

# FRESCO研究中手足皮肤反应的发生情况及与疗效的关系

白玉贤\*, 李进\*, 秦叔逵#, 徐瑞华, 沈琳, 徐建明, 邓艳红, 杨磊, 陈振东, 钟海钧, 潘宏铭, 郭伟剑, 束永前, 袁瑛, 周建凤, 徐农, 刘天舒, 马东, 吴昌平, 程颖, 陈栋晖, 李薇, 孙三元, 于壮, 曹培国, 陈海辉, 王杰军, 王树滨, 王红兵, 秦霞, 王宁, 张斌, 范颂华, 郭晓军, 彭猛业

谨代表FRESCO研究的研究者

\*白玉贤和李进为共同第一作者  
#秦叔逵为通讯作者

# 披露

- 发表人: 无利益冲突
- FRESCO研究由礼来苏州制药有限公司与和记黄埔医药（上海）有限公司共同赞助



# 研究背景目的

- 呋喹替尼（fruquintinib）是一种高选择性血管内皮生长因子受体（VEGFR）1，2和3的口服抑制剂<sup>1</sup>；在FRESCO（NCT02314819）三期临床研究中，呋喹替尼被证实：
  - 显著延长中国转移性结直肠癌患者的生存期<sup>2</sup>
  - 安全性与同类产品一致<sup>2</sup>
- 在FRESCO研究中，手足皮肤反应(HFSR)是呋喹替尼组常见的药物相关不良事件之一。
- 本分析旨在探索呋喹替尼治疗的受试者中报告HFSR与生存获益的关系。

1. Zhou S, et al. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80(3):563-573

2. Li J et al. *JAMA*. 2018;319:2486-96.

# 研究设计



# FRESCO研究设计

至少接受过二线标准  
化疗并失败的mCRC  
患者

筛选受试者 =519  
随机化受试者 =416

随机分组  
(2:1)

呋喹替尼（5毫克QD）+BSC  
（服药三周/停药一周，每四周为一  
周期） N=278

安慰剂+BSC（每四周为一周期）  
N=138

直至疾病进展、  
死亡、毒性无  
法耐受、撤回  
知情同意书

每8周一次根据RECIST V1.1标准对肿瘤情况进行影像学评估

## 总生存期分析

	呋喹替尼+BSC 组(N=278)	安慰剂+BSC (N=138)
中位数 (月)	9.30	6.57
95% CI	8.18-10.45	5.88-8.11
分层 风险比 (95% CI)	0.65 (0.51-0.83)	
P值	<0.001	

## 无进展生存期分析

	呋喹替尼 +BSC组 (N=278)	安慰剂+BSC (N=138)
中位数 (月)	3.71	1.84
95% CI	3.65-4.63	1.81-1.84
分层 风险比 (95% CI)	0.26 (0.21-0.34)	
P值	<0.001	

缩略语: BSC=最佳支持治疗; CI=置信区间; mCRC=转移性结直肠癌; RECIST=实体瘤疗效评价标准; QD=每日一次

# 统计方法

- ◆ 根据HFSR事件发生情况对FRESCO研究中意向治疗人群进行分析。呋喹替尼受试者已经完成至少一个周期的药物治疗，并进入第二个周期的治疗为研究亚群，以纠正前置时间偏差
- ◆ 在FRESCO研究意向分析集子集中，呋喹替尼治疗组受试者再根据是否报告HFSR分为报告HFSR组和未报告HFSR组
- ◆ 基于Kaplan-Meier方法，对各组的总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）进行估计
- ◆ 采用Cox比例模型估计风险比（HR）；采用log-rank检验计算p值

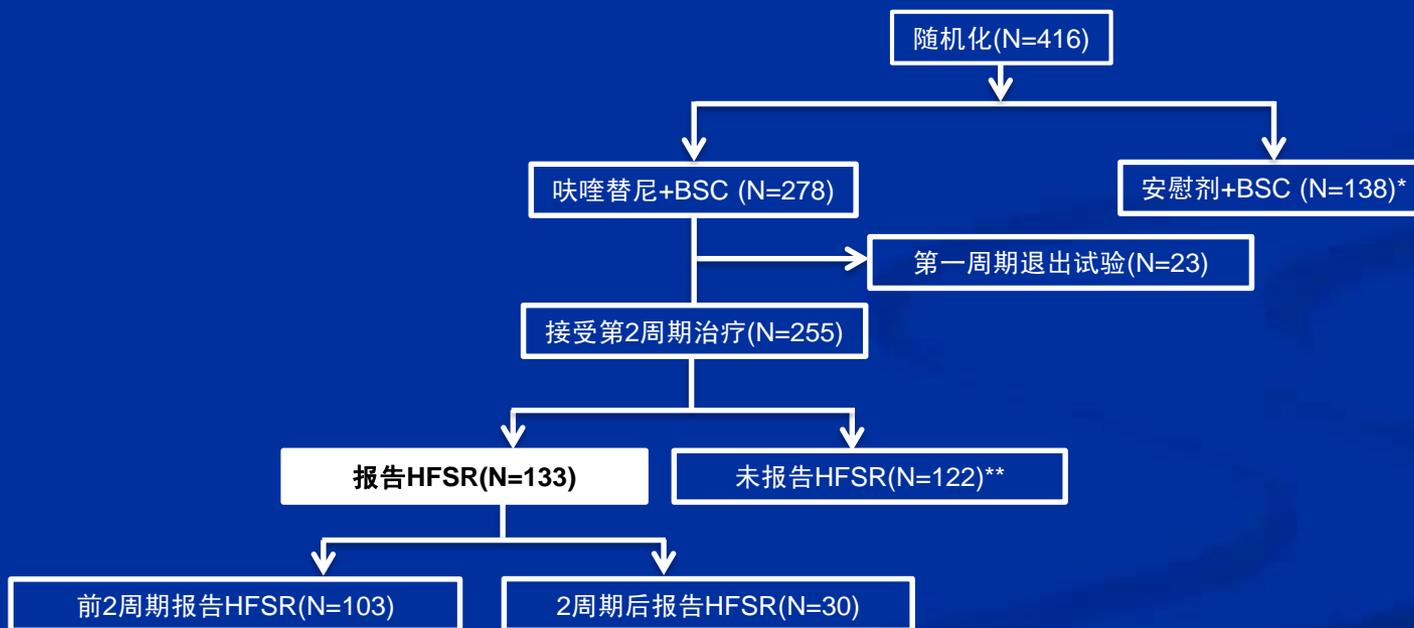


# 结果



# 受试者分布

- 研究对象：FRESCO研究中已经完成至少一个周期的药物治疗，并进入第二个周期治疗的所有受试者
- 服用呋喹替尼的受试者：
  - 报告HFSR: 133例受试者
  - 未报告HFSR: 122例受试者



\* 一名患者没有服用研究药物，因此安慰剂组的安全性分析人群为137人

\*\* 未报告手足皮肤反应亚组共纳入122名受试者（113名受试者无HFSR + 9名受试者无不良事件）

缩写词：BSC=最佳支持治疗；HFSR=手足皮肤反应



# HFSR的发生率和级别(安全性分析集)

级别	呋喹替尼组 <sup>1</sup> (N=255)  n (%)
任何级别	133 (52.2)
1级	57 (22.4)
2级	47 (18.4)
3级	29 (11.4)
4级	0
5级	0

HFSR=手足皮肤反应

1 进入第2周期治疗人群



# HFSR导致的剂量调整(安全性分析集)

变量	呋喹替尼组 <sup>1</sup>
	(N=255)
	n (%)
永久停止用药	1 (0.4)
剂量降低	19 (7.5)
药物中断	17 (6.7)
剂量减少或药物中断	35 (13.7)
剂量未变	95 (37.3)

缩写词：HFSR=手足皮肤反应

1 进入第2周期治疗人群



# 服用呋喹替尼受试者药物暴露量(安全性分析集)

	报告HFSR		未报告HFSR
	(任何级别) (N=133)	(≥ 3级) (N=29)	(N=122)
<b>总暴露时间, 月</b>			
中位数 (min-max)	5.5 (1.0-18.5)	5.5 (1.8-15.6)	3.1 (1.1-21.9)
<b>治疗周期数</b>			
中位数 (min-max)	6.0 (2.0-20.0)	6.0 (2.0-17.0)	3.5 (2.0-24.0)
<b>剂量强度<sup>a</sup>, mg/天</b>			
中位数 (min-max)	3.7 (1.7-4.2)	3.1 (2.2-3.8)	3.7 (1.5-4.3)
<b>相对剂量强度<sup>b</sup></b>			
中位数 (min-max)	1.0 (0.5-1.1)	0.8 (0.6-1.0)	1.0 (0.4-1.1)

本表数据仅涵盖进入呋喹替尼第二周期治疗的I受试者

<sup>a</sup>剂量强度(mg/天) = 累积剂量(mg) / 总暴露时间(天)

<sup>b</sup>相对剂量强度=剂量强度/计划剂量强度; 根据方案, 计划剂量强度为3.75 mg/天

缩写词: HFSR=手足皮肤反应; min=最小值; max=最大值



# 呋喹替尼组报告手足皮肤反应的受试者基线特征\*

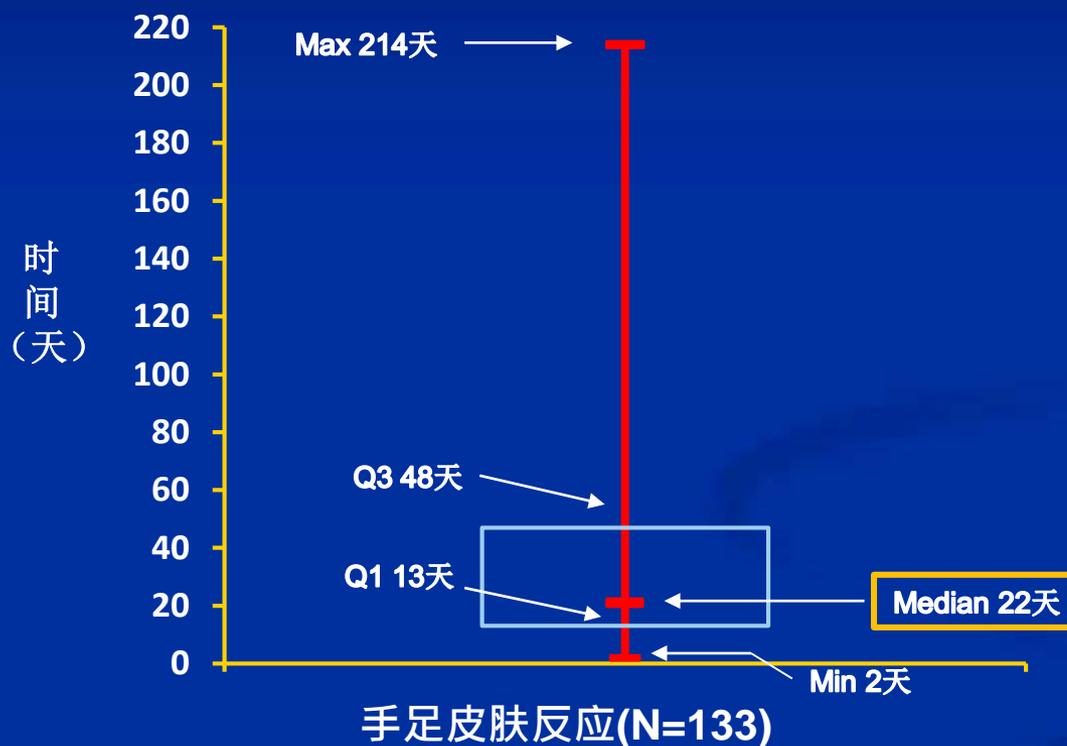
患者人口统计资料/基线特征	报告HFSR(N=133)	未报告HFSR(N=122)
年龄(岁), 平均值(SD)	54.4 (11.18)	54.3 (10.45)
年龄, n (%)		
<65岁	104 (78.2)	105 (86.1)
≥65岁	29 (21.8)	17 (13.9)
性别, n (%)		
男性/女性	81 (60.9) / 52 (39.1)	68 (55.7) / 54 (44.3)
ECOG体能状态评分, n (%)		
0	38 (28.6)	36 (29.5)
1	95 (71.4)	86 (70.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), 平均值(SD)	23.4 (3.14)	23.3 (3.24)
种族, n (%)		
汉族/非汉族	129 (97.0) / 4 (3.0)	120 (98.4) / 2 (1.6)
诊断时的疾病分期, n (%)		
I期	3 (2.3)	5 (4.1)
II期	18 (13.5)	14 (11.5)
III期	52 (39.1)	54 (44.3)
IV期	59 (44.4)	49 (40.2)
缺失	1 (0.8)	0
诊断时原发肿瘤的部位, n (%)		
结肠	62 (46.6)	73 (59.8)
直肠	69 (51.9)	47 (38.5)
结直肠	2 (1.5)	2 (1.6)
转移部位, n (%)		
单个/多个	7 (5.3) / 126 (94.7)	5 (4.1) / 117 (95.9)
肝脏转移, n (%)		
是	88 (66.2)	82 (67.2)
否	45 (33.8)	40 (32.8)
K-Ras基因状态, n (%)		
野生型	74 (55.6)	69 (56.6)
突变型	59 (44.4)	53 (43.4)

\*意向分析集子集

缩略语: SD=标准差; BMI=身体质量指数; ECOG=东部肿瘤协作组; HFSR=手足皮肤反应



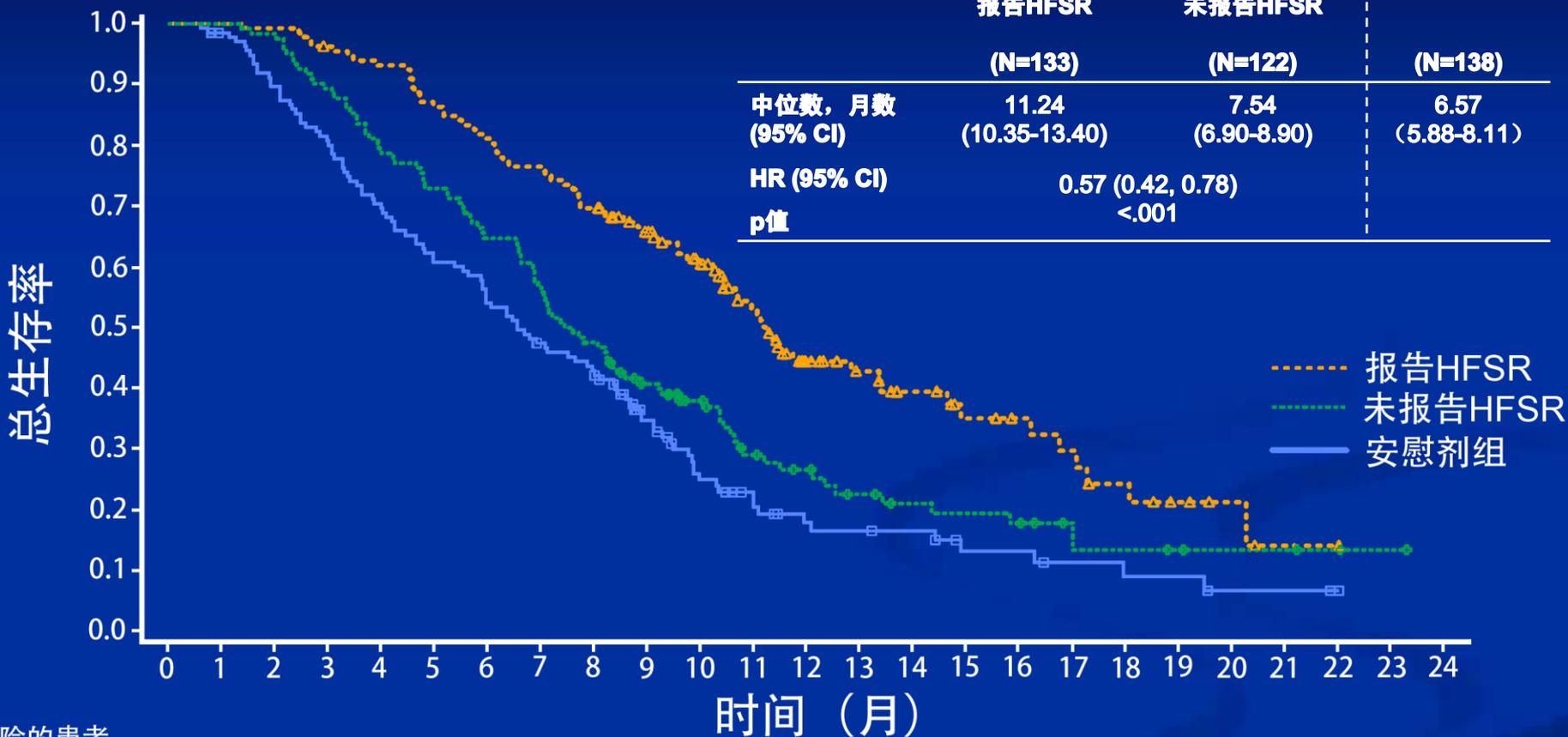
# 服用呋喹替尼的受试者\*首次报告HFSR的时间



缩写词：HFSR=手足皮肤反应；Min=最小值；Max=最大值；Q1=第一四分位数；Q3=第三四分位数  
\*意向分析集子集



# 总生存期：呋喹替尼组报告任何级别HFSR的受试者\*



有风险的患者

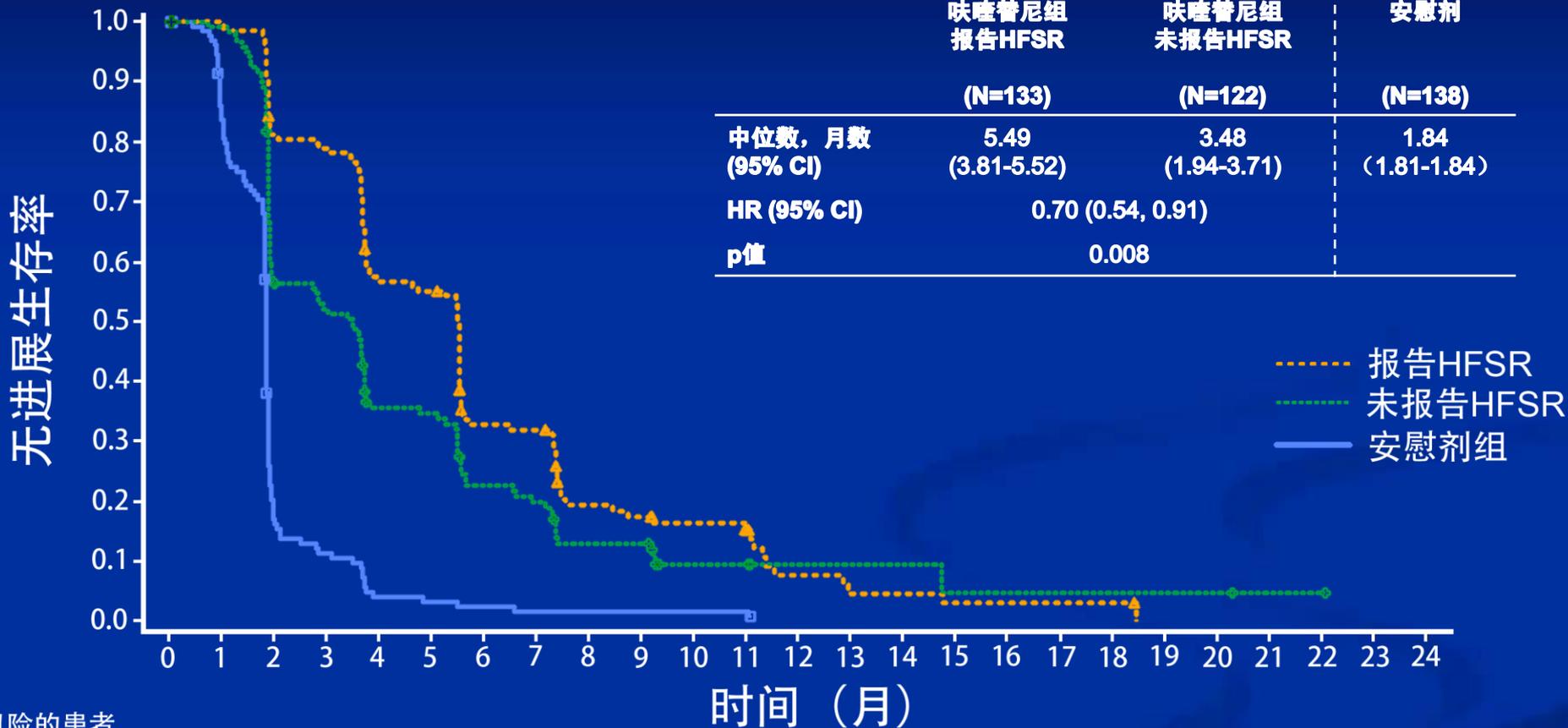
报告HFSR	133	133	132	127	123	114	107	101	92	79	66	50	33	26	20	15	13	11	8	5	3	1	1	0	
未报告HFSR	122	122	120	109	97	89	79	69	58	45	36	25	21	16	13	12	11	8	6	5	3	3	2	1	0
安慰剂组	138	133	121	109	95	82	73	63	57	38	25	19	13	12	11	7	7	5	4	4	2	2	1	0	

\*意向分析集子集

缩写词：CI=置信区间；HFSR=手足皮肤反应；HR=风险比



# 无进展生存期：发生任何级别HFSR的受试者\*



有风险的患者

报告HFSR	133	133	106	103	73	71	39	38	20	18	15	13	5	3	3	2	2	2	2	0				
未报告HFSR	122	119	67	61	39	38	24	21	13	13	6	6	4	4	4	2	2	2	2	2	2	1	1	0
安慰剂组	138	107	21	14	5	4	3	2	2	2	2	2	0											

\*意向分析集子集

缩写词：CI=置信区间；HFSR=手足皮肤反应；HR=风险比



# 结果小结

- ◆ 服用呋喹替尼的受试者，首次报告HFSR的中位时间为22天。
- ◆ HFSR与药物剂量
  - ◆ 报告HFSR的受试者药物剂量强度并未明显降低。
- ◆ 无论OS还是PFS，报告HFSR者的受试者均高于未报告者
  - ◆ 中位 OS: 11.24 vs.7.54个月， HR=0.57;  $p<0.001$
  - ◆ 中位 PFS: 5.49 vs 3.48 个月， HR=0.70;  $p=0.008$

# 结论

- ◆ 本亚组分析结果和FRESCO研究总体结果一致，相较于安慰剂，患者都能从呋喹替尼中获益。
- ◆ 本亚组分析进一步提示：报告手足皮肤反应的受试者可能从呋喹替尼中获益更多。
- ◆ 绝大多数报告HFSR均为1-2级，报告HFSR者使用呋喹替尼的剂量强度并未明显降低，且对呋喹替尼耐受良好。

