

# 阿帕他胺在中国mCSPC患者中的疗效 TITAN研究的亚组分析

**Apalutamide Efficacy & Safety in Chinese patients  
with metastatic, castration-sensitive prostate cancer  
-- a subgroup analysis of the phase III TITAN trial**

# TITAN研究 中国亚组分析

## 目录

一、研究背景

二、TITAN研究设计

三、中国亚组分析结果

四、研究结论及要点

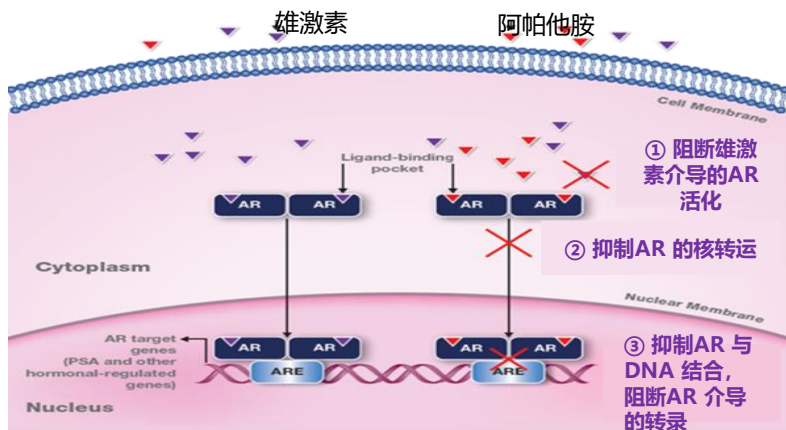
# 阿帕他胺的“三重抗雄机制”及AR保护作用

选择性雄激素受体抑制剂，可通过识别AR的配体结合域：

- ①抑制雄激素-AR 的结合；
- ②抑制活化AR的核转运；
- ③抑制AR与DNA 的结合从而阻断AR 介导的转录。

阿帕他胺与AR 结合的亲和力比比卡鲁胺高7-10倍<sup>1</sup>

缺乏雄激素的环境中，未证实类似传统抗雄药物从拮抗剂→激动剂的转变



TITAN研究 AR基因突变检测分析结果显示：

- 1. 治疗结束时的AR突变阳性患者，OS及PFS2显著低于检测阴性组
- 2. 截至到EOT，阿帕他胺组显示更低的AR变异率
- 3. 在单纯ADT基础上联合使用阿帕他胺，相较单纯ADT治疗，可能改善AR变异情况

AR: androgen receptor; LBD: ligand binding domain; BL: baseline; EOT: end of treatment; OS overall survival; PFS2: second progression-free survival

Table 3. Genomic Aberrations at BL and EOT in Patients With Both cfDNA and cfRNA

n (%)	BL			EOT		
	APA n = 15	PBO n = 44	Overall n = 59	APA n = 46	PBO n = 81	Overall n = 127
Detectable ctDNA	6 (40)	19 (43)	25 (42)	32 (70)	66 (81)	98 (77)
ARv7	2 (13)	6 (14)	8 (14)	9 (20)	29 (36)	38 (30)
AR LBD mutations	0	0	0	4 (9)	7 (9)	11 (9)
AR amplification	1 (7)	6 (14)	7 (12)	19 (41)	42 (52)	61 (48)
<b>Any AR aberration</b>	<b>3 (20)</b>	<b>10 (23)</b>	<b>13 (22)</b>	<b>22 (48)<sup>a</sup></b>	<b>54 (67)</b>	<b>76 (60)</b>

<sup>a</sup>For comparison of APA vs PBO, p = 0.041.

# TITAN: 阿帕他胺治疗转移性去势敏感性前列腺癌 国际多中心, III 期研究

研究设计: 入组患者包含“所有类型” mCSPC患者

**核心入选标准**

- 去势敏感
- 骨扫描远处转移病灶>1处
- ECOG评分 0 or 1

**研究中需要**

- 持续内分泌治疗

**允许**

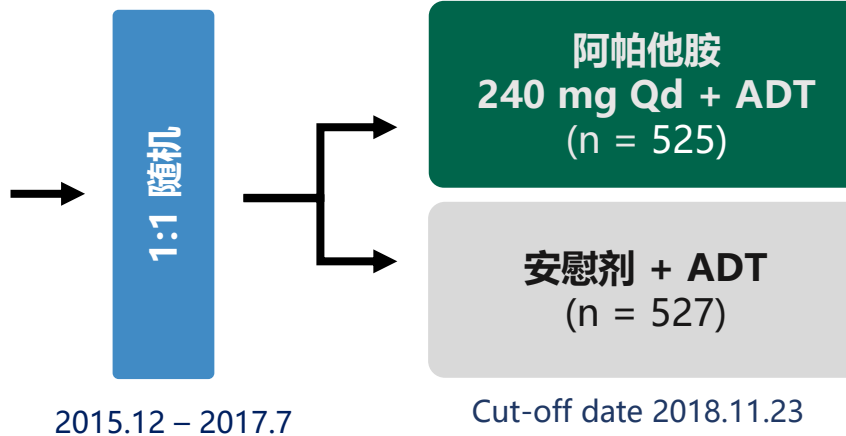
- 既往使用多西他赛
- 内分泌治疗, 因mCSPC ≤ 6个月或因局限性病灶≤ 3年
- 既往局部病灶治疗完成 ≥ 1年

**分层因素**

- 诊断时的Gleason评分 (≤ 7 vs ≥ 8)
- 地区 (美国和欧洲 vs 其他)
- 既往多西他赛治疗(是 vs 否)

**94位中国患者加入TITAN研究!**

N = 1052



**双主要终点**

- 总生存期 (OS)
- 无影像学进展生存 (rPFS)

**次要终点**

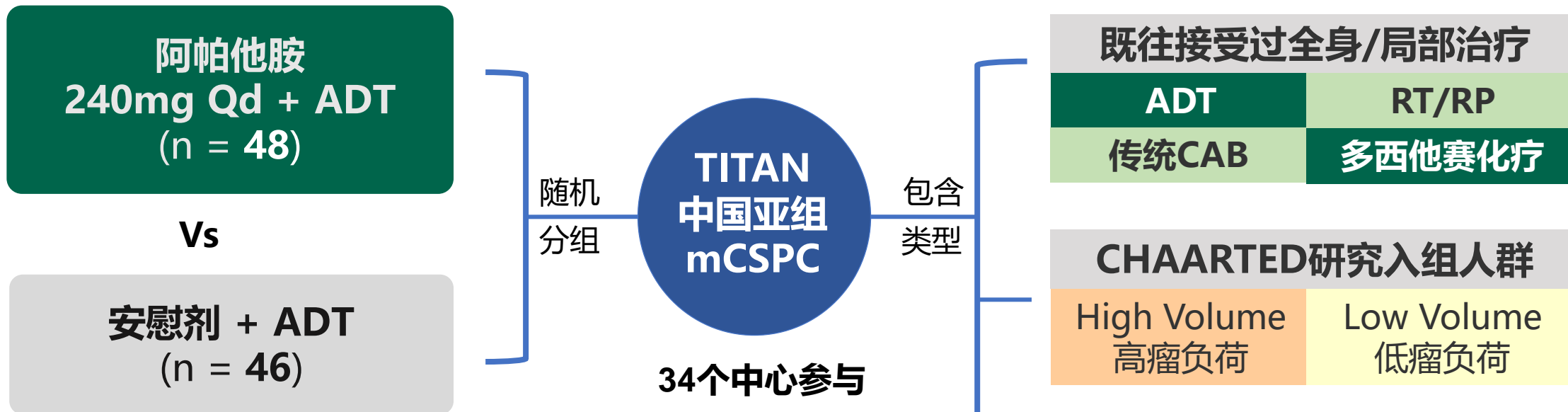
- 需要细胞毒化疗时间
- 疼痛进展时间
- 开始长期使用鸦片类药物的时间
- 发生骨相关事件的时间

**探索性终点**

- PSA进展时间 (TTPP)
- 无二次进展生存 (PFS2)
- 症状性进展时间

ADT, androgen deprivation therapy; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EU, European Union; mHSPC, metastatic castration-sensitive prostate cancer; OS, overall survival; NA, North America; PSA, prostate-specific antigen; rPFS, radiographic progression-free survival.

# 中国人群入组情况：包含“所有”类型mCSPC，随访时间较短



分组	China			Overall		
	PBO	APA	Total	PBO	APA	Total
患者例数	46	48	94	527	525	1052
rPFS随访时间 (中位数, 月)	14.78	14.82	14.82	19.75	21.82	21.45
OS随访时间 (中位数, 月)	17.71	18.43	18.14	22.37	22.03	22.67

数据分析截止日期：2018年11月23日

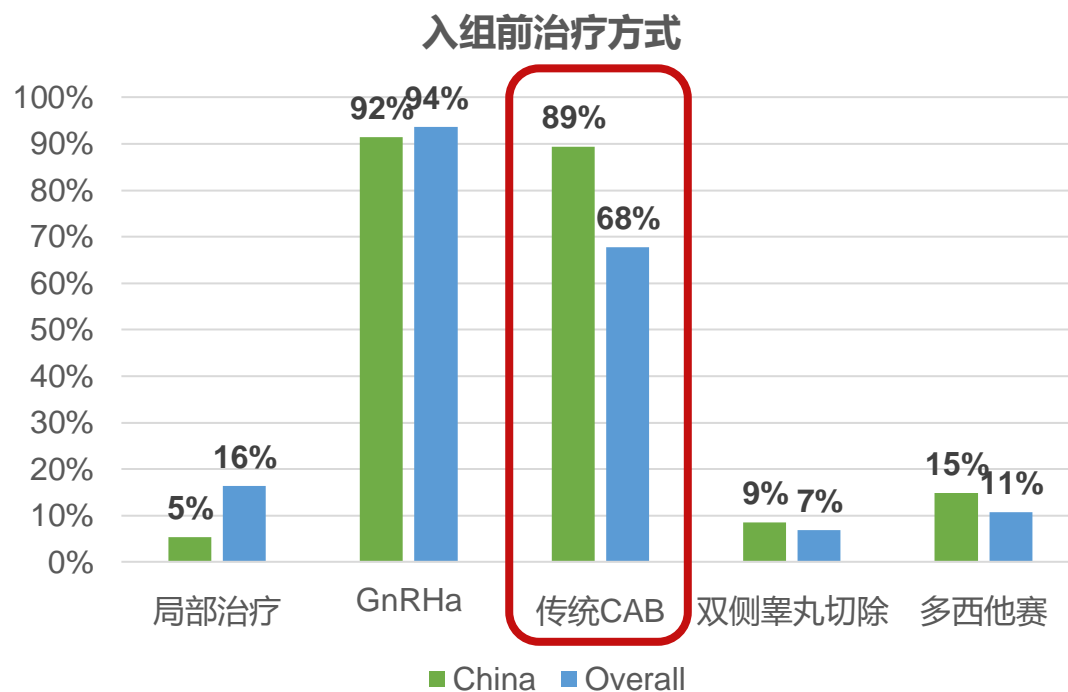
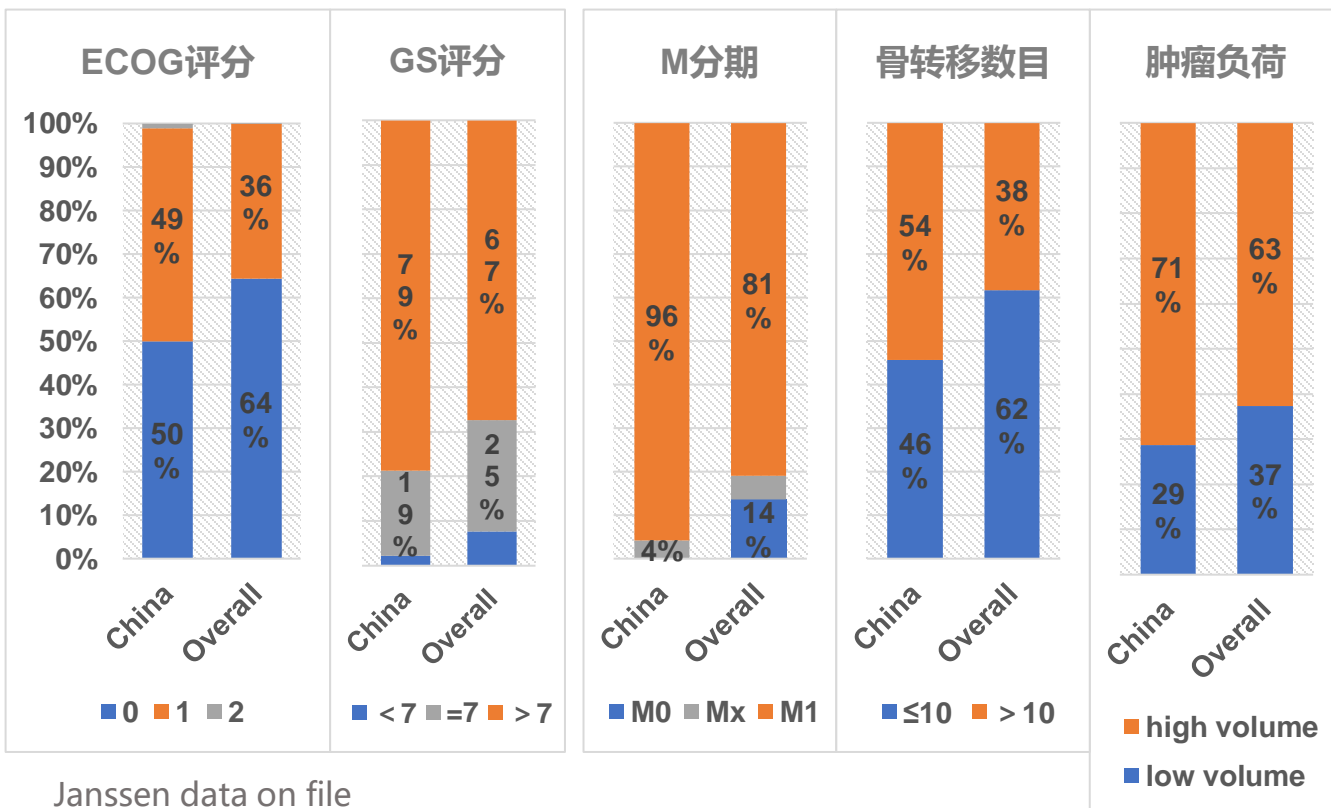
# TITAN 研究中国人群入组基线特征：诊断与治疗偏晚,初始治疗选择具有差异性

## 中国mCSPC患者诊断及治疗偏晚

Gleason评分 > 7、初诊时远处转移、高肿瘤负荷比例较高，入组时骨转移数目较多

中国入组患者中，接受传统CAB治疗比例较总体人群高（89.4% vs 67.8%）

接受局部治疗比例较低（5.3% vs 16.4%），接受多西他赛化疗比例稍高（14.9% 10.7%）

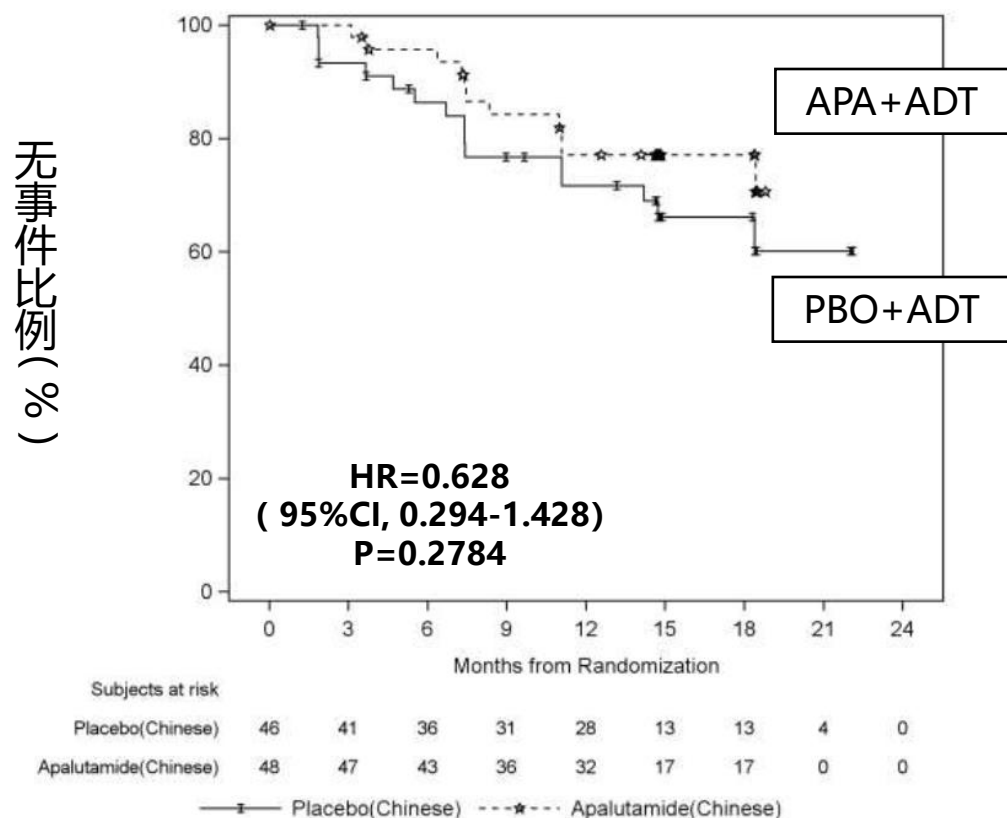


# 主要研究终点：rPFS 影像学无进展生存期

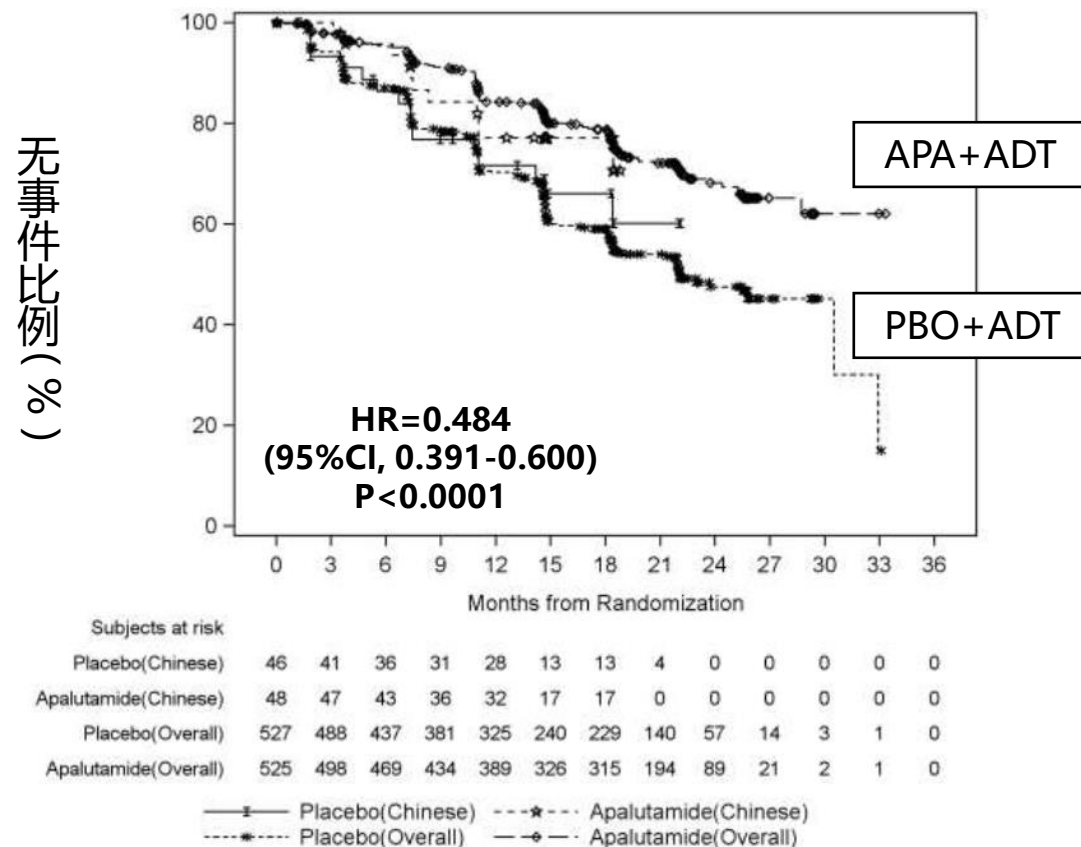
阿帕他胺组表现出rPFS获益趋势，且与总体人群趋势一致

(阿帕他胺 vs.安慰剂：HR=0.648, 95%CI: 0.294-1.428, P=0.2784)

TITAN研究中国人群rPFS K-M图



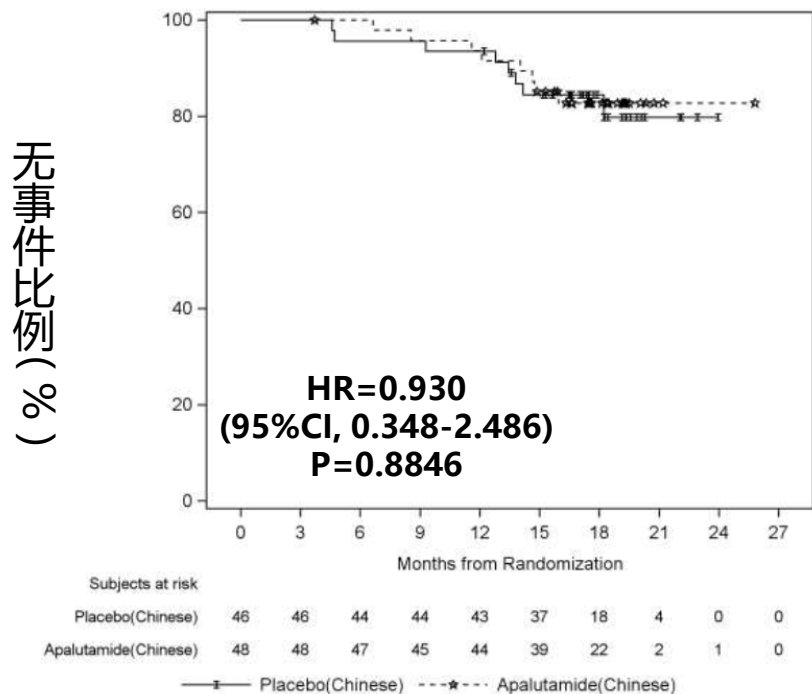
中国人群与总样本rPFS趋势对比



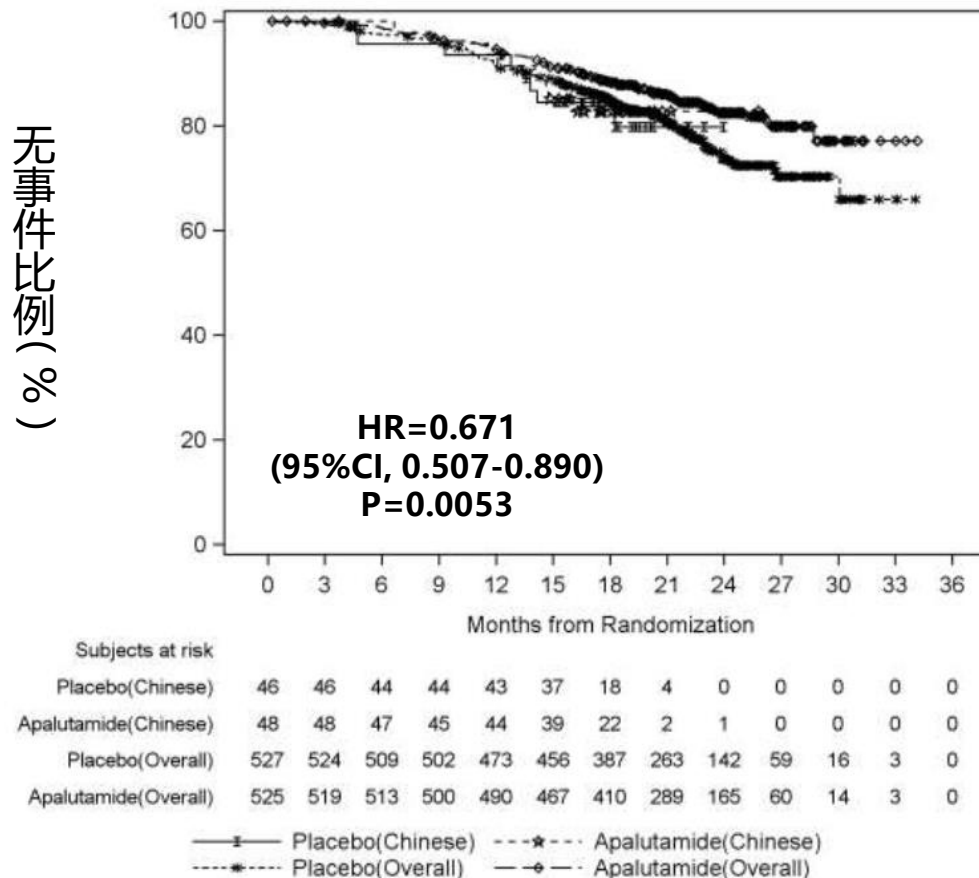
# 主要研究终点：OS 总生存期

中国患者入组晚，随访时间短，截止分析日期时OS数据尚未成熟

TITAN研究中国人群OS K-M图



中国人群与总样本OS趋势对比



Group	China			Overall		
	PBO	APA	Total	PBO	APA	Total
Median OS follow-up (month)	17.71	18.43	18.14	22.37	22.03	22.67

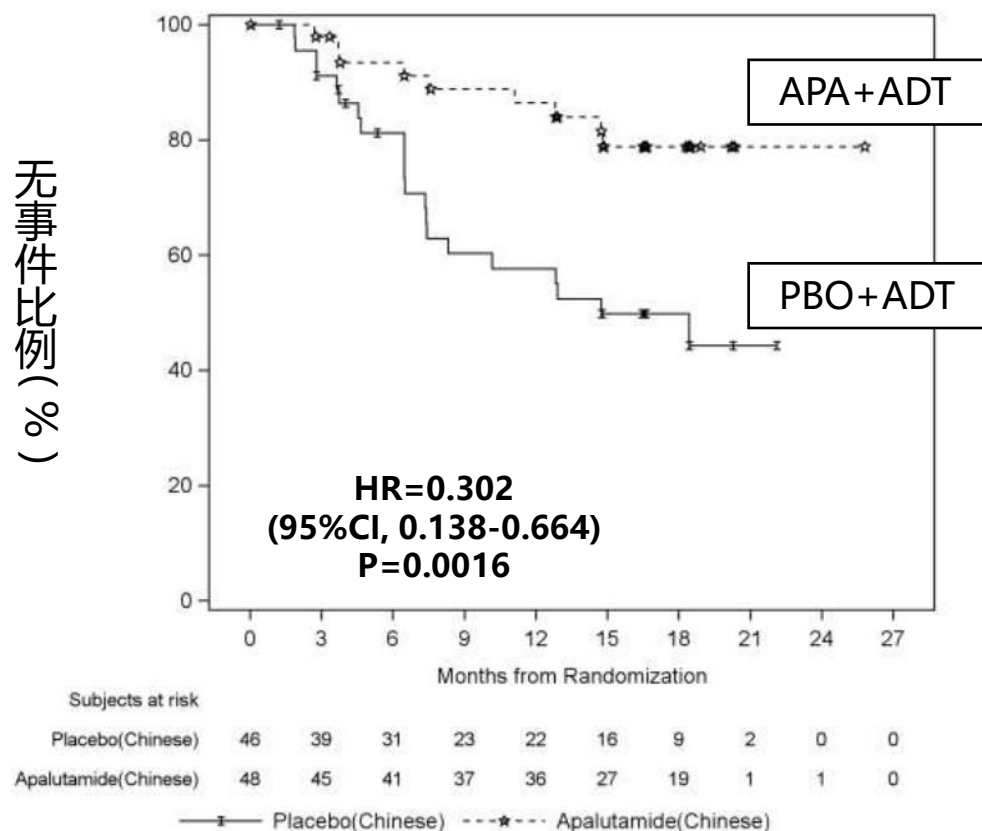


## 探索研究终点：TTPP 至PSA进展时间

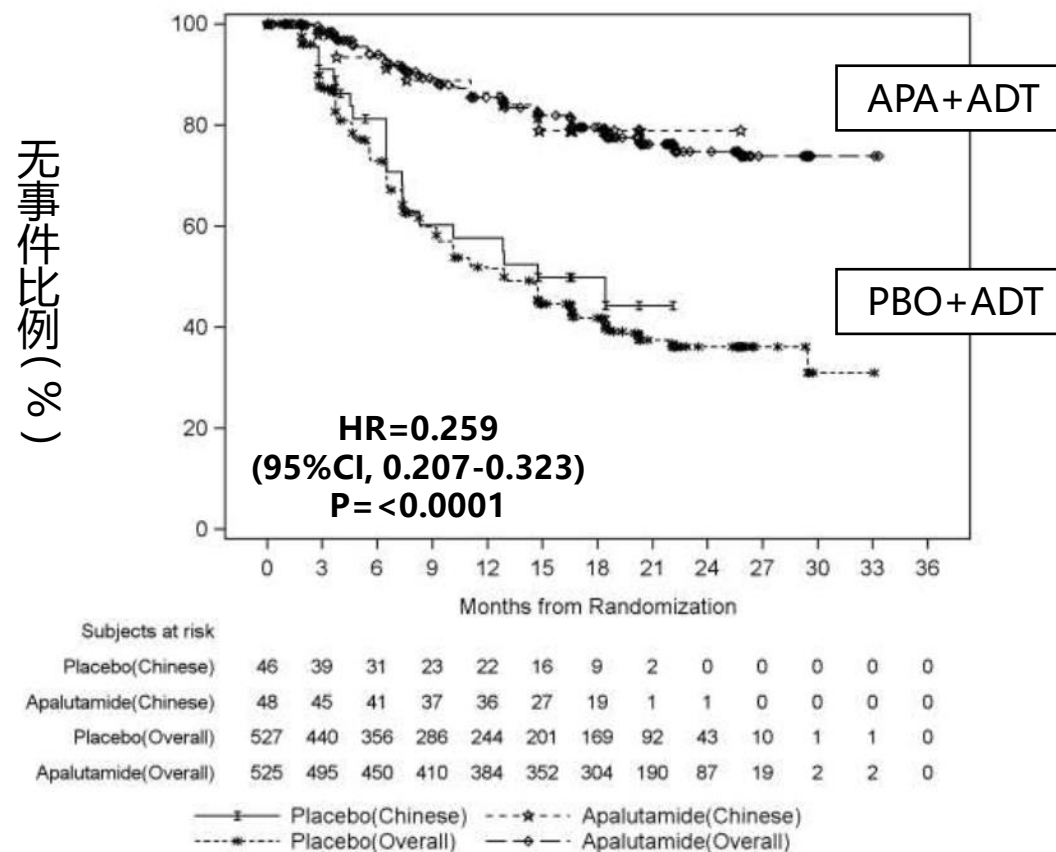
阿帕他胺组TTPP较安慰剂组显著延长，结果与总体人群一致

(HR=0.302, 95%CI: 0.138-0.664, P=0.0016)

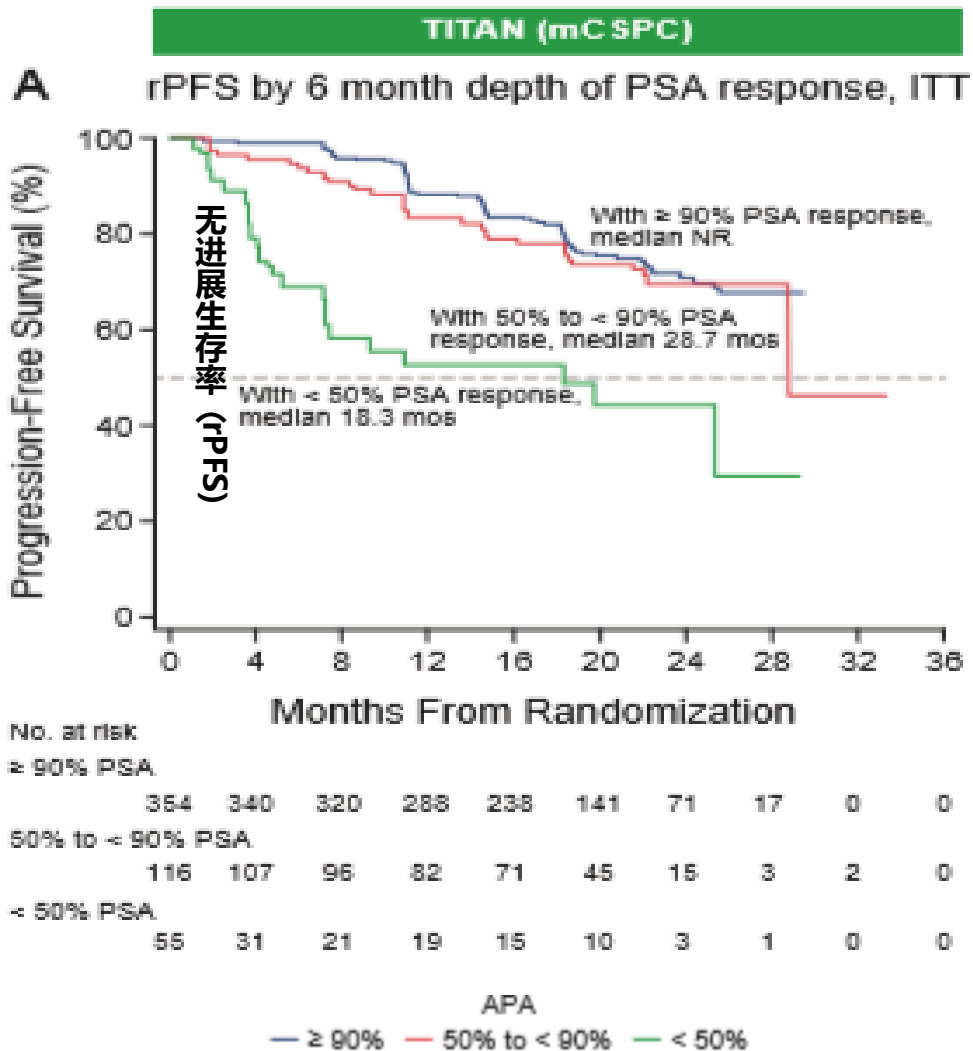
TITAN研究中国人群TTPP K-M图



中国人群与总样本TTPP趋势对比



# 阿帕他胺治疗mCSPC显示PSA应答深度与长期预后相关



- 研究根据治疗6个月时PSA应答率将人群分为  $< 50\%$ ,  $50\%-90\%$ ,  $\geq 90\%$  三组
- 结果显示, 在mCSPC患者中, 阿帕他胺治疗后PSA应答率越高, 无进展/无转移生存率越高, 患者的预后越好

# TITAN研究中国亚组：阿帕他胺组患者获得显著的PSA深度缓解

## TITAN研究中国人群PSA结果分析

	Chinese		
	Placebo	Apalutamide	
Analysis set: Intent-to-treat population	46	48	全球 APA组 <b>5.99</b>
PSA at baseline (ng/mL)			
N	46	48	
Mean (SD)	46.13 (128.535)	142.12 (401.911)	
<b>Median</b>	<b>3.04</b>	<b>17.07</b>	
Range	(0.0; 802.9)	(0.0; 2682.0)	
PSA at 12 weeks/ET <sup>a</sup> (ng/mL)			全球 APA组 <b>-93.38</b>
N	45	45	
Mean (SD)	23.46 (60.663)	3.95 (8.714)	
Median	1.02	0.19	
Range	(0.0; 336.5)	(0.0; 40.5)	
Percent change from baseline at 12weeks/ET			全球 APA组 <b>-98.09</b>
N	45	45	
Mean (SD)	88.94 (998.703)	-88.77 (18.111)	
<b>Median</b>	<b>-50</b>	<b>-98.04</b>	
Range	(-98.3; 6475.4)	(-100.0; 0.0)	
Maximum percent decline from baseline at any time on study			
N	46	47	
Mean (SD)	-38.60 (74.688)	-93.40 (16.402)	
<b>Median</b>	<b>-70.28</b>	<b>-99.30</b>	
Range	(-99.8; 248.9)	(-100.0; 0.0)	

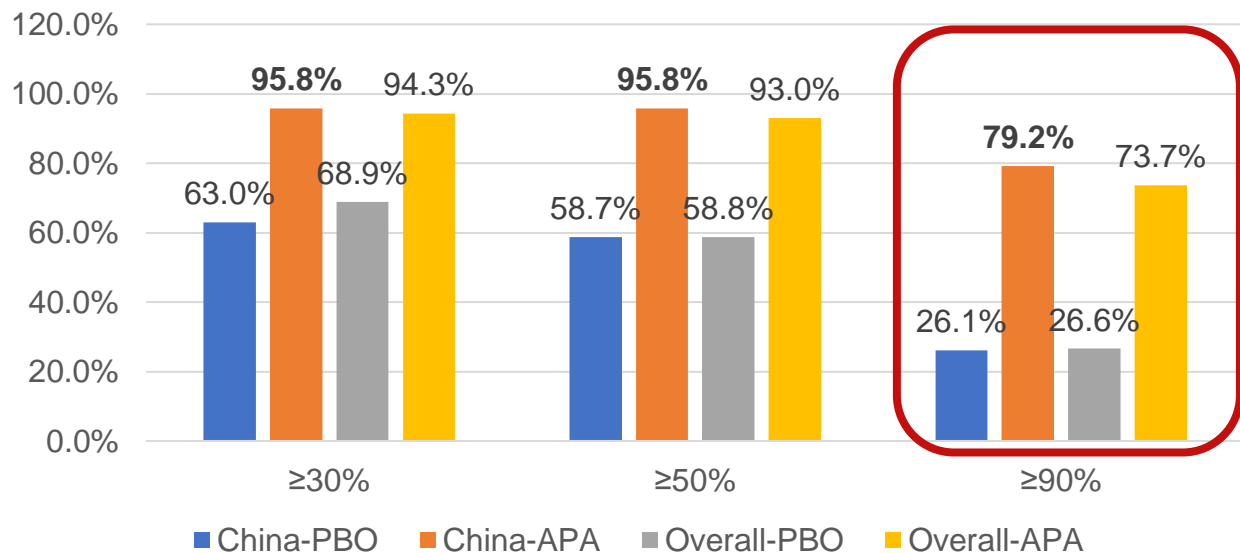
- 使用阿帕他胺治疗12周后PSA中位降幅达**98.04%**
- 研究中中位PSA最大降幅为**99.3%**
- 中国亚组这一趋势优于入组的亚洲人群和总人群

aET: 治疗结束。对于在12周之前终止研究治疗的受试者，将纳入并总结他们在12周之前的最后一次PSA结果。  
bA阴性百分比表示PSA下降，而阳性百分比表示受试者PSA从未下降。

# 阿帕他胺显著改善PSA下降深度，PSA90应答率高

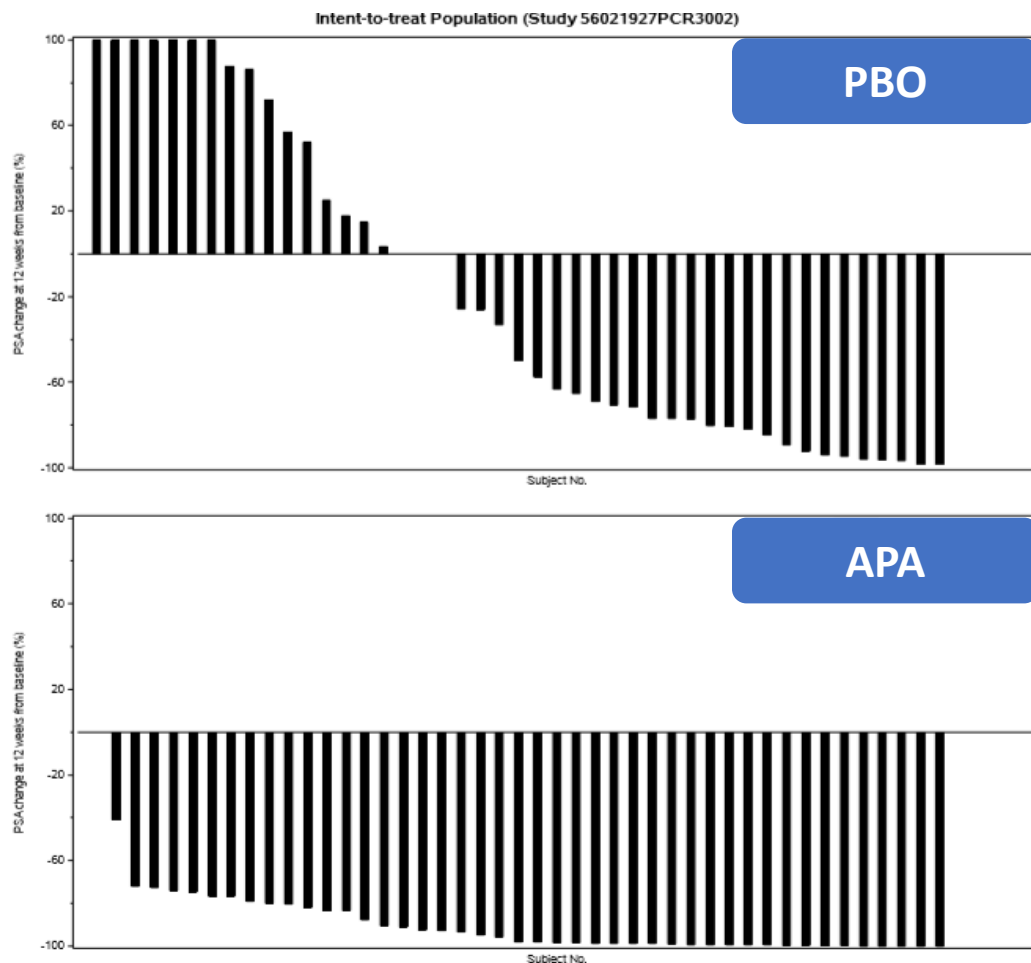
中国人群阿帕他胺组95.8% (46/48) 的患者达到≥50%的PSA缓解，79.2% (38/48) 的患者达到≥90%的PSA缓解

PSA最大下降比例分组统计



使用阿帕他胺治疗12周PSA应答结果

治疗12周时PSA较基线值下降的比例



## 不良事件数据：可耐受

- 阿帕他胺组最常见不良事件为皮疹，发生率较安慰剂组高（35.4% vs. 6.5%）。
- 最常见3级不良事件为心血管事件(14.6%)及高血压(14.6%)。

	PBO N=46	APA N=48
AE of special interest		
Rash	3 (6.5%)	17 (35.4%)
Fall	0	1 (2.2%)
Fracture	2 (4.3%)	1 (2.1%)
Hypothyroidism	0	2 (4.2%)

	PBO			APA		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Subjects with 1 or more grade 3-4 TEAEs	24 (52.2%)	21 (45.7%)	3 (6.5%)	21 (43.8%)	20 (41.7%)	1 (2.1%)
Vascular disorders	7 (15.2%)	7 (15.2%)	0	7 (14.6%)	7 (14.6%)	0
Hypertension	7 (15.2%)	7 (15.2%)	0	7 (14.6%)	7 (14.6%)	0



# 2020年国际/国内指南**强推荐/1类证据**阿帕他胺联合 ADT 治疗 mCSPC



推荐醋酸阿比特龙+泼尼松联合ADT、阿帕他胺或恩扎卢胺联合ADT在首次表现为M1疾病且适用于该方案的患者 **(强推荐)** <sup>1</sup>



阿帕他胺，醋酸阿比特龙联合泼尼松，多西他赛，恩扎卢胺方案作为**1类推荐**<sup>2</sup>



ADT+醋酸阿比特龙联合/阿帕他胺/恩扎卢胺均为**I级推荐** (1A类证据) <sup>3</sup>

1. EAU Guidelines : <https://uroweb.org/guidelines/> (2020)  
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer V.1.2020  
3. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 前列腺癌诊疗指南 (2020版)

## 结论及要点

1. 阿帕他胺是新型AR抑制剂，具有“三重抗雄”机制，尚未证实具有“拮抗-激动”效应。
2. TITAN研究是首个证实“所有类型”mCSPC获益的临床研究。
3. TITAN研究中入组94名中国患者，入组中国患者诊断偏晚，与中国真实世界研究数据结果一致。
4. 阿帕他胺在中国mCSPC患者中表现出rPFS延长趋势，有效延长患者PSA应答时间，显著改善PSA下降深度。
5. 阿帕他胺在中国患者中疗效获益显著，安全性可耐受。
6. TITAN研究中阿帕他胺在中国人群中的疗效及安全性与总体人群数据结果一致。
7. 阿帕他胺已被国内外指南纳入mCSPC推荐治疗选择。

# 致谢

## TITAN研究中国亚组参与中心/负责人

### Leading site

叶定伟 教授 复旦大学附属肿瘤医院

### Participated sites

陈志文 教授	陆军军医大学第一附属医院（西南医院）	邱明星 教授	四川省人民医院
杜传军 教授	浙江大学医学院附属第二医院	孙颖浩 教授	上海长海医院
郭宏骞 教授	南京鼓楼医院	孙忠全 教授	复旦大学附属华东医院
郭剑明 教授	复旦大学附属中山医院	田野 教授	首都医科大学附属北京友谊医院
贺大林 教授	西安交通大学第一附属医院	万奔 教授	北京医院
黄健 教授	中山大学孙逸仙纪念医院	吴长利 教授	天津医科大学第二医院
胡强 教授	无锡市人民医院	王增军 教授	江苏省人民医院
韩惟青 教授	湖南省肿瘤医院	薛波新 教授	苏州大学附属第二医院
黄翼然 教授	上海交通大学医学院附属仁济医院	许恩赐 教授	福建医科大学附属协和医院
金杰 教授	北京大学第一医院	肖峻 教授	中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）
梁朝朝教授	安徽医科大学第一附属医院	谢克基 教授	广州市第一人民医院
李长岭 教授	中国医学科学院肿瘤医院	夏术阶 教授	上海交通大学附属第一人民医院
罗宏 教授	重庆市肿瘤医院	杨勇 教授	北京大学肿瘤医院
李汉忠 教授	北京协和医院	叶章群 教授	华中科技大学同济医学院附属同济医院
李宁枕 教授	北京大学首钢医院	周芳坚 教授	中山大学附属肿瘤医院
马路林 教授	北京大学第三医院	邹青 教授	江苏省肿瘤医院
浦金贤 教授	苏州大学附属第一医院		

(按姓名拼音首字母排序)