



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)

## 自願性公告

### 和黃醫藥宣佈繼FRUZAQLA® (呋喹替尼/ fruquintinib) 在歐洲首次納入醫保 將獲得來自武田的里程碑付款

— 繼在歐洲首次納入醫保後，和黃醫藥將收到 1 千萬美元的里程碑付款 —

— FRUZAQLA® (呋喹替尼) 於 2024 年 6 月在歐盟獲批，成為歐洲超過十年來首個獲批用於治療轉移性結直腸癌的口服創新靶向療法，無論患者的生物標誌物狀態如何 —

和黃醫藥（中國）有限公司（簡稱「[和黃醫藥](#)」或「HUTCHMED」）今日宣佈將收到一筆來自合作夥伴[武田](#)（TSE：4502/ NYSE：TAK）的1千萬美元的里程碑付款。武田於2024年12月在西班牙取得FRUZAQLA®用於治療經治的轉移性結直腸癌患者獲納入公共醫療保障範圍的建議，這是在歐洲取得的首個納入公共醫療保障範圍的建議。結直腸癌是歐洲第二大癌症相關死亡原因。

FRUZAQLA®於2024年6月在歐盟取得歐盟委員會（「EC」）批准。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。

和黃醫藥首席執行官兼首席科學官蘇慰國博士表示：「我們為合作夥伴武田以及西班牙的患者感到非常高興，他們現在能夠通過醫保取得這種創新的療法。這也是在歐洲更廣泛地提高患者可及性所邁出的重要一步。這不僅見證了我們與武田的持續合作，也更彰顯了我們致力解決轉移性結直腸癌患者需求的共同承諾。」

歐盟委員會的批准主要是基於FRESCO-2國際多中心III期研究的結果。FRESCO-2研究的數據已在2023年6月發表於《柳葉刀（The Lancet）》。呋喹替尼於2023年11月[在美國](#)、2024年6月[在歐盟](#)、2024年8月在瑞士、2024年9月在加拿大、日本和英國，以及於2024年10月在阿根廷、澳洲和新加坡獲批。在其他多個國家和地區的監管申請亦在進行中。

#### 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。<sup>1,2</sup>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。<sup>3</sup> 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。<sup>2</sup> 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。<sup>4,5,6,7,8</sup>

## 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，從而實現對靶點持續覆蓋的藥物暴露以及當潛在作為聯合療法時擁有更高的靈活性。

## 關於呋喹替尼獲批

向全球監管機構提交的註冊申請是基於兩項大型、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。FRESCO-2研究的結果已在2023年6月於《柳葉刀（The Lancet）》[發表](#)，<sup>9</sup> FRESCO研究的結果則已於《美國醫學會雜誌（JAMA）》上[發表](#)。<sup>10</sup>

在中國內地、香港和澳門，呋喹替尼由和黃醫藥及禮來公司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。自呋喹替尼在中國上市以來已有超過10萬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、歐洲和日本獲批。欲了解更多詳情，請訪問：[www.hutch-med.com](http://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 $\geq 2$ 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）或在過去12個月內有中風和/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（rifampicin，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（itraconazole，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（rabeprazole，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（dabigatran etexilate，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（rosuvastatin，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：**

<b>十分常見</b> (發生率 $\geq 1/10$ )	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
<b>常見</b> ( $\geq 1/100$ 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

關於美國處方信息：

<https://www.fruzaqla.com/sites/default/files/resources/fruzaqla-prescribing-information.pdf>

## 關於日本處方信息：

[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400256\\_42910H0M1028\\_1\\_01](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400256_42910H0M1028_1_01)

## 關於歐盟處方信息：

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fruzaqla-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fruzaqla-epar-product-information_en.pdf)

### 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，包括但不限於對於呋喹替尼用於治療結直腸癌患者的治療潛力的預期，以及呋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：支持呋喹替尼於歐洲等地區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，呋喹替尼的安全性、和黃醫藥及/或武田為呋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、時間和進展及呋喹替尼的註冊路徑，以及武田成功開發和商業化呋喹替尼的能力等。此外，由於部分研究依賴與其他藥物產品與呋喹替尼聯合使用，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。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、香港聯合交易所有限公司以及 AIM 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。

- 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.* 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.
- 10 Li J, *et al.* Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(24):2486-2496. DOI:10.1001/jama.2018.7855.

承董事會命

非執行董事兼公司秘書

施熙德

香港，2024年12月13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

胡朝紅博士

蒞紀倫先生

莫樹錦教授