



HUTCHISON CHINA MEDITECH  
和黄中国医药科技有限公司

## 公司介绍

2021年1月

纳斯达克/伦敦证交所: HCM

# 安全港声明和免责声明

和黄医药在本演示文稿中的业绩和经营成果属于历史性质，过往业绩并不代表将来的业绩。

本演示文稿包含1995年美国《私人证券诉讼改革法案》中“安全港”条款意义上的前瞻性陈述。此类前瞻性陈述可通过下列方式识别，即：通过诸如“将会”、“预期”、“希望”、“将来”、“意图”、“计划”、“相信”、“预估”、“在规划中”、“可能”、“潜在”、“认为”、“同类第一”、“同类最佳”、“为...目的而设计”、“目标”、“追求”或类似词语识别，或者通过明示或默示的有关潜在候选药物、潜在候选药物的适应症的讨论识别，或者通过对策略、计划、预期或意图的讨论识别。阁下不应过度依赖该等陈述。该等前瞻性陈述基于管理层对未来事件的当前信念和期望，并受到重大已知和未知风险和不确定性的影响。如果这些风险或不确定性中的一项或多项成为现实，或该等陈述所基于的假设证明不正确，则实际结果可能会与前瞻性陈述中所述的结果有重大差异。无法保证本公司的任何候选药物将会获得批准在任何市场销售，亦无法保证目前已经取得的任何批准在未来某一特定时点仍将取得，或者任何该等候选药物将会实现任何特定的收入或净利润水平。特别是，管理层的预期可能会受到包括下列各项在内因素的影响，即：意料之外的监管行动或延迟或一般的政府监管；研发中固有的不确定性，包括未能满足关于符合一项研究入选和排除标准以及资金要求的受试者入组率、时间安排和方便性的关键研究假设条件，临床试验方案发生变更，意料之外的不利事件或安全、质量或制造问题；某一候选药物未能达到某项研究的主要或次要疗效终点；新冠肺炎全球大流行或其他中国或全球公共卫生突发事件造成的影响；某一候选药物未能取得多个不同司法辖区的监管批准或在取得监管批准后未能获得商业认可；全球医疗保健费用控制趋势，包括持续的定价压力；围绕实际或潜在法律程序的不确定性，其中包括实际或潜在的产品责任诉讼、有关销售和市场营销方式的诉讼和调查、知识产权争议以及一般政府调查；一般经济和行业状况，包括因多个国家的经济和金融环境持续疲软的影响带来的不确定性，以及有关未来全球汇率的不确定性。关于此类风险及其他风险的进一步讨论，请参阅和黄医药向SEC和AIM提交的申报文件。和黄医药在本演示稿中提供的是截至本日的信息，不承担对因任何新的信息、未来事件等而对任何前瞻性陈述进行更新的义务。

此外，本演示文稿还包含统计数据，第三方临床数据，以及和黄医药从行业出版物和第三方市场研究公司包括Frost & Sullivan, QuintilesIMS / IQVIA, 独立市场研究公司, 竞争对手的数据以及其他公开可用的数据。除非另有说明，否则所有患者人数，市场规模和市场份额估计均基于Frost & Sullivan或QuintilesIMS / IQVIA研究。尽管和黄医药认为出版物，报告，调查和第三方临床数据是可靠的，但和黄医药尚未独立验证数据，不能保证此类数据的准确性或完整性。请注意不要过度重视此数据。此类数据涉及风险和不确定性，并可能根据各种因素（包括上述因素）而发生变化。

本演示文稿或本演示文稿的任何随附管理层讨论中的任何内容均不构成，也不意图构成以下任何部分：(i) 在美国、英国或在任何其他司法管辖区从事任何投资活动的邀请或诱使；(ii) 有关和黄医药证券的任何建议或意见；(iii) 任何出售、购买或认购和黄医药证券的要约。

对于本文所包含信息或观点的公平性、准确性、完整性或正确性，不做任何明示或暗示的陈述或保证，也不应该依赖。和黄医药或和黄医药的任何顾问或代表均不对因使用本演示文稿或其内容或与本演示文稿相关而引起的任何损失承担任何责任（疏忽或其他形式）。本文列出的信息可能会进行更新，完成，修订，验证和修正，并且此类信息可能会发生重大变更。

除非文中另有说明或说明，否则本演示文稿中使用的所有“和黄医药”均指和黄中国医药科技有限公司及其合并的子公司和合资企业。该演示文稿应与和黄医药截至2020年6月30日的六个月的业绩以及和黄医药的其他SEC文件一起阅读，其副本可在和黄医药的网站 ([www.chi-med.com](http://www.chi-med.com)) 上获得。

非GAAP财务指标的使用 - 此演示文稿包含某些非GAAP财务指标。请参阅标题为“非GAAP财务指标和调节表”的附录幻灯片，以获取与这些财务指标的解释以及这些财务指标与最可比较的GAAP指标调节表有关的更多信息。

(中文译本仅供参考，文义如与英文有歧异，概以英文版本为准)

凭借中国稳固基础，致力于打造  
以科学为导向的国际生物医药企业



发挥和黄医药创新肿瘤药物的全球潜力



在中国建立高度一体化的肿瘤业务

# 我们的优势

逾20年经验的全面综合平台



自2002年，中国 **首家**  
专注于全球市场的创新型  
医药研发企业之一

**约600**名专注于肿瘤  
学和免疫性疾病的  
综合研发人员

世界一流的  
发现和开发能力

高度差异化的  
创新药物组合  
和全球产品管线

**9**种创新临床阶段药物 -  
均由和黄医药自主发现

**3**项主要药物已于  
中国提交新药上市  
申请/已经获批 -  
并均在全球后期开发

和黄医药14位  
高级管理人员团队任职  
年期中位数为 **11**年

公司上市十四年来

**0**治理问题

具丰富跨国公司  
管理经验的团队  
- 完善的公司  
治理

深入泛中国市场的  
商业平台

**约2,300**人的  
中国销售团队 -  
覆盖320多个城市

**约400**人  
新的肿瘤专科商业团队 -  
覆盖中国2,000个癌症中心

CHI-

MED

# 世界一流的研发引擎

中国生物科技领域中最多产且已获证实



## 专注于全球水平的创新 在各层级均已获证实和验证


➤ **超过15年** 肿瘤学研发经验，全面一体化、约600人的自有科学团队


➤ **超过40种** 肿瘤适应症正在开发中。  
9个已进入临床阶段的TKIs，包括VEGFR、c-MET、PI3Kδ、Syk、FGFR和IDH

➤ **超过10项** 与化疗、靶向药物和免疫疗法的联合疗法在研。候选药物的高度选择性使联合用药成为可能

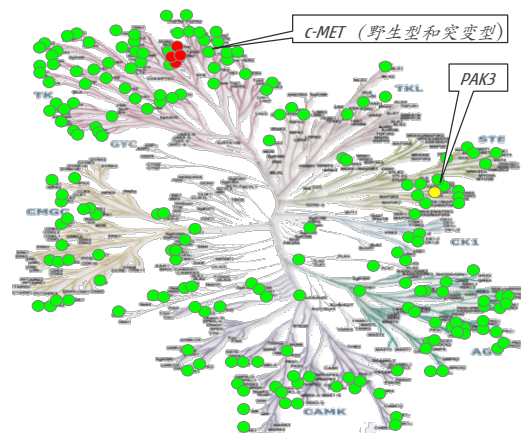
➤ **另外4款** 自主研发的后期临床前分子

➤ **2项** 战略性的长期合作

 AstraZeneca  
阿斯利康/赛沃替尼, 2011全球合作

 Lilly  
礼来/唑喹替尼, 2013中国合作

## 和黄医药领先的化学方法 赋予候选药物高度的选择性特征

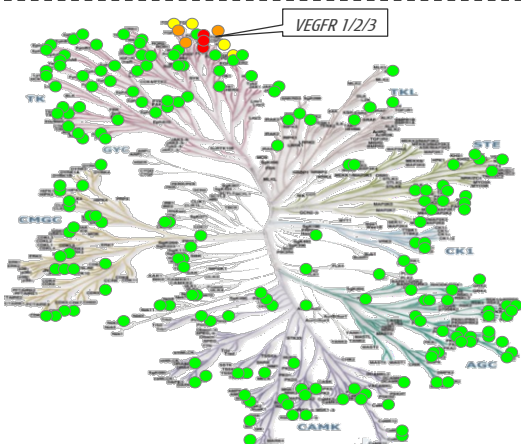


**赛沃替尼**  
(旧称沃利替尼)

~1,000倍  
对c-MET的选择性 VS.  
下一个靶点 (PAK3) [1]

以1μM对  
253种激酶  
进行筛选

- >90%抑制
- 70-90%抑制
- 40-70%抑制
- <40%抑制



 **爱优特®**  
唑喹替尼胶囊

~250倍  
对VEGFR3的选择性 VS.  
下一个非VEGFR靶点 (Ret) [2]

[1] W. Su et al, 2014年美国癌症研究协会 (AACR) 年会; [2] Sun et al, 《癌症生物学与治疗》 (Cancer Biology & Therapy) 15:12, 1635-1645; 2014年12月。

# 深厚的全球发展基础设施 突破性的往绩



➤ 于上海、苏州和美国新泽西州，拥有超过140多名临床和注册，以及约200多名CMC员工组成的一体化开发团队

➤ 研发团队**深厚的基础和实力**使全球和中国的超过25项临床得以顺利协调

➤ **与中国及全球监管机构保持良好的沟通与对话** - 计划于2021年启动多项全球注册研究

➤ **3项主要资产正处于上市/待审评阶段** - 取得了重要的监管审批进展



中国：  
15项临床



美国：  
8项临床



欧洲：  
6项临床



韩国：  
2项临床



澳大利亚：  
2项临床



日本：  
1项临床

## 爱优特® (呋喹替尼胶囊)

- 🌐 中国首个自主发现及开发，并获无条件批准的肿瘤药物
- 🌐 2020年中开始全球III期临床 - 在美国、欧洲和日本拥有超过100个研究点
- 🌐 理想的联合疗法选择 - 较低的脱靶毒性；与化疗及其他靶向药物的联合疗法在概念验证试验中展示出理想的结果

## 赛沃替尼

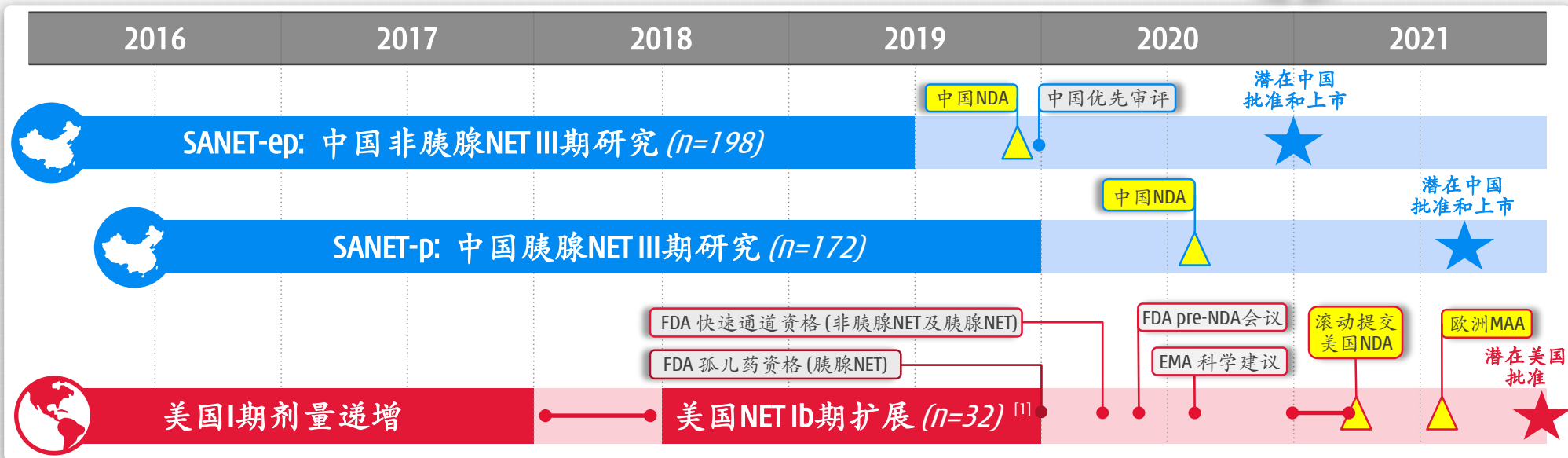
- 🌐 中国新药上市申请及优先审评 - 全球首个新药上市申请；中国同类第一 (First-in-Class)
- 🌐 与阿斯利康的国际合作 - 和黄医药负责中国临床开发和注册
- 🌐 全球多个适应症 - 计划于2021年内开展3项注册研究

## 索凡替尼

- 🌐 和黄医药首个拥有全球专利和权益的肿瘤药物，2项中国新药上市申请（1项已获批，1项已获受理）
- 🌐 将使用中国III期临床及美国Ib/II期临床数据作为美国新药上市申请依据（预计于2020年底至2021年初）。欧洲将紧随其后
- 🌐 双重作用机制 - 抗血管生成及肿瘤免疫调节

# 中国数据作为美国NDA及欧洲MAA提交依据

## ...索凡替尼治疗神经内分泌瘤(NET) 患者的案例研究



### 中国 III 期研究

- 在大量人群中表现出**良好的疗效** (n=370);
- 强有力的中国**安全性数据集**;
- 在中西方**NET**患者中建立了**同等的治疗标准**。



### 美国 I/Ib 期研究

- **中美使用相同的 II 期临床推荐剂量**[2];
- 中美患者中表现出**一致的药代动力学**[3]特征;
- **飞尼妥®及索坦®治疗**失败的患者中表现出具有**有意义的疗效**;
- **支持性安全性数据** (n=102)。



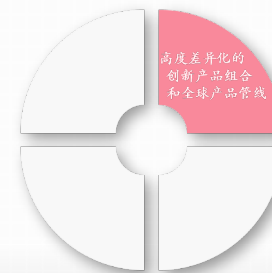
### 效率

- 中国 NDA 获纳入**优先审评**;
- 获美国 FDA 授予**孤儿药及快速通道资格**;
- 现有**整体临床数据**可以作为**中国 NDA、美国 NDA 及欧洲 MAA 提交依据**。

[1] 安全性数据集 n=105; [2] II 期临床推荐剂量 (RP2D): 300mg QD; [3] A Dasari, S Paulson et al. *Comparison of Pharmacokinetic Profiles and Safety of surufatinib in Patients from China and the United States*. AACR 2020. Abstract CT115; NDA = 新药上市申请; MAA = 上市许可申请; FDA = 美国食品药品监督管理局; EMA = 欧洲药品管理局

# 主要资产价值最大化

2020/2021年内预计5项已提交新药上市申请及8项注册研究



	剂量探索/ 安全性试筛	概念验证	注册	新药上市申请提交/ 已上市
<b>赛沃替尼</b> c-MET 抑制剂		MET外显子14跳变NSCLC		MET外显子14跳变NSCLC 新药上市申请于2020年5月获受理
		乳头状肾细胞癌 - CALYPSO [2] 联合英飞凡	MET+乳头状肾细胞癌 - SAVOIR	
		MET+ 胃癌 - VIKTORY [2]	MET+ NSCLC - SAVANNAH 联合泰瑞沙	
		MET+ 结直肠癌 [2]		
<b>索凡替尼</b> VEGFR 1/2/3; FGFR1; 及CSF-1R 抑制剂	联合PD-1 拓益 - 君实生物 [1]	软组织肉瘤和胆管癌	二线胆管癌	胰腺和非胰腺 神经内分泌瘤 [3]
	联合PD-1 替雷利珠单抗 - 百济神州 [1]	8种实体瘤 联合拓益PD-1		非胰腺神经内分泌瘤 新药上市申请于2020年12月获批
	联合PD-1 达伯舒 - 信达生物			胰腺神经内分泌瘤 新药上市申请于2020年9月获受理
<b>爱优特®</b> (呋喹替尼胶囊) VEGFR1/2/3 抑制剂	联合PD-1 替雷利珠单抗 - 百济神州 [1]	三阴性和荷尔蒙受体阳性/ HER2阴性乳腺癌	三线或以上结直肠癌 - FRESCO-2	三线或以上结直肠癌 新药上市申请于2018年9月获批
		5种实体瘤 联合达伯舒PD-1	二线胃癌 - FRUTIGA 联合泰素	



全球



中国

过去6个月的  
主要行动

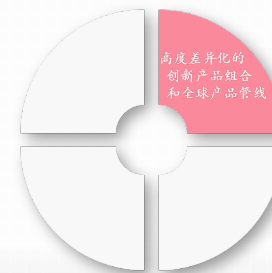
发展中

[1] 计划中; [2] 研究者发起的临床试验 (IITs); [3] 已于2020年12月滚动提交美国新药上市申请。



# 雄厚早期候选产品管线储备

## 不断发展的进一步创新产品



4款处于早期开发阶段的候选药物...	IND (新药临床申请) 准备	剂量探索/ 安全性试筛	概念验证	注册
<b>HMPL-523</b> Syk 抑制剂		剂量递增-惰性非霍奇金淋巴瘤	6种惰性非霍奇金淋巴瘤 免疫性血小板减少症	
<b>HMPL-689</b> PI3Kδ 抑制剂		剂量递增-惰性非霍奇金淋巴瘤	8种惰性非霍奇金淋巴瘤	
<b>HMPL-453</b> FGFR 1/2/3 抑制剂			间皮瘤 肝内胆管癌	
<b>HMPL-306</b> IDH1/2 抑制剂	2020年下半年已在 美国获得临床批件	剂量递增-急性髓系白血病		

**另外4款创新候选药物正在新药临床申请前毒理研究阶段 - 目标于2020-2021于中美两地提交新药临床申请**



全球



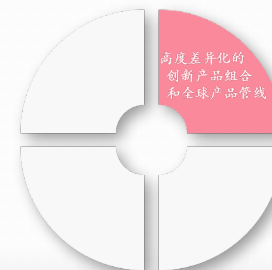
中国

过去6个月的主要行动

发展中

# 高价值且差异化的产品组合

## 12项自主研发资产皆具备全球注册潜力



产品	作用机制	发现 <sup>[1]</sup>	适应症	合作伙伴	权益	 [2]	 [2]
爱优特®	VEGFR 1/2/3	自主研发 (预计市场独占权至~2033)	结直肠癌、胃癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、实体瘤 (多种免疫治疗/靶向治疗联合疗法)		和黄医药拥有中国以外区域所有权利及中国70%-80%的销售额 <sup>[4]</sup>	已上市(结直肠癌); III期临床(胃癌)	III期临床- 美国、欧洲、日本 (结直肠癌)
赛沃替尼	c-MET	自主研发 (预计市场独占权至~2035)	非小细胞肺癌、肾癌、胃癌 <sup>[3]</sup> 、结直肠癌 <sup>[3]</sup> (多种免疫治疗/靶向治疗联合疗法)		阿斯利康拥有全球销售权(中国30%; 中国以外9-18%阶梯式分成)	新药上市申请 已获受理 (NSCLC)	II/III期临床-全球 (多种NSCLC) III期临床-全球 (乳头状肾细胞癌)
索凡替尼	VEGFR 1/2/3, FGFR1 & CSF-1R	自主研发 (预计市场独占权至~2035)	神经内分泌瘤、胆管癌、甲状腺癌、实体瘤(多种免疫治疗联合疗法)	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	已获批 (非胰腺神经内分泌瘤) 新药上市申请已获受理 (胰腺神经内分泌瘤)	2020年开始提交 美国新药上市申请及 计划于2021年提交 欧洲上市许可申请
HMPL-523	Syk	自主研发 (预计市场独占权至~2037)	B细胞恶性肿瘤- 惰性非霍奇金淋巴瘤(NHL)、 免疫性血小板减少症(ITP)	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	II/III期临床 (已治疗>200名NHL患者)	I期临床- 美国、欧洲、 澳大利亚(NHL)
HMPL-689	PI3Kδ	自主研发 (预计市场独占权至~2040)	B细胞恶性肿瘤- 惰性非霍奇金淋巴瘤(NHL)	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	II/III期临床 (已治疗>100名NHL患者)	I期临床- 美国、欧洲、 澳大利亚(NHL)
HMPL-453	FGFR 1/2/3	自主研发 (预计市场独占权至~2039)	恶性间皮瘤、胆管癌	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	II期临床 (间皮瘤、 肝内胆管癌)	-
依吡替尼	EGFRm+	自主研发 (预计市场独占权至~2032)	胶质母细胞瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	II期临床 (胶质母细胞瘤)	-
HMPL-306	IDH 1/2	自主研发 (预计市场独占权至~2043)	恶性血液肿瘤、实体瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	I期临床 (恶性血液肿瘤)	I期临床计划中 (2021上半年)
HMPL-295	尚未公布	自主研发	实体瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	2020年底提交IND(中国)	
HMPL-653	尚未公布	自主研发	实体瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	预计2021年提交IND(美国/中国)	
HMPL-A83	尚未公布	自主研发	单克隆抗体- 实体瘤、恶性血液肿瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	预计2021年提交IND(美国/中国)	
HMPL-760	尚未公布	自主研发	恶性血液肿瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	预计2021年提交IND(美国/中国)	

[1] 考虑到多项专利家族、扩展和监管保护, 预计在主要市场中的市场独占期满(LOE)时间; [2] 代表进展最快的临床试验阶段和适应症; [3] 研究者发起的临床试验(IITs); [4] 根据预定的销售目标, 礼来将以特许权费用、生产成本以及服务费的形式向和黄医药支付约合爱优特®销售总额70-80%的金额。

# 具规模的中国商业平台

## 业已证实的商业化能力和深入的市场布局



### 成熟中国处方药商业平台

- 在中国复杂的医疗系统中拥有约20年的运营经验，由和黄医药管理团队直接负责中国处方药日常商业运营
- 约2,300名处方药销售团队 - 遍布全国，覆盖320多个城镇；超过22,100家医院和超过74,000名医生

- 长期的创收经验 - 2020年上半年和黄医药的中国商业平台为集团提供约3,600万美元净利润



### 在多个治疗领域合规且适应性强

- 成功销售了第三方跨国药企产品康忻®（默克-心血管）和思瑞康®（阿斯利康-中枢神经系统）<sup>[3]</sup>。全球跨国公司合规标准

### 肿瘤商业平台及展望

- 致力于持续大量投入肿瘤商业平台
- 第一个拥有具有全球专利和权益的肿瘤药物目标于2020年末获批及上市（索凡替尼，用于治疗神经内分泌瘤）
- 专门的肿瘤商业化团队步入正轨：到2020年6月，有超过400个全职销售，覆盖30个省、市约2,000个医院



高素质的团队和处方药商业平台



深入的市场布局及专业知识



在中国市场的合规、规模及盈利能力

# 具有丰富跨国公司管理经验的团队

## 全球标准 - 信誉和透明度



### 管理团队



贺隽  
(Christian Hogg)  
首席执行官



31/20



苏懋国  
首席科学官



30/15



郑泽锋  
首席财务官



31/12



周俊杰  
上海和黄药业  
总经理



29/19



Marek Kania  
董事总经理及  
首席医学官  
(国际业务)



26/2



吴振平  
药物科学



26/12



陈洪  
首席营销官



22/10



Tom Held  
美国商业化  
业务主管



30/1



王清梅  
商务开发及  
战略合作



26/10



李健鸿  
企业融资及发展



21/11



Charles Nixon  
总法律顾问



28/13



施定原  
人力资源 - 组织及  
领袖发展



24/1



崔映聆  
政府事务



22/1



Enrico Magnanelli  
国际运营负责人



21/2

### 部分投资者



### 0 治理问题

在伦敦证交所上市14年及  
纳斯达克上市4年间,  
在公司治理方面



London  
Stock Exchange



xx/xx年的行业经验/于和黄医药任职年数; 公司标志代表曾经就职公司

### 成功的合作案例

与跨国药企在不同领域成功建立了合作伙伴关系



CHI-

MED

# 阿斯利康与和黄医药

共促中国医药创新

1 赛沃替尼（旧称沃利替尼）

# 赛沃替尼 - 选择性 MET 抑制剂

## 单药疗法获快速批准

### 乳头状肾细胞癌

占有肾细胞癌的约8%。  
目前尚无获批的靶向疗法

### 外显子14跳变非小细胞肺癌

新药上市申请审评进行中。  
获纳入优先审评。中国首发。  
全球临床计划中

## 联合疗法的机遇

### PD-L1 联合疗法

与英飞凡®的联合疗法初见成效。  
正开展进一步探索

### EGFR TKI用药后的非小细胞肺癌

~30% 泰瑞沙® 耐药患者  
(泰瑞沙2019年销售额达32亿美元)

## 与阿斯利康的全球合作



# 赛沃替尼 - MET 抑制剂

## 目前开发进展



### 非小细胞肺癌强有力地位

- MET外显子14突变** - 新药上市申请于2020年5月获受理，并获纳入优先审评；
- 外显子14全球临床试验计划中；
- 赛沃替尼/泰瑞沙®** - 患者招募快速推进中。

### 新的肾细胞癌战略

- 赛沃替尼单药疗法** - SAVOIR研究约60名患者数据；重启乳头状肾细胞癌研究；
- 赛沃替尼/英飞凡®联合疗法** - 初步持久疗效及耐受性。

### 其他探索性研究

- 胃癌单药疗法** - 50% ORR；
- 探索用于结直肠癌。



适应症	研究用药	目标人群	研究名称	剂量探索/ 安全性试筛	概念验证	注册
非小细胞肺癌	赛沃替尼与泰瑞沙	二线/三线EGFRm；泰瑞沙难治性；MET+	SAVANNAH			
	赛沃替尼	MET外显子14跳变		**		
	赛沃替尼	MET外显子14跳变				(新药上市申请已获受理) ★
肾细胞癌	赛沃替尼	MET+ 乳头状肾细胞癌	SAVOIR			
	赛沃替尼与英飞凡® (PD-L1)	乳头状肾细胞癌*	CALYPSO			
	赛沃替尼与英飞凡® (PD-L1)	肾透明细胞癌*	CALYPSO			
胃癌及结直肠癌	赛沃替尼	MET+ 胃癌*	VIKTORY			
	赛沃替尼	MET+ 胃癌				
	赛沃替尼	MET+ 结直肠癌*				

\* 研究者发起的临床试验 (IITs)；\*\* 计划中

# 赛沃替尼

在MET+非小细胞肺癌拥有最大的机会



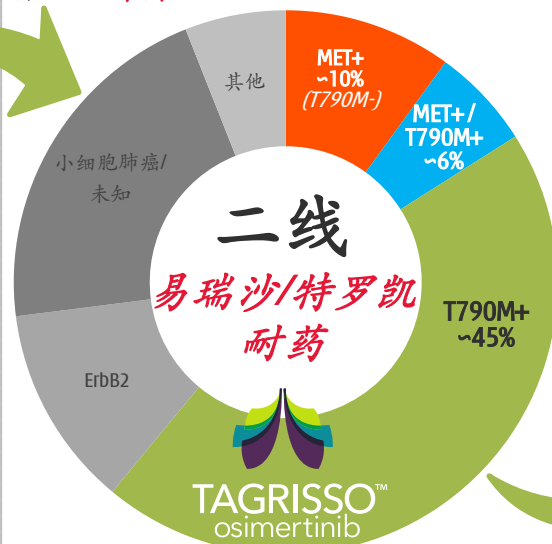
## 原发性非小细胞肺癌

每年新增**180万**  
非小细胞肺癌患者

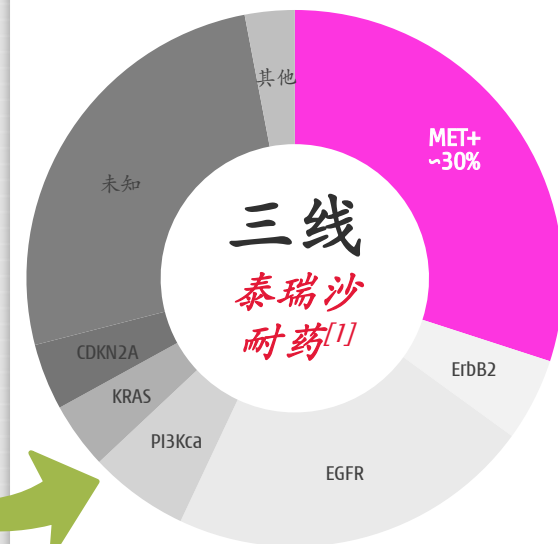


所有接受易瑞沙/特罗凯治疗的患者复发  
中位无进展生存期: **9-10个月**

## 耐药驱动EGFRm+ 非小细胞肺癌



所有接受泰瑞沙治疗的患者复发  
二线中位无进展生存期: **9-10个月**



	靶点	上市	2019年 (百万美元) [3]
易瑞沙	EGFRm	2003	423
特罗凯	EGFRm	2004	300
泰瑞沙	EGFRm / T790M	2015	3,189
Xalkori	ALK / ROS1 / MET	2011	530
Alecensa	ALK	2015	881
Alunbrig	ALK	2017	60
<b>总销售额</b>			<b>5,383</b>

上市	2016年	2017年	2018年	2019年
2015年12月	423	955	1,860	3,189 (+74%)

预计到2023年  
全球销售额可达  
约60-80亿美元[2]

[1] 主要驱动因素, 基于2016/2017 ASCO发表的累计rociletinib/泰瑞沙数据; [2] 研究估算并包括辅助疗法批准; [3] 公司年报和弗若斯特沙利文。

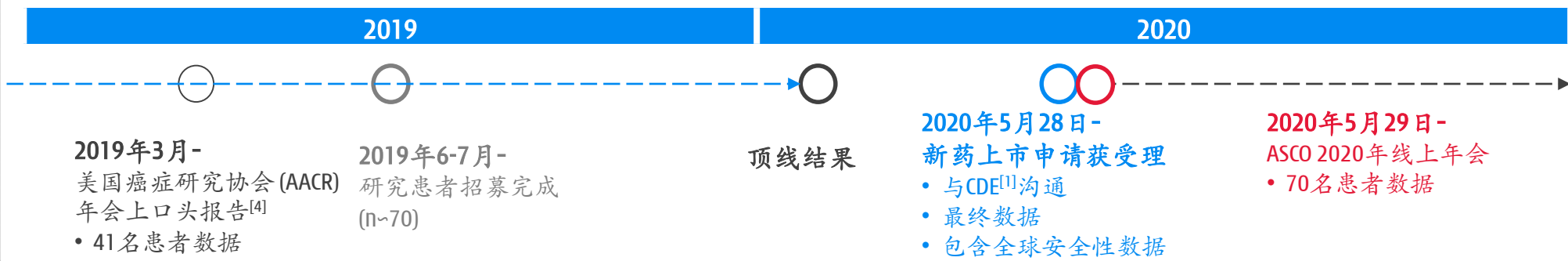


# 赛沃替尼 - MET外显子14跳变非小细胞肺癌 (NSCLC)

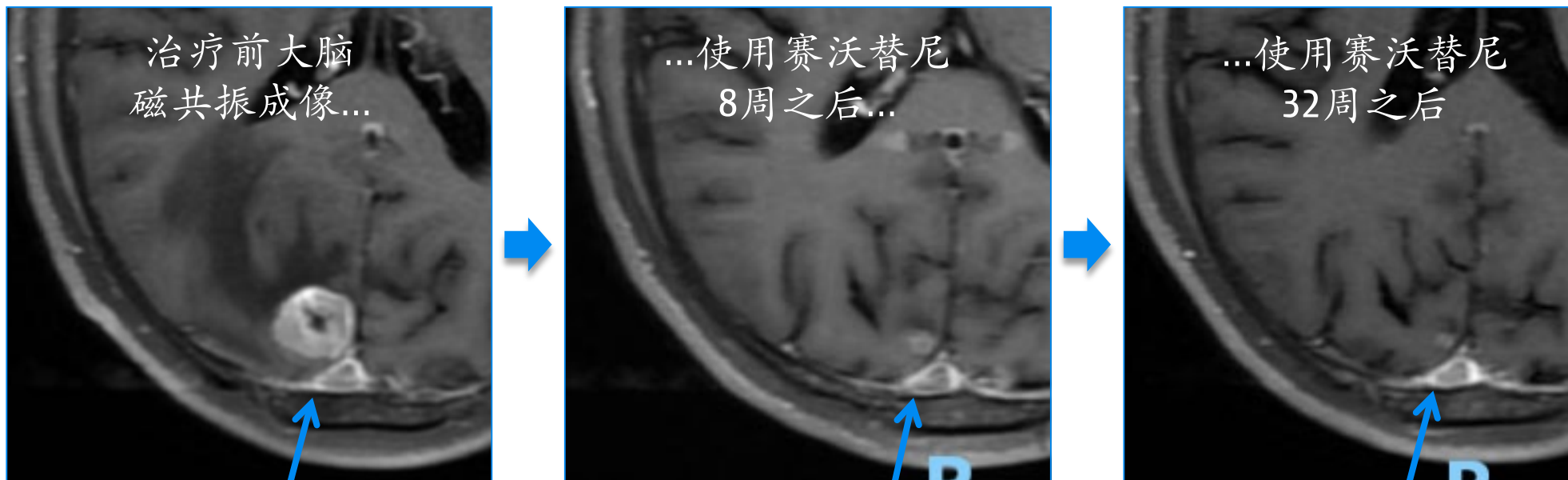
中国新药上市申请于2020年5月获受理；数据已于AACR19及ASCO20公布



## 1. MET外显子14跳变NSCLC的新药上市申请已提交



## 2. 脑转移患者中观察到抗肿瘤疗效<sup>[2]</sup>



[1] CDE: 中国国家药品监督管理局药品审评中心; [2] 陆舜教授团队于2019年9月20日于中国厦门举办的第二十二届全国临床肿瘤学 (CSCO) 大会上发表 (摘要编号5707)。

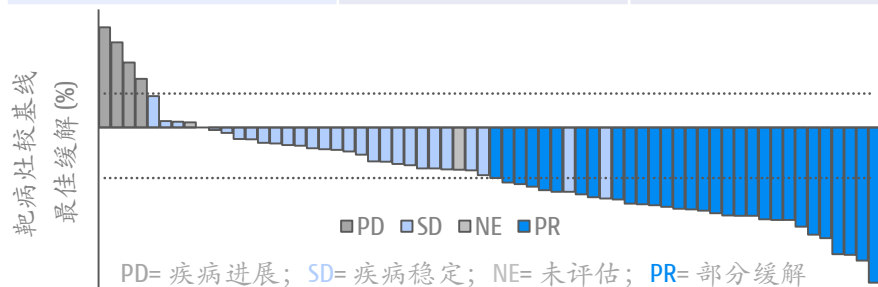
# 赛沃替尼 - MET外显子14跳变非小细胞肺癌 (NSCLC) [1]

中国新药上市申请于2020年5月获受理；全球临床开发计划中



## 1. 令人鼓舞的单药抗肿瘤疗效[2]

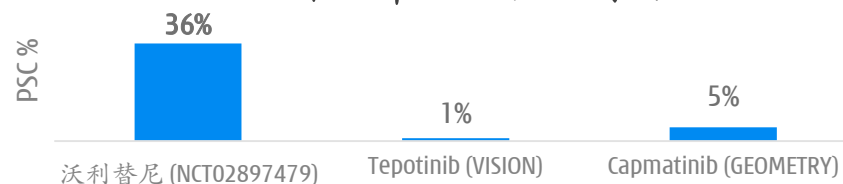
	疗效可评估患者 (N=61)	疗效分析 (N=70)
客观缓解率 (ORR), % [95% 置信区间 (CI)]	49.2 [36.1, 62.3]	42.9 [31.1, 55.3]
疾病控制率 (DCR), % [95% 置信区间 (CI)]	93.4 [84.1, 98.2]	82.9 [71.2, 90.8]



## 2. 总体耐受性良好[2]

	n (%)
治疗相关严重不良事件	18 (25.7)
导致终止治疗	10 (14.3)
治疗相关 ≥ 3级不良事件	29 (41.4)
外周水肿	5 (7.1)
AST 升高	9 (12.9)
ALT 升高	7 (10.0)

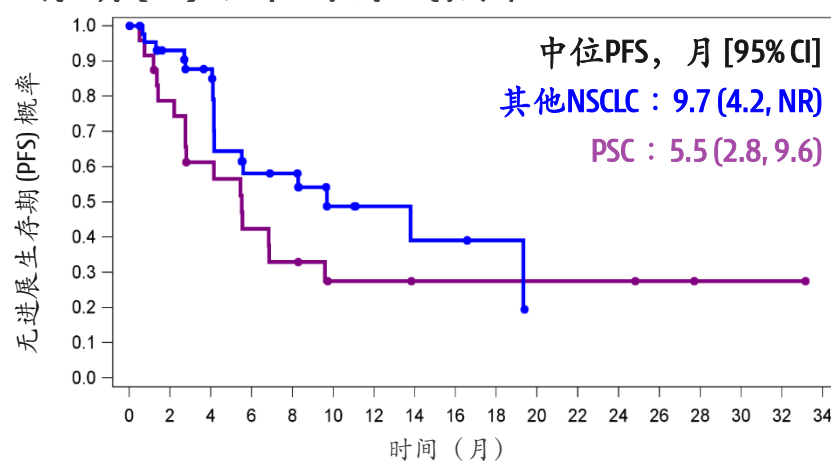
## 3. 赛沃替尼研究中36%为肺肉瘤样癌 (PSC, 一种恶性程度高、预后极差的NSCLC亚型) 患者, 而VISION/GEOMETRY研究中PSC的比例为1-5%



### ■ PSC的标准治疗为化疗[3]

➤ ORR: 16.5%; 中位PFS: 2个月; 中位OS: 6.3个月

## 4. 缓解持续时间 (DoR)、无进展生存期 (PFS) 及总生存期 (OS) 结果尚待成熟中[3]



[1] 该试验的重点为先前系统治疗失败或无法接受化疗的MET外显子14突变患者, 然而目标患者人群旨在为所有MET外显子14突变患者; [2] 数据截止日为2020年3月31日。陆舜教授团队于2020年5月29日至31日的ASCO 2020年线上年会上的海报展示环节发表 (摘要编号9519); [3] Vieira, Thibault et al., Journal of Thoracic Oncology, Volume 8, Issue 12, 1574 - 1577.

## TATTON研究B和D部分数据 - 疗效

	TATTON B部分 奥希替尼 80 mg + 赛沃替尼 600 mg <sup>[1]</sup>			TATTON D部分 奥希替尼 80 mg + 赛沃替尼 300 mg
	B1部分 (n=69) 既往接受过第三代 EGFR-TKI治疗	B2部分 (n=51) 既往未接受过第三代 EGFR-TKI治疗 (T790M阴性)	B3部分 (n=18) 既往未接受过第三代 EGFR-TKI治疗 (T790M阳性)	D部分 (n=36) 既往未接受过第三代 EGFR-TKI治疗 (T790M阴性)
客观缓解率, *% [95% 置信区间]	30% [20, 43]	65% [50, 78]	67% [41, 87]	64% [46, 79]
完全缓解, %	0	0	0	0
部分缓解, %	30%	65%	67%	64%
无缓解, %				
疾病稳定 (≥6周)	45%	24%	33%	28%
疾病进展	10%	6%	0	3%
未评估	14%	6%	0	6%
疾病控制率#, % [95% 置信区间]	75% [64, 85]	88% [76, 96]	100% [81, 100]	92% [78, 98]
中位缓解持续时间 (月) [95% 置信区间 (CI)]	7.9 [4.0, 10.5]	9.0 [6.1, 22.7]	12.4 [2.8, 未达到]	8.0 [4.5, 未达到]
中位无进展生存期 (月) [95% 置信区间 (CI)]	5.4 [4.1, 8.0]	9.0 [5.5, 11.9]	11.0 [4.0, 未达到]	9.1 [5.4, 12.9]

## 300mg赛沃替尼疗效并未下降 - SAVANNAH研究转用300mg剂量

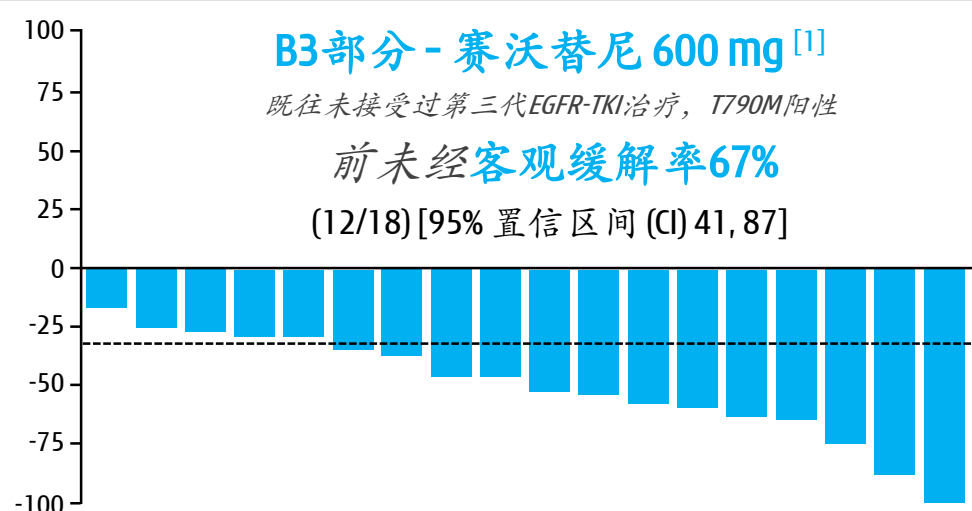
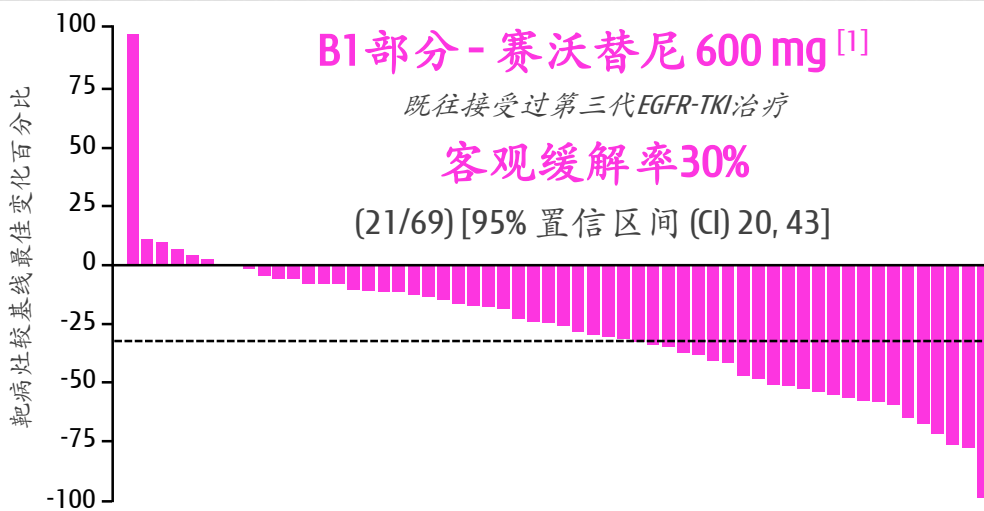
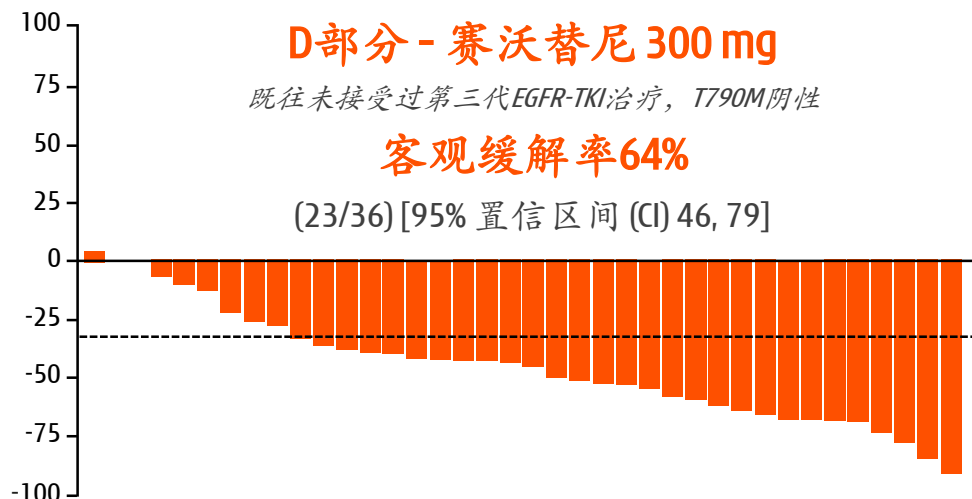
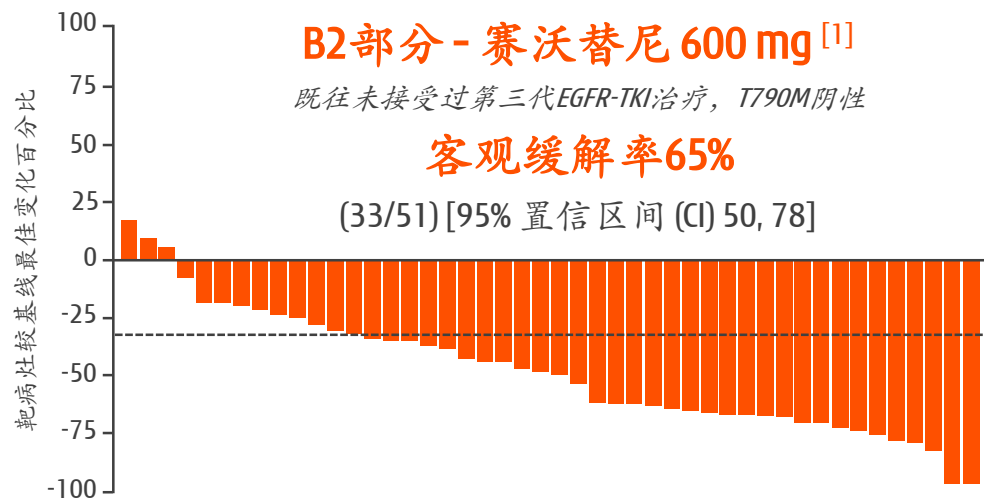
[1] 在采用基于体重的剂量之前, 大多数患者都接受了600 mg赛沃替尼的B1、B2、B3部分治疗, 但在根据对超敏反应的安全性信号进行方案修改后, 最后B部分入组的21名患者根据体重接受的赛沃替尼剂量如下: 体重≤55 kg (n=8)的患者每日接受300 mg, 体重>55 kg (n=13)的患者每日接受600 mg。最佳缓解数据来自于有机会进行两次随访扫描的患者。

\*在≥4周时确认完全或部分缓解。#疾病控制率=确认完全缓解+确认部分缓解+≥5周时疾病稳定; CI=置信区间; NR=未达到。

Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2020; S1470-2045(19)30785-5. doi:10.1016/S1470-2045(19)30785-5.

# TATTON研究B和D部分数据 - 客观缓解率

TAGRISSO™ osimertinib + 赛沃替尼治疗EGFR TKI难治性非小细胞肺癌



ORR = 客观缓解率; EGFR = 表皮生长因子受体; TKI = 酪氨酸激酶抑制剂; [1] 在采用基于体重的剂量之前, 大多数患者都接受了600 mg 赛沃替尼的B1、B2、B3部分治疗, 但在根据对超敏反应的安全性信号进行方案修改后, 最后B部分入组的21名患者根据体重接受的赛沃替尼剂量如下: 体重≤55 kg (n=8) 的患者每日接受300 mg, 体重>55 kg (n=13) 的患者每日接受600 mg。

### ■ SAVANNAH研究设计为可能注册的每日一次300mg的剂量

- 泰瑞沙®最广泛的难治性患者 - FISH+和/或IHC+线不可知患者

二线或以上局部晚期/转移性 EGFR<sup>+</sup> 非小细胞肺癌患者

- 一线或二线泰瑞沙®治疗进展；
- 既往未接受过化疗或免疫治疗；
- MET扩增/过表达（中央FISH/IHC或已有的本地NGS结果）；
- 既往未接受过MET抑制剂治疗；
- 可纳入稳定/无症状的中枢神经系统转移患者；
- ECOG<sup>[3]</sup>评分为0-1分。

完成招募 ✓

赛沃替尼 300mg QD<sup>[1]</sup>  
+ 泰瑞沙® 80mg QD

招募中

赛沃替尼 300mg BID<sup>[2]</sup>  
+ 泰瑞沙® 80mg QD

招募中

赛沃替尼 600mg QD  
+ 泰瑞沙® 80mg QD

### 主要终点

- 300mg QD 客观缓解率

### 次要终点

- 300mg QD
  - 客观缓解率 by MET FISH+ / IHC+；无进展生存期；缓解持续时间；总生存期
  - 安全性
- 300mg BID 及 600mg QD
  - 疗效（客观缓解率；无进展生存期；缓解持续时间；总生存期）
  - 安全性 / 耐受性

### ■ SAVANNAH研究将为已计划的全球III期研究订立最佳设计

- 最佳生物标志物 (FISH/IHC)；剂量 (300mg或600mg)；用药方案 (QD或BID)；及治疗线 (已接受泰瑞沙®一线或二线治疗)

	% 奥希替尼难治性患者	一线奥希替尼治疗进展			二线奥希替尼治疗进展		
		300mg QD	300 mg BID	600mg QD	300mg QD	300 mg BID	600mg QD
FISH+	~30%						
FISH+ 及/或 IHC+	~50%						

SAVANNAH研究疗效和安全性数据 - 待定

[1] QD = 每日一次剂量；[2] BID = 每日两次剂量；[3] ECOG = 美国东部肿瘤协作组。

# 乳头状肾细胞癌 - 未满足的医疗需求

## 现有疗法缓解率较低

### 1. 非透明细胞肾细胞癌患者治疗选择有限

已获批的肾透明细胞癌疗法<sup>[3]</sup>

免疫疗法设定新的治疗典范

一线 - 肾透明细胞癌 <sup>[4]</sup>	ORR	mPFS	mOS
安慰剂 (多项研究平均)	~2%	~3.5	~15.0
Torisel® (mTOR)	8.6%	5.5	10.9
VEGFR, 多激酶小分子抑制剂 (多种药物)	12-31%	6-11	21-28
欧狄沃®+Yervoy® (PD-1/CTLA-4免疫疗法) <sup>[5]</sup>	42%	~11.6	NR
可瑞达®/Bavencio®+英立达® (PD-X/VEGFR联合疗法)	52-60%	13-15	NR
欧狄沃®+Cabometyx® (PD-1/VEGFR多激酶抑制剂联合疗法) <sup>[6]</sup>	55.7%	16.6	NR

二线 - 肾透明细胞癌	ORR	mPFS	mOS
安慰剂 (多项研究平均)	~0%	~2.0	~14.0
Cabometyx® (VEGFR/MET, 多激酶小分子抑制剂) (METEOR)	17%	7.4	21.4
英立达® (VEGFR, 多激酶小分子抑制剂)	19%	6.7	20.1
乐卫玛®+飞尼妥® (VEGFR, 多激酶小分子抑制剂+mTOR)	37%	14.6	25.5
欧狄沃® (PD-1单抗) (CheckMate025)	25%	4.6	25.0

#### 非透明细胞肾细胞癌:

NCCN推荐的优先策略: 临床试验; 目前无I类推荐

一线 - 非透明细胞肾细胞癌 <sup>[4]</sup>	ORR	mPFS	mOS
索坦® (VEGFR, 多激酶小分子抑制剂) <sup>[4]</sup>	9%	6.1	16.2
飞尼妥® (mTOR) <sup>[4]</sup>	3%	4.1	14.9

二线 - 非透明细胞肾细胞癌 <sup>[4]</sup>	ORR	mPFS	mOS
索坦® (VEGFR, 多激酶小分子抑制剂) <sup>[4]</sup>	10%	1.8	不详
飞尼妥® (mTOR) <sup>[4]</sup>	9%	2.8	不详

### 2. 预计到2030年, 治疗肾细胞癌药物的市场规模达130亿美元<sup>[1]</sup>

肾透明细胞癌  
(~104亿美元)

约80%的肾细胞癌  
每年新增约29万名新患者<sup>[2]</sup>

非透明细胞肾细胞癌  
(~26亿美元)

约20%的肾细胞癌  
每年新增约7.3万名患者<sup>[2]</sup>

### 3. 未满足的医疗需求

MET+  
乳头状肾细胞癌  
(~10亿美元)

约8%的肾细胞癌  
每年新增约2.8万名患者<sup>[2]</sup>

MET-  
乳头状肾细胞癌  
(~10亿美元)

约8%的肾细胞癌  
每年新增约2.8万名患者<sup>[2]</sup>

其他非透明细胞肾细胞癌  
(~6亿美元)

约5%的肾细胞癌  
每年新增约1.6万名患者<sup>[2]</sup>

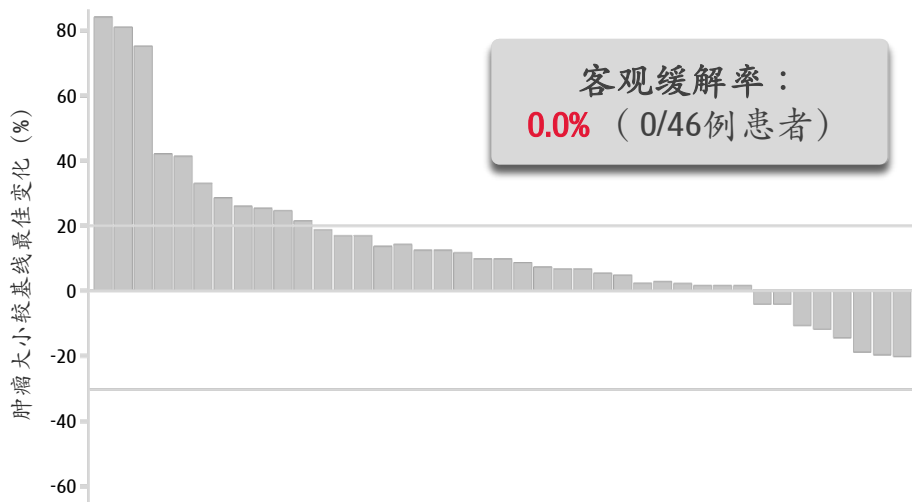
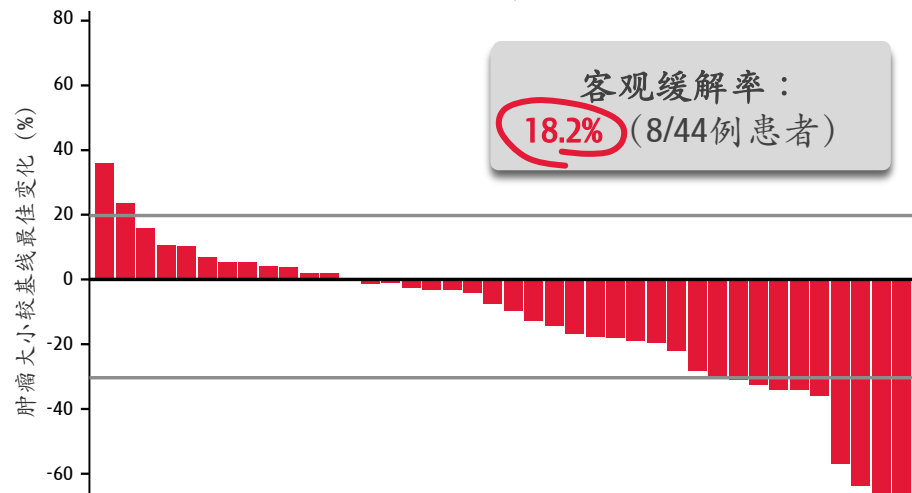
[1] 弗罗斯特沙利文; [2] 弗罗斯特沙利文, 基于2018年美国发病率比例和全球发病率; [3] NCCN肾癌指南 (2020年1月版, 2019年6月7日) 1类选择, RCC=肾细胞癌; [4] ORR=客观缓解率; mPFS=中位无进展生存期; mOS=中位总生存期; NR=未达到; 针对批准的患者亚组; [5] 仅适用于风险中等或较低的肾细胞癌患者; [6] ESMO 2020。

# 赛沃替尼治疗乳头状肾细胞癌 (PRCC)

继II期研究取得令人鼓舞的疗效后开展SAVOIR III期研究<sup>[1]</sup>



## 1. II期：赛沃替尼在MET+患者中明显改善客观缓解率



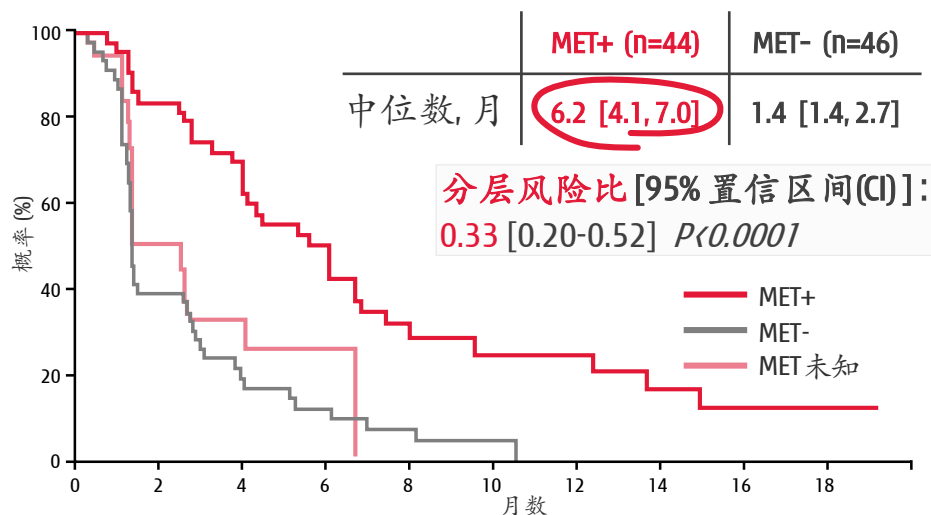
## 2. II期：疾病控制率("DCR") - MET+患者中有优势：**DCR 73.2%** VS. MET- 28.2%<sup>^</sup>

治疗总人群及按MET状态的分布的肿瘤反应率

RECIST 反应率, n (%)	MET+ (n=44)	MET- (n=46)	MET 未知 (n=19)	总计 (n=109)
部分缓解 <sup>†</sup>	8 (18.2%)*	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (7.3%)
疾病稳定	22 (50.0%)	11 (23.9%)	5 (26.3%)	38 (34.9%)
疾病进展	11 (25.0%)	28 (60.9%)	9 (47.3%)	48 (44.0%)
未评估	3 (6.8%)	7 (15.2%)	5 (26.3%)	15 (13.8%)

\* P=0.002 对比MET- 独立亚组 (Fisher精确检验)。根据RECIST版本1.1评价的缓解情况。  
† 排除未确认缓解情况；<sup>^</sup> 可评估患者。

## 3. II期：中位无进展生存期(PFS) - MET+患者中的显著优势



参考资料：Choueiri TK, Plimack E, Arkenau HT, et al. Biomarker-Based Phase II Trial of Savolitinib in Patients With Advanced Papillary Renal Cell Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(26):2993-3001. doi:10.1200/JCO.2017.72.2967

[1] 于2018年末, SAVOIR (一项赛沃替尼单药治疗对比舒尼替尼单药治疗MET驱动的乳头状肾细胞癌患者的全球III期临床试验) 的患者招募终止。在终止患者招募前, 来自SAVOIR研究中约60名已随机化分组的患者的数据已在2019年成熟, 并在2020年年中举行的科学会议上公布。

# 赛沃替尼治疗乳头状肾细胞癌 (PRCC)

## 赛沃替尼60位患者数据 - 正积极评估进一步临床研究



2017

2018

2019

### SAVOIR 研究进程

研究开始  
预计入组患者180位  
(90赛沃替尼/90舒尼替尼)

招募停止  
已招募60位患者  
(33赛沃替尼/27舒尼替尼)

数据截止  
23位患者继续接受治疗  
(14赛沃替尼/9舒尼替尼)

### 抗肿瘤疗效 - 全部9位接受赛沃替尼治疗后出现缓解的患者在数据截止时仍维持响应

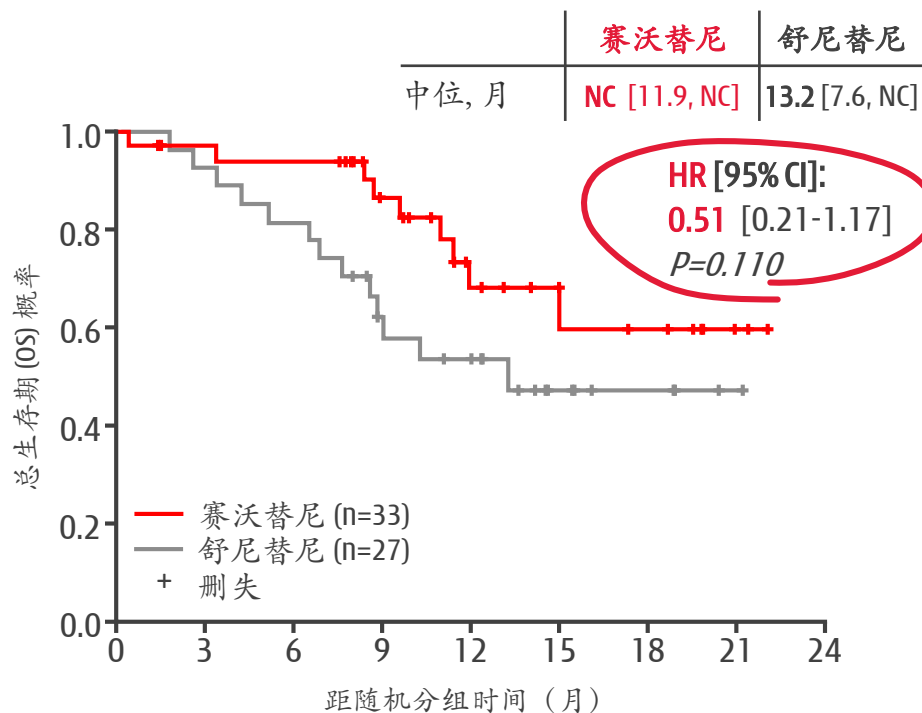
[95% 置信区间 (CI)]	赛沃替尼 (N=33)	舒尼替尼 (N=27)
客观缓解率 (ORR)*	9 (27) [13.3, 45.5]	2 (7) [0.9, 24.3]
无进展生存期 (PFS)	7.0 [2.8, NC]	5.6 [4.1, 6.9]
风险比 (HR): 0.71 [0.37, 1.36]		
疾病控制率 (DCR)		
@ 6个月	16 (48) [30.8, 66.5]	10 (37) [19.4, 57.6]
@ 12个月	10 (30) [15.6, 48.7]	6 (22) [8.6, 42.3]

\*对舒尼替尼有反应的患者有半数在数据截止时仍维持反应

### 更佳的耐受性 - ≥3级不良事件 (42%赛沃替尼 vs. 81%舒尼替尼)

	赛沃替尼 (N=33)	舒尼替尼 (N=27)
治疗相关 ≥ 3级不良事件	8 (24)	17 (63)
任何 ≥ 3级不良事件	14 (42)	22 (81)
贫血	0	4 (15)
高血压	0	4 (15)
AST 升高	5 (15)	2 (7)
ALT 升高	4 (12)	2 (7)

### 强有力的潜在总生存期 (OS) 获益信号

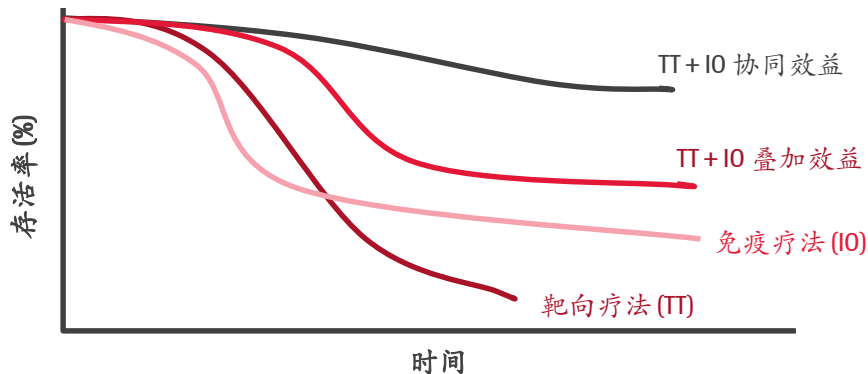




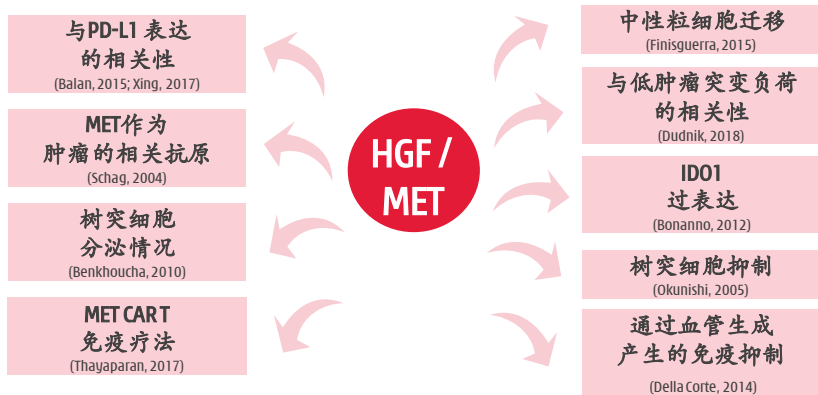
# 探索赛沃替尼 + PD-L1 抑制剂

CALYPSO研究Savo/英飞凡® 联合疗法耐受性高，疗效持久

## 1. MET + PD-L1 抑制是否可以产生协同作用?

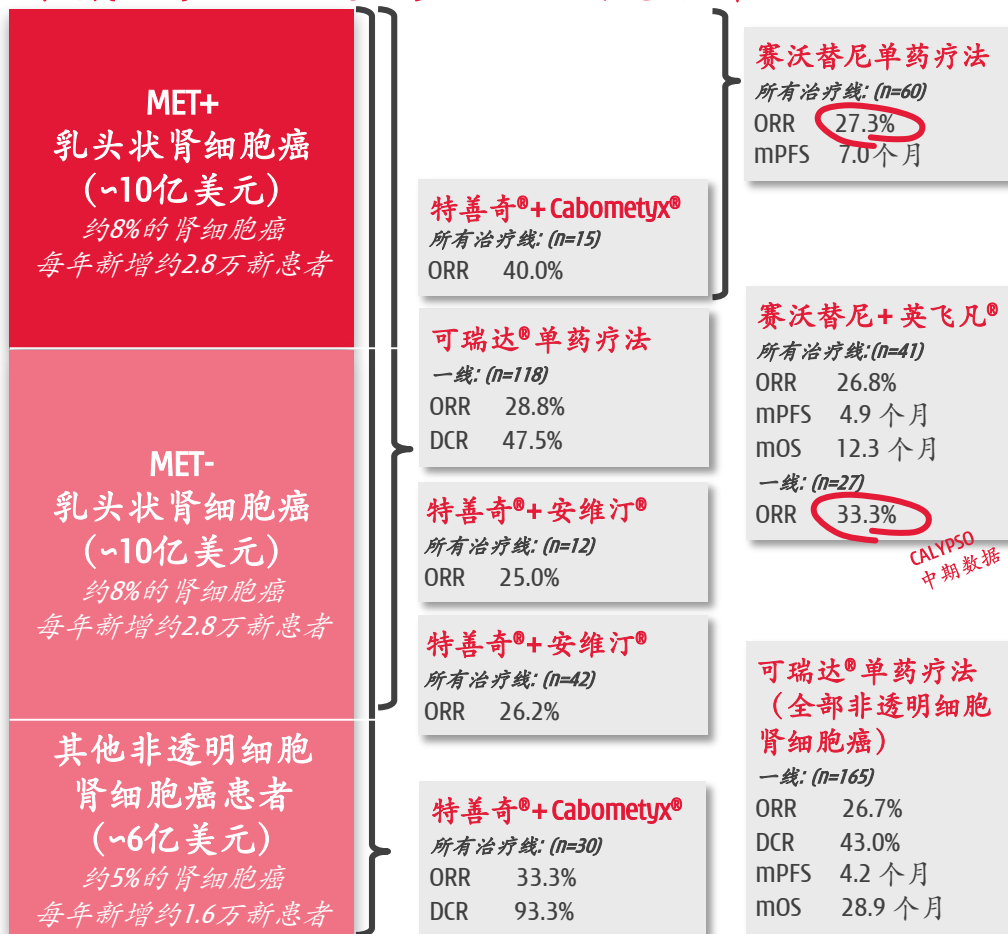


## 2. MET/HGF 与免疫系统复杂的相互作用



Papaccio et al Int J Molec Sciences, 2018; 19(3595)

## 3. PD-1/PD-L1 对非透明细胞肾细胞癌的治疗很重要，但需要等待成熟的中位无进展生存期 (mPFS) / 中位总生存期 (mOS) 数据及进一步的生物标志分析<sup>[1]</sup>



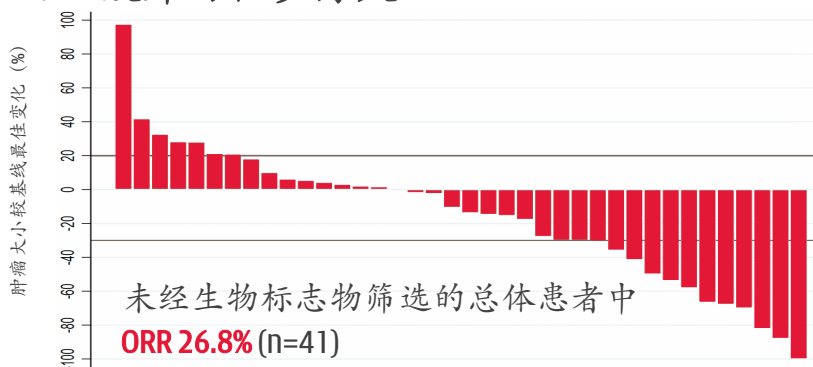
[1] CALYPSO: Suárez C et al. J Clin Oncol 38, 2020 (suppl 6; abstr 619); SAVOIR: ASCO 2020; Keytruda mono - Keynote 427 cohort B ASCO 2020; Tecentriq+Avastin: ASCO 2019; Tecentriq+Cabometyx: ESMO 2020; ORR = 客观缓解率; DCR = 疾病控制率; mPFS = 中位无进展生存期; mOS = 中位总生存期。

# 赛沃替尼+英飞凡®治疗PRCC (CALYPSO)

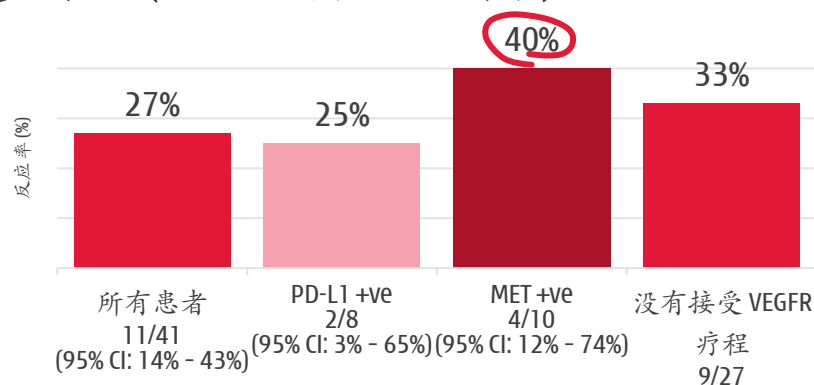
继续累积临床数据及探索进一步开发



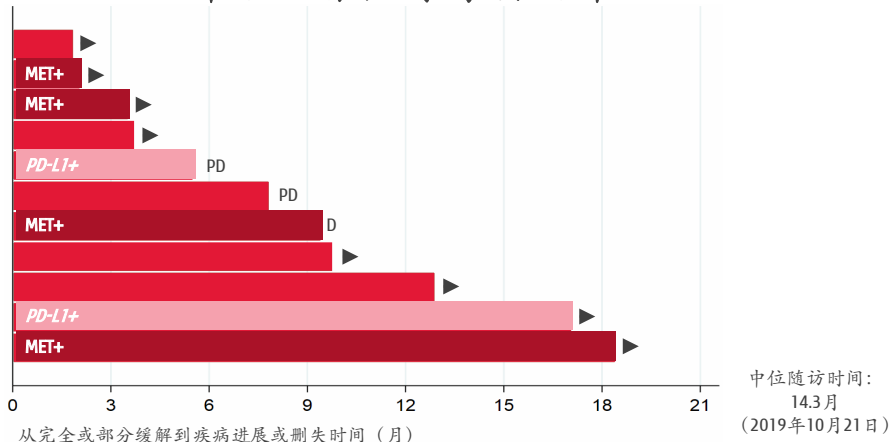
CALYPSO：不论生物标志物状态如何，均表现出人鼓舞的初步疗效



CALYPSO：在MET阳性患者中的更佳疗效有待进一步确认 (40% ORR 按 IHC ≥3 划分)



CALYPSO：部分患者获得持续缓解



CALYPSO：后续计划

- 继续对生物标志物进行研究 (6名患者不可评估)
  - 到目前为止仅针对MET阳性过表达进行评估 (10/41 阳性, 25/41 阴性)；
  - 进一步评估MET阳性基因扩增/其他MET相关基因变异
- 探索进一步对CALYPSO研究的潜力

CHI-

MED

### 作用机制

抗血管生成：切断**肿瘤**  
**血液供应** (VEGFR/FGFR)

免疫调节：抑制**肿瘤相**  
**关巨噬细胞**的表达，这  
些巨噬细胞保护癌细胞  
免于**T细胞**攻击 (CSF-1R)

肿瘤相关  
巨噬细胞

T细胞

血管生成

2 苏泰达® (索凡替尼胶囊)

# 索凡替尼 - VEGFR, CSF-1R和FGFR1 抑制剂

## 单药疗法获快速批准

### 胆管癌

不良预后的患者

### NET注册 (全球)

美国快速通道资格,  
已于2020年底开始提交美国新药上市申请;  
2021年提交欧洲上市许可申请

### NET上市 (中国)

新药上市申请已获批  
(非胰腺NET);  
商业团队准备就绪

## 联合疗法的机遇

### PD-1 联合疗法

联合多种PD-1;  
CSF-1R与PD-1的作用机制可能的协同作用

### PD-1 联合疗法

联合多种PD-1;  
CSF-1R与PD-1的作用机制可能的协同作用

► 和黄医药保留全球权益



# 索凡替尼 - VEGFR及CSF-1R双重抑制剂

## 目前开发进展



### 中国NET上市计划

- 非胰腺NET新药上市申请已于2020年12月获批；
- 胰腺NET新药上市申请已获受理。

### 全球NET计划

- 2020年底开始提交美国新药上市申请<sup>[1]</sup>；
- 两项快速通道资格，用于胰腺NET和非胰腺NET；
- 计划于2021年提交欧洲上市许可申请。

### 胆管癌

- II/III期临床试验进行中，计划进行中期分析（概念验证试验）。

### PD-1联合疗法

- 拓益<sup>®</sup>（君实生物）II期临床试验（用于8种实体瘤适应症）；
- 达伯舒<sup>®</sup>（信达生物）；
- 雷利珠单抗（百济神州）。

适应症	研究用药	目标人群	研究名称	剂量探索/ 安全性试筛	概念验证	注册
神经内分泌瘤 (NET)	索凡替尼	NET				(美国新药上市申请已开始提交)
	索凡替尼	胰腺NET	SANET-p			(新药上市申请已获受理) ★
	索凡替尼	非胰腺NET	SANET-ep			(已获批) ★
胆管癌 (BTC)	索凡替尼	胆管癌				
	索凡替尼	二线；化疗难治性胆管癌				
STS	索凡替尼	软组织肉瘤				
PD-1联合疗法	索凡替尼与拓益 <sup>®</sup> (PD-1)	实体瘤		*		
	索凡替尼与拓益 <sup>®</sup> (PD-1)	实体瘤				
	索凡替尼与达伯舒 <sup>®</sup> (PD-1)	实体瘤				
	索凡替尼与替雷利珠单抗 (PD-1)	实体瘤		*		
	索凡替尼与替雷利珠单抗 (PD-1)	实体瘤		*		



\* 计划中；[1] 和黄医药计划由2020年底到2021年初以滚动提交的方式提交美国新药上市申请。

# 神经内分泌瘤 (NET) 概览

长期疾病 - 晚期迅速恶化<sup>[1][2][3]</sup>

## G1级 NET

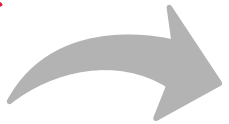
局部

约8-35%神经内分泌瘤患者属功能性神经内分泌瘤

- 激素相关症状:

- 94% 潮红
- 78% 腹泻
- 53% 心脏斑块
- 51% 抽筋

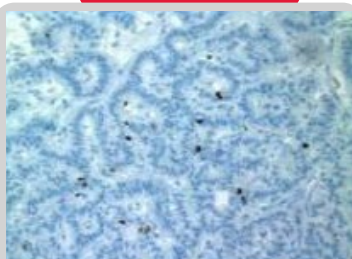
这些症状有助于早期诊断



生长抑素类似物治疗 - 调节/控制与激素过度分泌相关的症状和肿瘤生长:

- 奥曲肽: 销售收入16亿美元 (2019年)
- 兰瑞肽: 销售收入12亿美元 (2019年)

mOS:  
16.2年



高分化

Ki-67指数≤2; 有丝分裂计数 <2

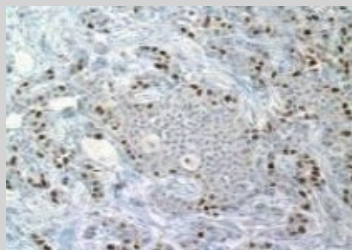
## G1/2级- 晚期NET

局部/远端

约60%神经内分泌瘤患者 - 在疾病晚期首次确诊 大多为非功能性神经内分泌瘤

- 小分子抑制剂<sup>[4]</sup>; 化疗/放疗

mOS:  
8.3年



中分化

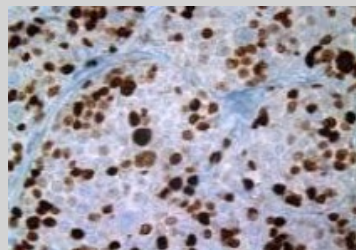
Ki-67指数3-20; 有丝分裂计数2-20

## G3级- NET/NEC

远端

尚无获批的疗法 - 探索免疫疗法和小分子抑制剂的联合疗法

mOS:  
10个月



低分化

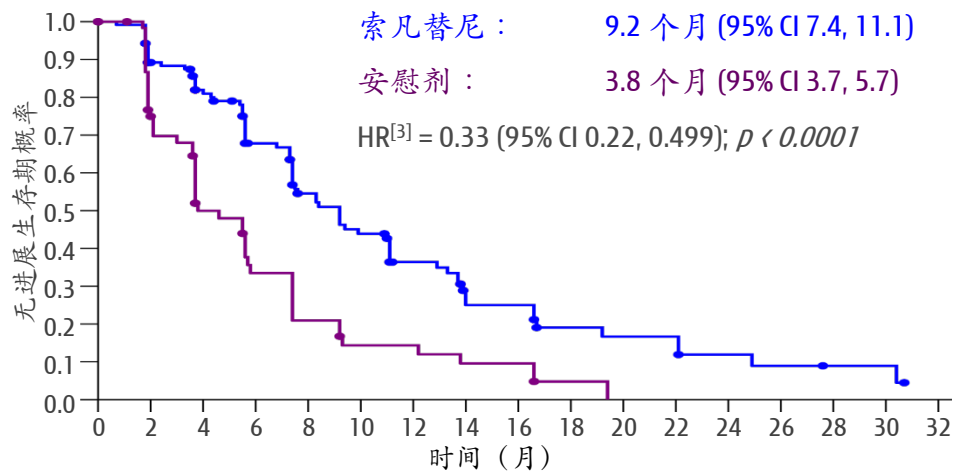
Ki-67指数>20; 有丝分裂计数>20

[1] Arvind Desari et. al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the US, JAMA Oncol. 2017;3(10):1335-1342 ; [2] Van Cutsem et al. ESMO - Neuroendocrine Tumors Diagnostic & Therapeutic Challenges; [3] mOS = 中位总生存期; [4] 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)

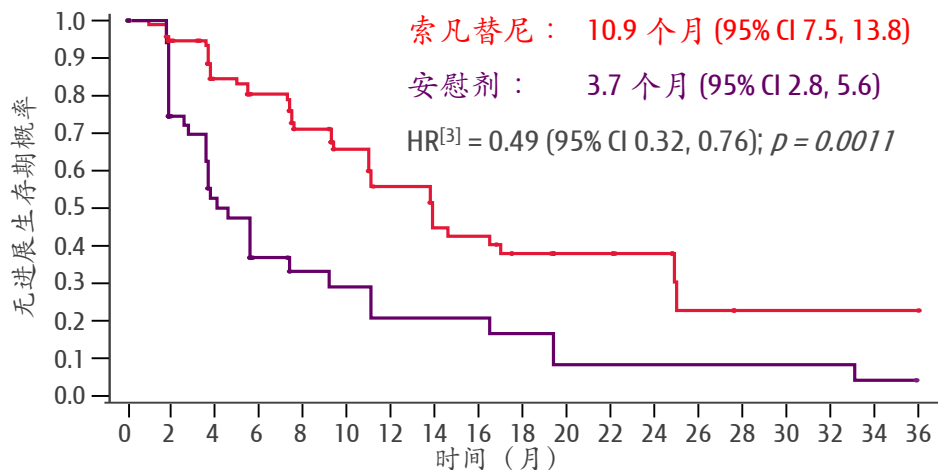
# G1/2 晚期神经内分泌瘤 (NET)

亟待满足的临床需要 - 索凡替尼于两项III期研究中展示出广泛疗效

## 非胰腺NET<sup>[1]</sup> (SANET-ep研究, n=198)



## 胰腺NET<sup>[2]</sup> (SANET-p研究, n=172)



### 中国

### 美国

### 欧洲5国 (EU5)

	每年新增病例	预计患者人数	中位无进展生存期	每年新增病例 <sup>[4]</sup>	预计患者人数 <sup>[4]</sup>	每年新增病例 <sup>[5]</sup>	预计患者人数 <sup>[5]</sup>
所有NET	67,600	~300,000 (按比例推算 <sup>[4]</sup> )		19,000	141,000	18,700	138,800
非胰腺NET	~54,100	~240,000 (按比例推算 <sup>[4]</sup> )	9.2 个月 (SANET-ep III期研究)	17,000	127,000	16,700	125,000
胰腺NET	~13,600	~60,000 (按比例推算 <sup>[4]</sup> )	10.9 个月 (SANET-p III期研究)	2,000	14,000	2,000	13,800

[1] ESMO 2019 LBA#76; [2] ESMO 2020 #11560; [3] P值采用分层log-rank检验; 危险比为基于分层Cox模型得出; CI=置信区间; HR=风险比; [4] 数据来源: 弗若斯特沙利文, 目前中国由于治疗选择可及性相对较低, 流行率与发病率比例 (Prevalence to Incidence ratio) 估计为4.4, 低于美国的7.4; [5] 根据相对人口与美国的情况推算; EU5=英国、德国、法国、西班牙及意大利。

# G1/2晚期神经内分泌瘤<sup>[1]</sup> (Ki-67指数0-20)

肺部/其他部位神经内分泌瘤治疗在全球和中国有着广泛机会

病灶		估计占比 %	长效奥曲肽	兰瑞肽缓释注射液	<sup>177</sup> Lu-Dotatate 放射性核素治疗	链脲佐菌素	舒尼替尼	依维莫司	索凡替尼 (尚未获批)
疾病状态			未经过治疗	稳定疾病	过去3年发生疾病进展	历史发病	过去12个月发生疾病进展	过去6个月发生疾病进展	过去12个月发生疾病进展
胃肠道	胃	7%		CLARINET <sup>[2]</sup>	历史II期 SSR过度表达			RADIANT-4 <sup>[3]</sup>	SANET-ep
	小肠/阑尾	9%	PROMID	CLARINET <sup>[2]</sup>	NETTER-1			RADIANT-4 <sup>[3]</sup>	SANET-ep
	结肠和直肠	31%		CLARINET <sup>[2]</sup>	历史II期 SSR过度表达			RADIANT-4 <sup>[3]</sup>	SANET-ep
胰腺		6%		CLARINET <sup>[2]</sup>	历史II期 SSR过度表达	历史发病	III期	RADIANT-3 <sup>[3]</sup>	SANET-p
肺		20%						RADIANT-4 <sup>[3]</sup>	SANET-ep
其他	其他	~17%							SANET-ep
	未知原发	~10%						RADIANT-4 <sup>[3]</sup>	SANET-ep

[1] Yao ESMO 2019; [2] CLARINET 仅获批用于Ki-67指数<10的神经内分泌瘤 (估计约50%的G1/G2); [3] 依维莫司获批用于非功能性神经内分泌瘤 (约60%的胰腺神经内分泌瘤; 90%的肺部神经内分泌瘤; 绝大多数中肠/小肠神经内分泌瘤)。



全球



中国



# 2020年内开始滚动提交美国新药上市申请

## 索凡替尼的疗效适用于美国及欧洲人群

### 美国新药上市申请及欧洲上市许可申请 (FDA/EMA) 提交依据

**SANET-ep**  
III期研究  
(N=198)

非胰腺NET

**SANET-p**  
III期研究  
(N=172)

胰腺NET

**美国**  
Ib期研究  
(N=105)

非胰腺NET (16)  
胰腺NET (16)  
其他肿瘤

- SANET-ep + SANET-p + 现有的美国NET患者数据, 可以作为提交欧美新药上市申请的依据
- 美国快速通道资格 → 滚动提交
- 大量的研究支持

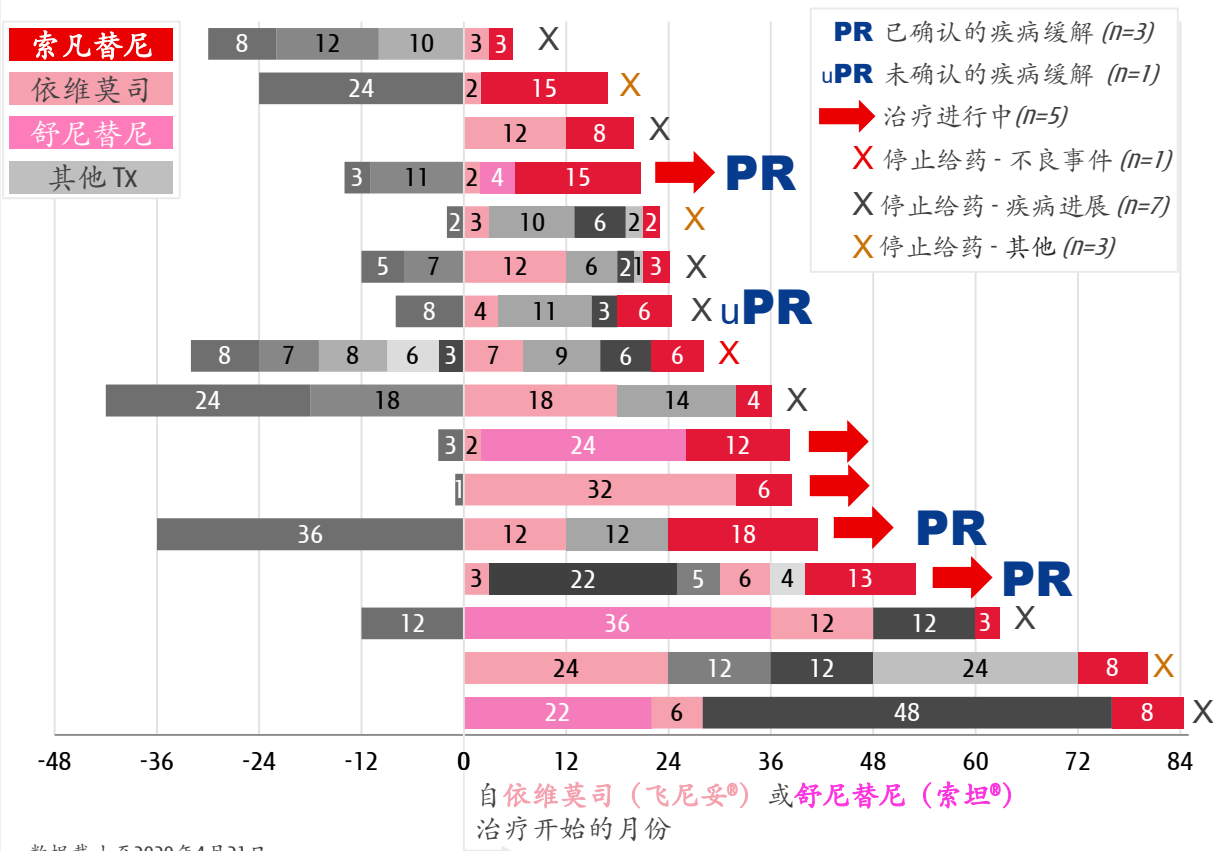
### 中、美患者中呈现出相似的药代动力学和安全性特征

- 两组人群均建议使用300mg QD剂量
- 药代动力学特征:  $C_{max}$ 及 $AUC_{tau}$ 差异<10%; 人种对药物暴露量没有显著影响
- 安全性: 相似的剂量强度; 美国患者中的不良反应与中国患者相若或更低

资料来源: A Dasari, S Paulson et al. Comparison of Pharmacokinetic Profiles and Safety of Surufatinib in Patients from China and the United States. AACR 2020. Abstract CT115.

### 索凡替尼在既往接受过多种治疗的美国NET患者中表现出令人鼓舞的初步疗效

美国Ib期临床试验中索凡替尼在既往接受过依维莫司或舒尼替尼治疗失败的患者中的疗效

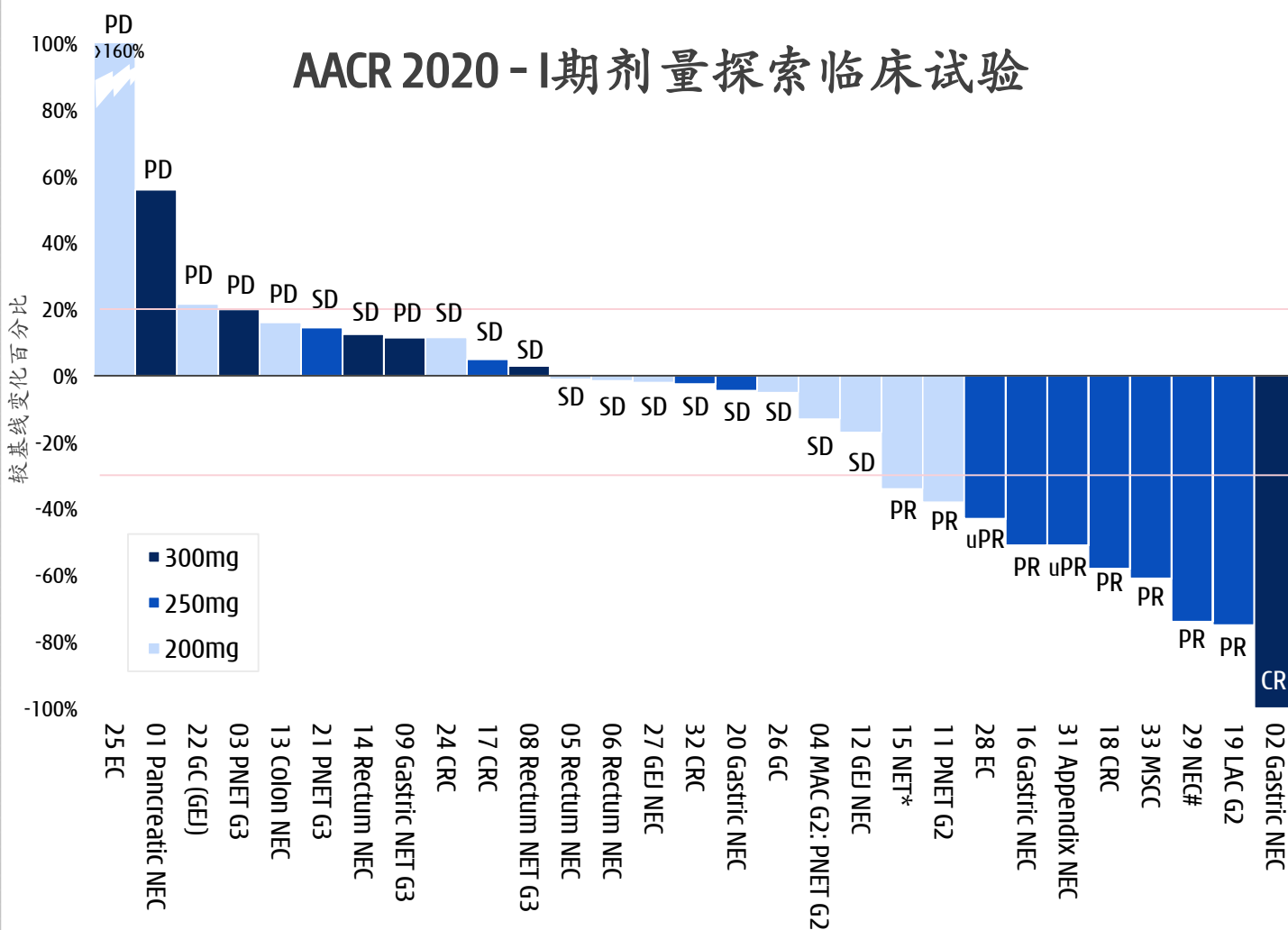


资料来源: Dasari, et al. Efficacy and safety of surufatinib in United States (US) patients (pts) with neuroendocrine tumors (NETs). Journal of Clinical Oncology 2020 38:15\_suppl, 4610-4610

# PD-1联合疗法在难治性G3 NET/NEC患者中颇具潜力

## 使用II期临床推荐剂量 (RP2D) 250mg 开展

### AACR 2020 - I期剂量探索临床试验



- **RP2D 250mg 索凡替尼 + 特瑞普利单抗**  
 ↗ (N=11):  
 客观缓解率 (ORR) = 64%;  
 疾病控制率 (DCR) = 100%
- **抗肿瘤疗效**, 尤其在神经内分泌瘤 (NET) 和神经内分泌癌 (NEC) 中
- **该联合疗法表现出良好的耐受性**, 未观察到非预期的安全性信号

CR = 完全缓解  
 PR = 部分缓解  
 SD = 疾病稳定  
 PD = 疾病进展

NET: 神经内分泌瘤; NEC 神经内分泌癌; CRC: 结直肠癌; GC 胃腺癌; EC 食管鳞状细胞癌; GEJ: 胃食管交界; MACG2: 纵隔非典型类癌G2; PNET G2: 神经内分泌癌G2; MSCC 原发灶不明的转移性鳞状细胞癌; LAC 肺非典型类癌; \*左锁骨上淋巴结神经内分泌瘤; #Merkel细胞癌。

曹彦硕团队于2020年4月27日的美国癌症研究协会(AACR)年线上年会发表。“关于索凡替尼联合特瑞普利单抗治疗晚期实体瘤患者的I期临床研究”  
 RP2D=II期临床试验推荐剂量

CHI-

MED



3 爱优特® (呋喹替尼胶囊)

## 单药疗法获快速批准

### 结直肠癌注册研究（全球）

完成与美国/欧洲及日本监管部门沟通；美国快速通道资格；III期试验于2020年中启动

### 持续扩大药物可及性（中国）

于2020年一月被纳入国家医保药品目录；和黄医药由2020年第四季度开始负责商业化

## 联合疗法的机遇

### PD-1 联合疗法

高度选择性使其拥有更高的耐受性。  
与多种PD-1联合使用。

### 化疗联合疗法

相比末线，FRUTIGA III期在二线胃癌能多治疗2~5倍的患者。

- ▶ 和黄医药拥有在中国以外区域的所有权益
- ▶ 与礼来公司在中国范围内商业合作

 全球 (CHI-MED 拥有所有权益)

 中国 (商业合作 Lilly)

## 目前开发进展

### 爱优特®中国结直肠癌

- 2020年1月1日起，被纳入国家医保目录。

### 全球结直肠癌

- 美国Ib/II期临床试验已完成；
- FRESCO-2 III期临床试验于美国、欧洲和日本启动；
- 获美国FDA快速通道资格。

### FRUTIGA胃癌III期试验阶段

- 2020年6月完成第二次中期分析；
- 患者招募人数增加到700人。

### PD-1联合疗法

- 达伯舒®（信达生物）II期试验（用于5种实体瘤适应症）；
- 替雷利珠单抗（百济神州）；
- 杰诺单抗（嘉和生物）。

适应症	研究用药	目标人群	研究名称	剂量探索/ 安全性试筛	概念验证	注册
结直肠癌	呋喹替尼	结直肠癌 (CRC)	FRESCO-2			
	呋喹替尼	三线或以上；化疗难治性；结直肠癌	FRESCO			(已上市) ★
胃癌	呋喹替尼与紫杉醇	二线胃癌	FRUTIGA			
乳腺癌	呋喹替尼	乳腺癌				
PD-1 联合疗法	呋喹替尼与达伯舒 (PD-1)	实体瘤				
	呋喹替尼与杰诺单抗 (PD-1)	实体瘤				
	呋喹替尼与替雷利珠单抗 (PD-1)	实体瘤		*		
	呋喹替尼与替雷利珠单抗 (PD-1)	实体瘤		*		



## 2020 医保药品目录 - 更可及的价格

### 流行病学

中国每年新增病例  
380,000 名患者<sup>[1]</sup>

手术

一线治疗

二线治疗

三线治疗

>55,000 名患者<sup>[2]</sup>

~15%

2020 年上半年估算的市场渗透率：

- 总疗程数约 18,800 个（包括自付费及患者援助项目）；
- 每位患者平均用药 5 个月；
- 约 3,760 名患者付费使用爱优特®；
- 市场渗透率 ~14%；
- 2020 年上半年销售额为 1,400 万美元。

### 国家医保药品目录 (NRDL)

2020 年 1 月 1 日生效

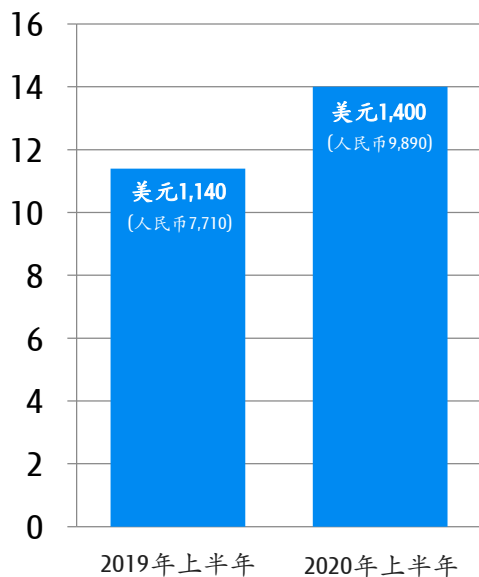
- 8 个新肿瘤治疗药物被纳入目录，其中包括爱优特®
- 城镇医保将为患者报销 50-70% 的费用

每疗程的成本 (美元) <sup>[3]</sup>		有医保覆盖	无医保覆盖
爱优特® (呋喹替尼)	进入医保前 (无患者援助)	3,260	3,260
	进入医保后	1,180	1,180
	三线结肠直肠癌患者 自付费	~350 <sup>[5]</sup>	1,180
拜万戈® (瑞戈非尼)	三线结肠直肠癌患者 自付费	~750 <sup>[5]</sup>	2,450

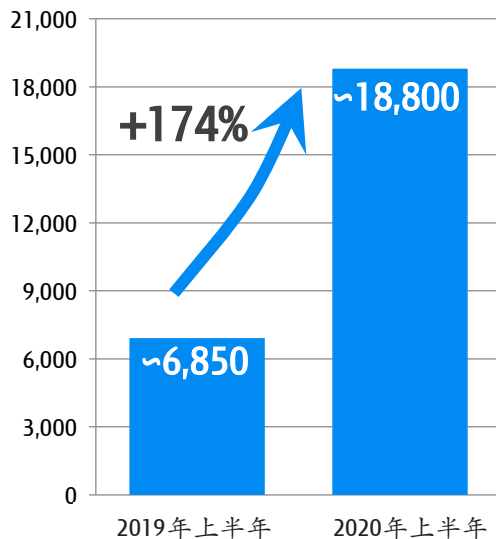
2020 年进入医保目录后：1 月至 6 月销售 - 1,400 万美元<sup>[4]</sup>

## 爱优特®表现

销售额 (万元) [1]



总疗程数 (包括自付费及患者援助项目) [2]



## 2020年礼来修正协议

- 从2020年10月1日起, 和黄医药开始负责在全中国的医学信息沟通及本地和区域市场活动;
- 礼来将以**特许权费用、生产成本以及服务费**的形式向和黄医药支付约合爱优特®销售总额**70%-80%**的金额<sup>[3]</sup>;
- 和黄医药**无需**就获取上述权利支付**预付款**。

## 爱优特® 早期进展 - 和黄医药将加速推进

[1] 礼来向第三方开具发票的爱优特®市场销售额为1,370万美元 (2019年上半年: 1,140万美元), 和黄医药向第三方开具发票的爱优特®市场销售额为30万美元 (2019年上半年: 无); [2] 28天为一个疗程, 即假定每疗程3x7粒5毫克胶囊或5x21粒1毫克胶囊; [3] 根据预定的销售目标。

## 竞争格局 - 小分子VEGFR抑制剂

品牌	适应症	上市时间	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
拜万戈® (瑞戈非尼) 拜耳	三 <sup>1</sup> 线结直肠癌 / 二线胃肠道间质瘤 二线肝细胞癌	2017年5月	销售额 (百万美元) <sup>[1]</sup>						5	21	81	
		2018年3月	标价 (美元/每月)						4,368	进入医保 18年10月	2,352	
多吉美® (索拉非尼) 拜耳	无法手术的肾细胞癌及 肝细胞癌 难治性甲状腺癌	2006年	80	96	96	93	91	97	108	130	194	
			销售额 (百万美元) <sup>[1]</sup>						7,250	进入医保 17年7月	3,610	3,610
索坦® (舒尼替尼) 辉瑞	肾细胞癌, 胃肠道间质瘤, 胰腺神经内分泌瘤	2007年	9	33	41	21	26	29	27	24	41	
			销售额 (百万美元) <sup>[1]</sup>						4,455	进入医保 18年10月	2,007	
英立达® (阿昔替尼) 辉瑞	二线进展期肾细胞癌	2015年	销售额 (百万美元) <sup>[1]</sup>						3	12	16	13
			标价 (美元/每月)						5,957	进入医保 18年10月	1,787	
维全特® (帕唑帕尼) 诺华	肾细胞癌	2017年	销售额 (百万美元) <sup>[1]</sup>						5	12	23	
			标价 (美元/每月)						7,891	进入医保 18年10月	2,348	
艾坦® (阿帕替尼) 恒瑞	三线胃腺癌	2014年12月	销售额 (百万美元) <sup>[2]</sup>						~45	~126	219	258
			标价 (美元/每月)						2,870	进入医保 17年7月	1,810	~273 1,810
福可维® (安罗替尼) 正大天晴	三线非小细胞肺癌 晚期软组织肉瘤 三线小细胞肺癌	2018年6月	销售额 (百万美元) <sup>[2]</sup>									
		2019年7月 2019年9月	标价 (美元/每月)									
									~190	~400	981	
									进入医保 18年10月			

## 中国VEGFR市场规模庞大 - 和黄医药的重大机遇

[1] 弗若斯特沙利文; [2] 弗若斯特沙利文及高盛研究部。注: 按固定汇率计1美元兑人民币6.74元; [3] 索坦® 平均价格, 进入医保目录前: 肾细胞癌/胃肠道间质瘤: \$5,544, 胰腺神经内分泌瘤: \$4,455; 进入医保目录后: \$2,498/\$2,007.



三线转移性结直肠癌	FRESCO [1]		CONCUR		CONCUR		CORRECT	
	中国大陆		中国患者 (中国大陆、香港、台湾) [2]		中国大陆、香港、台湾、越南、韩国		全球	
治疗组	爱优特® (呋喹替尼)	安慰剂	拜万戈® (瑞戈非尼)	安慰剂	拜万戈® (瑞戈非尼)	安慰剂	拜万戈® (瑞戈非尼)	安慰剂
患者 (人)	278	138	112	60	136	68	505	255
客观缓解率 (%)	4.7%	0.0%	3.6%	0.0%	4.4%	0.0%	1.0%	0.4%
疾病控制率 (%)	62.2% +49.9	12.3%	45.5% +38.8	6.7%	51.5% +44.1	7.4%	41.0% +26.1	14.9%
中位无进展生存期 (mPFS) (月)	3.7 +1.9	1.8	2.0 +0.3	1.7	3.2 +1.5	1.7	1.9 +0.2	1.7
中位总生存期 (mOS) (月)	9.3 +2.7	6.6	8.4 +2.2	6.2	8.8 +2.5	6.3	6.4 +1.4	5.0

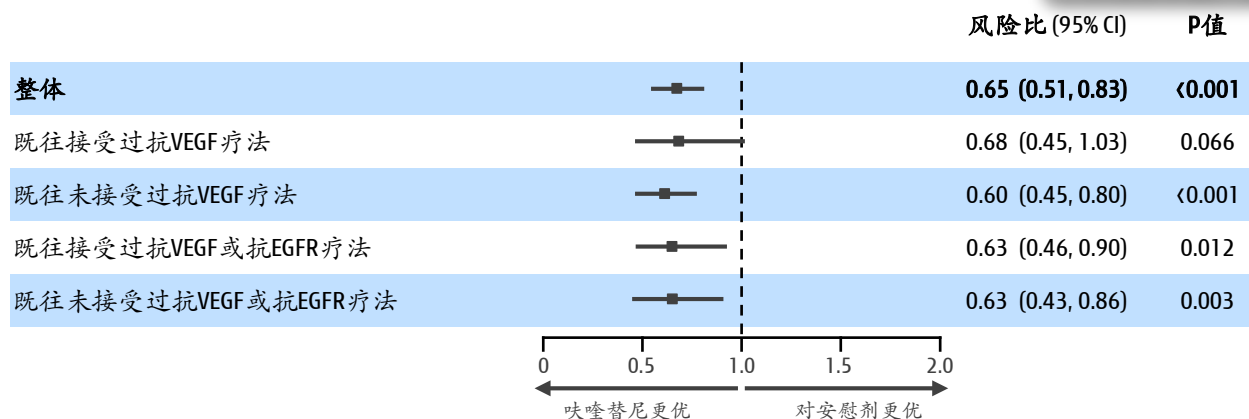
与拜万戈®相比，爱优特®在治疗中国转移性结直肠癌患者的疗效方面具有优势；

爱优特®在经VEGF/EGFR靶向治疗的患者治疗中具有优势

- 中位总生存期：7.69个月 vs. 安慰剂5.98个月  
(风险比 0.63 & P值 0.012)
- 中位无进展生存期：3.65个月 vs. 安慰剂1.84个月  
(风险比 0.24 & P值 <0.001)

根据既往治疗史总的生存期亚组分析，按前序疗法 [1]

100%接受过  
安维汀®  
(贝伐珠单抗) 治疗



[1] 呋喹替尼对比安慰剂治疗既往接受过治疗的转移性结直肠癌患者的总生存期：FRESCO随机临床试验；[2] 瑞戈非尼单药疗法治疗既往接受过治疗的中国转移性结直肠癌患者的疗效及安全性，CONCUR研究的亚组分析；R.Xu.

生化活动	IC <sub>50</sub> (nmol/L)	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
<b>中靶激酶:</b>		
VEGFR1	33	13
VEGFR2	35	4.2
VEGFR3	0.5	46
<b>脱靶激酶:</b>		
Ret	128	1.5
FGFR1	181	202
c-kit	458	7
PDGFRβ	>10,000	22
RAF-1	>10,000	2.5
B-RAF	>10,000	28
B-RAF <sup>V600E</sup>	>10,000	19

## 拜万戈® 肝毒性黑框警告:

→ 增加肝功能监测 (如果指标上升则改为每周监测) 及中断治疗剂量

拜万戈 (瑞戈非尼) 片, 口服  
美国最初批准: 2012年

**警告: 肝毒性**  
完整的黑框警告参见完整的药品处方信息参。

- 在临床试验中已经看到出现严重、甚至有时候致命的肝中毒症状(5.1)
- 在治疗前和治疗期中监控肝功能状况(5.1)
- 如果出现肝功能测试结果愈加严重或者肝坏死等肝中毒症状 (根据程度和持续性), 先停止, 再降低剂量或终止使用拜万戈(2.2)

三线转移性结直肠癌	FRESCO研究 中国大陆 <sup>[1]</sup>		CONCUR研究 (中国大陆、香港、台湾) <sup>[2]</sup>	
	爱优特®	安慰剂	拜万戈®	安慰剂
<b>治疗组</b>				
患者 (人)	278	138	112	60
级别≥3不良事件 (安全性分析群体)	61.1%	19.7%	69.6%	46.7%
严重不良事件 (安全性分析群体)	15.5%	5.8%	31.3%	26.7%
<b>VEGFR中靶相关不良事件:</b>				
高血压, ≥3级	21.2%	2.2%	12.5%	8.3%
手足综合征, ≥3级	10.8%	0.0%	17.0%	0.0%
<b>脱靶 (即非VEGFR) 相关不良事件:</b>				
低磷酸盐血症, ≥3级	0.0%	0.0%	8.0%	0.0%
低钾血症, ≥3级	0.7%	0.7%	6.3%	0.0%
皮疹/脱皮, ≥3级	0.0%	0.0%	4.4%	0.0%
脂肪酶上升, ≥3级	0.0%	0.0%	6.3%	1.7%
<b>肝功能不良事件:</b>				
ALT上升, ≥3级	0.7%	1.5%	7.1%	3.3%
AST上升, ≥3级	0.4%	0.7%	8.9%	0.0%
血胆红素上升, ≥3级	1.4%	1.5%	8.9%	8.3%
<b>耐受性:</b>				
导致剂量中断的不良事件	35.3%	10.2%	68.8%	25.0%
导致剂量减少的不良事件	24.1%	4.4%	23.2%	0.0%
导致治疗中止的不良事件	15.1%	5.8%	14.3%	6.7%

爱优特® 卓越的安全性 - 尤其是在肝转移患者中具有优势

# FRESCO-2 III期研究支持海外结直肠癌新药上市申请

## 强有力的美国初步单药疗效和安全性数据

### 美国、欧洲及日本申请提交依据

**FRESCO-2**  
研究  
(N=680, 进行中)  
晚期结直肠癌

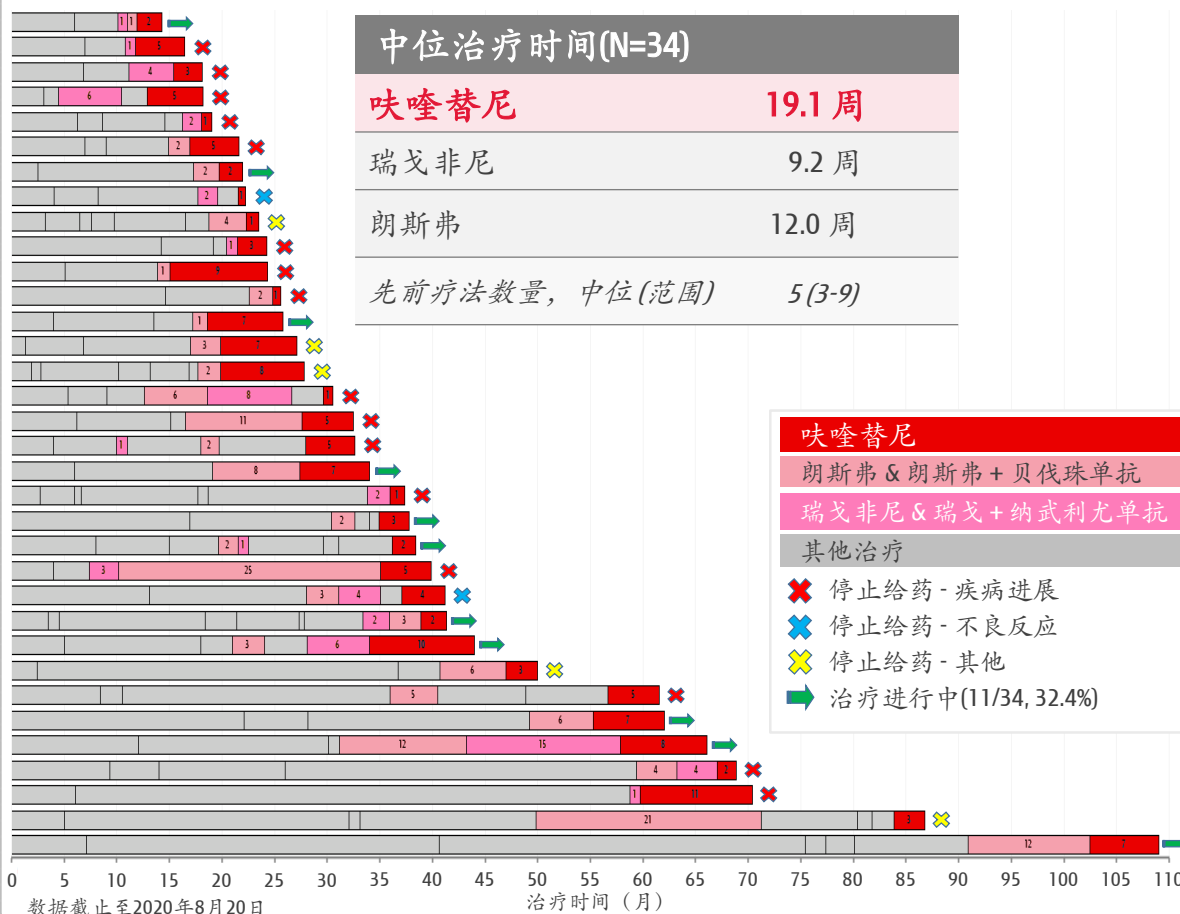
**FRESCO**  
研究  
(N=416)  
三线结直肠癌

**美国 Ib 期**  
研究  
(N=116)  
三线或以上  
结直肠癌 (80)  
其他肿瘤

- **FRESCO-2 + FRESCO + 美国结直肠癌 Ib 期研究** 数据，可以作为美国 NDA 及欧洲 MAA 提交依据，用于治疗三线或以上结直肠癌
- 美国快速通道资格 → 计划滚动提交
- 大量的研究支持

### 美国 Ib 期研究：呋喹替尼在既往接受过多线治疗的美国结直肠癌患者中表现出令人鼓舞的初步疗效

81%的疗效可评估患者病情稳定



安全性一致性	美国 Ib 期研究 <sup>[1]</sup>	中国 FRESCO III 期研究 <sup>[2]</sup>	
治疗组	呋喹替尼	呋喹替尼	安慰剂
患者 (人)	31	278	138
级别 ≥3 不良事件 (安全性分析群体)	79.4%	61.1%	19.7%
<b>VEGFR 中靶相关 ≥3 级不良事件:</b>			
高血压	23.4%	21.2%	2.2%
手足综合征	2.9%	10.8%	0.0%
<b>肝功能 ≥3 级不良事件:</b>			
ALT 上升, ≥3 级	<5%	0.7%	1.5%
AST 上升, ≥3 级	0%	0.4%	0.7%
血胆红素上升, ≥3 级	<5%	1.4%	1.5%
<b>耐受性: 不良事件导致</b>			
剂量减少/中断	41.2%	47.1%	13.1%
治疗中止	8.8%	15.1%	5.8%

[1] Dasari, et al. Phase 1/1b Trial of Fruquintinib in Patients with Advanced Solid Tumors: Preliminary Results of the Dose Expansion Cohort in Refractory mCRC. ESMO 2020 Abstract #2217; [2] Li J, Qin S, Xu R, 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.



## 4 商业化与下一波创新



# 下一波创新

## 发展战略与目前进展



### HMPL-523和HMPL-689

- 中国IB期剂量扩展正在进行中；
- 于2021年决定中国注册研究方向。

### HMPL-523和HMPL-689

- 美国和欧洲20余家研究中心开展的I期临床试验招募中；
- 多个剂量列队已完成。

### HMPL-453

- 于中国启动了治疗晚期皮肤瘤及肝内胆管癌的II期临床试验。

### HMPL-306

- 第9个自主研发的创新药物(IDH1/2) I期临床试验；
- 解决IDH突变亚型转化，一种耐药机制，IDH1与IDH2突变会互相转化。

项目	研究用药	目标人群	地域	剂量探索/安全性试筛	概念验证	注册
HMPL-523 Syk	HMPL-523	惰性非霍奇金淋巴瘤	美国/欧洲/澳大利亚	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: red;"></div>	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: red;"></div>	
	HMPL-523	B细胞恶性肿瘤	中国	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: blue;"></div>	<div style="width: 85%; height: 10px; background-color: blue;"></div>	
	HMPL-523	免疫性血小板减少症	中国	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: blue;"></div>	<div style="width: 60%; height: 10px; background-color: blue;"></div>	
HMPL-689 PI3Kδ	HMPL-689	健康志愿者	澳大利亚	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: red;"></div>		
	HMPL-689	惰性非霍奇金淋巴瘤	美国/欧洲	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: red;"></div>	<div style="width: 15%; height: 10px; background-color: red;"></div>	
	HMPL-689	惰性非霍奇金淋巴瘤	中国	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: blue;"></div>	<div style="width: 90%; height: 10px; background-color: blue;"></div>	
HMPL-453 FGFR 1/2/3	HMPL-453	间皮瘤	中国	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: blue;"></div>	<div style="width: 5%; height: 10px; background-color: blue;"></div>	
	HMPL-453	肝内胆管癌	中国	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: blue;"></div>	<div style="width: 5%; height: 10px; background-color: blue;"></div>	
HMPL-306 IDH 1/2	HMPL-306	恶性血液肿瘤	中国	<div style="width: 5%; height: 10px; background-color: blue;"></div>		



全球



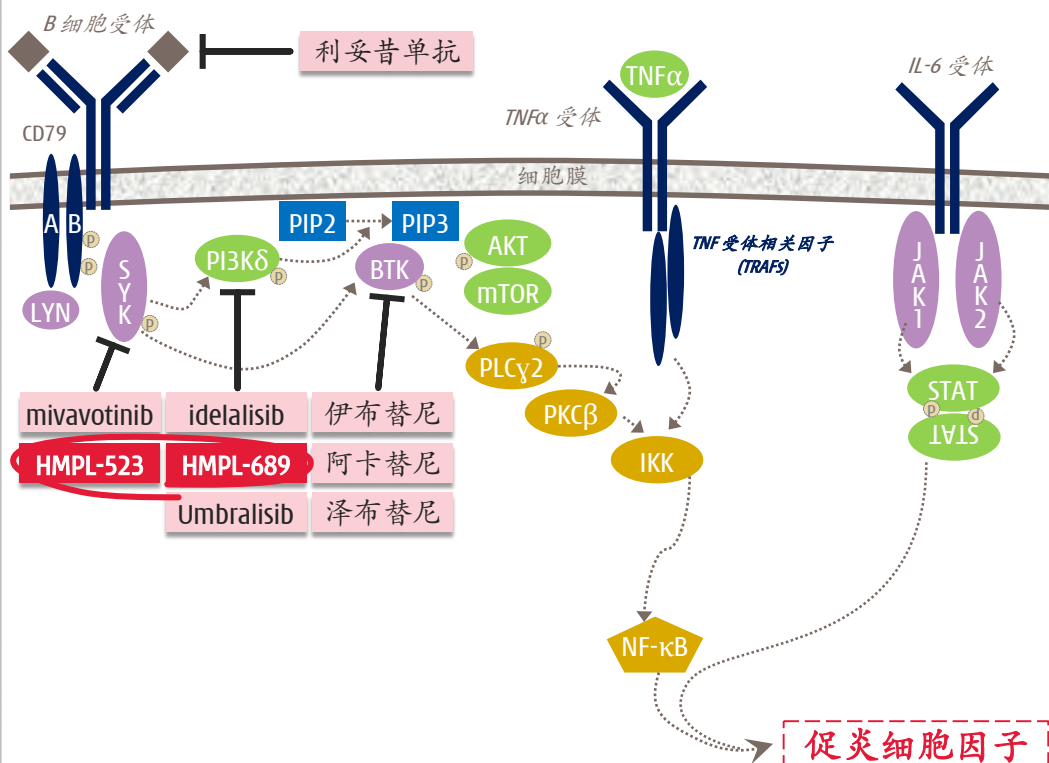
中国

# HMPL-523 (syk) 及 HMPL-689 (PI3K $\delta$ )

## 极具潜力的创新靶点 - 我们下一波的创新药物

**B细胞信号传导在血液肿瘤中至关重要，近期有三种突破性疗法获批。**

- 2019年销售额：亿珂® 57亿美元；Zydelig® 1亿美元；Jakafi® 28亿美元；Rituxan® 为48亿美元 [1][2]。



### HMPL-523 (Syk 抑制剂)

在澳大利亚和中国进行大型Ib期扩展试验

- 在澳大利亚和中国已完成I期剂量递增 (n>60) - II期临床试验推荐剂量 (RP2D) 已确定；
- **大型Ib期剂量扩展试验 (N>200)** 正在澳大利亚和中国的30个试验中心进行；
- **美国/欧洲I/Ib期临床试验入组中**，有13个试验中心。

### HMPL-689 (PI3K $\delta$ 抑制剂)

在中国、美国及欧洲的I/Ib期研究在进行中  
旨在成为同类最佳的PI3K $\delta$ 抑制剂

- **更高的异构体选择性** (避免对PI3K $\gamma$ 的抑制)；
- **全血水平下活性更强** (效价强度是Idelalisib的5倍以上) 降低了药物相关毒性；
- **优化的药代动力学特征**，尤其是CYP酶抑制/诱导和转运体引起的相关的药物间相互作用，这对联合疗法至关重要。

I/Ib期数据在2020年底为HMPL-523及-689的  
中国注册研究决策提供依据

[1] 仅为利妥昔单抗在肿瘤领域的销售额；[2] 已获批的药物=®；所有其他均为临床候选药物

# HMPL-689 - 寻找主要的改善空间

## 目前其他PI3K $\delta$ 抑制剂的安全性特征较差

PI3K $\delta$ 抑制剂正于**广泛的适应症**中进行开发。

化合物	公司	适应症	状态	问题
<b>Zydelig<sup>®</sup></b> <i>idelalisib - PI3K<math>\delta</math></i>	吉利德	复发性 CLL/SLL, FL	已获批	<b>黑框警告:</b> 致命和严重毒性: 肝毒性、严重腹泻、结肠炎、肺炎、感染和肠穿孔。
<b>Aliqopa<sup>®</sup></b> <i>copanlisib - PI3K<math>\alpha/\delta</math></i>	拜耳	复发性 FL	已获批 <sup>[1]</sup>	需降低对PI3K $\alpha$ 的抑制 - 代谢和血管疾病高发; 严重感染。
<b>Copiktra<sup>®</sup></b> <i>duvelisib - PI3K<math>\gamma/\delta</math></i>	Secura Bio/ 石药集团 <sup>[2]</sup>	复发或难治性 CLL/SLL	已获批	<b>黑框警告:</b> 致命和严重的毒性: 感染、腹泻或结肠炎、皮肤药物过敏反应和肺炎。
		复发或难治性 FL	已获批 <sup>[1]</sup>	
<b>Umbralisib</b> <i>PI3K<math>\delta</math></i>	TG Therapeutics	外周T细胞淋巴瘤	II期研究招募中	需降低对PI3K $\gamma$ 的抑制
		既往接受过治疗的MZL	PDUFA - 2021年2月15日	胃肠道和肝脏不良事件
		既往接受过治疗的FL	PDUFA - 2021年6月15日	
<b>Parsaclisib</b> <i>PI3K<math>\delta</math></i>	因赛特/ 信达生物	既往接受过治疗的NHL, CLL	IIb/III期研究	待最后响应患者的12个月随访数据 <sup>[3]</sup> II期研究要求对肺囊虫性肺炎 (PJP) 进行预防性治疗
		FL, MZL, MCL	2021下半年提交NDA	
		复发性骨髓纤维化	III期研究	
<b>Zandelisib</b> <i>PI3K<math>\delta</math></i>	MEI / 协和发酵麒麟	自身免疫性溶血性贫血	II期研究	以间歇性用药的方式进行治疗, 以减轻与免疫相关的毒性; 所有患者均进行了肺囊虫性肺炎 (PJP) 的预防治疗 <sup>[4]</sup>
		复发或难治性 FL	II期研究 (潜在的加速批准)	
		B细胞恶性肿瘤	I/II期研究	

CLL/SLL: 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤; FL: 滤泡性淋巴瘤; MZL: 边缘区淋巴瘤; MCL: 套细胞淋巴瘤; DLBCL: 弥漫大B细胞淋巴瘤; HL: 霍奇金淋巴瘤; NHL: 非霍奇金淋巴瘤; PDUFA: 处方药使用者付费法案; NDA: 新药上市申请

[1] 基于客观缓解率, 授予加速批准, 后续批准可能取决于在验证性研究中对临床获益的验证和描述; [2] 在获得了惰性非霍奇金淋巴瘤中的II期试验结果后, 艾伯维于2016年6月结束了与Infinity的合作。Duvelisib于2016年11月授权给Verastem, Verastem随后于2020年9月将该资产出售给Secura Bio; [3] 2020年12月7日公司公告; [4] ASCO 2020 Abstract #8016.

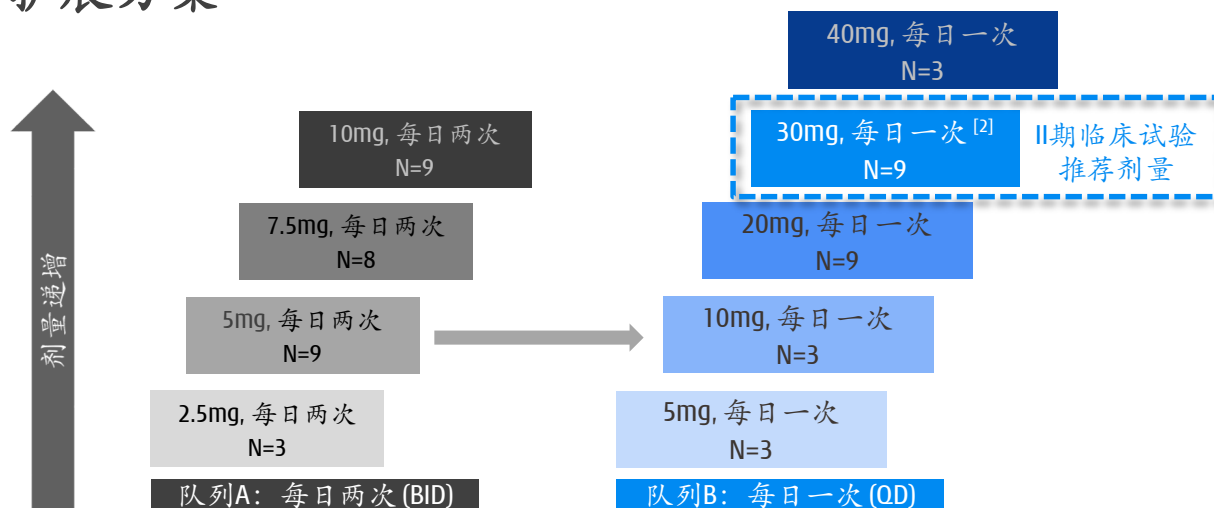


# HMPL-689 - 设计为更优的PI3K $\delta$ 抑制剂 旨在提高安全性...

## HMPL-689 - 优势

- **更高的异构体选择性** - 避免对PI3K $\gamma$ 和PI3K $\alpha$ 的抑制，降低了药物相关毒性。
- **全血水平下活性更强** - 效价强度是Zydelig<sup>®</sup>的5倍以上。
- **优化的药代动力学特性** - 尤其是降低了CYP酶抑制/诱导和转运体引起的相关的药物间相互作用，这对联合疗法至关重要。

## 剂量扩展方案



## 可控的毒性特征<sup>[1]</sup>

治疗期间不良事件 (TEAE)	所有剂量 (N=56)	
发生于 $\geq 5\%$ 的患者身上	所有级别	$\geq 3$ 级
中性粒细胞减少	43%	11%
白细胞减少	29%	4%
ALT升高	27%	2%
肺炎	25%	16%
AST升高	21%	2%
脂肪酶升高	20%	5%
肺炎	18%	-
贫血	16%	-
血胆红素升高	16%	2%
口腔溃疡	14%	-
发热	14%	-
上呼吸道感染	14%	-
非结合型胆红素升高	13%	2%
乏力	11%	-
血肌酐上升	11%	-
便秘	11%	-
高血糖	11%	-

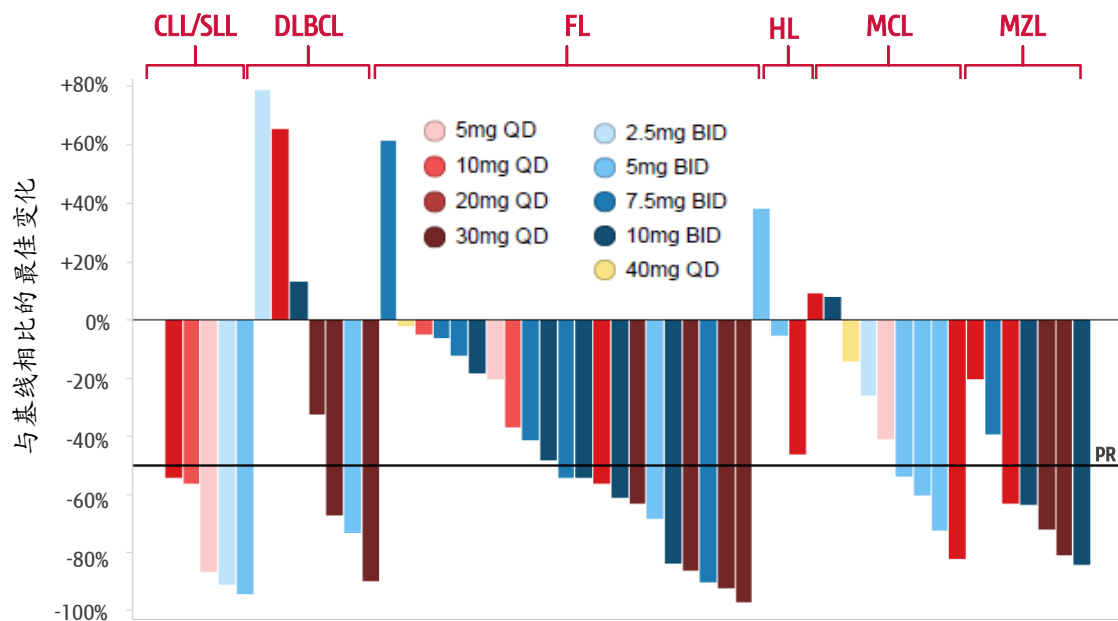
[1] ASH 2020 Abstract #1135.

# HMPL-689 - 剂量扩展

## ...同时保持疗效



### 剂量拓展阶段靶病灶最佳缓解



CLL/SLL: 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤; FL: 滤泡性淋巴瘤; MZL: 边缘区淋巴瘤; MCL: 套细胞淋巴瘤; DLBCL: 弥漫性大B细胞淋巴瘤; HL: 霍奇金淋巴瘤; NHL: 非霍奇金淋巴瘤; QD: 每日一次剂量; BID: 每日两次剂量

NE: 两名DLBCL患者因不良事件 (5mg BID) 及自愿退出 (7.5mg BID) 而结束疗程; 1名FL患者在第一次肿瘤评估前因不良事件 (20mg QD) 而结束疗程。

由于淋巴细胞数增加评估PD在C3D1, 1例CLL根据目标病变达到部分缓解。

### 治疗意向 (n=56)

#### 最佳缓解

完全缓解 (CR), %	11 (4-22)
部分缓解 (PR), %	37
疾病稳定 (SD), %	34
疾病进展 (PD), %	11

总体缓解率 **48% (35-62)**

临床效益率 **82% (70-91)**

治疗时间 5.6 月 (0.7-23.2)

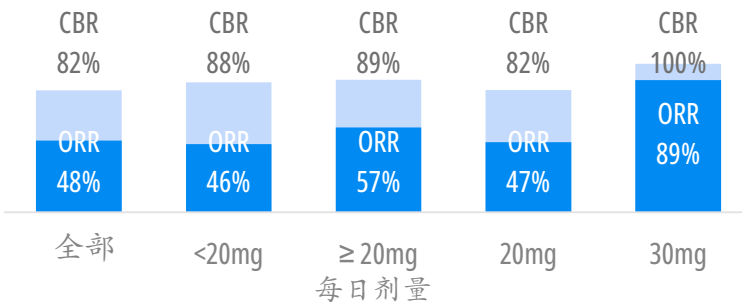
出现缓解时间 1.8 月 (1.8-1.9)

缓解持续时间 9.2 月 (3.9-不适用)

无进展生存期 10.1 月 (5.5-15.7)

一年无进展生存率 **40.0% (27-57)**

### 不同剂量的抗肿瘤活性 (EE)



# HMPL-689 - I期剂量递增 - 所有队列

与其他PI3Kδ抑制剂的疗效一致

## 1. HMPL-689 - I期剂量递增<sup>[1]</sup>

截至9月15日	每日 <20mg: n=26 每日 20mg: n=18 每日 30mg: n=9, RP2D 每日 40mg: n=3 不可评估: n=4	治疗意向	可评估患者	CLL/SLL n=5	MZL n=7	FL n=23	MCL n=9	DLBCL n=9	HL n=3
最佳缓解		n=56	n=52						
完全缓解 (CR), %		11	12	40	0	14	0	0	0
部分缓解 (PR), %		37	40	40	71	30	44	33	0
疾病稳定 (SD), %		34	37	0	29	39	56	11	67
疾病进展 (PD), %		11	11	20	0	4	0	33	33
不可评估, %		7	不适用	0	0	9	0	22	0
总缓解率 (治疗意向)		<b>48%</b>		<b>80%</b>	<b>71%</b>	<b>48%</b>	<b>44%</b>	<b>33%</b>	<b>0%</b>
总缓解率 (可评估疗效)			<b>52%</b>	<b>80%</b>	<b>71%</b>	<b>52%</b>	<b>44%</b>	<b>43%</b>	<b>0%</b>
n			52	5	7	21	9	7	3

## 2. 其他PI3Kδ抑制剂

客观缓解率 (ORR)	CLL/SLL	MZL	FL	MCL	DLBCL	HL
Zydelig® ( <i>idelalisib</i> ) <sup>[2][3]</sup> n	58% 26	47% 15	54% 72	-	0% 9	-
Aliqopa® ( <i>copanlisib</i> ) <sup>[2][4]</sup> n	-	78% 23	59% 104	-	-	-
Copiktra® ( <i>duvelisib</i> ) <sup>[2][5][6]</sup> n	78% 95	39% 18	42% 83	50% 10	-	-
Umbralisib <sup>[7][8][9]</sup> n	50% 22	49% 69	45% 117	17% 6	57% 7	-
Parsaclisib <sup>[10][11][12]</sup> n	33% 6	57% 100	70% 108	70%/25% 108/53	26% 55	-
Zandelisib (间歇给药) <sup>[13]</sup> n	100% 3	-	76% 17	-	-	-

RP2D: II期临床研究推荐剂量; CLL/SLL: 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤; FL: 滤泡性淋巴瘤; MZL: 边缘区淋巴瘤; MCL: 套细胞淋巴瘤; DLBCL: 弥漫大B细胞淋巴瘤; HL: 霍奇金淋巴瘤。

[1] ASH 2020 Abstract #1135; [2] 美国处方资料; [3] ASH 2015 Abstract # 1543; [4] ICML 2019 Abstract #357; [5] ICML 2019. Abstract 358; [6] Blood. 2018 Feb 22; 131(8): 877-887 doi: 10.1182/blood-2017-05-786566; [7] ASCO 2019 Abstract #7506; [8] Lancet Oncology April 2018 February 20, 2018DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30082-2; [9] ASCO 2019 Abstract #e19038; [10] ASH 2020 abstract #2934; [11] Blood, April 2019 doi: 10.1182/blood-2018-08-867499; [12] ASH 2020 abstracts #338, #1121, #2044, #2935; [13] ASCO 2020 Abstract #8016.

# HMPL-689

## 与其他PI3Kδ抑制剂相比具耐受性优势

治疗期间不良事件(TEAEs)的发生率 - 所有不良事件/≥3级的不良事件

	n	中性粒细胞减少	贫血	血小板减少	腹泻或结肠炎	皮疹	ALT升高	AST升高	发热	肺炎	高血压	高血糖
Zydelig® (idelalisib) <sup>[2]</sup>	146	53% / 25%*	28% / 2%*	26% / 6%*	47% / 14%	21% / 3%	50% / 19%	41% / 12%	28% / 2%	25% / 16%	不适用	不适用
Aliqopa® (copanlisib) <sup>[2]</sup>	168	32% / 25%	不适用	22% / 8%	36% / 5%	15% / 2%	不适用	不适用	不适用	21% / 14%**	35% / 27%	54% / 39%
Copiktra® (duvelisib) <sup>[2]</sup>	442	34% / 30%	20% / 11%	17% / 10%	50% / 23%	31% / 9%	40% / 8%	37% / 6%	26% / 2%	21% / 15%	不适用	不适用
Umbralisib*** (MZL @ RP2D) <sup>[3]</sup>	69	14% / 13%	不适用	不适用	62% / 10%	18% / 3%	25% / 10%	29% / 9%	10% / 0%	不适用	不适用	不适用
Umbralisib* (UNITY-NHL) <sup>[4]</sup>	208	16% / 12%	不适用	不适用	59% / 10%	不适用 / 3%	20% / 7%	19% / 7%	不适用	不适用 / 1%	不适用	不适用
Parsaclisib (剂量递增) <sup>[5]</sup>	72	44% / 20%*	31% / 8%*	35% / 10%*	36% / 9%	31% / 6%	28% / 1%	29% / 1%	18% / 1%	不适用	7% / 0%	10% / 1%
Parsaclisib (CITADEL-204/MZL) <sup>[6]</sup>	100	13% / 9%	14% / 5%	不适用	44% / 11%	17% / 2%	26% / 4%	19% / 2%	13% / 1%	7%, 接受PJP预防用药	不适用	不适用
Zandelisib (间歇给药) <sup>[7]</sup>	21	不适用 / 14%	不适用 / 0%	不适用 / 0%	不适用 / 4%	不适用 / 2%	不适用 / 0%	不适用 / 0%	不适用	接受PJP预防用药	不适用	不适用
Zandelisib (剂量递增) <sup>[8]</sup>	30	45% / 13%*	13% / 0%*	22% / 0%*	45% / 19%	42% / 13%	39% / 6%	25% / 6%	不适用	不适用	不适用	不适用
<b>HMPL-689<sup>[1]</sup></b>	<b>56</b>	<b>43% / 11%</b>	<b>16% / 0%</b>	<b>11% / 0%</b>	<b>&lt;5% / &lt;5%</b>	<b>11% / 5%</b>	<b>27% / 2%</b>	<b>21% / 2%</b>	<b>14% / 0%</b>	<b>25% / 16%</b>	<b>7% / 5%</b>	<b>11% / 2%</b>

RP2D: II期临床推荐剂量; MZL: 边缘区淋巴瘤; PJP = 肺囊虫性肺炎。

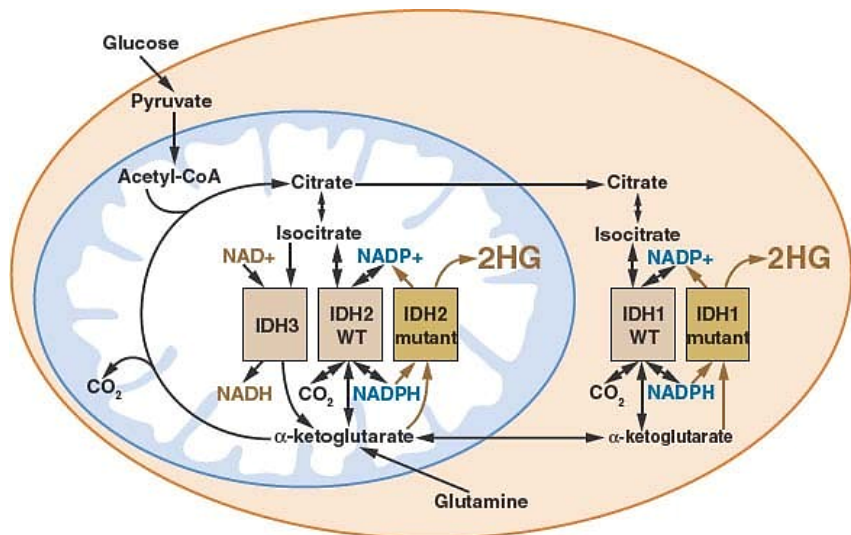
[1] ASH 2020 Abstract #1135; [2] 美国处方资料; [3] ASCO 2019 Abstract #7506; [4] ASH 2020 Abstract #2934; [5] Blood, April 2019 doi: 10.1182/blood-2018-08-867499; [6] ASH 2020 Abstract #338; [7] ASCO 2020 Abstract #8016; [8] ASCO 2018 Abstract #7519; \*实验室值; \*\*下呼吸道感染; \*\*\*不考虑因果关系。

# HMPL-306 - I 期研究于中国启动

## 设计为潜在的同类最佳的IDH 1/2抑制剂

1. IDH 家族通过氧化脱羧作用将异柠檬酸转化为  $\alpha$ -KG，这是**正常细胞代谢**的重要过程。

- IDH1/2突变催化 $\alpha$ -KG代谢生成2-HG，导致2-HG在肿瘤细胞里不断积累，引起细胞分化的阻滞，从而形成肿瘤；
- IDH 抑制剂可令2-HG水平恢复到正常的生理水平，诱导肿瘤细胞分化并最终终止肿瘤细胞的进展；
- **IDH突变亚型转化**，是对IDH抑制剂产生**获得性耐药的主要机制**之一，其将细胞质的IDH1突变和线粒体的IDH2突变互相转化。



2. 未满足的医疗需求和潜在适应症 - IDH1/2 是于AML、神经胶质瘤和各种实体瘤中常见的基因改变。

肿瘤	% IDH 突变 <sup>[1]</sup>			
	总占比	IDH1-R132	IDH2-R140	IDH2-R172
<b>脑肿瘤</b>				
2级及3级神经胶质瘤	60-80%	60-80%	0%	1%
继发性胶质母细胞瘤	70%	70%	0%	1%
<b>造血系统肿瘤</b>				
急性髓系白血病 (AML)	15-25%	5-10%	5-15%	0-5%
骨髓增生异常综合征 (MDS)	10%	5%	5%	0%
<b>血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤</b>				
血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤	26%	0%	1%	25%
<b>实体瘤</b>				
软骨肉瘤	55%	40%	0%	15%
骨肉瘤	25%	0%	0%	25%
胆管癌	22%	20%	0%	2%
骨巨细胞瘤	80%	0%	0%	80%

3. HMPL-306是一种强效IDH1/2双重抑制剂。

- IDH1 & 2 突变是已获批的艾伏尼布 (IDH1) 和恩西地平 (IDH2) 用于复发或难治性AML 的**经证实的靶点**；
- HMPL-306 在临床前模型中具有**相若的疗效**，同时**更大的安全窗口**；
- HMPL-306 具有**较高的血脑屏障穿透能力**，使得其在IDH突变的神经胶质瘤中的探索更具吸引力。

[1] Amary et al., 2011; Paschka et al., 2010; Yan et al., 2009; Fujii T et al., 2016, Abstract 3101, AACR 2016.

# 药物发现的下一目标

针对多个抗肿瘤靶点，具有差异性的创新药物

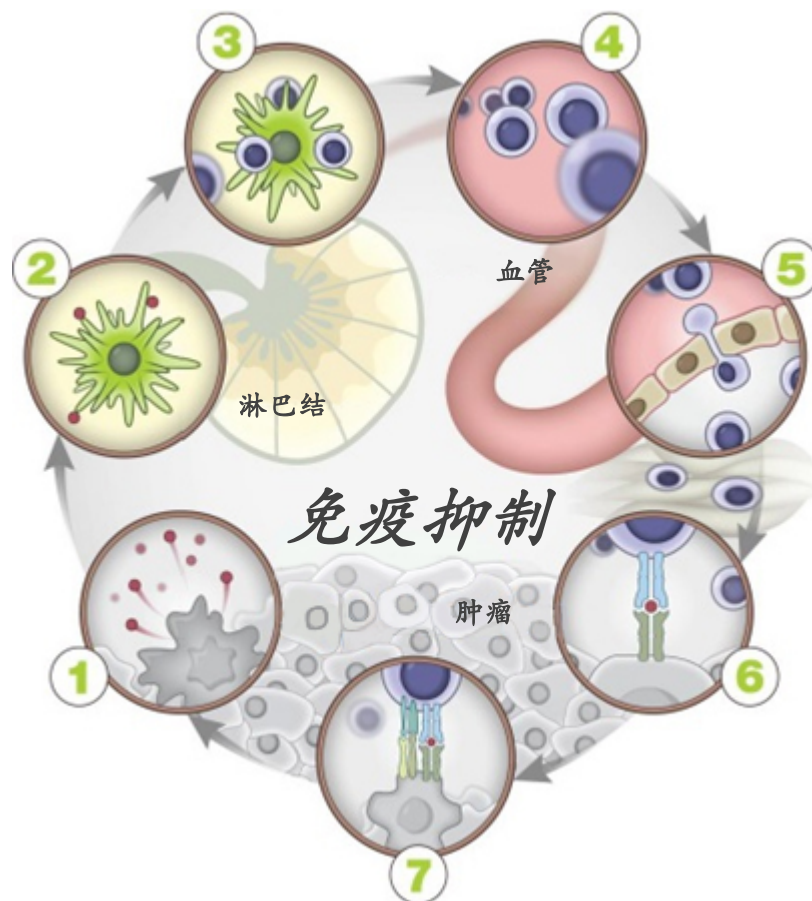
## 免疫启动和激活

### ● 多个单克隆抗体项目

### 抗原释放

- MET (赛沃替尼)
- EGFR (依吡替尼/西利替尼)
- Syk (HMPL-523)
- PI3K $\delta$  (HMPL-689)
- FGFR (HMPL-453)
- IDH 1/2 (HMPL-306)

### ● 多个创新小分子项目



## 抗血管生成

- VEGFR (呋喹替尼)
- VEGFR/FGFR (索凡替尼)
- FGFR (HMPL-453)

## 负性免疫调节

- Treg (HMPL-689)
- CSF-1R (索凡替尼)

### ● 多个小分子与单克隆抗体疗法项目

研发用于联合疗法，针对创新靶点的一系列最优质药物



5

2020年上半年财务数据、现金和财务指引

# 2020年上半年财务数据



全球创新药业务



中国药品商业业务

(百万美元计, 每股数据除外)	2019年	2019年 上半年	2020年 上半年	增长率	在固定汇率下之变化 <sup>[2]</sup> (按非GAAP计算)
<b>集团收入</b>	<b>204.9</b>	<b>102.2</b>	<b>106.8</b>	<b>4%</b>	<b>9%</b>
非合并合资企业收入	487.5	276.9	274.8	-1%	4%
<b>分业务净利润/ (亏损) <sup>[1]</sup></b>					
<b>研发创新平台<sup>[3]</sup></b>	<b>(133.2)</b>	<b>(67.1)</b>	<b>(73.6)</b>	<b>-10%</b>	<b>-14%</b>
<b>商业平台</b>	<b>47.4</b>	<b>31.0</b>	<b>35.5</b>	<b>14%</b>	<b>19%</b>
处方药业务 <sup>[3]</sup>	37.5	25.1	28.9	15%	20%
消费保健品业务	9.9	5.9	6.6	11%	16%
<b>集团总开支</b>	<b>(20.2)</b>	<b>(9.3)</b>	<b>(11.6)</b>	<b>-24%</b>	<b>-24%</b>
<b>集团净亏损<sup>[1]</sup></b>	<b>(106.0)</b>	<b>(45.4)</b>	<b>(49.7)</b>	<b>-10%</b>	<b>-12%</b>
普通股每股亏损 (基本) (美元)	(0.16)	(0.07)	(0.07)		

[1] 应归和黄医药的净利润/ (亏损); [2] 在固定汇率下的变化, 这是一个非美国公认会计准则 (GAAP) 的财务指标, 是通过重新按照前期汇率转换当期的业务表现, 用于衡量在没有汇率影响下期间之间的变动。进一步的信息请参阅附录“非美国公认会计准则财务指标和调节表”以获取有关这些财务计量和调节与美国公认会计准则的比较及解释; [3] 2019年, 由创新平台开发的创新药物的结果已从创新平台重新分配到商业平台-处方药业务。为了便于比较, 2019年上半年信息已作相应调整供比较。



# 现金状况及2020年财务指引

**4亿美元**的可用现金资源<sup>[1]</sup>

## 现金状况

(2020年6月底)

- **2.81亿美元现金**/现金等价物/短期投资<sup>[2]</sup>
  - **1.19亿美元** 额外未动用的银行信贷额度<sup>[3]</sup>
  - **1.03亿美元** 合资企业的额外现金
- 
- 从私募股权投资公司泛大西洋投资募得**1亿美元** (2020年7月)<sup>[4]</sup>
  - 从加拿大养老基金投资公司募得**1亿美元** (2020年11月)<sup>[5]</sup>
- 
- **2,700万美元** 银行借款

(百万美元)

	2020年上半年 实际 <sup>[6]</sup>	2020年 当前指引	相对于先前的 指引调整
调整后的研发创新平台营运亏损 (非GAAP)	(81.2)	(180) - (210)	nil
调整后的 (非GAAP) 集团净现金流 (不包括融资活动)	(32.5)	(140) - (160)	nil

### ■ 表现与2020年上半年指引一致：

- 从合资企业收取分红；新冠肺炎未造成重大影响。

### ■ 增加2020年下半年现金投资：

- 全球临床及法规事务活动：FRESCO-2和提交索凡替尼美国新药上市申请；
- 在上海新建大型肿瘤药生产基地；
- 扩大在中国肿瘤药商业活动（爱优特®及索凡替尼）。

GAAP=美国公认会计原则；[1]包括现金、现金等价物、短期投资和未动用的银行信贷额度；[2]短期投资：超过3个月的银行存款；[3]来自美国银行、德意志银行和汇丰银行；[4]于2020年7月初，我们成功通过定向增发向泛大西洋投资额外筹集得总额1亿美元，以进一步巩固我们的现金状况；[5]2020年11月17日公告；[6]进一步的信息请参阅附录“非美国公认会计原则财务指标和调节表”以获取有关这些财务计量和调节与美国公认会计原则的比较及解释。

CHI-

MED



6

总结

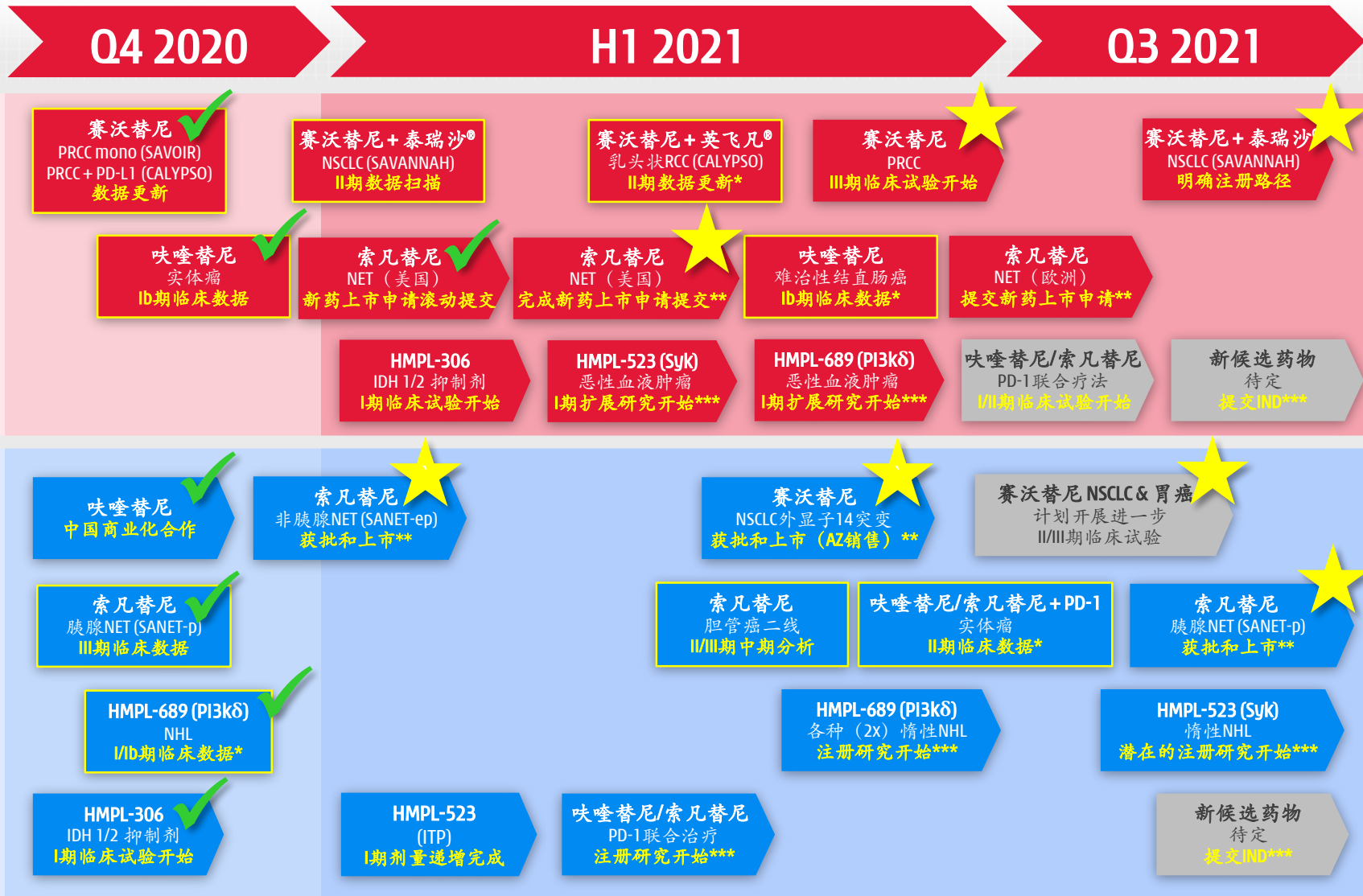
# 预计关键进展



全球



中国



■ = 数据里程碑/数据披露  
 ▸ = 研发/商业化进展

\* 提交至科学会议; \*\* 取决于与监管部门的沟通; \*\*\* 取决于支持性数据; 靶点: 赛沃替尼=MET; 索凡替尼=VEGFR1/2/3; 索凡替尼=VEGFR1/2/3 / FGFR1 / CSF-1R; HMPL-523 = Syk; HMPL-689 = PI3Kδ; 适应症: NHL = 非霍奇金淋巴瘤; NET = 神经内分泌瘤; PRCC = 乳头状肾细胞癌; NSCLC = 非小细胞肺癌; ITP = 免疫性血小板减少症; AZ = 阿斯利康; GC = 胃腺癌。



HUTCHISON CHINA MEDITECH  
和黄中国医药科技有限公司

谢谢



# 附录

A1

战略

发挥和黄医药创新肿瘤药物的全球潜力

在中国建立高度一体化的肿瘤业务

A2

创新药物详情

A3

更多公司信息



A1a

发挥和黄医药创新肿瘤药物的全球潜力

中国规模最大、最成熟的抗肿瘤药物研发平台之一



## 全球领先的创新能力

- 多款创新药物有望成为全球首创 (*First-in-class*)



## 高选择性 - 使联合疗法成为可能

- 降低脱靶毒性并改善靶向药物耐药性



## 发现广泛针对全新靶点的新药物



# 多角度攻克癌症

## 免疫荒漠型

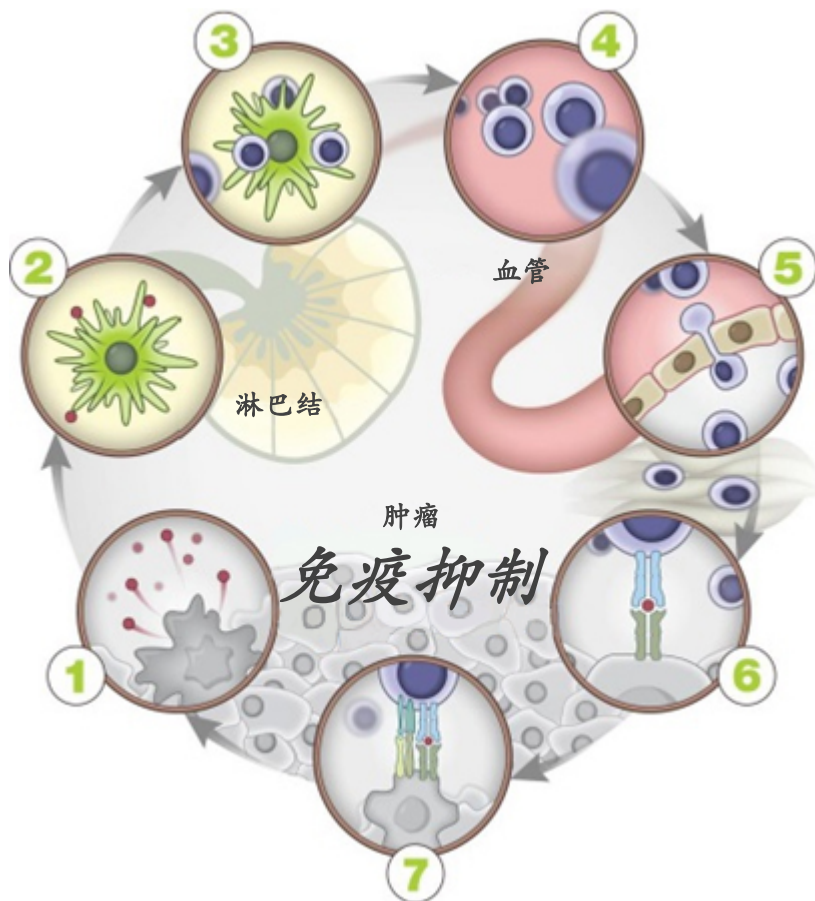
T细胞响应不足

- 化疗
- 疫苗
- CAR-T (促炎疗法)
- T细胞双特异性抗体

## 抗原释放不足型

异常驱动基因

- 靶向疗法 (小分子和抗体)



## 免疫浸润豁免型

T细胞归巢不充分

- 抑制血管生成
- 基质靶点
- 趋化因子
- 疫苗

## 炎症型

T细胞反应不足

- 免疫疗法 (调控负调节因子)
- 疫苗

针对特定靶点需联用强效且可耐受的药物



# 卓越的安全性使联合疗法成为可能

## 靶向联合疗法解决获得性耐药问题

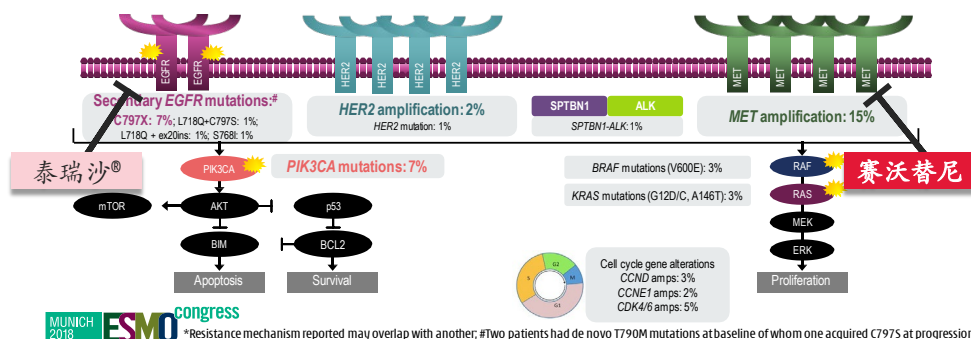
**TAGRISSO™**  
osimertinib

泰瑞沙®  
(奥希替尼)

- **MET扩增**是泰瑞沙®最常见的耐药机制。
- 需要**MET抑制剂 - 赛沃替尼**及泰瑞沙®联合疗法。

结果：**奥希替尼获得性耐药产生机制 (n=91)\***

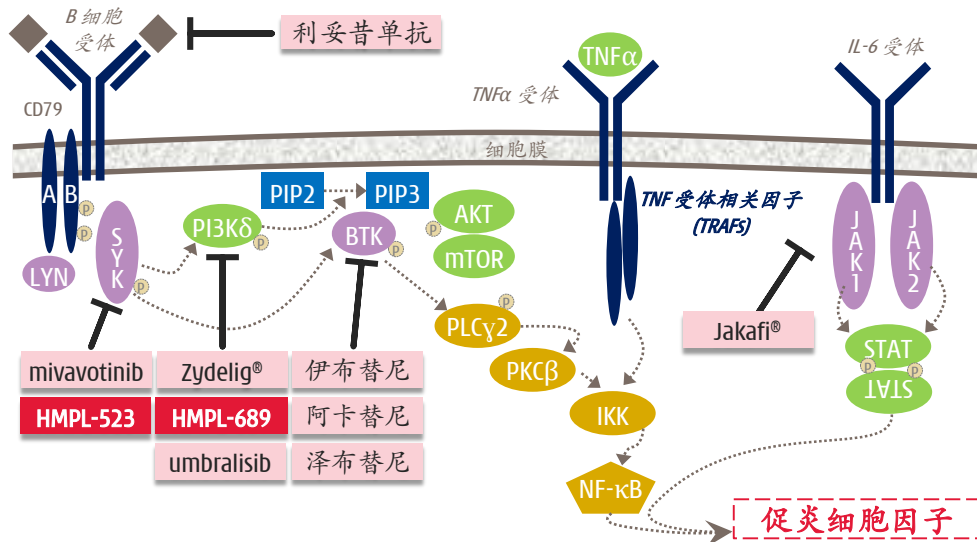
- 没有证据显示获得性T790M突变
- 最常见的耐药机制为**MET扩增**和**EGFR C797S突变**
- 其他机制包括**HER2扩增**、**PIK3CA**和**RAS**突变



**imbruvica®**  
(ibrutinib) 140mg capsules

亿珂®  
(伊布替尼)

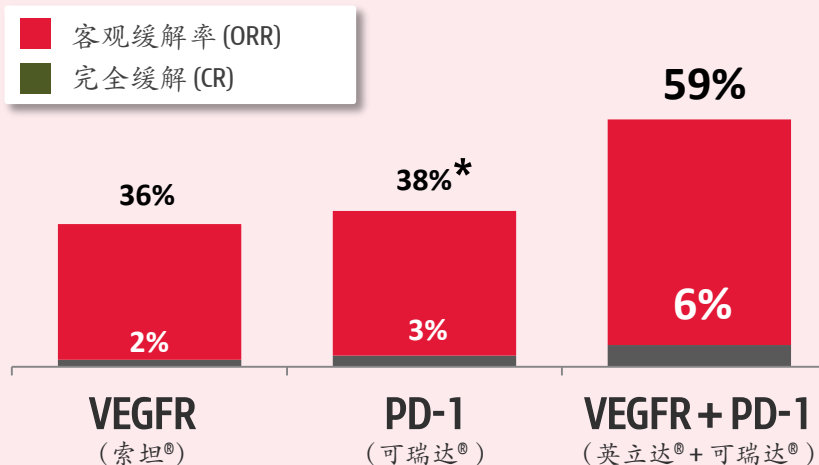
- **C481S**和/或**PLCγ2**是亿珂®常见的耐药机制。
- 无效的BTK抑制剂需要**潜在的Syk、PI3Kδ**及/或**BTK酪氨酸激酶抑制剂**。



# 免疫联合疗法...

有望成为免疫疗法联用的理想组合

## 一线肾透明细胞癌<sup>[1]</sup>



**有效的双重夹击 - 突破性疗法 (BTD):**  
抗血管生成 + 激活T细胞反应

	英立达®	呋喹替尼	索凡替尼
选择性	相对选择性	高选择性	选择性抗血管生成 - 免疫调节双重活性抑制剂
状态	已上市	已上市	已获批
VEGFR1 (nM)	3	33	2
VEGFR2 (nM)	7	25	24
VEGFR3 (nM)	1	0.5	1
Phos-KDR (nM)	0.2	0.6	2
其他激酶 (IC50 < 100nM)	PDGFR $\alpha$ PDGFR $\beta$ c-Kit	无	CSF-1R FGFR1 FLT3 TKB
专利到期时间	2025/04/29 (US6534524B1)	2029 (不包括延长期)	2030 (不包括延长期)

**呋喹替尼具有独特的选择性 - 不同于其他有脱靶毒性的TKI**  
**索凡替尼抑制肿瘤相关巨噬细胞 - 增强PD-1激活的免疫反应**

## 多项全球免疫联合疗法合作...

由阿斯利康管理



赛沃替尼 + 英飞凡® (PD-L1)

ccRCC/PRCC/其他实体瘤



呋喹替尼 / 索凡替尼 + 达伯舒® (PD-1)

实体瘤

由和黄医药与合作伙伴共同管理



索凡替尼 + 拓益® (PD-1)

实体瘤



呋喹替尼 / 索凡替尼 + 替雷利珠单抗 (PD-1)

实体瘤

**全球PD-1/PD-L1联合疗法 - 开发进行中 / 赛沃替尼、呋喹替尼和索凡替尼正在计划中**

[1] 资料来源: (i) B. Rini et al, for the for the KEYNOTE-426 Investigators, NEJM 2019 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa1816714, Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma; (ii) D.F. McDermott et al, ASCO 2018 #4500, Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427; \*客观缓解率 (ORR) = 38.2% for all PD-L1 expression combined positive scores (CPS) - ORR = 50.0% for CPS $\geq$ 1 pts, ORR = 26.4% for CPS<1 pts.; TKI = 酪氨酸激酶抑制剂; ccRCC = 肾透明细胞癌; PRCC = 乳头状肾细胞癌。

# 全球创新药物组合 (1/2)

## 赛沃替尼 (C-MET)

潜在的同类首创 (First-in-Class) 小分子选择性MET抑制剂

适应症: MET失调 NSCLC; RCC; 胃癌; 前列腺癌; 结直肠癌

迄今已用药: [2] 约1,000名患者

NSCLC- 泰瑞沙® EGFR TKI 难治性联合疗法:

第一代TKI (n=105): ORR 64-67%

第三代TKI (n=69): ORR 30%

NSCLC MET 外显子14 (n=70): ORR 49%

PRCC (n=60): ORR 27% vs. 7%; OS HR 0.51 (未成熟)

数据摘要:

SAVANNAH 全球II期/  
注册研究进行中  
泰瑞沙®+赛沃替尼

## 索凡替尼 (VEGFR, FGFR1, CSF-1R)

独特的小分子VEGFR 1/2/3、FGFR1和CSF-1R抑制剂

适应症: 神经内分泌瘤 (胰腺NET/非胰腺NET); 胆管癌

迄今已用药: [1] 超过800名患者

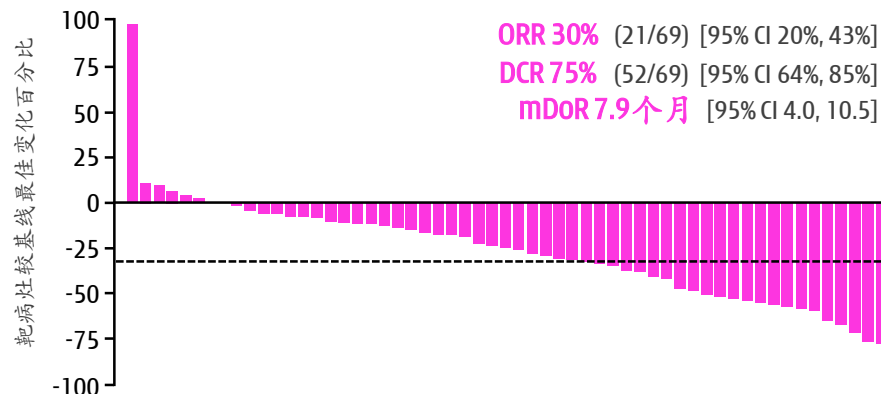
1项中国新药上市申请已获批  
1项中国新药上市申请已获受理  
开始提交美国新药上市申请

数据摘要: 非胰腺NET (n=198): ORR 10%; mPFS 9.2个月 vs 3.8个月 (安慰剂)  
胰腺NET (n=172): ORR 19%; mPFS 10.9个月 vs 3.7个月 (安慰剂)

SINGAPORE 2019 ESMO ASIA

SINGAPORE 22-24 NOVEMBER 2019

奥希替尼联合赛沃替尼治疗既往接受过第三代EGFR-TKI治疗失败的患者: 初步的抗肿瘤活性



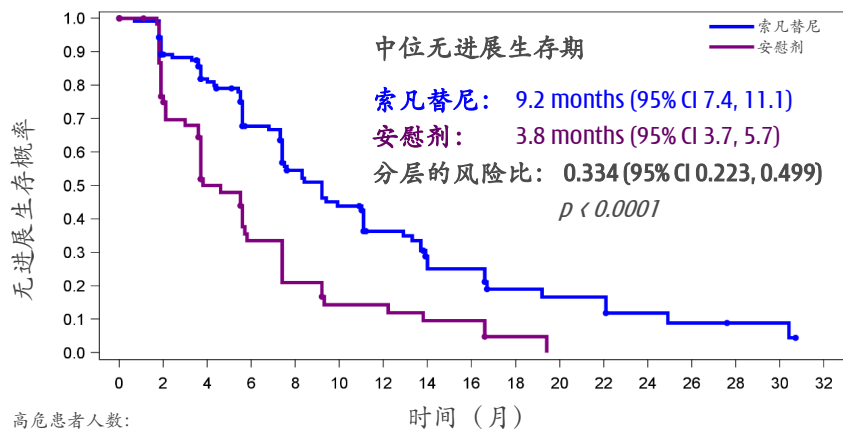
ORR 30% (21/69) [95% CI 20%, 43%]

DCR 75% (52/69) [95% CI 64%, 85%]

mDoR 7.9个月 [95% CI 4.0, 10.5]

BARCELONA 2019 ESMO congress

2019年9月27日  
至10月1日



高危患者人数:

索凡替尼	129	101	84	63	46	37	25	15	13	8	7	7	4	3	2	2	0
安慰剂	69	45	25	16	10	6	6	4	4	1	0						

# 全球创新药物组合 (2/2)

## 呋喹替尼 (VEGFR1/2/3)

潜在的同类最佳 (Best-in-Class) 小分子选择性VEGFR 1/2/3抑制剂

适应症: 结直肠癌; NSCLC; 胃癌

迄今已用药: [2] 约1,700名患者

2018年11月于  
中国上市  
用于治疗结直肠癌

数据摘要:

三线CRC (n=416): mOS 9.3个月 vs. 6.6个月 (SoC)  
 三线NSCLC (n=91): ORR 13%; mPFS 3.8个月 vs 1.1个月 (SoC)  
 一线NSCLC (联合易瑞沙®) (n=50): ORR 72% [1]  
 二线胃癌 (联合泰素®) (n=28): ORR 36%

## HMPL-523 (Syk)

潜在的同类首创 (First-in-Class) 小分子选择性Syk抑制剂

适应症: 惰性非霍奇金淋巴瘤;  
免疫性疾病

迄今已用药: 超过200名患者 &  
约118名健康志愿者

数据摘要: 剂量递增 (5个队列) [2]  
 FL (n=10): ORR 30%  
 CLL/SLL (n=3): ORR 33%

## HMPL-689 (PI3Kδ)

潜在的同类最佳 (Best-in-Class) 小分子选择性PI3Kδ抑制剂

适应症: 惰性非霍奇金淋巴瘤

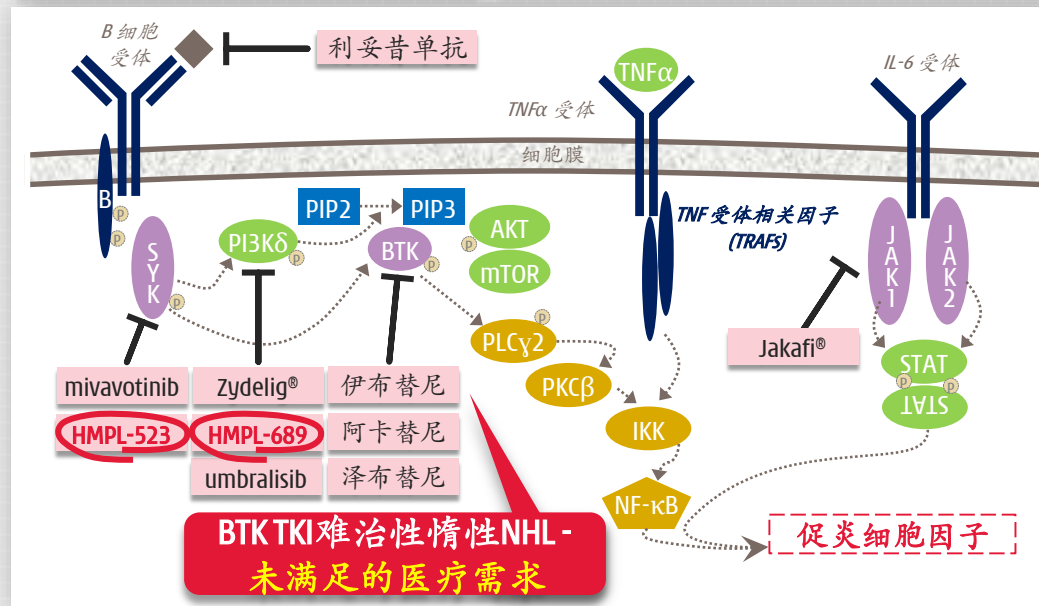
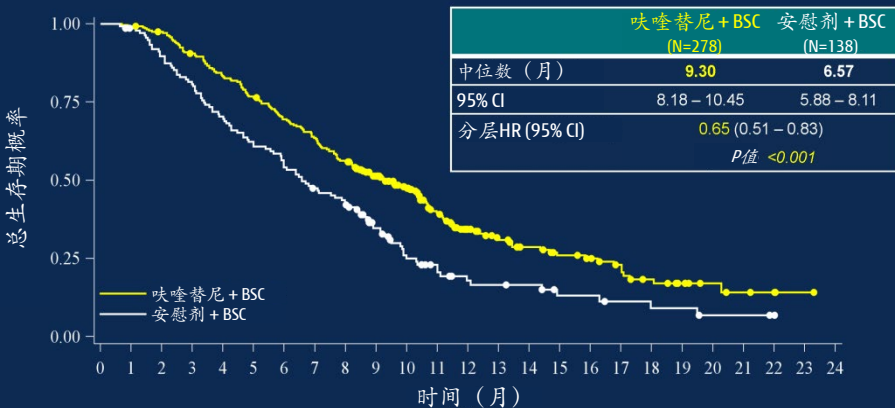
迄今已用药: 70名患者 &  
约36名健康志愿者

数据摘要: 剂量递增 (9个队列) [4]  
 ORR: 52% (所有剂量; n=52)

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17

### 总生存期 (主要终点)

FRESCO成功达到总生存期这一主要疗效终点



ORR = 客观缓解率; mPFS = 中位无进展生存期; CI = 置信区间; VEGFR = 血管内皮生长因子受体; Syk = 脾酪氨酸激酶; PI3Kδ = 磷脂酰肌醇3-激酶亚型; CRC = 结直肠癌; NSCLC = 非小细胞肺癌; [1] 迄今已服药 = 所有临床试验中的患者 (治疗组); [2] Lu, S., et al, "Phase II Study of Fruquintinib plus Gefitinib in Stage IIIB/IV NSCLC Patients Harboring EGFR Activating Mutations", #4780 ESMO Asia, Singapore, Nov 23, 2019; [3] Blood, vol. 132 no. Suppl 1 5324 (Nov 2018); [4] ASH 2020 abstract #1135.

# 5种药物在全球进行开发

## ...美国/欧洲临床及注册团队已完全投入运营

项目	治疗方案	适应症	目标患者	研究名称	研究地点	剂量探索/ 安全性试筛	概念验证	注册
赛沃替尼 MET	赛沃替尼与泰瑞沙®	NSCLC	二线/三线EGFRm; 泰瑞沙难治性; MET+	SAVANNAH	全球	Oxnard/Ahn - DF/SMC		
	赛沃替尼	NSCLC	MET外显子14跳变		全球	In planning		
	赛沃替尼	乳头状RCC	MET+	SAVOIR	全球	Choueiri - Dana-Farber		
	赛沃替尼与英飞凡®(PD-L1)	乳头状RCC*	不限	CALYPSO	英国/西班牙	Powles - Queen Mary's		2020年2月 - ASCO GU 中期概念验证公布
	赛沃替尼与英飞凡®(PD-L1)	透明细胞RCC*	VEGFR TKI 难治性	CALYPSO	英国/西班牙	Powles - Queen Mary's		
	赛沃替尼	胃癌*	MET+	VIKTORY	韩国	Lee - Samsung Med. Ctr		
	赛沃替尼	结直肠癌*	MET+		美国	Strickler - Duke Uni		2019年10月 - 《Can. Discovery》 概念验证公布
索凡替尼 VEGFR 1/2/3; FGFR1; CSF-1R	索凡替尼	NET	难治性		美国/欧洲	Dasari/Yao - MD Anderson		
	索凡替尼	胆管癌			美国	Li/City of Hope		2020年底开始提交美国NDA 2021年提交欧洲MAA
	索凡替尼	软组织肉瘤			美国	Patel/Tapp - MD And/ MSKCC		
	索凡替尼与拓益®(PD-1)	实体瘤				计划中		
	索凡替尼与替雷利珠单抗(PD-1)	实体瘤				计划中		2020年9月 - FRESCO-2 国际III期研究启动
呋喹替尼 VEGFR 1/2/3	呋喹替尼	结直肠癌	难治性	FRESCO-2	美国/欧洲/日本	Eng/Desari - MD And. [1]		
	呋喹替尼	乳腺癌			美国	Tripathy - MD And.		
	呋喹替尼与替雷利珠单抗(PD-1)	实体瘤				计划中		
HMPL-523 Syk	HMPL-523	惰性NHL			澳大利亚			美国和欧洲I/II期研究 招募中
	HMPL-523	惰性NHL			美国/欧洲			
HMPL-689 PI3Kδ	HMPL-689	健康志愿者			澳大利亚			
	HMPL-689	惰性NHL			美国/欧洲	Ghosh/Cohen - Levine/Emory		美国和欧洲I/II期研究 招募中
HMPL-306 IDH 1/2	HMPL-306	实体瘤			美国/欧洲	计划中		
	HMPL-306	恶性血液肿瘤			美国/欧洲	计划中		

[1] in U.S., in E.U. Taberero - Vall d'Hebron & Sobrero - Genova; \* 研究者发起的临床试验 (IITs)。

注: MET=间充质上皮转化因子; VEGFR=血管内皮生长因子受体; EGFRm=表皮生长因子受体突变; FGFR1=成纤维细胞生长受体1; CSF-1R=集落刺激因子-1受体; Syk=脾酪氨酸激酶; PI3Kδ=磷脂酰肌醇-3-激酶亚型δ; NSCLC=非小细胞肺癌; RCC=肾细胞癌; NHL=非霍奇金淋巴瘤; ASCO GU=美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统癌症研讨会; NDA=新药上市申请; MAA=上市许可申请。

CHI-

MED



A1b

在中国建立高度一体化的肿瘤业务

# 中国肿瘤市场 - 癌症患者约占全球超过25%<sup>[1]</sup>



## 中国肿瘤市场未满足的医疗需求正引起行业广泛关注

- 中国的监管改革 - 解决治疗标准水平较低的问题
- 大量投资涌入



## 和黄医药具有先发优势

- 三线转移性结直肠癌药物爱优特®上市；中国首创<sup>[2]</sup>
- 在研产品丰富 - 9种临床阶段创新药物，其中3款主要药物已于中国提交新药上市申请



## 重大商机

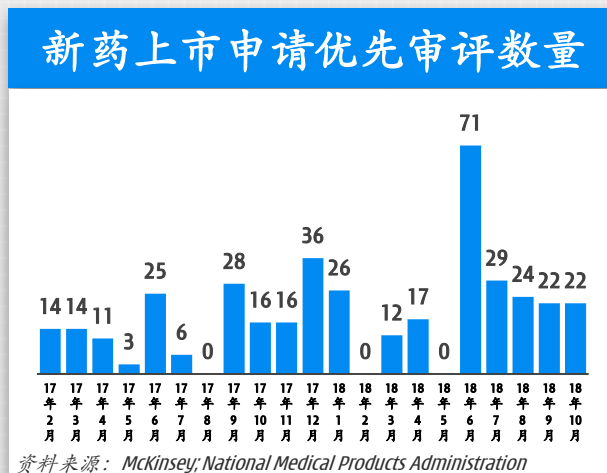
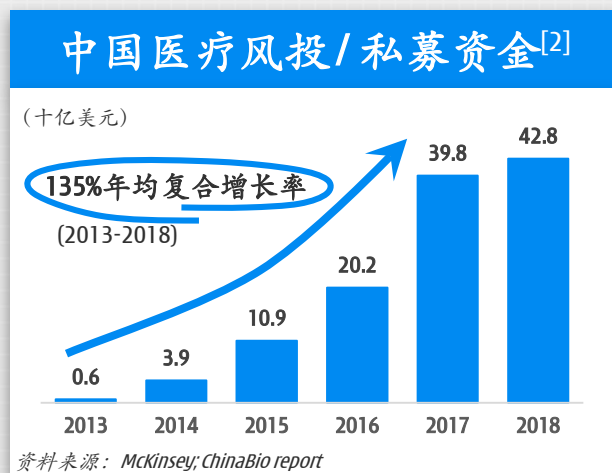
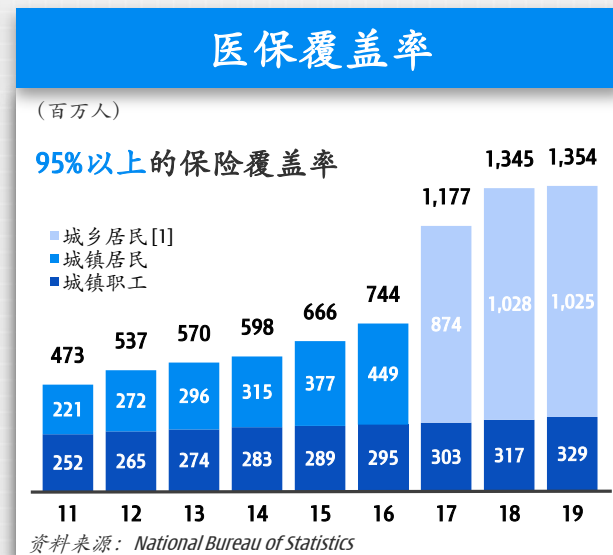
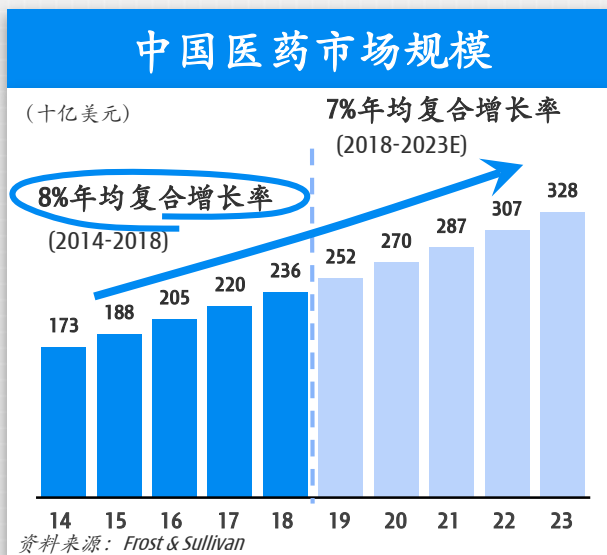
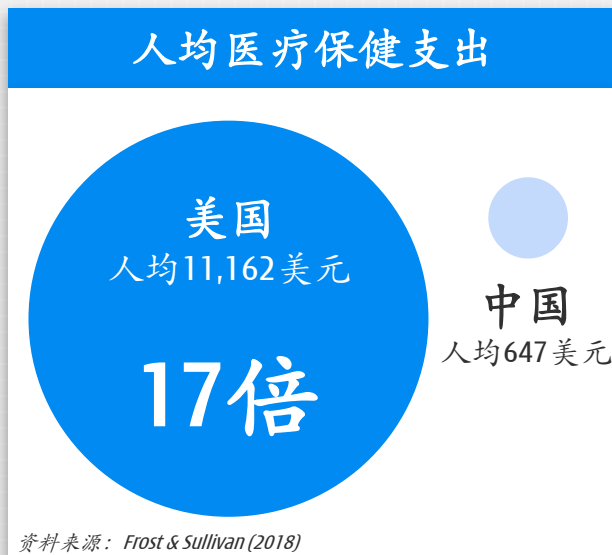
- 国家医保药品目录；医保覆盖



[1] Global Cancer Observatory, WHO, ACS, NCCR, Frost & Sullivan analysis; [2] 被认为是首个在中国发现、无条件获批并上市的抗癌药物。

# 中国目前是全球第二大医药市场

...投资、审批和市场准入都在大幅加速



- ## 市场准入改善
- 119种海外药物纳入国家医保药品目录;
  - 另有17种肿瘤药物于2020年12月纳入国家医保药品目录;
  - 基本药物目录从520种扩大到685种药物, 包括抗肿瘤药物。
- 资料来源: McKinsey

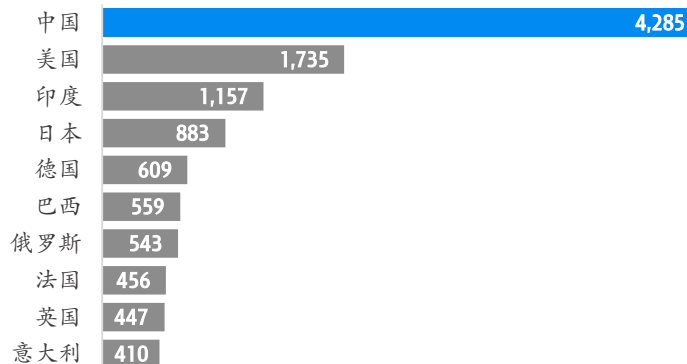
[1] 从2016年起, 中国开始开展城镇居民基本医保和新农合整合工作, 建立统一城乡居民基本医保; [2] 募集的资金主要瞄准中国医疗健康领域。



# 中国癌症治疗缺口巨大

...对新药上市/市场准入的投入开始产生积极影响

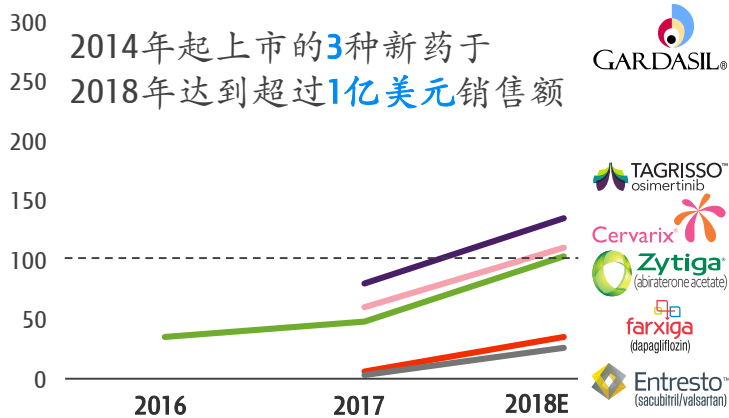
## 中国癌症患病人数(2018)



资料来源: Global Cancer Observatory, WHO

(单位: 千人)

## 在中国上市的新药市场反响良好

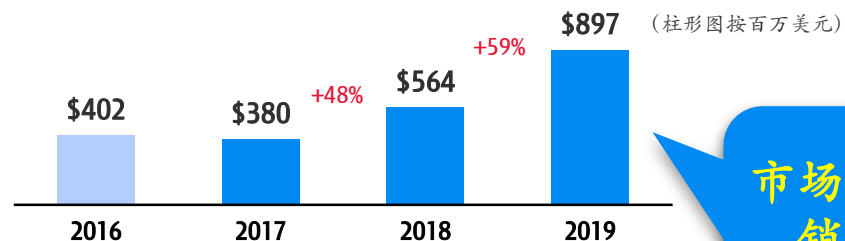


资料来源: McKinsey; RDPAC 2018 estimated based on Q3 RDPAC data

## 纳入国家医保药品目录后的新药



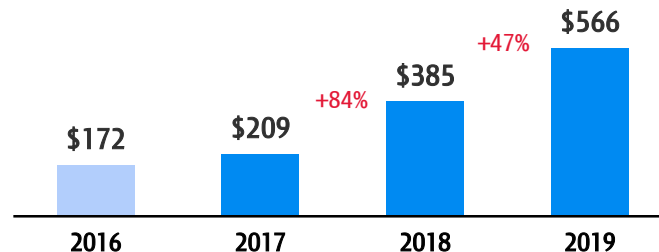
每疗程价格: 4,505美元 **-66%** 1,538美元 (人民币10,364元)



市场准入、销量和渗透率大幅提升



每疗程价格: 11,608美元 **-62%** 4,447美元 (人民币29,970元)



资料来源: McKinsey; RDPAC ex-manufacturer sales 2016-2018; Roche 2019 annual report Frost & Sullivan. 每个疗程价格假设: Herceptin 440mg 20ml, 平均投标价格约22,267元, 国家医保药品目录价格7,600元; Avastin 100mg/4ml, 平均投标价格约5,216元, 国家医保药品目录价格1,998元。美元数据按照假设恒定汇率为1美元=人民币6.74元计算。

# 8种药物在中国进行开发

...呋喹替尼已上市 - 赛沃替尼/索凡替尼已提交NDA; Syk/PI3Kδ正进入概念验证

项目	研究用药	适应症	目标人群	研究名称	研究地点	剂量探索/ 安全性试筛	概念验证	注册
赛沃替尼 MET	赛沃替尼	NSCLC	MET外显子14跳变		中国	陆舜-上海胸科医院		
	赛沃替尼	胃癌	MET+		中国	沈琳-北大肿瘤医院		
索凡替尼 VEGFR 1/2/3; FGFR1; CSF-1R	索凡替尼	胰腺NET	不限	SANET-p	中国	徐建明-第五医疗中心		
	索凡替尼	非胰腺NET	不限	SANET-ep	中国	徐建明-第五医疗中心		
	索凡替尼	胆管癌	二线; 化疗难治性		中国	徐建明-第五医疗中心		
	索凡替尼与拓益®(PD-1)	实体瘤 (7 settings)			中国	沈琳-北大肿瘤医院		
	索凡替尼与达伯舒®(PD-1)	实体瘤			中国			
索凡替尼与替雷利珠单抗 (PD-1)	实体瘤				中国	计划中		
呋喹替尼 VEGFR 1/2/3	呋喹替尼	结直肠癌	三线或以上; 化疗难治性	FRESCO	中国	李进-复旦大学医院		
	呋喹替尼与紫杉醇®	胃癌	二线	FRUTIGA	中国	徐瑞华-中山大学附属医院		
	呋喹替尼与达伯舒®(PD-1)	实体瘤			中国	白玉贤-哈尔滨医科大学		
	呋喹替尼与杰诺单抗(PD-1)	实体瘤			中国	李进-复旦大学医院		
	呋喹替尼与替雷利珠单抗(PD-1)	实体瘤			中国	计划中		
HMPL-523 Syk	HMPL-523	B细胞恶性肿瘤	不限		中国	多个领头方, 按子类型划分		
	HMPL-523	ITP	不限		中国	杨仁池-血液病医院		
HMPL-689 PI3Kδ	HMPL-689	惰性NHL			中国	曹军宁/周剑峰-复旦/同济		
HMPL-453 FGFR 1/2/3	HMPL-453	间皮瘤			中国	陆舜-上海胸科医院		
	HMPL-453	肝内胆管癌			中国	徐建明-解放军307医院		
HMPL-306	HMPL-306 (IDH1/2)	恶性血液肿瘤			中国			
依吡替尼	依吡替尼(EGFR)	胶质母细胞瘤	EGFR基因扩增		中国	毛颖-上海华山医院		
西利替尼	西利替尼(EGFR wt)	食管癌	EGFR过表达		中国			

2020年5月-  
NDA已获受理

2020年9月-  
NDA已获受理

2020年12月-  
NDA已获批

2018年11月-  
上市

2020年6月-  
第二次中期分析

I/II期研究数据为  
决定中国注册  
研究方向提供依据

I/II期研究数据为  
决定中国注册  
研究方向提供依据

# 专注于和黄医药中国成熟的商业平台 打造肿瘤商业化团队

## 重点打造肿瘤 商业化团队

至2020年12月，已建立拥有超过**400**个全职销售的肿瘤商业化团队。

索凡替尼于2020年底在中国获批。

到2023年底，计划将肿瘤商业化团队扩大到超过**900**个全职销售，以支持多项创新药物商业化。

## 大型商业和生产规模

约**2,300**名处方和**900**名非处方药物销售团队-遍布全中国，覆盖**320**<sup>[1]</sup>多个城镇。

药物进入超过**22,100**家医院和覆盖超过**74,000**名医生。

2019年售出了约**47**亿剂药物。

## 市场份额处于 领导地位

在我们竞争的子类别/市场中处于市场领导地位<sup>[2]</sup>：

麝香保心丸：<sup>[3]</sup> ~18%  
心血管疾病处方中成药

板蓝根颗粒： ~54%  
抗病毒治疗非处方中成药

复方丹参片： ~38%  
治疗心绞痛非处方中成药

与三家中国  
知名药企共同拥有  
合资企业



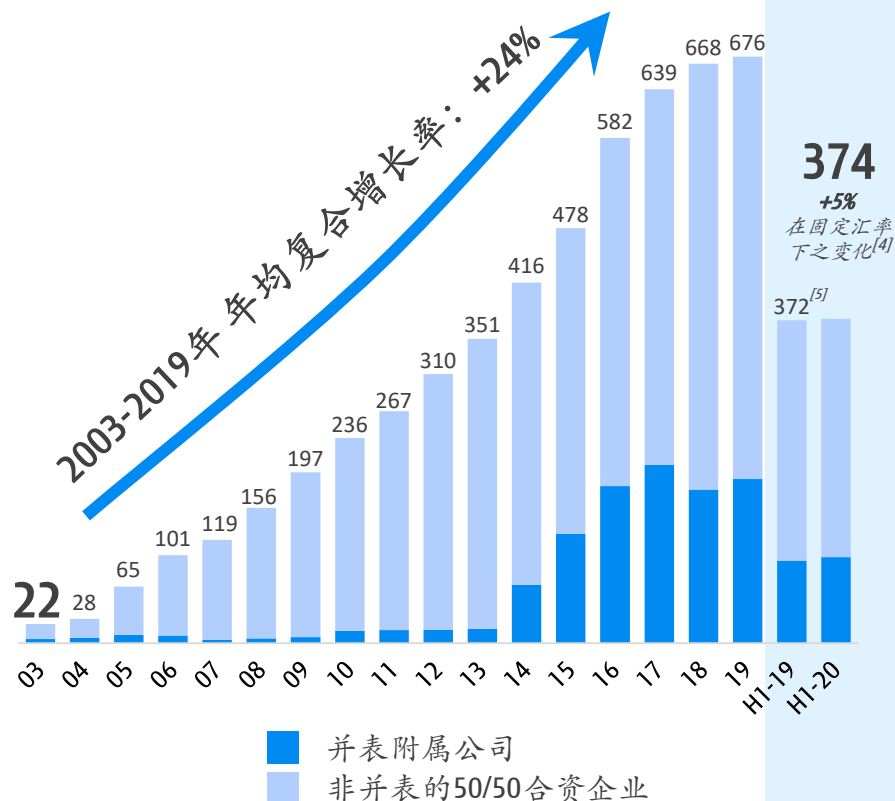
[1] 处方药业务覆盖320个城市和城镇，非处方药业务覆盖600个城市和城镇； [2] Frost & Sullivan 2018 market share data; [3] 中国冠心病口服中国专利药市场份额。

# 在中国打造专科肿瘤业务

良好的往届 - 于2020年开始专注于创新肿瘤药商业化

## 收入（非美国公认会计原则）<sup>[1][2]</sup>

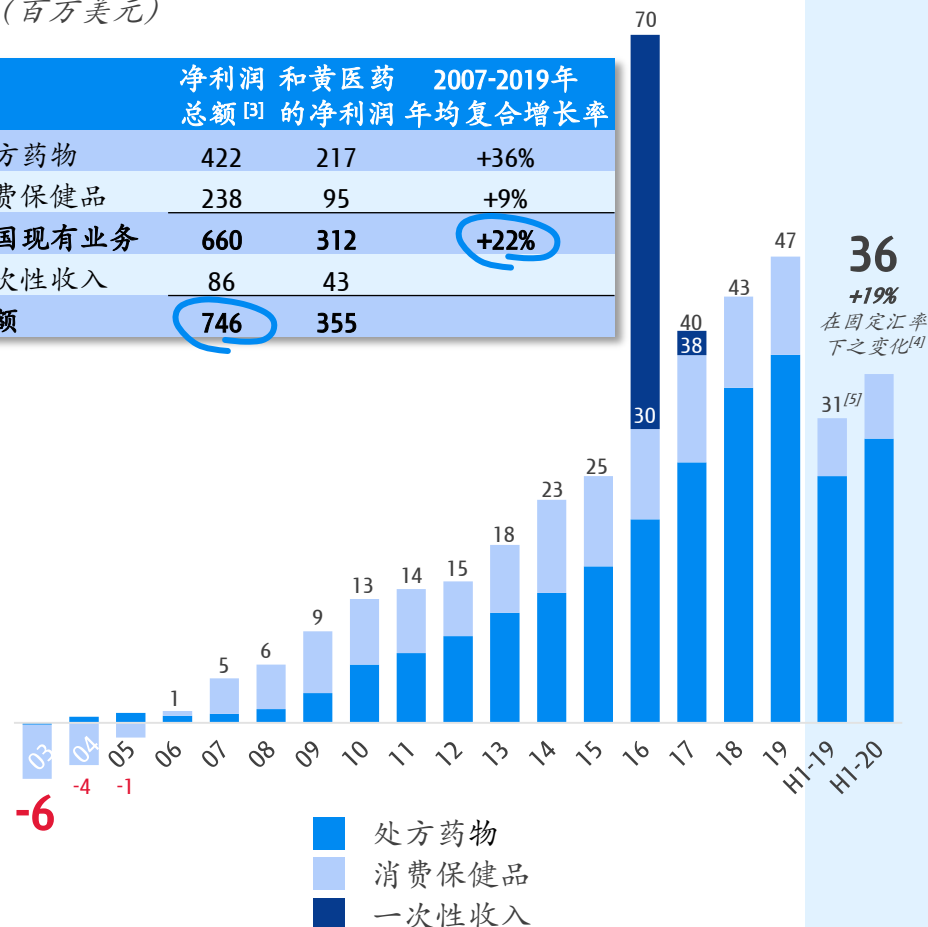
(百万美元)



## 和黄医药应占的净利润 / (亏损)

(百万美元)

	净利润和 总额 <sup>[3]</sup>	和黄医药 的净利润	2007-2019年 年均复合增长率
处方药物	422	217	+36%
消费保健品	238	95	+9%
中国现有业务	660	312	+22%
一次性收入	86	43	
总额	746	355	



[1] 2003-2006年包括已终止经营的业务；[2] 不包括冠宝（2011年起至2017年9月剥离）；[3] 基于商业平台的并表附属公司和非并表的合资企业的非美国公认会计原则净利润/（亏损）总额，请参见附“非美国公认会计原则（GAAP）财务指标和调节表”；[4] 在固定汇率下的变化，这是一个非美国公认会计原则（GAAP）的财务指标，是通过重新按照前期汇率转换当期的业务表现，用于衡量在没有汇率影响下期间之间的变动。进一步的信息请参阅“非GAAP财务指标和调节表”以获取有关这些财务计量和调节与美国公认会计原则的比较及解释；[5] 2019年，由创新平台开发的创新药物的结果已从创新平台重新分配到商业平台-处方药业务。为了便于比较，2019年上半年信息已作相应调整。



## 创新药物详情

A2

各项候选药物的深入分析



# 赛沃替尼

A2a

潜在的同类首创 (First-in-Class) 选择性MET抑制剂

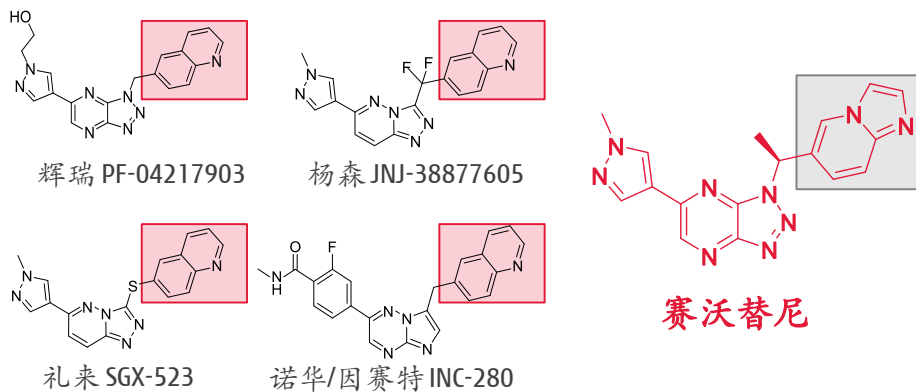
# 赛沃替尼

## 潜在的同类首创 (First-in-Class) 选择性MET抑制剂

### 1. 有望成为部分适应症中首个获批的选择性MET抑制剂。

- ✓ 临床数据表明其在**非小细胞肺癌、肾癌、胃癌和结肠直肠癌**具有明显疗效。
- ✓ 与阿斯利康合作 - 在**非小细胞肺癌领域 (联合泰瑞沙®)** 及**生物标志物测试**方面具有**关键的竞争优势**。

### 3. 赛沃替尼的独特设计减少了第一代选择性MET抑制剂的肾毒性问题 - 目前已有约1000名患者参与临床研究。



第一代MET化合物在人体中产生的2-喹啉酮代谢物具有显著降低的溶解度，并可能在肾中结晶从而导致阻塞性毒性。

### 2. MET表现异常存在于众多癌种中。[7]

适应症	MET			新增病例 (2018)	
	扩增	突变	过表达	全球	中国
胃癌	10%	1%	41%	1,033,700	442,300
非小细胞肺癌	4%/16%/30% <sup>[1]</sup>	2% <sup>[2]</sup>	39%	1,779,800	737,400
头颈癌	17-39%	11% <sup>[3]</sup>	46% <sup>[4]</sup>	887,700	137,000
结直肠癌	10%	3%	65%	1,801,000	426,700
乳头状肾细胞癌	64%	70-100% <sup>[5]</sup>	55%	45,400	3,700
肾透明细胞癌	54%	不适用	35%	281,300	57,500
食道癌	8%	不适用	92%	572,000	271,600
前列腺癌	不适用	不适用	54/83% <sup>[6]</sup>	1,276,100	99,300

### 4. 与阿斯利康的合作以及2016年的修订:

- 已收到2,000万美元预付款 (2011年12月) ;
- 数个研发以及审批里程碑付款总计1.20亿美元 (截至2019年12月已收到2,500万美元) ;
- 商业化里程碑付款总计数亿美元;
- 研发费用: 阿斯利康支付中国以外地区的100%研发费用 (不包括和黄医药承担的5千万美元), 以及75%的中国地区研发费用 (和黄医药承担25%) ;
- **海外收取产品收入9-18%的阶梯许可费<sup>[8]</sup>**, 并对中国地区内的全部产品收入收取30%许可费。

[1] 非小细胞肺癌中出现MET扩增的患者约4%未接受过既往系统性治疗, 及约16%至30%出现MET扩增的患者获得EGFR抑制剂耐药性; [2] 仅MET外显子14跳变; [3] 仅口咽鳞状细胞癌; [4] 仅头颈部鳞状细胞癌; [5] 仅第1型乳头状肾细胞癌; [6] MET过表达随前列腺癌的恶化程度而增加, 包括54%的淋巴转移和83%的骨转移; [7] 公司基于Frost & Sullivan数据、中国国家癌症登记处以及公开的流行病学数据的预测; [8] 特许权使用费基础比例为9-13%, 待取得对乳头状肾细胞癌适应症的批准后, 可收取额外的5%许可费; 故总计为14-18%的阶梯许可费。在赛沃替尼的累计总销售额达到50亿美元后, 许可费将在两年内降至10.5%至14.5%的持续比例水平。

# 赛沃替尼 - MET外显子14跳变非小细胞肺癌 (NSCLC)

## 中国领先的选择性MET抑制剂

### 海外竞争格局:

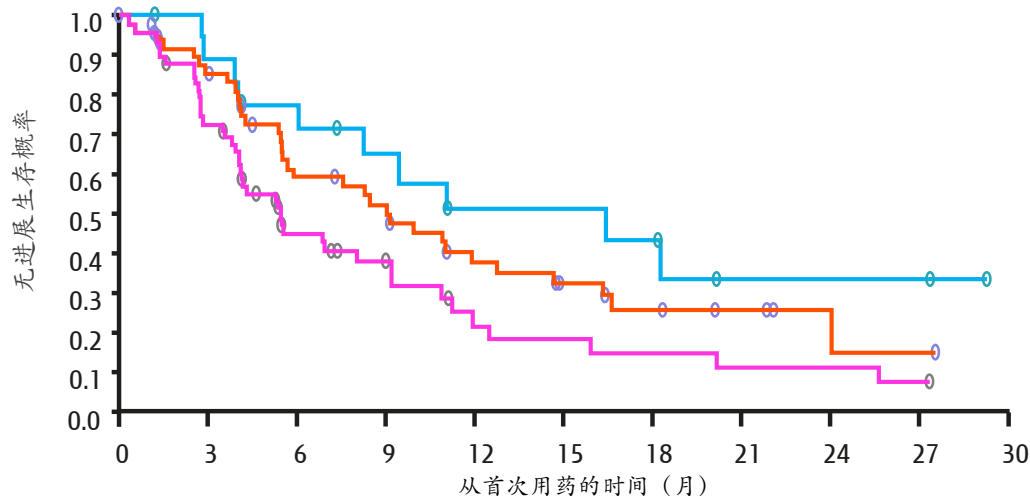
治疗线	MET 变异	N	BICR <sup>[1]</sup> 客观缓解率 (ORR) (%)	疾病控制率 (DCR) (%)	中位缓解持续时间 (mDoR) (月)	中位无进展生存期 (mPFS) (月)
<b>卡马替尼 (Capmatinib) <sup>[2]</sup></b>						
一线 (列队5b)	MET外显子14跳变	28	68 [48, 84]	96 [82,100]	12.6 [5.6, 不可评估]	12.4 [8.2, 不可评估]
二或三线 (列队4)	MET外显子14跳变	69	41 [29,53]	78 [67,87]	9.7 [5.6,13.0]	5.4 [4.2,7.0]
二线 (列队6, 第2组)	MET外显子14跳变	31	48.4 [30.2,66.9]	90.3 [74.2,98.0]	6.93 [4.17, 不可评估]	8.11 [4.17, 9.86]
一线 (列队5a)	扩增 (GCN ≥10)	15 <sup>[3]</sup>	40 [16,68]	67 [38,88]	7.5 [2.6,14.3]	4.2 [1.4,6.9]
二或三线 (列队1a)	扩增 (GCN ≥10)	69	29 [19,41]	71 [59,81]	8.3 [4.2,15.4]	4.1 [2.9,4.8]
<b>特泊替尼 (Tepotinib) <sup>[4]</sup></b>						
44% 一线, 56% ≥二线	MET外显子14跳变	99 <sup>[5]</sup>	46.5 [36.4,56.8]	65.7 [55.4,74.9]	11.1 [7.2, 不可评估]	8.5 [6.7,11.0]

[1] BICR = 盲性中央独立评估委员会; [2] Paik et al. "Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations." N Engl J Med 2020; 383:931-943 DOI: 10.1056/NEJMoa2004407; [3] 因患者招募缓慢而提前结束; [4] Wolf et al. "Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med 2020; 383:944-957 DOI: 10.1056/NEJMoa2002787; [5] 随访超过9个月的患者。



# TATTON B和D部分数据 - 无进展生存期 (PFS)

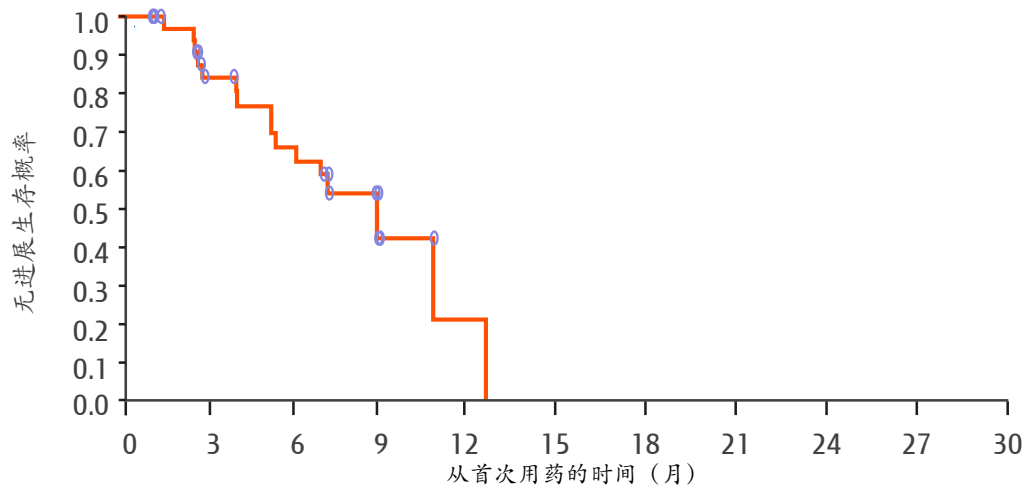
## 泰瑞沙® + 赛沃替尼治疗EGFR TKI难治性非小细胞肺癌



	中位无进展生存期 月 [95% 置信区间]	删失患者的中位随访时间 月 (范围)
<b>B1部分</b> 既往接受过第三代 EGFR-TKI 治疗; (600 mg <sup>[1]</sup> ; n=69)	5.4 [4.1, 8.0]	2.6 [0.0-27.3]
<b>B2部分</b> 既往未接受过第三代 EGFR-TKI 治疗, T790M 阴性; (600 mg <sup>[1]</sup> ; n=51)	9.0 [5.5, 11.9]	10.1 [0.0-27.5]
<b>B3部分</b> 既往未接受过第三代 EGFR-TKI 治疗, T790M 阳性; (600 mg <sup>[1]</sup> ; n=18)	11.0 [4.0, 未达到]	14.7 [1.2-29.3]

**进展数据的成熟度为62%**

至分析时疾病未进展或死亡的患者，在研究期间最后一次可评估RECIST评估时删失。删失结果以圆圈标识。



	中位无进展生存期 月 [95% 置信区间]	删失患者的中位随访时间 月 (范围)
<b>D部分</b> 既往未接受过第三代 EGFR-TKI 治疗, T790M 阴性; (300 mg; n=42)	9.1 [5.4, 12.9]	3.0 [0.0-11.0]

**进展数据的成熟度为40%**

至分析时疾病未进展或死亡的患者，在研究期间最后一次可评估RECIST评估时删失。删失结果以圆圈标识。

EGFR = 表皮生长因子受体; TKI = 酪氨酸激酶抑制剂; [1] 在采用基于体重的剂量之前，大多数B1、B2、B3部分的患者都接受了600 mg赛沃替尼治疗，但在根据对超敏反应的安全性信号进行方案修正后，最后B部分入组的21名患者根据体重接受的赛沃替尼剂量如下：体重≤55 kg (n=8)的患者每日接受300 mg，体重>55 kg (n=13)的患者每日接受600 mg。

## TATTON B和D部分数据 - 不良事件和耐受性

事件, n (%)	所有B部分 (n=138) 奥希替尼 80 mg + 赛沃替尼 600 mg <sup>[1]</sup>	D部分 (n=42) 奥希替尼 80 mg + 赛沃替尼 300 mg <sup>[1]</sup>
任何不良事件	135 (98)	39 (93)
任何可能与赛沃替尼有关的不良事件	115 (83)	25 (60)
≥3级不良事件	79 (57)	16 (38)
导致治疗中断的具因果相关性的治疗 相关不良事件:		
赛沃替尼	38 (28)	9 (21)
奥希替尼	14 (10)	2 (5)
任何导致死亡的不良事件	6 (4)	2 (5)
任何严重不良事件	62 (45)	11 (26)

[1] 在采用基于体重的剂量之前, 大多数B1、B2、B3部分的患者都接受了600 mg赛沃替尼治疗, 但在根据对超敏反应的安全性信号进行方案修正后, 最后B部分入组的21名患者根据体重接受的赛沃替尼剂量如下: 体重≤55 kg (n=8)的患者每日接受300 mg, 体重>55 kg (n=13)的患者每日接受600 mg。D部分数据为初步数据, 因此, 对于奥希替尼, B部分和D部分的平均实际治疗暴露期分别为8.5个月和6.1个月, 而对于赛沃替尼, B部分和D部分分别为7.1个月和4.9个月; Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2020; S1470-2045(19)30785-5. doi:10.1016/S1470-2045(19)30785-5

# TATTON B和D部分数据 - 不良事件和严重不良事件

最常见的不良事件<sup>[1]</sup> 不考虑因果关系和严重不良事件 (≥3%)<sup>[2]</sup>

不良事件*, n (%)	所有B部分 (n=138)		D部分 (n=42)		不良事件*, n (%)	所有B部分 (n=138)		D部分 (n=42)	
	所有等级	≥3级	所有等级	≥3级		所有等级	等级≥3	所有等级	等级≥3
恶心	67 (49%)	4 (3%)	13 (31%)	0	皮疹	26 (19%)	3 (2%)	8 (19%)	0
疲劳	48 (35)	6 (4)	4 (10)	0	口腔炎	26 (19)	0	4 (10)	0
食欲下降	47 (34)	5 (4)	6 (14)	1 (2)	便秘	26 (19)	0	3 (7)	0
呕吐	46 (33)	6 (4)	5 (12)	0	瘙痒	24 (17)	1 (1)	5 (12)	0
周边水肿	44 (32)	3 (2)	8 (19)	0	头痛	23 (17)	0	3 (7)	0
腹泻	39 (28)	4 (3)	8 (19)	2 (5)	肌痛	22 (16)	3 (2)	6 (14)	1 (2)
甲沟炎	30 (22)	3 (2)	7 (17)	0	咳嗽	22 (16)	0	4 (10)	1 (2)
发热	29 (21)	1 (1)	6 (14)	0	AST升高	21 (15)	9 (7)	2 (5)	0
					肺炎	15 (11)	7 (5)	7 (17)	5 (12)

严重不良事件**, n (%)	所有B部分 (n=138)	D部分 (n=42)
肺炎	5 (4%)	4 (10%)
过敏反应	6 (4)	1 (2)
气胸	6 (4)	1 (2)
发热 <sup>#</sup>	5 (4)	0
呼吸困难	5 (4)	0
药物超敏	4 (3)	1 (2)
腹泻	4 (3)	1 (2)
背痛	4 (3)	0
肺栓塞	3 (2)	2 (5)

[1] 在所有等级的B部分或D部分中占≥15%；[2] 在所有等级的B部分或D部分中占≥3%。#药物相关超敏不良事件的出现以发热等事件为特征；超敏反应和过敏反应事件的出现导致了方案的修订，推出了基于体重的赛沃替尼剂量设计方案（针对B部分招募的最后一组患者），同时降低试验中患者的赛沃替尼(300 mg)剂量（针对D部分招募的所有患者）。

# 赛沃替尼 - 二线非小细胞肺癌<sup>[1]</sup> 联合 IRESSA<sup>®</sup> gefitinib

针对MET+ / T790M-患者效果令人振奋，正在作下一步讨论



## 赛沃替尼/易瑞沙<sup>®</sup> 联合治疗第一代EGFRm-TKI难治性患者<sup>[2]</sup> ...在MET+ / T790M- 中达到显著缓解

2017年世界肺癌大会	MET+ / T790M+ (n=23)	MET+ (T790M-) (n=23)	MET+ / T790M不详 (n=5)
确认缓解	2 (9%)	12 (52%)	2 (40%)
疾病稳定≥6周	9 (39%)	7 (30%)	2 (40%)
疾病进展/死亡	7 (30%)	3 (13%)	0
不可评估	5 (22%)	1 (4%)	1 (20%)

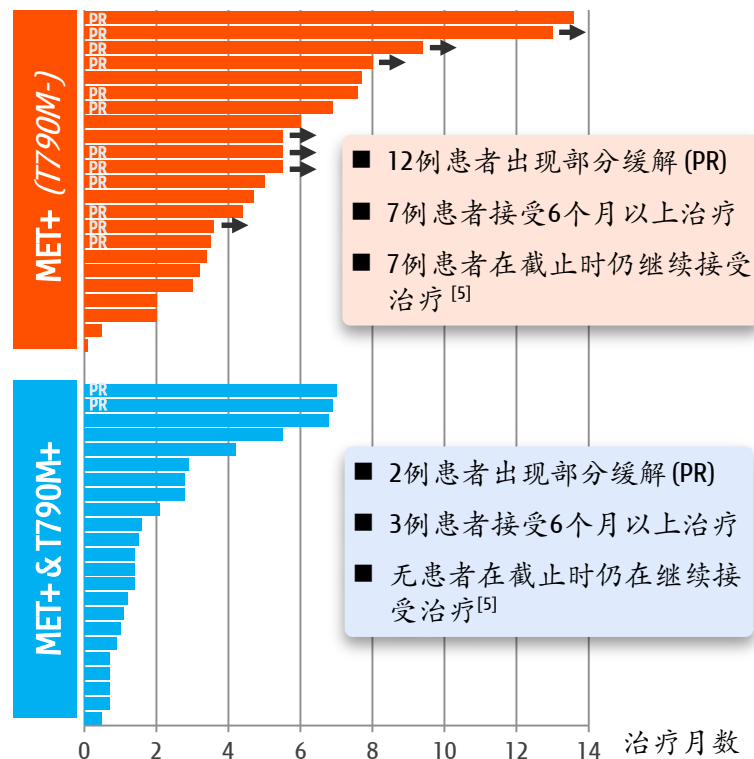
MET状态经中心实验室确认。

## ...与TATTON B数据相比 (赛沃替尼/泰瑞沙<sup>®</sup>联合疗法)<sup>[3]</sup>

	MET+ / T790M+ (n=18) 2020年《柳叶刀·肿瘤学》 <sup>[3]</sup>	MET+ (T790M-) (n=46) 2020年《柳叶刀·肿瘤学》 <sup>[3]</sup>
确认缓解	12 (67%)	33 (65%)
疾病稳定≥6周	6 (33%)	12 (24%)
疾病进展/死亡	0 (0%)	3 (6%)
不可评估	0 (0%)	3 (6%)

MET状态经本地或中心实验室确认。

## ...易瑞沙<sup>®</sup> 联合疗法 - MET+ / T790M- 患者 缓解持续时间约6个月

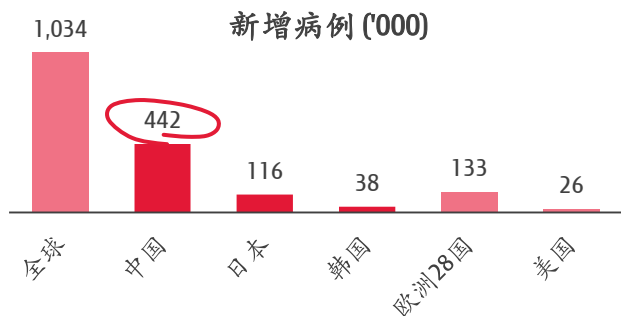


[1] EGFRm 非小细胞肺癌； [2] WCLC 2017 - Yang J-J, et al. A Ph.Ib Trial of savolitinib plus gefitinib for patients with EGFR-mutant MET-amplified advanced NSCLC； [3] Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2020; S1470-2045(19)30785-5. doi:10.1016/S1470-2045(19)30785-5.

# 赛沃替尼 - MET+ 胃癌

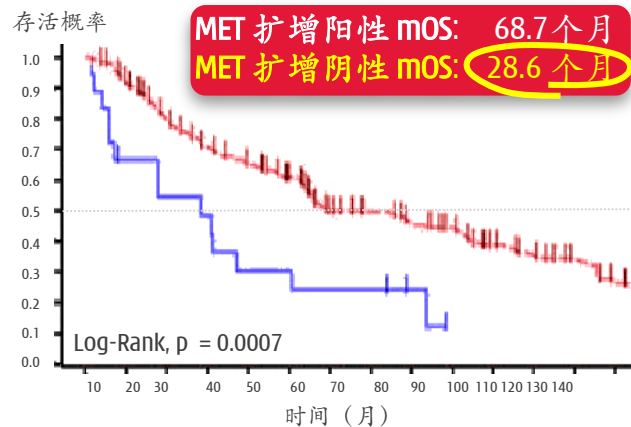
东亚地区（日本、韩国和中国）主要疾病之一

## 1. 胃癌是全球第5大常见癌症 - 每年造成782,700例死亡



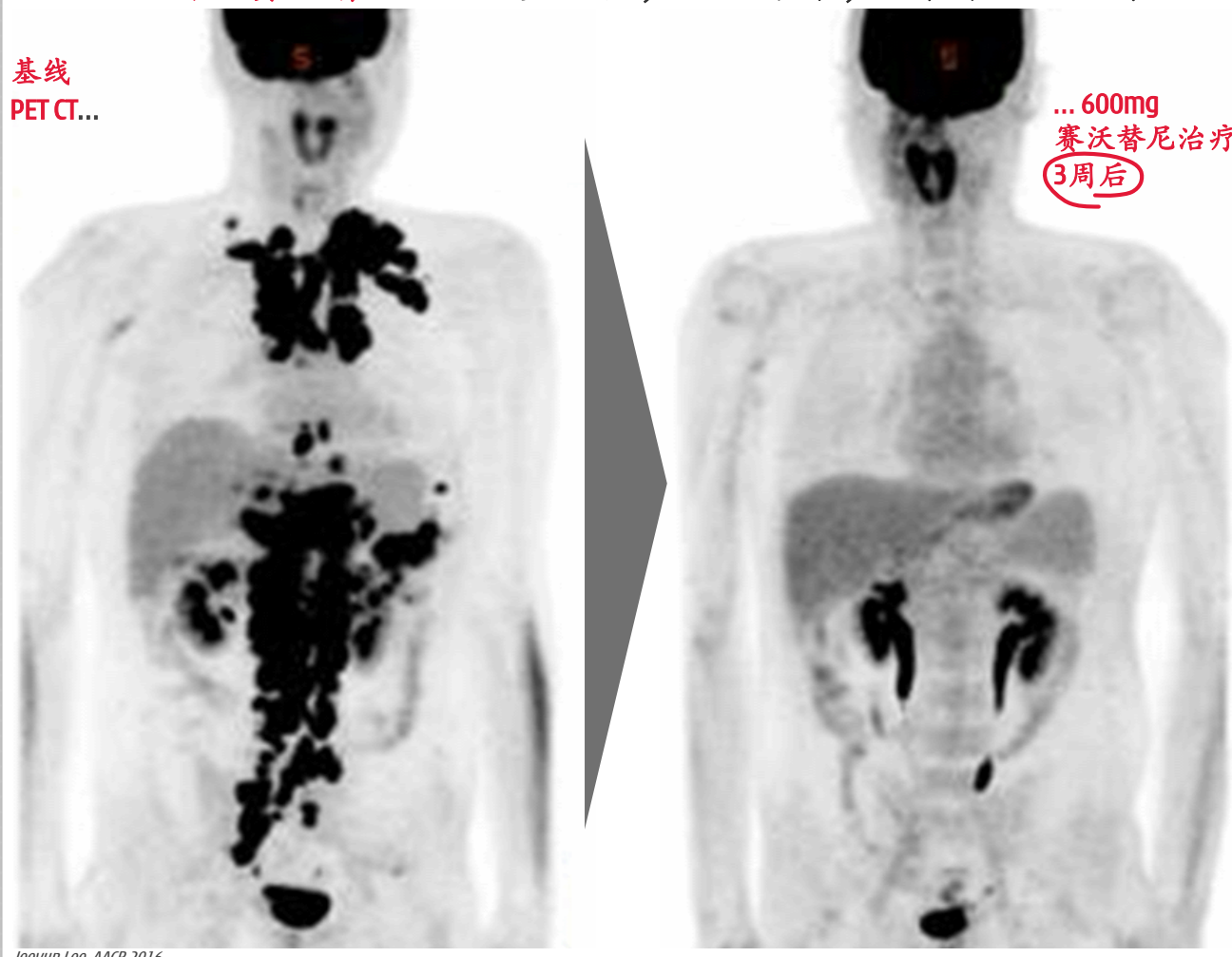
World Cancer Research Fund International, WHO, ACS, NCCR, Lancet, Frost & Sullivan Analysis.

## 2. MET+ 更具侵略性 [1]



mos = 中位总生存期; [1] Catenacci, et al. "MET tyrosine kinase receptor expression and amplification as prognostic biomarkers of survival in gastroesophageal adenocarcinoma." Cancer. 2017 Mar 15; 123(6): 1061-1070. doi: 10.1002/cncr.30437.

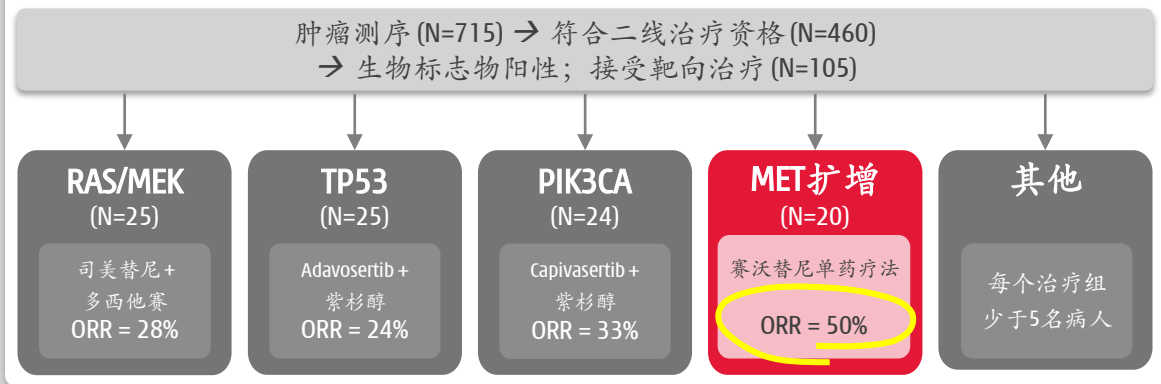
## 3. VIKTORY研究赛沃替尼组 - 34岁男性; 无法手术; 4周期XELOX治疗失败



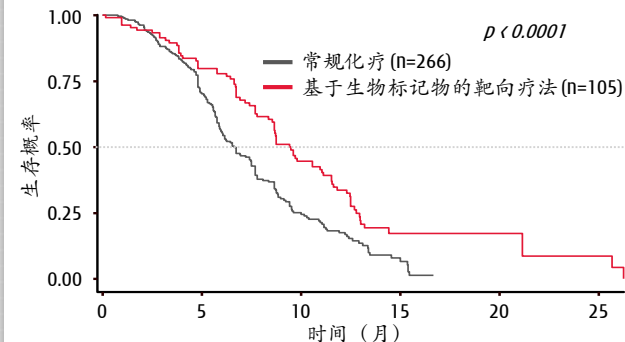
# 赛沃替尼在胃癌中的潜力

## VIKTORY II期研究在MET+ 胃癌中极具前景

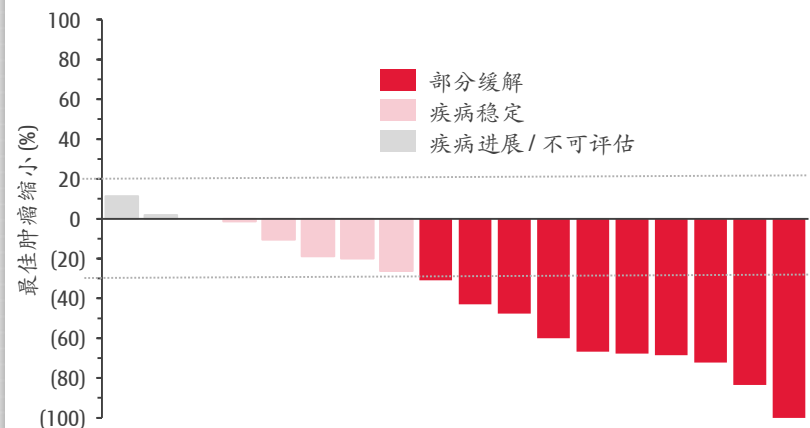
VIKTORY: 赛沃替尼单药疗法组的缓解率最高



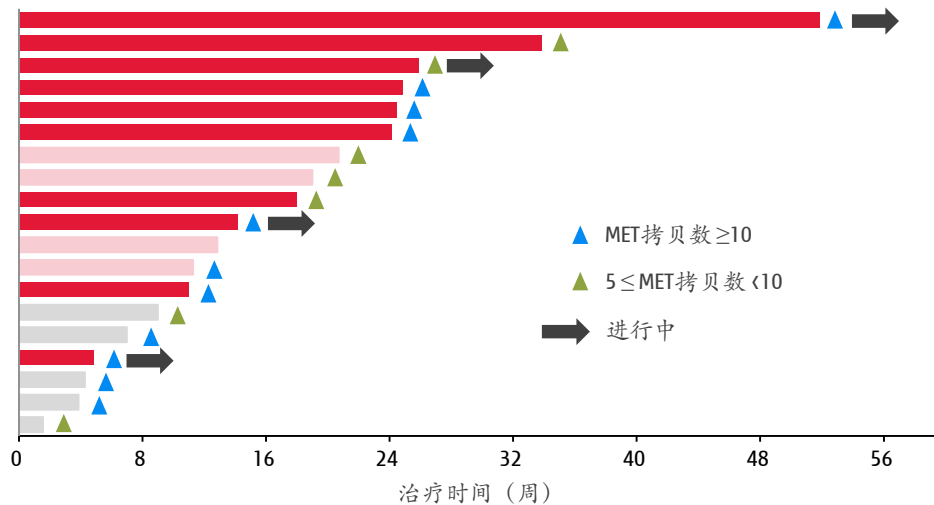
生物标志物引导疗法可能延长总生存期



VIKTORY: 最佳缓解率 (赛沃替尼治疗组)



缓解持续期 (赛沃替尼组)





# 索凡替尼

A2b

具独特抗血管生成-免疫调节双重作用机制的高活性靶向药物

# 索凡替尼

神经内分泌瘤概况 - 美国约有14.1万名NET患者<sup>[1][2][3]</sup>

## 什么是神经内分泌瘤 ("NET")?

- 约占所有恶性肿瘤的2%。
- 肿瘤起源于内分泌系统中一类特殊的细胞。这类细胞同时具有产生激素的内分泌细胞及神经细胞的特征。
- 这类细胞遍布全身器官。大部分神经内分泌瘤需要经年生长，但部分能迅速生长。

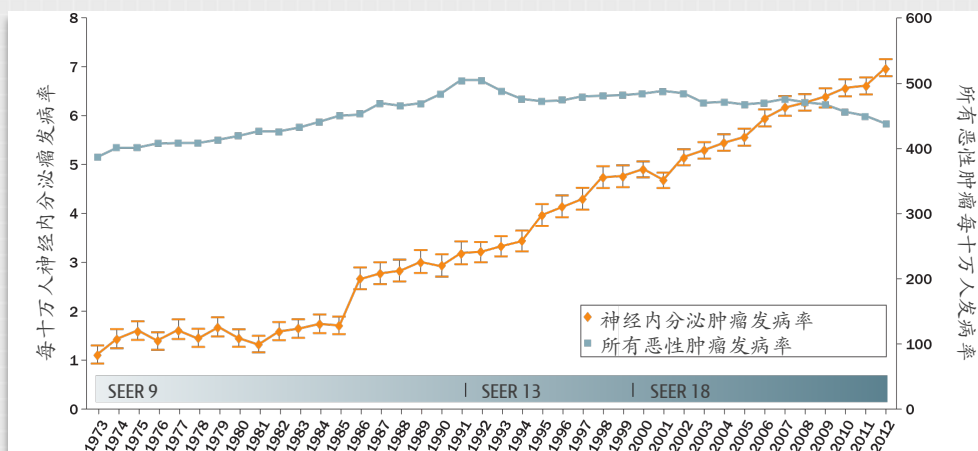
## 激素相关症状<sup>[1]</sup>

- 功能性NET (约占8-35%的患者) 释放的激素/肽会引起腹泻和潮红等症状；非功能性的NET则没有症状。

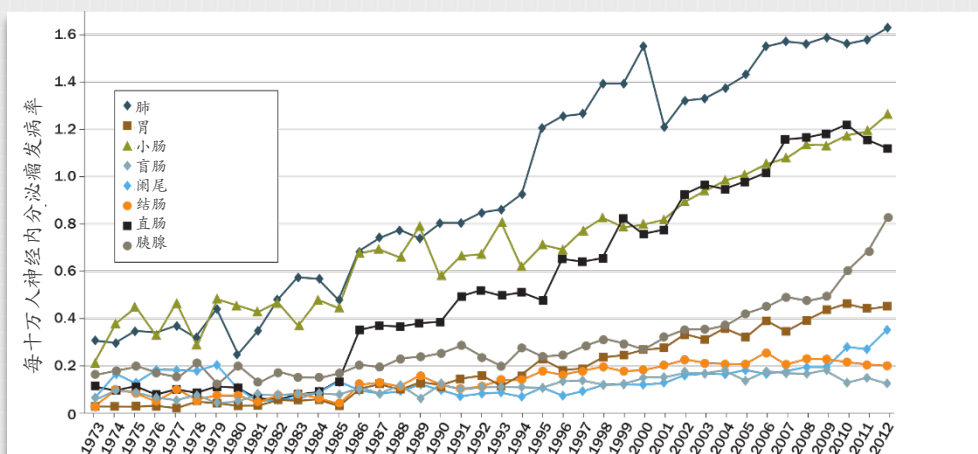
## 分化和生物标记物用于分级:

- 高分化: 外观与健康细胞相似 - 生长缓慢；
- 低分化: 外观与健康细胞相似度低 - 生长迅速；
- 有丝分裂计数 - 有丝分裂是肿瘤细胞生长和分裂的过程；Ki-67指数 - Ki-67是一种随着细胞分裂而增加的蛋白质。

## 神经内分泌瘤发病率增长 - 伴随诊断技术提高<sup>[4]</sup>



## 神经内分泌瘤流行病学 - 高度分散<sup>[4]</sup>





# 美国约有14.1万神经内分泌瘤 (NET) 患者<sup>[1][2]</sup>

## 美国NET治疗市场 - 高度碎片化



	生长抑素疗法			激酶抑制剂疗法		
	善得定®长效 (奥曲肽)	索马杜林® (兰瑞肽)	Lutathera® ( <sup>177</sup> Lu-Dotatate)	飞尼妥® (依维莫司)	索坦® (舒尼替尼)	索凡替尼 (已于中国获批)
2018年销售额	16亿美元	12亿美元	4亿美元	15亿美元	9亿美元	-
作用机制	生长抑素类似物	生长抑素类似物	以生长抑素受体为靶点的放射治疗	抑制mTOR	抑制多种受体酪氨酸激酶	抑制VEGFR/FGFR1和CSF-1R
给药方式	皮下或肌肉注射 (长效)	皮下注射	皮下注射 (具有放射科资格的医生)	口服片剂	口服胶囊	口服胶囊
货架时间	三年	两年	72小时	三年	三年	两年以上 <sup>[4]</sup>
剂量	两周: 每日注射0.1-0.6毫克善得定®; 然后每四周注射20毫克善得定®长效, 持续两个月	每四周注射120毫克	每八周注射7.4GBq (约25毫升瓶一瓶) - 共四个疗程	每日一次, 一次口服10毫克	每日一次, 一次口服37.5毫克	每日一次, 一次口服300毫克
NET适应症	<ul style="list-style-type: none"> <li>长期治疗与转移性类癌瘤引起的急性腹泻和皮质潮红</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃肠胰神经内分泌瘤: 不可切除、高或中分化 (局部复发或转移) 胃肠胰神经内分泌瘤可提升无进展生存期</li> <li>类癌综合征: 可降低短效生长抑素补救治疗频率</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生长抑素受体阳性的胃肠胰神经内分泌瘤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>胰腺NET: 进展性胰腺NET (不可切除, 局部复发或转移)</li> <li>胃肠NET或肺NET: 进展性、高分化非功能性NET (不可切除, 局部复发或转移)。不适用于功能性类癌瘤<sup>[3]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>胰腺NET: 进展性、高分化胰腺NET (不可切除, 局部复发或转移)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>两项于中国获得积极结果的pNET及epNET随机对照试验</li> <li>epNET: 中国新药上市申请已获批</li> <li>pNET: 中国新药上市申请审评中</li> <li>2020年开始提交美国新药上市申请</li> </ul>
非NET适应症	<ul style="list-style-type: none"> <li>肢端肥大症; 血管活性肠肽瘤引起的水性腹泻</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肢端肥大症</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>HR+ HER2-n晚期乳腺癌;</li> <li>二线晚期肾细胞癌; 血管平滑肌脂肪瘤; 结节性硬化症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>二线胃肠间质瘤;</li> <li>晚期肾细胞癌; 高复发风险肾细胞癌</li> </ul>	

	善得定®/ 安慰剂	索马杜林®/ 安慰剂	Lutathera®+ 善得定®长效 / 善得定®	飞尼妥®/ 安慰剂		索坦®/ 安慰剂	索凡替尼/ 安慰剂	
中位无进展生存期 (mPFS) (月)	14.3 / 6.0	未达到 / 18.0	未达到 / 8.5	胰腺NET	肺和胃肠NET	胰腺NET: 11.4 / 5.5	III期 胰腺NET	III期 非胰腺NET
主要终点				11.0 / 4.6	11.0 / 3.9		10.9 / 3.7	9.2 / 3.8
风险比 (HR) (p值)	0.34 0.000072	0.47 <0.001	0.21 <0.0001	0.35 <0.001	0.48 <0.001	0.42 <0.001	0.49 0.0011	0.33 <0.0001
客观缓解率 (ORR)	2% / 2%	未达到	18% / 3%	5% / 2%	2% / 1%	9% / 0%	19% / 2%	10% / 0%
疾病控制率 (DCR)	69% / 40%	未达到	95% / 76%	73% / 51%	81% / 64%	72% / 60%	81% / 66%	87% / 66%
关键性研究	PROMID	CLARINET	NETTER-1	RADIANT-3	RADIANT-4	A6181111	SANET-p	SANET-ep

[1] Frost & Sullivan; [2] www.cancer.net (patient information from ASCO) - NET is a subtype of neuroendocrine neoplasms, NENS); [3] 在中国, 飞尼妥®仅获批治疗胰腺神经内分泌瘤; [4] 目前已完成为期两年的稳定性研究。

# 索凡替尼 - 中国神经内分泌瘤

潜在市场规模约1.0-1.2亿美元/年<sup>[1]</sup> - 治疗/诊断不足

## 竞争格局 - 中国神经内分泌瘤治疗<sup>[1]</sup>

品牌	适应症	上市年份	2017年	2018年	2019年	
索坦® (舒尼替尼 - VEGFR) 辉瑞	胰腺神经内分泌瘤 (及胃肠间质瘤/ 肾细胞癌)	2007	销售额 (百万美元)	27	24	41
			标价 (美元/月)	4,455	国家医保药品目录 2018年10月	2,007
飞尼妥® (依维莫司 - mTOR) 诺华	胰腺神经内分泌瘤 (及二线肾细胞癌)	2013	销售额 (百万美元)	9	13	12
			标价 (美元/月)	国家医保药品目录 2017年7月	1,320	1,320
善得定®长效 (奥曲肽 - 生长抑素类似物) 诺华	胃肠胰神经内分泌肿瘤	2003	销售额 (百万美元)	14	15	23
			标价 (美元/月)	1,169	国家医保药品目录 2018年10月	835

胰腺神经内分泌瘤治疗市场约1,000-1,500万美元每年 -  
为非胰腺神经内分泌瘤市场的约5-10倍

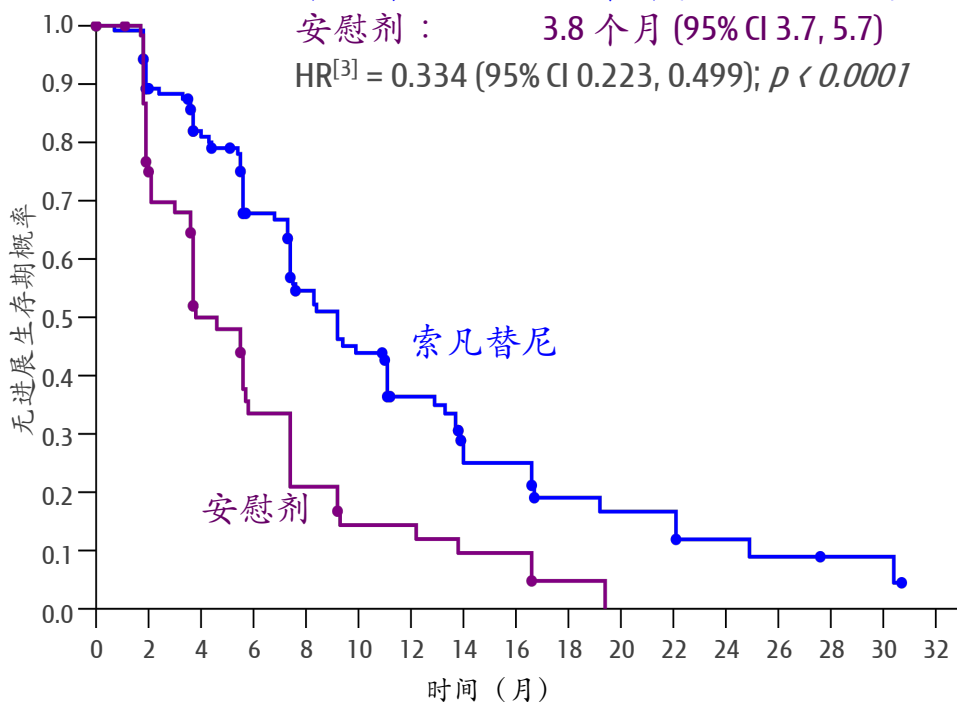
[1] 资料来源: Frost & Sullivan. 注: 计算按恒定汇率, 假设美元兑人民币汇率为6.74; [2] SSA = 生长抑素类似物。

# G1/2 晚期非胰腺神经内分泌瘤

## 研究者评估的中位无进展生存期 (mPFS)

### SANET-ep研究<sup>[1]</sup> (n=198)

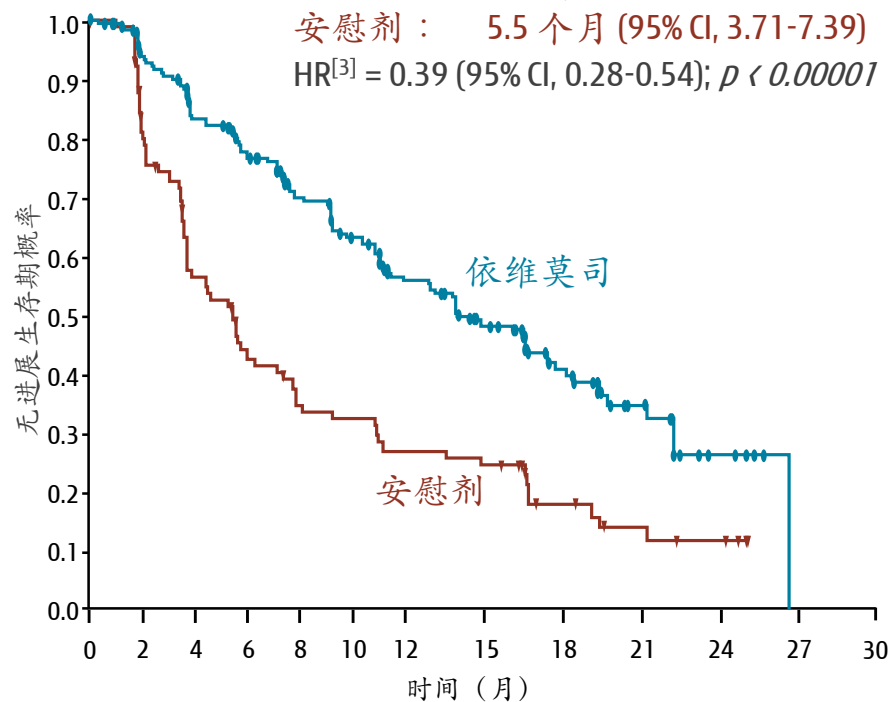
索凡替尼： 9.2 个月 (95% CI 7.4, 11.1)  
 安慰剂： 3.8 个月 (95% CI 3.7, 5.7)  
 HR<sup>[3]</sup> = 0.334 (95% CI 0.223, 0.499);  $p < 0.0001$



SANET-ep主要(1°)终点为研究者评估的mPFS  
 BIIRC<sup>[4]</sup>支持性分析的mPFS不是1°或2°的终点

### RADIANT-4研究<sup>[2]</sup> (n=302)

依维莫司： 14.0 个月 (95% CI, 11.24-17.71)  
 安慰剂： 5.5 个月 (95% CI, 3.71-7.39)  
 HR<sup>[3]</sup> = 0.39 (95% CI, 0.28-0.54);  $p < 0.00001$



RADIANT-4主要(1°)终点为BIIRC<sup>[4]</sup>评估的mPFS  
 研究者评估的mPFS不是1°或2°终点

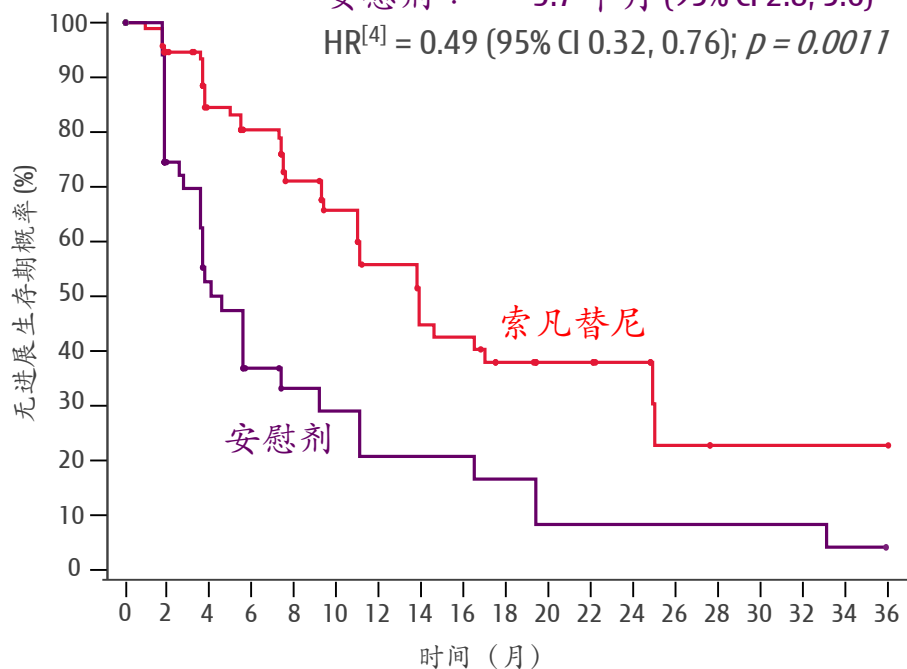
[1] Xu et al. "Sunitinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study." Lancet Oncol 2020. Published online September 20, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(20\)30496-4](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(20)30496-4); [2] Yao et al. "Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumors of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4)" Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):968-977. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X. Epub 2015 Dec 17; [3] P值采用分层log-rank检验; 风险比为基于分层Cox模型得出; CI=置信区间; HR=风险比; [4] BIIRC=盲性中央独立评估委员会。

# G1/2 晚期胰腺神经内分泌瘤

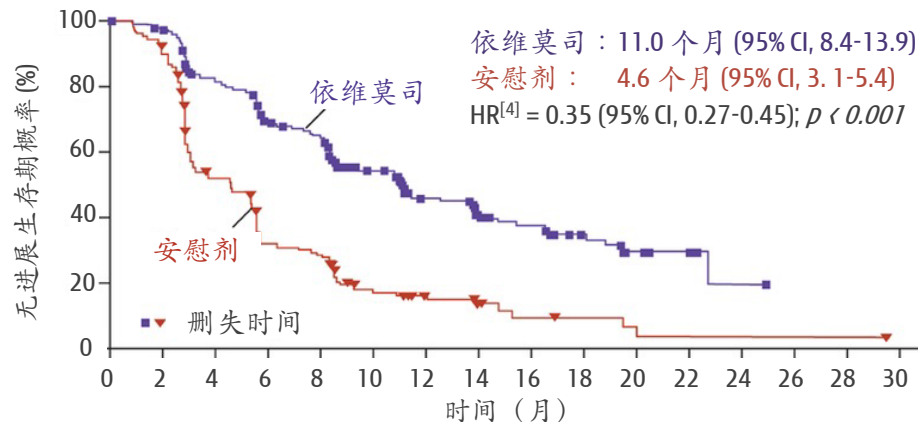
研究者评估的中位无进展生存期（主要终点）

## SANET-p研究<sup>[1]</sup> (n=172)

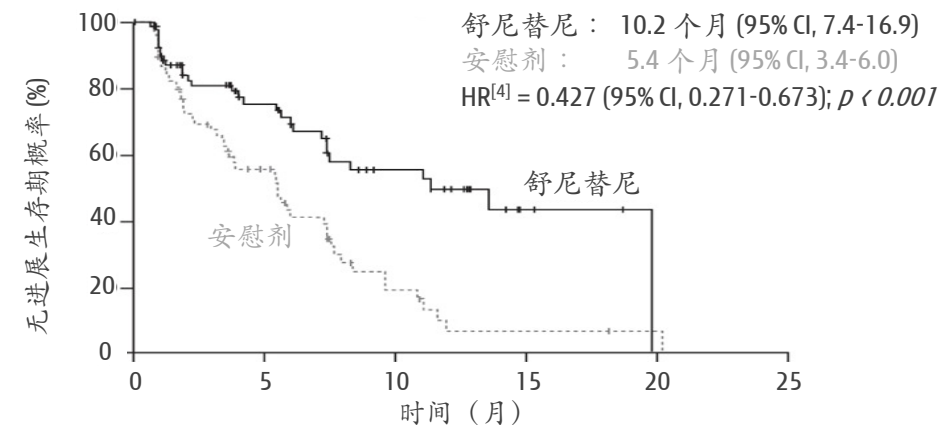
索凡替尼：10.9个月 (95%CI 7.5, 13.8)  
 安慰剂：3.7个月 (95%CI 2.8, 5.6)  
 HR<sup>[4]</sup> = 0.49 (95%CI 0.32, 0.76); p = 0.0011



## RADIANT-3研究 (依维莫司)<sup>[2]</sup> (n=410)



## A6181111研究 (舒尼替尼)<sup>[3]</sup> (n=171)



[1] Xu et al. "Sunitinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study." Lancet Oncol 2020. Published Online September 20, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(20\)30493-9](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(20)30493-9); [2] Yao et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors" N Engl J Med. 2011;364(6):514-23 DOI: 10.1056/NEJMoa1009290; [3] Raymond et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [published correction appears in N Engl J Med. 2011 Mar 17;364(11):1082]. N Engl J Med. 2011;364(6):501-513 DOI: 10.1056/NEJMoa1003825; [4] SANET-p得出的P值采用分层log-rank检验; 风险比为基于分层Cox模型得出; CI=置信区间; HR=风险比。

# 索凡替尼 vs. 依维莫司及舒尼替尼

## 更广泛的肿瘤原发灶和晚期患者

	亚洲/中国 非胰腺 神经内分泌瘤	SANET-ep (n=198) (索凡替尼vs. 安慰剂)		美国 非胰腺 神经内分泌瘤	RADIANT-4 (n=302) (依维莫司vs. 安慰剂)
	<i>Tsai et al. 2013</i>			<i>Yao et al. 2008</i>	
胃肠道	58%	47%	胃肠道	50%	58%
直肠	30%	27%	直肠	33%	13%
胃	7%	10%	胃	8%	4%
小肠	19%	8%	小肠	6%	34%
胃肠道其他	3%	3%	其他胃肠道	4%	7%
肺	22%	12%	肺	21%	30%
其他器官部位		28%	胸腺		1%
胸腺		7%			
肝脏		6%			
纵隔		6%			
肾上腺		2%			
其他		8%			
未知原发灶		14%	未知原发灶		12%

非胰腺原发灶

**SANET-ep**  
招募了更多预后不良的患者。

中位总生存期

原发灶	(mOS)	5年生存率
直肠	2.8年	28%
胃	2.4年	32%
小肠	8.6年	69%

**RADIANT-4**  
未招募其他非胰腺原发灶患者，包括但不限于

- 喉
- 肾
- 纵隔
- 腹膜后
- 副甲状腺
- 肝
- 甲状腺
- 卵巢
- 肾上腺
- 壶腹
- 颈动脉体

**SANET-ep**  
患者覆盖更广

**索凡替尼**  
晚期患者，既往接受过大量治疗（包括靶向治疗）并且身体状况较虚弱。

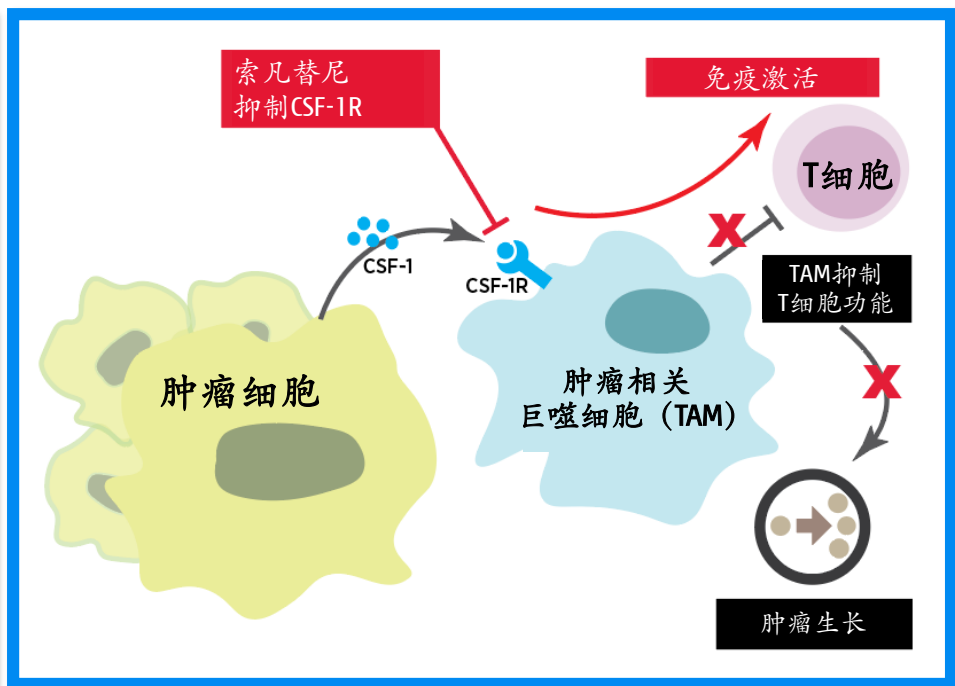
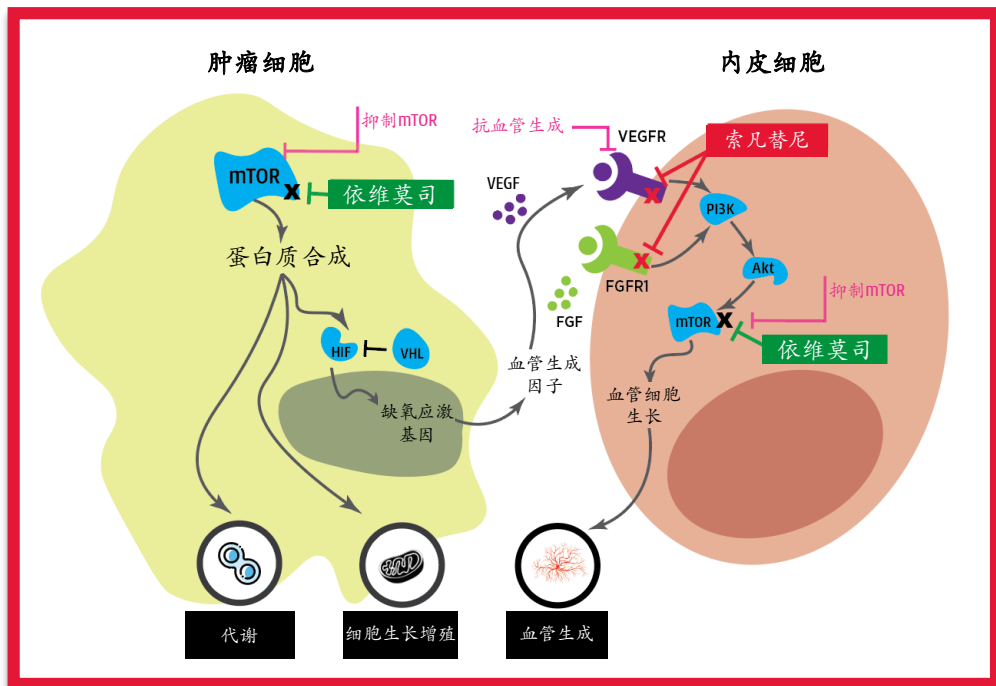
可能是由于中国确诊较晚以及无法获取依维莫司导致。

	非胰腺神经内分泌瘤		胰腺神经内分泌瘤		
	SANET-ep <sup>[1]</sup> (n=198)	RADIANT-4 <sup>[2]</sup> (n=302)	SANET-p <sup>[3]</sup> (n=172)	RADIANT-3 <sup>[4]</sup> (n=410)	A6181111 <sup>[5]</sup> (n=171)
病理学分级					
1级	16%	65%	12%	83%	不适用
2级	84%	35%	88%	17%	不适用
ECOG体能状态 0:1					
PS 0 (治疗组: 对照组)	60% (56%: 67%)	74% (73%: 75%)	67% (65%: 73%)	66% (67%: 66%)	55% (62%: 48%)
PS 1 (治疗组: 对照组)	40% (44%: 33%)	26% (27%: 26%)	33% (35%: 27%)	31% (30:32%)	44% (38%: 51%)
既往全身治疗					
任何既往治疗	67%	61%	66%		69%
化疗	40%	25%	26%	50%	66%
靶向治疗	10%	无	9%	无	无
生长抑素类似物	32%	55%	44%	50%	36%
器官受累数量					
≤2	34%	不适用	49%	64%	64%
≥3或未知	66%	不适用	51%	36%	36%

# 独特的作用机制

**依维莫司**通过抑制**mTOR**并阻断由于某些基因丢失所造成的影响，从而减缓细胞生长、增殖和血管生成。

**索凡替尼**通过抑制**VEGFR1/2/3**和**FGFR1**从而阻断血管细胞生长和血管生成；与此同时，**CSF-1R**限制肿瘤相关巨噬细胞（TAM）的产生，避免TAM保护癌细胞不受T细胞的攻击。



# 索凡替尼 - 中国神经内分泌瘤

两项成功的III期研究提前一年揭盲

## 流行病学 - 中国神经内分泌瘤和胆管癌患者群体

有史以来首个针对所有神经内分泌瘤患者的靶向疗法，无论患者的肿瘤起源部位如何

胆管癌的注册意向研究正在进行中

		每年新增病例	预计患者人数	中位无进展生存期	国家医保药品目录参考定价
中国神经内分泌瘤	100%	67,600	~300,000 (按中国比例推算 <sup>[1]</sup> )		<b>索坦®</b> (约\$ 2,007美金/月 <sup>[2]</sup> ) <b>飞尼妥®</b> (约\$ 1,320美金/月 <sup>[2]</sup> )
非胰腺神经内分泌瘤	~80%	~54,100	~240,000 (按中国比例推算 <sup>[1]</sup> )	9.2 个月 (SANET-ep III期研究)	
胰腺神经内分泌瘤	~20%	~13,600	~60,000 (按中国比例推算 <sup>[1]</sup> )	10.9 个月 (SANET-p III期研究)	
胆管癌	100%	64,000		待定	

神经内分泌瘤在中国有着巨大未满足的医疗需求 - 治疗时间长

[1] Source: Frost & Sullivan. Current estimated Prevalence to Incidence ratio in China at 4.4, lower than U.S. 7.4 ratio due to lower access to treatment options;

[2] 国家医保药品目录定价参考计算假设汇率为1美元兑换6.74元人民币。



A2c

爱优特<sup>®</sup>（呋喹替尼胶囊）

高选择性抗血管生成抑制剂

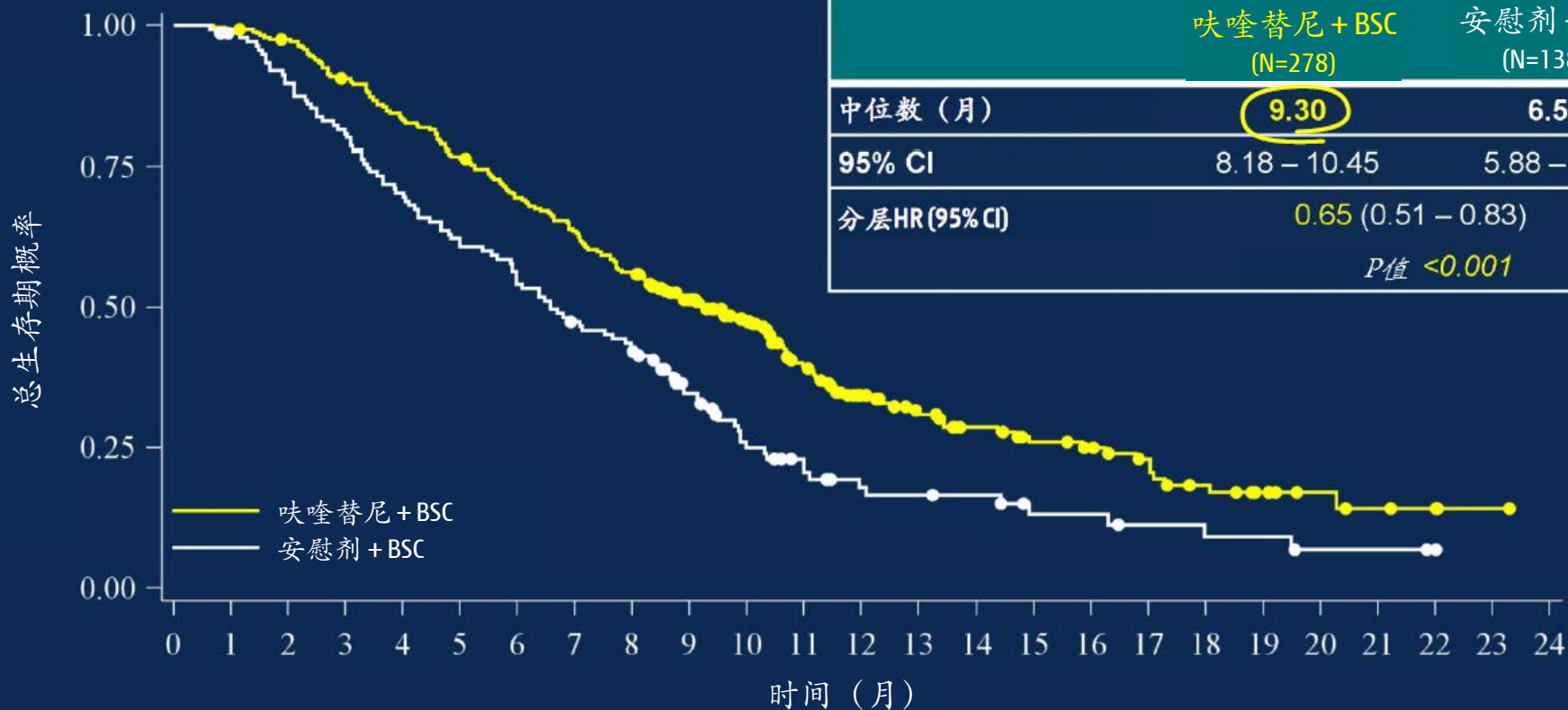


# 呋喹替尼 - 三线或以上结直肠癌 中国已上市，全球III期临床试验已启动



## 总生存期（主要终点）

FRESCO成功达到总生存期这一主要疗效终点



发表于: ASCO 2017年会  
幻灯片为作者财产。再利用需获得允许。

#ASCO17

报告人: 李进, 医学博士

2017年6月5日

10

# 呋喹替尼和索凡替尼均是独特的VEGFR TKI

...有望成为免疫疗法联用的理想组合

TKI	第一代			第二代			新一代	
选择性	多重靶			相对选择性			高度选择性	选择性抗血管生成-免疫调节双重活性抑制剂
抑制剂	舒尼替尼®	索拉非尼®	安罗替尼®	替沃扎尼®	乐伐替尼®	阿西替尼®	呋喹替尼	索凡替尼
状态	已上市	已上市	已上市	已上市	已上市	已上市	已上市	已获批
VEGFR1 (nM)	2	26	27	30	22	3	33	2
VEGFR2 (nM)	9	90	0.2	6.5	4	7	25	24
VEGFR3 (nM)	19	20	0.7	15	5	1	0.5	1
Phos-KDR (nM)	10	30	0.1-1	0.16	0.8	0.2	0.6	2
其他激酶 (IC50 < 100nM)	PDGFR $\alpha$ PDGFR $\beta$ c-Kit Flt3 Ret CSF-1R	Raf-1 b-raf Flt3 P38 c-Kit Ret	PDGFR $\alpha$ PDGFR $\beta$ FGFR1-4 c-Kit	PDGFR $\alpha$ PDGFR $\beta$ EphB2 c-Kit Tie2	PDGFR $\alpha$ PDGFR $\beta$ FGFR1-4 Ret c-Kit	PDGFR $\alpha$ PDGFR $\beta$ c-Kit	无	CSF-1R FGFR1 FLT3 TrkB
专利到期时间				2021年10月19日 (US7253286B2)		2025年4月29日 (US6534524B1)	2029年 (不包括延期)	2030年 (不包括延期)

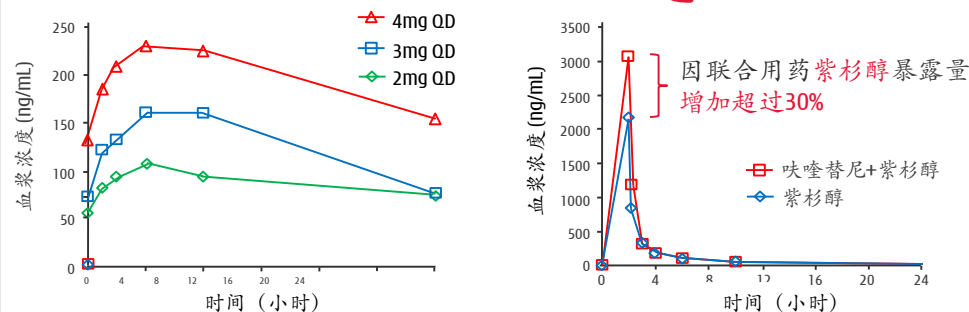
- 呋喹替尼具有独特的选择性 - 不同于其他有脱靶毒性的TKI
- 索凡替尼抑制肿瘤相关巨噬细胞<sup>[1]</sup> - 增强PD-1激活的免疫反应

[1] 资料来源：Source: 1. D.D. Hu-Lowe et al, Clin Cancer Res 2008 14(22) 7272-83; 2. Q.L. Sun et al, Cancer Biol Ther 2014 15(12) 1635-45.

# FRUTIGA- 联合紫杉醇治疗胃癌

III期研究于2017年10月启动 - 2020年6月第二次中期分析

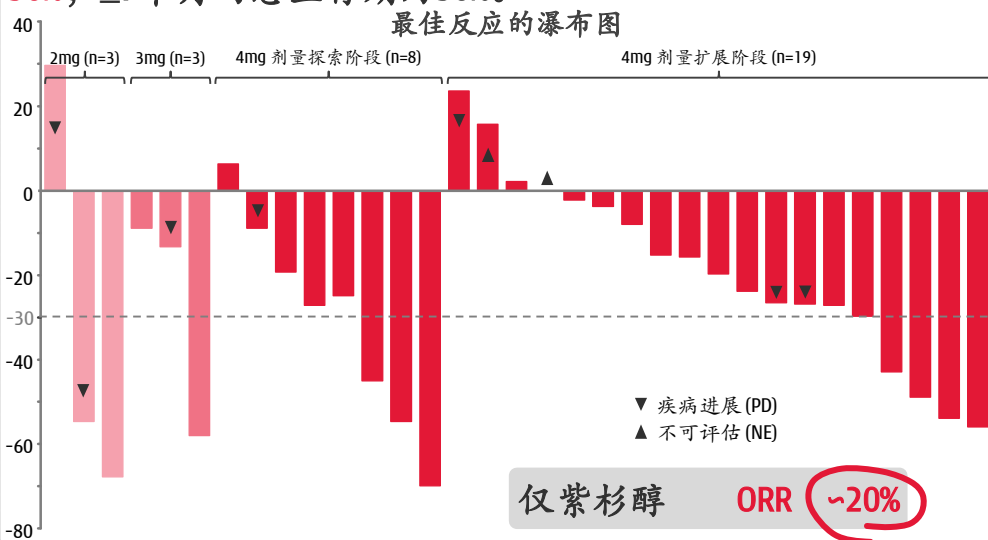
1. 稳定状态下，**呋喹替尼AUC随剂量成比例增加**。呋喹替尼多次给药后**紫杉醇的药物暴露量超过增加30%**（平均AUC<sub>0-8</sub>）。



3. 剂量减少/中断情况明显较少。第一个周期内的实际平均给药剂量为呋喹替尼**3.32mg/日**（83.0%计划剂量）和紫杉醇**78.6mg/m<sup>2</sup>/周**（98.3%计划剂量）。

特征 (单位)	药物扩展阶段(N=19) 呋喹替尼4mg+ 紫杉醇 80mg/m <sup>2</sup>	
	药物中断	药物减量
呋喹替尼的剂量调整N (%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)
紫杉醇的剂量调整N (%)	5 (26.3%)	1 (5.3%)

2. 疗效可评估的患者中客观缓解率(ORR)为**36%**(10/28)，**疾病控制率(DCR)为68%**。呋喹替尼4mg，**≥16周的无进展生存期为50%**，**≥7个月的总生存期为50%**。



4. **不良事件特征与预期一致**。中性粒细胞计数降低-紫杉醇导致的不良事件-其中57.9%的不良事件≥3级。与雷莫芦单抗(VEGF mAb)联合紫杉醇治疗二线胃癌的RAINBOW研究中观察到的60%的不良事件相似。

药物相关的3级或4级不良事件 (NCI-CTCAE v 4.0) term	剂量扩展阶段(N=19) 呋喹替尼4 mg+ 紫杉醇 80mg/m <sup>2</sup>
中性粒细胞减少	11 (57.9%)
白细胞减少	4 (21.0%)
高血压	2 (10.6%)
血小板减少	1 (5.3%)
贫血	1 (5.3%)
手足皮肤反应	1 (5.3%)
口腔黏膜炎	1 (5.3%)
肝功能紊乱	1 (5.3%)
上消化道出血	1 (5.3%)

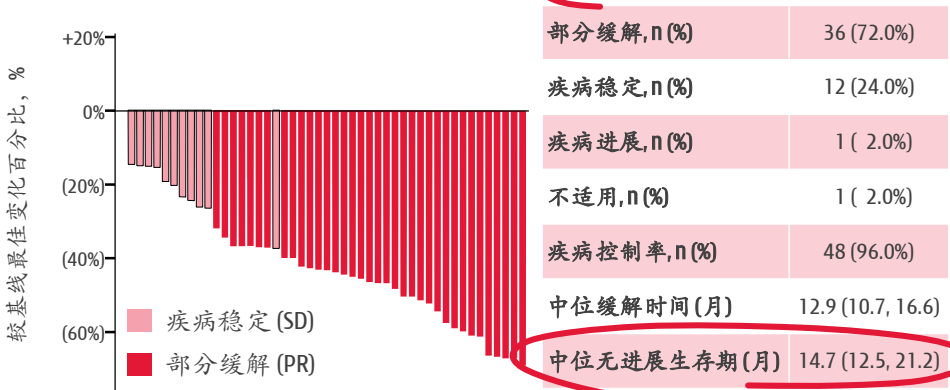
# 呋喹替尼 - 一线非小细胞肺癌联合 IRESSA® gefitinib

## 两种口服小分子TKI可实现对毒性的及时管理

IRESSA®  
gefitinib



### 1. 一线治疗中表现出潜力的疗效 - **ORR为72%** (36/50)。 [1,2,3]

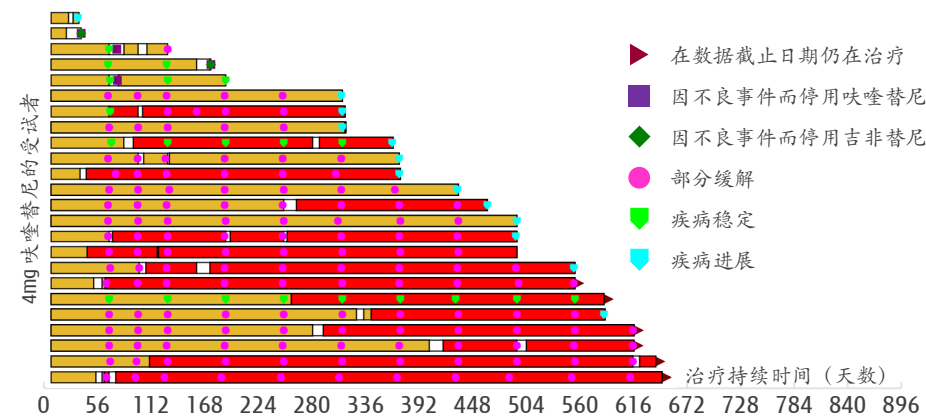
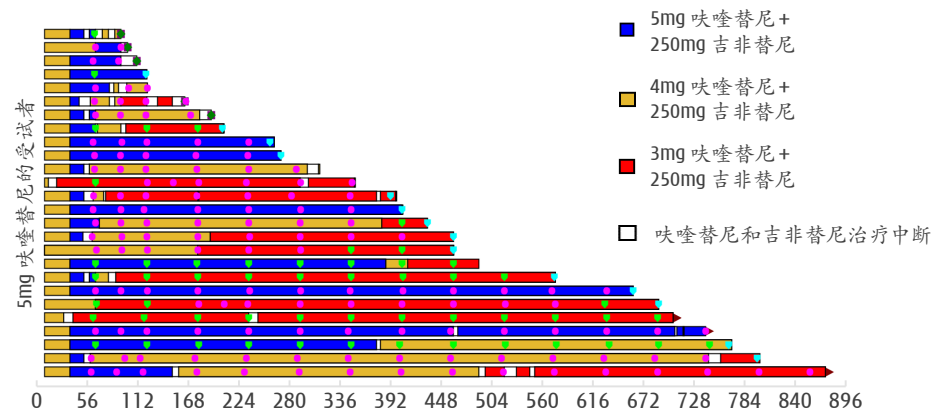


数据截至2019年6月28日

### 2. 初步安全性数据: 呋喹替尼vs.其他VEGFR抑制剂

不良事件 ("AEs")	易瑞沙® 或特罗凯® FLAURA [5] N = 277, n (%)	安维汀® + 特罗凯® [6] N = 75, n (%)	5mg 呋喹替尼 + 易瑞沙® N = 26, n (%) [3]	4mg 呋喹替尼 + 易瑞沙® N = 24, n (%) [3]
所有不良事件, 任何级别	273 (98%)	≥74 (≥99%)	26 (100%)	24 (100%)
所有不良事件, ≥3级	124 (45%)	68 (91%)	17 (65%)	11 (46%)
导致死亡的不良事件	6 (2%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)
导致VEGFR抑制剂中止的不良事件	不适用	31 (41%)	6 (23%)	4 (16%)
<b>≥3级不良事件:</b>				
肝功能	33 (12%)	6 (8%)	13 (50%)	3 (13%)
高血压	不适用	45 (60%)	1 (4%)	1 (4%)
蛋白尿	不适用	6 (8%)	3 (12%)	1 (4%)
皮疹	13 (5%)	19 (25%)	0 (0%)	1 (4%)
食欲减退	22 (8%)	1 (1%)	不适用	不适用

### 3. 高选择性TKI联合vs.单克隆抗体: 日剂量灵活性令耐受性提高。可实现持久的药物暴露, 产生更持久的缓解。 [2,3]



ORR = 客观缓解率; [1] 疗效可评估患者 (有基线和基线后评估的患者) 的最佳肿瘤缓解; [2] 至数据截止日期尚有四个部分缓解未经确认; [3] Lu, S., et al, "Phase II Study of Fruquintinib plus Gefitinib in Stage IIIB/IV NSCLC Patients Harboring EGFR Activating Mutations", #4780 ESMO Asia, Singapore, November 23, 2019; [4] 因3级蛋白尿和3级QTC延长导致的停药; [5] Ramalingam S. et al, "LBA2\_PR Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA", ESMO 2017 Congress, Madrid, Spain, September 9, 2017; [6] Seto, T., et al, "erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567); an open-label, randomised, multicenter, phase 2 study", The Lancet 2014, 15 (11) 1236-1244.

# FALUCA - 三线非小细胞肺癌单药疗法

于2019年世界肺癌大会上发表

## FALUCA III期临床试验

(2015年12月 - 2018年2月)

- **达到所有次要终点:** 中位无进展生存期 (mPFS); 客观缓解率 (ORR); 疾病控制率 (DCR); 缓解持续期 (DoR)<sup>[1]</sup>;
- 中位总生存期 (mOS) 主要终点未达到, 但:
  - 疾病进展后的后续抗肿瘤治疗降低了总生存期差异。
  - 安慰剂组患者中更高比例接受了后续治疗。

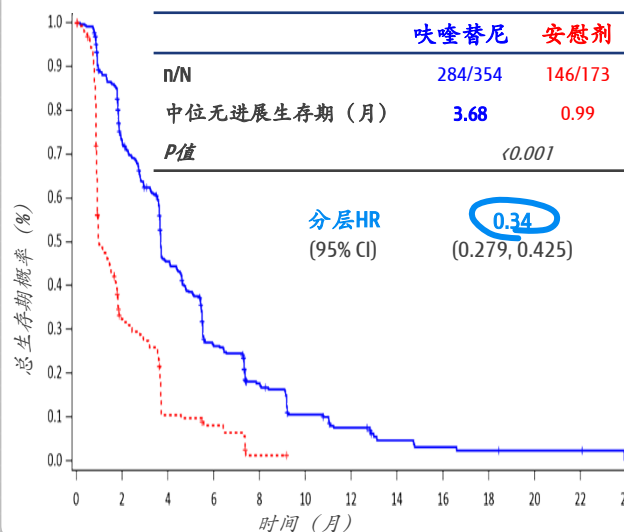
## 后续抗肿瘤治疗的显著差异

- 化疗: 呋喹替尼 **29.7%** vs. 安慰剂 **53.8%**
- 靶向治疗 (VEGF抑制剂 和/或 EGFR抑制剂) 呋喹替尼 **20.9%** vs. 安慰剂 **31.2%**
- 泰瑞沙®和安罗替尼刚刚于2017年获批

## 疗效终点 (ITT)<sup>[2]</sup>

	呋喹替尼 (N=354)	安慰剂 (N=173)	P值
中位总生存期 (月)	<b>8.94</b>	10.38	0.841
中位无进展生存期 (月)	<b>3.68</b>	0.99	<0.001
客观缓解率	<b>13.8%</b> (49)	0.6% (1)	<0.001
疾病控制率	<b>66.7%</b> (236)	24.9% (43)	<0.001

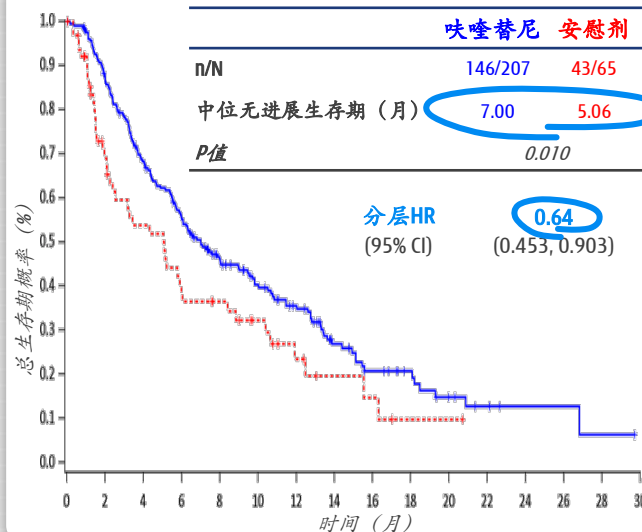
## ITT人群中的无进展生存期



安全性高; 多数≥3级的不良事件与靶点相关及临床可控。

患者 (%)	呋喹替尼 (N=354)	安慰剂 (N=173)
≥3级不良事件	216 (61.2%)	47 (27.6%)
导致停药	37 (10.5%)	9 (5.3%)
导致中断	61 (17.3%)	7 (4.1%)
导致剂量减少	85 (24.1%)	2 (1.2%)
高血压	74 (21.0%)	5 (2.9%)
手足综合症	39 (11.0%)	0

## 未接受后续抗肿瘤治疗的患者总生存期



ITT = 治疗意向; [1] HR = 风险比; 95% CI = 95% 置信区间; [2] Lu, et al. "A Randomized Phase III trial of Fruquintinib versus Placebo in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (FALUCA)." WCLC 2019 Abstract #MA14.05; [3] Lu, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase II Study of Fruquintinib After Two Prior Chemotherapy Regimens in Chinese Patients With Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 36, no. 12 (April 20 2018) 1207-1217. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7145; [4] Li, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESKO Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Jun 26;319(24):2486-2496. doi: 10.1001/jama.2018.7855. \*因果关系分析



A2d

## HMPL-523 (Syk)

有潜力成为同类首创(*First-in-Class*)的Syk抑制剂

# HMPL-523 (Syk) - 恶性血液肿瘤

澳大利亚、中国、美国和欧洲 - I/II期临床试验进行中

- 在澳大利亚和中国 **完成了 I 期剂量递增研究** (总计 n>60) ;
- RP2D<sup>[1]</sup> 已确定, **大型 II 期剂量扩展试验, 总计 n>192**, 正在澳大利亚和中国约 30 家研究中心进行;
- **美国**和**欧洲** I/II 期临床试验正在 13 家研究中心 **招募中**;
- I/II 期数据将为 **中国注册研究决策提供依据**。

## 澳大利亚和中国 I/II 期临床试验

### 阶段 I: 剂量递增

- 澳大利亚: 复发/难治性恶性血液肿瘤
- 中国: 复发/难治性成熟 B 细胞淋巴瘤

"3+3"  
剂量组

N = 40

N = 27-42

完成 ✓

HMPL-523 研究

每日 1 次 100-1,000mg 及  
每日 2 次 200-400mg

直到疾病进展、死亡、不耐受等

### 阶段 II: 剂量扩展

复发或难治性, 可测疾病 - 多臂:

- 慢性淋巴细胞白血病 (CLL)
- 小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)
- 套细胞淋巴瘤 (MCL)
- 滤泡性淋巴瘤 (FL)
- 边缘区淋巴瘤 (MZL)
- 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (中国) 及 华氏巨球蛋白血症 (WM) / 淋巴浆细胞性淋巴瘤 (LPL)

澳大利亚  
N = 25

中国  
N = 190

... 患者招募中

每日 1 次  
600mg

直到疾病进展、死亡、不耐受等



A2e

# HMPL-453 (FGFR)

以建立概念验证为目标

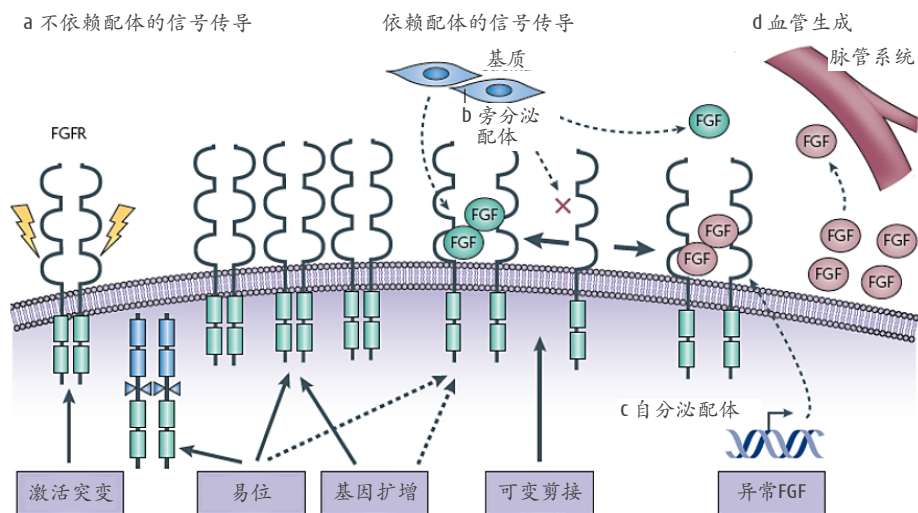


# HMPL-453 - 中国II期临床试验已启动

旨在成为同类最佳 (Best-in-Class) 的FGFR1/2/3抑制剂

## 1. FGFR 基因改变是致癌因素

- FGF/FGFR信号一般涉及胚胎发育、组织修复、血管生成、神经内分泌和代谢平衡。
- FGFR通路里多样的致癌基因变化：基因扩增、突变、易位、融合、剪接等。



## 2. FGFR - 多样化且复杂的基因变化，突变概率虽低，但涉及瘤种较多

	基因扩增	基因易位	基因突变
FGFR1	鳞状细胞肺癌 (7~15%) 头颈鳞状细胞癌 (10~17%) 食道鳞状细胞癌 (9%) 乳腺癌 (10~15%)	鳞状细胞肺癌 (不适用) 胶质母细胞瘤 (不适用) 骨髓增殖性症状 (不适用) 乳腺癌 (不适用)	胃癌 (4%) 毛状星细胞瘤 (5~8%)
FGFR2	胃癌 (5~10%) 乳腺癌 (4%)	肝内胆道癌 (胆道癌) (14%) 乳腺癌 (不适用)	子宫内膜癌 (12~14%) 鳞状细胞肺癌 (5%)
FGFR3	膀胱癌 (不适用) 涎腺腺样囊性癌 (不适用)	膀胱癌 (3~6%) 鳞状细胞肺癌 (3%) 胶质母细胞瘤 (3%) 骨髓瘤 (15~20%)	膀胱癌 (60~80% 非肌层浸润性膀胱癌; 15~20% 肌层浸润性膀胱癌) 子宫颈癌 (5%)

CHI-

MED



A3

公司其他信息

# 和黄医药集团架构

- 主要下属公司及办公室



**CHI-MED** 和黄中国医药科技集团 (简称“和黄医药”)  
(纳斯达克/伦敦证交所: HCM)

和黄医药并表子公司

非并表合资公司

## 和记黄埔医药



发现、开发及生产创新型癌症及免疫性疾病靶向治疗  
(和黄医药持股: 99.8%)

上海

发现和开发

新泽西州

临床开发和注册

苏州

GMP认证工厂

北京

澳大利亚

欧洲

其他

## 商业化业务

和记黄埔医药  
创新药物商业化



国控和黄医药  
处方药商业化  
合资伙伴: 国药控股集团  
(和黄医药持股: 51%)

处方药

上海和黄药业  
处方药生产及商业化  
合资伙伴: 上海医药集团  
(和黄医药持股: 50%)

消费保健品

白云山和黄<sup>[1]</sup>  
非处方药  
合资伙伴: 广州白云山医药集团  
(和黄医药持股: 40%)

其他消费保健品<sup>[2]</sup>

[1] 广州白云山和记黄埔中药有限公司 (和黄医药通过持股80%的子公司持有白云山和黄50.0%的股份), 为和黄医药与广州白云山医药集团有限公司成立的合资企业, 后者持有另外50.0%的股份; [2] 主要包括和黄汉优有机有限公司, 为The Hain Celestial与和黄健保有限公司合作成立的合资企业。

# 中国商业平台具有可观价值

- 和黄医药的商业平台与行业其他公司相比继续保持良好的表现。
- 按中国医药企业的**市盈率中位数**估算，市值约为**17亿美元**。<sup>[1]</sup>
- 按我们在合资企业中的份额计算，和黄医药所持有的市值份额约为**8亿美元**。

	股票代码	净销售额			净溢利				估值 <sup>[3]</sup>	
		2018年 1至12月	2019年 1至12月	18-19年 增长率	2018年 1至12月	2019年 1至12月	18-19年 增长率	2019年 增长率	市值	市盈率
和黄医药商业平台 - 子公司 / 合资企业 <sup>[2]</sup>		664.4	665.6	0%	83.6	84.9	2%	13%	不适用	不适用
丽珠医药集团	000513	1,265.8	1,340.7	6%	168.8	208.8	24%	16%	5,548	30
华润双鹤药业	600062	1,175.0	1,340.1	14%	141.4	152.4	8%	11%	1,905	13
昆明制药集团	600422	1,014.6	1,160.0	14%	48.8	66.8	37%	6%	1,075	17
浙江医药	600216	979.8	1,006.3	3%	46.7	41.7	-11%	4%	2,496	49
天津中新药业集团	600329	908.4	999.1	10%	81.1	90.8	12%	9%	1,539	18
漳州片仔癀药业	600436	680.9	817.5	20%	161.2	198.1	23%	24%	12,500	61
山东新华制药	000756	744.0	800.9	8%	39.2	46.2	18%	6%	933	21
江苏康缘药业	600557	546.3	652.3	19%	62.5	73.8	18%	11%	1,165	17
株洲千金药业	600479	475.5	503.6	6%	43.2	50.3	16%	10%	529	13
九芝堂	000989	446.1	454.8	2%	46.2	26.7	-42%	6%	1,124	37
同业 - 中位数 (10家公司, 不包括和黄医药)		826.2	908.3	9%	55.7	70.3	17%	10%	1,352	20

行业其他公司：选取的10家公司（不包括和黄医药）全部为上市且盈利的中国大陆OTC/RX医药制造企业，专注于相似类型的产品类别，且2019年净销售额约在4.5至13.5亿美元之间。

(百万美元)

资料来源：公司资料, 德意志银行, FactSet

[1] 同业/中国医药企业约为2019年实际税后净溢利的20倍；[2] 和黄医药旗下6家商业平台公司（白云山和黄、上海和黄药业、国控和黄、和黄汉优、和黄健宝及和记消费品）在中国国内的业绩总和；

[3] 截至2020年5月8日的市值和市盈率：过去12个月市盈率（按市值加权）平均。

# 非美国公认会计原则财务指标和调节表 (1/3)

美国公认会计原则销售额变动率相对于固定汇率变动率的调节:

百万美元 (除%外)	六个月, 截至:		变动金额			变动率%		
	2019年 6月30日	2020年 6月30日	实际	固定汇率	汇率影响	实际%	固定汇率%	汇率影响%
<b>合并报表销售额</b>	<b>102.2</b>	<b>106.8</b>	<b>4.6</b>	<b>8.9</b>	<b>(4.3)</b>	<b>4%</b>	<b>9%</b>	<b>-5%</b>
合并报表销售额 - 商业平台	94.9	99.0	4.1	8.3	(4.2)	4%	9%	-5%
— 处方药子公司	77.3	83.0	5.7	9.7	(4.0)	7%	13%	-6%
— 消费健康品子公司	17.6	16.0	(1.6)	(1.4)	(0.2)	-9%	-8%	-1%
<b>非并表合资公司销售额</b>	<b>276.9</b>	<b>274.8</b>	<b>(2.1)</b>	<b>10.7</b>	<b>(12.8)</b>	<b>-1%</b>	<b>4%</b>	<b>-5%</b>
— 上海和黄药业	158.9	150.7	(8.2)	(1.1)	(7.1)	-5%	-1%	-4%
— 广州白云山和记黄埔	118.0	124.1	6.1	11.8	(5.7)	5%	10%	-5%
<b>总销售额 - 商业平台 (非美国公认会计原则)</b>	<b>371.8</b>	<b>373.8</b>	<b>2.0</b>	<b>19.0</b>	<b>(17.0)</b>	<b>1%</b>	<b>5%</b>	<b>-4%</b>

美国公认会计原则归属于和黄医药的税后净亏损 / (溢利) 变动率相对于固定汇率变动率的调节:

百万美元 (除%外)	六个月, 截至:		变动金额			变动率%		
	2019年 6月30日	2020年 6月30日	实际	固定汇率	汇率影响	实际%	固定汇率%	汇率影响%
<b>归属于和黄医药的税后净 (亏损) / 溢利:</b>								
<b>集团合并</b>	<b>(45.4)</b>	<b>(49.7)</b>	<b>(4.3)</b>	<b>(5.5)</b>	<b>1.2</b>	<b>-10%</b>	<b>-12%</b>	<b>2%</b>
<b>研发创新平台</b>	<b>(67.1)</b>	<b>(73.6)</b>	<b>(6.5)</b>	<b>(9.3)</b>	<b>2.8</b>	<b>-10%</b>	<b>-14%</b>	<b>4%</b>
<b>商业平台</b>	<b>31.0</b>	<b>35.5</b>	<b>4.5</b>	<b>6.1</b>	<b>(1.6)</b>	<b>14%</b>	<b>19%</b>	<b>-5%</b>
— 处方药	25.1	28.9	3.8	5.1	(1.3)	15%	20%	-5%
— 消费健康品	5.9	6.6	0.7	1.0	(0.3)	11%	16%	-5%

## 非美国公认会计原则财务指标和调节表 (2/3)

调整后（非美国公认会计原则）研发创新平台板块运营亏损：	
	2020年 上半年
该业务板块运营亏损 - 研发创新平台	(73.4)
减：该业务板块来自外部客户的收入 - 研发创新平台	(7.8)
<b>调整后研发创新平台板块运营亏损</b>	<b>(81.2)</b>

剔除融资活动的调整后（非美国公认会计原则）集团净现金流：	
	2020年 上半年
期末现金及现金等价物和短期投资	281.0
剔除：期初现金及现金等价物和短期投资	(217.2)
剔除：期内融资活动中使用的净现金	(96.3)
<b>扣除融资活动的调整后集团净现金流</b>	<b>(32.5)</b>

# 非美国公认会计原则财务指标和调节表 (3/3)

## 非美国公认会计原则销售收入和非美国公认会计原则税后净（亏损）/溢利的调节<sup>[1]</sup>

- 处方药：包括并表附属公司（国控和黄及和记黄埔医药）和非并表合资企业（上海和黄药业有限公司）；
- 消费健康品：包括并表附属公司（和黄健宝保健品有限公司、和黄汉优有机以及和记消费品有限公司）和非并表合资企业（广州白云山和记黄埔中药有限公司）。

(百万美元)	国际财务报告准则											美国公认会计准则						19-20 上半年 增长率		
	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19 上半年		20 上半年	
<b>销售收入（非美国公认会计原则）</b>	<b>21.9</b>	<b>27.9</b>	<b>65.1</b>	<b>101.4</b>	<b>119.0</b>	<b>155.8</b>	<b>197.0</b>	<b>236.4</b>	<b>278.6</b>	<b>360.7</b>	<b>402.3</b>	<b>465.4</b>	<b>518.9</b>	<b>627.4</b>	<b>677.2</b>	<b>668.0</b>	<b>676.4</b> [5]	<b>371.8</b> [5]	<b>373.8</b>	<b>1%</b>
<b>处方药</b>	<b>17.2</b>	<b>21.8</b>	<b>23.3</b>	<b>23.2</b>	<b>28.1</b>	<b>39.5</b>	<b>54.4</b>	<b>71.2</b>	<b>92.4</b>	<b>116.5</b>	<b>138.2</b>	<b>204.9</b>	<b>286.6</b>	<b>372.3</b>	<b>411.0</b>	<b>412.1</b>	<b>426.6</b>	<b>236.2</b>	<b>233.7</b>	<b>-1%</b>
- 并表附属公司	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50.2	105.5	149.9	166.4	136.4	154.5	77.3	83.0	7%
- 非并表合资公司	17.2	21.8	23.3	23.2	28.1	39.5	54.4	71.2	92.4	116.5	138.2	154.7	181.1	222.4	244.6	275.7	272.1	158.9	150.7	-5%
<b>消费健康品</b>	<b>4.7</b>	<b>6.1</b>	<b>41.8</b>	<b>78.2</b>	<b>90.9</b>	<b>116.3</b>	<b>142.6</b>	<b>165.2</b>	<b>186.2</b>	<b>244.2</b>	<b>264.1</b>	<b>260.5</b>	<b>232.3</b>	<b>255.1</b>	<b>266.2</b>	<b>255.9</b>	<b>249.8</b>	<b>135.6</b>	<b>140.1</b>	<b>3%</b>
- 并表附属公司	4.7	6.1	9.3	8.9	3.7	5.5	7.0	14.1	14.9	15.5	16.5	16.8	20.7	31.0	38.8	40.1	34.4	17.6	16.0	-9%
- 非并表合资公司	-	-	32.5	69.3	87.2	110.8	135.6	151.1	171.3	228.7	247.6	243.7	211.6	224.1	227.4	215.8	215.4	118.0	124.1	5%
<b>总销售首日增长率</b>	<b>n/a</b>	<b>27%</b>	<b>133%</b>	<b>56%</b>	<b>17%</b>	<b>31%</b>	<b>26%</b>	<b>20%</b>	<b>18%</b>	<b>29%</b>	<b>n/a</b>	<b>16%</b>	<b>11%</b>	<b>21%</b>	<b>8%</b>	<b>-1%</b>	<b>1%</b>			<b>1%</b>
- 2017年9月出售的冠宝	-	-	-	-	-	-	-	-	(11.4)	(50.5)	(51.6)	(49.7)	(40.7)	(45.0)	(38.6)	-	-	-	-	n/a
<b>调整后的消费健康品</b>	<b>4.7</b>	<b>6.1</b>	<b>41.8</b>	<b>78.2</b>	<b>90.9</b>	<b>116.3</b>	<b>142.6</b>	<b>165.2</b>	<b>174.8</b>	<b>193.7</b>	<b>212.5</b>	<b>210.8</b>	<b>191.6</b>	<b>210.1</b>	<b>227.6</b>	<b>255.9</b>	<b>249.8</b>	<b>135.6</b>	<b>140.1</b>	<b>3%</b>
- 调整后的非并表合资公司	0.0	-	32.5	69.3	87.2	110.8	135.6	151.1	159.9	178.2	196.0	194.0	170.9	179.1	188.8	215.8	215.4	118.0	124.1	5%
<b>调整后的销售收入（非美国公认会计原则）</b>	<b>21.9</b>	<b>27.9</b>	<b>65.1</b>	<b>101.4</b>	<b>119.0</b>	<b>155.8</b>	<b>197.0</b>	<b>236.4</b>	<b>267.2</b>	<b>310.2</b>	<b>350.7</b>	<b>415.7</b>	<b>478.2</b>	<b>582.4</b>	<b>638.6</b>	<b>668.0</b>	<b>676.4</b> [5]	<b>371.8</b> [5]	<b>373.8</b>	<b>1%</b>
<b>调整后的销售收入增长率</b>	<b>n/a</b>	<b>27%</b>	<b>133%</b>	<b>56%</b>	<b>17%</b>	<b>31%</b>	<b>26%</b>	<b>20%</b>	<b>13%</b>	<b>16%</b>	<b>13%</b>	<b>19%</b>	<b>15%</b>	<b>22%</b>	<b>10%</b>	<b>5%</b>	<b>1%</b>			<b>1%</b>
<b>税后净（亏损）/溢利（非美国公认会计原则）</b>	<b>(10.7)</b>	<b>(3.6)</b>	<b>2.2</b>	<b>6.7</b>	<b>11.2</b>	<b>14.7</b>	<b>21.5</b>	<b>27.9</b>	<b>30.1</b>	<b>33.1</b>	<b>39.7</b>	<b>48.8</b>	<b>54.1</b>	<b>63.3</b> [3]	<b>77.3</b> [4]	<b>85.6</b>	<b>90.8</b> [5]	<b>60.4</b> [5]	<b>67.5</b>	<b>12%</b>
<b>处方药</b>	<b>(0.4)</b>	<b>1.3</b>	<b>1.9</b>	<b>1.3</b>	<b>1.9</b>	<b>2.8</b>	<b>6.0</b>	<b>11.9</b>	<b>14.2</b>	<b>17.7</b>	<b>22.4</b>	<b>26.5</b>	<b>31.9</b>	<b>41.4</b>	<b>53.0</b>	<b>65.9</b>	<b>69.3</b>	<b>47.0</b>	<b>52.8</b>	<b>12%</b>
- 并表附属公司	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.6	1.6	2.4	6.1	8.0	4.9	4.8	-3%
- 非并表合资公司	(0.4)	1.3	1.9	1.3	1.9	2.8	6.0	11.9	14.2	17.7	22.4	26.4	31.3	39.8	50.6	59.8	61.3	42.1	48.0	14%
<b>消费健康品</b>	<b>(10.3)</b>	<b>(4.9)</b>	<b>0.3</b>	<b>5.4</b>	<b>9.3</b>	<b>11.9</b>	<b>15.5</b>	<b>16.0</b>	<b>15.9</b>	<b>15.4</b>	<b>17.3</b>	<b>22.3</b>	<b>22.2</b>	<b>21.9</b>	<b>24.3</b>	<b>19.7</b>	<b>21.5</b>	<b>13.4</b>	<b>14.7</b>	<b>10%</b>
- 并表附属公司	(10.3)	(4.9)	(2.9)	(2.4)	0.2	-	0.8	1.0	(0.4)	(1.1)	0.1	1.5	0.8	1.5	3.5	2.8	1.7	1.2	2.1	82%
- 非并表合资公司	-	-	3.2	7.8	9.1	11.9	14.7	15.0	16.3	16.5	17.2	20.8	21.4	20.4	20.8	16.9	19.8	12.2	12.6	3%
<b>利润率</b>	<b>-48.9%</b>	<b>-12.9%</b>	<b>3.4%</b>	<b>6.6%</b>	<b>9.4%</b>	<b>9.4%</b>	<b>10.9%</b>	<b>11.8%</b>	<b>10.8%</b>	<b>9.2%</b>	<b>9.9%</b>	<b>10.5%</b>	<b>10.4%</b>	<b>10.1%</b>	<b>11.4%</b>	<b>12.8%</b>	<b>13.4%</b>	<b>16.2%</b>	<b>18.1%</b>	
<b>归属于和黄中国医药科技的税后净（亏损）/溢利</b>	<b>(5.7)</b>	<b>(3.7)</b>	<b>(0.5)</b>	<b>1.2</b>	<b>4.5</b> [2]	<b>5.9</b> [2]	<b>9.3</b> [2]	<b>12.6</b> [2]	<b>13.6</b> [2]	<b>14.6</b> [2]	<b>18.2</b> [2]	<b>22.8</b> [2]	<b>25.2</b> [2]	<b>29.9</b> [3]	<b>37.5</b> [4]	<b>43.4</b>	<b>47.4</b> [5]	<b>31.0</b> [5]	<b>35.5</b>	<b>14%</b>
处方药	(0.2)	0.6	1.0	0.7	0.9	1.4	3.0	5.9	7.1	8.8	11.2	13.2	15.9	20.7	26.5	34.1	37.5	25.1	28.9	15%
消费健康品	(5.5)	(4.3)	(1.5)	0.5	3.6	4.5	6.3	6.7	6.5	5.8	7.0	9.6	9.3	9.2	11.0	9.3	9.9	5.9	6.6	11%
归属于和黄中国医药科技的 净（亏损）/溢利增长率	n/a	-35%	-86%	340%	275%	31%	58%	35%	8%	7%	n/a	26%	10%	19%	25%	16%	9%			14%

[1] 2003-2006年包括已终止经营的业务；[2]继续经营的业务；[3]不包括2016年税后净利润中8,080万美元的上海和黄药业有限公司土地赔偿金和4,040万美元归属于和黄中国医药科技的净溢利；[4]不包括2017年税后净利润中500万美元的上海和黄药业有限公司研发相关补贴和250万归属于和黄中国医药科技的净溢利；[5]于2019年的年报中，由研发创新平台研发的创新药销售结果已由创新平台转移到了商业平台-处方药。为了对比的目的，19年上半年的结果根据2019年年报的逻辑相应更改。

# 国家医保药品目录定价

7月17日更新 - 15种抗肿瘤新药<sup>[1]</sup>被添加到国家医保药品目录中

品牌 (通用名)	公司	单位价格 (美元) <sup>[3]</sup>				平均每月大致费用 (美元) <sup>[3]</sup>				适应症范围
		剂量	平均报价	报销额	Δ%	剂量	平均报价	报销额		
赫赛汀® (利妥昔单抗)	罗氏	440mg:20ml	\$3,298.81	\$1,125.93	-66%	乳腺癌: 第1周 4mg/kg, 2mg/kg, 每周1次 <sup>[2]</sup>	\$4,500	\$1,540	乳腺癌: Her2+; Her2+ 转移; Her2+ 晚期胃转移	
安维汀® (贝伐珠单抗)	罗氏	100mg:4ml	\$772.74	\$296.00	-62%	10mg/kg, 每2周1次	\$11,590	\$4,440	晚期转移性结直肠癌或晚期非鳞状非小细胞肺癌	
TheraCIM® <sup>[4]</sup> (尼妥珠单抗)	百泰生物药业	50mg:10ml	\$435.26	\$251.85	-42%	100mg, 每周1次	\$3,730	\$2,160	联合电疗治疗EGFR+ III/IV期鼻咽癌	
利妥昔单抗	罗氏	500mg:50ml <sup>[2]</sup>	\$2,544.74	\$1,228.15	-52%	375 mg/m <sup>2</sup> , 每周1次	\$13,090	\$6,320	恢复性或耐药性滤泡中央型淋巴瘤; CD20+ III-IV期滤泡型NHL, CD20+ DLBCL	
特罗凯® (厄洛替尼)	罗氏	150mg <sup>[2]</sup>	\$68.15	\$28.89	-58%	150mg, 每日1次	\$2,040	\$870	晚期非小细胞肺癌, 伴有限的EGFR基因突变	
多吉美® (索拉非尼)	拜耳	0.2g	\$60.44	\$30.07	-50%	400mg, 每日2次	\$7,250	\$3,610	不可切除型肾细胞癌、不可切除型肝细胞癌、经过放射性碘治疗的转移性、分化型甲状腺癌	
泰立沙® (拉帕替尼)	葛兰素史克	250mg	\$17.63	\$10.37	-41%	1,500mg, 每日1次	\$3,170	\$1,870	蒽环类药物、紫杉醇和利妥昔单抗治疗后的伴Her2 O/E晚期/转移性乳腺癌	
艾坦® (阿帕替尼)	恒瑞医药	425mg <sup>[2]</sup>	\$47.85	\$30.22	-37%	850mg, 每日1次	\$2,870	\$1,810	三线胃癌或食管交界处腺癌	
万珂® (硼替佐米)	强生	3.5mg <sup>[2]</sup>	\$1,873.78	\$906.07	-52%	1.3mg/m <sup>2</sup> , 每3周4次	\$6,360	\$3,080	骨髓瘤; 复发或难治性套细胞淋巴瘤	
恩度® (重组人血管内皮抑制素)	先声药业	15mg	\$132.15	\$93.33	-29%	7.5mg/m <sup>2</sup> 静脉注射, 每日1次, 给药2周/停药1周	\$2,110	\$1,490	晚期非小细胞肺癌	
爱谱沙® (西达本胺)	深圳微芯	5mg	\$81.48	\$57.04	-30%	30mg, 每日1次, 每周2次	\$4,190	\$2,930	二线或以上复发或难治性外周T细胞淋巴瘤 (PTCL)	
泽珂® (阿比特龙)	强生	250mg	\$45.63	\$21.48	-53%	1,000mg, 每日1次	\$5,480	\$2,580	转移性或卵巢切除后前列腺癌	
芙仕得® (氟维司群)	阿斯利康	250mg:5ml	\$806.81	\$355.56	-56%	500mg / 月	\$1,610	\$710	芳香酶抑制剂治疗失败的晚期ER/PR+ 乳腺癌	
飞尼妥® (依维莫司)	诺华	5mg <sup>[2]</sup>	\$36.44	\$21.93	-40%	10mg, 每日1次	\$2,190	\$1,320	既往接受过舒尼替尼或索拉非尼治疗的晚期肾细胞癌, 晚期/转移性胰腺神经内分泌瘤、结节性硬化伴肾血管平滑肌脂肪瘤	
瑞复美 (来那度胺)	赛尔基因	25mg <sup>[2]</sup>	\$413.93	\$163.26	-61%	25mg, 每日1次, 给药3周/停药一周	\$9,310	\$3,670	二线或以上复发性骨髓瘤	

资料来源: Ministry of Human Resources and Social Security (MOHRSS); Yaozhi; BofA Merrill Lynch Global Research.

[1] 不包括3种植物性肿瘤药物; [2] 使用参考库存量单位或参考推荐剂量计算每月定价; [3] 计算时假设的汇率为1美元兑换6.75元人民币; [4] 在中国销售时的药品名为泰欣生®。



# 国家医保药品目录定价

## 10月18日更新 - 17种抗肿瘤新药被添加到国家医保药品目录中

品牌 (通用名)	公司	单位价格 (美元) [1]				平均每月大致费用 (美元) [2]				适应症范围
		剂量	平均报价	报销额	Δ%	剂量 [1]	平均报价	报销额		
福可维® (安罗替尼)	中国生物制药	12mg	\$127	\$70	-45%	12mg, 每日1次, (给药2周/停药1周)	\$1,783	\$981	三线非小细胞肺癌	
Oncaspar® (培门冬酶)	恒瑞医药	5ml:3750 IU	\$560	\$429	-23%	≤2ml, 每14日1次	\$1,231	\$943	一线急性淋巴细胞白血病	
Vidaza® (阿扎胞苷)	新基生物制药	100mg	\$378	\$152	-60%	第1个疗程: 75mg每日1次, 连续7日; 4周为1个疗程。2个疗程后, 剂量增至100mg, 最低4-6个疗程	\$14,022	\$5,636	难治性贫血或环形铁粒幼细胞性贫血、难治性贫血伴原始细胞增多 (RAEB / RAEB-T) 和慢性粒单核细胞白血病	
英立达® (阿昔替尼)	辉瑞	5mg	\$99	\$30	-70%	5mg, 每日2次	\$5,957	\$1,787	二线晚期肾细胞癌	
泰瑞沙® (奥希替尼)	阿斯利康	80mg	\$253	\$73	-71%	80mg, 每日1次	\$7,597	\$2,201	EGFR TKI难治型T790M+非小细胞肺癌	
恩莱瑞® (伊沙佐米)	武田制药	4mg	\$3,234	\$710	-78%	第1、8、15日各4mg (28日1个疗程)	\$12,934	\$2,839	二线多发性骨髓瘤	
Xalkori® (克唑替尼)	辉瑞	250mg	\$123	\$37	-70%	250mg, 每日2次	\$7,407	\$2,245	局部晚期或转移性渐变淋巴瘤激酶阳性或 ROS1+非小细胞肺癌	
Gilotrif® (阿法替尼)	勃林格	40mg	\$116	\$29	-75%	40mg, 每日1次	\$3,483	\$863	EGFR非小细胞肺癌	
达希纳® (尼洛替尼)	诺华	200mg	\$39	\$14	-65%	400mg, 每日2次	\$4,645	\$1,635	慢性粒细胞白血病	
Votrient® (帕唑替尼)	诺华	200mg	\$66	\$23	-65%	800mg, 每日1次	\$7,891	\$2,348	肾细胞癌	
索坦® (舒尼替尼)	辉瑞	12.5mg	\$49	\$22	-55%	胃肠道间质瘤及肾细胞癌: 50mg, 每日1次 胰腺神经内分泌瘤: 37.5mg, 每日1次	\$5,544 \$4,455	\$2,498 \$2,007	肾细胞癌、胃肠道间质瘤、胰腺神经内分泌瘤	
拜万戈® (瑞戈非尼)	拜耳	40mg	\$52	\$28	-46%	160mg, 每日1次, (给药3周/停药1周)	\$4,368	\$2,352	转移性结直肠癌、胃肠道间质瘤、肝细胞癌	
Zykadia® (色瑞替尼)	诺华	150mg	\$108	\$28	-74%	450mg, 每日1次	\$9,699	\$2,564	非小细胞肺癌	
Zelboraf® (威罗菲尼)	罗氏	240mg	\$30	\$16	-47%	960mg, 每日2次	\$7,252	\$2,369	黑色素瘤	
爱必妥® (西妥昔单抗)	默克	100mg	\$571	\$186	-67%	初始剂量400mg/m <sup>2</sup> , 250mg每周1次	\$10,446	\$3,074	结直肠癌、头颈癌	
善宁® (奥曲肽)	诺华	20mg	\$1,169	\$835	-29%	20mg, 每4周1次	\$1,169	\$835	胃肠胰腺神经内分泌肿瘤	
亿珂® (伊布替尼)	强生	140mg	\$78	\$27	-65%	套细胞淋巴瘤: 560mg, 每日1次 慢性淋巴细胞白血病及小淋巴细胞淋巴瘤: 420mg, 每日1次	\$9,324 \$6,993	\$3,263 \$2,447	套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	

资料来源: Ministry of Human Resources and Social Security (MOHRSS); Yaozhi; China Merchants Securities Research; Citi Global Research.

[1] 使用参考库存量单位或参考推荐剂量计算每月定价; [2] 计算时假设的汇率为1美元兑换6.95元人民币。

\* 价格已根据给药3周疗程, 停药1周而调整

# 国家医保药品目录定价

## 2019年11月更新 - 抗肿瘤类别中有8种新增药品和9种续约药品<sup>[1]</sup>

品牌 (通用名)	公司	单位价格 (美元) <sup>[3]</sup>				平均每月大致费用 (美元) <sup>[3]</sup>			适应症范围
		剂量	平均报价	报销额	Δ%	剂量	平均报价	报销额	
爱优特 <sup>®</sup> (呋喹替尼)	和黄医药	5mg	\$149	\$53.77	-64%	5mg, 每日1次, (给药3周/停药1周)	\$3,350	\$1,210	限转移性结直肠癌患者的三线治疗
达伯舒 <sup>®</sup> (信迪利单抗)	信达生物	10ml	\$1,114	\$404.41	-64%				经典霍奇金淋巴瘤的三线治疗
赛维健 <sup>®</sup> (雷替曲塞)	中国生物制药	2mg	\$234	\$95.16	-59%				氟尿嘧啶类药物不耐受的晚期结直肠癌患者
Alecensa <sup>®</sup> (阿来替尼)	罗氏				未披露				间变性淋巴瘤激酶阳性的非小细胞肺癌
Lynparza <sup>®</sup> (奥拉帕利)	阿斯利康				未披露				复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌
艾瑞妮 <sup>®</sup> (吡咯替尼)	恒瑞医药				未披露				乳腺癌: HER2+; 二线治疗
Perjeta <sup>®</sup> (帕妥珠单抗)	罗氏				未披露				乳腺癌: HER2+; 新辅助治疗
Jakafi <sup>®</sup> (芦可替尼)	英赛德/诺华				未披露				原发性骨髓纤维化; 真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化; 原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化

品牌 (通用名)	公司	单位价格 (美元) <sup>[3]</sup>				平均每月大致费用 (美元) <sup>[3]</sup>			适应症范围
		剂量	'17 NRDL	'19 NRDL	Δ%	剂量	'17 NRDL	'19 NRDL	
艾坦 <sup>®</sup> (阿帕替尼)	恒瑞医药	425mg <sup>[2]</sup>	\$29.03	\$24.56	-15%	850mg, 每日1次	\$1,740	\$1,470	三线胃腺癌或食管交界处腺癌
恩度 <sup>®</sup> (重组人血管内皮抑制素)	先声药业	15mg	\$89.62	\$69.70	-22%	7.5mg/m <sup>2</sup> 静脉注射, 每日1次, (给药2周/停药1周)	\$1,430	\$1,120	晚期非小细胞肺癌
爱谱沙 <sup>®</sup> (西达本胺)	深圳微芯	5mg	\$54.77	\$48.79	-11%	30mg, 每日1次, 每周2次	\$2,820	\$2,510	二线或以上复发或难治性外周T细胞淋巴瘤
赫赛汀 <sup>®</sup> (利妥昔单抗)	罗氏				未披露				乳腺癌: Her2+; Her2+ 转移; Her2+ 晚期胃转移
安维汀 <sup>®</sup> (贝伐珠单抗)	罗氏				未披露				晚期转移性结直肠癌或晚期非鳞状非小细胞肺癌
TheraCIM <sup>®[4]</sup> (尼妥珠单抗)	百泰生物药业				未披露				联合电疗治疗EGFR+ III/IV期鼻咽癌。
特罗凯 <sup>®</sup> (厄洛替尼)	罗氏				未披露				晚期非小细胞肺癌, 伴有有限的EGFR基因突变
多吉美 <sup>®</sup> (索拉非尼)	拜耳				未披露				不可切除型肾细胞癌、不可切除型肝癌、经过放射性碘治疗的转移性、分化型甲状腺癌
飞尼妥 <sup>®</sup> (依维莫司)	诺华				未披露				既往接受过舒尼替尼或索拉非尼治疗后的晚期肾细胞癌, 胰腺神经内分泌瘤、结节性硬化伴肾血管平滑肌脂肪瘤

资料来源: National Healthcare Security Administration (NHS); Goldman Sachs equity research.

[1] 不包括植物性肿瘤药物; [2] 使用参考库存量单位或参考推荐剂量计算每月定价; [3] 计算时假设的汇率为1美元兑换7.03元人民币; [4] 在中国销售时的药品名为泰欣生<sup>®</sup>; NRDL=国家医保药品目录。



HUTCHISON CHINA MEDITECH  
和黄中国医药科技有限公司

谢谢