

# 抗肿瘤药物上市申请临床数据收集技术指导原则

二〇一二年五月

# 抗肿瘤药物上市申请临床数据收集技术指导原则

## 一、概述

本指导原则是对申请人向国家食品药品监督管理局（以下简称SFDA）递交化学药物生物制品注册申请为目的的抗肿瘤药物临床试验数据收集提供建议。所、收集的数据应充分满足药物安全性及有效性评价的需要，并且不需要包含该目的以外的其他数据。

由于临床试验的复杂性以及在不同情况下临床数据的差异，所以，一个指导原则很难针对每一个试验的数据收集作出具体的规定。本文提供了数据收集和资料提交的一般性原则。建议申请人从这些原则出发，建立明确的数据收集计划。对数据收集的详细说明是为了避免收集非必要的信息，从而使这些资源直接服务于重要的试验终点，并确保收集和报告的数据能充分支持该研究。

## 二、背景

在确定需递交什么样的数据时，应考虑到药物的整体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。递交的数据可以是多种多样的，但取决于诸多因素，如：

- 注册申请的类型（新上市申请相对于已有明确不良反应的某种药物的有效性的补充申请，在资料要求方面会有所不同）
- 所申请的药物新用途与该药物已获批准的用途是否相似
- 研究人群（接受手术后辅助治疗的患者、接受一线治疗的患者、还是难治性疾病的患者）
- 从其他途径获得的有关药物安全性信息的补充数据，例如来自其

他一组相似患者的试验数据

### 三、数据收集建议

#### (一) 人口统计学数据

人口统计学数据应包括入组研究样本的出生日期、种族以及性别。应分配不同的编号给每个入组研究的患者，并应记录随机化的日期。

#### (二) 病史

对于每个新的研究人群，应在指定数量的患者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患者的部分不良反应是否是由某些疾病所导致的。对于某些药物，还需额外收集影响特定器官系统的病史数据，并在方案中予以描述。

#### (三) 肿瘤的诊断及分期

对每一个临床研究而言，患者的肿瘤诊断和分期的确证数据非常重要。其他细节可能因具体方案的研究目的和计划分析内容的不同而有所差异。应收集主要疗效指标的重要预后数据。研究方案应规定所收集的基线资料，这些基线资料应足以反映研究人群的临床特征，以评价随机化是否成功保证了重要预后参数组间平衡，并为可能要进行的校正分析提供参考依据。

#### (四) 肿瘤治疗史

既往治疗史的数据可以预测治疗效果，因此收集这些数据非常重要。对于转移性疾病，了解既往进行过何种化学治疗是很有益的，但是一般没有必要收集诸如给药剂量、治疗缓解等更详细的资料。应记录下所有试验中全部患者的肿瘤治疗史，并形成正式的文件，从而为患者符合入

组条件提供书面依据。例如，对于二线治疗的适应症，应记录一线治疗的细节。应详细记录涉及到安全性因素的肿瘤治疗史数据（如蒽环类抗生素的治疗史对被怀疑具有心脏毒性的药物是非常重要的）。当目标适应症是难治性疾病时，方案中应明确规定难治性疾病的定义，并充分收集治疗史，证明患者在入组研究时疾病处于难治的状态。根据方案对难治性的定义，所收集的数据应包括药品名称、给药剂量、治疗开始及结束日期、药物最佳疗效、进展日期和/或停药原因。

#### **（五）实验室检查**

方案中应详细描述对药物进行全面评估所需要的实验室检查。所有的新申请应对该研究所有患者中的一个亚组进行全面的实验室评估。对于这个强化监控的亚组患者，要同时收集所有的计划中和计划外的实验室数据。这种完整的实验室数据的收集可以只在研发项目的一个临床试验中进行，或是在一项大型试验中，仅对其中一个亚组的患者进行。

#### **1.基线的检查**

新药上市的首次申请应包含特定数目患者的一整套常规基线实验室检查的详细数据。这些基线数据对于解释以后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。方案中还应列出针对待评价药物而特别设计的基线实验室检查和其他检查[例如心电图 (EKG) ]。

#### **2.随访期间的检查**

同样，对每个药物申请中规定数目的患者进行常规的随访期检查，这种检查应包括：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。如果申请药物在以往的应用或其他研究中已经进行了

充分的毒性研究,则在方案中可以只列出申请人认为属于用药安全管理的实验室检查数据。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,申请人应考虑随访期间的其他实验检查。

### **3.与严重毒性相关的检查**

应按最新版的美国国立癌症研究所的通用毒性判定标准(**National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC**)规定,收集与4 - 5级血液学毒性和3 - 5级非血液学毒性相关的所有计划中和计划外的实验室检查异常数据,并将收集到的信息录入数据库,用于所有的注册需要。还应记录这些异常是否已恢复以及恢复的日期。

### **4.其他**

如果设定了其他的检查内容,如肿瘤标志物,应进行相关数据收集。

#### **(六) 体检**

除在基线时记录下体重和体力状况外,大多数试验前体检中的明显异常情况应在试验前的病史中反映出来,所以并不需要常规收集这些数据。与不良反应有关的体检异常应与毒性数据一并记录。

#### **(七) 有效性数据及肿瘤测量**

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的收集计划。除了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病例报告表(CRF)中记录。(通常,不需要递交实际的肿瘤影像学资料,这些资料应一直保留在申请人处以备SFDA稽查)这些数据是进行有效性评估的基础。当肿瘤缓解或进展是重要的注册终点时,申请人应严格按照要求递交肿瘤测量数据。另一方面,当主要终点是生存期,并且申请人期望通过两个试验证明生存优势时,肿瘤缓解数据就不

一定是疗效评价的关键因素，同时，肿瘤测量及缓解评估也就不那么重要。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认真收集数据。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。
- CRF 应记录基线观察期或至少在治疗前确定的目标病灶。回顾性确定的病灶通常认为是不可靠的。
- 应为每个肿瘤病灶分配一个供识别的独立字母或者号码。这样才能明确区分身体同一解剖部位的多个肿瘤，并且使肿瘤在基线时的测定数据与在随访期中的测定数据相匹配。
- 应该有一套能确保在随访期间严格按照时间顺序收集完整数据的管理机制。CRF 应确保所有的目标病灶在每次随访时得到评估。尤其是对观察到缓解或进展的目标病灶，应确保其在下一个随访时间得到复查。为记录肿瘤缓解，一种方式是在 CRF 中增加一份评价表，收集以下 3 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。

#### （八）抗肿瘤药物给药剂量

应收集每项重要研究中所有患者抗肿瘤药物给药剂量的详细数据，并充分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可耐受，以及对照组的治疗剂量是否足够也是非常重要的。应记录降低剂量及原因。这些数据可以收集在事先假定供选择的降低剂量原因记录表中，并留出“其他原因”空格，同时留出空白以备注释用。

#### （九）毒性反应

应收集所有 NCI-CTC 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中，或这些研究的亚组患者中收集足够的 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，可能从研究的一部分样本中收集到详细数据（如实验室与 1 - 2 级毒性数据）就足够了。如果一项研究有足够的患者参与试验并且包括了相关人口学特征的人群，该研究可能只需要从主要试验中的一项试验或一项大型试验中的一个亚组患者样本中收集完整数据。对于一个已上市的药品，如果是在相似人群中新增适应症的补充申请，那么，额外收集 1 - 2 级非血液学毒性和 1 - 3 级血液学毒性的数据并不重要，甚至可能无需收集。应收集所有与药物使用有关的严重不良事件、导致停药或降低剂量的不良事件数据。

除非在先前的申请中已对此方案的毒性进行了详细的描述，否则应记录毒性反应的持续时间。根据以往研究对毒性的评价程度，可能仅需要收集指定毒性反应的持续时间和/或大型研究中某一亚组患者的毒性反应持续时间。

除非在先前的申请中已经对这种治疗的毒性进行了全面的描述，否则对已记录的毒性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评价和/或毒性已经消失。同样，除非在先前的申请中已经对治疗的毒性进行了全面的描述，否则，记录所采取的主要措施并加以分类（如，治疗延迟、减量、住院）。

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，应当预先建立对指定毒性反应数据收集计划，包括 1 - 2 级毒性反应的数据。在方案中应明确界定这些毒性，并分别记录在 CRF

中。

#### （十）伴随用药

为提高伴随用药的数据质量，在设计方案时应针对特定的伴随用药提出特定的问题而没有必要记录下每个使用的药品。比如，对于患者经常使用的抗组胺药、催眠药以及镇痛药，仅当这些常用药品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品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。应收集可能会对有效性评价结果产生影响的特定药品的数据（如，在脑瘤治疗申请中使用地塞米松，或当减轻疼痛是一个重要终点时使用了镇静剂）。如果出于特殊的安全性或有效性考虑，一些特定的伴随用药信息对于某一试验方案具有非常重要的意义时，则应在方案中对这种特定的药品（或药品种类）加以界定。而且，应对CRF进行相应设计来收集这些特定药品或药品种类的相关数据，这将会有助于计划中的预设分析。

#### （十一）进一步的抗肿瘤治疗

当以生存期作为研究的主要终点指标时，还应该记录研究治疗后所给予的抗肿瘤治疗。尤其是当在一项随机研究中，存在研究结束后的后续交叉治疗时，后续治疗的记录就更为重要。

总之，数据收集应取决于药物开发的阶段、探索的适应症以及临床试验的设计。参考这些因素可以减少不必要的数据收集，使申请人在临床试验中入组更多患者，并提高所收集数据的质量。鉴于抗肿瘤药物研发过程的复杂性，申请人应对药物开发计划做出评估，参考本指导原则进行数据收集。