

临床开发、监管审批及商业化 取得重大进展的一年

公司介绍

2021年4月7日

纳斯达克/伦敦证交所: HCM


和黄医药
HUTCHMED



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，因此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12月31日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.hutch-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)

企业品牌的演变

股票代码保持不变 - 纳斯达克/伦敦证交所: HCM

曾用集团企业品牌:



HUTCHISON CHINA MEDITECH

曾用肿瘤及免疫业务
创新药研发业务品牌:



HUTCHISON CHINA MEDITECH

和黄中国医药科技

Hutchison Medi Pharma

和记黄埔医药

集团及其子公司
今后将使用
统一的企业品牌:



HUTCHMED
和黄医药

1. 公司概况

立足中国、面向全球 打造以科学为导向的国际生物医药企业



实现和黄医药创新肿瘤药物的全球潜力



在中国建立一体化的肿瘤业务

我们的优势

深耕行业逾20年，建立了约1,200人的一体化的新药研发及商业化平台

1

世界一流的
药物发现和开发能力

创立于2000年，中国
首家专注于全球市场的
创新医药研发企业

逾600人的创新研发团队，专注于肿瘤及免疫性疾病



2

高度差异化的
创新药物组合和
全球产品管线

10种创新药物于临床
开发阶段 —— 均由和
黄医药自主研发

3种主要产品已于中国
获批上市或提交上市申
请 —— 均处于全球后
期开发阶段



3

深厚的泛中国市场
准入能力

逾420人的肿瘤专科商
业化团队 —— 覆盖中
国逾2,300个肿瘤医院

在中国拥有20年商业化
经验的**具强大盈利能力**
的其他业务



4

具丰富行业经验的
国际化管理团队—
完善的公司治理

14位高级管理人员
团队任职时间中位数为
11年

公司上市14年来**零治理**
问题



高度差异化的创新药物组合

皆为自主研发且具备全球竞争力

2 高度差异化的创新药物组合
和全球产品管线

产品	作用机制	发现 ^[1]	适应症	合作伙伴	权益	中国 ^[2]	全球 ^[2]
索凡替尼 (苏泰达®)	VEGFR 1/2/3, FGFR1 & CSF-1R	自主研发 (预计市场专属权至 ~2035)	神经内分泌瘤 (NET)、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	已上市 (非胰腺NET) 新药上市申请已获受理 (胰腺NET)	2020年开始提交 美国NDA, 及计划于 2021年提交欧洲MAA
呋喹替尼 (爱优特®)	VEGFR 1/2/3	自主研发 (预计市场专属权至 ~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)	Lilly	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 ^[4]	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 (预计市场专属权至 ~2035)	非小细胞肺癌、肾癌、 胃癌 ^[3] 、结直肠癌 ^[3] (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 (特许权收入中国30%; 中 国以外9-18%)	新药上市申请已获受理 (NSCLC单药) III期临床 (胃癌*, NSCLC联合用药*)	II/III期临床 - 全球 (多种NSCLC) III期临床 - 全球 (乳头状肾细胞癌*)
HMPL-689	PI3Kδ	自主研发 (预计市场专属权至 ~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	Ib/II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-523	Syk	自主研发 (预计市场专属权至 ~2037)	免疫性血小板减少症 (ITP)、 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	Ib/II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-453	FGFR 1/2/3	自主研发 (预计市场专属权至 ~2039)	胆管癌	无	和黄医药拥有 全球范围内的所有权利	II期临床 (肝内胆管癌)	-
依吡替尼	EGFRm+	自主研发 (预计市场专属权至 ~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 (预计市场专属权至 ~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	ERK (MAPK 通路)	自主研发	实体瘤	无	和黄医药拥有 全球范围内的所有权利	I期临床 计划于2021年中开始	-
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)	

*计划中; [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 (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] 如果达到预定的销售目标, 礼来将以特许权使用费、制造费以及商业化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。注: IND = 临床新药申请; NDA = 新药上市申请; MAA = 上市许可申请。

6种创新药物正在全球临床开发

美国/欧洲临床及注册团队正在快速扩张



2 高度差异化的创新药物组合
和全球产品管线

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		
	赛沃替尼与英飞凡® (PD-L1)	乳头状RCC	MET+			计划中		
	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		
	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		
索凡替尼 VEGFR 1/2/3; FGFR1; CSF-1R	索凡替尼	NET	难治性		美国	Dasari/Yao – MD Anderson		
	索凡替尼	NET	难治性		欧洲	Garcia-Carbonero – UCM		
	索凡替尼	胆管癌			美国	Li – City of Hope		
	索凡替尼	软组织肉瘤			美国	Patel/Tapp – MD And/ MSKCC		
	索凡替尼与替雷利珠单抗 (PD-1)	实体瘤			美国/欧洲			
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)	三阴乳腺癌			美国	计划中 – 已取得IND批件		
	呋喹替尼与替雷利珠单抗 (PD-1)	实体瘤			待定	计划中 – 已取得IND批件		
HMPL-689 PI3Kδ	HMPL-689	健康志愿者			澳大利亚			
	HMPL-689	惰性NHL			美国/欧洲	Zinzani – U of Bologna		
HMPL-523 Syk	HMPL-523	惰性NHL			澳大利亚			
	HMPL-523	惰性NHL			美国/欧洲	Strati/Abrisqueta – MD And. / Val'd Hebron		
HMPL-306 IDH 1/2	HMPL-306	实体瘤			美国/欧洲			
	HMPL-306	恶性血液肿瘤			美国/欧洲			

[1] 在美国, 在欧洲: Taberbero – 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-激酶亚型δ; NSCLC = 非小细胞肺癌; RCC = 肾细胞癌; NET = 神经内分泌瘤; IDH1/2 = 异柠檬酸脱氢酶1/2。

9种创新药物正在中国临床开发

计划于2021年启动8-10项注册性临床试验



2 高度差异化的创新药物组合
和全球产品管线

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		
	赛沃替尼与泰瑞沙®	NSCLC	二线EGFR TKI难治性NSCLC; MET+		中国	计划中		
	赛沃替尼与泰瑞沙®	NSCLC	未使用过 MET+ & EGFRm NSCLC		中国	计划中		
	赛沃替尼	胃癌	二线; MET+		中国	计划中		
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)	NEN, ESCC, 胆管癌			中国	沈琳- 北大肿瘤医院		
	索凡替尼与拓益® (PD-1)	SCLC, 胃癌, 肉瘤			中国	沈琳- 北大肿瘤医院		
	索凡替尼与拓益® (PD-1)	TC, EMC, NSCLC			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			
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)	结直肠癌, EMC, RCC, HCC			中国	戴广海- 中国人民解放军总医院(CRC)		
	呋喹替尼与达伯舒® (PD-1)	胃肠道间质瘤			中国	李进- 上海东方医院(其他)		
	呋喹替尼与杰诺单抗 (PD-1)	结直肠癌			中国	白玉贤- 哈尔滨医科大学		
	呋喹替尼与杰诺单抗 (PD-1)	NSCLC			中国	陆舜- 上海胸科医院		
HMPL-689 PI3Kδ	HMPL-689	FL, MZL, MCL, DLBCL			中国	曹军宇/周剑峰- 复旦/ 同济		
	HMPL-689	CLL/SLL, HL			中国	曹军宇/周剑峰- 复旦/ 同济		
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	特发性血小板减少性紫癜	不限		中国	杨仁池- 血液病医院		
HMPL-453 (FGFR 1/2/3)	HMPL-453	肝内胆管癌			中国	徐建明- 北京307医院		
HMPL-306	HMPL-306 (IDH1/2)	恶性血液肿瘤			中国			
HMPL-295	HMPL-295 (ERK, MAPK 通路)	实体瘤			中国	计划中 - 已取得IND批件		
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		

注: NSCLC = 非小细胞肺癌; NEN = 神经内分泌瘤; ESCC = 食道癌; SCLC = 小细胞肺癌; TC = 甲状腺癌; EMC = 子宫内膜癌; RCC = 肾细胞癌; HCC = 肝癌; 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; CLL/SLL = 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤; HL = 霍奇金淋巴瘤; IDH1/2 = 异柠檬酸脱氢酶1/2; MAPK = RAS-RAF-MEK-ERK信号通路。

2. 肿瘤药商业化运营

逾420人的肿瘤专科商业化团队

团队迅速扩张以支持爱优特®和苏泰达®的上市

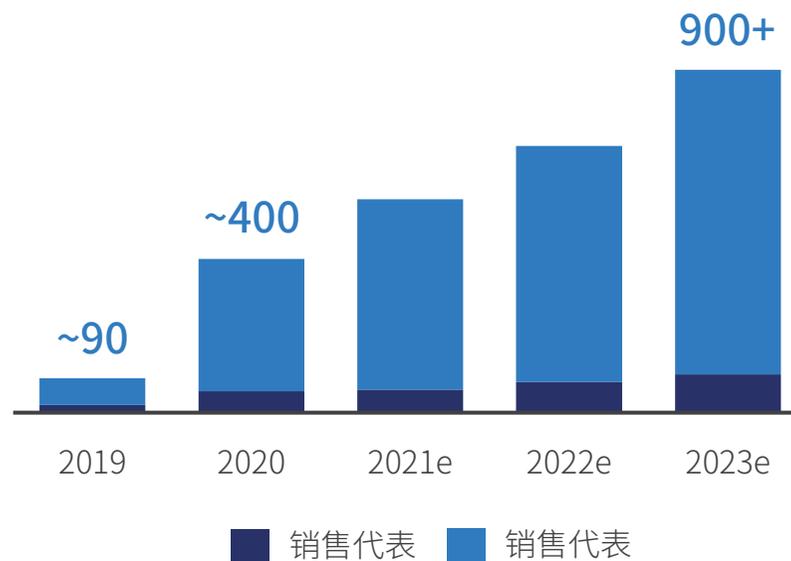
3 深厚的泛中国市场准入能力

市场营销和分销能力往绩彪炳



覆盖2,300多家肿瘤医院和 逾20,000名肿瘤科医生

- 2020年年中全部就位；完善的产品上市前培训
- 大部分新员工来自于中国优秀的肿瘤药公司
- 团队进一步扩展规划，支持后续新产品/新适应症获批



年底肿瘤专科商业化规模

中国肿瘤专科商业化团队

跨国企业与中国公司肿瘤专科商业化专业人才通力协作

3 深厚的泛中国市场准入能力



首席营销官



销售与市场副总裁



商务总监



销售卓越部总监



战略发展及肿瘤
业务部总监



高级市场总监
- 味喹替尼



市场副总监
- 索凡替尼



市场医学副总监



医学信息总监
- 北区



医学信息大区经理
- 北一区



医学信息大区经理
- 北二区



医学信息大区经理
- 东一区



医学信息大区经理
- 东二区



医学信息大区经理
- 中区



医学信息大区经理
- 南区



医学信息高级大区经理
- 西南区



3款已上市/在评审创新肿瘤药物

2021年肿瘤药物合并销售收入指引：1.1-1.3亿美元 (2020年实际：3,020万美元)



2021年
贡献收入

2020年10月开始负责呋喹替尼
在中国区域的商业化推广

可收取中国市场销售额的70-80%^[2]

2021年1月索凡替尼在中国上市

和黄医药拥有中国区域所有权利

赛沃替尼有望最早于2021年
第二季度获批

中国区域首次销售里程碑收入：
2,500万美元；
有权对中国区域销售收入
收取30%的特许权使用费收入^[2]

呋喹替尼胶囊

爱优特®

5mg



Hutchison MedPharma

Lilly

索凡替尼胶囊

苏泰达®

50mg



Hutchison MedPharma

赛沃替尼胶囊

[模型]



Hutchison MedPharma

AstraZeneca



2022年起
贡献收入

全球注册研究进行中

计划于2022年或2023年提交美国、
欧洲和日本的NDA和MAA申请

和黄医药拥有中国以外区域所有权利

2021年完成美国和欧洲上市申请

为2022年预计上市做准备

和黄医药拥有中国以外区域所有权利

阿斯利康中国以外区域开发

肾细胞癌和非小细胞肺癌
计划于2021年启动III期临床试验

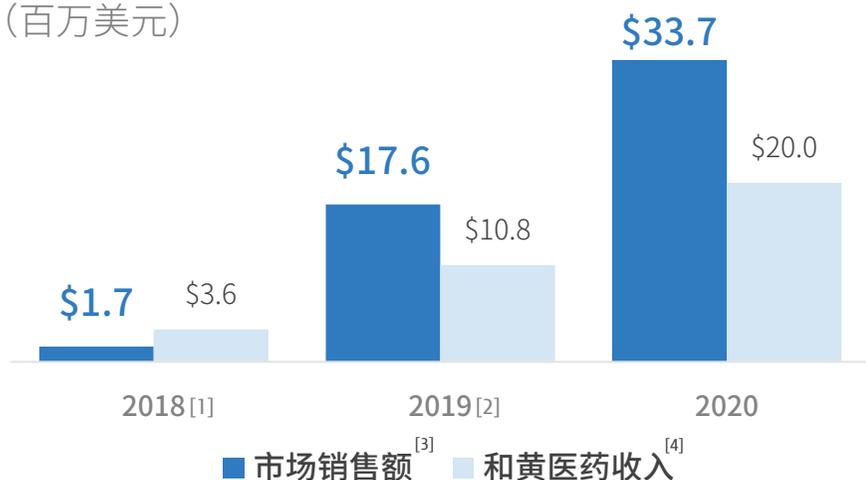
有权对中国以外区域收取
9-18%的特许权使用费收入

爱优特®商业化进展

和黄医药自2020年第四季度起负责商业化，产品销售额实现加速增长

上市以来的市场销售额

(百万美元)

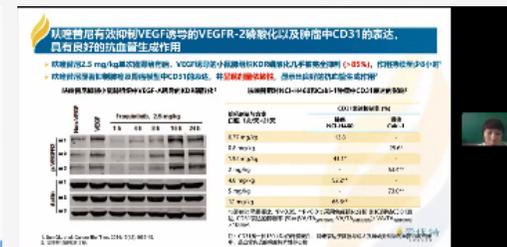


和黄医药肿瘤专科商业化团队自2020年第四季度起负责销售

(百万美元)	礼来销售团队		和黄医药销售团队	
	2020年 第一至第三季度	2020年 第四季度	2020年 第四季度	2021年 1月-2月*
市场销售额 [3]	\$23.5	\$10.2	\$10.2	\$14.3
同比增长率	+37%	+2,051% [2]	+2,051% [2]	+116%
和黄医药收入 [4]	\$12.8	\$7.2	\$7.2	\$10.2

新战略支持爱优特®持续加速增长

- 随着医院准入的推进，和KOL更多的合作和互动
- 产品生命周期管理
- 苏泰达®上市后的协同效应



[1] 爱优特®于2018年11月下旬上市。和黄医药2018年收入主要与礼来支付的制造费及特许权使用费有关。

[2] 由于2020年1月1日起被纳入国家医保目录，爱优特®在2019年第四季度期间的市场销售额受到给分销渠道的折扣和价格下调影响。

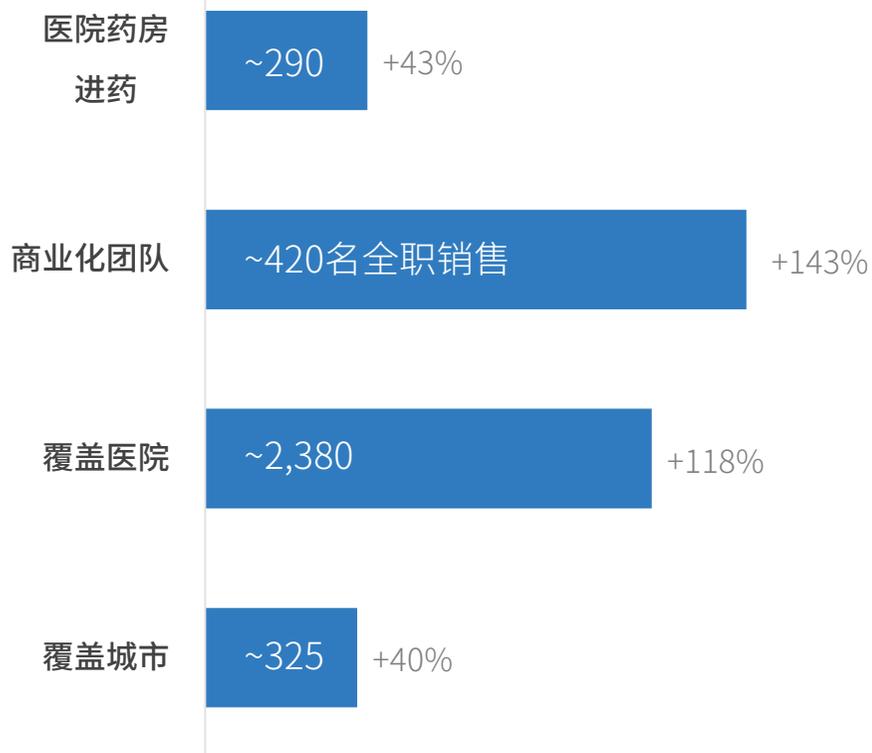
[3] 代表礼来提供的销售给第三方的销售总额；[4] 代表礼来支付给和黄医药的制造费、商业化服务费和特许权使用费以及和黄医药销售给其他第三方开具发票的金额。* = 未经审计。

爱优特®商业化进展

提升医院覆盖的深度和广度，助力销售额高速增长

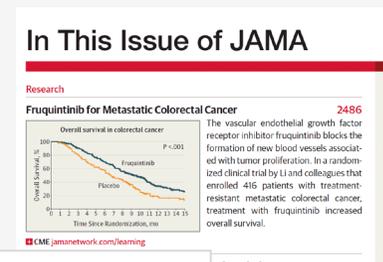
更积极的地推活动

最新数据 vs. 2020年9月30日数据



坚实的学术基础

- ✓ 显著的临床获益
自2018年以来，持续在专业医学会议上发表



呋喹替尼三线治疗中国转移性结直肠癌的III期临床研究 (FRESCO) 中的肝转移亚组分析

2019年CSCO年会 厦门 CSCO

- ✓ 纳入临床治疗指南^[1]
CSCO指南I级推荐 (1A类证据)：
结直肠癌三线治疗 (无论RAS和BRAF基因状态)
- ✓ 纳入国家医保药品目录：2020年1月生效，使更广泛的患者受益，2021年1月的销量超过2019年全年^[2]

[1] Yuan Y, Wang X, Chen G, et al. Updates in version 2019 of CSCO guidelines for colorectal cancer from version 2018. Chin J Cancer Res. 2019;31(3):423-425. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.03.03.

[2] 来自礼来提供的未经审计的对第三方的销售额数据

苏泰达®上市

获批三周内快速上市…这仅仅是一个开始

2020-12-30

2021-01-14

2021-01-19

2021-01-29

新药上市申请获批

首批订单发货

首次开出处方

于30个省份开出处方



在上市的前两个月
(2021年1-2月)
销售额已达到
490万美元

患者可及性

- 有资格参与2021年度国家医保目录谈判



3. 2020年监管审批进展

主要的新药申报和审批里程碑

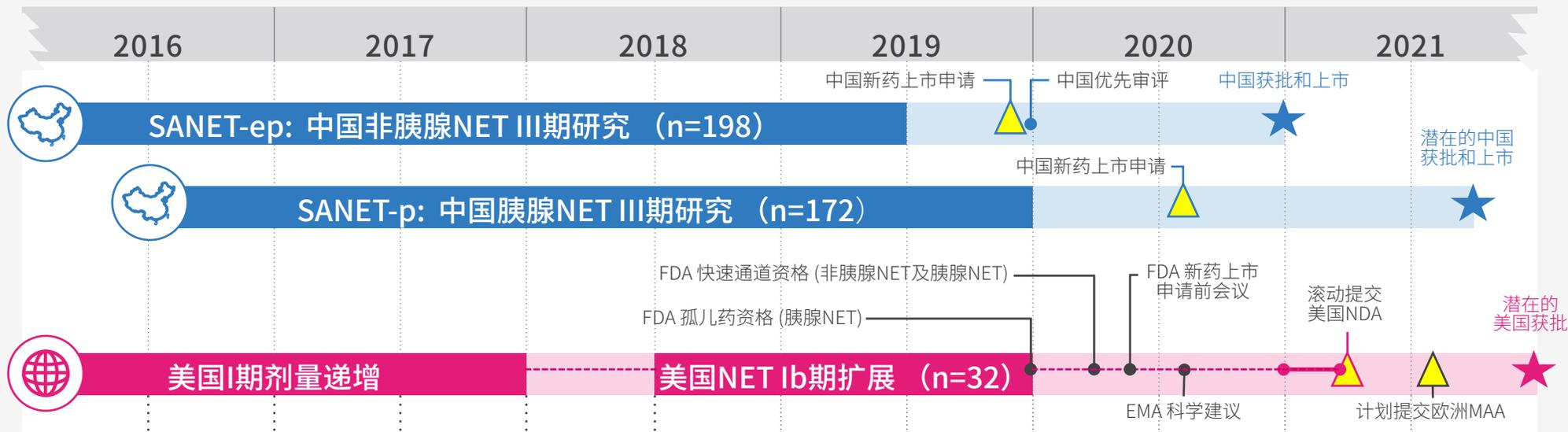
2020年是公司监管审批进展收获最多的一年



注释: IND = 研究性新药; NET = 神经内分泌瘤; NSCLC = 非小细胞肺癌

索凡替尼：中国临床数据支持提交美国NDA和欧洲MAA

…中国创新者的独特机遇



中国III期临床研究

- 在大量人群中表现出良好的疗效 (n=370);
- 强而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期临床研究

- 中美使用相同的II期临床推荐剂量;
- 中美患者中表现出一致的药代动力学^[1]特征;
- 飞尼妥®及索坦®治疗失败的患者中仍然表现出较好的疗效;
- 支持性安全性数据 (n=102)。



高效率

- 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。

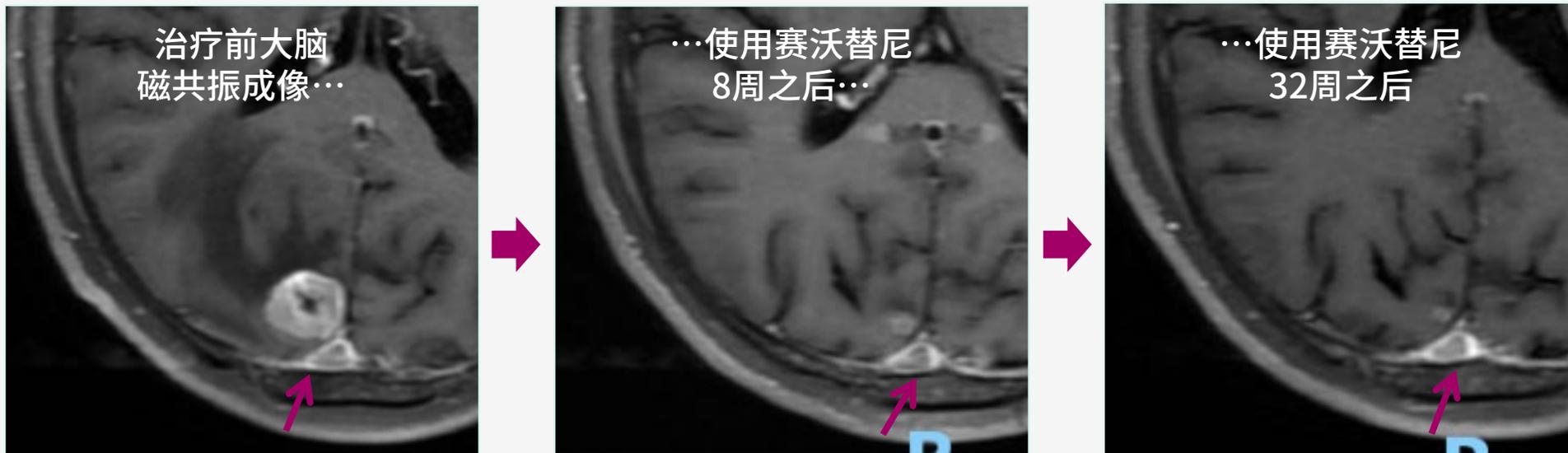
[1] A Dasari, S Paulson et al. Comparison of Pharmacokinetic Profiles and Safety of surufatinib in Patients from China and the United States. AACR 2020. Abstract CT115 ; NET = 神经内分泌肿瘤; NDA = 新药上市申请; MAA = 上市许可申请; FDA = 美国食品药品监督管理局; EMA = 欧洲药品管理局

赛沃替尼：中国首个选择性MET抑制剂新药上市申请

赛沃替尼治疗MET外显子14跳变非小细胞肺癌^[1] 基于II期临床数据的新药上市申请



脑转移患者中观察到抗肿瘤疗效^[2]



[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)。

呋喹替尼：FRESCO-2支持美国、欧洲和日本

新药上市申请，用于治疗三线或以上结直肠癌

美国、欧洲及日本的新药上市申请提交依据



- **FRESCO-2 + FRESCO + 美国结直肠癌Ib期研究数据**，可以作为美国的新药上市申请及欧洲的新药上市申请提交依据，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

安全性一致	美国 Ib期研究 ^[1]	中国 FRESCO III期研究 ^[2]	
治疗组	呋喹替尼	呋喹替尼	安慰剂
患者 (人)	31	278	138
≥3级不良事件 (安全性分析群体)	79.4%	61.1%	19.7%
VEGFR中靶相关≥3级不良事件：			
高血压	23.4%	21.2%	2.2%
手足综合征	2.9%	10.8%	0.0%
肝功能≥3级不良事件：			
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%
耐受性：不良事件导致			
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. 临床开发进展

索凡替尼临床开发进展

2020年数据发布

2020上半年

2020下半年



全球

3

索凡替尼
药代动力学和安全性
(美国) Ib期研究
2020年4月 (AACR)

2

索凡替尼
NET (美国)
Ib期研究更新数据
2020年5月 (ASCO)



中国

4

索凡替尼
PD-1 联合疗法 (拓益®)
I期剂量递增研究
2020年4月 (AACR)

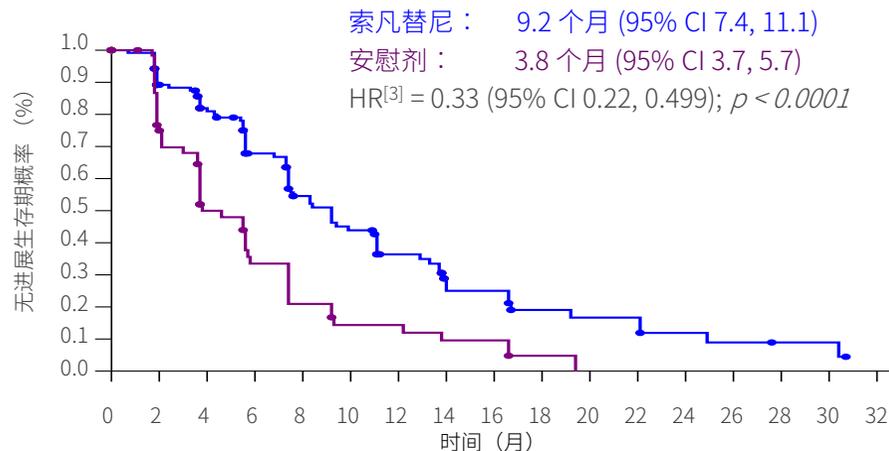
1

索凡替尼
胰腺NET (SANET-p)
III期研究
2020年9月 (ESMO)

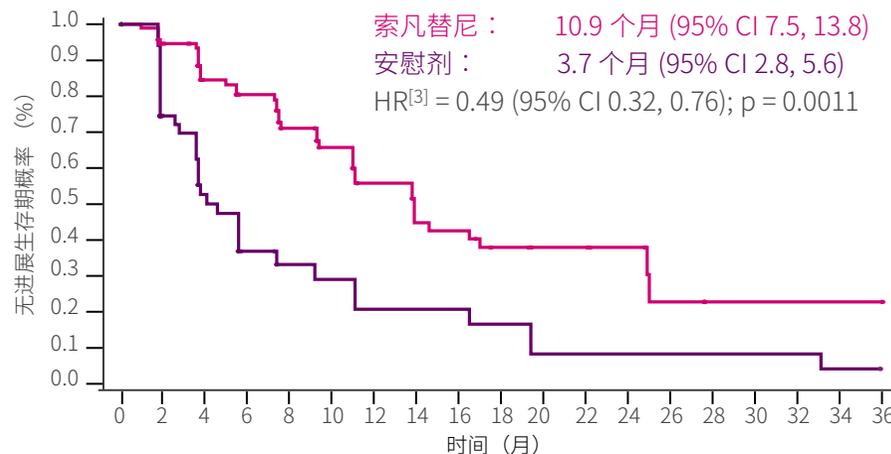
1 G1/2 晚期神经内分泌瘤

胰腺神经内分泌瘤(SANET-p)数据发布

非胰腺^[1] NET (SANET-ep研究, n=198 – ESMO 2019)



胰腺^[2] NET (SANET-p研究, n=172 – ESMO 2020)



中国

美国

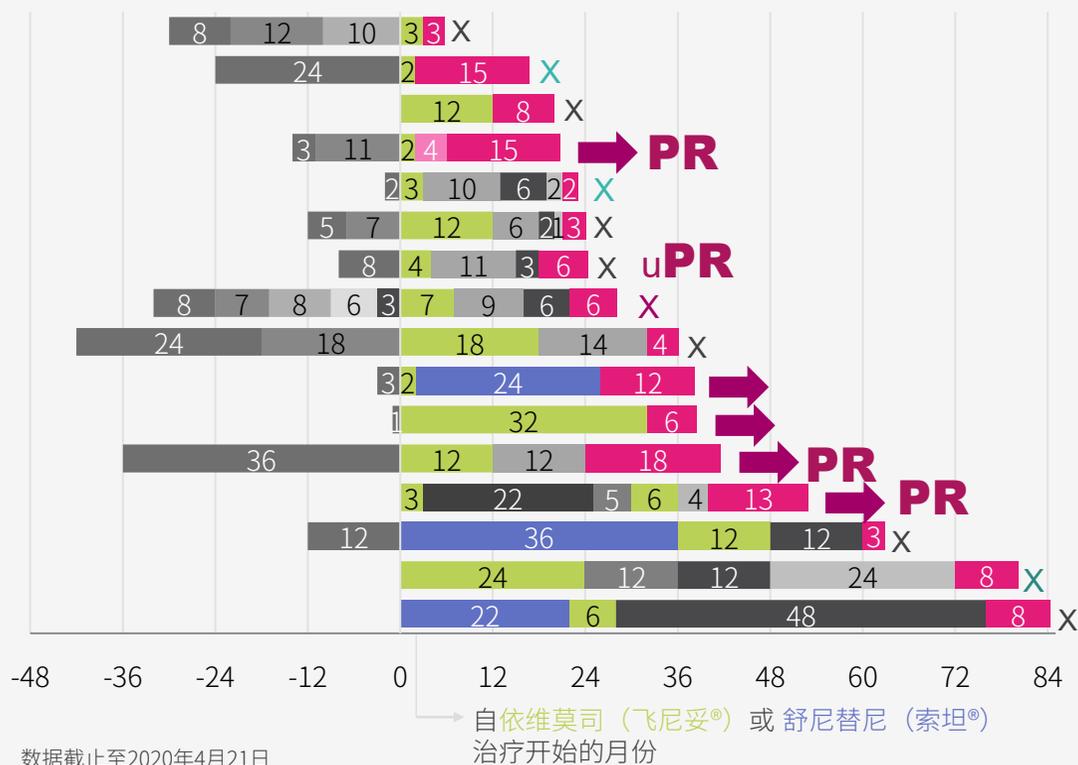
欧洲5国

	中国			美国		欧洲5国	
	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 ^[4]	预计患者人数 ^[4]	每年新增病例 ^[5]	预计患者人数 ^[5]
所有NET	68,800	~300,000 (按比例推算 ^[4])		19,200	142,900	18,700	138,800
非胰腺NET	60,200	~260,000 (按比例推算 ^[4])	9.2个月 (SANET-ep III期研究)	17,000	134,000	17,500	129,900
胰腺NET	8,600	~40,000 (按比例推算 ^[4])	10.9个月 (SANET-ep III期研究)	1,200	9,000	1,200	8,900

[1] Xu J, Shen L, Zhou Z, et al. Sunitinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(11):1500-1512. doi:10.1016/S1470-2045(20)30496-4; [2] Xu J, Shen L, Bai C, et al. 索凡替尼在晚期胰腺神经内分泌瘤(SANET-p): 一项随机、双盲、安慰剂对照、III期研究. Lancet Oncol. 2020;21(11):1489-1499. doi:10.1016/S1470-2045(20)30493-9; [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; 欧洲5国 = 英国、德国、法国、西班牙及意大利。

2 美国神经内分泌瘤患者Ib期桥接临床试验

索凡替尼在依维莫司和舒尼替尼难治性/不耐受患者中表现出令人鼓舞的疗效



- PR** 已确认的疾病缓解 (n=3)
- uPR** 未确认的疾病缓解 (n=1)
- 治疗进行中 (n=5)
- X** 停止给药 - 不良事件 (n=1)
- X** 停止给药 - 疾病进展 (n=7)
- X** 停止给药 - 其他 (n=3)

索凡替尼
依维莫司
舒尼替尼
其他疗法

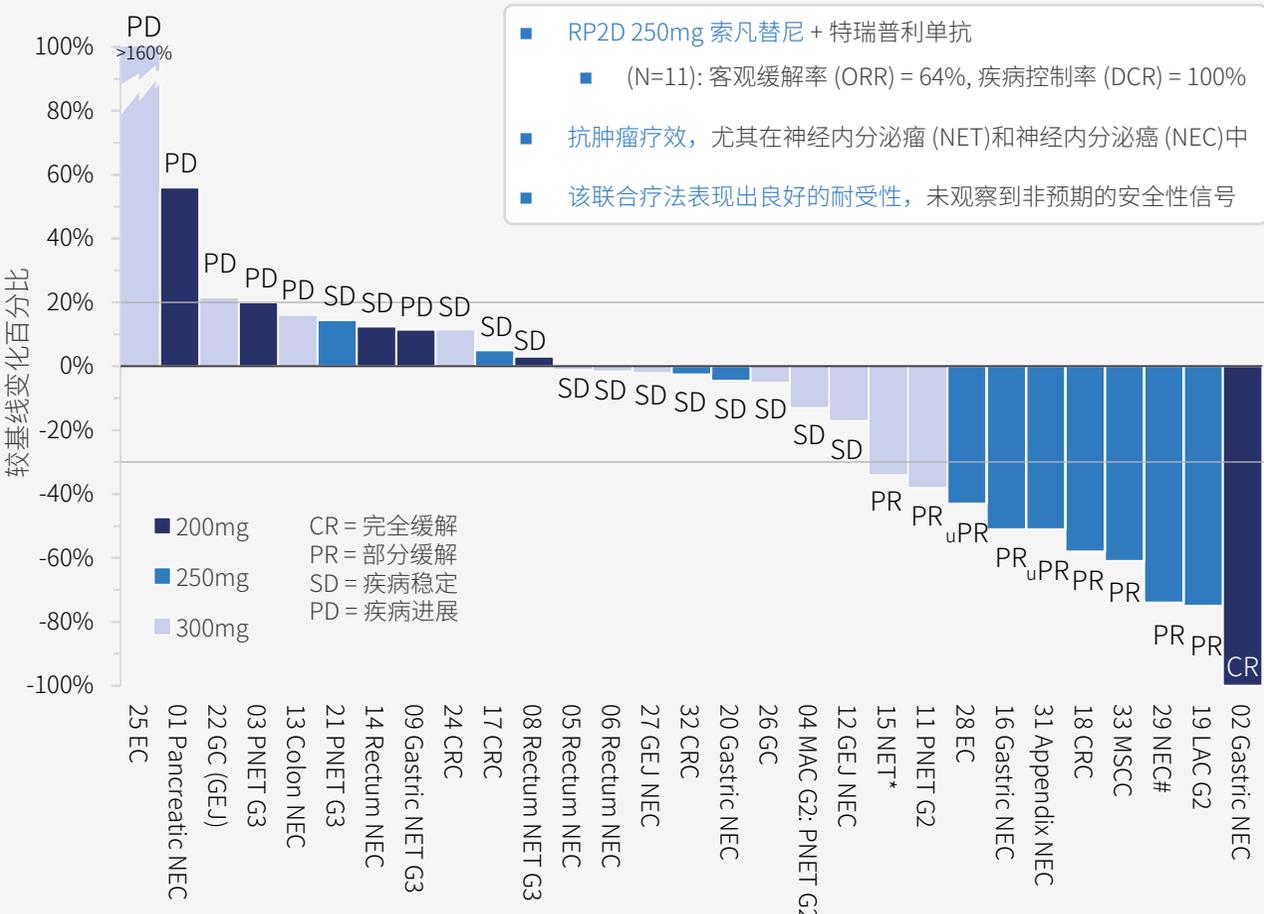
中美患者中呈现出相似的药代动力学和安全性特征

- 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%;
人种对药物使用量没有显著影响;
- 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似或更低

4 联合PD-1治疗难治性G3 NET/NEC患者颇具潜力

索凡替尼和拓益® (PD-1)联合疗法表现出令人鼓舞的抗肿瘤疗效

I期剂量探索临床试验 (AACR 2020)



索凡替尼和PD-1联合疗法研究一览

PD-1	目标人群	中国	状态/计划
拓益	神经内分泌肿瘤	中国	II期研究进行中 总计 N~250 选择1-3项开展注册意向研究
拓益	胆道	中国	
拓益	胃	中国	
拓益	甲状腺	中国	
拓益	小细胞肺癌	中国	
拓益	软组织肉瘤	中国	
拓益	子宫内膜	中国	
拓益	食道	中国	
拓益	非小细胞肺癌	中国	
达伯舒	实体瘤	中国	I期剂量递增研究已完成
替雷利珠单抗	实体瘤	美国 欧洲	I / Ib期研究计划中 (已取得美国新药临床试验申请批件) 总计N~110

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: 胃食管交界处; MAC G2: 纵隔非典型类癌G2; PNET G2: 神经内分泌瘤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)年会上发表。“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

呋喹替尼临床开发进展

2020年里程碑

2020上半年

2020下半年



全球

1

呋喹替尼
转移性结直肠癌（全球）
III期临床试验 (FRESCO-2)
2020年9月（首例患者给药）

2

呋喹替尼
结直肠癌（美国）
Ib期临床试验
2020年9月 (ESMO)



中国

3

呋喹替尼
二线胃癌
III期临床试验 (FRUTIGA)
2020年6月（第二次中期分析）

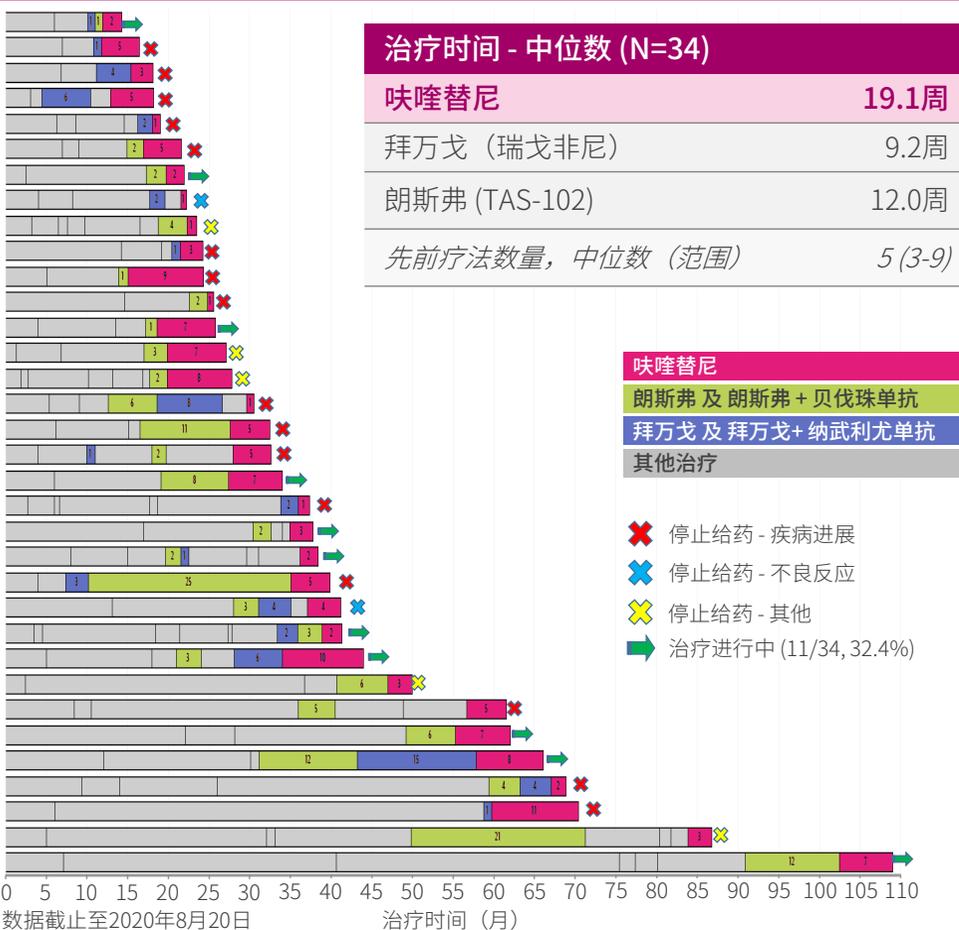
4

呋喹替尼
PD-1联合疗法（达伯舒®）
II期临床试验启动
2020年第四季度

FRESCO-2获美国数据支持启动

根据AACR、ASCO及ESMO公布的数据，呋喹替尼在接受过多线治疗的美国结直肠癌患者中初步表现出令人信服的单药疗效和安全性

美国Ib期临床试验: 81%的疗效可评估患者病情稳定 (ESMO' 20)



FRESCO-2全球III期研究于2020年9月启动

入排标准

- 接受过以下的治疗: FOLFOX / FOLFIRI; 抗VEGF治疗以及抗EGFR治疗(RAS野生型)
- 使用过免疫检查点抑制剂或者 BRAF抑制剂 (如适用)
- 对朗斯弗® (曲氟尿苷/替匹嘧啶) 和/或 拜万戈® (瑞戈非尼) 不耐受



~14个国家 (包括美国、欧洲、日本和澳大利亚) 的150个中心参与。

~ 计划于2021年下半年完成所有690名患者招募。

- 对于1/3 (160)总生存 (OS)事件进行中期无效性分析

主要终点: 对难治性、转移性结直肠癌患者的总生存期 (OS)。

次要终点: 中位无进展生存期 (PFS)、客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、缓解持续时间 (DoR)、生活质量等。

分层因素:

- 接受过TAS-102治疗 vs. 接受过瑞戈非尼的疗 vs. 接受过TAS-102及瑞戈非尼治疗
- RAS 状态 (WT vs. MT)
- 转移性疾病的患病时长 (≤18个月 vs. >18个月)

3 呋喹替尼 – 联合紫杉醇用于胃癌二线治疗

进行中 – 2020年6月中期无效性分析 (~200例总生存期事件)

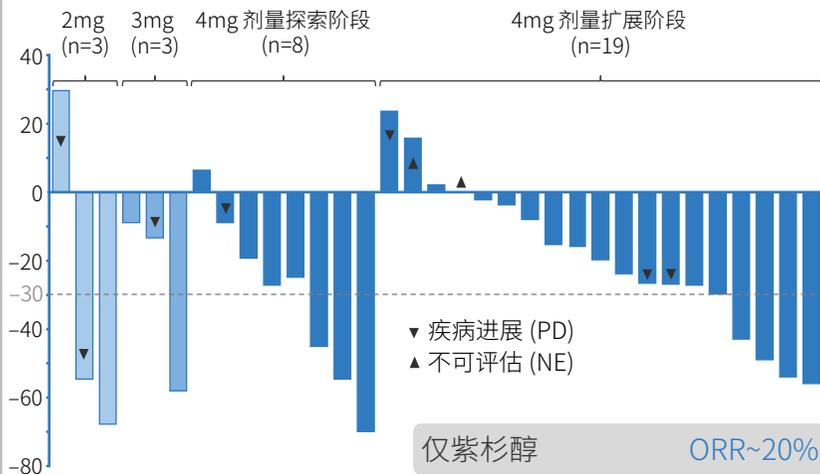
胃癌是全球第四大常见癌症 – 每年造成769,000患者死亡



WHO, ACS, NCCR, Lancet, Frost & Sullivan Analysis.

疗效可评估的患者中**客观缓解率 (ORR)为36%**，**疾病控制率 (DCR)为68%**。呋喹替尼4mg: 50%患者的**无进展生存期(PFS) ≥ 16周**；50%患者的**总生存期(OS) ≥ 7个月**。

最佳反应瀑布图

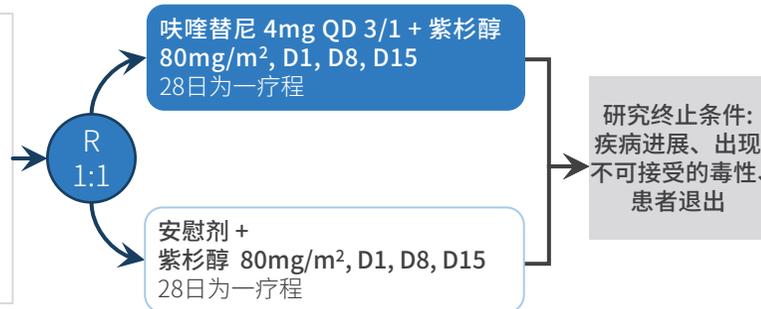


呋喹替尼研究设计

入排标准

- 胃食管交界部癌症或者胃癌
- 在使用一线含铂和含氟嘧啶疗后进展

N=700



前三个疗程，每四周进行一次肿瘤反应评估。根据实体瘤的疗效评价标准 (RECIST v1.1)，之后每八周进行一次评估。

主要终点: 总生存期 (OS)

次要终点: 中位无进展生存期 (PFS)、客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、缓解持续时间 (DoR)、生活质量 (QoL)。

患者入组预计在2021年底完成。

*分层因素:

- 胃食管交界部 vs. 胃癌;
- 有无腹膜转移
- ECOG 体力状态评分 0 vs 1

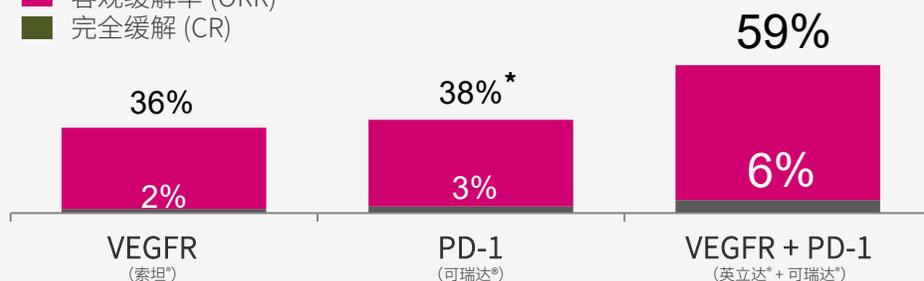
呋喹替尼和PD-1联合疗法

呋喹替尼具有高度选择性非常适合用于联合疗法

抑制剂类	仑伐替尼	阿昔替尼	呋喹替尼
VEGFR选择性	相对选择性		高选择性
VEGFR1 (nM)	22	3	33
VEGFR2 (nM)	4	7	25
VEGFR3 (nM)	5	1	0.5
Phos-KDR (nM)	0.8	0.2	0.6
其他激酶 (IC50 < 100nM)	PDGFR α PDGFR β FGFR1-4 Ret c-Kit	PDGFR α PDGFR β c-Kit	无

一线治疗肾透明细胞癌^[1]

■ 客观缓解率 (ORR)
■ 完全缓解 (CR)



呋喹替尼和PD-1联合疗法研究一览

PD-1	目标人群	状态/计划
达伯舒	结直肠癌	中国 二期研究进行中 估计样本数量: 35
达伯舒	肝细胞癌	中国 Ib/II期研究进行中 总数估计为~120
达伯舒	子宫内膜癌	中国 选择1-2个注册意向的研究
达伯舒	肾细胞癌	中国 选择1-2个注册意向的研究
达伯舒	其他胃肠道癌症	中国 选择1-2个注册意向的研究
替雷利珠单抗	三阴性乳腺癌	美国 计划开展I/II期研究 估计样本数量: 80
替雷利珠单抗	实体瘤	待定 计划开展I/II期研究 估计样本数量: 多于60
杰诺单抗	结直肠癌	中国 Ib期研究进行中 估计样本数量: 15
杰诺单抗	非小细胞肺癌	中国 Ib期研究进行中 估计样本数量: 15

[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。

赛沃替尼临床开发进展

2020年数据发布

2020上半年

2020下半年



全球

2

赛沃替尼
PRCC (PD-L1联合疗法)
II期研究 (CALYPSO)
2020年2月 (ASCO-GU)

1

赛沃替尼
PRCC
III期研究 (SAVOIR)
2020年5月 (ASCO)

4

赛沃替尼
NSCLC (EGFRm+/MET)
II期研究 (TATTON)最终结果
2021年1月 (WCLC)



中国

3

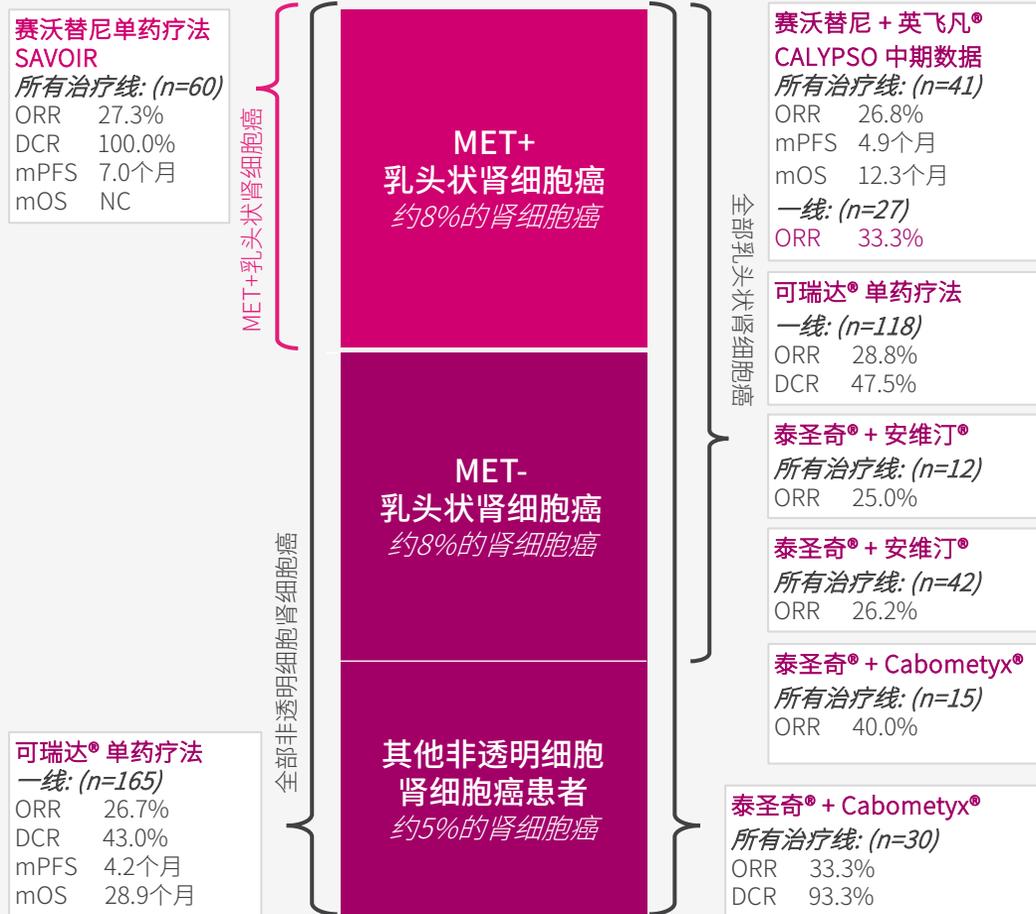
赛沃替尼
NSCLC MET Ex14 mut.
II期研究数据更新
2020年5月 (ASCO)



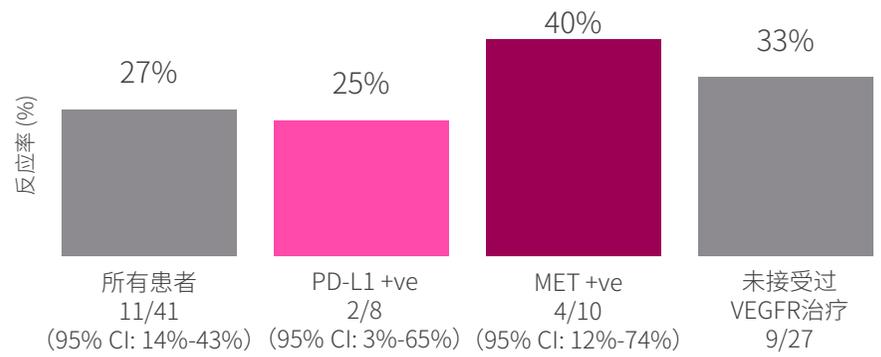
2 探索赛沃替尼 + PD-L1抑制剂

CALYPSO研究显示Savo/英飞凡® 联合疗法耐受良好，疗效持久

PD-1/PD-L1广泛应用于非透明细胞肾细胞癌的治疗。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^[1]



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



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。

PRCC III期研究将于2021年中开始

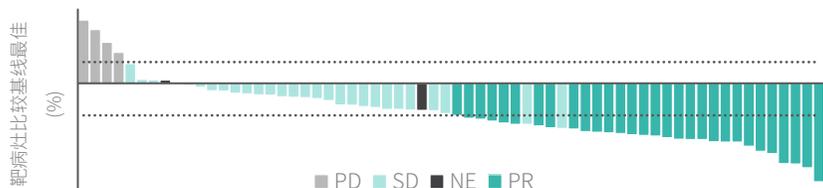
[1] CALYPSO: Suárez C et al. J Clin Oncol 38, 2020 (suppl 6; abstr 619); SAVOIR: ASCO 2020; Keytruda mono – Keynote 427 cohort B ASCO 2020; Tecentriq+Avastin: ASCO 2019; Tecentriq+Cabometyx: ESMO 2020; ORR = 客观缓解率; DCR = 疾病控制率; mPFS = 中位无进展生存期; mOS = 中位总生存期。

3 MET外显子14跳变非小细胞肺癌 (NSCLC)[1]

基于ASCO 2020年会展示的数据，中国的新药上市申请已于2020年5月获得受理

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]



PD=疾病进展; SD=疾病稳定; NE=未评估; PR=部分缓解

2. 总体耐受性良好[2]

	%
治疗相关严重不良事件	25.7%
导致终止治疗	14.3%
治疗相关 ≥ 3级不良事件	41.4%
外周水肿	7.1%
AST升高	12.9%
ALT升高	10.0%

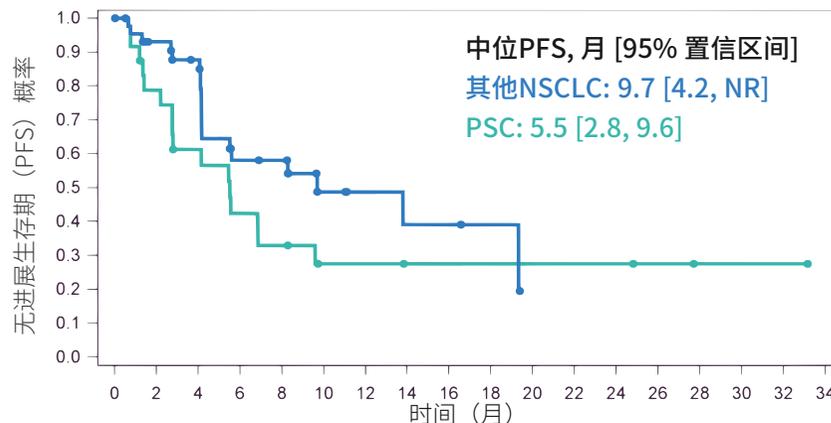
3. 赛沃替尼研究中36%患者为肺肉瘤样癌 (PSC, 一种恶性程度高、预后极差的NSCLC亚型) 患者, 而VISION/GEOMETRY研究中PSC的比例为1-5%



• 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 ^[1]			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=42) 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 (CI)]	33% [22, 46]	65% [50, 78]	67% [41, 87]	62% [46, 76]
完全缓解, %	0	0	0	0
部分缓解, %	33%	65%	67%	62%
无缓解, %				
疾病稳定 (≥ 6周)	42%	24%	33%	31%
疾病进展	12%	6%	0	2%
未评估	13%	6%	0	5%
疾病控制率(DCR) [#] , % [95% 置信区间 (CI)]	75% [64, 85]	88% [76, 96]	100% [81, 100]	93% [81, 99]
中位缓解持续时间(DoR), 月 [95% 置信区间 (CI)]	9.5 [4.2, 14.7]	10.7 [6.1, 14.8]	11.0 [2.8, 未达到]	9.7 [4.5, 14.3]
中位无进展生存期(PFS), 月 [95% 置信区间 (CI)]	5.5 [4.1, 7.7]	9.1 [5.5, 12.8]	11.1 [4.1, 22.1]	9.0 [5.6, 12.7]

[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。

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.

SAVANNAH 研究探索300mg每日一次的作为潜在上市申请使用剂量^[1]

最广泛的泰瑞沙® (奥希替尼)难治性患者- FISH+ 和/或IHC+, 无论线数

二线或以上局部晚期/转移性 EGFRM+ 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^[3]评分为0-1分。

完成招募 ✓



赛沃替尼 300mg QD ^[1]
+ 泰瑞沙® 80mg QD

招募中



赛沃替尼 300mg BID ^[2]
+ 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
 - 客观缓解率按 MET FISH+ / IHC+; 无进展生存期; 缓解持续时间; 总生存期
 - 安全性
- 300mg BID & 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 研究将于2021年年中为计划中的全球 III期研究设计提供参考

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

下一波创新

当前进展状态一览

HMPL-689 和 HMPL-523

-  中国**Ib期剂量扩展**正在进行中;
-  **美国和欧洲I期多个剂量队列已完成**;
-  将于2021年启动多项II/III期注册研究。

HMPL-453

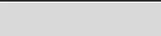
-  于中国**启动**了肝内胆管癌的**II期临床试验**。

HMPL-306

-  第9个自主研发的创新药物(**IDH1/2**)的I期研究中;
-  **解决IDH亚型突变转化引起的耐药**, IDH1与IDH2突变会互相转化。

HMPL-295

-  第10个自主研发的创新药物(**ERK, MAPK信号通路**);
-  I期临床试验预计**将于2021年年中开始**。

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-689 PI3Kδ	HMPL-689	健康志愿者	澳大利亚			
	HMPL-689	惰性非霍奇金淋巴瘤	美国/欧洲			
	HMPL-689	FL, MZL, MCL, DLBCL	中国			*
	HMPL-689	其他iNHL亚型	中国			
HMPL-523 Syk	HMPL-523	惰性非霍奇金淋巴瘤	美国/欧洲/澳大利亚			
	HMPL-523	B细胞恶性肿瘤	中国			
	HMPL-523	免疫性血小板减少症	中国			
HMPL-453 FGFR 1/2/3	HMPL-453	肝内胆管癌	中国			
HMPL-306 IDH 1/2	HMPL-306	恶性血液肿瘤	中国			
	HMPL-306	恶性血液肿瘤和实体瘤	美国/欧洲			
HMPL-295 (ERK, MAPK 通路)	HMPL-295	实体瘤	中国			*

HMPL-689 一种极具吸引力的PI3Kδ抑制剂

所有队列中表现出一致的疗效

1. HMPL-689-I期剂量递增^[1]

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 n=56	可评估患者 n=52	CLL/SLL n=5	MZL n=7	FL n=23	MCL n=9	DLBCL n=9	HL n=3
最佳缓解									
完全缓解 (CR), %		11	12	40	0	14	0	0	0
部分缓解 (PR), %		38	40	40	71	30	44	33	0
疾病稳定 (SD), %		32	35	0	29	39	56	11	67
疾病进展 (PD), %		13	14	20	0	4	0	33	33
未评估, %		7	不适用	0	0	9	0	22	0
总缓解率 (治疗意向)		48%		80%	71%	48%	44%	33%	0%
总缓解率 (可评估疗效)			52%	80%	71%	52%	44%	43%	0%
n			52	5	7	21	9	7	3

2. 具竞争力的PI3Kδ抑制剂

客观缓解率 (ORR)	CLL/SLL	MZL	FL	MCL	DLBCL	HL
Zydelig® (<i>idelalisib</i>) ^{[2][3]} n	58% 26	47% 15	54% 72	-	0% 9	-
Aliqopa® (<i>copanlisib</i>) ^{[2][4]} n	-	78% 23	59% 104	-	-	-
Copiktra® (<i>duvelisib</i>) ^{[2][5][6]} n	78% 95	39% 18	42% 83	50% 10	-	-
Ukoniq® (<i>umbralisib</i>) ^{[2][7][8]} n	50% 22	49% 69	43% 117	17% 6	57% 7	-
Parsaclisib ^{[9][10][11]} n	33% 6	57% 100	70% 108	70%/25% 108/53	26% 55	-
Zandelisib (间歇给药) ^[12] n	100% 3	-	76% 17	-	-	-

CLL/SLL: 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤; MZL: 边缘区淋巴瘤; FL: 滤泡性淋巴瘤; 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, 2018 DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30082-2; [9] ASH 2020 Abstract #2934; [10] 2020年12月7日公司公告; [11] Blood, April 2019 doi: 10.1182/blood-2018-08-867499; 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抑制剂相比具备耐受性优势

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) ^[2]	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) ^[2]	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) ^[2]	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
Ukoniq® (umbralisib) ^[2]	221	33% / 16%*	27% / 3%*	26% / 4%*	58% / 10%	18% / 3%	33% / 8%	32% / 7%	不适用	建议接受 PJP预防用药	不适用	不适用
Parsaclisib (剂量递增) ^[5]	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) ^[6]	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) ^[7]	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) ^[8]	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
HMPL-689^[1]	56	43% / 11%	16% / 0%	11% / 0%	<5% / <5%	11% / 5%	27% / 2%	21% / 2%	14% / 0%	25% / 16%	7% / 5%	11% / 2%

[1] ASH 2020 Abstract #1135; [2] US Prescribing Information; [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; PJP (pneumocystis jirovecii pneumonia): 杰氏肺囊虫肺炎。

潜在同类最佳的IDH 1/2抑制剂

中国HMPL-306 – I期研究正在进行，取得两项美国新药临床试验批件并启动I期研究

未被满足的临床需求和潜在适应症 –
IDH1/2 是急性髓系白血病（AML）、
神经胶质瘤和各种实体瘤中常见的基因突变

肿瘤	IDH 突变 ^[1]			
	总占比	IDH1- R132	IDH2- R140	IDH2- R172
脑肿瘤				
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%
造血系统肿瘤				
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%
血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤	26%	0%	1%	25%
实体瘤				
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%

HMPL-306是一种强效的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)用于复发或难治性急性髓系白血病的**经证实的靶点**；
- HMPL-306在临床前模型中具有**相似的疗效**，同时具有**更大的安全窗口**；
- HMPL-306具有**较高的血脑屏障穿透能力**，使其在IDH突变的神经胶质瘤中的探索更具吸引力。

2020年已在中国和美国取得新药临床试验批件

2020年7月，启动中国I期研究

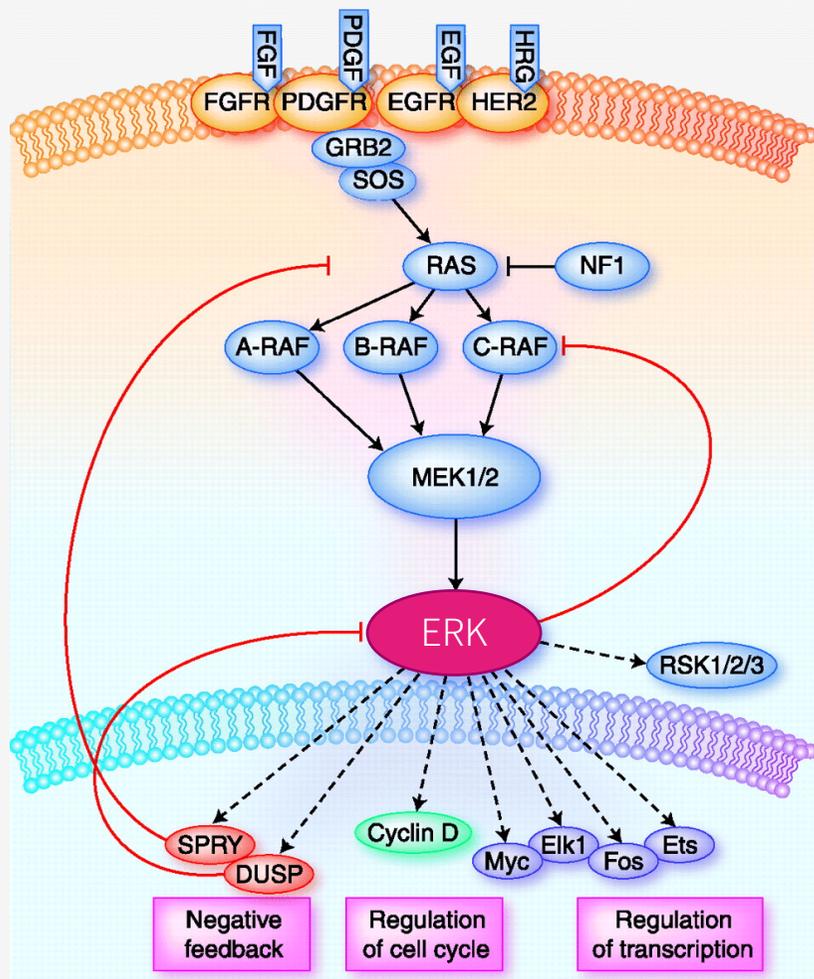
- 目标于2021年末左右确定合适的II期临床推荐剂量

2020年10月，取得临床批件，美国I期临床研究启动

- 预计于2021年上半年进行首例患者给药

MAPK通路代表着未获满足的需求

HMPL-295 – 和黄医药多项针对MAPK通路靶向药物中的第一个



MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) 信号传导通路

- ERK（细胞外信号调节激酶）是关键组成部分
- 通路正常激活：配体依赖，受NF-1严密调控，负反馈
- 肿瘤内：RAS、RAF的激活突变和肿瘤抑制因子NF1的缺失导致细胞增殖不受控制

~50% 的癌症存在 RAS 或 RAF 突变

- 死亡率增加 / 总生存期较差
- 降低对包括免疫疗法在内的现有疗法的应答
- RAS：临床试验中的KRAS抑制剂
- BRAF/MEK：获批疗法可引起初期快速的肿瘤消退，但由于MAPK通路再激活而形成获得性耐药

抑制ERK有潜力克服或避免上游机制带来的原发性或获得性耐药问题

HMPL-295是一种高选择性ERK1/2抑制剂，于2020年取得新药临床试验批件，预计于2021年中开始I期临床试验

资料来源：Clin Cancer Res. 2010; 16: 3329-34.

注：MAPK = 丝裂原活化蛋白激酶

5. 主要适应症的估计发病率

赛沃替尼的市场潜力

中国潜在的同类第一选择性MET抑制剂 -

计划在全球进行非小细胞肺癌和乳头状肾细胞癌研究

	估计年发病率 ('000) [1, 2, 3]					中位 治疗时间 ^[4]
	中国	美国	欧洲 5国	日本	总数	
结直肠癌 <i>MET+ EGFR 难治性</i>	4	3	3	1	11	待定
食道癌 <i>MET 基因扩增</i>	16	1	1	1	20	待定
胃癌 <i>MET 基因扩增</i>	24	1	3	7	35	8.0个月 <i>VIKTORY</i> I期研究
乳头状肾细胞癌 <i>MET 阳性</i>	4	4	4	1	14	7.0个月 <i>SAVOIR</i> III期研究
非小细胞肺癌 <i>MET+ EGFR TKI 难治性</i> (第三代)	21 ^[5]	7	4	7	40	5.4个月 <i>TATTON</i> II期研究
非小细胞肺癌 <i>MET+ EGFR TKI 难治性</i> (第一/第二代)	12	3	2	3	20	9.0个月 <i>TATTON</i> II期研究
非小细胞肺癌 <i>MET 基因扩增</i>	26	7	7	4	44	待定
非小细胞肺癌 <i>MET Exon14d</i>	13	5	5	3	26	9.7个月 III期注册研究
	120	32	30	28	210	

预计于2021年
第二季度获批

2021年计划开展
注册研究

赛沃替尼作为潜在同类第一
及仅有的治疗选择

资料来源: [1] Globocan; [2] SEER; [3] 公司估算;

[4] 治疗时间 = 最新研究中的治疗时间; [5] 泰瑞沙于2020年已治疗约2万名患者。随着其纳入国家医保药品目录和降价64%后, 我们估计泰瑞沙有可能已治疗约6万名患者。

呋喹替尼的市场潜力

同类最佳的选择性VEGFR抑制剂 - 全球三线结直肠癌的单药疗法；

通过化疗/PD-1联合疗法于更早的治疗线中开展进一步探索

	估计年发病率 ('000) [1, 2, 3]					中位 治疗时间 [4]
	中国	美国	欧洲 5国	日本	总数	
子宫内膜癌, 三阴性乳癌, 肾细胞癌, 肝细胞癌, 非小细胞肺癌 二线 (联合PD-1 单抗)	待定	待定	待定	待定	待定	待定
结直肠癌 二线 (联合PD-1单抗)	165	47	72	44	328	待定
胃癌 二线 (联合紫杉醇)	234	14	25	68	341	4.0个月 <i>Ib</i> 期研究
结直肠癌 三线	83	23	36	22	164	4.0个月 <i>FRESCO</i> <i>III</i> 期研究
	482	84	132	134	832	
	已获批		注册研究正在进行中/ 新药上市申请提交中		概念验证研究 正在进行中	

资料来源: [1] Globocan; [2] SEER; [3] 公司估算;
[4] 治疗时间 = 最新研究中的治疗时间

索凡替尼的市场潜力

具有协同效应的同类最佳VEGFR抑制剂 - 全球晚期1/2级神经内分泌瘤的单药疗法；
PD-1联合疗法于更早的治疗线中开展进一步探索

	估计年发病率 ('000) [1, 2, 3]					中位 治疗时间 [4]
	中国	美国	欧洲 5国	日本	总数	
食道癌, 胆管癌, 小细胞肺癌, 胃癌, 肉瘤, 甲状腺癌, 子宫内膜癌, 非小细胞肺癌 二线 (联合PD-1 单抗)	待定	待定	待定	待定	待定	待定
神经内分泌瘤 / 神经内分泌癌 G3 二线 (联合PD-1 单抗)	11	8	7	3	29	待定
胆管癌 二线	39	3	3	1	45	待定
神经内分泌瘤 晚期 1/2级	34	16	15	6	71	10.0个月 SANET III期研究
	84	26	25	10	145	

已获批

注册研究正在进行中/
新药上市申请提交中

概念验证研究
正在进行中

资料来源: [1] Globocan; [2] SEER; [3] 公司估算;
[4] 治疗时间 = 最新研究中的治疗时间

HMPL-689的市场潜力

恶性血液肿瘤领域崛起中的创新药物 -

多项针对惰性非霍奇金淋巴瘤适应症的研究在全球和中国同步开展中

	估计年发病率 ('000) [1, 2, 3]					中位 治疗时间 [4]
	中国	美国	欧洲 5国	日本	总数	
惰性非霍奇金淋巴瘤: 弥漫性大B细胞淋巴瘤 二线	11	9	8	4	32	待定
惰性非霍奇金淋巴瘤: 套细胞淋巴瘤 三线	3	3	3	1	10	待定
惰性非霍奇金淋巴瘤: 边缘区淋巴瘤 三线	5	4	4	2	15	待定
惰性非霍奇金淋巴瘤: 滤泡性淋巴瘤 三线	11	9	9	4	33	待定
	30	25	23	11	90	

注册研究计划中

概念验证研究
正在进行中

HMPL-523的市场潜力

免疫性疾病和恶性血液肿瘤领域崛起中的创新药物 - 有望率先获批用于治疗ITP - 在BTK抑制剂难治性惰性非霍奇金淋巴瘤领域中拥有全球潜力

	估计年发病率 ('000) [1, 2, 3]					中位治疗时间 [4]
	中国	美国	欧洲5国	日本	总数	
惰性非霍奇金淋巴瘤 (套细胞淋巴瘤, 边缘区淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤, 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症) <i>BTKi 难治性</i>	1	13	10	5	30	待定
免疫性血小板减少性紫癜 (ITP) [5] <i>曾接受类固醇治疗</i>	91	22	21	8	142	待定
	92	35	31	13	171	

注册研究计划中

概念验证研究
正在进行中

资料来源: [1] Globocan; [2] SEER; [3] 公司估算;
[4] 治疗时间=最新研究中的治疗时间
[5] 免疫失调的发病率

6. 预计的临床开发和 监管审批关键里程碑

7. 其他业务发展

生产运营

新建的上海工厂将用于支持2025年后的生产需求

苏州工厂 - 产能足够满足到2025年需求

- 用于生产爱优特®
- 培养制造人才
- 苏州工厂符合美国GMP标准

上海工厂

- 未来5年将投入1.3亿美元
- 将满足新增的全球生产需求
- 有望拓展到大分子药物生产

关键信息	苏州工厂	新建上海工厂
物业类型	租赁	自有
土地面积 (平方米)	~1,800	~28,700 (16倍)
建筑规模 (平方米)	~4,500 (办公楼: ~1,000)	~55,000 (12倍) (办公楼: ~16,400)
产能 (胶囊和片剂)	5,000万	2.5亿 (5倍)
扩展潜力	没有进一步扩展潜力	未来可扩展至大分子



注：GMP=药品生产质量管理规范；

免疫药物合作伙伴

加快和黄医药四个候选药物的开发进程

概览

- 和黄医药发现的四款用于治疗多种免疫疾病的临床前候选药物
- 创响生物投入资金
- 两家公司将携手合作，共同推进候选药物进入临床新药申请阶段
- 创响生物将负责进行全球临床开发

关键条款

- 和黄医药授予创响生物四项针对免疫疾病治疗的独家选择权（每个候选药物一项选择权）
- 赋予创响生物在全球范围内进一步研发、生产和商业化特定候选药物的选择权
- 和黄医药保留在中国共同商业化的优先权
- 9,500万美元的开发里程碑收入
- 1.35亿美元的商业化里程碑收入
- 特许权使用费收入最大可以达到双位数百分比

8. 财务数据、指引和总结

简明综合资产负债表

(千美元)

	于12月31日	
	2020年	2019年
资产		
现金、现金等价物及短期投资	435,176	217,168
应收账款	47,870	43,254
其他流动资产	47,694	56,600
物业、厂房及设备	24,170	20,855
合资企业权益	139,505	98,944
其他非流动资产	29,703	28,301
资产总额	724,118	465,122
负债及股东权益		
应付账款	31,612	23,961
其他应付款、应计开支及预收款项	120,882	81,624
长期银行贷款	26,861	26,818
其他负债	25,814	19,816
负债总额	205,169	152,219
本公司股东权益总额	484,116	288,012
非控股权益	34,833	24,891
负债及股东权益总额	724,118	465,122

现金状况

(截至2020年12月31日)

- **4.35亿美元** 现金/现金等价物 / 短期投资^[1]
- **6,900万美元** 额外未动用银行信贷额度^[2]
- **2,700万美元** 银行贷款
- **8,900万美元** 额外的合资企业现金

2020年股权融资:

- 纳斯达克增发募得**1.18亿美元** (2020年1月)
- 通过定向增发从泛大西洋投资募得**1亿美元** (2020年7月)
- 通过定向增发从加拿大养老基金投资公司募得**1亿美元** (2020年11月)

[1]短期投资: 超过3个月的银行存款; [2] 来自美国银行、德意志银行和汇丰银行。

简明综合经营报表

(千美元，股票及每股数据除外)

	截至12月31日,	
	2020年	2019年
收入:		
肿瘤及免疫业务 – 已上市产品	19,953	10,766
肿瘤及免疫业务 – 研发	10,262	16,026
肿瘤及免疫业务综合收入	30,215	26,792
其他业务	197,761	178,098
收入总额	227,976	204,890
开支:		
营业成本	(188,519)	(160,152)
研发开支	(174,776)	(138,190)
销售与一般行政开支	(61,349)	(52,934)
开支总额	(424,644)	(351,276)
经营亏损	(196,668)	(146,386)
其他收益	6,934	5,281
扣除所得税开支及所占合资企业权益收益前亏损	(189,734)	(141,105)
所得税开支	(4,829)	(3,274)
所占合资企业权益除税后收益	79,046	40,700
净亏损	(115,517)	(103,679)
减: 非控股权益应占净溢利	(10,213)	(2,345)
和黄医药应占净亏损	(125,730)	(106,024)
<i>和黄医药应占每普通股亏损 – 基本和摊薄</i>	<i>(0.18)</i>	<i>(0.16)</i>
<i>和黄医药应占每ADS亏损 – 基本和摊薄</i>	<i>(0.90)</i>	<i>(0.80)</i>

2021年展望

- **肿瘤及免疫业务综合收入1.1-1.3亿美元**
 - 爱优特®销量加速增长
 - 苏泰达®全年销售额
 - 潜在的赛沃替尼上市及获得中国首次销售里程碑收入
- **快速的国际扩张和6项创新肿瘤药物的开发** – 美国和欧洲研发支出提高到6,330万美元 (2019年: 2,170万美元), 而于中国则稳定在1.115亿美元 (2019年: 1.165亿美元)
- **2021年3月: 订立协议以1.69亿美元出售非核心的非处方药合资企业。**
- **持续关注市场情况, 以寻求再上市机会, 比如香港和上海等其他证券市场**

总结

肿瘤药商业化

2021年创新肿瘤药物综合销售收入指引为1.1-1.3亿美元，分别来自于自身商业化团队爱优特®、苏泰达®及即将上市的赛沃替尼的销售

赛沃替尼进展 (MET抑制剂)

2021年内首个适应症中国获批；多个III期临床研究将启动

血液肿瘤药进展

HMPL-689 (PI3K δ) 概念验证数据令人鼓舞，即将进入注册研究；HMPL-523 (Syk) 概念验证试验即将结束，III期研究正在计划中；同时HMPL-306 (IDH1/2) 研究亦取得进展

呋喹替尼、索凡替尼

多个PD-1联合疗法将进入注册研究

国际化进程

向FDA和EMA提交首个索凡替尼上市申请，建立美国销售团队，为产品上市做好准备；扩大临床团队，推动多个产品的全球临床开发

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

A1

公司战略

全球领先的研发引擎

中国生物科技领域中最多产品已获证实

1 世界一流的发现和开发能力

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、逾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创新药物，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

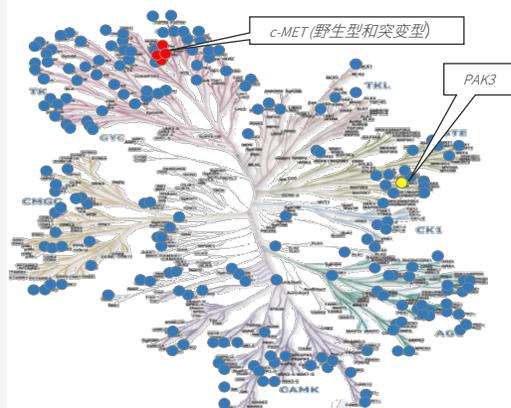
➤ **另外4款** 自主研发的后期临床前分子

➤ **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 / 咪唑替尼,
2013中国合作

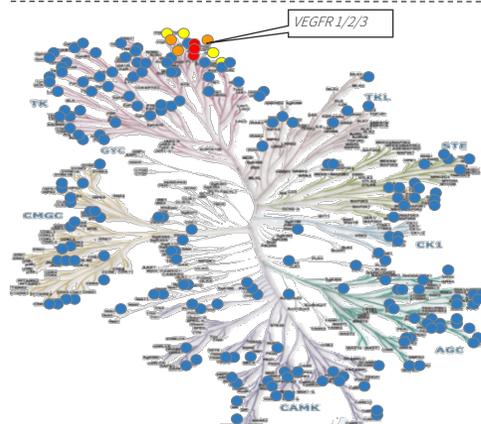
和黄医药领先的化学方法
赋予候选药物高度的选择性特征



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®**
咪唑替尼胶囊
~250 倍
对VEGFR3的选择性 vs.
下一个非VEGFR 靶点 (Ret)^[2]

深厚的全球发展基础设施

突破性的成就

1 世界一流的发现和开发能力

2 高度差异化的创新药物组合和全球产品管线

- 于上海、苏州和美国新泽西州，拥有120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年年中开始全球III期临床 - 在美国、欧洲和日本拥有超过150个研究中心
- 🌐 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 (苏泰达®)

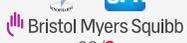
- 🌐 和黄医药首个拥有全球专利和权益的肿瘤药物，2项中国新药上市申请（1项已获批，1项已获受理）
- 🌐 将使用中国III期研究及美国Ib/II期研究数据作为美国新药上市申请依据（预计于2020年底至2021年初）。欧洲将紧随其后
- 🌐 双重作用机制 - 抗血管生成及肿瘤免疫调节

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

4 丰富跨国公司管理经验的团队 – 完善的公司治理

管理团队

 贺隼 (Christian Hogg) 首席执行官  32/21	 苏慰国 首席科学官  31/16	 郑泽锋 首席财务官    32/13	 周俊杰 上海和黄药业 总经理  30/20
 Marek Kania 董事总经理及首席 医学官 (国际业务)  27/3	 吴振平 药物科学   27/13	 陈洪 首席营销官   23/11	 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  27/11	 李健鸿 企业融资及发展  22/12	 Charles Nixon 总法律顾问   28/13 25/2	 施定原 人力资源 – 组织及领袖发展  25/2
		 崔晔玲 政府事务  23/2	 Enrico Magnanelli 国际运营负责人  22/3

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5年间，
在公司治理方面



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



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

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

抗原释放不足型

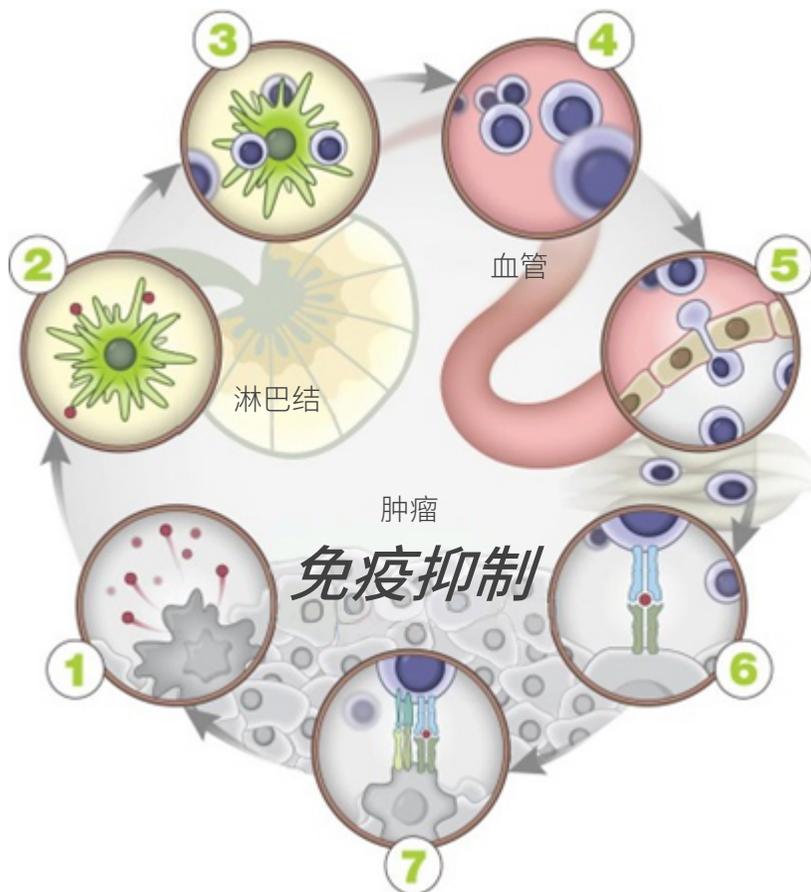
驱动基因异常

- 靶向疗法 (小分子和抗体)

炎症性

T细胞反应不足

- 免疫疗法 (调控负调节因子)
- 疫苗

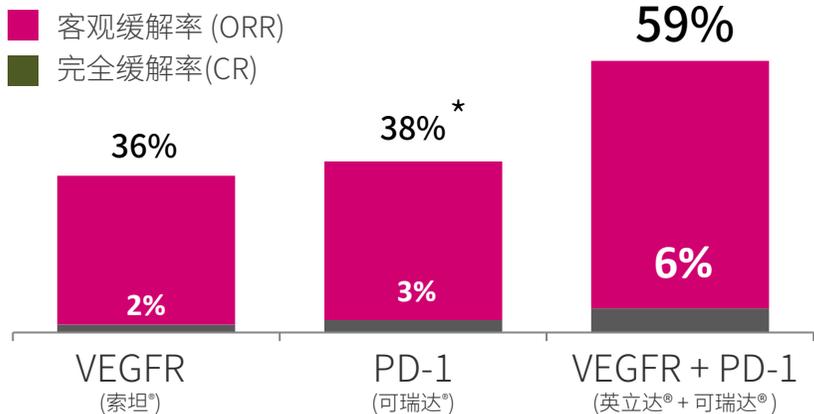


针对特定靶点需联用强效且可耐受的药物

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 [1]



	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	已上市
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)	PDGFRα PDGFRβ c-Kit	无	CSF-1R FGFR1 FLT3 TrkB
专利到期时间	2025/04/29 (US6534524B1)	2029 (不包括延长期)	2030 (不包括延长期)

有效的双重夹击 – 突破性疗法 (BTD) [2]:

抗血管生成 + 激活T细胞反应

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

由和黄医药与合作伙伴共同管理



呋喹替尼 / 索凡替尼 +
达伯舒® (PD-1)

实体瘤



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 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≥1 pts, ORR=26.4% for CPS<1 pts.; [2] BTD = 突破性疗法。

A1b

在中国建立
高度一体化的肿瘤业务

中国肿瘤市场 – 癌症患者约占全球约25%^[1]



中国肿瘤市场未被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^[2]
- 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^[3]
- 在研产品丰富 – 10种临床阶段候选药物、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

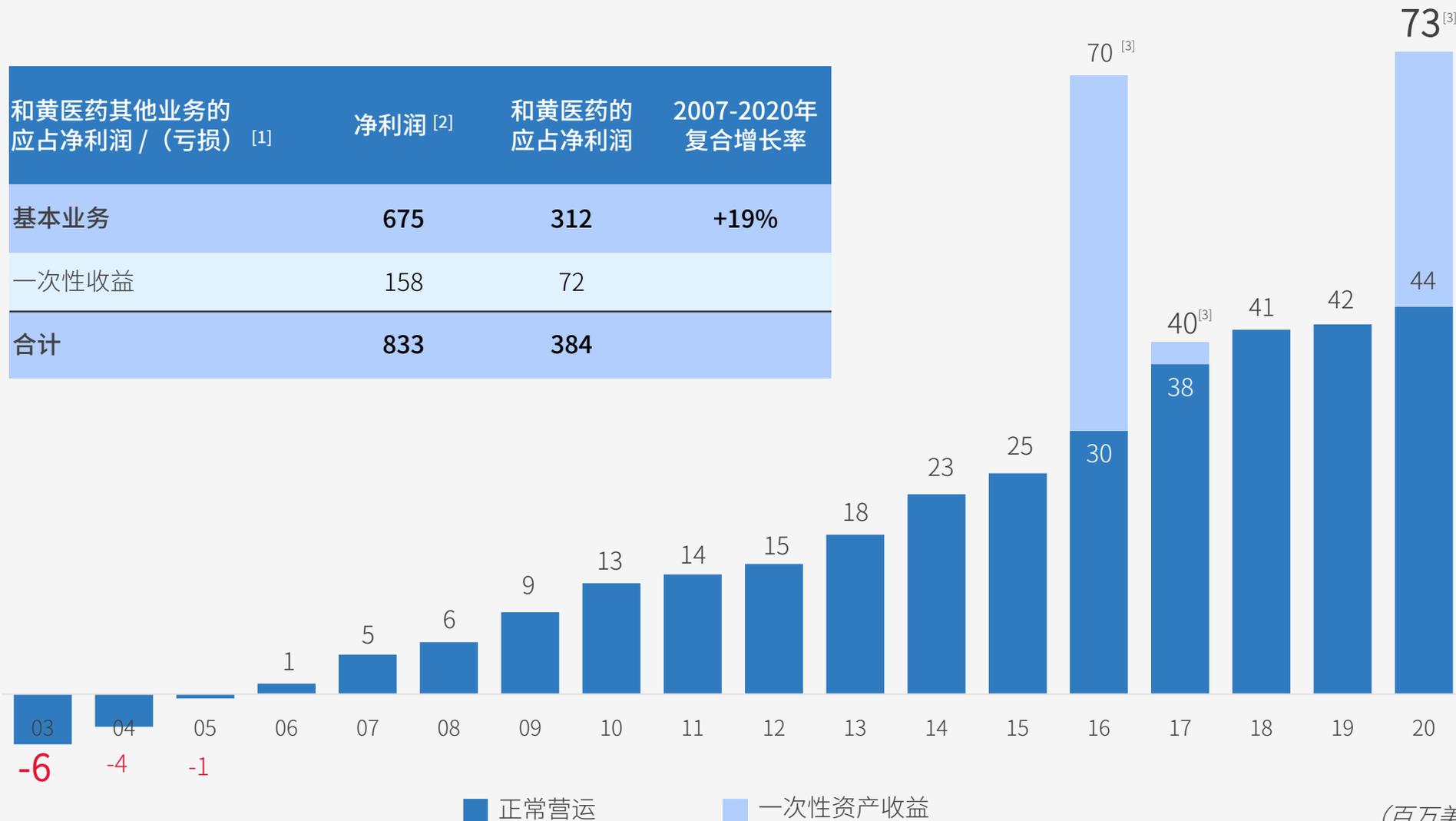


[1] Global Cancer Observatory, WHO, ACS, NCCR, Frost & Sullivan analysis;
[2] SoC = 治疗标准水平; [3] 被认为是首个在中国发现、无条件获批并上市的抗癌药物

和黄医药在中国的业务实力

过去的17年往绩中，我们的其他业务领域实现了19%的年复合增长率的记录

和黄医药其他业务的 应占净利润 / (亏损) ^[1]	净利润 ^[2]	和黄医药的 应占净利润	2007-2020年 复合增长率
基本业务	675	312	+19%
一次性收益	158	72	
合计	833	384	



[1] 2003-2006年，包括已终止经营的业务；[2] 根据其他业务的合并子公司和非控股合资公司累计非GAAP净利润/（亏损），请参见附录《非GAAP财务指标和调节》；

[3] 包括来自2016年归属于和黄医药净利润的SHPL土地补偿款4,040万美元、来自2017年归属于和黄医药净利润的SHPL研发相关补贴250万美元以及来自2020年归属于和黄医药净利润的HBYS土地补偿款2,880万美元

A2

候选药物详情

主要资产价值最大化

预计于2021上半年有2个产品上市，3项正在审评的新药上市申请和8-10项注册研究

2 高度差异化的创新药物组合和全球产品管线

	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
赛沃替尼 c-MET 抑制剂		泰瑞沙 MET+难治性非小细胞肺癌 联合泰瑞沙 (TATTON, 多臂二线泰瑞沙 或者第一代EGFR难治性; 和三线或以上泰瑞沙难治性)	泰瑞沙 MET+难治性非小细胞肺癌 联合泰瑞沙(SAVANNAH) 二线EGFR TKI MET+ 难治性非小细胞肺癌 联合泰瑞沙 未接受治疗的MET+ & EGFRm NSCLC 联合泰瑞沙	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 ^[2] 联合英飞凡(CALYPSO)	MET+乳头状肾细胞癌 联合英飞凡 ^[1]	
		MET+ 胃癌 ^[2] (VIKTORY)	MET+胃癌 II期注册意向	
		MET+ 结直肠癌 ^[2]		
索凡替尼 (苏泰达®) VEGFR 1/2/3; FGFR1; 及CSF-1R 抑制剂	联合PD-1 替雷利珠单抗-百济神州 ^[1]	联合拓益PD-1 (9种实体瘤) (NENs, BTC, GC, 甲状腺癌, SCLC, 软组织肉瘤, 子宫内膜癌, ESCC & NSCLC)	联合拓益PD-1 (1-3种适应症) ^[1] 二线胆管癌 - II期和III期	胰腺和非胰腺神经内分泌瘤 美国新药上市申请于2020年12月滚动 提交 ^[3] , 欧盟MAA于2021年年中提交 非胰腺神经内分泌瘤 新药上市申请于2020年12月获批 胰腺神经内分泌瘤 新药上市申请于2020年9月获受理
	联合PD-1 达伯舒-信达生物	软组织肉瘤和胆管癌		
呋喹替尼 (爱优特®) VEGFR 1/2/3 抑制剂	联合PD-1 替雷利珠单抗-百济神州 ^[1]	联合达伯舒PD-1 (5种实体瘤) (CRC, 肝细胞癌, 子宫内膜癌, RCC & GI 肿瘤)	三线或以上结直肠癌 (FRESCO-2) 联合达伯舒PD-1 (1-2种适应症) ^[1] 二线胃癌 联合泰素(FRUTIGA)	三线或以上结直肠癌 新药上市申请于2018年9月获批
		联合嘉和PD-1 (2种实体瘤) (CRC & NSCLC)		
		三阴性和荷尔蒙受体阳性/ HER2阴性乳腺癌		

[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, 目标于2021年上半年完成上市申请
注: TKI=酪氨酸激酶抑制剂; NDA=新药上市申请; NSCLC=非小细胞肺癌; GC=胃癌; RCC=肾细胞癌; NET=神经内分泌肿瘤; BTC=胆
道癌; ESCC=食管鳞状细胞癌; SCLC=小细胞肺癌; CRC=结直肠癌; GI=胃肠道癌; TN=三阴性。



丰厚的早期候选产品管线储备

不断发展的进一步创新产品

2 高度差异化的创新药物组合和全球产品管线



抗肿瘤 发现

4款创新候选药物正在新药临床试验申请毒理研究阶段
HMPL-295 (ERK, MAPK通路) 新药临床试验申请在中国已获批, HMPL-653 (实体瘤), HMPL-A83 (单克隆抗体 - 实体瘤, 血液恶性肿瘤) 和 HMPL-760 (恶性血液肿瘤)

免疫学 发现

4款创新候选药物正在临床前与 INMAGEN 合作研究阶段

[1] 计划中。注: iNHL=惰性非霍奇金淋巴瘤; CBCL=皮肤B细胞淋巴瘤; 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; MCL=套细胞淋巴瘤; MZL=边缘区淋巴瘤; PTCL=外周T细胞淋巴瘤; WM=瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症; LPL=淋巴浆细胞淋巴瘤; DLBCL=弥漫性大B细胞淋巴瘤; ITP=免疫性血小板减少性紫癜; IHCC=肝内胆管癌; AML=急性髓系白血病。



A2a

赛沃替尼

一种高选择性的小分子MET抑制剂，正广泛于MET驱动的肺癌、胃癌和肾细胞癌患者群体中进行开发

赛沃替尼研发概览

目前进展

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；
-  **赛沃替尼/泰瑞沙®**–SAVANNAH 患者招募快速推进中；
-  计划2项中国非小细胞肺癌III期临床。

新的肾细胞癌战略

-  **赛沃替尼单药疗法** – SAVOIR研究约60名患者数据令人鼓舞；
-  **赛沃替尼/英飞凡® 联合疗法** – 计划全球III期临床试验。

其他探索性研究

-  **胃癌单药疗法** – 50% ORR – 计划中国II期临床注册研究；
-  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®	二线及以上EGFRm;泰瑞沙难治性;MET+	SAVANNAH			
	赛沃替尼	MET外显子14跳变				(新药上市申请已获受理) ★
	赛沃替尼与泰瑞沙®	二线EGFR TKI 难治性; MET+				*
	赛沃替尼与泰瑞沙®	未使用过 MET+ & EGFRm				*
肾细胞癌	赛沃替尼与英飞凡® (PD-L1)	MET+ 乳头状肾细胞癌				*
	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	二线; MET+ 胃癌				*
	赛沃替尼	MET+ 结直肠癌 **				

* 计划中; ** 研究者发起的临床试验 (IITs)



全球



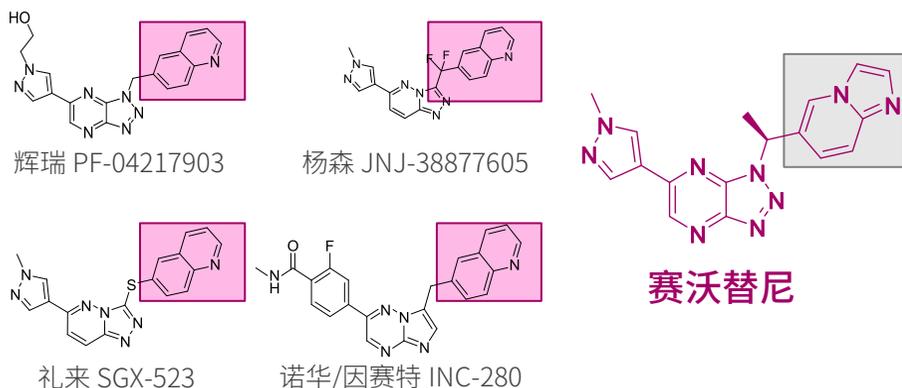
中国

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 – 目前已有超过1,100名患者参与临床研究



第一代MET化合物在人体中产生的2-噻啉铜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% ^[1]	2% ^[2]	39%	1,779,800	737,400
头颈癌	17-39%	11% ^[3]	46% ^[4]	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% ^[5]	55%	45,400	3,700
肾透明细胞癌	54%	NA	35%	281,300	57,500
食道癌	8%	NA	92%	572,000	271,600
前列腺癌	NA	NA	54/83% ^[6]	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2020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, 以及75%的中国地区研发费用 (和黄医药承担25%) ;
 - 全球乳头状肾细胞癌III期临床: 和黄医药承担5,000万美元及额外部分的均等份额
- 对中国以外地区的全球产品收入收取9-18%阶梯特许权使用费^[8], 并对中国地区内的全部产品收入收取30%特许权使用费收入。

[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%的淋巴结转移和83%的骨转移; [7] 公司基于Frost & Sullivan数据、中国国家中心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%特许权使用费收入; 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。

非小细胞肺癌驱动基因变异

在MET+（突变/基因扩增）非小细胞肺癌拥有最大的机会

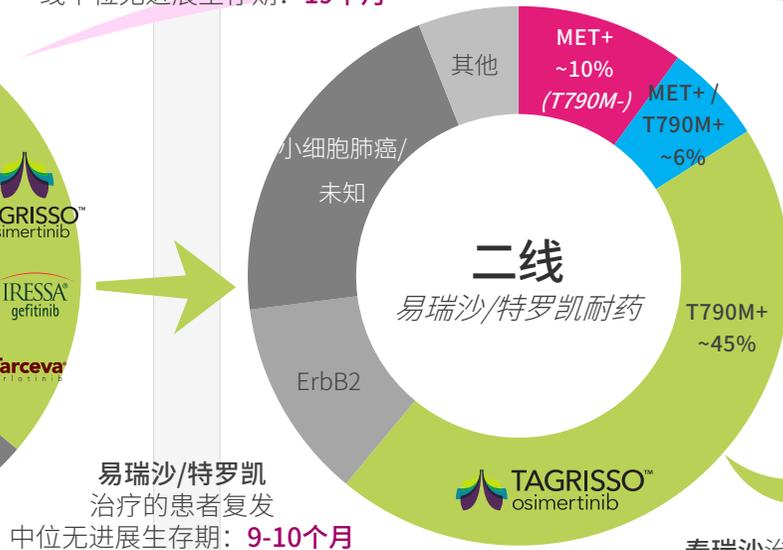
原发性非小细胞肺癌

每年新增**180万**
非小细胞肺癌患者



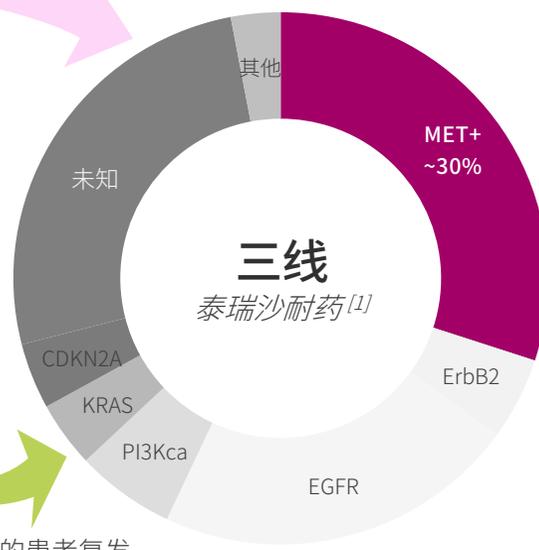
耐药驱动EGFRm+ 非小细胞肺癌

泰瑞沙治疗的患者复发
一线中位无进展生存期：**19个月**



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**

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	2020年 (百万美元) ^[3]
易瑞沙	EGFRm	2003	268
特罗凯	EGFRm	2004	170
泰瑞沙	EGFRm / T790M	2015	4,328
Xalkori /Lorbrena	ALK / ROS1 / MET	2011/18	748
Alecensa	ALK	2015	1,235
Alunbrig	ALK	2017	80
总销售额			6,829

上市	2016	2017	2018	2019	2020
2015年12月	423	955	1,860	3,189	4,328

预计到2023年
全球销售额可达
约**60-80亿美元**^[2]

TAGRISSO[™]
osimertinib

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

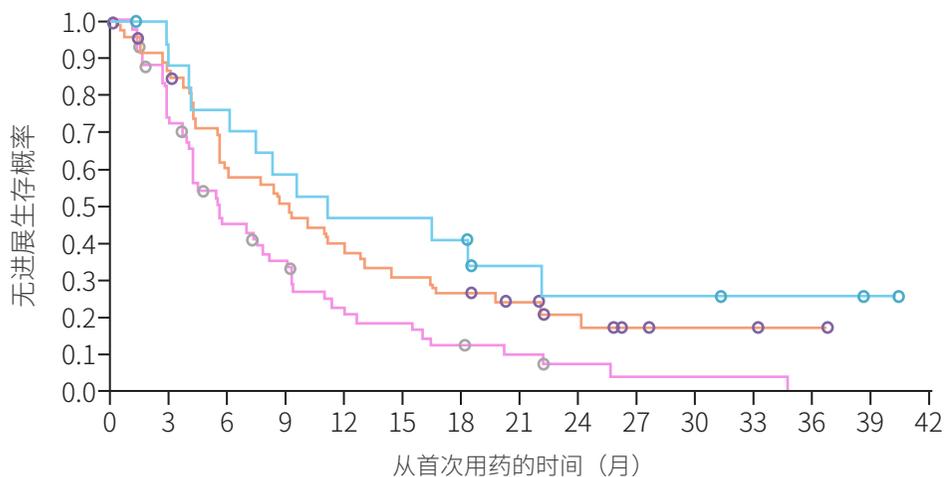
海外竞争格局：

治疗线	MET 变异	N	BICR ^[1] 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)
卡马替尼 (Capmatinib) [2]						
一线 (队列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 (队列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 (队列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 (队列5a)	扩增 (GCN ≥ 10)	15 ^[3]	40 [16,68]	67 [38,88]	7.5 [2.6,14.3]	4.2 [1.4,6.9]
二或三线 (队列1a)	扩增 (GCN ≥ 10)	69	29 [19,41]	71 [59,81]	8.3 [4.2,15.4]	4.1 [2.9,4.8]
特泊替尼 (Tepotinib) [4]						
44% 一线, 56% \geq 二线	MET外显子14跳变	99 ^[5]	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。

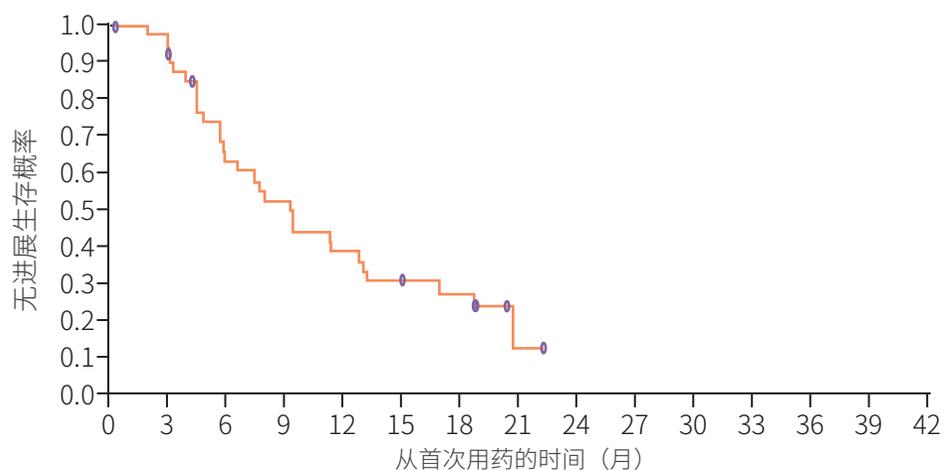
TATTON B和D部分数据 – 无进展生存期 (PFS)

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]	中位缓解持续时间 月 (范围)
B1部分 既往接受过第三代EGFR-TKI治疗; (600 mg ^[1] ; n=69)	5.5 [4.1, 7.7]	9.5 [4.2, 14.7]
B2部分 既往未接受过第三代EGFR-TKI治疗, T790M阴性; (600 mg ^[1] ; n=51)	9.1 [5.5, 12.8]	10.7 [6.1, 14.8]
B3部分 既往未接受过第三代EGFR-TKI治疗, T790M阳性; (600 mg ^[1] ; n=18)	11.1 [4.1, 22.1]	11.0 [2.8, 未达到]

数据截止日期: 2020年3月4日
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]	中位缓解持续时间 月 (范围)
D部分 既往未接受过第三代EGFR-TKI治疗, T790M阴性; (300 mg; n=42)	9.0 [5.6, 12.7]	9.7 [4.5, 14.3]

数据截止日期: 2020年3月4日
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。

PFS= 无进展生存期; 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 ^[1]	D部分 (n=42) 奥希替尼 80 mg + 赛沃替尼 300 mg ^[1]
任何不良事件	138 (100)	41 (98)
任何可能与赛沃替尼有关的不良事件	124 (90)	32 (76)
≥3级不良事件	86 (62)	21 (50)
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	49 (36)	15 (36)
奥希替尼	24 (17)	8 (19)
任何导致死亡的不良事件	7 (5)	2 (5)
任何严重的不良事件	67 (49)	16 (38)

[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; Han JY, et al. Osimertinib + savolitinib in patients with EGFRm MET-amplified/overexpressed NSCLC: Phase Ib TATTON Parts B and D final analysis. WCLC January 2021 #FP14.03.

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^[1] 不考虑因果关系和严重不良事件 (≥3%) ^[2]

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	≥3级	所有等级	≥3级
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
外周水肿	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)

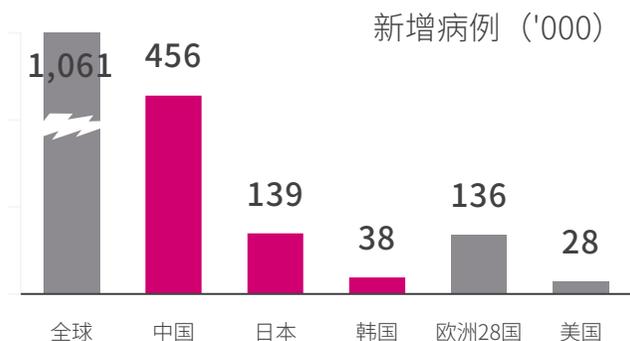
严重不良事件**, n (%)	所有B部分 (n=138)	D部分 (n=42)
肺炎	7 (5%)	4 (10%)
过敏反应	6 (4)	1 (2)
气胸	6 (4)	1 (2)
发热#	5 (4)	0
呼吸困难	5 (4)	0
药物超敏	4 (3)	1 (2)
腹泻	4 (3)	1 (2)
背痛	4 (3)	0

[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）。
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

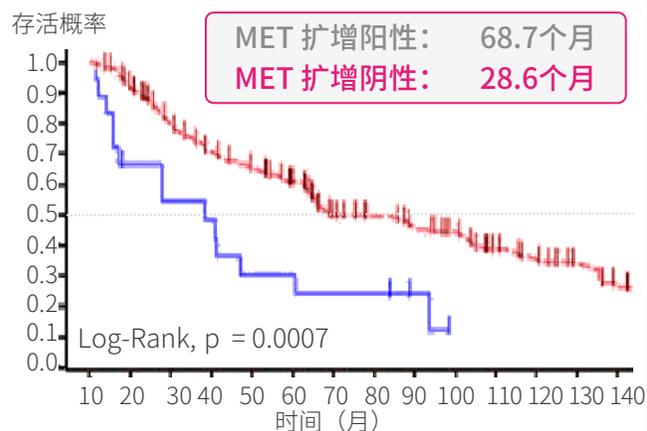
东亚地区（日本、韩国和中国）主要疾病之一

1. 胃癌是全球第四大常见癌症 – 每年造成769,000患者死亡

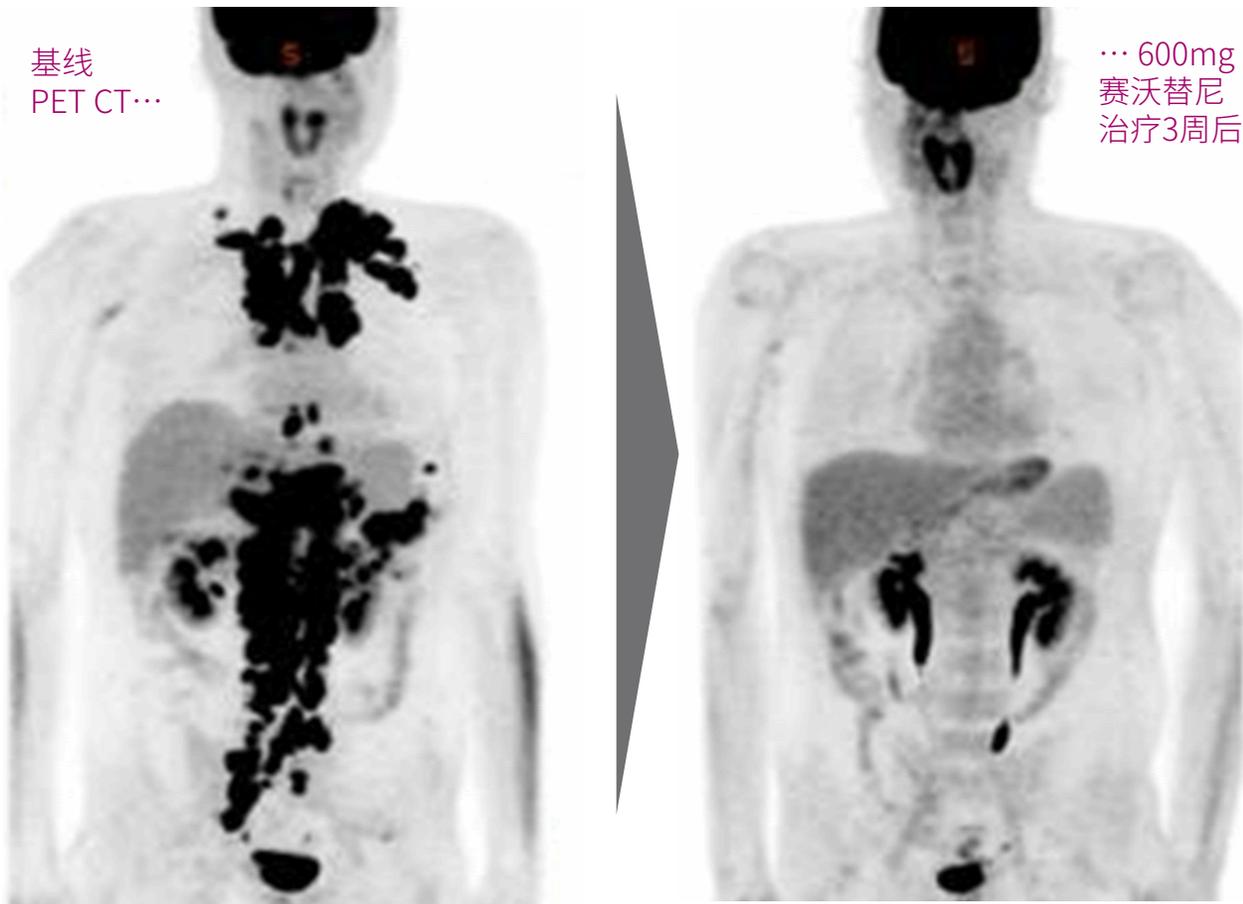


World Cancer Research Fund International, WHO, ACS, NCCR, Lancet, Frost & Sullivan Analysis.

2. MET+ 更具侵略性 [1]



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



Jeeyun Lee, AACR 2016.

[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.
 [2] Lee, et al. "Tumor genomic profiling guides metastatic gastric cancer patients to targeted treatment: The VIKTORY Umbrella Trial." *Cancer Discov*. 2019 Jul 17. pii: CD-19-0442. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0442. <5 patients in all other arms.

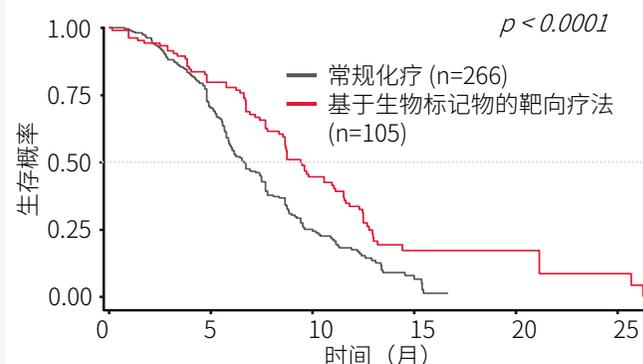
赛沃替尼在胃癌中的潜力

VIKTORY II期研究在MET+ 患者中极具前景

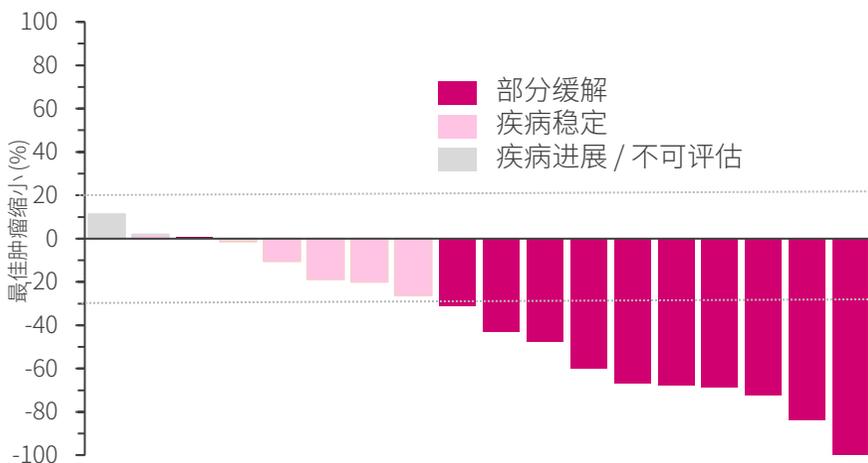
VIKTORY: 赛沃替尼单药疗法组的缓解率最高



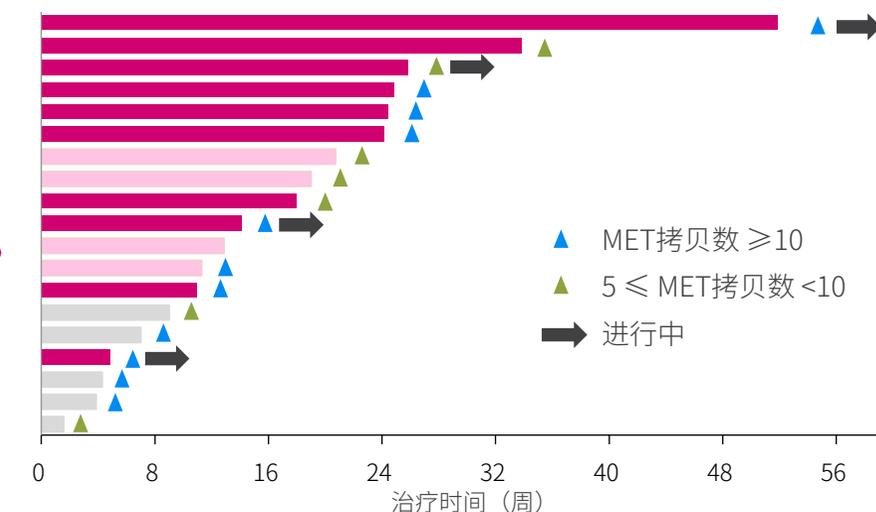
生物标志物引导疗法可能延长总生存期



VIKTORY: 最佳缓解率 (赛沃替尼治疗组)



缓解持续时间 (赛沃替尼组)



A2b

索凡替尼 (中国商品名:苏泰达[®])

一种VEGFR, FGFR和CSF-1R的小分子抑制剂, 旨在抑制肿瘤血管生成, 并通过调节肿瘤相关的巨噬细胞来以促进机体对肿瘤细胞的免疫反应

索凡替尼发展概览

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年底提交美国新药上市申请^[1];
- 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

PD-1联合疗法

- 拓益® (君实生物) II期临床试验用于9种实体瘤适应症;
- 达伯舒® (信达生物);
- 替雷利珠单抗 (百济神州) ^[2]

胆管癌

- II/III期临床试验进行中, 计划进行中期无效性分析 (概念验证试验)

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	NET				(欧洲上市许可申请计划中)
	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			(新药上市申请已获批) ★
胆管癌	索凡替尼	胆管癌				
	索凡替尼	二线; 化疗难治性胆管癌				
软组织肉瘤	索凡替尼	软组织肉瘤				
PD-1 联合疗法	索凡替尼与拓益® (PD-1)	NEN, ESCC, BTC				
	索凡替尼与拓益® (PD-1)	SCLC, GC, Sarcoma				
	索凡替尼与拓益® (PD-1)	TC, EMC, NSCLC				
	索凡替尼与达伯舒® (PD-1)	实体瘤				
	索凡替尼与替雷利珠单抗 (PD-1)	实体瘤				

[1] 和黄医药于2020年12月以滚动提交的方式提交美国新药上市申请并计划于2021年上半年完成申请。; [2] 计划中; NEN = 神经内分泌肿瘤、ESCC = 食道癌、BTC = 胆管癌、SCLC = 小细胞肺癌、GC = 胃癌、TC = 甲状腺癌、EMC = 子宫内膜癌、NSCLC = 非小细胞肺癌。

索凡替尼

神经内分泌瘤概况 – 美国约有14.3万名NET患者^{[1][2][3]}

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。

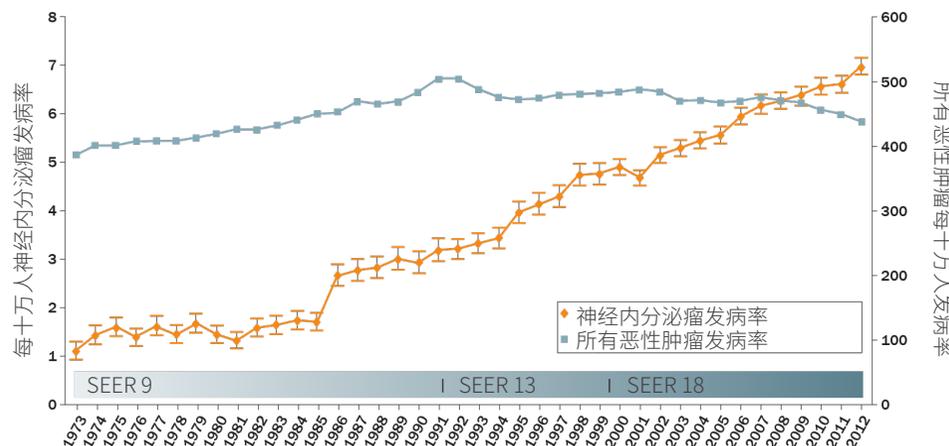
激素相关症状^[1]

- 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。

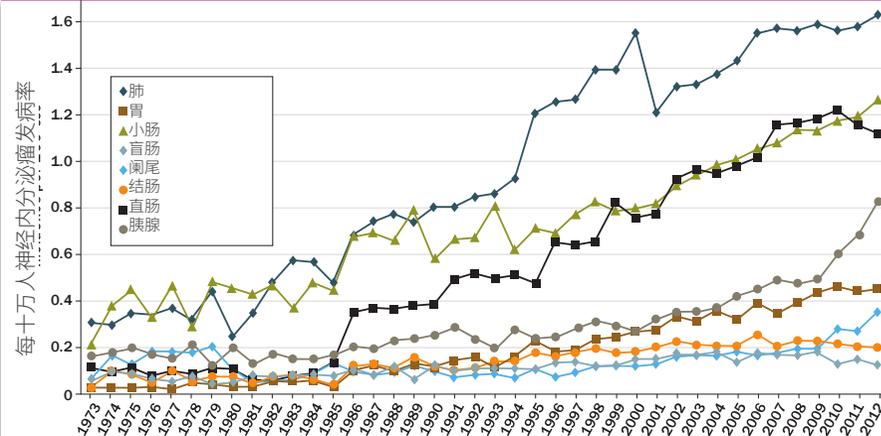
分化和生物标记物用于分级

- 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^[4]



神经内分泌瘤流行病学 – 高度碎片化^[4]



[1] Frost & Sullivan; [2] www.cancer.net (patient information from ASCO) – NET is a subtype of neuroendocrine neoplasms, NENs; [3] IQVIA 2019; [4] Dasari A, et al.: Trends in the Incidence, Prevalence, & Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the U.S.. JAMA Oncol. 2017;3(10):1335–1342.

神经内分泌瘤 (NET) 概览

长期疾病 – 晚期迅速恶化^{[1][2][3]}



[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^[1] (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	¹⁷⁷ 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
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	6%		CLARINET ^[2]	历史II期 SSR过度表达			RADIANT-4 ^[3]	SANET-ep
	小肠/阑尾	20%	PROMID	CLARINET ^[2]	NETTER-1			RADIANT-4 ^[3]	SANET-ep
	结肠和直肠	20%		CLARINET ^[2]	历史II期 SSR过度表达			RADIANT-4 ^[3]	SANET-ep
胰腺		6%		CLARINET ^[2]	历史II期 SSR过度表达	历史发病	III期	RADIANT-3 ^[3]	SANET-p
肺		27%						RADIANT-4 ^[3]	SANET-ep
其他	其他	~10%							SANET-ep
	未知原发	~10%						RADIANT-4 ^[3]	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）。

美国约有14.3万神经内分泌瘤 (NET) 患者^{[1][2]}

美国NET治疗市场 – 高度碎片化

	生长抑素疗法			靶向疗法		
	善宁®长效 (奥曲肽)	索马杜林® (兰瑞肽)	Lutathera® (¹⁷⁷ 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)
2020销售额	14亿美元	15亿美元	4亿美元	11亿美元	8亿美元	-
作用机制 ^[3]	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
保质期	三年	两年	72小时	三年	三年	两年以上 ^[4]
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"> 长期治疗与转移性类癌瘤引起的急性腹泻和皮质潮红 	<ul style="list-style-type: none"> 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 类癌综合征：可降低短效生长抑素补救治疗频率 	<ul style="list-style-type: none"> 生长抑素受体阳性的胃肠胰神经内分泌瘤 	<ul style="list-style-type: none"> 胰腺NET：进展性胰腺NET (不可切除，局部复发或转移) 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^[4] 	<ul style="list-style-type: none"> 胰腺NET：进展性、高分化胰腺NET (不可切除，局部复发或转移) 	<ul style="list-style-type: none"> 两项于中国获得积极结果的pNET及epNET随机对照试验 epNET：中国新药上市申请已获批 pNET：中国新药上市申请评审中 2020年开始提交美国新药上市申请
非NET适应症	<ul style="list-style-type: none"> 肢端肥大症；血管活性肠肽瘤引起的水性腹泻 	<ul style="list-style-type: none"> 肢端肥大症 		<ul style="list-style-type: none"> HR+ HER2-n晚期乳腺癌；二线晚期肾细胞癌；血管平滑肌脂肪瘤；结节性硬化症 	<ul style="list-style-type: none"> 二线胃肠道间质瘤；晚期肾细胞癌；高复发风险肾细胞癌 	

	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) 主要终点	14.3 / 6.0	未达到 / 18.0	未达到 / 8.5	胰腺NET 11.0 / 4.6	肺和胃肠NET 11.0 / 3.9	胰腺NET: 11.4 / 5.5	III期 胰腺NET 10.9 / 3.7	III期 非胰腺NET 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

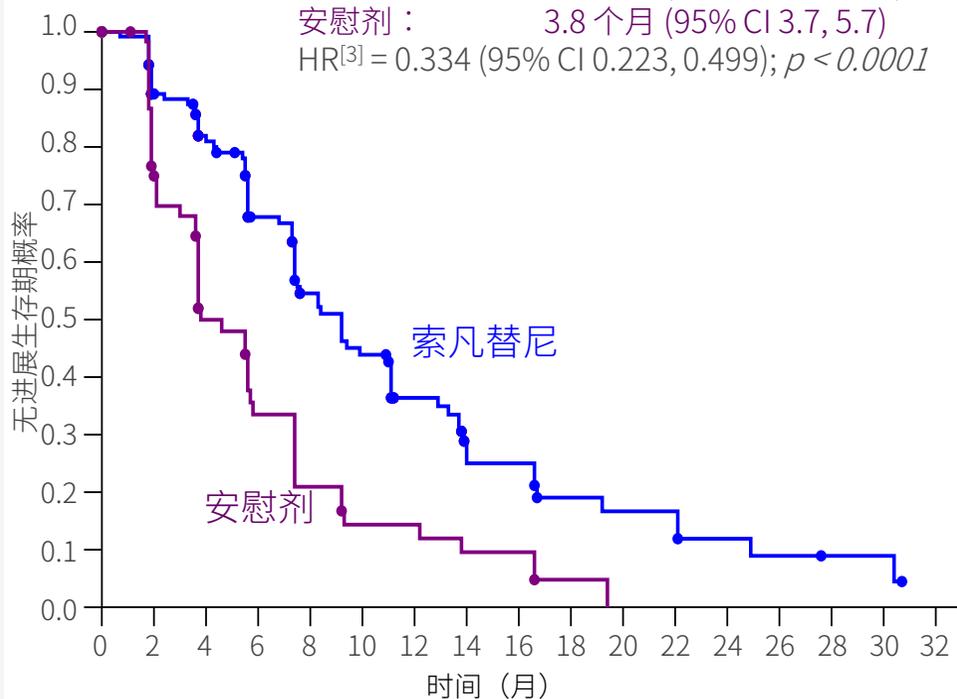
[1] Frost & Sullivan; [2] www.cancer.net (patient information from ASCO) – NET is a subtype of neuroendocrine neoplasms, NENs); [3] 在中国，飞尼妥®仅获批治疗胰腺神经内分泌瘤；[4] 目前已完成为期两年的稳定性研究。

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)

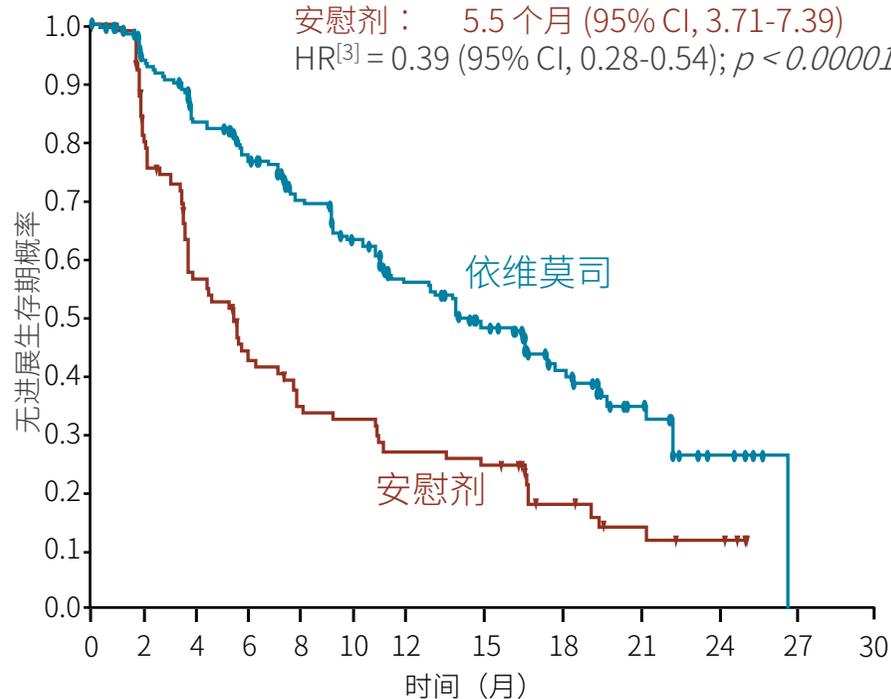
SANET-ep研究^[1] (n=198)

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^[3] = 0.334 (95% CI 0.223, 0.499); $p < 0.0001$



RADIANT-4研究^[2] (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^[3] = 0.39 (95% CI, 0.28-0.54); $p < 0.00001$



SANET-ep主要终点为研究者评估的mPFS
BIIRC^[4]支持性分析的mPFS不是主要或次要终点

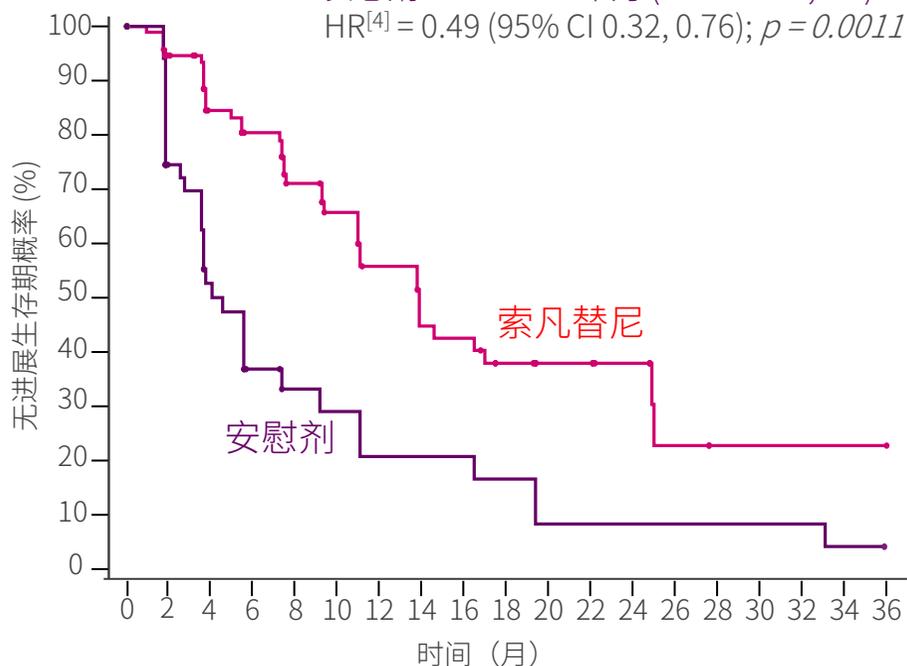
RADIANT-4主要终点为BIIRC^[4]评估的mPFS
研究者评估的mPFS不是主要或次要终点

G1/2 晚期胰腺神经内分泌瘤

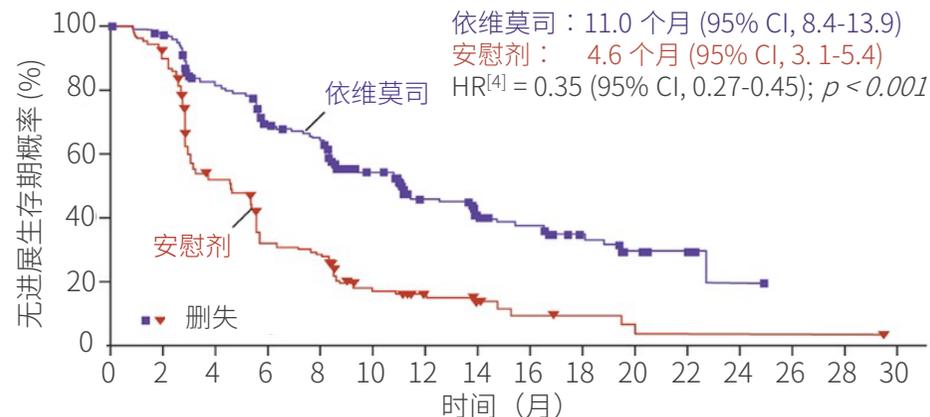
研究者评估的中位无进展生存期（主要终点）

SANET-p研究^[1] (n=172)

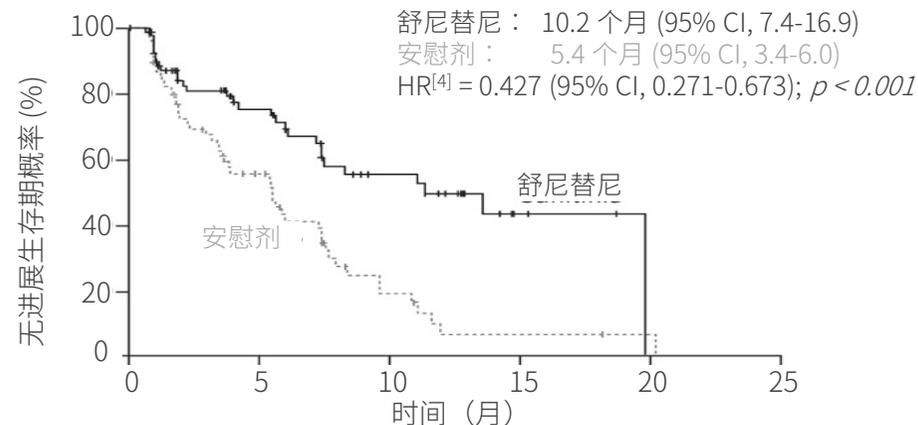
索凡替尼：10.9个月 (95% CI 7.5, 13.8)
安慰剂：3.7个月 (95% CI 2.8, 5.6)
HR^[4] = 0.49 (95% CI 0.32, 0.76); $p = 0.0011$



RADIANT-3研究 (依维莫司)^[2] (n=410)



A6181111研究 (舒尼替尼)^[3] (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/S1470-2045\(20\)30493-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(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		美国 非胰腺 神经内分泌瘤		
	SANET-ep ^[1] (n=198) (索凡替尼vs. 安慰剂)	RADIANT-4 ^[2] (n=302) (依维莫司vs. 安慰剂)	RADIANT-4 ^[2] (n=302) (依维莫司vs. 安慰剂)		
	Tsai et al. 2013		Yao et al. 2008		
非胰腺原发灶	58%	47%	50%	58%	
胃肠道					
直肠	30%	27%	33%	13%	
胃	7%	10%	8%	4%	
小肠	19%	8%	6%	34%	
胃肠道其他	3%	3%	4%	7%	
肺	22%	12%	21%	30%	
其他器官部位	28%			1%	
胸腺		7%			
肝脏		6%			
纵隔		6%			
肾上腺		2%			
其他		8%			
未知原发灶		14%			12%
	非胰腺神经内分泌瘤		胰腺神经内分泌瘤		
	SANET-ep ^[1] (n=198)	RADIANT-4 ^[2] (n=302)	SANET-p ^[3] (n=172)	RADIANT-3 ^[4] (n=410)	A6181111 ^[5] (n=171)
病理学分级					
1级	16%	65%	12%	83%	n/a
2级	84%	35%	88%	17%	n/a
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%	none	9%	none	none
生长抑素类似物	32%	55%	44%	50%	36%
器官受累数量					
≤2	34%	n/a	49%	64%	64%
≥3或未知	66%	n/a	51%	36%	36%

SANET-ep
招募了更多预后不良的患者

原发灶	中位总生存期 (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 甲状腺
肾 卵巢
纵隔 肾上腺
腹膜后 壶腹
副甲状腺 颈动脉体
肝

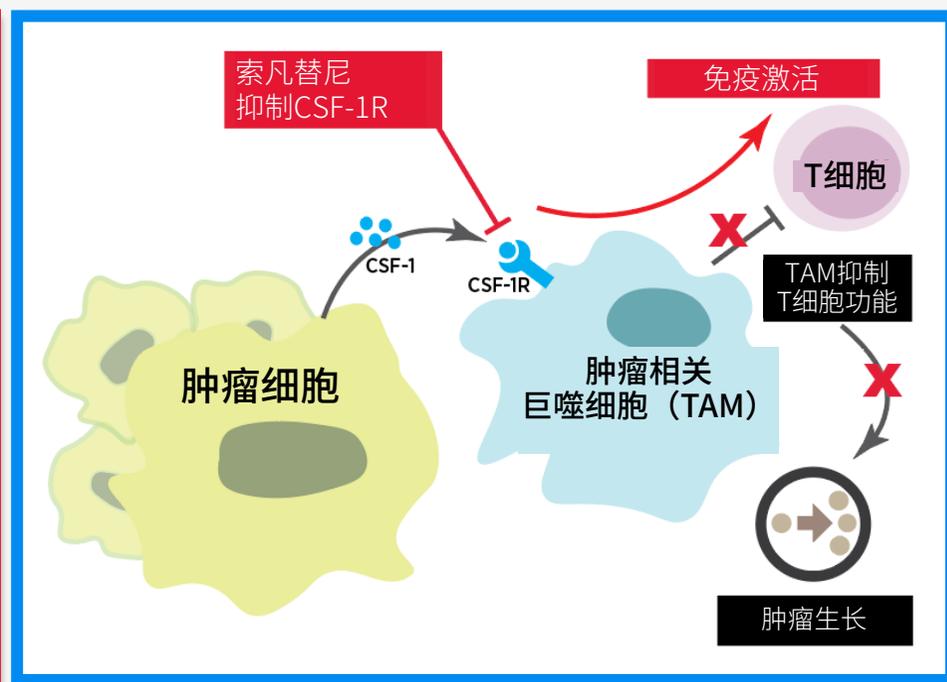
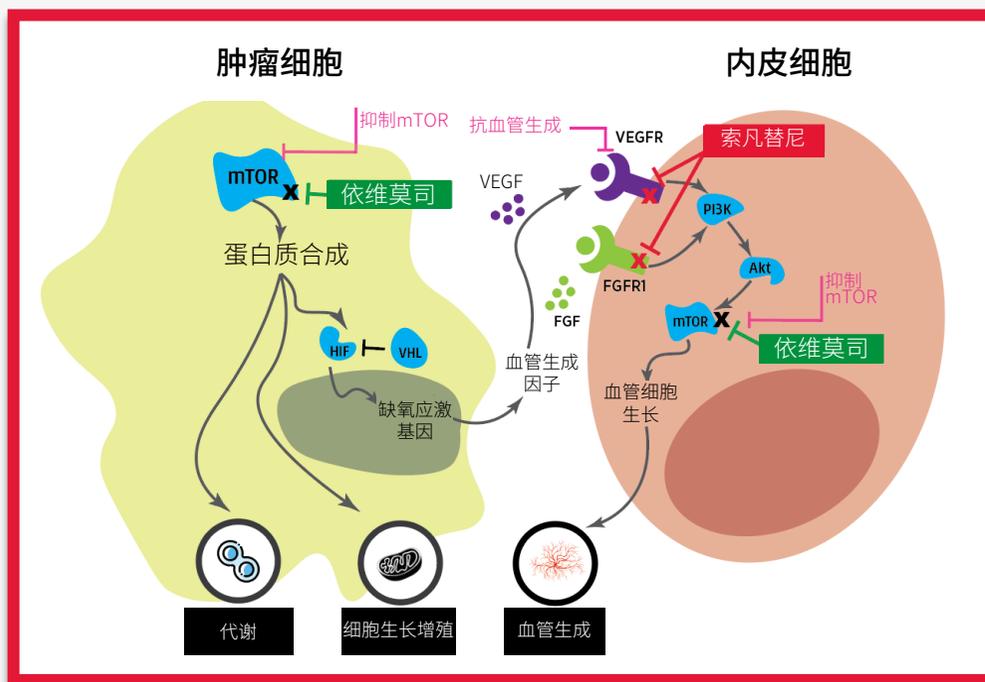
SANET-ep
患者覆盖更广

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。

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。



A2c

呋喹替尼胶囊 (中国商品名：爱优特®)

一种高选择性的VEGFR 1/2/3小分子抑制剂，旨在为拥有更高的激酶选择性，将脱靶毒性减至最低，从而提高耐受性

呋喹替尼发展概览

目前进展

爱优特®中国结直肠癌

- 2020年1月1日起，获纳入国家医保目录。

全球结直肠癌

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

FRUTIGA胃癌III期研究

- 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)	CRC, EMC, RCC, HCC				
	呋喹替尼与达伯舒 (PD-1)	胃肠道肿瘤				
	呋喹替尼与杰诺单抗 (PD-1)	结直肠癌				
	呋喹替尼与杰诺单抗 (PD-1)	非小细胞肺癌				
	呋喹替尼与替雷利珠单抗 (PD-1)	三阴乳腺癌		*		
	呋喹替尼与替雷利珠单抗 (PD-1)	实体瘤		*		

* 计划中
CRC = 结直肠癌; EMC = 子宫内膜癌; RCC = 肾细胞癌; HCC = 肝细胞癌

呋喹替尼和索凡替尼均是独特的VEGFR TKIs

…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	多靶点			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	仑伐替尼	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 (IC ₅₀ < 100nM)	PDGFRα PDGFRβ c-Kit Flt3 Ret CSF-1R	Raf-1 b-raf Flt3 P38 c-Kit Ret	PDGFRα PDGFRβ FGFR1-4 c-Kit	PDGFRα PDGFRβ EphB2 c-Kit Tie2	PDGFRα PDGFRβ FGFR1-4 Ret c-Kit	PDGFRα PDGFRβ 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^[1] – 增强PD-1激活的免疫反应

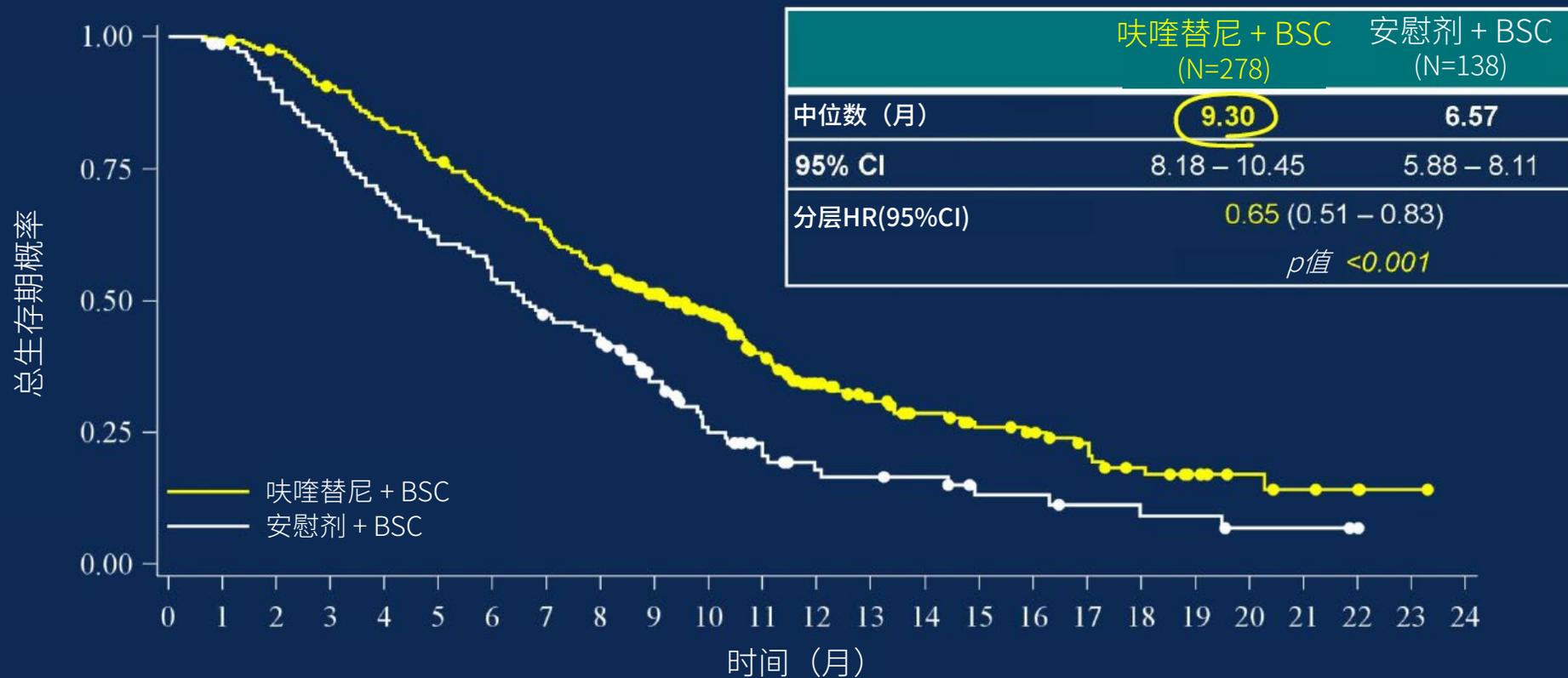
[1] Source: 1. D.D. Hu-Lowe et al, Clin Cancer Res 2008 14(22) 7272-83; 2. Q.L. Sun et al, Cancer Biol Ther 2014 15(12) 1635-45.

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

疗效优势

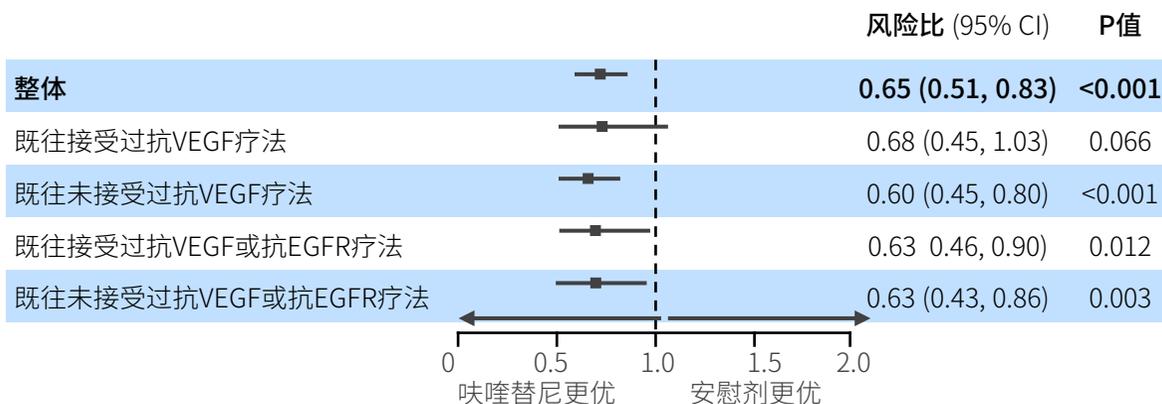
三线转移性结直肠癌	FRESCO ^[1]		CONCUR		CONCUR		CORRECT	
	中国大陆		中国患者 (中国大陆、香港、台湾) ^[2]		中国 (大陆、香港、台湾)、越南、韩国		全球	
治疗组	爱优特 [®] (呋喹替尼)	安慰剂	拜万戈 [®] (瑞戈非尼)	安慰剂	拜万戈 [®] (瑞戈非尼)	安慰剂	拜万戈 [®] (瑞戈非尼)	安慰剂
患者 (人)	278	138	112	60	136	68	505	255
客观缓解率 (ORR) (%)	4.7%	0.0%	3.6%	0.0%	4.4%	0.0%	1.0%	0.4%
疾病控制率 (DCR) (%)	62.2%	+49.9 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

100% 接受过安维汀[®]
(贝伐珠单抗) 治疗

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[®]在接受过VEGF/EGFR靶向治疗的患者中具有优势

- 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)



拜万戈®的毒性所导致的局限



生化活动	IC ₅₀ (nmol/L)	IC ₅₀ (nmol/L)
中靶激酶:		
VEGFR1	33	13
VEGFR2	35	4.2
VEGFR3	0.5	46
脱靶激酶:		
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 ^{V600E}	>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 ^[1]		CONCUR研究 (中国大陆、香港、台湾) ^[2]	
	爱优特®	安慰剂	拜万戈®	安慰剂
治疗组 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%
VEGFR中靶相关不良事件:				
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%
脱靶 (即非VEGFR) 相关不良事件:				
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%
肝功能不良事件:				
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%
耐受性:				
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%

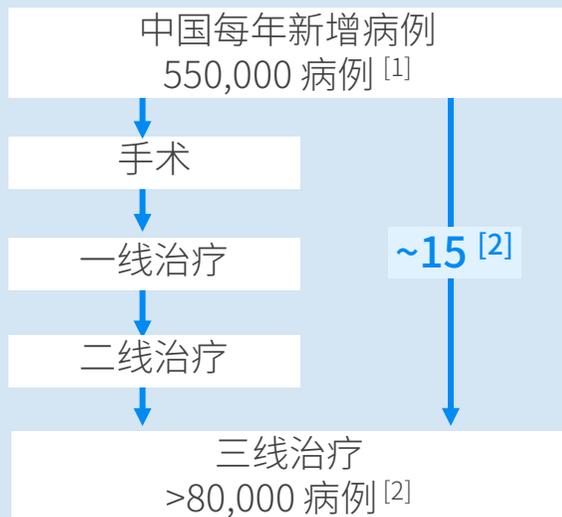
爱优特®具有卓越的安全性 – 尤其是在肝转移患者中具有优势

[1] 与治疗相关的不良事件 (FRESCO研究); [2] 所有不良事件 - 瑞戈非尼单药疗法对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测试分组分析; R Xu.; 在超过4%患者中中级别≥3级的不良事件。

国家医保药品目录

2020 更可及的价格

流行病学



2020 预计市场渗透率:

- 总疗程数约39,500个 (包括自付费及患者援助项目);
- 每位患者平均用药 4.7 月;
- 约8,400名患者付费使用爱优特®;
- 市场渗透率~15%

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

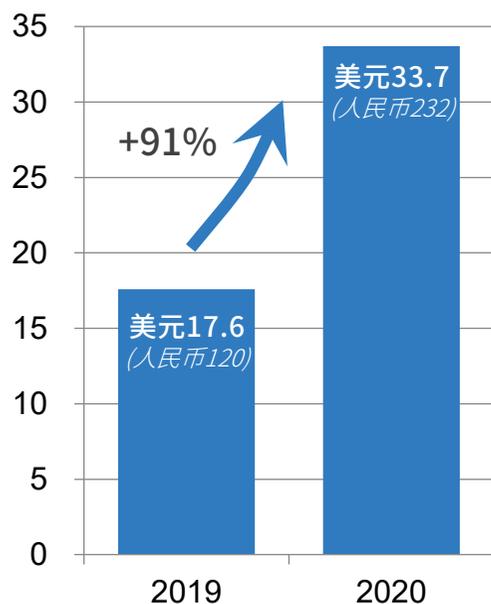
每疗程的成本 (美元) ^[3]		有医保覆盖	无医保覆盖
爱优特® (呋喹替尼)	进入医保前 (无患者援助)	3,260	3,260
	进入医保后	1,180	1,180
三线结肠直肠癌 患者自付费		~350 ^[5]	~1,180
拜万戈® (瑞戈非尼)	三线结肠直肠癌 患者自付费	~670 ^[5]	~2,220

[1] Globocan; [2]弗若斯特沙利文; [3] 人民币兑美元汇率 6.73:1.00; [4] 2020年礼来向第三方开具发票的爱优特®市场销售额为3,270万美元, 和黄医药向第三方开具发票的爱优特®市场销售额为100万美元 [5] 假设报销比例为70。

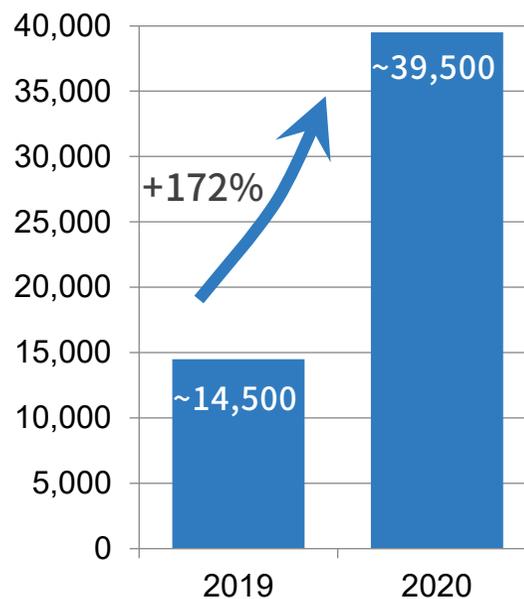
2020年全年表现

爱优特[®]早期进展 – 计划迅速扩张

销售额（百万元） [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

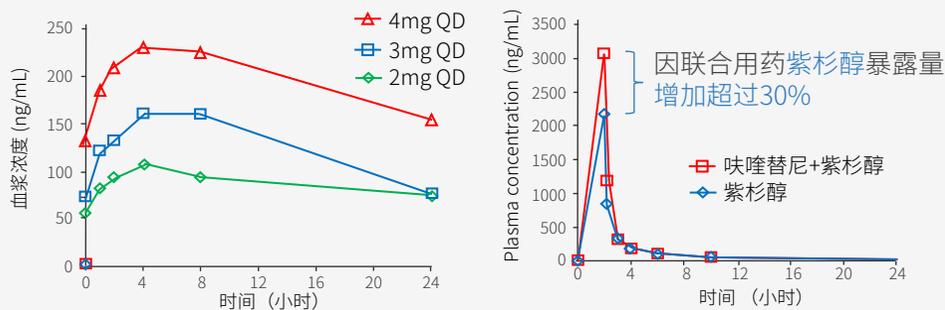
- 从2020年10月1日起，和黄医药开始负责在全中国的医学信息沟通及本地和区域市场活动；
- 礼来将以**特许权使用费、生产成本以及服务费**的形式向和黄医药支付约合爱优特[®]销售总额70%-80%的金额^[3]；
- 和黄医药**无需**就获取上述权利支付**预付款**。

[1] 礼来向第三方开具发票的爱优特[®]市场销售额为3270万美元 (2019: 1,760万美元)，和黄医药向第三方开具发票的爱优特[®]市场销售额为100万美元 (2019: 无); [2] 28天为一个疗程，即假定每疗程3 x 7粒5毫克胶囊或5 x 21粒1毫克胶囊; [3] 根据预定的销售目标。

联合紫杉醇治疗胃癌

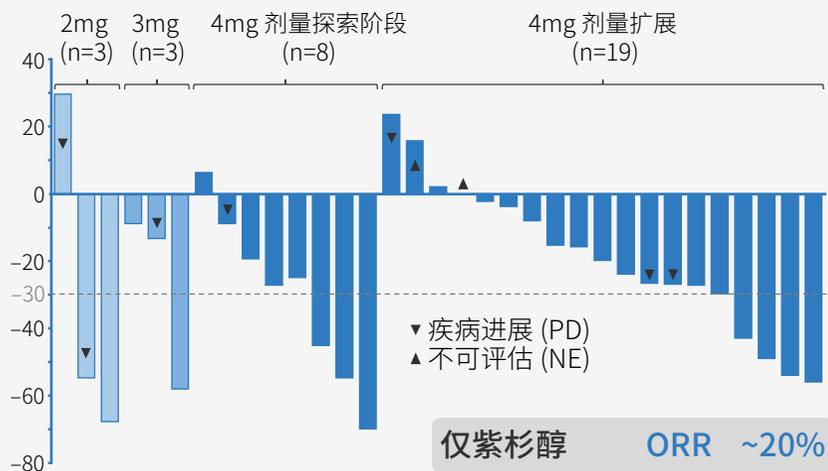
II期研究结果有力支持正在进行的FRUTIGA III期研究

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AUC0-8）。



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%**。

最佳反应瀑布图



3 剂量降低/治疗中断情况明显较少。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/m²/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 ²	
	治疗中断	剂量降低
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%)

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3级以上不良事件。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 ²
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%)
口腔粘膜炎	1 (5.3%)
肝功能紊乱	1 (5.3%)
上消化道出血	1 (5.3%)

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期研究 (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) ; 缓解持续时间 (DoR) [1];
- 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着差异

- 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

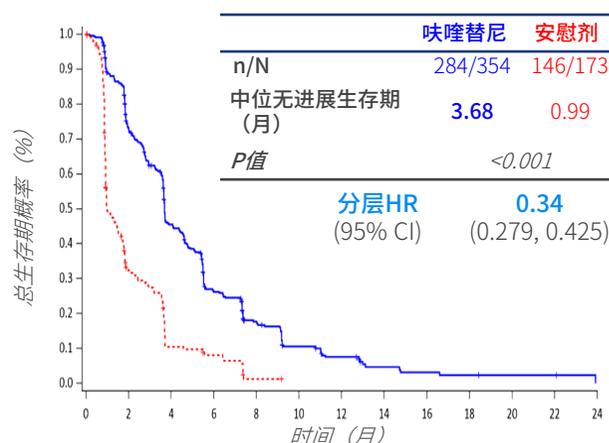
疗效终点 (意向治疗分析人群) [2]

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

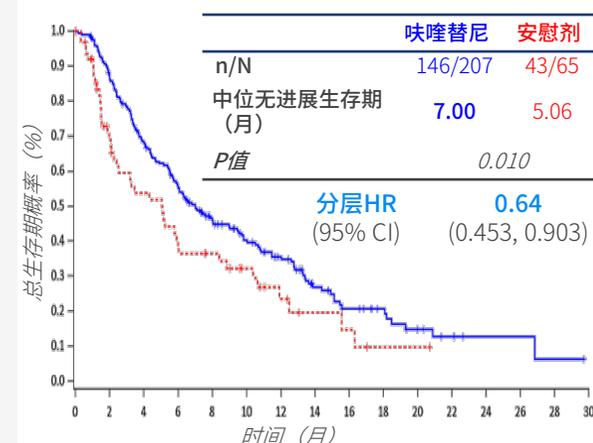
安全性高;
多数≥3级的不良事件与靶点相关且临床可控

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%)
导致剂量降低	85 (24.1%)	2 (1.2%)
高血压	74 (21.0%)	5 (2.9%)
手足综合症	39 (11.0%)	0

治疗意向人群中的无进展生存期



未接受后续抗肿瘤治疗的患者总生存期



[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 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-689 & HMPL-523

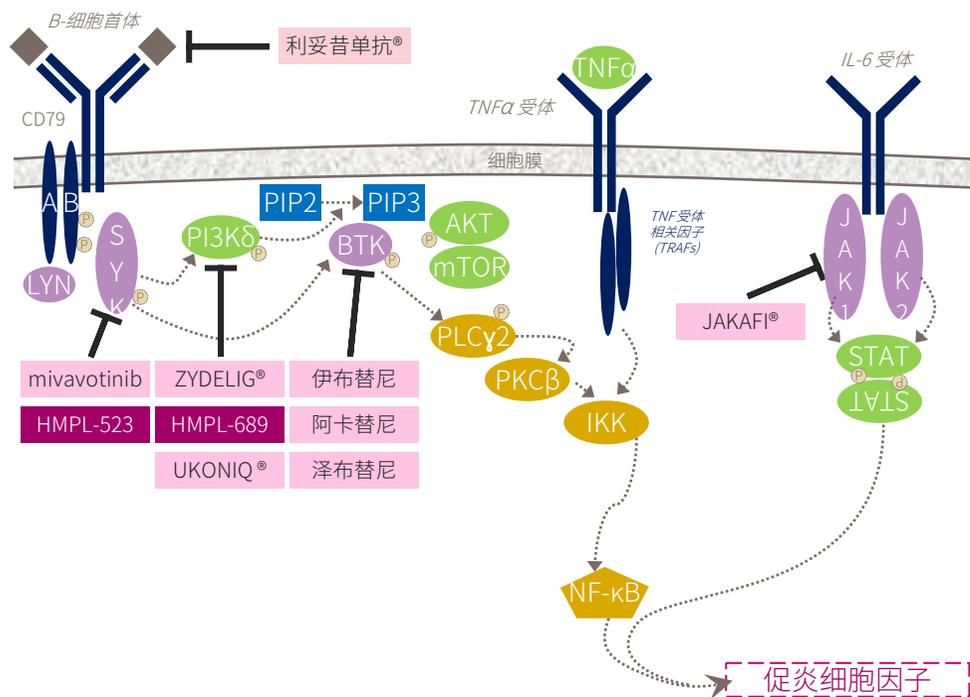
针对血液肿瘤和免疫学的B细胞信号转导

HMPL-689 (PI3K δ) & HMPL-523 (Syk)

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。

- 2020 销售额: 亿珂® 66亿美元; ZYDELIG® 1亿美元; JAKAFI® 33亿美元; 及 RITUXAN® 34亿美元 [1][2]。



HMPL-689 (PI3K δ 抑制剂)

在中国、美国及欧洲的I/Ib期研究正在进行中

旨在成为同类最佳的PI3K δ 抑制剂

- 更高的异构体选择性 (避免对PI3K γ 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。

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。

I/Ib期数据为HMPL-523及-689的中国注册研究决策提供依据

HMPL-689 – 寻找主要的改善空间

目前其他PI3K δ 抑制剂的安全性特征较差

PI3K δ 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
Zydelig[®] idelalisib – PI3K δ	吉利德	复发性 CLL/SLL, FL	已获批	黑框警告: 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。
Copiktra[®] duvelisib – PI3K γ/δ	Secura Bio/ 石药集团 ^[2]	复发或难治性 CLL/SLL 复发或难治性 FL 外周T细胞淋巴瘤	已获批 已获批 ^[1] II期研究招募中	黑框警告: 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。 <i>需降低对PI3Kγ的抑制</i>
Aliqopa[®] copanlisib – PI3K α/δ	拜耳	复发性 FL	已获批 ^[1]	胃肠道和肝脏不良事件, 包括高血糖、腹泻、高血压、白细胞减少、中性粒细胞减少、恶心和血小板减少。
Ukoniq[®] Umbralisib – PI3K δ	TG Therapeutics	既往接受过治疗的MZL 既往接受过治疗的FL 既往接受过治疗的NHL, CLL	已获批 ^[1] 已获批 ^[1] IIb/III期研究	胃肠道和肝脏不良事件
Parsaclisib PI3K δ	因赛特/ 信达生物	FL, MZL, MCL 复发性骨髓纤维化 自身免疫性溶血性贫血	2021下半年提交NDA III期研究 II期研究	待最后响应患者的12个月随访数据 ^[3] II期研究要求对肺囊虫性肺炎 (PJP) 进行预防性治疗
Zandelisib PI3K δ	MEI / 协和发酵麒麟	复发或难治性 FL B细胞恶性肿瘤	II期研究(潜在加速批准) I/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 ^[4]

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

[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

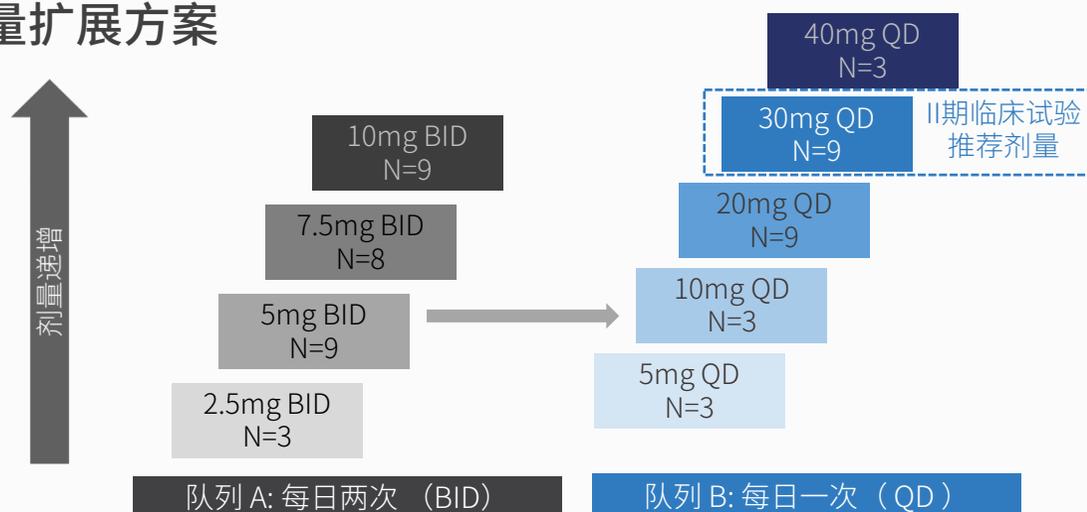
HMPL-689 – 设计为更优的PI3K δ 抑制剂

旨在提高安全性...

HMPL-689 – 优势

- **更高的异构体选择性** – 避免对PI3K γ 和PI3K α 的抑制。
- **全血水平下活性更强** – 效价强度是Zydelig®的5倍以上 – 降低了药物相关毒性。
- **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



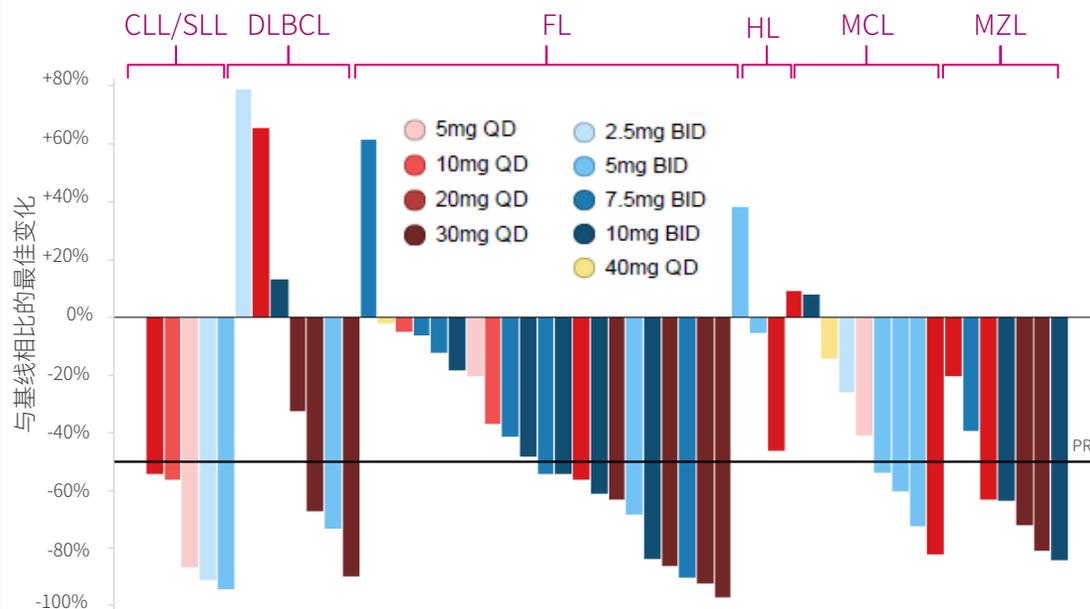
可控的毒性特征 [1]

治疗期间不良事件 (TEAEs) 所有剂量 (N=56)		
发生于 $\geq 5\%$ 的患者	所有级别	≥ 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%	-

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

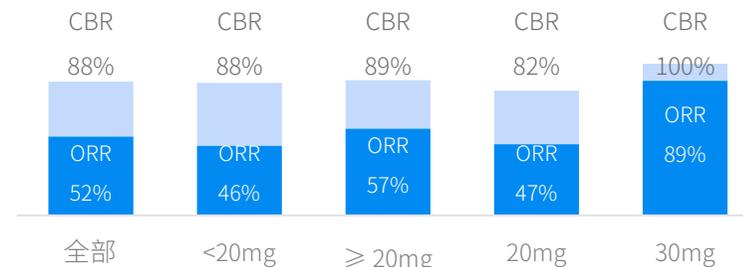
NE: 两名DLBCL患者因不良事件 (5mg BID) 及自愿退出 (7.5mg BID) 而结束治疗; 1名FL患者在第一次肿瘤评估前因不良事件 (20mg QD) 而结束治疗。由于在C3D1时淋巴细胞数增加评估PD, 1例CLL患者根据目标病变达到部分缓解。

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)
临床有效率	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% (27-57)

不同剂量的抗肿瘤活性 (EE)



HMPL-523 (Syk) – 恶性血液肿瘤

澳大利亚、中国、美国和欧洲 – I/Ib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^[1] 已确定, **大型Ib期剂量扩展试验, 总计n>200**, 正在澳大利亚和中国约 30家研究中心进行;
- 美国和欧洲I/Ib期研究**正在13家研究中心**招募中**;
- I/Ib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/Ib期研究

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, 可测量病灶 – 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

[1] RP2D = II期临床试验推荐剂量。

A2e

下一波创新药物

药物发现的下一个目标

针对多个抗肿瘤靶点，具有差异性的创新药物

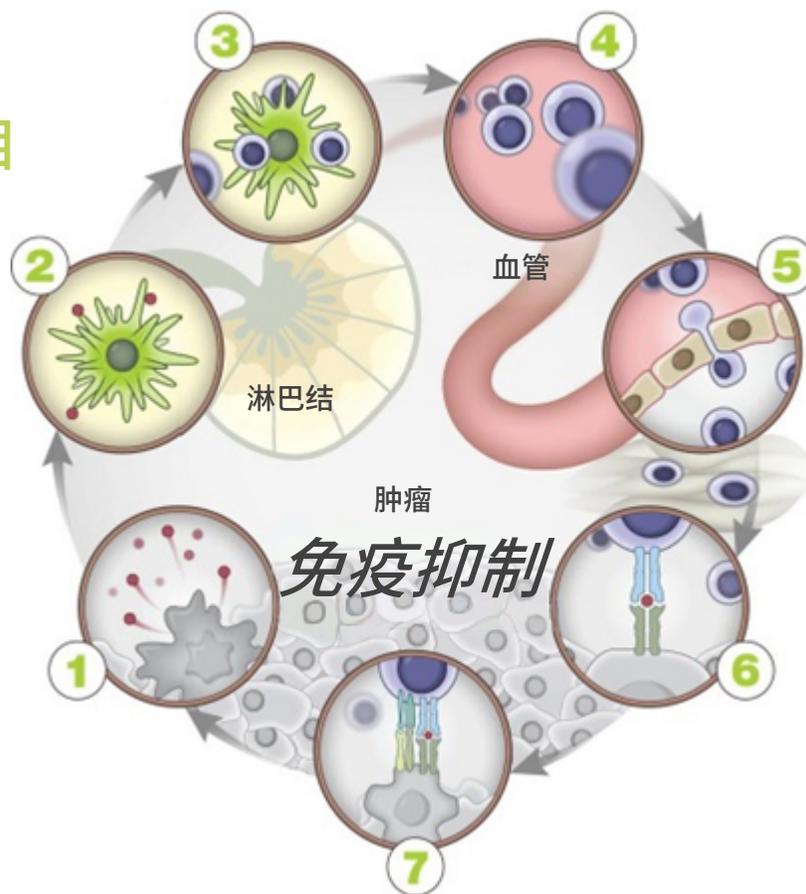
免疫启动和激活

多个单克隆抗体项目

抗原释放

- MET (赛沃替尼)
- EGFR (依吡替尼)
- Syk (HMPL-523)
- PI3K δ (HMPL-689)
- FGFR (HMPL-453)
- IDH 1/2 (HMPL-306)
- ERK 1/2 (HMPL-295)

多个小分子项目



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)

多个小分子和
单克隆抗体项目

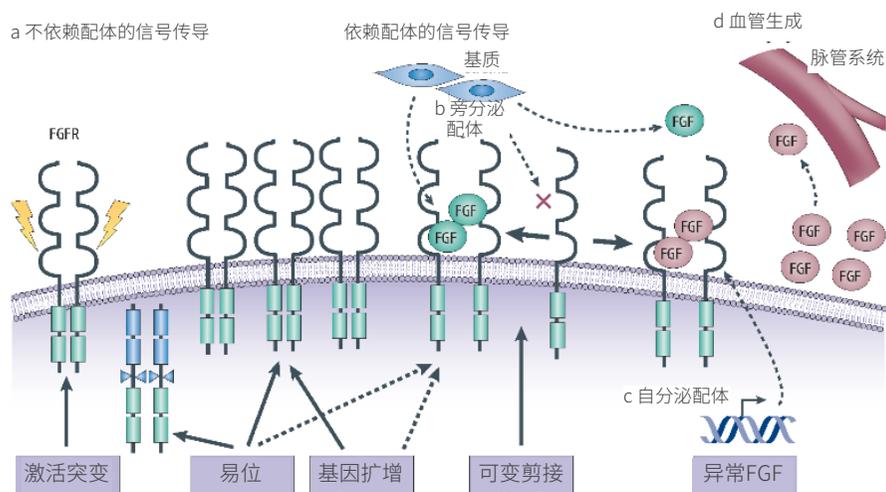
研发用于联合疗法，针对创新靶点的一系列最优质药物

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%)

A3

公司其他信息

集团架构

主要公司/办公室



和黄中国医药科技
集团层面 (纳斯达克/伦敦证交所: HCM)

和黄医药并表附属公司

非并表合资公司

肿瘤及免疫业务

发现、开发、生产及商业化创新肿瘤及免疫疗法

上海

发现和开发
商业化

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

其他业务^[1]

国控和黄医药

处方药商业化
合作伙伴: 国药控股集团
(和黄医药持股51%)

上海和黄药业

处方药生产及商业化
合作伙伴: 上海医药集团
(和黄医药持股: 50%)

[1] 未显示: 消费保健品, 主要是和黄汉优有机有限公司, 是与 The Hain Celestial Group, Inc 合作成立的合资企业, 以及白云山和黄 (非并表的非处方药合资企业) - 2021年3月24日, 订立协议以1.69亿美元将其出售。

我们的商业平台都具有可观的价值

- 和黄医药的其他业务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**市盈率中位数**估算，我们在合资企业所占的份额市值约为**9亿美元**。^[1]
- 2021年3月：订立协议以**1.69亿美元**出售**非核心的非处方药合资企业**（2020年和黄医药应占经调整盈利770万美元的约22倍）。^[2]

(百万美元)	股票代码	净销售额			净溢利			估值 ^[4]		
		2019年 1-6月	2020年 1-6月	19-20年 增长率	2019年 1-6月	2020年 1-6月	19-20年 增长率	2020年 利润率	市值	市盈率
和黄医药其他业务 – 附属公司/合资企业^[3]		367.1	365.2	-1%	57.0	62.4	9%	17%	n/a	n/a
丽珠医药集团	000513	705.6	727.9	3%	119.2	190.1	59%	26%	4,545	23
华润双鹤药业	600062	695.1	592.4	-15%	92.3	80.1	-13%	14%	1,726	12
昆明制药集团	600422	536.6	489.2	-9%	34.4	32.4	-6%	7%	914	15
浙江医药	600216	512.2	504.1	-2%	38.6	58.3	51%	12%	2,103	28
天津中新药业集团	600329	504.8	470.1	-7%	50.6	47.7	-6%	10%	1,624	21
浙江华海药业	600521	379.0	472.2	25%	50.2	86.7	73%	18%	5,590	40
山东新华制药	000756	446.1	469.4	5%	23.4	26.9	15%	6%	666	17
江苏康缘药业	600557	323.2	221.0	-32%	35.1	21.3	-39%	10%	855	19
株洲千金药业	600479	241.7	240.5	0%	14.8	13.6	-8%	6%	523	19
九芝堂	000989	241.2	261.9	9%	25.0	27.9	12%	11%	1,017	29
同业 — 中位数 (10家公司, 不包括和黄医药)		475.5	471.1	-1%	36.8	40.1	9%	9%	1,321	20

同业公司：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非处方药/处方药制造企业，专注于相似类型的产品类别，且在2020年1-6月的净销售额位于约2-7.5亿美元的区间内。

资料来源：公司资料、中金公司。

[1] 同业/中国医药企业约为2020年实际税后净溢利9,020万美元的20倍，不包括1次性土地补偿；[2] 于2020年，和黄医药（于扣除20%非控股权益后）应占白云山和黄中药的经调整净利润770万美元为非美国公认会计准则的数据，是白云山和黄中药2020年净利润9,130万美元减土地收储补偿款（除税后）所得收益7,200万美元后的40%；[3] 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；[4] 市值和市盈率截至2021年2月19日：过去12个月的市盈率加权平均值（基于市值）。

非美国公认会计原则财务指标和调节表

其他业务平台 — 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^[1]

- 并表附属公司：包括国控和黄及其他实体
- 非并表合资企业：包括上海和黄药业和白云山和黄

(百万美元)	国际财务报告准则										美国公认会计原则							19-20年	
	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	增长率
收入（非美国公认会计原则）	21.9	27.9	65.1	101.4	119.0	155.8	197.0	236.4	278.6	360.7	402.3	465.4	518.9	627.4	677.2	664.4	665.6	706.6	6%
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	67.0	126.2	180.9	205.2	172.9	178.1	197.8	11%
非并表合资企业	17.2	21.8	55.8	92.5	115.3	150.3	190.0	222.3	263.7	345.2	385.8	398.4	392.7	446.5	472.0	491.5	487.5	508.8	4%
总收入增长率	n/a	27%	133%	56%	17%	31%	26%	20%	18%	29%	n/a	16%	11%	21%	8%	-2%	0%	6%	
- 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
调整后非并表合资企业	17.2	21.8	55.8	92.5	115.3	150.3	190.0	222.3	252.3	294.7	334.2	348.7	352.0	401.5	433.4	491.5	487.5	508.8	4%
调整后收入（非美国公认会计原则）	21.9	27.9	65.1	101.4	119.0	155.8	197.0	236.4	267.2	310.2	350.7	415.7	478.2	582.4	638.6	664.4	665.6	706.6	6%
调整后收入总额增长率	n/a	27%	133%	56%	17%	31%	26%	20%	13%	16%	n/a	19%	15%	22%	10%	4%	0%	6%	
税后净（亏损）/溢利（非美国公认会计原则）	10.7	(3.6)	2.2	6.7	11.2	14.7	21.5	27.9	30.1	33.1	39.7	48.8	54.1	63.3	77.3	83.6	84.9	90.2	6%
并表附属公司	(10.3)	(4.9)	(2.9)	(2.4)	0.2	0.0	0.8	1.0	(0.4)	(1.1)	0.1	1.6	1.4	3.1	5.9	6.9	3.8	3.9	4%
非并表合资企业	(0.4)	1.3	5.1	9.1	11.0	14.7	20.7	26.9	30.5	34.2	39.6	47.2	52.7	60.2	71.4	76.7	81.1	86.3	6%
归属于和黄医药的净（亏损）/溢利	(5.7)	(3.7)	(0.5)	1.2	4.5	5.9	9.3	12.6	13.6	14.6	18.2	22.8	25.2	29.9	37.5	41.4	41.5	44.0	6%
并表附属公司	(5.5)	(4.3)	(2.7)	(2.4)	0.2	0.0	0.8	1.0	0.0	(0.7)	0.2	1.3	1.0	1.8	3.9	4.8	2.9	2.8	-5%
非并表合资企业	(0.2)	0.6	2.2	3.6	4.3	5.9	8.5	11.6	13.6	15.3	18.0	21.5	24.2	28.1	33.6	36.6	38.6	41.2	7%
归属于和黄医药的净（亏损）/溢利增长率	n/a	35%	86%	340%	275%	31%	58%	35%	8%	7%	n/a	26%	10%	19%	25%	10%	0%	6%	

[1] 2003-2006年包括已终止经营的业务；[2]持续经营业务；[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年税后净溢利中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] 不包括2020年白云山和黄税后净溢利的7,200万美元土地补偿和应归属于和黄医药净溢利的2,880万美元。

国家医保药品目录定价

2017年7月更新 — 15种抗肿瘤新药^[1]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) ^[3]				平均每月大致费用 (美元) ^[3]				适应症范围
		剂量	平均报价	报销额	Δ%	剂量	平均报价	报销额		
赫塞汀® (曲妥珠单抗)	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 ^[2]	\$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® ^[4] (尼妥珠单抗)	百泰生物	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	
Rituxan® (利妥昔单抗)	罗氏	500mg:50ml ^[2]	\$2,544.74	\$1,228.15	-52%	375 mg/m ² , 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 ^[2]	\$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	
Nexavar® (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 ^[2]	\$47.85	\$30.22	-37%	850mg, 每日1次	\$2,870	\$1,810	三线胃腺癌或食管交界处腺癌	
万珂® (硼替佐米)	强生	3.5mg ^[2]	\$1,873.78	\$906.07	-52%	1.3mg/m ² 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 ² 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	
爱普沙® (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 ^[2]	\$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)	新基公司	25mg ^[2]	\$413.93	\$163.26	-61%	25mg, 每日1次, 给药3周/停药1周	\$9,310	\$3,670	二线或以上复发性骨髓瘤	

资料来源: 中华人民共和国人力资源和社会保障部; 药智网; 美银美林全球研究。

[1] 不包括3种中成药; [2] 使用参考库存量单位或参考推荐剂量计算每月定价; [3] 计算假设汇率为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

2018年10月更新 — 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) [2]				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® (阿罗替尼)	中国生物制药	12mg	\$127	\$70	-45%	12mg, 每日1次 (给药2周/停药1周)	\$2,500	\$1,417	三线非小细胞肺癌
Oncaspar® (培门冬酶)	恒瑞医药	5ml:3750 IU	\$560	\$429	-23%	≤2ml, 每日1次	\$1,231	\$943	一线急性淋巴细胞白血病
Vidaza® (阿扎胞苷)	新基公司	100mg	\$378	\$152	-60%	第1个疗程: 75mg, 每日1次, 连续7日; 4周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难治性贫血、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
英利达® (阿西替尼)	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天一个疗程)	\$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
Stivarga® (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	经过放射性碘治疗的转移性、分化型甲状腺癌转移性结直肠癌、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	间变性淋巴瘤激酶+晚期或转移性非小细胞肺癌
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 ² , 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
Imbruvica® (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: 中华人民共和国人力资源和社会保障部; 药智网; 招商证券研究部; 花旗环球研究部; Frost & Sullivan.

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

* 价格已根据给药3周、停药1周的疗程调整。

国家医保药品目录定价

2019年11月更新 — 8种新增抗肿瘤药品 [1]

品牌 (通用名)	公司	单位价格 (美元) [2]				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	平均报价	报销额		
爱优特® (呋喹替尼)	和黄医药	5mg	\$161	\$58	-64%	5mg, 每日1次, (给药3周/停药1周)	\$3,378	\$1,221	转移性结直肠癌三线治疗	
达伯舒® (信迪利单抗)	信达生物	10ml (100mg)	\$1,206	\$437	-64%	200mg, 每3周1次	\$3,216	\$1,166	经典型霍奇金淋巴瘤的三线治疗	
赛维健® (雷替曲塞)	中国生物制药	2mg	\$232	\$103	-56%	3mg/m ² , 每3周1次	\$765	\$340	5-FU不耐受结直肠癌	
Alecensa® (阿来替尼)	罗氏	150mg	\$32	\$10	-70%	600Mg, 每日2次	\$7,689	\$2,343	间变性淋巴瘤激酶阳性的非小细胞肺癌	
Lynparza® (奥拉帕利)	阿斯利康	150mg	\$68	\$26	-62%	300mg, 每日2次	\$8,173	\$3,120	上皮卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌	
艾瑞妮® (吡咯替尼)	恒瑞医药	80mg	\$39	\$13	-66%	400毫克, 每日1次, 21天	\$4,118	\$1,389	乳腺癌, HER2+, 二线治疗	
Perjeta® (帕妥珠单抗)	罗氏	420mg	\$2,892	\$762	-74%	840Mg/周, 420mg, 每3周1次	\$8,676	\$2,286	乳腺癌: HER2+, 新辅助疗法	
Jakafi® (芦可替尼)	英赛德 / 诺华	5mg	\$20	\$9	-56%	剂量基于患者的基线血小板计数: • (a) >200 X 10 ⁹ /L: 20 mg, 每日2次 • (b) 100 X 10 ⁹ /L-200 X 10 ⁹ /L: 15 mg, 每日2次 • (c) 50 X 10 ⁹ /L to 100 X 10 ⁹ /L: 5 mg, 每日2次	(a) \$4,800 (b) \$3,600 (c) \$1,200	(a) \$2,160 (b) \$1,620 (c) \$540	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	

资料来源: 国家医疗保障局; Frost & Sullivan.

[1] 不包括中成药; [2] 计算时假设汇率为1美元兑换6.5元人民币。

国家医保药品目录定价

2019年11月更新 — 9种续约抗肿瘤药品^[1]

品牌 (通用名)	公司	单位价格 (美元) ^[2]				平均每月大致费用 (美元) ^[2]			适应症范围
		剂量	' 17 NRDL	' 19 NRDL	Δ %	剂量	' 17 NRDL	' 19 NRDL	
艾坦® (阿帕替尼)	恒瑞医药	425mg ^[3]	\$30	\$27	-13%	850mg, 每日1次	\$1,823	\$1,594	三线胃腺癌或胃食管交界处腺癌
恩度® (重组人血管内皮抑制素)	先声药业	15mg	\$97	\$75	-22%	7.5mg/m ² , 静脉注射, 每日1次, (给药2周/停药1周)	\$1,681	\$1,308	晚期非小细胞肺癌
爱普沙® (西达本胺)	深圳微芯	5mg	\$53	\$59	-11%	30mg, 每日1次, 每周2次	\$2,843	\$2,533	二线或以上复发或难治性外周T细胞淋巴瘤(PTCL)
赫塞汀® (曲妥珠单抗)	罗氏	440mg	\$1,169	\$846	-28%	3周一疗程 第一周8mg/kg; 6mg/kg, 每3周1次	\$1,276	\$923	乳腺癌: Her2+; Her2+ 转移; Her2+ 晚期胃转移
安维汀® (贝伐珠单抗)	罗氏	100mg	\$307	\$231	-25%	3周一疗程 结直肠癌: 7.5Mg/kg, 每3周1次 非小细胞肺癌: 15mg/kg, 每3周1次	结直肠癌: \$1,844 非小细胞肺癌: \$3,689	结直肠癌: \$1,385 非小细胞肺癌: \$2,769	晚期转移性结直肠癌或晚期非鳞状非小细胞肺癌
TheraCIM® ^[4] (尼妥珠单抗)	百泰生物药业	50mg	\$262	\$221	-16%	100mg, 每日1次	\$2,092	\$1,766	联合电疗治疗EGFR+ III/IV期鼻咽癌
特罗凯® (厄洛替尼)	罗氏	150mg	\$28	\$12	-56%	150mg, 每日1次	\$841	\$374	晚期非小细胞肺癌, 伴有有限的EGFR基因突变
多吉美® (索拉非尼)	拜耳	200g	\$29	\$14	-53%	400g, 每日2次	\$3,519	\$1,662	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
飞尼妥® (依维莫司)	诺华	5mg	\$23	\$20	-12%	肾细胞癌: 10mg, 每日1次 胰腺神经内分泌瘤: 10mg, 每日1次	\$1,366	\$1,200	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: 国家医疗保障局; Frost & Sullivan.

[1] 不包括中成药; [2] 计算假定汇率为每1美元兑换6.5元人民币; [3] 使用参考库存量单位或参考推荐剂量计算每月定价; [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

2020年12月更新 — 通过谈判新增13种抗肿瘤药品^[1]

品牌 (通用名)	公司	单位价格 (美元) ^[2]				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	平均报价	报销额		
力朴素® (紫杉醇脂质体)	绿叶制药	30mg	\$129	\$35	-73%	155mg/m ² , 每3周1次	\$1,470	\$399		一线或以上转移性卵巢癌、乳腺癌、一线非小细胞肺癌
赛普汀® (伊尼妥单抗)	三生制药	50mg	\$235	\$91	-61%	初始剂量4mg/kg, 维持剂量2mg/kg	\$2,260	\$871		HER2阳性转移性乳腺癌
白泽安® (替雷利珠单抗)	百济神州	100mg	\$1,644	\$335	-80%	200mg, 每3周1次	\$4,385	\$894		三线复发性或难治性经典霍奇金淋巴瘤, 局部晚期或转移性尿路上皮癌
拓益® (特瑞普利单抗)	君实生物	240mg	\$1,108	\$323	-71%	3mg/kg, 每2周1次	\$1,662	\$485		不可切除或转移性黑色素瘤
艾瑞卡® (卡瑞利珠单抗)	恒瑞医药	200mg	\$3,046	\$450	-85%	经典霍奇金淋巴瘤和食管癌: 200mg/次, 每2周1次 非小细胞肺癌: 200mg, 每3 周1次 肝细胞癌: 33mg/kg, 每3周1 次	\$6,092 \$4,062 \$40,209	\$901 \$601 \$5,946		三线复发性或难治性经典霍奇金淋巴瘤、晚期肝细胞癌、一线局部或转移性非鳞状非小细胞肺癌、食道癌
昕福® (氟马替尼)	翰森制药	200g	\$27	\$10	-63%	600mg, 每日1次	\$2,430	\$900		Ph+慢性骨髓性白血病
阿美乐® (阿美替尼)	翰森制药	55mg	\$75	\$27	-64%	110mg, 每日1次	\$4,523	\$1,625		EGFR TKI难治性T790M阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌
百悦泽® (泽布替尼)	百济神州	80mg	\$27	\$15	-44%	320mg, 每日1次	\$3,260	\$1,828		二线套细胞淋巴瘤, 二线慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
迈吉宁® (曲美替尼)	诺华	2mg	\$142	\$57	-60%	2mg, 每日1次	\$4,254	\$1,705		BRAF V600突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤
泰菲乐® (达拉菲尼)	诺华	75mg	\$53	\$14	-74%	150mg, 每日2次	\$6,380	\$1,705		BRAF V600突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤
乐卫玛® (乐伐替尼)	日本卫材	4mg	\$86	\$17	-81%	12mg, 每日1次	\$7,754	\$1,495		肝细胞癌
安可坦® (恩扎卢胺)	阿斯泰来制药	40mg	\$49	\$11	-78%	160mg, 每日1次	\$5,880	\$1,285		去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)
则乐® (尼拉帕尼)	再鼎医药	100mg	\$128	\$31	-76%	300mg, 每日1次	\$11,534	\$2,769		复发性上皮性卵巢、输卵管或原发性腹膜癌

资料来源: 国家医疗保障局; Frost & Sullivan.

[1] 不包括中成药; [2] 计算时假设汇率为1美元兑换6.5元人民币。

国家医保药品目录定价

2020年12月更新 — 15种续约抗肿瘤药品^[1]

品牌 (通用名)	公司	单位价格 (美元) ^[2]				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	平均报价	报销额	
福可维® (安罗替尼)	中国生物制药	12mg	\$75	\$47	-37%	12mg, 每日1次 (给药2周/停药1周)	\$1,515	\$952	三线非小细胞肺癌、三线小细胞肺癌、软组织肉瘤
艾阳® (培门冬酶)	恒瑞医药	5ml:3750 IU	\$584	\$458	-21%	≤2ml, 每14日1次	\$1,283	\$1,006	一线急性淋巴细胞白血病
英利达® (阿西替尼)	辉瑞	5mg	\$32	未披露	-	5mg, 每日2次	\$1,920	-	二线晚期肾细胞癌
泰瑞沙® (奥希替尼)	阿斯利康	80mg	\$78	\$28	-64%	80mg, 每日1次	\$2,350	\$860	具有表皮生长因子受体 (EGFR) 外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R) 置换突变的非小细胞肺癌一线治疗; EGFR TKI难治性T790M阳性的难治性非小细胞肺癌
恩莱瑞® (伊沙佐米)	武田制药	4mg	\$759	未披露	-	第1、8、15日各4mg (28天一个疗程)	\$2,277	-	二线多发性骨髓瘤
赛可瑞® (克唑替尼)	辉瑞	250mg	\$40	\$35	-12%	250mg, 每日2次	\$2,400	\$2,112	局部晚期或转移性间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性或ROS1阳性非小细胞肺癌
达希纳® (尼洛替尼)	诺华	200mg	\$15	未披露	-	400mg, 每日2次	\$1,800	-	慢性粒细胞白血病
维全特® (帕唑替尼)	诺华	200mg	\$25	未披露	-	800mg, 每日1次	\$2,510	-	肾细胞癌
拜万戈® (瑞戈非尼)	拜耳	40mg	\$30	\$26	-12%	160mg/次, 每日1次, 给药3周/停药1周	\$2,520	\$2,217	经放射性碘治疗的转移性、分化型甲状腺癌转移性结直肠癌、胃肠道间质瘤、肝细胞癌
赞可达® (色瑞替尼)	诺华	150mg	\$30	未披露	-	450mg, 每日1次	\$2,700	-	间变性淋巴瘤激酶阳性晚期或转移性非小细胞肺癌
佐博伏® (威罗菲尼)	罗氏	240mg	\$17	未披露	-	960mg, 每日2次	\$4,080	-	BRAF V600黑色素瘤
爱必妥® (西妥昔单抗)	默克	100mg	\$199	未披露	-	初始剂量400mg/m ² , 250mg/次, 每周1次	\$1,990	-	结直肠癌、头颈癌
善宁® (奥曲肽)	诺华	20mg	\$892	未披露	-	20mg, 每4周1次	\$892	-	胃肠胰腺神经内分泌肿瘤
亿珂® (伊布替尼)	强生	140mg	\$29	未披露	-	套细胞淋巴瘤: 560Mg/次, 每日1次 慢性淋巴细胞白血病和华氏巨球蛋白血症: 420mg, 每日1次	套细胞淋巴瘤: \$3,489 慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤: \$2,617	-	套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症
利普卓® (奥拉帕利)	阿斯利康	150mg	\$26	未披露	-	300mg, 每日2次	\$1,560	-	BRCA突变上皮卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌

资料来源: 国家医疗保障局; Frost & Sullivan.
[1] 不包括中成药; [2] 计算时假设汇率为1美元兑换6.5元人民币。