

和黃醫藥在 ASCO 年會上就呋喹替尼臨床 III 期研究數據進行口頭報告

2017 年 6 月 5 日：和黃醫藥宣佈在今天於美國芝加哥舉行的美國臨床腫瘤學會（ASCO）年會上就其自主研发的高選擇性血管細胞內皮生長因子受體（VEGFR）抑製劑的關鍵 III 期臨床研究結果進行了口頭報告。

“FRESCO”是呋喹替尼以局部晚期或轉移性結直腸癌為適應症的一項隨機雙盲安慰劑對照的多中心中國 III 期臨床研究，結果表明其達到了所有主要和次要終點，顯著提高了總生存期和無進展生存期，與其他靶向療法相比，具有可管理的安全性及更低的脫靶毒性。

同濟大學附屬上海東方醫院腫瘤醫學部主任李進教授表示，“416 名受試者的試驗數據顯示，呋喹替尼在治療既往至少經過 2 輪治療失敗的轉移性結直腸癌患者過程中，為受試者帶來了顯著的統計學及臨床意義的生存獲益，且不良事件可管理和可控。特別令人鼓舞的是，與其他靶向療法相比，呋喹替尼引起的肝功能異常發生率更低且更輕微。”

“總體的安全性和藥效數據表明呋喹替尼為疾病持續進展的結直腸癌患者提供了一種重要的新治療方案。”李進教授總結道。

藥效結果

呋喹替尼的 III 期臨床試驗“FRESCO”為隨機雙盲安慰劑對照的多中心臨床試驗，目標受試者為至少經過 2 輪化療 / 治療（包括奧沙利鉑和氟尿嘧啶類藥物及伊立替康）失敗的轉移性結直腸癌患者。在中國，經 2 輪治療失敗的結直腸癌患者，最佳支持治療是一般護理標準。受試者招募於 2016 年 5 月全部完成，共篩選了 519 名患者。416 名意向治療人群受試者以 2: 1 的比例隨機接受每天口服一次 5 毫克的呋喹替尼（服藥三週/停藥一周為一周期）聯合最佳支持治療（278 名患者）或安慰劑聯合最佳支持治療（138 名患者）。以前患者接受的抗 VEGF 治療及 K- Ras 基因狀態為依據進行隨機分層。該試驗於 2017 年 1 月 17 日全部完成。

總生存期（OS）是 FRESCO 研究的主要終點，呋喹替尼治療組的中位 OS 為 9.30 個月（95%CI 8.18-10.45），而安慰劑組為 6.57 個月（95%CI 5.88-8.11），風險比為 0.65 [95%CI: 0.51-0.83；雙側 p<0.001]。

中位無進展生存期（PFS）為次要終點，在呋喹替尼組中為 3.71 個月（95%CI 3.65-4.63），而安慰劑組為 1.84 個月（95%CI 1.81- 1.84），風險比為 0.26 [95%CI: 0.21-0.34；雙側 p<0.001]。

其他次要終點也有顯著效益：呋喹替尼組病情控制率（DCR）為 62.2%，而安慰劑組為 12.3%（p<0.001）；呋喹替尼組的總體緩解率（ORR）為 4.7%，而安慰劑組為 0%（p=0.012）。

安全性及耐受性結果

結果表明，與其他靶向治療相比，呋喹替尼具有可控的安全性，較低的靶外毒性，並沒有顯示針對結直腸癌的其他靶向藥所觀察到的偶爾但嚴重且致命的肝毒性。

最常見的與呋喹替尼相關的≥3 級不良事件包括：高血壓（21.2%），手足皮膚反應（10.8%），蛋白尿（3.2%）和腹瀉（2.9%），均與 VEGFR 靶點抑制有關。接受呋喹替尼治療的人群中，其他≥3 級不良事件不超過 1.4%，包括肝功能不良事件，如膽紅素升高（1.4%），丙氨酸氨基轉移酶（ALT）（0.7%）或天冬氨酸氨基轉移酶（AST）（0.4%）。

呋喹替尼組的劑量調整或減少發生率僅為 35.3%及 24.1%，僅有 15.1%的受試者中止治療，安慰劑組則為 5.8%。關於“FRESCO”研究的詳細信息，可在 clinicaltrials.gov 搜索 [NCT02314819](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02314819) 查看。詳細報告請點擊 chi-med.com/wp-content/uploads/2017/06/pre170605-013asco.pdf。

和黃醫藥將於近期完成向國家食品藥品監督管理總局遞交呋喹替尼的新藥上市申請。同時將於 2017 年內啟動呋喹替尼在美國的臨床研究。

關於呋喹替尼

呋喹替尼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。其良好的耐受性加上被證明的無藥物相互作用特性，使得呋喹替尼可以與其他抗癌藥物聯合使用，例如在正進行的臨床試驗中，聯合化療 / 靶向藥物與呋喹替尼一起治療各種癌症。

癌症進入到晚期，腫瘤會分泌大量的蛋白配體-血管內皮生長因子(VEGF)，以促進腫瘤組織周圍過度的脈管系統的生成(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，因此，對 VEGF/VEGFR 相關通路的抑制就成為了阻斷新生血管形成，防止腫瘤增長和侵入的一種重要的治療策略。

根據此前的合作協議，呋喹替尼由和黃醫藥和美國禮來在中國範圍內合作開發。2017 年 3 月 3 日，合作的雙方共同宣布呋喹替尼以結直腸癌為適應症的 III 期臨床試驗“FRESCO”的研究結果。此外，呋喹替尼以非小細胞肺癌為適應症的 III 期臨床試驗被命名為“FALUCA”，目前正在中國展開研究，另有一項 II 期臨床試驗以呋喹替尼聯合易瑞沙（吉非替尼）治療一線晚期或轉移性非小細胞肺癌也正在進行中。與紫杉醇聯合用藥治療胃癌的中國 III 期臨床研究，在美國的數項新研究，以及與其他腫瘤藥物聯合用藥的多項探索性研究也正在計劃中，將於今後逐漸展開。