

DIA 全球论坛 | 中文版

Global Forum

2021年12月刊

P3 药物开发

药物开发就像盖房子

药物开发是一个长期过程，“盖房子”的比喻很新颖，将提出问题比作楼房的支柱，解决问题作为建造新一层的基础。药物研发过程中各专业的协同努力，归根结底就是提出问题解决问题的过程，临床前是、临床阶段也是。

P5 ICH 专题

ICH 30周年： 来自日本的观点

1990年人用药品注册技术要求国际协调会议 (ICH) 成立，2015年，ICH进行改革，新增了一些成员国家，自此成为了一个真正意义上的全球化组织。本文讨论了日本在ICH 30年来的贡献和成就。

P8 ICH 专题

ICH E17 多区域临床试验指南 全球同步开发和注册的催化剂

2017年ICH E17指导原则定稿，描述了如何通过仔细规划才能使新药从一开始就能在全球范围内开发。近来，国际化也成为新药创新的一个高频词汇，那么国际多中心临床研究的现状如何、面临哪些挑战？

P10 国际合作

精准肿瘤学：TADRUCA， 一个全球性合作模式

分子和基因组分析的创新提高了我们对癌症生物学和癌症进展的理解。癌症是一种异质性疾病，虽然目前的疗法基本只对一部分患者有效，但对携带特定致癌因子的癌症患者进行个性化治疗，确实可以改善患者的临床结局。TADRUCA的国际合作模式，为我们提供了已上市药物对未批准适应症特别是罕见肿瘤的研究方式，研究数据也会为我们在研药物拓展适应症提供信息。

导读



国内渐渐也认识到药物开发是一个长期过程，比喻成盖房子很新颖，把药物研发过程中提出问题比作楼房的支柱，解决问题作为建造新一层的基础让我深有同感。以前我经常讲药物研发过程中各专业的协同努力，其实归根结底就是提出问题解决问题。药物研发是一个提出问题解决问题的过程，临床前是、临床阶段也是，我们国内研发的差距也正在于此。这一期选了两篇关于ICH的文章，第一篇讨论日本在ICH30年来的贡献和成就，中国药监局从2016年成为ICH会员，世界期待中国对ICH的贡献，但是有所作为不仅需要来自监管部门的努力，同样重要的是来自业界的努力。只有研发上的提高和创新，才有我们自己的监管经验和实践，进而产生我们自己的议案和见解。

近来，国际化成为我们新药创新的一个高频词汇，国际多中心的临床试验就会成为中国药企必须面对的挑战，希望这篇关于ICH E17指导原则的短文帮助我们更好地了解国际多中心临床研究现状和挑战。另外一篇关于国际合作的文章是一篇对已上市肿瘤药物的同靶点但未批准适应症国际合作研究模式。不论哪种药物，它的上市前研究总是特定和有限的。随着肿瘤生物学的发展和进步，我们认识到不同的肿瘤有可能是相同致癌基因所导致的，这个叫做TADRUCIA的国际合作模式，为我们提供了已上市药物的对未批准适应症特别是罕见肿瘤的研究方式，研究数据也会为我们在研药物拓展适应症提供信息。

最后两篇文章是关于FDA的。“避免临床环境中的治疗误解”一文是就美国FDA批准渤健公司的阿杜单抗后对FDA加速新药批准政策的反思和讨论，很值得一读，这个话题在国内也有很多讨论，希望能给读者提供有益的信息。最后是一篇对FDA发布的针对肿瘤患者报告结局的指南草案对未临床临床试验的影响的评论。这个草案是以病人为中心的临床研究的重要部分，FDA很早就开始讨论如何把患者用药后的生活质量的改善作为临床研究的重要指标。这个指南草案对患者报告结局的测量做了解答，这篇文章在总结指南要点的同时对未来临床试验设计提出了一些思考和建议。

E17指导原则和避免临床环境中的治疗误解两篇是我请张静博士审校的，张静博士是美国精神类疾病科执照医生，曾经在美国FDA作为临床审评官和审评组长主持参与审批多类上市药物，并在美国强生公司和艾尔建制药公司主持和参与临床试验研究。两篇关于肿瘤的文章是请王亚平博士审校的，王博士是前FDA统计审评专家，在FDA期间负责审理肿瘤类产品。

徐增军
艾斯拓康医药创始人
国家药监局药品审评中心前首席科学家
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

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。

目 录

P1 卷首语: 导读

药物开发

P3 药物开发就像盖房子

ICH专题

P5 ICH 30周年: 来自日本的观点

P8 ICH E17多区域临床试验指南
全球同步开发和注册的催化剂

国际合作

P10 精准肿瘤学: TADRUCA, 一个全球性合作模式

真实世界数据的应用

P14 避免临床环境中的“治疗误解”
对FDA加速批准计划的看法

P16 评论: FDA发布的针对肿瘤学患者报告结局指南草案对未来试验设计的影响



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

药物开发就像盖房子

作者: Eric M. Towler
授权: 本文翻译已获作者授权

人们对项目及产品组合管理(PPM)的价值持怀疑态度是有根据的。一些机构经常会执着于PPM中的HOW、也就是工具和技术,然而这往往会出于个人考虑,而并非将其作为问题的一种可行解决方案。如果机构能够很好地内化自身愿景(WHY),定义自身使命(WHAT),进而再考虑其设计策略及执行计划的各种工具(HOW),那么便能更好地为其目标服务,并赋予PPM更大的价值。事实上,这才是讨论PPM的正确顺序。

WHY

对于人们如何定义自身的愿景(WHY),我们日常生活中便有一个例子,那就是国际人道组织Habitat for Humanity(HFH),这是一个为贫困人口建造房屋的组织。他们的官方网站明确提出其愿景:在这个世界,每个人都可以拥有体面的住所。值得注意的是,他们并没有说明具体要构建什么(WHAT),或者如何构建(HOW)。这个例子很有价值,其中一个原因在于,将药物研发中的PPM比作建造房屋是一个很好的比喻,其中WHY便是让患者受益并改善其健康和生活质量。

WHAT

对于HFH而言,WHAT的问题便是应该建造什么样的房屋(类型)。这个问题由多个因素驱动,首先是房屋类型方面尚未得到满足的需求,其次是经济适用房的建造方面的科技进步,再者便是谁来买单、具体费用以及当地法规的问题。简而言之,需要考虑受众、建造的科学性、法规和支付方等多方因素。这便是蓝图设计。

对于假定药物的设计蓝图,这个定义的过程可通过一种可视化方式实现——将最终产品想象成一个虚拟的结构。最终产品可能是某种药物、基因检

测产品或者设备。

然而,这只是我们整个结构的“屋顶”。我们要像所有实际的建筑项目一样,必须从“打地基”开始。在这个虚拟结构中,基础便是我们的资产认识,例如科学知识体系、未满足的医疗需求等。就像所有的实体建筑,我们需要最新、最强大的基础;否则,整个结构都是脆弱的。

该结构的下一个最重要的部分便是为各个层级信息提供支持的支柱。这便涉及到了科学基础层面的问题。临床前或临床阶段可能会根据该结构的“楼层(Floor)”提出一些问题。当获取到数据,并解决了该结构中支柱后,我们便会增加一个“楼层”。然而,建造实体建筑与开发可行药品的另一个区别在于,后者在增加下一个“楼层”之前,可能还需要对原始问题进行细化并对支柱进行巩固。建造过程中的关键还是在于坚实的基础,进而保证临床前阶段的“支柱”可通向临床“概念验证”(proof-of-concept, POC)并引出POC之后的相关问题,直至最终完成整个结构的建造。

HOW

我们已经对 WHY和WHAT进行了定义。HOW通常体现在以下三个层面:

1. 交付核心策略
2. PPM工具、技术和流程
3. 个体PM

核心策略的交付可能会很复杂。如前所述，提出的问题是该结构的“支柱”，这个结构的每个层级都由一组新问题构成。对于药物R&D，这些问题通常是关于有效性、安全性、稳定性、剂量方案等方面。这些问题将会定义工作的范围。这就像所有科学问题一样，可以通过多种方法找到答案（相比于实际建造项目，这一点在药物开发中更具现实性）。在对各种选项进行考量并做出选择之后（每个选择都有特定的时间、成本和风险），策略便是最终的产出成果。

为了该策略的实施，进行恰当的PPM工具、技术和流程考量时，需要记住，没有绝对的“最佳实践手册”，而且任何工具的实施也都不存在一个独立的理由。要想选择恰当的工具和技术，必须确保它们：

1. 针对所有范围、时间、成本和风险建立“单一事实来源”
2. 确认所有实施的流程和工具：
 - A. 对任何需要查看信息的人透明化；
 - B. 可在整个组织内进行有效的信息共享；
 - C. 无论潜在组合方案的大小，均可进行扩展。
 3. 代表一种一致性方法，可满足组织的需求

单个PM的成功，需要理解PPM的以下两个部分：

1. PPM的科学性，包括：
 - A. 工具、技术、模板等；
 - B. 范围、时间、成本和风险管理工具；
 - C. 沟通工具、管理报告、决策日志、风险日志等。
2. PPM的艺术性
 - A. 这些工具如何实现你所做的事情；



B. 团队管理和软工具，如谈判技巧、文化培训等；

- C. 领导力和内化WHY的能力；
- D. 沟通技巧。

因此，可实施PPM的理想PM具备以下条件：

1. 熟悉PPM的方法论
2. 科学/治疗领域的知识
3. 了解药物、检测和/或设备开发
4. 领导力

总结

需要牢记的一点是，任何工具都是达到目的的手段，工具本身并不是目的。就像建造房屋时，如果钉枪是更合适、更高效的工具，人们便不会使用锤子，同理，人们也不会使用复杂且不适合目标任务的PPM工具。尽管如此，最重要的资源还是PM本身。如果HFH志愿者没有内化其愿景，他们还会坚持多久呢？在药物开发中也是如此：想要拥有一支能够理解WHAT，并懂得HOW的工作团队，必须选择一个能够让员工内化的目标（WHY）。

本文出处：
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/may-2021/>

ICH 30周年: 来自日本的观点

作者: Mami Ueda, Ryu Mochizuki, Nobumasa Nakashima
作者单位: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)
授权: 本文翻译已获作者授权

1990年, 为了在全球范围内实现更大程度的协调, 从而确保以最节约资源的方式开发并注册安全、有效且高质量的药物, 人用药品注册技术要求国际协调会议 (International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 成立。2015年, 该组织和运营机构更新 (称为“ICH改革”), 现为瑞士法律体系下的法人实体, 其名称更名International “Council” for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH, 人用药品注册技术要求协调国际“委员会”)。

此次更新新增了一些成员国家, 并使ICH成为了一个真正意义上的全球化组织 (图1)。目前, ICH针对技术指导原则策略制定、指导原则安全实施和指导原则传播培训展开了一系列相关活动。

在庆祝ICH成立30周年之际, 为了再次回顾ICH的成就, 并反思ICH的未来前景 (重点关注日本能够发挥的作用), 2020年第17届DIA日本年会集中讨论了与ICH相关的话题。

ICH 30周年: 工作总结和未来展望, 以及日本在其中发挥的作用

ICH在促进全球药物的高效同步开发、推动监管机构药物评估与审查的标准化, 以及促进更早获得高质量创新药物, 从而最大程度地减少药品滞后等领域做出了巨大贡献。ICH在全球监管机构中构建了系统化的监管体系, 传播技术要求和指导原则的制定应以监管科学为基础不应服务于政治的意识理念。ICH在这些领域中领导地位为临床和监管专家提供了努力工作和相互鼓励的机会, 进而构建了这个系统化的专家网络。

在众多利益相关者中, ICH与患者的接触取得了重大进展, 通过进行批准后评估以及ICH官

网中有关“以患者为中心”的药物开发“反思文件” (Reflection Paper), 实现了药物发现和开发全过程中患者声音收集和利用。

ICH将继续迎接挑战, 例如尽快适应新的技术和产品, 为世界各地的患者提供卓越的治疗解决方案。

质量 (Quality) 领域的总结和未来展望, 以及日本发挥的作用

ICH成立的前十年, 制定了一些质量领域的基本技术指导原则, 例如稳定性 (Stability) 指导原则。在之后的十年中, Q8 (药物开发)、Q9 (质量风险管理)、Q10 (药物质量体系) 三个指导原则 (Q-trio) 的出台反应了QbD (Quality-by-design) 概念, 即质量源于设计。技术指导原则也在这个时候开始建立生物药。

最近发布的Q12指导原则——《产品生命周期管理的技术和法规考虑》 (Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management), 对日本的监管产生了巨大影响, 尤其是上市许可申请方面的变化。为了正确实施Q12指导原则, PMDA采用了一项名为PACMP (批准后变更管理方案) 咨询的试点计划。为了帮助大家进

Globalization of ICH

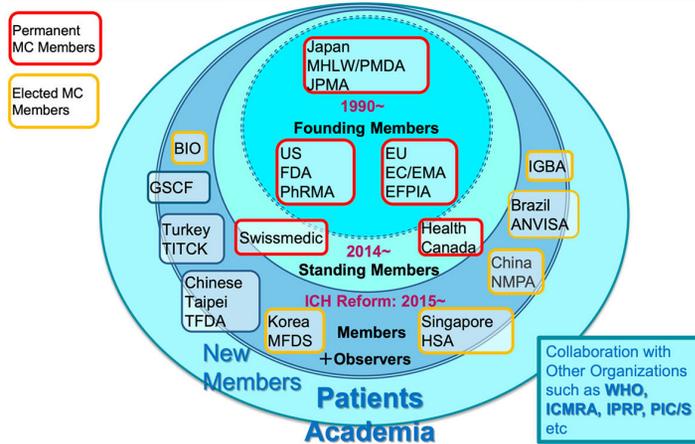


图1: 2020年第17届DIA日本年会的ICH 30周年会议中, Nobumasa Nakashima 博士发表演讲“从日本的视角看ICH的未来”。

安全性 (Safety) 领域的总结和未来展望, 以及日本发挥的作用

ICH发布的S1指导原则(鼠类致癌性试验)、S5指导原则(生殖毒性试验)、S6指导原则(生物技术衍生药物的临床前安全性评价)和S11指导原则(支持儿科药物开发的非临床安全性评价)已促进这些领域取得显著进展, 并且引发广泛讨论, 话题均涉及了这些领域在寡核苷酸疗法及疫苗开发中的应用层面及方式。

日本对ICH安全性指导原则的重要贡献包括: 提出课题; 开展S8指导原则(人用药物免疫毒性研究)的组织病理学和免疫功能的数据调查; 开发S10指导原则(药物的光安全性评价)的ROS检测系统; 为S12指导原则(基因治疗产品的非临床生物分布注意事项)提供话题。日本期待提出符合新兴模式的新话题, 并期待成为领导该领域的关系协调方。

进一步了解Q12指导原则, 指导原则工作组正在开发培训材料, 包括一些案例研究, 以及先前录制的视频剪辑。所有利益相关者都认为, 尊重多样性和广泛培训是协调的两个关键因素(Q系列指导原则的相关历史, 可参考图2和图3)

Preparation of ICH Quality Guidelines

1993-2000	2001-2010	2011-
<p>Q5 Biotechnological Products</p> <ul style="list-style-type: none"> Q5A (Viral Safety) 1999 Q5B (Expression construct) 1995 Q5C (Stability testing) 1995 Q5D (Cell substrates) 1997 	<ul style="list-style-type: none"> Q5E (Comparability) 2004 M4Q Q&A's 2001 M4Q Q&A's Location issues 2003 Q9 Quality risk management 2005 Q8 Pharmaceutical development 2004 Q10 Pharmaceutical quality system 2008 Q8/Q9/Q10 Q&A's 2009 	<ul style="list-style-type: none"> Q7A Q&A2015 Q11 Development and manufacturing of DS 2012 Q8/Q9/Q10 Points to Consider 2011 M7 Mutagenic impurities 2014 M7 appendix2017 Q3D (elemental impurities) Q11Q&A 2017 Q12 Lifecycle management 2019 Q13 Continuous Manufacturing Q14 Analytical Procedure Development Q5A (R)
<p>Q6 Specification</p> <ul style="list-style-type: none"> Q6A (Chemical Substances) 1999 Q6B (Biotech. products) 1999 		
<p>Q7A GMP for API 2000</p> <p>M4Q CTD quality 2000</p>		
<p>Technical Issues</p>	<p>Harmonised pharmaceutical quality system -QbD</p>	<p>Implementation of Q-Trio</p>

图2: 2020年第17届DIA日本年会的ICH 30周年会议中, Haruhiro Okuda博士发表演讲“ICH 30周年质量领域的总结和未来展望, 以及日本发挥的作用”。

Preparation of ICH Quality Guidelines

1993-2000	2001-2010	2011-
Q1 Stability • Q1A (Stability testing) 1993 • Q1B (Photostability testing) 1996 • Q1C (New dosage forms) 1996 • Q1D (Bracketing and designs) 1996 Q2 Analytical Validation • Q2A (Text) 1994 • Q2B (Methodology) 1995 Q3 Impurities • Q3A (Drug substances) 1995 • Q3B (Drug products) 1996 • Q3C (Residual solvents) 1997 Q6 Specification • Q6A (Chemical Substances) 1999 • Q6B (Biotech. products) 1999 Q7A GMP for API 2000 M4Q CTD quality 2000	• M4Q Q&A's 2001 • M4Q Q&A's Location issues 2003 Q9 Quality risk management 2005 Q8 Pharmaceutical development 2004 Q10 Pharmaceutical quality system 2008 • Q8/Q9/Q10 Q&A's 2009	• Q7A Q&A2015 Q11 Development and manufacturing of DS 2012 • Q8/Q9/Q10 Points to Consider 2011 M7 Mutagenic impurities 2014 • M7 appendix2017 • Q3D (elemental impurities) 2014 • Q11Q&A 2017 Q12 Lifecycle management 2019 Q13 Continuous Manufacturing Q14 Analytical Procedure Development
Technical Issues	Harmonised pharmaceutical quality system -QbD	Implementation of Q-Trio

图3: 2020年第17届DIA日本年会的ICH 30周年会议中, Haruhiro Okuda博士发表演讲“ICH 30周年质量领域的总结和未来展望, 以及日本发挥的作用”。

有效性 (Efficacy) 领域的总结和未来展望, 以及日本发挥的作用

自1998年E5(R1)《接受国外临床试验数据的种族因素》指导原则发布以来, 日本一直在桥接研究的规划和审查方面拥有最先进的经验。因此, 许多申办方能够减少在日本进行临床试验数量, 而且日本监管机构也能够利用大量外国临床数据。

E5指导原则的实施也是一次很好的经验, 这让日本能够参与到众多同步进行的全球性临床开发项目。E6 (良好临床实践) 和E8 (临床研究的一般考虑因素) 指导原则促进了临床试验中术语及规则的普及和运用, 这些恰恰是接受国外多区域临床试验 (MRCT) 数据的基础。考虑到MRCT的重要性和越来越多的使用, MHLW/PMDA提议将MRCT作为E17指导原则的主题, 并作为关系协调方来主导讨论。基于上述及类似经验, 日本在药品监管方面已经可以与美国和欧洲相媲美。日本将继续与其他国家合作, 根据技术的进步和发展, 对ICH指导原则进行改进优化。

多学科 (Multidisciplinary) 领域的总结和未来展望, 以及日本发挥的作用

对于多学科指导原则, 日本及许多其他国家的专家致力于为制药法规制定适用的电子标准。这些标准有助于形成跨ICH地区的“通用语言”, 并通过eCTD和其他数字化监管申报形式, 提高监管机构和行业之间的沟通效率。尽管ICH最初直接制定了M2标准, 但M2目前采用的是标准制定组织 (SDO) 的流程, 而该流程使用的标准是由外部组织制定的。这些标准最初并不是为ICH制定的, 而且ICH专家也不一定熟悉这些标准。M2将针对标准制定过程的改进展开持续讨论, 并探讨如何从巨大体量的新兴技术领域确定合适的电子技术工具, 并将其引入ICH。

在过去的三十年间, ICH不仅完成了上述所有工作, 而且还进行了很多其他工作。这些成果让人们坚信, ICH已经在监管领域和其他全球性系统中确立了相当关键的作用。

ICH E17多区域临床试验指南

全球同步开发和注册的催化剂

作者: Julie O' Brien

作者单位: Pfizer, On behalf of the EFPIA International Regulatory Expert Group

授权: 本文翻译已获作者授权

多区域临床试验 (MRCT) 并不是一个新术语, 已经使用了几十年。它指的是用同一个临床研究方案在一个以上的地区进行临床试验, 允许用该试验在一个国家或地区的数据帮助在另一个国家或地区获得批准。这是在全球范围内成功地及时开发和注册药品的一个重要组成部分。ICH E17 指南《MRCT规划和设计的一般原则》于2017年定稿, 描述了如何通过仔细规划才能使新药从一开始就能在全球范围内开发。

DIA Europe 2021中, 有一场会议从监管机构和企业的角度探讨了当前E17指南在国际上的实施情况, 讨论了日本药品和医疗器械管理局 (PMDA)、欧洲药品管理局 (EMA) 以及相关企业的指南践行, 并探讨了如何解决指南实施中的障碍。

主要要点

- 目前, 药物开发正在全球范围内火热开展。过去十年中, 临床试验的数量迅速增加, 这一增长在亚洲尤为显著。在此背景下, E17指南成为了全球药物开发和注册的重要工具。

- 欧洲制药工业协会联合会 (EFPIA) 对E17指南的实施情况展开了一项调查, 调查强调了实施过程中的一些挑战, 例如E17培训材料的使用以及指南实际实施中存在的障碍 (如汇总分析策略 [pooling strategies] 的应用、当地法律和/或法规的限制)。

- 作为本次ICH E17指南的报告方, 日本正处于全面贯彻落实E17指南的过渡阶段。对于日本而言, 不断从MRCT案例研究中获取经验, 将有助于指南在日本的实施。

实践经验

ICH E17指南定稿已有三年多时间, 对于如何将指南应用于实践, 监管机构和企业都积累了大量经验。

报告强调, 实施汇总分析策略是一个极具挑战性的内容。“许多业内同仁认识到, 实施样本量分配和一致性评估的汇总分析策略是在日本‘全面’落实E17的关键。” Yoko Aoi表示。随着时间的推移, 科学知识和数据日益累积, 从案例研究获得的经验逐渐丰富, 日本E17指南的实施过程将会得到很大程度的促进。因此, 不断积累数据, 权衡种族因素对治疗效果的影响, 从而确定日本范围内最佳的药物开发、获批策略, 成为了这个过程中的关键步骤。

“无论位于世界何处, 我们大部分药物创新、开发和监督都依赖于其他地区的监管者、科学家和公民。作为监管者, 我们必须作出共同努力。这也是成功进行一项MRCT的重中之重。”

Fergus Sweeney, EMA

如GF六月刊中的另一篇文章所述, 汇总分析策

略的应用在日本、韩国和中国一直具有挑战性。一种潜在的策略是考虑将日本、韩国和中国的患者合并到东亚地区，不过实施的前提是对种族因素有充分的了解且具有可比性。

在这项调查中，调查对象的自述行业意识和对E17指南理解度评级为高级。然而，现有E17培训材料的使用率很低。因此，调查建议，应进一步加强培训材料的传播以提高使用率和应用率，可能的话并进行修订以囊括更多案例。此外，如果临床试验数据受当地法律法规授权及监管的管控，那么这些法律法规将被视为企业实施指南的障碍。鉴于E17指南在国际范围内的应用仍然相对缓慢，因此，这个问题值得进行深入探索。

对话和信息共享仍然很重要。在试验前讨论阶段多投入，确保试验设计精良，这是MRCT取得成功的关键因素。此外，竞争前阶段的信息共享（例如案例分析）对于拓宽知识库具有重要作用，所有利益相关者都可以使用这些知识库来了解成功开展MRCT的关键因素。

EMA已经看到，在申请获批的临床项目中，有越来越多亚太地区的研究中心，而且中国、日本以及韩国地区的患者也越来越多地参与到临床试验中，与此同时，在设计MRCT时，需要考虑的内在和外在因素也随之增加。

MRCT并非空谈。很明显，真实世界数据（RWD）在MRCT中的未来作用仍有待阐明。RWD的来源多样、质量水平参差不齐，且真实世界证据（RWE）和用于国际监管决策的RWD框架相对不成熟，这些因素都增加了该领域所涉及的复杂性。另外，还有一个可能需要进一步考虑的问题，那就是RWD是否可用于评估区域间的种族差异——例如，是否支持E17中描述的合并区域或亚群的概念。

根据ICH E17，原则上，同一项研究在不同地区应设置相同的对照药物。跨地区计划研究很复杂，其中一个重要原因就是不同地区的治疗标准可能有所不同。此外，在MRCT中跨区域使用相同的对照药物特别复杂，因为必须在全球监管要求之上考虑当地治疗技术及评估的要求，这仍然是一个非常具有挑战性



的问题，因为这两者并不总是一致的。然而，一个已获批但不能被报销的药物仍有可能被作为对照药物，但前提是这样做可以增加临床试验的成功性和提高招募患者的能力。

结论

自2017年E17指南定稿以来，我们虽然获得了丰富的经验，但是监管机构、企业和利益相关者之间仍需要继续展开讨论，从而促进指南更好地应用。这种对话可能有助于发现和解决申办方和监管机构共同面临的挑战。

推进精准肿瘤学： TADRUCA，一个全球性合作模式

作者：Susan Halabi¹, Pam Mangat², Elizabeth Garrett-Mayer³, Hanneke van der Wijngaart⁴, Henk M. W. Verheul⁵, Emile E. Voest⁶, Lillian Siu⁷, Daniel J. Renouf⁸, Janet Dancey⁹, Richard L. Schilsky¹⁰

作者单位：1. Duke University, 2. American Society of Clinical Oncology, 3. American Society of Clinical Oncology, 4. Vrije Universiteit Amsterdam, The Netherlands, 5. Radboud University Medical Center, The Netherlands, 6. Netherlands Cancer Institute, The Netherlands, 7. Queens University, Canada, 8. University of British Columbia, Canada, 9. Queens University, Canada, 10. American Society of Clinical Oncology

授权：本文翻译已获作者授权

分子和基因组分析的创新提高了我们对癌症生物学和癌症进展的理解。现在我们已经认识到，癌症是一种异质性疾病。虽然，目前的疗法基本只对一部分患者有效，但是可以确定的是，对携带特定致癌因子的癌症患者进行个性化治疗，确实可以改善患者的临床结局。

虽然个性化治疗研究进展显著，但精准医疗的研究成果并未在复杂的临床环境中下得充分的发挥。尽管如此，这个领域发展已然势不可挡，我们看到，前瞻性试验的数量激增。这些试验基于患者的肿瘤基因组突变情况，确定与患者相匹配的药物，从而确定出药物活性的信号。

靶向治疗的发展历程中，有几个成功的例子，包括：

- 曲妥珠单抗 (Trastuzumab) 在HER2/neu过表达的乳腺癌和胃癌患者中的应用；
- 伊马替尼 (imatinib) 和相关药物在携带BCR-ABL融合基因慢性粒细胞白血病患者中的应用；
- 维莫非尼 (vemurafenib) 在携带BRAFV600E突变的黑色素瘤患者治疗中的应用；
- 奥拉帕利 (olaparib) 在携带BRCA1/2胚系突变的卵巢癌、乳腺癌和胰腺癌以及携带同源重组修复缺陷特征的转移性去势抵抗性前列腺癌患者中的应用。

虽然在上述领域靶向治疗非常成功，并且理论证据也很充分，但实际上靶向治疗并不能在所有携

带这些突变基因的瘤种中都产生有临床意义的疗效。这一点在携带BRAFV600E突变的结直肠癌患者身上得到了明确的证明；研究显示，靶向BRAF的单药疗法在结直肠癌患者中的疗效不及其在黑色素瘤患者中的疗效。

近年来，为了评估靶向治疗在其获批的适应症以外其它瘤种的疗效，研究人员开展了多项研究：

- 美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 开展的TAPUR (Targeted Agent and Profiling Utilization Registry) 试验 (NCT02693535)，
- 荷兰开展DRUP (Drug Rediscovery Protocol) 试验 (NCT02925234)，以及
- 加拿大开展的CAPTUR试验 (Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial) (NCT03297606)。

这些试验均采用二期平台试验 (platform design) 的设计，在这些试验中，携带特定突变基因的肿瘤患者会获得当前已上市的靶向这种基因突变

	TAPUR	CAPTUR	DRUP	TADRUCA PROTOCOL
目标患者数量	3000+	720	1200+	N/A
所需符合条件	符合条件, 至少服用1剂研究药物	符合条件, 至少给予1个周期的研究药物, 或在1周期的治疗结束前出现客观PD	符合条件, 至少口服1个周期的研究药物或2次静脉给药的药物治疗; 治疗响应可通过放射学或临床检查进行评估	如个别研究中定义符合条件且可评估, 且在先前分析中用于回答相同的研究问题
零假设 备择假设 把握度 I类错误率(单侧)	15% 35% 0.85 0.10	10% 30% 0.85 0.078	10% 30% 0.85 0.078	10% 30% 0.85 0.078
主要有效性终点	临床获益, 定义为8周或16周时出现CR或PR; 或16周或更晚出现SD	客观缓解, 定义为任何时间出现CR或PR	临床获益, 定义为在16周时确认CR或PR或疾病稳定, 并且至少两次评估, 每次评估之间至少相隔28天	客观缓解, 定义为8周或更晚出现CR或PR
第一阶段继续扩展标准	10例患者中出现≥2例缓解	8例患者中出现≥1例缓解	8例患者中出现≥1例缓解	8例患者中出现≥1例缓解
第二阶段成功标准	28例患者中出现≥7例缓解	24例患者中出现≥5例缓解	24例患者中出现≥5例缓解	24例患者中出现≥5例缓解
响应(缓解)标准	RECIST 1.1 (实体瘤) Lugano (NHL) IMWG (MM)	RECIST 1.1. (实体瘤) iRECIST 1.1 (实体瘤&免疫系统疾病) RECIST & CA125 (女性) RECIST&PSA (前列腺) Lugano (NHL) IMWG (MM) *需在初始记录后至少4周时确定PR和CR (针对不同的RECIST分类)	RECIST 1.1. (实体瘤) RECIST & CA125 (女性) RANO (恶性胶质瘤) Lugano (NHL) IMWG (MM) *需在初始记录后至少4周时确定PR和CR (首次记录PR和CR≥30天之后)	RECIST 1.1 (实体瘤)
肿瘤评估时间点	8周, 16周, 之后每12周进行一次	8周, 16周, 之后每12周进行一次	8周, 16周, 24周, 之后每12周进行一次	8周, 16周或更晚
随访时间	直至死亡	直至死亡	直至死亡	

缩写:

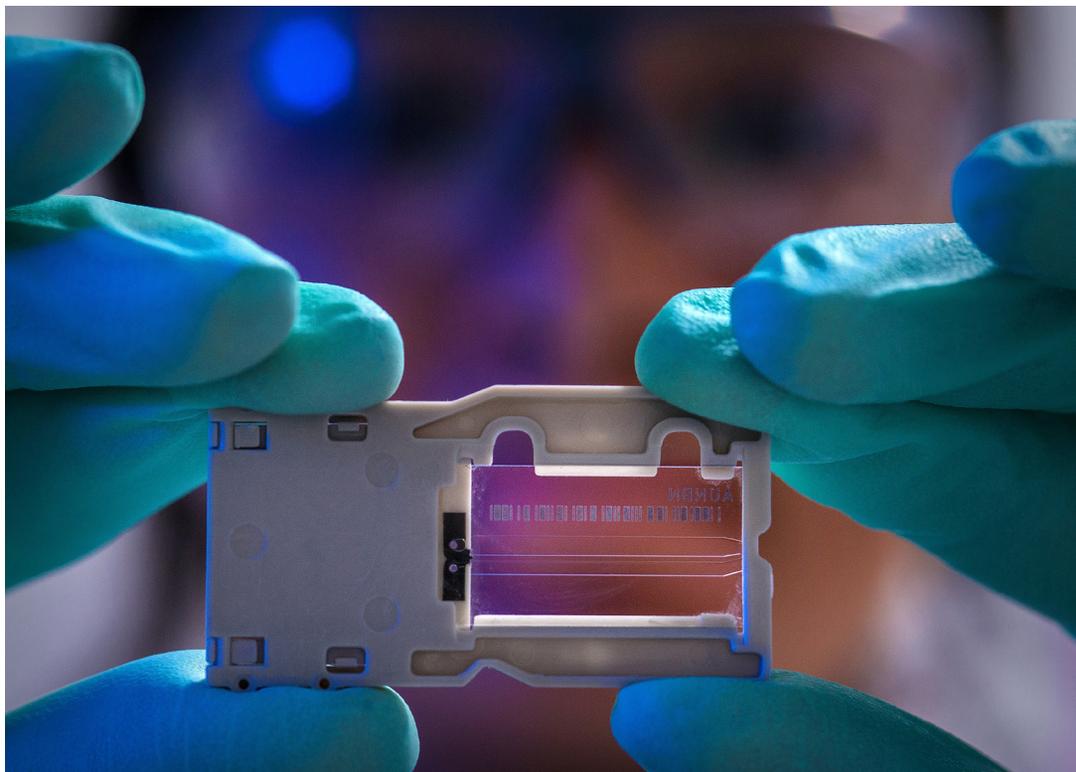
CA125=癌抗原-25 (CA125升高与卵巢癌发生进展相关); CR=根据既定评估标准, 患者对治疗产生完全响应(完全缓解); IMWG标准=国际骨髓瘤工作组(IMWG)的MM诊断标准; Lugano标准=使用18F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描对NHL治疗响应进行分类的标准; MM=多发性骨髓瘤; NHL=非霍奇金淋巴瘤; PD=根据既定的评估标准, 进展性疾病(对治疗无响应); PR=根据既定的评估标准, 对治疗产生部分响应(部分缓解); PSA=前列腺特异性抗原(PSA水平升高及其升高速率与前列腺癌进展相关); RANO标准=神经肿瘤学标准中的响应评估(适用于脑肿瘤的评估, 如胶质母细胞瘤); RECIST=实体瘤中的响应评估标准; 该标准基于对肿瘤的评估, 包括CR、PR、PD和SD的详细说明; iRECIST=针对免疫疗法修改后的RECIST标准, 用于评估患者对免疫疗法的响应; SD=病情稳定

的治疗。在这些试验中, 患者会根据所给予的靶向治疗(D)、肿瘤中的基因组改变(G)以及肿瘤组织学(H)的组合分配到不同的队列, 并用D/G/H的方式命名。基于D/G/H的各种组合, 可能会有数百个队列。这三项试验采用了相似的设计和终点, 并且三项研究所采用的疗法中有10种是共同的, 包括: 阿西替尼(axitinib)、克唑替尼(crizotinib)、厄洛替尼(erlotinib)、纳武单抗(nivolumab)+伊匹单抗(ipilimumab)、奥拉帕利(olaparib)、帕博西尼(palbociclib)、舒尼替尼(sunitinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)+帕妥珠单抗(pertuzumab)、威罗菲尼(vemurafenib)+考比替尼(cobimetinib), 以及维莫德吉(vismodegib)。

五年过去了, 虽然这三个试验在数百个研究队

列里招募了数千名的患者, 但依然很难给出一个总结性的结论。因为, 对于一些罕见基因突变, 完成对应的队列分析相当困难, 许多罕见突变在癌症患者中只有不到5%, 甚至更低。为了解决这个难题, 这些试验的主要研究者们采用了一种叫做临床试验数据共享的方式共同推进项目的进行。TAPUR、DRUP和CAPTUR形成了一个全球合作组织(各取前几个首字母, 称为TADRUCA), 对入组缓慢队列的数据进行整合。

这三个试验均采用了Simon两阶段设计的设计方法。例如: 在TAPUR试验中, 零假设是客观缓解率加疾病稳定持续至少16周的概率为15%, 而备择假设为至少35%; 把握度和I类错误率分别为85%和单侧0.10。在DRUP和CAPTUR试验中,



零假设是客观缓解率为10%，而备择假设为至少30%；假设把握度和单侧I类错误率分别为85%和0.078。

尽管三项试验在试验假设和研究终点定义方面存在细微差异，但TADRUCa方案统一了主要研究终点，这样就可以在携带罕见基因突变的队列（G/D/H）中，统一评价客观缓解率（ORR）这一主要目标（表1）。

TADRUCa试验方案也使用Simon两阶段设计对ORR进行检验，零假设为10%，并且假设ORR实际可以达到30%（把握度=0.85；单侧I类错误率=0.10）。在第一阶段，需要8例患者来评估队列中药物的有效性。如果≥1例患者出现客观缓解，则（进入第二阶段）将再入组16例患者。如果总共24例患者中有≥5例出现客观缓解，那么则认为该队列所对应的治疗方案值得进一步研究。

在这三个试验里，把第一阶段或第二阶段试验数据进行整合，有助于更快地完成队列入组和研究。在第一阶段，通过数据整合，进行跨试验联合无效

分析（futility analysis）的概念是一种新的尝试，这也加快了在这个阶段对各队列中疗法的分析评估。

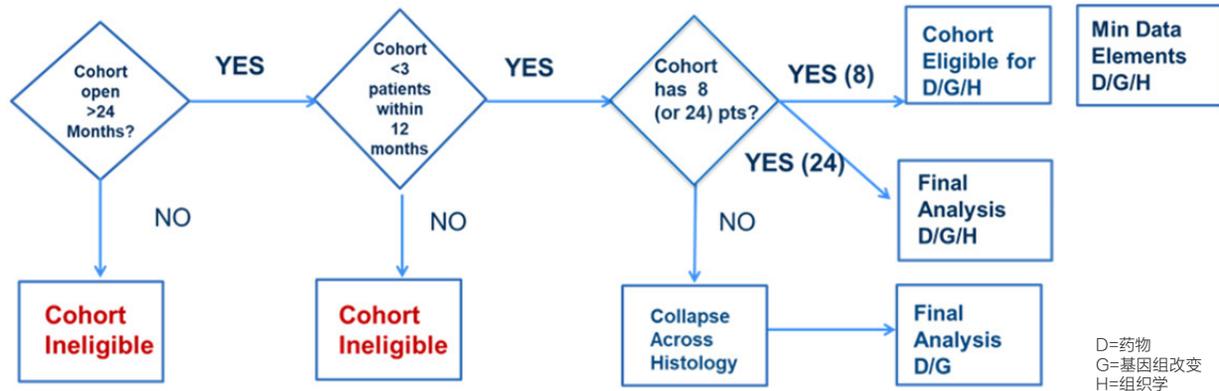
假设TAPUR试验中，队列A在第一阶段招募了5例患者（例如：ATM突变、胰腺癌、接受奥拉帕利治疗），其中第一例患者是在20个月之前招募到的。如果可以从另一个试验中的类似队列中借用信息，整合后达到至少8例患者，那么数据安全监查委员会（Data Safety Monitoring Board, DSMB）便可做出决策，决定是关闭还是扩大该队列。

数据共享的实施

来自每个试验团队的代表们组成一个指导委员会，全面负责以下事项：

- 针对数据共享方案提出建议并做出决定，其中包括批准任何方案的修订；
- 审查和批准基于不同队列所发表的摘要和文章；
- 审查和批准数据共享请求（三个研究团队的内部或外部）；
- 针对合并后的队列分析结果进行沟通并提出

图1.基于D/G/H与D/G的对比, 确定适合进行数据共享的队列



建议。

虽然每个试验都由独立的DSMB进行审阅,但数据共享的审批流程却很精简。一旦指导委员会批准了合并三项研究中某个队列的提案,各个研究中的负责相关第一或第二阶段的主要研究者,会把这个来自指导委员会决定告知其各自试验的DSMB。(分析整合结果)之后,研究人员会向各自DSMB提交一份报告,以确定是关闭队列、扩大队列,还是说发布结果。

这样做可以整合被各试验团队认为有共享数据潜力的队列。数据共享的规模取决于各队列所处的研究阶段:例如,在第一阶段,因为只需要决定是否要继续扩大或关闭队列,所以共享缓解(响应)患者和入组患者的数量就够了。对于第二阶段,因为要进行队列的终期分析,可能需要获取患者的其他基线特征、预后因素和基因组实验室检查信息。各试验团队(CAPTUR、DRUP和TAPUR)以每年三次为周期,审查符合数据共享条件的队列。如果一个试验的队列在过去12个月内入组的患者少于3例,并且该队列已开放至少24个月的时间,那么该队列将被视为符合数据共享条件(即可以与另一项试验的相对应队列合并)(图1)。一旦第一阶段达到(各研究合并后共8例患者)或第二阶段(24例患者)的患者数量,便会将数据合并到一个汇总队列中进行

分析。

尽管在特定组织学中,汇总三项试验队列中的数据,对整个分析可以起一定的帮助作用,但对于某些特别罕见的变异,该策略可能也无法达到第一或第二阶段分析中所需的目标患者数量。因此,在评估三项试验中的队列是否满足合并条件的过程中,还会考虑打破组织学的界限。例如:汇总一个队列的数据后,在第一阶段仍无法招募到8例患者,或在第二阶段无法招募到24例患者,则可以考虑合并不同组织学的队列,直到第一阶段至少招募到8例患者(基于G/D/H数据共享设计目标原则)或第二阶段招募到24例患者。在不会影响每个独立试验的前提下,三项试验之间的这种共享策略可以最大限度地加快获取信息的速度。

综上所述,尽管精准医疗前景广阔,但其目前临床应用仍然有其局限之处,患者的临床获益也存在持续滞后的问题。因为携带罕见突变的患者数量很少,因此展开全球性合作非常必要。TADRUCO的合作模式,对如何研究靶向治疗在携带罕见肿瘤基因突变的癌症患者中的疗效这一难题,提供了一种很好的解决办法。这种在试验入组过程中数据共享的方式也可以应用于其他疾病领域的研究,从而加快研究结果的转化速度,让所有患者都能在精准医疗时代中获益。

避免临床环境中的“治疗误解”

对 FDA 加速批准计划的看法

作者: Sarah V. Ferranti
作者单位: Epstein, Becker & Green
授权: 本文翻译已获作者授权

美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准阿杜那单抗 (aducanumab, 商品名Aduhelm) 用于阿尔茨海默病的治疗, 但这一批准存在争议, 并引发了一场辩论风暴, 将加速批准计划 (AAP) 推向争论的风口浪尖。加速批准要求一个新药既要有临床有效性的相关证据, 也要能为那些无有效治疗的严重疾病患者提供新药选择。APP旨在对这两方面的因素进行平衡, 是一种高风险但有潜在高回报的药物研发途径。

为了争取获益的机会, 许多患者愿意接受这种风险和不确定因素, 因此, 也有越来越多的患者权益团体作为主导者来促进患者通过AAP途径尽早获取到新药。然而, 最近的经验表明, 加速批准后, 证明药物临床有效性的道路漫长而坎坷, 这意味着患者将会在多年内都一直使用疗效未经证实的药物, 也有可能误认为这些药物在这些疾病中的有效性已得到了确切的证实。

目前可以明确的是, FDA必须与药物申办方通力合作, 积极规划并认真开展临床试验, 从而为“加速批准”到“常规批准”的转化收集充足的数据, 但同样重要的是, 在验证临床试验结果尚不明确的情况下, 必须确保使用这些药物的患者能完全理解AAP的概念和局限性, 并知晓接受这种药物治疗所需付出的代价。

根据AAP相关的法规条例, FDA可以批准符合以下标准的新药产品:

- 这些药物用于治疗严重或危及生命的疾病

或症状。

- 与现有疗法相比, 这些药物存在有意义的优势。

- 这些药物对那些可以合理预测临床获益的替代终点有效 (例如实验室检测结果), 或对那些可以合理预测生存率或不可逆发病率的中间临床终点有效, 这些终点均已在对照充分且良好的临床试验中得到证实。

药物在获得AAP批准后, 为了对其预测的临床获益进行验证, 申请人必须完成验证性临床试验。根据FDA的规定, 这些验证试验“通常是已在进行中”, 并且应该是在“尽职尽责”地进行。

验证性试验如果延迟, 会增加患者的疑虑

然而, 在实践中, 由于FDA的监督和执行力不力, 验证性试验可能需要数年的时间才能开始。BMJ最近发表的一项调查表明, 自1992年以来, 通过AAP获批的253种药物中有112种的临床有效性

尚未得到证实,其中24种药物的上市时间已超过五年,有些甚至已超过二十年。(据报道,只有其中的6个药物是处在临床试验的患者招募或最终研究设计阶段。)

延迟验证性试验的开始时间并不稀奇。AAP的基本前提在于缺乏可接受的替代疗法;因此,进行批准后的“对照”临床试验往往在操作上和伦理上都具有挑战性,因为这种对照试验的设计意味着部分受试者会被剥夺了接受获AAP批准的药物的治疗机会。由此,申请人可能需要选非适应症的人群或居住在药物尚未获得批准的国家/地区的患者对相关药物进行临床试验。不管是任何一种情况,该试验可能都无法提供最初想要获取到的确切证据,上市后的数据分析、监管行动以及申请人/申办方的回应也都需要额外的时间。临床和经济评论研究所(ICER)在其《加强加速的批准途径》白皮书中解释到,尽管在进行验证性试验并解释其结果的过程存在挑战,但“对于这些加速审批后出现的问题,FDA似乎还未制定与申办方讨论这些问题的正式流程。”

例如,2011年,己酸羟孕酮(Makena™)作为降低早产风险的药物通过AAP获得批准。在获得FDA批准之前,己酸羟孕酮便以复方形式得到使用,该使用方式是基于1999年至2002年开展的一项小型研究(Meis试验),基于胎龄的替代终点显示了己酸羟孕酮的有效性。作为加速批准的条件,申请人需要进行验证性试验来验证Makena对新生儿的临床获益。然而,鉴于该药物在美国长期作为标准治疗使用,验证性试验(PROLONG试验)主要针对俄罗斯和乌克兰的受试者进行,而这些受试者的早产风险低于美国患者。2019年,申请人宣布PROLONG试验未能证实该药物的益处。2020年,FDA药物评价与研究センター提议将Makena撤出市场。然而,最近FDA批准了申请人召开听证会的请求,以便对该撤回提议进行审查,预计会议将会重点关注该药物是否对与Meis试验类似的亚组人群有效。与此同时,美国妇产科学院(ACOG)和美国母胎医学协会(SMFM)这两个主要专业组织明确且

慎重地表示支持该药物的继续使用,而且许多患者对撤销的提议表示失望,甚至有些患者起诉了制药商,基于此类种种因素,该药物仍在市场上销售。

针对AAP的局限性,应对患者信息进行标准化

鉴于从获AAP批准药物上市,到进一步证实其临床有效性需要一定的时间,我们应进行进一步探索患者对AAP概念的理解,对现有数据的局限性的理解,以及对正在计划和进行中的临床试验和监管措施等方面的理解,并解决相关的差距。

在FDA批准之前,患者可通过临床试验或扩大获取计划(Expanded Access Program)接受某种药物治疗,有关药物的信息将通过知情同意书和有关表格提供给受试者/患者,并由机构审查委员会/伦理委员会进行审查。

在临床试验中,知情同意书和表格除了可提供被调查药物的相关信息之外,还对解释研究的目的和最大程度降低“治疗误解”的风险至关重要,这种误解是指受试者会认为“试验会让每个受试者获益”。

在FDA批准后,患者可通过多种渠道得到有关药物的信息,包括FDA批准的药物标签(如用药指南)、制造商的营销传播以及与临床医生的交流。然而,这些信息有可能会不明确甚至相互矛盾,部分原因在于这些面向患者的材料中缺乏监管要求的AAP披露语言。根据ICER的说法,在面向患者的材料中,“关于产品的批准基础和关键不确定性的表达存在不一致性。”

通过给与清晰且易于理解的AAP信息,可进一步促进药物标签及营销传播的标准化。了解AAP获批的标准可以影响患者对治疗选择的决策。同样,将知情同意的要求纳入到AAP中可能有助于建立一个一致的基线标准,一方面帮助加深人们对AAP与传统批准之间差异的理解,另一方面在人们对药物的熟知度提高且药物已得到临床医生的广泛使用时,也可保持信息的一致性。知情同意是避免“治疗误解”,即患者会错误地认为AAP批准的药物的治疗作用已得到证实,最为关键的因素。

评论: FDA发布的针对肿瘤学患者报告结局指南草案对未来试验设计的影响

作者: Bill Byrom, Jill Platko, Anthony Everhart
作者单位: Signant Health
授权: 本文翻译已获作者授权

近年来, 我们看到, FDA越来越重视从肿瘤临床试验中收集到的患者报告结局测量(PROM)的重要性。“患者之声”项目(Project Patient Voice)便是一个例子, 旨在分享已获批准疗法临床试验中的患者报告症状数据, 从而为患者和医疗工作者在做决定时提供更多信息。

尽管如此, 美国药品标签中涵盖基于肿瘤学PROM终点的论述依然很有限。Gnanasakthy等人对2012年至2016年批准的肿瘤学药物进行了回顾分析, 报告显示了EMA和FDA在药品说明书中使用PROM数据的态度差异。这段时间内, 向EMA提交申请的药品中, 三分之一的药品标签中都含有基于PROM终点的论述, 而FDA在此期间发布的药品标签中并未涵盖任何基于PROM数据的论述。一项针对FDA之前的审批进行的回顾性分析显示, 2010年至2014年, FDA批准的40个药品标签中, 只有3个含有基于PROM数据的论述, 且均在2011年获得。对于这个监管的差异, Gnanasakthy等人给出了几点原因, 首先, 由于在开放标签试验中得到的基于PROM数据的结论, 可能会受到安慰剂效应的影响, 因此FDA仅考虑随机对照试验; 与健康相关的生活质量终点缺乏特异性; 常用的疾病特异性指标和子评分的准确性和敏感性可能不足; 数据缺失影响了PROM结论的可靠性; 评估计划可能不理想, 无法有效地反应治疗效果。

这些担忧都非常具有合理性。对于一些常用指标的特异性方面的问题, Gnanasakthy等人评论称, 肿瘤学试验中常用的通用量表及疾病特异性量表可能在一些方面缺乏敏感性和特异性, 例如由欧

洲癌症研究和治疗组织(EORTC)和慢性疾病治疗功能评估(FACIT)开发的量表就存在这个问题。有些量表可能在某些情况下无关紧要; 而有些量表可能准确性不足, 无法反应患者对特定疗法的真实体验; 而且, 对总量表和子量表汇总评分可能会导致敏感性不足, 原因在于各个项目的权重相等, 因而会稀释最有意义的症状的影响力。此外, 在现有PROM中开发的通用性子量表的特异性可能不足, 无法对某一特定领域(Domain, 维度)进行评估, 这便会导致结论的稳健性欠佳。

在肿瘤学试验中, 通常要求患者在每个治疗周期开始时在门诊完成PROM。这个时候, 患者已从先前的治疗中充分恢复, 并开始下一个周期的治疗了。如果患者身体状况无法接受治疗, 那么新一周期的治疗及相关的PROM评估都会延迟。因此, 对于评估治疗影响的PROM而言, 这种评估计划并非最佳选择。

FDA最近发布了《癌症临床试验中患者报告核心结局(PRO)》指南草案, 针对上述问题提出了解决方法, 这将促进PROM数据的稳健性和可靠性, 以便更好地进行监管评审, 另外还可能促进数据被纳入美国肿瘤药物标签。

我们对指南草案及其对肿瘤临床试验中PROM选择和应用的影响进行了分析, 旨在为未来

的研究提供一些建议。

指南草案中的要点

推荐指标

基于早期发表的文献，FDA确定了一组核心PROM，以便对以下方面进行单独评估：

- 疾病相关的症状
- 有症状的不良事件 (AE)
- 总体副作用的影响评估 (单一条目)
- 生理功能
- 角色功能

对此，已经有了一些标准的评估工具，并且经常用于上述某些概念的评估。

疾病相关症状

对于疾病相关症状的评估，该指南草案仅引用了一个示例：关键路径研究所 (Critical Path Institute) 针对非小细胞肺癌开发的NSCLC-SAQ。这可能与Gnanasakthy等人发表的对于关于通用量表的潜在局限性 (例如EORCT或FACIT提供的某些量表) 的评论相呼应。他们得出的结论是，这些量表在用于某些患者组时，可能会包含一些不相关的条目，无法对最重要的症状进行合理的评估，而且可能会包含一些被稀释 (对某些次要症状给予同样的权重) 的子量表。

值得注意的是，FDA指南草案的要求是能够对上述五个领域的测定指标进行单独报告。一些现有的工具及其子量表评分以其目前的形式可能无法立即满足这种要求。例如，乳腺癌领域常用的FACT-B测定量表中，“生理状况” (physical well-being) 方面的条目包括治疗相关的症状 (例如，“治疗的副作用让我感到难以忍受”) 以及疾病相关的症状 (例如，“我会有疼痛的症状”)。因此，这个子量表无法轻易区分治疗相关的症状和疾病相关的症状。不过，从这些现有的工具中开发出新的子量表，从而满足FDA要求的特殊性还是有可能的。这一点也可通过从不断发展的条目库 (item libraries, 例如EORTC开发的条目库) 中筛选相关条目来实现。无论采取这两种中哪种方式，为了支持新的子量表的测定，在量表作者的允许下，可能



还需要进一步论证内容并做好其他的相关工作。

症状性不良事件 (AE)

患者报告结局的常见不良事件评价标准 (PRO-CTCAE) 在收集症状性AE中的应用得到了广泛认可，并且FDA指南草案中也将其作为示例工具引用。该工具使用了使用一个条目库，从中筛选特定的AE条目进行评估，而且对于这些精选的、最重要的、且 (或) 高发的AE条目，申办方应提供出慎重选择的理由。

指南草案还建议，在此基础上，还要考虑一些自由填写条目，以收集缺失的重要症状信息。这对于研究人员而言确实是一项挑战，因为相较于定义明确的选项，自由文本数据更难管理和分析。虽然电子解决方案可以收集自由文本数据，但我们仍会进行一些关键性的数据管理考量，例如：如何处理含糊不清或拼写错误的条目，以及如何管理使用的不同语言的条目？

值得注意的是，PRO-CTCAE数据的报告和分析虽独立于临床医生报告的AE，但却可以提供一些有价值的信息，并增进临床医师对不良事件的识别、记录和报告。那些并未得到临床医师解释的患

者报告数据,并不符合医生报告的AE相关的正式安全性报告流程的要求,但是,在临床医生评估的同时,及时对这些数据进行审查可能会增强研究者对AE的检测和解释。

副作用总体影响评估

在当今的试验方案中,我们很少会看只纳入一个独立的单一条目来总结副作用总体影响的情况。对副作用的影响进行全面评估是一项很有价值的措施,原因在于在这种评估涉及了患者可能经历的所有副作用的影响,而这些并不会在PRO-CTCAE中得到评估,而且获得这些更全面的信息,能够在评估所有副作用的综合影响的时候,让患者有机会强调更加重视的某些副作用的影响。目前已开发出了评价总体副作用影响的评估工具,包括使用患者对严重度的总体印象量表(例如,“请选择最能描述过去7天内治疗的总体副作用严重度的回答(其中0代表无,3代表严重)”); FACIT条目库中的GP5(评估患者受到症状困扰程度的五级定序量表,从“完全没有”到“非常多”);以及EORTC条目库中的Q168(从“完全没有”到“非常多”的四级定序量表)。指南草案引用了这三种方法作为总体副作用影响评估的示例。

生理功能

生理功能包括行走、抬举重物和伸取等对独立功能至关重要的方面。指南草案提供了几个生理功能测量的示例,包括患者报告结局测量信息系统(PROMIS)的生理功能条目库和EORTC QLQ-C30生理功能子量表。一些作者认为,PROMIS量表比EORTC子量表更有优势,因为前者更具通用性,并支持各种严重程度和年龄的患者评估。例如,EORTC子量表条目中使用的诸如“费力”或“受限制”之类的术语,老年患者或更晚期疾病的患者可能会根据上下文对其产生不同的理解。然而,EORTC工具的一个优点在于它可以评估生理功能之外的其他结构功能。

角色功能

本文所指的角色功能评价,是评估治疗对患者

的工作和开展日常活动能力所产生的影响。指南草案引用了EORTC QLQ-C30的角色功能子量表作为评估示例。

评估频率

指南草案建议,应在早期的治疗周期中进行更频繁的评估,并在治疗过程的后期减少评估次数;这意味着除了接受现场访视之外,还需患者进行居家评估,或者只进行居家评估。我们认识到这种方法对于获取疾病及其治疗产生的全部影响很重要。目前肿瘤学试验的普遍做法是,在每个治疗周期开始阶段,在门诊就诊中对患者进行PRO评估。在这个时间点,患者从先前的治疗中充分恢复,并且可以接受下一个周期的治疗。如果患者身体状况不足以开始治疗,那么下一个周期的治疗和相关的PROM评估则将会延迟。这个过程中,也有便利的因素,因为PROM评估可在门诊期间完成,并且无需居家完成。此外,还有人认为,治疗可能会让患者感到身体虚弱,因而他们可能不愿意或无法在每个治疗周期的早期阶段完成PROM。然而,如果我们想真正测量治疗相关的症状,那么为了获得完整及准确的分析结果,确定这些评估的最佳时机至关重要。我们对肿瘤患者的定性研究证实,患者会在一个治疗周期的早期阶段感到身体虚弱,但尽管如此,患者仍愿意提供数据。

对于在试验早期进行更为频繁的测量的建议,FDA在其评估时间表示例(图1)中进行了说明。该示例建议,在12个月治疗期内的前8周每周测量有症状的AE、总体副作用的影响以及生理功能;8周之后改为每月一次,再之后改为后每季度测量一次。与我们通常看到的按治疗周期测量的方法不同的是,该示例要求患者早期的治疗周期内居家完成测量,并在大多数患者在组期间最大化地获取测量信息。

对于未来试验设计的思考及建议

居家进行的ePRO

对于居家收集PROM的患者,应为其实施特定的解决方案。这种解决方案应该用于保证治疗早期某些测量的高频率评估,并且应该有助于推动及时

图 1. FDA指南草案中, 晚期癌症试验的前12个月的PROM评估时间表示例。

	Standard 6-month treatment period												Follow-up	
	BL	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8	M3	M4	M5	M6	M9	M12
Symptomatic AEs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Overall side effect impact measure	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical function	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Role function	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X
Disease-related symptoms	X				X				X			X		X
Health-related quality of life	X								X			X		X

BL - baseline; W - week; M - month.

入组和完成数据集。测量频率较低的PROM既可在家中完成, 也可在现场完成, 具体取决于访视时间表, 并且可以保证实施过程中的灵活性。当测量频率较低时, 现场收集的完成率可能更高。

评估指标筛选

为了满足FDA指南草案的要求, PROM应该能够对有症状的AE、总体副作用的影响、生理功能、角色功能以及疾病相关症状分别进行测量。选择的PROM应包含恰当的评估方法, 这些方法可对相应领域进行独立且具体地测量和报告, 这一点至关重要。

PROM开发/调整

在某些情况下, 为了确定正确的条目集, 需要在现有的工具或条目库的基础上再进行一些额外的工作, 从而对研究的疾病的每个领域都进行具体而又全面的评估。这可能需与量表作者开展讨论, 以便对子量表进行调整, 或从条目库中筛选出相关的条目, 并进行任何相关的内容校订和心理测量评估。

减少数据缺失

确保测量策略符合FDA的要求至关重要, 但也必须注意到FDA对数据缺失的担忧, 这可能会降低量表得出结论的可靠性。此外, 还要注意现场和患者培训, 并确保收集PROM数据的解决方案中涉及提醒和主动监控PROM完成的方法, 这是一个重要的考量因素, 可以尽量避免数据缺失, 从而得出可靠结论, 这样才有机会使结论被纳入标签声明。电子解决方案便很好地契合这些要求。这些解决方案还应收集评估缺失的原因, 并在适当的情况下尽量在患者退组时也收集PROM。

作为一个行业动态, 我们应该对这份指南草案报以欢迎的态度。因为该指南草案针对肿瘤学药物申请的PROM数据审查中最具价值的核心领域提供了明确而又清晰的细节信息。指南所关注的测量频率和数据缺失问题, 对收集到的数据所推导出的临床终点的可靠性相当重要。虽然尚不清楚这是否会促进更多基于PROM的数据被纳入到美国肿瘤药物标签, 但我们目前必须将这份指南视为一个积极的信号。



立刻加入DIA全球会员!

两年期会员 优惠已开启



DIA全球会员遍布80多个国家

会员们携手共同合作直面生命科学领域的挑战

专属全球月刊和 学术期刊

- DIA Global Forum 国际版月刊, 可在线阅读
- DIA Global Forum 中文版月刊, 可下载 **NEW**
- DIA科学期刊 《治疗创新与监管科学》 双月刊, 可下载

免费视频课程和 注册优惠

- DIA中国资源库两个主题模块(100+视频课程) 免费学习 **NEW**
- 会员专享DIA全球年会热点视频(美国、中国和欧洲年会精选话题) **NEW**
- 会员专享会议视频(如肿瘤创新论坛全程视频) **NEW**
- 会员专享社区直播回放观看权限 **NEW**
- 会员专享完整版蓝皮书阅读权限 **NEW**
- 线上能力建设课程注册优惠
- 全球年会和培训注册优惠

社区活动专区

- 优先获得线下学术社区沙龙现场机会
- 参与DIA社区每月直播活动
- 有机会免费参加DIA与国际知名培训机构的联名课程 **NEW**
- 有机会参与DIA定向邀请的会员活动 **NEW**

助力工作与 职业发展

- 成为DIA志愿者
- 成为DIA讲者
- 获得DIA青年领袖机会
- 参与组织委员会
- 成为主旨演讲及年会嘉宾

Learn More at DIAGlobal.org.cn

