

**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**

2020年12月

目录

一、背景.....	3
二、资料准备.....	4
三、沟通交流会议讨论的核心问题.....	5
1.试验人群.....	5
2.有效性.....	6
3.安全性.....	6
4.动态提交/补充资料.....	7
5.确证性试验.....	8
6.其他.....	8
四、会后要求.....	9

一、背景

恶性肿瘤严重危及生命，尤其是缺乏标准治疗，或难治/复发的晚期恶性肿瘤患者，急需有效的治疗药物。单臂试验（single arm trial, SAT）适用于难治疾病背景下，具备突出疗效的药物，目前主要适用于单药治疗；在进入关键试验前，与监管机构进行过沟通交流，并就试验中关键指标和要求达成共识的基础上，申请人可采用单臂试验结果支持上市。

根据《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第27号）第十六条，申请人在药品上市许可申请前，可以就重大问题与药品审评中心进行沟通交流。为鼓励创新，帮助申请人提高与药审中心的沟通交流效率，既加快审评审批速度，又保证药品审评的科学性和严谨性，特制定本指导原则，以期为以单臂试验支持上市的抗肿瘤药申请上市前临床方面沟通交流提供技术指导。

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。随着科学研究的进展，本指导原则中的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（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、资料准备

申请人应在申请沟通交流前准备以下资料:

1.关键单臂试验完整临床试验报告（CSR）或草案；如CSR尚未完成，应至少提交CSR概要，概要中至少包含试验设计（既往主要的方案修订历史）、治疗方案、入排标准、统计分析计划、受试者分布、有效性总结、安全性总结。

2.关键单臂试验中纳入有效性分析集的受试者诊断和既往治疗情况。诊断（包括病理亚型）如需经中心病理确认，应该同时列出研究单位和中心病理确诊的诊断。既往治疗信息需至少包括既往治疗方案（包括起止时间、方案名称、给药方案概述、周期数、最佳缓解状态等信息）、治疗线数、末次治疗的最佳疗效、判定疾病复发/进展时间或距离末次治疗时间；简要总结各受试者判定“难治/复发”的依据。

3.关键单臂试验中筛选失败的受试者清单。需说明筛选失败原因。

4.提供方案偏离/方案违背情况列表。

5.整体安全性分析计划。说明安全性数据来源，需包含支持安全性分析的具体试验、各试验样本量、治疗方案及各试验获得安全性数据时间等信息。

6.关键单臂试验中严重不良事件（SAE）及死亡病例的单个报告，并提供研究者和申请人对上述不良事件与研究药物相关性分析。如方案定义了特别关注的不良事件（AESI），

建议提供 AESI 的总结。

7.确证性试验方案。通常，以单臂试验获得附条件上市批准后，需完成确证性试验。至少应提供确证性试验方案概要，至少包含试验设计、治疗方案、入排标准、统计分析计划或摘要等信息。未开展确证性试验的，应说明实施计划；已经开展确证性试验的，应更新试验进度。

8.独立评审委员会（independent review committee, IRC）评估章程；可提供影像评估机构的信息和该机构已评估过的注册试验项目。

9.整理提供既往与药审中心沟通交流记录。

10.说明书初稿与上市后风险管理计划（risk management plan, RMP）初稿。

11.其他申请人希望提供的资料。

申请人应在提交沟通交流前自行对资料的完整性进行评估，在资料准备完整充分的前提下，提交沟通交流申请。

三、沟通交流会议讨论的核心问题

（一）试验人群

沟通交流中将重点关注以下问题：

1.“复发/难治”的定义是否与关键试验前沟通交流时的共识相符；将梳理每一例纳入有效性分析集的受试者是否符合“复发/难治”的定义。在会议中可针对判定“复发/难治”存疑的病例进行讨论。

如中心认为某些病例不符合“难治/复发”的定义，将要求申请人予以剔除后重新对有效性进行分析。

2.既往治疗的“一个治疗线”是否与关键试验前沟通交流时的共识相符。在会议中可针对既往治疗线数判定存疑的病例进行讨论。申请人应根据最终对治疗线判断的共识，统计受试者既往治疗线数。

（二）有效性

沟通交流中将重点关注以下问题：

1.分析集是否符合意向性分析(ITT)原则，全分析集(full analysis set, FAS)定义是否合理。

2.是否满足单臂试验对有效性评价时间的要求；应至少满足关键试验前沟通交流时对有效性评价时间的最低要求。

3.主要终点是否达到预设目标，次要终点是否有明显缺陷。方案偏离/方案违背是否对有效性评价产生严重影响。

4.是否对 IRC 与研究者评估结果进行一致性分析；如 IRC 与研究者评估结果差异明显，将在沟通交流会议中进行解释分析。

5.敏感性分析是否充分。

6.IRC 章程与关键试验前沟通交流时相比是否有重大改动，所做改动是否存在严重缺陷。

（三）安全性

沟通交流中将重点讨论以下问题：

1.安全性数据集是否满足对暴露量的要求。暴露量应至少满足关键试验前沟通交流时的共识。

2.是否具有严重且无法有效控制安全性风险的不良反应（如不可耐受的肺毒性、心脏毒性等）或影响获益和评估的不良反应。

3.审评期间是否会补充新的安全性数据；预期说明书中将呈现的安全性数据；申请人应参照《抗肿瘤创新药上市申请安全性总结资料准备技术指导原则》对安全性数据分析的要求进行整理。

4.将根据申请人和研究者对 SAE 和死亡事件与研究药物的相关性逐一审阅，关注方案中定义的特别关注的不良事件（AESI）或者研究药物靶点特有的靶点效应而导致的不良事件；会议中将对存疑病例进行讨论。

（四）动态提交/补充资料

申请人应在沟通交流中说明后续数据更新的初步时间计划。

对于同意纳入优先审评审批程序的品种，将根据《药品审评中心优先审评工作程序》，采用动态提交技术资料的方式进行提交。未纳入优先审评审批程序的品种，将采取通知补充提交资料的方式，要求申请人补充。

单臂试验在审评期间需动态提交/补充的资料通常包括：

1.单臂试验应根据关键试验前沟通交流中的共识更新临

床试验数据，通常需动态提交/补充至少末例受试者入组后12个月时的有效性、安全性数据。

2.基于更新的安全性信息更新说明书草案，参考《抗肿瘤创新药上市申请安全性总结资料准备技术指导原则》对安全性数据进行分析，并在此基础上撰写说明书。

3.基于更新的安全性信息更新风险管理计划（RMP）草案。最终上市前，RMP还将根据说明书最终修订版的内容予以完善。

（五）确证性试验

对于已同步开展确证性试验的，建议在本次会议时提供试验进展情况。

对于尚未开展确证性试验的申请人，在本次沟通时，应提供确证性试验方案及实施计划；尚未完成确证性试验方案撰写的，至少应提交方案摘要（需包含试验设计、入排标准、治疗方案、研究终点、统计分析计划）。

申请人在提交药品上市许可申请时，应提交确证性试验方案；建议申请人在此次附条件上市申请获批前，启动确证性试验（以开始入组受试者判定试验“启动”）。

确证性试验应写在RMP中“上市后有效性研究”项下。

（六）其他

回顾关键性试验前沟通交流的会议纪要/书面回复，关注有无其他要求和约定，在此次沟通交流中进行审核。

四、会后要求

对于在会前资料审阅过程中存疑的问题，申请人可在会议中进行说明和补充。申请人应根据会议讨论形成的共识，准备药品上市许可申报资料（如 CSR）；如申报资料在本次沟通交流时已形成终稿，建议申请人将沟通交流中所要求补充分析、说明的问题，以增补文件的形式在药品上市许可时提交。

如存疑问题在会议中未能形成共识，且评估认为存疑问题将影响对本品有效安全性评价的，申请人需在会后及时回复，将根据申请人回复情况形成会议纪要。