

和黄医药宣布呋喹替尼胶囊在中国获批 用于治疗既往接受过其他治疗的结直肠癌患者

-呋喹替尼膠囊為轉移性結直腸癌患者提供了新的口服治療選擇，將在中國市場以商品名愛優特®進行銷售-

-已在 JAMA 發表的研究數據表明，和安慰劑相比愛優特®能夠使患者總生存期得到延長-

-和黄醫藥首個獲批新藥-

-首個在中國發現、研發並獲批治療結直腸癌的抗腫瘤新藥-

2018年9月5日：和黄中國醫藥科技有限公司（簡稱「[和黄醫藥](#)」或「Chi-Med」）（納斯達克/倫敦證交所：HCM）今日宣布呋喹替尼膠囊的新藥上市申請獲得中國國家藥品監督管理局（NMPA;前中國食品藥品監督管理局）批准，用於治療既往接受過氟尿嘧啶類、奧沙利鉑和伊立替康為基礎的化療，以及既往接受過或不適合接受抗血管內皮生長因子（VEGF）治療、抗表皮生長因子受體（EGFR）治療（RAS 野生型）的轉移性結直腸癌（mCRC）患者。呋喹替尼，是一種高選擇性血管內皮生長因子受體（VEGFR）1、2 和 3 的強效口服小分子抑製劑，有潛力成為能夠治療多種實體瘤的“同類最佳” VEGFR 抑製劑。呋喹替尼膠囊將在中國市場以商品名愛優特®進行銷售。本次獲批基於 III 期臨床研究 FRESCO 的研究數據，該研究的研究結果已於 2017 年美國臨床腫瘤學會年會上報告，並在 2018 年於《美國醫學會雜誌》（JAMA）上發表。

呋喹替尼膠囊的成功研發，得益於各級政府對本土新藥研發企業的大力支持。呋喹替尼治療結直腸的研究獲得了國家“十二五”“重大新藥創制”專項課題支持、上海市科委科技專項、浦東新區科委科技發展基金專項以及張江高科技園區管理委員會對應的配套資金支持。呋喹替尼膠囊的快速獲批，也得益於國家和上海藥監部門製定並積極推動的一系列制度改革與創新。2015 年 11 月中國開始試行上市許可持有人（MAH）制度，2016 年 7 月上海市食品藥品監督管理局開始全力推進 MAH 制度改革試點落地。2016 年 10 月，呋喹替尼膠囊進入上海市食品藥品監督管理局 MAH 制度試點品種名單。和黄醫藥在國家及上海藥監部門的指導和支持下，成功完成了呋喹替尼膠囊的上市申報工作，並順利獲批。這是新藥研發企業實現高質量創新藥快速獲批上市的一條成功路徑，為新藥研發企業注入了新的、強大的研發動力。

Chi-Med 董事長杜志強先生表示：“本次獲批是 Chi-Med 的一項重大成功。據了解，愛優特®是腫瘤治療領域，首個在中國發現、研發並基於一項隨機臨床試驗的成功結果獲得無附加條件批准的藥物。Chi-Med 堅守投身中國生物醫藥產業的初心，在這個逐漸崛起的領域堅持投入研發已超過十二年，才取得了今天的成果”

“我們尤其對參與了愛優特®臨床研發工作的患者及患者家屬、研究者們、護士們和其他醫務工作者以及研究團隊的其他成員表示衷心的感謝。我們期待這款具有國際水準的創新療法能盡快地在中國上市，早日幫助中國的 CRC 患者。”

FRESCO 研究由李進教授和秦叔達教授共同領導。研究顯示，呋喹替尼對比安慰劑能夠為患者帶來統計學顯著且具有臨床價值的總生存期（OS）的獲益：呋喹替尼組患者和安慰劑組患者的中位 OS 分別為 9.3 個月 vs. 6.6 個月（HR=0.65，95%置信區間：0.51-0.83；p<0.001），且安全性良好，不良反應可控。除了療效顯著以外，

呋喹替尼良好的激酶選擇性使其脫靶毒性較低，我們認為其耐受性也達到了“同類最佳”的表現，這表明呋喹替尼未來具有與化療、其他靶向療法以及免疫治療等療法相聯合的潛力，最終使得更多的患者能夠從這款創新藥中獲益。

CRC 在中國常見的腫瘤類型中高居第二位¹，每年新發病例約 38 萬²。據知名企業增長諮詢公司 Frost & Sullivan 估計，2015 年全球新增 CRC 患者約 150 萬，至 2020 年，每年新增 CRC 患者可達到 170 萬。

和黃醫藥將與合作夥伴美國禮來公司聯手推動愛優特[®]在中國上市。禮來中國高級副總裁、藥物發展與醫學事務中心負責人王莉博士表示：本次獲批是對愛優特[®]臨床表現的重要認可，也標誌著我們和和黃醫藥的合作將更進一步。“本次獲批能夠使和黃醫藥獲得來自禮來的約 1360 萬美金的里程碑付款。

關於愛優特[®]

愛優特[®]是呋喹替尼膠囊的商品名。呋喹替尼 (HMPL-013) 是一種小分子藥物，能夠高選擇性地強效抑制 VEGFR 1,2,及 3。VEGFR 抑製劑在限制腫瘤的血管生成中起到了至關重要的作用，能夠限制腫瘤快速生長所需的血液供應。據估計，2017 年全球抗血管生成藥物市場約 180 億美金，包括被批准用於治療約 30 種腫瘤類型的各種單克隆抗體和小分子藥物。和黃醫藥於 2007 年開始研發 VEGFR 抑製劑。在早期發現過程中，為了使呋喹替尼脫靶毒性更低、耐受性提高並對靶點具有更穩定的覆蓋，我們對呋喹替尼的結構進行了成功的設計，使其激酶選擇性比其他已經獲批的小分子酪氨酸激酶抑製劑 (TKIs) 更高，並因此具有更優的臨床療效。呋喹替尼良好的耐受性以及其在臨床前研究中展示出的較低的藥物間相互作用的可能性，為其未來與其他癌症療法進行創新聯合奠定了成功的基礎。

2013 年 10 月，和黃醫藥與禮來達成了一項對呋喹替尼在中國範圍內進行授權、共同開發和商業化的協議。按照協議約定，和黃醫藥負責呋喹替尼的開發，由此產生的費用由雙方共同承擔；和黃醫藥已獲得首付款項、後續開發及註冊的里程碑付款；呋喹替尼在中國上市銷售後，和黃醫藥也將獲得銷售提成。和黃醫藥與禮來協議在三種實體瘤中對呋喹替尼進行開發，包括 CRC、非小細胞肺癌 (NSCLC) 和胃癌。

常見不良反應包括高血壓、手足皮膚反應和蛋白尿。臨床上對這些常見不良反應進行有效地管理是可行的。

關於呋喹替尼治療結直腸癌在中國的臨床研發

呋喹替尼的臨床研究開始於 2011 年，I 期臨床試驗共計入組 40 名實體瘤患者，之後 Ib 期臨床試驗入組 62 名 CRC 患者，II 期臨床試驗入組 71 名 CRC 患者。呋喹替尼 III 期關鍵性註冊研究 FRESCO 於 2014 年 12 月開始患者入組工作，共計在中國納入 416 名患者，於 2017 年 3 月宣布研究獲得成功。

2016 年 10 月，呋喹替尼成為進入上海食品藥品監督管理局 MAH 制度試點品種名單的首個創新藥。MAH 制度旨在提升中國創新藥物研發的速度和效率。基於 FRESCO 研究的成功結果，呋喹替尼以 CRC 為適應症的新藥上市申請 (NDA) 於 2017 年 6 月提交，並於 2017 年 9 月獲得“優先審評”資格。FRESCO 研究的主要研究結果於 2017 年 6 月 5 日在 ASCO 年會上以口頭報告的形式公佈，完整的研究結果於 2018 年 6 月 26 日在 JAMA 發表。FRESCO 研究詳情可登陸 clinicaltrials.gov，檢索 NCT02314819 查看。

呋喹替尼僅在中國大陸地區獲得批准，獲批治療 CRC 的推薦劑量為口服每次 5mg，每日一次；連續服藥三週，隨後停藥一周，為一個治療週期。呋喹替尼將有 1mg 和 5mg 兩個膠囊規格上市。

其他吡喹替尼相關研發項目

中國肺癌研究：FALUCA 是一項隨機雙盲安慰劑對照的多中心 III 期註冊性臨床研究，旨在評估吡喹替尼治療二線系統化療失敗的晚期非鱗 NSCLC 患者的療效和安全性。該研究患者入組工作已於 2018 年 2 月完成，共計納入 527 名患者 (clinicaltrials.gov 註冊號 NCT02691299) ，預計將於 2018 年底報告主要研究結果。該研究基於一項設計相似、納入了 91 名三線 NSCLC 患者的 II 期臨床試驗。這項 II 期臨床試驗的結果已於 2016 年 12 月 6 日舉辦的第 17 屆世界肺癌大會上以口頭報告的形式公佈 (clinicaltrials.gov 註冊號 NCT02590965) 。

和 FALUCA 同時進行的還有另外一項 II 期臨床試驗。該試驗旨在評估吡喹替尼聯合易瑞沙® (吉非替尼) 治療初治晚期或轉移性 NSCLC 的療效和安全性 (clinicaltrials.gov 註冊號 NCT02976116) 。該試驗的初步結果已於 2017 年 10 月 16 日舉辦的第 18 屆世界肺癌大會上以口頭報告的形式公佈。

中國胃癌研究：2017 年 10 月，和黃醫藥啟動了吡喹替尼聯合泰素® (紫杉醇) 治療一線標準化療失敗的晚期胃癌或胃食管結合部 (GEJ) 腺癌患者的關鍵性 III 期臨床研究，這項研究被命名為 FRUTIGA ，計劃納入超過 500 名患者 (clinicaltrials.gov 註冊號 NCT03223376) 。 FRUTIGA 研究的概念驗證 (POC) 性中期分析預計將於 2019 年上半年開展，若中期分析數據良好，和黃醫藥將能夠獲得來自禮來的 POC 里程碑付款。FRUTIGA 是在一項入組了 34 名胃癌患者的 I/II 期臨床試驗的基礎上開展的，該試驗表明吡喹替尼聯合泰素® 在這類患者中具有良好的耐受性和令人鼓舞的腫瘤緩解率 (clinicaltrials.gov 註冊號 NCT02415023) 。

美國橋接試驗：和黃醫藥於 2017 年 12 月在美國啟動了一項多中心開放標籤的 I 期臨床試驗，旨在評估吡喹替尼在美國晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性和藥代動力學特性 (clinicaltrials.gov 註冊號 NCT03251378) 。

易瑞沙® 商標為阿斯利康公司所有。泰素® 商標為百時美施貴寶公司所有。

¹ R. Zheng, H. Zeng et al, Cancer Lett. 2016 Jan 1;370(1):33-8. National estimates of cancer prevalence in China, 2011. doi:10.1016/j.canlet.2015.10.003. Epub 2015 Oct 13.

² W. Chen, R. Zheng et al, CA Cancer J Clin. 2016 Mar-Apr;66(2):115-32. Cancer Statistics in China, 2015. doi:10.3322/caac.21338. Epub 2016 Jan 25.