

国家药监局药审中心关于发布《晚期结直肠癌新药临床试验设计指导原则》的通告（2021 年第 56 号）

发布日期：20211229

晚期结直肠癌是抗肿瘤新药研发的热点领域，伴随新药研发进展，晚期结直肠癌患者的生存时间不断延长，对临床试验设计和终点选择带来了挑战。为给业界人员在临床研发路径和临床试验设计方面提供参考，提高临床研发效率，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《晚期结直肠癌新药临床试验设计指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：晚期结直肠癌新药临床试验设计指导原则

国家药监局药审中心
2021 年 12 月 22 日

晚期结直肠癌新药临床试验设计 指导原则

2021 年 12 月

目录

一、背景	3
二、结直肠癌中生物标志物的检测	4
(一) 常用生物标志物	5
(二) 其他生物标志物检测	6
三、探索性试验设计	8
(一) 人群选择	8
(二) 临床研究设计	9
(三) 联合用药设计	11
(四) 研究终点	11
四、关键注册试验设计	12
(一) 非富集人群的临床试验	12
(二) 以生物标志物富集人群的临床试验	14
五、结语	15

一、背景

结直肠癌（Colorectal Cancer, CRC）因其高发病率和死亡率而成为影响人民健康的重要公共卫生问题。最新统计数据表明，2020 年，全球 CRC 的发病率男性居第三位，女性居第二位，全球 CRC 死亡率已位居男性第三位与女性的第四位^[1]。同年，CRC 居我国男性与女性恶性肿瘤发病率第三位；死亡率居男性第五位，女性第四位。由于 CRC 早期症状不明显，因此约有 30% 的患者在确诊时即已发生转移或已进展至晚期，另有超过 50% 的早期 CRC 患者最终也会发生复发、转移。改善生存状态一直是晚期 CRC 重要的治疗目标，因此，在治疗晚期 CRC 新药研发中，总生存期（Overall Survival, OS）一直是最常用的主要研究终点，为临床获益的金标准。

伴随新药研发进展，抗血管生成类靶向药物、抗 EGFR 靶向药物、免疫检查点抑制剂等新药的使用，晚期 CRC 患者的 OS 不断延长^[2]。因此对临床试验设计和终点选择带来了挑战。研究者和申办方都希望通过合理的替代指标和创新的试验设计来支持新药注册，包括替代终点、中间临床终点和其他创新终点的试验设计。

现有的指导原则内容尚不能涵盖和专门针对晚期 CRC 的临床试验终点的选择与考虑，本文旨在阐述当前晚期 CRC

结直肠癌临床试验终点的一般性设计与审评考虑，期望为抗肿瘤药物研发人员在晚期结直肠癌临床试验设计和终点选择方面提供参考，提高研发效率，使患者早日获益。

本指导原则适用于支持晚期 CRC 适应症注册的临床试验设计及其终点选择。本指导原则所涉及的抗肿瘤药物试验设计同样应遵循临床试验设计的一般原则，包括但不限于人用药品注册技术要求国际协调会议（International Conference for Harmonization, ICH）所发布的 E8¹、E9²、E10³和 E17⁴等指导原则，以及国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）已发布的《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》、《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》、《抗肿瘤药物临床试验统计设计指导原则》和《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》等相关内容。

本指导原则所涉及的观点代表当前 NMPA 对晚期 CRC 临床试验设计和终点选择的审评认识，不能涵盖在抗肿瘤新药研发中遇到的所有情况，鼓励研发人员探索科学创新的终点和试验设计，并及时与 NMPA 的审评部门沟通和交流。

二、结直肠癌中生物标志物的检测

随着对结直肠癌发病机制的深入研究和精准医学的发

1 E8 《General Considerations for Clinical Trials》

2 E9 《Statistical Principles for Clinical Trials》

3 E10 《Choice of Control Group in Clinical Trials》

4 E17 《General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials》

展，发现了越来越多的与结直肠癌发病和治疗相关的基因，生物标志物的检测目前已成为晚期 CRC 临床研究中的重要内容，同时直接影响了晚期 CRC 的规范治疗。

（一）常用生物标志物

目前与结直肠癌发病相关性明确的生物标志物包括 RAS、MSI/MMR 和 BRAF 等，这些靶点相关的药物研发发展迅速，获批药物也主要集中在上述靶点。

1. RAS 基因点突变：

KRAS 和 NRAS 是由 RAS 家族成员基因编码的两种 GTP 酶蛋白，参与表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）的信号转导，调控细胞生长、分化、增殖和存活。40%~50% 的结直肠癌患者存在 KRAS 点突变^[3]；KRAS 自身内在的 GTPase 活性和 GDP-GTP 交换活性在不同 KRAS 突变中是不尽相同的。例如，第 12、13 和 61 位突变一般会使 KRAS 内在的 GTPase 活性减弱^[4]。我国 KRAS p.G12C 在结直肠癌的突变率为 2.5%^[5]，并且 KRAS p.G12C 受试者的预后较差^[6]。3.8% 的结直肠癌存在 NRAS 基因点突变^[7]。RAS 突变影响结直肠癌患者针对 EGFR 靶向治疗的疗效。

2. BRAF 基因点突变：

BRAF 基因作为 RAF 原癌基因家族的成员，位于 RAS

基因下游，是 RAS-RAF-MEK 激酶通路上的关键成员。在亚洲结直肠癌患者中，BRAF 突变率为 5.4%~6.7%^[8]。另有研究显示，BRAF 基因突变的转移性结直肠癌患者中，90%为 BRAF^{V600E} 突变^[9]。BRAF 突变患者受益于针对 BRAF, EGFR 及 MEK 的联合靶向治疗。

3. 微卫星不稳定 (Micro-Satellite Instability, MSI) 状态和错配修复 (Mismatch Repair, MMR) 蛋白表达:

MSI 状态和 MMR 蛋白表达是包括结直肠癌在内的泛瘤种免疫检查点抑制剂疗效的预测指标^[10]。根据微卫星的不同状况可将患者分为 3 种，即：高度微卫星不稳定 (MSI-H)、低度微卫星不稳定 (MSI-L) 和微卫星稳定 (Micro-Satellite Stable, MSS)。MMR 蛋白的 IHC 检测，需同时检测 4 个常见 MMR 蛋白 (MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2) 的表达。其中≥1 种表达缺失，判定为错配修复基因缺陷 (dMMR)；全部阳性，则判定为错配修复基因完整 (pMMR)。MSI-H/dMMR 转移性肿瘤患者对于免疫检查点抑制剂疗效较好。

(二) 其他生物标志物检测

除上述常用生物标志物外，目前，其他潜在的生物标志物在结直肠癌中的发生率低，临床意义及靶向治疗的反应性尚在评价中，如 HER2 扩增/过表达、NTRK 融合、PIK3CA 突变和肿瘤突变负荷 (Tumor Mutational Burden, TMB)。

1. HER2:

HER2 是 EGFR 基因家族成员，其作为结直肠癌的原癌基因之一，可通过激活 RAS-RAF-MEK 和 PI3K-AKT-mTOR 通路，抑制肿瘤细胞凋亡，促进肿瘤新生血管形成。结直肠癌中 HER2 扩增/过表达的总体发生率约为 5%^[11]。

2. NTRK 基因融合:

NTRK 基因融合在结直肠癌中比较罕见，发生率约为 0.35%^[12]。NTRK 抑制剂仅对携带 NTRK 融合的患者有效，而对突变患者无效。

3. PIK3CA 突变:

在中国人群中 PIK3CA 突变率仅为 3.5%^[13]，与 RAS 信号通路共同构成 EGFR 下游两条平行通路。与 RAS 和 BRAF 基因突变的排他性不同，PIK3CA 突变可与 RAS 突变共同存在^[14]。PIK3CA 突变与抗 EGFR 单抗疗效的相关性目前尚不能完全确定。

4. TMB:

TMB 是肿瘤组织 DNA 中基因组体细胞突变数的指数，它是测量肿瘤细胞内编码蛋白的平均每百万碱基（1Mb）范围内的非同义碱基突变数量，包括基因编码错误、碱基替换、基因插入或缺失等各种形式的突变。高 TMB 患者对于免疫检查点抑制剂疗效可能更好，同时需考虑肿瘤发生部位，以

及 CD8+细胞与新抗原的表达等情况^[15]。

在晚期 CRC 的新药研发中，根据结直肠癌发生发展的病理生理及分子机制开展探索性研究，通过更多的临床前和临床研究探索相关的生物标志物，寻找可能的药物靶点及联用机制，从而促进结直肠癌的新药研发。

三、探索性试验设计

早期临床试验在新药临床研发过程中起着十分重要的作用，通过对晚期 CRC 肿瘤生物学特征和病理生理过程的深入研究，结合药物的作用机制以及非临床研究结果，借鉴同类靶点药物的临床研发经验，选定适合的人群和最能体现新药作用特点的有效性研究终点进行探索性试验。一方面为后续的关键试验的研究设计和终点选择提供重要依据，另一方面也能通过早期试验数据的有效性和安全性结果，决定加速临床试验或及时终止研发。

（一）人群选择

晚期结直肠癌近年来的临床研究进展较快，一二线治疗除了以化疗作为标准治疗，在化疗的基础上还有多个抗血管生成分子靶向药物及抗 EGFR 靶向药物联合化疗获批用于晚期 CRC 的治疗。同时在三线治疗中也有多个药物获批。因而，从受试者保护的角度考虑，单药的早期探索性试验建议在标准治疗失败或者不能耐受的患者中开展，即受试者既往

接受过充分的治疗。同时入组人群应选择经病理组织学/细胞学检查确诊的晚期结直肠癌患者，应对患者的基线状态、既往治疗情况、生物标志物状态等进行详细记录。在获得相对充分的、较现有治疗疗效更好的有效性证据之后，可考虑在同一线受试者中进入关键研究，或者进一步在上一线或更早期的患者中开展单药或联合的探索性研究。

探索性研究需要合适的样本量为后期关键研究提供依据，通常在开展关键研究前，非生物标志物富集的人群中期望获得 50-60 例的探索性的数据，而在生物标志物富集人群中获得 20-30 例的探索性数据。对于特别罕见的生物标志物富集人群，药物治疗靶点明确，样本量可基于疾病特征和药物机制进行估算。鼓励申请人在开展关键研究前，就已获得的研究结果与监管部门沟通。

（二）临床研究设计

对于早期探索性研究，通常研究目的是初步探索药物的有效剂量范围、安全性和初步的有效性，进行合理的起始剂量及递增剂量的选择，可以采用新的研究设计，推荐应用与药效相关的一个或多个生物标志物进行剂量-暴露量-效应（如药效动力学，PD）分析，合理确定 II 期试验推荐剂量（Recommended Phase II Dose, RP2D）。必要时也可以应用模型引导药物研发(Model-informed Drug Development,MIDD)，

进行合理的剂量选择、选择合理的风险应对措施、预测安全性风险或识别重要的生物标志物。

对于完成了早期探索性研究之后开展的概念验证性研究，通常研究目的是对药物的有效性进行进一步的探索，从而为确证性研究提供依据。研究设计可以采取单臂研究，也可以是与具有充分循证医学证据的标准治疗或安慰剂联合最佳支持治疗或研究者选择治疗对比的随机对照研究，如晚期 CRC 三线治疗中，在中国获批的包括呋喹替尼、瑞戈非尼、曲氟尿苷替匹嘧啶片，三者均可作为对照组，但通常基于研究的均一性，可能只选择其中一种治疗。

对于探索生物标志物富集人群的创新药，建议在探索性试验时进行疗效预测生物标志物的分析，纳入生物标志物阳性以及阴性患者进行概念验证。如概念验证试验提示出某生物标志物具有较强的疗效预测潜力，建议在早期探索性试验中考虑伴随诊断试剂盒的同步研发。

鼓励在晚期 CRC 的探索性试验中采用创新的试验设计，如采用适应性设计优化爬坡设计和剂量选择，可以采用贝叶斯的方法进行无缝试验设计，也可考虑采用伞式设计或平台设计在同一试验中纳入不同的研究队列，结合生物标志物研究，更高效率地探索药物疗效，并可早期发现有效药物并尽早终止无效或治疗效果不理想的药物。

（三）联合用药设计

如果按照 ICH S9⁵的要求完成的研究结果提示，新药研究从作用机制上支持联合给药的，在开展探索性联合治疗前，应具备拟联合药物的相对充分的单药临床试验的证据，当前考虑应具备相对充分的单药药代动力学（PK）、安全性和耐受性证据，并且获得单药 RP2D。

在联合用药的探索性设计中，建议有疗效析因设计考虑，以提供联合用药优于单药的初步证据。例如，当新药联合标准治疗（Standard of Care, SOC）时，建议探索 A+SOC 的疗效，并与 SOC 的数据进行比对，以获得优效证据；当开展 A+B+SOC 或 A+B 等多药联合的探索时，建议在探索性试验进行科学的析因研究，确定所选组合的合理性，包括合理的药物组合、剂量选择和给药方式等。对于罕见的 CRC 亚型，将综合联合治疗的疗效考虑析因设计的可行性。建议参照已发布的《抗肿瘤药联合治疗相关技术指导原则》，考虑晚期结直肠癌联合用药的试验设计。

（四）研究终点

探索性研究的目的通常为探索剂量、探索生物标志物或者目标人群，为确证性试验积累有效性证据，并且通过探索性试验的获益特征，为确证性试验的终点选择和统计假设提

5 S9 《Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals》

供依据。有效性终点通常推荐采用 ORR、TTP 和 PFS 等替代终点。

通常抗肿瘤药物在探索性试验中更加关注 ORR、DOR 和 PFS 等替代研究终点的获益情况，单臂研究中通常关注 ORR 情况，以期了解药物直接抗肿瘤活性的情况。同时对于具有更好生存获益的药物，或者 ORR 虽然较低但是 PFS 和 OS 有明确获益的药物，可以结合一定时间的 PFS 率、OS 率，综合分析药物的疗效情况。对于一些联合用药的析因设计试验等对照设计的探索性试验，由于具有对照组，均建议关注 PFS 等生存终点获益，除非 ORR 的提高具有十分显著的区分度。

四、关键注册试验设计

在开展晚期 CRC 的关键注册试验前，应全面评估前期临床试验数据的充分性，其核心为当前的有效性结果是否具备临床优势、支持关键注册试验或确证性试验。对于联合治疗，应具备联合增效或者减毒的确切依据。晚期 CRC 的临床试验设计可根据有无疗效预测生物标志物分为富集人群试验和非富集人群试验。

（一）非富集人群的临床试验

对于无明确疗效预测因子的晚期 CRC，通常建议开展随机对照研究（Randomized Clinical Trial, RCT），关于 RCT 的临床设计，通常关注以下方面。

1. 入组人群

应选择经病理组织学/细胞学检查确诊的晚期结直肠癌患者，同时根据影响预后的因素，如病变部位、ECOG 评分、既往治疗、RAS/BRAF 的突变状态等对入组人群进行分层。

2. 研究设计

对于晚期 CRC，RCT 是确证药物疗效最为可靠的方法，通常对照组建议选择 SOC 或者研究者选择的治疗，对于没有标准治疗的复发难治的晚期 CRC，安慰剂可以作为对照组，同时应联合最佳支持治疗（Best Supportive Care, BSC）以保障患者的利益。

研究设计可以根据药物的疗效及研究目的确定是优效、或非劣效设计。通常情况下，新药研发中更倾向于接受优效设计，只有当新药与标准治疗相比具有非常明确的安全性优势或者在治疗依从性方面有更好的优势时，才可以接受非劣效设计。选择非劣效假设时，申请人需要与监管部门沟通非劣效界值。当为安慰剂联合 BSC 作为对照或试验设计为加载设计（Add on）时，则仅接受优效设计。

3. 研究终点

OS 是反映抗肿瘤药物临床获益的金标准，通常作为 RCT 的主要终点。对于后线的晚期 CRC，目前的研究显示，中位的 OS 有限，PFS 较短，同时 ORR 很低，因此在 RCT

中 OS 是目前接受的注册研究的主要终点，通常 HR 低于 0.8 且具有临床意义。但是对于前线的晚期 CRC，随着治疗手段的丰富，OS 不断延长，并且受后续治疗的影响增加，从而增加了研发的时间以及评价的难度。而 PFS 已证实与 OS 的相关性较好，同时不受后续治疗影响，能够反应药物的疗效。因此，PFS 作为替代终点，可被接受作为前线晚期 CRC 注册研究的主要终点，通常希望获得更好的临床获益。同时鼓励申请人探索新的替代终点，建立与生存时间的相关性，并与监管部门进行沟通。

（二）以生物标志物富集人群的临床试验

晚期结直肠癌中，生物标志物的检测可以直接影响其治疗方式，并且随着研究的深入，发现越来越多的生物标志物与结直肠癌的发病及预后相关。同时应综合疾病背景、药物可及性、临床需求、前期临床研究数据等因素，考虑以 RCT 或单臂试验（Single Arm Trial, SAT）支持新药注册。因此对于生物标志物的富集人群的临床研究设计，从以下几方面进行考虑。

1. 入组人群

应选择经病理组织学/细胞学检查确诊的晚期结直肠癌患者，根据不同的富集人群选择生物标志物，同时需要对伴随诊断方法进行明确，鼓励新药与体外伴随诊断试剂同步开

发。

2. RCT 的研究设计

通常按生物标志物开展富集研究的时候，RCT 仍旧是确证药物疗效的最重要的研究设计，由于患者可能接受过不同的既往治疗，但是接受过不同治疗的患者的体能状态、耐受性、以及生存时间等情况均不同。因此，RCT 试验设计时需考虑对既往治疗情况进行分层。其他研究设计及研究终点与前述非富集人群的 RCT 研究设计类似。

3. SAT 的研究设计和终点考虑

只有在生物标志物阳性且无标准治疗或者罕见基因突变且相关药物疗效已经明确的晚期 CRC 患者，如果新药治疗显示出了突破性的 ORR 和持久的 DOR，才可以考虑以 SAT 作为关键注册临床试验，此时应选择 IRC 评价的 ORR 作为主要研究终点并结合 DOR、PFS 和 1 年 OS 率等综合评价其临床获益，具体是否能够以单臂试验开展关键临床试验，申请人应参考已发布的《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》，充分评估前期研究数据，并且与技术审评部门积极沟通交流。

五、结语

晚期 CRC 是抗肿瘤药物的研发热点，伴随新药研发，有关治疗的证据链日益丰富，药物临床试验的设计和终点选择

趋于复杂。在现阶段，延长生存时间和提高生活质量仍是晚期 CRC 治疗的核心目标，临床试验的终点选择均以能够客观、高效反映肿瘤治疗的临床获益为原则。科学的进步必将推动抗肿瘤产品，包括 CRC 治疗药物的研发，鼓励申请人、临床专家与监管机构积极沟通，并且探索创新的试验设计和研究终点。本指导原则将基于晚期结直肠癌的诊疗进步和临床试验的研究进展情况适时进行更新。

参考文献

- [1] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [22-06-2021].
- [2] Lee JJ, Chu E. Sequencing of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Clinical colorectal cancer. 2014;13(3):135-44.
- [3] Schirripa M, Cohen SA, Battaglin F, et al. Biomarker-driven and molecular targeted therapies for colorectal cancers[J]. Semin Oncol, 2018, 45 (3): 124-32. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2017. 06.003.
- [4] Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? [published correction appears in Nat Rev Drug Discov. 2020 Dec;19(12):902]. Nat Rev Drug Discov. 2020;19(8):533-552.
- [5] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2): 115-132.
- [6] Ihle, N.T., Byers, L.A., Kim, E.S., et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on

protein

- [7] Wang Y, Loree JM, Yu C, et al. Distinct impacts of KRAS, NRAS and BRAF mutations on survival of patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, Suppl 36 (15): S3513. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15 suppl.3513.
- [8] Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS[J]. Ann Oncol, 2018, 29 (1): 44-70. DOI: 10.1093/annonc/mdx738.
- [9] 杨梦园, 胡涵光, 陈佳琦, 等. BRAF 突变晚期结直肠癌的治疗进展 [J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34 (4): 374-9. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.04.019.
- [10] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. Science, 2017, 357(6349): 409-13. DOI: 10.1126/science.aan6733
- [11] Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study[J]. Mod Pathol, 2015, 28 (11): 1481-91. DOI: 10.1038/modpathol.2015.98.
- [12] Amatu, A.; Sartore-Bianchi, A.; Siena, S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. ESMO Open 2016, 1, e000023.
- [13] 结直肠癌分子标志物临床检测中国专家共识 中华胃肠外科杂志 2021 年 3 月第 24 卷第 3 期
- [14] Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival[J]. N Engl J Med, 2012, 367 (17): 1596-606. DOI: 10.1056/NEJMoal207756.
- [15] McGrath DJ, et al Ann Oncol 2021, high tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint response across all cancer types.