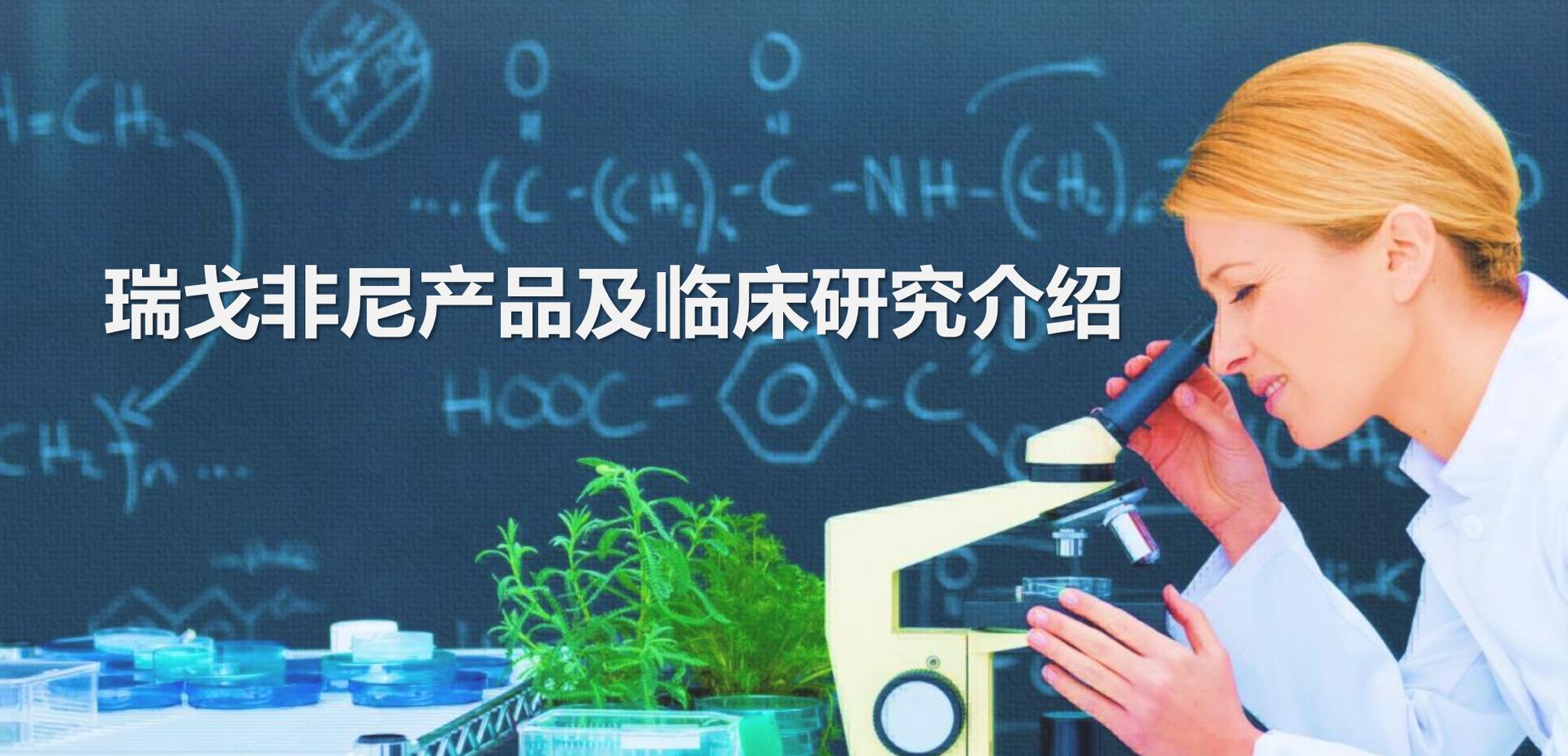


瑞戈非尼产品及临床研究介绍



Bayer HealthCare

Bayer Pharma AG
13342 Berlin, Germany
www.bayerpharma.com



L.CN.MKT.SM.12.2016.0987



- 瑞戈非尼作用机制
- 给药方法
- 瑞戈非尼I期临床研究
- 瑞戈非尼III期临床研究

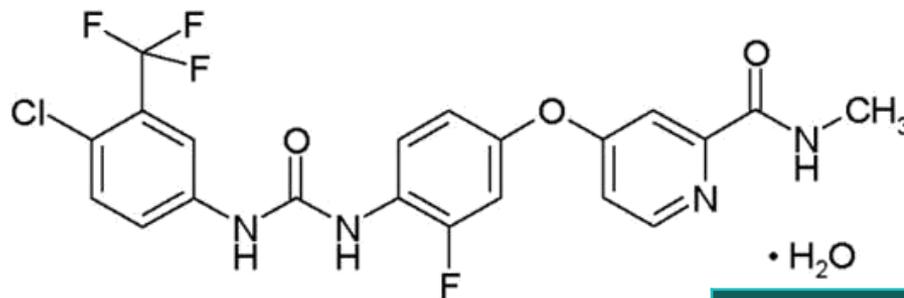




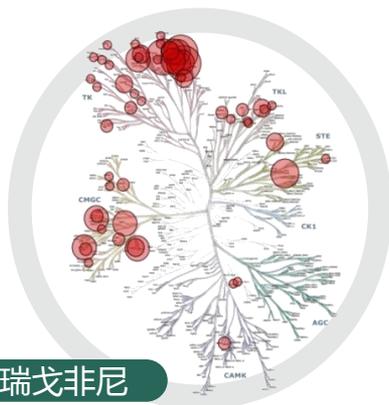
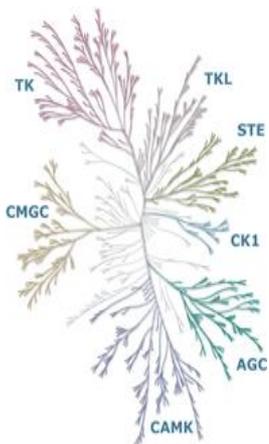
- ① 瑞戈非尼属于靶向治疗药物吗？
- ② 瑞戈非尼治疗靶点是什么？
- ③ 瑞戈非尼抑制血管新生 (机制同贝伐单抗)
- ④ 瑞戈非尼抑制肿瘤生长 [机制同表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂]
- ⑤ 影响肿瘤微环境
- ⑥ 集西妥昔单抗、贝伐单抗及其他作用机制于一身



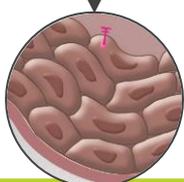
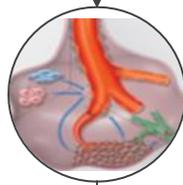
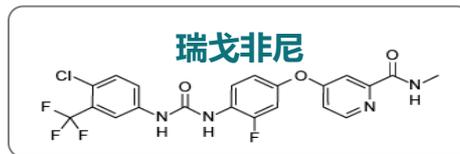
化学结构式：



瑞戈非尼是一个三通道酪氨酸激酶抑制剂，抑制的通道包括：肿瘤血管（淋巴管）生成、肿瘤微环境和肿瘤细胞的增殖。



| 生化活性 | IC ₅₀ 平均值 ± SD nmol/L(n) |
|------------------------|-------------------------------------|
| VEGFR1 | 13 ± 0.4 (2) |
| Murine VEGFR2 | 4.2 ± 1.6 (10) |
| Murine VEGFR3 | 46 ± 10 (4) |
| TIE2 | 311 ± 46 (4) |
| PDGFR-β | 22 ± 3 (2) |
| FGFR1 | 202 ± 18 (6) |
| KIT | 7 ± 2 (4) |
| RET | 1.5 ± 0.7 (2) |
| RAF-1 | 2.5 ± 0.6 (4) |
| B-RAF | 28 ± 10 (6) |
| B-RAF ^{V600E} | 19 ± 6 (6) |

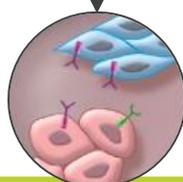


肿瘤增殖

抑制增殖
(癌细胞分裂不受控制)

靶点：KIT，PDGFR，BRAF，RET

以肿瘤细胞为靶点

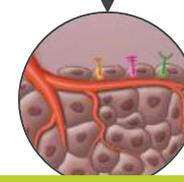


肿瘤微环境

抑制肿瘤微环境中信号转导

靶点：PDGFR-β，FGFR

肿瘤不能控制其生长微环境



血管新生

抑制血管新生

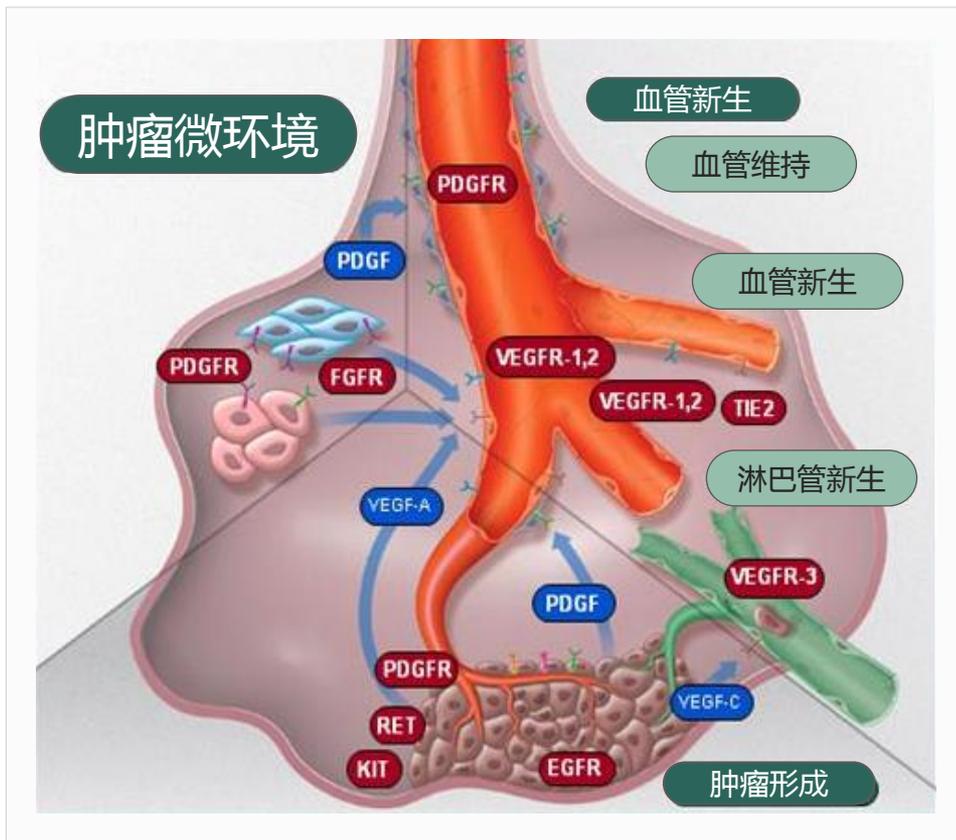
靶点：VEGFR1-3，TIE-2，PDGFR-β

VEGFR和TIE-2受体协同作用，抑制血管新生强度强于VEGFR受体单独作用

幻灯片改编自2012年ASCO (摘要 3502)大会的E Van Cutsem教授

FGFR，成纤维细胞生长因子；KIT，c-KIT原癌基因；PDGFR，血小板源性生长因子受体；RET，RET原癌基因；TIE-2，免疫球蛋白样和表皮生长因子受体样酪氨酸激酶结构域2；VEGFR，血管内皮生长因子

1. Wilhelm SM et al. Int J Cancer 2011;129:245-55;
 2. Mross K et al. Clin Cancer Res 2012;18:2658-67;
 3. Strumberg D et al. Expert Opin Invest Drugs 2012;21:879-89.

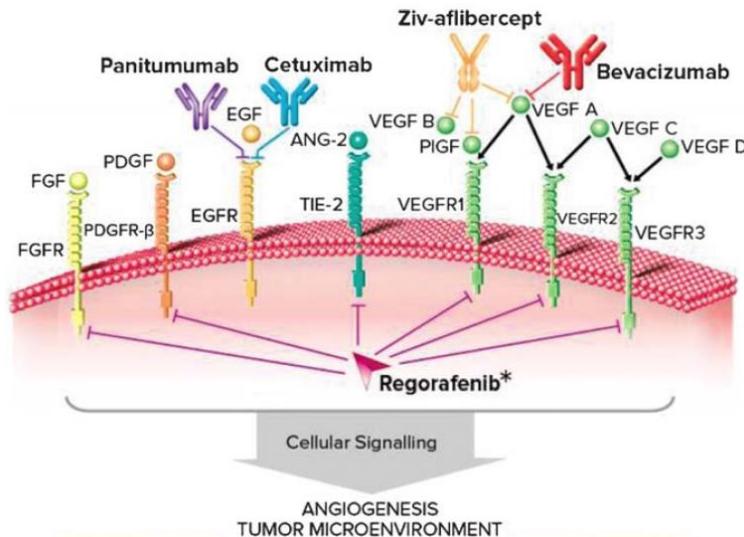


- 肿瘤生长取决于生长因子的协同作用
血管新生和微环境的管理至关重要
- 多种生长因子和通路参与
- 有效的抑制剂以一种或一组介质为靶点

KIT, 原癌基因 c-Kit ; RET, RET 原癌基因

这意味着什么？

1. 瑞戈非尼以**肿瘤自身为靶点** (机制如EGFR)
2. 瑞戈非尼以**血管新生为靶点** (机制如贝伐单抗，但优于贝伐单抗)
3. 首次发现瑞戈非尼可以**抑制为肿瘤生长提供营养支持的微环境**



Wilhelm SM, et al. *Int J Cancer*. 2011;129:245-255.
 Mross K, et al. *Clin Cancer Res*. 2012;8:2658-2667.
 Strumberg D, et al. *Br J Cancer*. 2012;106:1722-1727.
 Cancer J. 2016 May-Jun;22(3):182-9.

- 瑞戈非尼作用机制
- 给药方法
- 瑞戈非尼I期临床研究
- 瑞戈非尼III期临床研究



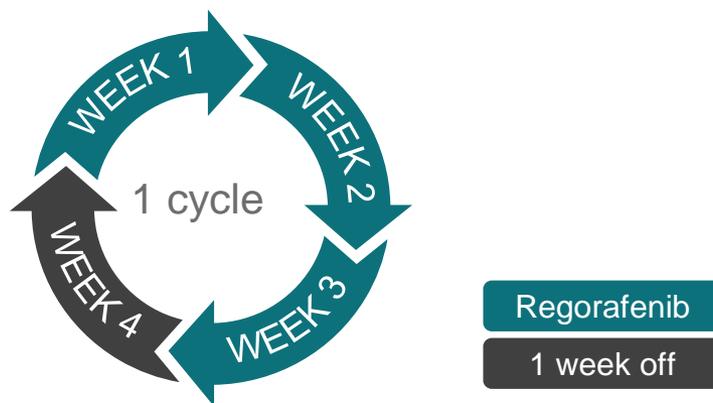


给药方案临床实践管理

—— 瑞戈非尼 ——



每天同一时间低脂早餐后服用瑞戈非尼



患者应按此剂量用药，每日一次，持续3周，随后停药1周

- ① 推荐剂量为**每日160 mg**，服用4片40mg片剂
- ② 摄入**脂肪比重低于30%**的便餐后，每日同一时间服用瑞戈非尼
- ③ 只要患者能从瑞戈非尼治疗中获益，**持续治疗**；直至出现**不可耐受的毒性**，停止治疗



什么是清淡低脂饮食？



1份谷类食品

大约30克



1杯低脂牛奶



1 片含果酱的面包



1杯苹果汁/咖啡/茶

520卡路里/2克脂肪



这样用药为何如此重要？

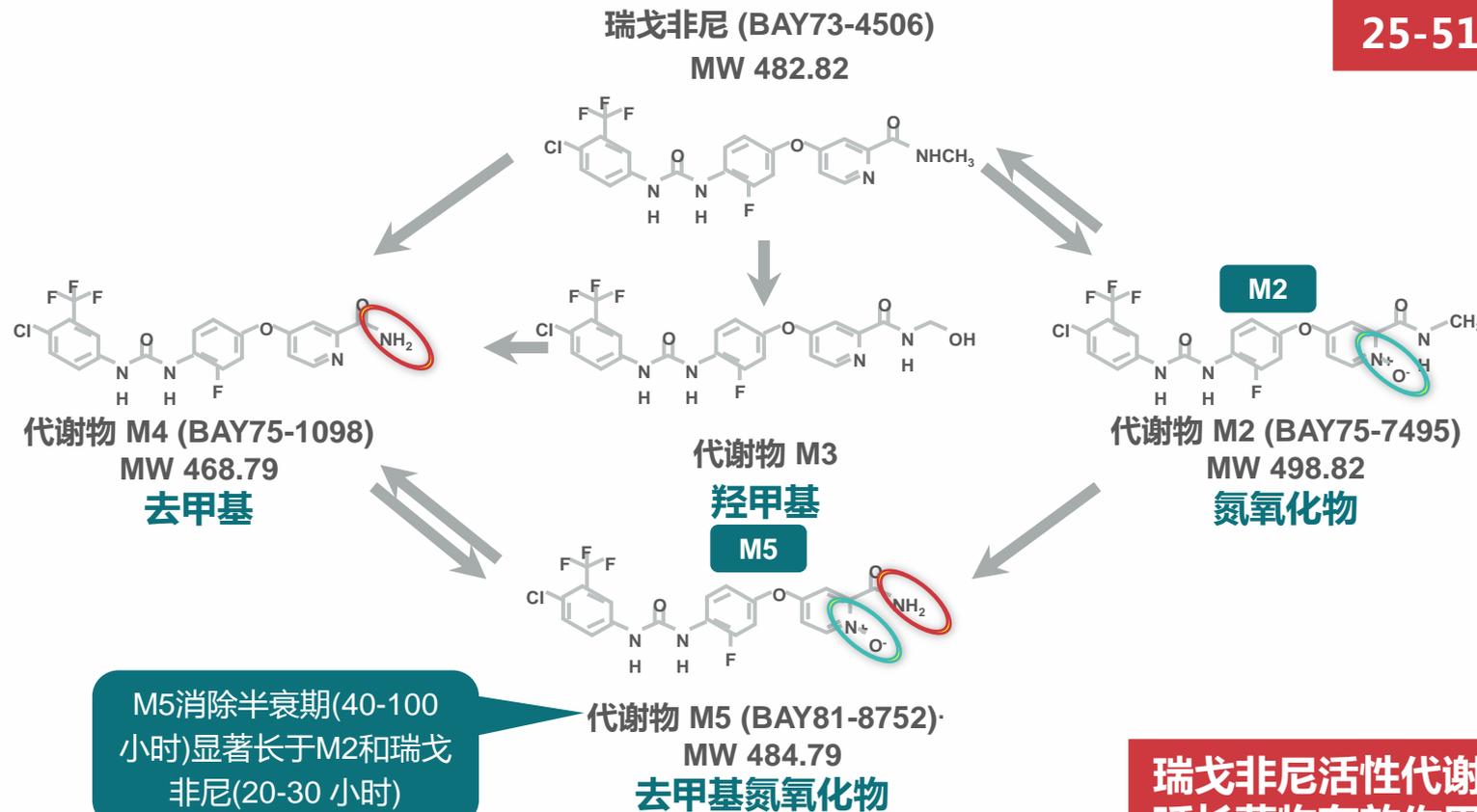


1. 饮食后服药，药物吸收优于空腹服药

2. 另一方面，高脂肪餐后服药，药物吸收减少

3. 吸收差意味着体内药物量少，疗效低！

半衰期
25-51小时



瑞戈非尼活性代谢产物
延长药物有效作用时间

MW, 分子量



1. 瑞戈非尼是一种口服多靶点肿瘤抑制剂

2. 作用靶点包括：

VEGFR 1-3 , PDGFR- β , FGFR , KIT , RET , TIE-2及 BRAF

3. 以肿瘤生长，血管新生，肿瘤微环境信号传导为靶点

4. 瑞戈非尼主要肝脏代谢产物有两个 (M2和M5)

- M2 及 M5 作用与瑞戈非尼相似
- M5 半衰期时间长于M2 和瑞戈非尼
- 瑞戈非尼活性代谢产物延长药物有效作用时间

①口服药物； ②作用时间长； ③多靶点药物； ④影响肿瘤生长及血管新生



目录



- 瑞戈非尼作用机制
- 给药方法
- 瑞戈非尼I期临床研究
- 瑞戈非尼III期临床研究





试验数据

—— 瑞戈非尼 ——



临床前 | 药物用于人体前需做好一切准备



I 期 | 决定给药剂量



II 期 | 安全性及疗效

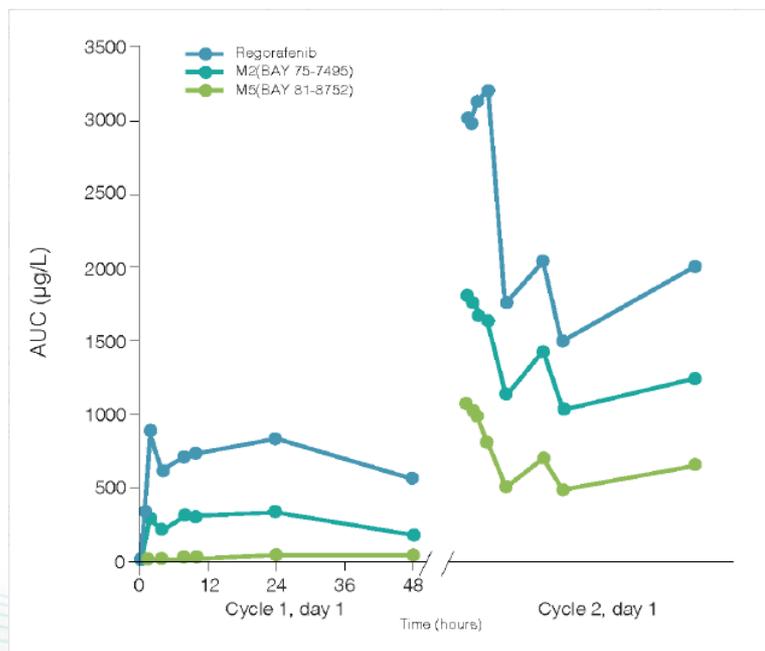


III 期 | 与标准治疗进行比较

I 期连续给药研究

- 瑞戈非尼的暴露剂量在20至100mg的小剂量范围内成比例升高，在100至140mg没有明显增加

连续剂量瑞戈非尼的浓度时间曲线



连续剂量瑞戈非尼的药动学参数

| 剂量 (mg) | 第1疗程 | | | 第2疗程 | | |
|---------|------|--------------------------------|---------------------------|------|--------------------------------|---------------------------|
| | N | AUC ₍₀₋₂₄₎ (mg*h/L) | C _(max) (mg/L) | N | AUC ₍₀₋₂₄₎ (mg*h/L) | C _(max) (mg/L) |
| 20 | 3 | 4.33 (30.93) | 0.33 (14.94) | 3 | 13.05 (21.08) | 1.27 (19.44) |
| 40 | 8 | 5.62 (29.67) | 0.448 (30.84) | 7 | 17.09 (41.27) | 1.53 (32.90) |
| 100 | 9 | 17.85 (34.10) | 1.30 (32.12) | 8 | 42.23 (55.93) | 3.50 (50.7) |
| 120 | 6 | 23.51 (42.92) | 1.88 (21.87) | 5 | 32.36 (64.14) | 3.07 (82.98) |
| 140 | 6 | 20.52 (64.13) | 2.15 (27.69) | 6 | 47.46 (83.65) | 3.63 (78.67) |

瑞戈非尼第1和2疗程首次给药后的药动学参数 (1天: AUC和C_{max})，用几何平均数 (%系数变差) 表示, AUC指曲线下, C_{max}指浓度最大值



- 评估瑞戈非尼（口服，给药3周后停药1周）治疗晚期mCRC患者的安全性、耐受性、抗肿瘤活性、药代动力学以及药效学特性的I期扩展研究



PO, oral dosing; QD, once daily; pts, patients.



- 中位PFS为107天 (95% CI, 66-161天)
- 在27名可评估患者中评估疗效
 - 最佳反应：
 - 部分缓解 (PR) : n=1 (4%)
 - 疾病稳定 (SD) : n=19 (70%)
 - 疾病控制率 (DCR) : 74%
 - 疾病进展 (PD) : n=7 (26%)



- 瑞戈非尼160 mg 每日口服一次（给药3周后停药1周）的治疗方案对于晚期难治mCRC患者来说普遍可管理
- 瑞戈非尼对于经多线治疗的mCRC患者来说，显示了有希望的临床疗效：在可评估患者中，疾病控制率（SD + PR）为74%
 - 大约一半的患者既往接受过贝伐单抗和/或抗EGFR治疗
 - 瑞戈非尼的活性与KRAS状态无关
- 根据这些有希望的结果，瑞戈非尼在mCRC患者中开展了进一步的临床研究

SD, stable disease; PR, partial response; EGFR, epidermal growth factor receptor.

- 瑞戈非尼作用机制
- 给药方法
- 瑞戈非尼I期临床研究
- 瑞戈非尼III期临床研究





试验设计，既往治疗

III期CORRECT试验



1. mCRC 试验中大多数患者：既往接受所有获批的标准疗法

2. 三线治疗的大多数患者（50% ECGC评分：0-1）已知KRAS状态，突变超过50%

3. 研究终点OS! (未知!) 三线治疗通常采用PFS为研究终点

4. 在此阶段的患者没有更多选择

5. 未满足的巨大需求

德国44% 接受过一线治疗患者将会专归到三线治疗

一个**充满雄心壮志**的试验



III期CORRECT试验 标准治疗失败后评价瑞戈非尼和安慰剂的疗效



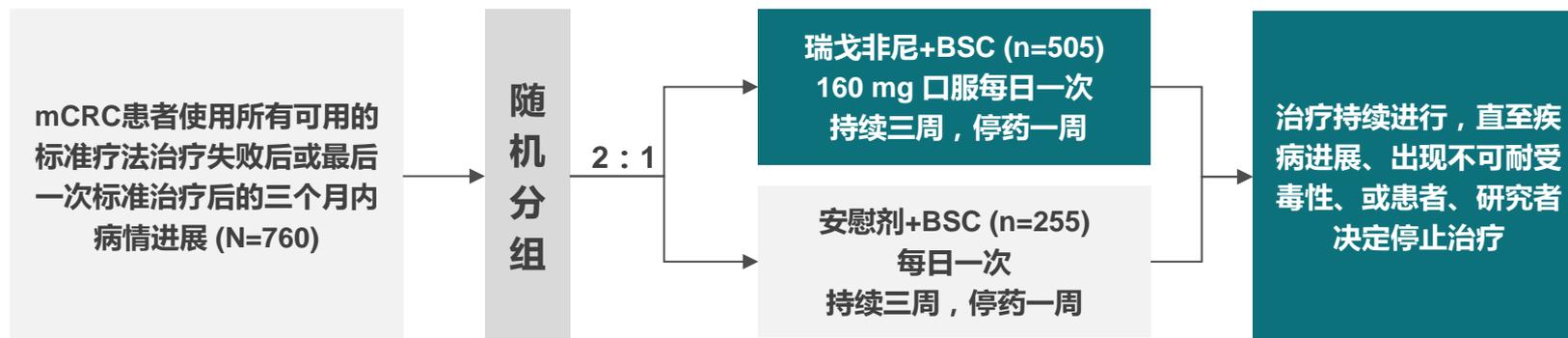
试验设计

CORRECT试验：mCRC患者标准治疗失败后，接受瑞戈非尼或安慰剂治疗

多中心，随机，双盲，安慰剂对照试验

全球性试验：16个国家，114个中心

入组时间：2010.05–2011.03



分层标准：

- 既往接受抗-VEGF治疗
- 转移性疾病诊断时间
- 地理区域

应用实体瘤的疗效评价标准(RECIST)
每8周评价腹部和胸部CT扫描结果

BSC，最佳支持治疗；CT，计算机断层扫描成像



入组标准：既往接受所有获批的标准疗法



既往治疗



**试验中大多数患者既往接受5-氟尿嘧啶，奥沙利铂，和/或依立替康，贝伐单抗治疗
KRAS野生型肿瘤患者接受EGFR抑制剂西妥昔单抗或帕尼单抗进行治疗**



1. 主要终点：OS

- 90% 效能增加33.3% (风险比[HR]=0.75)
单侧 $\alpha=0.025$
- 计划样本量：690
- 中期分析：
 - 发生率约为30%(仅无效)
 - 发生率约为70%(无效和有效)

2. 次要终点：无进展生存期(PFS)，总缓解率(ORR)，DCR，安全性

3. 第三终点：疾病缓解或稳定，生活质量(QoL)，生物标志物



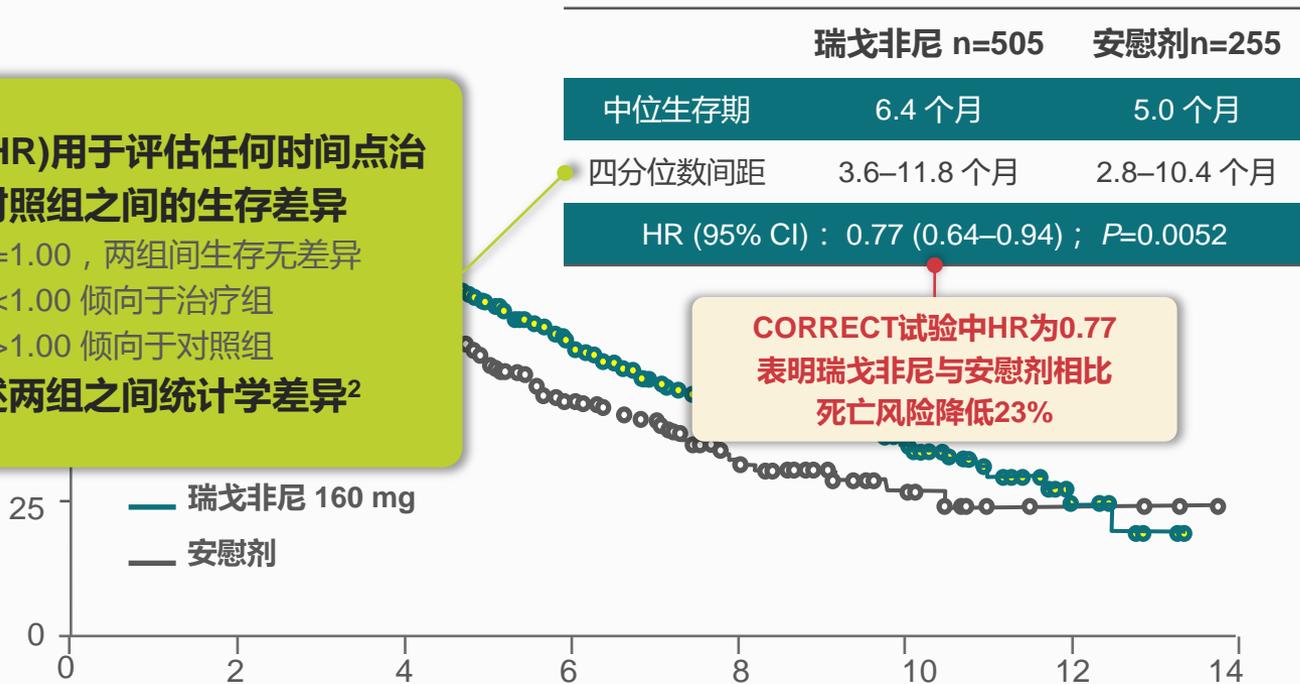
OS数据

III期CORRECT试验

风险比(HR)用于评估任何时间点治疗组和对照组之间的生存差异

- HR =1.00 , 两组间生存无差异
- HR <1.00 倾向于治疗组
- HR >1.00 倾向于对照组

HRs表述两组之间统计学差异²



存在风险患者数目, n

随机分组后时间(月)

| | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|----|----|---|
| 瑞戈非尼 | 452 | 352 | 187 | 93 | 33 | 7 |
| 安慰剂 | 221 | 150 | 75 | 32 | 9 | 3 |

IDMC, 国际数据维护中心

1. Grothey A et al. Lancet 2013;381:303–12;

2. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms. <http://www.cancer.gov/dictionary>. Accessed July 2012.

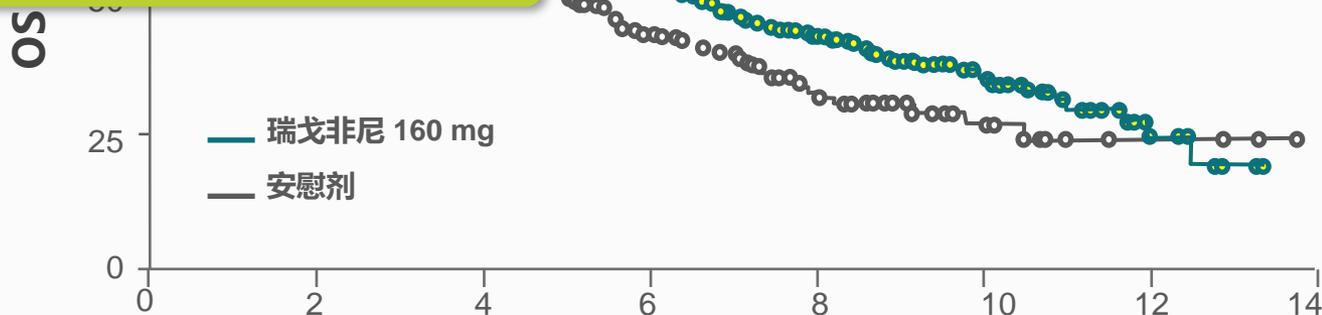
- 中位生存期是KM曲线患者生存率为50%的时间点
- 与HR不同，中位生存期测量生存分布的某一点，不描述两组间差异

瑞戈非尼 n=505 安慰剂 n=255

中位生存期 6.4 个月 5.0 个月

四分位数间距 3.6–11.8 个月 2.8–10.4 个月

HR (95% CI) : 0.77 (0.64–0.94) ; P=0.0052



存在风险患者数目, n

随机分组后时间(月)

| | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|----|----|---|
| 瑞戈非尼 | 452 | 352 | 187 | 93 | 33 | 7 |
| 安慰剂 | 221 | 150 | 75 | 32 | 9 | 3 |

IDMC, 国际数据维护中心

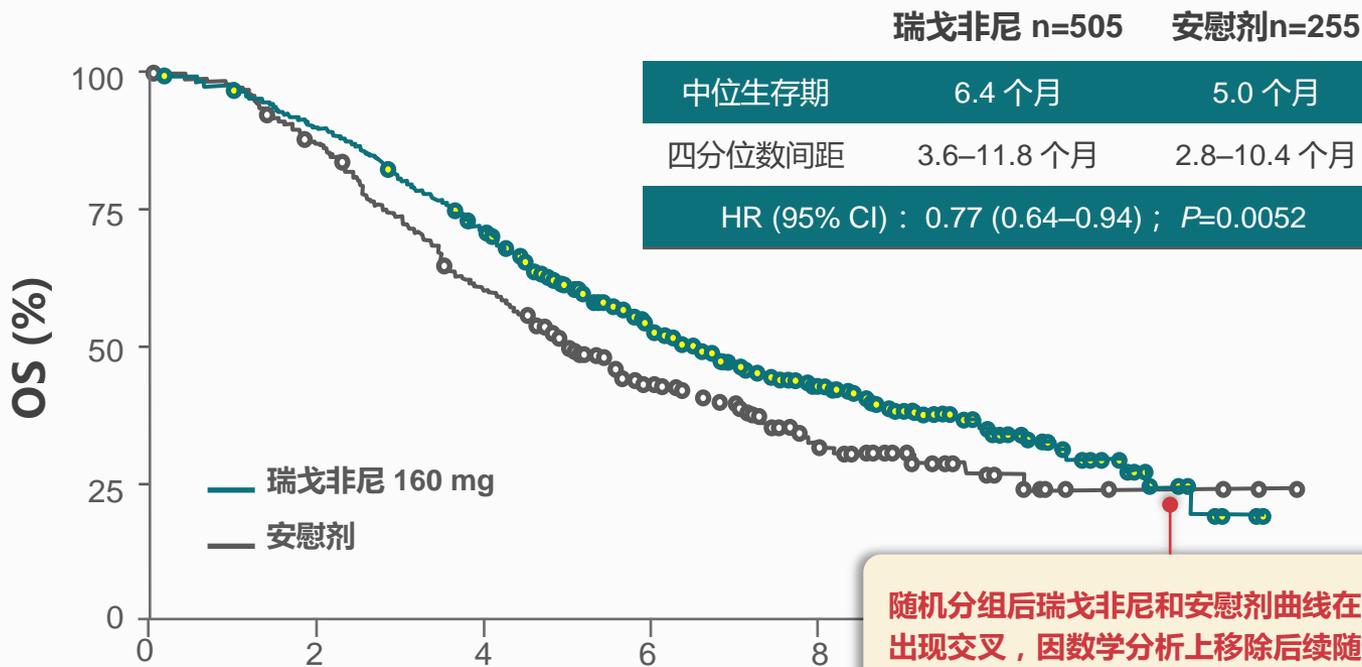
1. Grothey A et al. Lancet 2013;381:303–12;
 2. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms.
<http://www.cancer.gov/dictionary>. Accessed July 2012.



1. 主要终点(OS)已达到预先设定中期分析标准¹



OS 数据



存在风险患者数目, n

随机分组后时间(月)

| | | | | |
|------|-----|-----|-----|----|
| 瑞戈非尼 | 452 | 352 | 187 | 93 |
| 安慰剂 | 221 | 150 | 75 | 32 |

随机分组后瑞戈非尼和安慰剂曲线在12月时出现交叉, 因数学分析上移除后续随访患者导致样本量减少²。

因此, 单个患者死亡可能导致生存曲线大幅度下降, 所以, 数据分析的可靠性降低^{2,3}

IDMC, 国际数据维护中心

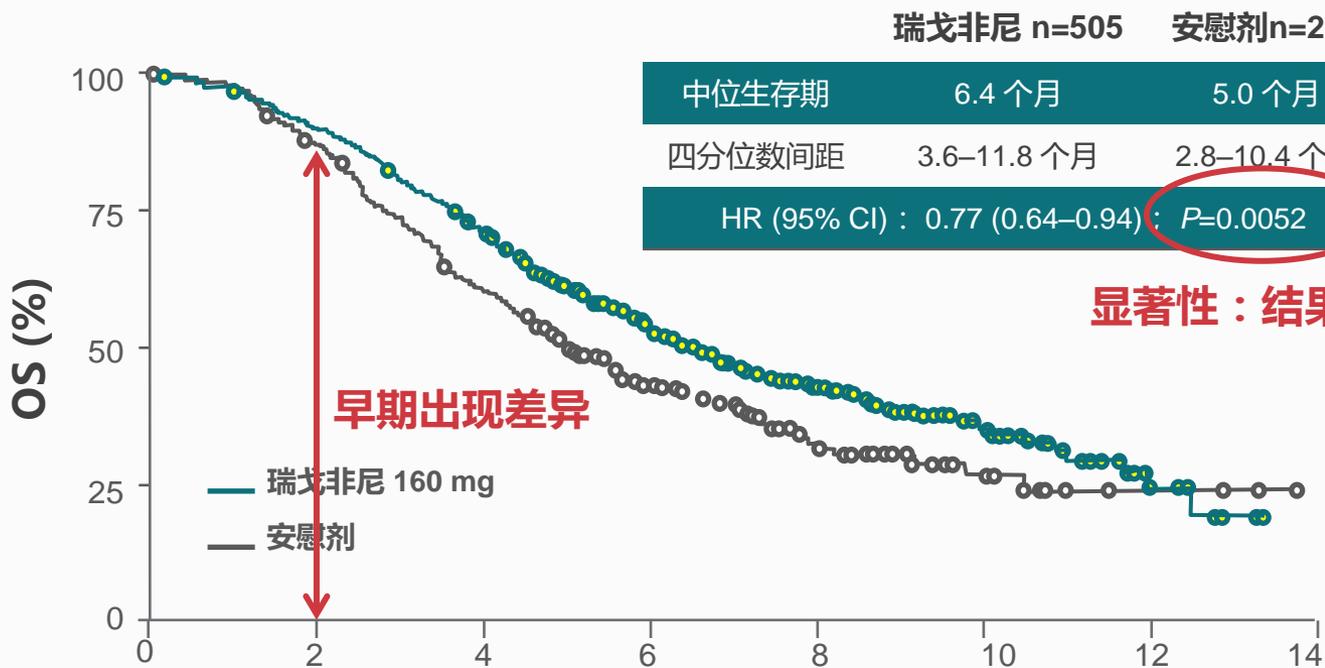
1. Grothey A et al. Lancet 2013;381:303–12;
 2. Cancer Guide. Available at: http://www.cancerguide.org/scurve_km.html (accessed July 2012);
 3. Royston P et al. J Natl Cancer Inst 2008;100:92–7.



1. 主要终点(OS)已达到预先设定中期分析标准¹



OS 数据

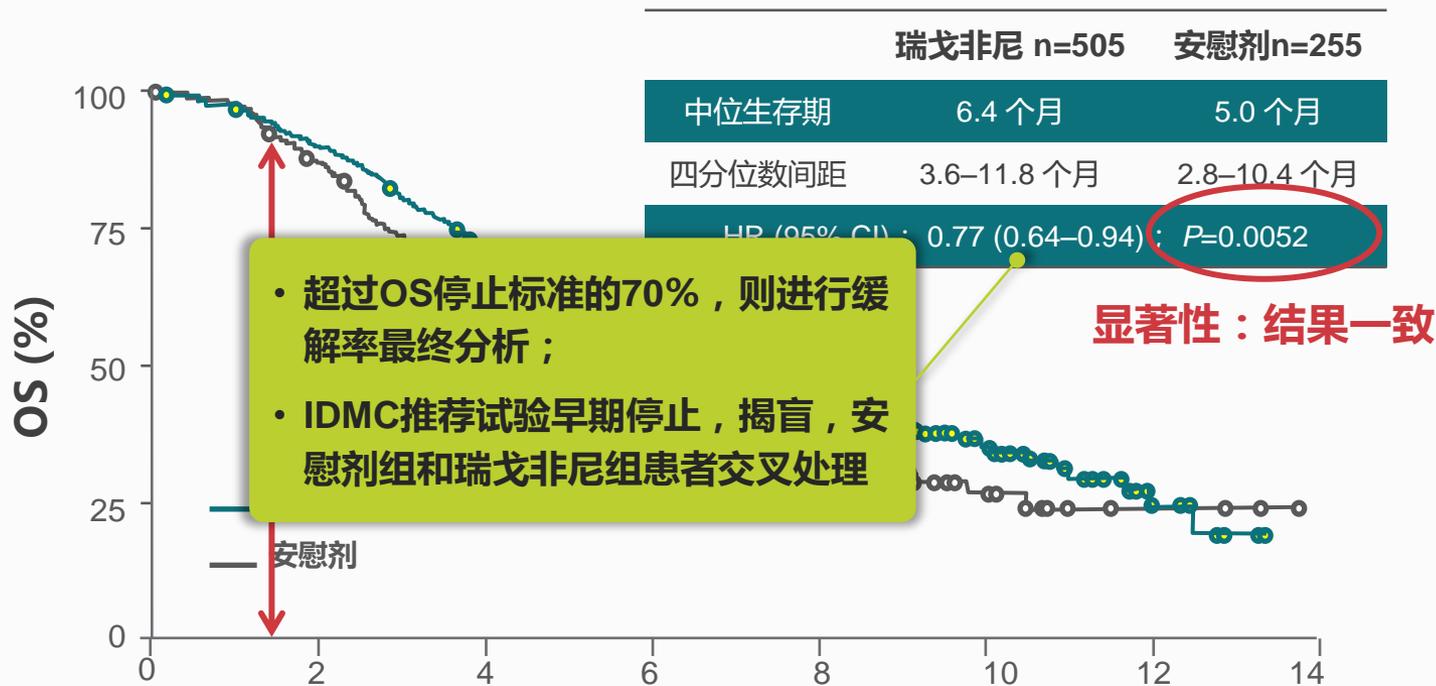


存在风险患者数目, n

随机分组后时间(月)

| | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|----|----|---|
| 瑞戈非尼 | 452 | 352 | 187 | 93 | 33 | 7 |
| 安慰剂 | 221 | 150 | 75 | 32 | 9 | 3 |

IDMC, 国际数据维护中心



存在风险患者数目, n

随机分组后时间(月)

| | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|----|----|---|
| 瑞戈非尼 | 452 | 352 | 187 | 93 | 33 | 7 |
| 安慰剂 | 221 | 150 | 75 | 32 | 9 | 3 |

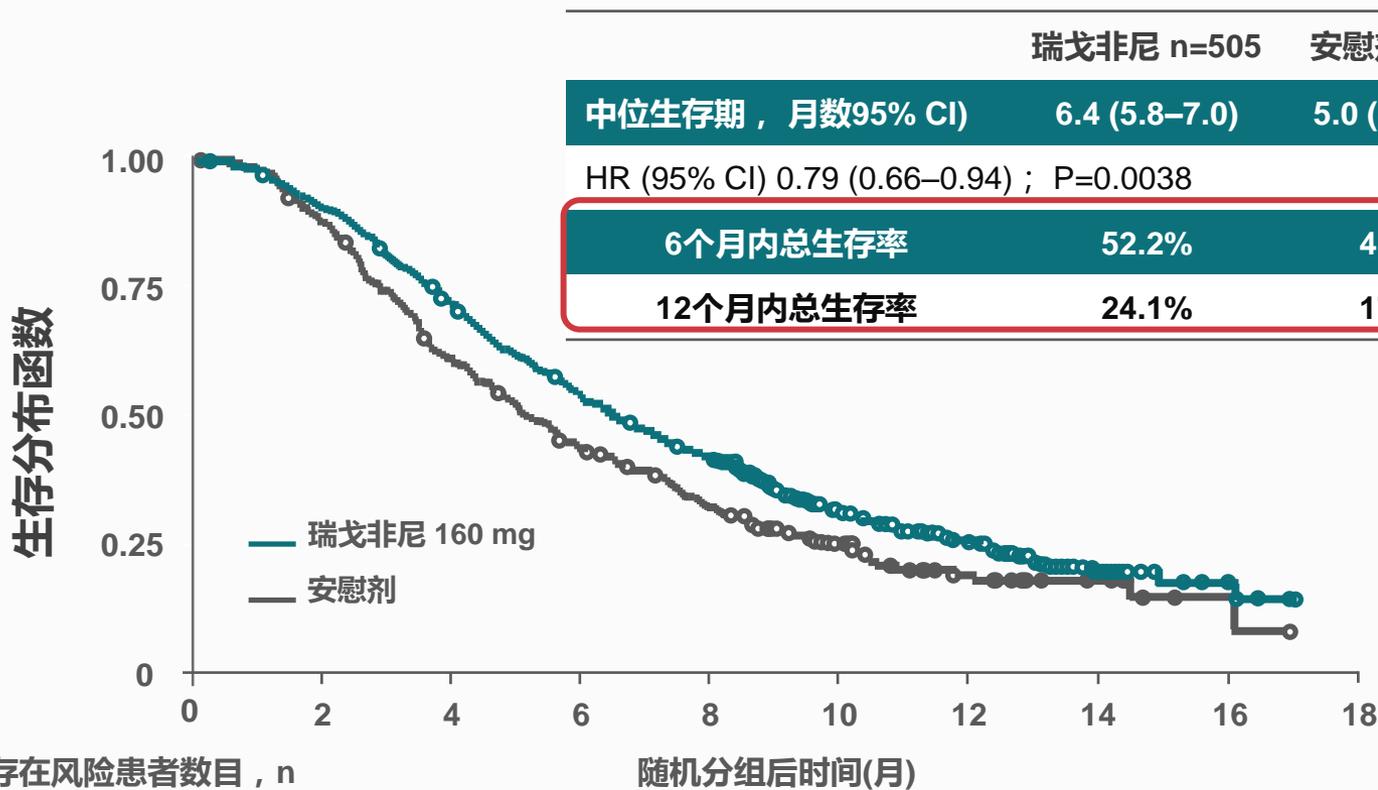
IDMC, 国际数据维护中心



1. 主要终点(OS)已达到预先设定中期分析标准¹



OS 数据



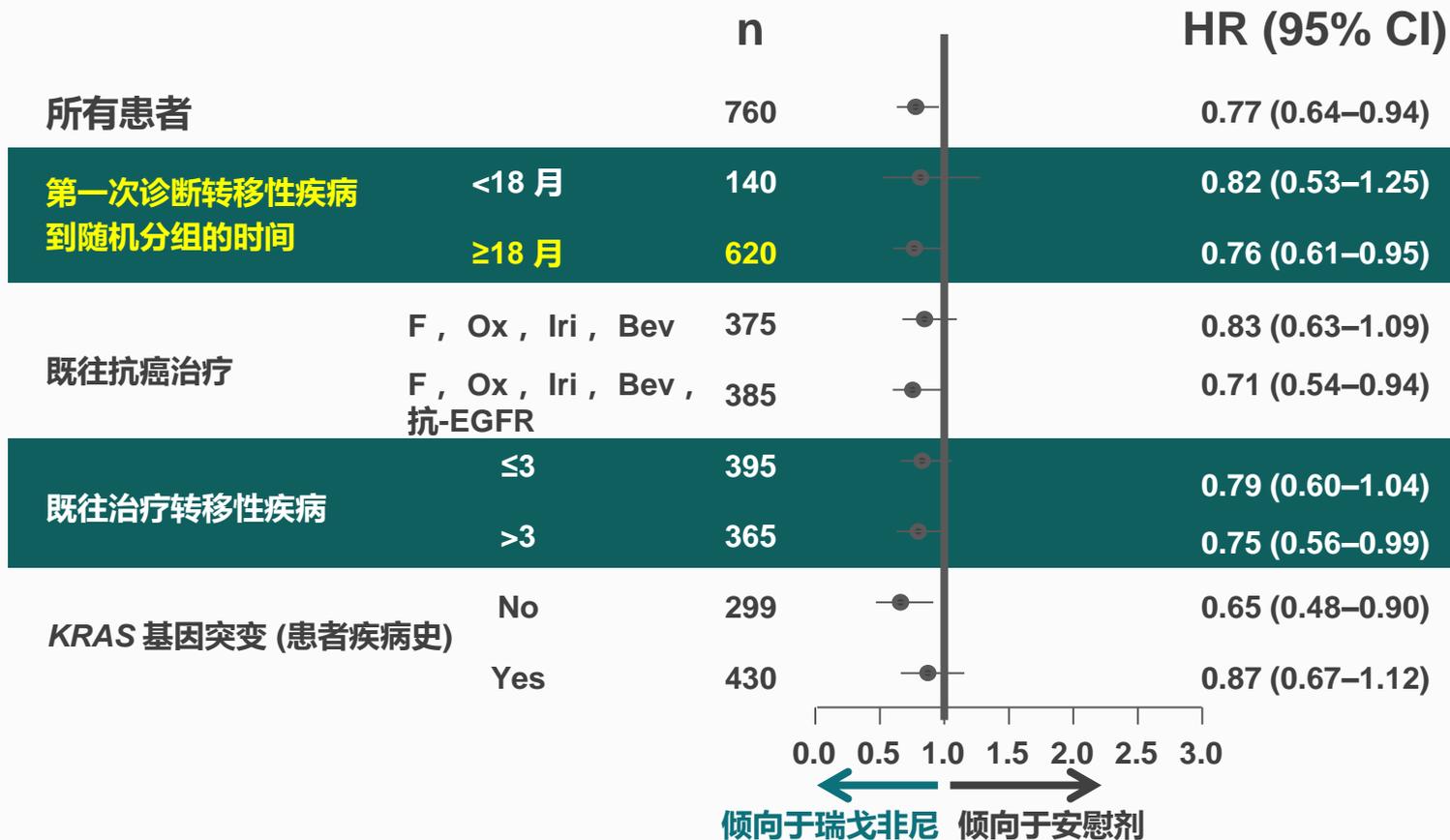
| 存在风险患者数目, n | 随机分组后时间(月) | | | | | | | | |
|-------------|------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 |
| 瑞戈非尼 | 452 | 353 | 259 | 199 | 99 | 59 | 18 | 5 | |
| 安慰剂 | 221 | 150 | 106 | 74 | 38 | 17 | 8 | 2 | |



OS 亚组分析：一般倾向于瑞戈非尼



OS 数据



Bev 贝伐单抗； F, 5-氟嘧啶； Iri, 伊立替康； Ox, 奥沙利铂

- 中位PFS显著提高，但数值差异不大
- HR更适合评估差异
 - ✓ HR随着时间的推移进行评估，而不是以两组存活人数为50%时的单一时间进行评估

| | 瑞戈非尼 n=505 | 安慰剂 n=255 |
|---|------------|------------|
| 中位PFS | 1.9 个月 | 1.7 个月 |
| 四分位数间距 | 1.6–3.9 个月 | 1.4–1.9 个月 |
| HR (95% CI) : 0.49 (0.42–0.58) ; P<0.0001 | | |

HR 表明疾病进展或死亡的风险降低51%



| | 存在风险患者数目, n | | | | |
|------|-------------|----|----|----|---|
| | 随机分组后时间(月) | | | | |
| 瑞戈非尼 | 238 | 98 | 42 | 12 | 3 |
| 安慰剂 | 51 | 9 | 2 | 2 | 0 |

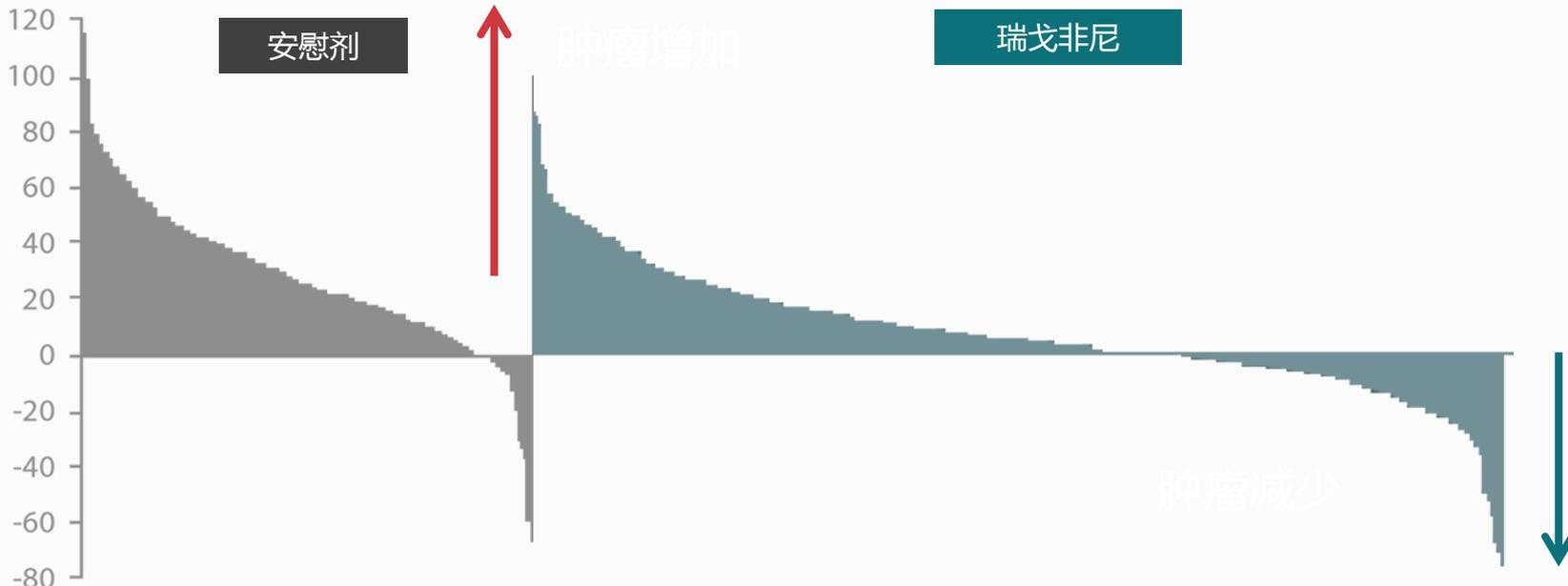


2. PFS(次要终点)：瑞戈非尼组显著高于安慰剂



DCR

与基线相比，靶病变开始改变(%)



最佳缓解, %

瑞戈非尼 n=505

安慰剂 n=255

| | | |
|-------------|-------------|-------------|
| 完全缓解 | 0 | 0 |
| 部分缓解 | 1.0 | 0.4 |
| 疾病稳定 | 42.8 | 14.5 |
| 疾病进展 | 49.5 | 80.0 |
| DCR* | 41.0 | 14.9 |

*DCR=部分缓解+疾病稳定 (随机分组6周后); P<0.000001



瑞戈非尼中位治疗时间为1.7个月



治疗时间

| | 瑞戈非尼 n=505 | 安慰剂 n=255 |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| 治疗时间， 月份 | | |
| 均数±标准差 | 2.8±2.3 | 1.8±1.2 |
| 中位数 (四分位数间距) | 1.7 (1.4–3.7) | 1.6 (1.3–1.7) |
| 给药剂量 | | |
| 均数±标准差 每日剂量， mg | 147.1±18.6 | 159.2±4.9 |
| 计划给药比例， % | 78.9 | 90.1 |
| 调整剂量 | | |
| 患者要求调整剂量， % | 76 | 38 |
| 患者要求减少剂量≥1次， % | 20 | 3 |
| 患者要求中断剂量≥1次 | 70 | 38 |



- CORRECT是使用多激酶抑制剂瑞戈非尼治疗既往接受标准治疗但发生进展的mCRC患者的有效性和安全性的首个随机分组、双盲、安慰剂对照的III期临床研究。
 - OS、PFS和DCR的改善有统计学显著性。
 - 在包括野生型和突变型KRAS亚组的几乎所有亚组中均表现OS和PFS获益，该结果与全体受试患者人群一致，提示瑞戈非尼的有效性与KRAS状态无关。
- 瑞戈非尼的安全性特征和此前进行的多项临床研究一致，且与同类其他代表性药物一致。瑞戈非尼安全事件可预测可控。
- 对晚期mCRC患者而言，瑞戈非尼代表了一种新的标准治疗。



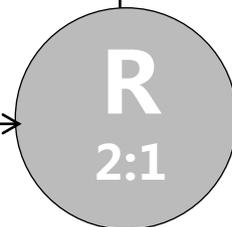
一项在既往经治疗的转移性结直肠癌（mCRC）亚洲患者中进行的瑞戈非尼单药随机、双盲、安慰剂对照III期研究



- 瑞戈非尼是一种靶向作用于参与肿瘤生长和进展途径的口服多激酶抑制剂
- CORRECT III期试验显示瑞戈非尼改善经标准治疗及抗VEGF治疗后mCRC患者的总生存期（HR 0.77；单侧P=0.0052）*
- CONCUR试验旨在评估瑞戈非尼在mCRC亚洲患者更广泛人群中的有效性和安全性

标准治疗后进展的
mCRC亚洲患者
25个中心: 中国大陆、香港、南韩、台湾、越南

- 单侧 α 0.2和假定33.3% OS改善 (HR=0.75, 瑞戈非尼更佳), 154例事件有80%的检验效能



瑞戈非尼
每日 160 mg
3周用药/ 1周停药
(4周周期)
n = 136

分层

- 转移: 单发vs多发
- 自mCRC诊断起的时间: ≥ 18 vs < 18 个月

安慰剂
n = 68

- 所有患者均接受最佳的支持治疗
- 给予治疗直至进展、发生无法接受的毒性反应或停药



- 病理证实mCRC
- 可测量或不可测量疾病 (RECIST v 1.1)
- \geq 既往2次CRC治疗方案均失败，包括氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康
- 最后一次可证实的标准治疗后3个月内或完成以奥沙利铂为主的辅助治疗后6个月内进展
- 允许之前的抗VEGF或抗EGFR靶向治疗，但非必须
- ECOG体力状态评分为0或1



基线特征(1 / 2)



| | 瑞戈非尼 <i>n</i> =136 | 安慰剂 <i>n</i> =68 |
|-----------------------------|-----------------------|---------------------|
| 年龄 (岁) , 中位值 (范围) | 58 (31 – 79) | 56 (30 – 84) |
| 性别 , <i>n</i> (%) | | |
| 男 | 85 (62.5) | 33 (48.5) |
| 女 | 51 (37.5) | 35 (51.5) |
| ECOG PS , <i>n</i> (%) | | |
| 0 | 35 (25.7) | 15 (22.1) |
| 1 | 101 (74.3) | 53 (77.9) |
| 原发部位 , <i>n</i> (%) | | |
| 结肠 | 79 (58.1) | 48 (70.6) |
| 直肠 | 53 (39.0) | 19 (27.9) |
| 结肠 + 直肠 | 4 (2.9) | 1 (1.5) |
| 首次mCRC诊断至随机化 , <i>n</i> (%) | | |
| <18个月 | 54 (39.7) | 28 (41.2) |
| ≥18个月 | 82 (60.3) | 40 (58.8) |
| 自最新进展起的月数 , 中位数 | 1.12 | 1.18 |

意向治疗人群

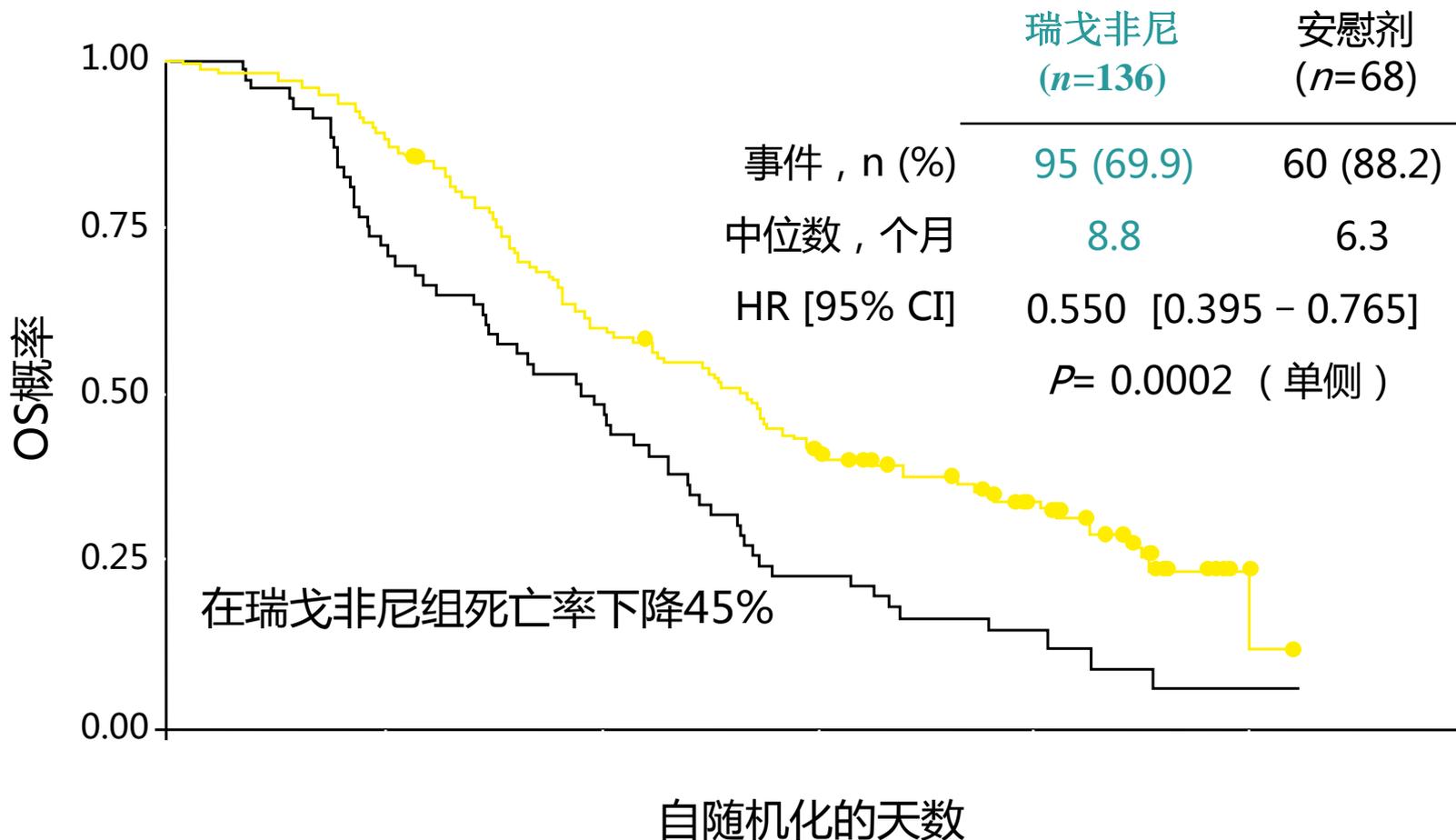


| n (%) | 瑞戈非尼 n=136 | 安慰剂 n=68 |
|-----------------|---------------|-------------|
| 转移部位 | | |
| 单一 | 28 (20.6) | 15 (22.1) |
| 多个 | 108 (79.4) | 53 (77.9) |
| KRAS基因状态 | | |
| 野生型 | 50 (36.8) | 29 (42.6) |
| 变异型 | 46 (33.8) | 18 (26.5) |
| 未知 | 40 (29.4) | 21 (30.9) |
| BRAF基因状态 | | |
| 野生型 | 28 (20.6) | 14 (20.6) |
| 变异型 | 0 | 1 (1.5) |
| 未知 | 108 (79.4) | 53 (77.9) |
| 既往未进行靶向治疗 | 57 (41.9) | 27 (39.7) |
| 既往治疗线数 > 3 | 73 (53.7) | 35 (51.5) |
| 转移性疾病既往治疗线数 > 3 | 52 (38.2) | 27 (39.7) |

意向治疗人群



总生存期(OS)—主要终点



总生存期定义为自随机化至死亡的时间

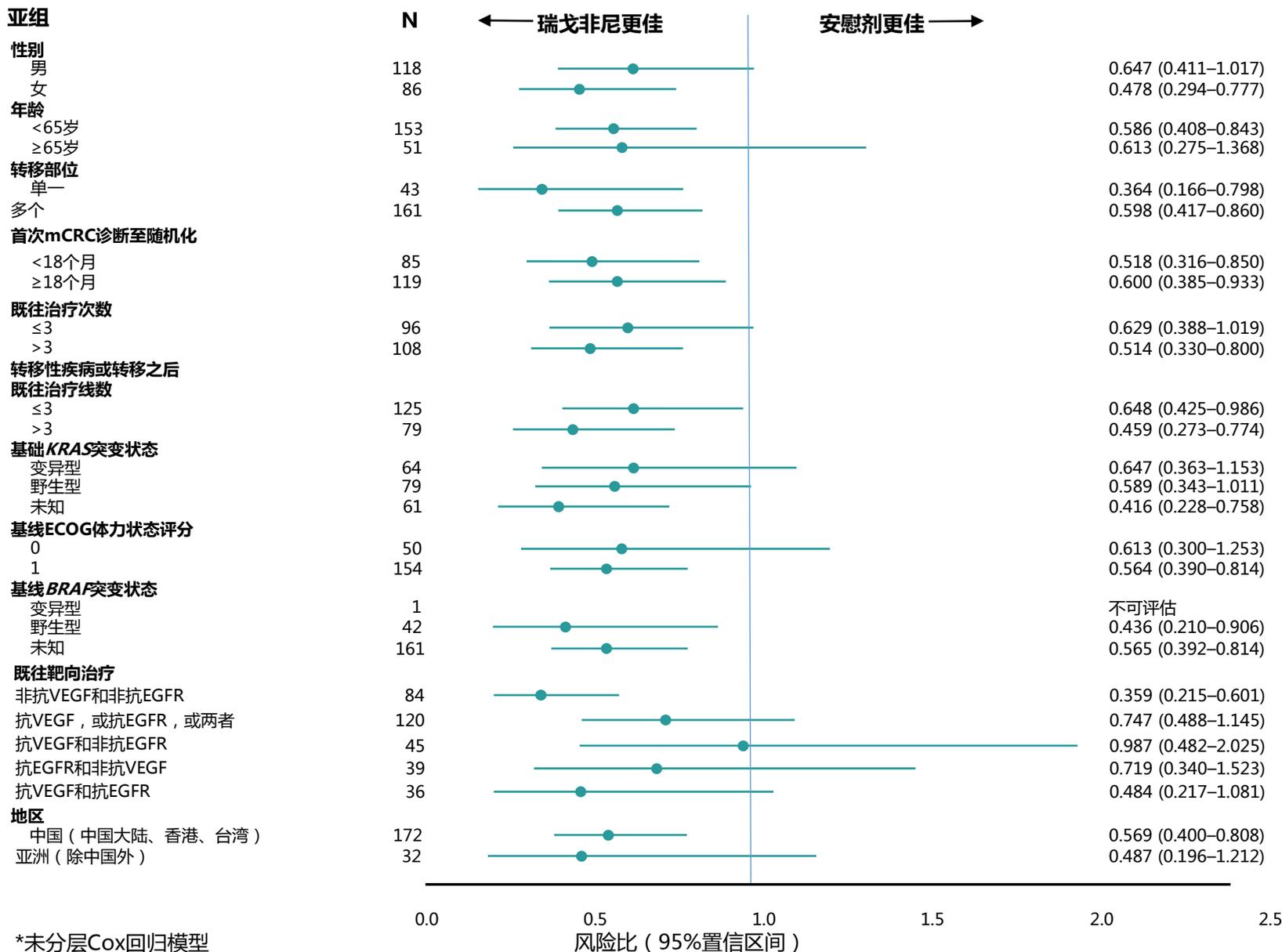
应用分层对数秩检验进行比较（单发转移vs多发转移位点，以及自mCRC诊断起 ≥18个月vs <18个月）；单侧 $\alpha = 0.2$

分析的截止日期为2013年11月29日

闭环代表删失观察值



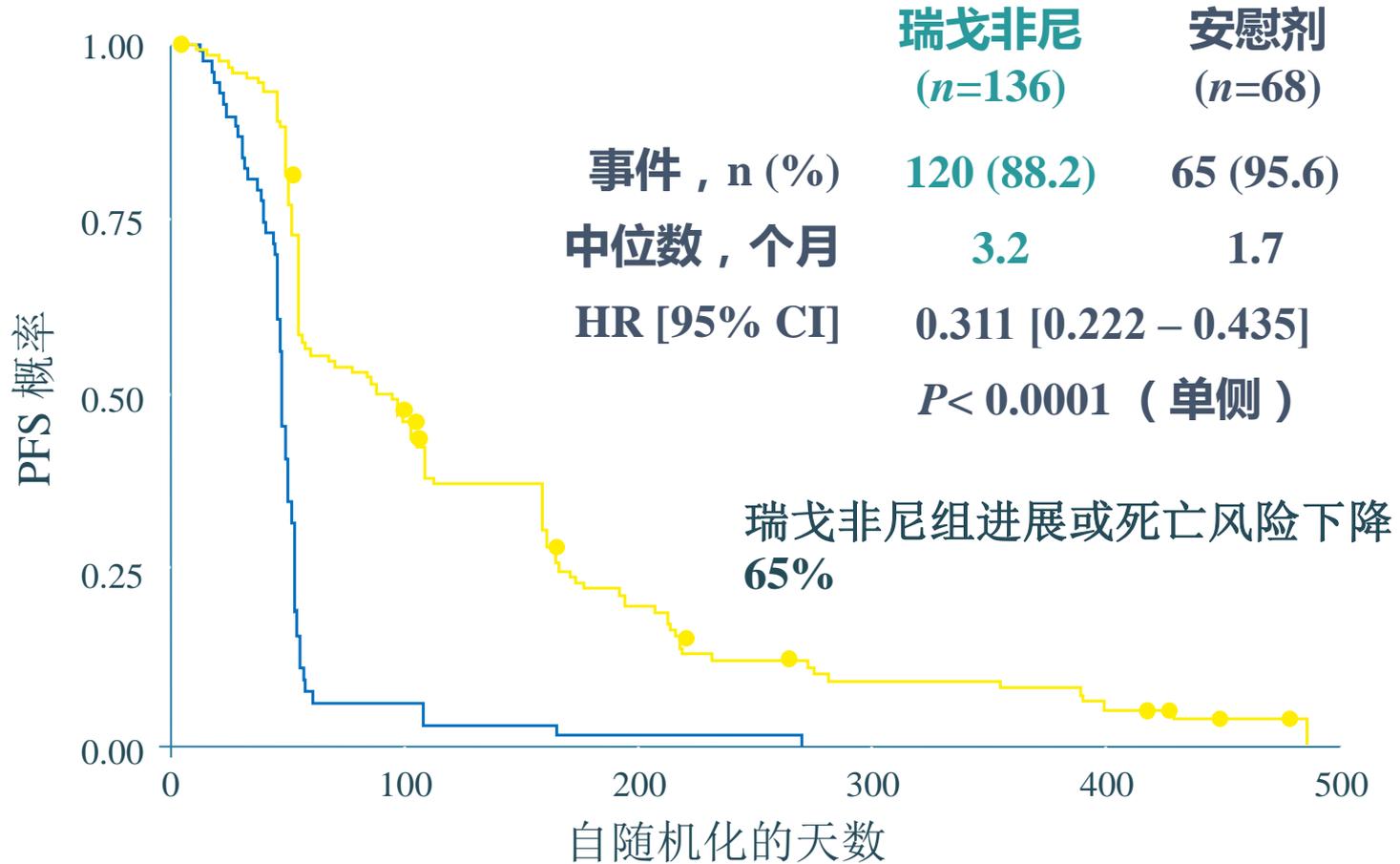
OS的亚组分析



*未分层Cox回归模型



无进展生存期 (PFS)



PFS定义为自随机化起至放射学或临床进展或死亡的时间，无论哪个先发生。应用分层对数秩检验进行比较（单发转移vs多发转移位点，以及自mCRC诊断起≥18个月vs <18个月）；单侧 $\alpha = 0.2$ ；不对多重比较进行校正
分析的截止日期为2013年11月 29日
闭环代表删失观察值



| <i>n</i> (%) | 瑞戈非尼 <i>n</i> =136 | 安慰剂 <i>n</i> =68 |
|---------------|-----------------------|---------------------|
| 完全缓解 (CR) | 0 | 0 |
| 部分缓解 (PR) | 6 (4.4) | 0 |
| 疾病稳定(SD)* | 62 (45.6) | 5 (7.4) |
| 非CR/非PD* | 2 (1.5) | 0 |
| 疾病控制率 (DCR)** | 70 (51.5) | 5 (7.4) |
| 疾病进展(PD) | 56 (41.2) | 58 (85.3) |
| 未评估 | 10 (7.4) | 5 (7.4) |

最佳应答基于观察者应用RECIST v 1.1进行的评估

*在随机化后≥ 6周时必须进行评估

** DCR为CR + PR + SD + 非CR/非PD的总和；组间率差异[安慰剂-瑞戈非尼] P <0.0001；不对多重比较进行校正

非 CR/非 PD定义为持续存在非靶病灶 (RECIST v 1.1)



| | 瑞戈非尼 <i>n</i> =136 | 安慰剂 <i>n</i> =68 |
|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| 治疗的中位时间，周数（范围）* | 10.6 (0.3 – 67.9) | 7.0 (0.3 – 39.0) |
| 中位日剂量； mg（范围）** | 153 (87 – 160) | 160 (160 – 160) |
| 相对剂量强度， % 均值(SD) 中位值 | 79.8 (20.6) 83.3 | 92.2 (17.3) 100 |
| 剂量减少， n (%) | 35 (25.7) | 0 |
| 暂时停药， n (%) | 90 (66.2) | 15 (22.1) |

*包括停止用药/暂时停药

**不包括停止用药/暂时停药
SD，标准差



| 患者, % | 瑞戈非尼 <i>n</i> =136 | 安慰剂 <i>n</i> =68 |
|--------|-----------------------|---------------------|
| 任一级别 | 100.0 | 88.2 |
| 3级 | 52.9 | 32.4 |
| 4级 | 9.6 | 1.5 |
| 5级 | 8.8 | 10.3 |
| 严重* | 31.6 | 26.5 |
| 导致剂量改变 | 71.3 | 16.2 |
| 导致治疗停止 | 14.0 | 5.9 |

在所有应用研究药物≥1剂的随机化患者中评估安全性

* 按照NCI-CTCAE v 4.0的不良事件和最差级别，无论与研究药物的相关性如何
严重不良事件定义为导致死亡、危及生命、需要住院治疗、导致重大残疾或先天性异常的事件



每组≥10%患者的不良事件 (瑞戈非尼与安慰剂相比所有级别均高≥10%)



| 患者, % | 瑞戈非尼 (n=136) | | | 安慰剂 (n=68) | | |
|-----------|--------------|------|-----|------------|-----|----|
| | 所有等级 | 3级 | 4级 | 所有等级 | 3级 | 4级 |
| 手足皮肤反应 | 74.3 | 16.2 | -- | 5.9 | 0 | -- |
| 血胆红素升高 | 48.5 | 7.4 | 4.4 | 20.6 | 4.4 | 0 |
| ALT 升高 | 31.6 | 8.1 | 0 | 17.6 | 1.5 | 0 |
| 腹泻 | 29.4 | 2.2 | 0 | 7.4 | 1.5 | 0 |
| 声音改变/声音嘶哑 | 28.6 | 0.7 | -- | 0 | 0 | -- |
| 高血压 | 25.0 | 11.8 | 0 | 5.9 | 4.4 | 0 |
| 疲倦 | 22.1 | 2.9 | -- | 10.3 | 1.5 | -- |
| 发热 | 18.4 | 0 | 0 | 5.9 | 0 | 0 |
| 低血钾 | 13.2 | 5.9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低磷血症 | 11.8 | 8.8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮疹, 斑丘疹 | 11.8 | 4.4 | -- | 1.5 | 0 | -- |
| 血小板数减少 | 11.8 | 2.9 | 0.7 | 1.5 | 0 | 0 |
| 白细胞数减少 | 10.3 | 2.2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

不良事件无论与研究药物的关系如何；破折号代表等级未在NCI-CTCAE v 4.0中定义
在该列表汇总无与不良事件相关的5级事件；未报告肝衰竭
ALT, 丙氨酸氨基转移酶

- **CONCUR研究达到其主要终点，即显示瑞戈非尼对OS的改善具有统计学意义，将死亡风险降低45%**
 - OS : HR=0.550 , $P= 0.0002$
 - 中位值8.8 vs 6.3个月
- **瑞戈非尼改善PFS和DCR**
 - PFS : HR=0.311 , $P < 0.0001$
 - 中位值3.2 vs 1.7个月
 - DCR : 51.5% vs 7.4% , $P < 0.0001$
- **在mCRC中不良事件与瑞戈非尼的已知安全性相一致**
- **CONCUR是第二个证明瑞戈非尼单药治疗能改善标准治疗后mCRC患者生存期的III期研究**



总结：瑞戈非尼治疗mCRC的有效性和安全性



- 瑞戈非尼是一个三通道酪氨酸激酶抑制剂，抑制的通道包括：肿瘤血管（淋巴管）生成、肿瘤微环境和肿瘤细胞的增殖。
- CORRECT 和CONCUR 两项III期临床研究结果证明瑞戈非尼对标准治疗失败的转移性结直肠癌的有效性和安全性。
 - CORRECT:中位OS 6.4 vs 5.0个月; HR 0.77 (95% CI 0.64-0.94) P=0.0052
 - CONCUR:中位OS 8.8 vs 6.3个月;HR 0.55 (95% CI 0.40-0.77) P=0.00016
- 瑞戈非尼治疗mCRC的上市后研究，如CORRELATE研究正在进行中，有望提供更多的真实世界数据。
- 瑞戈非尼治疗既往治疗失败的mCRC的应用已经通过FDA和EMA批准，并被NCCN和ESMO治疗指南收录

Thanks

