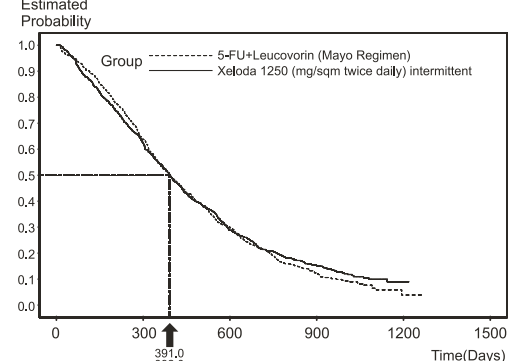


表 18. 卡培他滨及 5-FU/LV 对结直肠癌患者的疗效（研究 2）				
	卡培他滨 (n=301)		5-FU/LV (n=301)	
总体缓解率 (%)，95% 置信区间	21 (16~28)		14 (10~18)	
p 值	0.027			
疾病进展时间 (中位数，天数，95% 置信区间)	137 (128~165)		131 (102~156)	
风险比（卡培他滨/5-FU/LV） 风险比的 95% 置信区间	0.97 (0.62, 1.14)			
生存时间（中位数，天数）	404 (367~452)		369 (338~430)	
风险比（卡培他滨/5-FU/LV） 风险比的 95% 置信区间	0.92 (0.78~1.09)			

图 1. 合并分析（研究 1 和 2）的总体生存期 Kaplan-Meier 曲线



在研究 1 和研究 2 中，卡培他滨的客观缓解率优于 5-FU/LV。通过结合两个治疗组之间潜在的差异，评估两组中卡培他滨与 5-FU 的相似性。为了确保卡培他滨具有临床意义上的生存效果，进行了统计评估以衡量卡培他滨受试者的 5-FU/LV 的生存效果得分。对 5-FU/LV 生存效果的分析，采用二项参数分析。该分析总结了 10 篇文献发表的 5-FU 对比 5-FU/LV 的随机研究（其中 5-FU/LV 与研究 1 和 2 中的对照相似）。比较两种治疗方案所采用的方法是检查复发率（95% 可信区间的上限）。在这些结果不能排除卡培他滨与 5-FU/LV 真正等价的可能性（见表 17 和表 18 以及图 1）。

转移性结直肠癌—联合治疗
来自一项国际多中心随机对照 III 期临床研究（NO16966）的数据支持卡培他滨联合奥沙利铂或联合奥沙利铂与贝伐珠单抗（BV）一线治疗转移性结直肠癌。该试验包含两个部分：初期 2 组试验，患者随机接受 XELOX 或 FOLFOX-4 治疗；随后的 2×2 析因部分，分为四组，即 XELOX+安慰剂，XELOX+安慰剂，XELOX+BV 以及 FOLFOX-4+BV。治疗方案总结表如下。

治疗	起始剂量	给药方案
FOLFOX-4 奥沙利铂 联合 5-FU FOLFOX-4+ 贝伐珠单抗	85mg/m ² 静脉滴注 2 小时 200mg/m ² 静脉滴注 2 小时 600mg/m ² 静脉滴注 2 小时 600mg/m ² 静脉滴注 22 小时	奥沙利铂，第 1 天，每 2 周一 次 奥沙利铂，第 1 天，第 2 次，每 2 周一 次 5-FU 静脉滴注，第 1 次，第 2 次，每 2 周一 次 第 1 次，FOLFOX-4 给药前，每 2 周一 次
XELOX XELOX+ 贝伐珠单抗	奥沙利铂 卡培他滨 安慰剂 5-FU	奥沙利铂，第 1 天，每 3 周一 次 卡培他滨，口服，每日 2 次（治疗 2 周，休息 1 周） 5-FU 口服，每日 2 次（治疗 2 周，休息 1 周） 卡培他滨，口服，每日 2 次（治疗 2 周，休息 1 周） 5-FU 口服，每日 2 次（治疗 2 周，休息 1 周）

在总体比较中，合格患者人群及意向治疗人群的无进展生存期证实了含 XELOX 组相较于含 FOLFOX-4 组的非劣效性（见下表）。结果显示，在总生存期方面 XELOX 与 FOLFOX-4 等效。XELOX+贝伐珠单抗对比 FOLFOX-4+贝伐珠单抗—亚组分析显示非劣效性。在治疗亚组比较中，XELOX+贝伐珠单抗的无进展生存期与 FOLFOX-4+贝伐珠单抗相似（HR=1.01[97.5% CI: 0.84, 1.22]）。至进行分析时为止，意向治疗人群的中位随访时间为 1.5 年。针对额外的一年随访数据进行的分析结果也列于表中。

表 20. 主要分析及 1 年随访数据的关键非劣效性疗效结果（EPP 和 ITT 人群，NO16966 研究）				
主要分析				
	XELOX/XELOX+P/（EPP：N=507；ITT*：N=1017）	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/（EPP*：N=507；ITT*：N=1017）	HR	（97.5% CI）
人群	中位事件发生时间（天）			
参数：无进展生存期	241	259	1.05 (0.84, 1.18)	
ITT	244	259	1.04 (0.83, 1.16)	
参数：总生存期	577	549	0.97 (0.84, 1.14)	
ITT	581	553	0.96 (0.83, 1.12)	
额外的一年随访				
人群	中位事件发生时间（天）			
参数：无进展生存期	242	259	1.02 (0.82, 1.14)	
ITT	244	259	1.01 (0.81, 1.12)	
参数：总生存期	600	594	1.00 (0.88, 1.13)	
EPP	602	596	0.99 (0.88, 1.12)	

*EPP= 合格患者人群；*ITT= 意向治疗人群

来自一项国际 III 期临床研究（CAIRO）的数据支持卡培他滨以起始剂量 1000mg/m² 治疗 2 周，每 3 周一周期，联合伊立替康一线治疗转移性结直肠癌患者。疗效参数总体缓解率（ORR）、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）结果与 5-FU、亚甲氢叶酸、伊立替康的关键研究（FOLFIRI）报告的结果一致。

来自一项多中心随机对照 II 期临床试验（AIO KRK 0604）的中期分析数据同样支持卡培他滨以 800mg/m² 治疗 2 周，每 3 周一周期，联合伊立替康和贝伐珠单抗一线治疗转移性结直肠癌患者。128 例患者随机接受卡培他滨联合伊立替康（XEIRI）和贝伐珠单抗治疗，卡培他滨 800mg/m² 每天 2 次，治疗 2 周（休息 1 周），伊立替康（在第一天以 200mg/m² 静脉滴注 30 分钟，每 3 周一周期），贝伐珠单抗（在第一天以 5mg/kg 静脉滴注 30-90 分钟，每 3 周一周期）；总共 127 例患者随机接受卡培他滨联合伊立替康和贝伐珠单抗（XEIRI）和贝伐珠单抗治疗，卡培他滨 1000mg/m² 每天 2 次，治疗 2 周（休息 1 周），伊立替康（在第一天以 200mg/m² 静脉滴注 30 分钟，每 3 周一周期），贝伐珠单抗（在第一天以 5mg/m² 静脉滴注 30-90 分钟，每 3 周一周期）。研究人群的平均持续随访时间为 26.6 个月。在第 6 个月时，意向治疗人群的无进展生存率分别为 64%（XEIRI+贝伐珠单抗）和 76%（XELOX+贝伐珠单抗）。总缓解率（完全缓解+部分缓解）分别为 56%（XEIRI+贝伐珠单抗）和 53%（XELOX+贝伐珠单抗）。平均总的生存率为 26.5 个月（XEIRI+贝伐珠单抗）和 24.4 个月（XELOX+贝伐珠单抗）。

转移性结直肠癌二线治疗
来自一项多中心随机对照 III 期临床研究（NO16967）的数据，支持卡培他滨联合奥沙利铂二线治疗转移性结直肠癌。在该试验中，627 位既往接受伊立替康和氟尿嘧啶类一线治疗的转移性结直肠癌患者随机接受 XELOX 或 FOLFOX-4 治疗。XELOX 和 FOLFOX-4 的给药方案（不添加伊立替康或贝伐珠单抗）可参考表 14。在合格患者人群和意向治疗人群中，证实 XELOX 在无进展生存期方面不劣于 FOLFOX-4（见下表 21）。结果还显示，在总生存期方面 XELOX 与 FOLFOX-4 等效。至进行分析时为止，意向治疗人群的中位随访时间为 2.1 年。针对额外的一年随访数据进行的分析结果也列于下表。

表 21. 主要分析和 6 个月随访数据的关键非劣效性疗效结果（PPP 和 ITT 人群，NO16967 研究）				
主要分析				
	XELOX/XELOX+P/（PPP*：N=261；ITT*：N=313）	FOLFOX-4/（PPP*：N=262；ITT*：N=314）	HR	（95% CI）
人群	中位事件发生时间（天）			
参数：无进展生存期	154	168	1.03 (0.87, 1.24)	
ITT	144	146	0.97 (0.83, 1.14)	
参数：总生存期	388	401	1.07 (0.88, 1.31)	
ITT	363	382	1.03 (0.87, 1.23)	
额外 6 个月随访				
人群	中位事件发生时间（天）			
参数：无进展生存期	154	166	1.04 (0.87, 1.24)	
ITT	143	146	0.97 (0.83, 1.14)	
参数：总生存期	393	402	1.05 (0.88, 1.27)	
PPP	383	382	1.02 (0.86, 1.21)	

*PPP= 符合方案人群；*ITT= 意向治疗人群

—联合一线治疗（NO16967 研究，初期 2 组部分）和二线治疗（NO16967 研究）的疗效分析结果进一步支持了 XELOX 相较于 FOLFOX-4 的非劣效性。符合方案人群的无进展生存期风险比为 1.00 (95% CI: 0.85, 1.14)，中位无进展生存期分别为 193 天（XELOX，508 例）和 204 天（FOLFOX-4，500 例）。这些结果表明，在总生存期方面 XELOX 与 FOLFOX-4 等效（HR=1.01, [95% CI: 0.87, 1.17]）。中位总生存期分别为 468 天（XELOX）和 478 天（FOLFOX-4）。

晚期结直肠癌
在临床试验中已经对卡培他滨单药以及与多西他赛联合治疗乳腺癌进行了评估。

乳腺癌联合治疗
根据 I 期研究的结果确定了卡培他滨在 II 期临床试验中与多西他赛联合时所使用的剂量。I 期试验中，

在 3 周的治疗中使用一定剂量范围的多西他赛同时使用卡培他滨（治疗 14 天后停药 7 天）的疗法联合。联合剂量方案的数据显示于 3 期疗程中每两周多西他赛 75mg/m² 联合卡培他滨（1250mg/m²，每日 2 次，治疗 2 周后停药 1 周）的耐受情况。多西他赛 100mg/m² 3 周疗程，在 II 期研究中被作为对照。在欧洲、北美、南美、亚洲和澳大利亚的 75 个中心进行的一个开放的多中心随机试验对卡培他滨联合多西他赛的疗效进行了评估。共 511 例转移性乳腺癌患者入组。基本特征为 I 期序贯药物试验的耐受性在含环类药物方案化疗中或化疗后复发，或在含环类药物方案辅助化疗中或化疗完成后 2 年内复发。255 例患者随机分入联合治疗组，以 3 周为一个疗程接受卡培他滨 1250mg/m²，每日 2 次，治疗 2 周后停药 1 周，以多西他赛 75mg/m² 静脉滴注 1 小时。在联合治疗组，255 例患者以 3 周为一个疗程接受多西他赛 100mg/m² 和卡培他滨治疗 1 小时。患者的入组统计特征见表 22。

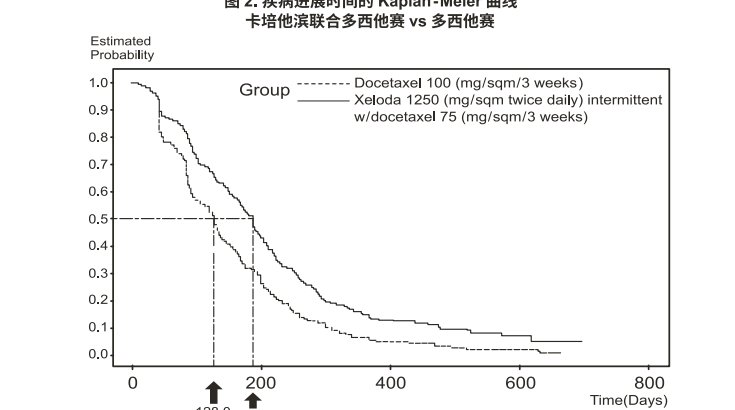
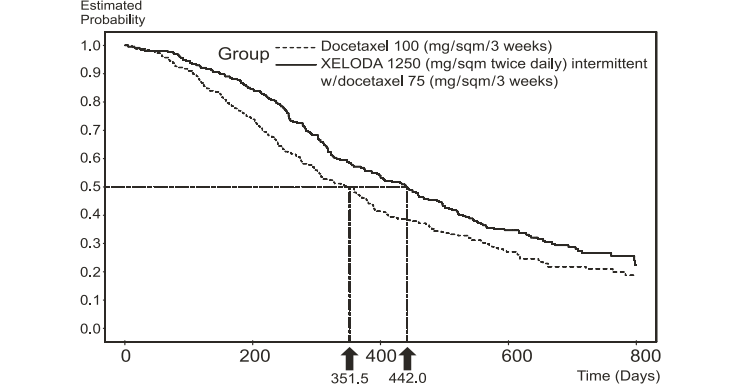
表 22. 卡培他滨和多西他赛联合治疗乳腺癌患者的基线人口统计数据和临床特征				
	卡培他滨 + 多西他赛 (n=255)	多西他赛 (n=256)		
年龄（中位数，岁）	52	51		
Karnofsky PS（中位数）	90	90		
疾病部位				
淋巴结	121 (47%)	125 (49%)		
肝	116 (45%)	122 (48%)		
骨	107 (42%)	119 (46%)		
肺	96 (37%)	99 (39%)		
皮肤	73 (29%)	73 (29%)		
既往治疗方案				
激素类化疗	255 (100%)	256 (100%)		
5-FU	196 (77%)	189 (74%)		
紫杉醇	25 (10%)	22 (9%)		
无药治疗	19 (7%)	19 (7%)		
在激素类药物治疗时进展	66 (26%)	73 (29%)		
4 个疗程化疗类药物治疗后复发确定	41 (16%)	40 (16%)		
对激素类药物治疗完成后 5 年内复发	74 (29%)	74 (29%)		
对激素类药物治疗曾有短期缓解，而在治疗中或最后一疗程治疗 12 个月内疾病进展	51 (20%)	50 (20%)		
以前经过治疗转移性乳腺癌的化疗方案类型				
0	89 (35%)	80 (31%)		
1	123 (48%)	135 (53%)		
3	43 (17%)	39 (15%)		
4	0 (0%)	2 (1%)		

¹ 包括 10 位联合治疗的患者和 18 位使用二线单一治疗的患者
如表 23 以及图 3 所示，卡培他滨联合多西他赛化疗较多西他赛单药化疗显著改善疾病进展时间、总生存期和客观缓解率，并具有统计学意义。

表 23. 卡培他滨/多西他赛联合化疗对比多西他赛单药化疗的疗效				
疗效参数	联合治疗	单药化疗	p 值	风险比
疾病进展时间	196	128	0.0001	0.643
中位天数	165-198	105-136		
95% 置信区间				
总生存期	447	352	0.0126	0.775
95% 置信区间	(375-497)	(296-387)		
缓解率	32%	22%	0.009	NA ²

¹ 所有存活缓解率是试验预先定义的规则时研究者和 IRC 之间的评估协商的结果。

² NA= 不适用


 图 3. 生存期的 Kaplan-Meier 曲线
卡培他滨联合多西他赛 vs 多西他赛


乳腺癌联合治疗
在美国和加拿大的 24 个中心进行的一个开放随机试验对卡培他滨单药化疗的抗肿瘤活性进行了评估。共有 162 例 IV 期乳腺癌患者参加试验。主要终点是客观缓解率，缓解的定义为可测量的肿瘤病灶二维垂直方向直径之和的总和至少 50% 并至少持续 1 个月。给药方案为卡培他滨 1255mg/m²，每日 2 次，治疗 2 周后停药。以 3 周为一个疗程。所有患者（n=162）和具有可测量病灶的患者的基线人口统计特征见表 24。前次定义为治疗期间出现疾病进展（有或无初始缓解），或或或含有恶环类药物辅助化疗后 6 个月内复发。

表 24. 基线人口统计数据和临床特征—单组乳腺癌试验				
	具有可测量病灶的患者 (n=135)	所有的患者 (n=162)		
年龄（中位数，岁）	55	56		
Karnofsky PS	90	90		
疾病部位				
1-2	43 (32%)	60 (37%)		
3-4	63 (46%)	69 (43%)		
5	29 (22%)	34 (21%)		
主要肿瘤位置				
乳腺	101 (77%)	110 (68%)		
淋巴结	30 (22%)	39 (24%)		
骨	4 (3%)	17 (10%)		
以前经过的治疗				
紫杉醇	135 (100%)	162 (100%)		
5-FU	122 (90%)	147 (91%)		
对激素类药物	103 (76%)	124 (77%)		
对激素类药物和一种循环类药物均耐受	55 (41%)	67 (41%)		
对激素类药物和一种循环类药物均耐受	43 (32%)	51 (31%)		

表 25. 双盲随机对照试验的缓解率—对乳腺癌患者（n=43）				
	完全缓解	部分缓解	0	
1-2	43 (32%)	11	0	
3-4	63 (46%)	25.6%	0	
5	29 (22%)	(13.5, 41.2)	154	
缓解时间（天），中位数 ² （范围）			(63 到 233)	

¹ 包括 2 名用二线治疗的患者
² 从第一次缓解的日期开始
对于 43 位双盲随机对照的患者，中位疾病进展时间是 102 天，中位生存时间 255 天。135 位患者可测量的患者人群缓解率为 18.5%（1 例完全缓解，24 例部分缓解），这些患者均无化疗药物（见 25），中位疾病进展时间是 90 天，中位生存期 300 天。

一项对晚期或转移性乳腺癌患者的国际多中心、随机、对照 II 期临床试验，探讨了卡培他滨联合氟尿嘧啶联合治疗晚期或转移性乳腺癌的疗效和安全性。全球共有 42 个研究中心参与，分别来自美国（16 家）、巴西、韩国、墨西哥、俄罗斯、阿根廷、秘鲁、马来西亚、哥伦比亚、危地马拉、巴巴多斯和乌拉圭。入组患者按地区随机分为四个地区：中国、韩国、俄罗斯和中东/南美地区（CS）。各个区域分配到研究组和对照组的患者例数比较均衡（见下表 26）。

表 26 患者基线特征（地区分布）				
	卡培他滨/氟尿嘧啶 (N=160)	5-FU/氟尿嘧啶 (N=156)		
地区				
中国	65 (40.6%)	64 (41.0%)		
韩国	40 (25.0%)	40 (25.6%)		
俄罗斯/南美	18 (11.3%)	17 (10.9%)		
中美/南美	37 (23.1%)	35 (22.4%)		

本试验共入组 316 例患者，160 位患者随机接受卡培他滨（1000mg/m² 每日 2 次，连续治疗 2 周后，停药 1 周）和氟尿嘧啶（80mg/m²，2 小时输注，每 3 周一周期），156 位患者随机接受 5-FU（每天 800mg/m²，第 1 天至第 5 天连续输注，每 3 周 1 次）和氟尿嘧啶（80mg/m² 在第 1 天 2 小时输注，每 3 周 1 次）治疗。研究组和对照组的患者基线特征均良好（表 27）。

表 27. 基线特征总结（ITT 人群）				
	卡培他滨 + 氟尿嘧啶 (XP) (n=160)	5-FU/氟尿嘧啶 (FP) (n=156)		
男/女 (%)	64/36	69/31		
平均年龄，年（范围）	55 (26~74)	55 (33~73)		
中位 Karnofsky 体能评分 (%)（范围）	80 (70~100)	80 (70~100)		
既往辅助/新辅助化疗 (%)	11.3	9.6		
基线转移灶数目大于 2 (%)	70.6	57.7		
转移灶				
肝	147 (91.9)	143 (91.7)		
肺	78 (48.8)	83 (53.2)		
淋巴结	119 (74.4)	104 (66.7)		
骨	158 (98.8)	152 (97.4)		
皮肤	31 (19.4)	39 (25.0)		
淋巴结	146 (92.5)	147 (94.2)		
卵巢	120 (75.0)	116 (74.4)		
软组织	141 (91.3)	139 (88.1)		

本试验的疗效分析结果显示，卡培他滨联合氟尿嘧啶治疗组和转移性乳腺癌的疗效不亚于 5-FU/氟尿嘧，并且具有显著统计学意义。无进展生存时间、生存期、疾病进展时间的风险比也显示了卡培他滨/氟尿嘧对比 5-FU/氟尿嘧能够减少 10%-20% 的疾病进展或死亡风险。具体结果见表 28，图 4 和图 5。

表 28. 卡培他滨/氟尿嘧啶对比 5-FU/氟尿嘧啶对晚期乳腺癌的疗效总结（PP 人群）				
	卡培他滨/氟尿嘧啶 (n=139)	5-FU/氟尿嘧啶 (n=137)		
中位无进展生存时间 (月)	5.6	5.0		
风险比 (95% CI)	0.81 (0.63, 1.04)			
p 值	p<0.001			
中位生存期 (月)	10.5	9.3		
风险比 (95% CI)	0.85 (0.64, 1.13)			
p 值	0.008			
疾病进展时间 (月)	6.5	6.0		
风险比 (95% CI)	0.83 (0.61, 1.12)			
p 值	0.2150			