

和黄医药启动呋喹替尼以二线胃癌为适应症的 III 期临床研究 FRUTIGA

2017 年 10 月 31 日：和黄医药今日宣布在中国启动呋喹替尼联合紫杉醇（泰素®）以晚期胃癌或胃食管结合部（GEJ）腺癌为适应症的关键性 III 期临床研究，这项研究被命名为 FRUTIGA。呋喹替尼是一种高选择性强效口服血管内皮生长因子受体（VEGFR）1, 2 及 3 的抑制剂。这项随机双盲安慰剂对照的多中心临床研究受试者为既往接受一线标准化疗后进展的晚期胃癌患者。晚期胃癌的治疗，尤其在亚洲人群中，目前尚存在着巨大的未获满足的医疗需求。对于既往接受 5-氟尿嘧啶（5-FU）和含铂双药组合化疗失败的患者，可供选择的治疗方案非常有限。中国每年胃癌发病数约为 679,100 例，死亡数约为 498,000 例。

“呋喹替尼可以高选择性地抑制 VEGFR 1, 2 及 3，展现出了良好的与化疗联合的潜力，这种联合疗法是针对晚期胃癌的一种创新性的尝试。” 和黄中国医药科技有限公司首席执行官贺隽先生表示，“目前呋喹替尼以三线结直肠癌（CRC）为适应症的新药上市申请（NDA）正在审评中，以三线非小细胞肺癌为适应症的 III 期临床研究也将要完成入组。我们非常高兴地看到，呋喹替尼以二线胃癌为适应症的临床研究也进入了最后的阶段。胃癌的二线治疗涉及到的病患人数非常多，中国的胃癌患者对新的二线治疗方案的需求极其急迫。”

关于 FRUTIGA 研究

FRUTIGA 研究是一项随机双盲 III 期临床试验，旨在评估呋喹替尼联合紫杉醇对比紫杉醇单药化疗治疗二线晚期胃癌或 GEJ 腺癌的疗效和安全性。研究计划纳入 500 名患者，目标受试者为经组织学或细胞学确诊为晚期胃癌或 GEJ 腺癌，且对含有铂类和氟尿嘧啶的一线标准化疗无应答的患者。受试者将以 1:1 的比例接受呋喹替尼联合紫杉醇或安慰剂联合紫杉醇的治疗，并根据胃癌 vs. GEJ 腺癌和 ECOG 评分等因素进行分层。这项研究的安全性和疗效数据将由独立的数据监察委员会（IDMC）进行评审。

研究的主要疗效终点为总生存期（OS）。次要疗效终点包括无进展生存期（PFS，依据 RECIST 1.1 进行评估）、客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、疾病缓解时间和生存质量评分（依据 EORTC QLQ-C30, 3.0 版进行评估）。研究也将探索与呋喹替尼抗肿瘤活性相关的生物标志物。

该研究详情可登陆 clinicaltrials.gov，检索 [NCT03223376](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03223376) 查看。

呋喹替尼联合紫杉醇（泰素®）以二线晚期胃癌为适应症的多中心开放标签 Ib 期剂量探索/剂量扩展临床试验（clinicaltrials.gov 注册号 [NCT02415023](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02415023)）的研究结果为 FRUTIGA 的开展提供了基础。该项 Ib 期临床试验的研究结果已在 2017 年 1 月召开的美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤论坛上公布。该项 Ib 期研究共入组 32 名受试者，其中可进行疗效评估的有 28 名，ORR 为 36%，DCR 为 68%。在呋喹替尼的 II 期临床试验推荐剂量（RP2D）下，50% 的患者 PFS ≥ 16 周，50% 的患者 OS ≥ 7 个月。联合方案在 RP2D 下的耐受性与预期一致，常见的与治疗相关的 3 级及以上不良事件（AEs）包括中性粒细胞减少（41%）、白细胞减少（28%）、血红蛋白下降（6%）和手足综合征（6%）。

关于胃癌

根据 Frost & Sullivan 公司的估计，全球每年新增胃癌病例数约为 1 百万。2015 年中国新增胃癌病例数约占全球新增胃癌病例数的 44%。根据全国肿瘤登记中心估计，2015 年中国胃癌发病数约为 679,100 例，死亡数约为 498,000 例。

胃癌引起的死亡病例数在各项癌症中排名第三。胃癌在确诊时常常已经发展到晚期阶段，预后较差，中位 OS 不超过 12 个月。虽然在中国已有在研的胃癌靶向疗法，化疗仍是胃癌治疗的主要手段，但化疗带来的生存获益较为有限。因此，目前亟需针对胃癌的新型靶向治疗选择。

关于呋喹替尼

呋喹替尼 (HMPL-013) 是一种新型的高选择性小分子候选药物。临床研究证实：通过一日一次的口服剂量即可有效的抑制血管内皮生长因子受体 (VEGFR)，且脱靶毒性低于其他靶向疗法。呋喹替尼良好的耐受性以及无药物间相互作用的特性，为其与其他癌症疗法相联合提供了理论支持，例如当前正在进行的呋喹替尼联合化疗或其他靶向治疗的临床研究。

癌症进入到晚期，肿瘤会分泌大量 VEGFR 的配体蛋白-血管内皮生长因子(VEGF)，以促进肿瘤组织周围形成大量的血管（血管生成），为肿瘤细胞的生长提供更多的血流、氧气和营养。VEGF 和其受体 VEGFR 在肿瘤的血管生成中起到了至关重要的作用，而呋喹替尼可以抑制 VEGF/VEGFR 通路。对 VEGF/VEGFR 相关通路的抑制可以阻断肿瘤新生血管形成，从而成为防止肿瘤增长和入侵的一种重要的治疗策略。

目前呋喹替尼由和黄医药和礼来在中国范围内合作开发。

呋喹替尼以其他肿瘤类型为适应症的研发

2017 年 6 月，中国食品药品监督管理总局 (CFDA) [受理呋喹替尼以晚期结直肠癌为适应症的新药上市申请](#)；2017 年 9 月，CFDA 公布因呋喹替尼具有明显临床价值而授予其优先审评的资格。FRESCO 研究的成功为呋喹替尼的新药上市申请提供了有力的数据支持。FRESCO 研究是一项在中国完成的 III 期关键性注册研究，共计纳入 416 名 CRC 患者，研究结果于 2017 年 6 月 5 日在美国临床肿瘤学会年会上以[口头报告](#)的形式公布 (clinicaltrials.gov 注册号 [NCT02314819](#))。

除 FRUTIGA 和 FRESCO 两项 III 期临床研究以外，呋喹替尼以非小细胞肺癌 (NSCLC) 为适应症的 III 期关键性临床试验 FALUCA (clinicaltrials.gov 注册号 [NCT02691299](#)) 目前也正在中国展开；另有一项 II 期临床试验也正在进行中，该试验以呋喹替尼联合易瑞沙® (吉非替尼) 作为一线疗法，治疗晚期或转移性 NSCLC (clinicaltrials.gov 注册号 [NCT02976116](#))。呋喹替尼在美国的数项新研究 (clinicaltrials.gov 注册号 [NCT03251378](#))，以及与其他抗肿瘤药物联合用药的多项探索性研究正在计划中。