

CDE 发布《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》

国家药监局药审中心关于发布《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》的通告（2023 年第 13 号）

发布日期：20230314

为阐明当前对单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性的科学认识，指导企业在完成早期研究后，更好地评估是否适合开展单臂临床试验作为关键临床研究，以支持后续的上市申请，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》（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：单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则

国家药监局药审中

心

2023 年 3 月 14 日

附件：

单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性

技术指导原则

2023 年 3 月

目录

一、背景	1
二、单臂临床试验的局限性	3
三、单臂临床试验设计的适用性.....	5
（一）研究人群无有效的治疗选择	6
（二）试验药物作用机制明确	6
（三）适应症外部对照疗效数据清晰.....	7
（四）试验药物有效性突出	8
（五）安全性风险可控	9
（六）罕见肿瘤	11
四、支持附条件上市申请时对确证性临床试验的要求	12
五、单臂试验支持常规批准的情形.....	13
六、其他关注的问题	14

（二）关注缓解质量	15
（三）对安全性的考量	16
（四）对联合用药的考量	17
（五）关注 IRC 的应用	17
（六）关注伴随诊断	17
七、总结	18

一、背景

单臂试验 (single arm trial, SAT) 是指设计为开放, 不设立平行对照组的 一种临床试验。在抗肿瘤新药研发中, 单臂试验最初常用于传统的细胞毒类抗肿瘤新药早期探索性阶段, 通常采用最大耐受剂量 (maximum tolerated dose, MTD) 作为试验药的剂量选择依据, 利用单臂试验对研究人群和给药方案的有效性 和安全性进行早期探索, 最终通过随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 来确证和评价新药的获益风险比。

然而, 对于绝大多数罹患晚期恶性肿瘤的患者, 在缺乏有效治疗手段的情况 下, 生存期较短, 急需尽早获得可能有效的新治疗机会, 可能没有时间等待需要 大样本随机对照确证性临床试验结果数据支持上市的新药。因此, 在抗肿瘤治 疗领域, 为了推动新药及早上市, 解决患者未满足的临床急需性, 从上世纪九十 年代初, 一些国家的药品监管部门就开、始采用依据 SAT 十分突出的有效性结 果而予以附条件批准、药物上市的监管决策模式。

SAT 的研发策略显著地缩短了新药的上市时间[1, 2]; 特别是近年来, 随着 医学基础研究的深入和制药科学技术的发展, 许多新药在临床研究早期阶段就显 现出非常突出的有效性数据, 因此, 越来越多的研发企业希望采用 SAT 支持抗 肿瘤药物的上市申请。

通过 SAT 支持抗肿瘤药物的加速批准, 是以患者为核心, 以临床价值为导 向, 适当权衡获益与风险的结果。与公认的金标准—RCT 结果相比, SAT 的结果 用于新药获益与风险评估具有一定的不确定性。对于晚期恶性肿瘤患者而言, 虽 然仍存在未满足的临床需求, 但是越来越多创新药的上市, 使患者的生存期不断 延长, 部分瘤种已呈现慢病化特征; 一些肿瘤治疗领域已逐步从“无药可治”向 “有药可治”、“有药可选”的方向发展。在这种药物研发格局和临床实践变化的趋 势下, 对单臂临床试验不确定性风险的可接受程度也在逐步变化; 因此, 通过 SA T 支持批准药物上市时, 必须严格其适用条件, 确保其治疗获益大于 SAT 自身 不确定性所带来的风险, 并尽可能扩大获益风险比。

本指导原则旨在阐明当前对 SAT 用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性的 科学认识, 以期指导企业在完成早期研究后, 更好地评估是否适合开展 SAT 作 为关键临床研究用以支持后续的上市申请。

本指导原则中所讨论的“单臂临床试验”, 均指支持药物上市申请的关键性

单臂临床试验。本指导原则适用于抗肿瘤治疗性药物，不涵盖细胞治疗和基因治疗产品。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知；随着科学试验的进展，相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（good clinical practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（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指导原则。

二、单臂临床试验的局限性

SAT 不设立同期对照，而是采用外部对照，如历史对照，即采用其他产品的或过去的研究结果，与试验组进行对照比较。由于历史对照数据等外部对照数据来自不同时期的不同研究，在未设立随机化平行对照的情况下，SAT 在评价时会引入偏倚因素，这导致采用 SAT 结果作为获益风险评估依据时，存在多种不确定性（包括但不限于）：

(1) 人群差异疾病定义和诊断标准可能随着医疗实践的发展而发生变化，因此，SAT 与历史对照数据中患者人群可能存在差异。尤其是随着对疾病认知深入、诊断方法和诊断工具精准度的提升，即使采用相同诊断标准的患者，在疾病状态（包括肿瘤负荷、转移情况、分期、疾病严重程度等）方面也可能存在不同。

SAT 与外部对照数据中，患者人群的入排标准可能不同；同时也无法对影响预后的因素进行分层均衡。就疾病本身而言，不同地区、相同疾病患者的预后可能不同；随着医学发展，抗肿瘤治疗及肿瘤支持治疗水平在不断提高，同一地区、相同疾病但处于不同时期的患者的预后也可能不同。

上述因素均可以造成 SAT 入组人群与外部对照人群的潜在差异。

(2) 评估者/评估方法的差异

在临床实践中，有效性评价方法可能发生变化，例如，淋巴瘤治疗的有效性评估方法就经历了 IWG 1999, Cheson 2007 和 Lugano 2014 等多个评估标准的更迭。评估标准的变化和差异可能影响单臂试验结果与历史数据间的可比性。此外，即使采用同样的方法，也可能存在该方法的具体操作细则方面的差异，或者在相同的方法和操作细则之下，由于不同评估者的主观差异而导致结果不可比。

(3) 缓解率与生存获益之间相关性的不确定

在 SAT 中，通常采用缓解率（缓解率（如实体瘤中的 objective response rate 即 ORR，或血液肿瘤中的 complete response 即 CR）作为替代终点评估有效性，而很少采用总生存期（overall survival, OS）等反映生存获益的临床终点。

在部分瘤种中，缓解率的升高并不一定与生存获益直接相关或者密切相关；晚期肿瘤患者用药安全性也是影响生存获益的重要因素。例如，药物不良反应可能导致患者过早停止治疗，此时即使该药物的客观缓解率较高，患者也可能由于过早停药而导致肿瘤复发、进展，因此不能达到延长生存的目的。

在恶性肿瘤性疾病中，OS 既是有效性指标，也是反映药物安全性的指标，因此是有效性与安全性叠加的结果。缓解率是肿瘤对于药物产生应答反应的表现，反映的是药物的药效学作用，因此高缓解率是否可以代表或转换为患者的生

存 获益，存在着不确定性。SAT 以 ORR 为主要终点，往往只能反映药物的药效学作用，难以反映最终的获益风险特征。

(3) 临床试验中其他因素的干扰患者参与临床试验时通常受到更多的关注和医疗护理； 作为一项开放研究，研究者对研究结果往往可能存在较高的期待。在非盲态、无平行对照的情况下，这些因素都可能影响 SAT 结果的可靠性。 获益风险评果进行获益风险评估时，可能存在不确定性，当计划以 SAT 作为关键研究支持抗肿瘤药物上市时，必须以患者获益为核心；只有充分权衡风险与获益，满足其治疗获益大于 SAT 自身不确定性所带来的风险时，方可接受 SAT 结果支持药物上市。

为了高效地通过 SAT 支持药物上市，减少其不确定性带来的不利影响，需从 SAT 的适用性条件和后续确证性试验要求两个方面予以关注。

二、单臂临床试验设计的适用性

采用 SAT 支持药物上市的关键临床试验，一般需要对以下情形综合考量：研究人群无有效的治疗选择恶性肿瘤作为危及生命的一类疾病，其中大多数患者仍然无法治愈，因此始终存在未被满足的临床需求。为了能够给肿瘤患者提供获益风险特征确切的治疗，对于具有标准治疗的肿瘤，通常不适合采用 SAT，而应该开展 RCT。

对于无有效治疗选择的肿瘤（例如晚期难治复发肿瘤、或无标准治疗的肿瘤、或对标准治疗不耐受）患者，由于治疗需求极为急迫，此时可以考虑采用 SAT，使无药可治的晚期恶性肿瘤患者，更早地接受到潜在的有效治疗。

SAT 的人群定义，即入排标准是否符合“无有效治疗手段的肿瘤患者”的基本要求，应在递交临床试验申请（Investigational New Drug, IND），或在关键临床试验前与监管机构进行沟通交流时，予以明确和细化[3]。在上市申请前（pre-NDA）沟通交流[4]以及上市申请（New Drug Application, NDA）审评期间，监管机构还将逐例地梳理受试者既往治疗史，以确保受试者符合“无有效治疗手段的肿瘤患者”的身份。

（二） 试验药物作用机制明确

机制研究包括对于疾病致病机制和药物作用机制两个方面。当致病机制清晰，药物作用机制也清晰并且与致病原因相匹配时（例如，已知 A 肿瘤是罕见肿瘤，A' 是导致 A 肿瘤发生发展的、明确的致病基因，并且有证据表明当 A' 基因的转录表达受到抑制后，可对 A 肿瘤产生治疗效果；所研发的 B 药明确具有抑制 A' 基因转录表达的作用），将增强药物疗效的可预见性，降低 SAT 结果的不确定性。

例如，抗肿瘤药物多是针对全身增殖细胞（如化疗），或针对某种特定肿瘤的特定靶点进行治疗（如小分子靶向治疗药物）。但是，随着对疾病认识的不断深入，对肿瘤的认识逐步由组织细胞学向分子学层面发展；逐步出现以某个特定的肿瘤生物标志物，而非以肿瘤组织来源确定适应症的治疗药物（如针对“泛瘤种”（pan-tumor）的抗肿瘤药物）。如果导致肿瘤发生的驱动因素清晰，所开发的药物针对于肿瘤驱动因素，并且作用机制明确，此时可以考虑在不限定瘤种中开展 SAT。

（三） 适应症外部对照疗效数据清晰

在 SAT 中，虽然没有平行对照组，但其实质是与代表当前临床实践的外部数据进行的对照研究（如：历史对照、采用真实世界数据的平行对照等）。采用历史对照的，在明确目标人群后，应确定目标人群的历史对照数据。历史对照数据应来自高级别循证医学证据，应具备相近年代、相似疾病背景和足够的样本量等特点。数据可来自单个 RCT、系统回顾或 Meta 分析的结果，应提供分析并阐明历史数据的可靠性。历史对照数据也可以来自于早先获得的真实世界数据，需考虑不同历史时期对疾病的定义、诊断、分类、自然史、可用的治疗手段和终点定义等对可比性的影响。

此外，还可以采用真实世界证据进行外部对照，此时则是将与单臂试验同期开展的真实世界数据作为对照。具体要求可参考《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》[5]。

（四） 试验药物有效性突出通常，即使是无标准治疗的疾病，也可以与安慰剂/最佳支持治疗（best supportive care, BSC）进行对照研究，以证实药物的有效性；但是如果早期临床研究数据已经提示试验药物存在非常突出的疗效，并且试验人群是晚期无有效治疗选择的肿瘤患者时，则希望入组的受试者均能接受试验治疗，得到潜在的抗肿瘤治疗机会；此时可不再要求采用安慰剂 /BSC 对照，可以采用 SAT[6]。

试验药物前期探索性研究数据应该提示临床疗效突出。一方面突出的疗效可以最大限度地确保药物的有效性——通常而言，对于已无治疗手段的肿瘤患者，在接受试验药物治疗后，疗效越好，有效性来自于药物的可能性越高；另一方面，是出于对获益风险的考虑——只有那些疗效突出的药物，其获益才更有可能大于 SAT 不确定性所带来的风险。

通常肿瘤治疗是以延长生存期为主要目标，对于某些肿瘤患者，即使没有达到客观缓解，但如果可以使肿瘤保持在稳定状态，也可能延长其生存期。在没有同期对照的情况下，SAT 的结果可能受到自然病程变化的干扰。对于肿瘤疾病而言，虽然一般不会发生自发缓解，但是肿瘤的“稳定”状态，是因为治疗延缓了疾病进展，还是某些肿瘤自身惰性特征的体现，在没有平行对照的情况下，比较难以分辨，此时就很难全面评估药物治疗对患者生存时间的影响。

因此，在单臂试验中，有效性通常以 ORR 进行评价。某些瘤种也可能采用其他指标，如完全缓解率（complete response rate, CRR），微小残留病（minimal residual disease, MRD）阴性比例等等。然而生存期的延长才是肿瘤患者最终的治疗目标，因此，对于疗效是否十分突出，不仅仅要评估缓解率，还应该提供持续缓解时间（duration of response, DOR）、无进展生存时间（progression free survival, PFS）等可能与生存获益相关的数据，以表明试验药物可以为患者带来有望转化为生存获益的治疗应答。

（五） 安全性风险可控 试验药物早期临床数据应提示其安全性风险可预期、可接受和可控制。早期安全性数据需要能基本表征试验药物的安全性特性。由于单臂临床研究缺乏对照组，安全性数据解释具有局限性。如早期临床数据观察到以下（但不仅限于以下）情况，建议谨慎考虑以 SAT 作为关键研究的合

理性，避免对获益风险评估增加更多不确定性。

- 早期研究中发生高死亡率。ORR 即使达到预期终点，但由于高死亡率也未必能够转化成患者最终的生存获益；
- 因不良事件导致药物停药、剂量调整或中断的发生率较高，或者药物引起的迟发性不良事件影响患者长期用药的耐受性。例如：当早期临床数据已观察到一定比例的患者因不良反应而进行剂量下调或终止治疗时，需考虑患者是否会因上述治疗调整而导致疾病复发、进展；早期临床数据所显示的高缓解率，是否会因患者的剂量下调和治疗终止，而无法转化为患者的生存获益。
- 严重不良事件或者 3-4 级不良事件的发生率明显高于预期或疾病本身/相似治疗人群的发生率。单臂试验由于缺乏对照，一些不良事件很难准确归因，很难明确判定是由于药物引起的还是疾病本身引起的，尤其是影响获益风险评估的不良事件（比如心血管事件、严重肝损害等）。

因此，当试验药物前期安全性数据提示其存在严重的或重要的安全性风险时，应尽可能充分地进行分析和评估，其安全性特征是否可以支持试验药物的后续开发；当前期探索性临床试验中，有较多患者因不良反应进行药物减量、暂停给药或终止治疗时，需评估不良反应对试验药物疗效的影响。在试验设计初期，可考虑设立数据监查委员会。

（六） 罕见肿瘤

对于罕见肿瘤有时很难开展 RCT 研究，此时可考虑采用 SAT 作为支持上市的关键研究。

本指导原则不对罕见肿瘤及其发病率进行具体定义。罕见肿瘤是一种动态变化的概念。某些肿瘤发病率虽高，但其中具有罕见突变、经治疗后难治复发的人群，则可能是罕见人群。另一方面，随着对肿瘤的认识逐步由组织细胞学向分子学层面发展，伴有特定突变的多个罕见瘤种，又可能共同组合成一组非罕见的、不限瘤种的“泛肿瘤”。

需要明确的是，患病人数少并不代表一定适用于 SAT；还需要结合疾病特点、发病机制、药物作用机制，以及药物对目标疾病可能产生治疗作用的多方面证据进行研判的基础上，综合决定是否可接受 SAT 支持药物上市申请。

上述列举的适用情况可能不能涵盖所有的情形。**需要强调的是，上述单臂临床试验的适用条件，不是关键临床试验采用单臂研究设计的充分条件，即不是满足了上述条件就一定可接受 SAT 作为支持上市的关键性临床试验。**最终是否可接受以 SAT 作为支持上市申请的关键研究，需综合试验药物在目标人群中潜在的获益风险比，以及疾病和药物的机制研究与 SAT 结果是否可以形成证据链，使 SAT 的结果足以预测药物临床价值等，综合判定采用 SAT 作为关键研究的合理性。

鼓励申请人与监管机构进行沟通交流，基于所开发的疾病、药物作用机制、拟开发药物的前期探索临床试验的数据等，共同讨论以 SAT 作为关键研究的合理性。

三、支持附条件上市申请时对确证性临床试验的要求

现阶段，当抗肿瘤药物采用 SAT 支持上市，根据《药品注册管理办法》[

7]第六十三条，满足“治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品，药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值”的前提时，该药物上市申请可适用附条件批准程序。

对于附条件批准的药品，上市许可持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成确证性临床试验等相关研究。因此，申请人应及早开展确证性临床试验。当申请人计划以 SAT 作为关键研究时，即可以开始对后续的确证性研究进行规划，鼓励申请人及早与监管机构就确证性研究计划、试验设计进行沟通交流。

原则上，申请人应在附条件上市申请获批前，启动确证性临床试验（以开始入组受试者判定试验“启动”）[4]。通常 确证性临床试验包含以下两种类型：

（1）随机对照试验

RCT 是证明药物疗效的“金标准”，因此确证性临床试验一般情况下应该采用 RCT 设计，通常在与 SAT 研究相同（同一个治疗线）人群中，或者在 SAT 研究人群的前序治疗线人群中开展。需关注的是，当决定在同一线人群中开展 RCT 作为确证性研究时，应尽早启动，因为当药物附条件获批上市后，对所批准的适应症人群而言，该药物已具备可及性，此时在同一线人群中开展 RCT 可能存在困难。

（2）单臂临床试验

对于确实因为不具备开展 RCT 的条件，而采用 SAT 作为关键研究的情况，也可考虑在相同人群中，再开展另一项 SAT 作为确证性临床试验；或在同一 SAT 中继续扩展。作为确证性临床试验的 SAT，其样本量通常不能低于支持附条件上市申请的 SAT，且通常需要提供更长随访时间的有效性数据，以表明患者的生存获益。

四、支持附条件上市申请时对确证性临床试验的要求

现阶段，当抗肿瘤药物采用 SAT 支持上市，根据《药品注册管理办法》[7]第六十三条，满足“治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品，药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值”的前提时，该药物上市申请可适用附条件批准程序。

对于附条件批准的药品，上市许可持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成确证性临床试验等相关研究。因此，申请人应及早开展确证性临床试验。当申请人计划以 SAT 作为关键研究时，即可以开始对后续的确证性研究进行规划，鼓励申请人及早与监管机构就确证性研究计划、试验设计进行沟通交流。

原则上，申请人应在附条件上市申请获批前，启动确证性临床试验（以开始入组受试者判定试验“启动”）[4]。通常确证性临床试验包含以下两种类型：

（1）随机对照试验

RCT 是证明药物疗效的“金标准”，因此确证性临床试验一般情况下应该采用 RCT 设计，通常在与 SAT 研究相同（同一个治疗线）人群中，或者在 SAT 研究人群的前序治疗线人群中开展。需关注的是，当决定在同一线人群中开展 RCT 作为确证性研究时，应尽早启动，因为当药物附条件获批上市后，对所批准的适应症人群而言，该药物已具备可及性，此时在同一线人群中开展 RCT 可能存

在困难。

（2）单臂临床试验

对于确实因为不具备开展 RCT 的条件，而采用 SAT 作为关键研究的情况，也可考虑在相同人群中，再开展另一项 SAT 作为确证性临床试验；或在同一 SAT 中继续扩展。作为确证性临床试验的 SAT，其样本量通常不能低于支持附条件上市申请的 SAT，且通常需要提供更长随访时间的有效性数据，以表明患者的生存获益。

五、单臂试验支持常规批准的情形

在极少数开展 RCT 存在难度的情况下（如开发罕见肿瘤适应症），在药物的疗效可以通过 SAT 得到确证的情况下，也可能仅通过一项 SAT，支持药物的常规批准。

在缺乏对照的情况下，SAT 的结果很难独立确证药物的有效性，因此需要通过疾病致病/发病机制、药物作用机制（可能需要在其他具有相似发病机制的疾病/瘤种中证实药物作用机制）、SAT 结果，综合形成证据链，共同确证药物的疗效。

六、其他关注的问题

（一）探索最优给药策略

对药物在目标人群中获益风险特征的评价，是评估药物能否上市的基础。在获益风险评估中，涉及对有效性、安全性的综合评价，而两者又与药物给药方案的合理性息息相关。因此，药物的临床研发过程，也是在多方因素相互影响的关系中，寻找获益风险比最大化的过程。

早期探索研究是开展关键临床试验的基础。在早期探索不清晰、不深入或者扩展队列研究不充分的情况下，过早地开展关键单臂研究，将加剧 SAT 的不确定性，增加确证性研究的失败风险。

以细胞毒性药物为代表的传统化疗时代，通常是以 MTD 指导确定药物推荐剂量。随着靶向治疗、免疫治疗等新型治疗药物的出现，抗肿瘤药物的剂量探索策略发生了巨大变化。以靶向治疗为例，常以靶点占有率作为重要的药效动力学（pharmacodynamics，PD）指标，结合药代动力学（pharmacokinetics，PK）特征，指导确定最佳给药策略。在靶点饱和后，更高的剂量可能不会使疗效进一步提高，但可能带来更多的安全性风险；更高剂量带来的安全性风险，可能会抵消甚至超过高剂量带来的疗效获益。

在开展 SAT 前，鼓励申请人对非临床和早期临床研究中的 PK、PD 或暴露-效应（exposure-response）等数据进行充分地分析，并建议以此为基础，在已知的安全剂量范围内，选择至少 2 个候选给药方案，开展一定样本量的对照研究以对比两个给药方案的安全性和有效性；在开展关键 SAT 前，确定合理的给药策略。

（二）关注缓解质量

SAT 通常采用发生客观缓解的患者比例（如 ORR）为主要终点；为保证数据的完整性，原则上不接受单臂临床试验期中分析结果提交上市申请。SAT 中的

缓解率，体现的是患者接受治疗后产生应答的概率；患者接受治疗后，是否会获得生存期的延长，在缺乏平行对照的 SAT 中，很难直接判断。因此，在对缓解率进行评估时，还需要关注缓解的“质量”，即产生应答的患者是否有望转化为生存获益。

缓解质量可以体现在如下方面：

(1) 缓解深度。

例如，在以 ORR 为主要终点的研究中，关注其中发生完全缓解 (complete response, CR) 的比例，或者 MRD 阴性患者的比例。通常而言，缓解深度越深，代表患者残留的肿瘤负荷越少，生存期延长的可能性越高。

(2) 缓解持续性。

单臂研究中，须关注 DOR，同时 PFS/PFS 率、OS/OS 率也是重要的支持数据。

随着药物研发进展，新机制、新结构的创新性治疗药物不断涌现，可能在研发过程中，出现一些既往未被发现或认识的问题。例如，某些治疗药物，在治疗某种特定肿瘤时，在用药早期患者可能发生缓解，但后续患者很快发生进展，此时这种短暂的缓解也很难为患者带来后续的生存获益。

(三) 对安全性的考量在计划以 SAT 支持药物上市申请时，所获得的单药安全性数据应该能表征其基本的安全性特征，应能反映常见的不良反应，并且提示其安全性风险可以被接受和有效控制。

当在 SAT 中已观察到一定比例的患者因不良反应而进行剂量下调或终止治疗时，需考虑患者是否会因上述治疗调整而导致疾病过早复发、进展；SAT 所显示的高缓解率，是否会因患者的剂量下调和治疗终止，而无法转化为患者的生存获益。

此外，联合用药是抗肿瘤药物的研发趋势。以 SAT 支持附条件批准末线治疗适应症后，在前一线采用与标准治疗联合的方式开展确证性研究，是较为常见的研发策略。当单药已存在较为明显的安全性风险时，需要考虑患者是否可耐受联合用药，并且对联合用药的安全性是否会影响确证性对照研究的有效性结果进行预判。

(四) 对联合用药的考量

由于在无平行对照的情况下，很难通过 SAT 反映联合治疗各个单药对疗效和风险的分别影响，因此，原则上，联合治疗的关键研究不接受单臂试验设计[8]。如果联合用药的有效性非常突出，且申请人可以提供充分、合理的析因分析时，申请人也可以与监管机构沟通联合用药采用 SAT 支持上市的可行性。

(五) 关注 IRC 的应用当主要研究终点基于肿瘤疗效评估 (如 ORR) 时，通常应由独立评审委员会 (Independent Review Committee, IRC) 进行评估，以减少单臂试验中研究者的评估偏倚。

IRC 可以最大程度地减少在疗效评估和独立裁决过程中出现的偏倚。在开始研究之前，可参考《抗肿瘤药临床试验 影像评估程序标准技术指导原则》，制定

清晰的章程计划，概述 IRC 的职能和流程（独立评审章程）[9]。

（六） 关注伴随诊断在临床试验中，可利用生物标志物筛选富集人群。由于 单臂临床试验可适用于具有临床急需性的难治人群，因此单臂临床试验中，也可能需要采用富集人群策略，即以特定生物标志物识别预后更差的难治人群。当需要采用特定方法进行患者筛选/诊断时 建议及早考虑伴随诊断的同步开发。

七、总结

在抗肿瘤药物的开发中，有效性往往更受关注，但是支持药物最终上市的，不仅仅是有效性，而是对药物的获益风 险评估。

SAT 设计实施简单易行，研究周期短、费用低，可以较快地获得有效性的证据，但是其研究结果在反映肿瘤患者生存获益时，存在一定的不确定性；因此对于以 SAT 支持上市的抗肿瘤药物，获益风险评估中包括对有效性、安全性以及 SAT 结果不确定性的综合考量。通过 SAT 支持批准药物上市时，必须要确保药物治疗获益大于 SAT 自身不确定性所带来的风险。

在药物研发过程中，申请人应严格把握 SAT 的适用条件，并且科学地开展、实施 SAT；同时，应该按照要求及早开展确证性研究，以确保患者获益。

参考文献

[1]. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, et al. Regulatory review of novel therapeutics--comparison of three regulatory agencies. N Engl J Med, 2012,366(24):2284-2293.

[2].Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. N Engl J Med, 2008,358(13):1354-1361.

[3].国家药监局药审中心关于发布《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》的通告（2020 年第 47 号） <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a6d7894c0ee2aaa37fd1ca8e941cdab>.

[4].国家药监局药审中心关于发布《单臂试验支持上市的抗肿瘤药上市许可申请前临床方面沟通交流技术指导原则》的通告（2020 年第 46 号） <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e303bd3deb01db072c7b37cd46195a67>.

[5].《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzldCODE=d b4376287cb678882a3f6c8906069582>.

[6].国家药监局药审中心关于发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的通告（2021 年第 46 号） <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>.

[7].药品注册管理办法（2020 年 1 月 22 日国家市场监督管理总局令第 2

7 号公布) http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5512563.htm. [8]. 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). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e486210418ae46e01cebe7f05067f86c>.

[9]. 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术指导原则》的通告(2021 年第 1 号)
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60>