

附件

慢性淋巴细胞白血病新药临床研究 技术指导原则

2023 年 1 月

目录

一、概述.....	1
二、基于疾病特征的临床研究特殊考虑.....	2
（一）治疗指征的确定.....	2
（二）治疗目标和目标人群的选择.....	3
（三）知情同意.....	5
三、剂量探索.....	6
四、有效性终点.....	8
（一）缓解或进展.....	8
（二）时间相关指标.....	10
（三）生活质量评价及患者报告结局.....	12
五、安全性评价.....	13
六、关键性注册研究.....	14
（一）基线评估.....	15
（二）人群定义.....	16
（三）对照选择.....	17
（四）研究终点.....	18
七、上市后要求.....	20
参考文献.....	20

一、概述

慢性淋巴细胞白血病（Chronic lymphocytic leukemia, CLL）是一种具有特定免疫表型特征的成熟 B 淋巴细胞克隆增殖性肿瘤，以淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结聚集为特征，目前仍为不可治愈的疾病。该疾病主要发生在中老年人群，中位发病年龄超过 70 周岁^[1,2]，随着社会老龄化程度加深，慢性淋巴细胞白血病的发病率呈增高趋势。CLL 患者的中位生存期可达 10 年，但不同患者的预后具有高度异质性，其相对隐匿和惰性的疾病特征使得治疗时机非常重要；与此同时，该疾病高发于老年人群，又进一步增加了治疗方案选择的复杂性^[3]。在过去的 20 年里，CLL 的治疗选择不断增加，从最初的单纯化疗为主进入免疫化疗时代，近几年更是随着各种低毒的小分子口服靶向药物不断出现，去化疗方案逐渐成为优选方案。选择 CLL 治疗方案时，患者的基础条件、耐受性和治疗意向会对可实现的治疗目标产生非常大的影响，也给新药研发过程中临床试验的设计和 execution 带来挑战。针对疾病进展呈现惰性特征，高发于耐受性相对较差、合并症较多的老年人的 CLL，如何在疾病管理过程中实现改善患者生活质量与传统抗肿瘤治疗理念之间的平衡，是新药研发中必须关注的问题。本技术指导原则将立足于当前的临床实践，结合近年来新药研发的经验和挑战，就 CLL 新药临

床研究如何在设计和执行过程中充分考虑疾病特征和患者需求提出观点。

小淋巴细胞淋巴瘤（Small lymphocytic leukemia, SLL）与 CLL 是同一疾病的不同表现,但确诊必须依赖病理组织学及免疫组化检查。除 Lugano I 期 SLL 采用局部放疗外,其他治疗指征和治疗选择与 CLL 相同。因此本技术指导原则除诊断、疗效评价标准等临床上存在差别的内容外,其他内容同样适用于 SLL。

本技术指导原则中的观点和建议仅代表药品审评机构现阶段的考虑,部分内容可能随着临床实践的变化不再适用,供药物研发的申请人和研究者参考,不具有强制性的法律约束力。应用本技术指导原则时,还请同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关技术指导原则。

二、基于疾病特征的临床研究特殊考虑

（一）治疗指征的确定

多数 CLL 患者在确诊时仅有实验室检查异常而没有临床症状,患者的生活质量不受疾病直接影响,呈现出典型的隐匿和惰性特征。当前的临床共识是:“非活动性”(如无症状或疾病分期级别较低)的 CLL 患者不需要立刻接受治疗,

标准处理方案为随访观察，早期干预并不能改善这部分患者的长期生存^[2]。原则上，CLL 新药临床试验应以具有治疗需求，即存在治疗指征的患者为研究人群，方案中应该明确定义“治疗指征”。境内外临床实践对“治疗指征”的定义基本一致，具体表述上略有不同，在开展国际多中心临床试验时应注意协调。疾病复发并非开始后续治疗的充分条件，在复发人群中开展临床试验也应该确定患者具有“治疗指征”。如果某一创新药希望开展 CLL 早期干预的临床试验（即纳入无常规“治疗指征”的患者），需要非常谨慎。按照一般的抗肿瘤药研发规律，应至少先在具有“治疗指征”的患者人群中完成概念验证，再考虑将研究人群拓宽至无“治疗指征”的患者，且积极与药审中心沟通交流。需要指出的是，即使通过早期干预推迟了无“治疗指征”患者进入下一阶段治疗的时间（例如延长了无事件生存期），也不代表早期干预对患者整个 CLL 病程的管理是有利的。

（二）治疗目标和目标人群的选择

一般而言，肿瘤的治疗过程中，降低治疗强度可能直接影响疾病的治愈率或缓解率，并影响对无进展生存期和/或总生存期的改善。但高强度的治疗也可能带来更多的治疗相关毒性，造成不耐受者早期停药，或者对器官功能带来不可逆的损害影响患者长期生活质量，甚至增加非进展性死亡风险。

CLL 患者中相当一部分高龄患者患病时年龄已经接近整体人群的平均预期寿命，患者从温和的治疗方案中可能获得比年轻患者更有意义的临床获益，治疗毒性则更容易对其生活质量和长期生存造成无法挽回的损失。启动某一新药在 CLL 人群中的临床试验时，应结合药物的机制和潜在毒性，对目标人群进行预判，使药物的特性与目标人群的治疗目标相匹配。例如细胞毒性药物选择耐受性较好的年轻患者或治疗目标为通过深度缓解延缓疾病进展的患者；可长期维持用药的低毒性靶向药物或治疗方案则可选择以维持疾病稳定或以改善预期生存期间生活质量为治疗目标的患者。

影响患者治疗目标的因素很多，通常按照患者的一般情况、身体状况、生物学特征和治疗意愿等因素进行治疗目标分层，作为判断某一类患者人群是否为新药/新治疗方案潜在获益人群的依据。CLL 患者多数 > 70 周岁，年龄通常是首先需要考虑的因素。虽然年龄不是决定患者身体状况的唯一因素，但年龄增长使个体对治疗的耐受程度呈现下降趋势，且与更多的合并症、器官功能受损、认知障碍存在相关性。各国对“老年”的定义有所不同^[3]，但 CLL 的治疗中一般认为年龄 < 65 周岁^[4]代表对高强度治疗具有相对良好的耐受能力，且对深度或持久缓解的治疗需求更大，而 ≥ 65 周岁的患者需要根据其身体状况来选择治疗方案。如何综合判断患者的身

体状态，在血液系统恶性肿瘤中仍然存在需要探索的空间，借助合适的老年人健康评估工具是判断患者身体状态的常用手段，但是这些已经在西方人群中证实与死亡、残疾或住院等重要事件之间有良好的相关性的工具，在中国人群中多数缺乏科学严谨的验证研究。一般而言，美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）评分是临床试验中对患者的一般健康状况是否符合入选标准进行初筛的常用工具。CLL 临床试验中应进一步采用更有针对性的工具对患者的耐受性作出评价，以评估患者是否适合接受临床试验中的治疗方案，老年疾病累计评分法（cumulative illness rating scale for geriatrics, CIRS-G）是 CLL 临床试验中较为常用的评估工具^[1,4,5]。某些生物学特征也可能决定患者对某一类治疗的预期反应，例如 del 17p、TP53 突变通常对化疗反应不佳，因此对新的治疗手段有更大的临床需求。患者的治疗意愿对于治疗目标的选择也非常重要，但对于仅因患者拒绝高强度治疗方案作为入组低强度治疗方案临床试验依据的情形，应在进入试验前明确记录，必要时对这类受试者进行独立分析。

（三）知情同意

应结合老年患者的特点，提供与其年龄特点相称的知情同意书，必要时应该同时提供需监护人或照护者签署的知情

同意书。

三、剂量探索

抗肿瘤创新药的早期研究（尤其剂量递增阶段）通常会选择相对年轻或体力状况评分较好的患者/健康志愿者进行剂量探索，年轻患者的耐受性及治疗反应可能与老年患者存在差异，在以 CLL 为目标适应症时就可能导致基于早期研究所确定的给药剂量或方案并不适用于所有患者（尤其高龄患者或体能状态差者）。

首先，应根据药物机制选择剂量探索的整体方向和策略，例如细胞毒性药物仍然可以采用抗肿瘤新药传统的以剂量限制毒性为指标确定最大耐受剂量的策略，因为理论上这类药物的疗效随着暴露增加而增加；对于药物暴露量与药效具有良好相关性的针对某些生物标志物的靶向药物，可以根据剂量递增过程中的暴露-效应关系分析结果，结合安全性数据选择药效学指标达到平台期前后的剂量作为扩展剂量或 II 期推荐剂量（RP2D）。建议根据前期数据选择至少 2 个剂量或给药方案进行剂量扩展，为选择最佳给药方案提供更充分的依据。

其次，根据确定扩展剂量或后期研究剂量的具体方法，并结合前期研究所纳入受试者的整体特征，分析是否需要在高龄患者中进一步开展相对较低剂量方案的探索性研究，以

及是否需要根据不同人群的治疗目标调整给药剂量。剂量探索或扩展过程中应充分考虑不同人群的耐受性特征和/或治疗目标，并且在临床研究阶段纳入足够比例的老年患者（关注 ≥ 75 周岁的高龄患者），以分析和确定年龄/基础状况对药代动力学、耐受性和药效学的影响。应关注针对药物治疗毒性的剂量调整策略，是采用暂停用药还是降低剂量更有助于取得长期治疗获益。

给药时长的合理性也应该是探索阶段需要重点关注的问题之一。一般而言，细胞毒性药物常采用有限周期的冲击式治疗策略，而近年来研发成功的小分子口服靶向药物常采用长期持续治疗策略。但是，在实现缓解（尤其是完全缓解）后维持原有剂量和频率继续治疗的获益存在争议，尤其是脏器功能较脆弱、合并用药较多的高龄患者，临床研究期间应对停药可能性以及停药时机进行探索。

老年患者合并肝肾功能损伤者比例高，骨髓代偿能力相对较弱，存在基础疾病（例如高血压、糖尿病、心肺疾病）并且需要服用其他药物治疗的可能性大，因此应该尽早开展肝肾功能对药代动力学影响、药物相互作用相关研究，更加积极地关注药物对心脏电生理学的影响。在早期研究中，在预判不会带来额外治疗风险的前提下，可以适当放宽对受试者肝肾功能、骨髓造血功能、心肺功能的限制，使入组的患

者更能代表真实世界的 CLL 患者特征。

四、有效性终点

CLL 人群临床试验中与抗肿瘤疗效相关的有效性终点，包括缓解率、时间相关指标和症状终点等，遵循抗肿瘤药物临床试验终点的一般原则和定义^[6]。

（一）缓解或进展

临床上通过评价肿瘤负荷的变化和骨髓造血功能的情况判断疾病是否发生缓解或进展，应采用临床实践中广泛应用且有充分循证依据支持的评价标准，具体评价标准不在本技术指导原则中赘述。境内外常用的疗效评价标准存在差异，在开展国际多中心临床试验时应该注意协调^[4,7]。在新靶点药物研发过程中，可能会出现常规的疗效评估标准不适用的情形，应该从早期临床试验起密切观察这些新现象的临床意义，分析新的治疗反应类型对无进展生存时间或生存时间可能产生何种影响。缓解持续时间短于 6 个月的缓解被认为不具有临床意义^[7]。临床试验的疗效评价过程中，对淋巴结、脾脏和/或肝脏情况进行评估时，应以电子计算机断层扫描（Computed Tomography,CT）（必要时增强 CT）检测结果作为判断依据为宜。

完全缓解（Complete Remission, CR）：当淋巴结、肝脾、外周血检查结果和临床症状提示患者可能 CR 时，应该

实施骨髓穿刺或活检进行确认。如果患者除骨髓造血功能外，其他症状、体征和检查结果（包括骨髓穿刺或活检）都符合 CR，并且可确认贫血、血小板降低或中性粒细胞减少与 CLL 无关，可以被诊断为不完全 CR (CRi) [4,7]。临床试验中，应该对评价为 CRi 的患者转归进行严密随访，而不是简单将其与 CR 者合并。

部分缓解 (Partial Remission, PR)： 外周血淋巴细胞绝对值及其相对基线的变化情况通常是判断 CLL 患者发生缓解或进展的重要指标之一，但是部分靶向治疗药物在治疗初期出现单纯的淋巴细胞升高，继续治疗后淋巴细胞逐渐恢复正常。疗效评价标准针对这种情形进行了修正，单纯的淋巴细胞升高不作为疾病进展的依据，其他指标达到部分缓解标准时被评价为伴淋巴细胞升高的部分缓解 (PR-L) [4, 7, 8]。在临床试验中，应该对评价为 PR-L 的患者转归进行严密随访，这些患者可以在出现其他进展依据前不被评价为疾病进展，但也不能简单地将其与 PR 患者进行合并，尤其应对“进行性淋巴细胞增多”是患者唯一治疗指征且被判断为 PR-L 的患者加以关注。在与历史数据进行对照时，不应该将 PR-L 计入 ORR 进行比较，但在后续治疗过程中由 PR-L 转为 PR 的受试者可以计入 ORR。

疾病进展 (Progressive disease, PD)： 在 PD 标准中，

血小板和血红蛋白下降应除外治疗毒性和自身免疫性等非 CLL 原因导致的血细胞减少，无法区分时应该进行骨髓穿刺或活检予以鉴别诊断。

微小残留病 (Minimal residual disease, MRD) : 鼓励申请人在临床试验中探索 MRD 在预后判断和治疗方案优化 (例如停药指导) 方面的价值, 对于达到缓解 (包括 PR 和 CR) 的患者, 应该考虑进行 MRD 检测以进一步评价缓解深度。流式细胞术、聚合酶链式反应 (PCR) 是较为成熟的 MRD 检测方法, 也可以采用二代 DNA 测序技术 (NGS), 检测方法的敏感度应该足以检测到 10,000 个白细胞中的 1 个 CLL 细胞 (MRD < 10^{-4} 或 0.01%)。MRD 检测的取材可以是骨髓和外周血, 但两种取材的检测结果显示存在差异, 有研究表明骨髓中不可检出 MRD (uMRD) 相比外周血 uMRD 是更好的预后指标^[9], 但外周血取材更加便利且创伤性更小。建议根据临床试验中具体的试验药物、MRD 检测的目的和患者人群的治疗目标, 合理选择 MRD 检测的标本取材和检测时间点, 并在研究方案中预先规定。在计算 uMRD 率时, 应以所有接受治疗者或随机对照研究中所有被随机分配的患者而非达到 CR 者作为分析集。

(二) 时间相关指标

无进展生存期 (Progression-free survival, PFS) : 定义

为从首次接受治疗之日（随机对照研究中为随机之日）至疾病进展的首个症状或体征变化出现之日或任何原因导致的死亡之日的的时间，以最早发生的事件为准。

无事件生存期（Event-free survival, EFS）：定义为从首次接受治疗之日（随机对照研究中为随机之日）至疾病进展的首个症状或体征变化出现之日、或开始新的抗肿瘤治疗之日、或因为药物毒性退出治疗之日或死亡之日的的时间，以最早发生的事件为准。以达到缓解为治疗目标时，可以结合前期研究的结果提出“治疗无效”的定义，即当治疗达到一定时长仍未实现治疗目标时，继续治疗获得有价值的临床获益可能性很小，则应该停止治疗。此时，“治疗无效”也构成 EFS 事件。可持续的治疗通常意味着更好的疗效，而 CLL 患者的人群特征决定了多数患者对降低治疗毒性的需求，因此建议将“因为药物毒性退出试验”作为 EFS 事件。在具体的临床试验中，可根据治疗目标和药物毒性导致受试者退出试验对实现治疗目标潜在的影响确定这类事件是否计为 EFS 事件。

缓解持续时间（Duration of remission, DOR）：定义为从确定缓解之日（完全缓解者为完成骨髓确认的时间）至疾病进展的首个症状或体征变化出现之日、或开始新的抗肿瘤治疗之日、或死亡之日的的时间，以最早发生的事件为准。在计算 DOR 时，如果最初评价为 CRi 或 PR-L 者的后续转为

CR 或 PR, 可以从评价为 CRi 或 PR-L 的时间开始计算 DOR; 否则仅能在敏感性分析时计入 CRR 或 ORR, 计算完全缓解持续时间 (Duration of CR, DOCR) 或 DOR。

总生存期 (Overall survival, OS): 定义为从首次接受治疗之日 (随机对照研究中为随机之日) 至死亡之日的的时间。在 CLL 研究中, 建议将死亡原因区分为 CLL 相关或非 CLL 相关, 试验药治疗期间的非 CLL 相关死亡, 应进一步分析是否与治疗毒性相关, 对于高龄患者则需要考虑预期寿命对 OS 的影响。

创新机制/靶点药物应该在前期探索性研究中积极分析治疗后症状改善、缓解率、PFS 和 OS 之间的相关性, 作为关键性注册研究中替代终点的选择依据。对前期探索性研究中纳入的受试者进行长期持续的高质量随访, 随访数据可以作为关键性注册研究的补充和支持。

(三) 生活质量评价及患者报告结局

如前文所述, 考虑到 CLL 患者中相当一部分为高龄患者, 需要在追求深度缓解和降低治疗毒性之间平衡取舍, 保持或改善其治疗期间的生活质量 (Quality of life, QOL) 可能与延长其生存时间同等重要, 并且有研究表明 QOL 对 CLL 患者的预后判断具有价值^[1]。因此, 在 CLL 患者中进行新药临床试验, 应该常规进行 QOL 评估或使用患者报告结局量

表获取患者的体验、见解或需求等数据，甚至在决定剂量时考虑不同剂量对 QOL 的影响。QOL 的评价可以采用成熟经验证的量表，例如 EORTC QLQ-C30 及其针对老年患者的增补 QLQ-ELD14 是临床试验常用的 QOL 量表；也可以参照相关指导原则^[10]研发适合特定药物或人群的 PRO 测量量表。鼓励在临床试验中对生活质量校正的无症状或毒性生存时间（quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity, Q-TWIST）等质量和生存综合指标进行分析，作为治疗后获益和风险评价的支持性依据。

五、安全性评价

由于 CLL 患者多数因原发病影响存在血细胞降低，因此在治疗期间发生外周血细胞下降，需分析其原因是治疗相关的血液毒性还是疾病复发/进展，必要时应该进行骨髓穿刺或活检。临床试验中，在患者起始治疗前进行一次骨髓穿刺/活检，有助于对治疗期间原因不明的外周血细胞下降进行鉴别。

由于多数 CLL 患者在临床试验的基线期即存在一定程度的外周血细胞计数降低，因此采用与其他瘤种相同的血液系统毒性评价标准，可能会导致起始治疗时患者已经存在 2-4 级血液系统毒性。针对 CLL 的特点，若患者在发生不良事件前已经存在 CLL 相关性血细胞减少，可以考虑采用表 1 中的改良后血液系统毒性评级标准^[7]；但当患者的某一项血液

学指标正常时或恢复正常后，则应采用不良事件通用术语标准（NCI-CTCAE）进行血液系统毒性评级。

表 1 CLL 临床研究中患者存在 CLL 相关性血细胞减少时的血液系统毒性评级标准

分级	血小板*或血红蛋白**最低值相对不良事件发生前的降低程度（%）	中性粒细胞绝对值§最低值（ $\times 10^9/L$ ）
0	无变化~10	≥ 2
1	11~24	≥ 1.5 且 < 2
2	25~49	≥ 1 且 < 1.5
3	50~74	≥ 0.5 且 < 1
4	≥ 75	< 0.5
5	无论降低程度或绝对值，导致死亡的毒性事件均为 5 级	

*血小板计数必须低于正常范围下限才能被评价为 1~5 级事件。除非治疗前和起始治疗后血小板计数持续 $< 20 \times 10^9/L$ ，否则，无论降低程度如何，治疗期间血小板计数降至 $< 20 \times 10^9/L$ 都被认为是重度或威胁生命的 4 级事件。

**血红蛋白水平必须低于正常范围下限才能被评价为 1~5 级事件。采用输血前的数据作为参照或进行不良事件评级。促红素的使用不影响毒性评级，但需要记录。

§如果治疗前和起始治疗后中性粒细胞绝对值持续 $< 1 \times 10^9/L$ ，则该患者无法进行中性粒细胞毒性分级。粒细胞集落刺激因子的使用不影响毒性评级，但需要记录。

非血液系统毒性的评级与其他瘤种采用相同的标准，通常在临床试验中使用 NCI-CTCAE 的最新版本。

六、关键性注册研究

本章的内容主要针对关键性注册研究。探索性研究应该

与关键性注册研究有良好的延续性，且其研究结果互为支持，因此在设计探索性研究时也可以参考本章提出的定义和要求。

（一）基线评估

初次诊断的患者应该在进入临床试验前，由中心实验室对部分关键诊断指标（例如外周血流式细胞术确定免疫分型）进行复查并进行诊断确认；其他患者人群涉及入排标准中关键要求的检查指标也应以中心实验室的检测结果作为筛查依据。进行全面的查体，尤其是浅表淋巴结、肝脾的触诊。评价体力状态、器官功能、合并症等以进行身体状态评估。进行全面的常规染色体核型分析，采用外周血进行荧光原位杂交技术（FISH）对 del(13p)、+12、del(11q)、del(17p) 等细胞遗传学异常进行检测，明确是否伴有 TP53、IGHV、NOTCH1、SF3B1 或 BIRC3 等基因突变。鼓励研发单位根据新药的靶点或作用机制预测获益患者的生物学特征并有选择地筛选受试者，或在试验中重点观察这些生物学特征对治疗反应的影响，必要时探索新的生物标志物并分析其对确定新药治疗优势的价值。

完成并记录临床分期，包括 Binet 分期和 Rai 分期，采用慢性淋巴细胞白血病国际预后指数（CLL-IPI）进行危险分层。完成治疗指征评估。

(二) 人群定义

既往未经过系统治疗的新诊断患者：临床实践中根据患者的年龄、有无 del(17p)/TP53 基因突变和身体状态来确定治疗方案，因此在目标人群的定义中需清晰地表述对上述情况的具体要求。若无 del(17p)/TP53 基因突变，区分为年龄 < 65 周岁的年轻患者、年龄 ≥ 65 周岁但身体状态良好的患者、年龄 ≥ 65 周岁且身体状态欠佳三类。伴有 del(17p)/TP53 基因突变对化疗反应不佳。此外，可以根据前期研究中确定的优势人群对其他预后相关因素，例如 IGHV 基因突变状态、CLL-IPI 危险分层等，提出相应的要求。

复发或难治患者：复发：患者达到 CR 或 PR，缓解持续 ≥ 6 个月后疾病进展；难治：治疗无效（未获 PR），或治疗期间或缓解持续 < 6 个月即发生疾病进展^[4]。复发或难治的患者将根据前期治疗方案、缓解持续时间、是否伴有 del(17p)/TP53 基因突变和身体状态确定后线治疗方案，因此在目标人群的定义时应该予以明确。此外，对于难治患者，如果前期治疗方案为需要持续给药的小分子靶向药物，治疗无效者应该明确最短的治疗时长（可以根据药物治疗后中位达缓解时间提出要求）。治疗线数的确定：每种治疗方案应该有足够达到治疗目标的周期数；起始后线治疗前应该有明确记录的前线治疗无效、疾病复发或进展。

分层因素:患者的临床分期、CLL-IPI 危险分层、del(17p)/TP53 基因突变、IGHV 基因突变状态、既往治疗线数、是否对某一类药物难治等均可能影响患者对其他药物/方案的治疗反应，建议根据具体药物和其他研究设计要素选择合理的分层因素。

(三) 对照选择

原则上，应该选择目标人群现有最佳治疗手段作为关键性注册研究的对照治疗。按照“六、关键性注册研究章节(二) 人群定义”中所述，CLL 患者的治疗决策考虑因素较多，对照方案的选择应与人群定义相匹配。一般而言，伴有 del(17p)/TP53 基因突变者对化疗反应不佳，现阶段可以选择 BTK 抑制剂±CD20 单抗作为对照治疗；不伴有 del(17p)/TP53 基因突变者，年轻或身体状态良好者可以选择高强度的免疫化疗方案，而身体状态不佳的患者可以选择降低强度的免疫化疗方案或者去化疗靶向治疗方案作为对照治疗。对照治疗可以是单一的标准方案或推荐方案，也可以是可供研究者选择的多个方案。如果是在现有标准方案或推荐方案的基础上增加新药 (add-on) 或用新药替换已有药物，建议以增加或替换前的基础方案作为对照治疗。近年来，不断有新的 CLL 治疗方案出现，循证依据更新很快，临床实践中的治疗理念也在不断发展，因此建议在开展关键性注册研究前就对照治疗

的选择与药审中心进行沟通交流。

境内外 CLL 适应症的药物可获得性存在差异，标准治疗方案和推荐治疗方案不尽相同，在开展国际多中心临床试验时应该关注协调，积极与药审中心进行沟通交流。

（四）研究终点

CLL 的主要治疗目标包括症状改善、持久的疾病缓解和延长生存时间^[2]，在确定临床试验的主要终点时应结合目标人群的特征、药物的作用机制和安全性特征选择既符合治疗目标又能体现药物治疗优势的指标作为主要研究终点。无论直接的治疗目标是什么，都不应该以牺牲患者的生存时间为代价，并且应该在延长生存时间同时兼顾患者生活质量的保持或改善。

CLL 是一种惰性疾病，按照 CLL-IPI 的危险分层，即使高危人群 5 年生存率也达到 63.6%^[3]，在以 OS 作为主要疗效终点不具有可操作性时，以替代终点 PFS 作为主要疗效终点支持常规批准是可以接受的^[11]。在以 PFS 主要疗效终点的主要分析结果作为上市许可申请的关键性数据时，同期的 OS 数据应该显示出 PFS 获益与 OS 改善之间存在良好的相关性。在完成主要疗效终点的主要分析后，应继续对 PFS、OS 等时间相关指标进行长期随访，作为整体获益风险评价的依据。在对 OS 数据进行分析时，应考虑死亡原因尤其非 CLL 相关

死亡对结果的影响，区分治疗毒性导致的死亡和患者衰老引起的死亡，必要时可采用年龄校正后的预期寿命等指标对死亡数据进行敏感性分析。应该提供独立评审委员会盲态下评估的 ORR、PFS 结果，与研究者评估结果相互支持。

关键性注册研究须按照本技术指导原则“四、有效性终点章节（三）生活质量评价及患者报告结局”中的要求，对患者的 QOL 进行评估，作为获益风险评价的一部分。无质量或低质量的生命延续是不具有临床价值的。

近年不断涌现新药物和新方案，CLL 患者的 PFS 显著改善，即使以 PFS 作为主要疗效终点的临床研发周期也被明显延长，给新药研发带来了不小的挑战。鼓励研发机构从以下几个方向加强探索：1、优势人群挖掘。探索创新药在对现有治疗手段反应不佳者中是否有突出优势，例如 IGHV 未突变和 CLL-IPi 危险分层为极高危都是独立的预后因素，意味着更短的 PFS 和 OS；探索可进行人群富集的生物标志物，打破常规的诊断局限，扩大目标适应症人群缩短研发周期。2、替代终点与临床终点的相关性研究。在探索研究阶段，积极发现可代表药物治疗优势的有效性指标，研究并验证该有效性指标成为与临床终点具有良好相关性的替代终点的可行性。3、突破传统治疗策略。对当前常规治疗策略无法满足的临床需求进行深入地剖析提出解决思路，并在新药临床研究

中加以探索验证作为关键性注册研究的设计依据。

七、上市后要求

应至少从以下三个方面考虑 CLL 创新药的上市后要求：

1、继续充实长期用药的安全有效性数据：上市前注册研究继续随访，上市后开展真实世界研究，广泛收集患者长期用药的安全有效性数据，并且在更具多样性的大样本人群中观察用药的安全性。

2、给药方案优化：很多给药方案相关的问题可能无法通过上市前注册研究得到解决，例如长期不间断给药的合理性和停药时机，应在上市后继续研究优化。考虑到个体风险和预后因素对 CLL 治疗方案选择的影响，鼓励申请人在药物上市后继续探索研究具有不同特征患者是否需要接受差异化治疗。

3、临床风险管理计划：针对老年患者的特点制定合理的患者关爱计划或教育材料，减少老年患者用药错误风险，或降低因长期与其他药物合并使用带来的风险。

参考文献

1. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly

patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncology*. 2018, 29(3): 544–562,

2. Mukkamalla S.K.R, Taneja A, Malipeddi M, et al. *Chronic Lymphocytic Leukemia*[M]. StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

3. Scotté F, Bossi P, Carola E, et al. Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide[J].*Ann Oncol*. 2018, 29(8):1718-1726.

4.中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会,中国慢性淋巴细胞白血病工作组.中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2022年版)[J].*中华血液学杂志*, 2022,43(5): 353-358.

5. Parmelee P.A, Thuras P.D, Katz I.R, Lawton M.P. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population[J]. *J Am Geriatr Soc*. 1995, 43(2):130-137.

6. 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则[EB/OL]. (2012-05-15) [2022-05-06]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa>.

7. Hallek M, Cheson B.D, Daniel Catovsky D, et al.iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL[J].*Blood*. 2018,

131(25):2745-2760.

8. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia[J]. J Clin Oncol. 2012, 30(23):2820-2822.

9. Wierda W.G, Rawstron A, Cymbalista F, et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations[J]. Leukemia. 2021, 35(11):3059-3072.

10. 国家药品监督管理局药品审评中心. 患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则（试行）[EB/OL]. （2021-12-27） [2022-05-06].

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e8678241b030c71523eb300c>.

11. FDA. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure[EB/OL]. （2022-02-28） [2022-05-06]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.