



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《GnRH激动剂用于晚期前列腺癌临床试验设计指导原则》的通告（2020年第45号）

发布日期：20201130

为指导我国GnRH激动剂用于晚期前列腺癌的临床研发，提供可参考的技术标准，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《GnRH激动剂用于晚期前列腺癌临床试验设计指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

国家药品监督管理局药品审评中心
2020年11月26日

相关附件	
序号	附件名称
1	GnRH激动剂用于晚期前列腺癌临床试验设计指导原则.pdf

GnRH 激动剂用于晚期前列腺癌临床试验 设计指导原则

2020 年 11 月

目录

一、概述	3
二、整体考虑	4
（一）有效性评价指标	4
（二）药代和药效关系	4
（三）基于注册分类的考虑	5
三、临床试验设计	6
四、总结	9
五、参考文献	11

一、概述

前列腺癌是常见的泌尿系统肿瘤，在世界范围内发病率位居男性恶性肿瘤的第二位，死亡率位居第五位¹。中国前列腺癌的发病率低于西方国家，但近年来呈现上升的趋势。根据国家癌症中心的数据，2015年的发病率为10.23/10万，死亡率为4.36/10万，其中多数前列腺癌患者就诊时已处于晚期，预后较差，亟需有效的治疗手段²。

前列腺癌的疾病进程主要依赖于雄激素信号通路，雄激素去势治疗（Androgen Deprivation Therapy, ADT）是前列腺癌的标准治疗方法之一。GnRH（Gonadotropin-Releasing Hormone）激动剂是去势治疗的重要手段，在临床中广泛应用³。目前GnRH激动剂已有亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林等相继获得批准。随着前列腺癌长期给药的临床需求，企业相继研发了多种长效剂型，包括缓释微球、植入剂等，减少了给药次数，更便于临床的应用。国内有多家企业的同类产品处于临床研发中。

由于GnRH激动剂的作用机制独特，在前列腺癌适应症中的临床研究设计和有效性评价终点与其他药物有所不同，现有临床试验指导原则尚不能涵盖。本指导原则针对我国在研的GnRH激动剂晚期前列腺癌适应症的临床研究设计提出建议，供申请人和研究者参考。本技术指导原则不涵盖GnRH

抑制剂的临床研究设计。

应用本技术指导原则时，请同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关技术指导原则。

二、整体考虑

（一）有效性评价指标

前列腺癌是雄激素依赖性肿瘤，GnRH 激动剂的目标是抑制血清睾酮达到去势水平，进而延缓疾病进程，因此血清睾酮水平是该类产品有效性评价的直接的、可靠的替代指标，目前已广泛被各国药品监管机构采纳并用于多个产品的上市批准^{4,5}。

（二）药代和药效关系

在生理状态下，人体下丘脑释放 GnRH，刺激垂体前叶释放促黄体生成素（Luteinizing Hormone, LH）和卵泡刺激素（Follicle-Stimulating Hormone, FSH）。LH 进一步刺激睾丸中的精原细胞（Leydig cells）产生睾酮。GnRH 激动剂是化学合成的多肽，结构和生理状态的 GnRH 相似，但与受体的亲和力显著增加，并且不易被酶降解，如戈舍瑞林和受体的亲和力比生理的 GnRH 约高 100 倍。当高浓度的 GnRH 激

动剂长期持续给药时，将刺激 LH 的水平及睾酮水平急剧增加，导致垂体上受体数目下调和受体脱敏，从而降低 LH 的分泌及睾酮水平，达到生物化学去势的目的⁶。

由于 GnRH 激动剂特殊的作用机制，GnRH 受体下调/脱敏后低剂量 GnRH 激动剂即可维持去势的水平，药物浓度的波动不一定会导致睾酮水平的变化，因而药物的药代和药效（Pharmacokinetic and Pharmacodynamic, PK/PD）呈非线性关系。

（三）基于注册分类的考虑

1.创新药

积极鼓励申请人针对现有 GnRH 激动剂未能解决的临床问题开展研发。对于新的活性成份的产品，需按照创新药研发的一般要求完成系统的药学、临床前及临床研究。剂量探索阶段充分评估产品的 PK、PD 特征，确定产品的给药剂量及给药周期，有效性评价可采用 PD 指标。

2.改良型新药

对于活性成份和已上市产品相同的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径等进行优化，拟按照改良型新药申报的品种，和同类产品相比应体现出明确的临床优势。例如长效 GnRH 激动剂在保证疗效一致的前提下能够显著降低治疗频率，减少注射部位不良反应，改善患者的依从性。考虑给药的便捷性，减少肌肉注射潜在的神经损伤等不良反

应，鼓励采用皮下注射的给药途径。

改良型新药在早期研发阶段应充分评估各种变更对于 PK/PD 的影响，进而确定关键研究的剂量和给药周期。基于产品变更的特点可考虑采用单臂研究或随机对照研究，建议在关键研究开展前与技术审评机构进一步讨论。

3.仿制药

具有与原研药品相同的活性成份、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量，拟按照仿制药研发的产品，应和原研产品开展以 PK 为指标的 BE 研究。

三、临床试验设计

1.研究设计

由于 GnRH 激动剂在晚期前列腺癌中的有效性评价指标明确，即考察血清的睾酮水平达到去势的程度，可采用单臂研究设计。如果采用随机对照研究设计，可考虑与阳性药物对照，评估试验药物对比参照药的非劣效研究设计。

2.主要终点

血清睾酮的持续去势率是目前广泛接受的替代终点，定义为在研究治疗期间从第 28 天至研究周期末达到睾酮抑制至去势水平的累积概率。血清睾酮抑制到去势浓度一般定义为 $\leq 50\text{ng/dL}$ (1.735nmol/L)。推荐使用 Kaplan-Meier 法进行估算。临床研究终点评估应关注第 28 天、后续给药（非首次给药）以及给药期间的睾酮去势水平，考察首次给药能否

达到去势、以及后续给药、治疗期间去势水平的维持情况。

单臂研究设计中睾酮持续维持在去势水平的累积概率 95%置信区间的下限须 $\geq 90\%$ 。如采用随机对照研究设计，主要终点为睾酮持续维持在去势水平的累积概率差异的 95%置信区间的下限须 $\geq -10\%$ 。

3.次要终点:

显著去势率：临床研究中应提供显著去势率，即血清睾酮浓度 $\leq 20\text{ng/dL}$ （ 0.7 nmol/L ）的数据。

- “急-慢性（acute-on-chronic）”现象，建议所有的受试者在第 2~3 次给药的多个时间点（例如 1 小时、4 小时、第 3 天、第 7 天）采集标本，评估该现象发生的比例及持续时间。
- 描述对 PSA 的影响，包括 PSA 应答率、至 PSA 进展时间等。
- 评估对内分泌药效学指标的影响，如 LH 的水平。
- 建议收集基线期及临床研究过程中患者的影像资料及肿瘤大小的评估数据。

4.给药周期

对于一个月周期制剂，建议至少评估 3-4 次给药的有效性数据，对于更长时效的 GnRH 激动剂，至少收集 2 次给药周期的有效性数据。

5.PK 采样

临床研究中收集患者重复给药下的 PK 参数，如血浆峰浓度 ($C_{\max}$)、从时间 0 至给药间隔结束的浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t})、血药浓度达峰时间 ($T_{\max}$) 等指标，进一步评估产品的 PK 特征，暴露量与血清睾酮之间的关系。

6. 入组人群

建议筛选访视时血清睾酮 ≥ 150 ng/dL (1.50 ng/mL 或 5.2 nmol/L)。由于 GnRH 激动剂的作用机制，在首次给药早期由于 LH 及睾酮激增，患者会出现“肿瘤闪烁” (Tumor Flare) 多种症状，如肿瘤增大、骨痛、尿路梗阻等，而这些不良反应将难以在早期患者中出现。建议尽可能入组晚期前列腺癌受试者，以期待更全面的反应产品的安全性特征。同时根据临床试验给药周期时间，对既往接受 GnRH 激动剂的时间及末次给药时间予以限定。收集充分的患者的基线期数据，包括既往诊断、疾病状况及治疗情况等。

7. 睾酮检测

睾酮检测时间点应反映产品对下丘脑-垂体-性腺轴的持续抑制。首次给药的一个月内样本采集点应覆盖睾酮激增的过程及达到去势的时间点。建议第 2-3 次给药时增加采样点反映“急-慢性”给药周期的中间时间，并增加采样点反映去势的维持状况。

申办方应采用中心实验室进行评估，并建立可靠的睾酮检测方法，满足稳定、精确、特异性及敏感性的要求，保证

主要研究终点评价的稳健性。

8.合并治疗

在制定临床研究方案时，应充分评估合并治疗对于血清睾酮的影响，避免对主要终点造成影响。建议在临床试验方案中详细列出禁用药情况。临床研究中需全面收集合并用药的信息。例如雌激素、5- α 还原酶抑制剂、CYP17 抑制剂等多为禁止使用。为控制睾酮激增时可能导致的不良反应，一代抗雄激素如比卡鲁胺多在 GnRH α 给药后 28 天内使用。考虑比卡鲁胺可能会升高睾酮水平，在单臂研究中两药联合时应考虑给药时间，避免影响对主要终点睾酮水平及次要终点 PSA 等指标的评价。

9.安全性信息

临床研究过程中应尽可能收集全面的安全性信息，包括后续注射给药后 30 天内，重点关注该类药物已知的不良反应，如注射部位的反应（水肿、疼痛、红斑等）、心血管事件等，以及晚期患者可能出现的骨痛、脊髓压迫等。对于创新药和改良型新药，在临床研发阶段应考虑产品整体的安全性数据库，提供充分的药物暴露数据。

四、总结

本技术指导原则旨在阐述药品技术审评机构当前对 GnRH 激动剂用于晚期前列腺癌临床试验设计的考虑，不具有强制性的法律约束力。本技术指导原则不能涵盖 GnRH 激

动剂检测和评价的全部内容，鼓励研发从业者与药品审评专业技术机构及时沟通，持续完善本技术指导原则。

五、参考文献

1. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.
2. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析.中华肿瘤杂志.2019;41:19-28.
3. 前列腺癌诊疗规范（2018 年版）。国家卫生健康委员会。
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201812/b21802b199814ab7b1219b87de0cae51.shtml>
4. FDA. Advanced Prostate Cancer:Developing Gonadotropin Releasing Hormone Analogues Guidance for Industry.
<https://www.fda.gov/media/129027/download>
5. Clinical pharmacology and regulatory consequences of GnRH analogues in prostate cancer. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70:791-8.
6. Degarelix versus luteinizing hormone-releasing hormone agonists for the treatment of prostate cancer. Expert Opin Pharmacother. 2017;18:825-832.