

抗肿瘤药联合治疗临床试验 技术指导原则

2020年12月

目 录

一、前言	1
二、背景	1
三、联合治疗依据	2
(一) 合理性依据	3
(二) 单药临床数据	3
四、临床试验设计	4
(一) 探索性试验	4
(二) 确证性试验	7
(三) 其他设计考虑	12
五、总结	13
六、参考文献	14

一、前言

抗肿瘤药是当前全球新药研发的热点之一，随着研发进展，肿瘤治疗手段不断增多、总体疗效逐渐提高。由于肿瘤的复杂性，不同机制、不同靶点的药物联合治疗仍然是提高疗效和克服耐药的重要手段。目前抗肿瘤联合治疗的药物开发十分活跃，甚至有从早期临床试验阶段即进入了两个或多个创新药/改良型新药联合治疗（包含化学药及生物制品，后简称“新药”），或多个新药与标准治疗(standard of care, SOC)的联合。合理的联合治疗可以为肿瘤患者带来更好的治疗选择，但是不恰当的联合治疗将增加受试者的风险、降低临床研究效率，浪费时间、财力和医疗资源，反而阻碍了真正有效的联合治疗开发。为此，建立科学合理的联合治疗开发路径至关重要。

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2013 年发布了两种或两种以上新药联合应用的共同开发行业指南^[1]，对抗肿瘤药联合开发的临床试验设计提供了一般性的指导性意见。随着近年来我国在研抗肿瘤新药种类不断增多，研发环境日趋复杂，急需制定适合我国当前研发水平和监管环境的相关技术指导原则，明确抗肿瘤药联合治疗的临床试验设计和获益考虑。

二、背景

联合治疗的目的是通常为提高疗效、降低不良反应，或提

高治疗便利性。对于肿瘤治疗领域，联合治疗的核心目的主要是提高疗效。因此，本指导原则讨论的是以提高疗效为主要目标的抗肿瘤药联合治疗的临床试验设计。在开展抗肿瘤药的联合治疗前，应首先具备充分的联合治疗合理性依据作为联合治疗的理论基础，再根据各自单药的临床试验数据特征综合研判，基于科学证据开展联合治疗临床试验。

本指导原则适用于两个或两个以上抗肿瘤新药之间的联合治疗，以及新药与标准治疗或已上市药品的联合治疗。将依据不同的联合治疗临床试验阶段，阐述抗肿瘤药联合治疗的试验设计原则和获益评价，以期为抗肿瘤药联合治疗提供参考，科学有序研发。

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，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，请同时参考药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)、国际人用药品注册技术协调会(International Council on Harmonization, ICH)和其他国内已发布的相关指导原则。

三、联合治疗依据

在开展联合治疗的探索性临床试验前，应具备相应合理性依据，通常包括：（1）联合治疗机制的合理性依据^[2]；（2）相对充分的单药临床数据^[2]。

（一）合理性依据

机制基础是抗肿瘤药联合治疗的立题合理性依据。在联合治疗前，申请人应在深入探索和研究单药作用机制的基础上，开展联合治疗的机制研究，同时，鼓励积极探索预测联合治疗有效患者人群的生物标志物。

原则上，新药联合治疗的合理性依据应来自于产品自身的非临床试验结果，或拟联合新药联合增效的文献结果，同靶点产品联合治疗的临床试验结果也可作为合理性依据。非临床研究数据的常规要求遵循 ICH S9^[3]及其 Q&A。

（二）单药临床数据

获得相对充分的单药的临床数据，将为科学合理的联合用药剂量选择、给药时序拟定、安全性风险控制等设计提供依据。

在进入首次联合治疗前，常规应获得拟联合新药相对充分的单药临床药理学和安全性数据，包括人体药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 参数、安全剂量范围、剂量-暴露量-效应关系（可通过合适的药效学标志物确认初步量效关系），拟定的 Ib/二期推荐剂量(recommended phase II dose, RP2D)或单药的推荐剂量，以评估拟联合药物之间可能存在的药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)和重要器官毒性叠加等风险。依据单药临床试验数据，考虑联合治疗的剂量递增设计和风险控制。

对于各单药均具有抗肿瘤活性的新药，在联合治疗前，推荐在目标适应症/瘤种获得初步的单药有效性数据，作为后续试验析因设计参考。

对于非临床研究结果表明单药不具备抗肿瘤活性，但与其他抗肿瘤药联合使用可能提高疗效的新药，建议在无标准治疗的晚期恶性实体瘤患者中开展单药的首次人体试验，或在符合伦理和相关技术要求的情况下，在健康受试者中开展临床试验，在获得一定的 PK 和单药安全性数据后，再开展联合治疗临床试验。

四、临床试验设计

基于深入的机制研究数据、探索联合治疗的临床优势，并最终确证临床价值是抗肿瘤药联合治疗临床试验设计的总体原则。联合用药的探索性试验和确证性试验在研究目标和设计等方面存在不同关注。

（一）探索性试验

抗肿瘤药联合治疗的探索性试验阶段，目标是探索联合治疗剂量（包括用药时序）、潜在获益人群并探索联合治疗是否有效、是否增效，为确定进入确证性试验的联合治疗方案设计提供合理性依据。建议在探索试验阶段重点关注联合治疗的剂量探索设计、疗效析因和受试者的风险控制。

1. 剂量探索设计

应依据已获得的单药临床试验数据评估 DDI 风险，结合

单药的安全性特征，设定联合治疗的起始剂量和剂量递增设计。对于新药 A 联合 SOC 的情形，通常可选择 A 药物单药 RP2D 以下剂量（如 1/2 RP2D）作为起始剂量与 SOC 联合；对于两种新药 A 和 B 联合的模式，通常在两药各自的 RP2D 剂量下选择合适的起始剂量开展联合探索，根据两药不同的安全性特征和安全窗范围选择剂量递增策略，探索联合治疗的合理剂量。

除联合剂量外，建议关注拟联合药物的作用机制、PK/PD 及安全性特征，综合考虑治疗时序的合理性。

2. 疗效析因考虑

联合治疗的核心评价点为联合用药的合理性，因此，疗效析因是联合治疗评价的核心要素，析因设计的思路应贯穿抗肿瘤药联合治疗开发的始终。在早期探索性试验中就应特别关注联合治疗是否增效——可采用前瞻性小样本随机对照、历史数据对照或真实世界数据等多种方式比对析因，提供联合治疗增效的证据。如 A+SOC 时，SOC 数据可来自于文献或同期对照；A+B 时，建议进行 A+B vs A vs B，或 A+B vs A（A 为 A、B 中疗效较高的单药）以进行疗效析因。探索性试验可采用适应性设计，减少患者在药效不理想队列的暴露。

在探索性试验阶段进行科学、合理的疗效析因研究将有助于简化确证性试验的方案设计。例如，目标适应症中 A 和

B 均新药，前期已有充分数据显示 A 和 B 的单药疗效均显著低于 SOC，但联合治疗疗效可能优于 SOC，可能依据前期充分的疗效析因试验结果，接受 A+B vs SOC 的确证性试验设计，不设置 A 和/或 B 的单药治疗组。

考虑我国当前实际研发环境，探索性试验还应关注另一种情形：如计划开发 A+B 联合治疗模式，而 A 的同靶点产品单药 A' 在目标适应症已获批（如 A' 已对比 SOC 优效获批上市），则单药 A 也应具备独立成药的能力。应当在探索性试验重点关注 A 的单药成药性以及联合 B 的临床价值，避免 A 因疗效较差原因无法单药成药、通过联合 B 优于 SOC 而获批 A+B 的情况。

3. 风险控制

联合治疗可能增加受试者的风险，需特别关注临床试验的风险控制，建议针对联合治疗制定临床试验期间的风险控制计划，及时更新研究者手册等进行风险管理。

依据拟联合药物的药效学机制、靶点毒性/不良反应机制、药物相互作用风险等背景，综合评估联合治疗的可能安全性风险。在方案设计的入排标准、重要的联合用药风险的预防、识别、监测和干预等细节予以考虑，明确风险控制措施，并根据前期获得的临床试验安全性数据在试验方案和研究者手册中不断完善。

（二）确证性试验

抗肿瘤药联合治疗的确证性试验阶段，目标是确证联合治疗对于目标患者人群的获益风险比大于标准治疗并具有合理性。在开展联合用药的关键试验前，建议申请人首先评估自身前期临床试验数据是否充分。

1. 支持性数据的考虑

在开展确证性试验前，应具有相对充分的探索性临床试验数据支持联合治疗的剂量选择、给药时序和安全性。任何可能情况下，均推荐在目标适应症/瘤种获得联合增效的临床试验数据。

当不太可能在早期小样本探索性试验中获得联合用药增效依据时，可以借鉴同一个瘤种相对晚期患者人群的获益证据，设计并开展相对早期患者人群的联合治疗试验。例如，采用晚期非小细胞肺癌患者中获得的联合增效证据支持在可手术切除的非小细胞肺癌的辅助/新辅助治疗中进行联合研发。

2. 试验设计和获益考虑

经过评估，前期探索性临床试验数据支持进入确证性试验的联合治疗，将依据前期疗效析因试验结果、目标适应症当前的临床实践和同靶点药的研发注册进展，综合考虑确证性试验的方案设计，当前通常综合国内医学实践和循证医学

证据的变化，综合考虑 SOC。针对当前常见的 A+SOC、A+B 和 A+B+SOC 三种常规模式有如下设计考虑：

(1) A+SOC 模式

A+SOC 是最常见的联合治疗模式。此情况下，通常在目标适应症普遍接受的临床终点（如 OS）或广泛采用的替代研究终点（如 PFS）上，A+SOC 对比 SOC±安慰剂取得优效、证实临床获益以支持上市。

(2) A+B 模式

采用 A+B 模式（A、B 均非 SOC 时）时，根据同类药品的研发注册进度和前期试验结果等因素综合考虑确证性试验的方案设计，当下有以下考虑：

1) A+B 模式中 A 的同类药 A'已在目标适应症获批

如果在目标适应症中，A 的同类药品 A'已通过优效于 SOC 获批上市，申请人开发 A+B 模式时，应参照“同类优、则需优”的原则，采用两个随机对照临床试验（randomized controlled trial, RCT）（同步或序贯，A vs SOC，A+B vs A）、三臂 RCT（A+B vs A vs SOC）或两臂 RCT（A+B vs A'）设计（图 1）。

由于 A 的同靶点产品 A'对比 SOC 已确证优效，因此，无论采用两个 RCT 或者三臂 RCT 设计时，A 均应确证疗效优于 SOC，以避免 A 的疗效无法优于 SOC，而通过联合治疗的形式上市。

如果 A' 为目标适应症当下最优选，在前期疗效探索充分的基础上，也可能接受 A+B vs A' 的两臂 RCT 设计进入关键试验，A+B vs A' 确证优效以支持联合治疗的临床价值。

如果目标适应症中 A 的同类药物 A' 通过等效或非劣于 SOC 获批上市，则应有证据表明 A 的疗效可以与 SOC 和/或已上市药物 A' 可比，避免 A 的疗效劣于已上市 A'，而通过联合治疗的形式支持上市。

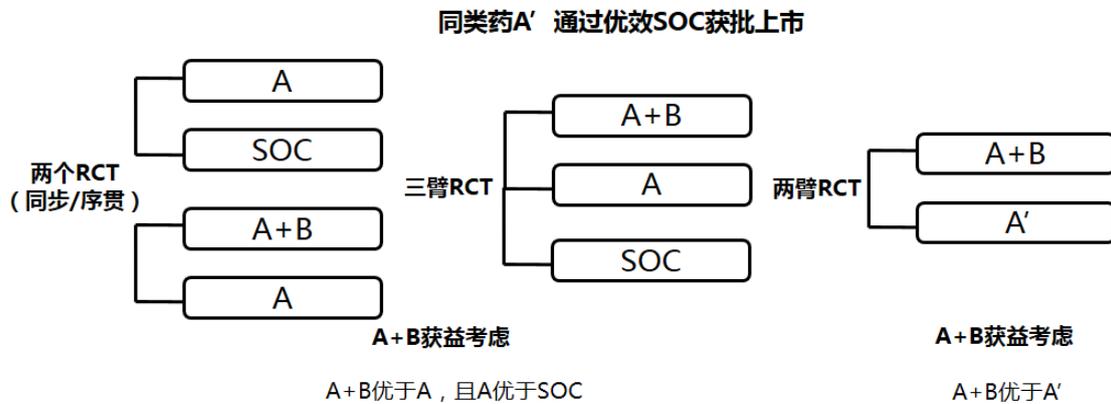


图 1、A+B 模式中 A 的同类药 A' 已获批的设计考量

2) A+B 模式中尚无 A/B 同类药在目标适应症获批

如果目标适应症尚无 A/B 的同类药获批，建议综合前期试验 A+B vs SOC 的预期临床获益和 A/B 中较强单药 A 的疗效，考虑确证性试验设计。

如果前期试验结果显示 A/B 中较强单药 A 具有较好的疗效（如与 SOC 可比，设置 A 组预期不会损害受试者的获益时），建议采用 A+B vs A vs SOC 的三臂设计。此时证实 A+B 优于 SOC、且 A+B 优于 A 时可支持 A+B 治疗的临床价值及合理性。当 A+B 优于 SOC、A+B 显示出对比 A 具有

疗效增加的趋势但未达到统计学显著性时，将基于目标适应症中 A+B vs SOC 的临床获益是否显著、A+B 在目标适应症人群的风险获益特征等因素综合考虑。

在目标肿瘤适应症发生率罕见、前期析因明确的情况下，或目标适应症设置 A/B 单药可能损害受试者获益时（单药疗效较低）时，也可考虑 A+B vs SOC 的模式进入确证性试验。

在难治的疾病背景下，前期析因证据显示 A 具有明确的单药成药性，而 B 单药成药可能性很低，且 A 单药有效性显著优于 SOC、且 A+B 优于 A 单药时，在目标适应症的确证性试验中设置 B 将有损患者获益。因此，在前期析因充分的情况下，可考虑采用 A+B 对比 A 的优效性对照设计进入确证性试验。

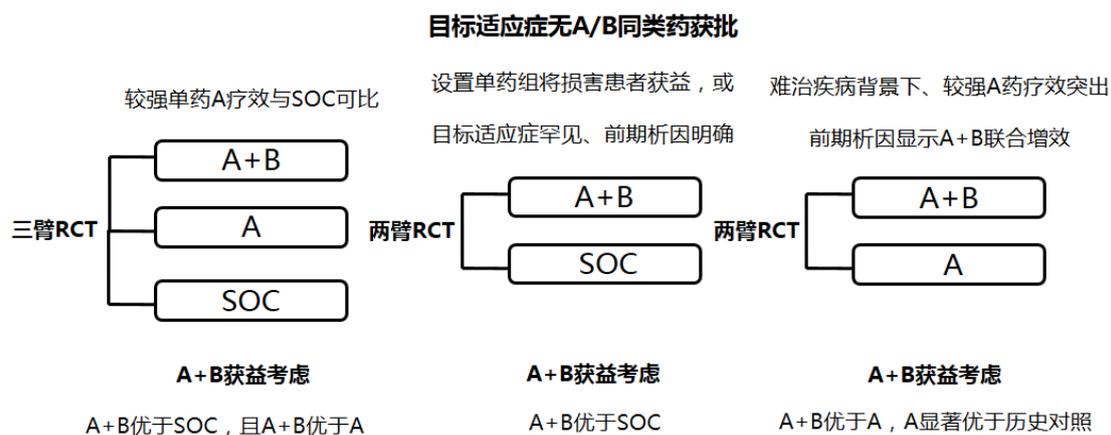


图 2、A+B 模式无同类药获批的设计考量

(3) A+B+SOC 模式

通常情况下，三药联合的安全性风险大于两药联合，因此，对于多药联合的设计，通常建议在探索性试验中针对疾病的不同预后特征或生物标志物，明确具有临床价值的联合

治疗方案，选择确实能从多药物联合治疗中获益的患者人群开展确证性试验。

采用此种联合模式，常规建议在探索性试验中确定 A+B+SOC 与 A+SOC、B+SOC 和 SOC 之间的关系。通常有如下的模式确证 A+B+SOC 的临床获益：

1) 两个 RCT (同步/序贯)

可以考虑开展同期随机对照试验的方式，证实联合治疗的合理性，即同期或序贯开展 A+SOC vs SOC (A 为前期析因试验中主要的疗效贡献者)，以及 A+B+SOC vs A+SOC。此情况下，通常须证实 A+SOC 优于 A，且 A+B+SOC 优于 A+SOC 以确证 A+B+SOC 的临床价值及处方合理性。

2) 三臂 RCT

前期研究结果表明，A+B+SOC 增效，同时 A 是 A、B 中的主要疗效贡献者时，也可采用 A+B+SOC vs A+SOC vs SOC 三臂 RCT 模式。此情况下，在 A+B+SOC 优于 A+SOC，且 A+SOC 优于 SOC 时可以证实联合治疗的临床优势及合理性。

需注意的是，开发 A+B+SOC 模式时，当目标适应症已有 A 的同靶点产品 A'通过 A'+SOC vs SOC 确证优效时，也应参照 A+B 模式中“同类优、则需优”的原则，证实 A 的成药性。前期疗效析因充分基础上，也可能接受 A+B+SOC vs A'+SOC 的优效设计。

前期研究结果表明, A+SOC 和 B+SOC 均显著优于 SOC, 且 A+B+SOC 可能进一步提高疗效时。确证性临床试验可考虑 A+B+SOC vs A+ SOC vs B+SOC 的三臂 RCT 模式, 通常 A+B+SOC 优于 A+SOC 和 B+SOC 可以支持联合治疗合理性 (图 3)。

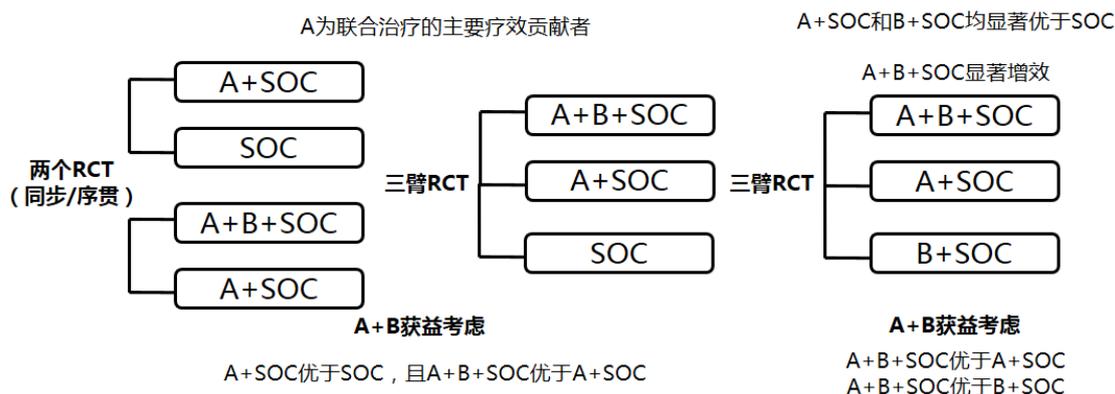


图 3、A+B+SOC 模式确证性试验设计及获益考虑

A+B+SOC 的确证性试验还可能存在其他的设计模式, 当申请人设计非常规的创新设计时, 建议与药品审评中心沟通。

(三) 其他设计考虑

设盲考虑: 在联合治疗确证性试验的方案设计中, 建议参考试验药物的给药方式等因素, 考虑在 SOC 基础上是否设置安慰剂对照, 以提高试验设计的严谨性。

序贯检验考虑: 涉及序贯检验时, 建议申请人合理设置检验顺序并控制试验的总体一类错误。多臂 RCT 设计时, 可以考虑适应性设计, 或设置无效期中分析以减少受试者在潜在疗效较弱的对照组中的暴露。

研究终点考虑：针对联合给药的探索性试验，可通过 ORR 等替代终点指标获得联合增效的证据。针对确证性试验，不论是多臂对照设计或是两个 RCT 等试验设计，原则上均应在目标肿瘤适应症普遍接受的临床终点（如 OS）或广泛采用的替代研究终点（如 PFS）证实优效。

SOC 的考虑：当前通常综合国内医学实践和循证医学证据的变化，综合考虑 SOC。当 A+SOC 或 A+B+SOC，对试验组所联合的 SOC 进行调整时，如删除 SOC 的某个化疗药物组方、降低某药的治疗剂量或减少 SOC 的治疗周期等措施，通常将试验组减弱的 SOC 也视作标准 SOC，作为疗效析因参照。

特殊情况考虑：当目标适应症为罕见恶性肿瘤/恶性肿瘤的罕见亚型，或现有治疗手段十分有限、亟待新的有效治疗突破现状时，可综合前期试验结果和临床需求，考虑确证性试验设计和获益考虑。通常情况下，联合治疗关键研究不接受单臂试验设计。

五、总结

联合治疗是提高抗肿瘤疗效和克服耐药的重要手段。当前我国抗肿瘤新药研发密集、同靶点产品临床研发竞争集中，需要有临床试验设计相关技术指导原则以规范和促进研发。注重析因是本技术指导原则的核心之一，也是切实鼓励强强联合、为患者提供更具临床价值的治疗手段的重要措施。对

罕见或现有治疗获益十分有限的恶性肿瘤，将基于联合治疗的临床获益和临床需求考虑析因设计要求。对于本指导原则尚未涵盖的抗肿瘤药物联合治疗的复杂情形，鼓励申请人与药品审评中心沟通交流，共同促进抗肿瘤药物开展科学有序的联合治疗。

六、参考文献

[1] CDER, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for Industry Codevelopment of Two or More Unmarketed Investigational Drugs for Use in Combination (FINAL GUIDANCE), 2013 June.

[2] 邹丽敏, 唐凌, 杨志敏等. 抗肿瘤药物申报联合用药早期临床试验的考虑. 中国新药杂志 2020, 29 (6): 625-628.

[3] ICH 指导原则 S9: 抗肿瘤药物非临床评价 (第四阶段版本, 2009 年 10 月 29 日) .