

## 和黃醫藥在 2017 年 AACR 年會上公佈呋喹替尼和索凡替尼的臨床前數據

**2017 年 4 月 7 日：**和黃醫藥在 2017 年 4 月 1 日至 5 日於美國華盛頓舉行的美國癌症研究協會(AACR) 年會上公佈了呋喹替尼和索凡替尼的臨床前數據。呋喹替尼和索凡替尼目前都在以多種癌症為適應症的 III 期臨床試驗中進行評估。

呋喹替尼是一種高選擇性口服血管細胞內皮生長因子受體 (VEGFR) 抑制劑，耐受性良好，可與其他癌症療法聯合使用。和黃醫藥將於 2017 年中完成向中國國家食品藥品監督管理總局遞交呋喹替尼的新藥上市申請。呋喹替尼目前由和黃醫藥和美國禮來在中國範圍內合作開發。

索凡替尼是一種新型口服抗血管生成免疫激酶抑制劑，能夠有效地抑制與 VEGFR, FGFR 與 CSF-1R 靶點相關的酪氨酸激酶活性，這三種酪氨酸激酶受體參與了腫瘤新生血管的生成以及免疫逃逸。索凡替尼現有兩項治療神經內分泌瘤的 III 期臨床研究正在中國展開。

公佈內容如下：

**Title:** 在臨床前腫瘤模型中評估高選擇性口服 VEGFR 抑制劑呋喹  
**標題:** 替尼與其他靶向療法或免疫檢查點抑制劑聯合使用的療效  
**作者:** 任永欣等  
**摘要:** #2089  
**目錄:** 生長因子和激素受體作為治療靶點  
**時間:** 2017 年 4 月 3 日，星期一，下午一點（美國東部時間）

**標題:** 一種靶向 VEGFR, FGFR1 和 CSF-1R 激酶的新型血管免疫  
激酶抑制劑- 索凡替尼的臨床前評估  
**作者:** 周京紅等  
**摘要:** #4187  
**目錄:** 靶向蛋白激酶和 DNA 修復  
**時間:** 2017 年 4 月 4 日，星期二，下午一點（美國東部時間）

更多關於 AACR 的信息可參見 [aacr.org](http://aacr.org)。

### 摘要

**在臨床前腫瘤模型中評估高選擇性口服 VEGFR 抑制劑呋喹替尼與其他靶向療法或免疫檢查點抑制劑聯合使用的療效**

作者：任永欣, 孫巧玲, 龍靜雯, 范士明, 湯仁想, 張煒, 葛雪蕾, 唐建興, 王林芳, 石東霞, 陳宏博, 程敏, 青衛國, 蘇慰國

靶向腫瘤血管生成，腫瘤驅動基因改變和腫瘤免疫逃逸的各種療法在提高總生存期（“OS”）方面取得了巨大進步。但如果靶向腫瘤發生的單一機制，療效可能受限且耐藥性往往會快速產生。因此，根據腫瘤特徵探索各療法之間的合理組合是具有研究價值的方向。呋喹替尼是一種高選擇性口服 VEGFR 抑製劑，目前正在進行分別以非小細胞肺癌和結直腸癌為適應症的 III 期臨床試驗。我們在這裡報告了在臨床前動物腫瘤模型中呋喹替尼聯合其他腫瘤療法靶向腫瘤驅動基因的改變（如“表皮生長因子受體”（“EGFR”）和間充質生長因子受體（“c-MET”）或伴有免疫檢查點）的抗腫瘤療效。

在伴有 EGFR 激活（例如激活突變、基因擴增或蛋白質過度表達）的非小細胞肺癌異種移植模型中，發現呋喹替尼聯合一種 EGFR 酪氨酸激酶抑製劑如吉非替尼或西利替尼（HMPL-309）的療法比這兩種藥物的獨立單一療法更有效。例如，在攜帶 EGFR 外顯子 19 缺失的 PC-9 皮下腫瘤模型中，單獨使用 2mg / kg 的呋喹替尼和 5mg / kg 的吉非替尼治療產生的腫瘤生長抑制率（“TGI”）為 58% 和 63%，而聯合用藥的 TGI 為 100%，並且在使用聯合用藥治療的 16 隻小鼠中有 11 只觀察到腫瘤消退。

在衍生自肺癌或腎細胞癌的具有 c-MET 活化（擴增或過表達）的多種移植動物模型中，呋喹替尼聯合 c-MET 抑製劑沃利替尼（AZD6094，HMPL-504）治療的方法也顯著提高了腫瘤生長抑制率。藥效研究結束時，用免疫組織化學和免疫印跡法分析了腫瘤組織中的 CD31 和 EGFR，c-MET，蛋白激酶 B（AKT）和細胞外信號調節激酶（ERK）的磷酸化情況。結果表明，聯合療法中增強的抗腫瘤作用可歸因於對腫瘤細胞的信號通道（EGFR 或 c-MET）傳導的阻斷和腫瘤微環境中對 VEGFR 抑制的協同作用。

由血管內皮生長因子（“VEGF”）誘導的免疫抑制檢查點的上調是腫瘤細胞逃避免疫監視的重要機制之一。在同基因鼠類腫瘤模型中，與單獨使用呋喹替尼或單獨使用抗程序性死亡配體 1（“PD-L1”）抗體相比，聯合使用呋喹替尼和抗 PD-L1 抗體顯示出更佳的抗腫瘤效果。探究聯合用藥作用機制的研究正在進行中。

以上所述與呋喹替尼聯合用藥的療法均耐受良好。在這些模型中所觀察到的藥效結果顯示對腫瘤血管生成和腫瘤細胞信號傳導或免疫逃逸的同時阻斷有望成為提高療效的一種重要途徑。

### **一種新型的靶向 VEGFR，FGFR1 和 CSF-1R 激酶的血管免疫激酶抑製劑— 索凡替尼的臨床前評估**

作者：周京紅,倪俊,程敏,楊娜,梁軍清,葛亮,張煒,唐建興,孫巧玲,李富,胡佳,石東霞,陳宏博,龍靜雯,孫軍恩,尹芳,葛雪蕾,賈紅,周峰,任永欣,青衛國,蘇慰國

VEGFR 和 FGFR 信號通路均可介導腫瘤血管生成。CSF-1R 對巨噬細胞的功能起到關鍵作用。最近，VEGFR，FGFR 在調節 T 細胞，腫瘤相關巨噬細胞（“TAM”）和骨髓來源的抑制細胞的過程中加劇了腫瘤免疫逃逸的作用已得到驗證。因此，通過同時靶向 VEGFR，FGFR 和 CSF-1R 激酶來阻斷腫瘤血管生成和腫瘤免疫逃逸有望成為抗癌治療的一種嶄新途徑。

這項報告是索凡替尼（HMPL-012）的臨床前研究，該化合物是一種針對 VEGFR，FGFR1 和 CSF-1R 的高選擇性小分子酪氨酸激酶抑製劑。索凡替尼可抑制 VEGFR1,2 和 3，FGFR1 和 CSF-1R 激酶（IC<sub>50</sub> 值範圍為 1~24nM）並且高效阻斷 HEK293<sup>KDR</sup> 細胞中 VEGF 誘導的 VEGFR2 磷酸化和 RAW264.7 細胞中集落刺激因子-1（CSF-1R）誘導的磷酸化（IC<sub>50</sub> 值分別為 2 和 79 nM）。

索凡替尼也減緩 VEGF 或 FGF 誘導的 HUVEC 細胞增殖 ( $IC_{50} < 50 \text{ nM}$ )。在動物研究中，單劑量口服的索凡替尼以暴露量依賴的方式抑制裸鼠肺組織中 VEGF 誘導的 VEGFR2 磷酸化。此外，給藥後 24 小時血漿中 FGF23 水平升高表明 FGFR 信號傳導得到了有效抑制。

索凡替尼在多種人體異種移植模型中表現出高效的腫瘤生長抑制作用，並能顯著降低 CD31 表達，表明其通過 VEGFR 和 FGFR 信號傳導對腫瘤血管生成具有強烈的抑制作用。在同基因鼠結腸癌模型 CT-26 中，索凡替尼單次用藥就顯示出中度抑制腫瘤生長的作用。通過流式細胞技術和免疫組織化學分析，顯示 CD8 + T 細胞的增多和腫瘤組織中腫瘤相關巨噬細胞 (CD163 + 或 F4 / 80 + CD11b + CD45 +) 和 CSF -1R + 腫瘤相關巨噬細胞 (TAMs) 的明顯降低，表明索凡替尼對 CSF-1R 通路具有強烈抑制作用。

有趣的是，索凡替尼與 PD-L1 抗體的組合獲得了更強的抗腫瘤效果。這些結果表明索凡替尼具有很強的調節血管生成和腫瘤免疫作用。

綜上所述，索凡替尼是一種新型口服血管免疫激酶抑制劑，能夠有效地抑制與 VEGFR, FGFR 與 CSF-1R 靶點相關的酪氨酸激酶活性，從而同時阻斷腫瘤新生血管的生成以及免疫逃逸。索凡替尼的這一特性使其有可能與各種癌症的檢查點抑制劑組合進行探索研究。索凡替尼現有多項臨床試驗正在進行中，包括兩項以神經內分泌瘤為適應症的 III 期臨床試驗。

## 關於呋喹替尼

呋喹替尼是一種新型的高選擇性小分子候選藥物，臨床研究證實：通過一日一次的口服劑量即可有效的抑制血管內皮生長因子受體 (VEGFR)，且脫靶毒性低於其他靶向療法。癌症進入到晚期，腫瘤會分泌大量的蛋白配體-血管內皮生長因子(VEGF)，以促進腫瘤組織周圍過度的脈管系統的生成(血管生成)，為腫瘤細胞的生長提供更多的血流，氧氣和營養。VEGF 和其受體 VEGFR 在腫瘤的血管生成中起到了至關重要的作用，因此，對 VEGF/VEGFR 相關通路的抑制就成為了阻斷新生血管形成，防止腫瘤增長和侵入的一種重要的治療策略。

根據此前的合作協議，呋喹替尼由和黃醫藥和美國禮來在中國範圍內合作開發。2017 年 3 月初，合作的雙方共同宣布呋喹替尼以結直腸癌為適應症的 III 期臨床試驗“FRESCO”的研究結果，參與該研究的 416 名受試者為至少經過 2 輪化療 / 治療（包括奧沙利鉑和氟尿嘧啶類藥物及伊立替康）失敗的轉移性結直腸癌患者。

“FRESCO”研究的意向治療人群 (ITT) 接受了呋喹替尼聯合最佳支持治療(BSC) 對比安慰劑聯合最佳支持治療，結果顯示總生存期(OS) 獲得了具有臨床和統計學意義的顯著提高，成功達到了這一主要終點。此外，該試驗也成功達到了無進展生存期(PFS) 這一關鍵的次要終點，且研究過程中未出現新的或超出預期的不良安全事件。和黃醫藥將於近期完成向國家食品藥品監督管理總局遞交呋喹替尼的新藥上市申請。詳細的研究結果現正在進一步分析之中，並有望公佈於 2017 年年中舉行的學術大會上。

此外，呋喹替尼以非小細胞肺癌為適應症的 III 期臨床試驗被命名為“FALUCA”，目前正在中國展開研究，另有一項 II 期臨床試驗以呋喹替尼聯合易瑞沙 (吉非替尼) 治療一線晚期或轉移性非小細胞肺癌也正在進行中。與紫杉醇聯合用藥治療胃癌的中國 III 期臨床研究，在美國的數項新研究，以及與其他腫瘤藥物聯合用藥的多項探索性研究也正在計劃中，將於今後逐漸展開。

## 關於索凡替尼

索凡替尼是一種新型口服血管免疫激酶抑制劑，能夠有效地抑制與 VEGFR, FGFR 與 CSF-1R 靶點相關的酪氨酸激酶活性，這三種酪氨酸激酶受體參與了腫瘤新生血管的生成以及免疫逃逸。通過抑制 VEGFR 信號通路能夠阻斷腫瘤組織周圍過度的脈管系統的生成（血管生成），從而切斷了腫瘤快速增長所需營養及氧氣的供給。抗 VEGFR 療法可能會加劇 FGFR 信號通路的異常激活，從而導致因腫瘤增長而產生的疾病進展，腫瘤周圍的血管生成以及髓系衍生抑制細胞的形成。抑制 CSF-1R 信號通路可阻斷腫瘤相關巨噬細胞的活化，從而調控巨噬細胞參與抑制針對腫瘤的免疫應答。

索凡替尼現有六項臨床試驗正在美國和中國展開，包括以神經內分泌瘤（SANET-p, SANET-ep 及 SANET-1）為適應症的兩項 III 期臨床研究和一項 II 期臨床研究，以甲狀腺癌為適應症的一項 II 期臨床研究及以膽管癌為適應症的一項 II 期臨床研究。