

和黃醫藥啟動呋喹替尼以二線胃癌為適應症的 III 期臨床研究 FRUTIGA

2017 年 10 月 31 日：和黃醫藥今日宣佈在中國啟動呋喹替尼聯合紫杉醇（泰素®）以晚期胃癌或胃食管結合部（GEJ）腺癌為適應症的關鍵性 III 期臨床研究，這項研究被命名為 FRUTIGA。呋喹替尼是一種高選擇性強效口服血管內皮生長因子受體（VEGFR）1, 2 及 3 的抑製劑。這項隨機雙盲安慰劑對照的多中心臨床研究受試者為既往接受一線標準化療後進展的晚期胃癌患者。晚期胃癌的治療，尤其在亞洲人群中，目前尚存在著巨大的未獲滿足的醫療需求。對於既往接受 5-氟尿嘧啶（5-FU）和含鉑雙藥組合化療失敗的患者，可供選擇的治療方案非常有限。中國每年胃癌發病數約為 679,100 例，死亡數約為 498,000 例。

“呋喹替尼可以高選擇性地抑制 VEGFR 1, 2 及 3，展現出了良好的與化療聯合的潛力，這種聯合療法是針對晚期胃癌的一種創新性的嘗試。”和黃中國醫藥科技有限公司首席執行官賀雋先生表示，“目前呋喹替尼以三線結直腸癌（CRC）為適應症的新藥上市申請（NDA）正在審評中，以三線非小細胞肺癌為適應症的 III 期臨床研究也將要完成入組。我們非常高興地看到，呋喹替尼以二線胃癌為適應症的臨床研究也進入了最後的階段。胃癌的二線治療涉及到的病人數非常多，中國的胃癌患者對新的二線治療方案的需求極其急迫。”

關於 FRUTIGA 研究

FRUTIGA 研究是一項隨機雙盲 III 期臨床試驗，旨在評估呋喹替尼聯合紫杉醇對比紫杉醇單藥化療治療二線晚期胃癌或 GEJ 腺癌的療效和安全性。研究計劃納入 500 名患者，目標受試者為經組織學或細胞學確診為晚期胃癌或 GEJ 腺癌，且對含有鉑類和氟尿嘧啶的一線標準化療無應答的患者。受試者將以 1:1 的比例接受呋喹替尼聯合紫杉醇或安慰劑聯合紫杉醇的治療，並根據胃癌 vs. GEJ 腺癌和 ECOG 評分等因素進行分層。這項研究的安全性和療效數據將由獨立的數據監察委員會（IDMC）進行評審。

研究的主要療效終點為總生存期（OS）。次要療效終點包括無進展生存期（PFS，依據 RECIST 1.1 進行評估）、客觀緩解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、疾病緩解時間和生存質量評分（依據 EORTC QLQ-C30, 3.0 版進行評估）。研究也將探索與呋喹替尼抗腫瘤活性相關的生物標誌物。

該研究詳情可登陸 clinicaltrials.gov，檢索 [NCT03223376](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03223376) 查看。

呋喹替尼聯合紫杉醇（泰素®）以二線晚期胃癌為適應症的多中心開放標籤 Ib 期劑量探索/劑量擴展臨床試驗（clinicaltrials.gov 註冊號 [NCT02415023](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02415023)）的研究結果為 FRUTIGA 的開展提供了基礎。該項 Ib 期臨床試驗的研究結果已在 2017 年 1 月召開的美國臨床腫瘤學會胃腸道腫瘤論壇上公佈。該項 Ib 期研究共入組 32 名受試者，其中可進行療效評估的有 28 名，ORR 為 36%，DCR 為 68%。在呋喹替尼的 II 期臨床試驗推薦劑量（RP2D）下，50% 的患者 PFS ≥ 16 週，50% 的患者 OS ≥ 7 個月。聯合方案在 RP2D 下的耐受性與預期一致，常見的與治療相關的 3 級及以上不良事件（AEs）包括中性粒細胞減少（41%）、白細胞減少（28%）、血紅蛋白下降（6%）和手足綜合徵（6%）。

關於胃癌

根據 Frost & Sullivan 公司的估計，全球每年新增胃癌病例數約為 1 百萬。2015 年中國新增胃癌病例數約佔全球新增胃癌病例數的 44%。根據全國腫瘤登記中心估計，2015 年中國胃癌發病數約為 679,100 例，死亡數約為 498,000 例。

胃癌引起的死亡病例數在各項癌症中排名第三。胃癌在確診時常常已經發展到晚期階段，預後較差，中位 OS 不超過 12 個月。雖然在中國已有在研的胃癌靶向療法，化療仍是胃癌治療的主要手段，但化療帶來的生存獲益較為有限。因此，目前亟需針對胃癌的新型靶向治療選擇。

關於呋喹替尼

呋喹替尼 (HMPL-013) 是一種新型的高選擇性小分子候選藥物。臨床研究證實：通過一日一次的口服劑量即可有效的抑制血管內皮生長因子受體 (VEGFR)，且脫靶毒性低於其他靶向療法。呋喹替尼良好的耐受性以及無藥物間相互作用的特性，為其與其他癌症療法相聯合提供了理論支持，例如當前正在進行的呋喹替尼聯合化療或其他靶向治療的臨床研究。

癌症進入到晚期，腫瘤會分泌大量 VEGFR 的配體蛋白-血管內皮生長因子(VEGF)，以促進腫瘤組織周圍形成大量的血管 (血管生成)，為腫瘤細胞的生長提供更多的血流、氧氣和營養。VEGF 和其受體 VEGFR 在腫瘤的血管生成中起到了至關重要的作用，而呋喹替尼可以抑制 VEGF/VEGFR 通路。對 VEGF/VEGFR 相關通路的抑制可以阻斷腫瘤新生血管形成，從而成為防止腫瘤增長和入侵的一種重要的治療策略。

目前呋喹替尼由和黃醫藥和禮來在中國範圍內合作開發。

呋喹替尼以其他腫瘤類型為適應症的研發

2017 年 6 月，中國食品藥品監督管理總局 (CFDA) [受理呋喹替尼以晚期結直腸癌為適應症的新藥上市申請](#)；2017 年 9 月，CFDA 公佈因呋喹替尼具有明顯臨床價值而授予其優先審評的資格。FRESCO 研究的成功為呋喹替尼的新藥上市申請提供了有力的數據支持。FRESCO 研究是一項在中國完成的 III 期關鍵性註冊研究，共計納入 416 名 CRC 患者，研究結果於 2017 年 6 月 5 日在美國臨床腫瘤學會年會上以[口頭報告](#)的形式公佈 (clinicaltrials.gov 註冊號 [NCT02314819](#))。

除 FRUTIGA 和 FRESCO 兩項 III 期臨床研究以外，呋喹替尼以非小細胞肺癌 (NSCLC) 為適應症的 III 期關鍵性臨床試驗 FALUCA (clinicaltrials.gov 註冊號 [NCT02691299](#)) 目前也正在中國展開；另有一項 II 期臨床試驗也正在進行中，該試驗以呋喹替尼聯合易瑞沙® (吉非替尼) 作為一線療法，治療晚期或轉移性 NSCLC (clinicaltrials.gov 註冊號 [NCT02976116](#))。呋喹替尼在美國的數項新研究 (clinicaltrials.gov 註冊號 [NCT03251378](#))，以及與其他抗腫瘤藥物聯合用藥的多項探索性研究正在計劃中。