

和黄医药启动索凡替尼以甲状腺癌为适应症的 II 期临床研究

2016 年 3 月 2 日：和黄医药今日宣布正式启动索凡替尼（HMPL-012）以局部晚期或放射性碘难治性转移分化的甲状腺癌（DTC）或甲状腺髓样癌（MTC）为适应症在中国开展的一项开放式 II 期临床研究，旨在评估该药的疗效及安全性。2016 年 3 月 1 日首位受试者接受给药治疗。

此次研究计划招募约 50 位局部晚期/放射性碘难治性转移分化的甲状腺癌或甲状腺髓样癌患者，每一种肿瘤类型分别招募约 25 位受试者。研究的主要目的为评价索凡替尼的客观缓解率（ORR），次要和探索性目的为评价该药的安全性及耐受性、其他疗效参数、药代动力学特性及肿瘤生物标志物。该研究将分为两个阶段进行：第一阶段，每一种肿瘤类型将各入组 15 位受试者；第二阶段，将在对第一阶段受试者进行疗效评估后，每一种肿瘤类型再入组 10 位受试者。该研究的详细信息可登录网站 clinicaltrials.gov，检索 [NCT02614495](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02614495) 进行查阅。

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。索凡替尼的 VEGFR/FGFR1 抑制特性在治疗二线甲状腺癌方面具有巨大的潜力，尤其是当前国内此患者群体尚无安全有效的治疗方法可选择。

除了以甲状腺癌为适应症的临床试验，和黄医药正在进行或筹备启动以神经内分泌瘤（NETs）为适应症的四项临床研究。

甲状腺癌

甲状腺癌是最常见的恶性内分泌肿瘤。过去数十年间全球发病率持续大幅增长。根据美国国家癌症研究所的数据表明，过去十年间，美国甲状腺癌的发病率平均每年增长 5%。此外，据著名肿瘤学杂志《Cancer Research》上发表的一篇文章预计，到 2030 年，甲状腺癌将成为全球第四大常见被诊断的癌症。在中国，根据中国国家癌症登记中心数据显示，甲状腺癌是目前发生率增长最为迅速的肿瘤类型，占 2015 年登记报告的所有新发癌症病例的约 2%。

这一增长在女性患者中尤其突出。中国国家癌症登记中心数据显示，2015 年，中国女性甲状腺癌新发病例为 67,900 例，而男性仅为 22,200 例。此外，甲状腺癌已成为中国 30 岁以下女性群体中最常见肿瘤类型。而另据美国国家癌症研究所数据表明，美国女性的甲状腺癌发病率是男性的 3 倍。

索凡替尼以神经内分泌瘤为适应症的临床研究进展概览

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。2015 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 144,000 例。

2014 年，和黄医药完成了索凡替尼的中国 I 期临床研究；详细结果已于 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 期的研究数据表明索凡替尼在治疗神经内分泌瘤患者的过程中显现出良好的客观缓解率。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%。有关索凡替尼的中国 I 期临床研究的详细信息可登录网站 clinicaltrials.gov，检索 [NCT02133157](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02133157) 进行查阅。

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、开放式的 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。2015 年 12 月，该研究完成了总计 81 位受试者的招募工作。研究结果预计将于 2016 年内公布。有关此临床研究的详细信息可登录网站 clinicaltrials.gov，检索 [NCT02267967](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02267967) 进行查阅。

2015 年 12 月，和黄医药启动了索凡替尼以非胰腺神经内分泌肿瘤为适应症的中国 III 期临床研究（SANET-ep）。该研究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，目前此类患者尚无有效的治疗手段。关于此临床研究的详细信息可登录网站 clinicaltrials.gov，检索 [NCT02588170](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02588170) 进行查阅。

2016 年第一季度，和黄医药计划启动索凡替尼以胰腺神经内分泌肿瘤为适应症的第二项 III 期临床研究（SANET-p）。该研究采用与 SANET-ep 相似的治疗方案，并设置相似的主要及次要试验终点，共计划招募 195 位受试者。关于此临床研究的详细信息可登录网站 clinicaltrials.gov，检索 [NCT02589821](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02589821) 进行查阅。

2015 年 11 月，和黄医药在美国针对高加索人种的患者启动了一项 I 期临床研究。该研究的目的之一是探索高加索人种患者在 II 期临床研究中可适用的剂量，据此和黄医药将有望在 2016 年下半年在美国的广谱神经内分泌瘤患者中启动 II 期临床研究。有关索凡替尼的美国 I 期临床研究的详细信息可登录网站 clinicaltrials.gov，检索 [NCT02549937](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02549937) 进行查阅。

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大量的脉管系统的生成（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 和其它配体可与血管细胞内皮生长因子受体（VEGFR）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 VEGF 药物治疗能够促进 FGFR 通路的异常活跃，从而导致了 VEGF 药物的抗药性。因此有理由相信同时靶向 VEGFR 和 FGFR 信号通路将成为提高临床疗效的一种有效策略。