

為加快沃利替尼全球研發項目，和黃醫藥與阿斯利康簽署共同開發補充協議

首個以 c-Met 異常乳頭狀腎細胞癌（“PRCC”）為適應症的全球 III 期臨床試驗將於近期啟動

2016 年 8 月 1 日：和黃醫藥和阿斯利康今日宣佈在 2011 年雙方就沃利替尼達成的合作協議的基礎上簽署補充協議。

多個臨床 I/II 期試驗數據表明沃利替尼作為一種高選擇性的 c-Met 抑制劑對數種腫瘤有早期臨床療效。目前，沃利替尼的全球開發計劃已涵蓋多種 c-Met 異常實體瘤為適應症，包括非小細胞肺癌，腎癌，胃癌及結直腸癌。欲了解沃利替尼目前所有的臨床試驗詳情，請點擊[此處](#)。

雙方此次達成的補充協議旨在加速推進沃利替尼在全球範圍內的開發以及增加和黃醫藥在開發計劃中的參與比例。根據此協議，和黃醫藥將在今後三年內投入高達 5000 萬美元，主要用於沃利替尼以 c-Met 異常乳頭狀腎細胞癌為適應症的全球 III 期臨床試驗聯合開發費用。根據 2011 年雙方協議，和黃醫藥將獲得沃利替尼在全球範圍內（不包括中國）所有適應症的銷售提成專利費，補充協議簽署後，沃利替尼未來若以乳頭狀腎細胞癌這一適應症成功上市銷售後，該提成比例將增加 5 個百分點。原協議的其他條款保持不變。

沃利替尼近期完成的開放標籤全球乳頭狀腎細胞癌臨床 II 期研究（NCT02127710）的最終結果將在近期的科研會議上公佈。和黃醫藥與阿斯利康已達成一致進入到臨床 III 期研究。

乳頭狀腎細胞癌是由於 c-Met 基因的一系列改變（如：突變，擴增，和/或染色體變化）而導致的一種罕見的腎細胞癌的組織學亞型，沃利替尼全球 III 期臨床試驗將是首個以 c-Met 異常乳頭狀腎細胞癌為適應症的關鍵研究。目前市場上的腎細胞癌療法對乳頭狀腎細胞癌療效不顯著，且尚無專門針對 c-Met 異常乳頭狀腎細胞癌的療法獲批上市。此全球 III 期臨床試驗的最終設計方案正在與相關的醫療主管部門討論中，試驗的開展也需要有與之相匹配的 c-Met 異常乳頭狀腎細胞癌同伴診斷配合。乳頭狀腎細胞癌三期同伴診斷平台將會與非小細胞肺癌和胃癌的平台相似。

阿斯利康將繼續負責沃利替尼在其他 c-Met 異常腫瘤類型中的研發。值得一提的是，基於目前正在進行的 TATTON 試驗（NCT02143466）的早期數據，一項單臂的全球臨床 II 期擴展試驗現已啟動，該試驗以沃利替尼聯合塔格瑞斯（奧斯替尼）治療對已批准的 EGFR-TKI 耐藥的晚期非小細胞肺癌患者，旨在評估沃利替尼治療 EGFR 突變非小細胞肺癌的療效。

阿斯利康腫瘤創新藥物部負責人，資深副總裁 Susan Galbraith 表示：“我們一直致力於推進沃利替尼在腎細胞癌和非小細胞肺癌中的研究，希望能夠早日為那些沒有太多治療方案選擇的患者提供一流且有效的治療藥物。同時我們也非常高興能進一步加深與和黃醫藥的合作，鞏固阿斯利康在全球藥物研發領域的領先地位。”

和黃中國醫藥科技有限公司的首席執行官賀雋表示：“我們一直致力於推動沃利替尼的全球上市，希望早日為患者帶去福音。我們相信沃利替尼有潛力成為首個經分子篩選驗證的 c-Met 表現異常的腎癌，肺癌及胃腸道癌患者

的個性化療法。目前沃利替尼在多個適應症中即將進入關鍵研究，我們非常高興能為加快沃利替尼的研究貢獻自己的綿薄之力，相信產品上市後我們將獲得更豐厚的經濟回報。”

沃利替尼，獨特的高選擇性 c-Met 抑製劑

沃利替尼是一種高選擇性口服 c-Met（也被稱作間充質上皮轉移因子）受體酪氨酸激酶抑製劑，研究發現這種酪氨酸激酶在多種實體瘤中表現異常。沃利替尼作為一種強效的高選擇性口服抑製劑，旨在克服第一代 c-Met 抑製劑在臨床研究中出現的問題，包括腎毒性。

c-Met 異常乳頭狀腎細胞癌的市場潛力和需求

據 Frost & Sullivan 數據顯示，每年全球新診斷的腎癌病例約為 366,000 例，至 2020 年，腎癌的治療市場總值預計將達到 45 億美元。腎細胞癌約佔全部腎癌的 80-85%，且數種組織學亞型的遺傳和生化特性各異。腎細胞癌的各組織學亞型中，腎透明細胞癌最為常見，佔總數的 75-80%。

乳頭狀腎細胞癌是最常見的非透明細胞腎癌，約佔腎細胞癌的 10-15%。根據歷史數據，c-Met 異常乳頭狀腎細胞癌估計佔全部乳頭狀腎細胞癌的 40-70%。根據 2014 年公佈於美國癌症研究協會年會上的一項研究顯示，對法國腎細胞癌網絡收錄的 220 例冷凍腫瘤樣品分析後發現：55-60% 的乳頭狀腎細胞癌患者伴有 7 號染色體擴增（即 c-Met 擴增）。

目前有數種已獲批的用於治療腎細胞癌的藥品（最新的一個獲批於 2016 年 4 月），但大部分研究是基於數量龐大的腎透明細胞癌患者。乳頭狀腎細胞癌的生物和分子特性與腎透明細胞癌不同，因此，乳頭狀腎細胞癌患者的預後及治療效果明顯不及腎透明細胞癌患者。對治療乳頭狀腎細胞癌患者的專門藥物及更精確的數據的需求目前還是一個巨大的空缺。

沃利替尼以乳頭狀腎細胞癌為適應症的臨床研究進展

澳大利亞臨床 I 期研究- 一項在多種實體瘤中進行的臨床 I 期劑量遞增研究顯示了沃利替尼 600mg 每日一次的臨床活性和安全性，並在針對一位 c-Met 異常乳頭狀腎細胞癌患者的研究早期明確觀察到部分緩解。整個研究中，在 3/8（38%）的乳頭狀腎細胞癌患者中明確觀察到部分緩解，全部患者都伴隨 c-Met 異常，緩解持續約 10-37 個月（試驗仍在進行中）。臨床 I 期安全性數據（n=33）報告顯示最常見的 3 級或 4 級事件包括疲乏（9%），發聲困難（聲音嘶啞）（6%），外周性水腫（6%）及頭痛（3%）。臨床 I 期研究結果已公佈於美國臨床腫瘤學會 2014 年會上（[點擊此處](#)），阿斯利康與和黃醫藥達成一致推進沃利替尼以乳頭狀腎細胞癌為適應症的全球 II 期臨床研究。

全球 II 期臨床研究- 2014 年 5 月，沃利替尼以局部晚期或轉移性乳頭狀腎細胞癌為適應症的全球開放標籤單臂 II 期臨床研究正式啟動，至 2015 年 10 月，在美國、加拿大、英國以及西班牙的 22 家臨床研究中心完成 109 名乳頭狀腎細胞癌受試者的入組工作。該試驗是迄今為止以乳頭狀腎細胞癌為適應症最大型的前瞻性臨床研究。其主要試驗終點是評估沃利替尼治療乳頭狀腎細胞癌的抗腫瘤活性，次要終點包括中位無進展生存期、緩解持續時間、安全性、耐受性、藥代動力學及藥效學特性。值得一提的是，為了更好地了解 c-Met 突變和臨床研究結果的關係，每位受試者的腫瘤樣本都經過分子分析以了解 c-Met 狀態。II 期臨床研究的最終結果將在近期的科研大會上予以公佈。

同伴診斷的發展

沃利替尼以 c-Met 異常的乳頭狀腎細胞癌為適應症的 III 期臨床研究將是在腎細胞癌中開展的第一個以分子篩選為指導的臨床試驗。乳頭狀腎細胞癌 II 期試驗中通過對每一位受試者的分析，研究人員發現可以通過腫瘤的生物標誌物篩選出最有可能從沃利替尼的相關治療中獲益的患者。阿斯利康和基因測序測試公司 Foundation Medicine (Nasdaq: FMI) 協議合作進行同伴診斷分析，幫助分辨最有可能受益於靶向新藥（包括沃利替尼）的患者，加快腫瘤個性化藥物的研發。同伴診斷分析能夠評估多種癌症相關的基因以及基因組變化類別，根據協同開發註冊的策略，現正與沃利替尼的臨床研發同步平行進行。乳頭狀腎細胞癌的 III 期同伴診斷平台將與其他適應症（例如非小細胞肺癌和胃癌等）的大致相似。

和黃醫藥與阿斯利康合作概況

根據 2011 年雙方簽訂的獨家合作協議，和黃醫藥授權阿斯利康以診斷、預防及治療等目的在全球範圍內生產及商業推廣沃利替尼。協議簽署後，阿斯利康向和黃醫藥支付了 2000 萬美元首付款項並且會支付銷售提成和開發及銷售里程碑金。截至 2016 年 6 月 30 日，和黃醫藥已收到的里程碑付款累計 2000 萬美元。此外，如果臨床開發獲得成功上市且銷售業績喜人，和黃醫藥將可能獲得高達 1 億美元收益，另有未來在銷售上可能取得的里程碑付款。

阿斯利康也承擔和黃醫藥一部分的研發費用。此外，阿斯利康將根據中國市場的銷售業績每年向和黃醫藥支付 30% 的專利費，中國以外市場則每年按銷售的 9% 至 13% 支付分層特許權使用費。根據補充協議，和黃醫藥將在今後的三年內總計出資高達 5000 萬美元用於沃利替尼治療 c-Met 異常乳頭狀腎細胞癌的全球 III 期臨床研究。基於沃利替尼在乳頭狀腎細胞癌這一適應症的獲批情況，和黃醫藥可提取沃利替尼在全球（除中國外）市場全部適應症銷售額的分層特許權使用費比例將提高 5 個百分點，即達到 14% 至 18%。若未來沃利替尼總銷售額達到 50 億美元，專利費提取比例在之後的兩年將降至 10.5% 至 14.5%。除上述內容以外，2011 年所簽署合作協議其他條款均保持不變。