

## 和黄医药在 2017 年 AACR 年会上公布呋喹替尼和索凡替尼的临床前数据

**2017 年 4 月 7 日：**和黄医药在 2017 年 4 月 1 日至 5 日于美国华盛顿举行的美国癌症研究协会(AACR)年会上公布了呋喹替尼和索凡替尼的临床前数据。呋喹替尼和索凡替尼目前都在以多种癌症为适应症的 III 期临床试验中进行评估。

呋喹替尼是一种高选择性口服血管细胞内皮生长因子受体 (VEGFR) 抑制剂，耐受性良好，可与其他癌症疗法联合使用。和黄医药将于 2017 年中完成向中国国家食品药品监督管理总局递交呋喹替尼的新药上市申请。呋喹替尼目前由和黄医药和美国礼来在中国范围内合作开发。

索凡替尼是一种新型口服抗血管生成免疫激酶抑制剂，能够有效地抑制与 VEGFR, FGFR 与 CSF-1R 靶点相关的酪氨酸激酶活性，这三种酪氨酸激酶受体参与了肿瘤新生血管的生成以及免疫逃逸。索凡替尼现有两项治疗神经内分泌瘤的 III 期临床研究正在中国展开。

公布内容如下：

**Title:** 在临床前肿瘤模型中评估高选择性口服 VEGFR 抑制剂呋喹  
**标题:** 替尼与其他靶向疗法或免疫检查点抑制剂联合使用的疗效  
**作者:** 任永欣等  
**摘要:** #2089  
**目录:** 生长因子和激素受体作为治疗靶点  
**时间:** 2017 年 4 月 3 日，星期一，下午一点（美国东部时间）

**标题:** 一种靶向 VEGFR, FGFR1 和 CSF-1R 激酶的新型血管免疫  
 激酶抑制剂-索凡替尼的临床前评估  
**作者:** 周京红等  
**摘要:** #4187  
**目录:** 靶向蛋白激酶和 DNA 修复  
**时间:** 2017 年 4 月 4 日，星期二，下午一点（美国东部时间）

更多关于 AACR 的信息可参见 [aacr.org](http://aacr.org)。

## 摘要

### 在临床前肿瘤模型中评估高选择性口服 VEGFR 抑制剂呋喹替尼与其他靶向疗法或免疫检查点抑制剂联合使用的疗效

作者：任永欣, 孙巧玲, 龙静雯, 范士明, 汤仁想, 张炜, 葛雪蕾, 唐建兴, 王林芳, 石东霞, 陈宏博, 程敏, 青卫国, 苏慰国

靶向肿瘤血管生成, 肿瘤驱动基因改变和肿瘤免疫逃逸的各种疗法在提高总生存期 (“OS”) 方面取得了巨大进步。但如果靶向肿瘤发生的单一机制, 疗效可能受限且耐药性往往会快速产生。因此, 根据肿瘤特征探索各疗法之间的合理组合是具有研究价值的方向。呋喹替尼是一种高选择性口服 VEGFR 抑制剂, 目前正在分别以非小细胞肺癌和结直肠癌为适应症的 III 期临床试验。我们在这里报告了在临床前动物肿瘤模型中呋喹替尼联合其他肿瘤疗法靶向肿瘤驱动基因的改变 (如 “表皮生长因子受体” (“EGFR”) 和间充质生长因子受体 (“c-MET”) 或伴有免疫检查点) 的抗肿瘤疗效。

在伴有 EGFR 激活 (例如激活突变、基因扩增或蛋白质过度表达) 的非小细胞肺癌异种移植模型中, 发现呋喹替尼联合一种 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼或西利替尼 (HMPL-309) 的疗法比这两种药物的独立单一疗法更有效。例如, 在携带 EGFR 外显子 19 缺失的 PC-9 皮下肿瘤模型中, 单独使用 2mg / kg 的呋喹替尼和 5mg / kg 的吉非替尼治疗产生的肿瘤生长抑制率 (“TGI”) 为 58% 和 63%, 而联合用药的 TGI 为 100%, 并且在联合用药治疗的 16 只小鼠中有 11 只观察到肿瘤消退。

在衍生自肺癌或肾细胞癌的具有 c-MET 活化 (扩增或过表达) 的多种移植动物模型中, 呋喹替尼联合 c-MET 抑制剂沃利替尼 (AZD6094, HMPL-504) 治疗的方法也显著提高了肿瘤生长抑制率。药效研究结束时, 用免疫组织化学和免疫印迹法分析了肿瘤组织中的 CD31 和 EGFR, c-MET, 蛋白激酶 B (AKT) 和细胞外信号调节激酶 (ERK) 的磷酸化情况。结果表明, 联合疗法中增强的抗肿瘤作用可归因于对肿瘤细胞的信号通道 (EGFR 或 c-MET) 传导的阻断和肿瘤微环境中对 VEGFR 抑制的协同作用。

由血管内皮生长因子 (“VEGF”) 诱导的免疫抑制检查点的上调是肿瘤细胞逃避免疫监视的重要机制之一。在同基因鼠类肿瘤模型中, 与单独使用呋喹替尼或单独使用抗程序性死亡配体 1 (“PD-L1”) 抗体相比, 联合使用呋喹替尼和抗 PD-L1 抗体显示出更佳的抗肿瘤效果。探究联合用药作用机制的研究正在进行中。

以上所述与呋喹替尼联合用药的疗法均耐受良好。在这些模型中所观察到的药效结果显示对肿瘤血管生成和肿瘤细胞信号传导或免疫逃逸的同时阻断有望成为提高疗效的一种重要途径。

### 一种新型的靶向 VEGFR, FGFR1 和 CSF-1R 激酶的血管免疫激酶抑制剂—索凡替尼的临床前评估

作者：周京红, 倪俊, 程敏, 杨娜, 梁军清, 葛亮, 张炜, 唐建兴, 孙巧玲, 李富, 胡佳, 石东霞, 陈宏博, 龙静雯, 孙军恩, 尹芳, 葛雪蕾, 贾红, 周峰, 任永欣, 青卫国, 苏慰国

VEGFR 和 FGFR 信号通路均可介导肿瘤血管生成。CSF-1R 对巨噬细胞的功能起到关键作用。最近, VEGFR, FGFR 在调节 T 细胞, 肿瘤相关巨噬细胞 (“TAM”) 和骨髓来源的抑制细胞的过程中加剧了肿瘤免疫逃逸的作用已得到验证。因此, 通过同时靶向 VEGFR, FGFR 和 CSF-1R 激酶来阻断肿瘤血管生成和肿瘤免疫逃逸有望成为抗癌治疗的一种崭新途径。

这项报告是索凡替尼 (HMPL-012) 的临床前研究, 该化合物是一种针对 VEGFR, FGFR1 和 CSF-1R 的高选择性小分子酪氨酸激酶抑制剂。索凡替尼可抑制 VEGFR1,2 和 3, FGFR1 和 CSF-1R 激酶 (IC<sub>50s</sub> 值范围为 1~24nM) 并且高效阻断 HEK293<sup>KDR</sup> 细胞中 VEGF 诱导的 VEGFR2 磷酸化和 RAW264.7 细胞中集落刺激因子-1 (CSF-1R) 诱导的磷酸化 (IC<sub>50</sub> 值分别为 2 和 79 nM)。

索凡替尼也减缓 VEGF 或 FGF 诱导的 HUVEC 细胞增殖 (IC<sub>50</sub> < 50 nM)。在动物研究中, 单剂量口服的索凡替尼以暴露量依赖的方式抑制裸鼠肺组织中 VEGF 诱导的 VEGFR2 磷酸化。此外, 给药后 24 小时血浆中 FGF23 水平升高表明 FGFR 信号传导得到了有效抑制。

索凡替尼在多种人体异种移植模型中表现出高效的肿瘤生长抑制作用, 并能显著降低 CD31 表达, 表明其通过 VEGFR 和 FGFR 信号传导对肿瘤血管生成具有强烈的抑制作用。在同基因鼠结肠癌模型 CT-26 中, 索凡替尼单次用药就显示出中度抑制肿瘤生长的作用。通过流式细胞技术和免疫组织化学分析, 显示 CD8 + T 细胞的增多和肿瘤组织中肿瘤相关巨噬细胞 (CD163 + 或 F4 / 80 + CD11b + CD45 +) 和 CSF-1R + 肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 的明显降低, 表明索凡替尼对 CSF-1R 通路具有强烈抑制作用。

有趣的是, 索凡替尼与 PD-L1 抗体的组合获得了更强的抗肿瘤效果。这些结果表明索凡替尼具有很强的调节血管生成和肿瘤免疫作用。

综上所述, 索凡替尼是一种新型口服血管免疫激酶抑制剂, 能够有效地抑制与 VEGFR, FGFR 与 CSF-1R 靶点相关的酪氨酸激酶活性, 从而同时阻断肿瘤新生血管的生成以及免疫逃逸。索凡替尼的这一特性使其有可能与各种癌症的检查点抑制剂组合进行探索研究。索凡替尼现有多项临床试验正在进行中, 包括两项以神经内分泌瘤为适应症的 III 期临床试验。

## 关于呋喹替尼

呋喹替尼是一种新型的高选择性小分子候选药物, 临床研究证实: 通过一日一次的口服剂量即可有效的抑制血管内皮生长因子受体 (VEGFR), 且脱靶毒性低于其他靶向疗法。癌症进入到晚期, 肿瘤会分泌大量的蛋白配体-血管内皮生长因子(VEGF), 以促进肿瘤组织周围过度的脉管系统的生成(血管生成), 为肿瘤细胞的生长提供更多的血流, 氧气和营养。VEGF 和其受体 VEGFR 在肿瘤的血管生成中起到了至关重要的作用, 因此, 对 VEGF/VEGFR 相关通路的抑制就成为了阻断新生血管形成, 防止肿瘤增长和侵入的一种重要的治疗策略。

根据此前的合作协议, 呋喹替尼由和黄医药和美国礼来在中国范围内合作开发。2017 年 3 月初, 合作的双方共同宣布呋喹替尼以结直肠癌为适应症的 III 期临床试验 “FRESCO” 的研究结果, 参与该研究的 416 名受试者为至少经过 2 轮化疗 / 治疗 (包括奥沙利铂和氟尿嘧啶类药物及伊立替康) 失败的转移性结直肠癌患者。

“FRESCO” 研究的意向治疗人群 (ITT) 接受了呋喹替尼联合最佳支持治疗(BSC)对比安慰剂联合最佳支持治疗, 结果显示总生存期(OS)获得了具有临床和统计学意义的显著提高, 成功达到了这一主要终点。此外, 该试验也成功达到了无进展生存期(PFS)这一关键的次要终点, 且研究过程中未出现新的或超出预期的不良安全事件。和黄医药将于近期完成向国家食品药品监督管理局递交呋喹替尼的新药上市申请。详细的研究结果现正在进一步分析之中, 并有望公布于 2017 年年中举行的学术大会上。

此外, 呋喹替尼以非小细胞肺癌为适应症的 III 期临床试验被命名为 “FALUCA”, 目前正在中国展开研究, 另有一项 II 期临床试验以呋喹替尼联合易瑞沙 (吉非替尼) 治疗一线晚期或转移性非小细胞肺癌也正在进行中。与紫

杉醇联合用药治疗胃癌的中国 III 期临床研究，在美国的数项新研究，以及与其他肿瘤药物联合用药的多项探索性研究也正在计划中，将于今后逐渐展开。

## **关于索凡替尼**

索凡替尼是一种新型口服血管免疫激酶抑制剂，能够有效地抑制与 VEGFR, FGFR 与 CSF-1R 靶点相关的酪氨酸激酶活性，这三种酪氨酸激酶受体参与了肿瘤新生血管的生成以及免疫逃逸。通过抑制 VEGFR 信号通路能够阻断肿瘤组织周围过度的脉管系统的生成（血管生成），从而切断了肿瘤快速增长所需营养及氧气的供给。抗 VEGFR 疗法可能会加剧 FGFR 信号通路的异常激活，从而导致因肿瘤增长而产生的疾病进展，肿瘤周围的血管生成以及髓系衍生抑制细胞的形成。抑制 CSF-1R 信号通路可阻断肿瘤相关巨噬细胞的活化，从而调控巨噬细胞参与抑制针对肿瘤的免疫应答。

索凡替尼现有六项临床试验正在美国和中国展开，包括以神经内分泌瘤（SANET-p, SANET-ep 及 SANET-1）为适应症的两项 III 期临床研究和一项 II 期临床研究，以甲状腺癌为适应症的一项 II 期临床研究及以胆管癌为适应症的一项 II 期临床研究。