

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

**治疗子宫内膜癌新药**

**临床研究技术指导原则**

**(征求意见稿)**

22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46

## 目录

一、前言.....	3
二、背景.....	4
(一) 子宫内膜癌治疗预测相关生物标志物.....	4
(二) 子宫内膜癌诊疗现状.....	7
三、探索性临床试验.....	8
(一) 人群选择.....	8
(二) 生物标志物.....	9
(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.....	13
(四) 安全性评估.....	16
五、小结.....	16
参考文献.....	17

47

48

## 49 一、前言

50 子宫内膜癌（Endometrial Cancer, EC）是发生于子宫内膜的上  
51 皮性恶性肿瘤，又称子宫体癌，是女性生殖道三大常见恶性肿瘤之一。  
52 其发病率、患病率和死亡率正在逐年上升，且有年轻化发展的趋势，  
53 这可能与内源性和外源性雌激素的暴露增加以及肥胖症、糖尿病和预  
54 期寿命延长等风险因素有关。在西方国家，子宫内膜癌已位居女性生  
55 殖系统恶性肿瘤发病率首位。在我国，子宫内膜癌居女性生殖系统恶  
56 性肿瘤的第二位，约占妇科恶性肿瘤的 20%-30%<sup>[1]</sup>。

57 子宫内膜癌多发生于围绝经期及绝经后妇女，发病高峰为 50-54  
58 岁。这一疾病常表现出子宫异常出血的症状，因此大约四分之三的子  
59 宫内膜癌病例在早期阶段（FIGO I 或 II 期）确诊，这些患者的预后  
60 良好，5 年 OS 率为 74%至 91%。其余病例在 FIGO III 或 IV 期确诊，  
61 这些晚期子宫内膜癌患者的预后要差得多，5 年生存率仅为 17%。因  
62 此，改善生存状态是晚期子宫内膜癌最主要的治疗目标。在治疗子宫  
63 内膜癌新药研发中，总生存期（Overall Survival, OS）通常推荐作  
64 为临床研究的主要终点，是临床获益的金标准。

65 随着基础研究深入到新药研发中，子宫内膜癌的治疗也出现了  
66 与错配修复（mismatch repair, MMR）状态、HER2表达等生物标志  
67 物相关的治疗手段。抗血管生成靶向治疗、免疫检查点抑制剂等进  
68 展改变了子宫内膜癌的治疗模式，从而大幅度提高了其生存率。随  
69 着子宫内膜癌患者 OS 的不断延长，对新药临床试验设计和终点选择  
70 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  
71 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

72 新终点的试验设计。

73 现有的指导原则尚不能涵盖和专门针对子宫内膜癌的临床试验  
74 设计的考虑，本文旨在阐述当前子宫内膜癌新药临床试验一般性设  
75 计和审评考虑，期望为抗肿瘤药物研发人员在子宫内膜癌临床试验  
76 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。

77 本指导原则适用于支持药物子宫内膜癌适应症注册的临床试验  
78 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  
79 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  
80 求国际协调会议（International Conference for  
81 Harmonization, ICH）所发布的E8、E9、E10和E17等指导原则，以  
82 及国家药品监督管理局（National Medical Products  
83 Administration, NMPA）已发布的《抗肿瘤药物临床试验技术指导  
84 原则》<sup>[2]</sup>、《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》<sup>[3]</sup>和《抗肿瘤  
85 药物临床试验统计设计指导原则》<sup>[4]</sup>等相关内容。

86 本指导原则所涉及的观点代表当前NMPA对子宫内膜癌临床试验  
87 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  
88 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  
89 与NMPA的审评部门沟通和交流。

## 90 二、背景

### 91 （一）子宫内膜癌的分型及预后情况

92 传统意义上，根据发病机制和生物学行为特点将子宫内膜癌分为  
93 雌激素依赖型（I型）和非雌激素依赖型（II型）<sup>[5]</sup>。I型子宫内膜  
94 癌大部分病理类型为子宫内膜样腺癌，少部分为粘液腺癌，占有子  
95 宫内膜癌的70%-80%，通常病理分级为高分化或中分化。I型子宫内  
96 膜癌对雌激素敏感，激素受体表达常呈阳性，与肥胖、代谢综合征、

97 高脂血症、糖尿病和多囊卵巢综合征等疾病导致高雌激素状态引起的  
98 子宫内膜增生有关，临床上多见于绝经期和绝经前妇女，预后较好。  
99 II 型子宫内膜癌发生在无明显肥胖、无高雌激素状态的女性，多见于  
100 绝经后妇女，激素受体表达呈阴性。II 型子宫内膜癌病理类型包括浆  
101 液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤、未分化/去分化癌等，通常病理分级  
102 为低分化，预后较差，其中浆液性癌死亡率占到了所有子宫内膜癌的  
103 40%。

104 上述传统的 Bokhman 二分类方法虽然应用广泛，但过于简单，对  
105 患者复发风险分层不够精准，不能完全体现子宫内膜癌真实的生物学  
106 特性，对临床决策后续治疗存在很大的局限性。2013 年肿瘤基因图谱  
107 计划 (The Tumor Genome Atlas, TCGA) 通过全基因组测序，提出将  
108 子宫内膜癌分为 4 种分子亚型<sup>[6]</sup>，且该分子分类具有预后意义。后续  
109 研究利用免疫组化方法部分替代基因测序，将这一分型简化为  
110 ProMisE 分型<sup>[7]</sup>和 Trans-PORTEC 分型<sup>[8]</sup>，大致与 TCGA 分型相对应。  
111 在最新的 WHO 女性生殖器官肿瘤分类 (2020, 第 5 版)，推荐对子宫  
112 内膜癌进行分子分型，并且规范化分子分型的命名规则。

### 113 1、POLE 超突变型

114 POLE 超突变型均伴有 DNA 聚合酶  $\epsilon$  (polymerase epsilon, POLE)  
115 核酸外切酶结构域的突变，以体细胞极高的突变率为特征，其 TMB 常  
116 常大于 100/Mb。其在 4 种分子分型中约占 7%。常见且已确认致病能  
117 力的热点突变包括 P286R、V411L、S297F、A456P 和 S459F，以及一些  
118 位于核酸外切酶区域的非热点突变。大多数 POLE 超突变型子宫内膜  
119 癌是子宫内膜样腺癌，病理分级多为高级别。POLE 超突变型肿瘤预后  
120 良好，推测是因为产生新的抗原引发强大的抗肿瘤免疫应答。

### 121 2、MSI-H/dMMR 型

122 微卫星(microsatellite, MS)是基因组中以少数几个核苷酸(多  
123 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  
124 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  
125 型, 进而导致肿瘤发生风险增加。MSI 根据程度可分为 3 类, 即: 微  
126 卫星高度不稳定性(Micro-Satellite High, MSI-H)、微卫星低度不  
127 稳定性(Micro-Satellite Low, MSI-L)和微卫星稳定(Micro-  
128 Satellite Stable, MSS)。可通过 PCR 或 NGS 方法对基因组 MSI 状态  
129 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  
130 同时检测 4 个常见 MMR 蛋白(MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2)的表达, 其  
131 中 $\geq 1$ 种表达缺失, 判定为错配修复基因缺陷(dMMR); 全部阳性, 则  
132 判定为错配修复基因完整(pMMR)。一般而言, dMMR 相当于 MSI-H 表  
133 型, pMMR 相当于 MSI-L/MSS 表型<sup>[9]</sup>。MSI-H/dMMR 型子宫内膜癌约占  
134 28%, 多为子宫内膜样腺癌, 但也可以是高风险的病理类型。此类型  
135 肿瘤与 Lynch 综合征密切相关, 后者是一种伴有错配修复(如 MSH1/2、  
136 MSH6、PMS2 和 EPCAM)突变的常染色体显性遗传疾病, 患者发生直肠  
137 癌、子宫内膜癌、卵巢癌和胃癌等的风险增加。错配修复基因缺陷引  
138 起的大量体细胞突变可以编码出非己免疫性抗原, 因此免疫治疗对此  
139 类型肿瘤的效果较好。

### 140 3、高拷贝数型/p53 突变型

141 高拷贝数型子宫内膜癌主要表现为低突变负荷和 TP53 基因突变,  
142 约占 26%, 主要由大部分浆液性子宫内膜癌、子宫癌肉瘤以及一部分  
143 子宫内膜样腺癌组成, 其中子宫内膜样腺癌主要为低分化。此型预后  
144 是 4 种分子亚型中最差的。

### 145 4、低拷贝数型/无特异性分子型(NSMP)

146 低拷贝数型子宫内膜癌约占 39%, 主要对应的是 I 型子宫内膜癌,

147 几乎都是子宫内膜样腺癌，雌激素受体（ER）和孕激素受体（PR）的  
148 表达是其标志性特征，预后较 MSI-H/dMMR 型子宫内膜癌稍好。该型  
149 主要由微卫星稳定（MSS）子宫内膜癌构成，突变率相对低，少有拷  
150 贝数变异。Trans-PORETEC 分型将这一亚组称为无特异性分子型（no  
151 specific molecular profile, NSMP），因为它们是 p53 野生型、POLE  
152 野生型和 MMR 完整型（pMMR）。

153 除了上述分子分型，还有其他生物标志物在子宫内膜癌中发挥不  
154 同的作用，如 PI3K/AKT/mTOR 通路、CTNNB1 突变、程序性死亡配体-  
155 1（PD-L1）、肿瘤突变负荷（TMB）、同源重组修复缺陷（HRD），以及人  
156 表面生长因子受体 2（HER2）、叶酸受体  $\alpha$ （FR  $\alpha$ ）、滋养层细胞表面  
157 抗原 2（Trop2）等。进一步探索参与子宫内膜癌肿瘤发生发展的分子  
158 特征，对于确定潜在的药物靶点，开发针对子宫内膜癌患者的分  
159 子靶向治疗药物具有重要意义<sup>[10]</sup>。

## 160 （二）晚期子宫内膜癌诊疗现状

161 目前子宫内膜癌的治疗主要是结合 FIGO 分期及分子分型来制定，  
162 以手术治疗为主，辅以放疗、化疗、免疫检查点抑制剂为主的全身性  
163 治疗和激素等综合治疗。除不能耐受手术或晚期无法手术的患者外，  
164 所有子宫内膜癌患者都应进行全面的分期手术<sup>[11]</sup>。

165 经过初始治疗后，大多数复发发生在治疗后 3 年内。局限于阴道  
166 或盆腔的复发经过治疗后仍有较好的效果。孤立的阴道复发经放疗后  
167 5 年生存率达 50%~70%。超出阴道或盆腔淋巴结复发则预后较差。对  
168 于局部孤立的复发，可以行手术切除或局部放疗后，考虑加用全身治  
169 疗；如果为远处播散性转移，则行全身性治疗和/或姑息性放疗。

170 目前全身性化疗常用一线方案是卡铂联合紫杉醇（首选），ORR 为  
171 50%-60%，中位 PFS 为 1 年，中位 OS 略高于 3 年；如患者对紫杉醇禁

172 忌,则可选择卡铂联合多西他赛,异环磷酰胺/紫杉醇(用于癌肉瘤),  
173 卡铂/紫杉醇/曲妥珠单抗(HER-2 阳性浆液性腺癌)。二线及以上治疗  
174 可以考虑单药化疗或生物标志物导向的全身治疗。单药化疗可考虑顺  
175 铂、多柔比星、多柔比星脂质体、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、拓泊替康、  
176 贝伐珠单抗、多西他赛、异环磷酰胺(用于癌肉瘤)等, ORR 往往不  
177 超过 20%。如患者为 MSI-H/dMMR 肿瘤,则行免疫检查点抑制剂单药  
178 治疗, ORR 可达 50%以上。如患者为 pMMR 肿瘤,则可使用免疫检查点  
179 抑制剂联合小分子血管生成抑制剂, ORR 可达 38%。

180 近年来免疫治疗联合卡铂紫杉醇在国内外指南中推荐成为子宫  
181 内膜癌患者一线标准治疗;两个大型前瞻性 3 期临床研究结果显示,  
182 在复发或转移晚期子宫内膜癌患者人群中,与单独化疗相比,免疫检  
183 查点抑制剂联合化疗提高了客观缓解率,延长无进展生存期,其治疗  
184 效应在 dMMR 人群中更加显著。另外,许多免疫治疗药物也进一步在  
185 辅助治疗阶段探索疗效,包括单药或联合靶向药物或联合放疗等。

### 186 三、探索性临床试验设计

187 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  
188 过对子宫内膜癌生物学特征和病理生理过程的深入研究,结合药物的  
189 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  
190 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  
191 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  
192 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。

#### 193 (一) 人群选择

194 在肿瘤患者早期临床试验中,通常先探索药物的安全耐受性,随  
195 后进行相关适应症的初步有效性探索试验。

196 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

197 患者中开展。受试者的参与临床研究的预期获益至少应不低于目前的  
198 标准治疗。随着靶向药物的发展，已经有越来越多的药物已获批或即  
199 将获批用于子宫内膜癌的二线治疗，比如免疫检查点抑制剂，在中国  
200 已附条件获批用于 MSI-H 的二线治疗，在美国，已获批联合小分子酪  
201 氨酸激酶抑制剂用于非 MSI-H 的二线治疗。尽管中国和国外的临床实  
202 践不同，但关于免疫检查点抑制剂的临床研发情况存在相似的情况，  
203 免疫检查点抑制剂在中国的临床实践可能会在不久的将来发生类似  
204 的变化。因此，现阶段而言，对于早期探索，可以尽量入组既往经过  
205 标准化疗以及免疫检查点抑制剂治疗失败的患者，以期获得的数据在  
206 开展关键研究时作为明确目标适应症人群提供依据。

207 随后进行的初步有效性探索性试验中，可继续选择上述人群进行  
208 扩展试验。待获得较充分的数据后进行再次评估，如果在该类人群中的  
209 获益风险比可能为正向时，可考虑在同一线受试者人群中开展确证  
210 性临床试验，或者进一步在前一线人群继续进行探索性研究。如果研  
211 发药物的作用机制与致病机制相匹配时，并且在该类人群具有突破性  
212 疗效时，可考虑加快推进前一线患者的临床试验，鼓励申请人就已获  
213 得的研究结果与监管部门沟通，讨论加快上市注册程序申请的可能。

214 基于分子分型和基于病理分型的临床试验设计同样重要，鼓励对  
215 少见病理类型或者预后较差的 p53 突变亚型的子宫内膜癌患者积极  
216 开展探索性临床试验。

217 探索性临床试验需要合适的样本量为后期关键临床试验提供依  
218 据，通常在开展关键临床研究前，建议在药物目标剂量水平，至少获  
219 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  
220 人群时，也建议应具备至少 20-30 例患者的有效性数据。鼓励申请人在  
221 在开展关键研究前，就已获得的研究结果与监管部门沟通。

## 222 （二）生物标志物

223 由于子宫内膜癌的分子分型具有较明确的预后意义，建议在探索  
224 性临床试验中，同时探索分子亚型的有效性，以期是关键研究提供较  
225 充分的依据。

226 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  
227 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  
228 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  
229 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  
230 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  
231 物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》<sup>[12]</sup>和《与抗  
232 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》  
233 <sup>[13]</sup>。

## 234 （三）试验设计

235 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  
236 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  
237 单臂研究设计。建议在完成剂量递增研究后，根据需要选择 2-3 个剂  
238 量组进行扩展研究，尤其是全新靶点、新技术、安全性风险较高或者  
239 未知的药物，以进一步综合药代动力学、药效动力学、有效性以及安  
240 全性数据得到初步的 II 期试验推荐剂量（Recommended Phase II  
241 Dose, RP2D）。鼓励申请人早期进行充分的剂量探索，为进入确证性  
242 试验提供依据。

243 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  
244 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  
245 比较。

246 如果所研究的人群的历史背景数据不详，如某个分子类型人群或

247 者生物标志物人群等，尤其是后期拟通过单臂关键研究提出注册申请  
248 的品种，建议后期探索设计为 II 期对照研究以充分了解药物的有效  
249 性和潜在获益风险比。

250 对于联合用药早期探索研究，首先应开展安全耐受性试验。探索  
251 过程中，需关注联合用药疗效析因设计，同期开展单药和联合用药的  
252 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  
253 药联合治疗相关技术指导原则》<sup>[14]</sup>。

254 鼓励在探索性试验中采用创新的试验设计，如采用适应性设计优  
255 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，  
256 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  
257 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  
258 有效药物并尽早终止无效或治疗效果不理想的药物。

#### 259 （四）试验终点

260 探索性研究的目的通常为探索剂量、探索目标人群、探索潜在生  
261 物标志物等，为确证性试验积累有效性证据。探索性研究阶段有效性  
262 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  
263 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  
264 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  
265 高或安全性风险尚不明确的品种或联合用药，如 A+B 组合中两个药物  
266 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  
267 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  
268 非常必要，与此同时关注其安全性终点指标，并设置足够的随访时间，  
269 以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  
270 时间较长，亦可观察 6 个月 PFS 率、12 个月 PFS 率等。

271 若选择进行新辅助、辅助阶段临床研究，亦可选择 pCR 率、MPR

272 率、DFS、EFS 等作为研究终点，但对于探索性研究，DFS、EFS 这种  
273 生存相关的指标往往需要很长的随访时间，因此对于探索性研究建议  
274 使用替代终点。建议在 II 期临床试验中基于主要终点的历史数据和  
275 预期疗效计算样本量。

#### 276 四、确证性临床试验

277 确证性临床试验是为了进一步确证探索性临床试验所得到有关  
278 研究药物有效和安全的初步证据，其目的在于为新药获得上市许可提  
279 供足够的证据。确证性临床试验还需要为完善药物说明书提供重要的  
280 临床信息。在确证性临床试验同时可进行群体药代动力学研究、药物  
281 基因组学研究等。

282 在开展关键性临床试验前，应全面评估前期临床试验数据的充分  
283 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  
284 物研发时间较长，而今临床实践变化较快，建议在开展关键性临床试  
285 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  
286 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  
287 在试验开展前与监管机构进行充分的沟通交流。

##### 288 （一）人群和对照的选择

289 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  
290 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：如  
291 肿瘤 FIGO 分期、分子分型、组织病理类型、手术情况、术后辅助治  
292 疗情况、既往治疗线数、既往治疗疗效、既往用药情况、远处转移情  
293 况等。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  
294 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  
295 验证。

296 在开展确证性随机对照研究时，对照组需选择各线人群的标准治

297 疗，无标准治疗时以研究者选择的治疗为准，若选择安慰剂对照，也  
298 应同时联合最佳支持治疗（Best support care, BSC）以保障患者的  
299 利益。由于临床实践一直在变化，对于开展确证性临床试验后子宫内  
300 膜癌前线可能获批的药物，申请人应考虑目标人群的变化，或者在临  
301 床试验过程中应及时调整研究方案，建议在方案设计时同时收集相关  
302 数据，或者作为分层因素，以便于上市申请时可基于变化后的临床实  
303 践进行疗效评价。

## 304 （二）试验设计

305 随机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT）是确证药  
306 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  
307 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，  
308 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  
309 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  
310 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  
311 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  
312 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  
313 效设计。

314 单臂试验（single arm trial, SAT）由于自身固有的缺陷，使  
315 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  
316 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  
317 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》<sup>[15]</sup>。

318 需注意，现有较多的治疗相关的基因或生物标志物分型，由于子  
319 宫内膜癌中分子分型较明确，且与预后相关，如计划开展生物标志物  
320 相关的子宫内膜癌的患者关键性试验时，需要充分的分析并说明与  
321 已知的常见的分子分型的相关性。由于分子分型的不同可能存在不同

322 的标准治疗，因此需关注对照组应选择该分型的最佳治疗。

### 323 （三）试验终点

#### 324 1、主要终点

325 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  
326 终点之一。

327 对于后线晚期子宫内膜癌患者，目前的研究显示中位 OS 有限，  
328 PFS 较短，同时 ORR 低，总体预后较差，因此在 RCT 中 OS 是目前接  
329 受的注册研究的主要终点，通常 HR 应低于 0.8 且具有临床意义。但  
330 是对于一线晚期子宫内膜癌患者，随着治疗手段的丰富，OS 不断延  
331 长，并且受后续治疗的影响增加，从而增加了研发的时间以及评价的  
332 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  
333 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。

334 目前 PFS 可作为替代终点，被接受作为一线晚期子宫内膜癌确证性研  
335 究的主要终点，但 PFS 的改善应具有临床意义，同时仍需要观察到 OS  
336 的获益趋势，此时 OS 可作为关键次要终点。对于一线后维持治疗的  
337 确证性研究，主要终点可选择 PFS 作为主要终点。同时鼓励申请人探  
338 索新的替代终点，建立与生存时间的相关性，并与监管部门进行沟通。

339 PFS 通常采用常规的 RECIST 标准评估进展或死亡，由于影像学  
340 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  
341 评估程序标准技术指导原则》<sup>[16]</sup>。

342 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  
343 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  
344 （Independent review committee, IRC）评价的经确认的 ORR 作为  
345 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，  
346 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

347 技术指导原则》<sup>[15]</sup>。此时需注意应纳入经过充分治疗后发生疾病进展  
348 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，  
349 而未经充分治疗的患者会在有效性上产生一定的偏倚。采用单臂临床  
350 试验附条件批准的注册策略，需随时关注中国的临床实践的变化以及  
351 附条件批准的政策的变化。

## 352 2、次要终点

353 肿瘤的治疗虽然是以生存期延长为主要的临床获益，但是肿瘤患  
354 者生活质量的改善也被认为是直接的临床获益。因此评价药物治疗有  
355 效性，除了上面提到的基于肿瘤测量的评价指标和生存期，还包括基  
356 于患者临床症状、体征评估的临床受益，如患者社会活动参与能力、  
357 生存能力、心理状态、疼痛症状或止痛药使用等变化。可以通过癌症  
358 生活质量量表进行评估，包括欧洲癌症研究和治疗组织生活质量  
359 问卷 30（EORTC QLQ-C30）、子宫内膜癌特异性生活质量评价量表  
360 （EORTC QLQ-EN24）、子宫内膜癌癌症治疗功能评估（FACT-En）指  
361 数等，主要用于盲态对照研究，也是开放的随机对照研究重要的疗效  
362 评估依据。

363 EORTC QLQ-C30 是由欧洲欧洲癌症研究与治疗组织开发的面向所  
364 有癌症患者的核心生命质量测定量表。该量表对子宫内膜癌患者的针  
365 对性不强，因此建议在研究中引入针对子宫内膜癌患者的评估量表，  
366 如 EORTC QLQ-EN24，这是根据 EORTC QLQ-C30 量表核心内容设计的  
367 针对子宫内膜癌患者的特异性生活质量评估量表，包括淋巴水肿、泌  
368 尿系统症状、胃肠道症状、身体形象、性功能和阴道功能，可以全面  
369 地评估研究治疗对子宫内膜癌患者生活质量改善的程度，推荐使用。  
370 FACT-En 是一项专门为子宫内膜癌患者开发的、经过验证的 43 个问  
371 题的调查问卷，用于评估子宫内膜癌患者的生活质量。该调查包括 5

372 个幸福感分量表: 身体、社交、情感、功能和子宫内膜癌特定分量表。  
373 也可根据研究目的, 选择其他针对子宫内膜癌的生活质量量表进行评  
374 估。

#### 375 (五) 安全性评估

376 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  
377 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  
378 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  
379 见不良事件评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse  
380 Events , CTCAE) 中相关内容进行严重程度分级评价, 并采用 MedDRA  
381 术语进行编码和分类。通过用药与不良事件发生的时间关联性等因素  
382 来评估单个不良事件与药物的相关性。

383 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  
384 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  
385 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,  
386 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  
387 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  
388 考《药物免疫原性研究技术指导原则》<sup>[17]</sup>。

389 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  
390 行, 可考虑建立独立的数据监查委员会 (Independent Data  
391 Monitoring Committee, IDMC) 以审查临床试验期间报告的安全性事  
392 件。

## 393 五、小结

394 子宫内膜癌是抗肿瘤药物的研发热点, 伴随着新药研发, 有关治  
395 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  
396 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,

397 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  
398 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  
399 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  
400 导原则将基于子宫内膜癌的临床实践适时进行更新。

401

402

403

### 参考文献

404 [1] 国家卫生健康委发布《子宫内膜癌诊疗指南》（2022年  
405 版）

406 [http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e67177df  
407 1f439898683e1333957c74.shtml](http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml)

408 [2] 国家药监局药审中心发布《抗肿瘤药物临床试验技术  
409 指导原则》

410 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzId  
411 CODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1)

412 [3] 国家药监局药审中心发布《抗肿瘤药物临床试验终点  
413 技术指导原则》

414 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzId  
415 CODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa)

416 [4] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物临床试验  
417 统计学设计指导原则（试行）》的通告（2020年第61号）

418 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a  
419 33e6df753b13e091b83b8d5a412f8](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8)

420 [5] Bokhman J V. Two pathogenetic types of  
421 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):  
422 10-17.

423 [6] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth  
424 C, Schultz N, et al. Integrated genomic  
425 characterization of endometrial carcinoma. *Nature.*  
426 2013; 497(7447): 67-73.

427 [7] Kommos S, Mcconechy M K, Kommos F, et al.  
428 Final validation of the ProMisE molecular  
429 classifier for endometrial carcinoma in a large  
430 population-based case series. *Ann Oncol.* 2018; 29(5):  
431 1180-1188.

432 [8] Stelloo E, Nout R A, Osse E M, et al. Improved  
433 risk assessment by integrating molecular and  
434 clinicopathological factors in early-stage  
435 endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC  
436 cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(16): 4215-4224.

437 [9] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会, 中国抗癌协  
438 会大肠癌专业委员会遗传学组, 中国医师协会结直肠肿瘤  
439 专业委员会遗传专委会。结直肠癌及其他相关实体瘤微卫  
440 星不稳定性检测中国专家共识。实用肿瘤杂志。2019; 34  
441 (5): 381-389。

442 [10] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会，中华医学会病理  
443 学分会，国家病理质控中心。子宫内膜癌分子检测中国专  
444 家共识（2021年版）。中国癌症杂志。2021；31（11）：  
445 1126-1144。

446 [11] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会。子宫内膜癌诊断  
447 与治疗指南（2021年版）。中国癌症杂志。2021；31  
448 （6）：501-512。

449 [12] 国家药监局药审中心关于发布《生物标志物在抗肿瘤  
450 药物临床研发中应用的技术指导原则》的通告（2021年第  
451 53号）

452 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4)  
453 [ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4).

454 [13] 国家药监局器审中心发布《与抗肿瘤药物同步研发的原研  
455 伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》（2022年第  
456 28号）

457 [https://www.cmde.org.cn//f1fg/zdyz/zdyzwbk/20220711](https://www.cmde.org.cn//f1fg/zdyz/zdyzwbk/20220711100756101.html)  
458 [100756101.html](https://www.cmde.org.cn//f1fg/zdyz/zdyzwbk/20220711100756101.html)

459 [14] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药联合治疗临  
460 床试验技术指导原则》的通告（2020年第55号）

461 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e48](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e486210418ae46e01cebe7f05067f86c)  
462 [6210418ae46e01cebe7f05067f86c](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e486210418ae46e01cebe7f05067f86c).

463 [15] 国家药监局药审中心关于公开征求《单臂临床试验用

464 于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》意见的  
465 通知

466 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81b](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81bf3b56b627d7037ac849d0061e583c)  
467 [f3b56b627d7037ac849d0061e583c](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81bf3b56b627d7037ac849d0061e583c)

468 [16] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药临床试验影  
469 像评估程序标准技术指导原则》的通告（2021年第1号）

470 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e2](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60)  
471 [0187d0e62e5c0c610e571a81d4d60](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60).

472 [17] 国家药监局药审中心关于发布《药物免疫原性研究技  
473 术指导原则》的通告（2021年第25号）

474 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a09](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a0908879d6c54c7318f0881611b51122)  
475 [08879d6c54c7318f0881611b51122](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a0908879d6c54c7318f0881611b51122).