

国家药监局药审中心关于发布《急性髓系白血病新药临床研究技术指导原则》的通告（2023年第3号）

发布日期：20230213

为鼓励抗肿瘤新药研发，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《急性髓系白血病新药临床研究技术指导原则》（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：急性髓系白血病新药临床研究技术指导原则

国家药监局药审中心
2023年2月10日

相关附件	
序号	附件名称
1	急性髓细胞白血病新药临床研究技术指导原则.pdf

急性髓系白血病新药临床研究 技术指导原则

2023 年 2 月

目录

一、概述	1
二、首次人体试验	2
（一）受试者要求	2
（二）剂量限制性毒性定义的特殊性	4
（三）评估 AML 作为首个人体试验目标人群的合理性	5
（四）其他考虑	6
三、治疗策略的探索	7
（一）考虑年龄的影响	7
（二）确定“治疗无效”的定义	8
（三）探索合理的监测计划	9
（四）关注生物标志物	9
四、有效性终点	10
（一）缓解和复发	10
（二）时间相关指标	15
（三）其他考虑	16
五、开展关键性研究前应具备的条件	17
六、关键性注册研究的设计要素	18

(一) 基线评估	19
(二) 人群定义	20
1.新诊断患者	20
2.一线治疗后远期复发的患者	20
3.难治性 AML 患者	21
4.处于缓解中的患者	21
(三) 疗效终点与对照选择	21
1.新诊断患者	23
2.复发性 AML 患者	23
3.难治性 AML 患者	24
4.处于缓解中的患者	24
七、伴随诊断	25
参考文献	26

一、概述

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种起源于造血干/祖细胞的血液系统恶性疾病, 由于分化受阻同时克隆性异常增殖, 导致正常造血异常引发一系列临床症状或体征。AML 约占成人急性白血病的 80%, 发病风险随年龄增高不断上升, 多发于中老年人; AML 在 18 岁以下人群也不罕见, 约占儿童白血病的 15-20%^[1, 2]和新生儿及婴儿白血病的 80%。AML 具有较强的异质性^[3]: 从预后上看, 部分患者可以通过接受强化疗和/或造血干细胞移植被治愈, 而部分患者对现有治疗手段反应不佳而迅速进展并在诊断后数月内死亡; 遗传学特征方面, AML 患者中具有多种细胞遗传学或分子生物学异常, 这些遗传学异常或基因突变可能是 AML 预后迥异的根本原因, 也可能成为下一个具有突破性价值的治疗靶点, 近年来 AML 靶向治疗药物也层出不穷。AML 在治疗过程中, 白血病还会发生克隆演进, 给白血病的监测和治疗带来挑战^[4]。与疾病的异质性特征相适应的是, AML 的治疗策略越来越强调治疗的精准化和个体化, 从治疗目标、治疗方案到疾病监测方案都需要根据患者的年龄、身体状态、遗传学特征、预后标志等综合判断^[3]。针对特殊生物标志物研发的靶向药物和伴随诊断的出现进一步推动了 AML 个性化精准治疗的进程, 但这无疑在如何更好地兼顾个体精准治疗需

求和临床试验效率方面给后续的新药临床研究带来了更大的挑战。本技术指导原则将立足于当前的临床实践，结合 AML 的疾病特征和近年来新药研发的经验和挑战，就 AML 新药临床研究的思路 and 具体设计要素提出观点。

在所有 AML 亚型中，急性早幼粒细胞白血病（acute promyelocytic leukemia, APL）较为特殊，其特有的 *PML-RAR α* 融合基因，以及全反式维甲酸和三氧化二砷在 APL 中的广泛应用，使 APL 成为一种高度治愈型疾病，其诊疗独立于其他 AML。因此，本技术指导原则所针对的 AML 并不包括 APL 在内。

本技术指导原则中的观点和建议仅代表药品审评机构现阶段的考虑，部分内容可能随着临床实践的变化不再适用，供药物研发的申请人和研究者参考，不具有强制性的法律约束力。应用本技术指导原则时，还请同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关技术指导原则。

二、首次人体试验

（一）受试者要求

传统抗肿瘤药物首次人体（First in Human, FIH）试验的主要目的是对药物的安全耐受性和药代动力学、药效动力

学特征等进行初步研究，确定药物的最大耐受剂量（maximum tolerated dose, MTD）^[5]或初步确定推荐给药方案。由于对药物的人体活性特征和/或毒性特征毫无经验，首次人体试验的剂量递增过程中，低剂量组的受试者不可避免地会接受无效或低效剂量，而高剂量组则有可能在无增效的情况下承担不必要的毒性风险。因此，在肿瘤患者中开展的 FIH 试验，尤其是以确定 MTD 为目的的剂量递增阶段，原则上应该选择经所有适宜的现有治疗手段充分治疗但仍难治或复发的患者^[6]，以尽量降低加入 FIH 试验给患者造成的治疗利益受损。对于伴随不良预后因素或存在高风险遗传学异常的患者，研究者可能因为预计这些患者对现有治疗手段反应不佳，而判断加入某种新机制的药物试验更符合其治疗利益，但应该在知情同意的过程中充分告知患者加入 FIH 试验的风险，以及试验之外患者可获得的其他治疗选择和潜在获益。

非细胞毒性的靶向治疗药物在经过谨慎评估后，可能选择健康受试者作为 FIH 试验的研究对象，其优势是可以排除原发病对治疗毒性判断带来的干扰，减少肿瘤患者进入低剂量组接受无效治疗的风险。如果可以通过相关性良好的药效学指标对不同暴露水平的抗肿瘤活性加以预测，还可以为优化肿瘤患者首次临床试验的剂量设置提供相当有价值的设计依据，在提高整体研发效率的同时也进一步保障了患者的

利益。在健康受试者中开展 FIH 试验，应遵循相应的指导原则^[7]，首先进行单次给药剂量递增，并且谨慎评估在健康受试者中进行多次给药剂量递增的必要性和安全性，鼓励申请人在递交临床试验申请前与药审中心就是否可在健康受试者中开展 AML 新药 FIH 进行沟通交流。

（二）剂量限制性毒性定义的特殊性

剂量递增研究中应定义剂量限制性毒性（Dose-limiting toxicities, DLTs），并明确 DLTs 在剂量递增决策过程中的作用。通常将 DLTs 分为血液系统毒性和非血液系统毒性，只有不能排除与治疗存在相关性的毒性事件才被计为 DLTs。AML 的疾病特征决定了相当一部分患者存在骨髓增生低下和/或外周血细胞计数减少，在判断血液系统 DLTs 时需首先排除原发病的影响，在受试者的白血病仍处于活跃状态时无法进行血液系统 DLTs 的评估。常规的 DLTs 观察周期为一个治疗周期（21-28 天），这意味着如果受试者在接受第一个治疗周期时白血病不能得到控制，就无法通过该名受试者获得药物血液系统毒性的相关信息。为了克服这一问题，建议在获得骨髓无白血病状态（骨髓原始细胞比例 < 5%）的患者中，适当延长血液系统 DLTs 的观察时长（如延长 14 天），根据其外周血细胞的恢复、变化和 Related clinical events 的发生情况综合判断药物的血液系统毒性。

在定义血液系统 DLTs 的毒性级别和持续时间时，应该综合考虑药物的作用机制（细胞毒性药物、毒性相对较低的小分子靶向药物、抗体偶联药物或单克隆抗体等）、治疗目标（深度缓解/治愈、维持治疗、改善输血需求或姑息地延长生存时间等）、预期的治疗方案（不间断长期治疗、周期性间歇性治疗、高强度冲击式治疗等）等。例如，毒性相对较低的口服小分子靶向药物，通常采用不间断长期治疗的院外给药方案，相比细胞毒性药物的高强度冲击式治疗方案，定义 DLTs 时允许治疗期间发生的毒性往往级别更低，持续时间也更短；而对于通常采用冲击式治疗的细胞毒性药物，治疗毒性导致的下一次治疗延迟会对治疗获益产生非常明确的影响，但目标患者对治疗毒性的耐受性也更好，则可以采用更高级别的血液系统毒性定义 DLTs，以下一治疗周期的延迟时长作为毒性持续时间的评价标准。

（三）评估 AML 作为首个人体试验目标人群的合理性

正如本章“（一）受试者要求”所述，FIH 试验通常应纳入对所有现有治疗手段均反应不佳的末线患者，而复发难治性 AML 通常进展迅速，如果原发病不能在 1-2 个治疗周期内得到控制，患者可能在数月甚至数周内因并发症或治疗无效无法继续接受试验用药而退出，这显然对 FIH 试验的推进是十分不利的。尽管在入选标准中会对患者的预期生存时间提

出要求，但预期与实际不符的现象在 AML 患者中时有发生，不利于安全耐受性、药代动力学、药效动力学数据的收集与分析，也不利于做出准确的剂量递增决策。此外，对于复发难治性患者，靶向药物或其他疗效尚不明确的创新药，除了用作维持治疗外，一般不主张单药使用，大多与去甲基化药物或化疗药物联合^[8]。但是 FIH 试验需要首先对单药进行评估，在对单药的药代动力学、药效动力学、安全性和耐受性特征有充分了解后再启动联合用药的临床研究^[9]。因此，研发人员应该充分评估将 AML 患者作为 FIH 试验目标人群的可操作性和研究风险，在药物机制和临床前药效学研究结果允许的情况下，首先考虑在其他肿瘤患者中开展单药剂量递增研究，可能是更为安全高效的研发计划。

（四）其他考虑

如果在 AML 患者中完成了首个单药剂量递增研究，随后计划开展其他适应症的临床试验，必须关注 AML 试验所反映的耐受性和安全性结果是否可直接外推至其他适应症人群。如前文所述，由于原发病对骨髓功能的影响，AML 患者并不是判断药物血液系统毒性的敏感人群；而低剂量组的患者很可能因为缺乏治疗反应导致的出血、感染、严重贫血等并发症过早退出研究，无法充分反映甚至掩盖药物的非血液系统毒性。因此，在根据 AML 适应症的剂量递增研究结果拟定其

他适应症临床试验中的剂量探索计划时，应充分评估 AML 研究中原发病给不良事件与治疗相关性判断带来的干扰，以及适应症之间的差异给安全剂量范围和/或推荐剂量造成的影响。

三、治疗策略的探索

创新药的早期探索研究绝不应该仅关注药物的剂量，而应该以形成完整的治疗策略为探索目标。治疗策略的涵义非常丰富，包括优势人群及其判定的方法，最佳的给药剂量和给药频率，单药治疗还是联合用药，定位于诱导治疗、巩固治疗还是维持治疗，采用长期持续治疗、周期性间歇性治疗还是短期内高强度冲击式治疗，治疗过程中的监测方案，停药时机等多个维度的内容。针对 AML 的高异质性，治疗策略应服务于治疗目标，在不同的患者人群中可能有所差异。为了拟定合理的治疗策略，建议在初步确定了推荐剂量或剂量范围后，在概念验证阶段采用随机对照的研究设计，对不同的治疗策略进行安全性和有效性的比较分析，以弥补剂量递增过程中观察时间过短和样本量有限的局限性。

（一）考虑年龄的影响

抗肿瘤创新药的早期研究通常会选择相对年轻或体力状况评分较好的患者进行剂量探索，所得出的推荐剂量/给药方案在用于高龄患者或体能状态较差患者时，治疗风险很

可能会增加并进一步影响到最终的获益风险评价。AML 的发病年龄跨度很大，相当一部分患者为 75 周岁以上的高龄患者，申请人应该尽早关注老年患者与年轻患者在药物暴露和安全耐受性方面的差异，在进入关键性注册研究之前明确高龄患者是否需要在推荐方案的基础上进行剂量调整。尤其对于以不适合强化疗方案人群为目标适应症的治疗方案，建议申请人在获得 II 期推荐剂量后，在剂量探索阶段纳入一定比例的高龄患者。大约 5% 的 AML 发生在 18 周岁以下的儿童和青少年人群^[1]，因此监管机构鼓励申请人在成人患者中获得了可初步预测新药治疗潜力的安全有效性数据后，积极考虑尽早启动儿童和青少年患者中的剂量探索和/或概念验证研究。

（二）确定“治疗无效”的定义

在给药方案的探索过程中，应关注“治疗无效”定义的确 定。对于相对年轻（年龄 < 60 岁）的患者或身体状态较好且预后良好的老年患者，仍然以诱导缓解为直接的治疗目标，传统的高强度化疗方案下，通常将标准诱导方案治疗 1-2 个周期后未达到完全缓解（complete remission, CR）或外周血细胞未完全恢复/部分恢复的 CR 判定为治疗无效^[8]，治疗无效的患者应及时转换治疗方案。但是部分新药可能需要更长的治疗时间才能达到最佳的缓解状态，因此在早期探索的

过程中应该根据患者接受新药/新方案治疗后出现治疗反应的规律确定治疗无效的定义。对于高龄（年龄 ≥ 75 岁）患者或者其他不能耐受强化疗的患者，通常以控制疾病、改善症状并延长患者有质量的生存时间为治疗目标，而非在短期内实现缓解，因此在探索阶段应针对“治疗持续一定时长未获得预期的治疗反应且继续治疗获益可能性极小”这一问题进行充分分析，初步确定在没有观察到治疗反应但也没有出现疾病进展的情况下，推荐的最长治疗持续时间。

（三）探索合理的监测计划

创新药物的治疗策略往往和传统的化疗方案有很大区别，临床实践中常用的监测计划可能不适用于接受新药治疗的患者。新药临床研究中骨髓和外周血的监测频率可以相对较高，例如缓解前及缓解后一段时间内（如3个月内）至少每月进行1次骨髓形态学检查，每周进行1-2次血常规和外周血形态学检查；随着临床数据的积累，再结合药物治疗后发生缓解的一般规律，以及缓解后复发的高危时间段调整监测计划。

（四）关注生物标志物

针对具有特定生物标志物的患者开展临床研发的创新药物，应该在治疗策略的探索过程中重点探索生物标志物的状态与治疗反应的相关性。应根据研究结果确定后期的研发

方向，并结合临床实践中是否具有对生物标志物进行广泛检测并获得可靠结果的能力，确定是否需要进行伴随诊断的同步研发。

四、有效性终点

AML 临床试验中与抗肿瘤疗效相关的有效性终点，包括缓解率、时间相关指标和症状终点等，遵循抗肿瘤药物临床试验终点的一般原则和定义^[10]，本技术指导原则将重点讨论 AML 有效性评价中具有适应症特点的内容。

（一）缓解和复发

AML 的形态学缓解应采用临床实践中广泛应用且有充分循证依据支持的评价标准，关键性注册研究与疾病缓解评价相关的骨髓和外周血涂片检查应采用中心实验室的结果。方案中应明确与疾病状态评价相关的骨髓评估和外周血检查的访视计划，说明用于确定疾病缓解的骨髓检查和外周血检查之间允许的最长时间间隔（原则上应该在同一天采集样本，特殊情况下最长间隔时间不应超过 3 天）。

完全缓解（Complete remission, CR）：需满足以下所有条件：骨髓涂片检查原始细胞比例 < 5%；外周血涂片检查未见原始细胞；没有髓外病灶；外周血中性粒细胞绝对值 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ （ $1000/\mu L$ ）；外周血血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ （ $100,000/\mu L$ ）；疗效评价前 7 天内未注射粒细胞集落刺激

因子注射且未接受血小板输注治疗。以获得支持 CR 骨髓检查结果的取样日期作为达到 CR 时间。

外周血细胞未完全恢复的完全缓解 (Complete remission with incomplete hematological recovery, CRi): 其他条件均满足 CR, 但患者仍存在中性粒细胞减少 (外周血中性粒细胞绝对值 $< 1.0 \times 10^9/L$) 或血小板减少症 (外周血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$)。对于接受强化疗或计划接受造血干细胞移植的患者, 诱导缓解达到 CRi 即可满足进入巩固化疗或造血干细胞移植前化疗, 这种情况下 CRi 可以与 CR 进行合并统计。创新药应该在探索研究阶段对首次实现缓解时被评价为 CRi 的患者进行持续随访, 评价其在长期生存相关指标方面与 CR 患者是否存在差异。以获得支持 CRi 骨髓检查结果的取样日期作为达到 CRi 时间。

外周血细胞部分恢复的完全缓解 (Complete remission with partial hematological recovery, CRh) ^[6, 14]: 其他条件均满足 CR, 但患者的外周血中性粒细胞绝对值和血小板计数仅部分恢复, 外周中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ($500/\mu L$) 且血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 但未达到 CR 所需水平。在毒性相对较低的创新药物或非骨髓抑制性治疗方案的疗效评价中, CRh 比 CRi 更适宜被纳入复合性完全缓解率的计算。达到 CRh 的患者不再被重复计为 CRi 者。创新药应该在探索

研究阶段对首次实现缓解时被评价为 CRh 的患者进行持续随访，评价其在长期生存相关指标方面与 CR 患者是否存在差异。以获得支持 CRh 骨髓检查结果的取样日期作为达到 CRh 时间。

部分缓解 (Partial remission, PR)^[14]: 满足以下条件者可以被判断为 PR: 满足 CR 的其他所有血液学标准; 骨髓原始细胞比例降低至 5%-25%; 骨髓原始细胞相比治疗前降低比例至少达到 50%。PR 作为一种缓解分类仅适用于早期临床试验中的治疗有效性分析。

治疗无效 (Treatment failure): 治疗持续一定时长但未获得预期的治疗反应被判断为治疗无效。如前文所述，治疗无效的具体定义因治疗方案、治疗目标和治疗人群而不同，应该在药物研发的探索阶段形成治疗无效的定义并在开展关键性注册研究前与监管机构达成共识。

疾病复发 (Disease relapse): 血液学复发是指患者完全缓解（外周血细胞恢复或尚未恢复）后，骨髓形态学检查提示骨髓有核细胞中原始细胞比例重新升高至 $\geq 5\%$ ，或者外周血再次出现原始细胞；髓外复发是指患者出现髓外病灶。血液学复发和髓外复发都应该被判定为 AML 疾病复发。当患者获得 CR/CRi/CRh 后，骨髓和外周血形态学检查的频率会下降，发现患者复发的时间可能明显晚于实际的复发时间。

因此，建议在临床试验中采用略高于临床实践中的监测频率，且监测计划应该符合药物治疗后的反应规律。确定患者发生疾病复发后，应该以首次发现复发相关的症状、体征或实验室检查异常的日期为疾病复发时间。

微小残留病 (Minimal residual disease, MRD)：建议在所有获得 CR/CRi/CRh 的患者中进行 MRD 监测。由于 AML 的分子学特征存在高度异质性，给临床试验中进行标准化 MRD 监测带来了困难。在方法学的选择上，多参数流式细胞术 (Multiparametric Flow Cytometry, MFC) 可以适用于所有患者的 MRD 监测，但是对标本的保存及时效和技术人员的专业性要求较高；定量聚合酶链式反应 (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 操作相对简单，但只适用于具有 1 个或多个可作为检测靶标的分子学异常的患者 (大约占 AML 患者的 40-60%)。考虑到现阶段二代测序 (Next generation sequencing, NGS) 用于 AML MRD 监测尚不成熟，可以在临床试验中探索性应用，而不建议将 NGS 的 MRD 检测结果作为主要分析的依据。现阶段，如何基于 AML 患者的 MRD 水平进行预后判断和临床决策并没有形成完全统一的共识。在临床研究中进行 CR/CRi/CRh 的缓解深度评估或进行预后分层时，当前药品注册研究中可接受的界值如下^[11]：①采用 MFC 时，免疫表型异常细胞在 CD45 阳性细胞中占比 $\geq 0.1\%$ 被

判断为 MRD 阳性，报告不可检出 MRD (uMRD) 时应至少检测 500,000 个 CD45 阳性细胞；②采用 qPCR 时，3 次复制中至少 2 次的循环阈值 (Cycling threshold, Ct) < 40 被判断为 MRD 阳性；③采用 qPCR 时，检测到的管家基因至少达到 10000 个拷贝时，3 次复制中至少 2 次的 Ct $\geq$ 40 可报告为 uMRD；④MRD 复发被定义为达到 uMRD 后转为 MRD 阳性。临床试验里采用的 MRD 监测方法可能具有高于上述定义需求的敏感性，可以实际的定量下限 (lower limit of quantification, LLOQ) 和检测下限 (Lower limit of detection, LLOD) 作为 uMRD 的阈值进行额外的分析。MRD 的检测报告应该提供实际的定量数据，并提供 LLOQ 和 LLOD 作为解读的参考数据。应选择在应用流式细胞术和/或 qPCR 进行 AML 的 MRD 检测方面具有成熟经验的实验室作为中心实验室。无论采用 MFC 还是 qPCR，都推荐使用骨髓标本，并且建议采用骨髓穿刺成功后第一次抽吸或最初抽吸获得的标本。其他 MRD 检测的方法学要求，可参考药审中心此前发布的急性淋巴细胞白血病 MRD 技术指导原则中相关章节^[12]。拟定 MRD 监测计划时，应针对疾病发展、复发过程中可能出现的克隆型转变提出合理的应对方案。怀疑因骨髓处于造血恢复期或代偿性造血导致 MRD 假阳性时，可在 4 周内复查确认。在临床研究中，积极探索 MRD 对预后判断和治疗决策的价值。在

计算 uMRD 率时，应提供以所有接受治疗者（随机对照试验中所有被随机的患者）作为分析集的计算结果。

（二）时间相关指标

缓解持续时间（Duration of remission, DOR）：获得 CR/CRi/CRh 的患者进入 DOR 的分析集。定义为从确定缓解之日起至疾病复发或任何原因的死亡（以最早发生的事件为准）之日的的时间。应针对最佳缓解为 CR、CRh 和 CRi 的患者分别计算 DOR。如果 CRi 或 CRh 在后期转为 CR，则将确定 CRi 或 CRh 的日期作为 DOR 的起点。对于获得 uMRD 的患者，应评估其 uMRD 持续时间，从首次 uMRD 之日起至 MRD 复发、或疾病复发、或任何原因的死亡（以最早发生的事件为准）的时间。如果在诊断 MRD 复发前已经出现了疾病复发，则疾病复发当日也是 MRD 复发的时间。

无事件生存期（Event-free survival, EFS）：定义为从首次接受治疗之日（随机对照研究中为随机之日）至治疗无效、或疾病复发、或任何原因的死亡（以最早发生的事件为准）之日的的时间。考虑到不同的治疗方案下判断治疗无效的时间限制可能会有所不同，治疗过程也可能因为不良事件、治疗周期延长等原因导致骨髓检测的时间后移，为了避免这些原因带来的偏倚，当 EFS 事件为“治疗无效”时，EFS 按 1 天计（即以接受治疗或随机之日作为事件发生时间）进行

主要分析。为了更全面地进行评估，可以判定治疗无效的实际日期、治疗结束之日、或起始下一线抗白血病治疗分别作为治疗无效的 EFS 结束时间进行敏感性分析。

无复发生存期 (Relapse-free survival, RFS)：可作为已经达到完全缓解的患者接受巩固治疗或维持治疗的研究终点。定义为从首次接受治疗之日（随机对照研究中为随机之日）至疾病复发或任何原因的死亡（以最早发生的事件为准）之日的的时间。

总生存期 (Overall survival, OS)：定义为从首次接受治疗之日（随机对照研究中为随机之日）至死亡之日的的时间。建议将死亡原因按照疾病相关、治疗相关和其他原因进行区分进一步对 OS 数据进行分析，对于高龄患者则需要考虑预期寿命对 OS 的影响。

（三）其他考虑

输血改善 (Transfusion reduction)：AML 患者因为骨髓造血功能障碍引起的外周血细胞减低，相当一部分患者需要频繁输血。抗肿瘤治疗的同时可降低患者的输血需求，是一种可有效提升患者生活质量并具有临床价值的获益，可以作为抗肿瘤治疗获益评价的支持性依据。在评价输血改善时，提出具有临床意义的改善目标，例如由输血依赖转为在一定时间或更长时间内无需输血。应根据改善目标对治疗前的输

血记录进行全面的收集整理，包括输血量、输血时间和输血前后的血红蛋白和/或血小板水平，在进行治疗前后的输血需求比较时应该考虑采用相同的输血指征。

新的抗白血病治疗：患者若在未出现疾病复发和治疗无效的情况下，接受了新的抗白血病治疗，应该考虑这类新的抗白血病治疗作为伴发事件的影响，提出合理的解决策略。关键性注册研究需尽可能避免患者“在未出现疾病复发和治疗无效时接受新的抗白血病治疗”，应提供将上述情形作为事件处理的 DOR、EFS 和 RFS 分析结果。

造血干细胞移植（hematopoietic cell transplantation, HCT）：身体状态允许的情况下，诱导缓解后接受 HCT 是被推荐的治疗方案之一。在对上述时间相关指标进行评价时，应该考虑 HCT 作为伴发事件的影响，提出合理的解决策略。

五、开展关键性研究前应具备的条件

进入关键性注册研究前，临床研究数据应该足以支持关键性注册研究的设计，至少从以下方面进行评估：

- （1）稳健的药代动力学数据；
- （2）推荐剂量、给药策略及充分的支持性依据；

（3）按照后文第六章“（二）人群定义”中提出的人群分类，目标人群在推荐给药方案下有足够数量受试者接受治

疗，可以通过缓解率、缓解持续时间或 EFS/OS 数据确定优势人群和治疗获益程度；

（4）在前期探索的过程中，原则上应该遵循从未线向前线逐步推进的研发规律。即使最终确定首个关键性注册研究将在新诊断患者中开展，也应该提供治疗末线人群的有效性和安全性数据。

（5）若关键性注册研究将采用联合用药方案，前期探索过程中应该在进入联合用药研究前首先确定单药的治疗潜力和安全耐受性，并获得联合方案的推荐剂量依据。若拟采用联合标准治疗方案或与其他未获批 AML 适应症的新药联合方案开展关键性注册研究，前期应开展析因研究，且前期析因结果将影响关键性注册研究对照组的设置要求。

（6）现有数据是否表现出需要关注的安全性问题，在有额外严重安全性风险担心时应适当扩大探索期间的样本量；

（7）如果是境内外同步研发的药物，应有充分的中国患者（亚裔患者）数据支持种族敏感性分析结论。

六、关键性注册研究的设计要素

本章的内容主要针对关键性注册研究。探索性研究应该与关键性注册研究有良好的延续性，且其研究结果互为支持，因此在设计探索性研究时也可以参考本章提出的定义和要求。

（一）基线评估

患者病史及症状体征^[13]：血液病史（包括骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性肿瘤等）；诊断 AML 前的细胞毒性药物或骨髓毒性药物治疗史；是否合并严重的心肺疾病，是否合并肝肾功能不全；有无髓外浸润；相关家族史。

无论是新诊断还是复发难治的患者，在进入临床试验前，都应该进行以下 AML 诊断相关实验室检查^[13,14]：骨髓和外周血形态学检查明确有核细胞中的原始细胞占比；免疫表型分析；细胞遗传学染色体核型分析；分子学检测，至少应获得与 AML 分型、危险度分层、预后判断相关的基因相关信息，根据临床试验的需要获得对治疗方案选择有意义的基因相关信息。针对特定生物标志物开发的创新药物，建议以中心实验室对生物标志物的检测结果作为判断患者是否符合入选标准的依据或当地实验室检测结果的复核依据。

患者预后和评估：从患者相关因素和疾病相关因素判断患者是否具有不良预后因素^[13,14]，根据细胞遗传学和分子遗传学检测结果确定患者的预后危险度分层。

若患者为非初治患者，还应收集与之前 AML 诊断与治疗相关的信息，尽量包括与上述进入临床试验前基线评估所需要的信息一致的病历记录。应详细收集患者的所有 AML 治疗方案和治疗反应相关信息，历次判断缓解和复发的检查结果，

如果有缓解后的 MRD 监测也应一并收集。

（二）人群定义

1. 新诊断患者

应该采用目前临床实践中广泛接受的诊断标准确诊 AML。按照患者的年龄和基础条件区分为可接受或耐受标准强化治疗方案和不可接受或不能耐受强化疗方案的两个人群。判断患者是否可接受强化疗方案的方法和标准并不唯一^[15-18]，如果计划将这类患者纳入临床研究，应该提供具体的评价标准作为筛选或分层的依据，综合患者的年龄、体能、认知能力、合并症、预后因素、前期血液病史和是否为治疗相关性/继发性 AML 进行评估。

一般而言，认为以下人群为不适合接受强化疗方案的 AML 患者：

年龄 ≥ 75 岁；或年龄在 60-75 岁范围内但是合并存在以下情况之一：① ECOG 评分 ≥ 2 分；②合并严重的心肺疾病、中重度肝肾功能不全（应提供具体标准和说明）。

2. 一线治疗后远期复发的患者（下文简称复发性 AML）

指经过一线标准治疗后达到 CR/CRi/CRh 且缓解持续时间超过 12 个月，外周血再次出现白血病细胞或骨髓中原始细胞 $\geq 5\%$ （除外巩固化疗后骨髓再生等其他原因）或髓外出现白血病细胞浸润的患者^[8]。

3.难治性 AML 患者

指符合以下一项的患者^[8]：①经过标准方案治疗 2 个疗程无效的初治病例；②CR/CRi/CRh 后经过巩固强化治疗，12 个月内复发者；③CR/CRi/CRh 后 12 个月后复发但经过常规挽救治疗无效者；④ 2 次或多次复发者；⑤ 不能耐受强化疗的患者在接受低强度方案持续治疗期间发生疾病进展者；⑥髓外白血病持续存在者。HCT 是 AML 一线诱导治疗或挽救治疗达到 CR/CRi/CRh 后的推荐治疗手段之一，不应该被单独计为一线。

4.处于缓解中的患者

维持治疗用药 / 方案会选择处于首次和 / 或二次 CR/CRi/CRh 的患者开展临床试验，根据研究目的和需要定义患者的 MRD 水平。

原则上，应该在上述人群中分别开展关键性注册研究。当目标人群为具有某种生物学特征的患者时，也建议参考上述人群分类选择相应的患者（例如 *FLT3* 突变阳性的新诊断患者、*IDH1* 突变阳性的复发/难治性患者）分别开展关键性注册研究。

（三）疗效终点与对照选择

肿瘤的治疗目标非常明确，即延长患者的 OS 以不断趋近于一般人群的预期寿命，或者通过延长患者的 EFS/RFS 以

实现治愈或获得接受更多抗肿瘤治疗的机会，因此在研发新药/治疗方案时应该相比现有治疗手段具有符合上述治疗目标的优势。新的治疗不应该牺牲患者的生存机会，抗肿瘤新药的关键性注册研究原则上不采用非劣效设计，且需选择目前普遍可获得的最佳治疗方案作为对照。

关键性注册研究选择的主要疗效终点应与治疗目标相符，选择能直接代表临床获益的临床终点，或选择已证明与临床获益具有明确相关性的替代终点。在不同人群中，和不同机制的药物间，替代终点与主要终点的相关性很可能存在差异，若选择非 OS 的研究终点作为关键性注册研究的主要终点，应提供前期研究数据或历史数据说明研究终点与 OS 之间的相关性，并且将 OS 作为共同主要疗效终点或关键次要疗效终点，支持上市许可申请的数据中必须包含可证明 OS 获益趋势的有效性数据。

对照方案的选择会随着临床实践的变化不断调整，原则上应该选择已被公认为标准治疗的方案/药物，或临床实践中被广泛推荐应用的最佳治疗方式/药物^[19]。如果目标人群的标准治疗方案非常明确，应该选择标准治疗作为对照组；如果对最优方案有争议存在多种无优劣之分的推荐方案，对照治疗可以是这些推荐方案中有代表性的一种，也可以是其中多种由研究者选择；如果临床实践中根据患者的疾病状态

或生物学特征选择不同的治疗方案，对照治疗应该反映这种实际情况，并在方案中明确具体的选择依据；如果现阶段仍然缺乏有效的治疗手段，或通常建议姑息治疗，对照组也可以是最佳支持治疗。境内外临床实践中相似 AML 人群的标准治疗或推荐治疗方案可能存在差异，在开展国际多中心临床研究时需考虑临床实践和药物可及性的区域间差异。

基于当前的临床实践，有以下具体考虑：

1.新诊断患者

①适合接受标准强化疗方案的患者（<60 岁；或 60-75 岁体能良好，无主要伴随疾病且无不良预后因素）：这部分患者以治愈为目的，应该以标准的强化疗方案（诱导+巩固±维持）为对照，以 OS 为主要疗效终点开展优效研究。

②不适合接受强化疗方案的患者：这部分患者以维持生命为治疗目的，已有标准治疗手段，中国当前较主流的治疗方案是去甲基化药物（阿扎胞苷、地西他滨）或低剂量阿糖胞苷。应与标准治疗方案开展随机对照研究，以 OS 为主要疗效终点开展优效研究。

2.复发性 AML 患者

一线标准治疗后远期复发的患者有多种挽救化疗方案供选择，仍然以达到完全缓解提供移植机会为治疗目的。该人群中的关键性注册研究应该设计为随机对照研究，以推荐

的挽救化疗方案为对照，以 OS 作为主要疗效终点开展优效研究。

3. 难治性 AML 患者

该患者人群预后差，且目前治疗手段非常有限。如果单药的前期数据表现出显著优于历史对照或现有治疗手段的有效性，可以考虑开展以完全缓解率为主要疗效指标的单臂研究作为关键性注册研究。若为联合方案，应开展析因研究，关键性注册研究建议开展随机对照研究，以联用的基础治疗或现有最佳支持治疗为对照，以 OS 作为主要疗效终点开展优效研究。

4. 处于缓解中的患者

在已经通过前期治疗获得缓解的患者中开展维持治疗方案或与移植方案相关的关键性注册研究时，可以考虑选择 RFS 作为主要疗效终点开展优效研究，评估维持治疗对于延长缓解持续时间和提高治愈率方面的价值。但此时需要格外关注额外的治疗是否给已经获得缓解（无论标准方案中是否需要接受维持治疗）的患者带来不必要的安全性风险，即使一部分患者的 RFS 得到延长，也可能因为治疗毒性降低了生存期和生活质量的获益。

对于建议以 OS 作为主要疗效终点的人群，申请人如果计划以 OS 之外的研究终点（例如 EFS、CR 率等）作为关键性

注册研究的主要疗效终点，或以期中分析作为递交上市许可申请的主要分析结果，建议在开展研究之前与审评部门进行沟通交流，并提供前期临床研究数据作为依据。此外，部分用于 AML 的药物并非以抗白血病、推迟疾病进展或延长生命作为直接的治疗目的，而是通过改善血液学指标达到降低患者的输血需求和提高患者生活质量的目标，或以提高移植成功率为用药目标，此时可以不按传统的抗 AML 药物设计确证性研究。

七、伴随诊断

AML 患者中发现了多种细胞遗传学异常和分子遗传学异常，这些生物学特征对患者的预后判断和治疗方案选择都具有重要意义。因此在新药研发的过程中，越来越多的药物通过患者的生物学特征进行人群的筛选或分层，部分药物还以特定的生物标志物作为治疗的靶标，这些研发策略都有助于异质性很强的 AML 逐步实现个体化精准治疗，是监管机构所鼓励的。因此，对关键的生物标志物进行标准化检测并提供准确的结果，在精准识别可对新方案或新药物产生预期反应的患者过程中非常关键，也是准确判断入组患者预后危险度的重要手段。在临床研究期间，应该积极推动伴随诊断试剂的同步研发，在进入关键性注册研究前基本确定拟用于支持药物上市的伴随诊断试剂，且关键性注册研究中应使用临床

前性能充分验证的诊断试剂^[20-21]。原则上，药物拟申请适应症为具有某一特殊生物学特征的人群，伴随诊断试剂应与药物同步上市。

参考文献

1. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Myeloid Leukemia (AML) [EB/OL]. (2022-05-06) [2022-05-24]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
2. Padmakumar D, Chandrababha VR, Gopinath P, et al. A concise review on the molecular genetics of acute myeloid leukemia[J]. Leukemia Research. 2021, 111:106727.
3. Yang X, Wang JX. Precision therapy for acute myeloid leukemia[J]. Journal of Hematology & Oncology. 2018, 11(1):3.
4. Zeijlemaker W, Gratama JW, Schuurhuis GJ. Tumor heterogeneity makes AML a "moving target" for detection of residual disease[J]. Cytometry Part B (Clinical Cytometry). 2014, 86B:3-14.
5. 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药首次人体试验扩展队列研究技术指导原则（试行）》的通告（2021 年第 57 号）[EB/OL]. (2021-12-

22)[2022-05-25].

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a66b960e eb9fc96a3a954f454031129f>.

6. U.S. Food and Drug Administration. Acute Myeloid Leukemia: Developing Drugs and Biological Products for Treatment: Guidance for Industry[EB/OL].(2020-08-17) [2022-05-25].<https://www.fda.gov/media/140821/download>.

7. 国家药品监督管理局药品审评中心. 健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则[EB/OL]. (2012-05-15) [2022-05-25].

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5 a4d762d72643cb695168a8c568aa7e3>.

8. 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南（2021 年版）[J]. 中华血液学杂志. 2021, 42(8): 624-627。

9. 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》的通告（2020 年第 55 号）[J]. (2020-12-30) [2022-05-25].

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e4862104 18ae46e01cebe7f05067f86c>.

10. 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肿瘤药物临床试

验终点技术指导原则 [EB/OL]. (2012-05-15) [2022-05-26].

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa>.

11. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party[J]. Blood. 2021, 138(26):2753-2767.

12. 国家药品监督管理局药品审评中心. 急性淋巴细胞白血病药物临床试验中检测微小残留病的技术指导原则[EB/OL]. (2020-08-28) [2022-05-26].

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/3be65d3a57bacb725ac72857d118d6a1>.

13. 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病（非急性早幼粒细胞白血病）诊疗指南（2021年版）[J]. 中华血液学杂志. 2021, 42 (8):617-623.

14. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. Blood. 2022, 140(12):1345-1377.

15. Walter RB, Othus M, Borthakur G, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid

leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment[J]. J Clin Oncol. 2011, 29(33):4417-4423.

16. Klepin HD. Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014, 2014(1):8-13.

17. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2015, 125(5):767-774.

18. Sorror ML, Storer BE, Elsayy M, et al. Impact of comorbidities at diagnosis of acute myeloid leukemia on one-year mortality [abstract]. Blood. 2015;126(23). Abstract 532.

19. 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]. (2021-11-15) [2022-05-26].

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>.

20. 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则 [EB/OL]. (2022-06-28) [2022-09-30].

<https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zqyjg/zqyjgtwsj/20210930160300935.html>.

21. 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 抗肿瘤药物的非原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则 [EB/OL]. (2021-12-01) [2022-05-26]. <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzwbk/20211202153351951.html>.