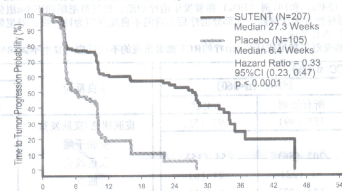


疗效指标	舒尼替尼组 (N=207)	安慰剂组 (N=105)	P值 (log-rank检验)	风险比 (95%CI)
疾病进展时间 ^a [中位值, 周, (95%CI)]	27.3 (16.0, 32.1)	6.4 (4.4, 10.0)	<0.0001 [*]	0.33 (0.23, 0.47)
无进展生存期 ^b [中位值, 周, (95%CI)]	24.1 (11.1, 28.3)	6.0 (4.4, 9.9)	<0.0001 [*]	0.33 (0.24, 0.47)
客观缓解率 [% (95%CI)]	6.8 (3.7, 11.1)	0	0.006 ^c	

CI=置信区间, HR=风险比, P=P值
^a舒尼替尼组: 舒尼替尼 50mg 每日一次, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性。
^b舒尼替尼组: 舒尼替尼 50mg 每日一次, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性。
^c根据Kaplan-Meier生存曲线, 使用log-rank检验。
^d根据Kaplan-Meier生存曲线, 使用log-rank检验。

图1. GIST研究A疾病进展时间的Kaplan-Meier曲线 (意向性治疗人群)



在Ⅲ期研究的双盲试验阶段, 最终意向性治疗 (ITT) 人群包含随机到舒尼替尼组243例和安慰剂组118例。在中期分析达到主要研究终点后, 研究揭盲, 安慰剂组患者开始接受开放的舒尼替尼治疗。共有99例最初随机到安慰剂组的患者在该研究的开放试验阶段中接受舒尼替尼治疗。在该研究最初设定的OS最终分析中, 舒尼替尼组患者的中位OS为72.7周, 安慰剂组的中位OS为64.9周 [HR=0.876, 95%CI (0.679, 1.129)]。

研究B

研究B是在伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃间质瘤 (GIST) 患者中进行的开放性、多中心、单组的剂量递增研究。在确定了II期推荐给药方案 (4/2给药方案, 50mg, 每日一次) 后, 该研究在55例患者中4/2方案, 50mg/日剂量接受本品治疗, 其中5例患者获得部分缓解 (部分缓解率为9.1%, 95%置信区间 [3.0, 20.0])。中国胃间质瘤患者 (GIST) 临床数据 (A6181177) 数据截止至2016年12月15日。

下述中国人群临床数据 (A6181177) 数据截止至2016年12月15日。

在A6181177研究中, 作为符合方案 (PP) 分析集, 对共58例 (96.7%) 受试者进行了疗效分析, 作为全分析集 (FAS), 对共60例 (100.0%) 受试者进行了疗效分析。截止数据截止时, 32例受试者 (安全性分析集中的54.2%) 发生客观进展 (28例受试者 [47.5%]) 或发生没有客观进展的死亡 (4例受试者, [6.8%])。PFS的中位时间为46.6周 (95%CI, 23.9, 79.7)。PP人群 (58例受试者) 中 (19.0%) 有客观缓解, 因此ORR (95%CI) 为19.0% (9.9-31.4)。OS显示死亡事件数 (%) 为27例 (45.8%)。估计中位时间-事件 (死亡) 为127.3周 (95%CI: 75.4-127.3周)。TTP显示肿瘤进展事件数 (%) 为27例 (45.8%)。时间-事件 (肿瘤进展, TTP) 估计值中的第一个四分位数 (计算95%CI的唯一四分位数) 为22.7周 (95%CI: 15.7-34.1周)。TTR显示经证实的客观肿瘤缓解事件数 (%) 为11例 (18.6%)。时间-事件 (肿瘤缓解, TTR) 估计值中的第一个四分位数 (计算95%CI的唯一四分位数) 为22.6周 (95%CI: 10.4-37.3周)。

表10. 研究A6181177中国患者的疗效结果

终点指标	A6181177 舒尼替尼
中位PFS (周) (主要终点)	46.69
ORR (%)	19
中位OS (周)	127.3
中位TTR (周)	22.6

晚期支持本品上市的肾细胞癌 (RCC) 关键临床研究数据

既往未经治疗的晚期肾细胞癌 (RCC)

一项国际多中心、随机临床研究比较了单药舒尼替尼和IFN-α对既往未经治疗的晚期肾细胞癌 (RCC) 患者的疗效和安全性。主要研究目的是比较舒尼替尼和IFN-α组治疗患者的无进展生存期 (PFS)。其他研究终点包括客观缓解率 (ORR)、总生存期 (OS) 和安全性。750例患者按照1:1比例随机接受舒尼替尼50mg, 每日一次, 4/2方案治疗, 或者是IFN-α, 皮下注射9MIU每周三次的治疗。直到疾病进展或其他原因退出研究。

ITT人群包括500例患者。舒尼替尼组和IFN-α组各375例。两组的人口学特征基本平衡, 包括基线年龄 (舒尼替尼组和IFN-α组 <65岁的患者分别为59%和67%)、性别 (两组男性分别为71%和72%)、种族 (两组白人分别为94%和91%, 亚洲人分别为1%和2%, 其余未报告) 及ECOG体力状态 (两组ECOG评分0分分别为62%和61%, ECOG评分1分: 均为38%; ECOG评分2分: 分别为1%和1%)。既往手术切除治疗 (两组分别为91%和89%)、既往放疗 (两组均为14%)。筛选期最常见的转移部位是肺 (分别为78%和80%), 其次是淋巴结 (分别为58%和53%) 和骨骼 (各为30%)。大部分患者在基线时有2个或2个以上的转移灶 (分别为80%和77%)。

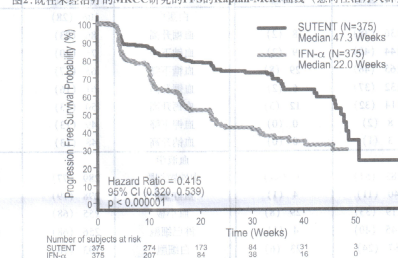
结果显示本品比IFN-α治疗延长了研究终点PFS, 且具有显著的统计学意义 (见表11和图2)。在每个预先规定的分层因素包括LDH (>1.5ULV与<1.5ULV), ECOG体力状态评分 (0与1分), 和既往手术切除 (有与无) 的分析中, 风险比均有利于舒尼替尼。舒尼替尼组的ORR更高 (见表11)。

表11. 既往未经治疗的RCC疗效结果 (中期分析)

疗效参数	既往未经治疗的MRCC				疗效参数	既往未经治疗的MRCC			
	舒尼替尼 (n=375)	IFN-α (n=375)	P值 (log-rank test)	HR (95%CI)		舒尼替尼 (n=375)	IFN-α (n=375)	P值 (log-rank test)	HR (95%CI)
无进展生存期 ^a [中位值, 周, (95%CI)]	47.3 (42.6, 50.7)	22.0 (16.4, 24.0)	<0.00001 ^b	0.415 (0.320, 0.539)	客观缓解率 ^c [% (95%CI)]	27.5 (23.0, 32.3)	5.3 (3.3, 8.1)	<0.001 ^c	NA ^d

CI=置信区间, NA=不适用
^a舒尼替尼组: 舒尼替尼 50mg 每日一次, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性。
^b根据Kaplan-Meier生存曲线, 使用log-rank检验。
^c根据Kaplan-Meier生存曲线, 使用log-rank检验。
^d根据Kaplan-Meier生存曲线, 使用log-rank检验。

图2. 既往未经治疗的MRCC研究的PFS的Kaplan-Meier曲线 (意向性治疗人群)



在该研究最初设定的OS最终分析中, 舒尼替尼组与IFN-α组的中位总生存期分别为114.6周和94.9周 [HR=0.821, 95%CI: (0.673, 1.001)]。IFN-α组中位总生存期的分析包含25例由于疾病进展而中途停止治疗并交叉使用舒尼替尼治疗的患者, 以及IFN-α组12例 (32%) 患者接受了舒尼替尼作为研究后挽救治疗。

细胞因子治疗失败的晚期肾细胞癌 (RCC)

在细胞因子治疗失败的晚期肾细胞癌 (RCC) 患者中进行了舒尼替尼单药治疗的两项单组、多中心的临床研究。进入研究的患者均为细胞因子作为基础治疗失败的患者。研究1中对细胞因子治疗失败的定义是在一种细胞因子治疗方案治疗中或治疗完成后90天内 (IFN-α, 白介素-2或IFN-α+白介素-2, 依鲁替尼或IFN-α+白介素-2) 出现疾病进展或出现不可接受的毒性。研究2中细胞因子治疗失败的定义是: 在一种细胞因子治疗方案治疗中或治疗完成后90天内 (IFN-α, 白介素-2或IFN-α+白介素-2) 出现疾病进展或出现不可接受的毒性。两项研究的主要研究终点是客观缓解率 (ORR), 也评价了缓解持续时间 (DR)。研究1和研究2分别入组了106例和63例患者。按4/2给药方案, 50mg/日接受舒尼替尼治疗。治疗持续至患者符合退出标准或出现疾病进展。研究1和研究2之间的患者基线年龄、性别、人种和ECOG体力状态是可比的。两项研究中86-94%患者为白人, 65%为男性。所有研究患者的中位年龄为57岁, 年龄范围为24-87岁。所有患者筛选时的ECOG体力状态评分≤2分。

研究1和研究2患者基线肿瘤病史和既往治疗史在基线时是可比的。两项研究总患者人群中, 95%的患者组织学上至少有透明细胞成分。研究1中所有患者要求组织学上有透明细胞成分。大多数患者既往接受过肾细胞癌手术 (总患者人群的97%)。研究1要求接受过肾细胞癌手术的患者才能入组。所有患者均接受过一个疗程的细胞因子治疗。入组时81%患者有转移。研究1中肝转移最常见 (为27%), 研究2中为16%)。而研究2中转移灶类型 (为51%。研究1为25%)。总患者人群中52%的患者至少有一个转移灶。所有患者均接受过至少一个疗程的细胞因子治疗。研究1和研究2之间的患者基线年龄、性别、人种和ECOG体力状态是可比的。两项研究中86-94%患者为白人, 65%为男性。所有研究患者的中位年龄为57岁, 年龄范围为24-87岁。所有患者筛选时的ECOG体力状态评分≤2分。

表12. 细胞因子治疗失败的RCC疗效结果

疗效参数	细胞因子治疗失败的RCC		疗效参数	细胞因子治疗失败的RCC	
	研究1 (N=106)	研究2 (N=63)		研究1 (N=106)	研究2 (N=63)
客观缓解率 [% (95%CI)]	34.0 ^a (25.0, 43.8)	36.5 ^a (24.7, 49.6)	缓解持续时间 [中位值, 周, (95%CI)]	43.0 ^a , **	34.2 ^a , 70.1

CI=置信区间, NA=不适用
^a舒尼替尼组: 舒尼替尼 50mg 每日一次, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性。
^b根据Kaplan-Meier生存曲线, 使用log-rank检验。
^c根据Kaplan-Meier生存曲线, 使用log-rank检验。

中国晚期转移性肾细胞癌 (MRCC) A6181132临床研究数据 (临床研究报告日期2012年4月28日)

该研究的主要研究终点为无进展生存期 (PFS)。至数据截止时, 分析了105例患者, 其中54例患者 (安全性分析集中的51.4%) 出现客观进展 (51例患者 [48.6%]) 或者为进展的死亡 (3例患者, [2.9%])。中位PFS时间为61.7周 (95%CI: 45.1, 106.3)。

次要疗效终点包括ORR、临床获益率、总生存期和生活质量。

中位OS时间为133.4周 (95%CI: 94.1, NC)。1年生存率为72.0% (95%CI: 62.3, 79.7)。主要研究终点为无进展生存期 (PFS)。至数据截止时, 分析了105例患者, 其中54例患者 (安全性分析集中的51.4%) 出现客观进展 (51例患者 [48.6%]) 或者为进展的死亡 (3例患者, [2.9%])。中位PFS时间为61.7周 (95%CI: 45.1, 106.3)。

表13. 研究A6181132中国患者的疗效结果

终点指标	A6181132 舒尼替尼
中位PFS (周) (主要终点)	61.7
ORR (%)	31.1
中位OS (周)	133.4
CBR (%)	60.2

晚期支持本品上市的胰腺神经内分泌瘤 (PNET) 关键临床研究数据

3期研究

该临床研究是一项舒尼替尼单药治疗不可切除的胰腺神经内分泌瘤 (PNET) 患者的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的3期临床研究。患者须在之前12个月内发生过有记录的、经病理学证实的胰腺神经内分泌瘤 (PNET) 定义的疾病进展, 患者随机 (1:1) 分配至安慰剂组 (85例) 或者舒尼替尼组 (86例) 接受每天7.5mg药物治疗, 连续给药, 无停药。主要研究目的是比较舒尼替尼组和安慰剂组患者的无进展生存期 (PFS)。其他研究终点包括总生存期 (OS)、客观缓解率 (ORR)、患者报告的结果 (PRO) 以及安全性。此研究允许伴有长期类固醇治疗的PNET患者入组。舒尼替尼组和安慰剂组患者的人口统计特征相似。此外, 49%的舒尼替尼组患者和52%的安慰剂组患者有功能性肿瘤。在两组患者中均有92%发生了肝转移。66%的舒尼替尼组患者和72%的安慰剂组患者既往接受过手术切除。此外, 24%的舒尼替尼组患者和22%的安慰剂组患者曾接受生长抑素类似物治疗。患者持续接受治疗直至疾病进展或退出研究。一旦疾病进展, 或研究结束, 患者将参加另外的扩展研究继续接受舒尼替尼治疗。

舒尼替尼组患者在研究终点无进展生存期具有显著的临床意义的优势。在所评估的所有基线水平特征亚组中均观察到舒尼替尼的风险比更低。至分析时, 总生存期数据尚不成熟。舒尼替尼组有9例患者死亡, 而安慰剂组有10例患者死亡。舒尼替尼的客观缓解率也显著优于安慰剂, 且有统计学意义。疗效结果总结于表14, 无进展生存期和生活质量的Kaplan-Meier曲线见图3和图4。

表14. 胰腺神经内分泌瘤3期临床研究的疗效结果

疗效参数	舒尼替尼 (n=86)	安慰剂 (n=85)	P值	风险比 (95%CI)
无进展生存期 [中位, (月), (95%CI)]	11.4 (7.4, 19.8)	5.5 (3.6, 7.4)	0.0001 ^a	0.418 (0.263, 0.662)
总生存期 [中位, (月), (95%CI)]	20.6 (20.6, NR)	NR (15.5, NR)	0.0204 ^a	0.409 (0.187, 0.894)
客观缓解率 [% (95%CI)]	9.3 (3.2, 15.4)	0	0.0066 ^b	NA

CI=置信区间, HR=风险比, NA=不适用, NR=未达到。
^a根据Kaplan-Meier生存曲线, 使用log-rank检验。
^b根据Kaplan-Meier生存曲线, 使用log-rank检验。

图3. 胰腺神经内分泌瘤3期临床研究中无进展生存期的Kaplan-Meier曲线

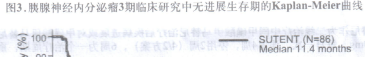


图4. 胰腺神经内分泌瘤3期临床研究中总生存期的Kaplan-Meier曲线

