

注册类抗肿瘤药物临床试验延伸给药共识(征求意见稿)

江旻¹, 赵淑华¹, 吴大维², 李芳³

1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所国家药物临床试验机构, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京, 100142
2. 中国医学科学院肿瘤医院 GCP 中心, 北京, 100021
3. 罗氏(中国)投资有限公司, 北京, 100020

审核专家: 洪明晃, 中山大学肿瘤防治中心, 广州, 510060

阎 昭, 中国抗癌协会, 天津, 300384

[摘要]为明确抗肿瘤药物延伸给药的范围, 推荐延伸给药的方式, 阐述伦理审查要点、讨论研究中心的支持政策, 以及保护受试者在延伸给药中的权益等, 中国抗癌协会肿瘤临床试验稽查协作组(CACA-CTAG)联合国内知名肿瘤医院临床试验机构着手研究和起草本共识, 期望给肿瘤临床研究一些建议和指导。

[关键词]抗肿瘤药物; 临床试验; 延伸给药; 共识

修改意见和建议请发送至邮箱: ctag_consensus@stsd-caca.com

征集时限: 2019年11月5日-12月5日

**Consensus on the Extended Dosing After Clinical Trials of
Registered Anti-cancer Drugs
(Draft for Comments)**

Jiang Min¹, Zhao Shuhua¹, Wu Dawei², Li Fang³

1. Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education /Beijing), GCP center, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing,100142, China
2. Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Science, GCP Center, 10021
3. Roche (China) Holding Ltd,10020

Reviewer: Hong Minghuang, Sun Yat-sen University Cancer Center, 510060

Yan Zhao, China Anti-Cancer Association, 300384

ABSTRACT In order to clarify the scope of extended dosing, recommend the methods of extended dosing, elaborate on the key points of ethical review, discuss the supporting policies of the study sites, and protect the rights and interests of the subjects receiving extended dosing, China Anti-Cancer Association has joined hands with the clinical trial institutions of well-known cancer hospitals in China to carry out studies and draft this consensus. We wish the consensus could give advice and guidance for clinical trials of registered anti-tumor drugs.

KEYWORDS Anti-cancer drugs; Clinical trials; Extended Dosing

Email address for comments receiving: ctag_consensus@stsd-caca.com

Timeline: From 2019-11-5 to 2019-12-5

目 录

1 总则.....	5
2 适用范围.....	5
3 方式.....	5
3.1 继续留在现有试验中.....	5
3.2 修订现有试验方案.....	5
3.3 开展研究者发起的试验.....	5
3.4 开展延伸临床研究.....	6
4 延伸临床研究.....	6
4.1 定义.....	6
4.2 主要目的.....	6
4.3 入排标准.....	6
4.4 研究访视和程序.....	6
4.5 研究治疗.....	6
4.6 研究时限.....	6
4.7 安全性数据收集.....	7
4.8 研究结束.....	7
4.9 保险.....	7
5 延伸给药的伦理审查.....	7
5.1 伦理审查要点.....	7
5.2 伦理审查方式.....	8
6 延伸试验支持措施.....	8
6.1 文件盖章.....	8
6.2 相关流程的简化.....	8
6.3 药物管理.....	9
6.4 试验费用.....	9
6.5 人员配备.....	9
7 研究者职责.....	9
8 其他需关注问题.....	9
8.1 空窗期问题.....	9
8.2 直接赠药问题.....	9
9 参考文献.....	9

引言

肿瘤新发病人逐年升高，注册类抗肿瘤药物临床试验日趋增多，监管部门审批流程的优化缩短了抗肿瘤药物上市时间，药物临床试验完成后或注册类药物上市后延伸给药是申办方、临床试验机构和伦理委员会共同面临的问题。为了明确抗肿瘤药物延伸给药的范围，推荐延伸给药的方式，阐述伦理审查要点、讨论研究中心的支持政策，以及保护受试者在延伸给药中的权益等，中国抗癌协会肿瘤临床试验稽查协作组（CACA-CTAG）联合国内知名肿瘤医院临床试验机构着手研究和起草本共识。

本共识经小组成员认真讨论，专家同行反复审阅，现公布此稿以广泛征求意见。鉴于小组成员经验有限，难免存在不足，期待业内同行能在参考和实施中提出宝贵意见和建议，继续完善注册类抗肿瘤药物临床试验延伸给药相关规范，给相关人员予以指导和参考。

1 总则

注册类药物临床试验延伸给药应遵循 GCP 原则、以保护受试者安全和利益为目的，遵照《药物临床试验质量管理规范》和《药品管理法》进行。

2 适用范围

需满足以下要求：获得伦理委员会批准；已证实受试者获益大于风险；受试者参与研究且在试验结束/中期总结时仍然在试验中获益；受试者同意继续自愿参加。

注册类药物临床试验完成后或注册类药物上市后，申办方应在试验结束时向仍然获益的受试者继续免费提供药物。

受试者获益的情况描述：根据肿瘤评估标准受试者未发生疾病进展，仍然属于疾病控制状态；受试者发生肿瘤评估标准规定的疾病进展，但研究者判断受试者继续用药可能的获益大于风险（如发生任何显著的肿瘤进展、出现不可接受或不可逆的安全风险），且受试者自愿同意继续使用试验药物。

3 方式

3.1 继续留在现有试验中

试验方案中已经对项目达到观察终点后继续给获益受试者供药做了详细说明，不关闭现有研究，无需重新申请研究，节约时间和成本，但关闭中心时间可能较长，后续数据收集和整理耗时较长。

3.2 修订现有试验方案

不关闭中心，修订后方案重新获得伦理委员会批准。仍然获益的受试者按照修订后的方案继续接受试验药物直至研究者认为受试者不再获益或者受试者自行要求停止使用该药物。此方式成本低，周期短，但申办方和试验机构的管理成本增加，尤其是多中心研究。

3.3 开展研究者发起的试验

适用于获批上市的药物，成本低，周期短，需要研究者和试验机构配合，获得伦理委员会批准。

3.4 开展延伸临床研究

可关闭中心，将该研究药物涉及的多个项目中仍然获益的受试者自动转入新的延伸研究中。适用于未上市，同一药物开展多个研究的项目。此方式成本高，周期长，需完成整套临床研究申请审批流程，重新申请遗传办审批（如适用），未上市药物需重新申请临床试验通知书（如适用）。

4 延伸临床研究

延伸临床研究仍然是目前申办方采用的最主要方式。

4.1 定义

为了向既往入组主研究且在主研究关闭时可继续通过主研究中提供的试验药物治疗获益的患者提供持续性治疗的临床试验。

4.2 主要目的

基于伦理学及患者利益考量，继续提供研究药物治疗并收集长期安全性数据。

4.3 入排标准

由于目标受试人群已经参与相关药物临床试验，且目前仍有临床获益，故研究方案入排标准应简化，不额外增加过多限制条件，以便目标受试者尽可能顺利入选延伸给药研究；关于“临床获益”的界定，应遵循研究医生判断，必要时研究者可以与申办方讨论。

4.4 研究访视和程序

研究方案应明确规定研究访视和程序。受试者随访程序和检查项目可以参考临床常规诊疗内容设计。鼓励申办方免费提供实验室检查及部分受试者交通费。

4.5 研究治疗

申办方需提供与主研究治疗一致的试验药物单药或试验药物及其他联合治疗（如有），延伸研究按照主研究的给药方式进行。

4.6 研究时限

原则上需一直持续至受试者不能再从研究药物中获益，或受试者自愿退出/失访为止；对于其他提前终止供药的情形（如药物已经获批且可及、药物本身具有最长使用期限等），可在方案中根据诊疗指南具体描述延伸用药期限，但具体以研究者判断为主。

4.7 安全性数据收集

研究方案应包含安全性事件报告程序以及处理预期不良事件的原则（按照临床试验的原则处理）等。原则上申办方需收集长期安全性数据。方案需考虑受试者或配偶的远期生育需求，根据药物遗传毒性情况，规定受试者及其伴侣的避孕要求，完善妊娠事件报告和妊娠结果监测。

4.8 研究结束

研究将在末例患者完成最后一次访视后结束，除非所有患者已退出研究、疾病进展、死亡、失访或申办方终止研究（以先发生者为准）。

4.9 保险

临床研究保险由申办方购买。如果因参加延伸研究而受伤或损害按照试验规定的赔偿进行协商赔偿（若已上市药物可由企业遵照上市后 SAE 进行人道主义补偿协商处理）。

5 延伸给药的伦理审查

5.1 伦理审查要点

5.1.1 受试者获益与风险分析

注册药物临床试验后续的延伸给药主要是为了给临床试验结束时仍然获益的受试者继续提供药物治疗，因此受试者在延伸给药期间的最主要获益即为通过延伸治疗继续维持现有疾病缓解状态（或临床获益状态），并可能得到生存时间的延长和生活质量的提高，总体获益大于风险。

但是，临床试验各方均应当认识到，对于未上市药物，开展延伸给药研究前可能缺乏长期用药的非临床和临床安全性数据。受试者延伸给药期间可能出现新的药物不良反应、或原有不良反应加重，甚至出现非预期不良反应；受试者也存在疾病进展和临床症状加重的风险。延伸给药研究规定的检查项目通常属于临床常规范畴，不额外增加受试者风险。一些新立项的延伸研究需要将既往在多家医院参与临床试验的受试者统一转至一家医院或少数医院随访和领药，有可能增加受试者的交通和住宿成本。

5.1.2 研究方案的审查

从合规性出发，无论采用何种方式开展延伸给药，特别是涉及未上市药物的

情况，原则上应该在临床试验的范畴内，需要有临床研究方案/修正案。

在原临床试验方案基础上进行修订的延伸给药研究：由于已经无需纳入新受试者，故无需修订入排标准；如需要，可考虑延伸用药期间 AE、SAE 和 SUSAR 相关信息收集的要求；其他伦理审查原则与新方案一致。

5.1.3 知情同意书的审查

延伸给药研究知情同意书也应具备常规药物临床试验知情同意书的要素，以下几点需要特别关注。

延伸给药的期限：知情同意书应根据方案向受试者具体描述。

研究费用和补偿：研究药物应免费提供给受试者。建议同时免费提供方案规定的随访检查项目，可以给予需要异地访的受试者一定的交通补助。

发生损伤的处理：申办方应持有临床试验责任险，受试者在延伸给药研究中发生与研究药物或研究程序相关的损害，申办方需要依据我国法律法规承担诊疗费用和相应补偿。

5.2 伦理审查方式

综合延伸给药的性质和受试者获益风险情况，伦理委员会应当鼓励申办方开展延伸用药研究。伦理委员会可以采用快速审查方式对新立项研究或原有研究的修订案进行审查；多中心延伸用药研究，经组长单位伦理审查后，参加单位应认可组长单位的审查结论或采用简易程序决定是否在本单位开展该项目。

6 延伸试验支持措施

延伸试验的目的是为了给仍然获益的受试者继续提供试验药物，机构和伦理鼓励申办方采用该方式，在管理方式需量身定做，可采取下述措施予以支持。

6.1 文件盖章

试验未关闭，申办方把已收集到的数据递交给国家药品审评中心（CDE），后续进行方案修改以便继续向获益受试者提供药品，机构应按照正常的盖章流程给予分中心小结表和总结报告盖章。

6.2 相关流程的简化

对于开展延伸研究和研究者发起研究，原研究的情况需收集，院内立项和协议签署给予快速通道。可不强制进行机构的质量控制核查。

6.3 药物管理

按照临床试验用药管理规定进行保管。

6.4 试验费用

建议根据各机构情况酌情减免相关费用。

6.5 人员配备

鼓励在延伸给药期间配备相应研究护士/助理协助研究者工作。由于新立项的延伸研究本身是原有临床试验的延续，遴选研究护士/助理时需考虑其对相关研究药物和研究程序的熟悉程度；也可以聘用固定的研究护士/助理团队负责本单位多项延伸用药研究。

7 研究者职责

遵守 GCP 原则，熟知并遵循试验方案；客观评估患者进入延伸给药及延伸给药期间的临床获益，并根据延伸给药试验方案及时作出相应调整决策；认真观察并记录试验数据；准确记录受试者的入选情况；严格对试验用药进行计数和管理，及时记录和报告不良事件；规范整理保存试验资料；全面有效地进行信息沟通。

8 其他需关注问题

8.1 空窗期问题

从试验中获益大于风险的受试者在进入延伸试验之前，原有的研究不可关闭，避免受试者出现无法获得试验药物的空窗期。

8.2 直接赠药问题

根据现行法规要求，关闭研究且不开展新研究，直接将试验药品赠予受试者是不合规的，一旦受试者在用药期间出现任何不良反应，这会将受试者、研究者、申办方和医院均置于风险中，受试者继续用药后的相关数据也无法收集。

9 参考文献

[1]国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范[Z].局令第 3 号.2003-08-06.

[2]孙宇昕, 魏芬芳, 冯霄婵, 杨悦.美国临床试验用药物扩大使用制度沿革与发展[J].中国新药杂志,2017,26(16):1880-1886.

[3]Food and Drug Administration. Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use - Questions and Answers: Guidance for Industry. 2017.

[4] FDA. Expanded Access (Compassionate Use) [EB/OL]. (2016 - 12 - 15)[2017-01-01.http://www.fda.gov/newsevents/public_health_focus/expanded_access_compassionate_use/default.htm].