

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.05.041

呋喹替尼与瑞戈非尼治疗转移性结直肠癌疗效与安全性 Meta 分析

王长之, 龚立雄[△], 陈晓博

(河南省食品药品评价中心, 河南 郑州 450018)

摘要:目的 系统评价呋喹替尼与瑞戈非尼治疗转移性结直肠癌的疗效与安全性。方法 计算机检索中国知网、万方、维普等中文数据库和 PubMed, Elsevier ScienceDirect, Embase, Springer 等外文数据库, 收集国内外公开发表的呋喹替尼和瑞戈非尼治疗转移性结直肠癌的随机对照试验(RCT), 检索时间为自建库至 2018 年 12 月 31 日。按 Jadad 评分系统对纳入研究进行质量评价, 采用 RevMan 5.3 软件和加拿大药物和卫生技术局(CADTH)发布的间接比较软件进行效应量合并和间接 Meta 分析。结果 共纳入 4 个 RCTs, 呋喹替尼组 325 例, 瑞戈非尼组 641 例。Meta 分析结果显示, 与安慰剂比较, 呋喹替尼和瑞戈非尼均显著提高患者的总生存期、无进展生存期、客观缓解率和疾病控制率; 在安全性方面, 虽总不良事件发生率、3 级或 4 级不良事件发生率均高于安慰剂组, 但多数可通过减量或停药得到控制; 两组患者的总生存期[HR=1.95, 95% CI(0.668, 1.496)]、无疾病生存期[HR=0.65, 95% CI(0.395, 1.068)]、总缓解率[OR=1.99, 95% CI(0.14, 28.381)]、疾病控制率[OR=1.646, 95% CI(0.454, 5.964)]、总不良事件发生率[OR=0.714, 95% CI(0.132, 3.868)]、3 级或 4 级不良事件发生率[OR=0.775, 95% CI(0.442, 1.357)]比较, 差异均无统计学意义(P>0.05)。结论 呋喹替尼与瑞戈非尼治疗转移性结直肠癌的有效性和安全性均相当。

关键词: 呋喹替尼; 瑞戈非尼; 结直肠癌; Meta 分析; 有效性; 安全性

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)05-0152-05

Meta-Analysis for the Efficacy and Safety of Fruquintinib and Regorafenib in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer

WANG Changzhi, GONG Lixiong, CHEN Xiaobo

(Food and Drug Evaluation Center of Henan Drug Monitoring Division, Zhengzhou, Henan, China 450018)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of fruquintinib and regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer. **Methods** Published studies of randomized controlled trials(RCT) concerning fruquintinib and regorafenib for metastatic colorectal cancer were searched systemically in Chinese databases such as CNKI, Wanfang, and VIP, as well as foreign databases such as PubMed, Elsevier, ScienceDirect, Embase, Springer, etc.; the retrieval time was from database establishment to December 31, 2018; the quality of the included studies was evaluated according to the Jadad scoring system; RevMan 5.3 software and the indirect comparison software released by the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health(CADTH) were used for effect size consolidation and indirect meta-analysis. **Results** A total of 4 RCT studies were included, involving 325 patients for fruquintinib and 641 patients for regorafenib. Meta-analysis results showed that compared with placebo, fruquintinib and regorafenib significantly improved the patients' overall survival, progression-free survival, objective response rate, and disease control rate; in terms of safety, although the incidence of total adverse events and grade 3 or 4 adverse events were higher than those in the placebo group, most could be controlled by reduction or discontinuation. Compared between the two groups, for the overall survival of the two groups [HR=1.95, 95% CI(0.668, 1.496)], disease-free survival [HR=0.65, 95% CI(0.395, 1.068)], total response rate [OR=1.99, 95% CI(0.14, 28.381)], disease control rate [OR=1.646, 95% CI(0.445, 5.964)], the total incidence of adverse events [OR=0.714, 95% CI(0.132, 3.868)], incidence of grade 3 or 4 adverse events [OR=0.775, 95% CI(0.442, 1.357)], the differences were not statistically significant(P>0.05). **Conclusion** The efficacy and safety of fruquintinib and regorafenib for metastatic colorectal cancer are equal.

Key words: fruquintinib; regorafenib; colorectal cancer; meta-analysis; efficacy; safety

根据 2018 年全球癌症年报^[1], 结直肠癌发病率已成为仅次于肺癌和乳腺癌的第三大癌症, 死亡率高达 9.2%, 仅次于肺癌(18.4%)。我国每年结直肠癌新发患者 37.6 万例, 约 19.1 万例患者死亡^[2]。由于结直肠癌的早期症状不明显, 多数患者在临床确诊时已发生转移, 即便接受手术治疗, 仍有 50%~60% 的患者复发、转移^[3]。近年来, 在我国上市的新型靶向抗结直肠癌药

物有呋喹替尼和瑞戈非尼, 对经奥沙利铂或伊立替康联合氟尿嘧啶标准治疗失败后的转移性结直肠癌(mCRC)效果显著。瑞戈非尼(拜万戈)是由拜耳医药保健有限公司研发的口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 其作用机制是阻断肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞增殖并调控肿瘤微环境, 从而抑制肿瘤的增殖与侵袭, 2012 年 9 月首次获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市, 2017 年 3 月在

第一作者: 王长之, 女, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为药物监测与评价, (电子信箱)wcz89hn@163.com。

[△]通信作者: 龚立雄, 男, 大学本科, 高级工程师, 研究方向为药物监测与评价, (电子信箱)hnadrglx@163.com。

我国正式上市,用于治疗 mCRC,2018 年 9 月 30 日被批准纳入我国医疗保险报销目录^[4]。呋喹替尼(爱优特)为首个由我国自主研发的抗癌新药,主要通过抑制血管内皮细胞表面的血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)磷酸化及下游信号转导,从而抑制肿瘤新生血管的形成,最终发挥肿瘤生长抑制效应,2018 年 9 月在我国正式上市,用于治疗 mCRC。呋喹替尼的上市不仅标志着我国药物研发能力的显著提升,而且标志着我国肿瘤患者临床治疗“药少药贵”的局面将大大改善。上市前的临床试验结果显示,呋喹替尼和瑞戈非尼均可有效延长 mCRC 患者的总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)^[5-8]。本研究中采用间接比较的方法对两者治疗 mCRC 的疗效与安全性进行 Meta 分析,为临床治疗方案的选择、国家医保目录遴选提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

研究类型:随机对照试验(RCT)。研究对象:细胞学或组织学检查确诊的结直肠癌,且已发生转移;美国东部肿瘤协作组体力状态评分为 0~2 分;预计生存时间至少为 3 个月,且试验开始时肝肾功能及造血功能均良好。干预措施:试验组患者采用呋喹替尼或瑞戈非尼治疗,对照组患者给予安慰剂治疗。结局指标:有效性指标包括 OS、PFS、客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR);安全性指标包括总不良事件发生率、3 级或 4 级不良事件发生率。

1.2 文献排除标准

非随机双盲对照试验,如回顾性研究、综述、二次研究等文献;无法获得完整研究方案、关键研究数据的文献;其他不符合纳入标准的文献。

1.3 文献检索、数据提取及质量评价

在中国知网、万方、维普等中文数据库和 PubMed, Elsevier Science Direct, Embase, Springer 等外文数据库中按设定的检索词进行检索。中文检索词为“呋喹替尼”“瑞戈非尼”;英文检索词为“Fruquintinib”

“Fruquintinib”。语言限制为汉语或英语,时间为自建库至 2018 年 12 月 31 日。由 2 名研究人员分别独立进行文献检索,并独立提取相关信息,包括作者、发表年份、样本量、研究设计、处理方法、结局指标等,如遇争议则与第三方商议解决。

以 Jadad 评分系统对纳入文献进行质量评价,对随机、隐藏、盲法、退出/失访 4 项进行评分,其中 1~3 分为低质量文献,4~7 分为高质量文献。同时对每篇纳入研究涉及患者的基线可比性进行评价,文献报道了试验组和对照组基线可比为 A 级,文献未报道基线可比性为 B 级,文献报道基线不可比为 C 级。

1.4 统计学处理

采用 Cochrane Library 发布的最新版 RevMan 5.3 软件进行直接数据合并分析,同时采用加拿大药物和卫生技术局(CADTH)发布的间接 Meta 分析软件(ITC)进行间接比较。效应量分析主要采用风险比(HR)和优势比(OR)及其 95% 置信区间(CI)。异质性检验采用 Q 统计量和 I^2 ,根据检验结果选取固定效应模型分析($I^2 < 50\%$, $P > 0.1$)或随机效应模型分析($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$)。

2 结果

2.1 文献检索结果

在中国知网、万方、维普等中文数据库中检索到相关文献 194 篇,其中呋喹替尼相关文献 13 篇,瑞戈非尼相关文献 181 篇。在 PubMed, Elsevier ScienceDirect, Embase, Springer 等外文数据库中检索到相关文献 1 251 篇,其中呋喹替尼相关文献 102 篇,瑞戈非尼相关文献 1 149 篇。按设定标准,排除文献 1 441 篇,共纳入呋喹替尼文献 2 篇^[9-10],瑞戈非尼文献 2 篇^[11-12]。纳入文献的基本信息及文献质量评估情况见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 呋喹替尼治疗的 Meta 分析

符合纳入标准的呋喹替尼的 RCT 共 2 篇^[9-10],共纳入患者 487 例。其中呋喹替尼组 325 例,男 193 例,女

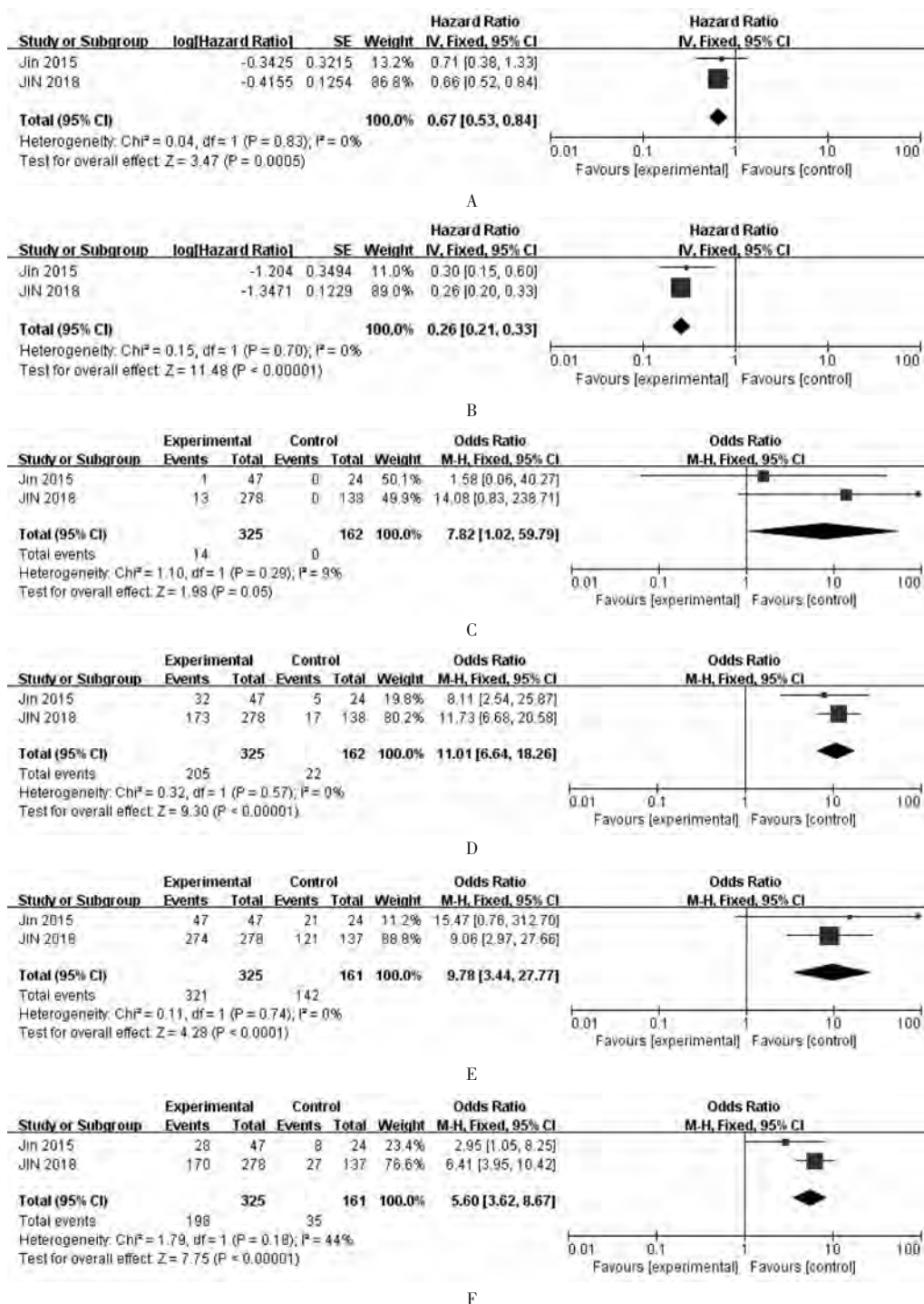
表 1 纳入文献的基本信息及 Jadad 评分

纳入文献	干预措施	样本量 (例)	中位年龄 (岁)	中位 OS (个月)	中位 PFS (个月)	OS (例)	DCR (例)	总不良事件 发生例数	3 级或 4 级不良 事件发生例数	Jadad 评分 (分)	基线可比性
AXEL 2013 ^[11]	瑞戈非尼	505	61.0	6.4	1.9	5	207	498	270	5	A
	安慰剂	255	61.0	5.0	1.7	1	38	245	35		
LI 2015 ^[12]	瑞戈非尼	136	57.5	8.8	3.2	6	70	136	74	5	A
	安慰剂	68	55.5	6.3	1.7	0	5	60	10		
XU 2017 ^[9]	呋喹替尼	47	50.0	7.7	4.7	1	32	47	28	5	A
	安慰剂	24	54.0	5.5	0.1	0	5	21	8		
LI 2018 ^[10]	呋喹替尼	278	55.0	9.3	3.7	13	173	274	170	5	A
	安慰剂	138	57.0	6.8	1.8	0	17	121	27		

注:A 为文献报道了试验组与对照组基线可比。

132例;安慰剂组162例,男114例,女48例。异质性检验结果显示,各研究在OS,PFS,ORR,DCR及不良事件总发生率、3级或4级不良事件发生率等指标上均无明显异质性($P < 50\%$, $P > 0.1$),故选用固定效应模型对各效应量进行合并。合并后显示,呋喹替尼可显著提高患者的OS[$HR = 0.67, 95\% CI(0.53, 0.84), P = 0.0005$],可延长患者的PFS[$HR = 0.26, 95\% CI(0.21, 0.33), P < 0.0001$],可提高患者的DCR[$OR = 11.01, 95\%$

$CI(6.64, 18.26), P < 0.0001$],上述差异均有统计学意义。ORR合并后虽显示呋喹替尼可提高患者的ORR[$OR = 7.82, 95\% CI(1.02, 59.79), P = 0.05$],但两组间差异不显著。在安全性方面,呋喹替尼组总不良事件发生率[$OR = 9.78, 95\% CI(3.44, 27.77), P < 0.0001$]及3级或4级以上不良事件发生率[$OR = 5.60, 95\% CI(3.62, 8.67), P < 0.0001$]均显著高于安慰剂组。两组各项指标合并的Meta分析森林图见图1A至F。



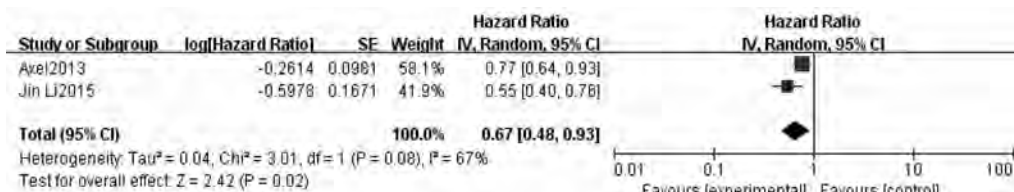
A. OS B. PFS C. ORR D. DCR E. 总不良事件发生率 F. 3级或4级不良事件发生率

图1 呋喹替尼治疗两组患者疗效及安全性比较 Meta 分析森林图

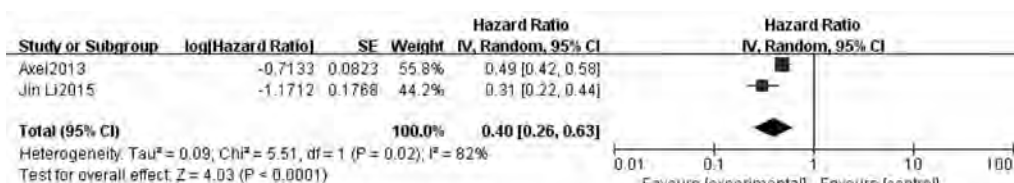
2.2.2 瑞戈非尼治疗的 Meta 分析

符合纳入标准的瑞戈非尼的 RCT 共 2 篇^[11-12], 共纳入患者 964 例。其中瑞戈非尼组 641 例, 男 396 例, 女 245 例; 安慰剂组 323 例, 男 186 例, 女 137 例。异质性检验结果显示, 各个研究在 ORR、总不良事件发生率、3 级或 4 级不良事件发生率等指标上无明显异质性 ($P < 50\%$,

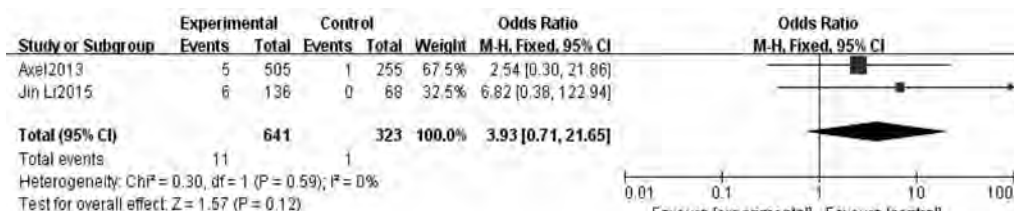
$P > 0.1$), 选用固定效应模型对各效应量进行合并; 在 OS, PFS, DCR 等指标上有异质性 ($P > 50\%$, $P < 0.1$), 选用随机效应模型对各效应量进行合并。合并后显示, 瑞戈非尼可显著提高患者的 OS [$HR = 0.67, 95\% CI(0.48, 0.93)$, $P = 0.02$], 可延长患者的 PFS [$HR = 0.40, 95\% CI(0.26, 0.63)$, $P < 0.0001$], 可显著提高患者的 DCR [$OR =$



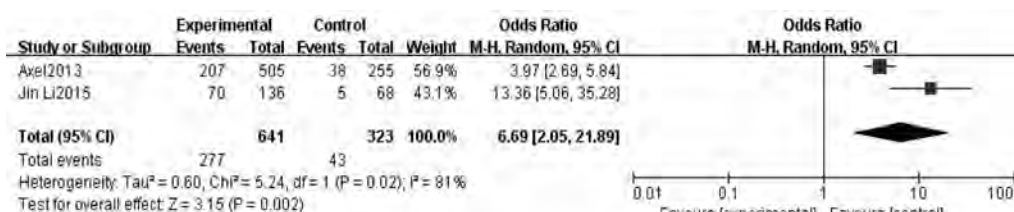
A



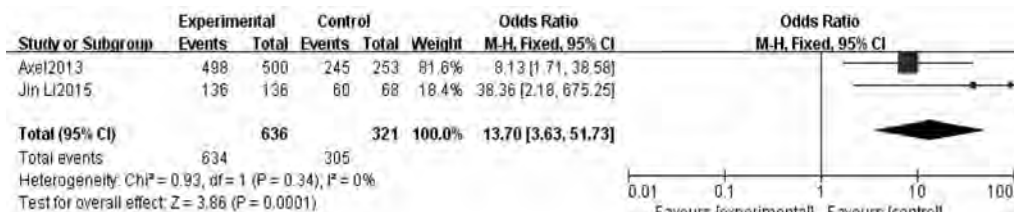
B



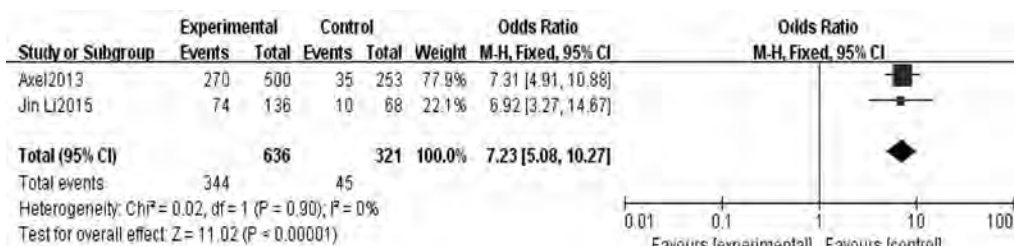
C



D



E



F

A. OS B. PFS C. ORR D. DCR E. 总不良事件发生率 F. 3 级或 4 级不良事件发生率

图 2 瑞戈非尼治疗两组患者疗效及安全性比较 Meta 分析森林图

6.69, 95% *CI*(2.05, 21.89), $P=0.002$], 上述差异均有统计学意义。ORR 合并后显示瑞戈非尼可提高患者的 ORR[$OR=3.93$, 95% *CI*(0.71, 21.65), $P=0.12$], 但两组差异不显著。在安全性方面, 瑞戈非尼组总不良事件发生率[$OR=13.70$, 95% *CI*(3.63, 51.73), $P=0.0001$]及3级或4级以上不良事件发生率[$OR=7.23$, 95% *CI*(5.08, 10.27), $P<0.00001$]均显著高于安慰剂组。两组患者各项指标合并的 Meta 分析森林图见图 2A 至 F。

2.2.3 呋喹替尼和瑞戈非尼治疗的间接 Meta 分析

采用间接 Meta 分析软件对呋喹替尼和瑞戈非尼治疗 mCRC 的各项指标进行分析。呋喹替尼组共纳入患者 325 例, 瑞戈非尼组共纳入患者 641 例。结果显示, 两组 OS[$HR=1$, 95% *CI*(0.668, 1.496)]、PFS[$HR=0.65$, 95% *CI*(0.395, 1.068)]、ORR[$OR=1.99$, 95% *CI*(0.14, 28.381)]、DCR[$OR=1.646$, 95% *CI*(0.454, 5.964)]、总不良事件发生率[$OR=0.714$, 95% *CI*(0.132, 3.868)]、3级或4级不良事件发生率[$OR=0.775$, 95% *CI*(0.442, 1.357)]比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

晚期结直肠癌的治疗目标主要是提高患者的 OS, 改善其生活质量, 靶向化学治疗药物已成为治疗的重要选择。本研究中 Meta 分析结果显示, 与安慰剂比较, 呋喹替尼和瑞戈非尼均可显著提高患者的 OS, PFS, ORR, DCR; 在安全性方面, 虽总不良事件发生率、3级或4级不良事件发生率高于安慰剂组, 但多数可通过减量或停药得到控制。间接 Meta 分析结果显示, OS 两者相当, 在 PFS, ORR, DCR 及总不良事件发生率、3级或4级以上不良事件发生率方面, 呋喹替尼优于瑞戈非尼, 但差异无统计学意义。

本研究中纳入研究均为呋喹替尼或瑞戈非尼与安慰剂对比的高质量随机、双盲、多中心 RCT, 在患者性别、年龄、体能功能评分等方面具有基线可比性, 研究设计、结局指标等具有较高一致性, 减少了可能产生的偏倚, 研究结果具有较高的可信度。但由于呋喹替尼和瑞戈非尼上市时间较短, 临床试验较少, 因此本研究中仅纳入了 4 篇文献, 文献数量较少, 可能会对研究结果有一定影响。同时, 由于受研究样本量等因素影响, 瑞戈非尼纳入的 2 篇 RCT 在 OS, PFS, DCR 合并时异质性较高, 可能会产生选择偏倚, 这也是其异质性较高的主要原因。因此, 本研究中借助间接 Meta 分析软件, 以安慰剂为中间桥梁, 分析了呋喹替尼和瑞戈非尼治疗 mCRC 的临床有效性和安全性, 为患者临床用药提供了参考, 但由于间接 Meta 分析本身的固有缺陷, 研究结果尚需要高质量、头对头的大样本临床试验予以进一步证实。

参考文献:

- [1] 肿瘤评论. 2018 肿瘤年报, 中国癌症发病率、死亡率位居全球首位, 尤其这 3 种癌症要格外注意[EB/OL]. (2018-11-01)[2019.3.12]. http://sh.qihoo.com/pc/93bdae34710d74f4d?cota=4&tj_url=so_rec&sign=360_e39369d1&refer_scene=so_1.
- [2] CHEN N, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer Statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] LIM HJ, GILL S, SPEERS C, et al. Impact of irinotecan and oxaliplatin on overall survival in patients with metastatic colorectal cancer: a population-based study[J]. J Oncol Pract 2009, 5(4): 153-158.
- [4] 中华人民共和国中央人民政府. 国家医疗保障局关于将 17 种抗癌药纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围的通知[EB/OL]. (2018-10-10)[2019-03-12]. http://www.gov.cn/xinwen/2018-10/10/content_5328891.htm.
- [5] 杨俊坚. 呋喹替尼 POC 临床研究主要结果显优势[N]. 医药经济报, 2015-09-25(004).
- [6] 陈易. 咱们自己的抗癌“神药”来了!——转移性结直肠癌靶向新药呋喹替尼研发成功[J]. 康复, 2018(8): 12-13.
- [7] 戴广海. 结直肠癌试验解读之瑞戈非尼单药治疗用于既往治疗过的转移性结直肠癌(CORRECT): 一项国际、多中心、随机、安慰剂对照、Ⅲ期试验解读[J]. 肝癌电子杂志, 2017, 4(1): 13-22.
- [8] 依荷芭丽·迟. 瑞戈非尼为中国转移性结直肠癌患者带来了新的希望瑞戈非尼加最佳支持治疗与安慰剂加最佳支持治疗用于亚洲经治转移性结直肠癌患者的对比(CONCUR): 随机、双盲、安慰剂对照、Ⅲ期试验解读[J]. 肝癌电子杂志, 2017, 4(1): 23-33.
- [9] XU RH, LI J, BAI YX, et al. Safety and efficacy of fruquintinib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a phase Ib study and a randomized double-blind phase II study[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2017, 10(1): 22.
- [10] LI J, QIN SK, XU RH, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial[J]. The Journal of the American Medical Association, 2018, 319(24): 3486-3496.
- [11] AXEL G, ERIC VC, ALBERTO S, et al. Regorafenib mono-therapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. The Lancet, 2013, 381: 303-312.
- [12] LI J, QIN SK, XU RH, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer(CONCUR): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. The Lancet Oncology, 2015, 16: 619-629.

(收稿日期: 2019-07-28)