

香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告的內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示，概不對因本公告全部或任何部分內容而產生或因倚賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。



HUTCHMED (China) Limited 和黃醫藥（中國）有限公司

(於開曼群島註冊成立的有限公司)

(股份代號：13)

自願性公告一

和黃醫藥啟動一項呋喹替尼聯合替雷利珠單抗用於治療 晚期三陰性乳癌或晚期子宮內膜癌患者的 Ib/II 期臨床試驗

和黃醫藥（中國）有限公司（簡稱「[和黃醫藥](#)」或「HUTCHMED」）在美國啟動了一項呋喹替尼（fruquintinib）聯合百濟神州的替雷利珠單抗（tislelizumab）治療晚期三陰性乳腺癌或晚期子宮內膜癌患者的 Ib/II 期臨床試驗。首名受試者已於 2021 年 8 月 24 日接受給藥治療。該項研究旨在探索將高選擇性血管內皮生長因子受體（「VEGFR」）抑制劑呋喹替尼與抗程式性死亡受體 1（「PD-1」）抗體替雷利珠單抗聯合使用的潛力，以誘導免疫檢查點抑制劑的活性。

這是一項開放標籤、多中心、非隨機對照的研究，旨在評估呋喹替尼與替雷利珠單抗聯合療法治療局部晚期或轉移性三陰性乳腺癌或晚期子宮內膜癌患者的安全性和療效。該研究將分兩階段進行：安全性導入階段（第一階段）和劑量擴展階段（第二階段）。安全性導入階段將確定該患者組合的安全性和耐受性以及 II 期臨床試驗推薦劑量（「RP2D」）。在劑量擴展階段，RP2D 將被用於兩個隊列的患者：隊列 A - 既往接受過免疫檢查點抑制劑治療的三陰性乳腺癌患者；及隊列 B - 既往未接受過免疫檢查點抑制劑治療的三陰性乳腺癌患者。評估聯合療法二線治療晚期子宮內膜癌的隊列預計將於 2021 年第三季度開放。該項研究的其他詳情可登錄 clinicaltrials.gov，檢索註冊號 [NCT04577963](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04577963) 查看。

關於三陰性乳癌和子宮內膜癌

乳癌是美國常見的癌症，估計 2021 年內超過 28.1 萬名女性被診斷出乳癌。¹ 三陰性乳腺癌是乳癌的其中一個亞型，約佔所有乳癌新症的 10%。² 2018 年美國三陰性乳腺癌女性患者人數估計超過 15 萬。³ 據估計，約 20% 的三陰性乳腺癌患者同時伴有 PD-L1 表達。⁴ 三陰性乳腺癌與其他亞型的乳腺癌區別在於癌細胞沒有雌激素或孕激素受體（即激素受體陰性），也沒有製造過多的人類表皮生長因子受體 2（HER2）蛋白。與其他類型的乳腺癌相比，三陰性乳腺癌更具侵襲性且預後也更差。

在美國，子宮內膜癌是女性第四大常見癌症，2021 年估計新增超過 66,000 例子宮內膜癌新症。⁵ 2018 年美國子宮內膜癌患者人數估計超過 800,000 人。對於 20-30% 前線化療後的晚期患者，以及無法通過手術治愈的患者來說，他們的治療選擇非常有限。據估計，約 14% 的晚期子宮內膜癌患者同時伴有 PD-L1 表達，約 20-30% 的子宮內膜癌為高度微衛星不穩定型 (MSI-H)。^{6,7,8,9}

免疫檢查點抑制劑改善了三陰性乳腺癌及子宮內膜癌的臨床結果，但有很大一部分患者對免疫檢查點抑制劑沒有響應，最初有響應的患者最終也會產生耐藥性。與 VEGFR 抑制劑的聯合療法可以通過抑制腫瘤區域的血管生成，抑制腫瘤生長並減少轉移，從而提高免疫檢查點抑制劑的臨床療效。

關於呋喹替尼

呋喹替尼是一種高選擇性強效口服 VEGFR 1、2 及 3 的抑制劑。VEGFR 抑制劑在限制腫瘤的血管生成中起到了至關重要的作用。呋喹替尼的獨特設計使其激酶選擇性更高，以達到更低的脫靶毒性、更高的耐受性及對靶點更穩定的覆蓋。迄今，呋喹替尼在患者中的耐受性普遍良好，並且臨床前研究中展示出的較低的藥物間相互作用的可能性，或使其非常適合與其他癌症療法聯合使用。

和黃醫藥擁有呋喹替尼在中國以外區域的所有權利，並與禮來公司在中國範圍內合作，負責開發和執行在中國市場的所有醫學資訊溝通、推廣以及本地和區域市場活動。

關於呋喹替尼開發計劃

中國轉移性結直腸癌研究：呋喹替尼於 2018 年 9 月獲中國國家藥品監督管理局（「國家藥監局」）批准在中國銷售，並於 2018 年 11 月下旬以商品名愛優特®商業上市。2020 年 1 月被納入《中國國家醫保藥品目錄》。愛優特®適用於既往接受過氟嘧啶、奧沙利鉑和伊立替康治療的轉移性結直腸癌患者，包括既往接受過抗 VEGF 治療和/或抗表皮生長因子受體 (EGFR) 治療 (RAS 野生型) 的患者。在中國 416 例轉移性結直腸癌患者中開展的呋喹替尼 III 期關鍵性註冊研究 FRESCO 的研究成果已於 2018 年 6 月在《美國醫學會雜誌》(JAMA) 上發表 (clinicaltrials.gov 註冊號：[NCT02314819](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02314819))。

美國、歐洲與日本轉移性結直腸癌研究：美國食品藥品監督管理局（「FDA」）於 [2020 年 6 月](#) 授予呋喹替尼用於治療轉移性結直腸癌患者的快速通道資格。目前，在美國、歐洲、日本和澳大利亞正在進行呋喹替尼用於治療轉移性結直腸癌患者的 III 期註冊研究 FRESCO-2。該項研究的其他詳情可登錄 clinicaltrials.gov，檢索註冊號 [NCT04322539](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04322539) 查看。美國 FDA 認為呋喹替尼的全部臨床數據，包括 FRESCO-2 研究（如果為陽性）、先前的 FRESCO 陽性 III 期研究顯示其總生存期提高，使呋喹替尼於 2018 年在中國獲批用於治療轉移性結直腸癌，以及治療轉移性結直腸癌中其他已完成和正在進行的支持性研究，有可能作為用於治療晚期轉移性結直腸癌患者的新藥上市申請提交依據。FRESCO-2 研究設計也得到了歐洲藥品管理局 (EMA) 和日本醫藥品醫療機器綜合機構 (PMDA) 的審查和認可。

中國胃癌研究：2017年10月，和黃醫藥啟動了FRUTIGA研究。FRUTIGA研究是一項隨機、雙盲III期臨床試驗，旨在評估吡咯替尼聯合紫杉醇二線治療晚期胃癌或胃食管結合部（GEJ）腺癌的療效和安全性。研究計劃納入對一線標準化療無應答的患者。受試者將以1:1的比例隨機分組，接受吡咯替尼聯合紫杉醇或安慰劑聯合紫杉醇治療，並根據胃癌或胃食管結合部腺癌，和體能狀態評分等因素進行分層。研究的主要療效終點為總生存期（OS）。次要療效終點包括無進展生存期（PFS，依據RECIST 1.1進行評估）、客觀緩解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、疾病緩解時間和生存品質評分（依據EORTC QLQ-C30，3.0版進行評估）。研究也將探索與吡咯替尼抗腫瘤活性相關的生物標誌物（clinicaltrials.gov註冊號：[NCT03223376](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03223376)）。2020年6月，和黃醫藥完成了一項預設的中期分析，基於預設標準，獨立數據監察委員會（IDMC）建議研究繼續進行。

轉移性乳腺癌：和黃醫藥在美國啟動了一項開放標籤、多中心、非隨機、Ib/II期研究，以評估吡咯替尼聯合替雷利珠單抗治療晚期、難治性TNBC患者的安全性和有效性。該研究旨在探索聯合吡咯替尼是否可以潛在地誘導TNBC中ICI治療的活性。該項研究的其他詳情可登錄clinicaltrials.gov，檢索註冊號[NCT04577963](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04577963)查看。在中國進行的I期研究（[NCT01645215](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01645215)）和美國的I/Ib期研究（[NCT03251378](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03251378)）中，證實了吡咯替尼治療包括TNBC在內的晚期實體瘤中的安全性和初步療效。

免疫療法聯合用藥：和黃醫藥已訂立其他合作協議，以評估吡咯替尼與PD-1單克隆抗體聯合療法的安全性、耐受性和療效，包括**達伯舒**[®]（信迪利單抗，IBI308，由信達生物製藥（蘇州）有限公司開發）。

關於百澤安[®]（替雷利珠單抗注射液）

百澤安[®]（替雷利珠單抗注射液）是一款人源化IgG4抗PD-1單克隆抗體，設計目的是為最大限度地減少與巨噬細胞中的Fcγ受體結合。臨床前數據表明，巨噬細胞中的Fcγ受體結合之後會啟動抗體依賴細胞介導殺傷T細胞，從而降低了PD-1抗體的抗腫瘤活性。百澤安[®]是第一款由百濟神州的免疫腫瘤生物平台研發的藥物，目前正在進行單藥及聯合療法臨床試驗，開發一系列針對實體瘤和血液腫瘤的廣泛適應症。

國家藥監局已在五項適應症中批准百澤安[®]，包括完全批准百澤安[®]聯合化療用於一線治療晚期鱗狀非小細胞肺癌（「NSCLC」）患者和百澤安[®]聯合化療用於一線治療晚期非鱗NSCLC患者，以及附條件批准百澤安[®]用於治療至少經過二線系統化療的復發或難治性經典型霍奇金淋巴瘤（cHL）患者、PD-L1高表達的含鉑化療失敗包括新輔助或輔助化療12個月內進展的局部晚期或轉移性尿路上皮癌（UC）患者，以及至少經過一種全身治療的肝細胞癌（HCC）患者。針對上述三項附條件獲批適應症的完全批准將取決於正在進行的確證性隨機對照臨床試驗結果。

此外，四項百澤安[®]新適應症上市申請在中國已獲受理且正在審評過程中，包括一項用於治療既往接受鉑類化療後出現疾病進展的二或三線局部晚期或轉移性NSCLC患者、一項用於治療既往經治、局部晚期不可切除或轉移性高度微衛星不穩定型（MSI-H）或錯配修復缺陷型（dMMR）實體瘤患者、一項用於治療既往接受過一線標準化療後進展或不可耐受的局部晚期或轉移性食管鱗狀細胞癌（ESCC）患者和一項用於一線治療復發或轉移性鼻咽癌（NPC）患者的新適應症上市申請。

百濟神州已在中國和全球範圍內開展或完成了 17 項百澤安®的註冊性臨床試驗，其中包括 13 項 III 期臨床試驗和 4 項關鍵性 II 期臨床試驗。

2021 年 1 月，百濟神州與諾華達成合作協定，授權諾華在北美、歐洲和日本開發、生產和商業化百澤安®。

百澤安®在中國以外國家地區尚未獲批。

關於和黃醫藥

和黃醫藥（納斯達克/倫敦證交所：HCM；香港交易所：13）是一家處於商業化階段的創新型生物醫藥公司，致力於發現、全球開發和商業化治療癌症和免疫性疾病的靶向藥物和免疫療法。超過 1,400 人的專業團隊已將自主發現的 11 個候選癌症藥物推進到在全球開展臨床研究，其中首三個創新腫瘤藥物現已獲批上市。欲瞭解更多詳情，請瀏覽：www.hutch-med.com 或關注我們的 [LinkedIn 專頁](#)。

前瞻性陳述

本公告包含 1995 年《美國私人證券訴訟改革法案》「安全港」條款中及其他聯邦證券法律下定義的前瞻性陳述，包括味隆替尼與替雷利珠單抗聯合療法的臨床開發計劃，和黃醫藥及百濟神州在合作中的角色與責任，其候選藥物作為單藥或聯合療法的機會及潛在收益的陳述，以及不屬於歷史資訊的其他訊息。由於各種重要因素的影響，實際結果可能與前瞻性陳述有重大差異。這些因素包括了以下事項的風險：包括和黃醫藥及百濟神州在合作中對聯合療法開發並獲得監管審評的能力；合作的潛在收益無法實現或不超過成本的風險；和黃醫藥及百濟神州證明其各自候選藥物作為單藥或聯合療法的功效和安全性的能力；此類候選藥物的臨床結果可能不支持進一步開發或上市審批；監管機構的行動可能會影響到臨床試驗及產品上市審批的啟動、時間和進展；和黃醫藥及百濟神州的上市產品及藥物候選物（如能獲批）獲得商業成功的能力；和黃醫藥及百濟神州對其技術和藥物智慧財產權保護獲得和維護的能力；和黃醫藥及百濟神州依靠第三方進行藥物開發、生產和其他服務的情況；和黃醫藥及百濟神州在獲得監管審評和藥品商業化方面的經驗有限，以及和黃醫藥及百濟神州獲得進一步的營運資金以完成其候選藥物開發和商業化的能力；以及新冠肺炎全球大流行對和黃醫藥及百濟神州的臨床開發、監管、商業化運營以及其他業務帶來的影響；當前和潛在投資者請勿過度依賴這些前瞻性陳述，這些陳述僅在截至本公告發佈當日有效。有關這些風險和其他風險的進一步討論，請查閱和黃醫藥或百濟神州向美國證券交易委員會和香港聯合交易所有限公司提交的文件，以及和黃醫藥向 AIM 提交的文件。本公告所有訊息僅在截至發佈當日有效，除非法律要求，和黃醫藥及百濟神州均無承擔更新或修訂此類訊息的責任。

¹ SEER. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

² SEER. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>

³ SEER*Explorer. HR-/HER2- (Triple Negative) Breast Cancer (Female only). National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=623&data_type=5&graph_type=12&compareBy=prev_duration&chk_prev_duration_3=3&series=9&hdn_sex=3&race=1&age_range=1&advopt_limprev_y_axis_var=0

⁴ Mittendorf, E., Philips, A., Funda, M., et al. PD-L1 Expression in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Immunol Res* April 1 2014 (2) (4) 361-370; DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0127.

⁵ SEER. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/common.html>

⁶ Pasanen A, Ahvenainen T, Pellinen T, Vahteristo P, Loukovaara M, Bützow R. PD-L1 Expression in Endometrial Carcinoma Cells and Intratumoral Immune Cells: Differences Across Histologic and TCGA-based Molecular Subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(2):174-181. doi:10.1097/PAS.0000000000001395.

⁷ Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017:PO.17.00073. doi:10.1200/PO.17.00073

⁸ Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma [published correction appears in *Nature*. 2013 Aug 8;500(7461):242]. *Nature.* 2013;497(7447):67-73. doi:10.1038/nature12113

⁹ Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2607-2618. doi:10.1200/JCO.2012.48.2596

承董事會命

非執行董事兼公司秘書

施熙德

香港，2021年8月26日

於本公告日期，本公司之董事為：

執行董事：

杜志強先生

(主席)

賀雋先生

(首席執行官)

鄭澤鋒先生

(首席財務官)

蘇慰國博士

(首席科學官)

非執行董事：

艾樂德博士

施熙德女士

獨立非執行董事：

卡博樂先生

(高級獨立董事)

費凱寧博士

蒔紀倫先生

莫樹錦教授