

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)

內幕消息

和黃醫藥宣佈武田獲得歐盟委員會批准 FRUZAQLA® (呋喹替尼)

- 基於 FRESCO-2 全球 III 期臨床研究的積極結果獲批用於治療經治的轉移性結直腸癌患者 —
- FRUZAQLA® (呋喹替尼) 成為歐盟超過十年來第一個批准用於治療轉移性結直腸癌的創新靶向療法，無論患者的生物標誌物狀態如何 —

本公告乃由和黃醫藥（中國）有限公司（簡稱「[和黃醫藥](#)」或「HUTCHMED」）根據香港聯合交易所有限公司證券上市規則第 13.09(2)(a)條及證券及期貨條例（香港法例第 571 章）第 XIVA 部項下之內幕消息條文而刊發。

和黃醫藥今日宣佈其合作夥伴武田（TSE：4502/NYSE：TAK）取得歐盟委員會（European Commission）批准 FRUZAQLA® (呋喹替尼, fruquintinib) 作為單藥療法用於治療既往接受過包括氟尿嘧啶類 (fluoropyrimidine)、奧沙利鉑 (oxaliplatin) 和伊立替康 (irinotecan) 為基礎的化療、抗血管內皮生長因子（「VEGF」）治療以及抗表皮生長因子受體（EGFR）治療在內的現有標準治療，以及曲氟尿苷替匹嘧啶 (trifluridine-tipiracil) 或瑞戈非尼 (regorafenib) 治療後疾病進展或不耐受的成人轉移性結直腸癌患者。

西班牙巴塞羅那 Vall d'Hebron 腫瘤研究所 (VHIO) 所長 Josep Tabernero 博士表示：「呋喹替尼成為第一個也是唯一一個在歐盟獲得批准用於治療結直腸癌的針對所有三種 VEGFR 亞型的選擇性抑制劑，這一決定標誌著歐洲腫瘤學的一個重要里程碑。在歐洲，經治的轉移性結直腸癌患者及他們的臨床醫生亟需新的治療選擇。我們很高興向前邁出了重要的一步，可以為患者開出這種新的、具有差異性的藥物。」

武田全球抗腫瘤事業部總裁 Teresa Bitetti 表示：「很高興 FRUZAQLA® 取得歐盟委員會批准，我們現在可以為經治的轉移性結直腸癌患者提供新的治療選擇，無論他們的生物標誌物狀態如何。長期以來，歐洲的轉移性結直腸癌患者一直在等待新的治療選擇，我們很榮幸通過與和黃醫藥的合作能夠滿足這一需求。」

和黃醫藥首席執行官兼首席科學官蘇慰國博士表示：「對於和黃醫藥來說，這是一個重要的里程碑。這是我們的研發引擎在歐洲首個獲批的產品，並且通過與武田的合作，在如此短的時間內實現了這一目標。目前，這款創新的抗腫瘤藥物正在美國和中國改善該疾病的治療前景，我們也期待將其影響力帶向歐洲的患者。」

繼 2024 年 4 月人用藥品委員會（「CHMP」）給出[積極意見](#)後，歐盟委員會做出此項批准。CHMP 的意見主要是基於 FRESCO-2 國際多中心 III 期研究的結果，該研究結果亦支持了上市許可申請（MAA）的提交。該上市許可申請已於 2023 年 6 月獲歐洲藥品管理局（EMA）[確認及受理](#)。FRESCO-2 研究的數據已在 2023 年 6 月[發表](#)於《柳葉刀（The Lancet）》。

關於結直腸癌

結直腸癌是始於結腸或直腸的癌症。根據國際癌症研究機構（IARC）/世界衛生組織（WHO）的數據，結直腸癌是全球第三大常見癌症，在 2022 年估計有超過 190 萬例新增病例，並造成超過 90 萬人死亡。在歐洲，結直腸癌是第二大常見癌症，2022 年約有 53.8 萬例新增病例和 24.8 萬例死亡。^{1,2} 在美國，2024 年估計將新增 15.3 萬例結直腸癌新症以及 5.3 萬例死亡。³ 在日本，結直腸癌是最常見的癌症，2022 年估計有 14.6 萬例新增病例和 6 萬例死亡。² 儘管早期結直腸癌能夠通過手術切除，但轉移性結直腸癌目前治療結果不佳且治療方案有限，仍然存在大量未被滿足的醫療需求。雖然部分轉移性結直腸癌患者或可受益於基於分子特徵的個性化治療策略，然而大部分患者未攜帶可作為治療靶點的突變。^{4,5,6,7,8}

關於 FRESCO-2 III 期研究

FRESCO-2 研究是一項在美國、歐洲、日本及澳洲開展的國際多中心臨床試驗，旨在探索呋喹替尼聯合最佳支持治療對比安慰劑聯合最佳支持治療用於治療經治療轉移性結直腸癌患者（[NCT04322539](#)）。FRESCO-2 研究達到了所有主要終點及關鍵次要終點，在總生存期（OS）和無進展生存期（PFS）方面均顯示出達到具有統計學意義和臨床意義的顯著改善，並在接受呋喹替尼治療的患者中展現出一致的獲益，無論患者既往接受過何種治療。呋喹替尼在 FRESCO-2 研究中顯示出可控的安全性，與之前公佈的呋喹替尼單藥療法臨床試驗中所報告的一致。在接受呋喹替尼聯合最佳支持治療的患者中，20%出現導致治療停止的不良反應，而接受安慰劑聯合最佳支持治療的患者中，該比例為 21%。該研究的結果於 2022 年 9 月的歐洲腫瘤內科學會（ESMO）年會上[公佈](#)，並隨後在 2023 年 6 月於《柳葉刀（The Lancet）》[發表](#)。^{9,10}

關於呋喹替尼

呋喹替尼是一種選擇性針對所有三種 VEGFR（VEGFR-1、-2 及-3）的口服抑制劑。VEGFR 抑制劑在抑制腫瘤的血管生成中起到至關重要的作用。呋喹替尼被設計為擁有更高的激酶選擇性，旨在降低脫靶激酶活性，從而實現更高的藥物暴露、對靶點的持續覆蓋以及當潛在作為聯合療法時擁有更高的靈活度。迄今為止，呋喹替尼展示出可控的安全性特徵，其與其他抗腫瘤療法聯合使用的研究正在進行中。

關於武田和 FRUZAQLA®

武田擁有在中國內地、香港和澳門以外進一步開發、商業化和生產呋喹替尼的全球獨家許可。呋喹替尼於 2023 年 11 月[於美國獲得批准](#)，並由武田以商品名 FRUZAQLA®上市銷售。美國的獲批是基於兩項大型、隨機對照 III 期臨床試驗的數據，即國際多中心臨床試驗 FRESCO-2 研究以及於中國開展的 FRESCO 研究，在總共 734 名接受呋喹替尼治療的患者中展現出了一致的獲益。各項研究的安全性特徵亦保持一致。

除了向 EMA 提交的申請外，一項向日本醫藥品和醫療器械局（PMDA）的申請亦於 2023 年 9 月提交。

關於呋喹替尼在中國獲批

呋喹替尼已於中國獲批上市，並由和黃醫藥及禮來合作以商品名愛優特®（ELUNATE®）上市銷售。其於 2020 年 1 月獲納入中國國家醫保藥品目錄。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 的研究支持了呋喹替尼在中國的獲批，該研究的結果已於《美國醫學會雜誌（JAMA）》上發表。自呋喹替尼在中國上市以來，截至 2023 年年中已有超過 8 萬名結直腸癌患者接受呋喹替尼治療。

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。集團旗下公司共有約 5,000 名員工，其中核心的腫瘤/免疫業務擁有約 1,800 人的團隊。自成立以來，和黃醫藥致力於將自主發現的抗腫瘤候選藥物帶向全球患者，首三個藥物現已在中國上市，其中首個藥物亦於美國上市。欲了解更多詳情，請訪問：www.hutch-med.com 或關注我們的 [LinkedIn](#) 專頁。

歐洲重要安全性信息

處方前請參閱 FRUZAQLA（呋喹替尼）產品特性摘要 (SmPC)。

使用指南：FRUZAQLA 應該由具有抗腫瘤治療經驗的醫生起始使用。應向患者提供包裝說明書。

禁忌：對活性成分或任何賦形劑過敏。

特殊人群： **腎功能不全：**輕度、中度或重度腎功能不全患者無需調整劑量；**肝功能不全：**輕度或中度肝功能不全患者無需調整劑量。重度肝功能不全的患者不建議使用 FRUZAQLA，因為尚無 FRUZAQLA 針對該人群的研究；**老年人：**65 歲以上患者無需調整劑量；**兒童人群：**FRUZAQLA 在兒童人群中沒有用於轉移性結直腸癌適應症的相關使用數據；**育齡婦女/女性避孕：**應建議育齡婦女在治療期間以及最後一次服用 FRUZAQLA 後至少 2 週內使用高效避孕措施；**妊娠：**尚無 FRUZAQLA 用於孕婦的臨床數據。根據其作用機制，FRUZAQLA 有可能對胎兒造成傷害。動物研究顯示生殖毒性，包括胎兒畸形。FRUZAQLA 不應在懷孕期間使用，除非婦女的臨床情況需要 FRUZAQLA 治療。如果在懷孕期間使用 FRUZAQLA 或患者在治療期間懷孕，必須告知患者對胎兒的潛在危害；**哺乳：**尚未確定哺乳期間是否可以安全使用 FRUZAQLA。目前尚不明確 FRUZAQLA 或其代謝物是否會經人乳排洩。沒有關於 FRUZAQLA 經動物乳汁排洩的動物數據。不能排除母乳餵養的新生兒/嬰兒所面臨的風險。治療期間及最後一次服藥後 2 週內應停止哺乳；**生育力：**尚無關於 FRUZAQLA 影響人類生育力的數據。動物研究結果顯示 FRUZAQLA 可能會損害雄性和雌性生育力。

警告及注意事項

- **高血壓：**接受 FRUZAQLA 治療的患者中曾報告出現高血壓，包括高血壓危象。在開始 FRUZAQLA 治療之前，應根據標準醫療實踐監測並充分控制已存在的高血壓。

高血壓應使用抗高血壓藥物進行藥物治療，並在必要時調整 FRUZAQLA 的劑量。對於無法通過降壓治療控制的高血壓或出現高血壓危象的患者，應永久停用 FRUZAQLA。

- **出血事件：**接受 FRUZAQLA 治療的患者中曾報告出現出血事件，包括胃腸道出血。接受 FRUZAQLA 治療的患者中曾報告出現嚴重或甚至危及生命的出血事件。

對有出血風險的患者（包括接受抗凝血劑或其他會增加出血風險的合併藥物治療的患者）應根據標準醫療實踐進行血液學和凝血特徵監測。若發生需要立即進行醫療干預的嚴重出血，應永久停用 FRUZAQLA。

- **胃腸穿孔：**接受 FRUZAQLA 治療的患者中曾報告出現胃腸穿孔事件，包括致命事件。

FRUZAQLA 治療期間應定期監測胃腸穿孔症狀。

發生胃腸穿孔的患者應永久停用 FRUZAQLA。

- **蛋白尿：**接受 FRUZAQLA 治療的患者中曾報告出現蛋白尿。

在開始使用 FRUZAQLA 之前和整個治療過程中應根據標準醫療實踐監測蛋白尿。若尿液試紙檢測到 24 小時蛋白尿 $\geq 2g$ ，可能需要中斷劑量、調整劑量或停藥。出現腎病綜合徵的患者應永久停用 FRUZAQLA。

- **掌蹠紅腫感覺綜合徵 (PPES)：**掌蹠紅腫感覺綜合徵是最常報告的皮膚不良反應。

如果監測到 ≥ 2 級以上皮膚反應，可能需要中斷劑量、調整劑量或停藥。

- **可逆性後部腦病變綜合徵 (PRES)：**在臨床研究中，曾報告一例 (0.1%) 接受 FRUZAQLA 治療的患者出現可逆性後部腦病變綜合徵。這是一種罕見的神經系統疾病，可表現為頭痛、癲癇發作、嗜睡、精神錯亂或精神功能改變、失明及其他視覺或神經系統障礙，伴隨或不伴隨高血壓。可逆性後部腦病變綜合徵需要通過腦部影像學檢查確診，最好是磁共振成像 (MRI)。對於出現可逆性後部腦病變綜合徵的患者，建議停用 FRUZAQLA，並同時給予控制高血壓和其他症狀的支持性醫療管理。

- **傷口癒合延遲：**在臨床研究中，曾報告一例 (0.1%) 接受 FRUZAQLA 治療的患者出現傷口癒合延遲。

建議患者在大手術前至少 2 週不要服用 FRUZAQLA。大手術後至少 2 週內請勿使用 FRUZAQLA，直到根據臨床指徵有證據顯示傷口充分癒合。

- **動脈和靜脈血栓栓塞事件：**建議在過去 6 個月內有血栓栓塞事件史（包括深部靜脈血栓形成和肺栓塞）或有中風和/或短暫性腦缺血發作病史的患者，建議避免開始 FRUZAQLA 治療。對於懷疑出現動脈血栓栓塞的患者，應立即停用 FRUZAQLA。

藥物相互作用

其他藥品對 FRUZAQLA 的藥代動力學影響

CYP3A 誘導劑

FRUZAQLA 合與利福平（一種強效 CYP3A 誘導劑）600 mg 每日一次聯合給藥，使 FRUZAQLA 的 AUC_{inf} 降低 65%， C_{max} 降低 12%。應避免 FRUZAQLA 與強效和中度 CYP3A 誘導劑同時給藥。

CYP3A 抑制劑

FRUZAQLA 與伊曲康唑（一種強效 CYP3A 抑制劑）200 mg 每日兩次聯合給藥，未對血漿藥物濃度-時間曲線下面積 (AUC) 和 C_{max} 產生臨床顯著性影響。與 CYP3A 抑制劑聯合給藥時無需調整 FRUZAQLA 的劑量。

抑酸藥物

FRUZAQLA 與雷貝拉唑（一種質子泵抑制劑）40 mg 每日一次聯合給藥，未對 FRUZAQLA 的 AUC 產生臨床顯著性影響。與抑酸藥物聯合給藥時無需調整 FRUZAQLA 的劑量。

FRUZAQLA 對其他藥品的藥代動力學影響

作為 P-糖蛋白 (P-gp) 底物的醫藥產品

單劑量 150 mg 達比加群酯（一種 P-gp 受質）與單劑量 5 mg FRUZAQLA 聯合給藥，使達比加群的 AUC 降低 9%。與 FRUZAQLA 抑制劑聯合給藥時無需調整 P-gp 底物的劑量。

作為乳腺耐藥蛋白 (BCRP) 底物的醫藥產品

單次 10 mg 劑量的瑞舒伐他汀（一種 BCRP 底物）與單次 5 mg 劑量的 FRUZAQLA 聯合給藥，使瑞舒伐他汀的 AUC 降低 19%。與 FRUZAQLA 抑制劑聯合給藥時無需調整 BCRP 底物的劑量。

不良反應：FRUZAQLA 最常見的不良反應是：

十分常見 (發生率≥1/10)	血小板計數降低、甲狀腺功能減退、厭食、高血壓、發聲困難、腹瀉、口腔炎、天門冬氨酸轉氨酶升高、總膽紅素升高、丙氨酸轉氨酶升高、掌蹠紅腫感覺綜合徵、骨骼肌肉痛、關節痛、蛋白尿、疲乏和乏力
常見 (≥1/100 至<1/10)	肺炎、上呼吸道感染、細菌感染、白血球減少、嗜中性白血球減少、低血鉀、鼻出血、咽喉疼痛、胃腸道出血、胃腸道穿孔、胰酶升高、口腔疼痛、皮疹、黏膜炎

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」條款中定義的前瞻性陳述。這些前瞻性陳述反映了和黃醫藥目前對未來事件的預期，包括咪嗪替尼用於治療結直腸癌患者的治療潛力的預期，以及咪嗪替尼針對此適應症及其他適應症的進一步臨床研究計劃。前瞻性陳述涉及風險和不確定性。此類風險和不確定性包括下列假設：支持咪嗪替尼於其他地區（例如：日本）獲批用於治療結直腸癌或其他適應症的上市許可申請的數據充足性、獲得監管部門審批的潛力，咪嗪替尼的安全性、和黃醫藥為咪嗪替尼進一步臨床開發計劃及商業化提供資金並實現及完成的能力，此類事件發生的時間，各方滿足許可協議的條款和條件的能力，監管機構的行動或可影響臨床試驗的啟動、時間和進展及咪嗪替尼的註冊路徑，以及武田成功開發、生產和商業化咪嗪替尼的能力等。此外，由於部分研究依賴與其他藥物產品與咪嗪替尼聯合使用，因此此類風險和不確定性包括有關這些治療藥物的安全性、療效、供應和持續監管批准的假設。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，請查閱和黃醫藥向美國證券交易委員會、AIM 以及香港聯合交易所有限公司提交的文件。無論是否出現新訊息、未來事件或情況或其他因素，和黃醫藥均不承擔更新或修訂本公告所含訊息的義務。

醫療信息

本公告所提到的產品可能並未在所有國家上市，或可能以不同的商標進行銷售，或用於不同的病症，或採用不同的劑量，或擁有不同的效力。本文中所包含的任何信息都不應被看作是任何處方藥的申請、推廣或廣告，包括那些正在研發的藥物。

內幕消息

本公告包含（歐盟）第 596/2014 號條例（該條例構成《2018 年歐洲聯盟（退出）法》定義的歐盟保留法律的一部分）第 7 條規定的內幕消息。

- ¹ Bray F, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
- ² Ferlay J, *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed 12 June 2024.
- ³ American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. Atlanta, *American Cancer Society*; 2024.
- ⁴ Bando H, *et al.* Therapeutic landscape and future direction of metastatic colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20(5):306-322. doi:10.1038/s41575-022-00736-1.
- ⁵ D'Haene N, *et al.* Clinical application of targeted next-generation sequencing for colorectal cancer patients: a multicentric Belgian experience. *Oncotarget.* 2018;9(29):20761-20768. Published 2018 Apr 17. doi:10.18632/oncotarget.25099.
- ⁶ Venderbosch S, *et al.* Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: A pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS Studies. *Clinical Cancer Res.* 2014; 20(20):5322–5330. doi:10.1158/1078-0432.ccr-14-0332.
- ⁷ Koopman M, *et al.* Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2009;100(2), 266–273. doi:10.1038/sj.bjc.6604867.
- ⁸ Ahcene Djaballah S, *et al.* HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1-14. doi:10.1200/EDBK_351354.
- ⁹ Dasari NA, *et al.* LBA25 – FRESCO-2: A global Phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(suppl_7): S808-S869. doi:10.1016/annonc/annonc1089.
- ¹⁰ Dasari NA, *et al.* Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, Phase III study. *Lancet.* 2023;402(10395):41-53. doi:10.1016/S0140-6736(23)00772-9.

承董事會命

非執行董事兼公司秘書

施熙德

香港，2024年6月24日

於本公告日期，本公司之董事為：

主席兼非執行董事：

艾樂德博士

非執行董事：

施熙德女士

楊凌女士

執行董事：

蘇慰國博士

(首席執行官兼首席科學官)

鄭澤鋒先生

(首席財務官)

獨立非執行董事：

卡博樂先生

(高級獨立董事)

言思雅醫生

蒞紀倫先生

莫樹錦教授