

肝细胞癌新药临床研发的审评考量

100022 北京 国家药品监督管理局药品审评中心
郝瑞敏, 宋媛媛, 夏琳, 艾星, 全昕, 胡文娟, 杨志敏¹

【摘要】 肝细胞癌是我国发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤。目前晚期肝细胞癌主要以系统药物治疗为主,包括系统化疗、分子靶向治疗以及免疫治疗等。本文简要综述了晚期肝细胞癌系统治疗的进展,着重阐述对于肝细胞癌新药临床研发的审评考量,以期能为药物研发的相关人员提供参考。

【关键词】 肝细胞癌; 临床研究进展; 新药研发审评考量

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2022)11-0961-07

Consideration on clinical research and development of new drugs for hepatocellular carcinoma

HAO Ruimin, SONG Yuanyuan, XIA Lin, AI Xing, TONG Xin, HU Wenjuan, YANG Zhimin. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Corresponding author: YANG Zhimin, E-mail: yangzhm@cde.org.cn

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor with a high incidence and mortality in China. At present, advanced HCC is mainly treated with systemic drug therapy, including systemic chemotherapy, molecular targeted therapy and immunotherapy, etc. This article briefly reviews the current progress in medical systemic treatment of advanced HCC, and focusing on the appraisal/review concerns of clinical development of new drugs in the field, providing reference for the relevant personnel in new drug development.

【Key Words】 Hepatocellular carcinoma; Clinical development of new drugs; Appraisal/review concerns

在全球范围内,肝癌的发病率位居所有恶性肿瘤的第6位,而肝癌导致的死亡率位居所有恶性肿瘤的第3位^[1]。在中国,肝癌位居恶性肿瘤发病率的第4位,死亡率位居恶性肿瘤第4位^[2],且其发病率和死亡率依然居高不下。原发性肝癌主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝细胞癌-胆管癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA) 3种不同病理学类型^[3],三者发病机制、生物学行为、病理组织学、治疗方法以及预后等方面差异较大,其中HCC占75%~85%、ICC占10%~15%。HCC的病因差异较大,乙型肝炎病毒(HBV)相关HCC常见于亚洲(日本除外)和非洲,而丙型肝炎病毒(HCV)相关的HCC常见于欧洲、北美和日本。与饮酒和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)以及代谢综合征和肥胖相关的HCC

的发病率逐年增加。在我国,目前HBV感染是HCC的主要风险因素(>70%),并且中国HCC病例占全球病例的55%。HCV相关HCC与HBV相关HCC的特征存在许多不同。比如,HBV相关HCC的分化程度常常较低,患者的血清甲胎蛋白水平可明显升高,更容易发生血管侵犯,进展较快,预后更差^[4]。

在我国,HCC患者大多数具有基础肝病,发病隐匿,早期症状不典型,确诊时高达80%的患者已经达到中晚期,不可手术切除或发生肝内和/或远处转移。晚期HCC患者病情复杂,进展迅速,治疗棘手,预后较差,5年生存率仅有12.1%^[4]。因此积极控制病情进展,改善生存状态是晚期HCC最重要的治疗目标。本文简要综述了目前HCC的系统治疗进展,着重阐述对于相关新药临床研发的审评考量,以期能为药物研发的相关人员提供重要参考。

¹ 通讯作者 E-mail: yangzhm@cde.org.cn

1 我国 HCC 的抗肿瘤药物治疗现状

临床上对于 HCC 的治疗常以疾病分期为基础,国外常用 BCLC 分期,在我国则结合我们的国情、临床实践以及研究经验,按照国家卫生健康委员会和中国临床肿瘤学会(CSCO)的肝癌诊断治疗指南,主要推荐采用中国肝癌分期(CNLC)。早期(I~IIA 期)HCC 且肝功能维持良好的患者,可以采用可能的根治疗法,包括外科手术切除、肝移植术和/或局部消融术等,20%~30%的 HCC 患者可能接受这些根治疗法。大多数 HCC 患者确诊时已为中晚期,失去手术时机,往往只能采用姑息疗法,包括局部治疗和/或系统(全身)治疗。对于 IIB 期 HCC 患者,可以采用肝动脉介入治疗,如:肝动脉介入栓塞化疗(TACE);而 IIB 期以上的中晚期 HCC 主要采用系统治疗,包括化疗、分子靶向治疗和免疫治疗等。

1.1 系统化疗 阿霉素、顺铂等单药化疗用于 HCC 的治疗曾有比较长的历史,但是在临床治疗过程中,阿霉素抗肝癌作用弱,顺铂毒性大,而大多数 HCC 患者存在基础肝病,包括肝炎、肝硬化、肝功能异常以及相关并发症,明显限制了阿霉素、顺铂化疗的应用,包括其剂量强度和剂量密度等,导致单药化疗的应用和疗效均受限,患者的预期生存期

较短。

鉴于亚太区,特别是中国晚期 HCC 患者的异质性,2011 年我国学者发起了一项在亚太区开展的国际多中心的 EACH 研究^[5],以奥沙利铂为主的联合化疗 FOLFOX 4 方案,结果显示,与阿霉素单药相比,FOLFOX 4 方案能够明显改善晚期 HCC 患者的中位总生存期时间(OS,6.47 个月 vs. 4.9 个月,HR=0.80,95%CI: 0.63~1.02,P<0.05)。基于上述结果,中国国家食品药品监督管理总局(CFDA)已于 2013 年 3 月 12 日批准了含奥沙利铂的 FOLFOX 4 方案治疗晚期 HCC 的适应证。之后美国国立综合癌症网络(NCCN)指南也多次收录和推荐该方案。

1.2 分子靶向治疗 HCC 的病理生物学是一个复杂的多步骤过程,多种因素的相互作用是肝细胞恶性转化和发展阶段的重要因素。随着对肝癌的发生、发展和转移机制研究的不断深入,业已发现多种基因变异、细胞信号传导通路异常和新生血管生成与 HCC 的发生、发展有关,其中多个关键性节点正是采用分子靶向治疗的理论基础和潜在的靶点,由此开启了肝癌靶向治疗的时代^[6]。在一线治疗 HCC 方面,我国先后获批了包括索拉非尼、仑伐替尼和多纳非尼等多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)。见表 1。

表 1 HCC 一线治疗获批 TKIs 药物情况

获批药物	注册研究	研究设计	研究结果	获批时间
索拉非尼 ^[7-8]	SHARP 研究	与安慰剂对照的优效研究	中位 OS: 10.7 个月 vs. 7.9 个月, HR=0.69,95%CI: 0.55~0.87	2008 年 7 月
	ORIENTAL 研究	与安慰剂对照的优效研究	中位 OS: 6.5 个月 vs. 4.2 个月, HR=0.68,95%CI: 0.50~0.93	
仑伐替尼 ^[9]	REFLECT 研究	与索拉非尼对比的非劣效研究	总人群: 中位 OS: 13.6 个月 vs. 12.3 个月, HR = 0.92,95% CI: 0.78~1.06	2018 年 9 月
			中国人群: 中位 OS: 14.7 个月 vs. 10.5 个月, HR = 0.82,95% CI: 0.59~1.14	
多纳非尼 ^[10]	ZGDH3 研究	与索拉非尼对比的非劣效研究	中位 OS: 12.1 个月 vs. 10.3 个月, HR = 0.831,95% CI: 0.699~0.988	2021 年 6 月

在索拉非尼等一线靶向治疗药物获批的背景下,二线治疗 HCC 的新药研发也逐步向前推进。目前在晚期 HCC 二线分子靶向治疗药物中,已经陆续获批了瑞戈非尼、阿帕替尼以及雷莫西尤单抗。

尽管在一线和二线治疗 HCC 方面,TKIs 显示了一定的治疗效果,但是后续开展的仑伐替尼与帕博利珠单抗一线治疗的 LEAP-002 研究^[14]以及索拉非尼用于早期可手术的具有高复发风险的 HCC

表 2 HCC 二线治疗获批 TKIs 药物情况

获批药物	注册研究	研究设计	研究结果	获批时间
瑞戈非尼 ^[11]	RESORCE 研究	与安慰剂对照的优效研究	总人群: 中位 OS: 10.6 个月 vs. 7.8 个月, HR=0.627, 95% CI: 0.50~0.785 中国人群: 中位 OS: 7.9 个月 vs. 4.9 个月, HR = 0.652, 95% CI: 0.427 ~0.993	2017 年 12 月
阿帕替尼 ^[12]	APTN-III-HCC 研究	与安慰剂对照的优效研究	中位 OS: 8.7 个月 vs. 6.8 个月, HR = 0.785, 95% CI: 0.617 ~0.998	2020 年 12 月
雷莫西尤单抗 ^[13]	REACH-2 研究 和桥接试验	AFP≥400 ng/ml 的人群中, 与安慰剂对照的优效研究	总人群: 中位 OS: 8.5 个月 vs. 7.3 个月, HR=0.71, 95% CI: 0.53~0.95 中国人群: 中位 OS: 9.1 个月 vs. 6.2 个月, HR=0.85, 95% CI: 0.54~1.36	2022 年 10 月

的辅助治疗研究^[15], 均未获得阳性结果。新近在 2022 年度欧洲肿瘤内科学会(ESMO)大会上公布了 SHR-1210-310 国际多中心研究, 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗对比索拉非尼一线治疗晚期 HCC 获得了预期的优效结局, 无进展生存时间(PFS)和 OS 双终点均显著获益。见表 2。

1.3 免疫治疗 TKIs 给晚期 HCC 患者带来了新的治疗选择, 然而在靶向治疗时代, 晚期 HCC 的中位 OS 仅有 10~12 个月, 仍然存在着巨大而未满足的临床需求。近年来, 随着免疫治疗的发展, 研究发现多种免疫抑制信号通路在 HCC 发生、发展中发挥着重要作用, 包括程序性死亡受体-1(PD-1)、程序性死亡配体 1(PD-L1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)等。靶向这些通路和关键环节, 有可能通过逆转 HCC 的免疫抑制环境和刺激宿主对 HCC 的免疫, 解除免疫麻痹(免疫逃逸)来改善临床结果。同时还发现 PD-1/PD-L1 抑制剂与其他多种抗肿瘤药物存在着一定的协同抗肿瘤效应, 联合治疗的研究和实践已经改变了 HCC 的治疗格局。基于对免疫治疗机制的不断深入探索, 未来在中期 HCC 的治疗及早期 HCC 的辅助治疗中, 免疫治疗也可能具有明显的临床获益, 目前正在积极开展多项有关的临床研究。

1.3.1 免疫抑制剂单药治疗 2020 年 3 月基于一项全国多中心的关键 II 期临床试验^[16], 国家食品药品监督管理局(NMPA)批准了卡瑞利珠单抗用于接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期 HCC 的二线治疗。该项研究结果显示, 客观反应

率(ORR)为 15.5% (10.6%, 21.5%), 12 个月生存率达到 56.3%, 而中位 OS 为 14.0 个月。

2021 年 6 月基于一项国际多中心的关键 II 期临床试验^[17], NMPA 批准了替雷利珠单抗用于至少经过一种全身治疗的 HCC 的治疗。该项结果与上述卡瑞利珠单抗研究的结果类似, ORR 为 13.3% (9.3%, 18.1%), 其中 3 例患者获完全缓解, 12 个月生存率达到 52.6%, 中位 OS 为 13.2 个月。

尽管上述药物皆为基于单臂研究附条件获批, 但是治疗后受试者的中位 OS 均超过了 12 个月, 免疫治疗单药即显示了明确的优于历史对照的结果。

随后, 帕博利珠单抗二线治疗 HCC 的 KEYNOTE 394 研究也获得了阳性结果^[18], 帕博利珠单抗较安慰剂提高了患者的中位 OS(14.6 个月 vs. 13 个月, HR=0.79)。因此 NMPA 于 2022 年 10 月新批准帕博利珠单抗单药二线治疗 HCC 的适应证。

1.3.2 免疫药物为主的联合治疗 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的 III 期国际临床试验(IMbrave 150 试验)^[19]入组 501 例晚期 HCC 患者, 按照 2:1 比例随机分配到联合治疗组或索拉非尼组。结果显示, 联合组显著提高了患者的中位 OS(19.2 个月 vs. 13.4 个月, HR=0.58)和中位 PFS(6.8 个月 vs. 4.3 个月, HR=0.59)。IMbrave 150 研究的成功促使免疫联合靶向治疗成为晚期 HCC 一线治疗的新标准。因此, NMPA 于 2020 年 10 月批准贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗治疗既往未接受过全身系统性治疗的不可切除 HCC 患者。

信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似药(商品名:达攸同)的 ORIENT-32 研究^[20]是全国多中心 III 期临床试验,共入组 571 例患者,按照 2:1 比例随机分配到联合治疗组或索拉非尼组。结果显示,联合组显著提高了患者的中位 OS(未达到 *vs.* 10.4 个月,HR=0.569)和中位 PFS(4.6 个月 *vs.* 2.8 个月,HR=0.565)。因此,NMPA 于 2021 年 6 月批准信迪利单抗联合贝伐珠单抗用于既往未接受过系统治疗的不可切除或转移性 HCC 的一线治疗。

前已简述,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的 SHR-1210-310 国际多中心研究已经完成^[21],来自全球的 543 例患者,按照 1:1 的比例随机分配至卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组($n=272$)或索拉非尼组($n=271$)。结果显示,联合组显著提高了患者的中位 OS(22.1 个月 *vs.* 15.2 个月,HR=0.621)和中位 PFS(5.6 个月 *vs.* 3.7 个月,HR=0.516)。

上述研究证实了免疫治疗可以提高 HCC 患者的 OS。目前,总体来说,在免疫联合治疗的背景下,靶免联合方案一线治疗 HCC 的中位 OS 可以长达 22~24 个月,免疫单药二线治疗 HCC 的中位 OS 为 13~15 个月。至此,免疫治疗,尤其是免疫联合治疗的研究已经完全改变了 HCC 治疗的策略、格局和结局,免疫检查点抑制剂与分子靶向药物联合业已成为晚期 HCC 一线治疗的重要选择。

2 对于临床研发的审评考虑

鉴于免疫药物在 HCC 治疗中的重要作用和地位,医药业界正在积极开展免疫抑制剂联合其他药物用于 HCC 的多项临床研究,可谓如火如荼。因此,有必要针对 HCC 不同阶段的免疫药物研发过程中关键研究设计的重点进行关注和讨论。

2.1 关于免疫药物二线治疗晚期 HCC 的考虑 在晚期 HCC 的一线治疗中,现在已有阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物获批上市,同时还有多项联合治疗的研究正在进行之中,免疫联合治疗已经改变了晚期 HCC 一线治疗的整体格局。由于已经获批的药物较多,要想开展二线治疗晚期 HCC 的关键研究,在研究设计上应该首先考虑采取随机对照研究。

首先,应该考虑入组的人群既往是否接受过免疫治疗。如果拟开展的研究试验组采用免疫药物治疗,那么对于既往未接受过免疫治疗的人群,对照组也应采用已经获批的免疫治疗,以保证受试者

能够接受到科学合理的治疗;而对于既往已经接受过免疫治疗的人群,对照组可以由研究者选择获批的靶向药物治疗,比如瑞戈非尼和阿帕替尼等。

由于 HCC 二线治疗患者的生存期较短,主要研究终点也应选择 OS,以期获得研究药物具有直接生存获益的证据;同时在开展关键研究之前,应该拥有足够的研究数据以证实开展该项关键研究的合理性。

对于既往经过充分治疗、复发难治且无标准治疗的晚期 HCC 患者,如果新药单药应用即显示出了突破性的 ORR 和持久的缓解持续时间(DOR),也可以考虑以单臂试验作为关键性注册临床试验。此时应选择独立评价委员会(IRC)评价的 ORR 作为主要研究终点,且结合 DOR 和 1 年生存率等综合评价其临床获益。至于具体操作时是否能够以单臂试验开展关键性临床试验,申请人应参考 NMPA 已发布的《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键性试验前临床方面沟通交流技术指导原则》,充分评估前期有关研究数据,并且与技术审评部门提前进行积极沟通交流,获得支持。

2.2 关于免疫联合治疗一线治疗 HCC 的考虑 基于已有阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物获批一线治疗 HCC,同时还有多项联合治疗的研究正在进行之中,并且联合治疗的 OS 获益较索拉非尼单药已有明显提高,因此可以认为免疫联合治疗是晚期 HCC 的标准一线治疗。

首先,开展关键性临床研究前,在探索阶段就要考虑合理的析因设计,需要足够的前期数据来说明联合治疗的合理性,包括科学合理的药物组合、给药时机、剂量选择和途径方式等。同时,探索性研究也应有合理的样本量,对联合治疗的安全性和初步的有效性进行科学探索。

关键性临床研究设计应该采取随机对照研究,入组人群应为既往未经过系统治疗(包括系统化治疗、分子靶向治疗和免疫治疗)的 HCC 患者,并且需要根据研究情况合理地选择患者的体力状况和肝功能情况;同时,宜将影响患者预后的重要指标作为随机化分层因素。建议对照组的设立应采用已经获得国家药监部门批准的免疫联合治疗,以保证符合医学伦理学,即患者可以接受到当前最佳的治疗。研究设计通常也应为优效性设计,除非试验组具有明确的安全性优势等非常充足的理由,一般情

况下联合治疗不接受等效或非劣效设计。

随着新药的研发进步,目前在 HCC 一线治疗研究中,受试者的 OS 不断延长,多项临床研究采用了 PFS 和 OS 双主要终点。最新的研究结果显示,PD-1/PD-L1 单抗治疗联合贝伐珠单抗或类似物的治疗中,中位 OS 接近 2 年,因此是否可以单用 PFS 作为 HCC 一线治疗的主要研究终点,是当前新药研发中广受关注和争议的问题。综合多项研究结果数据来看,由于免疫治疗存在延迟作用和拖尾现象,尽管 OS 的延长较为明显,但是就 PFS 而言,中位 PFS 的延长仅有 2 个多月,换言之,总体上 PFS 并不太长;另外,在 HR 超过 0.60 时,PFS 与 OS 的匹配(一致性)并不稳定,因此仍然必须看到 OS 的明确改善,而不宜单用 PFS 作为 HCC 一线治疗的主要研究终点。

2.3 中期 HCC 对于免疫治疗联合 TACE 的审评考虑 对于中期 HCC, TACE 是多项国内、外临床实践指南推荐的首选治疗。既往已有多项临床试验积极探索 TACE 联合分子靶向药物治疗中晚期 HCC,可是早年的研究结果并不理想。比如,在亚洲人群中开展的 post-TACE、SPACE 和 TACE-2 研究比较了 TACE 联合索拉非尼对比单纯 TACE 治疗中晚期 HCC 的效果。结果显示,联合治疗并没有显示出 PFS 或至疾病进展时间(TTP)的获益。鉴于免疫治疗用于晚期 HCC 的获益显著,同时在临床前研究中免疫治疗联合 TACE 显示了良好的协同增效作用,免疫治疗联合 TACE 治疗中期 HCC 有可能是一种有效的手段,多项有关临床研究正在开展。

对于中期 HCC 免疫治疗联合 TACE 的研究,研究设计应采取随机对照研究。入组人群首先应考虑适合接受 TACE 的患者,并且按照对预后影响的重要因素进行科学分层。同时,基于目前尚没有研究可以充分证实 TACE 联合系统药物治疗能够提高有效性,建议对照组宜采用常规的 TACE 治疗。

在开展关键性临床研究前,应有科学依据来证明 TACE 联合该系统药物治疗的合理性,比如前期已在晚期 HCC 中开展过有关研究证实了安全性和有效性。采用联合治疗还应有合理的析因分析,特别是在多种药物联合 TACE 时,需在研究设计中考虑析因设计的合理性,明确该种联合治疗的必要性。

由于中期 HCC 可能肿瘤局限于肝脏内部但不适合进行手术治疗,在 TACE 的基础上联合药物治疗,目的不仅是对加强局部肿瘤的控制,同时希望

能够降低远处转移,因此研究终点通常会综合考虑局部肿瘤的控制效果和肝外转移情况,因此 PFS 是可以接受的主要研究终点,同时也要关注局部肿瘤的客观缓解情况以及患者的生存时间等。

2.4 早期 HCC 免疫辅助治疗的审评考虑 对于可以手术切除或消融治疗的早期 HCC,根治性手术后复发风险主要与手术或消融时的肿瘤数量、生物学特征等高危因素以及治疗操作水平等有关,比如肿瘤大小、分化程度、有无包膜和是否存在血管侵犯等。对于具有上述一项或多项高风险因素(肿瘤体积较大、肿瘤数量多、存在血管侵犯以及低分化肿瘤)的患者,根治性干预后的远期疗效和预后较差。然而,迄今尚没有临床试验能够充分证实 HCC 辅助治疗确实有效,比如采用索拉非尼开展的 STORM 研究耗时数年也未证实拥有无复发生存时间(RFS)的获益。免疫治疗通过增强系统 T 细胞对肿瘤抗原的反应,从而增强对于扩散到可切除肿瘤之外的微转移病灶的识别杀灭,因此在辅助阶段早期应用可能具有一定的疗效,目前正在开展多项有关研究。

对于早期 HCC 免疫辅助治疗的研究,我们认为研究设计应采用随机对照研究,不可以是单臂研究。入组的患者应该选择手术切除或消融术后具有高复发风险的 HCC 患者,同时要根据重要的预后因素进行随机分层,如地理区域、高风险特征的数量、根治性手术类型以及既往辅助性 TACE 等。由于尚无获得批准的标准或公认的辅助治疗,因此对照组可以采取主动监测的方式;也有研究采取手术切除或消融治疗后进行一次辅助性 TACE,然后再随机进入不同研究组的方式,可能比较符合医学伦理学原则。

基于免疫治疗的特点,免疫治疗单药也有可能获益。如果开展免疫治疗联合其他治疗,需在后线研究中证实其单药及联合治疗的机制合理性;同时在研究设计时需要考虑析因分析,以明确联合治疗的必要性。

早期 HCC 手术切除或消融治疗后辅助治疗研究时,主要关注的是患者的复发和转移情况,RFS 不易受到潜在使用的后续治疗混淆,因此 RFS 可以作为主要疗效终点以评估治疗的获益,同时还需要关注患者的 OS 以及安全性风险等。

3 讨论

HCC 是我国高发常见的恶性肿瘤,中晚期难

治病死率高,对于 HCC 的药物研发是目前抗肿瘤新药的研发热点。伴随新药研发水平的进步,相关临床治疗的证据链日益丰富,药物临床试验的设计也趋于复杂多样;另外,根据 HCC 的分期和治疗目的,各种药物研发的关注点也各有不同。

目前针对不能手术和局部治疗的晚期 HCC,新药研发较为集中,同时临床研究较为成熟。由于晚期患者的生存时间较短,因此这一阶段的关注重点是患者的总体生存获益。免疫治疗往往存在延迟作用和拖尾效应,随着用药时间的延长,患者的生存获益更为明显。因此不论是在一线治疗 HCC 中开展的免疫联合治疗,或是在二线及以上治疗中开展的免疫相关单药或联合治疗,更为关注患者的 OS。即使是在以 ORR 为主要终点的单臂研究中,OS 也依然是需要重视的研究终点,通常会关注至少 1 年生存率。

对于以局部治疗为主要治疗手段的中期 HCC, TACE 是临床上常采取的首选治疗。由于迄今尚缺乏临床研究能够证实 TACE 联合系统药物治疗可以提高有效率,因此在开展有关研究前,应在晚期 HCC 中对于有关药物的安全性和有效性进行必要的验证;如果是多药联合 TACE,则需要考虑析因分析的设计。对于中期 HCC,局部的肿瘤控制和降低转移率也是同样需要关注的问题,此时 PFS 是可以接受的主要研究终点。

对于手术切除或消融治疗后的早期 HCC,首先需注意入组人群的选择,筛选合适的可能从辅助治疗获益的高危人群。同时,由于尚没有研究充分证实辅助治疗可以降低复发率,因此需有科学合理的依据开展辅助治疗的研究。对于免疫联合治疗,需要有明确析因分析的证据支持及研究设计。对于该类患者,重点关注的是局部复发和转移情况,因此 RFS 是可以接受的主要研究终点。

在 HCC 中,由于肿瘤发生部位的特殊性和往往同时存在基础肝病,在开展免疫治疗相关研究时,需要注意控制基础肝病;同时,特别注意免疫相关性肝炎的发生情况及相关处理,也要关注其他免疫相关不良反应的发生及处理。

在现阶段,如何延长 HCC 患者的生存时间和改善其生存质量是新药临床研发的核心目标。进行科学、合理、严谨的研究设计,精心实施,严格质控,有助于全面、客观、高效地反映研究药物的临床获益。因此,我们鼓励新药申请人、临床研究专家与

药物监管机构积极联系沟通,探索创新的试验设计和研究终点,共同努力,积极提高临床试验的质量、速度和成功率,为落实“健康中国”做出贡献,造福肝癌患者。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. JNCC, 2022, 2(1): 1-9.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 277-292.
- [4] Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, et al. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015, 9(6): 765-779.
- [5] Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501-3508.
- [6] Marks EI, Yee NS. Molecular genetics and targeted therapy in hepatocellular carcinoma [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2016, 16(1): 53-70.
- [7] Josephs DH, Ross PJ. Sorafenib in hepatocellular carcinoma [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2010, 71(8): 451-456.
- [8] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Oncol 2009, 10(1): 25-34.
- [9] Kudo M, Finn RS, Qin SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. Lancet 2018, 391(10126): 1163-1173.
- [10] Qin SK, Bi F, Gu SZ, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: A randomized, open-label, parallel-controlled phase II-III trial [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(27): 3002-3011.
- [11] Bruix J, Qin SK, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet 2017, 389(10064): 56-66.
- [12] Qin SK, Li Q, Gu SZ, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021, 6(7): 559-568.
- [13] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib

- in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised , double-blind , placebo-controlled , phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol* , 2019 , 20(2) : 282-296.
- [14] Merck Media. Merck and Eisai Provide Update on phase 3 LEAP-002 trial evaluating KEYTRUDA®(pembrolizumab) plus LENVIMA®(lenvatinib) versus LENVIMA monotherapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [EB/OL]. 2022 [2022-09-20]. <https://www.merck.com/news/merck-and-eisai-provide-update-on-phase-3-leap-002-trial-evaluating-keytruda-pembrolizumab-plus-levnima-levnatinib-versus-levnima-monotherapy-in-patients-with-unresectable-hepatocellular/>.
- [15] Bruix J , Takayama T , Mazzaferro V , et al. A phase 3 , randomised , doubleblind , placebo-controlled trial of adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM) [J]. *Lancet Oncol* 2015 , 16(13) : 1344-1354.
- [16] Ren ZG , Qin S , Meng ZQ , et al. A Phase 2 study of camrelizumab for advanced hepatocellular carcinoma: Two-year outcomes and continued treatment beyond First RECIST-defined progression [J]. *Liver Cancer* 2021 , 10(5) : 500-509.
- [17] Cheng AL , Hou JL , Fang WJ , et al. Clinical outcomes in patients (pts) with previously treated advanced hepatocellular carcinoma (HCC) experiencing hepatitis B virus (HBV) DNA increases during tislelizumab (TIS) treatment in RATIONALE-208 [J/OL]. *J Clin Oncol* , 2022 [2022-07-15]. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e16181.
- [18] Qin SK , Chen ZD , Fang WJ , et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) : Phase 3 KEYNOTE-394 study [J]. *J Clin Oncol* 2022 , 40(Suppl 4) : 383.
- [19] Casak SJ , Donoghue M , Fashoyin-Aje L , et al. FDA approval summary: Atezolizumab plus bevacizumab for the treatment of patients with advanced unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res* 2021 , 27(7) : 1836-1841.
- [20] Ren Z , Xu J , Bai Y , et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32) : a randomised , open-label , phase 2-3 study [J]. *Lancet Oncol* 2021 , 22(7) : 977-990.
- [21] Qin SK , Chan LS , Gu SZ , et al. Camrelizumab (C) plus rivoce-ranib (R) vs. sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) : A randomized , phase III trial [J]. *Ann Oncol* , 2022 , 33(Suppl) : 1401-1402.

收稿日期: 2022-10-19; 修回日期: 2022-11-05