



Deciphera公司宣布Ripretinib用于治疗晚期胃肠道间质瘤的关键三期临床试验INVICTUS获得阳性结果

2019年 8月 13日

- INVICTUS研究达到了主要临床终点，与安慰剂相比，Ripretinib显著改善了四线及四线以上胃肠道间质瘤（GIST）患者的无进展生存期（PFS）
- Ripretinib组的mPFS为6.3个月，安慰剂组的mPFS为1个月；HR=0.15，p<0.0001
- Deciphera公司预计将于2020年第一季度向美国食品药品监督管理局（FDA）递交Ripretinib的新药上市申请，用于治疗既往接受过伊马替尼、舒尼替尼及瑞戈非尼治疗的晚期GIST患者

再鼎医药合作伙伴Deciphera公司于8月13日宣布：Ripretinib，作为一种广谱KIT及PDGFRα抑制剂，用于治疗四线及四线以上GIST患者的关键三期临床试验INVICTUS获得阳性结果。

“对于那些已经接受过标准治疗失败的晚期GIST患者来说，他们急需新的治疗手段来控制疾病的进展。” Fox Chase 癌症中心Margaret von Mehren博士表示，“此项随机、安慰剂对照的三期临床研究的结果非常令人赞叹，显示了Ripretinib可以显著改善既往经过多线治疗的GIST患者的PFS，特别值得注意的还有该项研究中观察到的总生存获益程度。”

INVICTUS三期临床研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心研究，共入组129例患者，试验组 v.s. 安慰剂对照组为2:1，旨在评估Ripretinib在晚期GIST患者中的安全性，耐受性和疗效，这些患者既往至少接受过包括伊马替尼，舒尼替尼和瑞戈非尼在内的治疗方案。根据盲态独立中心影像学委员会基于mRECIST v1.1的评估，确定INVICTUS研究达到了改善患者的主要研究终点。

在INVICTUS研究中，Ripretinib 组与安慰剂组的mPFS分别为6.3个月（27.6周）V.S. 1个月（4.1周），与安慰剂相比，Ripretinib显著降低了疾病进展或死亡风险85% (HR =0.15, p<0.0001)。

根据盲态独立中心影像学委员会基于mRECIST v1.1进行的评估，Ripretinib组与安慰剂组的次要研究终点客观缓解率（ORR）分别为 9.4% v.s. 0% (p=0.0504), 差异无统计学意义。

该研究中，相比安慰剂，总生存期（OS）这一次要研究终点也显示出有临床意义的改善（mOS 分别为15.1个月 v.s. 6.6个月，HR = 0.36，非实际意义上的p值= 0.0004）。根据预先指定终点的分层测试流程，除非客观缓解率的试验具有统计学意义，否则不能正式进行总生存期的假设性检验研究。由于客观缓解率未达到统计学上显著意义，因此对总生存期的假设性检验不会是正式地执行。安慰剂组的总生存期数据包括了在疾病进展后交叉至Ripretinib组的患者的数据。

INVICTUS研究显示，Ripretinib总体耐受性良好，不良事件的结果与之前公布的一期研究数据一致。治疗组中有42例患者（49%）发生了3级或4级的TEAE，安慰剂组为19例患者（44%）。治疗组中发生率>5%的3或4级TEAE为：贫血（9%，n=8），腹痛（7%，n=6）及高血压（14%，n=6）。安慰剂组中发生率>5%的3或4级TEAE为：贫血(14%; n=6)。

下表列出了Ripretinib组中发生率>15%的TEAE。

INVICTUS三期临床研究

	安慰剂	Ripretinib
		150mg Daily
TEAE	(N=43)(1)	(N=85)(1)
任何事件	42 (98%)	84 (99%)
脱发	2 (5%)	44 (52%)

疲劳	10 (23%)	36 (42%)
恶心	5 (12%)	33 (39%)
腹痛	13 (30%)	31 (36%)
便秘	8 (19%)	29 (34%)
肌痛	5 (12%)	27 (32%)
腹泻	6 (14%)	24 (28%)
食欲下降	9 (21%)	23 (27%)
掌跖红肿综合征	0	18 (21%)
呕吐	3 (7%)	18 (21%)
头痛	2 (5%)	16 (19%)
体重减轻	5 (12%)	16 (19%)
关节痛	2 (5%)	15 (18%)
血胆红素增高	0	14 (16%)
外周水肿	3 (7%)	14 (16%)
肌肉痉挛	2 (5%)	13 (15%)

注：(1) 安全分析包括128例患者。 1例患者被随机分配到安慰剂组但未接受研究药物。

Deciphera总裁兼首席执行官Hoerter表示：今天是我们践行提供创新癌症治疗药物这一使命的重要里程碑。在此，我代表Deciphera全体成员，感谢参与INVICTUS研究的患者和医护人员。INVICTUS研究的数据使我们更加坚信，Ripretinib有可能改变GIST的治疗现状，现在我们的工作重点是与美国FDA密切合作，为那些已经接受过所有治疗方案但仍无药可用的GIST患者提供亟需的治疗选择。

根据INVICTUS研究的阳性数据，Deciphera公司预计将在2020年第一季度向美国FDA提交Ripretinib的新药上市申请（NDA），用于治疗既往已接受伊马替尼，舒尼替尼和瑞戈非尼治疗的晚期GIST患者。

INVICTUS 三期临床研究的其他结果预计将在即将召开的医学会议上公布。

关于INVICTUS三期临床研究

INVICTUS III期临床研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心研究，用于评估Ripretinib对比安慰剂在四线及四线以上晚期GIST患者中的安全性、耐受性和疗效，患者既往接受过的治疗必须包括伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼。本研究旨在提供为获得监管部门批准所需的四线及四线以上GIST患者的临床获益证据。该研究将患者按2:1的比例随机分配至Ripretinib组（150 mg，每日一次）或安慰剂组，主要疗效终点是独立影像学委员会基于mRECIST评估的无进展生存期（PFS）。次要终点包括独立影像学委员会基于mRECIST评估的客观缓解率（ORR）、至肿瘤进展时间（TTP）和总生存期（OS）。如需更多信息请访问 www.clinicaltrials.gov（NCT03353753）。

关于胃肠道间质瘤（GIST）

胃肠道间质瘤（GIST）是一种影响腹部消化道及其周边结构的肿瘤，多发于胃及小肠。GIST是胃肠道最常见的肉瘤，在美国每年约有4000到6000名

新发病例，欧洲及其他国家的发病率与美国相近。大部分的胃肠间质瘤由KIT突变驱动，约占病例中的75%-80%，或是PDGFR α 突变，约占病例中的5%-10%。目前的治疗手段无法抑制造成耐药及疾病进展的原发性和继发性的广谱突变。根据疾病诊断时的分期阶段不同，该疾病的五年生存率约为48%-90%。

关于 Ripretinib

Ripretinib是一款处于临床开发阶段的KIT/PDGFR α 激酶开关调控抑制剂，用于治疗KIT/PDGFR α 驱动的GIST患者、系统性肥大细胞增多症（SM）以及其他癌症。Ripretinib特别设计通过抑制KIT和PDGFR α 的广谱突变来改善GIST患者的治疗。Ripretinib可阻断GIST中涉及的KIT第9,11,13,14,17和18外显子的原发性和继发性突变以及SM中发现的原发性17号外显子D816V突变。Ripretinib还抑制PDGFR α 第12,14和18外显子的原发性突变，包括涉及第18外显子D842V突变的GIST。2019年6月，美国FDA授予Ripretinib快速审批资格认定，用于治疗既往已接受伊马替尼，舒尼替尼和瑞戈非尼治疗的晚期GIST患者。

Deciphera公司与再鼎医药达成独家授权合作，以推进Ripretinib在大中华区（中国大陆，中国香港，中国澳门和台湾地区）的开发和商业化。Deciphera公司将保留在其它地区开发和商业化Ripretinib的权利。

关于Deciphera Pharmaceuticals

作为一家处于临床阶段的生物医药公司，Deciphera公司旨在解决限制现有癌症疗法缓解率和缓解时间等关键性的药物耐药机制，来改善癌症患者生存。公司的小分子候选药物特别针对与许多癌症生长和转移关系密切的激酶家族。Deciphera通过对激酶生物学的深刻理解以及专利的化学库，有目的地设计使激酶保持‘关闭’或失活的化合物。这些试验性的疗法包括设计肿瘤靶向药物和免疫靶向药物，前者旨在解决因基因突变导致的耐药，后者可控制抑制免疫系统关键调节机制（例如巨噬细胞）的免疫激酶的活化。Deciphera正在利用平台开发多种肿瘤靶向和免疫靶向候选药物，通过提高患者生活质量、客观缓解率和缓解时间以改善癌症患者的治疗效果。