

国家药监局药审中心关于发布《晚期前列腺癌临床试验终点技术指导原则》的通告（2023 年第 14 号）

发布日期：20230314

为指导我国前列腺癌领域抗肿瘤药物的临床研究，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《晚期前列腺癌临床试验终点技术指导原则》（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。

附件：晚期前列腺癌临床试验终点技术指导原则

国家药监局药审中心

2023 年 3 月 14 日

晚期前列腺癌临床试验终点技术 指导原则

2023 年 2 月

目录

一、背景	1
二、研究终点指标	2
（一）基于生存期和影像学检查的终点	2
（二）基于 PSA 水平的终点	6
（三）基于骨转移相关事件和肿瘤相关症状评估的终点	8
（四）探索性终点	11
三、研究终点选择考虑	11
（一）一般考量	11
（二）特殊考量	13
（三）不同疾病阶段其他终点	14
四、总结	15

一、背景

前列腺癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤，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]。近年来我国前列腺癌发病率呈显著上升趋势。对于现有治疗手段无效或者不能良好控制的患者，仍然面临疾病进展和远处高发骨转移的风险，严重影响患者的生存时间和生活质量，存在迫切的临床需求。

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（mCRPC）等阶段，不同阶段患者的临床治疗目标因疾病状态的差异而有所不同^[2]。

晚期前列腺癌患者的治疗包括控制疾病进展，延长无疾病进展时间，改善生存期，提高或维持生活质量等。和一些预后较差的实体瘤相比，前列腺癌进展相对缓慢，例如高转移风险的 nmCRPC 患者的中位总生存期近 5 年^[3]。如果将总生存期（Overall Survival, OS）作为该患者人群临床试验的唯一主要终点，可能会延缓患者得到有效治疗手段的时间，并且临床研究的样本量和研发时间都存在很大挑战。此外前

列腺癌具有独特的疾病特征如高发的骨转移等，临床有效性评估终点有其特殊的考量。因而针对不同疾病阶段的晚期前列腺癌患者，如何选择合适的疗效终点，科学客观的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，是目前亟需解决的重要问题。

本指导原则旨在阐述当前晚期前列腺癌临床试验终点的一般性设计与审评考虑供业界参考。本指导原则所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终点技术指导原则》、《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》等相关内容。

本指导原则所涉及的观点代表当前 NMPA 对晚期前列腺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、研究终点指标

（一）基于生存期和影像学检查的终点

1、总生存期（Overall Survival, OS）

OS 定义为自随机分配开始至因任何原因死亡的时间。

OS 终点事件的判定是基于客观和定量的评估，不易偏倚，精准可靠，是抗肿瘤药疗效评价的金标准。对于处在 mCRPC 阶段患者的关键临床试验采用 OS 作为主要终点或关键次要终点是可行的，但对于处在相对早期的 nmCRPC 阶段患者的关键临床试验，由于评估 OS 终点需要较长的随访时间、受非肿瘤相关死亡、试验内交叉治疗、后续抗肿瘤治疗等多种因素影响，因此，采用 OS 作为主要终点存在一定挑战。

2、影像学无进展生存期（ Radiographic Progression Free Survival, rPFS ）

通常实体瘤采用常规的 RECIST1.1 标准评估肿瘤缓解或进展情况。晚期前列腺癌有高比例的骨转移病灶，按照 RECIST1.1 评价骨转移病灶通常归为不可测量病灶，不作为靶病灶进行评估，而是通过骨扫描采用 PCWG3（ Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 ）标准进行评价^[2]。

rPFS 定义为自随机日期开始至出现影像学进展或因任何原因导致死亡的时间（以先发生的为准），影像学进展包括了根据 RECIST1.1 标准和 PCWG3 标准，对原发病灶、区域淋巴结侵犯、软组织转移和骨转移病灶进展情况的评价，并由盲态独立中心阅片（BICR）或研究者审核确定。

rPFS 遵循了实体瘤 PFS 评价的一般原则，包括软组织病灶及淋巴结转移按照 RECIST 1.1 标准评价，可能受到两组间评估频率是否均衡、影像学评估方法等影响，具体参见《抗

肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》。与骨转移病灶评估相关的标准 PCWG3 中明确了骨病灶进展的评价标准，由于骨扫描敏感性高而特异性低，必要时需应用 CT/MRI 进一步明确病灶的情况。

rPFS 作为疗效评价将基于影像学评估证据，结果相对客观，可以通过独立影像和研究者评价结果互相印证。该终点包括了任何原因导致的死亡和处于疾病稳定状态的评估，不受后续治疗影响，可以基于相对更少的样本量尽早进行评估，节约研发时间。

临床试验中会存在多种导致无法观测到影像学进展或死亡事件的删失事件，比如，早期脱落、撤回试验知情同意书、由于不良反应事件或公共卫生事件导致的试验提前中止等，都会干扰 rPFS 概率分布的准确估测。处理删失事件的方式不同也会导致 rPFS 估测值的不同。

3、无转移生存期（Metastasis-Free Survival, MFS）

MFS 定义为从随机化至出现远处转移证据或任何原因死亡（以先发生者为准）的时间。需在 MFS 定义中明确转移性疾病（骨转移、内脏转移、远处淋巴结转移）的定义。该定义应排除局部疾病进展事件（例如，主动脉分叉以下的盆腔淋巴结进展）。MFS 的评价遵循了实体瘤 PFS 评价的一般原则。

对于 nmCRPC 患者，由于患者生存期较长，不适合采用

OS 作为主要终点。从非转移的 CRPC 阶段进展到有远处转移的 mCRPC 需接受新的治疗，是具有临床意义的转变，延缓疾病进展至远处转移是有临床意义的治疗目标，MFS 可作为该患者人群疗效评估的替代终点。和 OS 相比，MFS 可以基于相对更少的样本量尽早进行评估，提高研发效率^[5]。

4、客观缓解率（Objective Response Rate, ORR）及最佳总体缓解（Best Overall Response, BOR）

常规实体瘤 ORR 是基于 RECIST1.1 标准，评估在基线时有软组织可测量病灶的受试者中达到完全缓解或部分缓解的比例。DOR 是自首次记录客观缓解（CR 或 PR）至出现首次疾病进展或因任何原因而死亡的时间。

晚期前列腺癌患者具有骨转移或者远处淋巴结转移灶，而不一定同时伴有内脏转移灶，ORR 只适用于基线期具有可测量靶病灶的前列腺癌受试者。由于 ORR 评价中并未考虑骨转移病灶的进展情形，因此前列腺癌临床研究中采用了改良后的最佳总体缓解（Modified Best Overall Response, mBOR），包括基于 RECIST 1.1 符合 CR 或 PR 的标准，并且通过 PCWG3 评估不存在骨转移病灶进展的患者。目前尚无统一的 mBOR 的评估标准，不同临床方案中略有区别，建议申办方在临床方案中明确定义。

ORR 基于客观和定量的评估，可以直接反应治疗药物的抗肿瘤活性。BOR 考虑了软组织和骨病灶的情况，可更加全

面的反应药物治疗的获益情况。ORR 及 BOR 可作为早期药物疗效评估的指标，或作为随机对照研究的次要或探索性研究终点。

5、至首次后续治疗的时间 (Time to first subsequent therapy, TFST)

TFST 定义从随机化日期至前列腺癌后续治疗开始日期之间的时间。对于晚期肿瘤患者，后续治疗一般指患者出组之后、随访期间开始的全身性抗肿瘤治疗。TFST 除了影像学进展之外，TFST 还包括其他更换治疗的原因（例如，由于药物毒性或临床进展），因而可以用于支持 rPFS 的结果。

TFST 指标不单纯反映肿瘤影像学进展，还包括疾病临床进展、继发性肿瘤或另一种原发性癌症的后续治疗、不良反应难以耐受等多种原因，另一方面，并非所有出组患者均会接受后续抗肿瘤治疗，接受治疗的患者也可能失访，不同医生决定是否转换治疗的判断依据并非完全一致，因此，TFST 受多种主观因素影响，不宜作为主要终点。

（二）基于 PSA 水平的终点

PSA 升高在临床实践中被视为前列腺癌进展的早期信号，是临床治疗决策的敏感性肿瘤标志物。PSA 检测方法较为简单，可以客观和定量的评估，不受后续治疗影响，可以基于更小的样本量更早的进行评估，因而可在早期临床研发中作为药物疗效评价的敏感指标。有以下多个评价指标用于

对缓解和进展的评价：

1、PSA 动力学、PSA 下降深度相关指标（缓解）

PSA₅₀ 缓解率、PSA₉₀ 缓解率：测定 PSA 水平从基线至基线后下降 $\geq 50\%$ 或 $\geq 90\%$ ，并且由至少 3 周后再次评估确定的 PSA 缓解。PSA 缓解率通常将在某个时间点 PSA 下降 $\geq 50\%$ 或 90%的患者比例作为评估指标。

PSA 不可测率：为基线时 PSA 可检测（ $\geq 0.2\text{ng/mL}$ ）而在研究期间不可检测（ $< 0.2\text{ ng/mL}$ ）的患者百分比。

此外还可以采用 PSA₃₀ 缓解率，PSA₇₀ 缓解率、最佳 PSA 缓解等指标评估药物对 PSA 水平的影响。

2、至 PSA 进展时间（Time To PSA progression）

从随机化日期开始到 PSA 进展的时间。借鉴 PCWG3 标准判断 PSA 进展^[2]，即（1）较基线下降：PSA 升高较基线 $\geq 25\%$ 且 PSA $\geq 2\text{ng/ml}$ ，并且由至少 3 周后再次评估确定”。（2）未出现较基线下降：至少干预 12 周后出现 PSA 升高较基线 $\geq 25\%$ 且 PSA $\geq 2\text{ng/ml}$ 。

需注意的是某些分化较好的前列腺癌并不大量产生 PSA。前列腺癌患者用药早期（尤其是 12 周内）对于 PSA 的效果可能会延迟，或单纯的 PSA 升高不一定伴有影像学或临床进展，因而无法准确地反映肿瘤进展，可能导致治疗过早停止，从而无法确证治疗药物的有效性及患者是否能够真正获益。

大多数情况下 PSA 进展并不能独立地作为关键 III 期研究的主要研究终点支持注册。但如果随机对照研究已经确认了主要研究终点（例如 MFS、rPFS、OS）和至 PSA 进展时间的获益具有良好相关性，则此指标可以考虑作为桥接试验的替代终点。

3、至 PSA 缓解时间及缓解持续时间

至 PSA 缓解时间定义为从随机化日期开始到开始出现 PSA 缓解的时间。PSA 缓解持续时间定义为开始达到缓解至 PSA 进展的时间，可借鉴 PCWG3 标准判断 PSA 进展。由于对于 PSA 缓解的定义没有统一标准，这两个指标可作为探索性终点。

（三）基于骨转移相关事件和肿瘤相关症状评估的终点

晚期前列腺癌骨转移及其引发的骨相关事件（Skeletal-Related Event, SRE）如脊髓压迫、病理性骨折、骨痛等严重影响患者的生存质量，且与不良预后密切相关^[4]，因此，无论研究药物的作用机制是直接抑或间接作用于骨转移病灶，可考虑将骨转移相关指标列为次要终点之一。

1、至首发症状性骨相关事件（Symptomatic Skeletal Event, SSE）的时间

定义为随机日期至首次发生 SSE 的时间，SSE 包括使用外照射放射治疗（External Beam Radiation therapy, EBRT）来预防或缓解骨骼症状、出现新发症状性病理性骨折（椎骨或

非椎骨)、出现脊髓压迫、肿瘤相关骨科手术干预,以先发生者为准。骨相关事件包括通过影像学识别的无症状性骨折,为考虑临床意义,研究通常采用 SSE 进行评估。

该临床终点是复合性症状性疗效终点,包含了临床进展,与前列腺癌疾病本身及其进展特点密切相关,直观地反映和体现临床获益。一般基于客观和定量的评估,不受后续治疗影响。且与 OS 相较,可以基于相对更少的样本量更早地进行评估。

SSE 指标侧重于强调骨相关的疾病事件,忽略了软组织病灶的评估。对于病理性骨折有一定的评估难点,因而可能无法准确预测 OS 获益。不同的研究中心对于症状性骨相关事件的临床处理存在一定差异,例如在不同的医疗机构开展 EBRT 和骨科手术的经验 and 普及程度不同。对于多中心研究尤其是多个国家地区参与的研究,诊疗常规相关的偏倚可能对结果解读造成影响。

该指标是晚期前列腺癌临床研究常用的关键性次要终点,通常需要结合其他终点才能全面判断临床获益。

2、疼痛相关终点指标

至疼痛进展时间定义为自随机日期至疼痛严重程度评分(使用 BPI-SF)较基线升高 30%或以上日期的时间。或自随机日期至间隔 ≥ 4 周的连续 2 次评估观察到 BPI-SF 最严重疼痛强度(量表第 3 点)较基线增加 2 个点或开始连续使用阿

片类药物的时间，以先发生者为准。

至疼痛进展时间是有临床意义的相关疗效终点，可部分反映患者的生存质量。一般基于定量的评估，不受后续治疗的影响。对于晚期前列腺癌患者，尤其是有骨转移的患者可以考虑在次要终点中纳入至疼痛加重的时间、至开始连续使用阿片类镇痛药的时间等指标。疼痛的评价需要参考 PRO 量表，也要参考入组前后的疼痛及阿片类药物使用情况。

该指标存在个体间的差异性和主观性。患者的主观感受和对 BPI-SF 量表的理解，基线时的评分和量表必要指标的完成度，是否为盲态，患者其他健康状态如并发症等也会影响到该指标的评价，因而无法作为唯一终点评估药物的疗效。

此外还有其他指标如至连续使用阿片类药物治疗前列腺癌疼痛的时间等评估患者的疼痛症状。

3、患者报告结局（Patient Reported Outcome, PRO）

生活质量改善或维持是相对独立于肿瘤控制的临床获益。参与临床试验的患者采用不同的量表报告生活质量方面的信息，体现了以患者为中心的临床试验设计理念。

PRO 调查工具包括广泛适用于各种肿瘤患者的量表，和专门针对前列腺癌的量表。前者包括 EORTC-QLQ-C30、FACT-G 等，而 EQ-5D 适用范围更广，并不针对特定疾病。后者包括 FACT-P、Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)、EORTC QLQ-PR25（前列腺癌特异性模块）等。

Brief Pain Inventory (BPI) 和 Brief Pain Inventory(short form) (BPI-SF)可用于肿瘤相关疼痛的评价。FACT-P 量表中有疼痛相关的问题。

以上只是前列腺癌临床研究常见的部分 PRO 工具，此外还包括疼痛 VAS 和/或 NRS 等。

(四) 探索性终点

临床研发中可以基于产品特点及疾病特点探索更多的分子标志物及有效性预测指标，进一步支持产品的疗效评价。例如循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 可见于晚期转移性患者外周血中，尤其是 mCRPC 患者。基于 CTC 进行的液体活检可以作为次要指标或探索性终点辅助判断主要终点所体现的临床获益。

三、研究终点选择考虑

晚期前列腺癌药物研发的核心是患者的临床获益，体现在肿瘤控制和生活质量等方面，因而选择临床试验的主要研究终点应事先明确所针对的临床需求。

(一) 一般考量

前列腺癌临床研发的早期阶段，可选择能直观反应药物疗效的敏感性指标，如 PSA 水平、BOR、PFS 率以及产品机制相关的药效学指标等，结合对用药后患者缓解的比例及持续时间等进行评价，用于指导选择合理的剂量并评估产品的潜在疗效。

关键 III 期研究一般采用随机对照设计，进一步确定药物能否显著降低肿瘤负荷、可否延迟疾病进入更具侵袭性的阶段，是否延长生存等。根据临床研究人群、对照组等因素选择合理的有效性终点及统计分析策略。和其他实体瘤相比，晚期前列腺癌采用 ORR 或 mBOR 评估药物疗效时具有更多的不确定性。通常在晚期前列腺癌中不接受单臂研究支持药品注册，特殊情形下需基于数据与审评部门逐例讨论。

一般认为 OS 是判定临床试验疗效的金标准，延长 OS 可以给患者带来最直接的获益。对于多线治疗失败的 mCRPC 患者，后续治疗手段缺乏且获益有限，应选择 OS 作为主要研究终点。

对于不同的疾病阶段可考虑选择合理的替代终点，例如未经治疗的 mCRPC 及 mHSPC 患者可选择 rPFS 作为主要终点，OS 作为共同主要终点或关键次要终点。由于晚期前列腺癌疾病的复杂性及治疗手段的多样性，多种因素会影响到评价结果的完整性和客观性，采用 rPFS 评价药物疗效时仍需关注两组间的差异是否具有临床价值，以及能否真正延长 OS。如果两组间 rPFS 的差异足够大且具有显著的临床意义，可根据 rPFS 数据及 OS 的获益情况考虑能否支持注册。当两组间 rPFS 的差异较小且临床意义不确定时，则需要根据 OS 的获益情况讨论。在对 rPFS 进行主要分析时可同时分析 OS 数据，并制定长期随访计划收集 OS 数据。

nmCRPC 阶段的临床试验可选择 MFS 作为主要终点。在两组间的 MFS 具有统计显著性差异的同时，还需要关注此差异是否能够具有临床价值，以及转化为 OS 获益的趋势，并考虑其他有效性终点如 PFS 是否支持主要终点的获益^[5]。

晚期前列腺癌患者的临床获益是多维度的，单一终点有时无法全方位地评价干预措施对临床获益各个方面的影响，可以考虑结合次要终点进行评价。在 II 期和 III 期临床研究中，根据产品的机制和特点，可考虑采用不同类型的 Time-to-event 研究终点，以纳入诊疗过程中的时间因素，例如至首发症状性骨相关事件的时间、至疼痛进展时间、至开始首次后续抗肿瘤治疗的时间等。

患者报告结局体现了生活质量方面的改变，但具有比较大的主观性，还可能有地域/文化差异，临床评价时需综合考虑。

（二）特殊考量

由于前列腺癌疾病、诊断及治疗的独特特征，临床试验终点如 rPFS 评估会受到其他一些因素的影响。PSA 是前列腺癌独特的血清生物标志物，在临床实践中 PSA 升高被视为前列腺癌进展的早期信号，单纯的 PSA 升高不一定伴有骨转移灶或软组织病灶的进展，但可能会导致受试者提前停药、出组脱落、或开始接受其他抗肿瘤药物等，导致对于疾病进展评价的数据缺失。按照 PCWG3 标准，影像学疾病进展的

骨转移病灶需进行确认。受试者可能在骨转移病灶再次进行影像确认前脱落或者出组，导致骨转移病灶进展确证性数据的缺失。

申办方应在临床试验方案中基于药物特点，进行相应的方案设计如 PSA 检测结果的双盲设计，对患者和研究者保持盲态。加强对研究者及受试者培训，遵循临床研究方案等。临床方案中应制定详细的 rPFS、MFS 等指标评估及分析策略，尽量减少除影像学确定的疾病进展外其他原因导致的数据缺失，明确不同情形下的删失规则，基于保守的策略进行多种敏感性分析，评估两组间临床获益的稳健性。

（三）不同疾病阶段其他终点

针对前列腺癌不同的疾病阶段，目前仍在不断探索新的临床研究终点，以期更好综合评估药物的临床获益。例如在 mHSPC 阶段可选择至 CRPC 时间，定义为至首次发生去势抵抗性事件（影像学进展和/或 PSA 进展）的时间。对于 nmCRPC 及 mCRPC 患者可以评估至细胞毒性化疗开始的时间。nmCRPC 阶段可选择至转移时间（TTM）等。此外还有其他的临床试验终点的应用，如至影像学软组织病灶进展的时间、从随机分组至影像学骨病灶进展的时间、从随机分组至第二次疾病进展或死亡的时间（无进展生存期 2，PFS2）等。

四、总结

和其他实体肿瘤相比，晚期前列腺癌生存期较长，易发生骨转移，有 PSA 标志物等疾病特征，临床疗效终点多样。延长生存和提高/维持生活质量仍是晚期前列腺癌药物研发的核心目标，选择合理的替代指标可提高研发效率，同时仍需关注临床获益的稳健程度以及转化为 OS 获益的趋势。

随着对疾病研究深入，新一代成像技术的发展（如 PSMA-PET），不同终点评价标准有望进一步发展。对于早期局限性/局部晚期前列腺癌患者新的替代终点仍在不断探索。鼓励申请人、临床专家与监管机构在新药研发过程中积极沟通。本指导原则将基于晚期前列腺癌的诊疗进步和临床试验的研究进展情况适时更新。

参考文献

- 1.Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin, 2021. 71(3): p. 209-249.
- 2.Scher, H.I., et al., Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol, 2016. 34(12): p. 1402-18.
- 3.Brave, M., et al., An FDA Review of Drug Development in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Clin Cancer Res, 2020. 26(18): p. 4717-4722.
- 4.中华肿瘤杂志, 前列腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识(2021 版). 2021. 43(10): p. 1016-1026.
5. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: considerations for metastasis-free survival endpoint in clinical trials. FDA. Accessed August 9, 2021. <https://bit.ly/2U3V3fB>
- 6.Scher, H.I., et al., Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. 2008. 26(7): p. 1148-1159