

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

(征求意见稿)

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
1、研究人群无有效的治疗选择.....	5
2、试验药物作用机制明确.....	6
3、适应症外部对照疗效数据清晰.....	7
4、试验药物有效性突出.....	8
5、安全性风险可控.....	9
6、罕见肿瘤.....	10
四、对确证性临床试验的要求.....	12
1、支持附条件上市申请.....	12
2、支持常规批准.....	13
五、其他关注的问题.....	13
1、探索最优给药策略.....	13
2、关注缓解质量.....	14
3、对安全性的考量.....	16
4、对联合用药的考量.....	16
5、关注 IRC 的应用.....	17
6、关注伴随诊断.....	17
六、总结.....	17

1 一、背景

2 单臂试验（single arm trial, SAT）是指设计为开放，不
3 设立平行对照组的一种临床试验。在抗肿瘤新药研发中，单
4 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
5 阶段，通常采用最大耐受剂量（maximum tolerated dose, MTD）
6 作为试验药的剂量选择依据，利用单臂试验对研究人群和联
7 合给药方案的有效性进行早期探索，最终通过随机对照试验
8 （randomized controlled trial, RCT）来确证和评价新药的获
9 益风险比。

10 然而，对于绝大多数罹患晚期恶性肿瘤的患者，在缺乏
11 有效治疗手段的情况下，生存期较短，可能没有时间等待需
12 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
13 药，急需尽早获得可能有效的治疗机会。因此，在抗肿瘤
14 治疗领域，为了推动新药及早上市，解决患者未满足的临床
15 急需性，从上世纪九十年代初，一些国家的药品监管部门就
16 开始采用依据 SAT 十分显著的有效性结果而予以附条件批
17 准药物上市的监管决策模式。

18 SAT 的研发策略显著地缩短了新药的上市时间^[1, 2]；特
19 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，
20 许多新药在临床研究早期阶段就显现出非常突出的有效
21 性数据，因此，越来越多的研发企业希望采用 SAT 支持抗肿
22 瘤药物的上市申请。

23 通过 SAT 支持抗肿瘤药物的加速批准，是以患者为核心，
24 以临床价值为导向，适当权衡获益与风险的结果。与公
25 认的金标准——RCT 结果相比，SAT 的结果用于新药获益与
26 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，
27 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，
28 使患者的生存期不断延长，部分瘤种已呈现慢病化特征；一
29 些肿瘤治疗领域已逐步从“无药可治”向“有药可治”、“有药
30 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
31 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
32 变化；因此，通过 SAT 支持批准药物上市时，必须严格其适
33 用条件，确保其治疗获益大于 SAT 自身不确定性所带来的风
34 险，并尽可能扩大获益风险比。

35 本指导原则旨在阐明当前对 SAT 用于支持抗肿瘤药上
36 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
37 后，更好地评估是否适合开展 SAT 作为关键临床研究用以支
38 持后续的上市申请。本指导原则中所讨论的“单臂临床试验”，
39 均指支持药物上市申请的关键性单臂临床试验。

40 本指导原则适用于抗肿瘤治疗性药物，不涵盖细胞治疗
41 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
42 点和认知；随着科学试验的进展，相关内容将不断完善与更
43 新。应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管
44 理规范（good clinical practice, GCP）、人用药品技术要求国

45 际协调理事会（International Council for Harmonisation of
46 Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use,
47 ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

48 **二、单臂临床试验的局限性**

49 SAT 不设立平行对照，而是采用外部对照，如历史对照，
50 即采用他人的或过去的研究结果，与试验组进行对照比较。
51 由于历史对照数据来自不同时期的不同研究，在未设立平行
52 对照的情况下，SAT 在评价时会引入偏倚因素，这导致采用
53 SAT 结果作为获益风险评估依据时，存在多种不确定性（包
54 括但不限于）：

55 **（1）人群差异**

56 疾病定义和诊断标准可能随着医疗实践的发展而发生
57 变化，因此，SAT 与历史对照数据中患者人群可能存在差异。
58 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
59 提升，即使采用相同诊断标准的患者，在疾病状态（包括肿
60 瘤负荷、转移情况等）方面也可能存在不同。

61 SAT 与历史对照数据中，患者人群的入排标准可能不同；
62 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
63 言，不同地区、相同疾病患者的预后可能不同；随着医学发
64 展，抗肿瘤治疗及肿瘤支持治疗水平在不断提高，同一地区、
65 相同疾病但处于不同时期的患者的预后也可能不同。

66 上述因素均可以造成 SAT 入组人群与历史对照人群的

67 潜在差异。

68 (2) 评估者/评估方法的差异

69 在临床实践中，有效性评价方法可能发生变化，例如，
70 淋巴瘤治疗的有效性评估方法就经历了 Cheson 1999, Cheson
71 2007 和 Lugano 2014 等多个评估标准的更迭。评估标准的变
72 化可能影响单臂试验结果与历史数据间的可比性。此外，即
73 使采用同样的方法，也可能存在由于不同评估者的主观差异
74 而导致结果不可比。

75 (3) 缓解率与生存获益之间相关性的不确定

76 在 SAT 中，通常采用客观缓解率(objective response rate,
77 ORR) 作为替代终点评估有效性，而很少采用总生存期
78 (overall survival, OS) 等反映生存获益的临床终点。

79 在部分瘤种中，ORR 的升高并不一定与生存获益直接相
80 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
81 益的重要因素。例如，药物不良反应可能导致患者过早停止
82 治疗，此时即使该药物的客观缓解率较高，患者也可能由于
83 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
84 的。

85 在恶性肿瘤性疾病中，OS 既是有效性指标，也是反映药
86 物安全性的指标，因此是有效性与安全性叠加的结果。缓解
87 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
88 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

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

91 (4) 临床试验中其他因素的干扰

92 患者参与临床试验时通常受到更多的关注和医疗护理；
93 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
94 期待。在非盲态、无平行对照的情况下，这些因素都可能影
95 响 SAT 结果的可靠性。

96 获益风险评估是判断药物是否可以上市的关键因素。由
97 于 SAT 的局限性，在通过 SAT 结果进行获益风险评估时，
98 可能存在不确定性，当计划以 SAT 作为关键研究支持抗肿瘤
99 药物上市时，必须以患者为核心；只有充分权衡风险与获益，
100 满足其治疗获益大于 SAT 自身不确定性所带来的风险时，方
101 可接受 SAT 结果支持药物上市。

102 为了高效地通过 SAT 支持药物上市，减少其不确定性带
103 来的不利影响，需要从 SAT 的适用性条件和后续确证性要求
104 两个方面予以关注。

105 三、单臂临床试验设计的适用性

106 采用 SAT 支持药物上市的关键临床试验，一般适用于以
107 下情况：

108 1、研究人群无有效的治疗选择

109 恶性肿瘤作为危及生命的一类疾病，其中大多数患者仍
110 然无法治愈，因此始终存在未被满足的临床需求。为了能够

111 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
112 疗的肿瘤，通常不适合采用 SAT，而应该开展 RCT。

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

117 SAT 的人群定义，即入排标准是否符合“无有效治疗手
118 段的肿瘤患者”的基本要求，应在递交临床试验申请
119 （Investigational New Drug, IND），或在关键临床试验前（pre-
120 IND）与监管机构进行沟通交流时，予以明确和细化^[3]。在上
121 市申请前（pre-NDA）沟通交流^[4]以及上市申请（New Drug
122 Application, NDA）审评期间，监管机构还将逐例地梳理受
123 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
124 患者”的身份。

125 2、试验药物作用机制明确

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

133 例如，抗肿瘤药物多是针对全身增殖细胞（如化疗），
134 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
135 疗药物）。但是，随着对疾病认识的不断提高，对肿瘤的认识
136 逐步由组织细胞学向分子学层面发展；逐步出现以某个特
137 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
138 疗药物（如针对“泛瘤种”（pan-tumor）的抗肿瘤药物）。如
139 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
140 驱动因素，并且作用机制明确，此时可以考虑在不限定瘤种
141 （以传统的组织细胞来源确定的瘤种）中开展 SAT。

142 3、适应症外部对照疗效数据清晰

143 在 SAT 中，虽然没有平行对照组，但其实质是与代表当
144 前临床实践的外部数据进行的对照研究（如：历史对照、采
145 用真实世界数据的平行对照等）。

146 采用历史对照的，在明确目标人群后，应确定目标人群
147 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，
148 应具备相近年代、相似疾病背景和足够的样本量等特点。数
149 据可来自单个 RCT、系统回顾或 Meta 分析的结果，应提供
150 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
151 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
152 义、诊断、分类、自然史和可用的治疗手段等对可比性的影
153 响。

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

158 4、试验药物有效性突出

159 通常，即使是无标准治疗的疾病，也可以与安慰剂/最佳
160 支持治疗（best supportive care, BSC）进行对照研究，以证
161 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
162 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
163 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，
164 得到潜在的抗肿瘤治疗机会；此时可不再要求采用安慰剂
165 /BSC 对照，可以采用 SAT^[6]。

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

172 通常肿瘤治疗是以延长生存期为主要目标，对于某些肿
173 瘤患者，即使没有达到客观缓解，但如果可以使肿瘤保持在
174 稳定状态，也可能延长其生存期。在没有同期对照的情况下，
175 SAT 的结果可能受到自然病程变化的干扰。对于肿瘤疾病而

176 言，虽然一般不会发生自发缓解，但是肿瘤的“稳定”状态，
177 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
178 体现，在没有平行对照的情况下，比较难以分辨，此时就很
179 难全面评估药物治疗对患者生存时间的影响。

180 因此，在单臂试验中，有效性通常以 **ORR** 进行评价。某
181 些瘤种也可能采用其他指标，如完全缓解率（**complete**
182 **response rate, CRR**），微小残留病（**minimal residual disease,**
183 **MRD**）阴性比例等等。然而生存期的延长才是肿瘤患者最终
184 的治疗目标，因此，对于疗效是否十分突出，不仅仅要评估
185 缓解率，还应该提供持续缓解时间（**duration of response,**
186 **DOR**）、无进展生存时间（**progress free survival, PFS**）等可
187 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
188 有望转化为生存获益的治疗应答。

189 **5、安全性风险可控**

190 试验药物早期临床数据应提示其安全性风险可预期、可
191 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
192 安全性特性。

193 由于单臂临床研究缺乏对照组，安全性数据解释具有局
194 限性。如早期临床数据观察到以下(但不仅限于以下)情况，
195 建议谨慎考虑以 **SAT** 作为关键研究的合理性，避免对获益风
196 险评估增加更多不确定性。

197 • 早期研究中发生高死亡率。**ORR** 即使达到预期终点，但

- 198 由于高死亡率也未必能够转化成患者最终的生存获益；
- 199 • 因不良事件导致药物停药、剂量调整或中断的发生率较高，
- 200 或者药物引起的迟发性不良事件影响患者长期用药的耐
- 201 受性。例如：当早期临床数据已观察到一定比例的患者因
- 202 不良反应而进行剂量下调或终止治疗时，需考虑患者是否
- 203 会因上述治疗调整而导致疾病过早复发、进展；早期临床
- 204 数据所显示的高缓解率，是否会因患者的剂量下调和治疗
- 205 终止，而无法转化为患者的生存获益。
- 206 • 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
- 207 或疾病本身/相似治疗人群的发生率。单臂试验由于缺乏
- 208 对照，一些不良事件很难准确归因，很难明确判定是由于
- 209 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
- 210 的不良事件（比如心血管事件、严重肝损害等）。

211 因此，当试验药物前期安全性数据提示其存在严重的或

212 重要的安全性风险时，应尽可能充分地进行分析和评估，其

213 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

214 性临床试验中，有较多患者因不良反应进行药物减量、暂停

215 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。

216 6、罕见肿瘤

217 对于罕见肿瘤有时很难开展 RCT 研究，此时可考虑采

218 用 SAT 作为支持上市的关键研究。

219 本指导原则不对罕见肿瘤及其发病率进行具体定义。罕

220 见肿瘤是一种动态变化的概念。某些肿瘤发病率虽高，但其
221 中具有罕见突变、经治疗后难治复发的人群，则可能是罕见
222 人群。另一方面，随着对肿瘤的认识逐步由组织细胞学向分
223 子学层面发展，伴有特定突变的多个罕见瘤种，又可能共同
224 组合成一组非罕见的、不限瘤种的“泛肿瘤”。

225 需要明确的是，患病人数少并不代表一定适用于 SAT；
226 还需要结合疾病特点、发病机制、药物作用机制，以及药物
227 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
228 础上，综合决定是否可接受 SAT 支持药物上市申请。

229 上述列举的适用情况可能不能涵盖所有的情形。需要强
230 调的是，上述单臂临床试验的适用条件，不是关键临床试验
231 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
232 可接受 SAT 作为支持上市的关键性临床试验。最终是否
233 可接受以 SAT 作为支持上市申请的关键研究，需综合试验药
234 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
235 研究与 SAT 结果是否可以形成证据链，使 SAT 的结果足以
236 预测/证实药物有效性等，共同判定采用 SAT 作为关键研究
237 的合理性。

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

241 四、对确证性临床试验的要求

242 1、支持附条件上市申请

243 现阶段，当抗肿瘤药物采用 SAT 支持上市，根据《药品
244 注册管理办法》^[7]第六十三条，满足“治疗严重危及生命且尚
245 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
246 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
247 附条件批准程序。

248 对于附条件批准的药品，上市许可持有人应当在药品上
249 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
250 成确证性临床试验等相关研究。因此，申请人应及早开展确
251 证性临床试验。当申请人计划以 SAT 作为关键研究时，即可
252 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
253 管机构就确证性研究计划、试验设计进行沟通交流。

254 原则上，申请人应在附条件上市申请获批前，启动确证
255 性临床试验。通常确证性临床试验包含以下两种类型：

256 (1) 随机对照试验

257 RCT 是证明药物疗效的“金标准”，因此确证性临床试验
258 一般情况下应该采用 RCT 设计，通常在与 SAT 研究相同(同
259 一个治疗线)人群中，或者在 SAT 研究人群的前一个治疗线
260 人群中开展。需关注的是，当决定在同一线人群中开展 RCT
261 作为确证性研究时，应尽早启动，因为当药物附条件获批上

262 市后，对所批准的适应症人群而言，该药物已具备可及性，
263 此时在同一线人群中开展 RCT 可能存在困难。

264 (2) 单臂临床试验

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

271 2、支持常规批准

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

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

279 五、其他关注的问题

280 1、探索最优给药策略

281 对药物在目标人群中获益风险特征的评价，是评估药物
282 能否上市的基础。在获益风险评估中，涉及对有效性、安全
283 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。

284 因此，药物的临床研发过程，也是在多方因素相互影响的关
285 系中，寻找获益风险比最大化的过程。

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

290 以细胞毒性药物为代表的传统化疗时代，通常是以 MTD
291 指导确定药物推荐剂量。随着靶向治疗、免疫治疗等新型治
292 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。
293 以靶向治疗为例，常以靶点占有率作为重要的药效动力学
294 （ pharmacodynamics ， PD ） 指标，结合药代动力学
295 （ pharmacokinetics ， PK ） 特征，指导确定最佳给药策略。在
296 靶点饱和后，更高的剂量可能不会使疗效进一步提高，但可
297 能带来更多的安全性风险；更高剂量带来的安全性风险，可
298 能会抵消甚至超过高剂量带来的疗效获益增加。

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

304 2、关注缓解质量

305 SAT 通常采用发生客观缓解的患者比例（如 ORR ） 为主

306 要终点；为保证数据的完整性，原则上不接受单臂临床试验
307 期中分析结果提交上市申请。SAT 中的缓解率，体现的是患
308 者接受治疗后产生应答的概率；患者接受治疗后，是否会获
309 得生存期的延长，在缺乏平行对照的 SAT 中，很难直接判断。
310 因此，在对缓解率进行评估时，还需要关注缓解的“质量”，
311 即产生应答的患者是否有望转化为生存获益。

312 缓解质量可以体现在如下方面：

313 （1）缓解深度。

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

318 （2）缓解长度。

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

321 随着药物研发进展，新机制、新结构的创新性治疗药物
322 不断涌现，可能在研发过程中，出现一些既往未被发现或认
323 识的问题。例如，某些免疫治疗药物，在治疗某种特定肿瘤
324 时，可能发生超进展现象（hyperprogressive disease, HPD），
325 即免疫治疗可能促进了肿瘤进展，此时即便在用药早期患者
326 发生缓解，这种缓解也很难为患者带来后续的生存获益。

327 **3、对安全性的考量**

328 在计划以 SAT 支持药物上市申请时，所获得的单药安全
329 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
330 良反应，并且提示其安全性风险可以被接受和有效控制。

331 当在 SAT 中已观察到一定比例的患者因不良反应而进
332 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
333 整而导致疾病过早复发、进展；SAT 所显示的高缓解率，是
334 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
335 存获益。

336 此外，联合用药是抗肿瘤药物的研发趋势。以 SAT 支持
337 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
338 合的方式开展确证性研究，是较为常见的研发策略。当单药
339 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
340 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
341 研究的有效性结果进行预判。

342 **4、对联合用药的考量**

343 由于在无平行对照的情况下，很难通过 SAT 反映联合治
344 疗各个单药对疗效和风险的分别影响，因此，原则上，联合
345 治疗的关键研究不接受单臂试验设计^[8]。

346 如果联合用药的有效性非常突出，且申请人可以提供
347 充分、可靠的析因分析时，申请人也可以与监管机构沟通
348 联合用药采用 SAT 支持上市的可行性。

349 **5、关注 IRC 的应用**

350 当主要研究终点基于肿瘤测量评估（如 ORR）时，通常
351 应由独立评审委员会（Independent Review Committee, IRC）
352 进行评估，以确定不存在评估偏倚。

353 IRC 可以最大程度地减少在影像学评估和独立裁决过程
354 中出现的偏倚。在开始研究之前，可参考《抗肿瘤药临床试
355 验影像评估程序标准技术指导原则》，制定清晰的章程计划，
356 概述 IRC 的职能和流程（独立评审章程）^[9]。

357 **6、关注伴随诊断**

358 在临床试验中，可利用生物标志物筛选富集预后更差、
359 治疗难度更大的人群。由于单臂临床试验可适用于具有临床
360 急需性的难治人群，因此单臂临床试验中，也可能需要采用
361 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
362 群。当需要采用特定方法进行患者筛选/诊断时，建议及早考
363 虑伴随诊断的同步开发。

364 **六、总结**

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

368 SAT 设计实施简单易行，研究周期短、费用低，可以较
369 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
370 存获益时，存在一定的不确定性；因此对于以 SAT 支持上市

371 的抗肿瘤药物，获益风险评估中包括对有效性、安全性以及
372 SAT 结果不确定性的综合考量。通过 SAT 支持批准药物上
373 市时，必须要确保药物治疗获益大于 SAT 自身不确定性所带
374 来的风险。

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

378

379 参考文献

380 [1]. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, et al. Regulatory
381 review of novel therapeutics--comparison of three regulatory
382 agencies. N Engl J Med, 2012,366(24):2284-2293.

383 [2]. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines
384 and safety problems. N Engl J Med, 2008,358(13):1354-1361.

385 [3]. 国家药监局药审中心关于发布《单臂试验支持上市的
386 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》
387 的通告（2020 年第 47 号）

388 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a6d7894c](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a6d7894c0ee2aaa37fd1ca8e941cdab)
389 [0ee2aaa37fd1ca8e941cdab](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a6d7894c0ee2aaa37fd1ca8e941cdab).

390 [4]. 国家药监局药审中心关于发布《单臂试验支持上市的
391 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》
392 的通告（2020 年第 46 号）

393 <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e303bd3de>
394 [b01db072c7b37cd46195a67](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e303bd3deb01db072c7b37cd46195a67).

395 [5]. 《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试
396 行）》.

397 <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d>
398 [b4376287cb678882a3f6c8906069582](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582).

399 [6]. 国家药监局药审中心关于发布《以临床价值为导向的
400 抗肿瘤药物临床研究指导原则》的通告（2021 年第 46 号）

401 <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c>
402 [769308ad080bb7ab2f538e](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e).

403 [7]. 药品注册管理办法（2020 年 1 月 22 日国家市
404 场监督管理局令第 27 号公布）

405 http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5512563.htm.

406 [8]. 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药联合治疗临
407 床试验技术指导原则》的通告（2020 年第 55 号）.

408 <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e48621041>
409 [8ae46e01cebe7f05067f86c](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e486210418ae46e01cebe7f05067f86c).

410 [9]. 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药临床试验影
411 像评估程序标准技术指导原则》的通告（2021 年第 1 号）.

412 <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0>
413 [e62e5c0c610e571a81d4d60](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60).

414