

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

和黃醫藥宣佈武田取得 FRUZAQLA™ (呋喹替尼/fruquintinib) 的 美國食品藥品監督管理局 (FDA) 批准用於治療經治轉移性結直腸癌

- FRUZAQLA 是超過十年來美國批准的第一個用於治療轉移性結直腸癌的靶向療法，
無論患者的生物標誌物狀態或既往的治療種類如何 —
- FRUZAQLA 在美國獲批觸發了來自武田 (Takeda) 金額為 3,500 萬美元的第一筆里程碑付款，
以及基於淨銷售額特許權使用費 —

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取得 FRUZAQLA™ (呋喹替尼/fruquintinib) 的美國食品藥品監督管理局（「FDA」）批准。這是一種口服靶向療法，用於治療既往曾接受過氟尿嘧啶類、奧沙利鉑和伊立替康為基礎的化療、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（若屬 RAS 野生型及醫學上適用）的成人轉移性結直腸癌患者。FRUZAQLA 是美國首個且唯一獲批用於治療經治轉移性結直腸癌的針對全部三種 VEGF 受體激酶的高選擇性抑制劑，無論患者的生物標誌物狀態如何。^{1,2} 該批准通過優先審評程序，較原定的處方藥用戶付費法案（PDUFA）目標審評日期 2023 年 11 月 30 日提早了超過 20 天。

和黃醫藥首席執行官兼首席科學官蘇慰國博士表示：「對於美國轉移性結直腸癌患者來說，這是一個具有里程碑意義的時刻，他們即將迎來急需的新治療選擇，在不對生活質量造成負面影響的前提下提高他們的生存率。過去五年來我們已在中國通過我們的創新腫瘤藥物改善患者的治療效果，而現在我們迎來了首個在中國以外市場的上市批准，對於和黃醫藥來說這也是一個具有里程碑意義的時刻。2022 年末，我們啟動了一項合作夥伴策略，幫助推動我們的創新候選藥物走向全球，我們很高興看到這一新的戰略在短短一年後就初具成效。這項初

步成功要歸功於我們的合作夥伴武田，看到了呋喹替尼的價值，我們擁有同樣的願景，將其推向全球，並與我們一起努力獲得美國批准。我們期待與武田進一步合作，將 FRUZAQLA 帶向全球患者。」

武田擁有[全球獨家許可](#)在中國以外的全球範圍內推進呋喹替尼針對所有適應症的開發、商業化和生產。根據和黃醫藥與武田的協議條款，FRUZAQLA 的 FDA 獲批將觸發 3,500 萬美元的里程碑付款。和黃醫藥可就監管、開發和商業銷售里程碑收取額外的潛在付款外加基於淨銷售額的特許權使用費。呋喹替尼於 2018 年 9 月在中國獲批，由和黃醫藥與禮來公司合作開發並以商品名愛優特™ (ELUNATE™) 上市銷售。

武田全球抗腫瘤事業部總裁 Teresa Bitetti 表示：「結直腸癌是美國癌症死亡的主要原因之一，在過去的十餘年裡，針對轉移性結直腸癌患者的創新寥寥可數。我們很自豪與和黃醫藥的合作使我們得以為這一患者群體帶來新的選擇，並期待繼續為這些資源依然匱乏的癌症患者服務。」

FRUZAQLA 的獲批是基於兩項大型 III 期臨床試驗的數據，包括：國際多中心臨床試驗 FRESCO-2 研究，其數據亦已於《柳葉刀 (The Lancet) 》上[發表](#)；以及於中國開展的 FRESCO 研究，其數據亦已於《美國醫學會雜誌 (JAMA) 》上[發表](#)。上述研究探索了 FRUZAQLA 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轉移性結直腸癌患者。FRESCO 及 FRESCO-2 研究均達到了其主要終點及關鍵次要終點，並在總共 734 名接受 FRUZAQLA 治療的患者中展現出了一致的獲益。各項研究的安全性特征亦保持一致。

美國范德比爾特大學癌症中心 (Vanderbilt University Medical Center) Cathy Eng 醫學博士 (MD, FACP) 表示：「轉移性結直腸癌的患者通常無法通過手術根治。作為癌症治療的提供者，我們必須評估和考慮各項治療方案，以期在不影響生活質量的前提下提高患者的生存期。一種已證實可以帶來總生存期獲益且具有可控安全性特徵的選擇性口服抗 VEGF 藥物對患者來說是有利的，可以讓患者延續其治療模式在家繼續接受抗 VEGF 治療。」

在美國，2023 年估計將新增 15.3 萬例結直腸癌新症，佔所有癌症新症的 7.8%。^{3,4} 約 70% 的結直腸癌患者在確診時或治療後疾病會發生轉移。轉移仍是結直腸癌相關死亡的主要原因。^{5,6}

FRESCO 及 FRESCO-2 研究的數據亦支持了向歐洲藥品管理局 (「EMA」) 提交的呋喹替尼上市許可申請，該申請已於 [2023 年 6 月](#) 獲確認及受理。此外，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 FRUZAQLA (呋喹替尼)

FRUZAQLA (呋喹替尼) 是一種選擇性的口服 VEGFR-1、-2 及 -3 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。FRUZAQLA 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性。迄今為止，FRUZAQLA 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。

重要安全性信息

警告及注意事項

- 在接受 FRUZAQLA 治療的 911 名轉移性結直腸癌患者中，49%出現**高血壓**，其中 19%出現 3-4 級事件，3 名患者（0.3%）出現高血壓危象。除非血壓得到良好控制，否則不要開始使用 FRUZAQLA。第一個月每週監測一次血壓，此後根據臨床指徵至少每月監測一次。視情況開始或調整降壓治療。根據高血壓的嚴重程度，暫停、減少劑量或永久停用 FRUZAQLA。
- 出血事件**可能於 FRUZAQLA 治療期間出現，包括嚴重、致命的事件。在接受 FRUZAQLA 治療的 911 名轉移性結直腸癌患者中，6%的患者出現胃腸道出血，其中 1%出現 ≥ 3 級事件，2 名患者出現致命性出血。對於嚴重或危及生命的出血患者，永久終止 FRUZAQLA。接受抗凝血藥物的患者需監測國際標準化比值（INR）水平。
- 感染**。FRUZAQLA 可能增加感染風險，包括致命感染。在 911 名接受 FRUZAQLA 治療的轉移性結直腸癌患者中，最常見的感染是尿路感染（6.8%）、上呼吸道感染（3.2%）和肺炎（2.5%）；致命感染包括肺炎（0.4%）、敗血症（0.2%）、細菌感染（0.1%）、下呼吸道感染（0.1%）和感染性休克（0.1%）。若出現 3 級或 4 級感染或任何等級的感染惡化，需暫停 FRUZAQLA。待感染得到控制後，再恢復原劑量的 FRUZAQLA 治療。
- 胃腸穿孔**可能於接受 FRUZAQLA 治療的患者中出現。在接受 FRUZAQLA 治療的 911 名轉移性結直腸癌患者中，1.3%出現 ≥ 3 級胃腸道穿孔，包括 1 例致命事件。出現生胃腸穿孔或瘻管的患者應永久停用 FRUZAQLA。
- 肝毒性**。FRUZAQLA 可導致肝損傷。在接受 FRUZAQLA 治療的 911 名轉移性結直腸癌患者中，48%的患者出現丙氨酸轉氨酶（「ALT」）或天門冬氨酸轉氨（「AST」）升高，其中 5%的患者出現 ≥ 3 級事件，0.2%的患者出現致命事件。在開始使用 FRUZAQLA 之前和整個治療過程中應定期監測肝功能（ALT、AST 和膽紅素）。應根據肝功能檢測升高所顯示的肝毒性的嚴重程度和持續性，暫停、減量或永久停用 FRUZAQLA。
- 蛋白尿**。FRUZAQLA 可能引起蛋白尿。在接受 FRUZAQLA 治療的 911 名轉移性結直腸癌患者中，36%出現蛋白尿，2.5%的患者出現 ≥ 3 級事件。在開始使用 FRUZAQLA 之前和整個治療過程中應定期監測蛋白尿。若 24 小時蛋白尿定量 $\geq 2g$ ，應暫停 FRUZAQLA 直至改善至 ≤ 1 級蛋白尿並下調劑量繼續 FRUZAQLA 治療。出現腎病綜合徵的患者應停用 FRUZAQLA。
- 在 911 名接受 FRUZAQLA 治療的患者中，35%出現**掌蹠紅腫感覺（「PPE」）**，其中 8%出現 3 級事件。根據 PPE 的嚴重程度，暫停 FRUZAQLA 用藥，然後以原劑量或降低劑量恢復用藥。
- 可逆性後部腦病變綜合徵（「PRES」）**，在 911 名接受 FRUZAQLA 治療的患者中曾出現一例，這是一種通過 MRI 特徵性發現診斷的皮質下血管源性水腫綜合徵。任何出現癲癇、頭痛、視力障礙、精神錯亂或精神功能改變的患者應進行 PRES 評估。對於出現 PRES 的患者應停用 FRUZAQLA。
- 傷口癒合延遲**。在 FRUZAQLA 治療的 911 名轉移性結直腸癌患者中，1 名患者出現 2 級傷口裂開事件。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，直到傷口充分癒合。傷口癒合併發症解決後恢復 FRUZAQLA 治療的安全性尚未確定。

- **動脈血栓栓塞事件。**在接受 FRUZAQLA 治療的 911 名轉移性結直腸癌患者中，0.8% 的患者出現動脈血栓栓塞事件。對於近期有血栓栓塞事件史的患者，需慎用 FRUZAQLA。對於出現動脈血栓栓塞的患者，應停用 FRUZAQLA。
- **對 FD&C 黃色 5 號（檸檬黃）及 6 號（日落黃 FCF）的過敏反應。**FRUZAQLA 1mg 膠囊含有 FD&C 黃色 5 號（檸檬黃），可能會在某些易感人群中引起過敏型反應（包括支氣管氣喘）。FRUZAQLA 1mg 含有 FD&C 黃色 6 號（日落黃 FCF），可能會引起過敏反應。
- **胚胎-胎仔毒性。**根據動物研究的結果及其作用機制，孕婦服用 FRUZAQLA 可能會對胎兒造成傷害。應告知孕婦對胎兒的潛在風險。建議育齡女性和有育齡女性伴侶的男性在 FRUZAQLA 治療期間和最後一次給藥後 2 週內使用有效的避孕措施。

不良反應

FRUZAQLA 治療後最常見（發生率≥20%）的不良反應包括高血壓、掌蹠紅腫感覺（手足皮膚反應）、蛋白尿、發聲困難、腹痛、腹瀉和乏力。

藥物相互作用：避免 FRUZAQLA 與強效或中度 CYP3A 誘導劑同時給藥。

在特定人群中的使用

- 哺乳：建議女性在 FRUZAQLA 治療期間以及最後一次用藥後 2 週內不要哺乳。

如需報告疑似的不良反應，請致電 1-844-662-8532 聯絡武田製藥（Takeda Pharmaceuticals）或致電 1-800-FDA-1088 或訪問 www.fda.gov/medwatch 聯絡 FDA。

請參閱 FRUZAQLA（呋喹替尼）的完整處方信息 <https://takeda.info/Fruzaqla-Prescribing-Information>。

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）的數據，結直腸癌是全球第三大常見癌症。在 2020 年估計造成超過 93.5 萬人死亡。⁷ 在美國，2023 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 在歐洲，結直腸癌是第二大常見癌症，2020 年約有 52 萬例新增病例和 24.5 萬例死亡。在日本，結直腸癌是最常見的癌症，2020 年估計有 14.8 萬例新增病例和 6 萬例死亡。⁷ 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。^{8,9,10,11,12}

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 FRUZAQLA（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轉移性結直腸癌患者（[NCT04322539](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04322539)）。該研究達到了主要終點及關鍵次要終點，研究顯示 FRUZAQLA 治療在總生存期（OS）和無進展生存期（PFS）方面均達到具有統計學意義和臨床意義的顯著改善。FRESCO-2 研究中 FRUZAQLA 的安全性特徵與之前公佈的

FRUZAQLA 臨床試驗中已知的特徵一致。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，並隨後於《柳葉刀（The Lancet）》發表。^{13,14}

FRESCO 及 FRESCO-2 III 期研究的數據亦支持了向 EMA 提交的咪喹替尼上市許可申請，該申請已於 2023 年 6 月獲確認及受理。此外，一項向 PMDA 的申請亦於 2023 年 9 月提交。

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，其中首三個創新腫瘤藥物現已在中國獲批上市。欲了解更多詳情，請訪問：www.hutch-med.com 或關注我們的 [LinkedIn](#) 專頁。

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 EMA 及 PMDA 是否批准咪喹替尼用於治療結直腸癌的新藥上市申請以及批准時間的預期，咪喹替尼用於治療結直腸癌患者的治療潛力的預期以及咪喹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：對研究時間和結果發佈的預期、支持咪喹替尼於歐洲、日本或其他地區獲批用於治療結直腸癌或其他適應症的新藥上市申請的數據充足性、獲得監管部門快速審批或審批的潛力，咪喹替尼的療效及安全性、和黃醫藥和/或武田為咪喹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、時間和進展及咪喹替尼的註冊路徑，武田成功開發、生產和商業化咪喹替尼的能力，以及新冠肺炎對整體經濟、監管及政治狀況帶來的影響等。此外，由於部分研究依賴與其他藥物產品如紫杉醇與咪喹替尼聯合使用，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。此類前瞻性陳述包括但不限於以下陳述：關於根據許可協議開發、生產和商業化咪喹替尼的計劃的陳述，許可協議項下的潛在付款（包括首付款和任何里程碑付款或特許權使用費），許可協議的潛在收益，以及和黃醫藥的戰略、目標和預期的里程碑、業務計劃和重點。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。

參考資料

1. Xu X, et al. Efficacy and safety of regorafenib and fruquintinib as third-line treatment for colorectal cancer: a narrative review. *Transl Cancer Res* 2022;11(1):276-287. doi: 10.21037/tcr-20-3539.
2. Sun Q, et al. (2014) Discovery of fruquintinib, a potent and highly selective small molecule inhibitor of VEGFR 1, 2, 3 tyrosine kinases for cancer therapy. *Cancer Biol Ther.* 2014 15:12, 1635-1645. doi: 10.4161/15384047.2014.964087.
3. Siegel RL, et al. Colorectal cancer statistics, 2023 [published online ahead of print, 2023 Mar 1]. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73(3):233-254. doi:10.3322/caac.21772.
4. National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> (accessed May 2023).
5. Atreya CE, Yaeger R, Chu E. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: from current standards to future molecular targeted approaches. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:246-256. doi:10.1200/EDBK_175679.
6. Vatandoust S, et al. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11767-76. doi:10.3748/wjg.v21.i41.11767.
7. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
8. 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.
9. 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.
10. Venderbosch, 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.
11. Koopman, M., et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 209;100(2), 266–273. doi:10.1038/sj.bjc.6604867.
12. 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.
13. Dasari NA, et al. LBA25 – FRESCO-2: A global phase 3 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): S1391-S1392. doi:10.1016/j.annonc.2022.08.021.
14. Dasari NA, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study [published online ahead of print, 2023 Jun 15]. *Lancet.* 2023. 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，2023年11月9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)

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)

非執行董事：

艾樂德博士

施熙德女士

楊凌女士

獨立非執行董事：

卡博樂先生

(高級獨立董事)

蒞紀倫先生

莫樹錦教授