

**晚期胃癌新药临床试验设计
指导原则（征求意见稿）**

2024年06月

目 录

一、背景	3
二、胃癌的生物标志物	4
(一) 常用的生物标志物	5
(二) 其他生物标志物检测	7
(三) 联合生物标志物	8
三、探索性临床试验设计	9
(一) 人群选择	9
(二) 研究设计	10
(三) 联合用药	12
(四) 研究终点	13
四、关键注册试验设计	13
(一) 入组人群	13
(二) 随机对照的研究设计	14
(三) 单臂研究设计	16
(四) 研究终点	16
五、结语	17

一、背景

胃癌（Gastric cancer, GC）是我国高发的消化系统恶性肿瘤，其新发病例数和死亡病例数分别位列我国恶性肿瘤发病和死亡的第2位和第3位^[1]。根据 GLOBOCAN 2020 估计，我国胃癌新发病例数位居全球第1位，占全球新发病例的47%^[2]。30-40%的胃癌患者确诊时已处于晚期、转移性或无法手术的阶段，晚期胃癌的5年总生存率约为5-20%^[3]，改善生存状态一直是晚期胃癌重要的治疗目标。

由于胃癌具有高度的异质性，因此随着生物分子检测等技术的革新，胃癌的分子分型也成为胃癌诊断的重要内容，根据其不同的基因特征，胃癌的治疗呈现了多样化的特点。因此对临床试验设计和终点选择带来了挑战。研究者和申办方都希望通过合理的替代指标和创新的试验设计来支持新药注册，包括替代终点、中间临床终点和其他创新终点的试验设计。

现有的指导原则内容尚不能涵盖和专门针对晚期胃癌的临床试验设计和研究终点的选择与考虑，本文旨在阐述当前晚期胃癌临床试验的一般性设计与审评考虑，期望为抗肿瘤药物研发人员在晚期胃癌临床试验设计和终点选择方面提供参考，提高研发效率，使患者早日获益。

本指导原则适用于支持晚期胃癌适应症注册的临床试

验设计及其终点选择。本指导原则所涉及的抗肿瘤药物试验设计同样应遵循临床试验设计的一般原则，包括但不限于人用药品注册技术要求国际协调会议（International Conference for Harmonization, ICH）所发布的 E8¹、E9²、E10³和 E17⁴等指导原则，以及国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）已发布的《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》、《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》、《抗肿瘤药物临床试验统计设计指导原则》、《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》和《生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》等相关内容。

本指导原则所涉及的观点代表当前 NMPA 对晚期胃癌临床试验设计和终点选择的审评认识，不能涵盖在抗肿瘤新药研发中遇到的所有情况，鼓励研发人员探索科学创新的终点和试验设计，并及时与 NMPA 的审评部门沟通和交流。

二、胃癌的生物标志物

在生物标志物指导下应用的人类表皮生长因子受体 2（Human Epidermal growth factor receptor 2, HER2）抑制剂及免疫检查点抑制剂在晚期胃癌相应的生物标志物阳性的人群中取得了突破性的进展。如何在生物标志物的指导下进

1 E8 《General Considerations for Clinical Trials》

2 E9 《Statistical Principles for Clinical Trials》

3 E10 《Choice of Control Group in Clinical Trials》

4 E17 《General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials》

行精准治疗，是目前晚期胃癌研发中迫切需要解决的问题。

（一）常用的生物标志物

1. 人类表皮生长因子受体 2（Human Epidermal growth factor receptor 2, HER2）

HER2 是晚期胃癌一线治疗中需要首先获得的一个分子指标，也是胃癌治疗的重要靶点，中国胃癌患者中的 HER-2 表达阳性率约为 12-13%^[4]，同时该类患者预后更差。随着靶向 HER-2 靶点的曲妥珠单抗的诞生，对这类患者的研究日益深入，同时在曲妥珠单抗的基础上，进行了多种单药或联合的探索。

2. 微卫星不稳定（Micro-Satellite Instability, MSI）状态和错配修复（Mismatch Repair, MMR）蛋白表达

MSI-H/dMMR 是一种少见的肿瘤突变表型，由于其具有相同的分子学特征（高突变负荷、新生肿瘤抗原表达丰富）、组织学特征（淋巴细胞浸润）和免疫学特征（免疫抑制性检查点上调），因此被认为是一种独特的肿瘤类型，约 10%-20% 的胃癌患者存在 MSI-H^[5]。目前帕博利珠单抗在 FDA 获批用于前线治疗失败的 dMMR/MSI-H 晚期实体瘤。NMPA 目前也批准了恩沃利单抗、替雷利珠单抗、斯鲁利单抗和普特利单抗用于前线治疗失败的 dMMR/MSI-H 晚期实体瘤。

3. Claudin 18.2

紧密连接分子家族成员 Claudin 是上皮紧密连接的关键结构和功能组分，能够调节细胞通透性，维持离子稳态和细胞间的紧密连接和极性。其中 CLDN18 具有两种剪接形式，即 CLDN18.1 和 CLDN18.2。CLDN18.1 主要在肺中表达，CLDN18.2 主要在胃粘膜的分化上皮细胞中表达，但细胞恶变后 Claudin 18.2 蛋白暴露，可被机体免疫系统和抗体药物识别，Claudin 18.2 高表达于 60-80% 的胃癌中^[6]。目前针对该靶点的 zolbetuximab 在国外获批用于联合化疗治疗 Claudin 18.2 阳性、HER2 阴性的晚期胃癌的一线治疗。

同时围绕 Claudin 18.2 目前有多种新药症状研发，如靶向 Claudin18.2 的单抗、靶向 Claudin18.2 的双特异性抗体（Claudin 18.2/CD3, Claudin 18.2/PD-L1, Claudin 18.2/CD47）、抗体偶联药物（ADC）等。

4. 程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 表达

免疫治疗目前正在改变晚期胃癌的治疗模式，尽管目前一些免疫检查点抑制剂联合化疗在晚期胃癌的总人群中，联合治疗对比化疗明确提高了患者的总生存期（overall survival, OS）。但是在已获得的多项研究结果^[7-9]中也能看到在 PD-L1 高表达的人群中获益更为明显。同时不同的临床研究的伴随诊断方式以及阳性界值（cut-off 值）的选择方面，也有不同的考量。

（二）其他生物标志物检测

除上述常用生物标志物外，目前，其他潜在的生物标志物在胃癌中的发生率低，临床意义及靶向治疗的反应性尚在评价中，如肿瘤突变负荷（Tumor Mutational Burden, TMB）、成纤维细胞生长因子受体（Fibroblast growth factor receptor, FGFR）、E-钙粘附蛋白（E-cadherin）、间质-上皮细胞转化因子（mesenchymal pithelial transition factor, MET）、肿瘤蛋白 p53（Tumor Protein53, TP53）等。

1. TMB

TMB 是肿瘤组织 DNA 中基因组体细胞突变数的指数，它是测量肿瘤细胞内编码蛋白的平均每百万碱基（1Mb）范围内的非同义碱基突变数量，包括基因编码错误、碱基替换、基因插入或缺失等各种形式的突变。高 TMB 患者对于免疫检查点抑制剂疗效可能更好^[10]。早期研究发现中 TMB-H 的晚期胃癌患者应用免疫检查点抑制剂治疗的缓解率更高，但是在实际应用中存在一些问题，如检测方法标准化、界值的合理性、人群的合理性等。

2. FGFR

FGFR/FGF 级联是一种复杂的细胞内通路，可控制细胞增殖、肿瘤生长、血管生成和扩散。FGFR 由 5 种不同的亚型组成，包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4 和 FGFR5（也称为 FGFR1L1）。涉及 FGFR 的遗传变异和体细胞基因融

合已被确定为许多类型肿瘤的一类重要驱动突变，携带 FGFR 融合的癌症类型非常多样化。胃癌中 FGFR2 基因异常患者占 4.6-10.7%^[11]。

3. MET

MET 是癌症领域的热门研究靶点之一，MET 的异常活化包括 MET 基因外显子 14 跳跃突变、MET 基因扩增、MET 基因突变、HGF 刺激自分泌旁分泌信号途径的激活等。MET 基因扩增在肿瘤的发生发展中发挥驱动和主导作用，不仅促进肿瘤增殖、上皮间质转化、淋巴结和远端组织器官的转移，而且与患者的预后相关，在胃癌中仅约 4% 的患者存在该基因扩增^[12]。

（三）联合生物标志物

对于联合治疗或者是药物机制比较复杂的，可能单一的生物标志物不足以对药物的疗效进行足够的预测，需要根据联合的药物的机制联合合理的生物标志物，寻找最为获益的人群，从而达到最优的临床价值。

在晚期胃癌的新药研发中，根据胃癌发生发展的病理生理及分子机制开展探索性研究，通过更多的临床前和临床研究探索相关的生物标志物，寻找可能的药物靶点及联用机制，从而促进新药研发的进展。

三、探索性临床试验设计

晚期胃癌生存时间短，并具有高度的异质性，因此早期的探索性研究对于后续关键研究的设计具有重要的作用。一方面，通过肿瘤病理生理学和生物标志物的研究，进行合理的探索性研究，为后续关键研究提供重要依据。另一方面，通过早期研究的数据，结合安全性和有效性结果，以及相关的富集人群的结果，决定后续临床试验的设计。同时，较为充分的探索性研究的结果，可以提前做出进行加速试验或及时终止研发的决策。

（一）人群选择

对于晚期胃癌，当前的一线治疗除了以铂类为基础的两药化疗作为标准治疗，在化疗的基础上联合免疫治疗亦获批用于晚期胃癌。二线治疗在单药化疗的基础上，批准了雷莫尤单抗联合紫杉醇的治疗方案。三线治疗中除了阿帕替尼单药外，也有单药的免疫抑制剂获批。因而，从受试者保护的角度考虑，单药的早期探索性试验建议在标准治疗失败或者不能耐受的患者中开展，即受试者既往接受过充分的治疗。同时入组人群应选择经病理组织学/细胞学检查确诊的晚期胃腺癌或胃食管交界处腺癌患者，应对患者的基线状态、既往治疗情况、生物标志物状态等进行详细记录。在获得相对

充分的、较现有治疗疗效更好的有效性证据之后，可考虑在同一线受试者中进入关键研究，或者进一步在上一线或更早期的患者中开展单药或联合的探索性研究。

晚期胃癌具有高度的异质性，随着对胃癌的分子机制的探究逐渐多样化，基于生物标志物的精准治疗对于提高晚期胃癌的生存时间，具有重要的意义。因此，对于拟定以生物标志物富集人群作为研究人群的临床研究中，在早期探索性研究中同步开展伴随诊断的研发，并对 **cut-off** 值进行探索，为后续确证性研究提供更多的依据和支持。

探索性研究需要合适的样本量为后期关键研究提供依据，通常在开展关键研究前，非生物标志物富集的人群中需获得 50-60 例的探索性的数据，而在生物标志物富集人群中获得 20-30 例的探索性数据。对于特别罕见的生物标志物富集人群，药物治疗靶点明确，样本量可基于疾病特征和药物机制进行估算。鼓励申请人在开展关键研究前，就已获得的研究结果与监管部门沟通。

（二）研究设计

对于早期探索性研究，通常研究目的是初步探索药物的有效剂量范围、安全性和初步的有效性，进行合理的起始剂量及递增剂量的选择，可以采用新的研究设计，推荐应用与药效相关的一个或多个生物标志物进行剂量-暴露量-效应

(如药效动力学, PD)分析, 合理确定 II 期试验推荐剂量 (Recommended Phase II Dose, RP2D)。必要时也可以应用模型引导药物研发(Model-informed Drug Development, MIDD), 进行合理的剂量选择、选择合理的风险应对措施、预测安全性风险或识别重要的生物标志物。

对于完成了早期探索性研究之后开展的概念验证性研究, 通常研究目的是对药物的有效性进行进一步的探索, 从而为确证性研究提供依据。概念验证性研究建议采用与具有充分循证医学证据的标准治疗或安慰剂联合最佳支持治疗或研究者选择治疗对比的随机对照的研究设计 (Randomized Controlled Trial, RCT)。对于新机制的药物, 且预期疗效非常好, 则可接受采取单臂研究 (Single Arm Trail, SAT) 作为概念验证研究。

对于探索生物标志物富集人群的创新药, 建议在探索性试验时进行疗效预测生物标志物的分析, 纳入生物标志物阳性以及阴性患者进行概念验证。如概念验证试验提示出某生物标志物具有较强的疗效预测潜力, 建议在早期探索性试验中考虑伴随诊断试剂盒的同步研发。

鼓励在晚期胃癌的探索性试验中采用创新的试验设计, 如采用适应性设计优化爬坡设计, 可以采用贝叶斯的方法进行无缝试验设计, 也可考虑采用伞式设计或平台设计在同一试验中纳入不同的研究队列, 结合生物标志物研究, 更高效

率地探索药物疗效，并可早期发现有效药物并尽早终止无效或治疗效果不理想的药物。同时鼓励在概念验证阶段进行多个剂量、多队列剂量验证研究，对安全性耐受性及有效性进行进一步的探索，以确定最合理的 3 期给药剂量。

（三）联合用药

如果按照 ICH S9⁵的要求完成的研究结果提示，新药研究从作用机制上支持联合给药的，在开展探索性联合治疗前，应具备拟联合药物的相对充分的单药临床试验的证据，当前考虑应具备相对充分的单药药代动力学（PK）、安全性和耐受性证据，并且获得单药 RP2D。

在联合用药的探索性设计中，建议有疗效析因设计考虑，以提供联合用药优于单药的初步证据。例如，当新药联合标准治疗（Standard of Care, SOC）时，建议探索 A+SOC 的疗效，并与 SOC 的数据进行比对，以获得优效证据；当开展 A+B+SOC 或 A+B 等多药联合的探索时，建议在探索性试验进行科学的析因研究，确定所选组合的合理性，包括合理的药物组合、剂量选择和给药方式等。建议参照已发布的《抗肿瘤药联合治疗相关技术指导原则》，考虑晚期胃癌联合用药的试验设计。

(四) 研究终点

探索性研究的目的通常为探索剂量、探索生物标志物或者目标人群，为确证性试验积累有效性证据，并且通过探索性试验的获益特征，为确证性试验的终点选择和统计假设提供依据。有效性终点通常推荐采用客观缓解率（Objective Response Rate, ORR）、无疾病进展时间（Progression Free Survival, PFS）等替代终点。探索性研究中尽管 ORR 是反应药物疗效的重要指标，但是晚期胃癌患者体力状态差，因此需要关注患者对于药物的耐受性、药物的持续缓解时间（Duration of overall Response, DoR）以及能否对 PFS、OS 产生良性的影响。同时 PFS 对于后续确证性研究的统计假设、样本量计算具有更重要的作用。因此，对于探索性研究，建议申请人更加关注 PFS、OS 等生存指标。

四、关键注册试验设计

在开展晚期胃癌的关键注册试验前，应全面评估前期临床试验数据的充分性，其核心为当前的有效性结果在拟定的人群中是否具备临床优势，前期研究结果是否能够支持关键注册试验或确证性试验的开展。

(一) 入组人群

根据探索性研究的结果，选择合理的人群作为关键研究

的入组人群，需病理组织学/细胞学检查确诊为胃腺癌或胃食管交界处腺癌。根据影响预后的因素，如病变部位、ECOG评分、既往治疗等对入组人群进行分层。如拟选择生物标志物阳性的富集人群作为关键研究的入组人群，建议同步进行伴随诊断的研发。

（二）随机对照的研究设计

1、研究设计

对于晚期胃癌，RCT 是确证药物疗效最为可靠的方法，研究设计可以根据药物的疗效及研究目的确定是优效、或非劣效设计。通常情况下，新药研发中更倾向于接受优效设计，只有当新药与标准治疗相比具有非常明确的安全性优势或者在治疗依从性方面有更好的优势时，才可以接受非劣效设计。选择非劣效假设时，申请人需要与监管部门沟通非劣效界值。当为安慰剂联合最佳支持治疗（Best Supportive Care, BSC）作为对照或试验设计为加载设计（Add on）时，则仅接受优效设计。

2、对照组的设置

对于随机对照设计的临床试验，对照组的选择应为各线晚期胃癌的标准治疗或者现有治疗。如一线胃癌中，当前多项免疫检查点抑制剂联合化疗的临床研究均显示了优于单纯化疗的明确的疗效，因此当在全人群中开展一线胃癌的关

键研究时，应以已获批的免疫检查点抑制剂联合标准化疗作为对照组。

对于没有标准治疗的末线晚期胃癌，安慰剂可以作为对照组，同时应联合最佳支持治疗以保障患者的利益。

3、联合治疗的队列设置

对于联合治疗的确证性试验，应在前期探索性研究中经过充分的析因分析之后，选择合理的联合方案开展与标准治疗的对照研究，确证联合治疗与标准治疗相比，在生存终点或其替代终点方面具有临床意义的治疗优效，例如 **A+Soc vs. Soc** 具有显著临床优势。

对于 **A+B** 的两药联合，在前期析因证据充分的情况下，即 **A** 或 **B** 单药疗效均不理想且不适合设置为对照组，但联合治疗显著增效的情况下，可以考虑以 **A+B vs. Soc** 的优效结果支持联合治疗适应症申请。

对于 **A+B+Soc** 的多药联合，需在前期充分析因数据的基础上，确定合理的对照组设计。如前期探索性研究未能进行充分析因，则在关键研究中应设置多个队列，以明确联合治疗的优势。

已有多种药物获批为标准治疗的情况下，鼓励申请人与监管机构就对照药物的选择进行沟通。

（三）单臂研究设计

只有在生物标志物阳性且无标准治疗或者罕见基因突变且相关药物疗效已经明确的晚期胃癌患者，如果新药治疗显示出了突破性的 ORR 和持久的 DoR，才可以考虑以 SAT 作为关键注册临床试验，此时应选择独立评审委员会（Independent Review Committee, IRC）评价的 ORR 作为主要研究终点并结合 DOR、PFS 和 1 年 OS 率等综合评价其临床获益。

具体是否能够以单臂试验开展关键临床试验，申请人应参考已发布的《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》，充分评估前期研究数据，并且与技术审评部门积极沟通交流。

（四）研究终点

当前晚期胃癌患者的生存时间仍然有限，OS 仍然是随机对照设计的关键注册试验最常采用的主要研究终点。

随着新药的不断问世和治疗手段的日益丰富，患者的 PFS 和 OS 正在不断延长，特别是在免疫治疗的背景下，针对一线晚期胃癌患者的随机对照临床试验显示中位 OS 目前达 15-17 月。因此，如果治疗组的 ORR 显著提高并能够显著延长 PFS，可以将 ORR 和/或 PFS 作为 OS 的共同主要研究终点，以更早地评价疗效，支持提前申报并获得附条件批准，

在后续确证 OS 获益后转为常规批准。

对于纳入二线及以上晚期胃癌患者的随机对照设计的临床试验，目前 OS 是支持其注册的主要研究终点。但是在某些特定情况下，如在特定的生物标志物阳性的新药研发中，当研究设计采用交叉设计时，PFS、OS 可以作为共同主要研究终点，但最终能否获批除 PFS 具有特别显著的差异外，仍将参考 OS 的获益做出决策。

以单臂试验作为关键注册临床试验时，应选择 IRC 评价的 ORR 作为主要研究终点并结合 DoR、PFS 和 1 年 OS 率等综合评价其临床获益。

鼓励申请人探索新的替代终点，建立与生存时间的相关性，并与监管部门进行沟通。

五、结语

晚期胃癌是抗肿瘤药物的研发热点，伴随新药研发，有关治疗的证据链日益丰富，药物临床试验的设计和终点选择趋于复杂。在现阶段，延长生存时间和提高生活质量仍是晚期胃癌治疗的核心目标，临床试验的终点选择均以能够客观、高效反映肿瘤治疗的临床获益为原则。科学的进步必将推动抗肿瘤产品，包括胃癌治疗药物的研发，鼓励申请人、临床专家与监管机构积极沟通，并且探索创新的试验设计和研究终点。本指导原则将基于晚期胃癌的诊疗进步和临床试验的

研究进展情况适时进行更新。

参考文献

- [1] GBD STOMACH CANCER COLLABORATORS. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J/OL]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(1): 42-54
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- [3] Woll E, Eisterer W, Gerger A, et al. Treatment algorithm for patients with gastric adenocarcinoma: an austrian consensus on systemic therapy [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39 (9): 4589-4596.
- [4] 张俊, 秦叔逵. HER2 阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识 (2016 版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(9): 831-839.
DOI:CNKI:SUN:LCZL.0.2016-09-015.
- [5] Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol*. 2019 May 31;12(1):54. doi: 10.1186/s13045-019-0738-1. PMID: 31151482; PMCID: PMC6544911
- [6] .Ding L, Lu Z, Lu Q, Chen YH. The claudin family of proteins in human malignancy: a clinical perspective. *Cancer Manag Res*. 2013;5:367-375
- [7] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102137; PMCID:

PMC8436782.

- [8] NMPA , 信迪利单抗说明书 , <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=457d62d01a141c8fca2e536b49f16296>
- [9] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, et al, Tabernero J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Oct 1;6(10):1571-1580. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370. PMID: 32880601; PMCID: PMC7489405.
- [10] Wang F, Wei XL, Wang FH, Xu N, Shen L, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432. *Ann Oncol.* 2019 Sep 1;30(9):1479-1486. doi: 10.1093/annonc/mdz197. PMID: 31236579; PMCID: PMC6771223.
- [11] Kim HS, Kim JH, Jang HJ, Han B, Zang DY (2019) Pathological and prognostic impacts of fgfr2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis. *J Cancer* 10(1):20–27. <https://doi.org/10.7150/jca.28204>
- [12] Darsa HE, Sayed RE, Abdel-Rahman O et al. Met inhibitors for the treatment of gastric cancer: what's their potential? *J Exp Pharmacol* 2020;12: 349-361