

艾坦临床数据解读

2014-12-25 h 渝越天地



艾坦对VEGFR-2具有高度选择性，强效抗血管生成，二线治疗失败后，晚期胃癌患者在阿帕替尼组的中位总生存时间仍有7.6个月，较对照组延长2.6个月，死亡风险下降接近40%，阿帕替尼的不良反应可预期、可耐受，可控制、可逆转。

阿帕替尼临床研究数据解读

主要内容

一、研究背景

二、临床研究

◆ 临床前研究

◆ I 期临床研究

◆ II 期临床研究

◆ III 期临床研究

三、总结

胃癌治疗生存获益有限个体化治疗成为新希望



胃癌发病率高，死亡率高

- 在中国胃癌发病率位于第二位，死亡率位于第三位¹



胃癌异质性强，传统化疗无法满足治疗需求

- 肠型/弥漫型，贲门/胃体/幽门
- 晚期胃癌患者传统化疗中位总生存时间仅为7-11个月²

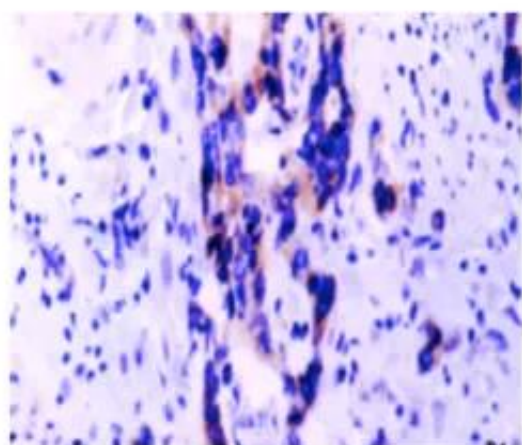


个体化治疗是未来发展趋势³

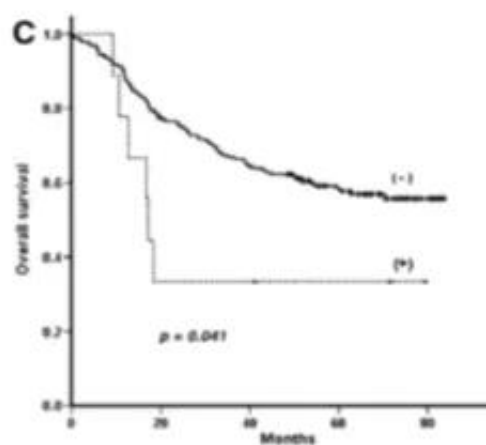
- 选择性高
- 毒性低

1.GLOBOCAN2012(IARC). 2.NEng J Med2008;358:36-46 3.Blanco et al. Molecular Oncology. 2011; 5: 492-503

胃癌组织中VEGFR-2高表达且与患者生存密切相关

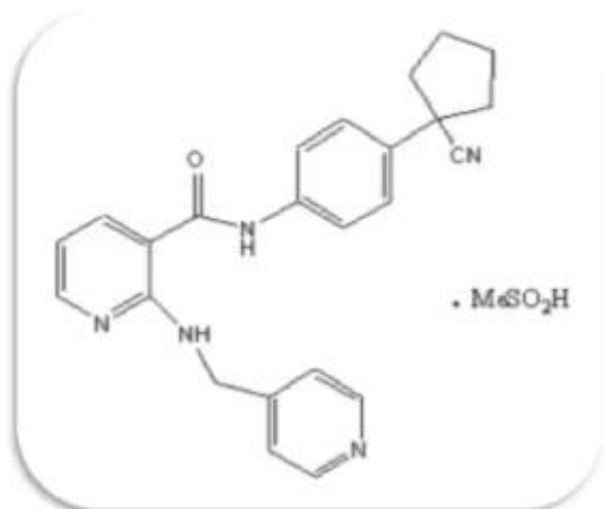


VEGFR-2在胃癌中广泛表达¹



VEGFR-2表达与患者生存期密切相关²

1.World J Gastroenterol 2002;8(6):994-998 ; 2.APMIS. 2013 Feb;121(2):95-104.

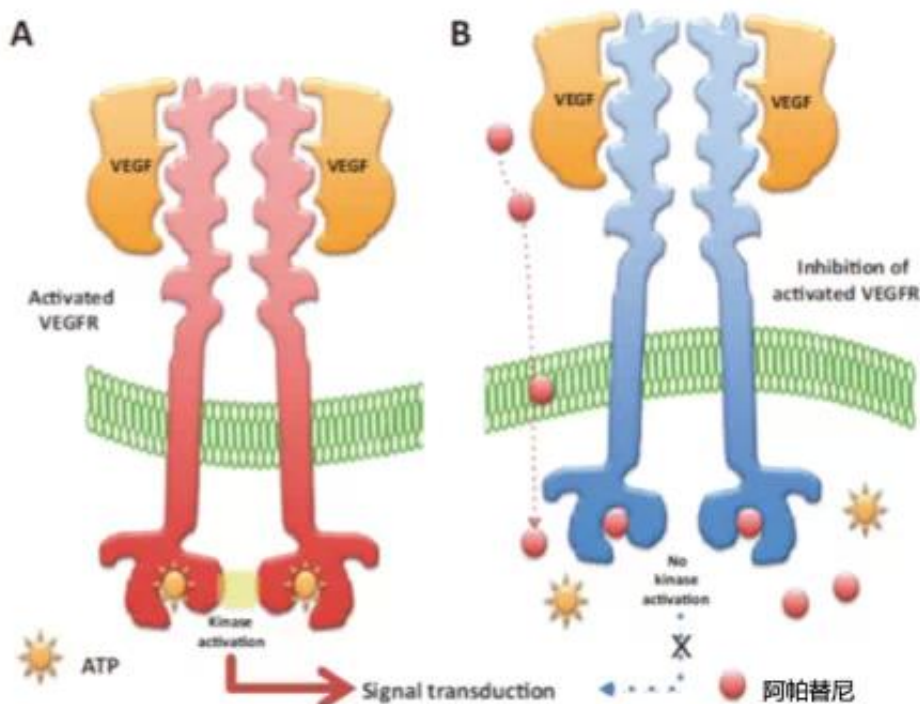


甲磺酸阿帕替尼化学结构式

- 通用名称：甲磺酸阿帕替尼片
- 商品名称：艾坦®
- 分子式： $C_{25}H_{27}N_5O_4S$
- 分子量：493.58
- 作用机制：高度选择性竞争细胞内VEGFR-2的ATP结合位点，阻断下游信号转导，抑制肿瘤组织新血管生成

1. 阿帕替尼说明书

阿帕替尼高度选择性竞争细胞内VEGFR-2的ATP结合位点



阿帕替尼作用机制示意图

Catherine Delbaldo, et al. *Ther Adv Med Oncol*. 2012 January;4(1):9-18.

与同类小分子酪氨酸激酶抑制剂相比 阿帕替尼对VEGFR-2具有高度选择性



作用靶点	IC ₅₀ (nM) *			
	阿帕替尼 ¹	索拉非尼 ²	舒尼替尼 ³	帕唑帕尼 ⁴
VEGFR-1	70	--	2	10
VEGFR-2	2	90	10	30
VEGFR-3	--	--	17	47
PDGFR-β	537	--	8	84
c-kit	420	68	--	74
FGFR-1	>10000	580	--	--
FLT-3	--	58	--	--

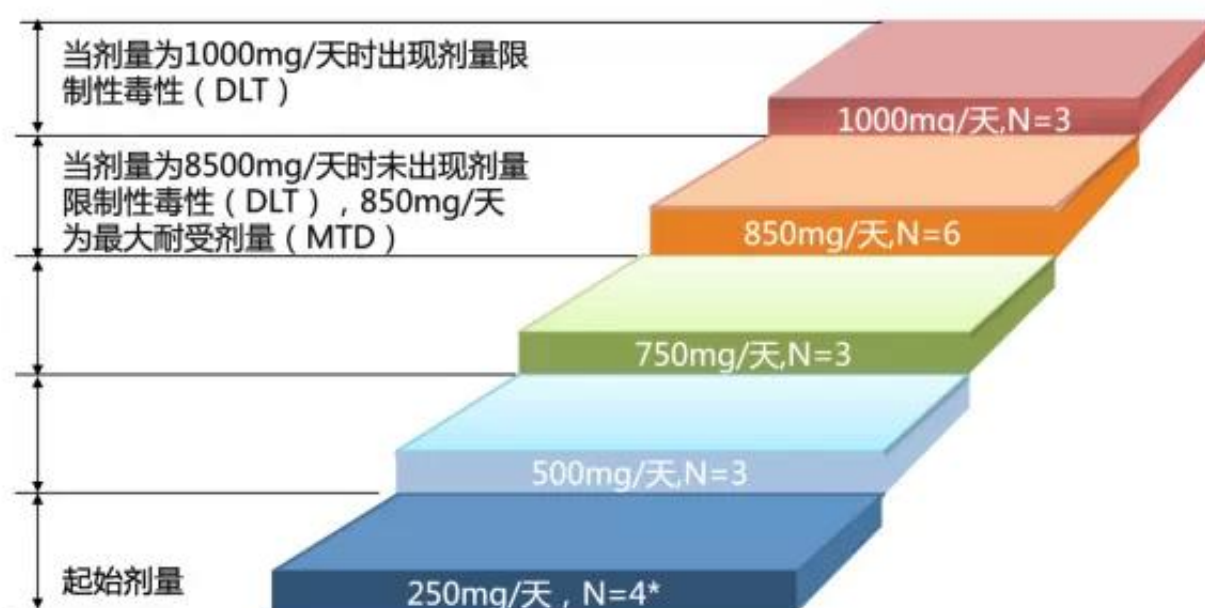
*：抑制某生物过程，功能或其中组成物50%时所需的药物或抑制剂浓度

1. Li et al. BMC Cancer 2010, 10:529 2. Wilhelm SM, et al. Cancer Res. 2004;64:7099-7109. 3. Mendel DB, et al. Clin Cancer Res. 2003, 9(1), 327-337. 4. Harris PA, et al. J Med Chem. 2008, 51(15), 4632-4640.

阿帕替尼治疗晚期胃癌I期研究



研究考察药效学 and 安全性研究数据，为后续临床研究制定给药方案提供依据



*：1例患者服药后第10天即进展而出组，故增入1例。

Data on file

阿帕替尼治疗晚期胃癌I期研究结论



- ◆ 剂量：最大耐受剂量为850mg, qd
- ◆ 药代动力学：T_{1/2}为9小时，支持qd给药，也支持bid给药
- ◆ 常见不良反应：高血压，蛋白尿，手足综合征等，绝大多数为1-2级不良反应

常见不良反应*	1-2级 (例)	3-4级 (例)
高血压	29	3
蛋白尿	16	6
手足综合征	15	6

*：可评估患者为46例

Data on file

阿帕替尼治疗晚期胃癌II期研究



JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Apatinib for Chemotherapy-Refractory Advanced Metastatic Gastric Cancer: Results From a Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase II Trial

Jin Li, Shukai Qin, Jianming Xu, Weijian Guo, Jianping Xiong, Yuxian Bai, Guoping Sun, Yan Yang, Liwei Wang, Nong Xu, Ying Cheng, Zhehai Wang, Leichen Zheng, Min Tao, Xiaolong Zhu, Dongmei Ji, Xin Liu, and Hao Yu

研究设计：随机、双盲、平行对照、多中心研究，优效设计。

主要入选项标准

- 病史
- 二线治疗失败
- 可测量病灶
- ECOG 评分0 or 1
- 合适的肝肾功能

(N=144) 随机

(n=48)

A : Placebo
模拟片 po qd

(n=48)

B : Apatinib
850mg po qd

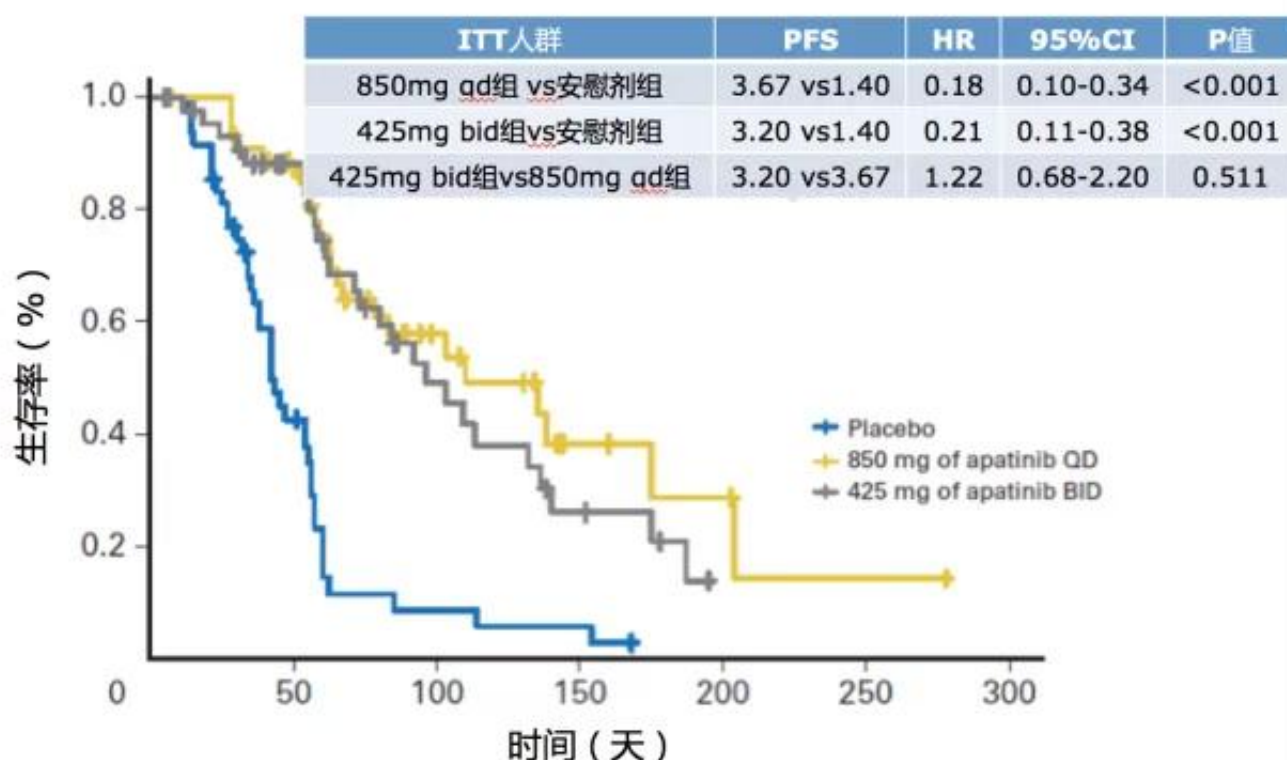
(n=48)

C : Apatinib
425 mg po bid

主要终点：无进展生存期 (PFS)

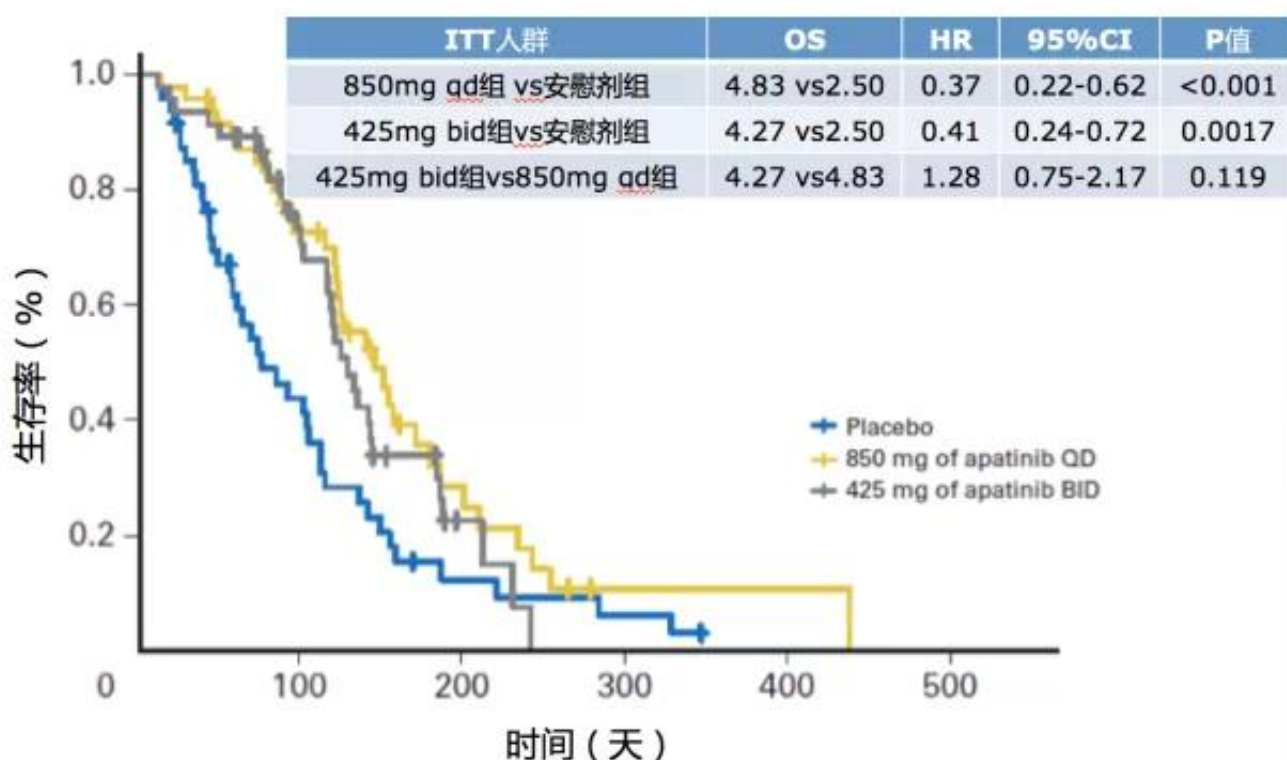
次要终点：客观缓解率 (ORR)，疾病控制率 (DCR)，总生存期 (OS)，安全性

阿帕替尼显著延长晚期胃癌患者无进展生存时间



Jin Li et al Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3219-25

阿帕替尼显著延长晚期胃癌患者总生存时间



Jin Li et al Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3219-25

阿帕替尼有效控制肿瘤进展 优于安慰剂组



疗效指标	安慰剂组	阿帕替尼 850mg qd组	阿帕替尼 425mg bid组
ITT人群			
患者数	48	47	46
ORR*	0.0%	6.38%	13.04%
DCR**	10.42%	51.06%	34.78%
PPS人群			
患者数	43	41	40
ORR*	0.0%	7.32%	15.0%
DCR**	11.63%	58.54%	40%

*客观缓解率 (ORR) : 包括CR和PR的病例

**疾病控制率 (DCR) : 包括CR、PR和SD的病例

Jin Li,etJ Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3219-25

阿帕替尼850mg qd组 3/4级不良反应发生率更低



	1-4级不良反应发生率			3-4级不良反应发生率		
血液学/非血液学不良反应	安慰剂组	阿帕替尼 850mg qd	阿帕替尼 425mg bid	安慰剂组	阿帕替尼 850mg qd	阿帕替尼 425mg bid
贫血	18.7 5	19.15	17.39	6.25	2.13	6.52
中性粒细胞减少	6.25	38.30	32.61	4.17	2.13	4.35
血小板减少	12.5 0	29.79	39.13	4.17	4.26	8.70
白细胞减少	8.33	48.94	39.13	4.17	0	4.35
高血压	4.17	40.43	39.13	0	8.51	10.87
蛋白尿	12.5 0	27.66	34.78	0	2.13	4.35
手足综合症	4.17	25.53	45.65	2.08	4.26	13.04
腹泻	4.17	17.02	28.26	0	2.13	6.52

Jin Li,etJ Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3219-25

阿帕替尼治疗晚期胃癌II期研究结论



◆ 阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效显著优于安慰剂

◆ 阿帕替尼：850mg qd vs 425mg bid

有效性：

PFS：3.67个月 vs 3.20个月

OS：4.83个月 vs 4.27个月

安全性：850mg qd 3/4级不良反应发生率更低

便捷性：850mg qd 更方便

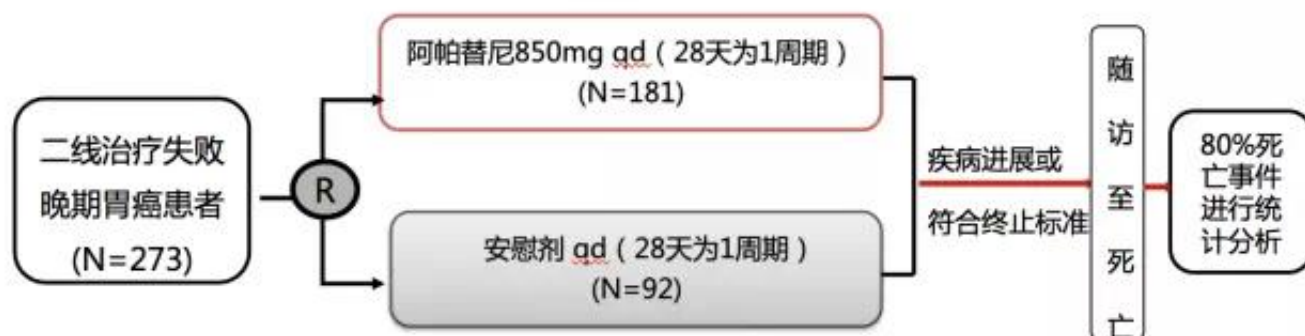
◆ 阿帕替尼III期给药方案推荐为850mg qd

Jin Li, et al. Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3219-25

阿帕替尼治疗晚期胃癌III期研究 ——来自中国的突破性研究



随机、双盲、平行对照、多中心研究，优效设计



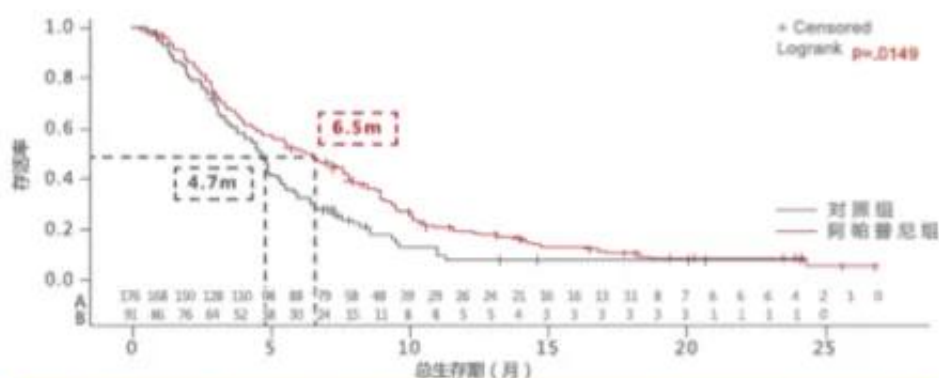
分层因素：根据受试者转移脏器数≤2个，>2个

- 主要终点：总生存期（OS）
- 次要终点：无进展生存期（PFS），客观缓解率（ORR），疾病控制率（DCR），生活质量评分（QoL）；安全性（Safety）

在FAS集阿帕替尼显著延长 晚期胃癌患者总生存时间



FAS集中，阿帕替尼组的mOS较安慰剂组**延长1.8个月** (P=0.0149)



分组	例数	mOS (95%CI) 月	p 值	HR(95%CI)
阿帕替尼组	176	6.5(4.8-7.6)	0.0149	0.709 (0.537-0.937)
对照组	91	4.7(3.6-5.4)		

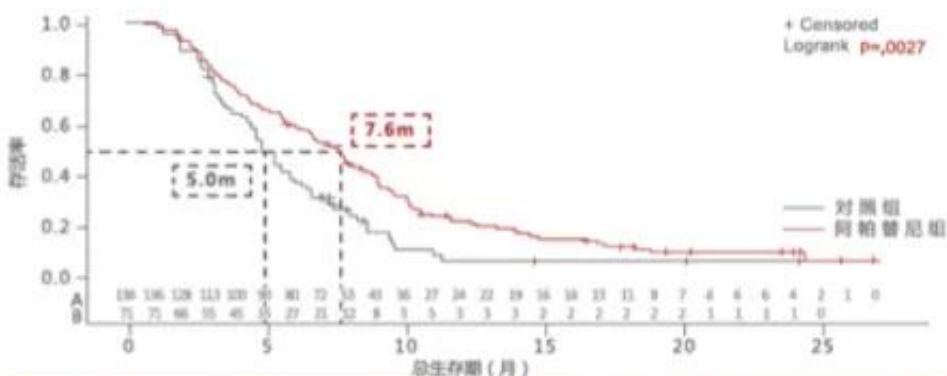
FAS：全分析方案集

ASCO 2014.Abstract #4003

在PPS集阿帕替尼显著延长 晚期胃癌患者总生存时间



PPS集中，阿帕替尼组的mOS较安慰剂组**延长2.6个月** (P=0.0027)



分组	例数	mOS (95%CI) 月	p 值	HR(95%CI)
阿帕替尼组	136	7.6(6.3-8.5)	0.0027	0.616 (0.447-0.849)
对照组	71	5.0(4.3-5.9)		

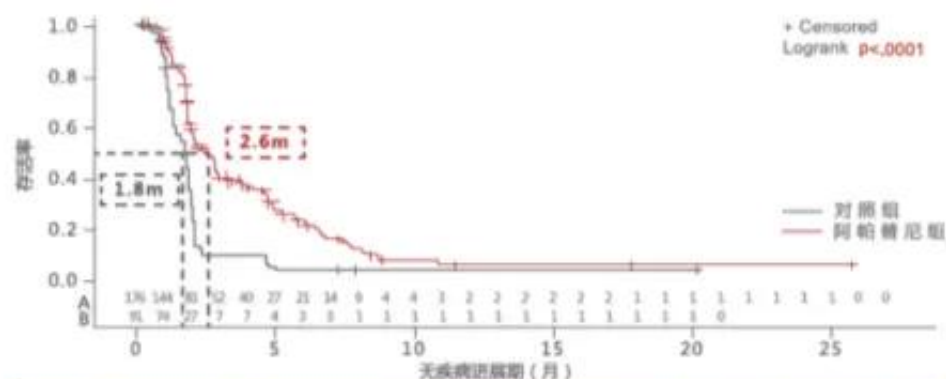
PPS：符合方案集

ASCO 2014.Abstract #4003

在FAS集阿帕替尼显著延长 晚期胃癌患者无进展生存时间



FAS集中，阿帕替尼组的mPFS较安慰剂组**延长0.8个月** ($P < 0.0001$)



分组	例数	mPFS (95%CI) 月	p 值	HR(95%CI)
阿帕替尼组	176	2.6(2.0-2.9)	<0.0001	0.444 (0.331-0.595)
对照组	91	1.8(1.4-1.9)		

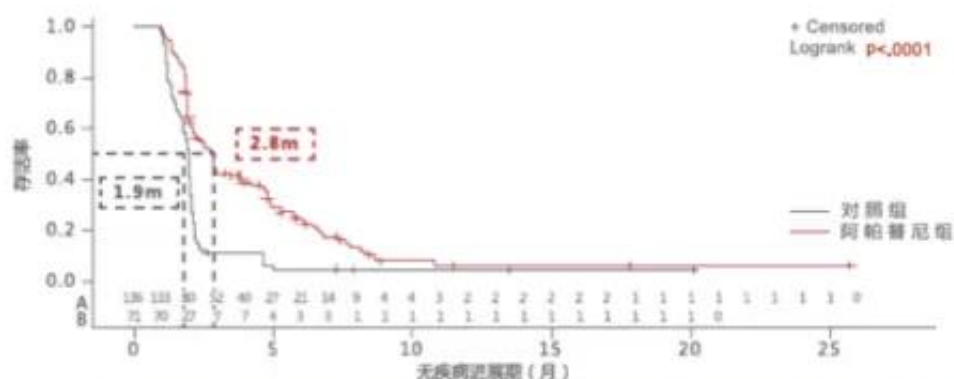
FAS：全分析方案集

ASCO 2014.Abstract #4003

在PPS集阿帕替尼显著延长 晚期胃癌患者无进展生存时间



PPS集中，阿帕替尼组的mPFS较安慰剂组**延长0.9个月** ($P < 0.0001$)



分组	例数	mPFS (95%CI) 月	p 值	HR(95%CI)
阿帕替尼组	136	2.8(2.1-3.3)	<0.0001	0.455 (0.332-0.624)
对照组	71	1.9(1.1-1.7)		

PPS：符合方案集

ASCO 2014.Abstract #4003

阿帕替尼有效控制肿瘤进展 显著优于安慰剂组



疗效指标	阿帕替尼组	安慰剂组	P 值
中心研究者评价			
ORR*	2.84%	0.00%	0.1695
DCR**	42.05%	8.79%	<0.0001
独立影像学评价委员会评价			
ORR*	1.70%	0.00%	0.5532
DCR**	31.82%	10.99%	0.0002

*客观缓解率 (ORR) : 包括CR和PR的病例

**疾病控制率 (DCR) : 包括CR、PR和SD的病例

ASCO 2014.Abstract #4003

阿帕替尼总体安全性较好



非血液学	试验组 (n=176)	对照组 (n=91)	P 值
蛋白尿	47.73%	16.48%	<0.0001
高血压	35.23%	5.49%	<0.0001
手足综合症	27.84%	2.20%	<0.0001
腹泻	11.36%	3.30%	0.0361
胆红素升高	24.43%	14.29%	0.0582
食欲减退	14.77%	8.79%	0.1810
乏力	20.45%	14.29%	0.2459
转氨酶升高	27.84%	21.98%	0.3763
碱性磷酸酶升高	19.89%	15.38%	0.4081
低蛋白血症	13.07%	8.79%	0.4202
乳酸脱氢酶升高	10.23%	13.19%	0.5404
腹痛	15.82%	17.58%	0.7297
便潜血	13.64%	14.29%	0.8544
γ-谷氨酰转肽酶升高	16.48%	16.48%	1.0000

血液学	试验组 (n=176)	对照组 (n=91)	P 值
白细胞减少	40.34%	8.79%	<0.0001
中性粒细胞减少	37.50%	9.89%	<0.0001
血小板下降	25.00%	6.59%	0.0002
血红蛋白降低	25.00%	24.18%	1.0000

ASCO 2014.Abstract #4003

3/4级不良事件发生率



	试验组 (n=176)	对照组 (n=91)	P 值
手足综合征	8.52%	0.00%	0.0032
转氨酶升高	7.95%	4.40%	0.3155
高血压	4.55%	0.00%	0.0542
蛋白尿	2.27%	0.00%	0.3028
总胆红素升高	7.39%	6.59%	1.0000
粒细胞减少	5.68%	1.10%	0.1045
血红蛋白降低	6.25%	4.40%	0.7799

有统计学差异的不良事件，仅有手足综合征

ASCO 2014.Abstract #4003

阿帕替尼治疗晚期胃癌III期研究结论



- 阿帕替尼为二线治疗失败晚期胃癌患者提供新的治疗选择
 - ✓ 二线治疗失败后，晚期胃癌患者在艾坦组的中位总生存时间仍有7.6个月，较对照组延长2.6个月，死亡风险下降接近40%
 - ✓ 阿帕替尼的安全性较好
 - ✓ 胃癌靶向药物中唯一——一个口服制剂，极大提高患者依从性

ASCO 2014.Abstract #4003

总结



➤ 艾坦（阿帕替尼）

-- 精准强效 全球首个晚期胃癌的抗血管生成药物

- ✓ 艾坦对VEGFR-2具有高度选择性，强效抗血管生成
- ✓ 二线治疗失败后，晚期胃癌患者在阿帕替尼组的中位总生存时间仍有7.6个月，较对照组延长2.6个月，死亡风险下降接近40%
- ✓ 阿帕替尼的不良反​​应可预期、可耐受，可控制、可逆转

举报



微信扫一扫
获得更多内容