

转移性激素敏感性前列腺癌临床研究终点的 审评考虑

Consideration on the clinical endpoint of metastatic hormone sensitive prostate cancer

全昕, 吕俊, 郝瑞敏,
胡文娟, 杨志敏

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100022)

TONG Xin, LÜ Jun,
HAO Rui-min, HU Wen-juan,
YANG Zhi-min

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

作者简介: 全昕(1982-), 女, 博士, 审评员, 主
要从事药品临床审评工作
通信作者: 杨志敏, 高级审评员
Tel: (010) 85242698
E-mail: yangzhm@cde.org.cn

摘要: 前列腺癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤, 和其他实体瘤相比疾病进展较为缓慢, 具有独特的疾病特征。针对晚期前列腺癌如何选择合适的临床试验终点, 科学客观地评价药物的临床价值, 节约研发时间, 让患者及早获得有效治疗, 药品审评中心起草了《晚期前列腺癌临床试验终点技术指导原则》供业界参考。该指导原则公开征求意见过程中多家企业建议明确在转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)受试者开展临床研究时如何选择主要研究终点。药品审评中心召开专家咨询会进行讨论, 本文将结合具体案例及会议讨论意见, 阐述不同情形下综合影像学无进展生存期(rPFS)和总生存期(OS)数据支持药品注册的审评考虑。

关键词: 转移性激素敏感性前列腺癌; 影像学无进展生存期; 总生存期; 药物研发
DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.06.030

中图分类号: R97 文献标志码: C

文章编号: 1001-6821(2023)06-0903-05

Abstract: Prostate cancer is a common malignant tumor of the urinary system. Compared with other solid tumors, the disease progress is relatively slow and has unique characteristics. The Center for Drug Evaluation (CDE) has drafted the Guidelines for Terminal Points of Clinical Trials of Advanced Prostate Cancer for reference by the industry. This guideline aims to clarify how to select an appropriate clinical trial endpoint for advanced prostate cancer, scientifically and objectively evaluate the clinical value of drugs, save research and development time, and enable patients to receive adequate treatment as early as possible. In the process of public solicitation for opinions on this guideline, many enterprises suggested clarifying how to select the primary clinical endpoint when conducting clinical research for subjects with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). CDE held an expert consultation meeting to discuss this problem. This paper will elaborate on the review consideration of drug registration supported by radiographic progression free survival and overall survival data under different circumstances.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer; radiographic progression free survival; overall survival; drug research and development

晚期前列腺癌的疾病进程依赖于雄激素信号通路, 根据对雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)的敏感性及是否发生远处转移分为转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone

sensitive prostate cancer, mHSPC)、非转移性去势抵抗性前列腺癌(nonmetastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC)及转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)等阶段^[1]。其中 mHSPC 患者生存期相对较长,醋酸阿比特龙的 LATITUDE 研究显示安慰剂组的总生存期(overall survival, OS)有3年以上^[2]。在 mHSPC 受试者中开展的临床研究,越来越多地采用影像学无进展生存期(radiographic progression free survival, rPFS)和 OS 作为研究终点支持注册。药品审评中心化药临床一部起草了《晚期前列腺癌临床试验终点技术指导原则》,在对外公开征求意见过程中,有企业提建议明确在 mHSPC 研究中两个研究终点的关系如何,是否必须要求 OS 达到终点才能支持注册,两组间 rPFS 的差异多大可以被认定是有临床价值等。针对上述问题化药临床一部召开了专家咨询会进行了讨论。本文将结合具体案例,进一步阐述审评思考,供业界参考。

1 mHSPC 临床研究终点选择情况调研

笔者调研了目前国内外 mHSPC 阶段开展的 III 期研究方案,临床研究设计及终点的选择情况参见表 1。

从表 1 中可以看到,目前大部分的 III 期临床研究中主要选择 rPFS 为主要终点,OS 可作为共同主要终点或者关键次要终点,也有产品直接选择 OS 作为主要终点。对于 mHSPC 阶段的研究而言,目前开展的研究对 OS 有一定要求,并进行了统计学假设。

2 审评考虑

针对 mHSPC 开展的 III 期研究,目前国内外有多个产品获批上市。不同产品支持注册的临床研究中,提供的 rPFS 和 OS 数据不同,分为以下情形。

2.1 情形 1: rPFS 及 OS 均达到预设

目前审评中,如果临床研究设计时以 OS 进行统计学假设,中期分析时 rPFS 及 OS 均达到了主要研究终点,该数据支持产品注册是最为稳妥的。

2.1.1 案例 1: LATITUDE 研究^[2]

醋酸阿比特龙和泼尼松用于新诊断的高危 mHSPC 患者中的 III 期 LATITUDE 研究。全球共入组 1 199 例患者,醋酸阿比特龙对比安慰剂,研究者评估的 rPFS 的风险比(hazard ratio, HR)为 0.466(95% CI: 0.394, 0.550; $P < 0.0001$)。阿比特龙组的中位 rPFS 是 33.0 个月,安慰剂组的中位 rPFS 是 14.8 个月。共同主要研究终点 OS 的 HR 为 0.621(95% CI: 0.509, 0.756),治疗组中位 OS 尚未达到,对照组为 34.7 个月[95% CI: 33.1, not evaluated (NE)]。最终临床研究分析,共报告了 618 起死亡事件,中位随访时间为 51.8 个月,OS 的 HR 为 0.661(95% CI: 0.564, 0.775; $P < 0.0001$)。阿比特龙组的中位生存期为 53.3 个月,安慰剂组为 36.5 个月,两组的中位生存期差异为 16.8 个月^[7]。2018 年 12 月醋酸阿比特龙在国内获批增加适应证,用于新诊断的高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌,包括未接受过内分泌治疗或接受内分泌治疗最长不超过 3 个月。

2.1.2 案例 2: TITAN 研究^[3]

阿帕他胺用于 mHSPC 的 TITAN 研究,具有低肿瘤负荷和高肿瘤负荷的 mHSPC 患者均有资格参加研究。全球共入组 1 052 例患者,研究者评估的 rPFS 的 HR 为 0.48(95% CI: 0.39, 0.60; $P < 0.0001$)。阿帕他胺组中位 rPFS 尚未达到,安慰剂组为 22.08 个月(95% CI: 18.46, 32.92); OS 的 HR 为 0.67(95% CI: 0.51, 0.89; $P < 0.01$),中位 OS 均未达到。在最终研究分析时更新了 OS 分析,观察到 405 例死亡,中位随访时间为 44 个月。安慰剂组 39% 的受试者转为接受阿帕他胺治疗,最终 HR 为 0.651(95% CI: 0.534, 0.793)。阿帕他胺组未达到中位 OS,对照组中位值为 52 个月[95% CI: 42, NE]^[8]。基于该项研究,2020 年 8 月阿帕他胺国内获批增加适应证,用于转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌成年患者。

表 1 转移性激素敏感性前列腺癌临床研究汇总

Table 1 Summary of clinical studies on metastatic hormone sensitive prostate cancer

药物	研究名称	研究设计	终点
醋酸阿比特龙	LATITUDE 研究 ^[2]	醋酸阿比特龙 vs. 安慰剂	rPFS 及 OS 共同主要终点
阿帕他胺	TITAN 研究 ^[3]	阿帕他胺 vs. 安慰剂	rPFS 及 OS 共同主要终点
恩扎卢胺	ARCHES 研究 ^[4]	恩扎卢胺 vs. 安慰剂	主要终点为 rPFS, OS 为次要终点
瑞维鲁胺	CHART 研究 ^[5]	瑞维鲁胺 vs. 比卡鲁胺	rPFS 及 OS 共同主要终点
达罗他胺	ARASENS 研究 ^[6]	达罗他胺 + 多西他赛 vs. 多西他赛	OS
Talazoparib	TALAPRO-3 研究	Talazoparib + 恩扎卢胺 vs. 恩扎卢胺	rPFS 为主要终点, OS 为关键次要终点
帕博利珠单抗	KEYNOTE-991	帕博利珠 + 恩扎卢胺 vs. 恩扎卢胺	rPFS 及 OS 共同主要终点

rPFS: Radiographic progression free survival; OS: Overall survival.

2.2 情形二: rPFS 具有显著临床意义, OS 尚不成熟

2.2.1 案例 1: ARCHES 研究^[4]

恩扎卢胺用于 mHSPC 的全球 ARCHES 研究中, 入组了低肿瘤负荷和高肿瘤负荷的 mHSPC 患者。共入组 1 150 例患者, 按照 1:1 接受恩扎卢胺或安慰剂治疗, 主要研究终点 rPFS 的 HR 为 0.39 (95% CI: 0.30, 0.50; $P < 0.0001$), 两组间中位 rPFS 分别为未达到 (not reached, NR) 及 19.0 (95% CI: 16.59, 22.24)。rPFS 进行分析时, OS 数据尚未成熟(意向性治疗人群已报告 7.3% 的死亡事件)。

本项研究中恩扎卢胺并未获得 OS 的数据, 支持注册的主要是依据 rPFS 数据, 主要审评考虑如下: 恩扎卢胺是全球首个研发成功的二代雄激素受体抑制剂, 该产品已在多个晚期前列腺癌的 III 期研究中如化疗后 mCRPC (AFFIRM 研究)^[9]、未经化疗的 mCRPC (PREVAIL)^[10]、nmCRPC 患者 (PROSPER 研究)^[11] 等研究证实了可以显著延长 mCRPC 及 nmCRPC 患者的总生存期, 疗效确切。mHSPC 同样是依赖于雄激素信号通路, 现有 rPFS 两组的 HR 为 0.39 和同类产品可比, 因而恩扎卢胺用于该人群有较大把握, OS 是可以获益的, 因此基于现有突出的 rPFS 数据支持本品用于该适应症批准。

ARCHES 最终的 OS 数据证实恩扎卢胺的长期生存获益, 两组间 HR 为 0.66 (95% CI: 0.53, 0.81; $P < 0.0001$)^[12]。同期开展的 ENZAMET 研究共入组 1 125 例 mHSPC 患者, 研究达到了主要终点 OS。与标准非甾体类抗雄激素药物 (比卡鲁胺、尼鲁他胺或氟他胺) 方案相比, 恩扎卢胺方案组死亡风险显著降低 33% [HR = 0.67, (95% CI: 0.52, 0.86); $P < 0.01$]^[13], 进一步确认了恩扎卢胺的疗效。

2.2.2 案例 2: CHART 研究^[6]

瑞维鲁胺是国产的二代雄激素受体 (androgen receptor, AR) 抑制剂, 在 CHART 研究中入组了高瘤负荷的 mHSPC 患者。共入组 654 例, 按照 1:1 接受瑞维鲁胺或比卡鲁胺治疗。试验组和对照组的 HR 为 0.440 (95% CI: 0.332, 0.583; $P < 0.0001$), 中位 rPFS 分别为未达到和 25.1 个月 (95% CI: 15.74, NR)。在 rPFS 分析时, OS 数据尚未成熟。

瑞维鲁胺递交新药上市许可申请 (new drug application, NDA) 申请时并未获得 OS 数据, 审评团队认为该产品的作用机制清晰, 早期 I / II 期探索性研究中前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 相关指标显示疗效突出, 剂量探索充分^[14]。在支持注册的 III 期研究中 rPFS 获益显著, 各个指标分析数

据稳健。瑞维鲁胺的 rPFS 数据和多个同类产品数据可比, 有足够把握认为接受该药物会带来 OS 获益。因此瑞维鲁胺可基于目前的 rPFS 数据支持附条件批准, 待获得 OS 数据后支持完全批准。

2.3 情形三: rPFS 达到统计学意义, 但临床获益不显著, OS 未达到

Orteronel (TAK700) 是武田公司研发的细胞色素 P450 17 (cytochrome P450 17, CYP17) 抑制药, 其可以阻断睾丸和肾上腺中雄性激素的产生发挥治疗前列腺癌的作用。TAK700 开展的 SWOG S1216 研究共入组 1 279 例 mHSPC 患者, 按照 1:1 比例接受 TAK700 或比卡鲁胺治疗。研究结果显示两组间 rPFS 的 HR 为 0.58 (95% CI: 0.51, 0.67; $P < 0.0001$), 中位 rPFS 分别为 47.6 个月 vs. 23.0 个月。OS 数据分析显示两组间 HR 为 0.86 (95% CI: 0.72, 1.02), 中位 OS 分别为 81.1 个月 vs. 70.2 个月, 并未达到临床试验方案的统计学假设。

TAK700 在一项随机对照 III 期 ELM-PC5 研究中, 入组了 1 099 例多西他赛治疗失败的 mCRPC 患者, 按照 2:1 接受 TAK700 或安慰剂治疗, 两组间 rPFS 的 HR 为 0.760 (95% CI: 0.653, 0.885; $P < 0.001$), 中位 rPFS 分别为 8.3 个月 vs. 5.3 个月。OS 数据显示 HR 为 0.886 (95% CI: 0.739, 1.062; $P > 0.05$), 中位 OS 分别为 17.0 个月 vs. 15.2 个月, 并未达到预设^[15]。另外一项 ELM-PC4 研究中, 入组 1 560 例未接受多西他赛治疗的 mCRPC, OS 未达到统计学假设, 中位 31.4 个月 vs. 29.5 个月。rPFS 达到了预设, 中位 rPFS 为 13.8 个月 vs. 8.7 个月。

从 TAK700 的临床研发数据可以看到, 虽然三项研究中 rPFS 均达到了统计学假设, 具有统计学意义, 但由于两组间的 rPFS 差异较小, rPFS 的延长并不能带来最终 OS 的获益, 因此该产品已终止临床研发。

当考虑药物带来试验组和对照组间 rPFS 的差异时, 并不是只看是否具有统计学意义的显著性, 而更应该注重临床意义。在进行 rPFS 分析时建议同时进行 OS 的分析。根据 rPFS 的差异以及 OS 的趋势, 并结合产品的前期其他临床数据, 共同支持审评决策。

3 讨论

随着新型抗雄激素药物的陆续获批, 目前在临床上已广泛应用, 成为 mHSPC 患者的标准治疗, 显著改善了患者的预后, 延长了生存。目前 mHSPC 中位总生存期已接近 6 年, 但同时这也对 mHSPC 患者中开展临床研究带来挑战。现有的新型作用机制的药物,

如 PARP 抑制药 (poly ADP - ribose polymerase inhibitor)、放射性治疗药物 (lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan)、免疫治疗药物等,陆续开展联合治疗的 III 期随机对照研究。如果选择 OS 作为唯一主要终点计算样本量,可能会需要比较大的样本量,导致临床研究实施难度加大。

业界一直需要开发除 OS 之外的其他至事件时间终点来加速药物开发。对于前列腺癌,这种需求显得更加迫切。审评团队在考虑临床研究数据支持药品注册,可以选择替代终点 rPFS 作为主要终点。当 rPFS 的临床获益明确时,可以对 OS 数据进行分析看是否正向的趋势。如果 OS 数据达到统计学意义,可以毫无争议地支持产品注册。如果 OS 具有正向获益的趋势,可能因为样本量的原因未达到统计学意义,或者其他因素影响到 OS 数据,审评团队会结合具体数据评估接受药物治疗后获益的临床意义。当两组间 rPFS 的差异并不显著时,则需要继续随访,根据最终 OS 的数据支持产品注册。此外,作为 rPFS 的支持性证据,多个次要终点包括研究者评估的 rPFS、BICR 评估的 ORR、PSA 缓解、至 PSA 进展时间、至细胞毒性治疗和抗肿瘤治疗开始时间、PFS2 等,将进一步在其他维度评估接受药物治疗后给患者带来的临床获益,共同支持审评决策。

参考文献:

- [1] SCHER H I , MORRIS M J , STADLER W M , *et al.* Trial design and objectives for castration - resistant prostate cancer: Updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3 [J]. *J Clin Oncol* , 2016 , 34(12) : 1402 - 1418.
- [2] FIZAZI K , TRAN N , FEIN L , *et al.* Abiraterone plus prednisone in metastatic , castration - sensitive prostate cancer [J]. *N Engl J Med* , 2017 , 377(4) : 352 - 360.
- [3] CHI K N , AGARWAL N , BJARTELL A , *et al.* Apalutamide for metastatic , castration - sensitive prostate cancer [J]. *N Engl J Med* , 2019 , 381(1) : 13 - 24.
- [4] ARMSTRONG A J , SZMULEWITZ R Z , PETRYLAK D P , *et al.* ARCHES: A randomized , phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone - sensitive prostate cancer [J]. *J Clin Oncol* , 2019 , 37(32) : 2974 - 2986.
- [5] GU W , HAN W , LUO H , *et al.* Rezvilutamide versus bicalutamide in combination with androgen - deprivation therapy in patients with high - volume , metastatic , hormone - sensitive prostate cancer (CHART): A randomised , open - label , phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol* , 2022 , 23(10) : 1249 - 1260.
- [6] SMITH M R , HUSSAIN M , SAAD F , *et al.* Darolutamide and survival in metastatic , hormone - sensitive prostate cancer [J]. *N Engl J Med* , 2022 , 386(12) : 1132 - 1142.
- [7] FIZAZI K , TRAN N , FEIN L , *et al.* Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high - risk metastatic castration - sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomised , double - blind , phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol* , 2019 , 20(5) : 686 - 700.
- [8] CHI K N , CHOWDHURY S , BJARTELL A , *et al.* Apalutamide in patients with metastatic castration - sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized , double - blind , phase III Titan study [J]. *J Clin Oncol* , 2021 , 39(20) : 2294 - 2303.
- [9] SCHER H I , FIZAZI K , SAAD F , *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy [J]. *N Engl J Med* , 2012 , 367(13) : 1187 - 1197.
- [10] BEER T M , ARMSTRONG A J , RATHKOPF D E , *et al.* Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy [J]. *N Engl J Med* , 2014 , 371(5) : 424 - 433.
- [11] HUSSAIN M , FIZAZI K , SAAD F , *et al.* Enzalutamide in men with nonmetastatic , castration - resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med* , 2018 , 378(26) : 2465 - 2474.
- [12] ARMSTRONG A J , AZAD A A , IGUCHI T , *et al.* Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone - sensitive prostate cancer [J]. *J Clin Oncol* , 2022 , 40(15) : 1616 - 1622.
- [13] DAVIS I D , MARTIN A J , STOCKLER M R , *et al.* Enzalutamide with standard first - line therapy in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med* , 2019 , 381(2) : 121 - 131.
- [14] QIN X , JI D , GU W , *et al.* Activity and safety of SHR3680 , a novel antiandrogen , in patients with metastatic castration - resistant prostate cancer: A phase I / II trial [J]. *BMC Med* , 2022 , 20(1) : 84.
- [15] FIZAZI K , JONES R , OUDARD S , *et al.* Phase III , randomized , double - blind , multicenter trial comparing orteronel (TAK - 700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration - resistant prostate cancer that has progressed during or after docetaxel - based therapy: ELM - PC 5 [J]. *J Clin Oncol* , 2015 , 33(7) : 723 - 731.

(定稿日期 2022 - 12 - 25; 本文编辑 吴焕贤)