

和黃醫藥在 2018 年 ASCO 年會上公佈呋喹替尼 FRESCO 研究更多研究數據

-繼 2017 年 ASCO 年會上就 FRESCO 研究達到全部研究終點，呋喹替尼安全性良好，較其他靶向療法脫靶毒性更低等數據進行口頭報告後，和黃醫藥在 2018 年 ASCO 年會上公佈了 FRESCO 研究進一步的研究數據-

-亞組分析顯示呋喹替尼帶來的生存獲益在主要亞組中均非常穩健-

- 生存質量調整的生存分析顯示呋喹替尼可帶來生存質量獲益-

2018 年 6 月 4 日：和黃中國醫藥科技 (AIM/Nasdaq: HCM) 子公司和黃醫藥今日宣佈在 2018 年美國臨床腫瘤學會 (ASCO) 年會上公佈了 III 期臨床試驗 FRESCO 進一步的研究數據。2018 年 ASCO 年會於 6 月 1 日至 5 日在美國伊利諾斯州芝加哥市舉辦。這次公佈的數據來自 FRESCO 研究納入的 416 名局部晚期或轉移性結直腸癌 (CRC) 患者。

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。呋喹替尼的新藥上市申請 (NDA) 已被中國國家藥品監督管理局 (CNDA) 受理。其中，FRESCO 研究數據也是 NDA 申報材料的一部分。此外，呋喹替尼在中國還在開展以肺癌 (以三線肺癌為適應症的 III 期臨床研究 FALUCA 以及呋喹替尼聯合易瑞沙®以一線肺癌為適應症的 II 期臨床研究) 和胃癌 (以二線胃癌為適應症的 III 期臨床研究 FRUTIGA) 為適應症的多項臨床研究。此外，呋喹替尼在美國的臨床研究也正在進行中 (I 期橋接試驗)。

這次公佈的兩篇摘要內容如下：

一項在中國轉移性結直腸癌患者中對比呋喹替尼和安慰劑分別聯合最佳支持治療的隨機、雙盲、III 期臨床研究 FRESCO 研究的亞組分析結果：既往是否接受過抗 VEGF 或抗 EGFR 靶向治療對研究結果的影響

報告人：徐瑞華

摘要其他作者：李進、白玉賢、鄧艷紅、楊磊、鐘海鈞、陳振東、潘宏銘、郭偉劍、束永前、袁瑛、徐建明、沈琳、王寧、王欣、遲海東、彭猛業、華燁、蘇慰國、秦叔達

報告時間及地點：6 月 3 日 (週日) 美國中部夏令時間 (CDT) 08:00-11:30; A 廳; 壁報版編號: #30

小節：胃腸道 (結直腸) 腫瘤

摘要號及連接：#3537; abstracts.asco.org/214/AbstView_214_215579.html

在 FRESCO 研究中，呋喹替尼為中國的三線轉移性 CRC 患者帶來了統計學上具有顯著意義且臨床意義也較明顯的獲益。這項研究通過分析 FRESCO 研究中既往接受過靶向治療 (PTT) 亞組和既往未接受過靶向治療 (無 PTT) 亞組來探索既往靶向治療對呋喹替尼療效和安全性的影響。該亞組分析結果顯示，無論既往是否接受過靶向治療，呋喹替尼均能為三線轉移性 CRC 患者帶來臨床獲益，且未觀測到累積毒性。

在第 20 屆中國臨床腫瘤學會年會上公佈的研究結果顯示，呋喹替尼在各個亞組表現穩健，均能帶來獲益。在接受呋喹替尼治療的 278 位患者中，有 111 位既往接受過靶向治療。在 PTT 亞組中，呋喹替尼對比安慰劑可以顯著地延長患者的總生存期 (OS) (中位 OS: 7.69 個月 vs 5.98 個月; HR=0.63; p = 0.023) 以及無進展生存

期 (PFS) (中位 PFS: 3.65 個月 vs 1.84 個月; HR = 0.24; p<0.001)。呋喹替尼也能為既往接受過抗-VEGF 治療的患者 (N=84) 帶來 OS (中位 OS: 7.20 個月 vs 5.91 個月; HR =0.68; p=0.066) 和 PFS (中位 PFS: 3.48 個月 vs 1.84 個月; HR=0.24; p<0.001) 的獲益。在無 PTT 亞組中, 接受呋喹替尼治療的患者的中位 OS 為 10.35 個月, 接受安慰劑的患者的中位 OS 為 6.93 個月 (HR=0.63; p=0.01); 呋喹替尼治療患者的中位 PFS 為 3.81 個月, 而安慰劑組患者的中位 PFS 為 1.84 個月 (HR=0.28; p<0.001)。

此次在 ASCO 年會上公佈的數據顯示在 PTT 亞組中, 接受呋喹替尼治療的患者未觀察到累積性的治療過程中出現的 3 級及以上不良事件。PTT 亞組和無 PTT 亞組患者在治療過程中出現的 3 級及以上不良事件發生率相似 (61.3%和 61.1%)。該亞組分析結果與之前公佈的 FRESCO 研究意向治療人群結果一致。

呋喹替尼治療轉移性結直腸癌的隨機 III 期臨床研究 FRESCO 研究中患者的生存質量調整的無症狀且無毒性時間 (Q-TWiST)

報告人: 白玉賢

摘要其他作者: 李洪燕、王寧、郭曉軍、王偉、範頌華、徐建明、沈琳

報告時間及地點: 6 月 3 日 (週日) 美國中部夏令時間 (CDT) 08:00-11:30; A 廳; 壁報版編號: #37

小節: 胃腸道 (結直腸) 腫瘤

摘要號及連接: #3544; abstracts.asco.org/214/AbstView_214_224293.html

這項特設 (ad-hoc) 研究通過分析 FRESCO 研究中呋喹替尼組和安慰劑組生存質量調整的無症狀且無毒性時間 (Q-TWiST) 來對比兩組患者生存質量調整的生存情況以及呋喹替尼在不同亞組中帶來的 Q-TWiST 獲益。Q-TWiST 分析旨在從患者的角度來評估不同治療手段相對的臨床獲益與風險, 已在許多腫瘤治療方案的評估中得到了廣泛地應用。在 Q-TWiST 分析中, 每個患者的生存時間都被劃分為三個部分: TOX (疾病進展前伴有 3 級及以上不良事件的時間)、TWiST (無疾病症狀且無 3 級及以上不良反應的時間) 和 REL (疾病進展或複發至死亡或隨訪結束的時間)。

接受呋喹替尼治療的患者相對於接受安慰劑的患者獲得了更長的 Q-TWiST 時間, 且 Q-TWiST 獲益與患者既往接受過的化療線數和既往是否接受過抗-VEGF 或抗-EGFR 的靶向治療無關。Q-TWiST 的改善顯示呋喹替尼能夠為轉移性 CRC 患者帶來具有臨床價值的生存質量獲益。

更多 ASCO 年會相關信息請訪問 am.asco.org 查看。

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。VEGFR 在腫瘤的血管生成中起到了至關重要的作用, 抑制 VEGFR 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。

關於呋喹替尼治療結直腸癌在中國的研發進展

2017 年 6 月, CNDA (前“國家食品藥品監督管理局”) 受理呋喹替尼以晚期結直腸癌 (CRC) 為適應症的新藥上市申請。2017 年 9 月, CNDA 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。呋喹替尼的新藥上市申請基於已經獲得成功的 FRESCO 研究的研究數據。該研究結果於 2017 年 6 月 5 日在 ASCO 年會上以 [□](#)

[頭報告](#)的形式公佈。該研究詳情可登錄 clinicaltrials.gov，檢索 [NCT02314819](#) 查看。吡喹替尼的 3 項早期臨床研究為 FRESCO 研究的開展奠定了基礎，這 3 項早期臨床研究包括：納入 40 名實體瘤患者的 I 期臨床研究、納入 62 名結直腸癌患者的 Ib 期臨床研究以及納入 71 名結直腸癌患者的 II 期臨床研究。

其他吡喹替尼相關研發項目

肺癌：吡喹替尼以非小細胞肺癌（NSCLC）為適應症的 III 期註冊性臨床試驗 FALUCA 目前也正在中國展開。FALUCA 是一項隨機雙盲安慰劑對照的多中心臨床研究，目標受試者為二線系統化療失敗的晚期非鱗 NSCLC 患者。該研究患者入組工作已於 2018 年 2 月完成，共計納入 527 名患者（clinicaltrials.gov 註冊號 [NCT02691299](#)）。該研究基於一項設計相似、納入了 91 名三線 NSCLC 患者的 II 期臨床試驗。這項 II 期臨床試驗的結果已於 2016 年 12 月 6 日舉行的第 17 屆世界肺癌大會上以口頭報告的形式公佈（clinicaltrials.gov 註冊號 [NCT02590965](#)）。

和 FALUCA 同時進行的還有另外一項 II 期臨床試驗。該試驗以吡喹替尼聯合易瑞沙®（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](#)）。該試驗的初步結果已於 2017 年 10 月 16 日舉行的第 18 屆世界肺癌大會上以[口頭報告](#)的形式公佈。

胃癌：2017 年 10 月，和黃醫藥啟動了吡喹替尼聯合紫杉醇（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。該研究是一項隨機雙盲安慰劑對照的多中心臨床研究，計劃納入 500 餘名患者，目標受試者為一線標準化療後進展的晚期胃癌或 GEJ 腺癌患者（clinicaltrials.gov 註冊號 [NCT03223376](#)）。FRUTIGA 是在一項 Ib/II 期臨床試驗的基礎上開展的，該試驗表明吡喹替尼聯合泰素®在這類患者中具有良好的耐受性和令人鼓舞的腫瘤緩解率（clinicaltrials.gov 註冊號 [NCT02415023](#)）。

在中國範圍內，吡喹替尼由和黃醫藥和禮來合作開發。

美國橋接試驗：和黃醫藥於 2017 年 12 月在美國啟動一項多中心開放標籤的 I 期臨床試驗，旨在評估吡喹替尼在美國晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性和藥代動力學特性（clinicaltrials.gov 註冊號 [NCT03251378](#)）。