中国晚期/转移性肾细胞癌（MRCC）A6181132临床研究疗效数据（临床研究报告日期2012年4月28日）：

该研究的主要疗效终点为无进展生存期（PFS）。全数据分析时，分析了105例患者，其中54例患者（安全性分析集中的51.4%）出现客观进展（51例患者[48.6%]）或者无进展的死亡（3例患者，[2.9%]）。中位PFS时间为61.7周（95%CI：45.1，106.3）。

次要疗效终点包括ORR、临床获益率、总体生存期和生存率。

中位OS时间为133.4周（95%CI：94.1，NC），1年生存率为72.0%（95%CI：62.3，79.7）。

总体客观缓解率（ORR）由研究者判定。103例患者包括在PP人群中。其中31例患者（30.1%）获得PR，1例患者（<1%）获得CR。因此，ORR为31.1%（95%CI：22.3，40.9）

临床获益率（CBR）在符合方案分析集中分析。CBR（确认的CR，确认的PR或最佳的疗效为疾病稳定，从治疗开始稳定时间持续≥24周）为60.2%（95%CI：50.1，69.7）。

表13.研究A6181132中国患者的疗效结果

	A6181132
终点指标	舒尼替尼
中位PFS（周）（主要终点）	61.7
ORR（%）	31.1
中位OS（周）	133.4
CBR（%）	60.2

欧美支持胰腺神经内分泌瘤适应症的关键性临床研究疗效数据

3期研究

该临床研究是一项舒尼替尼单药治疗不可切除的胰腺神经内分泌瘤患者的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的3期临床研究。患者须在之前12个月内发生有记录的、按照实体瘤疗效评价标准（RECIST）定义的疾病进展，患者随机（1:1）分配至安慰剂组（85例）或者舒尼替尼组（86例）接受每天37.5mg药物治疗，连续给药，无停药期。主要研究目的为对比舒尼替尼组患者和安慰剂组患者的无进展生存期（PFS）。其他研究终点包括总生存期（OS），客观缓解率（ORR），患者报告的结果（PRO）以及安全性。此研究中允许使用生长抑素类似物。

舒尼替尼组和安慰剂组患者的人口统计学特征相似。此外，49%的舒尼替尼组患者和52%的安慰剂组患者为非功能性肿瘤，且两组患者中有92%发生了肝转移。66%的舒尼替尼组患者和72%的安慰剂组患者既往曾接受系统治疗。此外，24%的舒尼替尼组患者和22%的安慰剂组患者曾接受生长抑素类似物治疗。患者持续接受治疗直至疾病进展或退出研究，一旦疾病进展，或研究结束，患者将参加另外的扩展研究继续接受舒尼替尼治疗。

舒尼替尼较安慰剂在研究终点无进展生存期具有显著的有临床意义的优势。在所评估的所有基线水平特征亚组中均观察到舒尼替尼的风险比更低。至分析时，总生存期数据尚不成熟，舒尼替尼组有9例患者死亡，而安慰剂组有21例患者死亡。舒尼替尼的客观缓解率也显著优于安慰剂，且具有统计学意义。疗效结果总结于表14，无进展生存期和总生存期的Kaplan-Meier曲线见图3和图4。

表14.胰腺神经内分泌瘤3期临床研究的疗效结果

疗效参数	舒尼替尼（n=86）	安慰剂（n=85）	P值	风险比（95%CI）
无进展生存期［中位，(月)，(95%CI)］	11.4（7.4，19.8）	5.5（3.6，7.4）	0.0001[a]	0.418（0.263，0.662）
总生存期［中位，(月)，(95%CI)］	20.6（20.6，NR）	NR（15.5，NR）	0.0204[a]	0.409（0.187，0.894）
客观缓解率［%，(95%CI)］	9.3（3.2，15.4）	0	0.0066[b]	NA

CI=置信区间，HR=风险比，NA=不适用，NR=未达到。

[a]双侧水分层log-rank检验。

[b]Fisher's精确检验。

图3.胰腺神经内分泌瘤3期临床研究中无进展生存期的Kaplan-Meier曲线

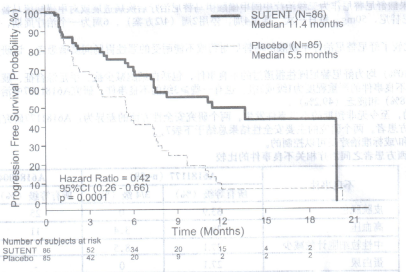
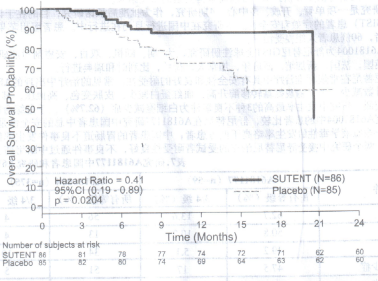


图4.胰腺神经内分泌瘤3期临床研究中总生存期的Kaplan-Meier曲线



2期研究

一项开放的多中心2期临床研究评估了舒尼替尼单药治疗进展期不可切除的神经内分泌瘤患者的疗效和安全性[50mg每日一次，给药4周，停药2周（4/2方案）]。在66例胰岛细胞癌亚组患者中观察到17%的客观缓解率。

目前尚缺乏中国胰腺神经内分泌瘤患者使用本品的安全有效性数据。

【药理毒理】

药理作用

苹果酸舒尼替尼是一种能抑制多个受体酪氨酸激酶（RTK）的小分子，其中某些受体酪氨酸激酶参与肿瘤生长、病理性血管形成和肿瘤转移的过程。通过对舒尼替尼抑制各种激酶（80多种激酶）的活性进行评价，证明舒尼替尼可抑制血小板衍生生长因子受体（PDGFRα和PDGFRβ）、血管内皮生长因子受体（VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3）、干细胞因子受体（KIT）、Fms样酪氨酸激酶-3（FLT3）、1型集落刺激因子受体（CSF-1R）和神经胶质细胞系衍生的神经营养因子受体（RET）。生化和细胞测定证实舒尼替尼能抑制这些受体酪氨酸激酶（RTK）的活性，并在细胞增殖测定中证明了舒尼替尼的抑制作用。生化和细胞测定表明主要代谢物与舒尼替尼活性相似。

在表达受体酪氨酸激酶靶点的肿瘤模型的体内试验中，舒尼替尼能抑制多个受体酪氨酸激酶（PDGFRβ、VEGFR2、KIT）的磷酸化进程，在某些动物肿瘤模型中显示出抑制肿瘤生长或导致肿瘤消退，和/或抑制肿瘤转移的作用。体外实验结果表明苹果酸舒尼替尼能抑制靶向受体酪氨酸激酶（PDGFR、RET或KIT）表达失调的肿瘤细胞生长。体内试验结果表明其能抑制PDGFRβ-和VEGFR2-依赖的肿瘤血管形成。

毒理研究

重复给药毒性：一项3个月的猴重复给药试验（2，6，12mg/kg/日剂量）研究了药物对雌性生殖系统的影响，12mg/kg/日剂量（约为推荐人用日剂量[RDD]的AUC的5.1倍）观察到卵巢变化（卵泡发育下降）；在≥2mg/kg/日剂量（约为推荐人用日剂量[RDD]的AUC的0.4倍）观察到子宫变化（子宫内膜萎缩）。在一项9个月的猴重复给药研究中，6mg/kg/日剂量时除阴道萎缩外，还对子宫和卵巢有影响（每日给药0.3，1.5和6mg/kg/日剂量，连续给药28天，停药14天，6mg/kg/日剂量产生的平均AUC约为推荐人用日剂量[RDD]AUC的0.8倍）。3个月的研究中未明确无毒性效应水平，9个月的研究中无毒性效应剂量水平为1.5mg/kg/日。

生殖毒性：虽然舒尼替尼不影响大鼠的生育能力，但可能损害人的生育能力。雌性大鼠每天给药≤5.0mg/kg/日剂量未发现生殖毒性（0.5，1.5，5.0mg/kg/日剂量，给药21天直至妊娠第7天，5mg/kg/日剂量产生的平均AUC约是推荐人用日剂量[RDD]AUC的5倍），然而在5.0mg/kg剂量水平观察到明显的胚胎致死性毒性。雄性大鼠在与未用药的雌性大鼠交配前，接受了58天剂量为1、3或10mg/kg/日的舒尼替尼，未发现生殖毒性。舒尼替尼剂量≤10mg/kg/日时，对生育能力、交配、受孕指数和精子检查（形态、精子数和活动度）都没有影响（10mg/kg剂量产生的平均AUC约为推荐人用日剂量[RDD]50mg/日的AUC的25.8倍）。

对生长板开放的猴幼龄予≥3个月的舒尼替尼（3个月剂量，2，6，12mg/kg/日剂量；8个周期剂量，0.3，1.5，6.0mg/kg/日剂量）。根据系统暴露（AUC）推算，剂量大于人用日推荐剂量的0.4倍，观察到长骨体生长板的发育不良。对发育的大鼠连续给予3个月（1.5，5.0和15.0mg/kg）或5个治疗周期（0.3，1.5，和6.0mg/kg/日）的舒尼替尼。在剂量≥5mg/kg（根据AUC计算，约为RDD的10倍）水平，观察到骨骼异常包括股骨的髓软骨增厚，胫骨骨折增加。此外，在>5mg/kg的大鼠实验中观察到龋齿发生率增加。长骨体生长部发育不良的发生率和严重程度与剂量相关，停止治疗可以逆转，但牙齿除外。猴连续治疗3个月的实验中未观察到无毒性效应剂量水平。但当间断治疗8个周期时无毒性效应剂量水平为1.5mg/kg/日。大鼠实验骨骼的无毒性效应剂量水平为≤2mg/kg/日。

遗传毒性和致癌性：对舒尼替尼进行了系列的体外遗传毒性试验（细菌突变[Ames试验]、人淋巴细胞染色体畸变）和一项大鼠体内骨髓微核试验。舒尼替尼未引起遗传损害。尽管未对舒尼替尼的致癌作用进行研究，但给予rasH2转基因鼠舒尼替尼0，10，25，75或200mg/kg/日，连续28天或6个月时，≥25mg/kg的剂量下观察到胃十二指肠癌，血管肉瘤发病率增加，和/或胃粘膜增生。在rasH2转基因小鼠中进行每天≥8mg/kg的剂量用药后（不低于人推荐日剂量[RDD]AUC的0.7倍）未观察到增生性改变。转基因小鼠rasH2中使用舒尼替尼1和6个月治疗后所观察到的致癌作用与人体的关系尚不清楚。

【药代动力学】

尚缺乏中国人群的药代动力学研究数据，以下均为来自国外的人体药代动力学研究数据。

已在135例健康志愿者和266例实体瘤患者中评价了舒尼替尼和苹果酸舒尼替尼的药代动力学。

吸收、分布、代谢和排泄

一般在口服给药后6~12小时（T_{max}）舒尼替尼达到最大血浆浓度（C_{max}）。进食对舒尼替尼生物利用度无影响。与食物同服或不同服均可。

体外实验表明舒尼替尼及其主要活性代谢物的人血浆蛋白结合率分别为95%和90%，在100-4000ng/ml范围内无浓度依赖。舒尼替尼的表观分布容积（Vd/F）为2230L，在25~100mg的剂量范围内，血浆药时曲线下面积（AUC）和最大血浆浓度（C_{max}）随剂量成比例增加。

舒尼替尼主要由细胞色素P450 CYP3A4代谢，产生的主要活性代谢物被CYP3A4进一步代谢。其主要活性代谢物占总暴露量的23~37%。主要通过粪便排泄，在一项[^{14}C]标记的舒尼替尼质量平衡的人体试验中，剂量的61%是通过粪便排出，而肾脏排泄的药物和代谢物约占剂量的16%。舒尼替尼和主要活性代谢物在血浆、尿和粪便中发现的主要药物相关成分，分别代表了合并标本中的91.5%、86.4%和73.8%的放射活性。尿和粪便中能检测到次要代谢物，但在血浆中一般未能发现。总口服清除率（CL/F）为34~62升/小时，患者间的变异系数为40%。

健康志愿者口服单剂量舒尼替尼后，舒尼替尼和主要活性代谢物的终末半衰期分别为40~60小时和80~110小时。每日重复给药后，舒尼替尼蓄积3~4倍，而其主要代谢物蓄积7~10倍。在10~14天内舒尼替尼和主要活性代谢物达稳态浓度。第14天血浆舒尼替尼和主要活性代谢物的总浓度为62.9~101ng/ml。每日重复给药或按治疗方案重复周期给药，未发现舒尼替尼和主要活性代谢物的药代动力学有明显的变化。

受试的健康志愿者和实体瘤患者的药代动力学相似，包括胃肠道间质瘤（GIST）和晚期/转移性肾细胞癌（MRCC）患者。

特殊群体

群体药代动力学分析的人口学数据表明年龄、体重、肌酐清除率、人种、性别或ECOG体力状态评分对舒尼替尼或其活性代谢物的药代动力学没有临床相关性影响。

未进行舒尼替尼在儿童患者中的药代动力学评价。

肝功能不全

Child-Pugh A级或Child-Pugh B级肝功能损害的患者接受舒尼替尼治疗无需调整初始剂量，舒尼替尼及其主要代谢产物主要由肝脏代谢。与肝功能正常的受试者相比，单剂舒尼替尼在轻度（Child-Pugh A级）或中度（Child-Pugh B级）肝功能损害的受试者中系统暴露量是相似的。未在重度（Child-Pugh C级）肝功能损害患者进行研究。在癌症患者中进行的临床研究排除了ALT或AST>2.5倍ULN，或因肝转移ALT或AST>5.0倍ULN的患者。

肾功能不全

与肾功能正常（CLcr>80ml/分钟）的受试者相比，单剂舒尼替尼在重度肾功能损害（CLcr<30ml/分钟）的受试者中系统暴露量是相似的。

轻度、中度及重度肾功能损害的患者接受舒尼替尼治疗无需调整初始剂量。后续剂量调整应基于患者安全性及耐受性见【剂量调整】。血液透析的末期肾病患者（ESRD）无需调整初始剂量，舒尼替尼在血液透析的末期肾病患者中暴露量比肾功能正常的患者低47%。因此，后续剂量可能需根据患者的安全性和耐受性逐步比初始剂量增加一倍。

种族

PK研究RTKC-0511-009在新加坡进行，受试者为14例亚裔（包括11例中国人）和13例西方人的健康男性志愿者。舒尼替尼单独或者联合酮康唑给药后，亚洲人平均的舒尼替尼和其主要代谢产物的暴露（C_{max}、AUC_{0-tau}和$AUC_{0-\infty}$）高于西方人，但是酮康唑对两组PK参数的影响程度相似，提示亚洲人和西方人代谢相似。药物暴露较高与体重有关，对体重标准化后的$CL_{p/F}$数值进行比较的结果表明，在同一治疗期间，两个种族之间平均$CL_{p/F}$数值没有显著性差异（舒尼替尼单药治疗，P=0.091；联合酮康唑治疗P=0.353）。

【贮藏】

保存于25℃；允许范围为15~30℃

【包装】

1）瓶装

包装规格：14粒/瓶，28粒/瓶，30粒/瓶

2）铝箔/PVC/Aclar水泡眼包装

包装规格：28粒/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

JX20060174

【进口药品注册证号】

（1）12.5mg：H20130258；H20130275

（2）25mg：H20130259；H20130276

（3）37.5mg：H20130260；H20130277

（4）50mg：H20130261；H20130278

【生产企业】

Pfizer Italia S.r.l.意大利

Via del Commercio,Zona Industriale,IT-63100 Marino del Tronto.（Ascoli Piceno），Italy

4207788.00.6