

和黄医药启动索凡替尼以神经内分泌瘤为适应症的 III 期临床研究

2015 年 12 月 18 日：和黄医药今日宣布正式启动索凡替尼（HMPL-012）以非胰腺神经内分泌瘤为适应症的中国 III 期临床研究（SANET-ep）。此次研究的受试者均为非胰腺神经内分泌瘤患者，包括原发于淋巴，肺及胃肠道的神经内分泌瘤。此次研究的准备工作及试验基地遴选于今年年中开始，2015 年 12 月 17 日首位受试者接受给药治疗。

索凡替尼以非胰腺神经内分泌肿瘤为适应症的 III 期临床研究被命名为 SANET-ep，为随机双盲安慰剂对照的多中心临床试验。目标受试者为疾病已进展、局部晚期或出现远处转移的低级或中级神经内分泌瘤患者，目前尚缺乏有效的治疗手段。受试者将以 2:1 的比例随机接受每天口服一次 300mg 的索凡替尼或安慰剂，28 天为一个治疗周期。此次研究的主要终点为无进展生存期，次要终点包括客观缓解率、疾病控制率、响应时间、缓解持续时间、总生存期、安全性及耐受性。该研究将在中国 20 多家研究中心入组大约 270 名受试者，研究结果有望于 2018 年公布。

此外，索凡替尼的第二个 III 期临床试验“SANET-p”以胰腺神经内分泌瘤为适应症，将于近期在中国展开。该研究采用与“SANET-ep”相似的治疗方案及主要和次要终点，总计将入组约 195 名受试者。和黄医药计划于 2015 年底启动该项研究，研究结果有望于 2017 年公布。

索凡替尼是针对血管细胞内皮生长因子受体（VEGFR）和成纤维细胞生长因子受体（FGFR）双靶点的口服酪氨酸激酶抑制剂，能有效地抑制肿瘤血管生成。2014 年，和黄医药完成了索凡替尼的中国 I 期临床研究；详细结果在 2015 年 11 月举办的 AACR-NCI-EORTC 国际分子靶点和癌症疗法会议上进行了公布，详情亦可参见 <http://www.chi-med.com/sulfatinib-ph1-eortc-2015/>。

临床 I 期研究数据显示，相比于其他以神经内分泌瘤为适应症的靶向药物，索凡替尼的客观缓解率是目前最高。在 18 位可评估的受试者中，索凡替尼的客观缓解率高达 44%，而两个已获批的以胰腺神经内分泌瘤为适应症的靶向药物——舒尼替尼和依维莫司，客观缓解率仅不足 10%。

2014 年 10 月，和黄医药在中国的神经内分泌瘤患者中启动了一项多中心、单臂、开放标签的 Ib/II 期临床研究，旨在进一步评估索凡替尼的疗效、安全性、耐受性及药代动力学特性。该研究计划招募约 80 位受试者，现招募工作已接近尾声。

此外，在美国晚期实体瘤患者中进行的 I 期临床研究已于 2015 年 11 月入组了首位受试者，该研究的推荐起始剂量的选择参考了中国临床 I 期和 Ib/II 期研究情况。

除了上述四项神经内分泌瘤方面的临床研究，和黄医药计划于 2015 年末在中国启动索凡替尼的 Ib 期临床研究以评估其治疗甲状腺髓样癌及分化型甲状腺癌的安全性、疗效及药代动力学特性。

关于神经内分泌瘤

神经内分泌瘤是起源于神经内分泌细胞的肿瘤，可以发生在体内很多部位，但最常见的是消化道及呼吸道的神经内分泌瘤。神经内分泌瘤因肿瘤小，患者症状各异，导致诊断难度大。因此，每年神经内分泌肿瘤的病例数据也很难准确预测。2014年，美国大约有19,000例神经内分泌肿瘤新发病例，患者总数约为141,000例。

根据肿瘤细胞的起源神经内分泌瘤可进一步区分，其中胰腺神经内分泌瘤约占神经内分泌肿瘤总数的10%不到，非胰腺神经内分泌瘤则涵盖了所有其他非胰腺神经内分泌瘤，包括起源于肺、淋巴和胃肠道的神经内分泌瘤。目前，神经内分泌瘤患者的治疗选择有限，舒尼替尼和依维莫司是仅有的两种已获批的治疗胰腺神经内分泌瘤的靶向药物，而非胰腺神经内分泌瘤患者则缺乏药物治疗手段。

关于肿瘤中的血管细胞内皮生长因子受体（VEGFR）和成纤维生长因子受体（FGFR）

癌症进入到晚期，肿瘤会分泌大量的蛋白配体血管细胞内皮生长因子（VEGF），以促进肿瘤组织周围过度的脉管系统的生成（血管生成），为肿瘤细胞的生长提供更多的血流，氧气和营养。抗肿瘤血管生成药物已在多个肿瘤类型中证实了作用效果。VEGF和其它配体可与VEGF受体结合，并在肿瘤的血管生成中起到一定的作用。因此，对VEGF/VEGFR相关通路的抑制可阻断新生血管发展，切断肿瘤迅速生长所需的营养和氧气供给。

成纤维细胞生长因子（FGF）也在肿瘤血管生成中发挥着重要的作用。FGF/FGFR信号通路的异常活跃能够促进肿瘤增长、存活、迁移以及入侵，从而推动疾病进展。有研究显示抗VEGR药物治疗能够促进FGFR通路的活跃，导致对抗VEGR药物的抗药性。因此同时靶向VEGFR和FGFR信号通路将成为提高临床疗效的一种有效策略。