

AZD6094 治疗乳头状肾细胞癌的全球 II 期临床试验启动

2014 年 5 月 23 日: 和黄中国医药科技有限公司 (简称“和黄医药”) 今日宣布与阿斯利康联合启动 AZD6094 (HMPL-504/沃利替尼) (“AZD6094”)以乳头状肾细胞癌为适应症的全球 II 期临床试验, 评估其药效及安全性。AZD6094 是和黄医药研发的一种强效且高选择性的 c-Met 激酶抑制剂。根据 2011 年双方签订的合作协议, 阿斯利康将向和黄医药支付一笔里程碑付款, 并将负责该药在中国地区以外的开发。

乳头状肾细胞癌约占新发肾癌病例的 10-15%, 而目前尚无药物被批准用于治疗此类癌症的晚期患者。C-Met 信号通路异常激活在乳头状肾细胞癌变中的作用已被广泛证实, 因此对 c-Met 通路的有效抑制有潜力成为此类癌症的一种崭新的治疗方式。

AZD6094 在一系列临床前疾病模型中被证实能够有效抑制肿瘤增长, 尤其是 c-Met 通路异常的肿瘤。I 期剂量递增临床研究于 2012 年和 2013 年分别在澳大利亚和中国启动。AZD6094 在晚期癌症患者中显示出良好的安全性, 耐受性及药代动力学特性, 并在多种肿瘤类型中显示出良好的抗肿瘤活性, 尤其是转移性乳头状肾细胞癌。AZD6094 的 I 期临床试验的结果将在 2014 年 5 月 30 日至 6 月 3 日美国芝加哥举行的美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会上公布。

此次试验是开放的单臂多中心临床 II 期研究, 以评估 AZD6094 对局部晚期或转移性乳头状肾细胞癌患者的药效和安全性。来自美国、加拿大和欧洲的约 20 个研究中心将参与此次研究。试验的主要研究目的是评估 AZD6094 在乳头状肾细胞癌患者中以总缓解率来衡量的抗肿瘤活性。次要研究目的则包括: 评估乳头状肾细胞癌患者的无恶化生存期和缓解持续时间; 评估 AZD6094 在患者治疗中的安全性及药物耐受性; 评估 AZD6094 的药效/药代动力学特性以及多次口服给药后患者稳定状态下的药物代谢情况; 以及通过 c-Met 磷酸化等生物标志物的改变来初步评估 AZD6094 在血液和肿瘤中的活性。此次试验的探索性研究目的是在接受 AZD6094 治疗的患者血液和肿瘤中探究早期诊断标志物以及观察可能发生的抗药性。

哈佛大学医学院附属丹娜法伯癌症研究院医学博士、AZD6094 全球 II 期临床试验指导委员会负责人 Toni Choueiri 表示: “看到在这种罕见的肿瘤中开展临床研究, 着实令人感到振奋。乳头状肾细胞癌是肾癌中尚待解决的一个难题, 靶向 MET 治疗是一种非常可取的治疗策略。”

和黄中国医药科技有限公司的首席执行官贺隽表示: “我们对于 AZD6094 在乳头状肾细胞癌中开展 II 期临床研究感到很振奋。这对药物本身以及和黄医药来说都是一个重要的里程碑。决定在乳头状肾细胞癌中开展研究, 一期临床数据起到了很关键的推动作用, 这同时也证明了药物本身以及和黄医药和阿斯利康的联合开发团队的优秀素质。AZD6094 在其他肿瘤类型中也有很大的潜力, 同时, 我们也非常期待 AZD6094 与其他药物联合开发的可能性。”

阿斯利康副总裁、肿瘤创新药物负责人 Susan Galbraith 表示: “通过这次强强联手合作, 我们加深了对癌症中基因变异的认识。通过研发新药来解决并克服癌症给人类健康带来的困扰, 这是我们为癌症患者提供个性化保健策略的核心部分。”

关于肾细胞癌

肾细胞癌占成人恶性肿瘤约 3%。在美国，每年有 65,000 个新发病例被诊断为肾细胞癌，每年死亡病例为 13,500 例。全球范围内，每年诊断出 270,000 个新发病例，死亡病例达到 116,000 例。男性患肾细胞癌的机率比女性更高，高发年龄为 50-70 岁。

肾细胞癌是由多种具有不同基因和生化特点的肿瘤亚型组成的一种异质性疾病。在肾细胞癌的肿瘤变异型中，透明细胞性肾癌是最常见的，占到肾脏恶性肿瘤的 75-90%。而乳头状肾细胞癌是非透明细胞性肾癌中最常见的种类，占其总数的 10-15%。

关于 c-Met 通道

C-Met（也称为 HGFR）信号通路在哺乳类动物正常生长和发育过程中具有特定作用。研究表明，c-Met 通路在多种癌症中表现异常，而异常的通路激活可导致癌细胞的无序生长，迁移及存活的失常。c-Met 通路的激活有四种表现形式：c-Met 基因扩增，HGF/c-Met 过度表达，突变，以及与其他受体的相互作用。c-Met 基因扩增在胃癌，头颈癌及肠癌中较为普遍；而 c-Met 的过度表达常见于许多实体肿瘤类型中，如肺癌，胃癌，头颈癌，肠癌及食道癌。此外，这其中的许多癌症，例如肺癌，胃癌及食道癌（伴有 EGFR 基因突变）都与亚洲人口关系更为密切。C-Met 酪氨酸激酶结构域的突变已经在遗传性的乳头状肾细胞癌患者中得到明确验证，直接表明 c-MET 参与到人体肿瘤生成。

关于 AZD6094 (HMPL-504/沃利替尼)

AZD6094 是高选择性的 c-Met 激酶抑制剂，在一系列临床前肿瘤动物模型中已证明其可有效地抑制肿瘤生长，尤其是对携带 c-Met 基因扩增或 c-Met 蛋白过度表达等异常的肿瘤具有显著的抑制作用。这些生物标志物将有可以在后期阶段的临床试验中用于筛选临床试验受试者。2011 年 12 月，和黄医药与阿斯利康签署了共同致力于 AZD6094 在全球范围内的开发、注册和销售的合作协议，并于 2012 年 2 月在澳大利亚启动了 I 期临床研究。2013 年 6 月，和黄医药在中国启动了 I 期临床研究。