

对抗肿瘤药物上市申请临床数据的相关要求

2001年10月 美国FDA发布

2009年6月 药审中心组织翻译

罗氏制药有限公司翻译

北核协会审核

药审中心最终核准

目 录

I.	引言.....	1
II.	背景.....	1
	A.总体法规和指南要求.....	1
	B. 数据要求及指南.....	1
	C.一般性考虑.....	2
III.	数据收集建议.....	3
	A.人口统计学数据.....	3
	B.病史.....	3
	C.肿瘤诊断及分期.....	3
	D.肿瘤治疗史.....	3
	E.实验室检测.....	4
	1.基线的检测.....	4
	2.随访期间的检测.....	4
	3.与严重毒性相关的检测.....	4
	F.体检.....	5
	G.有效性数据及肿瘤测量.....	5
	H.抗肿瘤药物给药剂量.....	5
	I.毒性反应.....	6
	J.伴随用药.....	6
	K.进一步抗肿瘤治疗.....	7
IV.	抗肿瘤药物开发过程中的数据收集: 一个假设的例子.....	7

对抗肿瘤药物上市申请临床数据的相关要求

I. 前言

本指导原则为申请者收集抗肿瘤药物临床试验数据，并用于向 FDA 递交新药上市申请 (NDAs)、生物药品上市许可申请 (BLAs)、或新适应证申请提供的建议。所收集的数据应满足药物安全性及有效性评价的需要，不需要包含其它的数据。本指导原则也适用于设计和实施抗肿瘤药物和生物制品注册临床研究的私人研究者、肿瘤合作组织、合同研究组织和其它组织或机构。

由于临床试验的复杂性以及在不同情况下所包含的数据有所差异，所以不能用一个指导原则对每个试验的数据作出明确的规定。本文提供了数据收集和资料提交的一般原则。FDA 极力建议申请者从这些原则出发，建立明确的数据收集计划，并在会议上（如 2 期试验结束会议）与 FDA 讨论。对这些数据的详细说明应避免非必要信息的收集，使这些资源直接用于重要的试验终点，但应确保收集和报告的数据能充分支持该研究。

II. 背景

A. 一般法规和指导原则

本指导原则为系列法规和指导原则之一，概括了抗肿瘤药物评价的特殊考虑要点。在临床研究申请 (IND) 法规 E 部分 (21 CFR 312 E 部分) 列出了适用于危及生命的疾病如肿瘤的新治疗药物的快速开发、评价和上市申请的特殊步骤。这些步骤反映这样一个事实，即考虑到治疗危及生命疾病的药物的可能疗效，医生和患者都愿意接受由其带来的较大风险或副作用。NDA 法规 H 部分 (21CFR 314 H 部分) 和 BLA 法规 E 部分 (21CFR 601 E 部分) 规定，基于能够合理预测临床疗效的替代终点，可以加快用于严重的或危及生命的疾病的新药的审批，如肿瘤的治疗较现有治疗药物具有更好的治疗效果。在 1996 年提案的有关 *抗肿瘤药物法规重新修订使用* (国家绩效评估, 1996 年 3 月) 中发布了几项规定。在行业指南 *《FDA 对已上市药物和生物制品用于新的肿瘤适应证的审批》* (1998 年 12 月) 中，FDA 规定了可支持已上市药物或生物制品用于新的抗肿瘤治疗用途的研究的数量和类型。

B. 数据要求和指南

21 CFR 341.50 法规要求与研究报告一起递交的支持数据应来自具有良好对照的试验，但未对收集数据的类型与数量做出规定。这些细节有时会在提交申请前与审评部门举行的会议上进行确定，但通常遵循已有的惯例。对于死亡的病人或由于严重不良反应而退出治疗的病人需要递交病例报告表（CRFs）（22 CFR 314.50(f)(2)），对于所有研究中病人的个体安全性数据和用于证明疗效的对照试验中病人的个体有效性数据需要以表格的形式递交病例报告（21 CFR 314.50(f)(1)）。这些表格应包括每项研究中每个病人的数据，除非本管理局事先同意申请者删除与药品安全性或有效性评价无关的内容。最近，本管理局表示病例报告表可以以电子数据的形式递交²。对于多数抗肿瘤药物，递交电子数据已经成为首选，这是因为电子数据通常可以使评价更快、更完全。

C. 一般性考虑

本管理局承认在数据库中进行数据收集、质量控制和录入是一个费时费力的过程。一些申办者收集了大量数据以确保他们拥有本管理局所要求的全部数据。非经营性申办者，如肿瘤合作组织，经常开展重要的多中心研究，随后这些研究被经营性申办者用于注册申请。这些非经营性申办者代表告诉 FDA，经营性申办者经常鼓励其收集比研究者在正常情况下所收集的数据更多。事实上，这些数据中的大部分并不会在抗肿瘤药物上市申请中用到。企业代表可能正使用着适用于不太严重疾病的上市申请提交数据的标准，或那些在许多情况下可被修改的标准。因此，鼓励在 2 期会议后期讨论详细的数据要求以减少收集不必要的数据。理想情况下，这些会议的背景文件应包含那些有注解的 CRFs，标明需要收集的数据要素，以加快讨论进程。当申办者与 FDA 就数据收集范围达成一致意见时，应形成书面意见并将其作为行政管理记录的一部分。

为确定需递交什么样的数据，应考虑到药品的整个研究计划及该研究在提供安全性和有效性数据方面所发挥的作用，这些都是非常重要的。递交的数据可以是多样的，这取决于以下因素，如：

- 注册申请的类型（新上市申请相对于补充已明确不良反应的药物的有效性数据）
- 所申请的药物新用途与已获批准药物在用途上的相似性
- 研究人群（接受手术后辅助治疗的病人、接受一线治疗的病人、或患有难治性疾病的病人）

- 从其它途径得到的有关药品安全性的补充信息的数量，如来自其它一组相似病人的试验数据

III. 有关数据收集方面的建议

根据 CBER 与 CDER 的抗肿瘤药物申请的评价经验提出下列建议用于支持抗肿瘤药物或生物制品的上市申请的试验数据的收集。在实施前应与本管理局讨论数据收集的方案。

A. 人口统计学数据

参与研究的人群的人口统计学数据应包括出生日期、种族以及性别。每个参与研究的病人分配有不同的编号。记录下随机化的日期。

B. 病史

对于每次新研究的人群，都要在指定数目的病人中收集可能会影响主要器官功能的疾病(如肾衰、肝功能不全、心脏疾病)的基线信息。这些数据能够帮助确定病人的部分不良反应是否是由某些疾病导致的。对于某些药物还需额外收集对疾病有影响的特定组织系统的病史数据，并在方案中加以描述。

C. 肿瘤的诊断和分期

对每一个临床研究而言，证明病人的肿瘤诊断和分期的数据是非常重要的。其它细节根据具体方案的目的和计划进行的分析不同而有所差异。应收集主要疗效指标的重要预后数据。在方案中应对所有的基线数据做出描述，所包括的这些数据应足以对研究人群进行区分，并能够评估随机化对于平衡重要预后参数是否成立，以及允许考虑对分析方法进行调整。

D. 肿瘤治疗史

辅助治疗史数据的收集是非常重要的，这是因为这些数据可以预测治疗缓解作用。对于转移性疾病，能够了解之前进行过何种化学治疗是很有益的，但是其它细节(如给药剂量、治疗缓解)通常不是必要的。应记录下所有试验中所有病人的肿瘤治疗史并形成正式的文件，以充分证明这些病人都是合格的。比如，对于二线治疗的适应证，一线治疗的细节就应有相应记录。当涉及到安全性问题时，肿瘤治疗史方面的详细数据也应该被记录(如蒽环类抗生素的使用史对被怀疑具有心脏毒性的药物是非常重要的)。

有时，在证实所有现有治疗药物对病人所患的肿瘤均无效的前提下，可以申请按照加速审批条例获得新药批准。通常，这些申请涉及单组研究而非随机对照试验。

在该情况下，当目标适应证是治疗 *难治性疾病* 时，方案中应明确规定 *难治性疾病* 的定义，并收集充分的治疗史证明病人难以治愈的情况。根据方案对 *难治性* 的定义，应包括药品名称、给药剂量、治疗开始及结束日期、药物最佳缓解、进展日期和/或停药原因。

E. 实验室检测

方案中应详细叙述对药物进行全面评估所需要的实验室检测。所有的新 NDAs 或 BLAs 应包含一项进行了全部实验室评估的病人样本，这将作为所有被研究的病人的一个亚组（特殊情况下补充新的有效性数据可能需要较少的数据，如章节 C 中所述）。对于加强监控组，要同时收集所有定期和不定期的实验室数据。本数据样本中病人的数目应与 FDA 抗肿瘤药物审评部门磋商确定。这种完整的实验室数据收集应该得到保证，例如，在提交试验之一或大型试验的一部分病人亚组中，应假定采用了足够的病人进行研究并且包括相关的人群组。

1. 基线期的检测

新药上市的首次申请应包含规定数目病人的一整套基线实验室检测的详细数据。病人的数目应在试验方案设计期间与 FDA 讨论确定。在这些病人中，基线数据对于解释后来的异常值是非常重要的。这些基线研究应包括电解质、肌酐、血红蛋白、粒细胞计数、血小板计数、肝酶、碱性磷酸酶、胆红素以及尿分析。方案中还应列出那些待评价药物特异性的更多基线实验室检测和其它检测（如 EKG）。

2. 随访期的检测

同样，要对每个药物申请中规定数目的病人进行常规的随访期检测，这种检测应包括：血红蛋白、粒细胞计数、血小板计数、肌酐、肝酶、碱性磷酸酶以及胆红素。如果此药在以往的应用或其它研究中已经进行了大量的毒性研究，则方案可以只列出那些经研究者和申办者一致认为属于用药安全管理的实验室检测数据。此外，在方案设计期间，考虑到药物的已知或可疑毒性，以及待研究的特定人群，申办者应与本管理局讨论其他的随访期中的实验室检测。

3. 与严重毒性相关的检测

应收集与 4—5 级血液学毒性和 3—5 级非血液学毒性相关的、定期和不定期的实验室异常检测数据，并将收集到的信息录入数据库，用于所有的注册情况。还应记录这些异常是否已得到恢复以及恢复日期。

F. 体检

除在基线处记录下的体重和体力状况外，试验前体检中的大多数明显异常也要在试验前的病史中反应出来，所以并不需要例行收集这些数据。与不良反应有关的体检异常应与毒性数据记录在一起。

G. 有效性数据和肿瘤测量

方案应明确规定为全面评估有效性而进行的基线与随访数据收集计划。除研究者对疗效的评估外，所有收集到的有关疗效评估的原始数据都应在 CRF 上记录并递交给 FDA。（通常，虽然肿瘤影像学资料一直保留在研究者手中以备 FDA 检查，但并不需要递交实际的肿瘤影像学资料。如果需要，申办者与审评部门应在 2 期结束会议或递交前会议上就此进行讨论。）这些数据形成了 FDA 对有效性进行评估的基础。当肿瘤缓解或进展为重要的注册终点时，则严格要求递交肿瘤测量数据。另一方面，当主要终点为生存，并且申办者期望通过两个试验证明生存优势时，肿瘤缓解的评估对于疗效确定并不是必须的，同时，数据库记录肿瘤测量可能也并不总那么重要。当评估缓解和进展时，这些终点的标准应在方案中详细说明，并按照方案中规定的时间间隔仔细收集数据。对于肿瘤测量数据，以下为重要的考虑因素：

- 方案与相应 CRF 应说明哪些肿瘤评估将用于评价缓解及进展。缺失数据已经成为 FDA 评估这些终点时的一个长期问题。
- CRF 应记录基线观察期间或至少在治疗前确定的目标病灶。对于这些病灶的回顾性确定很少是可靠的。
- 应为肿瘤病灶分配专门的识别码。这样可以区分在身体的同一部位发生的多个肿瘤，并且使基线时测定的肿瘤与在随访期测定的肿瘤相互匹配。
- 应该有一套能确保在随访期间严格按照时间收集完整数据的管理机制。CRF 应确保每次随访都对所有的目标病灶进行评估，尤其是在观察到缓解及进展的检查中。为记录肿瘤缓解，有种方法是增加一种新的评估表，从而显示以下三个时间点的数据：基线检查、首次证实肿瘤缓解的检查以及确证这种缓解的检查。

H. 抗肿瘤药物给药剂量

应收集每项重要研究中所有病人抗肿瘤药物给药剂量的详细数据，以充分的描述每个治疗组的药物剂量强度特征。此外，证明试验用药的推荐剂量是否耐受

以及对对照组是否给予了足够的治疗剂量也是非常重要的。应记录降低剂量的原因。采用与预期降低剂量原因相应的核对框收集这些数据，并用单独的表格框收集其它数据，同时留出待注释的空白。

I. 毒性

应收集所有国立癌症研究所（NCI）规定的 4—5 级血液学毒性与 3—5 级非血液学毒性方面的数据。新治疗方案的上市申请，还需从一项或更多项研究或这些研究的亚组病人中收集足够的 1—2 级非血液毒性与 1—3 级血液毒性的病例数据。在大样本的研究中，仅从所研究病人样本中收集到详细数据（如实验室与 1—2 级毒性数据）就可以了。假定有足够的病人参与试验并且包括了相关人群，可仅从主要试验中的一项试验或大型试验的病人样本中收集完整数据。FDA 与申办者应在 2 期结束会议上，确定应包括在上市申请中的有完整数据的病人数。对于一个已上市的药物，在相似人群中新增适应证的补充申请，1—2 级非血液学毒性与 1—3 级血液学毒性的额外数据并不重要且可能无需收集。应收集所有与药物使用有关的严重不良反应、导致停药或降低剂量的不良反应数据。

应记录毒性反应的持续时间，除非在以前的申请中已对此方案的毒性进行了详细的描述。根据先前研究中对毒性的评价程度，可能仅需要指定毒性反应的持续时间和/或大型研究中亚组病人的毒性反应持续时间。应该在试验设计期间与本管理局讨论这一问题。

除非在先前的申请中已经对这种方案的毒性进行了全面的描述，否则已记录的毒性反应应一直随访到毒性反应消失。随访应记录是否已对毒性进行了再测评和/或毒性已经消失。同样，除非在先前的申请中已经对方案的毒性进行了全面的描述，采取的主要措施都应被记录下来并加以分类（如，治疗延迟、减量、住院）。研究者判定的毒性归属数据通常在上市申请过程中是不必要的，因为通常会有一个随机的对照组用做比较。

在某些情况下（如，对于那些预计只能表现出很小临床获益的药物），某些已知毒性反应发生率的量化对于进行风险/利益评估可能是重要的。在这种情况下，应当收集指定毒性反应的预先计划数据，包括 1—2 级毒性反应的数据。这些毒性反应应在方案中明确界定并分别在 CRF 中报告。

J. 伴随用药

如果收集伴随用药的数据，在设计方案时应针对特定的伴随用药提出特定的

问题进而提高这些数据的质量。没有必要记录下每个使用的药物。比如，对于病人经常使用的抗组胺药、催眠药以及镇痛药，仅当这些常用药物可能影响试验药物的毒性反应或存在药物相互作用时才予以记录。只收集特定种类的药物信息并记录是否使用了特定种类的药品（忽略每种药品的名字和剂量）可能就足够了。应收集那些可能会对药效评估结果产生影响的目标药物的数据（如，在脑瘤治疗申请中使用地塞米松或当减轻疼痛时使用了镇定剂这些影响重要终点评价的情况下）。如果出于特殊的安全性或有效性考虑，目标伴随用药的方案特异性信息就非常重要，应在方案中对这种特定的药物（或药物种类）加以界定。设计 CRFs 收集这些特定药物或药物种类的相关数据，这有助于预先计划的分析。

K. 进一步的抗肿瘤治疗

当生存作为研究的重要终点指标时，研究治疗后给予的抗肿瘤治疗也应被记录。尤其是在随机研究中存在后续交叉治疗。通常仅记录下药物名称，并不包括剂量或除生存以外的其它结果。这样可以评估后续治疗对生存的潜在影响。仅收集研究治疗后的首个方案就足够了，首个治疗方案以后的治疗通常很少会对生存产生影响。

IV. 抗肿瘤药物开发过程中的数据收集：一个假设的例子

下面的内容阐述了抗肿瘤药物开发的不同阶段，数据收集是如何变化的。假设开发一个全新的肿瘤治疗药物 A。在药物 A 开发过程中，分别与肿瘤 E、F 和 G 的治疗药物 B、C 和 D 进行比较。

最初在小样本的1期试验中对药物A进行研究。随后通过3个单组的2期研究对这种药物用于治疗难治性肿瘤E（一种老年男性肿瘤）进行评估。基于药物A治疗肿瘤E观察到明显的客观缓解，根据H部分（21 CFR 314 H部分）加速审批药物A用于治疗难治性肿瘤E。由于对这种难治性肿瘤尚没有其它的治疗手段，所以基于替代终点（缓解率）加速审批药物A。对于该限定的适应证，病人没有其它有效治疗手段，200个病人的数据就足以支持批准。FDA批准药物A的关键：（1）公司提供的病人以往肿瘤治疗手段的详细文件；（2）证明使用现有治疗手段疾病难治；（3）肿瘤测定结果支持声称的肿瘤缓解率；（4）所有病人的详细安全性数据，包括毒性和/或所有严重程度不良药物反应。

根据 H 部分批准条例的规定，随后申办者计划了一些试验以支持药物 A 用于转移性肿瘤 E 的一线治疗。申请者进行了两项附加设计的随机试验，在这两项随

机试验中对肿瘤 E 的标准一线治疗药物 B 与药物 A 加 B 的联合用药进行比较。每项试验随机入组 800 名患者。第一项试验的目的是为了证明使用药物 A 加 B 比单独使用药物 B 能够改善生存。第二项试验为一项双盲试验，在本试验中症状的减轻为主要终点，并以肿瘤缓解为支持终点。FDA 指出用于肿瘤 E 一线治疗申请中应包含的多数详细数据可以从第二项试验收集，第一项试验的数据可以相对简单，集中收集生存和严重毒性反应方面的数据。研究药物治疗后接受的肿瘤治疗方面的数据也可从第一项试验中收集，以评估药物在生存方面的潜在效果。肿瘤缓解、伴随用药以及常规实验室检测结果对于第一项试验并不是必要的。

第二项试验的主要终点为肿瘤相关疼痛的减轻。相关的疗效数据包括：疼痛评分、止痛药物使用以及肿瘤测量。常规的实验室检测包括本文件中 III.E.1 章节所描述的检测。收集所有病人的药物 A 和 B 的给药数据，以此计算两个研究组的剂量相关强度。在所有病人的 CRF 中记录起始剂量、减量以及降低剂量的原因。收集试验中毒性反应的持续时间以及所有毒性等级情况，以全面评估药物 A 增加的毒性反应。CRF 详细记录了有关止痛药物使用的情况以评估其在疼痛方面的潜在作用，疼痛减轻为本试验的主要终点。由于对 2 期试验中的心脏毒性有所关注，所以应记录下所有病人使用心脏治疗药物的情况，并且在 100 个使用药物 A 的病人样本中连续记录左心室射血分数。收集生存数据用于次要终点分析。

药物 A 被批准用于转移性肿瘤 E 的一线治疗。随后的 2 期试验结果表明该药物对肿瘤 F 有治疗作用，肿瘤 F 为一种尚无批准治疗手段的老年男性肿瘤。申办者进行了两项随机对照试验比较药物 A 与药物 C（药物 C 为一种尚未批准用于肿瘤 F 的治疗药物）。由于药物 C 的疗效尚未确定，所以上述两项试验都设计为证明使用药物 A 比药物 C 延长生存。因为已经在老年男性人群中对药物 A 进行了仔细的评估，这两项试验均着重收集生存期和严重毒性反应方面的数据。一次会议上，FDA 同意实验室检测数据、肿瘤测量数据、轻微的不良反应、伴随用药以及进一步的抗肿瘤治疗对于本试验并不必要。

在欧洲进行的 3 期试验表明：药物 A 用于转移性肿瘤 G（肿瘤 G 为一种中青年女性肿瘤）的治疗具有一定疗效。但这些数据并未提交 FDA。申办者进行了大型随机试验以评价药物 A 用于肿瘤 G 辅助治疗（在手术切除已知肿瘤后行化疗）的效果。这项大型试验入组了 4000 名患者，评价了无病生存期以及比较药物 A 与药物 D 的生存率，药物 D 为生存获益明确的已批准标准辅助治疗手段。由于比

较性的安全性数据非常重要，试验人群是新的，而且其肿瘤可能已经手术根治，因此需从足够的病人样本，包括参加试验的前 400 名病人和 后 200 名病人上收集详细的、所有级别毒性反应数据和常规的试验室数据（本文件 III. E. 1 章节中所描述的检测），同时记录了所有病人的严重毒性。此外，由于可能存在心脏毒性，对试验样本中病人的连续心室射血分数进行了测定。在对前 400 名病人进行评估后进行了一次中期毒性分析。收集了所有病人肿瘤复发及存活方面的有效性数据。收集了所有与心脏有关用药病人的伴随用药数据，但并未收集其它伴随用药信息。详细记录了所有病人的试验药物和对照药物的给药数据，用以计算这两组的相对剂量强度并探索可能存在的与剂量相关的获益与毒性。所有病人的 CRF 均记录了起始剂量、降低剂量及其原因。在本次试验中，所有病人的严重毒性反应及毒性反应持续时间都做了记录。

上述假设的药物开发经历表明，数据收集建议依赖于药物开发的阶段、寻找的适应证以及临床试验的设计。参考这些因素可以减少收集不必要的数据，使申请者在临床试验中入组更多病人并提高所收集数据的质量。申请者应该对药物开发计划做出评估，参考本指导原则中所列出的法则，并提出数据收集建议。鉴于抗肿瘤药物研发过程的复杂性，我们鼓励申请者在数据收集开始前与本管理局讨论数据收集计划。