

2018/12/8

臨床研究・治験従事者研修@東病院

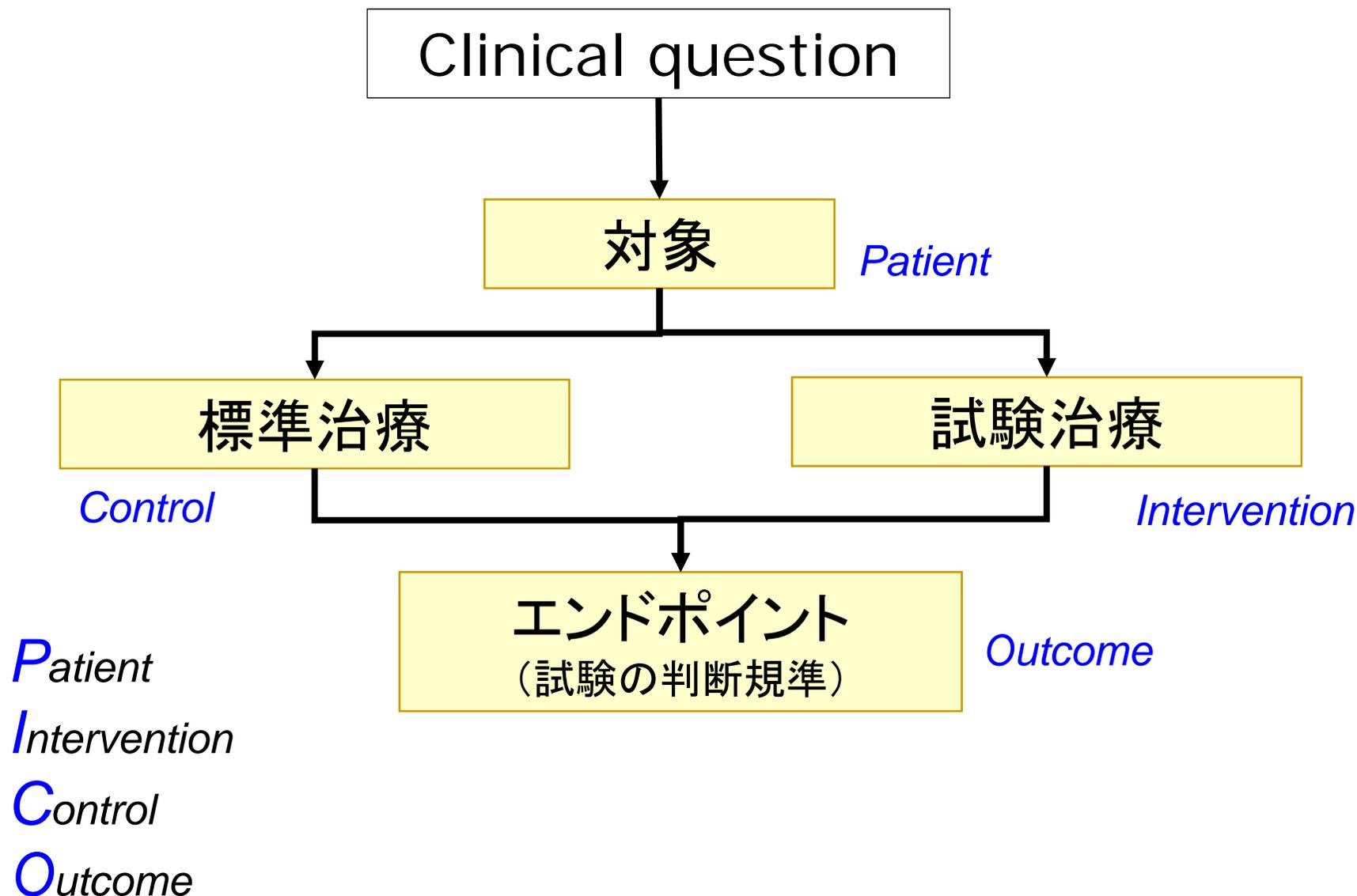
周術期化学療法 の 臨床試験

国立がん研究センター中央病院
研究企画推進部/JCOG運営事務局
中村 健一

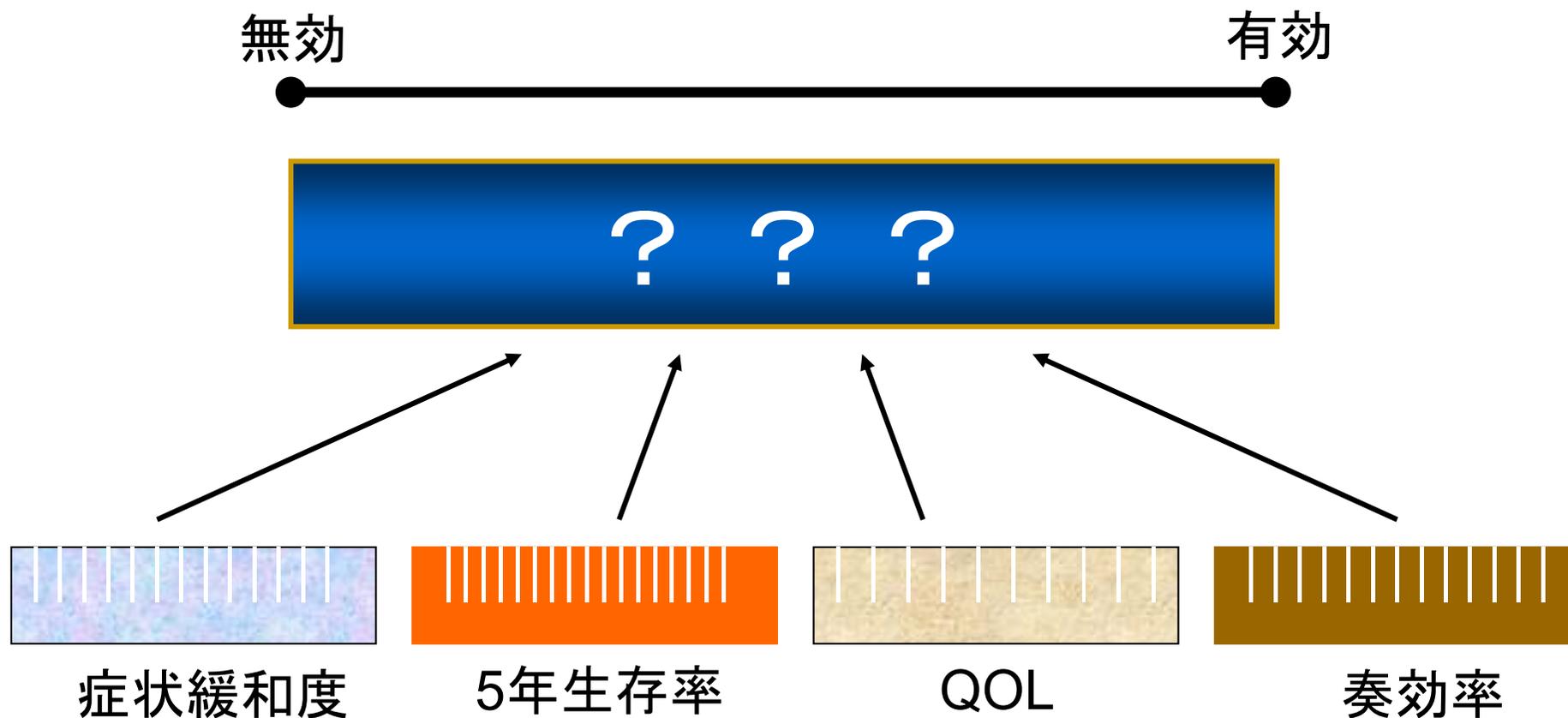
アウトライン

- エンドポイントの基本
 - 術前療法の臨床試験での「短期」エンドポイント
- 術前療法試験におけるpCR割合
 - 乳がんのFDAガイダンス
- 術前療法試験におけるPFS
 - EORTC40983試験の解釈

研究デザインのフレームワーク



エンドポイントとは「ものさし」



主なものさし : Primary endpoint

その他のものさし : Secondary endpoint

エンドポイントのタイプ

■ True と Surrogate

□ 真の (True) エンドポイント

- 患者さんの benefit を直接反映しているエンドポイント

□ 代わりの (Surrogate) エンドポイント

- 簡便、早くわかる、少ない患者でわかる・等の利点あり
- 真のエンドポイントと評価の結果が一致

■ ハードとソフト

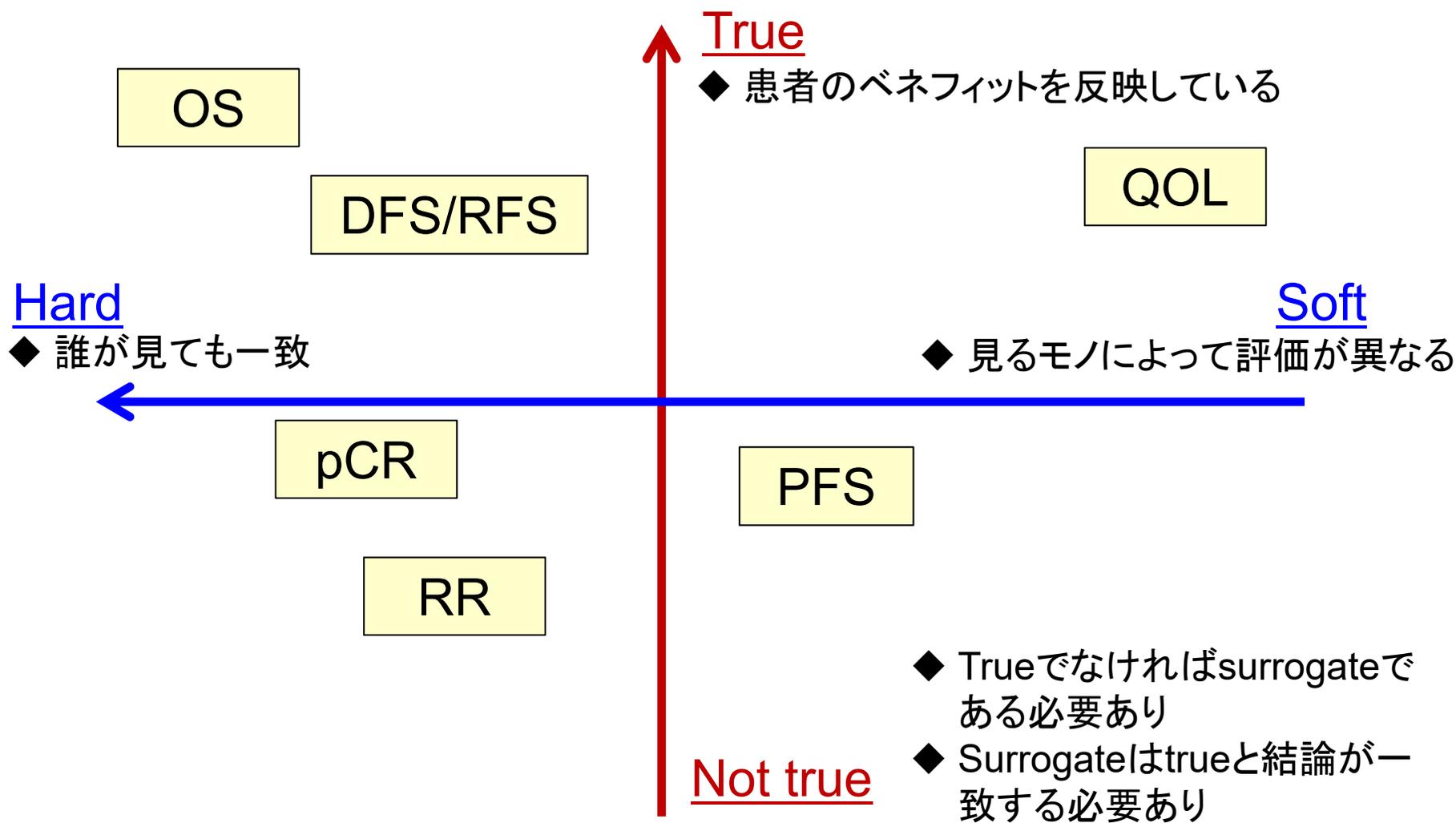
□ ハードなエンドポイント

- 誰が見ても評価が一致・何回見ても一致

□ ソフトなエンドポイント

- 見る者によって評価が異なる・時々によって違う
- 他の影響を受けやすい

エンドポイントの種類



Phaseによってエンドポイントは変わる

	Phase I	Phase II	Phase III
目的	Phase II に進むかどうかを決める (探索的)	Phase III に進むかどうかを決める (探索的)	標準治療を決める (<u>検証的</u>)
	Phase II での用量決定	有効性のスクリーニング	総合的な Benefit / Risk 評価
Primary endpoint	毒性 (MTD, DLT)	奏効割合	全生存期間
Secondary endpoint	奏効率	無増悪生存期間 有害事象 etc.	無増悪生存期間 有害事象 etc.
症例数	20 例程度	40~100 例	200~3000 例
参加施設	単施設 (~少数施設)	中規模 (専門病院主体)	大規模 (一般病院主体)

色々なtime-to-event型エンドポイント

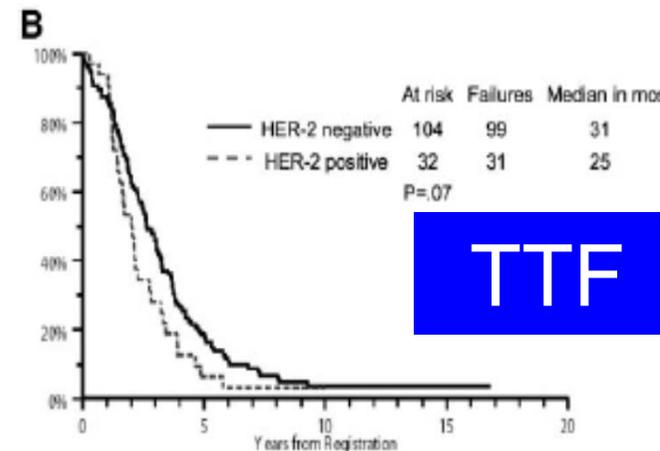
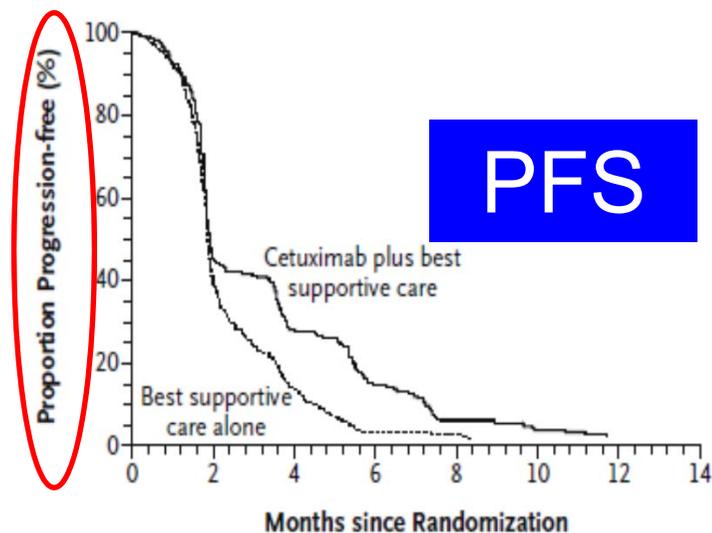
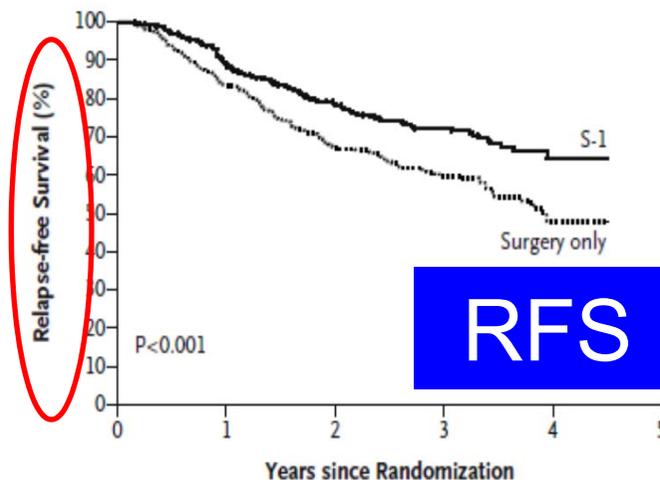
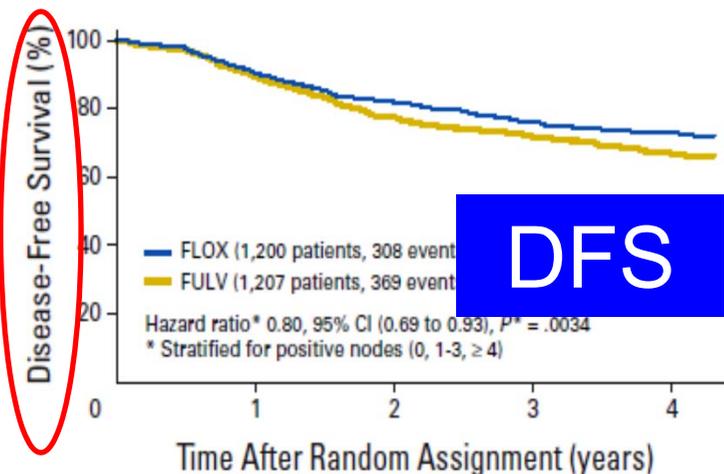


Fig. 1 A, time to treatment failure by HER-2 amplification status. B, survival by HER-2 amplification status.

他にもTTP、event-free survival、奏効期間...

Time-to-event型エンドポイントの定義

エンドポイント		イベント(いずれか早いもの)		
OS	全生存期間 Overall Survival	あらゆる死亡		
PFS	無増悪生存期間 登録時に担癌状態	あらゆる死亡	増悪/再発	
RFS	無再発生存期間 登録時に担癌状態でない	あらゆる死亡	再発	二次がんが問題となるような 予後良好な疾患
DFS	無病生存期間 登録時に担癌状態でない	あらゆる死亡	再発	二次がん
TTF	治療成功期間 Time to Treatment Failure	あらゆる死亡	増悪/再発	治療中止

なぜ術前化学療法(NAC)？

- 手術手技改善による治療成績向上の限界
 - 新規抗癌剤、多剤併用化学療法、放射線治療との併用により腫瘍縮小効果 ↑ ↑
- 術前補助療法の意義
 - 早期の微小転移の消失
 - 術後に比べてコンプライアンスが高い
 - 根治切除割合の向上
 - 原発巣による化学療法の効果判定が可能

術前化学療法試験のエンドポイント

- **検証的試験**: 以下のいずれかであることが必要
 - True endpointそのもの(例: OS)
 - True endpointのsurrogate
- **探索的試験のエンドポイント**
 - 必ずしもtrue/surrogateである必要はない
 - 第III相試験で勝てそうかどうかのスクリーニング
 - この意味ではsurrogateであることが望ましい
 - 試験治療のPoCを確かめる
 - 試験治療の安全性を確かめる
- **術前療法の「探索的」試験では?**
 - 奏効割合?
 - 腫瘍縮小しても手術で遺残があれば予後不良
 - 微小転移消失目的の場合、腫瘍縮小は必須ではない
 - 消化管がんの場合、しばしば測定可能病変をもたない

JCOG胃がんグループ: 術前療法試験の短期エンドポイント

試験番号	phase	対象	術前療法	Primary endpoint	Secondary endpoints (有効性の短期指標)
JCOG 0001	II	Bulky N2/N3	CPT-11+ CDDP	3年生存割合	根治切除割合 奏効割合 組織的奏効割合
JCOG 0210	II	大型3型・4型	S-1+ CDDP	治療完遂割合	奏効割合 組織学的奏効割合
JCOG 0405	II	Bulky N2/N3	S-1+ CDDP	根治切除割合	治療完遂割合 奏効割合 組織学的奏効割合
JCOG 1002	II	Bulky N2/N3	Doc+S-1 +CDDP	奏効割合	根治切除割合 3年生存割合 治療完遂割合 組織学的奏効割合

Bulky N2/N3 → 根治性の向上が主な狙い

大型3型・4型 → 微小転移の消失が主な狙い

※ pCR割合は10%未満のため胃がんではあまり使われず

術前療法試験の短期エンドポイント

奏効割合	Response rate	RECISTガイドラインによる総合効果PRもしくはCRの割合
組織学的完全奏効割合	Pathological complete response rate	病理組織学的検査で腫瘍の消失を認めた割合
組織学的奏効割合	Histological response rate	病理組織学的検査で一定以上の腫瘍の消失が得られた割合
根治切除割合	R0 resection rate	根治切除が得られた割合
治療完遂割合	Proportion of Treatment completion	規定の術前補助療法を完了し、根治切除が得られた割合
Metabolic response	Metabolic response rate	FDG-PETにおけるstandard uptake value (SUV)を用いた効果判定
ダウンステージ割合	Pathological Downstaging rate	補助療法前のclinical stageから手術後のpathological stageでダウンステージが得られた割合
短期生存割合	Short-term survival rate	1年生存割合や6カ月生存割合など短期の時点での生存割合

何を参考にエンドポイントを選択？

- 一般的な要因
 - 全生存期間を反映しているか？
 - ヒストリカルコントロールに比較可能な数値があるか？
 - そもそも試験の目的は何か？
 - 第III相試験を実施するにあたって足りない情報は何か？
- 術前療法試験特有の要因
 - そもそもNACの狙いは何か？
 - 測定可能病変はあるか？
 - 根治切除が可能な対象か？
 - 期待される完全奏効割合は十分高いか？

エンドポイント: 悪い例



- **切除可能胃癌に対する術前療法の第II相試験**
 - Primary endpoint: 根治切除(R0)割合
 - もともと切除「可能」なので根治切除割合は100%のはず
 - 根治切除不能であれば診断精度の問題

- **手術単独が比較対照の術前療法の第II相試験**
 - Primary endpoint: 奏効割合
 - 手術単独群では比較すべき「奏効割合」のデータなし

- ◆ 臨床試験は「比較」
- ◆ 「何と比較？」を明確に
- ◆ 対照群と比較可能なモノサシを設定

術前療法試験のpCR割合

議論の前提

- 検証的試験と探索的試験はしっかり区別
- 検証的試験
 - Truenessの観点から考えた時、pCR割合が primary endpointとなりうる条件は2つしかない
 - OSのsurrogacyが示されている
 - pCR割合自体がTrue endpointである
- 探索的試験
 - 探索的試験で患者の治療方針を変えるわけではない
 - エンドポイントについても柔軟さが許容される

- ◆ 以降の乳がんのpCR割合の話題は**検証的試験**の議論
- ◆ 本日の演習の題材(VOLTAGE試験)は**探索的**な位置づけ

乳がんにおけるpCR割合

■ FDAガイダンス

- ハイリスク乳癌の術前療法のprimary endpoint
- "accelerated approval"のためのprimary endpointとして"pCR割合"を認める見解

Guidance for Industry **Pathological Complete Response in** **Neoadjuvant Treatment of High-Risk** **Early-Stage Breast Cancer: Use as an** **Endpoint to Support Accelerated** **Approval**

(FDA CDER, Oct 2014)

ところが・・・メタアナリシス



Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis

Patricia Cortazar, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, David Cameron, Luca Gianni, Pinuccia Valagussa, Sandra M Swain, Tatiana Prowell, Sibylle Loibl, D Lawrence Wickerham, Jan Bogaerts, Jose Baselga, Charles Perou, Gideon Blumenthal, Jens Blohmer, Eleftherios P Mamounas, Jonas Bergh, Vladimir Semiglazov, Robert Justice, Holger Eidtmann, Soonmyung Paik, Martine Piccart, Rajeshwari Sridhara, Peter A Fasching, Leen Slaets, Shenghui Tang, Bernd Gerber, Charles E Geyer Jr, Richard Pazdur, Nina Ditsch, Priya Rastogi, Wolfgang Eiermann, Gunter von Minckwitz

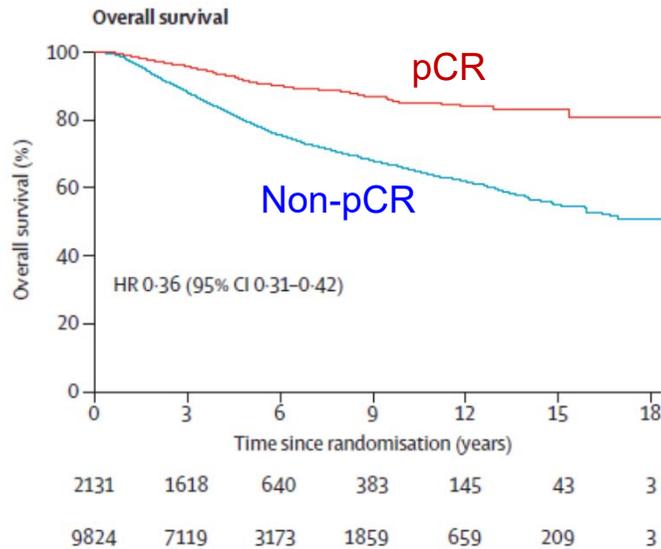
Summary

Lancet 2014; 384: 164-72
Published Online

Background Pathological complete response has been proposed as a surrogate endpoint for prediction of long-term clinical benefit such as disease-free survival, event-free survival (EFS), and overall survival (OS). We had four key

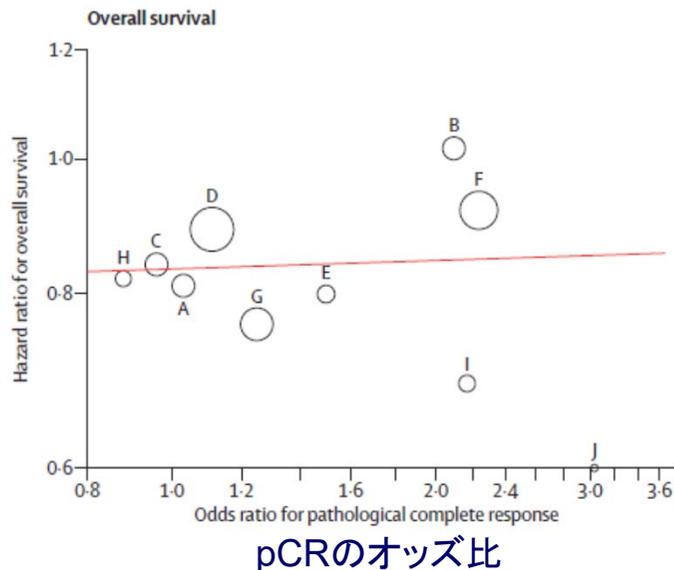
- ❑ 登録数200例以上の乳がん術前化療のRCTが対象
- ❑ pCR、EFS、OSのデータがavailableな12試験、11955例を解析
- ❑ pCRのOSに対するsurrogacyを否定

メタアナリシスの結果



- Individual patient level
 - pCRが得られた患者さんは長生きする傾向にあるか？
 - → "YES"

OSに対するハザード比



- Trial level
 - 群間比較した際に、pCR割合が高い集団(群)は、OSが延長する傾向にあるか？
 - → "No" 全く相関なし

◆ pCR割合のOSに対する surrogacyは示されず

なぜFDAはpCR割合を許容？



■ FDAの見解

- 有効な治療法であれば早く世の中に出したい
 - OSまで待つべし、はtoo conservative
- pCR割合がOSのsurrogateである可能性もある
 - メタアナリシスでは雑多な背景を有する試験/患者を解析
 - よりhomogeneousな集団の試験ではsurrogacyが示されている試験もあり
- pCR割合はあくまで「仮免許」のためのエンドポイント
 - ランダム化、優越性、“add-on”デザイン、pCR病理評価の盲検化などが仮免許の推奨条件
 - 必ず仮免許後にClinical benefit (OS、EFS)を示す confirmatory trialを行うことが必須

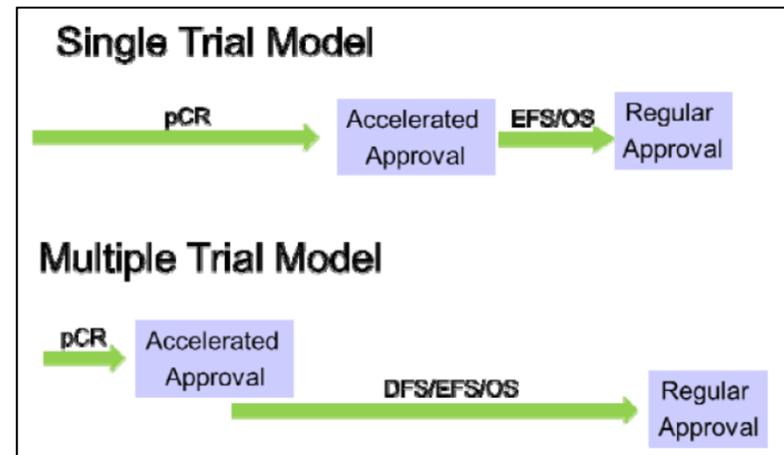
Confirmatory trial

■ Single trial model

- pCR割合の優越性を示した試験でそのまま長期追跡
- メリット
 - 手順がシンプル
 - pCR割合が出た時点でほとんどの患者登録は終了(同意取得の苦勞が少ない)
 - OSの結果が得られるまでの期間はトータルでは短い
- デメリット
 - pCR割合を得るまでにより多くの患者が必要(有意水準の分割が必要)

■ Multiple trial model

- pCRによる早期承認後にあらためて別のconfirmatory trialを実施
- メリット
 - pCR割合の結果が得られるまでが早い
 - pCR部分の情報を、OS部分の試験に活かせる
- デメリット
 - OS部分の登録に苦勞する
 - OS部分でクロスオーバーが必要になり、OS評価困難になるケースも



乳がんにおけるpCR割合

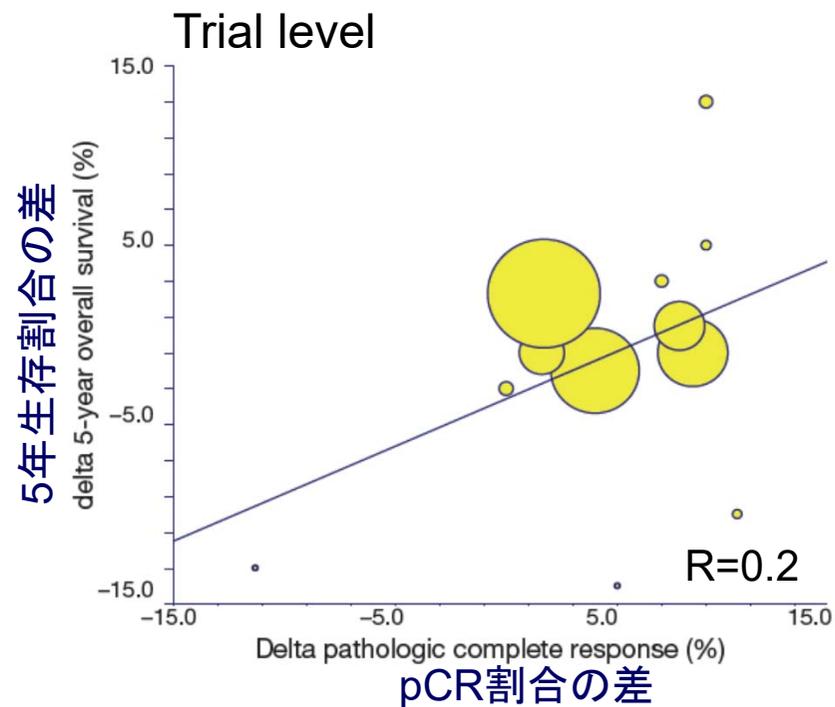
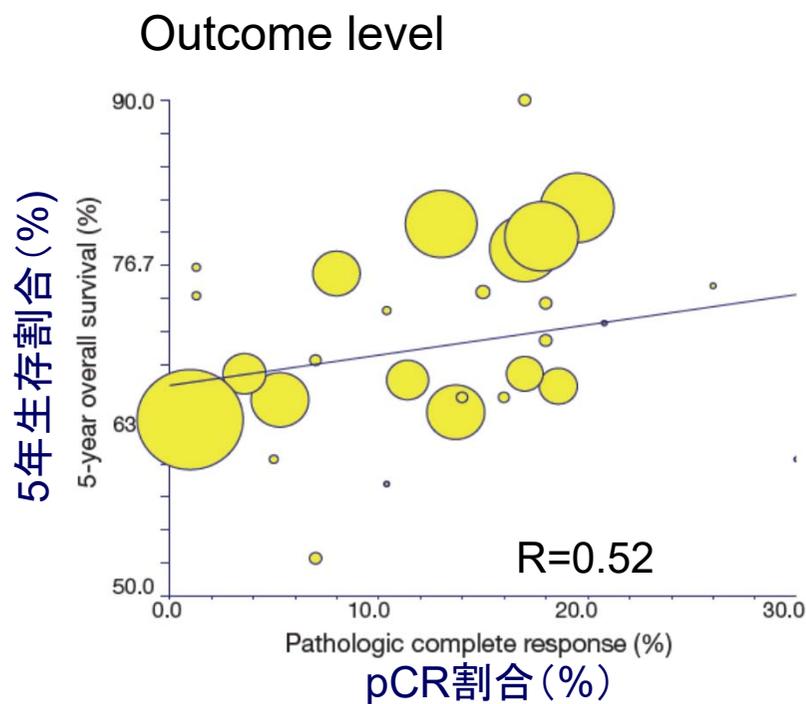
■ FDAの見解

- pCR割合のOSに対するsurrogacyは「不確実」だが・・・
- 「仮免許」のためのエンドポイントとしては許容
 - その後のconfirmatory trialでclinical benefit(OS、EFS)を検証することが必須

■ 教訓

- OSのsurrogacyが示されているエンドポイントがあれば理想的
- Surrogacyが示されていなくても、社会的要因との「バランス」で他のエンドポイントが許容される場合も
- ゴールを見据えたロードマップを策定し、その試験で「何を示せばよいか」を明確化

直腸がんでは？



(Petrelli et al. J Gastrointest Oncol 2017)

- ◆ いずれも強い相関は見られず
- ◆ pCR割合は5y-OSのsurrogate endpointとは言えない
- ◆ 検証的試験のprimary endpointとしては不適・・・探索的試験ではどうか？

術前療法試験のPFS

議論の前提(再掲)

- 検証的試験と探索的試験はしっかり区別
- 検証的試験
 - Truenessの観点から考えた時、PFSがprimary endpointとなりうる条件は2つしかない
 - OSのsurrogacyが示されている
 - PFS自体がTrue endpointである
- 探索的試験
 - 探索的試験で患者の治療方針を変えるわけではない
 - エンドポイントについても柔軟さが許容される

◆ 以降の話は検証的試験の議論

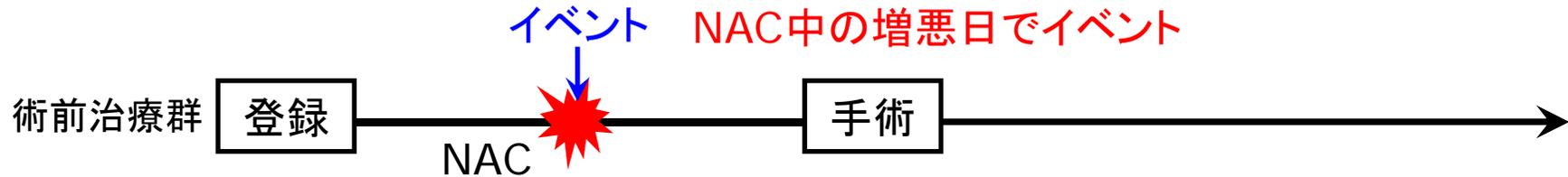
標準的なPFSの定義

- 登録日を起算日とし、「増悪」と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間
- 「増悪」は、画像診断上のPD(進行)、および画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む

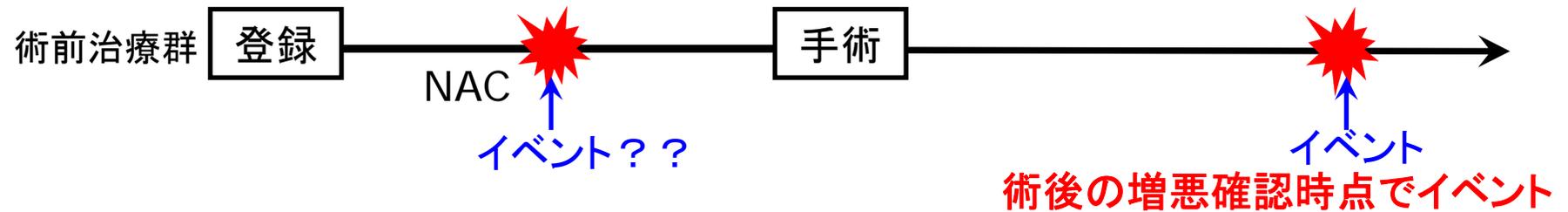
何が問題？

 = 増悪

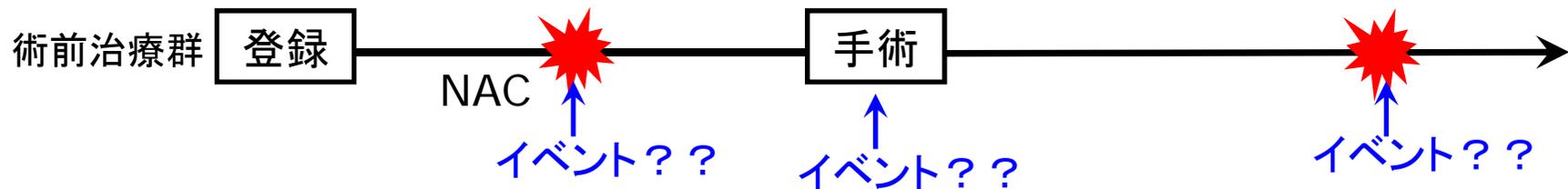
① NAC中に増悪し、手術施行できない場合



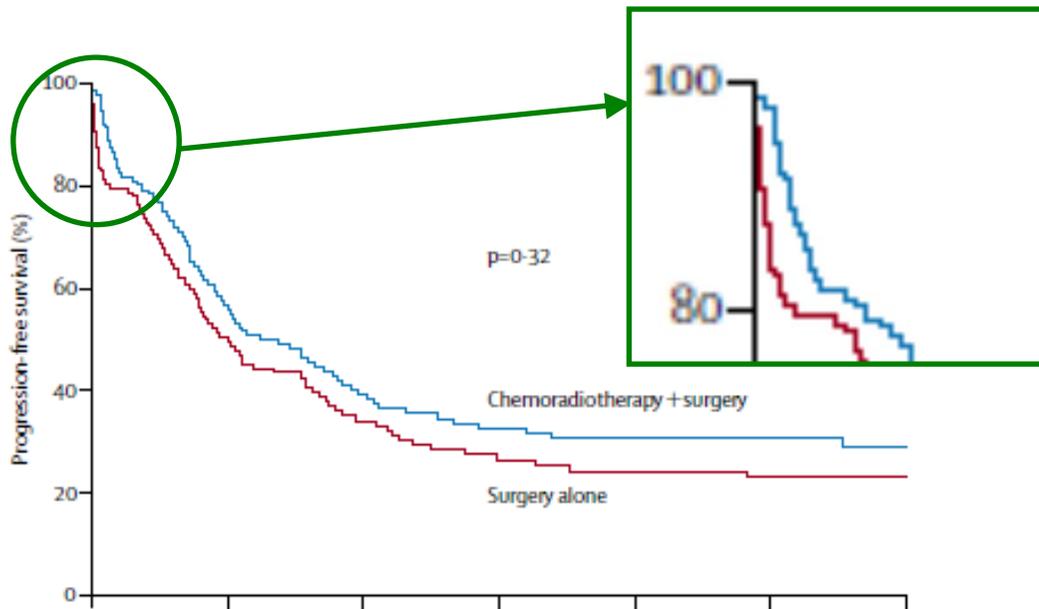
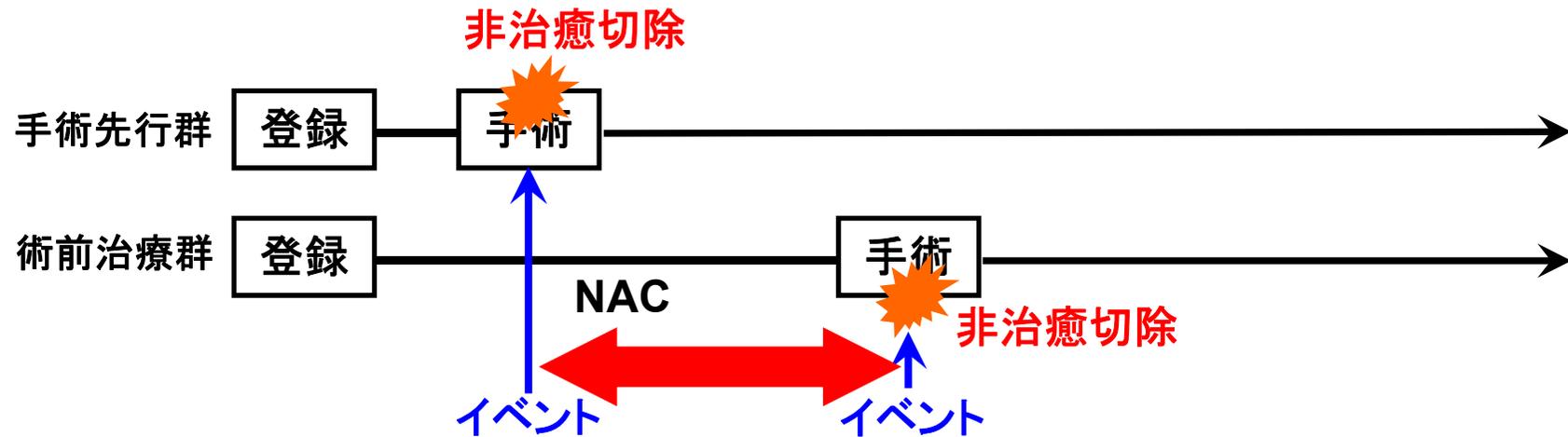
② NAC中に増悪したが、R0切除可能であった場合



③ NAC中に増悪し、非治癒切除に終わった場合



① 非治癒切除：手術日でイベント

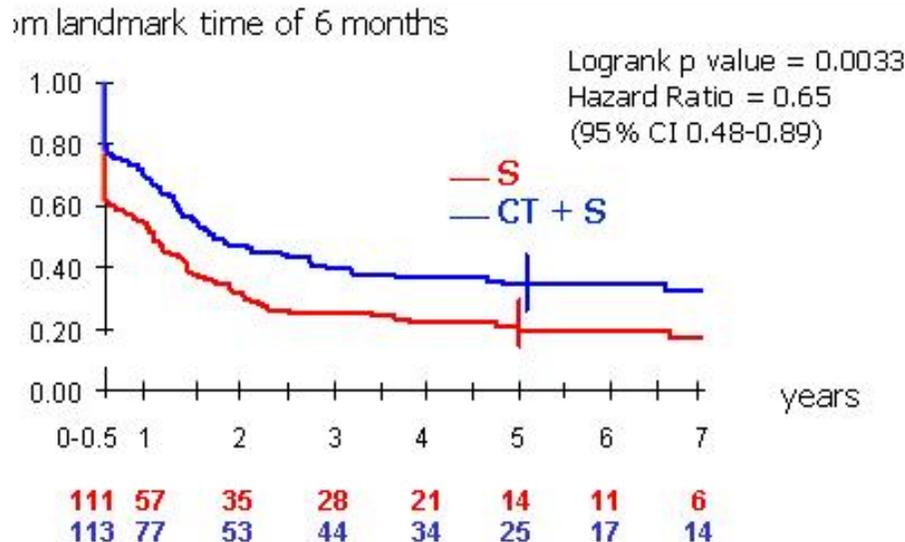
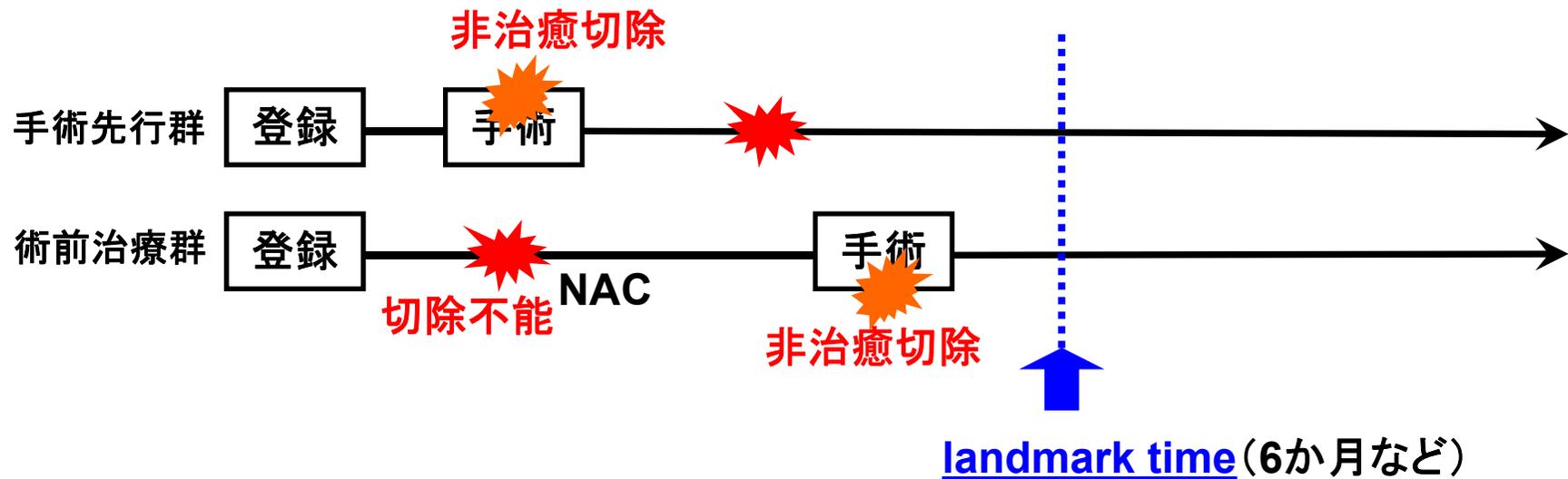


(Burmeister, et al. Lancet Oncol 2005)

手術のタイミングにより
イベント発生の時期が
両群で系統的にずれる
(術前治療群に有利)

αエラーの増加

② Landmark method



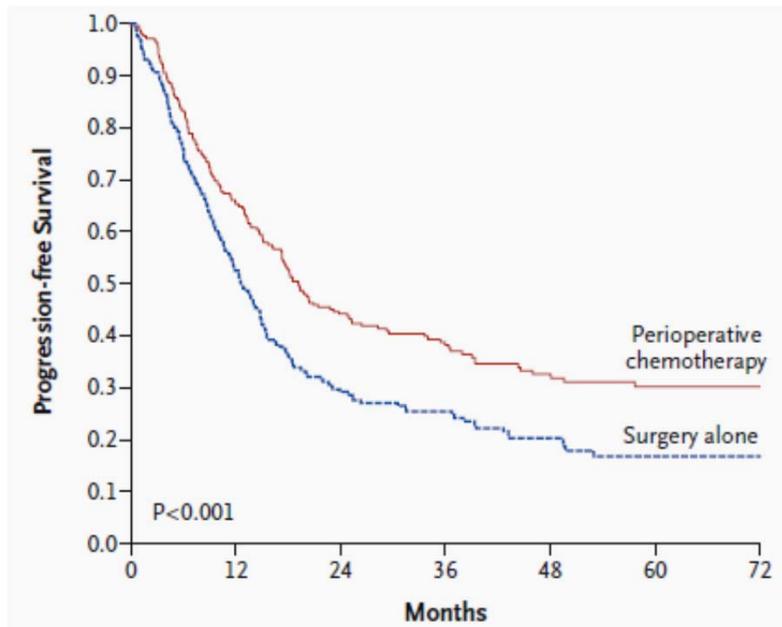
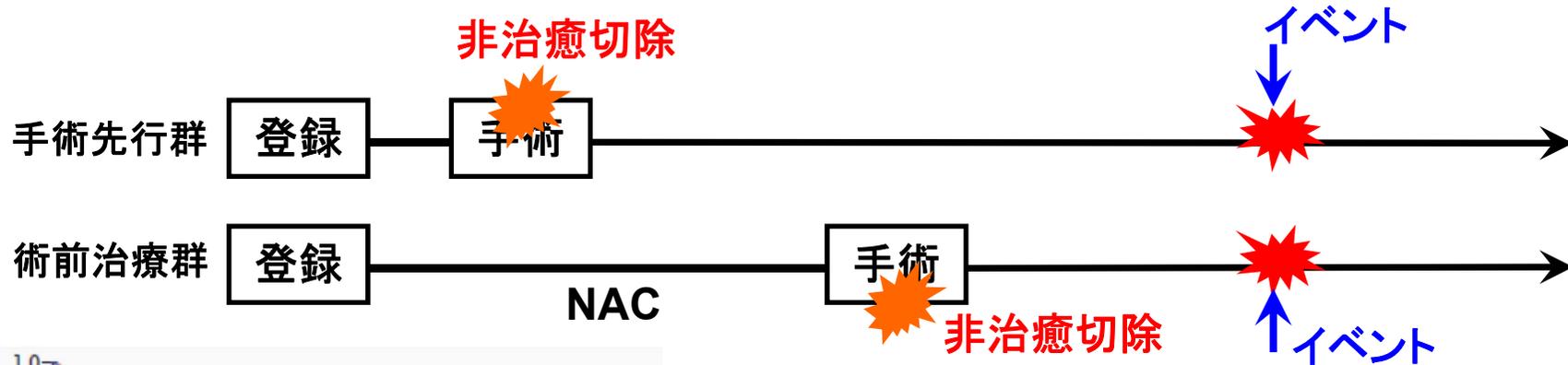
(Boige V, et al. ASCO 2007)

landmark time以前の増悪や非治癒切除は、全てlandmark timeでイベントとする。

6か月以内に発生するイベントは時期に関わらず同じに扱われる

βエラーの増加

③ 非治癒切除： 術後増悪確認時にイベント



(Cunningham, et al. NEJM 2007)

術後画像上もしくは臨床上増悪と判断された日をもってイベント

手術時の明らかな遺残も、術後画像検査を行うまではイベントと
ならない。

→本来あるはずの差が薄まる

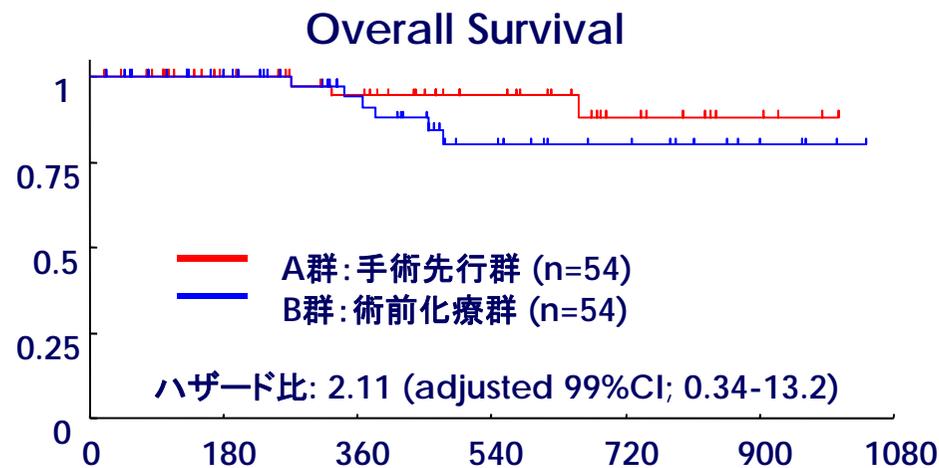
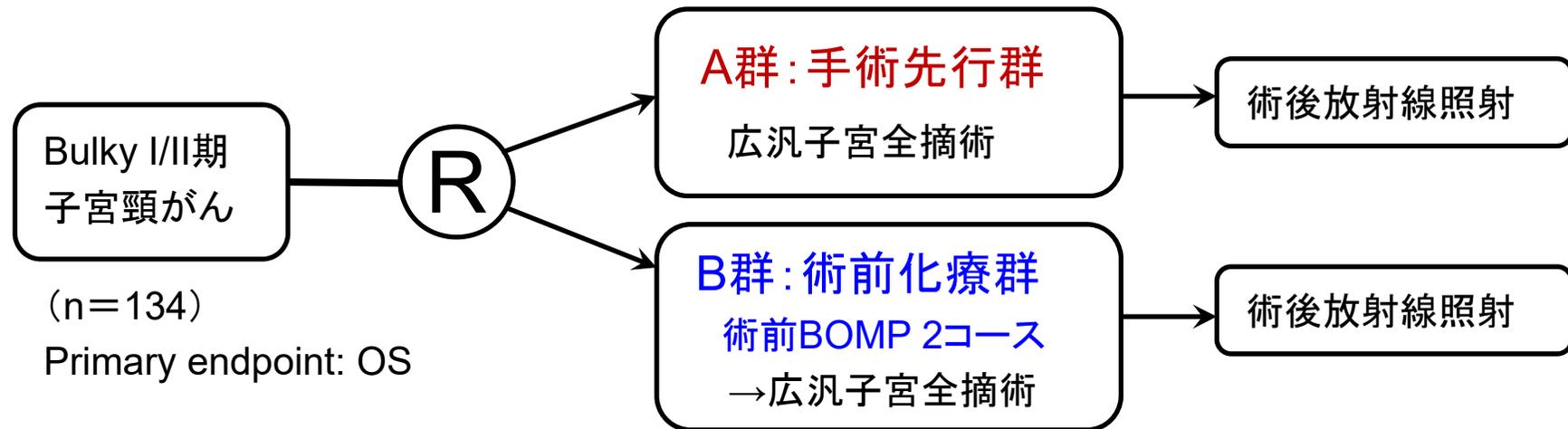
βエラーの増加

各定義のメリット/デメリット

① 非治癒切除： 手術日でイベント	メリット： 判断のぶれが少ない デメリット：手術日のずれにより両群のイベント発生が非対称となる
② Landmark method	メリット： 手術の時期によらずイベント発生が対称的 デメリット：6か月以内のイベントは同じ重みで扱われる
③ 非治癒切除： 術前増悪時でイベント	メリット： 手術の時期によらずイベント発生が対称的 デメリット：明らかな遺残が即時イベントに反映されない

- ◆ どの定義も一長一短
- ◆ 統計学的にはlandmark methodがマシだが、直観的にわかりにくい

JCOG0102でのシミュレーション

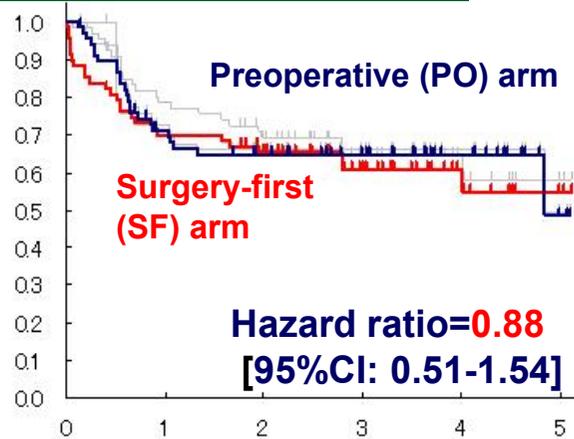


第1回中間解析で毒性の強いB群の全生存期間がA群を下回った (ハザード比2.11)。

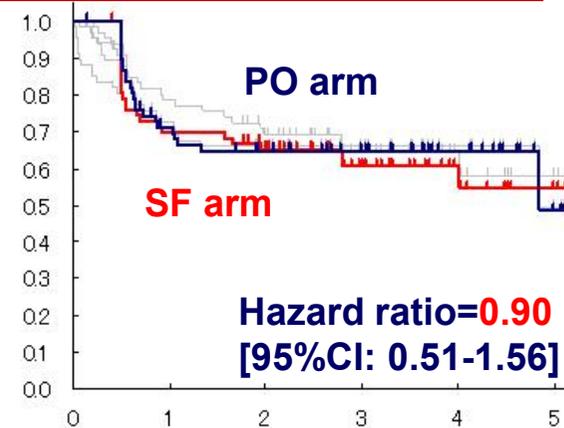
→ 無効中止

JCOG0102でのシミュレーション

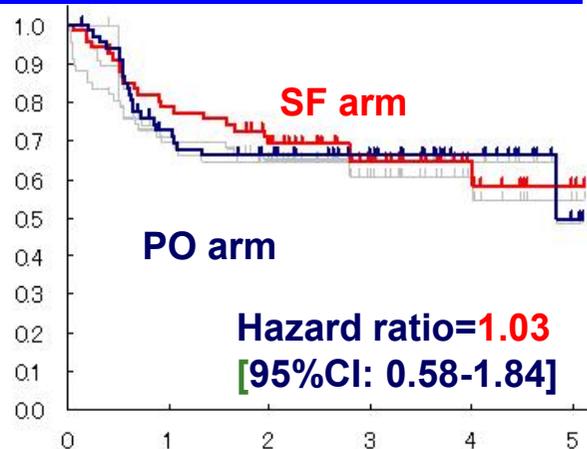
① 手術日でイベント



② Landmark method



③ 術前増悪時にイベント



– 非治癒切除割合: 9.7%(13/134pts).

– PFSのハザード比: 0.88~1.03

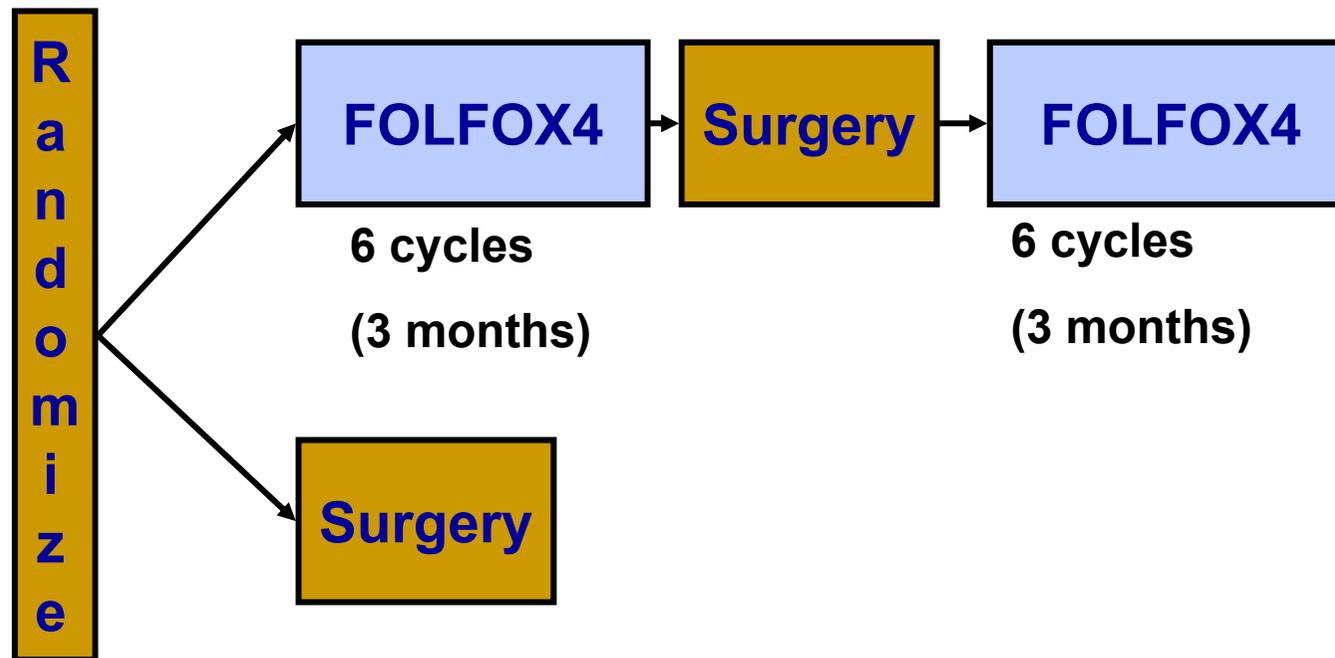
✓ OSのハザード比: 1.33 [95%CI: 0.64-2.77].

– OSのハザード比に最も近いハザード比を示すPFSのイベント定義: ③

◆ PFSの定義によって結果/判断が変わり得る

実例: EORTC 40983 Trial

Subjects: resectable liver metastasis from colorectal cancer



n=364 patients

*Nordlinger, ASCO 2007, abstract LBA5
Lancet 2008; 371: 1007-16*

EORTC 40983 Trial: Methods

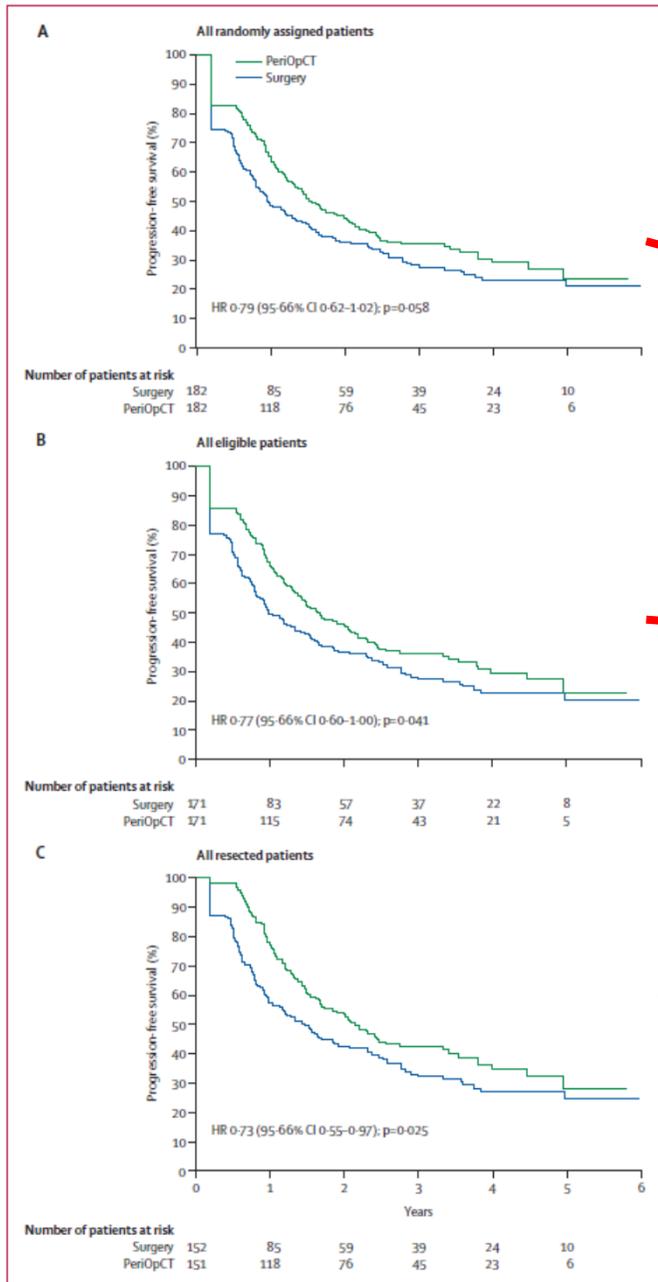
- The primary trial endpoint was progression-free survival, counted from randomisation to the date of either progressive or recurrent disease, surgery if metastases were deemed not resectable, or death of any cause. To address the lead-time bias that was inherent to the design, the event time to have occurred at 10 weeks was assigned in both treatment groups in the following circumstances: any patient who was operated upon but in whom the tumour was not actually resectable, any patient whose tumour was resected but recurred within week 1 and 20, or those who died between week 1 and 20 of follow-up. Week 10 was chosen as being in the middle of these 20 weeks.

- 非治癒切除
- 20週以内の再発
- 20週以内の死亡



10週時点でイベントが発生したとみなす

EORTC 40983 Trial: Lancet 2008



All randomly assigned patients
P=0.058

プロトコルに定められたPrimary analysis

All eligible patients
P=0.041

不適格を除外
22/364(6%)

事前に決めてあるなら主たる解析としてよい・・・が国際的コンセンサス
しかし不適格が多く、かつ結果が全登録例と異なる場合は信頼性↓

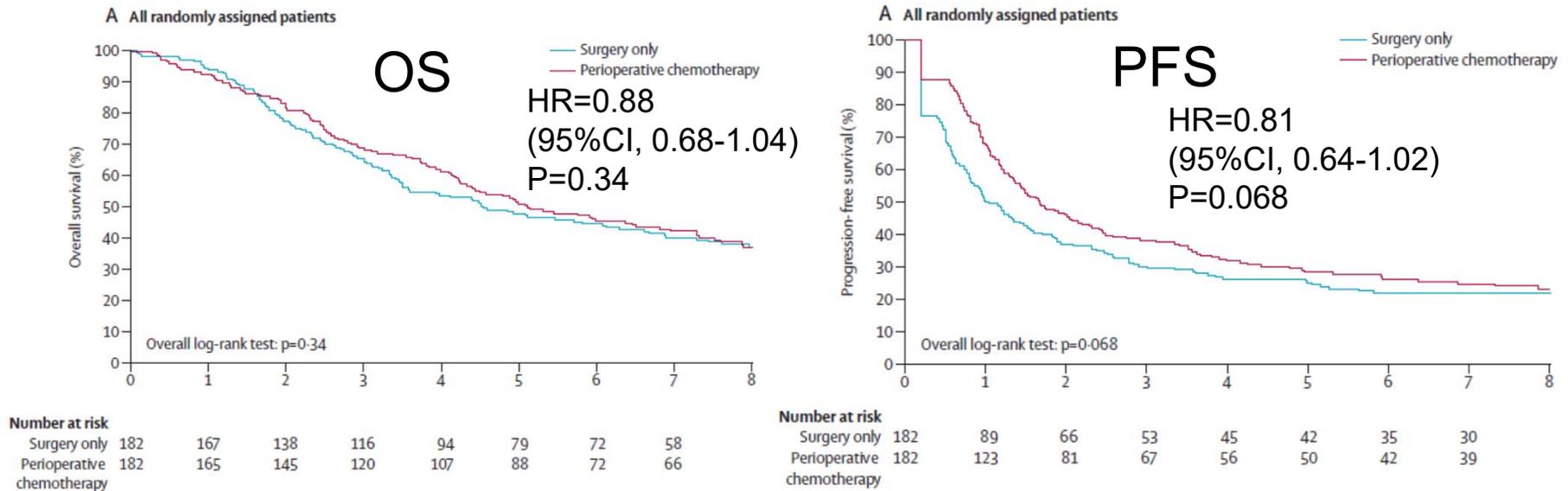
All resected patients
P=0.025

治療の結果と関連する要因で患者選択
→あくまでも参考の解析

EORTC 40983に対する批判

- EORTC 40983のLandmark method
 - 見慣れないPFSの定義
 - Landmark methodとしても特殊な定義
 - 見慣れないPFS曲線の形状に違和感を持つ研究者も
 - OSのデータが示されていない
 - 大腸がん術前療法でPFSのOSに対するsurrogacyは示されていない
 - 発表者側は、統計学的にはnegativeだが良い傾向にあり、新たな標準治療であると主張
 - OSで差がなかった時に、本当に周術期化学療法が手術単独に優っていると言えるか？
- JCOGデータセンターの(当時の)見解
 - 標準治療とするには不十分なエビデンス
 - 「(周術期)化学療法が標準治療」は、まだ未確立

その後、OSの結果が公表



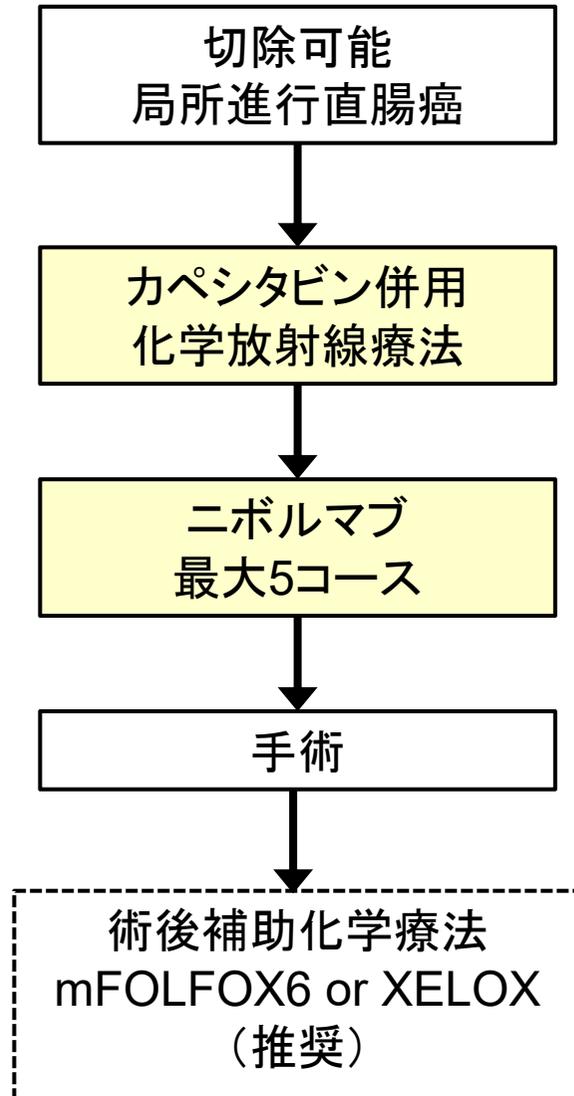
(Nordlinger et al. Lancet Oncol 2013)

- ◆ OSでの優越性は示されず
- ◆ PFSの結果もmarginalであり、少なくとも日本では標準治療としては受け入れられず

ではどうする？

- 検証的な術前療法試験のprimary endpoint
 - PFSの定義は一長一短
 - 特段の事情がなければ、“OS”をprimary endpointとすることを推奨
- OSが使えない状況では？（例：非常に予後良好）
 - PFSがtrue endpointであることを主張
 - PFSがtrueではない場合
 - 直観的にはわかりにくいですがLandmark methodが方法論的にはマシ
 - PFSをprimary endpointとして、OSでの再現性を確認

演習の題材: VOLTAGE試験



Primary endpoint: pCR割合

チェックポイント

- ✓ 比較対照(標準治療)は何か？
- ✓ ヒストリカルコントロールはあるか？
- ✓ ヒストリカルコントロールとの比較可能性はあるか？
- ✓ 次期第III相試験のデザインは？

Take home messages

- 検証的試験か探索的試験かを意識する
 - 探索的試験の場合は最終的なゴールを見据えたロードマップを
- 術前療法のエンドポイント
 - 増悪しても切除できれば予後良好
 - 縮小しても生存期間延長につながるとは限らない
 - エンドポイント設定の際は、試験の目的と比較対照（標準治療は何か？）を意識する

Thank you for your kind attention!!