

AZD6094 治療乳頭狀腎細胞癌的全球 II 期臨床試驗啟動

2014 年 5 月 23 日: 和黃中國醫藥科技有限公司 (簡稱 “和黃醫藥”) 今日宣布與阿斯利康聯合啟動 AZD6094 (HMPL-504/沃利替尼) (“AZD6094”) 以乳頭狀腎細胞癌為適應症的全球 II 期臨床試驗, 評估其藥效及安全性。AZD6094 是和黃醫藥研發的一種強效且高選擇性的 c-Met 激酶抑制劑。根據 2011 年雙方簽訂的合作協議, 阿斯利康將向和黃醫藥支付一筆里程碑付款, 並將負責該藥在中國地區以外的開發。

乳頭狀腎細胞癌約佔新發腎癌病例的 10-15%, 而目前尚無藥物被批准用於治療此類癌症的晚期患者。C-Met 信號通路異常激活在乳頭狀腎細胞癌變中的作用已被廣泛證實, 因此對 c-Met 通路的有效抑制有潛力成為此類癌症的一種嶄新的治療方式。

AZD6094 在一系列臨床前疾病模型中被證實能夠有效抑制腫瘤增長, 尤其是 c-Met 通路異常的腫瘤。I 期劑量遞增臨床研究於 2012 年和 2013 年分別在澳大利亞和中國啟動。AZD6094 在晚期癌症患者中顯示出良好的安全性, 耐受性及藥代動力學特性, 並在多種腫瘤類型中顯示出良好的抗腫瘤活性, 尤其是轉移性乳頭狀腎細胞癌。AZD6094 的 I 期臨床試驗的結果將在 2014 年 5 月 30 日至 6 月 3 日美國芝加哥舉行的美國臨床腫瘤學會 (ASCO) 年會上公佈。

此次試驗是開放的單臂多中心臨床 II 期研究, 以評估 AZD6094 對局部晚期或轉移性乳頭狀腎細胞癌患者的藥效和安全性。來自美國、加拿大和歐洲的約 20 個研究中心將參與此次研究。試驗的主要研究目的是評估 AZD6094 在乳頭狀腎細胞癌患者中以總緩解率來衡量的抗腫瘤活性。次研究目的則包括: 評估乳頭狀腎細胞癌患者的無惡化生存期和緩解持續時間; 評估 AZD6094 在患者治療中的安全性及藥物耐受性; 評估 AZD6094 的藥效/藥代動力學特性以及多次口服給藥後患者穩定狀態下的藥物代謝情況; 以及通過 c-Met 磷酸化等生物標誌物的改變來初步評估 AZD6094 在血液和腫瘤中的活性。此次試驗的探索性研究目的是在接受 AZD6094 治療的患者血液和腫瘤中探究早期診斷標誌物以及觀察可能發生的抗藥性。

哈佛大學醫學院附屬丹娜法伯癌症研究院醫學博士、AZD6094 全球 II 期臨床試驗指導委員會負責人 Toni Choueiri 表示: “看到在這種罕見的腫瘤中開展臨床研究, 著實令人感到振奮。乳頭狀腎細胞癌是腎癌中尚待解決的一個難題, 靶向 MET 治療是一種非常可取的治療策略。”

和黃中國醫藥科技有限公司的首席執行官賀雋表示: “我們對於 AZD6094 在乳頭狀腎細胞癌中開展 II 期臨床研究感到很振奮。這對藥物本身以及和黃醫藥來說都是一個重要的里程碑。決定在乳頭狀腎細胞癌中開展研究, 一期臨床數據起到了很關鍵的推動作用, 這同時也證明了藥物本身以及和黃醫藥和阿斯利康的聯合開發團隊的優秀素質。AZD6094 在其他腫瘤類型中也有很大的潛力, 同時, 我們也非常期待 AZD6094 與其他藥物聯合開發的可能性。”

阿斯利康副總裁、腫瘤創新藥物負責人 Susan Galbraith 表示: “通過這次強強聯手的合作, 我們加深了對癌症中基因變異的認識。通過研發新藥來解決並克服癌症給人類健康帶來的困擾, 這是我們公司為癌症患者提供個性化保健策略的核心部分。”

關於腎細胞癌

腎細胞癌佔成人惡性腫瘤約 3%。在美國，每年有 65,000 個新發病例被診斷為腎細胞癌，每年死亡病例為 13,500 例。全球範圍內，每年診斷出 270,000 個新發病例，死亡病例達到 116,000 例。男性患腎細胞癌的機率比女性更高，高發年齡為 50-70 歲。

腎細胞癌是由多種具有不同基因和生化特點的腫瘤亞型組成的一種異質性疾病。在腎細胞癌的腫瘤變異型中，透明細胞性腎癌是最常見的，占到腎臟惡性腫瘤的 75-90%。而乳頭狀腎細胞癌是非透明細胞性腎癌中最常見的種類，佔其總數的 10-15%。

關於 c-Met 通道

C-Met（也稱為 HGFR）信號通路在哺乳類動物正常生長和發育過程中具有特定作用。研究表明，c-Met 通路在多種癌症中表現異常，而異常的通路激活可導致癌細胞的無序生長，遷移及存活的失常。c-Met 通路的激活有四種表現形式：c-Met 基因擴增，HGF/c-Met 過度表達，突變，以及與其他受體的相互作用。c-Met 基因擴增在胃癌，頭頸癌及腸癌中較為普遍；而 c-Met 的過度表達常見於許多實體腫瘤類型中，如肺癌，胃癌，頭頸癌，腸癌及食道癌。此外，這其中的許多癌症，例如肺癌，胃癌及食道癌（伴有 EGFR 基因突變）都與亞洲人口關係更為密切。C-Met 酪氨酸激酶結構域的突變已經在遺傳性的乳頭狀腎細胞癌患者中得到明確驗證，直接表明 c-MET 參與到人體腫瘤生成。

關於 AZD6094 (HMPL-504/沃利替尼)

AZD6094 是高選擇性的 c-Met 激酶抑制劑，在一系列臨床前腫瘤動物模型中已證明其可有效地抑制腫瘤生長，尤其是對攜帶 c-Met 基因擴增或 c-Met 蛋白過度表達等異常的腫瘤具有顯著的抑制作用。這些生物標誌物將有可以在後期階段的臨床試驗中用於篩選臨床試驗受試者。2011 年 12 月，和黃醫藥與阿斯利康簽署了共同致力於 AZD6094 在全球範圍內的開發、註冊和銷售的合作協議，並於 2012 年 2 月在澳大利亞啟動了 I 期臨床研究。2013 年 6 月，和黃醫藥在中國啟動了 I 期臨床研究。