

# **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**

**2020年12月**

## 目 录

一、 概述 .....	1
二、 数据来源 .....	2
三、 数据标准化和不良反应判定建议 .....	3
(一) 术语的标准化.....	3
(二) 不良反应的判定.....	4
四、 具体撰写建议.....	6
(一) 呈现逻辑 .....	6
(二) 分级和剂量建议.....	6
(三) 治疗暴露量 .....	7
(四) 安全性特征撰写.....	7
(五) 呈现特别关注的不良事件 .....	8
(六) 严重不良事件和死亡病例 .....	8
(七) 其它安全性资料.....	9
五、 小结.....	10

## 一、概述

抗肿瘤创新药针对疾病的治疗靶点多，作用机制复杂，药物结构特征各异，因此不同药物的安全性特征具有很大差异。随着抗肿瘤创新药研发的模式不断创新，越来越多的创新药在早期研究中即可明确治疗人群，结合药代动力学和药效动力学研究结果可以确定有效治疗的剂量范围和给药方式，加之有效性数据突出，可以相对于经典临床试验更少的样本量的临床研究获得研发成功，例如采用单臂研究等。因此，在递交上市申请时，一些抗肿瘤创新药存在总体安全性暴露量较少和重要器官毒性暴露不充分的问题；另一方面，部分研究报告中不良事件术语不规范和相关性判定依据不充分，且安全性数据来自于术语标准不统一、难以进行汇总合并的多个临床试验，上述问题为科学评价抗肿瘤创新药的安全性，以及制定合理可行的风险管理计划带来了困难和挑战。

系统和全面的安全性评价是抗肿瘤创新药上市申请的审评重点，为鼓励确能带来更好治疗获益的抗肿瘤创新药尽早上市，满足肿瘤患者迫切的临床需求，我们制定了本指导原则，以期帮助申请人在递交新药上市申请时能更有序和高效的准备资料，提高抗肿瘤创新药安全性方面的申报资料质量。

本指导原则从抗肿瘤创新药的安全性数据来源、标准化

和具体撰写建议方面，针对首次递交上市申请的抗肿瘤创新药产品，在安全性资料的整理、分析和汇总方面提供建议，为申请人后续参照 ICH 相关技术指导原则准备申报资料的安全性部分内容提供参考。本指导原则不能涵盖在安全性资料准备过程中遇到的所有情况。如有未能阐明的个性化问题，可采用沟通交流的方式解决，后续我们也会结合研发和审评实际以及未来的发展，不断丰富和完善本指导原则。

## 二、数据来源

抗肿瘤创新药的安全性数据主要来自申办方已完成的全部临床试验，包括早期的健康受试者试验（如有）、剂量递增及扩展试验、物质平衡试验和特殊人群试验等早期探索性试验，以及针对目标适应症开展的关键注册试验和其他适应症的相关研究（如有）。安全性资料的准备范围应包括上述所有试验。对于疗效特别突出的产品，可能在相对较少的早期研究结果基础上就进入关键研究，递交首次上市申请时，新药安全性暴露量较少（如关键研究剂量下多次给药暴露量累计不足 300 例）时，也可在独立数据监查委员会（independent data monitoring committee, IDMC）保障不破盲情况下纳入双盲设计的随机对照试验中已按方案设计揭盲并完成数据清理的病例数据，以及开放标签试验中已完成数据清理的病例数据，在纳入正在开展的随机对照试验的数据前应与药品审评中心沟通。

建议基于以上数据来源，撰写申报资料的安全性内容，为产品说明书的撰写提供参考。

总结报告的人群定义有如下建议：

- A、健康受试者数据单独分析（如有）；
- B、接受过任何剂量的所有疾病受试者；
- C、接受 II 期/III 期试验推荐剂量（recommended phase 2/3 dose, RP2D/3D）、关键临床试验剂量及更高剂量下连续给药的所有肿瘤受试者，此为新药上市申请的审评及撰写说明书核心数据。

在上述人群定义原则下，申请人可根据不同设计所提供的证据级别考虑是否合并。对于抗肿瘤细胞免疫治疗产品的临床试验，所有接受细胞输注的受试者（包括剂量探索试验和确证性临床试验）可统一分析。

考虑部分抗肿瘤创新药需要联合用药，因此，在撰写总结报告时，应区分单药和联合用药的安全性数据。当存在多种联合治疗方案时，可以将相似的联合治疗方案（如化疗）合并分析。

### **三、数据标准化和不良反应判定建议**

#### **（一）术语的标准化**

不良事件（adverse event, AE）的标准化至关重要，建议参照监管事务医学词典（MedDRA）对 AE 术语标准化，并根据标准化后的词条，合并去重。参照国际协调会议

(international conference for harmonization, ICH) 认可的《MedDRA 术语选择：考虑要点》文档中的建议，选择最准确地反映原始报告信息的 MedDRA 低位语 (low level language, LLT)。对于 MedDRA 未涵盖的医学概念，申请人可以借鉴 MedDRA 中相近的术语，辅以必要的解释，对相关术语进行定义和标准化，需谨慎考虑术语的科学性和严谨性，尤其是新术语的临床意义和判定标准，必要时与研究者及监管机构沟通商榷并反馈至 MedDRA 维护和支持服务组织 (MSSO)。

对于定义相近不易区分的概念(例如“血钠降低”和“低钠血症”)，应在研究方案中明确判定的标准，规范 AE 报告的原则。在数据分析阶段，对于定义相近或临床意义相同的医学概念，可以根据医学逻辑适当合并分组，以免造成同一医学状况发生率的分散。合并分组的方法应在统计分析报告中具体说明。

在 AE 术语标准化和合并分组时，均应参照 MedDRA 和试验方案所执行的常见不良反应事件评价标准（如 CTC AE 5.0 版本）的定义和标准，检查 AE 的判定和分级是否准确，避免出现自造 AE 或 AE 分级错误等情况。

## （二）不良反应的判定

药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的判定主体为申办方的医学团队，研究者也在相关性判定中发挥了重要作

用。建议基于基础疾病特点、药物作用机制以及累积的 AE 数据等,通过专业的医学判断综合分析,以确定产品的 ADR。建议申请人明确定义不同试验设计(如单臂试验和随机对照试验)中 ADR 判定的方法学,并在申报资料中详细描述,同时递交遵照此原则产生的说明书【不良反应】项的原始数据。对于单臂设计的 I/II 期临床试验,将研究者判定与治疗相关的 AE 作为 ADR 也是识别的方法之一。如果采用五分法的单臂试验存在较多研究者判定为可能无关的 AE,申请人的医学团队应与研究者及时沟通,确认每一例 $\geq 3$ 级且有严重临床后果的可能无关 AE 的判定依据,详细记录并提供给技术审评机构。当申办方稽查或监查发现无依据判定或判定不合理时,应及时与研究者沟通确认,必要时参照当前药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)原则修正判定结果并保留相关记录。

对于 III 期随机对照设计的临床试验,建议由申请人方的专业医学团队判定不良反应以及每一例次严重不良事件(serious adverse event, SAE)的相关性。为保障评价结果的可靠性,应提前建立合理的判定流程和判定逻辑(可体现在试验方案中),并保留逐例 SAE 相关性的判定依据备查,同时需保留研究者对 SAE 相关性的判定依据。

通常经上述整理后,确定为可能无关的 AE 不列入 ADR 中。

#### 四、具体撰写建议

申请人在安全性汇总分析报告的撰写过程中，应充分参考 ICH 相关指导原则的要求，同时需关注以下内容：

##### （一）呈现逻辑

建议以系统器官分类(system organ class, SOC)为总体分类原则，再以每个 SOC 的各个推荐术语(preferred term, PT)的发生率由高至低排序。对于一个 AE/ADR 适用于不同 SOC 的情况，一般遵照 MedDRA 主 SOC 的分类，当 MedDRA 不能涵盖时应当提前定义医学分类逻辑并依据该逻辑进行分类，如某具有眼毒性的药物，“包括视网膜病、黄斑病变、角膜脱落、结膜沉积物、视神经乳头水肿、干眼、白内障、干眼症、视力疲劳、眼睑水肿、眼睑松垂、倒睫、流泪增加、眼睛不适和眼异物感”等眼相关毒性纳入“眼器官疾病”项下，再将各项按发生率由高至低排序。

##### （二）分级和剂量建议

建议将人群 A、B 和 C 的 AE 和 ADR 列表呈现，呈现 AE 和 ADR 的总体发生率、3 级及以上 AE 和 ADR 的发生率。3 级及以上数据表格呈现时，建议既包括合计的 3~5 级 AE 和 ADR，也包括各类统计的 AE 和 ADR，如 3 级、4 级和 5 级或 3~4 级和 5 级。

例如：人群 C 中 AE 发生情况表 (N=?)

AE	总发生率	≥3 级	3 级	4 级	5 级
----	------	------	-----	-----	-----



---

消化系统

恶心

呕吐

腹痛

...

---

建议将人群 B 和 C 按“RP2D/3D”和“RP2D/3D 及其以上剂量”列出 AE 和 ADR 的发生率，关于分级建议同上。

### （三）治疗暴露量

建议呈现现有数据下，多次给药的总体剂量暴露特征，包括治疗时间、平均剂量（治疗次数）、中位剂量（治疗次数）、剂量强度和相对剂量强度等信息，呈现 RP2D/3D 剂量下剂量中断、减量及停药的发生率，具体导致发生剂量中断、减量（如适用）及停药的 AE 和 ADR 建议按 SOC/PT 发生率由高至低排列。

### （四）安全性特征撰写

安全性汇总分析报告中，建议呈现出研究药物的总体不良反应特征，包括不良反应的发生系统（如消化系统、呼吸系统和神经系统等）、具体靶器官以及常见的不良反应。此处“常见”可定义为 ADR 发生率 $\geq 5\%$ ，或 3 级及以上 ADR 发生率 $\geq 1\%$ ，或 RCT 试验中试验组较对照组发生率绝对值高 2% 及以上等，申请人可根据药物安全性特征和不良反应发生率进行合理的自定义；安全性数据充分时，建议按照国际医学

科学组织委员会 (council for international organizations of medical sciences, CIOMS) III 定义的频率呈现: [十分常见 ( $\geq 1/10$ ); 常见 ( $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ); 偶见 ( $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ ); 罕见 ( $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000$ ); 十分罕见 ( $< 1/10,000$ ) ]。

#### (五) 呈现特别关注的不良事件

安全性汇总分析报告中, 建议呈现由药物结构或靶点特有的效应而导致的不良事件, 通常为重要不良事件 (发生率高, 或发生率低但后果严重, 如特别关注的不良事件 (adverse events of special interest, AESI)。例如与部分小分子靶向药相关的间质性肺炎, 建议描述其总体发生率、3 级以上的发生率、出现的时间、与剂量的相关性、易感/敏感人群 (如有)、合并治疗情况和转归等, 如有毒性机制的研究结果, 建议一并呈现。对于抗肿瘤细胞免疫治疗产品, 除上述要素外, 还应呈现细胞在体内的药代动力学和药效学特征, 如增殖、分布、细胞因子释放等结果, 以及与 AESI 的相关性分析。

#### (六) 严重不良事件和死亡病例

建议总结并提供每例 SAE 和死亡病例报告, 分析与药物的相关性, 并提供判定依据; 对于 SAE 和死亡病例报告已作为临床试验报告 (clinical study report, CSR) 附件的情况, 建议注明引用位置, 可不重复准备。

建议将疾病进展或其它原因导致的 SAE 和死亡, 与治疗相关的 SAE 和死亡区分总结, 重点为死亡与治疗的相关性,

并提供判定依据。

对于可疑非预期严重不良反应 (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR), 建议申请人判定其与研究药物的相关性, 并提供相应判定依据, 将 SUSAR 进行单独总结分析。

针对第(五)部分中已呈现的 AESI, 以及第(六)部分中与治疗相关的 SAE 和死亡事件, 建议描述指导患者合理用药、预防、监测减轻该 AESI 的具体有效医学措施, 如特定人群症状体征或实验室检查的监测项目及频率、毒性预测范围(如有)、毒性预防和处理措施(停药、减药或对症治疗, 如高血压的处理, 皮肤毒性的护理等), 必要的就医提示等。

#### (七) 其它安全性资料

建议将产品的安全性特征, 与同类药(已上市同靶点药物或结构相似的改良型新药)对比分析, 系统性总结和描述产品的安全性特征, 特别是试验药为明确已上市产品的改构产品, 且不良反应与已上市产品存在显著差异时, 建议阐述差异的机制原因, 包括不同的理化特征、吸收、分布、代谢特征、代谢酶、靶点及靶点活性、脱靶毒性等。

申请人应递交安全性总结报告所涉及的已完成临床试验报告(clinical study report, CSR), 递交 CSR 数据截止时间的所有死亡病例和 SAE 病例的报告小结。死亡病例和 SAE 病例的报告小结应当是在安全性总结报告撰写的截止日期

内，已完成的研究的相关病例，包括已完成研究并锁库但尚未完成 CSR 的相关病例，尚未完成研究但已锁库的病例也应酌情提供。

## 五、小结

上述考虑内容和具体措施贯穿于临床试验的设计、实施、数据清理和上市申请安全性资料的准备，不能涵盖在安全性评价中遇到的所有情况，鼓励新药研发人员与药品技术审评机构密切沟通，不断完善，以提高抗肿瘤创新药安全性数据的评价质量。