

和黃醫藥啟動索凡替尼以甲狀腺癌為適應症的 II 期臨床研究

2016 年 3 月 2 日：和黃醫藥今日宣布正式啟動索凡替尼 (HMPL-012) 以局部晚期或放射性碘難治性轉移分化的甲狀腺癌 (DTC) 或甲狀腺髓樣癌 (MTC) 為適應症在中國開展的一項開放式 II 期臨床研究，旨在評估該藥的療效及安全性。2016 年 3 月 1 日首位受試者接受給藥治療。

此次研究計劃招募約 50 位局部晚期/放射性碘難治性轉移分化的甲狀腺癌或甲狀腺髓樣癌患者，每一種腫瘤類型分別招募約 25 位受試者。研究的主要目的為評價索凡替尼的客觀緩解率 (ORR)，次要和探索性目的為評價該藥的安全性及耐受性、其他療效參數、藥代動力學特性及腫瘤生物標誌物。該研究將分為兩個階段進行：第一階段，每一種腫瘤類型將各入組 15 位受試者；第二階段，將在對第一階段受試者進行療效評估後，每一種腫瘤類型再入組 10 位受試者。該研究的詳細信息可登錄網站 clinicaltrials.gov，檢索 [NCT02614495](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02614495) 進行查閱。

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。索凡替尼的 VEGFR/FGFR1 抑制特性在治療二線甲狀腺癌方面具有巨大的潛力，尤其是當前國內此患者群體尚無安全有效的治療方法可選擇。

除了以甲狀腺癌為適應症的臨床試驗，和黃醫藥正在進行或籌備啟動以神經內分泌瘤 (NETs) 為適應症的四項臨床研究。

甲狀腺癌

甲狀腺癌是最常見的惡性內分泌腫瘤。過去數十年間全球發病率持續大幅增長。根據美國國家癌症研究所的數據表明，過去十年間，美國甲狀腺癌的發病率平均每年增長 5%。此外，據著名腫瘤學雜誌《Cancer Research》上發表的一篇文章預計，到 2030 年，甲狀腺癌將成為全球第四大常見被診斷的癌症。在中國，根據中國國家癌症登記中心數據顯示，甲狀腺癌是目前發生率增長最為迅速的腫瘤類型，佔 2015 年登記報告的所有新發癌症病例的約 2%。

這一增長在女性患者中尤其突出。中國國家癌症登記中心數據顯示，2015 年，中國女性甲狀腺癌新發病例為 67,900 例，而男性僅為 22,200 例。此外，甲狀腺癌已成為中國 30 歲以下女性群體中最常見腫瘤類型。而另據美國國家癌症研究所數據表明，美國女性的甲狀腺癌發病率是男性的 3 倍。

索凡替尼以神經內分泌瘤為適應症的臨床研究進展概覽

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。2015 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 144,000 例。

2014 年，和黃醫藥完成了索凡替尼的中國 I 期臨床研究；詳細結果已於 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 期的研究數據表明索凡替尼在治療神經內分泌瘤患者的過程中顯現出良好的客觀緩解率。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%。有關索凡替尼的中國 I 期臨床研究的詳細信息可登錄網站 clinicaltrials.gov，檢索 [NCT02133157](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02133157) 進行查閱。

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、開放式的 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。2015 年 12 月，該研究完成了總計 81 位受試者的招募工作。研究結果預計將於 2016 年內公佈。有關此臨床研究的詳細信息可登錄網站 clinicaltrials.gov，檢索 [NCT02267967](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02267967) 進行查閱。

2015 年 12 月，和黃醫藥啟動了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 (SANET-ep)。該研究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，目前此類患者尚無有效的治療手段。關於此臨床研究的詳細信息可登錄網站 clinicaltrials.gov，檢索 [NCT02588170](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02588170) 進行查閱。

2016 年第一季度，和黃醫藥計劃啟動索凡替尼以胰腺神經內分泌腫瘤為適應症的第二項 III 期臨床研究 (SANET-p)。該研究採用與 SANET-ep 相似的治療方案，並設置相似的主要及次要試驗終點，共計劃招募 195 位受試者。關於此臨床研究的詳細信息可登錄網站 clinicaltrials.gov，檢索 [NCT02589821](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02589821) 進行查閱。

2015 年 11 月，和黃醫藥在美國針對高加索人種的患者啟動了一項 I 期臨床研究。該研究的目的之一是探索高加索人種患者在 II 期臨床研究中可適用的劑量，據此和黃醫藥將有望在 2016 年下半年在美國的廣譜神經內分泌瘤患者中啟動 II 期臨床研究。有關索凡替尼的美國 I 期臨床研究的詳細信息可登錄網站 clinicaltrials.gov，檢索 [NCT02549937](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02549937) 進行查閱。

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大量的脈管系統的生成 (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 和其它配體可與血管細胞內皮生長因子受體 (VEGFR) 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 VEGF 藥物治療能夠促進 FGFR 通路的異常活躍，從而導致了 VEGF 藥物的抗藥性。因此有理由相信同時靶向 VEGFR 和 FGFR 信號通路將成為提高臨床療效的一種有效策略。