

FDA“主方案:加快抗肿瘤药物和生物制品开发的高效临床试验设计策略供企业用的指导原则”介绍

王慧明, 萧惠来*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2022年3月发布了“主方案:加快抗肿瘤药物和生物制品开发的高效临床试验设计策略供企业用的指导原则”。“主方案”是指同时评价成人和儿童癌症的同一总体试验体系(主方案)中的1种以上研究药物和(或)1种以上癌症类型。与在1项临床试验中,单一药物在单一疾病人群中试验的传统的试验设计不同,主方案使用单一的基础设施、试验设计和方案,在多个子研究中同时评价多种药物和(或)疾病人群,从而可高效和快速地开发抗肿瘤药物。该指导原则对抗肿瘤药主方案研究的试验设计和实施的诸多方面提出了许多很有价值的建议,而中国目前还没有类似的指导原则。详细介绍FDA该指导原则,以期对我国开展抗肿瘤药主方案研究及其监管有所帮助。

关键词: 美国食品药品监督管理局(FDA); 抗肿瘤药; 临床试验; 主方案; 试验设计; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)02-0283-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.008

Introduction to FDA's "Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry"

WANG Huiming, XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: US Food and Drug Administration (FDA) published the "Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry" in March 2022. The so-called "master protocol" refers to evaluate more than one investigational drug and/or more than one cancer type within the same overall trial structure (master protocols) in adult and pediatric cancers simultaneously. In contrast to traditional trial designs, where a single drug is tested in a single disease population in one clinical trial, master protocols use a single infrastructure, trial design, and protocol to simultaneously evaluate multiple drugs and/or disease populations in multiple substudies, allowing for efficient and accelerated drug development. This guidance has put forward many valuable suggestions in terms of trial design and implementation of research on the master protocol of oncology drugs. However, there is currently no such guidance in our country. The guidance of FDA are introduced in detail, and look forward to being helpful to the research and supervision of the master protocols of oncology drugs in my country.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); oncology drug; clinical trial; master protocol; trial design; guidance

近年来,抗肿瘤药物一直以来都是药物研发的热点,其中靶向药物凭借特异性高、毒副作用较小,对多种恶性肿瘤具有显著疗效的特点,近10年来成为抗肿瘤新药的主流。随着我国对创新药政策的

利好,业界创新热情不断高涨,并且越来越关注通过优化开发试验设计,来加快后期药物开发。

美国食品药品监督管理局(FDA)于2022年3月发布了“主方案:加快抗肿瘤药物和生物制品开

收稿日期: 2022-12-25

第一作者: 王慧明,女,工程师,主要从事药品审评相关工作。E-mail: wanghm@cde.org.cn

*通信作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

发的高效临床试验设计策略供企业用的指导原则”^[1]。在该指导原则中,“主方案被定义为设计有多个子研究的方案,这些子研究可能有不同的目标,并涉及在整个试验体系中对1种或多种疾病亚型中的1种或几种试验药物的协调评价。”该指导原则指出“与在1项临床试验中,单一疾病人群中试验单一药物的传统试验设计相比,主方案使用单一的基础设施、试验设计和方案,同时评估多个子研究中的多个药物和(或)疾病人群,从而实现高效和加速的药物开发。”该指导原则对抗肿瘤药主方案研究的试验设计和实施诸多方面,提出了很有价值的建议。

近年来,主方案设计的优势虽然已在国外逐渐被认可,但在我国至今仍未得到很好地利用^[2]。也没有制定类似的抗肿瘤药主方案研究的技术指导原则。本文详细介绍FDA发布的该指导原则,旨在促进我国抗肿瘤药主方案临床试验研究的应用及其监管,从而加快抗肿瘤药物的开发。

1 该指导原则的前言

该指导原则为治疗癌症药物的申请人提供了有关临床试验的设计和实施的建议,这些试验旨在成人和儿童癌症的同一总体试验体系(主方案)中,同时评估1种以上的试验药物(该指导原则中的“药物”指人用药物和作为药物管理的生物制品)和(或)1种以上癌症类型。通常,应该为主方案中评价的1种或多种药物,确定推荐的II期临床试验剂量(RP2D)。

该指导原则为FDA、药物申请人、学术界和公众之间的持续讨论提供了建议和焦点,描述了主方案设计和试验进行的各个方面以及相关的考虑因素,例如生物标志物共同开发和统计分析的考虑因素。同时就申请人应向FDA提交的信息以及申请人如何与FDA互动,以促进高效审评提供了建议。

该指导原则没有涵盖使用扩展队列加速药物开发的首次人体试验或早期临床试验。FDA在“扩展队列:用于首次人体临床试验,以加快肿瘤药物和生物制品的开发”供企业用的指导原则(草案)(2018年8月)中阐述了这一主题^[3]。此外,研究设计、统计分析、研究终点的选择和生物标志物的开发等诸多方面也未在该指导原则中提及,但在其他FDA指导原则中有所考虑,包括由人用药品技术要求国际协调会议(ICH)制定并被FDA采纳的“E9临床试验统计原则”(1998年9月)^[4]和“E10对照组的选择和临床试验中的相关问题”^[5](2001年5月),

以及“体外辅助诊断器械”供企业用的指导原则(2014年8月)^[6]。

该文件的内容不具有强制性的法律效力,不以任何方式约束公众,除非具体纳入合同。该文件旨在向公众明确法律规定的现有要求。除非引用了具体的监管或法定要求,否则包括该指导原则在内的FDA指导文件应仅视为建议。在FDA指导原则中使用“should”一词意味着建议或推荐,而不是必须的。

2 该指导原则出台的背景

人们越来越关注通过开发试验设计,加快后期药物开发(即旨在提供实质性有效证据的试验),这些试验设计可在单一方案下平行试验多种药物和(或)多种癌症亚群,而无需为每个试验制定新的方案。术语“主方案”通常用于描述这类试验设计,还有多种术语(如伞式、篮式或平台设计)用于描述特定设计。与在1项临床试验中,单一疾病人群中试验单一药物的传统试验设计相比,主方案使用单一的基础设施、试验设计和方案,同时评估多个子研究中的多个药物和(或)疾病人群,从而实现高效和加速的药物开发。

鉴于这些试验的复杂性,即评估多种药物和(或)疾病人群以及它们支持监管批准的意图,因此这些试验必须精心设计和实施,以帮助确保受试者安全,并生成符合监管标准的数据,证明每种试验药物的安全性和有效性。

使用主方案的试验示例,包括Lung MAP试验(NCT02154490)、NCI-MATCH试验(EAY131、NCT02465060)和Pediatric MATCH试验(APEC 1621、NCT03155620)。

3 主方案定义和潜在的机遇与挑战

3.1 主方案的类型和概念

在该指导原则中,主方案被定义为设计有多个子研究的方案,这些子研究可能有不同的目标,并涉及在整个试验体系中对1种或多种疾病亚型中的1种或几种试验药物协调评价。通常,FDA建议申办者在使用主方案进行评估之前,已为1种或多种试验药物确定RP2D。但是,主方案的各个药物子研究,可能包括初始剂量探索阶段,例如,当有足够的成人数据可以告知初始剂量,并且该试验药物为儿童受试者提供可预期的临床获益的前景时[见《美国联邦法规》(CFR)第21 CFR 50.52部分]。

主方案可用于进行1项或多项探索性试验,或用于支持上市申请,并可设计为平行评估不同药物

与其各自对照或单个共同对照的比较。申办者可以设计具有固定或适应性设计的主方案^[7],目的是调整方案,以合并或终止主方案中的个别子研究。

3.2 主方案带来的潜在机遇和挑战

主方案的潜在优势是药物开发的灵活性和高效率,这与FDA向公众提供安全有效的药物和药物联合治疗的目标一致。主方案提供了1种整合、高效的临床试验方法的可能性,例如公用对照组(common control arm)和(或)使用集中式数据捕获系统,提高效率。然而,主方案也可能对试验的进行和分析带来挑战,如果处理不当,可能增加受试者的风险或延迟药物的开发^[8]。潜在挑战的例子包括3个方面:(1)当在每个试验治疗组中采用多个试验药物,但是缺乏这些药物的单一内部对照时,可能会难以将不良事件归因于某一种或多种试验药物。(2)由于跨多个方案和新药申请(IND)研究了多种药物,因此很难评估给定的试验药物的安全性。(3)多个研究组的存在可能导致对结果的过度解释,从而导致药物开发的延迟。例如,可以根据被证明是错误的多个随机组间比较,识别生物标志物定义的亚群中疗效的明显差异。

4 主方案类型

该节提供主方案类型的示例以及与其设计相关的考虑因素。FDA鼓励申办者在开发计划的早期,与审评部门讨论主方案开发药物的计划,以便在将该方案提交IND前,获得关于这种方案设计的反馈。

4.1 在多个癌症人群的单一试验药物或试验药物组合

设计用于在不同癌症、特定癌症的疾病阶段、组织学、先前治疗的数量、遗传或其他生物标志物或人口统计学特征定义的不同人群中,试验单一试验药物或药物组合的主方案,通常被称为篮式试验,见图1(T为试验药物,D为方案定义的多种疾病

亚型的亚群,D5虚线表示可能进行修改、以便包括其他的亚群)。评估试验药物组合的篮式试验可能包括剂量探索试验或安全性导入部分,以确定组合的安全剂量,然后再进行活动评估部分。

篮式试验中的子研究通常为以总缓解率(ORR)为主要终点的动态试验臂设计。在子研究中看到的强响应信号,可以允许子研究的扩展,以生成可能支持上市申请的数据。每个子研究都应包括具体的目标、纳入每个人群的科学依据,以及详细的统计分析计划(SAP),其中包括样本量合理性和无效或有效性的终止规则。有关篮式试验的主方案设计和分析的具体方面,见本文“5 主方案的具体设计考虑因素”和“7 统计学的考虑因素”。

篮式试验设计主方案的代表案例,评估维莫非尼(vemurafenib)对具有BRAF V600突变的多发性非黑色素瘤癌症疗效的II期试验^[9],见图2。

4.2 单一癌症类型的试验药物或试验药物组合

设计评价在单一疾患者群中作为单一药物或药物组合给药的多种试验药物的主方案,通常称为伞式试验,见图3(T-试验药物或试验药物组合;D-单一疾病亚型中方案定义的亚群;TX-虚线表示未来治疗组的潜在修订)。伞式试验中的子研究可以包括剂量探索试验或安全性导入部分,以便在开展活动评估部分之前,确定试验药物组合的安全剂量。如前所述,申请人应确保在主方案评估之前,已确定每种试验药物的RP2D。

伞式试验可采用随机对照设计,比较1个或多个试验药物与共享对照组的活性。随机子研究的对照药物应为目标人群的标准治疗(SOC),如果较新的药物取代了SOC,可能随着时间的推移而改变。有关伞式试验主方案的设计和具体方面,见本文“5 主方案的具体设计考虑因素”和“7 统计学的考虑因素”。



图1 篮式试验设计的主方案示意图

Fig. 1 Schematic representation of master protocol with basket trial design

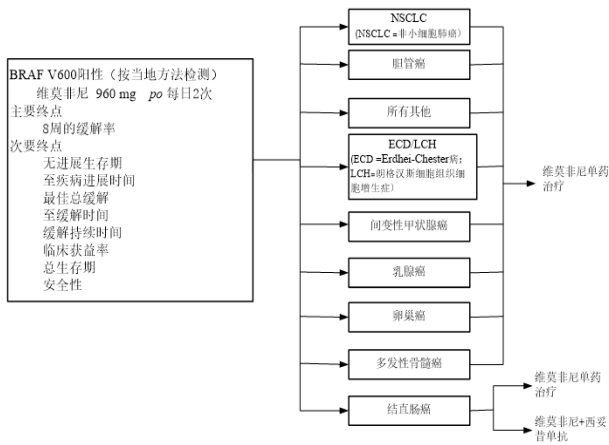


图2 维莫拉非尼对BRAF V600突变的非黑色素瘤的疗效
Fig. 2 Vemurafenib in nonmelanoma cancers harboring BRAF V600 mutations

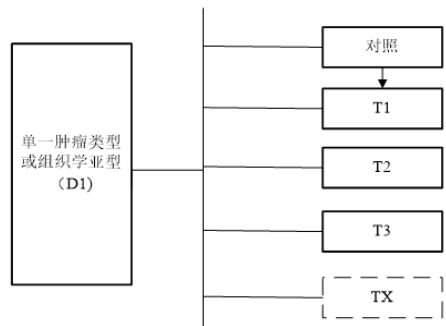


图3 伞式试验设计的主方案示意图
Fig. 3 Schematic representation of a master protocol with umbrella trial design

伞式试验设计主方案的例子是LUNG-MAP试验的原始版本,该试验是1项多药物、多子研究、生物标志物驱动的试验。研究对象为晚期或转移性肺鳞状细胞癌的受试者,其中多西他赛是5个子研究中4个子研究的共用对照组^[9]。符合条件的受试者根据其生物标志物被分配到子研究,或不符合生物标志物特定子研究条件的受试者被分配到非匹配治疗子研究。在子研究中,受试者被随机分配到生物标志物驱动的靶点或SOC治疗。LUNG-MAP试验伞式设计主方案见图4^[10]。

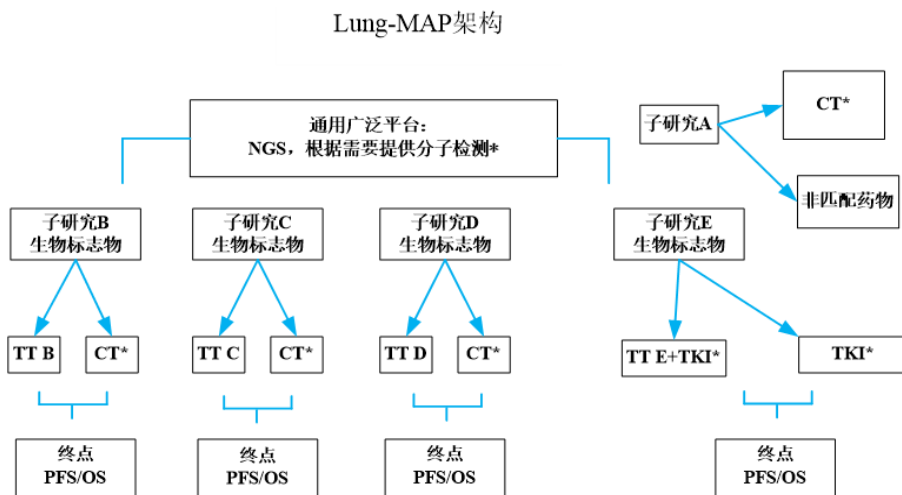
4.3 其他试验设计

主方案设计还可以包含篮式试验和伞式试验共同的设计特征,并可以评估多种肿瘤类型的多种试验药物和(或)药物组合方案。具有复杂试验设计的主方案的例子是NCI-MATCH试验,该试验旨在确定在实体肿瘤或血液系统恶性肿瘤中,确定的相关的基因路径中存在1个或多个肿瘤突变、扩增或易位的受试者,如果在单臂设计中使用针对该特定路径的药物治疗,是否会获得临床益处,NCI-MATCH试验见图5^[11]。

5 主方案的具体设计考虑

5.1 使用单一共用对照组

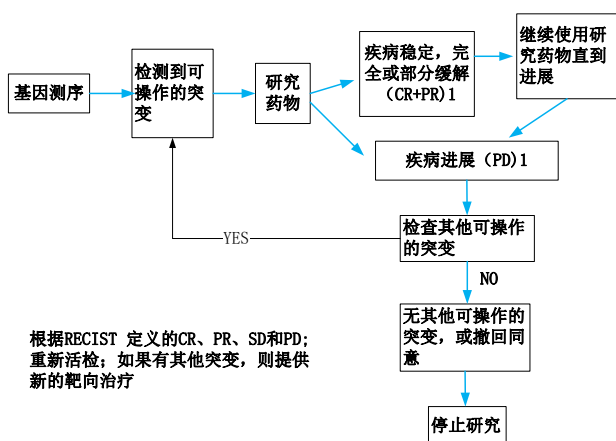
对于肿瘤临床试验,FDA建议申办者使用1个共同的对照组,提高主方案的效率,即在1种疾病中同时评估多种药物的(如伞式试验)。FDA建议将对照组为当前的SOC,以便在美国医疗实践的背景



*-档案福尔马林固定,石蜡包埋肿瘤,如果需要,新鲜芯针活检;NGS-新一代DNA测序;OS-总生存期;PFS-无进展生存期;TT-靶向治疗;CT-化疗(多西他赛或吉西他滨);TKI-酪氨酸激酶抑制剂(厄洛替尼)

*-archival formalin-fixed, paraffin-embedded tumor, fresh core needle biopsy if needed. NGS-next generation DNA sequencing; OS-overall survival; PFS-progression free survival; TT-targeted therapy; CT-chemotherapy (docetaxel or gemcitabine); TKI-tyrosine kinase inhibitor (erlotinib)

图4 肺鳞状细胞癌患者的LUNG-MAP试验
Fig. 4 LUNG-MAP trial in patients with squamous cell carcinoma of lung



RECIST-对实体肿瘤的缓解评估标准:CR-完全缓解;PR-部分缓解;SD-疾病稳定;PD-病情进展

RECIST-response evaluation criteria in solid tumors; CR-complete response; PR-partial response; SD-stable disease; PD-progress disease

图5 国家癌症研究所匹配试验方案

Fig. 5 National Cancer Institute match trial scheme

下解释试验结果。由于新药的批准或新的科学证据,在试验进行期间,目标人群的SOC可能会发生变化,这使得将受试者随机分到先前的SOC不再符合伦理。在这种情况下,申办者应暂停受试者入组,直到对方案和方案知情同意书进行修改,以包括新的SOC作为对照。在对数据任何分析之前,应尽快修改SAP。

一般来说,比较分析只应在试验药物和共用对照药物之间进行,而不应在试验治疗组之间进行。如果IND申请人有权参考一个以上试验组的数据,也可以前瞻性地提出,在这些试验组之间的比较。

5.2 2种或2种以上试验药物的新组合

在主方案和子研究中,旨在评估同时给予的2种或2种以上临床试验药物,申办者应提供使用药物联合方案的强有力的科学依据。FDA建议申办方确保在所有可能具有抗肿瘤活性的情况下,每种药物的RP2D已被确定。

主方案应概述每种试验药物的现有的安全性、药理学和初步有效性数据;联合用药而非单一药物的生物学原理;以及联合使用时协同作用的证据(如果有的话)。在某些情况下,主方案可能包括用于新组合的剂量探索部分,其中组合方案的RP2D尚未建立。在继续进行疗效评估之前,应获得至少6例按照联合用药方案的建议剂量接受治疗的受试者的安全性数据。申办者应在继续进行有效性临床试验阶段之前,将主方案的剂量探索阶段的结果提交IND。如果在儿童人群中考虑采用这种方法,申办者应确保对于特定肿瘤类型和(或)相关

突变,在儿童受试者的全部相关年龄范围(通常为0至≤17岁)得到解决,并且试验药物为儿童受试者提供直接临床获益的前景。有关儿童受试者临床研究的其他要求,见21 CFR 50 subpart D。具体年龄资格应取决于儿童中特定肿瘤类型的患病率。

对于设计用于评估两种或两种以上试验药物联合应用的临床开发方案,重要的是,总体临床试验计划应描述如何证明每种试验药物对观察到的治疗效果的贡献,以支持获益-风险评估^[12]。

5.3 靶向多个生物标志物的药物研究

当申办者计划使用1个或多个生物标志物,为试验的受试者选择提供信息时,FDA建议尽早与生物标志物开发计划的审评部门讨论。申办者应提供在生物标志物定义的人群中进行子研究的理由,如肿瘤生物标志物可能根据药物的作用机制(药物靶点),预测试验药物的治疗反应,或生物标志物可富集有1个或多个预后因素的受试者的研究。对于靶向为多个生物标志物的药物的主方案,重要的是在试验开始前,受试者选择试验应通过明确的标志物阳性标准分析验证。

在包含靶向为多个生物标志物的药物子研究的主方案中,方案应包含预先设定的计划,用于分配可能符合多个子研究条件的受试者。每个随机子研究的受试者分配和样本量假设,应考虑特定生物标志物的潜在预后影响。有关更多信息,见“6生物标志物开发的考虑”和“7统计学的考虑”。

5.4 增加和终止试验组

评估多种试验药物的主方案,可以根据预先规定的中期分析或外部新数据结果,描述增加、扩展或终止试验组的条件。在开始试验之前,申办者应确保主方案及其相关SAP描述了可能导致调整的条件,例如根据中期分析结果重新估计样本量或根据无效规则终止试验组。

5.5 独立的数据监查委员会

如果预计1个或多个子研究的结果,将构成上市申请的依据,则主方案应描述并提供独立放射学审查委员会的章程,以酌情进行基于肿瘤的盲法评估。此外,方案应描述并提供独立数据监查委员会(independent data monitoring committee, IDMC)或其他适当的独立实体的章程,以监查疗效和安全性结果^[13]。IDMC章程应授权该委员会对有效性和无效性进行预先规定的和临时的评估,并建议方案修改或其他行为权利,包括调整样本量和基于无效性或极其可靠的有效性证据而中止或修改子研究。

IDMC应提供儿科专业知识,以审查儿科研究;所有研究,无论是儿童还是成人,都应考虑聘请伦理学家。有关安全监查的其他职责,见“8.2 独立的安全性评估”。

6 生物标志物开发的考虑

评估生物标志物定义人群的主方案,应解释为什么使用生物标志物是合适的,并用于体外诊断(*in vitro* diagnostic, IVD)试验,无论是作为单一生物标志物试验,还是作为评估多个生物标志物的平台,都是经过分析验证的。使用分析性能特征(如精密度、准确性)不充分的IVD,可能产生不可靠药物性能结果。未经分析验证的IVD试验方案,可因设计缺陷而搁置临床试验[21CFR 312.4.2(b)(2)(ii)]^[14]。

申办者应在生物标志物开发计划中,尽早制定样品采集、处理、检测以及分析计划的程序。申办者应与审评部门讨论,是否向FDA提交IVD的分析验证数据,以确定临床结果是否可以解释。此外,当试验使用研究性IVD时,申办者和机构审查委员会(IRB)应使用21 CFR 812.3中的定义和21 CFR 8.12.2中的标准,评估哪些试验器械的要求适用,这些标准涉及器械对试验受试者的风险等级(即显著风险、非显著风险),并涉及豁免器械研究^[15-16]。对具有重大风险器械的临床研究,通常需要在开始前获得FDA和IRB批准。可通过向FDA提交试验器械豁免(IDE)申请,获得FDA批准(§812.20)。申请人可以联系FDA相应的器械中心[器械与放射卫生中心(CDRH)或生物制品评估与研究中心(CBER)],或者申请人可以提交有关肿瘤共同开发方案的所有信息,包括提交给药物评价与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)或CBER的新药临床试验申请(IND)中的IVD信息,以寻求试验风险的确定^[17]。

有兴趣开发特定生物标志物试验,作为一种器械上市的申请人应咨询负责IVD审评的FDA相关中心(CDRH或CBER)。

7 统计学的考虑

7.1 非随机化活动评估设计

在非随机化方案中,主要终点是总缓解率,计划的样本量应足以根据观察到的缓解率95%置信区间的下限,排除临床上不重要的缓解率。分析计划应描述将要进行的无效性分析(*futility analyses*)。FDA建议限制暴露于无效药物的设计(如Simon两阶段设计)。然而,其他统计学方法也可以接受,如

果提出,应在SAP中详细描述。如果申请人将预计结果作为上市申请中证明疗效的依据,临床方案和SAP应确保为此收集的数据具有较高质量。如果一个或多个子研究的初步结果表明,与现有的治疗手段相比有重大进展,申请人应与审评部门讨论方案的修改(如提出疗效的中期分析或考虑提前终止试验)或修改开发计划(如讨论突破治疗方案的可能性)。

7.2 随机设计

如果申请人将随机化分组纳入伞式试验设计,FDA建议尽可能使用共用对照组。本文非随机化活动评估设计中关于生成适当SAP和无效性分析信息的一般建议也适用于随机试验。在启动拟议的子研究之前,申办者应与相关部门讨论SAP中关于如何评估证据的强度和如何控制潜在的偏倚来源的问题。

7.3 采用适应性或贝叶斯统计方法设计的主方案

在包含适应性设计的主方案中,SAP应提供“药物和生物制品临床试验适应性设计”和“支持确定人用药物和生物制品有效性的临床试验富集策略”供企业用的指导原则中描述的所有信息。SAP还应描述无效性分析的计划。主方案可以使用贝叶斯统计方法(Bayesian)或其他方法,计划或修改样本量、放弃1个试验臂和其他适应性策略。SAP应包括贝叶斯统计方法或其他方法的实施细节。

7.4 生物标志物定义亚组的主方案

在采用篮式或复杂设计的主方案中,当受试者依据关注的特定生物标志物的存在,分配到治疗组时,则方案应明确规定如何将具有多个关注的生物标志物的受试者分配到子研究中。从临床试验设计角度,FDA推荐两种方法进行这种分配,但其他方法也可能适用。一种方法是优先考虑生物标志物或治疗。例如,在BATTLE-1试验中,研究人员根据预测值对生物标志物组进行排序,并将具有多个生物标志物的受试者,分配到具有最高预测值的生物标志物组。另一种方法是基于预先规定的随机化比率。例如,Lung-MAP试验使用患病率的反向比率(*reversed ratio of prevalence rates*)。试验中具有低患病率生物标志物的肿瘤患者,更有可能被分配到低患病率人群的亚组研究中^[18]。应考虑与驱动突变共存的乘客突变的临床相关性(如果有),可能不需要对随机化进行调整。

申办者提供所选方法的理由,并在理由中说明

将具有1个以上关注的生物标志物的受试者,分配到特定子研究的拟议方法,是否可能影响每个亚群中生物标志物的流行率,以及是否需要任何统计方法,来解决这一潜在问题或偏倚。

8 安全性的考虑

8.1 安全性监测和报告计划

IND主方案的申办者需要确保研究的适当监测,并确保研究按照IND中包含的一般研究计划和方案进行(21 CFR 312.50)^[19]。同样,根据IND主方案给药的IND试验药物的申办者,负责监测其药物的安全性,并评价所有累积的安全数据,包括IND试验药物申办者未进行的试验的数据[21 CFR 312.32(b)]。IND主方案的申办者应建立系统方法,确保根据IND安全报告规定,将严重的安全问题快速传达给所有参与临床研究的人员和FDA。此外,IND主方案申办者应根据既定的安全报告计划,确保将严重的安全问题快速传达给主方案中使用的所有产品的申办者。此外,该方法应描述快速实施解决严重安全问题的方案修正案的过程[21 CFR 312.30(b)(1)和312.30(b)(2)(ii)]。在主方案试验中,IND主方案的申办者和主方案涵盖的每个IND申办者的安全监测和报告职责保持不变。FDA在“申办者责任——IND和生物利用度或生物等效性研究的安全报告要求和和安全评估”供企业用的指导原则草案(2021年6月)中,描述了这些报告义务以及帮助申办者遵守快速安全报告要求的建议。

对于肿瘤学的主方案,FDA可能希望申办者根据收集的安全数据量或依据主方案中积累的受试者数量,定期对所有严重不良事件(SAE)进行汇总分析,以履行其在312.32(b)项下的审评义务。然后,申办者将需要提交符合312.32(c)项下的报告的事件,如“申办者责任——IND和生物利用度或生物等效性研究的安全报告要求和和安全评估”供企业用的指导原则草案所述。应在Pre-IND会议上,与FDA讨论累积汇总安全性分析的频率,同时考虑具体方案的需求。

鉴于这些试验的复杂性和普遍快速积累,如果未能及时发现可疑和非预期的严重不良反应,将导致受试者的风险增加,申办者应选择在癌症研究和临床试验中受过培训并有经验的医学监察员,以便及时评估安全性信息。

8.2 独立的安全性评估

对于所有主方案,申办者应设立IDMC或其他精心组织的适当的独立实体,以评估除疗效外的安

全性(见“5.5 独立数据监查委员会”)。申办者应在IND中说明该委员会的组成及其职责的定义。该委员会应完成对FDA法规中定义的所有SAE的实时审评,并定期评估开发方案中全部安全性信息^[20]。IDMC或其他适当的独立实体,应负责进行预先规定的和随时安全评估,以建议方案修改或其他措施,包括但不限于以下措施:(1)根据方案或试验外部信息获得的安全性信息,中止或修改子研究。(2)如果干预的风险在特定亚组显示较高,则更改合格标准。(3)如果所观察的不良事件似乎可以通过改变给药剂量和(或)方案而缓解,则改变给药剂量和(或)方案。(4)制定筛选程序,以识别那些具有特定不良事件风险增加的受试者。(5)通过变更知情同意书,确定向当前和未来试验受试者,告知新识别风险所需的信息,并在适当情况下,建议当前受试者再次同意继续参与试验。

有关评价IND安全报告汇总数据的实体的更多信息,见“申办者责任——对IND和生物利用度或生物等效性研究的安全报告要求和和安全评估”供企业用的指导原则。

8.3 机构审查委员会或独立伦理委员会

在IRB或独立伦理委员会审查并批准方案之前,不得启动根据IND主方案进行的临床试验,并且该试验需接受IRB的持续审查[21 CFR 56.103(a),21 CFR 312.66]。启动后,对主方案的修改,必须在实施前获得IRB或独立伦理委员会的批准,但为消除对试验参与者有明显的即刻危害而必须修改方案除外,这些修改通常可以立即实施,但需要在事后向IRB报告[21 CFR 56.108(a)(4),56.104(c)和21 CFR 312.66]。

申办者必须“将申请人发现的或向申请人报告的关于药物的新观察结果,通知每位参与的研究者,特别是关于药物的不良反应和安全使用。”[21 CFR 312.55(b)]按照§312.66,要求研究者向IRB报告所有“涉及受试者或其他人风险的非预期的问题”。FDA认为符合申请人根据§312.32向FDA和所有研究者,在IND安全报告中报告标准的严重和意外的不良事件,是“涉及受试者或其他人风险的非预期的问题”,因此研究者必须向IRB报告。研究者必须在IRB继续审查期间或更早将这类信息传达给IRB,或者如果信息是涉及受试者或其他人风险的非预期问题,则应尽快传达给IRB^[21]。这类信息可包括对试验进度、累积安全信息和IDMC的其他报告及时、定期沟通的详细计划的描述。这类信息

对于IRB评估正在进行的研究对受试者的风险以及知情同意书的充分性是必要的[21 CFR 56.109(f)]。

为了便于IRB审查主方案,FDA建议使用中央IRB^[22]。中央IRB应拥有充足的资源和适当的专业知识,可及时、充分地审查主方案。IRB可以自行决定邀请在特殊领域有能力的个人(即顾问)帮助审查复杂问题,这些问题需要的专业知识超出或补充IRB可用的专业知识[21 CFR 56.107(f)]。

对于按照主方案进行的研究,安全数据可能会迅速积累。IRB应考虑召开额外会议(即现有IRB的特别会议),以审查研究者向IRB提供的涉及受试者或其他人风险的任何非预期问题的安全数据。这类会议的目的是迅速审查非预期的问题,并在必要时审查任何拟议的试验修改。或者,可以设立单独的、正式组成的专业IRB,专门负责在短时间内召开会议,审查新信息和主方案试验的修改。这类IRB需要满足任何IRB相同的要求(即21 CFR第56部分);然而,它可以通过将成员人数保持在最低限度(即CFR第21卷第56.107节要求,每个IRB至少有5名成员),并由经验丰富的成员组成,这些成员能够在短时间内召开会议并审查与试验相关的材料,从而达到法定人数。现有IRB的特别会议或单独专业IRB的建立,旨在促进主方案试验的审查,是可以接受的方法,如果适当组建和操作,可以满足IRB监督的监管要求。

无论使用何种类型的IRB,如果主方案包括在试验中招募儿科受试者的计划,FDA建议IRB包括(作为成员或被邀请的无投票权的专家)有儿科肿瘤患者管理专业知识的个人[21 CFR 56.107]。审查涉及儿科受试者方案的IRB,还应包括1名或多名具有将儿科受试者纳入临床试验的监管要求经验的个人,包括父母许可和同意的要求[21 CFR 56.107和21 CFR 50 subpart D]。

8.4 知情同意书

除了向IRB提交知情同意书以供审查外,申办者可能还需要,向IND提交原始和所有更新的知情同意书,以便FDA评估,对受试者是否拥有就参与试验做出知情决定的信息(21 CFR 50.20)。根据试验设计,申办者可考虑使用针对每项子研究的知情同意书。

除了新的安全信息外,可能还需要更新知情同意书,以反映方案修改[21 CFR 50.25(a)]。根据21 CFR 312.30提交的方案修正案,应附有修订的知情同意书,除非立即修改旨在消除对受试者的明显即

刻危害,在这种情况下,申办者应尽快提交修订的知情同意书。

9 其他监管考虑

由于主方案的复杂性以及避免可能危及受试者安全的错误沟通的必要性,申请人应将每份主方案作为新IND的一部分提交给FDA。对于包含主方案的IND,申请人应考虑下列事项:(1)主方案应是在IND下进行的唯一试验。(2)申请人应将主方案提交给CDER或CBER中负责审评主要适应证的审评部门。如果研究适应证不止1个,申请人应将IND提交给CDER或CBER肿瘤病办公室内最合适的临床审评部门,同时要考虑研究人群。

10 主方案的内容

10.1 新IND的提交资料

包含主方案的IND应符合21 CFR 312的所有要求。为了确保所有要求的方面都是完整的,主方案必须包含21 CFR 212.23(a)(6)(iii)中描述的临床方案所需的要素,并应包含该本文“5、6、7和8标题”中描述的所有信息。具体而言,方案和IND提交资料必须包括下列要素:(1)21 CFR 312.20-23要求的核心要素。(2)以电子[电子通用技术文件(eCTD)]格式提交^[23]。(3)根据主方案IND研究的每种试验药物的其他IND的授权书,说明IND的药学、生产和质量控制的位置;非临床药理学和毒理学;临床药理学;临床信息,以支持IND主方案。(4)建议的IND标题为“方案名称:试验药物列表”(如,Lung-MAP:药物X、药物Y、药物Z)。(5)在电子通用技术文件(eCTD)第5.3.5节中的单独文件夹下,提交同一IND内的每项子研究(见“主方案“CANCER 123”以及子研究S-1、S-2、S-3和S-4的IND的eCTD示例”),以便于审查。(6)除了主方案标题外,电子通用技术文件(eCTD)第“5.2”节还包括所有子研究的列表(表格样式见表1)。

主方案还应包括下列内容:(1)用文字和视觉描述的试验设计的详细描述。(2)样品采集、处理和生物标志物测试的程序,以及与试验中使用的任何IVD相关的信息(视情况而定)。(3)所有子研究的显著标识。(4)负责监测受试者安全的所有机构的描述(如IRB、IDMC)。(5)提交中期安全性和疗效结果的方案说明。(6)拟议的知情同意书。

10.2 主方案修正案

实质性影响主方案安全性或范围的方案修正案应包含下列内容[21 CFR 312.30(d)和312.31(b)]:(1)更新的知情同意书;(2)经修订的主方案

表1 eCTD所有临床研究和子研究列表的模块5.2

Table 1 Module 5.2 of eCTD tabular listing of all clinical studies and substudies

研究标识符	研究地点	研究目标	研究设计和对照类型	试验产品、给药方案和给药途径	受试者数或患者诊断	健康受试者或患者诊断	治疗持续时间	研究状态、报告类型
CANCER123								
CA123-S1								
CA123-S2								
CA123-S3								
CA123-S4								

文件的干净且可跟踪的变更版本；(3)表格格式的拟议变更列表，包括每项拟议变更的理由和下列支持信息(如果有)：(a)可用安全性和有效性数据摘要，(b)支持方案修改的新的非临床毒理学或药理学数据和临床数据。

总的来说，为了促进沟通和加快药物开发方案，FDA建议申请人将特定疾病开发的子研究，作为新的IND主方案提交，由相应的特定疾病的团队审评，特别是当该团队在另一个审评部门时。在这种情况下，申办者应交叉参考原始IND主方案中关于共同要素的信息(如负责监查患者安全的机构的描述)，而不是与子研究一起重新提交信息。

11 与FDA的沟通与互动

申办者应查阅最佳沟通实践的指导原则^[24]，以及与FDA举行会议的指导原则^[25-26]，以确保在药物开发之前和开发过程中公开对话。关于主方案，申请人应考虑下列因素：(1)FDA鼓励主方案申办者要求召开Pre-IND会议。这可以使申请人和FDA就方案的设计和和实施达成关键协议。(2)所有会议请求的附信，应明确注明“会议请求-主方案(会议类型)”。(3)申办者应在提交任何实质性影响方案安全性或范围的方案修订案前48 h，通过安全电子邮件或电话通知监管项目的管理人员。(4)这类方案修正案的附信，应明确标记为“方案修正案-主方案”。(5)如果修正案包含旨在消除对受试者的明显即刻危害的变更(如停止不可接受毒性的子研究、修改合格标准或降低风险的监测)，申办者应立即实施修订后的方案[21 CFR 312.30(b)(2)(ii)]。申办者必须确保随后通过方案修订通知FDA，并根据21 CFR 56.104(c)通知IRB审查[21 CFR 56.104(c)]。对于影响研究安全性、范围或科学质量的其他实质性变化，附信应包含1份声明，说明修订后的方案将在提交IND30天后才会启动，以允许FDA评估拟议变更的风险，直到IRB批准变更[21 CFR 312.30(b)(2)(i)(b)]。

12 结语

本文介绍的FDA的“主方案：加快抗肿瘤药物和生物制品开发的高效临床试验设计策略供企业用的指导原则”，对抗肿瘤药物主方案临床试验的试验设计和实施的诸多方面提出了很多实际而有价值的建议，包括具体的试验设计、生物标志物、统计学、安全性评估等。FDA该指导原则的启示主要有以下2个方面。

12.1 抗肿瘤药物主方案临床试验应特别注意的问题

FDA的该指导原则对抗肿瘤药物主方案临床试验提出了许多具体而有价值的建议，有重要的参考价值。例如，在1种疾病中同时评估多种药物(如伞式试验)，使用1个共用的对照组，提高主方案的效率。而且对照组应为当前的SOC；在同时评估两种或两种以上临床试验药物时，在某些情况下，主方案可能包括用于新组合的剂量探索部分，其中组合方案的RP2D尚未建立。在继续进行疗效评估之前，应获得至少6例，按照联合用药方案的建议剂量接受治疗的受试者的安全性数据；对于靶向为多个生物标志物的药物的主方案，重要的是在试验开始前，受试者选择试验应通过明确的标志物阳性标准分析验证。

12.2 我国应加强主方案设计在临床研究中的应用

从主方案在全球的应用现状来看，截至2019年，全球累计共有83项主方案获得临床批准，大多数是由高收入国家主导、多国参与合作的药物试验。从地域上来看，美国参与了一半以上的主方案试验，其次为英国、法国、西班牙与加拿大，中国参与了与肿瘤相关的FUTURE(NCT03805399)，GBM AGILE(NCT03970447)，TRUMP(NCT03574402)和VE-BASKET(NCT01524978)试验，但中国仅在GBM AGILE和VE-BASKET中有少数的研究合作^[2]。由此看来，主方案设计的优势虽然已

在国外逐渐被认可,但在中国仍未很好地开展。近年来为鼓励抗肿瘤创新药物研发,中国相继出台了多项相关指导原则,如“以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则”“生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则”“抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则”“抗肿瘤药首次人体试验扩展队列研究技术指导原则(试行)”^[27-30]等。但尚没有关于抗肿瘤药物主方案临床研究的指导原则发布。希望尽快制定相关指导原则,促进我国抗肿瘤药物主方案临床研究的发展,加速抗肿瘤药物的开发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics (Draft) [EB/OL]. (2022-03-02) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/120721/download>.
- [2] 毛元铭,詹璠祺,王榕榕,等. 临床医学试验主方案概述及其应用 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(22): 2083-2090. Mao Y M, Zhan J Q, Wang R R, et al. Overview and application of the master protocol of clinical medical trials [J]. Chin New Drugs J, 2022, 30(22): 2083-2090.
- [3] FDA. Expansion Cohorts: Use in First-In-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry (Draft) [EB/OL]. (2022-03-02) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/115172/download>.
- [4] ICH. E9: Statistical Principles for Clinical Trials [EB/OL]. (1998-02-01) [2022-12-16]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [5] ICH. E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials [EB/OL]. (2000-07-01) [2022-12-16]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [6] FDA. *In Vitro* Companion Diagnostic Devices [EB/OL]. (2014-08-06) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>.
- [7] FDA. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-11-29) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/78495/download>.
- [8] ICH. E6(R2): Good Clinical Practice (GCP) [EB/OL]. (2016-11-09) [2022-12-16]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [9] Hyman D M, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 Mutations [J]. N Engl J Med, 2015, 373(8): 726-736.
- [10] Herbst R S, Gandara D R, Hirsch F R, et al. Lung master protocol (Lung-MAP) — a biomarker-driven protocol for accelerating development of therapies for squamous cell lung cancer with SWOG S1400 [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(7): 1514-1524.
- [11] Abrams J, B Conley, M Mooney, et al. National Cancer Institute's precision medicine initiatives for the new national clinical trials network [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2014, 34: 71-76.
- [12] FDA. Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products [EB/OL]. (2019-03-14) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/121320/download>.
- [13] FDA. Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees [EB/OL]. (2006-03-28) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/75398/download>.
- [14] FDA. Principles for Codevelopment of an *In Vitro* Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product [EB/OL]. (2016-07-15) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/99030/download>.
- [15] FDA. Decisions for Investigational Device Exemption Clinical Investigations [EB/OL]. (2014-08-19) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/81792/download>.
- [16] FDA. IRB Responsibilities for Reviewing the Qualifications of Investigators, Adequacy of Research Sites, and the Determination of Whether an IND/IDE is Needed [EB/OL]. (2013-08-27) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/85294/download>.
- [17] FDA. Investigational *In Vitro* Diagnostics in Oncology Trials: Streamlined Submission Process for Study Risk Determination [EB/OL]. (2019-10-10) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/112605/download>.
- [18] FDA. Developing Targeted Therapies in Low-Frequency Molecular Subsets of a Disease [EB/OL]. (2018-10-16) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/117173/download>.
- [19] FDA. Oversight of Clinical Investigations -A Risk-Based Approach to Monitoring [EB/OL]. (2013-08-07) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/116754/download>.
- [20] FDA. Safety Assessment for IND and Bioavailability/Bioequivalence Studies [EB/OL]. (2021-06-25) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/150356/download>.
- [21] FDA. Investigator Responsibilities — Safety Reporting for Investigational Drugs and Devices [EB/OL]. (2021-09-29) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/152530/download>.
- [22] FDA. Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials [EB/OL]. (2006-03-16) [2022-

- 12-16]. <https://www.fda.gov/media/75329/download>.
- [23] FDA. Providing Regulatory Submissions in Electronic Format-Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications [EB/OL]. (2020-02-21)[2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/135373/download>.
- [24] FDA. Best Practices for Communication Between IND Sponsors and FDA During Drug Development [EB/OL]. (2017-12-29) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/94850/download>.
- [25] FDA. Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of BsUFA Products [EB/OL]. (2018-06-04) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/113913/download>.
- [26] FDA. Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products [EB/OL]. (2017-12-29) [2022-12-16]. <https://www.fda.gov/media/109951/download>.
- [27] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肿瘤药首次人体试验扩展队列研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-12-22) [2022-12-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a66b960eeb9fc96a3a954f454031129f>.
CDE, NMPA. Technical guidelines for the first human trial of antineoplastic drugs to expand the cohort [EB/OL]. (2021-12-22)[2022-12-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a66b960eeb9fc96a3a954f454031129f>.
- [28] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则 [EB/OL]. (2021-12-06)[2022-12-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>.
- CDE, NMPA. Technical Guidelines for the Application of Biomarkers in Clinical Research and Development of Anti-tumor Drugs [EB/OL]. (2021-12-06) [2022-12-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>.
- [29] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2020-12-30)[2022-12-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=70c43f6aac23f2e819c219775bd81850>.
CDE, NMPA. Technical guidelines for clinical trials of anti-tumor drug co-mbination therapy [EB/OL]. (2021-12-30) [2022-12-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=70c43f6aac23f2e819c219775bd81850/main/news/viewInfoCommon/e486210418ae46e01cebe7f05067f86c>.
- [30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则 [EB/OL]. (2021-11-19) [2022-12-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=67c30813bd94792b5b2a9f9bd7121763>.
CDE, NMPA. Guiding principles for clinical research and development of anti-tumor drugs based on clinical value [EB/OL]. (2021-11-19) [2022-12-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=67c30813bd94792b5b2a9f9bd7121763>.

[责任编辑 李红珠]