

和黃醫藥啟動索凡替尼以神經內分泌瘤為適應症的 III 期臨床研究

2015 年 12 月 18 日：和黃醫藥今日宣布正式啟動索凡替尼 (HMPL-012) 以非胰腺神經內分泌瘤為適應症的中國 III 期臨床研究 (SANET-ep)。此次研究的受試者均為非胰腺神經內分泌瘤患者，包括原發於淋巴，肺及胃腸道的神經內分泌瘤。此次研究的準備工作及試驗基地遴選於今年年中開始，2015 年 12 月 17 日首位受試者接受給藥治療。

索凡替尼以非胰腺神經內分泌腫瘤為適應症的中國 III 期臨床研究被命名為 SANET-ep，為隨機雙盲安慰劑對照的多中心臨床試驗。目標受試者為疾病已進展、局部晚期或出現遠處轉移的低級或中級神經內分泌瘤患者，目前尚缺乏有效的治療手段。受試者將以 2:1 的比例隨機接受每天口服一次 300mg 的索凡替尼或安慰劑，28 天為一個治療週期。此次研究的主要終點為無進展生存期，次要終點包括客觀緩解率、疾病控制率、響應時間、緩解持續時間、總生存期、安全性及耐受性。該研究將在中國 20 多家研究中心入組大約 270 名受試者，研究結果有望於 2018 年公佈。

此外，索凡替尼的第二個 III 期臨床試驗“SANET-p”以胰腺神經內分泌瘤為適應症，將於近期在中國展開。該研究採用與“SANET-ep”相似的治療方案及主要和次要終點，總計將入組約 195 名受試者。和黃醫藥計劃於 2015 年底啟動該項研究，研究結果有望於 2017 年公佈。

索凡替尼是針對血管細胞內皮生長因子受體 (VEGFR) 和成纖維細胞生長因子受體 (FGFR) 雙靶點的口服酪氨酸激酶抑制劑，能有效地抑制腫瘤血管生成。2014 年，和黃醫藥完成了索凡替尼的中國 I 期臨床研究；詳細結果在 2015 年 11 月舉辦的 AACR-NCI-EORTC 國際分子靶點和癌症療法會議上進行了公佈，詳情亦可參見 <http://www.chi-med.com/sulfatinib-ph1-eortc-2015/>。

臨床 I 期研究數據顯示，相比於其他以神經內分泌瘤為適應症的靶向藥物，索凡替尼的客觀緩解率為目前最高。在 18 位可評估的受試者中，索凡替尼的客觀緩解率高達 44%，而兩個已獲批的以胰腺神經內分泌瘤為適應症的靶向藥物—舒尼替尼和依維莫司，客觀緩解率僅不足 10%。

2014 年 10 月，和黃醫藥在中國的神經內分泌瘤患者中啟動了一項多中心、單臂、開放標籤的 Ib /II 期臨床研究，旨在進一步評估索凡替尼的療效、安全性、耐受性及藥代動力學特性。該研究計劃招募約 80 位受試者，現招募工作已接近尾聲。

此外，在美國晚期實體瘤患者中進行的 I 期臨床研究已於 2015 年 11 月入組了首位受試者，該研究的推薦起始劑量的選擇參考了中國臨床 I 期和 Ib /II 期研究情況。

除了上述四項神經內分泌瘤方面的臨床研究，和黃醫藥計劃於 2015 年末在中國啟動索凡替尼的 Ib 期臨床研究以評估其治療甲狀腺髓樣癌及分化型甲狀腺癌的安全性、療效及藥代動力學特性。

關於神經內分泌瘤

神經內分泌瘤是起源於神經內分泌細胞的腫瘤，可以發生在體內很多部位，但最常見的是消化道及呼吸道的神經內分泌瘤。神經內分泌瘤因腫瘤小，患者症狀各異，導致診斷難度大。因此，每年神經內分泌腫瘤的病例數據也很難準確預測。2014 年，美國大約有 19,000 例神經內分泌腫瘤新發病例，患者總數約為 141,000 例。

根據腫瘤細胞的起源神經內分泌瘤可進一步區分，其中胰腺神經內分泌瘤約佔神經內分泌腫瘤總數的 10%不到，非胰腺神經內分泌瘤則涵蓋了所有其他非胰腺神經內分泌瘤，包括起源於肺、淋巴和胃腸道的神經內分泌瘤。目前，神經內分泌瘤患者的治療選擇有限，舒尼替尼和依維莫司是僅有的兩種已獲批的治療胰腺神經內分泌瘤的靶向藥物，而非胰腺神經內分泌腫瘤患者則缺乏藥物治療手段。

關於腫瘤中的血管細胞內皮生長因子受體 (VEGFR) 和成纖維生長因子受體 (FGFR)

癌症進入到晚期，腫瘤會分泌大量的蛋白配體血管細胞內皮生長因子 (VEGF)，以促進腫瘤組織周圍過度的脈管系統的生成 (血管生成)，為腫瘤細胞的生長提供更多的血流，氧氣和營養。抗腫瘤血管生成藥物已在多個腫瘤類型中證實了作用效果。VEGF 和其它配體可與 VEGF 受體結合，並在腫瘤的血管生成中起到一定的作用。因此，對 VEGF/VEGFR 相關通路的抑制可阻斷新生血管發展，切斷腫瘤迅速生長所需的營養和氧氣供給。

成纖維細胞生長因子 (FGF) 也在腫瘤血管生成中發揮著重要的作用。FGF/FGFR 信號通路的異常活躍能夠促進腫瘤增長、存活、遷移以及入侵，從而推動疾病進展。有研究顯示抗 VEGFR 藥物治療能夠促進 FGFR 通路的活躍，導致對抗 VEGFR 藥物的抗藥性。因此同時靶向 VEGFR 和 FGFR 信號通路將成為提高臨床療效的一種有效策略。