

为加快沃利替尼全球研发项目，和黄医药与阿斯利康签署共同开发补充协议

首个以 c-Met 异常乳头状肾细胞癌（“PRCC”）为适应症的全球 III 期临床试验将于近期启动

2016 年 8 月 1 日：和黄医药和阿斯利康今日宣布在 2011 年双方就沃利替尼达成的合作协议的基础上签署补充协议。

多个临床 I/II 期试验数据表明沃利替尼作为一种高选择性的 c-Met 抑制剂对数种肿瘤有早期临床疗效。目前，沃利替尼的全球开发计划已涵盖多种 c-Met 异常实体瘤为适应症，包括非小细胞肺癌，肾癌，胃癌及结直肠癌。欲了解沃利替尼目前所有的临床试验详情，请点击[此处](#)。

双方此次达成的补充协议旨在加速推进沃利替尼在全球范围内的开发以及增加和黄医药在开发计划中的参与比例。根据此协议，和黄医药将在今后三年内投入高达 5000 万美元，主要用于沃利替尼以 c-Met 异常乳头状肾细胞癌为适应症的全球 III 期临床试验联合开发费用。根据 2011 年双方协议，和黄医药将获得沃利替尼在全球范围内（不包括中国）所有适应症的销售提成专利费，补充协议签署后，沃利替尼未来若以乳头状肾细胞癌这一适应症成功上市销售后，该提成比例将增加 5 个百分点。原协议的其他条款保持不变。

沃利替尼近期完成的开放标签全球乳头状肾细胞癌临床 II 期研究（NCT02127710）的最终结果将在近期的科研会议上公布。和黄医药与阿斯利康已达成一致进入到临床 III 期研究。

乳头状肾细胞癌是由于 c-Met 基因的一系列改变（如：突变，扩增，和/或染色体变化）而导致的一种罕见的肾细胞癌的组织学亚型，沃利替尼全球 III 期临床试验将是首个以 c-Met 异常乳头状肾细胞癌为适应症的关键研究。目前市场上的肾细胞癌疗法对乳头状肾细胞癌疗效不显著，且尚无专门针对 c-Met 异常乳头状肾细胞癌的疗法获批上市。此全球 III 期临床试验的最终设计方案正在与相关的医疗主管部门讨论中，试验的开展也需要有与之相匹配的 c-Met 异常乳头状肾细胞癌同伴诊断配合。乳头状肾细胞癌三期同伴诊断平台将会与非小细胞肺癌和胃癌的平台相似。

阿斯利康将继续负责沃利替尼在其他 c-Met 异常肿瘤类型中的研发。值得一提的是，基于目前正在进行的 TATTON 试验（NCT02143466）的早期数据，一项单臂的全球临床 II 期扩展试验现已启动，该试验以沃利替尼联合塔格瑞斯（奥斯替尼）治疗对已批准的 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌患者，旨在评估沃利替尼治疗 EGFR 突变非小细胞肺癌的疗效。

阿斯利康肿瘤创新药物部负责人，资深副总裁 Susan Galbraith 表示：“我们一直致力于推进沃利替尼在肾细胞癌和非小细胞肺癌中的研究，希望能够早日为那些没有太多治疗方案选择的患者提供一流且有效的治疗药物。同时我们也非常高兴能进一步加深与和黄医药的合作，巩固阿斯利康在全球药物研发领域的领先地位。”

和黄中国医药科技有限公司的首席执行官贺隽表示：“我们一直致力于推动沃利替尼的全球上市，希望早日为患者带去福音。我们相信沃利替尼有潜力成为首个经分子筛选验证的 c-Met 表现异常的肾癌，肺癌及胃肠道癌患者

的个性化疗法。目前沃利替尼在多个适应症中即将进入关键研究，我们非常高兴能为加快沃利替尼的研究贡献自己的绵薄之力，相信产品上市后我们将获得更丰厚的经济回报。”

沃利替尼，独特的高选择性 c-Met 抑制剂

沃利替尼是一种高选择性口服 c-Met（也被称作间充质上皮转移因子）受体酪氨酸激酶抑制剂，研究发现这种酪氨酸激酶在多种实体瘤中表现异常。沃利替尼作为一种强效的高选择性口服抑制剂，旨在克服第一代 c-Met 抑制剂在临床研究中出现的问题，包括肾毒性。

c-Met 异常乳头状肾细胞癌的市场潜力和需求

据 Frost & Sullivan 数据显示，每年全球新诊断的肾癌病例约为 366,000 例，至 2020 年，肾癌的治疗市场总值预计将达到 45 亿美元。肾细胞癌约占全部肾癌的 80-85%，且数种组织学亚型的遗传和生化特性各异。肾细胞癌的各组织学亚型中，肾透明细胞癌最为常见，占总数的 75-80%。

乳头状肾细胞癌是最常见的非透明细胞肾癌，约占肾细胞癌的 10-15%。根据历史数据，c-Met 异常乳头状肾细胞癌估计占全部乳头状肾细胞癌的 40-70%。根据 2014 年公布于美国癌症研究协会年会上的一项研究显示，对法国肾细胞癌网络收录的 220 例冷冻肿瘤样品分析后发现：55-60%的乳头状肾细胞癌患者伴有 7 号染色体扩增（即 c-Met 扩增）。

目前有数种已获批的用于治疗肾细胞癌的药品（最新的一个获批于 2016 年 4 月），但大部分研究是基于数量庞大的肾透明细胞癌患者。乳头状肾细胞癌的生物和分子特性与肾透明细胞癌不同，因此，乳头状肾细胞癌患者的预后及治疗效果明显不及肾透明细胞癌患者。对治疗乳头状肾细胞癌患者的专门药物及更精确的数据的需求目前还是一个巨大的空缺。

沃利替尼以乳头状肾细胞癌为适应症的临床研究进展

澳大利亚临床 I 期研究 – 一项在多种实体瘤中进行的临床 I 期剂量递增研究显示了沃利替尼 600mg 每日一次的临床活性和安全性，并在针对一位 c-Met 异常乳头状肾细胞癌患者的研究早期明确观察到部分缓解。整个研究中，在 3/8（38%）的乳头状肾细胞癌患者中明确观察到部分缓解，全部患者都伴随 c-Met 异常，缓解持续约 10-37 个月（试验仍在进行中）。临床 I 期安全性数据（n=33）报告显示最常见的 3 级或 4 级事件包括疲乏（9%），发声困难（声音嘶哑）（6%），外周性水肿（6%）及头痛（3%）。临床 I 期研究结果已公布于美国临床肿瘤学会 2014 年会上（[点击此处](#)），阿斯利康与和黄医药达成一致推进沃利替尼以乳头状肾细胞癌为适应症的全球 II 期临床研究。

全球 II 期临床研究 – 2014 年 5 月，沃利替尼以局部晚期或转移性乳头状肾细胞癌为适应症的全球开放标签单臂 II 期临床研究正式启动，至 2015 年 10 月，在美国、加拿大、英国以及西班牙的 22 家临床研究中心完成 109 名乳头状肾细胞癌受试者的入组工作。该试验是迄今为止以乳头状肾细胞癌为适应症最大型的前瞻性临床研究。其主要试验终点是评估沃利替尼治疗乳头状肾细胞癌的抗肿瘤活性，次要终点包括中位无进展生存期、缓解持续时间、安全性、耐受性、药代动力学及药效学特性。值得一提的是，为了更好地了解 c-Met 突变和临床研究结果的关系，每位受试者的肿瘤样本都经过分子分析以了解 c-Met 状态。II 期临床研究的最终结果将在近期的科研大会上予以公布。

同伴诊断的发展

沃利替尼以 c-Met 异常的乳头状肾细胞癌为适应症的 III 期临床研究将是在肾细胞癌中开展的第一个以分子筛选为指导的临床试验。乳头状肾细胞癌 II 期试验中通过对每一位受试者的分析，研究人员发现可以通过肿瘤的生物标志物筛选出最有可能从沃利替尼的相关治疗中获益的患者。阿斯利康和基因测序测试公司 Foundation Medicine (Nasdaq: FMI) 协议合作进行同伴诊断分析，帮助分辨最有可能受益于靶向新药（包括沃利替尼）的患者，加快肿瘤个性化药物的研发。同伴诊断分析能够评估多种癌症相关的基因以及基因组变化类别，根据协同开发注册的策略，现正与沃利替尼的临床研发同步平行进行。乳头状肾细胞癌的 III 期同伴诊断平台将与其他适应症（例如非小细胞肺癌和胃癌等）的大致相似。

和黄医药与阿斯利康合作概况

根据 2011 年双方签订的独家合作协议，和黄医药授权阿斯利康以诊断、预防及治疗等目的在全球范围内生产及商业推广沃利替尼。协议签署后，阿斯利康向和黄医药支付了 2000 万美元首付款项并且会支付销售提成和开发及销售里程碑金。截至 2016 年 6 月 30 日，和黄医药已收到的里程碑付款累计 2000 万美元。此外，如果临床开发获得成功上市且销售业绩喜人，和黄医药将可能获得高达 1 亿美元收益，另有未来在销售上可能取得的里程碑付款。

阿斯利康也承担和黄医药一部分的研发费用。此外，阿斯利康将根据中国市场的销售业绩每年向和黄医药支付 30% 的专利费，中国以外市场则每年按销售的 9% 至 13% 支付分层特许权使用费。根据补充协议，和黄医药将在今后的三年内总计出资高达 5000 万美元用于沃利替尼治疗 c-Met 异常乳头状肾细胞癌的全球 III 期临床研究。基于沃利替尼在乳头状肾细胞癌这一适应症的获批情况，和黄医药可提取沃利替尼在全球（除中国外）市场全部适应症销售额的分层特许权使用费比例将提高 5 个百分点，即达到 14% 至 18%。若未来沃利替尼总销售额达到 50 亿美元，专利费提取比例在之后的两年将降至 10.5% 至 14.5%。除上述内容以外，2011 年所签署合作协议其他条款均保持不变。