

核准日期：2020年12月29日
修改日期：2021年04月08日
2021年06月02日
2021年06月04日
2021年06月16日

## 索凡替尼胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

十分常见	血胆红素升高 <sup>11</sup> 、白蛋白降低 <sup>12</sup> 、血甘油三酯升高 <sup>13</sup> 、血促甲状腺激素升高、血尿酸升高 <sup>14</sup> 、血小板计数降低 <sup>15</sup> 、心电图T波或ST-T段异常 <sup>16</sup> 、尿中带血 <sup>17</sup> 、血钾降低 <sup>18</sup> 、中性粒细胞计数降低 <sup>19</sup> 、血肌酐升高
常见	血钠降低 <sup>20</sup> 、血红蛋白升高、血尿素升高 <sup>21</sup> 、血糖降低 <sup>22</sup>

备注：

本说明书在确定不良反应的发生率时采用的是报告的所有不良事件（无论相关性）的发生率。

- 蛋白尿包括蛋白尿、尿蛋白检出、尿蛋白阳性、微量白蛋白尿、白蛋白尿、尿蛋白、尿蛋白定量；
- 高血压包括高血压、血压升高；
- 出血包括血尿症、齿龈出血、鼻衄、便血、胃肠出血、咯血、上消化道出血、阴道出血、大脑出血、挫伤、皮下出血、痔疮出血、喉部出血、月经量过多、口腔出血、直肠出血；
- 高血压危象包括高血压危象、高血压次急症；
- 腹泻包括腹泻、排便频率增加；
- 腹痛包括腹痛、上腹痛、胃肠痛、下腹痛；
- 疲乏/乏力包括疲乏、乏力；
- 外周水肿包括外周水肿、面部水肿、眼睑水肿、水肿、外周肿胀、全身性水肿、面肿、局部水肿、眼睛水肿、眼眶周围水肿、皮肤水肿、眼睑肿胀；
- 甲状腺功能减退症包括甲状腺功能减退症、游离甲状腺素降低、游离三碘甲状腺原氨酸降低、三碘甲状腺原氨酸降低、甲状腺素降低、甲状腺激素降低；
- 头痛包括头痛、头部不适。
- 血胆红素升高包括血胆红素升高、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高、高胆红素血症、胆红素异常；
- 白蛋白降低包括低白蛋白血症、低蛋白血症、白蛋白降低；
- 血甘油三酯升高包括高甘油三酯血症、血甘油三酯升高；
- 血尿酸升高包括高尿酸血症、血尿酸升高；
- 血小板计数降低包括血小板计数降低、血小板减少症；
- 心电图T波或ST-T段异常包括心电图T波异常、心电图ST-T段变化、心电图ST段异常、心电图ST-T段异常、心电图ST段压低、心电图T波波幅降低、心电图T波倒置；
- 尿中带血包括尿中带血、尿红细胞阳性、尿红细胞；
- 血钾降低包括低钾血症、血钾降低；
- 中性粒细胞计数降低包括中性粒细胞计数降低、中性粒细胞减少症、带状中性粒细胞计数降低；
- 血钠降低包括低钠血症、血钠降低；
- 血尿素升高包括血尿素升高、氮质血症；
- 血糖降低包括低血糖、血糖降低。

### 重要不良反应

#### 肝脏功能异常

在718例接受索凡替尼单药治疗起始剂量≥300 mg的患者中，肝脏功能异常主要表现为血胆红素升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高及丙氨酸氨基转移酶升高，多为1～2级，常在服药后3周出现；≥3级事件的发生率为12.8%。因肝脏功能异常而永久停药的发生率为3.5%，因肝脏功能异常而暂停用药的发生率为7.1%，因肝脏功能异常而减量用药的发生率为2.8%，有1例（0.1%）患者因肝损伤死亡。

#### 出血

在718例接受索凡替尼单药治疗起始剂量≥300 mg的患者中，出血主要表现为血尿、胃肠出血及牙龈出血，多为1～2级，常在服药后4周出现；≥3级事件的发生率为4.5%，主要为胃肠出血（1.9%）和脑出血（1.1%），有致死性病例，各0.3%；因出血而永久停药的发生率为2.6%，因出血而暂停用药的发生率为3.8%，因出血而减量用药的发生率为1.4%。

#### 高血压

在718例接受索凡替尼单药治疗起始剂量≥300 mg的患者中，高血压多为1～2级，常在服药后2周出现；≥3级事件的发生率为29.7%，有1例（0.1%）高血压急症和1例（0.1%）高血压危象；因高血压而永久停药的发生率为1.1%，因高血压而暂停用药的发生率为5.7%，因高血压而减量用药的发生率为5.3%。

#### 蛋白尿

在718例接受索凡替尼单药治疗起始剂量≥300 mg的患者中，蛋白尿多为1～2级，常在服药后4周出现；≥3级事件的发生率为14.5%，因蛋白尿而永久停药的发生率为3.1%，因蛋白尿而暂停用药的发生率为12.8%，因蛋白尿而减量用药的发生率为15.6%。

#### 【禁忌】

对本品任何成份过敏者禁用。
严重活动性出血、活动性消化道溃疡、未愈合的胃肠穿孔或消化道瘘患者禁用。
重度肝功能不全患者禁用。妊娠、哺乳期妇女禁用。

#### 【注意事项】

##### 肝脏功能异常

临床研究中观察到本品可能引起血胆红素升高、转氨酶升高及肝脏功能异常，并有肝损伤致死病例报道（见【不良反应】）。
在本品用药前需检测肝功能（转氨酶和胆红素），治疗的前两个月建议每两周监测肝功能，之后每月或根据临床需要监测肝功能。当患者在用药期间出现转氨酶升高或胆红素升高或其它肝损伤的临床表现时，应及时暂停、减量或停用本品，积极实施保肝处理并提高肝功能监测频率至每周一次或两次，直至转氨酶和/或胆红素恢复到≤1级或用药前水平（见【用法用量】）。
因本品尚无肝功能不全患者的临床数据，轻中度肝功能不全患者须在医生指导下慎用本品并严密监测肝功能，重度肝功能不全患者禁用。

##### 出血

临床研究中观察到本品可致出血或增加出血的风险，有出血导致死亡病例报道（见【不良反应】）。
服用本品的患者应关注用药后的出血症状和体征，包括体表出血点、淤血，口腔牙龈等部位出血以及咯血等，将出血情况及变化及时报告医生。

临床医生用药时应密切关注患者出血风险，定期监测患者的血常规和凝血指标，尤其对在治疗期间需用服抗血小板、抗凝、抗血栓及其他可能增加出血风险药物的患者，需增加血小板及凝血指标的监测频率。

一旦患者出现需要紧急医学干预或≥3级的出血，应立即停用本品并及时就医（见【用法用量】）。

##### 高血压

临床研究中观察到本品可导致高血压，有高血压危象的病例报告（见【不良反应】）。临床研究中，血压经过标准抗血压治疗通常可得到良好的控制。3级的高血压经过积极降血压处理或剂量调整后可恢复至≤1级或用药前水平。

在本品用药前和用药期间需将患者血压控制至140/90 mmHg以内；治疗期间需常规监测血压，有临床症状时可增加血压测量频率，对于剂量暂停或减量后血压控制不佳者，建议就医调整降压药物或停止本品治疗，避免高血压危象。

##### 蛋白尿

临床研究中观察到本品可增加蛋白尿的风险。（见【不良反应】）
临床研究中，3级的蛋白尿经过剂量调整（见【用法用量】）及积极对症处理可恢复至1级或用药前水平。

本品用药期间，患者需定期检查尿常规，必要时进行24小时尿蛋白定量检查。当本品用于肾功能不全患者时，应密切监测尿蛋白和肾功能。

##### 肾功能损伤

临床研究中观察到本品可增加肾功能损伤（包括急性肾功能损伤、肾衰、肾病综合征等）的风险，尚无5级事件的病例报告。（见【不良反应】）

在本品用药前需检测尿常规和肾功能（血肌酐和尿素氮/尿素），治疗期间需定期监测尿常规和肾功能。当患者在用药期间出现血肌酐升高2倍以上或尿量减少时，应及时暂停、减量或停用本品。（见【用法用量】）

因本品尚无中重度肾功能不全患者的临床数据，中重度肾功能不全患者应慎用本品。

##### 动脉血栓 / 静脉血栓

单药治疗的临床研究中观察到动脉血栓或静脉血栓事件的病例报告。
在本品治疗期间，需严密关注有动静脉血栓高风险因素（包括高龄、长期卧床、高血压、糖尿病、心肌缺血及梗死、脑缺血及梗死等）的患者，一旦检查发现动静脉血栓或现动/静脉血栓或卒中症状需立即停用本品并即刻就医。

##### 可逆性后部脑病综合征

临床研究中观察到可逆性后部脑病综合征（PRES）的单例病例报告，停药后康复。PRES的体征和症状包括癫痫发作、头痛、精神状态改变、视力障碍或皮质盲，伴或不伴随高血压。PRES的诊断通常需眼部磁共振成像（MRI）证实。对于疑似PRES的患者，应停用本品，对其他医学症状积极采取支持性医学措施。

##### 胃肠道穿孔

胃肠道穿孔是消化道恶性肿瘤患者重要的并发症。在单药治疗的临床研究中观察到胃肠穿孔和腹膜炎的病例报告。

在本品治疗期间，需严密关注存在胃肠道穿孔风险的患者，如疑似出现或已发生胃肠穿孔应立即停用本品，及时救治。突发的上腹部剧烈疼痛、呈持续性刀割样、烧灼样痛，并扩散到全腹等是消化道穿孔的常见症状，患者若出现上述症状，应立即停用本品并就医。

对于存在未愈合的胃肠穿孔或消化道瘘的患者，须避免使用本品。

##### 伤口愈合延迟

抗血管生成类药物可能抑制或妨碍伤口愈合，临床研究中观察到单例伤口愈合延迟的病例报告，建议对治疗期间需接受外科手术的患者暂停使用本品。在术后或创伤后，须经医生判断伤口完全愈合后方可恢复本品治疗。

##### 对驾驶和操纵机器的影响

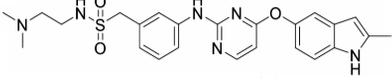
目前尚无关于本品对驾驶或操纵机器的能力影响的研究。如果患者在本品治疗期间出现影响其注意力和反应的症状，建议其在症状消除后再驾驶或操纵机器。

### 【药品名称】

通用名称：索凡替尼胶囊
商品名称：苏泰达®/SULANDA®
英文名称：Surufatinib Capsules
汉语拼音：Suofantini Jiaonang

### 【成份】

本品活性成份为索凡替尼
化学名称：N-[2-(二甲氨基)乙基]-1-[3-((4-[ (2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)氧基]-噻唑-2-基)氨基)苯基]甲磺酰胺
化学结构式：



分子式：C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S
分子量：480.59

### 【性状】

本品内容为类白色粉末。

### 【适应症】

本品单药适用于无法手术切除的局部晚期或转移性、进展期非功能性、分化良好（G1、G2）的胰腺和非胰腺来源的神经内分泌瘤。

### 【规格】

50 mg、100 mg。

### 【用法用量】

本品应在有肿瘤治疗经验的医生指导下使用。

#### 推荐剂量和服用方法

每次300 mg，每日1次；连续服药（每4周为一个治疗周期）。本品可随低脂餐（500千卡，约20%脂肪）同服或空腹口服，需整粒吞服。建议每日同一时段服药，如果服药后患者呕吐，无需补服；漏服剂量，不应在次日加服，应按常规服用下一次处方剂量。

#### 治疗时间

按治疗周期持续服药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

#### 剂量调整

在用药过程中医生应密切监测患者，根据患者个体的安全性和耐受性调整用药，包括暂停用药、降低剂量或永久停用本品。剂量调整应遵循“先暂停用药再下调剂量”的原则。

暂停用药后，如4周内不良反应恢复至≤1级，建议在医生指导下调整剂量；第一次剂量调整至每日250 mg；第二次剂量调整至每日200 mg；若仍不耐受，则可考虑200 mg每日一次服药3周停药1周或永久停药。剂量调整基本原则见表1；针对蛋白尿的剂量调整原则见表2；针对肝功能异常的剂量调整原则见表3。

**表1 剂量调整基本原则**

不良反应	剂量调整方案
<ul style="list-style-type: none"><li>≥3级的出血；</li> <li>任何胃肠道穿孔；</li> <li>肾病综合征或高血压危象；</li> <li>动脉血栓。</li></ul>	永久停药。
<ul style="list-style-type: none"><li>其他3级或4级不良反应。</li></ul>	暂停用药；4周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平或根据医生判断考虑永久停药。
<ul style="list-style-type: none"><li>2级任何部位的出血；</li> <li>2倍正常值上限或基线值&lt;血肌酐</li> <li>酐≤3倍正常值上限或基线值。</li></ul>	暂停用药；4周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平。

备注：不良反应的严重程度采用美国国立癌症研究所（NCI）常见不良反应事件评价标准（CTCAE）4.03版进行分级。

**表2 发生蛋白尿的剂量调整原则**

不良反应	剂量调整方案
24小时尿蛋白定量检测≥2.0 g	第一次出现 <p>暂停用药；4周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平到250 mg。</p>
	第二次出现 <p>暂停用药；4周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平到200 mg。</p>
	第三次出现 <p>暂停用药；4周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平到200 mg，服用3周停药1周。或根据医生判断考虑永久停药。</p>

**表3 肝功能异常的剂量调整原则**

不良反应	剂量调整方案
3倍正常值上限≤转氨酶<5倍正常值上限，且胆红素<2倍正常值上限	暂停用药；4周内恢复至≤1级或用药前水平，维持原剂量治疗。
3倍正常值上限≤转氨酶<5倍正常值上限，且胆红素≥2倍正常值上限	建议永久停药或根据医生的评估决定。
5倍正常值上限≤转氨酶<20倍正常值上限，且胆红素<2倍正常值上限	暂停用药，积极保肝治疗并密切监测肝功能，4周内能恢复至≤1级或用药前水平，需降低一个剂量水平。
5倍正常值上限≤转氨酶<20倍正常值上限，且胆红素≥2倍正常值上限	建议永久停药或根据医生的评估决定。
转氨酶≥20倍正常值上限	建议永久停药或根据医生的评估决定。

#### 特殊患者人群

##### 肝功能不全患者

目前尚无本品对肝功能不全患者影响的相关数据，轻中度肝功能不全患者须在医生指导下慎用本品并严密监测肝功能，重度肝功能不全患者禁用。

##### 肾功能不全患者

目前尚无本品对肾功能不全患者影响的相关数据，轻度肾功能不全患者无需调整起始剂量，中重度肾功能不全患者须在医生指导下慎用本品。

### 【不良反应】

本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能由索凡替尼引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床研究是在各种不同条件下进行的，在一个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

索凡替尼的安全性数据来自8项单药治疗的临床研究，总计718例晚期肿瘤患者接受起始剂量≥300 mg，每日1次，连续服药的用药方案；其中357例患者来自2项在神经内分泌瘤患者中进行的关键性III期随机双盲对照研究[1项为非胰腺来源的神经内分泌瘤研究（SANET-ep），含193例接受索凡替尼的患者；另1项为胰腺神经内分泌瘤研究（SANET-p），含164例接受索凡替尼的患者]。在718例患者中，发生率≥20%不良反应包括：蛋白尿、高血压、血胆红素升高、腹泻、白蛋白降低、血甘油三酯升高、血促甲状腺激素升高、疲乏/乏力、腹痛、外周水肿、血尿酸升高、出血。

按系统器官分类、首选术语和发生频率汇总的索凡替尼在8项研究的718例患者中的不良反应见表4。发生频率分为：十分常见（≥10%），常见（1%～10%，含1%），偶见（0.1%～1%，含0.1%），罕见（0.01%～0.1%，含0.01%），十分罕见（<0.01%）。在每个发生频率分组内，不良反应按发生率从高至低依次列出。

<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>	
十分常见	蛋白尿 <sup>1</sup>
<b>血管及淋巴管类疾病</b>	
十分常见	高血压 <sup>2</sup> 、出血 <sup>3</sup>
偶见	高血压危象 <sup>4</sup>
<b>胃肠系统疾病</b>	
十分常见	腹泻 <sup>5</sup> 、腹痛 <sup>6</sup> 、便秘
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>	
十分常见	疲乏/乏力 <sup>7</sup> 、外周水肿 <sup>8</sup>
<b>内分泌系统疾病</b>	
十分常见	甲状腺功能减退症 <sup>9</sup>
<b>各类神经系统疾病</b>	
十分常见	头痛 <sup>10</sup>
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>	
常见	关节痛
<b>心脏器官疾病</b>	
常见	窦性心动过缓
<b>各类检查</b>	

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 避孕

必须告知育龄妇女本品可能伤害胎儿。育龄妇女服用本品前需做妊娠检查以排除妊娠。

育龄妇女需在治疗期间和治疗后1个月内确保有效避孕。

男性患者需在治疗期间和治疗后3个月内确保有效避孕。

### 妊娠

目前尚无本品对孕妇影响的临床研究。根据其作用机制，当孕妇服用本品时，可能导致对胎儿的伤害。在大鼠发育毒性研究中，当母体暴露量低于临床推荐剂量的人体暴露量时，观察到索凡替尼有致畸性、胚胎毒性和胎仔毒性。因此，妊娠期间禁止使用本品。

### 哺乳

目前尚不明确本品是否经人乳汁排泄。由于大多数药物经乳汁排泄，故不能排除本品对哺乳婴儿的风险。本品治疗期间，必须停止哺乳。

### 生育力

目前尚有关于本品影响人类生育力的数据。动物研究的结果表明，索凡替尼可能会损害雄性或雌性生育力（见【药理毒理】）。

## 【儿童用药】

目前尚无本品用于18岁以下儿童或青少年患者的临床数据，不建议服用本品。

## 【老年用药】

目前索凡替尼临床研究中，共有150例老年患者（≥65岁）接受了索凡替尼治疗，占总暴露人群的19.5%。与<65岁患者比较，老年患者中≥3级不良事件、严重不良事件和导致停药的不良事件的发生率无明显增加。

建议老年患者无需调整起始剂量。

## 【药物相互作用】

目前尚无本品药物相互作用的临床资料。临床前体外试验表明，索凡替尼主要通过细胞色素P450（CYP450）酶CYP3A4/5代谢，对CYP450酶未见明显的诱导及可逆抑制作用，但对CYP3A4/5有较强的时间依赖性抑制作用。服用索凡替尼期间，患者应避免或慎重合并使用CYP3A4/5抑制剂、诱导剂或底物，如需合用应密切监测不良反应。

索凡替尼对转运体P-糖蛋白（P-gp）和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）均有抑制作用。患者应避免或慎重合并使用P-gp或BCRP底物，如需合用应密切监测不良反应。

质子泵抑制剂对索凡替尼口服吸收的影响目前尚无临床研究数据，有待进一步研究。

## 【药物过量】

目前尚不清楚过量服用本品可能产生的危害。临床研究中，个别患者发生了单次的药物过量，无重要的安全性发现。

本品用药过量没有特定的解毒药。如疑似药物过量，应立即停用本品，对患者进行密切观察，必要时采取最佳支持治疗。

## 【临床试验】

### 晚期非胰腺来源神经内分泌瘤

索凡替尼单药治疗晚期非胰腺来源的神经内分泌瘤主要为一项随机对照III期SANET-ep临床研究，主要结果如下。

SANET-ep研究是在晚期（手术无法切除局部进展或远处转移）的处于进展期的分化良好的非胰腺来源的神经内分泌瘤患者中评价索凡替尼疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期临床研究。患者按照2:1比例以盲法原则分层随机分配至索凡替尼治疗组或安慰剂组，口服索凡替尼或安慰剂300mg每日1次。随机分层因素包括：神经内分泌瘤病理分级、既往是否使用过全身系统抗肿瘤治疗、肿瘤原发灶部位。研究的主要疗效评价终点为研究者评估的无进展生存期（PFS）[盲态独立阅片委员会（BIIRC）评估的PFS为支持性分析]，次要终点为客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、缓解持续时间/至缓解的时间（DoR/TTR）、总生存期（OS）和安全性。

至2019年03月31日（数据截止日），共198例患者按照2:1比例随机入组研究（索凡替尼组129例，安慰剂组69例），除安慰剂组1例患者随机后尚未接受治疗外，其余患者均接受了索凡替尼或安慰剂300mg每日1次口服，连续服药的单药治疗。

入组患者中位年龄为52.5岁（索凡替尼组 vs 安慰剂组：52.0岁 vs 54.0岁），其中≥65岁的比例为13.6%（10.9% vs 18.8%）；男性患者占54.5%（56.6% vs 50.7%）；所有患者均为中国人。美国东部肿瘤协作组（ECOG）体力评分为1分的占40.4%（44.2% vs 33.3%），0分的占59.6%（55.8% vs 66.7%）。

NET中心病理分级为G2的患者占83.8%（83.7% vs 84.1%），其余为G1患者16.2%（16.3% vs 15.9%）；所有患者（100%）TNM分期为IV期；伴有肝转移的患者占75.8%（75.2% vs 76.8%）；既往接受过系统性抗肿瘤药物治疗的患者占67.2%（69.0% vs 63.8%）。

索凡替尼和安慰剂的中位治疗时间分别为217天和146天；PFS中位随访时间分别为13.8个月[95%置信区间（CI）：11.1, 16.7]和16.6个月（95%CI：9.2, -）。

研究者评估的索凡替尼组的中位PFS较安慰剂组延长5.4个月，显著降低疾病进展/死亡风险67%。BIIRC与研究者评估的结果一致。次要疗效指标中ORR和DCR显著优于安慰剂组。

有效性结果见表5；研究者评估的PFS的Kaplan-Meier曲线见图1。

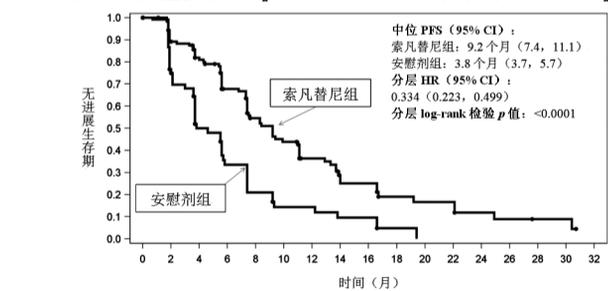
表5 有效性结果（ITT集）- III期临床研究（SANET-ep）

疗效终点	索凡替尼组 N=129	安慰剂组 N=69
<b>PFS（研究者评估）</b>		
中位数（月）（95%CI）	9.2 (7.4, 11.1)	3.8 (3.7, 5.7)
HR（95%CI）	0.334 (0.223, 0.499)	
p值 <sup>1</sup>	<0.0001	
<b>PFS（BIIRC评估）</b>		
中位数（月）（95%CI）	7.4 (5.6, 9.3)	3.9 (3.7, 5.8)
HR（95%CI）	0.657 (0.442, 0.977)	
p值 <sup>1</sup>	0.0372	
<b>ORR（研究者评估）</b>		
ORR（%）（95%CI）	10.3 (5.6, 17.0)	0
p值 <sup>2</sup>	0.0051	
<b>DCR（研究者评估）</b>		
DCR（%）（95%CI）	86.5 (79.3, 91.9)	65.6 (52.7, 77.1)
p值 <sup>3</sup>	0.0022	
<b>DoR</b>		
中位数（月）（95%CI）	5.6 (2.0, 17.5)	0
<b>TTR</b>		
中位数（月）（95%CI）	3.7 (1.8, 5.5)	0

缩写：BIIRC=盲态独立阅片委员会，CI=置信区间，DCR=疾病控制率，DoR=缓解持续时间，HR=风险比（索凡替尼/安慰剂），ITT集=意向性分析集，ORR=客观缓解率，PFS=无进展生存期，TTR=至缓解的时间。

1. 分层Log-Rank检验。
2. Fisher精确检验。
3. 分层Cochran-Mantel-Haenszel检验。

图1 无进展生存期的Kaplan-Meier曲线-III期临床研究（SANET-ep）



缩写：CI=置信区间；HR=风险比；PFS=无进展生存期。

### 晚期胰腺神经内分泌瘤

有关索凡替尼单药治疗晚期胰腺神经内分泌瘤的适应症，已完成一项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床研究（SANET-p）。

SANET-p是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期研究，评估索凡替尼治疗处在疾病进展期、分化良好的晚期胰腺神经内分泌瘤患者的疗效和安全性。患者按照2:1的比例以盲法原则分层随机分配至索凡替尼治疗组或安慰剂组，口服索凡替尼或安慰剂300mg每日1次。随机分层因素包括：神经内分泌瘤病理分级、既往全身系统抗肿瘤治疗、ECOG体力状况评分。研究的主要疗效终点为研究者评估的PFS（BIIRC评估的PFS为支持性分析），次要终点为ORR、DCR、DoR/TTR、OS和安全性。

至2019年11月11日（数据截止日），共172例患者按照2:1的比例随机入组研究（索凡替尼组113例，安慰剂组59例），所有患者均接受了索凡替尼单药或安慰剂300mg每日1次口服、连续服药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

入组患者人口学特征和基线疾病特征在索凡替尼组和安慰剂组间相似，具体表现在：平均年龄（索凡替尼组 vs 安慰剂组），50.24岁 vs 49.29岁；男性患者，53.1% vs 47.5%；ECOG体力状况评分，0分占比64.6% vs 72.9%。

中心病理分级中G2占比87.6% vs 84.7%；TNM分期为IV期的，100% vs 96.6%；伴有肝转移，95.6% vs 91.5%；肿瘤累及器官≥3个，54.9% vs 42.4%；既往接受过系统性抗肿瘤药物治疗，65.5% vs 66.1%。

研究中，索凡替尼和安慰剂的中位总暴露时间分别为229天和123天；PFS中位随访时间分别为19.3个月（95%CI：9.3, 19.4）和11.1个月（95%CI：5.7, 35.9）。

由研究者评估的索凡替尼组患者的无进展生存期（PFS）显著延长，中位PFS较安慰剂组延长7.2个月，降低疾病进展/死亡风险50.9%。BIIRC与研究者判断的结果一致。次要疗效指标中ORR为19.2%，显著优于安慰剂组（1.9%）。有效性结果

见表6；研究者判断的PFS的Kaplan-Meier曲线见图2。

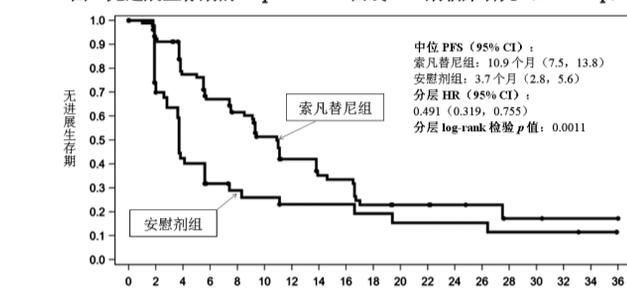
表6 有效性结果（ITT集）- III期临床研究（SANET-p）

疗效终点	索凡替尼组 N=113	安慰剂组 N=59
<b>PFS（研究者判断）</b>		
中位数（月）（95%CI）	10.9 (7.5, 13.8)	3.7 (2.8, 5.6)
HR（95%CI）	0.491 (0.319, 0.755)	
p值 <sup>1</sup>	0.0011	
<b>PFS（BIIRC判断）</b>		
中位数（月）（95%CI）	13.9 (11.0, 24.9)	4.6 (3.6, 7.4)
HR（95%CI）	0.339 (0.209, 0.549)	
p值 <sup>1</sup>	<0.0001	
<b>ORR</b>		
ORR（%）（95%CI）	19.2 (12.2, 28.1)	1.9 (0.0, 10.1)
优势比（95%CI）	12.4 (1.8, 522.8)	
p值 <sup>2</sup>	0.0021	
<b>DCR</b>		
DCR（%）（95%CI）	80.8 (71.9, 87.7)	66.0 (51.7, 78.5)
优势比（95%CI）	2.1 (0.9, 4.8)	
p值 <sup>3</sup>	0.0774	
<b>DoR</b>		
中位数（月）（95%CI）	15.2 (5.6, -)	2.8
<b>TTR</b>		
中位数（月）（95%CI）	3.9 (1.9, 5.6)	33.1

缩写：BIIRC=盲态阅片委员会，CI=置信区间，DCR=疾病控制率，DoR=缓解持续时间，HR=风险比（索凡替尼/安慰剂），ITT集=意向性分析集，ORR=客观缓解率，PFS=无进展生存期，TTR=至缓解时间。

1. 分层Log-Rank检验。
2. 精确检验。
3. 分层Cochran-Mantel-Haenszel检验。

图2 无进展生存期的Kaplan-Meier曲线-III期临床研究（SANET-p）



缩写：CI=置信区间；HR=风险比；PFS=无进展生存期。

## 【药理毒理】

### 药理作用

索凡替尼为血管内皮细胞生长因子受体（VEGFR）和成纤维细胞生长因子受体1（FGFR1）的小分子抑制剂，对VEGFR1/2/3的半数抑制浓度（IC<sub>50</sub>）分别为2nM、24nM、1nM，对bFGFR-1的IC<sub>50</sub>为15nM。另外，索凡替尼对Fms（CSF-1R）也具有体外抑制作用，IC<sub>50</sub>为4nM。细胞水平研究显示索凡替尼对人脐静脉内皮细胞（HUVEC）增殖的抑制IC<sub>50</sub>为16nM，抑制VEGF刺激的KDR磷酸化及下游信号通路。在人源肿瘤裸鼠移植模型中，索凡替尼对肿瘤生长具有抑制作用。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

索凡替尼细菌回复突变试验、染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性

大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，经口给予索凡替尼5、15、45mg/kg（雄性）和3、10、30mg/kg（雌性），给药剂量为30mg/kg（以体表面积计，相当于人体推荐剂量300mg/天的1倍）时，可见干扰雌鼠生殖功能及胚胎形成，并对雌性大鼠子鼠造成损害；给药剂量为45mg/kg（以体表面积计，相当于人体推荐剂量300mg/天的1.5倍）时，可致雄鼠体重及摄食量降低，但对亲代雄鼠生殖系统及生殖功能未见干扰或毒性作用。雄、雌鼠给药剂量分别为45mg/kg、10mg/kg（以体表面积计，相当于人体推荐剂量300mg/天的1.4倍、0.3倍）时，生育力及早期胚胎发育未见明显不良影响。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠经口给予索凡替尼3、5、15mg/kg，给药剂量为5mg/kg（以药物暴露量（AUC）计，相当于人体推荐剂量300mg/天暴露量的0.17倍；以体表面积计，相当于人体推荐剂量300mg/天的0.16倍）时，可致胎鼠生长发育缓慢；给药剂量为15mg/kg（以AUC计，约等于人体推荐剂量300mg/天的暴露量；以体表面积计，相当于人体推荐剂量300mg/天的0.5倍）时，可见母体毒性，表现为给药期间及妊娠后期妊娠大鼠体重及体重增量下降；可见胚胎毒性，主要表现为干扰胚胎形成、胎鼠生长发育缓慢及畸形。给药剂量为3mg/kg（以AUC计，相当于人体推荐剂量300mg/天暴露量的0.02倍；以体表面积计，相当于人体推荐剂量300mg/天的0.1倍）时，胚胎-胎仔发育未见明显不良影响。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔经口给予索凡替尼12、24、48mg/kg，给药剂量为48mg/kg（以AUC计，相当于人体推荐剂量300mg/天暴露量的0.19倍；以体表面积计，相当于人体推荐剂量300mg/天的3倍）时，可见干扰胚胎形成、导致胎仔生长发育缓慢。给药剂量为24mg/kg（以AUC计，相当于人体推荐剂量300mg/天暴露量的0.04倍；以体表面积计，相当于人体推荐剂量300mg/天的1.5倍）时，胚胎-胎仔发育未见明显不良影响。

#### 致癌性

尚未进行索凡替尼的致癌性研究。

### 【药代动力学】

**吸收：**健康受试者单次口服300mg索凡替尼，血浆药物峰浓度（C<sub>max</sub>）几何均数为205ng/mL，从0时至无穷大（∞）时血浆药物浓度-时间曲线下面积（AUC<sub>0-∞</sub>）几何均数为2667h·ng/mL。肿瘤患者单次口服300mg索凡替尼后，C<sub>max</sub>几何均数为674ng/mL，AUC<sub>0-∞</sub>几何均数为4443h·ng/mL。索凡替尼在肿瘤患者体内的暴露量高于健康志愿者。

在男性健康志愿者中进行的饮食影响试验表明，服用标准餐后对索凡替尼的吸收程度无影响，但会影响吸收速度，即血浆药物浓度达峰时间（T<sub>max</sub>）由2小时延长至4小时。肿瘤患者每天一次口服300mg索凡替尼后，14天达到稳态，稳态血浆药物浓度-时间曲线下面积（AUC<sub>0-24</sub>）约为首次服药AUC（AUC<sub>0-24</sub>）的2倍。

**分布：**索凡替尼在人体血浆中的蛋白结合率为96%。健康志愿者单次口服300mg索凡替尼后的消除相表现分布容积（V<sub>d/F</sub>）几何均值为2785L。

**消除：**索凡替尼在肿瘤患者和健康志愿者体内的消除半衰期（t<sub>1/2</sub>）相似，单次口服300mg索凡替尼后的t<sub>1/2</sub>均值均为17.1小时。

**代谢：**[<sup>14</sup>C]标记索凡替尼在健康志愿者体内的代谢研究显示，血浆中索凡替尼相关物质主要为原形，占血浆放射性总暴露量的40.2%，未见暴露量>10%的代谢物。索凡替尼在人体内的代谢途径包括N-去甲基、咪唑环甲基羧酸化、单氧化、氧化后的葡萄糖醛酸结合或硫酸结合。

**排泄：**[<sup>14</sup>C]标记索凡替尼在健康志愿者中的物质平衡研究显示，单次口服300mg索凡替尼后264小时内92%的药物从体内排出，主要经粪便以代谢物形式排泄（占剂量88%），少量经尿液排出（占剂量4%）。

### 【贮藏】

密封，常温保存。

### 【包装】

50mg规格：聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔热合密封包装。14粒/板，3板/盒。

100mg规格：聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔热合密封包装。7粒/板，3板/盒。

### 【有效期】

24个月。

### 【执行标准】

50mg规格：YBH14552020

100mg规格：YBH04712021

### 【批准文号】

50mg规格：国药准字H20200017

100mg规格：国药准字H20217028

### 【药品上市许可持有人】

企业名称：和记黄埔医药（上海）有限公司  
地址：中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路720弄4号  
邮政编码：201203  
电话号码：021-20673000  
传真号码：021-20673186  
咨询热线：400-658-6360  
网址：https://www.hutch-med.com/sc

### 【生产企业】

企业名称：和记黄埔医药（苏州）有限公司  
生产地址：江苏省苏州市苏州工业园区东平街188号C32栋  
邮政编码：215123  
电话号码：400-658-6360  
传真号码：0512-62605850  
网址：https://www.hutch-med.com/sc