

和黄医药在 ASCO 年会上就呋喹替尼临床 III 期研究数据进行口头报告

2017 年 6 月 5 日：和黄医药宣布在今天于美国芝加哥举行的美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上就其自主研发的高选择性血管细胞内皮生长因子受体（VEGFR）抑制剂的关键 III 期临床研究结果进行了口头报告。“FRESCO”是呋喹替尼以局部晚期或转移性结直肠癌为适应症的一项随机双盲安慰剂对照的多中心中国 III 期临床研究，结果表明其达到了所有主要和次要终点，显著提高了总生存期和无进展生存期，与其他靶向疗法相比，具有可管理的安全性及更低的脱靶毒性。

同济大学附属上海东方医院肿瘤医学部主任李进教授表示，“416 名受试者的试验数据显示，呋喹替尼在治疗既往至少经过 2 轮治疗失败的转移性结直肠癌患者过程中，为受试者带来了显著的统计学及临床意义的生存获益，且不良事件可管理和可控。特别令人鼓舞的是，与其他靶向疗法相比，呋喹替尼引起的肝功能异常发生率更低且更轻微。”

“总体的安全性和药效数据表明呋喹替尼为疾病持续进展的结直肠癌患者提供了一种重要的新治疗方案。”李进教授总结道。

药效结果

呋喹替尼的 III 期临床试验“FRESCO”为随机双盲安慰剂对照的多中心临床试验，目标受试者为至少经过 2 轮化疗 / 治疗（包括奥沙利铂和氟尿嘧啶类药物及伊立替康）失败的转移性结直肠癌患者。在中国，经 2 轮治疗失败的结直肠癌患者，最佳支持治疗是一般护理标准。受试者招募于 2016 年 5 月全部完成，共筛选了 519 名患者。416 名意向治疗人群受试者以 2: 1 的比例随机接受每天口服一次 5 毫克的呋喹替尼（服药三周/停药一周为一周期）联合最佳支持治疗（278 名患者）或安慰剂联合最佳支持治疗（138 名患者）。以前患者接受的抗 VEGF 治疗及 K-Ras 基因状态为依据进行随机分层。该试验于 2017 年 1 月 17 日全部完成。

总生存期（OS）是 FRESCO 研究的主要终点，呋喹替尼治疗组的中位 OS 为 9.30 个月（95%CI 8.18-10.45），而安慰剂组为 6.57 个月（95%CI 5.88-8.11），风险比为 0.65 [95%CI: 0.51-0.83；双侧 $p < 0.001$]。

中位无进展生存期（PFS）为次要终点，在呋喹替尼组中为 3.71 个月（95%CI 3.65-4.63），而安慰剂组为 1.84 个月（95%CI 1.81-1.84），风险比为 0.26 [95%CI: 0.21-0.34；双侧 $p < 0.001$]。

其他次要终点也有显著效益：呋喹替尼组病情控制率（DCR）为 62.2%，而安慰剂组为 12.3%（ $p < 0.001$ ）；呋喹替尼组的总体缓解率（ORR）为 4.7%，而安慰剂组为 0%（ $p = 0.012$ ）。

安全性及耐受性结果

结果表明，与其他靶向治疗相比，呋喹替尼具有可控的安全性，较低的靶外毒性，并没有显示针对结直肠癌的其他靶向药所观察到的偶尔但严重且致命的肝毒性。

最常见的与呋喹替尼相关的≥3 级不良事件包括：高血压（21.2%），手足皮肤反应（10.8%），蛋白尿（3.2%）和腹泻（2.9%），均与 VEGFR 靶点抑制有关。接受呋喹替尼治疗的人群中，其他≥3 级不良事件不超过 1.4%，包括肝功能不良事件，如胆红素升高（1.4%），丙氨酸氨基转移酶（ALT）（0.7%）或天冬氨酸氨基转移酶（AST）（0.4%）。

呋喹替尼组的剂量调整或减少发生率仅为 35.3%及 24.1%，仅有 15.1%的受试者中止治疗，安慰剂组则为 5.8%。关于“FRESCO”研究的详细信息，可在 clinicaltrials.gov 搜索 [NCT02314819](https://doi.org/10.1186/1745-7256-13-14819) 查看。详细报告请点击 chi-med.com/wp-content/uploads/2017/06/pre170605-013asco.pdf。

和黄医药将于近期完成向国家食品药品监督管理总局递交呋喹替尼的新药上市申请。同时将于 2017 年年内启动呋喹替尼在美国的临床研究。

关于呋喹替尼

呋喹替尼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。其良好的耐受性加上被证明的无药物相互作用的特性，使得呋喹替尼可以与其他抗癌药物联合使用，例如在正进行的临床试验中，联合化疗 / 靶向药物与呋喹替尼一起治疗各种癌症。

癌症进入到晚期，肿瘤会分泌大量的蛋白配体-血管内皮生长因子(VEGF)，以促进肿瘤组织周围过度的脉管系统的生成(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，因此，对 VEGF/VEGFR 相关通路的抑制就成为了阻断新生血管形成，防止肿瘤增长和侵入的一种重要的治疗策略。

根据此前的合作协议，呋喹替尼由和黄医药和美国礼来在中国范围内合作开发。2017 年 3 月 3 日，合作的双方共同宣布呋喹替尼以结直肠癌为适应症的 III 期临床试验“FRESCO”的研究结果。此外，呋喹替尼以非小细胞肺癌为适应症的 III 期临床试验被命名为“FALUCA”，目前正在中国展开研究，另有一项 II 期临床试验以呋喹替尼联合易瑞沙（吉非替尼）治疗一线晚期或转移性非小细胞肺癌也正在进行中。与紫杉醇联合用药治疗胃癌的中国 III 期临床研究，在美国的数项新研究，以及与其他肿瘤药物联合用药的多项探索性研究也正在计划中，将于今后逐渐展开。