

# 指导原则制定背景

- 依据ICH 药物警戒相关指导原则【E2A、E2B(R3) 和 M1】，起草了《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》
- **明确要求：**申请人获准开展药物(包括化药、中药及生物制品)临床试验后，对于临床试验期间发生的(包括中国境内和境外)所有与试验药物肯定相关或可疑的非预期且严重的不良反应(SUSAR)，以及本标准和程序规定的其他情形，都应按照本标准和程序在规定的时限内向国家药品审评机构进行快速报告。



近5年累积收到国内首次报告37995例次，肿瘤适应症占32104例，占总数的84.5%。

- ✓ 严重性为死亡4058例次
- ✓ 危及生命2876例次
- ✓ 住院时间延长27966例次
- ✓ 永久性功能丧失57例次
- ✓ 致畸或致出生缺陷13例次
- ✓ 其他重要医学事件3057例次

# 指导原则制定背景

## 现状

- 抗肿瘤药物往往更关注有效性，而对于安全性的可接受度更高。
- 安全性是影响肿瘤患者最终生存获益的重要因素。
- 肿瘤药物患者通常耐受性更差，而抗肿瘤药物的毒性往往更高，而随着肿瘤治疗领域联合治疗的增多，进一步加剧了抗肿瘤药物的毒性。
- 随着新兴靶点、疗法的出现，抗肿瘤临床试验中非预期的不良事件越来越多。

## 挑战

### 为什么要写这项指导原则？

- 抗肿瘤药物临床试验中产生和收集到的SUSAR更多。
- 抗肿瘤药物临床研发进程的推进速度往往更快。
- 全生命周期的安全管理-临床试验到上说明书。

需要及时对收集到的SUSAR 进行总结分析，及时地识别安全性风险，进而及时地调整研发策略（包括制定研发决策，修订风险管理措施等）。

# 指导原则制定背景

为什么有那么多“非预期”？

- ✓ 同类药物已知
- ✓ 反复报告

研究者手册中安全性参考信息不准确、不全面

- 无总结，无分析
- 术语分散，不调整

- SUSAR不是真正的SUSAR,真正的信号被稀释
- 仅停留于上报，没有对风险的动态分析——不被“控制”的风险，影响获益风险

为什么要写这项指导原则？

**肿瘤特殊性**

- 归因分析复杂
- 创新性更强
- 联合用药的趋势

# 指导原则制定背景

**申办方的主体责任！**

GG

**发现—分析—处理**”

在“海量”的数据中，如何对SUSAR 进行科学分析，以协助发现、识别药物安全性信号？

是PV，又不仅仅是PV。

与以往指南的不同--侧重医学逻辑分析。

# 完善研究者手册

## 研究者手册 (IB)



- 由申请人所撰写
- 其中安全性参考信息 (RSI) 是用于判断严重不良事件 (SAE) 的预期性;
- 进一步判断是否为 SUSAR 的重要参考资料。



## 安全性参考信息 (RSI)

- RSI通常是IB中预期严重不良反应的列表。
- IB中RSI的全面性、科学性是临床试验过程中能否准确判断并上报SUSAR 的基础。
- RSI 制定范围的不合理—
  - √ SUSAR 过度产生, 干扰对真正有意义的、提示风险的SUSAR 的监测、识别和分析;
  - √ SUSAR 的报告减少, 致使遗漏重要的SUSAR, 从而影响临床试验期间相关安全性信号的发现和安全风险的暴露。



# 完善研究者手册

## 《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》

1

合理地制定药物的RSI, 合理地完善研究者手册中RSI内容。

2

“非预期”的SADR可能变为“预期”，对安全性关注点更为聚焦

3

不应预期试验药物会出现致死和/或危及生命的严重不良反应

4

创新性高的品种更需要申请人开展充分的非临床研究

5

必要时可考虑开展有针对性的安全性机制研究

# 在清理噪音和全面监测中寻找平衡

# 基于抗肿瘤药物SUSAR的安全性信号识别和分析



- 药物的临床研究是一个循序渐进的过程；
- 对于药物安全性的认识也会经历从不足到充分。



- 对包括SUSAR在内的安全性信息及时、科学、合理分析：
- 早期帮助识别安全风险；
  - 助力药物获益风险动态评价的基础；
  - 对药物安全性特征认识不断完善。



- 《新药临床安全性评价技术指导原则》
- 《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则（试行）》

# 特殊性

## 常见

抗肿瘤药物普遍存在不良反应，其中一些在抗肿瘤药物中较为常见，例如恶心、呕吐、腹泻、呼吸道感染等，通常而言，这类不良反应通常不影响抗肿瘤药物的获益风险评价。

这些不良反应可能在临床研发初期未被视为预期的严重不良反应，而导致在临床试验期间作为SUSAR 上报

## 特殊

- ＞ 一部分相对少见--临床处理经验有限， 的风险控制措施有限。
- ＞ 当某个试验药物发生某个相对少见的SUSAR 时，应深入分析判断--
  - √ 发生机制的研究可能相对不足，导致不良事件归因更有难度或归因不准确。
  - √ 一方面可能需要考虑在必要时开展机制相关的研究，如补充相关非临床研究；另一方面需进一步确定其是否可能是药物此前未知的安全风险
  - √ 如经评估确定为已识别风险或重要潜在风险，可能需要在临床试验期间和药物上市后对其采取有针对性的风险控制措施。



# Fedratinib

- 2013年因**韦尼克脑病** (Wernicke encephalopathy, WE) 在FDA 被暂停临床试验；
- 2019年批准上市，适应症为骨髓纤维化(恶性血液系统疾病)

## 严重性

- WE是一种由硫胺素(即维生素B1) 缺乏导致的严重的神经系统综合征；**可致死**

## 特殊性

- WE 并不是所有肿瘤临床试验中常见的**ADR 报告**
- 虽然癌症患者可能因多种机制而增加WE 的风险：任何导致代谢率增加的全身性疾病都可能导致维生素B1缺乏，包括恶性肿瘤的高代谢状态；癌症患者也可能因厌食，呕吐和吸收不良或营养不良而面临硫胺素缺乏的风险。

## 发生频率

- 接受500mg 治疗的患者中，有7/608 (1.2%) 的患者发生WE

# 关注

# 分析

## 支持

- 所有 7 例WE 病例均发生在接受500 mg 组
- 由于大多数病例中未测量硫胺素水平，脑病的发展与硫胺素缺乏之间的关系并不完全清楚。在大多数病例中，硫胺素替代治疗至少提示了部分恢复。
- 接受安慰剂的患者中没有报告病例
- 在两个病例中，患者从安慰剂交叉接受 fedratinib后发展为WE
- 并非所有病例都与显著的胃肠道毒性或体重减轻有关。



## 不支持

- WE 更可能涉及肠道硫胺素吸收负责的 ThTr2 缺乏和/或抑制。
- fedratinib 抑制人类硫胺素转运蛋白 ThTr1 和ThTr2 的能力在300  $\mu\text{M}$  时，fedratinib 对ThTr1和ThTr2的抑制率分别为24.5%和44.2% (大约是推荐每日剂量400 mg 时患者Cmax的100倍)

# SUSAR 报告的分析维度

海量的SUSAR—如何更高效地识别安全性信号，及时发现和识别严重的安全风险？

建议在对抗肿瘤药物的SUSAR进行分析时重点关注以下四个维度：



# Fedratinib



## 在风险可控的情况下批准并采取措施

- 通过说明书告知脑病（包括韦尼克脑病）风险，以及通过黑框警告以及注意事项提示监测硫胺素水平的必要性。
- 最终推荐剂量是400mg
- 根据疗效数据，尚不足以确立500 mg 剂量相对于400 mg 剂量的具有显著优势
  - √ 289名成年患者按1:1:1的比例随机分组服用400 mg/ 天(N=96)或500 mg/ 天(N=97)口服federatinib 或安慰剂 (N=96)
  - √ 主要终点是24周时脾脏缓解率(磁共振测定脾体积比基线减少 $\geq 35\%$ )。
  - √ 400-mg 组中35/96 (36.5% [95%CI, 27%-46%]) 患者达到终点，39/97 (40.2% [95%CI, 30.4, 30.4%, 50.0%]) 患者达到终点，安慰剂组为1/96 (1% [95%CI, 0%-3.1%]) (P<0.001)。
- 考虑到对对韦尼克脑病的重要安全性的关注，尚不清楚是否与剂量(500mg) 相关(没有发现明确的ER 关系)。

# 进行适时的汇总分析

01

- SAE 术语可能影响SUSAR 的判断与上报，因此在进行安全性信号分析时
- 建议必要时将临床试验中所观察到的具有相同医学概念的类似不良事件/不良反应同步予以分析



02

可考虑使用高层级的MedDRA医学编码、SMQ 或者申请人自定义的医学术语概念集。

03

- 结合同类药物相关安全性数据，文献报告等其他数据来源，进一步全面分析
- 必要时进行多部门共同审核评估，甚至公司药物安全委员会商议，确定产品安全风险。

# 基于安全性信号或风险完善风险控制措施

01 当安全性信号确认为产品风险后，应及时考虑补充或调整风险控制措施；

02 基于发生时间规律，增加访视或相关实验室检查，修订临床试验方案、知情同意书、研究者手册等文件，对相关风险予以提示告知等。

03 修改临床试验期间风险控制计划，也是为未来上市后临床风险管理计划打下基础，二者的延续是实现药物全生命周期管理的保障。



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：  
<https://d.book118.com/605320030131012001>