

和黄医药在中国启动依吡替尼以胶质母细胞瘤为适应症的 Ib/II 期概念验证临床 床试验

2018年3月6日: 和黄医药今日宣布在中国启动依吡替尼 Ib/II 期概念验证临床试验，目标受试者为表皮生长因子受体（EGFR）基因扩增的胶质母细胞瘤患者。胶质母细胞瘤是脑肿瘤的一种主要类型，EGFR 基因扩增程度较高。作为一种强效高选择性口服 EGFR 抑制剂，依吡替尼可有效地穿透血脑屏障，并已在针对其他适应症的临床试验中展现出了令人鼓舞的疗效。

这项多中心、单臂、开放标签的概念验证研究旨在评估依吡替尼单药治疗的疗效和安全性，入组患者需经组织学确诊为胶质母细胞瘤且 EGFR 基因扩增。研究的主要终点为客观缓解率（ORR）。该研究详情可登陆 clinicaltrials.gov，检索 [NCT03231501](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03231501) 查看。

除了以胶质母细胞瘤为适应症的研究以外，依吡替尼治疗含有 EGFR 激活突变且伴随脑转移的非小细胞肺癌（NSCLC）的临床研究也正在开展。在这些临床研究以及之前的临床前研究中，依吡替尼可有效地穿透血脑屏障并展现出了令人鼓舞的疗效。

关于胶质母细胞瘤和依吡替尼

胶质母细胞瘤是神经胶质瘤中恶性化程度最高的瘤种。神经胶质瘤起源于中枢神经系统（CNS）的神经胶质细胞或其前体细胞。胶质母细胞瘤是最常见的脑和 CNS 恶性肿瘤，约占该类肿瘤的 47%。在世界卫生组织 CNS 肿瘤分类中，胶质母细胞瘤被划分为 IV 级肿瘤¹。据美国脑肿瘤注册中心统计，2017 年美国新发胶质母细胞瘤约为 12,000 例²。2015 年中国新发脑或 CNS 肿瘤约为 101,600 例³。胶质母细胞瘤的标准治疗方案为手术治疗，其次为放射治疗和化疗。患者中位生存期约为 15 个月，5 年生存率为 5.5%^{2,4}。胶质母细胞瘤的治疗方案选择有限，尤其是复发型胶质母细胞瘤，目前缺乏有效的治疗手段。

癌症基因组图谱研究网络的研究结果显示，约有一半胶质母细胞瘤患者检测出 EGFR 基因扩增⁵。因此，EGFR 基因扩增也成为治疗胶质母细胞瘤的一个潜在靶点。然而，已获批上市的第一代 EGFR 抑制剂无法有效地穿透血脑屏障，使得患者陷入缺乏有效靶向治疗的困境⁶。与已上市的第一代 EGFR 抑制剂相比，依吡替尼（HMPL-813）独特的化学结构使其能够有效地穿透血脑屏障，在脑内的药物暴露量更高。

关于依吡替尼治疗伴随脑转移的 NSCLC

2016 年 12 月，和黄医药公布了依吡替尼一线治疗 NSCLC 的 Ib 期临床试验的初步结果。依吡替尼展现出了良好的耐受性和令人鼓舞的疗效：在之前未接受过 EGFR 抑制剂治疗的患者中，ORR（肺和脑）达到了 62%；在之前未接受过 EGFR 抑制剂治疗的患者中，具有可测量脑转移灶、同时 MET 阴性的患者的 ORR 达到 70%（包括已确认和未确认的部分缓解病例）（clinicaltrials.gov 注册号 [NCT02590952](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02590952)）。根据此项 Ib 期临床试验的进一步结果，同时受到未获满足医疗需求的驱动，我们计划于 2018 年在中国启动依吡替尼以 EGFR 突变且伴随脑转移的 NSCLC 为适应症的 III 期关键性研究。

参考文献

- ¹ D. Louis et al, The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007 114(2) 97-109.
- D. Louis et al, The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol Acta Neuropathol* (2016) 131: 803.
- ² Q. Ostrom et al, CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009 – 2013. *Neuro-Oncology* 2016 18 (suppl 5) v1-75.
- ³ W. Chen et al, Cancer statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2016 66: 115–132.
- ⁴ I. Jovčevska et al, Glioma and glioblastoma – how much do we (not) know? *Mol Clin Oncol* 2013 1(6) 935–941.
- ⁵ C.W. Brennan et al, The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 2013 155(2) 462-77.
- ⁶ R. Chen et al, Targeted therapeutics in patients with high-grade gliomas: Past, Present, and Future. *Curr Treat Options Oncol* 2016 17(8) 42.