

ASCO 呼吁开展规模更小、设计更精的试验

通过再定义具有临床意义的结果,提高评价临床试验终点指标门槛

▲ 本报记者 李玉梅 实习记者 王坤



近日,美国临床肿瘤学会(ASCO)发布了一项报告,呼吁科学界改进临床试验设计,竭力争取更有意义的临床试验结果。(J Clin Oncol. 2014年3月17日在线版)

报告撰写人之一、美国得克萨斯大学 M.D. 安德森癌症中心 Lee M. Ellis 等提出,临床研究者、受试患者、试验资助者均须提高对于新治疗方案获益的期望和要求。“挑战以往研究有限的进展,努力取得更多获益。” Ellis 及同事认为,“在分子靶向药物应用越来越普遍的今天,试验取得更多收益,但必须选择并仔细识别特

定的患者。因此推动更小规模、更精确的临床试验,将比大规模、少获益的试验发展得更快。

Ellis 等概述了 ASCO 癌症研究委员会的推荐(表 1),针对晚期胰腺癌、肺癌、乳腺癌和结肠癌考虑今后的临床试验设计并更好地界定具临床意义的结果。“工作组的建议不是要设定监管部门的批准或保险保障的标准,而是在鼓励患者、研究者提高对研究的要求,如显著改善生存或生活质量,或两者兼而有之。” Ellis 及同事解释。事实上,该推荐草案已于 2013 ASCO 年会上进行过讨论。

Ellis 指出,靶向特定癌症驱动因子的新疗法可延长患者生存期。随着对癌症驱动因子了解的进一步加深,我们应能设计出可取得更佳结果的临床试验。实际上,虽然已研发出靶向治疗药物,但很多情况下并没有充分了解药物的靶点,而且也没有开发出用于选择适当患者的诊断工具。关于这一问题,ASCO 工作组建议,试验资助者在获取患者知情同意的情况下,建立一个完善的生物标本库,以便研究者在试验前后都可以提出科学问题,从而进一步发现和验证生物标志物。

ASCO 工作组决定将总生存(OS)作为衡量临床结果意义的主要评价指标,但是 Ellis 及同事强调,这并未否认无进展生存(PFS)或其他替代终点的价值,其在某些临床情况下具有重要意义。工作组将风险比(HR)阈值设定为 0.8,指示中位 OS 改善情况。另外,根据临床情况,工作组将延长 2.5~6 个月界定为相对于标准治疗的最短生存改善时间。但工作组明确,与当前治疗方案相比,新疗法增加生存获益的同时略有或不增加毒性,否则 OS 需取得更长时间的延长。

表 1 中位总生存目标推荐

患者人群	当前基线(月)	改善有意义(月)	目标 HR
胰腺癌			
FOLFIRINOX 入选	10~11	4~5	0.67~0.69
吉西他滨或吉西他滨 / NAB- 紫杉醇入选	8~9	3~4	0.60~0.75
肺癌			
非鳞状细胞癌	13	3.25~4	0.76~0.80
鳞状细胞癌	10	2.5~3	0.77~0.80
乳腺癌			
转移性三阴性(既往未治疗)	18	4.5~6	0.75~0.80
结肠癌			
经治后疾病进展(或不适合接受标准二线或三线治疗)	4~6	3~5	0.67~0.67

同期述评

美国俄勒冈健康与科学大学 Knight 癌症中心 David M. Diltz 表示,提高肿瘤临床试验水平的时候到了,但目前或难以达到 ASCO 工作组建议的目标。(J Clin Oncol. 2014 年 3 月 17 日在线版)

“这需要试验的研究者、患者、监管机构和资助机构共同倡导。”他指出,“对于临床试验者,这是一次构架整个行业未来发展方向的机会,可更快地将更佳、更具临床意义的治疗用于患者。”

专家观点

肿瘤临床试验需改善目标和设计 国内也应尽早变革

▲ 北京大学肿瘤医院消化内科 沈琳



沈琳 教授

其结果是从 II 期临床试验证据就获得了美国 FDA 批准。

文章中对不同肿瘤临床终点指标设定也有不同,但对最低水平有限定!生存期、生活质量仍是最关注的两项目标,但安全性也是关注点之一,如果新的治疗方法毒性增加明显,那么评价时生存获益必须更大才可以!

针对既往临床研究中患者获益很小、样本量很大、经费投入巨大等弊端,ASCO 今年发出呼吁:改进临床试验设计,通过再定义有真正临床意义的结果,提高评价临床试验终点指标门槛,开展小规模、更精确的临床试验!

这是时代发展的需求。近年来,抗肿瘤药物层出不穷,虽然许多药物通过临床验证进入了临床应用,但多数药物给患者带来的临床获益很有限,并没有达到患者和医生的期望值;由于制药企业间的竞争,许多 III 期临床试验在没有确定可能获益的人群时即开始进行,导致人力与物力投入大、需入组的患者多、周期长!许多临床研究终点指标的评价更多依赖于统计学差异而非临床意义的多少。

近来由于驱动基因等分子生物学技术发展迅速,推动了个体化治疗的进步,已经在非小细胞肺癌中有了先例:先找到驱动基因后行针对性治疗,使合适的患者获得针对强的治疗(克唑替尼治疗 ALK- 易位非小细胞肺癌),临床获益明显!

另呼吁临床研究者、发明者、患者、试验操作者、投资者、政府社会相关部门共同协作,推动并投入小规模、更精确的临床试验,终止或抵制盲目开展低水平、大规模、微获益的临床试验,推动建立生物标本库,为个体化医疗建立平台和支持。并支持新型临床研究设计,鼓励进行适应性临床研究设计(adaptive trial design)。让分子生物转化研究伴随临床试验前、中、后。

是到了必须改革的年代了,国内也应尽快适用这种变革,研究者、项目投资者包括企业和政府相关部门应支持高水平临床试验,根据中国地域、人群、瘤种等特点,设定有临床意义的终点指标、建立生物标本库、预选合适的患者开展个体化的临床试验,方能为肿瘤患者提供更好、更安全的疗法。

这篇 ASCO 新观点阐述有许多犀利的分析和对新试验模式的风险分析,值得我们深思和借鉴,也必将促进世界肿瘤临床研究的变革!