

## 和黃醫藥在澳洲啟動 HMPL-523 以血液腫瘤為適應症的 I 期臨床試驗

**2016 年 1 月 15 日：**和黃醫藥今日宣佈在澳洲啟動 HMPL-523 以惡性血液腫瘤為適應症的 I 期臨床試驗。HMPL-523 是針對 B 細胞受體信號通路中的酪氨酸激酶 Syk 的新型高選擇性小分子抑制劑。此次研究的準備工作及試驗基地遴選於 2015 年末啟動，2016 年 1 月 13 日首位受試者接受給藥治療。2015 年 10 月，HMPL-523 在健康志願受試者中進行的 I 期臨床試驗獲得了成功，為本次試驗的啟動奠定了基礎。

此次新啟動的 HMPL-523 以惡性血液腫瘤為適應症的 I 期臨床試驗是一項開放標籤的劑量遞增研究，口服 HMPL-523 作為單一療法，目標受試者為病情惡化或者復發的惡性血液腫瘤患者，他們已無法耐受標準療法或缺乏有效的療法。該研究計劃將分為兩個階段：劑量遞增和劑量擴張階段。研究的主要目的為評估 HMPL-523 的安全性及耐受性，進一步確定該藥在此類患者群體中的最大耐受劑量以及 II 期臨床試驗的推薦劑量。其他評估指標包括 HMPL-523 的藥代動力學及藥物代謝特性，以及在劑量擴張階段初步評估該藥在某種亞型患者群體中的抗腫瘤活性。

2015 年在健康志願受試者中成功完成的臨床研究已初步確立了 HMPL-523 的安全特性。和黃醫藥希望此次以惡性血液腫瘤為適應症的 I 期臨床研究能夠為“通過抑制 Syk 實現調控 B 細胞信號通路從而為患者帶來臨床療效”這一概念提供臨床驗證。

### B 細胞信號通路

B 細胞是免疫系統的重要組成部分，在多種免疫系統疾病中起到至關重要的作用，如類風濕性關節炎、系統性紅斑狼瘡及過敏等自身免疫疾病，也包括淋巴瘤和白血病在內的血液腫瘤（即 B 細胞惡性腫瘤）。B 細胞受體信號通路的靶向療法，包括單克隆抗體類及小分子藥物，在治療類風濕關節炎和 B 細胞惡性腫瘤中顯現出了良好的臨床療效，為科研和市場的成功奠定了基礎。

酪氨酸激酶 Syk 是介導 B 細胞信號通路的重要蛋白質分子。

### 血液腫瘤

血液腫瘤可分為血癌（影響血液及骨髓），淋巴瘤（影響淋巴系統）及骨髓瘤（影響骨髓）。根據諮詢公司 Frost & Sullivan 分析顯示，2014 年全球新增血液腫瘤病例約為 954,000 例，預計到 2020 年這一數字將增至 110 萬。血液腫瘤治療的全球市場預計將從 2014 年的 192 億美元增長至 2020 年的 257 億美元。血液腫瘤的療法根據不同的病例情況採用不同的方法，但主要有化療，放射，靶向療法和/或乾細胞移植以及最近的免疫療法和基因療法。

### 關於血液腫瘤方面的小分子 B 細胞信號通路抑制劑

各大製藥公司因小分子 B 細胞受體信號療法的優勢而爭相進行研發，並在包括淋巴瘤和白血病在內的 B 細胞惡性腫瘤方面已有成功的案例，如作用於 B 細胞信號通路中 Syk 的下游激酶靶點 BTK 及 PI3Kδ 的小分子抑制劑。

2013 年及 2014 年, , Ibrutinib (BTK/艾伯維) 和 idelalisib (PI3K $\delta$ /吉利德) 雙雙獲得了美國食品藥品監督管理局在血液腫瘤方面突破性療法的認定並獲得加速審批。

在血液腫瘤的早期臨床研究中, 藥物脫靶毒性限制更少, 數種小分子 Syk 抑制劑表現出發展潛力。Fostamatinib, entospletinib (吉利德) 以及 TAK-659 (武田) 以單藥或聯合用藥方式, 都對非霍奇金淋巴瘤的多種亞型顯現出療效, 表明 Syk 是此類疾病的相關靶點。

#### **關於 HMPL-523 在健康志願受試者中的 I 期臨床試驗**

HMPL-523 是一種靶向酪氨酸激酶 Syk 的小分子口服抑制劑。和黃醫藥在澳洲完成了 HMPL-523 的 I 期臨床試驗, 該研究採用劑量遞增來評估該藥在健康志願受試者中的安全性, 耐受性和藥代動力學特性。HMPL-523 總共完成了 14 組劑量隊列研究, 單劑劑量遞增至單劑 800mg, 多次劑量遞增到多劑 400mg。HMPL-523 在該試驗中顯現出良好的耐受性, 並未出現實質性的脫靶效應。且 HMPL-523 在研究中呈現出了線性的藥代動力學特性及對 B 細胞活性顯示出劑量依賴式的抑制作用。