

# 在抗肿瘤药物临床试验中运用替代终点的审评考量

宋媛媛 唐凌 夏琳 郝瑞敏 杨志敏

国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022

通信作者: 杨志敏, Email: yangzhm@cde.org.cn

**【摘要】** 患者的总生存时间延长是评价抗肿瘤药物临床价值的金标准。但在抗肿瘤新药的研发过程中, 对于预后较好的癌种, 如果进行药物临床试验时以总生存时间为主要终点, 随访时间太长, 药物上市时间也会相应延迟。此外, 总生存时间还常受到后续治疗等混杂因素的干扰。因此, 药品监管机构针对抗肿瘤新药审批上市建立了采用替代终点的加速审评模式, 但在抗肿瘤药物临床试验中运用替代终点还存在一些问题。文章从新药审评的角度, 深入阐述了在抗肿瘤药物临床试验中确证和合理运用替代终点的要点, 有助于提高抗肿瘤新药临床试验的水平, 加快抗肿瘤药物的研发。

**【关键词】** 抗肿瘤药物; 临床试验; 替代终点; 药品审评

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210913-00697

## Evaluation considerations for using surrogate endpoints in anticancer clinical trials

Song Yuanyuan, Tang Ling, Xia Lin, Hao Ruimin, Yang Zhimin

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Corresponding author: Yang Zhimin, Email: yangzhm@cde.org.cn

**【Abstract】** The prolongation of patient's overall survival is the accepted as gold standard to prove clinical values of anti-cancer drugs. However, if overall survival is taken as the primary endpoint in clinical trials for cancer types with a relatively good prognosis in the process of new anti-cancer drug research and development, the time to market the drugs will be prolonged due to the long follow-up time. In addition, overall survival is often interfered by confounding factors such as follow-up treatment. Therefore, regulatory agencies have established an accelerated review model using surrogate endpoints for the approval of new anti-cancer drugs, but there are still some problems in the use of surrogate endpoints in cancer clinical trials. From the perspective of new drug review, the authors expounds the key points of confirming and rationally using surrogate endpoints in clinical trials of anti-cancer drugs, which will improve the level of clinical trials of new anti-cancer drugs and accelerate the development of anti-tumor drugs.

**【Key words】** Anti-cancer drugs; Clinical trial; Surrogate endpoints; Drug evaluation

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210913-00697

从恶性肿瘤临床治疗的角度来讲, 患者的总生存时间延长是评价抗肿瘤药物临床价值的金标准。然而, 随着抗肿瘤新药不断上市, 肿瘤患者的生存时间不断延长, 这使得在药物临床试验中继续采用总生存时间 (overall survival, OS) 作为主要终点越来越难。一方面, 获得 OS 数据的随访时间大幅延长, 因此新药的上市时间也将相应延迟; 另一方面, 新的抗肿瘤治疗方法不断涌现, 受试者后续治疗的选择增多, 增加了对 OS 评价的干扰。因此, 在越来越多的抗肿瘤药物临床试验中采用了替代终点作为主要疗效终点。并且, 不论是国外的药品监管机构, 如美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration,

FDA), 还是我国的药品监管机构均发布了与抗肿瘤药物临床试验终点相关的技术指南, 鼓励在临床试验过程中采用合理的替代终点, 加快抗肿瘤药物研发。

然而, 以替代终点支持上市药物的临床试验后续结果的回顾性研究显示, 肿瘤患者替代终点的获益并非都能转化为 OS 获益<sup>[1-2]</sup>, 表明在抗肿瘤新药研发过程中, 并非所有癌种或药物的临床试验均适合采用替代终点作为主要疗效终点, 因此如何合理选择、使用替代终点至关重要。

### 一、抗肿瘤药物研发中替代终点的发展

在 20 世纪 70 年代, 抗肿瘤药物以细胞毒药物为主, 评价细胞毒药物的疗效可通过观察肿瘤体积

的变化来确定,因此以通过影像学评估方法得到的客观缓解率(objective response rate, ORR)作为批准抗肿瘤药物上市的依据。此后人们逐渐认识到,在肿瘤缩小的同时,由于药物安全性原因,可能存在药物减量、停药等问题,导致患者并不能获得持久的缓解,肿瘤的缓解也不一定能转化为患者的生存获益,于是 OS 成为评价抗肿瘤药物疗效的金标准。

随着抗肿瘤新药的涌现,许多癌种患者的生存时间不断延长,在部分癌种中,晚期患者的生存时间已超过 1 年,此时如果再以 OS 为主要研究终点,势必需要较长随访时间。另外,OS 也容易受到后续治疗的影响,这在一定程度上会干扰疗效判断,使得研究的样本量增大。这些因素加剧了以 OS 为主要研究终点的药物临床试验的难度。通过大量循证医学证据的积累,发现一些临床评价指标与生存获益间存在明确的相关性。例如晚期肾癌患者的无进展生存时间(progression free survival, PFS)可较好转化为患者的 OS 获益<sup>[3]</sup>。因此,对替代终点的研究和使用越来越受到关注。

美国 FDA 将替代终点定义为一种能够替代重要临床结局的实验室测量指标、临床症状或特征,经过干预可使其变化,这种变化能直接反映患者的感觉、功能状况或生存情况<sup>[4]</sup>。替代终点的应用缩短了抗肿瘤药物临床试验的周期,加快了抗肿瘤药物的上市进程。美国 1992 年的《处方药使用者付费法案》中指出,允许使用可合理预测临床获益的替代终点支持药物的加速批准。2012 年的《食品药品管理安全与创新法案》将采用替代终点的加速审评模式在法律层面进一步予以明确,并要求加速审评上市的药物需开展上市后临床研究,继续验证药物的临床效果<sup>[5]</sup>。

自 2015 年 8 月 9 日国务院颁布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44 号)以来,我国的抗肿瘤药物研发进入了快车道。近年来已有多种自主创新药物在不同癌种中开展了多项以替代终点为主要终点的随机对照和单臂试验,并在替代终点达到预期结果后获批上市。新版《药品注册管理办法》的配套文件《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》中规定,依据替代终点对临床获益的预测能力,如果是已知能够合理预测临床获益的指标可用于常规批准,如果是很可能预测临床获益的指标可用于附条件批准,这进一步强化了替代终点在新药审批上市中的作用。

二、在抗肿瘤药物临床试验中运用替代终点存

在的问题及替代终点的验证

有研究显示,2011—2017 年美国 FDA 共批准 65 种药物用于 71 项肿瘤适应证,其中 54 项(76.1%)由替代终点支持获批,所使用的替代终点包括 PFS、无事件生存时间(event-free survival, EFS)、无侵袭性疾病生存时间、主要细胞遗传学反应、完全血液学缓解、完全血液学反应、总体血液学反应、完全缓解和(或)带部分血液学恢复完全缓解、完全缓解和(或)不完全缓解;23 项(32.4%)最终显示了 OS 获益,13 项(18.3%)未显示任何 OS 获益<sup>[1]</sup>。一项对欧洲药品管理局批准的抗肿瘤药物的审查报告也显示,在以替代终点支持上市的药物中,半数获批适应证的临床试验中 OS 获益未知<sup>[2]</sup>。以抗血管生成药物贝伐珠单抗治疗人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阴性晚期乳腺癌为例。E2100 研究结果显示,在紫杉醇每周方案基础上联合贝伐珠单抗一线治疗 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者,PFS 从 5.8 个月延长到 11.3 个月( $HR=0.48, 95\%CI:0.39\sim0.61$ )<sup>[6]</sup>。2008 年美国 FDA 基于 E2100 研究结果加速批准了贝伐珠单抗与紫杉醇联合用于 HER-2 阴性晚期乳腺癌的一线治疗。随后的 AVADO<sup>[7]</sup>和 RIBBON-1 研究<sup>[8]</sup>也显示,对于 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者,在多西他赛、卡培他滨、紫杉类及蒽环类药物等多种一线治疗方案基础上联合贝伐珠单抗,均可显著延长 PFS。E2100 研究后续的 OS 结果显示,贝伐珠单抗联合紫杉醇和紫杉醇一线治疗 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的 OS 分别为 26.5 和 24.8 个月( $HR=0.87, 95\%CI:0.72\sim1.05$ )<sup>[9]</sup>。同时,对 E2100、AVADO 和 RIBBON-1 研究的 Meta 分析显示,紫杉醇联合贝伐珠单抗并未延长 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的 OS( $HR=0.95, 95\%CI:0.85\sim1.06$ ),且严重不良反应的发生率有所提高<sup>[10]</sup>。据此,美国 FDA 于 2011 年撤销了贝伐珠单抗的该项适应证。这表明在抗肿瘤药物临床试验中替代终点获益不一定都能转化为生存获益,因此建立替代终点与 OS 的相关性至关重要。

Buyse 等<sup>[11-13]</sup>提出了一种替代终点的统计学验证方法,要求替代终点须从个体水平和临床试验水平在 III 期临床试验中获得验证。其中个体水平是指替代终点必须在至少 1 项临床试验的每例患者个体资料中显示与真实终点具有明确的关联,一般采用 1 项临床试验的数据或者基于患者个体资料的多项临床试验的荟萃分析。临床试验水平是指以上关联须在多项临床试验数据中获得验证,一般采用多项

临床试验的荟萃分析。以 PFS 为例,如要验证 PFS 能否替代 OS,应同时满足两个条件:第一,PFS 和 OS 的相关系数( $r$ )接近 1,表明 PFS 和 OS 在个体水平具有强关联性;第二,治疗效应对 PFS 和对 OS 影响的  $r$  接近 1,表明药物对 PFS 和 OS 的影响在临床试验水平具有强关联性<sup>[14]</sup>。

经过验证的替代终点与 OS 的强关联性,提高了替代终点获益有效转化为生存获益的概率。在抗肿瘤药物临床试验中,采用经过验证的替代终点,可以支持药品的完全批准;采用未经验证的替代终点,替代终点的可行性仍处于评价状态,尚需以大量临床试验结果来证明替代终点可用于预测或关联 OS<sup>[15]</sup>。

### 三、在抗肿瘤药物临床试验中合理运用替代终点

不同的替代终点具有不同的功能和特点,需结合疾病特征、药物作用机制、不同临床试验阶段以及疾病分期合理地运用。

1. 在不同疾病特征及药物作用机制中的应用:在应用替代终点时,要考虑不同癌种的疾病特征。替代终点在不同癌种间不可互推,即某一终点在肿瘤 A 中可作为替代终点支持药物上市,但在肿瘤 B 中不一定能支持药物上市。以血液肿瘤为例,相对于实体瘤,血液肿瘤的 ORR 往往更高,因此血液肿瘤中可采用 ORR、完全缓解率等作为替代终点。同时血液肿瘤病理取材较实体瘤简便,因此也更具备以微小残留病(minimal residual disease, MRD)作为替代终点的可能性。

药物作用机制也是使用替代终点时需考虑的因素。替代终点在不同治疗干预间亦不可互推,机制 A 类药物在某癌种中可作为替代终点支持药物上市,但机制 B 类药物不一定能采用相同替代终点支持药物上市。对于细胞毒性药物来说,ORR 可直接反映其抗肿瘤活性。但是,由于细胞毒性药物在杀伤肿瘤细胞的同时,也会对机体的正常组织细胞造成损伤,因此在选取替代终点时,除了要关注药物的近期疗效外,还需要综合考虑药物不良反应和患者长期生存的平衡。对于靶向治疗药物来说,有时 ORR 也不适合作为替代终点。以第 2 代、不可逆的人表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)达克替尼为例,支持达克替尼上市申请的关键性临床数据显示,达克替尼对比第 1 代 TKI 药物吉非替尼治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌的 ORR 无明显差异(分别为 75% 和 72%),但 PFS 优于吉非替尼(分别为 14.7 和 9.2 个月, $P<0.000 1$ )<sup>[16]</sup>。对于免疫治疗药物来说,治疗

实体瘤的 ORR 往往并不高,因此 ORR 和 PFS 在免疫治疗药物单药临床试验中并不是恰当的替代终点,但在免疫治疗联合化疗的临床试验中,由于 ORR 和 PFS 明显提高,且 PFS 在一定程度上能转化为 OS 的获益,因此 PFS 可以作为替代终点。

随着对疾病特征和药物作用机制研究的深入,新的替代终点有待于进一步发掘。Wang 等<sup>[17]</sup>提出在肿瘤免疫治疗临床试验中以改良的 PFS 作为替代终点,与传统 PFS 相比,改良的 PFS 剔除了 3 个月内出现的早期疾病进展事件,但对该受试者继续随访至死亡或删失,如此处理能够最大程度地提升 PFS 与 OS 之间的相关性。改良的 PFS 是否能准确反映免疫治疗的 OS 获益目前尚未形成定论,是否可用于抗肿瘤药物注册上市申请的替代终点尚需经过严谨的验证,但是这种探索为开发新的替代终点提供了可能性。

2. 在药物临床试验不同阶段中的应用:在早期探索性试验阶段,研究目的主要是探索药物的安全性、初步有效剂量及可能获益的人群,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。以 ORR 为例,其为完全缓解和部分缓解患者占全部受试对象的百分比,客观缓解包括完全缓解和部分缓解,但不包括疾病稳定,排除了疾病自然病程的影响,可反映药物的抗肿瘤活性,但其并非临床获益的直接测量和对药物活性的综合测量。在早期探索性试验阶段,推荐在 ORR、持续缓解时间、PFS 或生物标志物等替代终点基础上,结合一定时间的总生存率,综合分析药物的疗效情况。对于一些联合用药的析因探索性试验,建议关注替代终点 PFS 获益,如使用 ORR,通常需要 ORR 显著提高才能表明有价值的疗效增加。

在关键性研究阶段,选用替代终点需首先考虑替代终点与远期生存的相关性。作为主要终点的替代终点应为已确证的替代终点,即已经有明确的数据证实其与生存获益间的相关性,同时建议将 OS 作为次要终点进行分析,佐证替代终点的获益。当新药用于难治疾病,且早期研究数据显示出突出的 ORR 和持久的缓解持续时间时,也可以考虑以单臂试验作为关键性临床试验支持药物附条件上市,此时应选择独立影像学评估的 ORR 作为主要研究终点,结合 DOR 等综合评价其临床获益,并在后续开展确证研究。

3. 不同疾病分期中的运用:新辅助治疗是在术

前进行的一系列治疗,其目的为使肿瘤缩小,提高根治性手术切除率以及降低术后肿瘤复发,同时可获得药敏信息。2012 年美国 FDA 开始将病理完全缓解率 (complete remission of pathology, pCR) 作为早期乳腺癌新辅助治疗适应证加速批准的替代终点<sup>[18]</sup>,2013 年基于 pCR 作为替代终点,加速批准了帕妥珠单抗用于乳腺癌新辅助治疗的适应证。

辅助治疗是指根治性手术或放疗后的治疗,目的是清除可能存在的微小转移灶,防止疾病复发。对于辅助治疗临床试验,目前常采用 EFS 或无病生存时间 (disease-free survival, DFS) 作为替代终点。当采用 EFS 或 DFS 作为替代终点时,在设计试验方案之初就要明确 EFS 或 DFS 的定义和随访的时间安排。许多原因可能导致计划外评价,各试验组之间计划外评价的频率、时间和原因存在差异,而这些差异可能会导致结果偏倚。

肿瘤晚期治疗是指肿瘤复发或转移后的治疗,根据既往治疗的情况,可有一线、二线及后线治疗。国家药品监督管理局药品审评中心正式发布的《晚期非小细胞肺癌临床试验终点技术指导原则》认为,单独 PFS 或 PFS 与 OS 共终点可被接受作为初治晚期非小细胞肺癌药物注册临床试验的主要终点,纳入复发难治或无标准治疗患者的随机对照研究则仍推荐 OS 为主要终点<sup>[19]</sup>。《晚期肝细胞癌临床试验终点技术指导原则》推荐,在晚期肝细胞癌的临床试验中,可将 ORR 和(或)PFS 作为 OS 的共同主要研究终点;对于纳入二线及以上晚期肝细胞癌患者的随机对照研究,目前仅接受 OS 作为支持注册的主要研究终点<sup>[20]</sup>。

#### 四、替代终点方法学和界值的选择

替代终点测量的方法学和界值至关重要。当选用肿瘤测量相关的替代终点作为主要终点时,应具备明确、可靠的检测工具和检测方法、评估流程和评估标准<sup>[21]</sup>。当选用生物标志物作为替代终点时,需选用确证的、具备可靠的灵敏度和特异度的生物标志物检测方法,并应有明确的界值<sup>[22]</sup>。

例如以 pCR 或总体病理完全缓解 (total pathologic complete response, tpCR) 作为早期乳腺癌新辅助治疗的替代终点。pCR 是指原发灶中找不到恶性肿瘤的组织学证据,或仅存原位癌成分。而 tpCR 采用更为严格的病理学指标,除原发灶外,还包含了转移区域淋巴结的情况。因此选择 pCR 还是 tpCR 作为替代终点,对后续的疗效评估结果可能会带来影响。如果以 MRD 作为急性淋巴细胞白血病药物临床试

验中的替代终点<sup>[23]</sup>,需考虑界值的设定,界值的设定取决于使用 MRD 的目的。当采用 MRD 水平作为疾病复发风险预测指标时,达到首次或二次完全缓解但 MRD 水平持续  $\geq 0.1\%$  被认为具有更高的复发风险。

#### 五、关注长期获益及患者报告结局

目前,已有多种免疫检查点抑制剂基于替代终点加速批准的抗肿瘤适应证,因前期突出的 ORR 和持续缓解时间未能在后续确证研究中转化为生存获益而被撤销适应证。抗肿瘤新药研发的初衷是以患者为核心,以临床价值为导向,延长肿瘤患者的生存时间,并提高其生活质量。因此,在试验设计中,即使采用了经过验证的替代终点作为主要终点,仍应关注和随访患者的长期生存情况。

患者报告结局 (patient-reported outcome, PRO) 是直接来自于患者对自身健康情况、功能状态以及治疗感受的报告,是临床结局形式之一。从肿瘤患者中收集 PRO 数据,可以提供无法从其他指标或终点中获得的重要临床信息,了解传统抗肿瘤治疗评价指标 (如 OS、PFS) 无法全面反映的患者治疗体验、临床获益及对肿瘤患者生活质量的影响。因此,应鼓励在抗肿瘤药物研发初期即考虑应用、设计、开发 PRO 工具,通过 PRO 了解患者需求,为在后续研发过程中充分、合理、科学地应用 PRO 工具打下基础。

#### 六、结语

尽管国内外依据替代终点批准了相当一部分抗肿瘤新药上市,加速了抗肿瘤药物研发的进程,但随着肿瘤发生、发展机制研究的不断进展,新机制抗肿瘤药物的出现为替代终点在临床试验中的应用带来了新的问题。例如免疫治疗药物单药具有更明显的迟滞效应,原有的替代终点 (如 PFS) 与 OS 的相关性可能受到挑战。不论进行何种创新研究设计和采用何种科学工具,都要以患者的需求为根本出发点,确定了产品的研发立题和方向后,试验终点的选择也应与研发立题相呼应,合理应用已确证的替代终点加速药物研发,同时积极探索和开发更符合药物作用特征的新替代终点。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 宋媛媛:论文撰写;唐凌、夏琳、郝瑞敏:资料整理;杨志敏:研究指导、论文修改

#### 参 考 文 献

- [1] Zettler M, Basch E, Nabhan C. Surrogate end points and patient-reported outcomes for novel oncology drugs approved between 2011 and 2017 [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(9): 1358-1359. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1760.

- [2] Davis C, Naci H, Gurpinar E, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13[J]. *BMJ*, 2017, 359: j4530. DOI: 10.1136/bmj.j4530.
- [3] Food and Drug Administration. Table of surrogate endpoints that were the basis of drug approval or licensure [EB/OL]. (2022-02-28) [2022-08-04]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.
- [4] Food and Drug Administration. New drug, antibiotic, and biological drug product regulations; accelerated approval: FDA. Final rule[J]. *Fed Regist*, 1992, 57(239):58942-58960.
- [5] Green DJ, Sun H, Burnham J, et al. Surrogate endpoints in pediatric studies submitted to the US FDA[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(3):555-557. DOI: 10.1002/cpt.1117.
- [6] Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30):4966-4972. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6630.
- [7] Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20):3239-3247. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6457.
- [8] Robert NJ, Diéras V, Glasy J, et al. RIBBON-1; randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10):1252-1260. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.0982.
- [9] Dienstmann R, Ades F, Saini KS, et al. Benefit-risk assessment of bevacizumab in the treatment of breast cancer[J]. *Drug Saf*, 2012, 35(1):15-25. DOI: 10.2165/11595910-000000000-00000.
- [10] Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, et al. Bevacizumab and breast cancer: a meta-analysis of first-line phase iii studies and a critical reappraisal of available evidence[J]. *J Oncol*, 2012, 2012:417673. DOI: 10.1155/2012/417673.
- [11] Buyse M, Molenberghs G. Criteria for the validation of surrogate endpoints in randomized experiments[J]. *Biometrics*, 1998, 54(3):1014-1029.
- [12] Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, et al. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments[J]. *Biostatistics*, 2000, 1(1):49-67. DOI: 10.1093/biostatistics/1.1.49.
- [13] Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, et al. Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials[J]. *Biom J*, 2016, 58(1):104-132. DOI: 10.1002/bimj.201400049.
- [14] Zhao FM. Surrogate end points and their validation in oncology clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13):1436-1437. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.4581.
- [15] Food and Drug Administration. FDA facts: biomarkers and surrogate endpoints [EB/OL]. (2017-12-21) [2022-08-04]. <https://www.fda.gov/about-fda/innovation-fda/fda-facts-biomarkers-and-surrogate-endpoints>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 达可替尼片说明书 [EB/OL]. (2020-03-23) [2022-08-04]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=4aba4c1687392d75675f1b3aa0399801>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. The label of dacomitinib [EB/OL]. (2020-03-23) [2022-08-04]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=4aba4c1687392d75675f1b3aa0399801>.
- [17] Wang ZX, Wu HX, Xie L, et al. Exploration of modified progression-free survival as a novel surrogate endpoint for overall survival in immuno-oncology trials[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(4):e002114. DOI: 10.1136/jitc-2020-002114.
- [18] Center for Drug Evaluation and Research. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer; use as an endpoint to support accelerated approval [EB/OL]. (2020-07-29) [2022-08-04]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pathological-complete-response-neoadjuvant-treatment-high-risk-early-stage-breast-cancer-use>.
- [19] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布晚期非小细胞肺癌临床试验终点技术指导原则的公告(2019年第64号) [EB/OL]. (2019-09-10) [2022-08-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxqtgg/20190918104601536.html>. National Medical Products Administration. Notice of National Medical Products Administration on issuing the “Technical guidelines for endpoints in clinical trials of advanced non-small cell lung cancer” (2019 No. 64) [EB/OL]. (2019-09-10) [2022-08-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxqtgg/20190918104601536.html>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《晚期肝细胞癌临床试验终点技术指导原则》的公告(2020年第44号) [EB/OL]. (2020-11-30) [2022-08-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2ab3ff01edb369c8bbec9285545c79f1>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice of the Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration on issuing the “Technical guidelines for endpoints of clinical trials in advanced hepatocellular carcinoma” (2020 No. 44) [EB/OL]. (2020-11-30) [2022-08-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2ab3ff01edb369c8bbec9285545c79f1>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术指导原则》的公告(2021年第1号) [EB/OL]. (2021-01-15) [2022-08-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice of the Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration on issuing the “Standard technical guidelines for imaging evaluation procedures in clinical trials of anti-cancer drugs” (2021 No. 1) [EB/OL]. (2021-01-15) [2022-08-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60>.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《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》的公告(2021年第53号) [EB/OL]. (2021-12-07) [2022-08-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice of the Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration on issuing the “Technical guidelines for the application of biomarkers in clinical research and development of anti-cancer drugs” (2021 No. 53) [EB/OL]. (2021-12-07) [2022-08-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>.
- [23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《急性淋巴细胞白血病药物临床试验中检测微小残留病的技术指导原则》的公告(2020年第23号) [EB/OL]. (2020-08-28) [2022-08-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/3be65d3a57bacb725ac72857d118d6a1>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice of the Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration on issuing the “Technical guidelines for detection of minimal residual disease in clinical trials of acute lymphoblastic leukemia drugs” (2020 No. 23) [EB/OL]. (2020-08-28) [2022-08-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/3be65d3a57bacb725ac72857d118d6a1>.