临床试验结果

研究申办方： 卫材（Eisai）

研究药物： 乐伐替尼（Lenvatinib）或E7080

临床试验短标题： 一项确定与索拉非尼（sorafenib）相比较乐伐替尼是否能够对肝癌患者病情有帮助的临床研究

谢谢！

您参加了这项关于试验药物乐伐替尼（亦称为E7080）的临床研究。在您和所有参与者的协助下，研究者们了解到更多关于乐伐替尼对肝癌患者的治疗情况。

卫材是一家日本制药公司，是本临床试验的申办方。感谢您的帮助。卫材致力于在医疗需求尚未满足的领域持续不断研究以提高人类健康，同时会与您分享您所参与临床试验的试验结果。卫材委托一家独立的非营利性组织临床研究参与信息和研究中心（CISCRP）和一家医疗法规写作组织Synchrogenix协助完成本次临床试验总结。

如果您参与了该项临床试验，并对试验结果有任何疑问，请与相应的试验中心处医生或工作人员沟通。

临床试验现阶段情况如何呢？

该项临床试验开始于2013年3月，并且目前仍在继续。申办方收集和审核了截至2016年11月份的所有试验数据，并且撰写了一份试验结果报告。本文是对上述报告的一篇总结。

该临床试验从来自20个国家的183家试验中心共纳入954名受试者：

比利时	意大利	韩国
加拿大	日本	西班牙
中国	马来西亚	中国台湾
法国	菲律宾	泰国
德国	波兰	英国
中国香港	俄罗斯联邦	美国
以色列	新加坡	

为何需要进行此研究?

研究者们正在为一种常见类型的中晚期肝细胞癌（又称为HCC）寻求一种不同的治疗方法。HCC的标准治疗方法是外科手术，以及一些有助于缩减肿瘤的治疗方法。但是这些治疗方法并非有益于中晚期HCC患者中所有较晚期患者。

该项临床研究的研究者们希望对药物乐伐替尼获得更多了解。乐伐替尼可以阻止有助于肿瘤生长和扩散的新血管的生成。研究者们希望通过与药物索拉非尼相比较进而研究乐伐替尼的治疗效果。索拉非尼已经获得批准用于治疗HCC。

研究者们希望通过这项临床研究主要回答如下问题:

- 服用乐伐替尼的参与者是否与服用索拉非尼的参与者有同等的存活期?
- 在其它方面，乐伐替尼是否与索拉非尼同样有益?
- 与索拉非尼相比，乐伐替尼是否会对参与者的生活质量产生更多影响?
- 乐伐替尼在人体内的行为方式是怎样的?
- 服用乐伐替尼的参与者发生过什么样的不良事件？不良事件指的是医疗问题，可能与试验药物有关，也可能无关。

该项临床试验是什么样的一种试验?

为了回答这些问题，研究者们需要各位男女患友的协助。该临床试验参与者的年龄在20-88岁之间。84.5%的参与者为男性，15.5%的参与者为女性。这些参与者均患有HCC，经手术或者其它治疗无法清除肿瘤，而且均未接受化疗。

该项临床试验属于“开放性标签”试验。所有受试者、试验医生和工作人员以及申办方都知道参与者服用的是哪种药物。从临床试验开始，参与者服用乐伐替尼或者索拉非尼。

通过计算机程序为参与者随机选择要服用的药物。这样帮助确保各患者组为公平选择的结果。同时，研究者们可以尽可能准确地比较每个治疗组的结果。

试验药物服用途径为口服。如下图所示，您可看到试验中治疗是如何进行的。

476名受试者服用乐伐替尼	475名受试者服用索拉非尼
在临床试验开始时，药物剂量为8或12 “mg” 即毫克，如果药物造成医疗问题，剂量可以减少 乐伐替尼的服用剂量取决于参与者的体重	每剂药量为400 mg
您每日服用1次乐伐替尼药片	您每日服用2次索拉非尼药片

试验过程中发生了什么?

如下图所示，您可看到试验是如何完成的。

本临床试验是如何工作的?

在临床试验期间

所有受试者继续服用试验药物直到：

- 受试者癌症恶化
- 参与者出现不可忍受的不良事件
- 受试者退出试验

所有受试者每天服用药物，每个疗程28天。

服用最后一剂药物后

所有受试者

- 在30天内进行1次试验访视
- 每12周查看1次生存状态

试验开始之前，医生为每位患者做全面检查以确保该患者可参与试验。

医生：

- 采取血液和尿液样品
- 扫描每位参与者的肿瘤以确定其癌症进展阶段
- 检查每位参与者的心脏健康状况

在临床试验过程中，参与者被随机分配服用乐伐替尼（每日1次）或索拉非尼（每日2次），服药周期为28天。1位服用乐伐替尼的参与者对应1位服用索拉非尼的参与者。

整个试验过程中，医生：

- 继续检查受试者健康状况并采取血液和尿液样品
- 每4周对受试者进行1次回访，询问其感觉如何，是否有任何不良事件
- 每8周对受试者的肿瘤进行1次扫描，以确定癌症是否有改善亦或恶化

每位受试者可以继续服用试验药物直到：

- 受试者癌症恶化
- 受试者出现不可忍受的不良事件
- 受试者决定退出试验

如果已有肿瘤变大或长出新的肿瘤则视为癌症恶化。

在服用最后一剂药物后，所有受试者

- 在30天内进行1次试验访视
- 每12周医生查看一次

目前为止临床试验结果如何呢？

这是对截至2016年11月份为止的主要临床试验结果的总结。每位参与者的结果可能会有不同，这些结果未包括在本总结中。但是每位参与者的试验结果构成了结果总结的一部分。

研究者们对许多临床试验的结果进行审阅，从而决定哪种治疗效果可能最好和最耐受。其它临床试验可能会提供新的信息或不同的结果。在做任何治疗方面的更改前一定要先向医生咨询建议。

服用乐伐替尼的参与者是否与服用索拉非尼的参与者有同等的存活期?

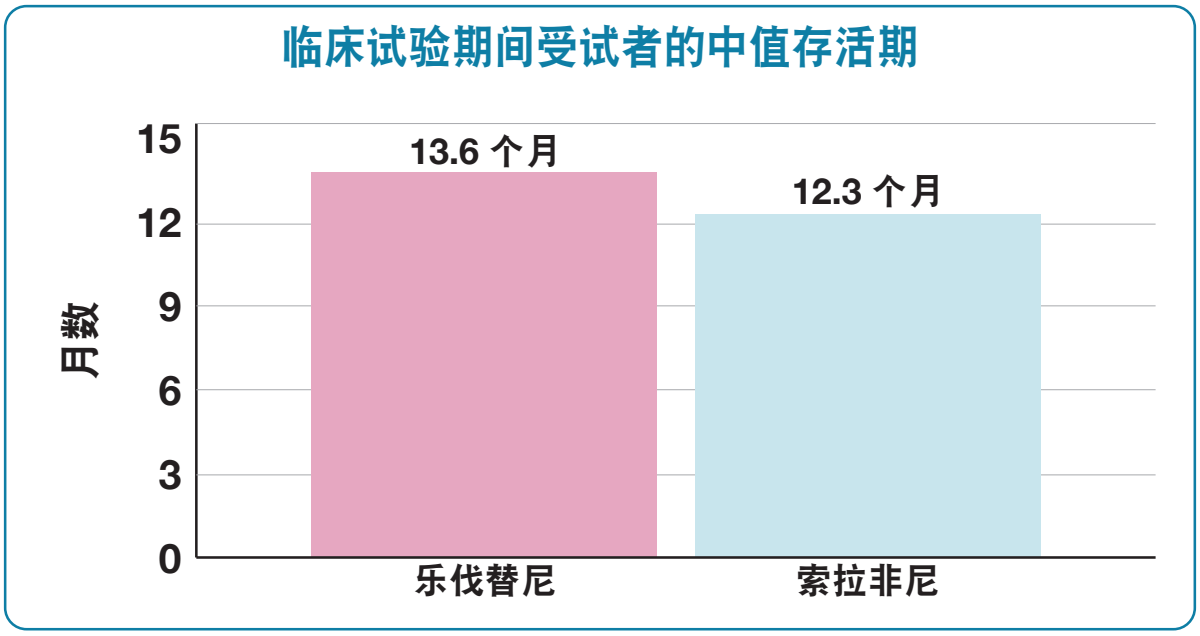
是的。服用乐伐替尼的参与者与服用索拉非尼的参与者有同等的存活期。

研究者们查看的是试验期间参与者的中值存活期。中值存活期是指参与者最短和最长存活期之间的中值。以中值存活期为基准，半数受试者存活时间更长，半数受试者存活时间更短。

研究者们发现：

乐伐替尼	服用乐伐替尼的参与者的中值存活期是大约13.6个月。
索拉非尼	服用索拉非尼的参与者的中值存活期是大约12.3个月。

如下图所示，您可看到在试验过程中参与者的中值存活期。



总体而言，研究者们发现，参与者在试验期间的存活期方面，乐伐替尼不差于索拉非尼。

在其它方面，乐伐替尼是否与索拉非尼同样有益呢？

研究者们还从以下方面对乐伐替尼和索拉非尼进行了比较：

- 在癌症恶化或受试者死亡之前，参与者存活了多长时间
- 受试者癌症开始恶化用了多长时间
- 肿瘤缩小或消失的受试者人数是多少

在癌症恶化或受试者死亡之前，受试者存活了多长时间

试验中有些受试者的癌症未恶化。但是，研究者们发现，与服用索拉非尼的参与者相比，更多服用乐伐替尼的受试者在其癌症恶化之前存活了更长时间。

研究者们发现：

- 服用乐伐替尼的受试者在其癌症恶化或死亡之前的中期存活期是7.4个月。
- 服用索拉非尼的受试者在其癌症恶化或死亡之前的中期存活期是3.7个月。

受试者癌症开始恶化用了多长时间

研究者们还计算了受试者癌症开始恶化所需要的中值时间。与服用索拉非尼的受试者相比，服用乐伐替尼的受试者癌症恶化需要更长时间。

研究者们发现：

- 服用乐伐替尼的受试者癌症恶化所需要的中值时间是8.9个月。
- 服用索拉菲尼的参与者癌症恶化所需要的中值时间是3.7个月。

肿瘤缩小或消失的受试者人数是多少

研究者们还计算了癌症完全消失、肿瘤缩小、未出现新肿瘤的受试者人数。与服用索拉非尼的受试者相比，服用乐伐替尼的受试者实现上述情况的人数更多。

具体统计数字如下：

- 乐伐替尼组中有24.1%的受试者。即478名受试者中有115名。
- 索拉非尼组中有9.2%的受试者。即476名受试者中有44名。

乐伐替尼与索拉非尼是否会对受试者的生活质量产生同样影响?

总体而言，研究者们发现：

- 服用乐伐替尼的受试者与服用索拉非尼的受试者报告的生活质量大致相同。
- 与服用索拉非尼的受试者相比，服用乐伐替尼的受试者的健康状况恶化更慢，尤其是在出现腹泻和营养问题方面。

乐伐替尼在人体内的行为方式是怎样的?

研究者们化验受试者的血液以确定试验药物在血液中的含量。血药浓度有助于研究者们更好地理解试验药物在人体内的行为方式。

研究者们发现了如下几点：

- 乐伐替尼在人体内的行为方式取决于受试者的体重。受试者体重越轻则血液中的乐伐替尼含量越高。
- 血液中的乐伐替尼含量和不良事件发生率在服用8mg或12mg剂量的受试者之间几乎相同，支持体重较轻者从较低剂量8mg开始服用的方案。

受试者发生过什么样的医疗问题?

在临床试验中发生的医疗问题称为“不良事件”。如果不良事件可危及生命、带来长久问题，或者参与者需要住院治疗，则这种不良事件称为“严重不良事件”。

本部分总结了临床试验过程中发生的不良事件。这些问题可能与试验药物有关或者无关。关于该临床试验中发生的医疗问题，请登陆本总结结尾处所列网址以获取更多信息。想知道药物是否造成医疗问题，需要做很多研究。

有多少受试者发生不良事件?

本试验中的多数受试者都发生了不良事件：

- 临床试验中服用两种不同药物的受试者发生不良事件的人数基本相同。
- 临床试验中服用两种不同药物的受试者发生严重不良事件的人数基本相同。
- 与索拉非尼组相比，更多服用乐伐替尼的受试者由于不良事件而停止服用该药物。

如下表所示，您可看到临床试验中有多少受试者发生了不良事件。

本临床试验中的不良事件

	8 mg乐伐替尼（共151名受试者）	12 mg乐伐替尼（共325名受试者）	索拉非尼（共475名受试者）
有多少受试者发生不良事件?	100.0% (151)	98.2% (319)	99.4% (472)
有多少受试者发生严重不良事件?	38.4% (58)	45.2% (147)	30.3% (144)
有多少受试者因为不良事件而停止服用试验药物?	21.9% (33)	18.8% (61)	14.5% (69)

最常见严重不良事件有哪些?

在乐伐替尼组，43.1%的受试者发生严重不良事件。即476名受试者中有205名。在索拉非尼组，30.3%的受试者发生严重不良事件。即475名受试者中有144名。

3%或以上的受试者发生以下严重不良事件。还有其它严重不良事件，但是较少的受试者发生。

本临床试验中的严重不良事件

	8 mg乐伐替尼（共151名受试者）	12 mg乐伐替尼（共325名受试者）	索拉非尼（共475名受试者）
食欲降低	3.3% (5)	1.8% (6)	0.4% (2)
肝脏衰竭	3.3% (5)	2.8% (9)	1.7% (8)
肝脏损伤致脑功能丧失	2.6% (4)	5.2% (17)	0.6% (3)
腹水	0.7% (1)	3.4% (11)	2.3% (11)

在本临床试验中：

- 12.8%的服用乐伐替尼的受试者在临床试验期间因严重不良事件死亡。即476名受试者中有61名。
- 7.6%的服用索拉非尼的受试者在临床试验期间因严重不良事件死亡。即475名受试者中有36名。

多数死亡病例是因为受试者癌症恶化。

最常见不良事件有哪些?

本临床试验中，腹泻和高血压是最常见非严重不良事件。20%或以上受试者发生如下不良事件。还有其它不良事件，但是较少的受试者发生。

本临床试验中最常见的不良事件

	8 mg乐伐替尼（共151名受试者）	12 mg乐伐替尼（共325名受试者）	索拉菲尼（共475名受试者）
高血压	43.0% (65)	41.8% (136)	30.3% (144)
腹泻	35.1% (53)	40.3% (131)	46.3% (220)
食欲降低	33.1% (50)	34.5% (112)	26.7% (127)
体重下降	28.5% (43)	32.0% (104)	22.3% (106)
乏力	27.8% (42)	30.5% (99)	25.1% (119)
蛋白尿	24.5% (37)	24.6% (80)	11.4% (54)
手足综合征（手掌和脚底发红和肿大）	23.2% (35)	28.6% (93)	52.4% (249)
嗓音沙哑	18.5% (28)	26.2% (85)	12.0% (57)
恶心	15.9% (24)	21.2% (69)	14.3% (68)

有多少受试者产生不良反应?

不良反应属于医疗问题，临床试验医生认为也许是因试验药物所致。如果不良反应可危及生命、造成长久问题，或者受试者需要住院治疗，则称为“严重不良反应”。

本临床试验中，多数受试者发生了不良反应:

- 临床试验中服用两种不同药物的受试者发生不良反应的人数基本相同。
- 与索拉非尼组相比，更多服用乐伐替尼的受试者发生严重不良反应。
- 与索拉非尼组相比，更多服用乐伐替尼的受试者由于不良反应而停止服用该药物。

如下表所示，您可看到临床试验中有多少受试者发生了不良反应。

本临床试验中的不良反应

	8 mg乐伐替尼（共151名受试者）	12 mg乐伐替尼（共325名受试者）	索拉非尼（共475名受试者）
有多少受试者产生不良反应?	94.7% (143)	93.5% (304)	95.2% (452)
有多少受试者产生严重不良反应?	13.2% (20)	19.7% (64)	10.1% (48)
有多少受试者因为不良反应而停止服用试验药物?	10.6% (16)	8.0% (26)	7.2% (34)

最常见严重不良反应有哪些?

在乐伐替尼组，17.6%的受试者产生严重不良反应。即476名受试者中有84名。在索拉非尼组，10.1%的受试者发生严重不良反应。即475名受试者中有48名。

本临床试验中，腹泻是最常见严重不良反应。1%或以上的受试者产生如下严重不良反应。还有其它严重不良反应，但是较少的受试者会发生。

本临床试验中的不良反应

	乐伐替尼（共151名受试者）	索拉非尼（共475名受试者）
腹泻	1.5% (7)	0.4% (2)
腹水	1.3% (6)	0.6% (3)
肝脏衰竭	1.1% (5)	0.6% (3)

在本临床试验中：

- 2.3%的服用乐伐替尼的受试者在临床试验期间因严重不良反应死亡。即476名受试者中有11名。
- 0.8%的服用索拉非尼的受试者在临床试验期间因严重不良反应死亡。即475名受试者中有4名。

最常见不良反应有哪些?

本临床试验中，高血压和腹泻是最常见不良反应。20%或以上的受试者产生如下不良反应。还有其它不良反应，但是较少的受试者发生。

本临床试验中最常见的不良反应

	8 mg乐伐替尼（共151名受试者）	12 mg乐伐替尼（共325名受试者）	索拉非尼（共475名受试者）
高血压	40.4% (61)	40.0% (130)	27.6% (131)
腹泻	22.5% (34)	33.5% (109)	41.5% (197)
手足综合征（手掌和脚底发红和肿大）	22.5% (34)	28.3% (92)	52.4% (249)
食欲降低	25.8% (39)	25.5% (83)	21.1% (100)
蛋白尿	23.8% (36)	24.0% (78)	9.3% (44)
乏力	21.9% (33)	24.0% (78)	20.8% (99)
嗓音沙哑	18.5% (28)	23.4% (76)	10.9% (52)

本临床试验为患者和研究者们带来了什么样的帮助?

在本临床试验中，研究者们了解到更多关于乐伐替尼与索拉非尼相比较，对肝癌患者的帮助的有关信息。

研究者们对许多临床试验的结果进行审阅，从而决定哪种治疗效果可能最好和最耐受。本总结只是对该项临床试验的主要结果的总结。其它临床试验可能会提供新的信息或不同的结果。

乐伐替尼的临床试验还在进行中，并且已经筹划更多临床试验。

如何获取关于临床试验的更多信息?

您可以登陆以下网址获取本临床试验更多信息。如果本临床试验的全部报告已完成，您也可在此网址找到：

- www.clinicaltrialsregister.eu - 登陆网站后，点击 **“Home and Search”**，然后在搜索栏输入**2012-002992-33**并点击 **“Search”**。
- www.clinicaltrials.gov - 登陆网站后，在搜索栏输入**NCT01761266**并点击 **“Search”**。

临床试验全标题： 一项比较乐伐替尼（E7080）与索拉非尼在一线治疗不可切除肝细胞癌受试者中的有效性和安全性的多中心、随机化、开放标签、临床III期试验

试验方案编号： E7080-G000-304

卫材是本项临床试验的申办方。总部位于日本东京，分部位于美国新泽西州(New Jersey)的伍迪辅湖(Wooddiff Lake)、英国赫特福德郡(Hertfordshire)的哈特菲尔德(Hatfield)。一般信息咨询，请拨打电话：44-845-676-1400。

谢谢

卫材希望感谢您有兴趣并花时间参与这项临床研究。您的参与为健康医疗领域的研究和进步做出了非常有价值的贡献。

卫材是总部位于日本的全球性的研发型制药公司。公司的使命是“思患者及患者家庭之所思，努力提高健康医疗效益”，我们称之为我们的“人类健康医疗(hhc)”宗旨。在我们的研发基地、生产基地和销售分部的全球化网络中共有雇员1万多人，我们通过不懈努力，为医疗需求远未得到满足的肿瘤学和神经科学等多个医疗领域提供创新产品，以力争实现我们的hcc使命。更多信息，请访问 http://www.eisai.com。

临床研究参与信息和研究中心（CISCRP）是一个非营利性组织，主要工作是教育和告知公众有关临床研究参与方面的信息。CISCRP不参与招募临床试验的参与者，不参与临床试验的实施。

CISCRP
One Liberty Square, Suite 510 • Boston, MA 02109
1-877-MED-HERO • www.ciscrp.org

Synchrogenix是一个全世界范围内的医疗与法规撰写组织，它不参与招募参与者，不参与临床试验的实施。

Synchrogenix总部
2 Righter Parkway, Suite 205 • Wilmington, DE 19803
1-302-892-4800 • www.synchrogenix.com

版本号：1.0 04/2018