

国家药监局药审中心关于发布《治疗卵巢癌新药临床研究技术指导原则（试行）》的通告（2023 年第 21 号）

发布日期：20230321

为鼓励新药研发，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《治疗卵巢癌新药临床研究技术指导原则（试行）》（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。

附件：治疗卵巢癌新药临床研究技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2023 年 3 月 20 日

附件

治疗卵巢癌新药临床研发技术指导原则 (试行)

目录

一、前言.....	3
二、背景.....	4
（一）卵巢癌治疗预测相关生物标志物.....	4
（二）卵巢癌诊疗现状.....	7
三、探索性临床试验.....	9
（一）人群选择.....	9
（二）生物标志物.....	10
（三）试验设计.....	10
（四）试验终点.....	11
四、确证性临床试验.....	12
（一）人群和对照的选择.....	12
（二）试验设计.....	13
（三）试验终点.....	14
（四）安全性评估.....	17
五、小结.....	17
参考文献.....	18

一、前言

卵巢癌（Ovarian Cancer, OC）年发病率居女性生殖系统肿瘤第3位，位于子宫颈癌和子宫体恶性肿瘤之后，呈逐年上升的趋势，而病死率位于女性生殖道恶性肿瘤之首，是严重威胁女性健康的恶性肿瘤。卵巢恶性肿瘤包括多种病理类型，其中最常见的是上皮性癌（包括浆液性癌、粘液性癌、透明细胞癌、子宫内膜样癌等），约占卵巢恶性肿瘤的80%，其次是恶性生殖细胞肿瘤和性索间质肿瘤，各约占10%和5%。输卵管癌和原发腹膜癌发病率低，其生物学行为与卵巢上皮性癌类似，诊治原则可参照卵巢上皮性癌诊疗指南^[1]。

除遗传因素外，大多数卵巢癌病因尚不明确，虽然可以通过阴道超声、盆腔检查及血清肿瘤标志物进行联合检查，但尚缺乏有效的早期筛查手段，且发病隐匿，早期症状不明显，因此70%的患者确诊时已处于晚期，5年生存率仅有40%^[2]。出现盆腔外转移后，5年生存率急剧下降，而且治疗后80%以上卵巢癌都会复发。因此，改善生存状态是卵巢癌最主要的治疗目标。在治疗卵巢癌新药研发中，总生存期（Overall Survival, OS）通常被推荐作为临床研究的主要终点，是临床获益的金标准。

随着基础研究深入到新药研发中，卵巢癌治疗也有与如乳腺癌易感基因（Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA）和同源重组修复（Homologous

Recombination Repair, HRR) 状态等生物标志物及其相关的治疗手段。抗血管生成靶向治疗、聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly-adenosine diphosphate ribose polymerase, PARP) 抑制剂等进展改变了卵巢癌的治疗模式, 从而大幅度提高了其生存率。随着卵巢癌患者OS的不断延长, 对新药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。

现有的指导原则尚不能涵盖和专门针对卵巢癌的临床试验设计的考虑, 本文旨在阐述当前卵巢癌新药临床试验一般性设计和审评考虑, 期望为抗肿瘤药物研发人员在卵巢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药物卵巢癌适应症注册的临床试验设计及其终点选择。本指导原则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E8、E9、E10和E17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技术指导原则》^[3]、《抗肿

瘤药物临床试验终点技术指导原则》^[4]和《抗肿瘤药物临床试验统计设计指导原则》^[5]等相关内容。

本指导原则所涉及的观点代表当前NMPA对卵巢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、背景

（一）卵巢癌治疗相关生物标志物

卵巢癌的风险因素包括年龄、生殖风险因素、肥胖、吸烟、生活方式、环境危险因素以及家族史和遗传风险因素。其中家族史及遗传因素与卵巢癌发生发展的病理生理及分子机制有着密不可分的关系。目前已知与卵巢癌相关的遗传易感基因约有 20 个，其中以 BRCA 突变较常见且影响最为显著。根据发生细胞的种类不同可分为胚系（亦称生殖系）突变和体细胞突变。前者指突变发生在精子或卵细胞中，会使个体所有体细胞均携带突变，且可通过常染色体遗传给后代；后者指突变发生在癌变的细胞中，不具有遗传特性。流行病学统计结果表明妇女一生中患卵巢癌的风险仅为 1%左右，而 BRCA1 和 BRCA2 胚系突变携带者在一生之中发生卵巢癌的累积风险高达 54%和 23%，是卵巢癌的高危人群。此外，相关的基因还包括林奇综合征相关基因（MLH1、MSH2、MSH6、PSM2、EPCAM）、ATM、BRIP1、PALB2、RAD51C、RAD51D 等^[6]。随着对

卵巢癌发病机制的深入研究和精准医学的发展，发现了越来越多与卵巢癌发病和治疗相关的基因及与其相关的生物标志物，并可以用来精准筛选靶向药物治疗获益人群，亦可在药物临床研发中用于受试人群选择。

1、乳腺癌易感基因（BRCA）

BRCA1 和 BRCA2 是重要的抑癌基因，其编码产物参与 DNA 损伤同源重组修复（HRR），该基因突变会导致同源重组修复缺陷（Homologous Recombination Repair Deficiency, HRD），使得基因组不稳定性显著增加，最终致癌。BRCA1/2 突变的患者大约占有卵巢癌患者的 20%（17%-28.6%）^[7-11]。

BRCA1/2 基因变异类型主要包括点突变、小片段插入/缺失和大片段重排。目前，BRCA 基因检测一般采用二代测序（Next-Generation Sequencing, NGS）技术。由于 BRCA1/2 基因序列较长，变异形式多样，变异位点分散遍布于 2 个基因的全长，并不是所有的 BRCA1/2 基因变异都会损伤蛋白质功能，因而变异解读是 BRCA1/2 检测中一个关键的环节，可进一步参考相关的指南和专家共识等。通常检出的致病性/可能致病性或有害/疑似有害的 BRCA 突变对于肿瘤的治疗与预后具有重要的临床意义^[12]。

2、同源重组修复缺陷（HRD）

同源重组修复（HRR）是 DNA 双链断裂的首选修复方式，HRD 通常指细胞水平上的 HRR 功能障碍状态，可由 HRR 相关

基因胚系突变或体细胞突变以及表观遗传失活等诸多因素导致，常存在于多种恶性肿瘤中。除 BRCA1/2 基因外，其他基因如 RAD51B/C/D、BRIP1、PALB2、NBN、ATM、CHK1/2、CDK12 等的突变也可能导致 HRD^[13]。约 41-50% 的卵巢癌患者存在 HRD^[14]。

HRD 检测多采用 NGS 方法，通常包括两个部分，BRCA1/2 突变状态及基因组不稳定性状态的评分（genomic instability score, GIS），或称 HRD 评分（HRD score）。HRD 相关基因组变异包括全基因组杂合性缺失（loss of heterozygosity, LOH）、端粒等位基因不平衡（telomeric allelic imbalance, TAI）和大片段迁移（large-scale state transition, LST），通常需要预先规定标准及评分的连续测定指标，采用结合的测定指标和相应评分来评估肿瘤细胞中累积的特异性基因组畸变程度。同时也有其他方式来评估基因组不稳定性状态，例如单一的杂合性缺失比例等。应采用经充分临床验证的检验方法和对应的临界值来确定 HRD 阳性状态。

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

微卫星（microsatellite, MS）是基因组中以少数几个核苷酸（多为 1-6 个）为单位串联重复的 DNA 序列，又称短串联重复。MSI 的发生是由于 DNA 错配修复（MMR）功能缺陷

所致，基因组呈现高突变表型，进而导致肿瘤发生风险增加。根据微卫星的不同状态可分为 3 类，即：微卫星高度不稳定性（Micro-Satellite High, MSI-H）、微卫星低度不稳定性（Micro-Satellite Low, MSI-L）和微卫星稳定（Micro-Satellite Stable, MSS）。可通过 PCR 或 NGS 方法对基因组 MSI 状态进行检测，也可通过 IHC 方法检测 MMR 蛋白缺失来反映 MSI 状态。需同时检测 4 个常见 MMR 蛋白（MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2）的表达，其中 ≥ 1 种表达缺失，判定为错配修复基因缺陷（dMMR）；全部阳性，则判定为错配修复基因完整（pMMR）。一般而言，dMMR 相当于 MSI-H 表型，pMMR 相当于 MSI-L/MSS 表型^[15]。MSI 状态和 MMR 蛋白表达是包括卵巢癌在内的泛瘤种免疫检查点抑制剂疗效的预测指标。卵巢癌 MSI-H/dMMR 的发生率为 1.37%左右^[16-17]。

4、其他

除上述常用生物标志物外，目前其他潜在的生物标志物在卵巢癌中的发生率低，临床意义及靶向治疗的反应性尚在评价中，如 NTRK 融合、PIK3CA 突变和肿瘤突变负荷（Tumor Mutational Burden, TMB）等。

（二）卵巢癌诊疗现状

手术和化疗是卵巢癌治疗的主要手段。早期卵巢癌（I 期、II 期）应实施全面分期手术，低危患者术后可观察，高危患者后续应进行含铂化疗 3-6 个周期。晚期卵巢癌

(III期、IV期) 目前标准的初始治疗方案为最大程度的肿瘤细胞减灭术以及随后的一线含铂方案化疗, 具体治疗模式包括: 初始肿瘤细胞减灭术 (Primary Cytoreductive Surgery, PCS) 加后续含铂化疗6-8 个周期, 或新辅助化疗 (Neoadjuvant Chemotherapy, NACT) 3-4个疗程加中间性肿瘤细胞减灭术 (Interval Cytoreductive Surgery, ICS) 以及后续含铂化疗3-4个周期。首选标准化疗方案是卡铂联合紫杉醇加或不加贝伐珠单抗, 与顺铂联合紫杉醇相比, 卡铂的毒性特征改善且疗效相当。其他可选含铂联合方案有: 多西他赛联合卡铂、多柔比星脂质体联合卡铂等。FIGO II-III期理想减瘤术后患者可考虑选择腹腔化疗。接受含铂化疗后获得缓解的部分患者可继续接受PARP抑制剂维持治疗, 此外化疗阶段联合贝伐珠单抗的, 化疗结束后可继续使用贝伐珠单抗。

虽然初期治疗效果满意, 但至少 70%的晚期患者会在 3 年内复发, 并最终会对化疗产生耐药性, 进而导致死亡。在用来预测后续化疗敏感性和患者预后的指标中, 最常用的是无铂间期 (platinum-free interval, PFI), 即末次含铂化疗结束时间到疾病出现进展之间的时间间隔。PFI 越长, 对后续含铂化疗的有效率越高, 反应持续时间越长。根据 PFI 将复发者分为两种情况: (1) 铂敏感复发 (Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer, PSOC): 无铂间期 ≥ 6 个月复发

者,其中无铂间期为 6-12 个月的定义为部分铂敏感,无铂间期>12 个月的定义为完全铂敏感;(2)铂耐药复发(Platinum Resistant Recurrent Ovarian Cancer, PROC):无铂间期<6 个月复发者,其中在含铂化疗期间或停化疗 4 周内进展者定义为铂难治。对于接受一线含铂化疗期间或 6 个月内复发者称为原发性铂难治或铂耐药,接受二线及以上含铂化疗期间或 6 个月内复发者称为继发性铂耐药。

不同类别的患者再次给予治疗的临床实践以及预后情况大不相同。铂敏感复发患者适合手术治疗者应该考虑是否进行二次肿瘤细胞减灭术(Secondary Cytoreductive Surgery, SCS),无论是否手术,此类患者通常再次接受铂类治疗的疗效尚可,尤其是 PFI>12 个月甚至 24 个月的患者,PFI 超过 24 个月的患者大约有 60%-70%可能会对再治疗的铂类有反应。铂敏感复发者再次接受含铂化疗后获得缓解的部分患者可接受 PARP 抑制剂维持治疗。而铂耐药复发的患者为卵巢癌患者的终末阶段,除了姑息性缓解症状手术外,一般不适合再次细胞减瘤术,主要的治疗手段为非铂类单药化疗,可联合或不联合贝伐珠单抗,缓解率通常较低(<20%),中位 PFS 为 3-4 个月,中位 OS 在 12-15 个月范围内,预后极差^[18]。

三、探索性临床试验

探索性临床试验在新药临床研发过程中起着十分重要

的作用，通过对卵巢癌肿瘤生物学特征和病理生理过程的深入研究，结合药物的作用机制以及临床前研究结果，选定适合的人群和最能体现新药作用特点的有效性研究终点进行探索性试验，一方面为后续的确证性临床试验设计和终点选择提供重要依据，另一方面也能通过探索性临床试验数据的有效性和安全性结果，决定加速临床试验或及时终止研发。

（一）人群选择

在早期肿瘤患者临床试验中，通常先探索药物的安全耐受性，随后进行相关适应症的初步有效性探索试验。

早期探索试验应在经过标准治疗后失败或尚无有效治疗手段的患者中开展。在卵巢癌患者中，通常铂难治和铂耐药复发的患者处于疾病的终末阶段，尚无有效的治疗手段，因此建议可考虑纳入此类患者开展最早期的临床探索性试验，以探索药物的安全耐受性、剂量的合理性及初步有效性等。

早期的探索性临床试验中通常不建议在首次铂敏感复发者中进行，因为即使是部分敏感复发患者再次接受含铂治疗仍有获益。但重复使用卡铂和/或顺铂后，考虑到患者发生可能危及生命的超敏反应的几率会增加，以及多线治疗后的其他累积毒性的发生率增加，最终不能耐受再次进行铂的治疗，因此可考虑将经过多线铂治疗后的患者纳入到早期探索性临床试验中，具体线数需根据药物的疗效、靶点作用机制、

毒性、临床实践等综合考量。

随后进行的初步有效性探索性试验中，由于铂耐药复发和铂敏感复发患者的临床实践以及预后不一样，因此建议将该两类患者分层分析以获得较充分的早期数据，为确证性临床试验提供依据。其中在既往大多数临床试验中观察到铂难治的患者预后最差，很多新药的疗效欠佳，甚至没有疗效，因此探索过程中可将铂难治的患者单独进行分析，以便找出最适合的人群。

入组人群应选择经病理组织学检查确诊的卵巢癌患者，应对患者的基线状态包括既往治疗情况、生物标志物状态等进行详细记录。如在获得相对充分的，较现有治疗疗效更好的结果后，可考虑在同一受试者人群中进入确证性临床试验，或者进一步在前一线继续进行探索性研究。鼓励对少见病理类型的卵巢恶性肿瘤患者积极开展探索性研究^[19]。

探索性临床试验需要合适的样本量为后期确证性临床试验提供依据，通常在开展确证性研究前，建议至少获得 50-60 例患者的有效性数据，当针对发生率较低的基因变异来筛选人群时，也建议应具备 20-30 例患者的有效性数据。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）生物标志物

随着靶向药物的精准治疗的发展，建议在早期探索阶段，

对于研究药物机制相关生物标志物在研究人群中的基本情况、与疗效的相关性以及可能的伴随诊断进行探索。在此基础上，为确证性临床试验中将生物标志物作为分层因素、用生物标志物筛选人群等设计提供更充分的依据。鼓励新药与体外伴随诊断试剂同步开发。具体可参考《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》^[20] 和《与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》^[21]。

（三）试验设计

早期探索性研究的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，通常采用单臂研究设计。在完成剂量递增研究后，建议根据需要选择 2-3 个剂量组进行扩展研究，以进一步综合评估药代动力学、药效动力学、有效性以及安全性数据，得到初步的 II 期试验推荐剂量(Recommended Phase II Dose, RP2D)。

完成早期探索性研究之后将对药物的有效性进一步探索，在此过程中对于单药，可采用单臂研究，并与同线同类人群的历史数据进行比较，建议可进一步设计 II 期对照研究以充分了解药物的有效性和潜在获益风险比。对于联合用药早期探索研究，建议考虑采用疗效析因设计，同期开展单药和联合用药的队列，为联合用药的合理性提供可靠的依据，

具体建议参考《抗肿瘤药联合治疗相关技术指导原则》^[22]。对于全新靶点、安全性风险不确定的药物，鼓励申请人进行II期对照研究，以探索获取更充分的生存相关有效性指标以及安全性数据，并为进入确证性试验提供依据。

鼓励在卵巢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和剂量选择，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。

（四）试验终点

探索性试验的目的通常为探索剂量、探索生物标志物及目标人群，为确证性试验积累有效性证据。探索阶段有效性终点通常采用 ORR、DOR、PFS 等替代终点，以了解药物的直接抗肿瘤活性，为确证性临床试验的终点选择和统计假设提供依据。建议探索性临床试验阶段关注 PFS 等生存相关终点，尤其是对于安全性风险较高或安全性风险尚不明确的品种，如 A+B 组合中两个药物均未上市，均处于临床研发的早期阶段，在药物总体暴露量有限的情况下，观察该组合与单药、标准治疗或研究者选择的治疗的 PFS 差异就很有必要，同时也有机会获得更多的安全性数据，为后期的研发提供更充分的依据。如果 PFS 时间较长，亦可观察 6 个月 PFS 率、12 个

月 PFS 率等。

四、确证性临床试验

在开展确证性临床试验前，应全面评估前期临床试验数据的充分性，以患者临床获益为最终目的来设计确证性临床试验。同时由于药物研发时间较长，而今临床实践变化较快，建议在开展确证性临床试验前充分考虑开展时的临床实践情况，并预见试验开展过程中可能发生的临床实践变化，以利于充分验证入组患者当前的临床获益。建议在试验开展前与监管机构进行充分的沟通交流。

（一）人群和对照的选择

通常基于探索性临床试验的基础上选择合适的人群进行确证性临床试验。同时应根据影响预后的主要因素对入组人群进行分层：对于一线初治患者来说，可选择肿瘤 FIGO 分期、组织病理类型、有无新辅助治疗、肿瘤细胞减灭术后残留病灶情况、生物标志物（如 BRCA 突变、HRD）等因素；对于复发患者来说，还要考虑既往治疗线数、既往治疗疗效、是否接受过贝伐珠单抗和/或 PARP 抑制剂治疗、PFI、是否接受二次肿瘤细胞减灭术及术后残留病灶情况等因素。如果存在具有预测作用的生物标志物，通常建议在筛选期内由中心实验室完成该生物标志物的检测，检测方法应在前期经过充分的验证。如果是维持治疗的临床试验，建议受试者入组时需收集末次治疗至开始试验药物的时间。

对照组建议选择标准治疗或者研究者选择的治疗：对于一线初治患者来说，含铂化疗是可接受的全身系统治疗的对照，接受含铂化疗后获得缓解的部分患者可继续接受 PARP 抑制剂和/或贝伐珠单抗维持治疗作为对照，个别情形（如腹腔内给药的研究药物）下腹腔化疗可被作为对照；对于复发患者来说，铂敏感患者接受含铂联合化疗作为对照，获得缓解的部分患者可继续接受 PARP 抑制剂维持治疗，铂耐药患者接受由研究者选择的单药化疗加或不加贝伐珠单抗作为对照；最佳支持治疗（best supportive care, BSC）可以作为既往接受超过多线如四线治疗或无标准治疗患者的对照。原发性铂难治患者可单独开展研究，或者在入组时进行分层处理。如果在已获批的药物治疗中通过生物标志物分层显示部分亚组人群疗效甚微，可接受入组此部分患者的临床试验中对照组选择原有的标准治疗。由于临床实践一直在变化，对于开展确证性临床试验后卵巢癌前线可能获批的药物，申请人应考虑目标人群的变化，建议在方案设计时同时收集相关数据，或者作为分层因素，以便于上市申请时可基于当下临床实践进行疗效评价。

（二）试验设计

随机对照试验（Randomized Controlled Trial, 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者非劣效设计。通常情况下，

新药研发中仅接受优效设计，只有当新药作用机制明确且疗效确切，与标准治疗相比具有非常明确的安全性优势（如降低心脏毒性）或者在治疗依从性方面有更好的优势（如静脉滴注改皮下注射）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并确定非劣效界值。当为安慰剂联合 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。

单臂试验（Single Arm Trial, SAT）由于自身固有的缺陷，使得对研究结果的评估存在较大的产生偏倚的风险，仅有在特定情况下才可以用作附条件批准的关键研究，具体适用情形建议参考《单臂试验设计用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》^[23]。需注意由于当前部分靶点已基于单臂研究获批抗肿瘤适应症，其中涉及到卵巢癌时，如有必要，建议在单臂试验设计时收集涉及该靶点的信息情况，以利于更进一步评价疗效指标如 ORR 等。

（三）试验终点

1、总生存期（OS）

OS 是反映抗肿瘤药物临床获益的金标准，通常作为 RCT 的主要终点之一。

对于铂耐药复发患者通常预示预后极差，常见的可选的治疗方案包括单药应用紫杉醇周疗、多柔比星脂质体或拓扑替康等，可联合或不联合贝伐珠单抗，中位 OS 约为 12 个月，

因此在铂耐药复发患者的 RCT 中 OS 是目前接受的注册研究的主要终点。如果 PFS 获益显著，可以考虑 PFS 作为注册研究的主要终点，同时以 OS 作为关键次要终点。

2、无进展生存期 (Progression Free Survival, PFS)

对于尚处在相对早期的铂敏感复发患者或一线初治的患者而言，随着治疗手段的丰富，OS 获得不断延长，并且受后续治疗的影响增加，从而增加研发的时间以及评价的难度，因此采用 OS 作为主要终点存在一定挑战。如果已证实 PFS 与 OS 有很好的相关性，在此基础上，通常可以接受 PFS 作为替代终点。目前 PFS 在铂敏感复发或一线初治卵巢癌确证性试验通常作为主要终点，此时 OS 需作为关键次要终点或重要的次要终点，具体设计需结合靶点特征、机制、所选人群以及既往探索性研究等综合考量。维持治疗的临床试验可以接受 PFS 作为主要终点，OS、PFS2（定义为从随机至第二次疾病进展或死亡的时间）和患者报告结局（Patient Reported Outcomes, PROs）是重要的次要终点。

卵巢癌评估 PFS 通常采用常规的 RECIST 标准评估进展或死亡，由于影像学评估具有一定的主观性，总体原则建议参考《抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术指导原则》

[24]。

3、客观缓解率 (Objective Response Rate, ORR) 和缓解持续时间 (Duration of Response, DOR)

如果试验药物治疗显示出了突破性的 ORR 和持久的 DOR, 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) 评价的经确认的 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, 具体可参考《单臂临床试验设计用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》^[23]。此时需注意应纳入经过充分治疗后发生疾病进展并且无有效治疗手段的人群, 因为此类患者能真正反映药物的有效性, 而未经充分治疗的患者会在有效性上产生一定的偏倚。

4、关于糖类抗原-125 (Carbonhydrate Antigen-125, CA-125)

CA-125 是免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 类糖蛋白, 广泛存在于卵巢上皮性肿瘤和各种苗勒管起源的正常或病理组织上皮中, CA-125 检测联合阴道超声有利于高可疑性卵巢癌患者的早期诊断, 被广泛应用于卵巢癌的临床诊断中, 是卵巢上皮性癌 (Epithelial Ovarian Cancer, EOC) 尤其是卵巢浆液性癌的首选标志物。CA-125 在监测肿瘤进展和判断预后方面均有重要作用, 被认为是监测卵巢癌最敏感最重要的生物标志物之一。

试验设计中需关注根据 CA-125 的升高判定进展的情况。既往由于成像方法如造影计算机断层扫描 (CT) 在检测疾病进展方面相对不敏感, 因此会将治疗后 CA-125 水平的进行

性升高视为疾病复发或进展的证据，单纯根据 CA-125 做出治疗决策成为患者和医生的标准实践，并形成了妇科肿瘤研究组织（The Gynaecologic Cancer Intergroup, GCIIG）标准：对于一线治疗后的患者，基于以下血清 CA-125 的渐进性连续升高的标准来界定肿瘤进展或复发：

（1）CA-125 治疗前升高且 CA-125 正常化的患者必须至少相隔一周两次显示 CA-125 大于或等于正常上限的两倍；或

（2）CA-125 治疗前升高（从未恢复正常）的患者必须在间隔至少一周的两个时间点显示 CA-125 大于或等于最低点两倍；或

（3）CA-125 治疗前在正常范围内的患者必须至少相隔一周两次显示 CA-125 大于或等于正常上限的两倍。

后续有研究表明^[25]，基于 CA-125 的无症状生化复发进行早期治疗在延长生存方面未显示获益，早期开始二线治疗对健康相关患者报告结局（PROs）有实际损害。此外，当治疗推迟到临床或症状性复发合并 CA-125 上升时，患者维持良好的全球健康评分状态的时间延长了 2 个月。因此，NCCN 指南等对于 CA-125 水平升高的管理中均提出对于仅基于 CA-125 的无症状复发（即生化复发）不建议立即治疗，建议延迟治疗（即观察）直至出现临床症状。

基于此，如主要疗效终点为 PFS 时，考虑到在开展临床

试验时 CA-125 升高后出现临床症状的判定存在一定的主观性，同时考虑到独立评审委员会通常无法获得该指标和临床症状资料，因此认为基于 GCIG 标准的 CA-125 升高不可作为疾病进展的判定标准。基于 GCIG 标准的 CA-125 升高合并临床症状的疾病进展可以作为次要非关键终点或者探索性终点。如果拟基于 GCIG 标准合并临床症状判定的疾病进展作为研究主要终点，建议在开展关键临床试验前与监管机构进行充分的沟通交流。

通常在随机对照关键试验中入选经过前线治疗后疾病进展的患者时，基于 GCIG 标准合并临床症状的患者可作为疾病进展的判定标准。但在 SAT 作为确证性临床试验时，在入选疾病进展的标准中不建议纳入 GCIG 标准合并临床症状的患者，建议纳入根据 RECIST 标准有可测量病灶的患者。

（四）安全性评估

对于临床试验中出现的任何临床不良事件和实验室检查结果的异常均需详细记录，包括发生和结束日期、严重程度和转归。可参照美国卫生及公共服务部、国立卫生研究院、国家癌症研究所颁布的常见不良事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）中相关内容进行严重程度分级评价，并采用 MedDRA 术语进行编码和分类。通过药物暴露与不良事件发生的时间关联性等因素来评估单个不良事件与药物的相关性。

除应进行常规安全性项目的观察，应结合试验药物作用机制、给药途径、体内代谢情况、非临床安全性信息和同类药物已知安全性信息和潜在风险等，设置特殊针对性安全性观察项目。对于生物制剂，应采用经过验证的方法评估药物的免疫原性反应，并分析免疫原性反应对药物药代动力学、药效动力学、疗效和安全性的影响，具体可参考《药物免疫原性研究技术指导原则》^[26]。

建议根据临床试验风险情况，制定详细的风险管理措施并严格执行，可考虑建立独立的数据监查委员会（Independent Data Monitoring Committee, IDMC）以审查临床试验期间报告的安全性事件。

五、小结

卵巢癌是抗肿瘤药物的研发热点，伴随着新药研发，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肿瘤治疗的核心目标，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。本指导原则将基于卵巢癌的临床实践适时进行更新。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委发布《卵巢癌诊疗指南》(2022年版)
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>
- [2] Jiang X, Tang H, Chen T. Epidemiology of gynecologic cancers in China. J Gynecol Oncol. 2018 Jan; 29(1): e7.
- [3] 国家药监局药审中心发布《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》
<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1>
- [4] 国家药监局药审中心发布《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》
<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa>
- [5] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则(试行)》的通告(2020年第61号)
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8>
- [6] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会。卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)。中国癌症杂志。2021; 31(6): 490-500。

- [7] Chay WY, McCluggage WG, Lee CH, et al. Outcomes of incidental fallopian tube high-grade serous carcinoma and serous tubal intraepithelial carcinoma in women at low risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26 (3): 431–436.
- [8] Shi T, Wang P, Xie C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from China: ethnic-related mutations in BRCA1 associated with an increased risk of ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2017; 140 (9): 2051–2059.
- [9] Choi MC, Bae JS, Jung SG, et al. Prevalence of germline BRCA mutations among women with carcinoma of the peritoneum or fallopian tube. *J. Gynecol Oncol*. 2018; 29 (4): e43.
- [10] Wu X, Wu L, Kong B, et al. The first nationwide multicenter prevalence study of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Chinese ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27 (8): 1650–1657.
- [11] Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral

Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation

Carriers. JAMA. 2017; 317 (23): 2402–2416.

[12] 中华医学会病理学分会，国家病理质控中心。

BRCA1/2 数据解读中国专家共识（2021 版）。中华病理学杂志。2021； 50（06）： 565–571。

[13] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会遗传性肿瘤标志物协作组，中华医学会病理学分会分子病理学组。同源重组修复缺陷临床检测与应用专家共识（2021 版）。中国癌症防治杂志。2021； 13（4）： 329–338。

[14] Frey MK, Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. Gynecol Oncol Res Pract. 2017; 4: 4.

[15] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会，中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组，中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会遗产专委会。结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识。实用肿瘤杂志。2019； 34（5）： 381–389。

[16] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. Science. 2017, 357 (6349): 409–413.

- [17] Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. JCO Precis Oncol. 2017; doi:10.1200/P0.17.00073.
- [18] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines: Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer. http://www.nccn.org/guidelines_1
- [19] Vergote I, Gonzalez-Martin A, Lorusso D, et al. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup. Lancet Oncol. 2022; 23(8): e374–e384.
- [20] 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》的通告（2021年第53号）
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>.
- [21] 国家药监局器审中心发布《与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》（2022年第28号）
<https://www.cmde.org.cn//flfg/zdyz/zdyzwbk/20220711>

100756101.html

[22] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》的通告（2020 年第 55 号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e486210418ae46e01cebe7f05067f86c>.

[23] 国家药监局药审中心关于公开征求《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》意见的通知

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81bf3b56b627d7037ac849d0061e583c>

[24] 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》的通告（2021 年第 1 号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60>.

[25] Rustin G, van der Burg M, Griffin C, et al.
Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. Lancet 2011; 377: 380–381.

[26] 国家药监局药审中心关于发布《药物免疫原性研究技术指导原则》的通告（2021 年第 25 号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a0908879d6c54c7318f0881611b51122>.