 (25%) 的最大中位OS小于12个月; 有55个 (76%) 的最大中位OS小于24个月; 有67个 (93%) 的最大中位OS小于36个月。对于PFS, 88个药物适应症中有38个 (43%) 的最大中位PFS小于6个月, 有69个 (78%) 的最大中位PFS小于12个月, 有84个 (95%) 的最大中位PFS小于24个月。在FDA批准的联合方案中加入靶向药物显示出了显著的生存获益, 但可用的联合方案的OS增益率中值低于PFS增益率中值。单变量斯皮尔曼的等级相关系数显示,  $\Delta$ OS和 $\Delta$ PFS之间显著正相关 ( $R=0.62$ ), 但有46项研究靶向癌症药物在联合疗法中作用的随机临床试验 (数据可用) 显示, HROS和HRPFS之间的相关性较弱 ( $R=0.11$ )。另外, 本次调查中也有一些数据可用的随机临床试验显示,  $\Delta$ OS和 $\Delta$ PFS之间的相关性中等 ( $R=0.43$ ), 而HROS和HRPFS之间的相关性较弱 ( $R=0.07$ )。

## 结论

靶向癌症药物提供的生存获益因癌症类型而异。虽然靶向抗癌药物在已获批的联合方案中显示出了OS和PFS的改善, 但OS增益率中值低于PFS。由于仅发现了HRPFS和HROS之间的相关性较弱, 因此对于在靶向癌症药物设置中将PFS作为OS的替代指标这一点, 证据尚且不足。



# 读点儿不一样de

Pharmaceutical Industry

## 医药界

一个行业的新闻与资源中心

### 医药经理人

HEALTHCARE EXECUTIVE



**2022**  
《医药界》·医药经理人杂志  
订阅正在进行中

**全年订阅 优惠价格**

50份以下: 370元/年/份 (快递)  
50份以上: 333元/年/份 (九折)

50份起·赠送两套《中国医药意见领袖文丛》; 100份起·赠送1期内页广告 (价值3万元); 300份起·赠送2期内页广告 (价值6万元)

《医药界》·医药经理人杂志往年合订本: 380元/本

**扫码 订 阅**

联系人: 李朋辉  
电话: 135-2085-4802  
邮箱: dengrenmu@y-lp.cn

