

和黃醫藥啟動沃利替尼以 EGFR 突變非小細胞肺癌為適應症的全球 II 期臨床試驗

擴展的非小細胞肺癌 II 期臨床試驗啟動，阿斯利康向和黃醫藥支付 1000 萬美元里程碑金

此研究的開展是基於沃利替尼早先與 Tagrisso 或 Iressa 聯合用藥治療 c-Met 擴增非小細胞肺癌的初始小型 II 期臨床試驗獲得的良好數據

2016 年 6 月 20 日：和黃醫藥今日宣佈在目前正進行的選擇性 c-Met 抑制劑沃利替尼 (AZD6094) 治療非小細胞肺癌 II 期臨床試驗 TATTON (NCT02143466) 的基礎上，啟動針對 EGFR 突變病人的擴展 II 期臨床試驗。沃利替尼有潛力能夠滿足針對 c-Met 相關亞組的非小細胞肺癌未被滿足的醫療需求，預計涉及全世界每年新增病例約 170 萬。

此試驗是一項單臂全球 II 期臨床試驗，沃利替尼將與 Tagrisso (奧希替尼/AZD9291) 聯合用藥治療 EGFR 酪氨酸激酶抑制劑 (TKI) 耐藥的晚期非小細胞肺癌患者。此項擴展研究的啟動是基於沃利替尼在與 Tagrisso 聯合用藥的 TATTON 研究中已獲得的鼓舞人心的早期數據。

根據 2011 年 12 月阿斯利康與和黃醫藥所簽訂的協議條款，阿斯利康此次向和黃醫藥支付 1000 萬美元里程碑金用於啟動擴展 II 期臨床試驗。目前，合作雙方正在開展沃利替尼單藥療法，或同時與 Tagrisso / Iressa (吉非替尼) 聯合用藥以非小細胞肺癌為適應症的 II 期臨床試驗。阿斯利康繼續投資和負責沃利替尼以非小細胞肺癌為適應症的全球研發項目。

阿斯利康腫瘤創新藥物部負責人，資深副總裁 Susan Galbraith 表示：“沃利替尼是一種高選擇性的 c-Met 抑制劑，目前正在多種腫瘤類型中開展研究，包括 c-Met / HGF 信號通路異常的肺癌。沃利替尼與我們的 EGFR 酪氨酸激酶抑制劑聯合用藥所獲得的試驗數據讓我們為之振奮，並將致力於繼續推進各項研究，爭取早日為肺癌患者帶來更多有效的治療方案選擇。”

和黃中國醫藥科技有限公司的首席執行官賀雋表示：“據估計，每年美國、歐盟及日本因 MET 異常非小細胞肺癌發病的人數約為 4-5 萬人，所採用的治療方式各異。我們認為沃利替尼具有非常高的選擇性，能夠有效覆蓋 c-Met 靶點，並且與其他腫瘤藥物聯合用藥時安全及耐受性能良好，沃利替尼無論是作為單一用藥治療一線非小細胞肺癌，或是與阿斯利康的 Tagrisso 或 Iressa 聯合用藥治療二三線非小細胞肺癌，都將能夠有效的抑制因基因突變而誘導的癌細胞增殖這一關鍵因素，為這些“難治的”非小細胞肺癌患者帶來福音。基於此次試驗的最終數據，我們希望能在 2017 年推進開展 III 期臨床試驗。”

非小細胞肺癌研發項目概要

沃利替尼在各種類型的 MET 異常非小細胞肺癌中持續開展研究，包括：

- 沃利替尼+ Tagrisso 或 Iressa 聯合用藥治療 EGFR 突變非小細胞肺癌的 II 期臨床擴展研究
- 沃利替尼+ Tagrisso 聯合用藥治療三線非小細胞肺癌（受試者為接受針對 T790M 突變治療後疾病進展的患者）的 II 期臨床研究
- 沃利替尼單藥治療非小細胞肺癌的 II 期臨床研究

沃利替尼正在多種 MET 異常實體瘤，包括非小細胞肺癌、腎癌、胃癌及結直腸癌開展臨床研究。關於沃利替尼目前在多類患者群體中進行的所有臨床試驗的詳細信息，請點擊[此處](#)。

關於非小細胞肺癌及用酪氨酸激酶抑制劑治療 MET 異常和 EGFR 突變的非小細胞肺癌

據 Frost & Sullivan 數據顯示，每年全球新增非小細胞肺癌病例約為 170 萬例。肺癌是死亡率最高的惡性腫瘤，約佔全部癌症死亡人數的三分之一，超過乳腺癌、前列腺癌和結直腸癌死亡人數的總和。酪氨酸激酶抑制劑是一種被廣泛使用的癌症療法，它能夠阻斷癌細胞的信號通路從而抑制腫瘤的生長。

一線非小細胞肺癌中約 4-5% 伴有 MET 異常，包括約 3-4% MET14 外顯子突變和約 1-2% c-Met 基因過度表達，一般對沃利替尼這類的選擇性 c-Met 抑制劑療法有響應。目前還沒有針對非小細胞肺癌的選擇性 c-Met 酪氨酸激酶抑制劑獲批上市。

另外，EGFR 突變非小細胞肺癌佔歐洲非小細胞肺癌患者總數的 10-15%，在亞洲為 30-40%，現已上市的 EGFR-TKIs 對 EGFR 突變非小細胞肺癌療效顯著。但是，腫瘤對此療法易產生耐藥而導致疾病進展，中位無進展生存期大約為 9 個月。非小細胞肺癌患者在接受已獲批的 EGFR-TKIs 如 Iressa，Tarceva 或 Gilotrif 的治療後產生耐藥而進展成為二線患者，其中約半數是由 T790M 突變導致的，約五分之一是由 c-Met 基因擴增導致的。

隨著接受針對 EGFR T790M 突變陽性的臨床試驗中 TKIs 受試者人數的增加，以及 Tagrisso 目前在美國，歐盟，日本及韓國獲批上市，新的耐藥機制正逐漸顯現，雖然數據仍然有限，但當受試者對 Tagrisso 產生耐藥（中位無進展生存期為 9 個月）時，c-Met 基因擴增是一條重要的耐藥變化路徑。

沃利替尼，獨特的高選擇性 c-Met 抑制劑

沃利替尼是一種高選擇性口服 c-Met（也被稱作間充質上皮轉移因子）受體酪氨酸激酶抑制劑，研究發現這種酪氨酸激酶在多種實體瘤中表現異常。沃利替尼作為一種強效的高選擇性口服抑制劑，旨在克服第一代 c-Met 抑制劑在臨床上表現出的問題，包括腎毒性。

Tagrisso，針對 EGFR 和 T790M 突變的選擇性抑制劑

阿斯利康的新藥 Tagrisso（奧希替尼）每日一次 80mg 片劑，是第一個針對成人局部晚期或轉移性的 EGFR T790M 突變陽性非小細胞肺癌的藥物。非臨床體外研究顯示奧希替尼對一系列臨床相關 EGFRm 和 T790M 突變的非小細胞肺癌細胞株的突變 EGFR 磷酸化具有很強的藥效和抑制作用，但是對野生型 EGFR 作用相對很小。

以經過 EGFR-TKI 治療後疾病進展的局部晚期或轉移性 EGFR T790M 陽性的非小細胞肺癌患者為受試者，AURA3 臨床 III 期驗證性研究正在將 Tagrisso 與含鉑雙重化療方案進行比較。Tagrisso 同時也在接受輔助治療或轉移性的一線患者中進行研究，包括伴隨/未伴隨腦轉移，患軟腦膜疾病以及聯合其他藥物進行治療。

Iressa , EGFR 突變抑制劑

阿斯利康研發的Iressa（吉非替尼）是一種治療晚期或轉移性EGFR突變陽性非小細胞肺癌的靶向單藥。Iressa 通過抑制 EGFR 中的酪氨酸激酶阻斷腫瘤細胞增長和擴散的信號傳達。EGFR 突變約佔高加索人非小細胞肺癌患者人群的 10-15%，佔亞洲非小細胞肺癌患者人群的 30-40%。Iressa 已在全球 91 個國家獲批上市。