**癌症临床试验的老年患者招募**

**行业指南**

***指南草案***

**本指南文件仅供征求意见使用。**

关于本草案文件的意见和建议应在《联邦公报》发布指南草案可用性通知后60天内提交。请提交电子意见至<https://www.regulations.gov>。请将书面意见提交至美国食品药品监督管理局备案文件管理部（5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852）。所有意见均应标明《联邦公报》发布的通知中列出的档案编号。

如对本文件草案有任何疑问，请联系（CDER）Harpreet Singh（电话：240-402-3561）或（CBER）对外信息、外联与发展办公室（电话：800-835-4709或240-4028010）。

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**肿瘤卓越中心**

**药品审评和研究中心（CEDR）**

**生物制品评审和研究中心（CBER）**

**2020年3月**

**临床/医学**

**癌症临床试验的老年患者招募**

**行业指南**

*更多副本可从以下获取：*

*对外信息办公室，药品信息处*

*药品审评和研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：855-543-3784或301-796-3400；传真：301-431-6353；电子邮箱：[druginfo@fda.hhs.gov](%E7%94%B5%E5%AD%90%E9%82%AE%E7%AE%B1%EF%BC%9Adruginfo%40fda.hhs.gov)*

*<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>*

*和/或*

*对外信息、外联与发展办公室*

*生物制品评价和研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, rm.3128*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：800-835-4709或240-402-8010；电子邮件：[ocod@fda.hhs.gov](%E7%94%B5%E5%AD%90%E9%82%AE%E7%AE%B1%EF%BC%9Aocod%40fda.hhs.gov)*

*[https://www.fda.sov/vaccines-blood-biolosics7suidance-compliance-resulatory-information-biolosics/biolosics-guidances](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances)*

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**肿瘤卓越中心**

**药品审评和研究中心（CDER）**

**生物制品评审和研究中心（CBER）**

**2020年3月**

**临床/医学**

**目录**

I. 引言 1

II. 背景 2

III. 建议 3

A. 早期临床开发 4

B. 临床试验 4

C. 上市后 6

**癌症临床试验的老年患者招募行业指南**[1](#bookmark5" \o "当前文件)

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室***。 |

I. 引言

本指南提供关于癌症治疗药物临床试验的老年患者招募建议[2](#bookmark7" \o "当前文件)。本指南中的老年人指65岁及以上的人群。具体而言，本指南建议癌症临床试验招募足够比例的老年人，以便更好地评估抗癌药物在老年人群中的获益-风险状况。本指南强调癌症临床试验招募75岁以上成年人的特殊重要性。本指南旨在协助申办者和机构审查委员会等负责临床试验开发与监督的利益相关者。

通过从药品上市后的潜在使用人群中招募足够比例的患者参与临床试验，可以最大限度地提高试验结果的普适性，从而了解药物在潜在临床使用人群中的获益-风险情况（例如，确定药物在不同人群中的获益和/或风险是否存在差异）。在药品说明书中添加老年用药信息有助于促进这些药品的使用安全性和有效性，更好地为临床治疗决策提供参考。

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“应该（should）”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 本指南由美国食品药品监督管理局的肿瘤卓越中心、药品审评和研究中心（CDER）和生物制品评估和研究中心（CBER）联合编制。

2 本指南所指药物包括根据《美国联邦食品、药品和化妆品法案》（21 U.S.C. 355）第505节批准的药物以及根据《公共健康服务法案》（42 U.S.C. 262）第351节批准的生物制品。

II. 背景

65岁及以上的老年人，尤其是75岁以上老年人的癌症患病率在不断增加，但在癌症临床试验中的所占比例不足。[3](#bookmark9" \o "当前文件),[4](#bookmark11" \o "Current Document)因此，需要获得更多信息，以便更好地为老年癌症患者的治疗决策提供参考。癌症是一种与年龄有关的疾病，随着美国人口的快速老龄化，预计癌症病例会成倍增加。[5](#bookmark12" \o "当前文件)FDA正与利益相关者合作，以提高老年患者在临床试验中的比重。

尽管FDA努力增加临床试验中的老年患者比例，但肿瘤研究仍然存在这个问题。FDA鼓励老年人参与临床试验，并制定了一些指导文件。[6 7](#bookmark13" \o "当前文件)此外，FDA发布了一系列指南草案鼓励申办者放宽癌症临床试验的入排标准，从而最大限度地提高试验结果的普适性，更好地了解药物在潜在临床使用人群中的获益-风险情况。其中一项指南草案《癌症临床试验入排标准：器官功能障碍者或既往或并发恶性肿瘤者》7特别适用于老年人。该指南草案鼓励适当招募器官功能障碍者和既往或并发恶性肿瘤者，以便更好地反映药物的临床使用人群。随着年龄的增长，患者有肾脏、心脏和肝脏功能障碍以及既往或并发恶性肿瘤的可能性也会增加，该指南草案针对这部分患者提供了具体的招募建议草案。

由于年龄相关的生理变化，年轻患者和老年患者在药物反应和毒性方面可能存在差异。例如，药物在年轻患者和老年患者之间的药代动力学和/或药效学反应可能存在差异。此外，老年人经常有合并症，伴随用药可能会影响正在服用的抗癌药物或其他药物的疗效，也可能会影响不良事件的发生率和严重程度。需要注意的是，纳入临床试验的老年群体要代表预期人群，包括生理衰退者（例如体弱）。此外，药物对老年患者与年轻人群或普通人群的疗效可能存在显著差异，应向患者和医疗保健提供者适当传达此类差异。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3 Singh H, Kanapuru B, Smith C, et al., 2017, FDA Analysis of Enrollment of Older Adults in Clinical Trials for Cancer Drug Registration:A 10-Year Experience by the U.S. Food and Drug Administration, JCO, 35:15 suppl, 10009-10009.

4 Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al., 2009, Future of Cancer Incidence in the United States:Burdens Upon an Aging, Changing Nation, JCO, 27(17):2758-65.

5 Levit L, Singh H, Klepin H, Hurria A, 2018, Expanding the Evidence Base in Geriatric Oncology:Action Items from an FDA-ASCO Workshop, JNCI, 110(11): djy169.

6 参见行业指南《老年人用药研究指南》（1989年11月）、《老年人群临床研究（ICH E7）》（1994年8月）、《老年用药说明的内容和格式》（2001年10月）、《老年人群临床研究的问与答》（2012年2月）和指南草案《增强临床试验人群的多样性—资格标准、入组实践和试验设计》（2019年6月）。最终定稿后，本指南将代表FDA目前对该主题的看法。有关最新版指南，请登录FDA指南网页[https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm。](https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm)

7 2019年3月最终定稿后，本指南将代表FDA目前对该主题的看法。

除非明显不适用，否则药品说明书中必须包含老年用药信息。[8](#bookmark16" \o "当前文件)FDA行业指南《老年用药说明的内容和格式》描述了人用处方药和生物制品说明书中老年用药信息的内容和格式，指导这些药物在老年患者中的安全有效使用。此外，FDA的“药物试验快讯”[9](#bookmark17" \o "当前文件)致力于向消费者提供2015年及以后批准的新分子实体和生物制剂的临床试验参加者的人口统计信息，提高年龄等人口统计数据的可用性和透明度。人口统计信息也可以在FDA官网上公布的产品批准信息中获得。“药物试验快讯”还特别突出不同人群之间的获益和副作用差异，例如在临床试验中纳入代表性老年人群时基于年龄的差异。

III. 建议

临床试验的研究人群应反映所评价的干预治疗上市后可能适用的预期人群。一般而言，为了公平公正地估计对普通人群的治疗效果，申办者应制定招募不同人群的策略，包括不同的年龄群体，使其与预期人群一致。大多数癌症的临床试验都应纳入老年人的代表性人群。[10](#bookmark18" \o "当前文件)只要入组是安全且符合伦理的，老年人（包括体弱者）都应入组临床试验的所有阶段。

癌症试验的申办者应在早期开发阶段考虑目标人群的年龄特征。可以与CDER和CBER商讨在癌症临床试验中招募老年患者的计划，特别是在可能很难招募足够比例的老年患者时。

老年人招募策略应基于老年人的所有已知信息制定，例如疾病流行率、诊断和治疗模式、既往相关研究以及与安全性或有效性相关的结果差异。行业指南草案《增强临床试验人群的多样性 - 资格标准、入组实践和试验设计》草拟了一些建议，这些建议的对象是：包容性试验实践、试验设计和方法对策，以及其他的申办者关于老年人应考虑的可改善招募质量的研究设计和实施因素。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

8 见21 CFR第201.56(d)(4)、201.57和201.80节。

9 请访问<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots>

10 估计老年患者的癌症发病率时，可以考虑美国国家癌症研究所的监测、流行病学与预后项目（SEER）发病率数据库（ [https ://seer.cancer.gov/data/）中的数据。](https://seer.cancer.gov/data/)

为了解可能与抗癌药物的临床开发有关的潜在年龄差异，FDA建议如下：

A. 早期临床开发

• 申办者应在早期研究中适当招募老年人，以获取安全性、暴露和反应方面的信息，从而更好地为后期研究的研究设计和剂量选择提供参考。

• 申办者应在药物开发早期评价药物间的相互作用，以便能够招募那些可能因合并用药而被排除的老年人。

B. 临床试验

• *试验设计*

申办者应尽量招募老年人参加关键性随机试验。为鼓励和促进老年人参加癌症试验，可以与FDA商讨灵活的试验设计和分析方法。例如，可以设计按年龄分层的试验，侧重分析老年人的获益和风险。另外，开放标签的安全性研究还可以招募老年人群作为一个平行组进行单独分析。在某些情况下，老年组可以在提交NDA或BLA时积极累积。

一个潜在试验设计方法的例子是：同时招募年轻患者和老年患者、并按年龄分层的随机对照试验。意向性治疗（ITT）人群包括所有的入组患者，改良ITT（MITT）仅包括75岁以下的患者。该试验将采用分级测试，在MITT人群中进行初步分析，在ITT人群中进行后续分析，以提供所有患者的安全性和有效性信息。如果老年患者人群的规模足够且由假设驱动，则也可以单独分析老年人群的结果。

老年患者的药物开发应考虑特殊的获益-风险因素。建议申办者在设计临床试验方案时从老年人角度考虑，包括患者、患者及其护理者、临床医生和倡导团体等角度，确保临床试验活动尽可能考虑患者偏好，从而促进老年患者的招募，提高对重要终点的识别和整体试验设计。[11](#bookmark20" \o "当前文件)

• *制定针对老年患者的招募策略*

一般来说，大多数癌症试验的排除标准没有年龄上限，但老年人，尤其是75岁及以上的老年人在这些试验中的占比不足。FDA鼓励申办者和临床试验合作方制定能够反映预期人群的患者招募策略。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

11参见《以患者为中心的药物开发计划：收集全面且有代表性的信息行业指南》（2018年6月）。最终定稿后，本指南将代表FDA目前对该主题的看法

招募老年人（尤其是75岁以上患者）可能面临的挑战包括：临床试验中心的地点（例如，对于老年人，社区医院中心可能比城市学术中心更方便）、试验信息材料的格式和内容、护理者支持、残障人士（如视觉障碍、运动障碍、认知障碍等）所需的食宿、差旅和其他需求。

申办者应与临床研究者讨论招募老年患者的具体目标，并随时向临床试验中心通报老年患者的招募进展。在向临床中心提供研究培训时，申办者应说明招募老年患者的重要性。此外，申办者应考虑招募老年肿瘤科医师和擅长治疗老年患者的肿瘤科医师。

• *考虑收集老年患者的其他信息*

申办者应前瞻性考虑需要收集的老年患者信息，作为临床参考，帮助理解对老年患者的临床结局。例如，在试验设计过程中，除收集年龄和体能状态外，还应考虑老年医学评估工具的各个要素，例如功能状态和认知功能，或虚弱指标以及合并症的综合评估。[12](#bookmark24" \o "当前文件)在癌症试验中采用患者自我报告结局评估工具可能会鼓励老年患者参与临床试验，所得信息可能会为今后的研究提供参考。[13](#bookmark25" \o "当前文件)

• *考虑额外的不良事件监测和管理策略*

老年患者的不良事件经历可能与年轻患者不同。制定老年患者的不良事件采集和管理策略（例如，支持性护理措施，配备老年肿瘤科医师和擅长老年患者治疗的医护人员）可能有助于老年患者完成试验。

• *建立并报告更离散的年龄亚组*

由于65岁及以上癌症患者的结局可能因年龄而异，申办者应对65岁及以上患者人群进行亚组分析，以便更好地了解药物在老年患者中的获益和风险。例如，65-74岁亚组和≥75岁亚组可能有关。对于75岁以上的患者，尤其需要证据。以更标准和细致的方式报告老年患者的临床试验数据在临床上可能更有用。[14](#bookmark28" \o "当前文件)《FDA药物临床研究有效性综合分析行业指南》（2015年10月）提供了关于在NDA或BLA中进行亚组评估和报告的建议，该建议也适用于癌症试验中的老年患者亚组（参见该指南的第III.D节）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

12 Singh H, Beaver JA, Kim G, Pazdur R, 2016, Enrollment of Older Adults on Oncology Trials:An FDA Perspective, JGO, 8:149-50.

13 See the guidance for industry *Patient-Reported Outcome Measures:Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims* (December 2009).

14 参见脚注12。

C. 上市后

• 理想情况下，上市前临床试验应采集足够的老年患者信息。然而，如果上市前临床试验的老年患者占比不足，则可能需要制定收集上市后老年患者数据的计划。这可以通过调查更广泛人群的上市后试验来完成，或者通过观察性研究或登记研究来收集真实世界的数据。在某些情况下，FDA可能要求进行上市后研究和临床试验。[15](#bookmark29" \o "当前文件)申办者应事先向CDER或CBER审查部门或办公室通报自己的上市后信息收集计划。上市后数据可以提供临床有用的信息，在适当的时候，可以添加到药品说明书的老年用药部分。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

15 参见《FDA上市后研究和临床试验 - 联邦食品、药品和化妆品法案工业指南第 505(o)(3)节的实施（草案）》（2019年10月）。最终定稿后，本指南将代表FDA目前对该主题的看法。

