

研发日

2024年7月9日

HKEX: 13; Nasdaq / AIM: HCM


HUTCHMED





安全港声明和免责声明

本公告所载本集团之表现和经营业绩属历史性质，且过往表现并不保证本集团之未来业绩。

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”、“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，或者由和黄医药及/或其合作伙伴销售或以其他方式将产品商业化(统称“和黄医药产品”)将达到任何特定的收入或净收益水平。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，其中包括和黄医药的美国预托证券可能因《外国公司责任法案》及其下颁布的规则而被禁止在美国交易的风险；研发中国有的不确定性，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；候选药物无法获得不同司法管辖区的监管批准或和黄医药产品获得监管批准后的使用情况，市场认受性及商业成功；竞争药物和候选产品可能比和黄医药产品或候选药物更有优势或更具成本效益；政府当局和其他第三方的研究(无论由和黄医药或其他人士进行及无论属强制或自愿)或建议及指引对和黄医药产品及开发中的候选产品的商业成功的影响；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。

本演示文稿仅供投资者参考。本材料中包含的有关药物(包括正在开发的化合物)的信息并非旨在作为广告或医疗建议。

本演示文稿中有关和黄医药产品或其研究候选药物的一些临床数据来自临床前研究或早期单臂临床试验。当此类数据或来自后期试验的数据与其他研究或已上市药物产品相关时，除非试验方案中另有说

明，否则演示和讨论并非基于和黄医药的研究候选药物与其他产品之间的头对头试验。和黄医药仍在进行临床前研究和临床试验，随着更多患者的入组和评估，和黄医药研究候选药物的数据可能会发生变化。

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, 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 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、香港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；或(iii)任何出售、购买或认购和黄医药证券的任何要约或诱导要约的邀请。材料中包含的有关药品(包括正在开发的化合物)的信息不作为广告或医疗建议。

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指明，否则本演示文稿中使用的所有“和黄医药”均指和黄医药(中国)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2023年12月31日止十二个月的业绩以及和黄医药根据香港联合交易所有限公司证券上市规则发布的其他 SEC 文件和公告，以及根据香港联合交易所有限公司发布的公告一起阅读，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。请参阅业绩公告中标题为“非 GAAP 财务指标的使用和调节”的部分，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。

公司名称和标志是其各自持有者的商标。

(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)

会议议程

欢迎致辞

苏慰国博士

首席执行官兼首席科学官



索乐匹尼布:

我们在自身免疫性疾病领域的第一款潜在创新药物

石明博士

首席医学官兼研发负责人



茶歇

索凡替尼 (苏泰达®):

潜在的胰腺癌新疗法

HMPL-306:

用于治疗IDH1及/或IDH2突变的复发/难治性急性髓系白血病

结束致辞

问答环节

雄心：

从新兴的成长型企业
发展成为自给自足可
持续的生物制药公司

愿景：

发现、开发创新药物，
并将其带给全球患者

呋喹替尼

- 2024年第一季度美国市场销售额超5千万美元
- 在中国三线结直肠癌市场保持领先地位，2023年市场销售额为1.07亿美元
- 已于欧盟获批上市，日本上市申请审评中

赛沃替尼

- 预计2024年底向美国FDA递交上市申请，用于二线治疗伴有MET过表达的非小细胞肺癌
- 已于2021年在中国上市用于治疗MET外显子14跳变的非小细胞肺癌，并有望扩展至一线适应症

索凡替尼

- 研究者发起的胰腺导管腺癌临床试验取得令人鼓舞的结果
- 胰腺导管腺癌的中国II/III期研究已启动
- 2021年于中国上市，用于治疗晚期神经内分泌瘤，2023年处方占有率为21%

索乐匹尼布

- 免疫性血小板减少症(ITP) 中国新药上市申请获受理并纳入优先审评
- 温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)的中国III期研究已启动
- ITP全球 I期研究正在入组中

HMPL-306 (IDH1/2)

- 已启动IDH1/2+的复发/难治性急性髓系白血病(AML)的中国III期研究

释放第一波、第二波及第三波创新药的潜力

(US\$)

第一波 索凡替尼

第二波 索乐匹尼布

第三波 HMPL-306 IDH1/2双重抑制剂

中国
市场

胰腺导管腺癌

PDAC

发病人数 10万^[1]

8-10亿美元

标准治疗方案仍为化疗

免疫性血小板减少症

ITP

接受治疗人数 25万^[2]

5-7亿美元

中国潜在首款Syk抑制剂

急性髓系白血病

AML

发病人数 2万^[5]

1-2亿美元

全球尚无已获批的
IDH1/2双重抑制剂

全球
市场

发病人数 51万^[1]

发病人数 5.7万^[3]

患病人数 52万^[4]

发病人数 19万^[6]

PDAC =胰腺导管腺癌; ITP=免疫性血小板减少症; Syk=脾酪氨酸激酶; AML=急性髓系白血病; IDH=异柠檬酸脱氢酶

[1] International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Accessed June 28, 2024; [2] IQVIA analysis; [3] Clarivate, Immune Thrombocytopenic Purpura Niche & Rare Disease Landscape & Forecast. 2018 Apr

[4] Prevalence estimated based on Rigel presentation and DelveInsight, only considering China and 7MM markets

[5] Lin J et al. IDH1 and IDH2 mutation analysis in Chinese patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Ann Hematol. 2012;91(4):519-525. doi:10.1007/s00277-011-1352-7

[6] AbbVie. (2024). Acute myeloid leukemia (AML). AbbVie Science. Retrieved July 1 2024, from <https://www.abbvie.com/cancer-types/acute-myeloid-leukemia.html>

索乐匹尼布： 和黄医药在自身免疫性疾病领域的 第一款潜在创新药物

有望潜力成为全球同类最佳，以及中国首个Syk抑制剂

和黄医药第四个自主研发的创新药物

中国新药上市申请获受理并纳入优先审评，用于治疗免疫性血小板减少症(ITP)

索乐匹尼布

多阶段开发项目

索乐匹尼布

ESLIM-01研究

2024年1月，用于治疗ITP的中国新药上市申请获受理并纳入优先审评

ESLIM-02研究

2024年5月，用于治疗wAIHA的中国III期研究启动

ITP全球研究

用于治疗ITP的全球I期研究入组中

其他适应症

扩展至其他适应症

ITP市场规模

迅速增长的市场，但治疗选择有限

治疗选择有限

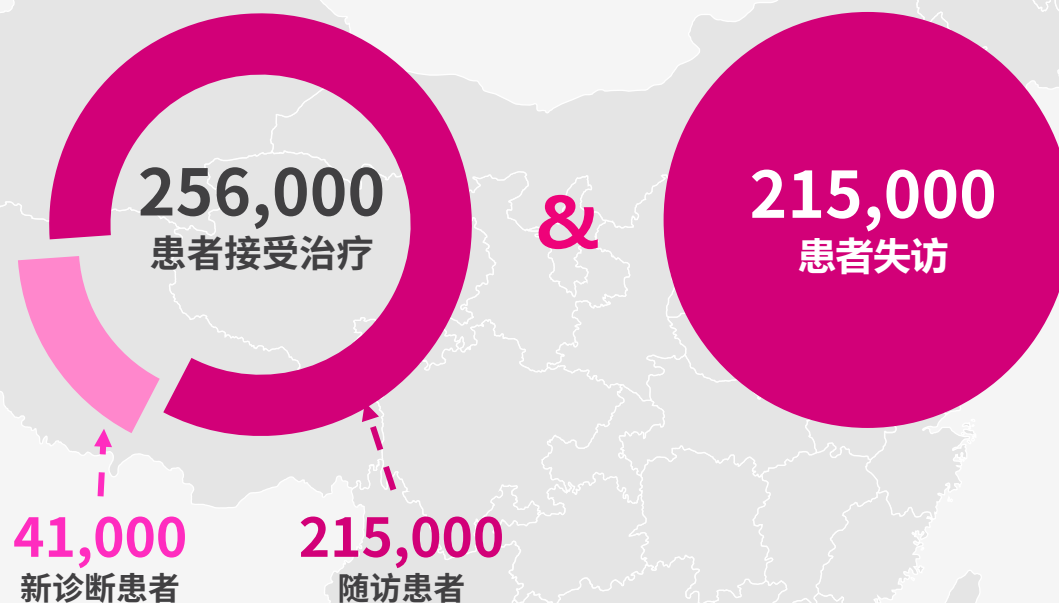
- 许多患者对激素和TPO/TPO-RA等治疗应答不佳或者容易复发^[1]
- 福他替尼(fostamatinib)是唯一获FDA批准的Syk抑制剂，持续应答率仅为18%

生活质量受损

- ITP患者因疲劳、活动受限和焦虑，生活质量受到影响^[2]

中国市场：5-7亿美元

潜在ITP成人患者数量^[3]



全球市场：发病人数5.7万^[4]

患病人数 52万^[5]

ITP = 原发免疫性血小板减少症; Syk = 脾酪氨酸激酶; TPO = 血小板生成素; TPO-RA = 血小板生成素受体激动剂

[1] Kim DS. Recent advances in treatments of adult immune thrombocytopenia. Blood Res 2022; 57: 112-19

[2] Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 13

[3] IQVIA analysis; [4] Clarivate, ; Immune Thrombocytopenic Purpura Niche & Rare Disease Landscape & Forecast. 2018 Apr

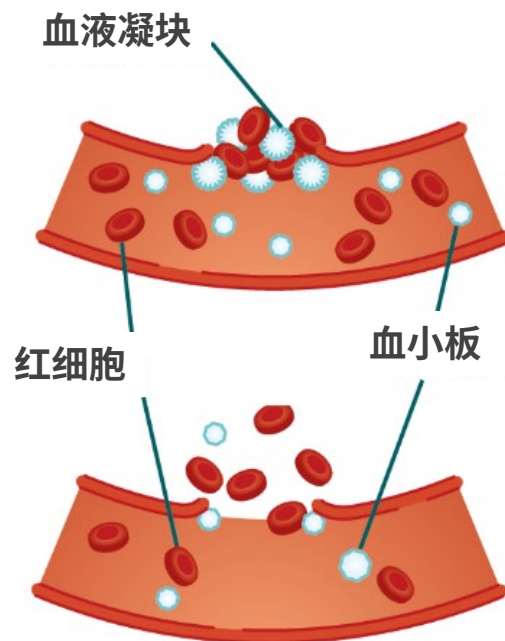
[5] Prevalence estimated based on Rigel presentation and DelveInsight, only considering China and 7MM markets

什么是原发性免疫性血小板减少症(ITP)?

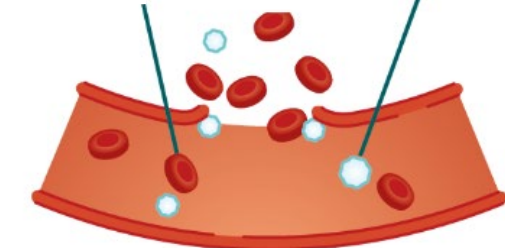
ITP可导致严重出血和其他并发症

- ITP属于一种自身免疫性疾病，体内的免疫系统遭攻击并破坏血液中的血小板
- ITP会降低身体制造血小板的能力
- 若患者的血小板计数长期偏低，ITP可发展为慢性疾病

正常血小板计数



血小板计数偏低



当血小板计数偏低时，会发生什么？



- 出现微小的红紫色斑点
- 容易出现瘀伤



- 牙龈出血或鼻出血
- 口腔中出现血泡或血红色斑点



- 经期出血量增加或经期延长
- 大脑及内脏出血
(例如：胃、肠或大脑)

ITP治疗现状

索乐匹尼布: 为ITP疗法带来改善

初始诊断



诊断

- 血小板计数 $<30 \times 10^9/L$
- +无症状或轻微黏膜出血

一线治疗

- 激素 ≤ 6 周
- 监测副作用和与健康相关的生活质量

50-70%

患者在停药后
未能保持
持续应答^[2]

后续治疗: 二线/三线治疗

基于患者偏好:

- TPO/TPO-RA: 艾曲波帕、罗米司
- 利妥昔单抗和脾切除术

其他选择:

- 新型TPO-RA: 阿伐曲泊帕
- Syk抑制剂: 福他替尼

二线治疗
失败后
选择有限

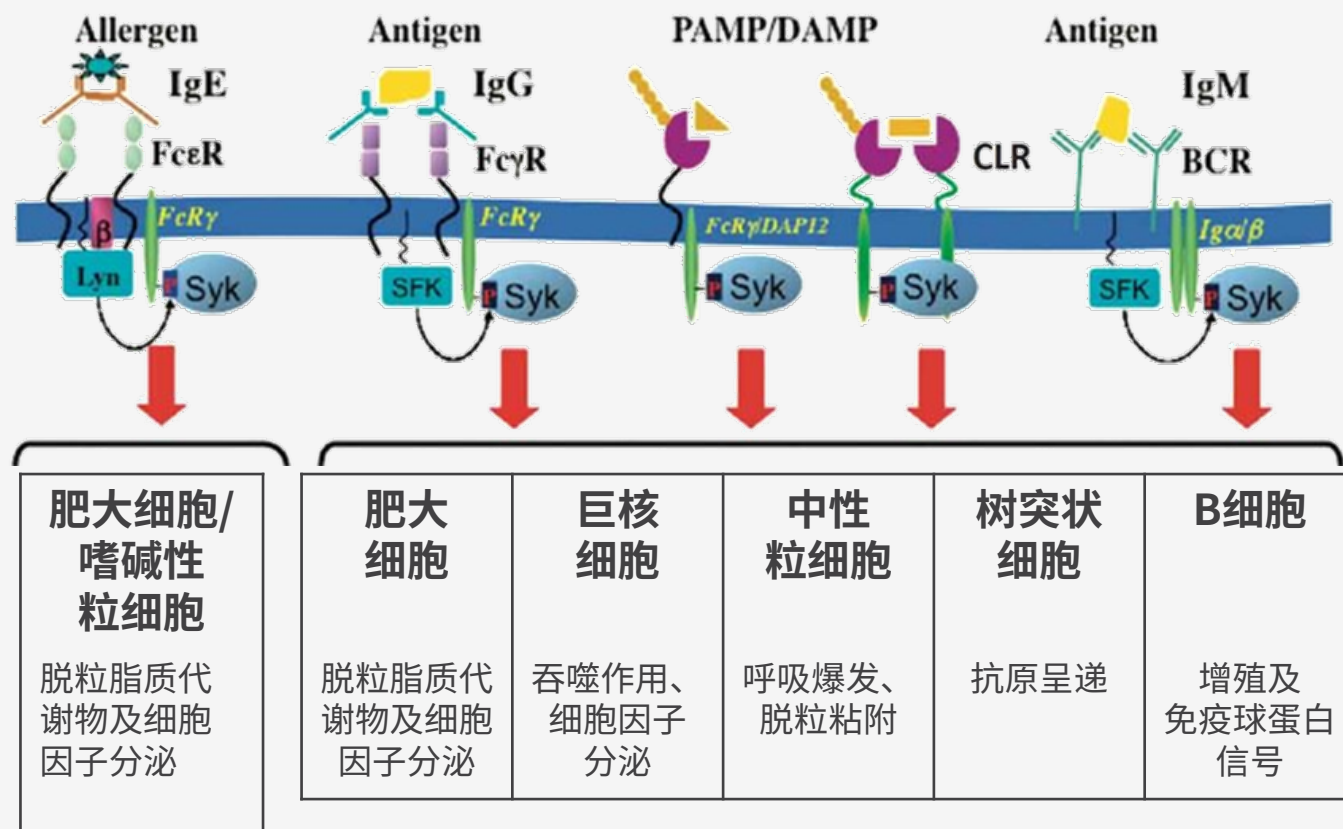


索乐匹尼布提供有效且安全的长期用药治疗选择:

- ✓ ESLIM-01 III期研究显示, 在既往曾接受TPO/TPO-RA治疗的患者中亦表现出积极结果
- ✓ 中国新药上市申请于2024年1月获受理

脾酪氨酸激酶(Syk): 有望成为免疫性疾病的治疗新通路

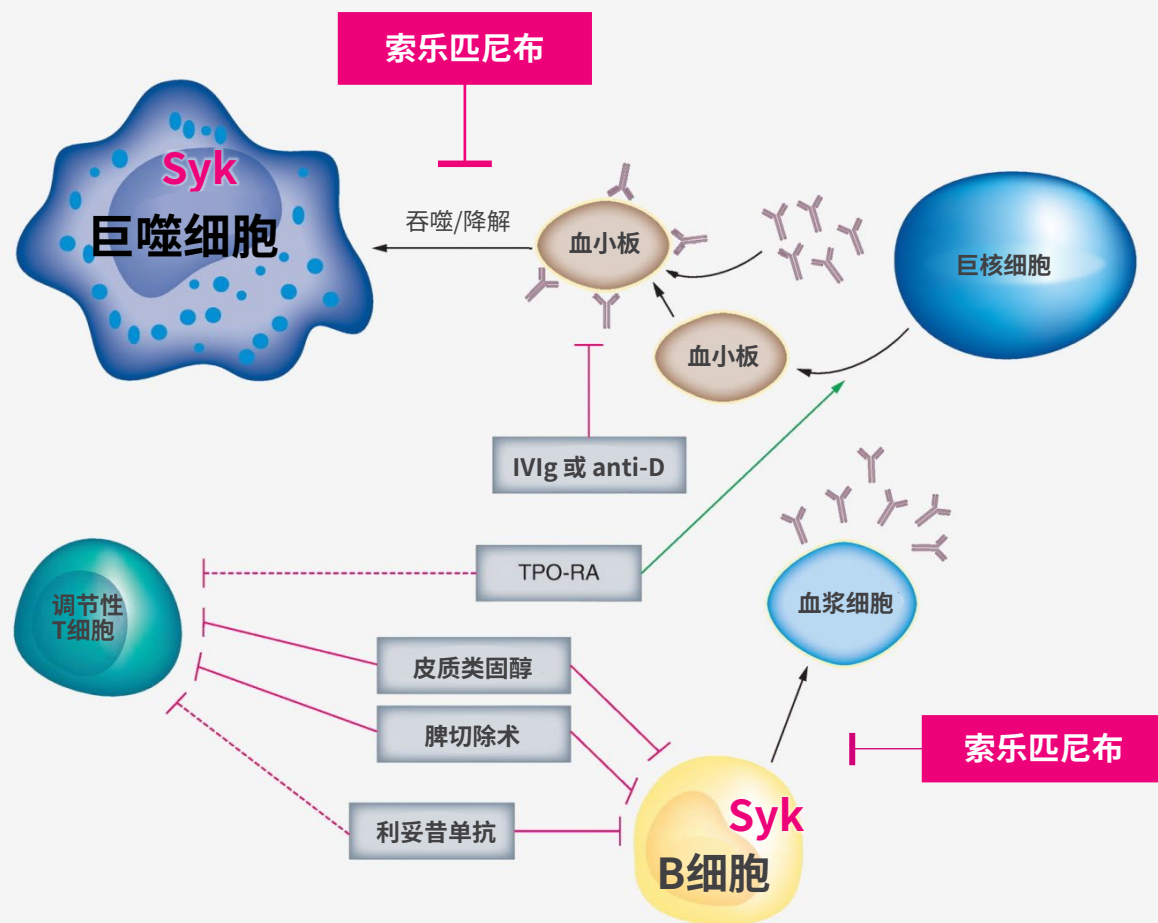
免疫细胞激活和增殖的关键信号环节



- 细胞质酪氨酸激酶
- 在对免疫系统至关重要的造血细胞中广泛表达
- Fc受体(FcR)和B细胞受体信号传导的关键环节, 在巨核细胞、破骨细胞、中性粒细胞和肥大细胞的激活和增殖中发挥重要作用
- 具有用于治疗自身免疫性疾病、炎症性疾病和血液恶性肿瘤的平台潜力
- 在ITP中已拥有强大的临床证据, 有潜力扩展至类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE) 和非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)

原发性免疫性血小板减少症(ITP)

索乐匹尼布(HMPL-523)，下一代Syk抑制剂解决未被满足的医疗需求



解决根本问题

目前治疗方案侧重于调节性T细胞、巨核细胞和B细胞

- ✓ 长期疗效逐渐衰减
- ✓ 患者最终均会出现耐药，且缺乏其他治疗选择

Syk是治疗ITP的已验证的靶点

- ✓ Syk通过完全不同的作用机制，可同时作用于B细胞和巨噬细胞
- ✓ 福他替尼已在美国、欧洲和日本获批，疗效一般，治疗剂量受毒性所限制



索乐匹尼布是一种高选择性的Syk抑制剂

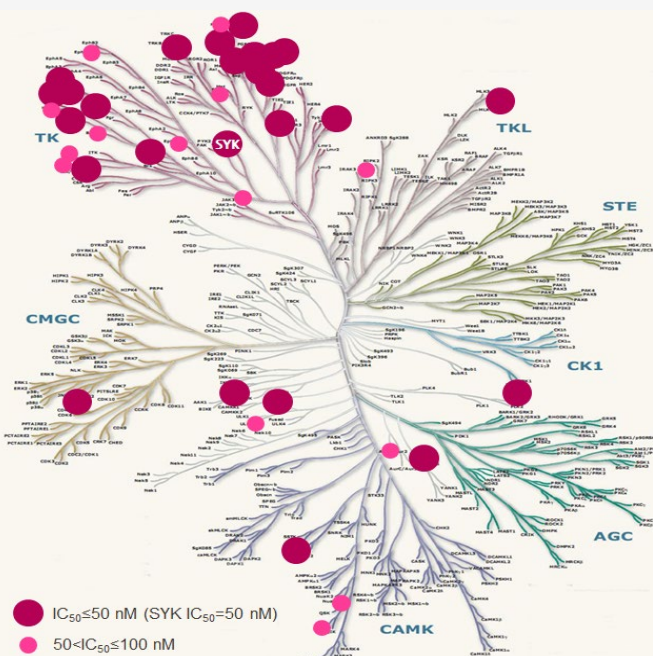
索乐匹尼布较福他替尼(美国唯一获批的Syk抑制剂)表现出更高的激酶选择性

第一代

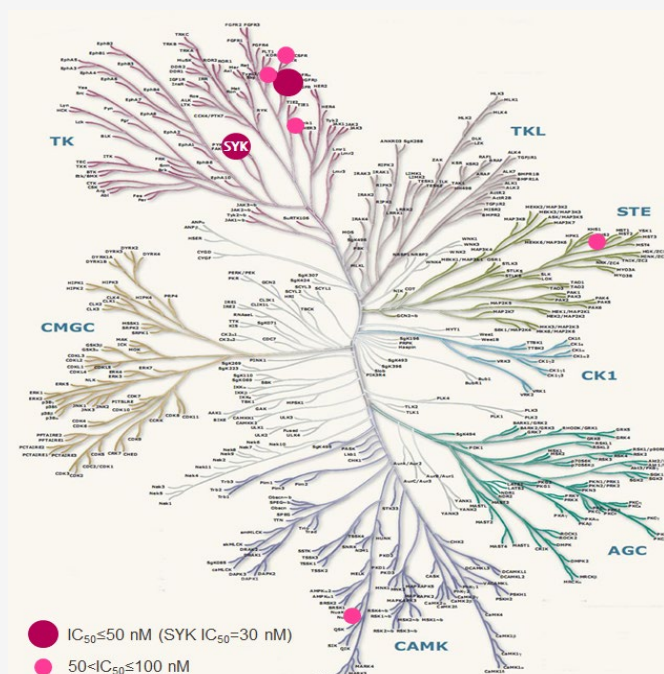
福他替尼

下一代

索乐匹尼布



资料来源: Pharmacol Res Perspect. 2015;3(5):e00175. The IC_{50} against 139 kinases tested by Millipore (Now Eurofins) was reported



资料来源: Data on file, HUTCHMED. 287 Kinases were included in the selectivity study which was conducted by Millipore (Now Eurofins)

激酶抑制	R406 IC_{50} (μ M)	索乐匹尼布 IC_{50} (μ M)
Syk	0.054 (1X)	0.025 (1X)
Flt3	0.009 (0.2X)	0.063 (2.5X)
KDR	0.030 (0.6X)	1211 (40X)#
Lyn	0.160 (3.0X)	0.921 (36X)
FGFR2	0.057 (1.1X)	3.214 (129X)
AUR A*	0.219 (4.1X)	3.969 (159X)
其他超过200种 激酶**	不适用	在3 μ M浓度下 <70%抑制率

在基于细胞的分析中 >100 倍

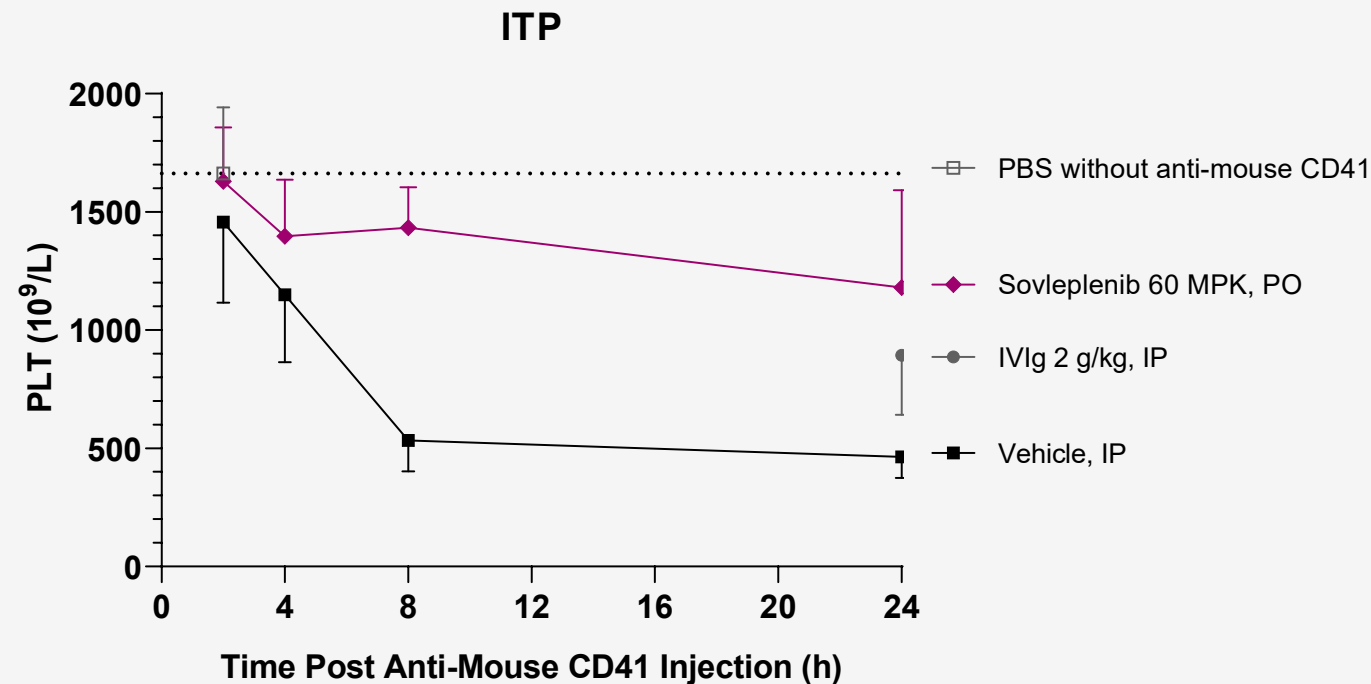
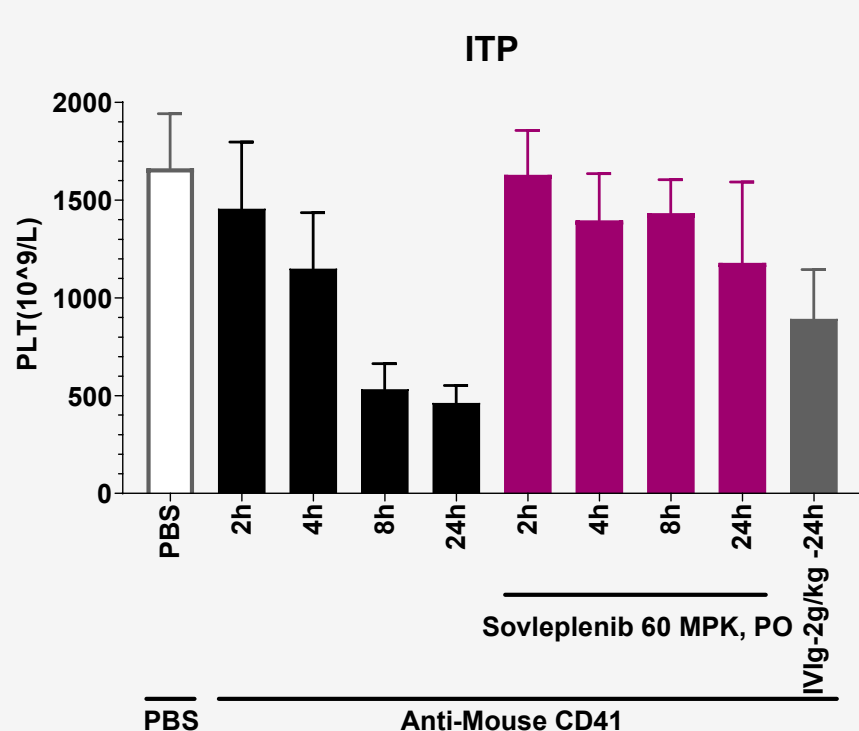
* 由和黄医药使用z-lyte(Invitrogen)或荧光偏振(Bellbrook)测定

** 使用 Eurofins 的 32 P-ATP 掺入法测定

在低于Syk IC_{50} 时, 索乐匹尼布仅抑制1种激酶, 福他替尼则至少抑制24种激酶

索乐匹尼布有效避免了脱靶毒性, 从而提高临床安全性 (例如可导致高血压的KDR活性)

索乐匹尼布在小鼠ITP模型中的体内疗效



IVIg = 静脉注射免疫球蛋白，
是一种用于治疗 ITP 的生物疗法

索乐匹尼布可提升血小板至接近正常水平，并持续24小时

索乐匹尼布 ESLIM-01 III期研究

ESLIM-01研究设计



- 在中国的34家研究中心开展的随机、多中心、双盲、安慰剂对照III期研究
- 统计假设：检验效能90%检测16%的差异(18% vs. 2%)

目标人群：

- 病程 >12个月
- 接受过至少一种抗ITP标准药物治疗后无效或复发
- 允许入组合并使用一种抗ITP疗法的受试者



#分层因素：

- 基线血小板计数 ($15 \times 10^9/L$)
- 基线伴随抗ITP治疗
- 脾切除

- **主要终点：**持续应答率 (在第14-24周中，6次方案既定访视中至少4次血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ ，因接受紧急治疗所致除外)
- **次要终点：**总体应答率、起效时间、减少接受紧急治疗和基线伴随抗ITP治疗的百分比、WHO出血评分和SF-36健康状况调查简表的生活质量评估

人群基线特征

ITT人群
入组时间：2021年9月至2022年12月
数据截止时间：2023年7月14日

- 两组的所有分层因素呈良好均衡
- 索乐匹尼布组 vs.安慰剂组：观察到ECOG PS评分不平衡，1分比例 (21% vs. 13%)；既往接受过TPO/TPO-RA治疗的比率不平衡(75% vs. 65%)；WHO 出血评分不平衡(69% vs. 53%)

基线患者特征	索乐匹尼布, N=126 n (%)	安慰剂, N=62 n (%)
年龄 (岁), 中位 (范围)	43.5 (18, 72)	42.0 (18, 69)
女性, n (%)	87 (69.0)	37 (60)
基线ECOG 评分, n (%)		
0	99 (79)	54 (87)
1	27 (21)	8 (13)
自确诊ITP到随机化的时间(年), 中位(标准差)	7 • 6 (1.1–36.1)	7 • 8 (1.1–41.2)
≥ 3 年, n (%)	95 (75)	51 (82)
基线血小板计数, n (%), <15×10 ⁹ /L	75 (60)	37 (60)
既往抗ITP治疗线数, 中位(范围)	4 (1, 10)	4 (1, 9)
既往接受TPO/TPO-RA治疗, n (%)	94 (75)	40 (65)
既往接受脾切除, n (%)	5 (4.0)	3 (5)
既往接受抗CD20治疗, n (%)	20 (16)	7(11)
基线伴随抗ITP治疗, n (%)	41 (33)	20 (32)
基线 WHO 出血评分, n (%)		
0/1	39 (31)/87 (69)	29 (47)/33 (53)

主要终点和与血小板相关的次要终点

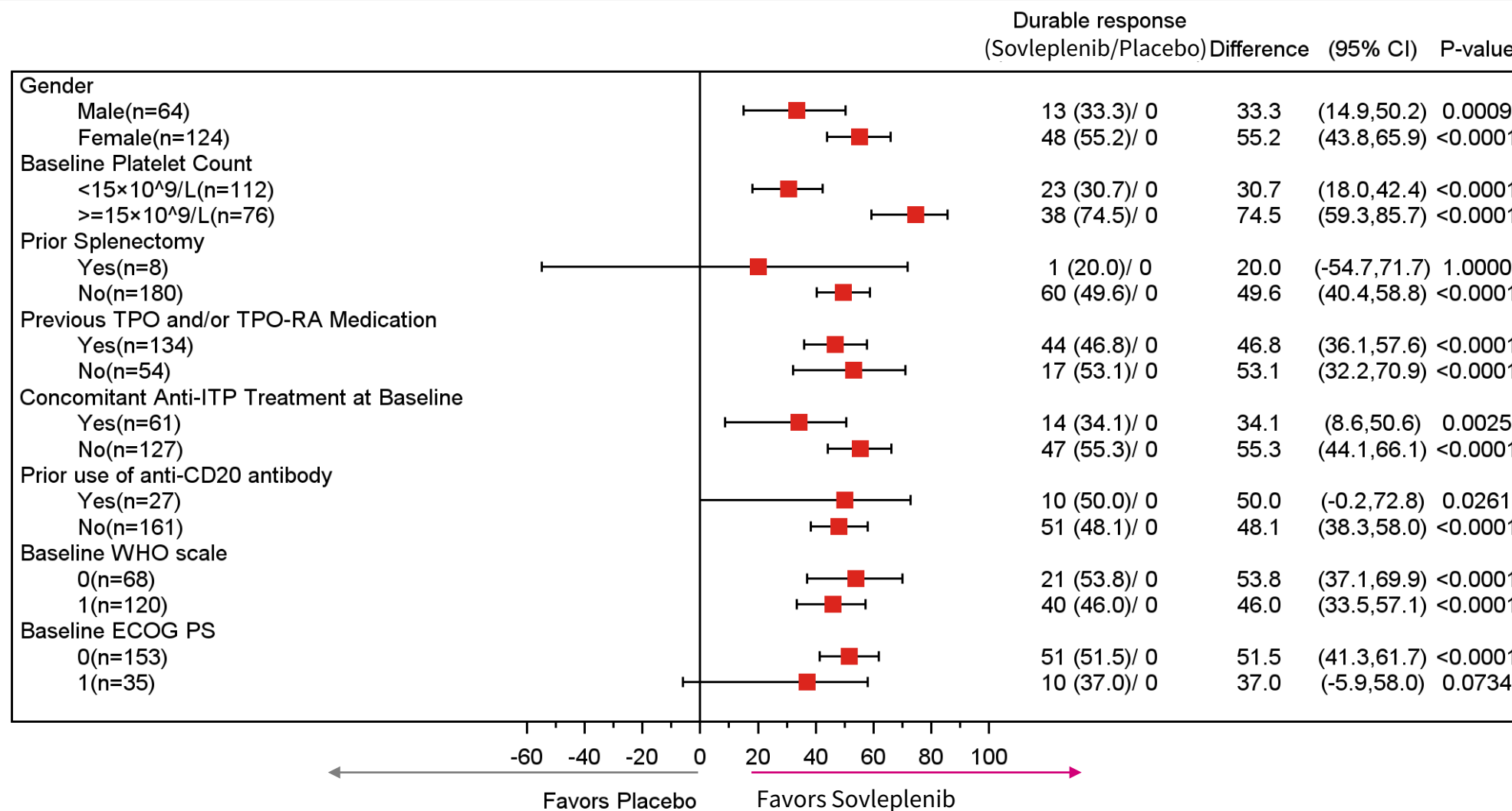
- 在ITT组中，与安慰剂组相比，索乐匹尼布组显著提高了持续应答率 (48.4% vs. 0, p-value < 0.0001)
- 研究的所有敏感性分析结果一致
- 研究观察到索乐匹尼布组的总体应答率显著高于安慰剂组

研究终点	定义(分析集)	索乐匹尼布 (N=126)	安慰剂 (N=62)	P值*
持续应答率, n (%)	24周随机双盲治疗期间14-24周内，6次方案既定访视中至少4次血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ ，紧急治疗所致除外 (126 vs. 62)	61 (48.4)	0	<0.0001
	0-24周内至少一次血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ ，紧急治疗所致除外 (126 vs. 62)	89 (71)	10 (16)	<0.0001
总体应答率, n (%)	24周双盲治疗期内，至少连续2次血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 且为基线2倍的患者百分比 (126 vs. 62)	92 (73)	4 (6)	<0.0001
	0-24周内基线血小板计数 $< 15 \times 10^9/L$ 患者中，血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 且较基线增加 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的百分率 (75 vs. 37)	56 (75)	8 (22)	<0.0001

* P值基于 CMH 检验，并根据随机分层因素进行了调整
 # 敏感性分析 1_来自 CRF 的分层因素；敏感性分析 2_每个方案集

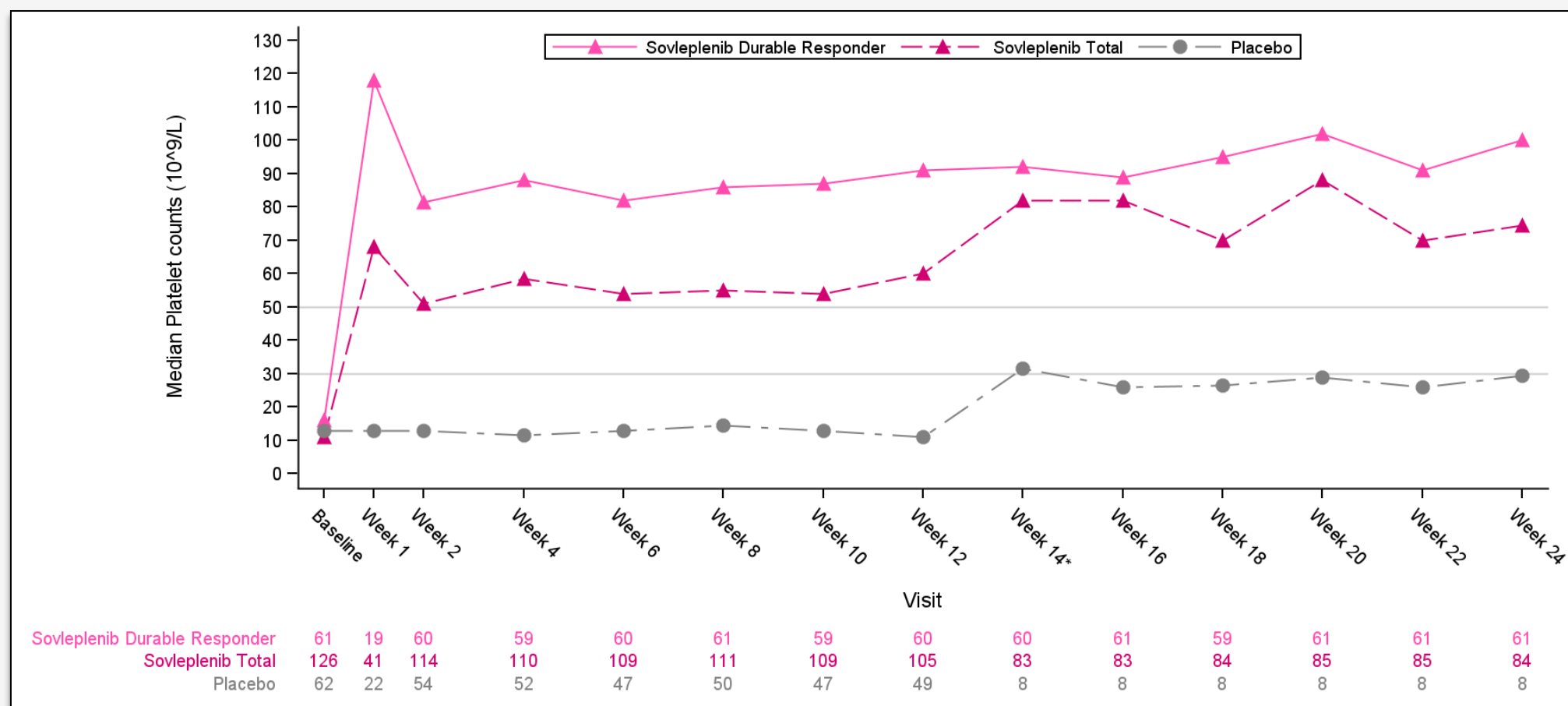
主要终点的亚组分析

- 各亚组显示一致获益性



疗效分析：血小板应答随时间变化情况

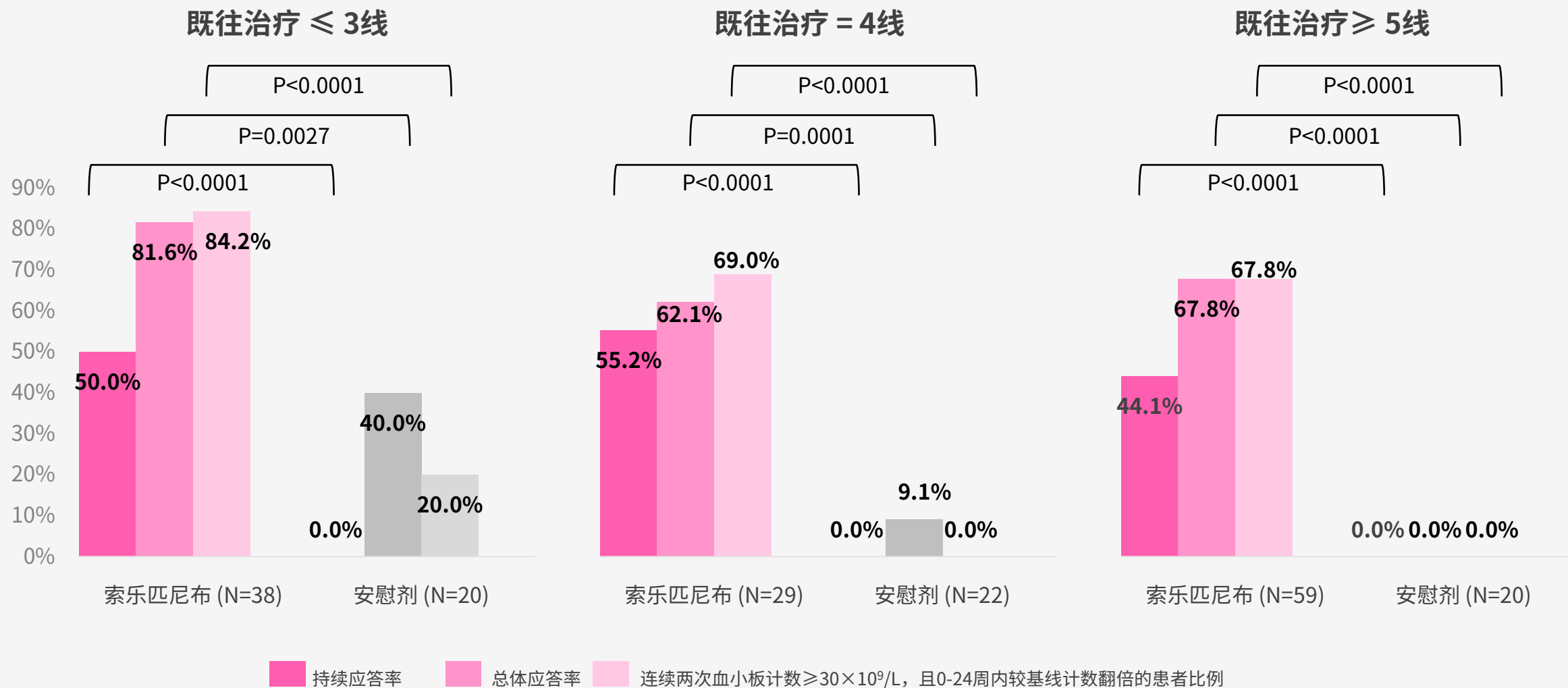
- 索乐匹尼布快速起效，至首次应答(血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$)的中位时间为8天
- 在持续应答的61例患者中，51例(84%)在第14-24周中的6次访视中出现至少5次应答，另有39例(64%)在所有6次访视中均出现应答
- 索乐匹尼布组和安慰剂组的总体应答的中位持续时间分别为17.9周和2.6周



*大多数无应答患者由于缺乏疗效，在第12周结束了双盲治疗

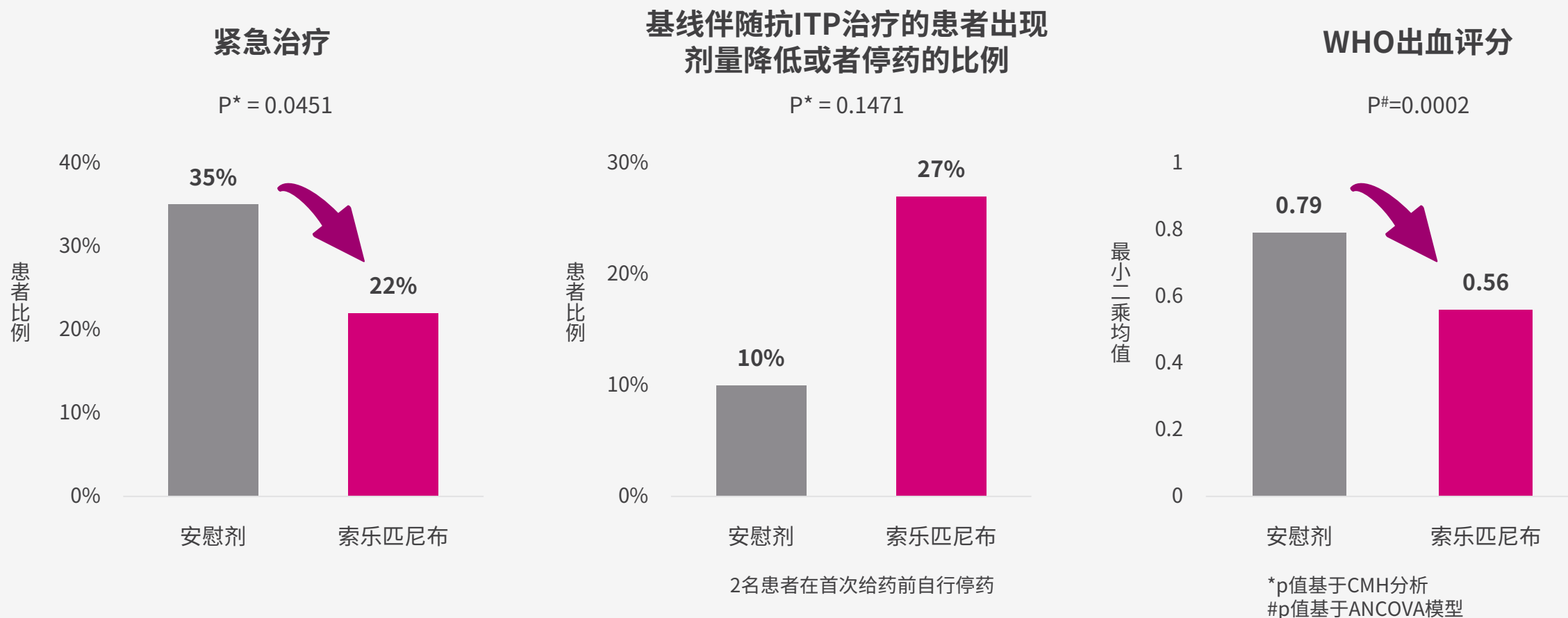
在既往接受多线治疗的ITP患者中显示出一致的获益

既往接受多线治疗患者的主要终点亚组分析



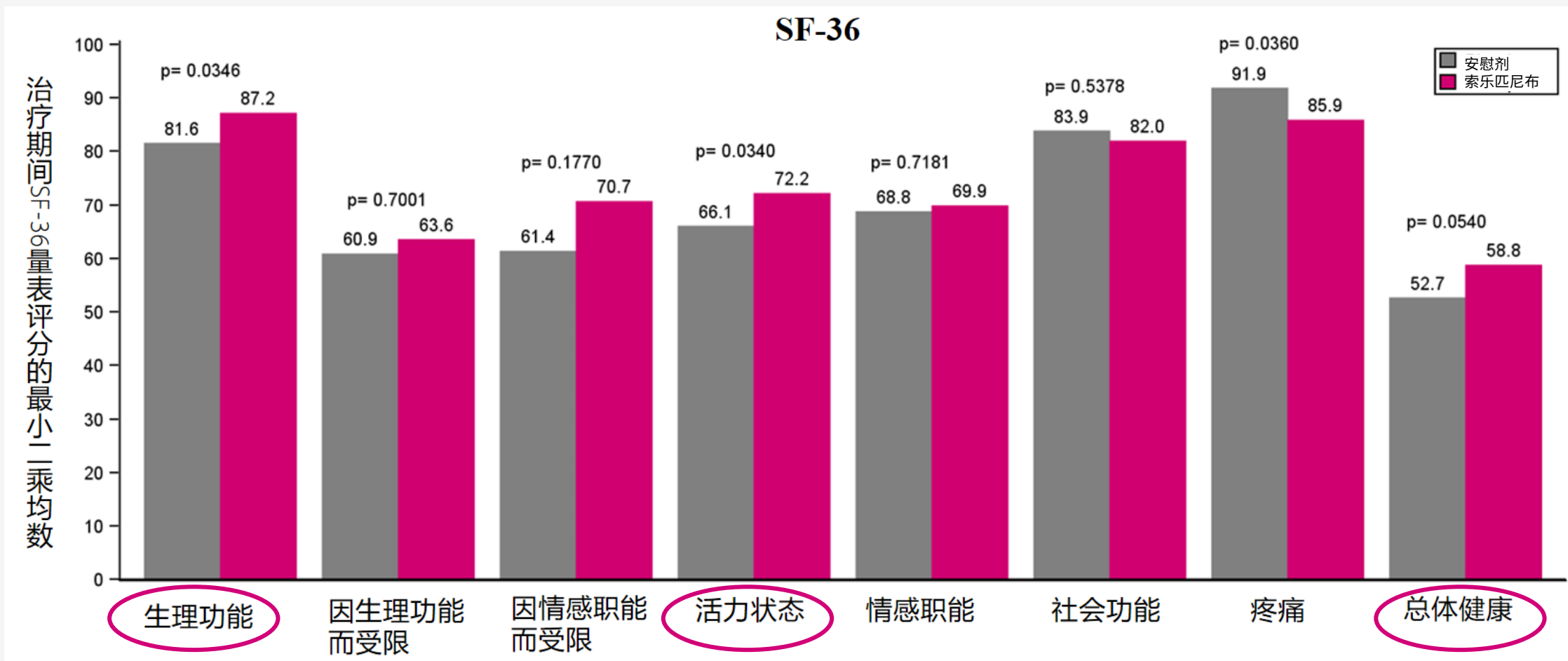
疗效分析：非血小板相关的次要终点

- 显著降低患者的紧急治疗比例
- 显著降低患者的基线伴随抗ITP治疗比例
- 显著改善患者的WHO出血评分，从而降低患者总体出血风险



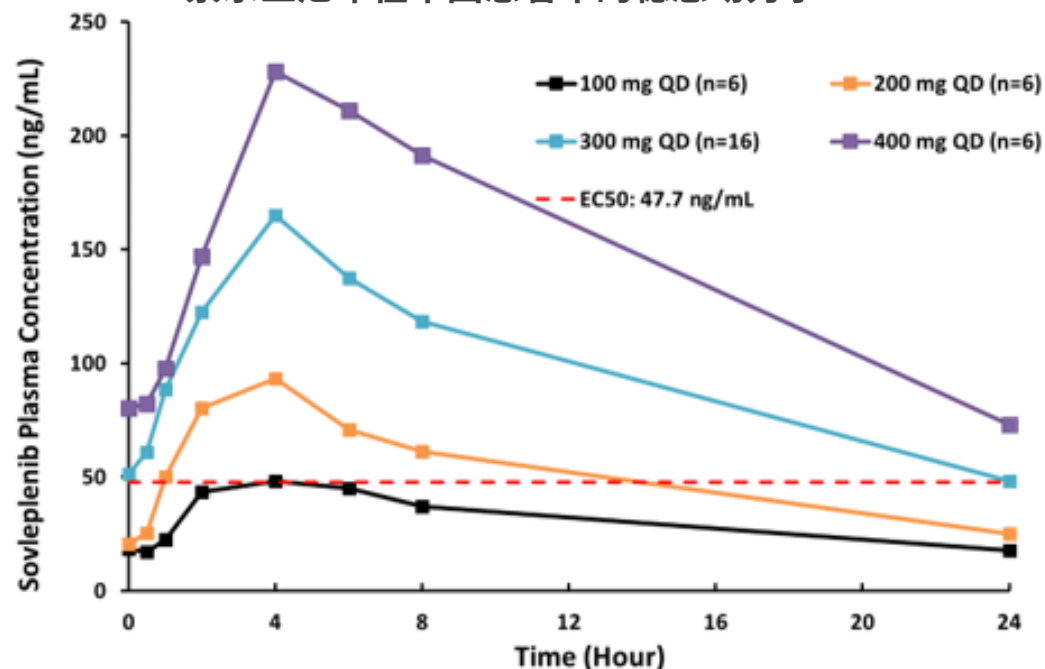
生活质量

与安慰剂相比，索乐匹尼布在SF-36量表上有所改善，特别是显著改善了患者的生理功能、活力状态以及总体健康状况



索乐匹尼布药物暴露可维持持久的靶点抑制

索乐匹尼布在中国患者中的稳态动力学



- 内部PK/PD分析表明，索乐匹尼布产生药效需要足够的暴露量将 C_{trough} 维持在47.7 ng/mL的 EC_{50} 以上
- 索乐匹尼布300mg QD下可在整个**24小时**给药间隔内将药物浓度维持在 EC_{50} 以上
- 福他替尼100 mg BID 仅能维持 EC_{50} 以上的药物暴露量**不足 12 小时**
- **索乐匹尼布更持久的靶点抑制可保证 ITP 患者的临床应答更高**

药物暴露和安全性

- 两组的依从性相似
- 两组之间药物暴露时间不均衡，安慰剂组的暴露时间显著短于索乐匹尼布(12.1周 vs. 24.1周)
- 治疗中出现的任何级别、≥3级的不良事件(TEAEs)和严重不良事件(SAE)的发生率与安慰剂组相似；未发生致死性病例

	索乐匹尼布 N=126	安慰剂 N=62		索乐匹尼布 N=126, n (%)	安慰剂 N=62, n (%)
暴露持续时间			至少发生一次不良事件(TEAE)	125 (99)	53 (85)
中位数(范围), 周	24.1 (3.0, 25.9)	12.1 (2.6, 24.4)	3级	19 (15)	7 (11)
≥ 24周, n (%)	86 (68)	8 (13)	4级	13 (10)	8 (13)
实际暴露持续时间(周)			5级	0	0
中位数(范围)	23.9 (3.0, 25.9)	12.1 (2.6, 24.4)	具有较高毒性等级的TEAE(≥3)	32 (25)	15 (24)
依从性(%)			严重 TEAE	26 (21)	11 (18)
中位数(标准差)	97 (8.9)	99 (2.5)	TEAE导致药物停用	4 (3)*	0
			TEAE导致药物中断或减少	15 (12)	3 (5)

TEAE=治疗中出现的不良事件
 *四例TEAE导致停药：一例三级转氨酶升高、一例三级出血、一例一级体重增加、一例一级血肌酐升高

治疗中最常见的不良事件 (发生率 $\geq 15\%$)

- 索乐匹尼布最常见的TEAE包括：上呼吸道感染、COVID-19感染和血乳酸脱氢酶升高，其中大部分为1-2级
- 索乐匹尼布未发生血栓栓塞事件
- 较低的胃肠道毒性(恶心1.6% vs. 3.2%， 呕吐1.6% vs. 1.6%， 腹泻1.6% vs. 0%)

常用术语	索乐匹尼布(N=126) n (%)			安慰剂(N=62) n (%)		
	所有级别	3级	4级	所有级别	3级	4级
上呼吸道感染	36 (29)	2 (2)	0	6 (10)	0	0
COVID-19 感染	30 (24)	1 (1)	0	8 (13)	0	0
血乳酸脱氢酶升高	30 (24)	0	0	4 (6)	0	0
皮下出血	24 (19)	0	0	8 (13)	0	0
高尿酸血症	23 (18)	0	0	3 (5)	0	0
低钾血症	23 (18)	0	1 (1)	3 (5)	0	0
贫血	23 (18)	2 (2)	1 (1)	8 (13)	4 (6)	0
皮疹	22 (17)	1 (1)	0	1 (2)	0	0
AST升高	20 (16)	0	0	1 (2)	0	0
潜血阳性	20 (16)	0	0	9 (15)	0	0
ALT升高	19 (15)	3 (2)	0	1 (2)	0	0
中性粒细胞减少	19 (15)	4 (3)	0	0	0	0

ESLIM-01研究在治疗原发性ITP患者中成功达到了主要终点和所有次要终点，即使在既往接受多线治疗的患者中也是如此

索乐匹尼布 vs. 安慰剂：

- ✓ 显著改善患者的持续应答率：48% vs. 0， $p < 0.0001$
- ✓ 在既往接受过TPO/TPO-RA(ESLIM-01：75%)治疗的患者中显示一致的疗效
- ✓ 快速起效，从基线至首次血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的中位时间为8天
- ✓ 显著改善患者的WHO出血评分和生活质量结果 (包括疲乏)
- ✓ 索乐匹尼布耐受性良好，胃肠道毒性以及高血压发生率低，无血栓事件

对于原发性ITP患者，索乐匹尼布是一种有效且安全可耐受的治疗选择

相关药物致力于治疗潜在疾病

	福他替尼	艾加莫德	Rilzabrutinib	Cevidoplenib	Lanalumab
靶点	Syk	FcRn	BTK	Syk	BAFF
剂量&用法	口服 每次100mg， 每日两次	静脉注(10mg/kg) 或皮下注射 (1000mg) 每周一次或每两周 一次	口服 每次400mg， 每日两次	口服 每次400mg， 每日两次	静脉注射(3mg/kg 或 9mg/kg) 每四周一次
持续应答率	18% vs. 2%	22% vs. 5%	31%	27% ^[1]	

PCD=主要完成时间
持续应答：在最后6次访视中至少有4次血小板计数≥50×10⁹/L
[1] 次要疗效终点

原发性ITP药物的市场格局

中国和国外的治疗选择概览

TPO、TPO-RA 和Syk抑制剂的销售额[1]				
药物	在中国获批?	在中国以外地区获批?	获批适应症	2023年包括所有适应症的总 市场销售额(美元)[2]
TPO-RA 治疗增加血小板生成				
瑞弗兰® (艾曲泊帕)[3]	✓	✓	ITP + SAA	23亿美元
NPLATE® (罗米司亭)[3]	✓	✓	ITP + 放射综合征	15亿美元
特比澳®[2]	✓	✗	ITP + CIT	5.8亿美元
苏可欣® (阿伐曲泊帕)[3]	✓	✓	ITP + CLD	2.82亿美元/ 1.27亿美元来 自中国分销商复星
海曲泊帕[2]	✓	✗	ITP + SAA	未披露
减少血小板破坏的疗法				
美罗华® (利妥昔单抗)[1]	✓	✓	NHL, CLL, RA, GPA, MPA, PV	未批准ITP适应症
TAVALISSE® (福他替尼)[3]	海南先行区	✓	仅ITP	9,400万美元

[1] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812;

[2] company reports; [3] USPI

现有ITP治疗的局限性

尽管已有TPO/TPO-RA疗法，但仍然存在对更有效和更安全的ITP治疗的显著未满足需求

现有治疗的不良反应

艾曲泊帕

- **黑框警告：**肝功能失代偿和肝毒性风险
- 须空腹服用
- 转氨酶增高和白内障是潜在的不良反应^[1]

阿伐曲泊帕

- 有血栓风险^[2]
- 头痛是最常见的不良反应^[1]

罗米司亭

- 有骨髓网状纤维形成风险^[2]
- 药理作用过度导致血小板计数大幅波动，使得调整剂量变得困难^[2]
- 伴有注射后的疼痛(四肢、腹部或肩部疼痛)^[1]

福他替尼

- 常见报道的不良反应包括高血压(28%)、腹泻(31%)和恶心(19%)^[3]

[1] Ghanima W. et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2019;104(6):1112-23

[2] Mei H. et al. A multicenter, randomized phase III trial of hetrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia. Journal of Hematology & Oncology. 2021; 14 (37). doi.org/10.1186/s13045-021-01047-9

[3] Bussell J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol 2018; 93: 921-30

Syk 抑制剂：高血栓风险患者的新选择

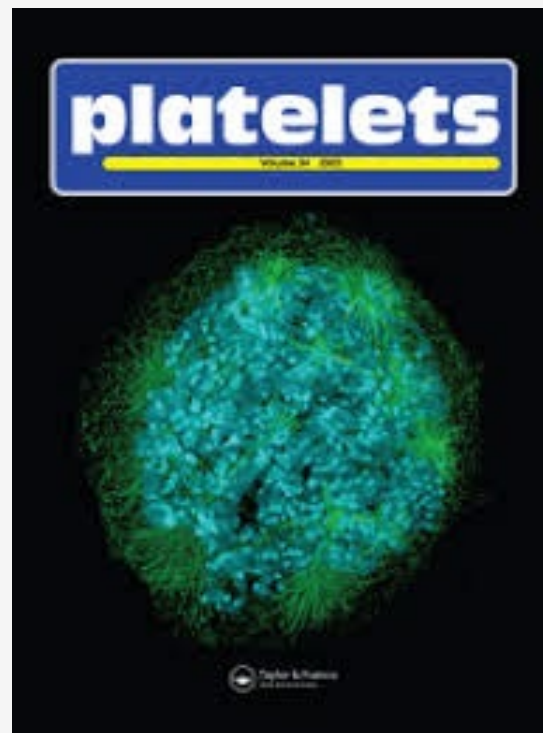
对于血栓风险较高的患者，如冠状动脉疾病、糖尿病、高龄或肥胖症的患者，Syk 抑制剂是一个值得考虑的药物。[1]

Expert opinion: SYK pathways and the future

SYK is an important regulatory molecule of signal transduction pathways involved in the pathogenesis of autoimmune diseases such as ITP, and the SYK-signaling pathway has emerged as a potential target for the treatment of such diseases.

Recent advances in understanding spleen tyrosine kinase (SYK) in human biology and disease, with a focus on fostamatinib

Nichola Cooper, Waleed Ghanima, Quentin A Hill, Phillip LR Nicolson, Vadim Markovtsov & Craig Kessler



索乐匹尼布安全性观察

索乐匹尼布表现出：

- 较低的高血压事件和胃肠道毒性
- 更少的TEAE导致药物停用的事件

特别关注的不良事件(AESIs) ^[2]	索乐匹尼布 (前12周)		福他替尼 ^[1] (前12周)	
	索乐匹尼布 N=126, n (%)	安慰剂 N=62, n (%)	福他替尼 N=102, n (%)	安慰剂 N=48, n (%)
腹泻	2 (1.6)	0	32 (31.4)	7 (14.6)
恶心	2 (1.6)	2 (3.2)	19 (18.6)	4 (8.3)
高血压	15 (11.9)	4 (6.5)	28 (27.5)	6 (12.5)
ALT/AST升高	22 (17.5)	2 (3.2)	14 (13.7)	0
中性粒细胞减少	18 (14.3)	1 (1.6)	7 (6.9)	0
感染	63 (50.0)	27 (43.5)	31 (30.4)	10 (20.8)
TEAE导致药物停用	4 (3.2)	0	10 (9.8)	4 (8.3)
TEAE导致药物中断或减少	12 (9.5)	3 (4.8)	中断: (18)	(10)
			减少: (9)	(2)

TEAE=治疗中出现的不良事件
 [1] FDA对福他替尼的多学科审查，第158页表70和第173页的表85； [2] 所有特别关注的不良中间中均包括多个患者

在ESLIM-01研究中未观察到血栓事件

- 血小板计数增加和血栓栓塞是TPO-RA治疗ITP患者的潜在风险。
使用阿伐曲泊帕的ITP患者中，血栓发生率高达7%^[1]
- ITP患者群体相对较年轻，一旦发生血栓，将严重影响患者的生活质量

治疗中的不良反应事件， n(%)	索乐匹尼布 ELISM-01 (n=126)	福他替尼 FIT1 & FIT2 (n=102) ^[2]	海曲泊帕 中国关键研究 (n=339) ^[3]	艾曲泊帕 中国说明书 (n=466)	罗米司亭 中国NDA审评 (n=653)	阿伐曲泊帕 美国说明书
血小板计数过高	1(0.8%)	未报告	39 (11.5%)	/	报告为正常 不良药物反应(ADR)	未报告
血栓栓塞事件	0	未报告	一例急性心肌梗死 一例锁骨下静脉 栓塞	17 (3.8%)	39 (6.0%)	9 (7%)

[1] DOPTELET® (avatrombopag) FDA label

[2] James Bussel, et al. Am J Hematol. 2018;93:921-930.

[3] Mei et al. J Hematol Oncol (2021) 14:37.

《柳叶刀-血液病学》



Efficacy and safety of soveplelenib (HMPL-523) in adult patients with chronic primary immune thrombocytopenia in China (ESLIM-01): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study



Yu Hu*, Xiaofan Liu*, Hu Zhou*, Shujie Wang, Ruibin Huang, Yi Wang, Xin Du, Jing Sun, Zeping Zhou, Zhenyu Yan, Wenming Chen, Wei Wang, Qingchi Liu, Qingshu Zeng, Yuping Gong, Jie Yin, Xuliang Shen, Baodong Ye, Yun Chen, Yajing Xu, Huiping Sun, Yunfeng Cheng, Zhuogang Liu, Chunling Wang, Guolin Yuan, Xiaohui Zhang, Xin Li, Peng Cheng, Xinhong Guo, Zhongxing Jiang, Feng'e Yang, Linhua Yang, Chengwei Luo, Taiwu Xiao, Sisi Fu, Hongyan Yin, Xiaojun Guo, Qian Xu, Songhua Fan, Michael M Shi, Weiguo Su, Heng Meit, Renchi Yang†

Summary

Background Sovleplelenib, a novel spleen tyrosine kinase (SYK) inhibitor, showed promising safety and activity in patients with primary immune thrombocytopenia in a phase 1b/2 trial. We aimed to evaluate the efficacy and safety of soveplelenib in patients with chronic primary immune thrombocytopenia.

Lancet Haematol 2024
Published Online
June 14, 2024

发表于

《柳叶刀-血液病学》

首次在线发表时间: June 14, 2024, at 23:30 UK time

市场营销初始策略

满足多样化的患者需求和治疗场景

1 获取



既往接受过TPO/TPO-RA的患者，
确保治疗的连续性和疗效

ESLIM-01 在75%既往接受多线治疗的患者中
表达出显著疗效

2 关注



血栓风险较高患者的需求，如冠
状动脉疾病、糖尿病、高龄或肥
胖症的患者

ESLIM-01 未观察到血栓事件

3 目标



已使用激素的二线治疗市场，尤其
针对：

- 寻求血小板长期稳定的患者
- 注重生活质量，不愿意妥协生活方式的患者

ESLIM-01 生理功能和活力状况均有所改善

4 开拓



与激素的联合疗法策略

ESLIM-01 32%伴随抗ITP治疗

ITP全球研究开发

- Ib期研究(美国、欧洲和澳大利亚):
剂量递增和剂量优化
- ClinicalTrials.gov 编号: NCT06291415
- 患者招募中

未来潜在开发领域

- 既往接受过TPO-RA的二线或以上的ITP患者，
或TPO-RA 初治患者
- 不适合接受激素治疗的一线ITP患者(老年人、糖尿病患者等)
- 与标准治疗联合使用，针对更早线数的ITP患者
- 继发性ITP患者

索乐匹尼布治疗 温抗体型自身免疫性溶血性贫血 (wAIHA)

尚无针对该疾病的靶向药物获批

wAIHA人群统计

尽管未满足的医疗需求迫切，至今尚无针对该疾病的靶向药物获批



AIHA 发病率:
0.8-3.0/100,000^[1]



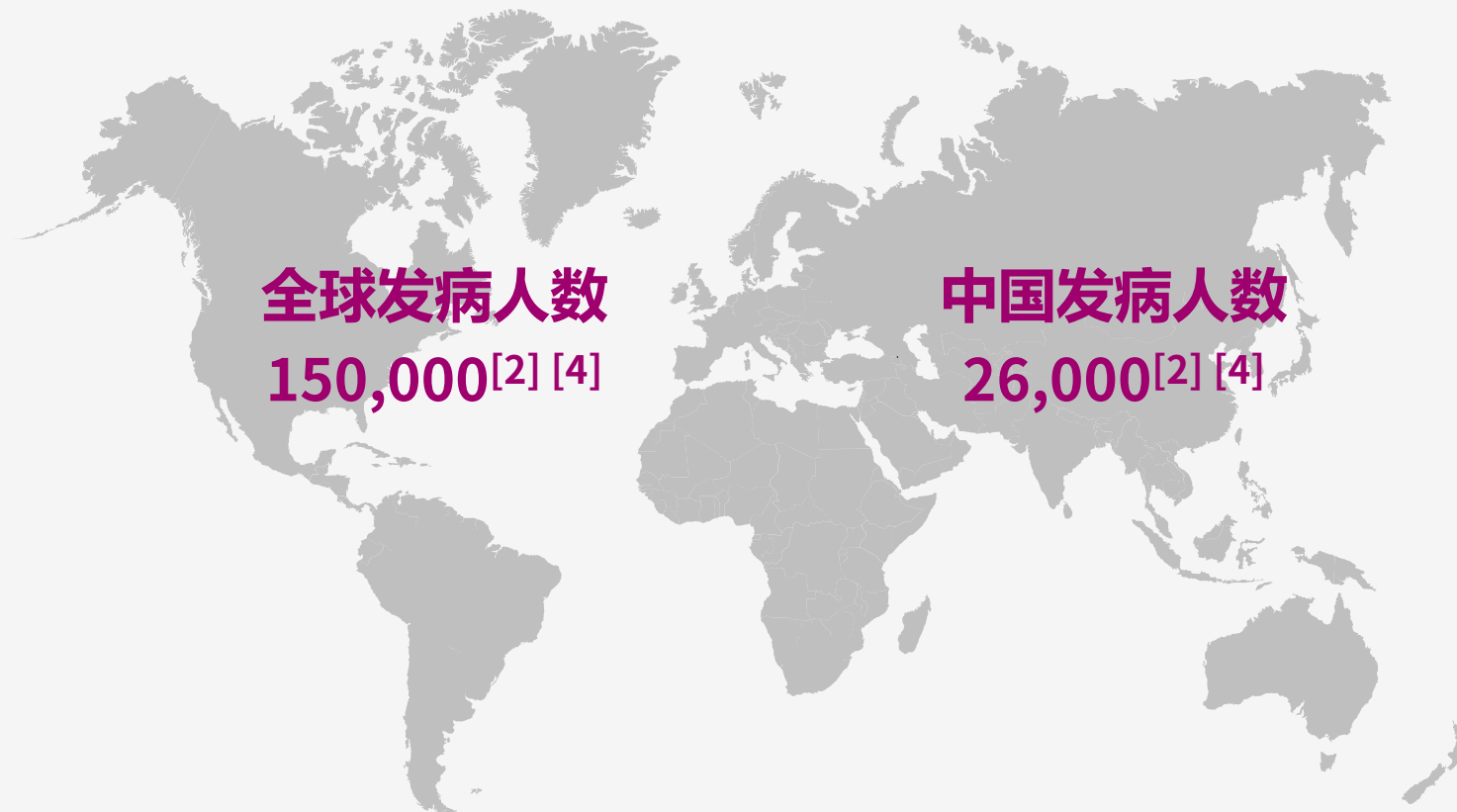
AIHA 患病率:
9.5-17/100,000^{[2] [3]}



wAIHA 占AIHA病例的
75-80%^[4]



死亡率: 8%-11%^[5]



AIHA = 自身免疫性溶血性贫血; wAIHA = 温抗体型自身免疫性溶血性贫血

[1] Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. J Autoimmun. 2007; 29 (1):1-9. doi: 10.1016/j.jaut.2007.05.002.

[2] Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: new insights based on a single-center experience with 60 patients. Am J Hematol. 2014; 89 (9):E150-5. doi: 10.1002/ajh.23767.

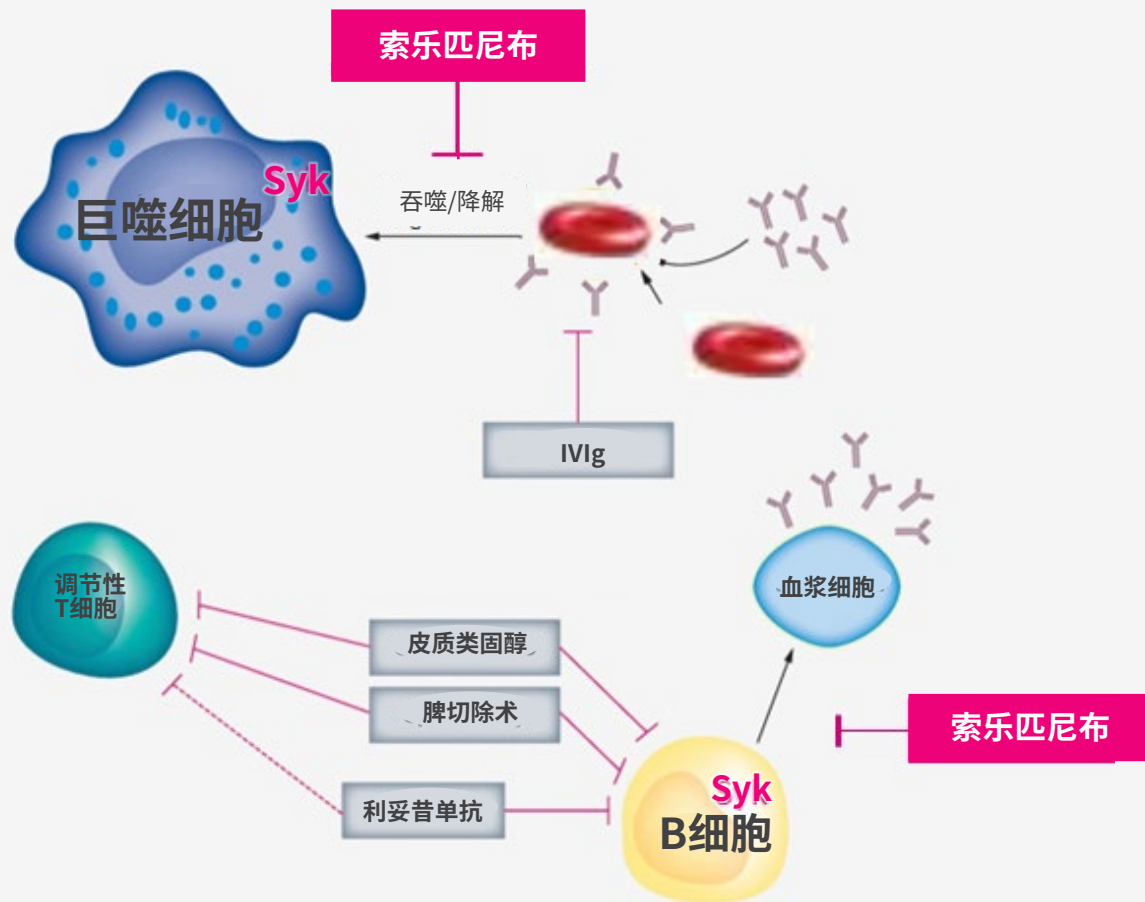
[3] Hansen D.L., Möller S., Andersen K., Gaist D., Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980–2016. Clin. Epidemiol. 2020;12:497–508. doi: 10.2147/CLEP.S250250

[4] Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune haemolytic anemia. Am J Hematol. 2002; 69:258–271. doi: 10.1002/ajh.10062.

[5] Cotran Ramzi S, Kumar Vinay, Fausto Nelson, Nelso Fausto, Robbins Stanley L, Abbas Abul K. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2005. p. 637.

什么是温抗体型自身免疫性溶血性贫血 (wAIHA)?

目前尚无FDA批准的wAIHA疗法，存在巨大的未被满足的医疗需求



温抗体型 (warm antibody) 自身免疫性溶血性贫血 (AIHA) 是一种自身免疫性疾病，在体温下产生自身抗体对红细胞的破坏增加而引起的溶血和贫血

- wAIHA是AIHA最常见的形式，占有成人AIHA病例的80%
- 具有显著的发病率和死亡率

尚未有已获FDA批准的疗法，存在迫切的未被满足的医疗需求

- 皮质类固醇是一线标准治疗，但大多数患者会产生耐药性或者复发
- 在很多国家，利妥昔单抗的超适应症使用被推荐为二线疗法，作为脾切除的代替方案；但推荐剂量尚未达成共识 (375 mg/m² 或 100mg 固定剂量)，而且起效较慢(4-6周)。此外，复发也很常见

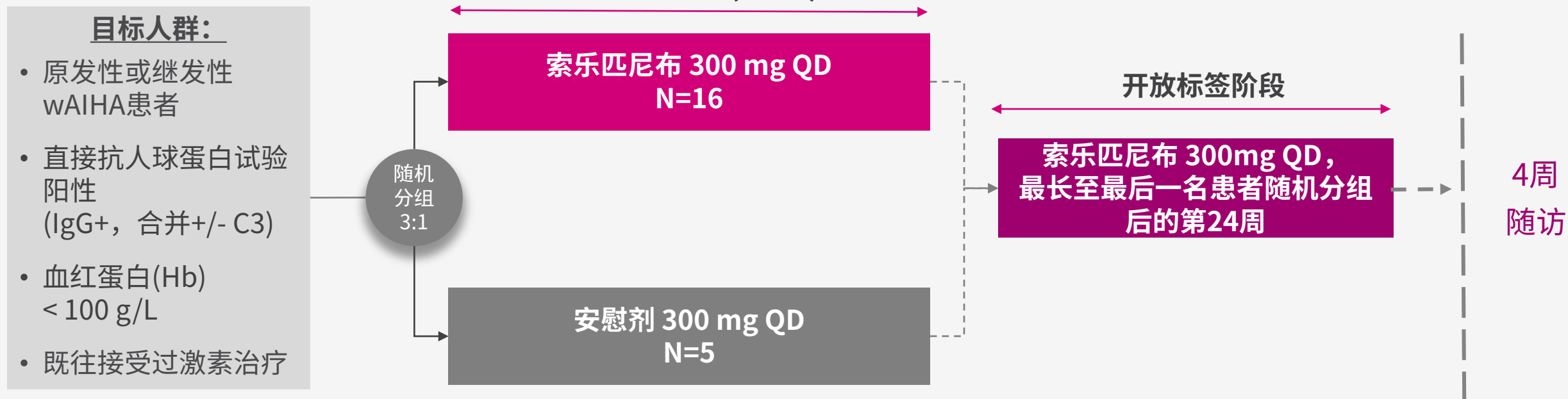
Syk是治疗wAIHA的潜在靶点

- 红细胞吞噬依赖于Syk作为Fc受体在巨噬细胞中的信号传导通路
- Syk也参与了B细胞受体信号转导通路，促使其转化为抗体分泌的浆细胞
- 索乐匹尼布wAIHA积极的II期临床数据促使其在中国开展III期临床试验

索乐匹尼布是一种高选择性、强效的口服Syk抑制剂，在抗Ly76诱导的贫血小鼠模型中红细胞计数呈现剂量依赖性上升

II期研究设计

- 研究设计：是一项随机、双盲、安慰剂对照的II期研究
- 主要终点：24周内的总应答率



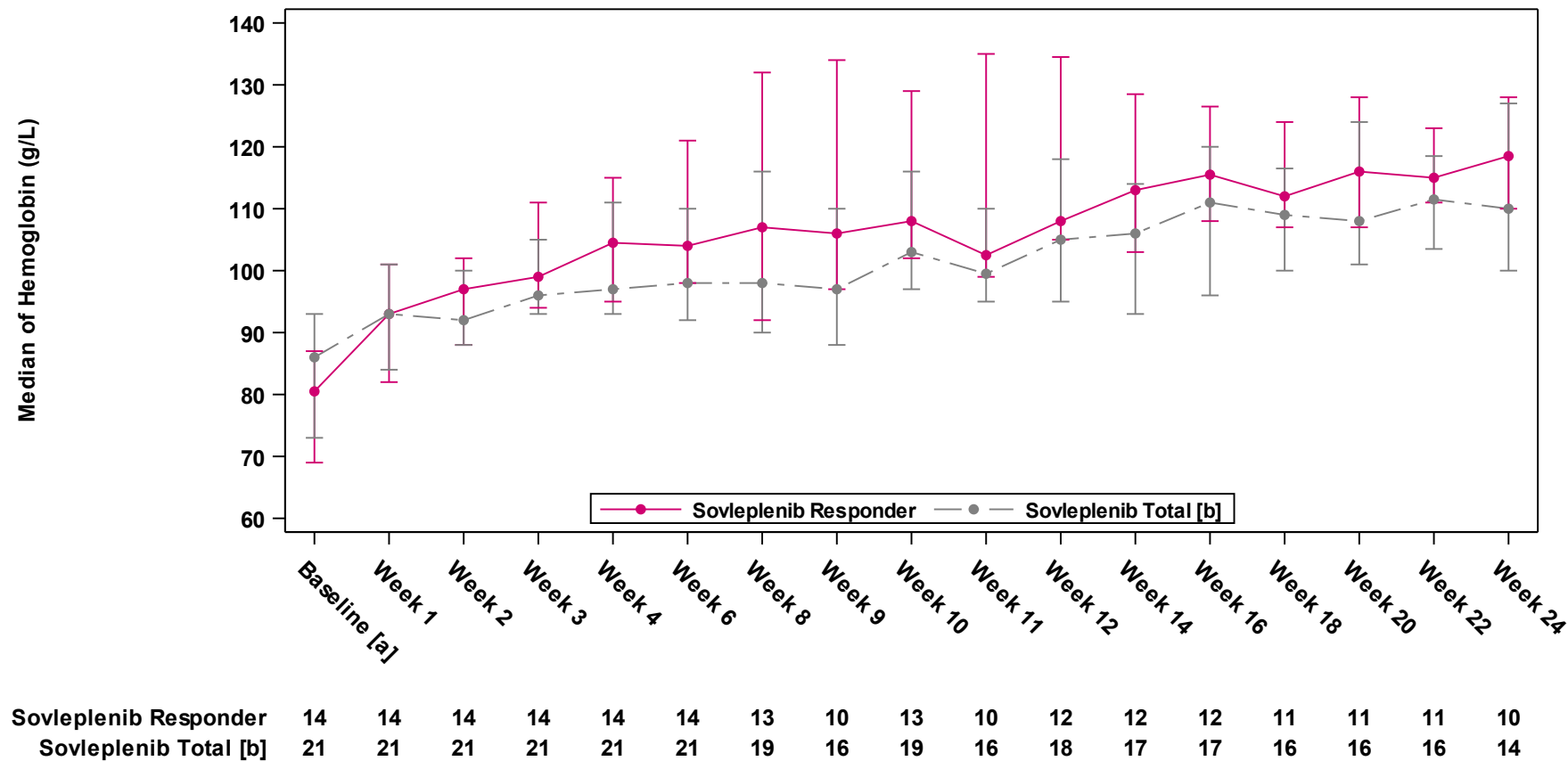
主要终点和血红蛋白相关的次要终点

- 24周内，索乐匹尼布治疗wAIHA患者的总应答率为66.7%，持续应答率为47.6%
- 从安慰剂组转入的患者也达到了与所有患者相似的高应答率

疗效	定义	0-8周 (双盲)		8-24周 (开放标签)	0-24周 (双盲+开放标签)
		索乐匹尼布 (n=16)	安慰剂 (n=5)	从安慰剂组转入 (n=5)	所有索乐匹尼布患者 (n=21)
总应答率, n (%)	血红蛋白(Hb) $\geq$ 100 g/L 且 较基线增加 $\geq$ 20 g/L	7 (43.8)	0	3 (60.0)	14 (66.7)
持续应答率, n (%)	相隔7天的连续3次访视中血 红蛋白(Hb) $\geq$ 100 g/L 且较 基线增加 $\geq$ 20 g/L	3 (18.8)	0	2 (40.0)	10 (47.6)

血红蛋白随时间变化情况

0-24周内的血红蛋白(Hb)中位水平



血红蛋白(Hb)应答的中位起效时间:

- 索乐匹尼布至首次Hb $\geq 100\text{g/L}$ 且较基线增加 $\geq 20\text{g/L}$ 的中位数时间为4.9周(0-24周)
- 索乐匹尼布至首次较基线增加Hb $\geq 15\text{g/L}$ 的中位数时间为4.1周(0-24周)

索乐匹尼布在0-24周实现了稳定的应答率

- 71.4%(10/14)的应答患者在24周的治疗期内表现出稳定的应答

[a] 基线定义为首次服用索乐匹尼布
[b] 索乐匹尼布总数包括5名在第8周从安慰剂组转入开放标签组的患者

无论既往是否接受过抗CD20治疗，索乐匹尼布均显示出疗效



24周疗效	定义	未接受抗CD20治疗 (n=13)	既往接受过抗CD20治疗 (n=8)
总应答率，n (%)	血红蛋白(Hb) $\geq$ 100 g/L 且较基线增加 $\geq$ 20 g/L	9 (69.2)	5 (62.5)
持续应答率，n (%)	相隔7天的连续3次访视中血红蛋白(Hb) $\geq$ 100 g/L且较基线增加 $\geq$ 20 g/L	7 (53.8)	3 (37.5)

概念验证(POC)研究已显示出令人鼓舞的结果

索乐匹尼布 vs. 安慰剂:

- ✓ 在24周内，wAIHA患者的总应答率为66.7%，持续应答率为47.6%
- ✓ 从安慰剂组转入的患者也达到了与所有患者相似的高应答率
- ✓ 血红蛋白水平快速起效且持续改善，至首次Hb $\geq 100\text{g/L}$ 的中位起效时间为4.1至4.9周
- ✓ 71%的应答患者在24周的治疗期内表现出稳定的应答

wAIHA随机对照的III期ESLIM-02研究已启动

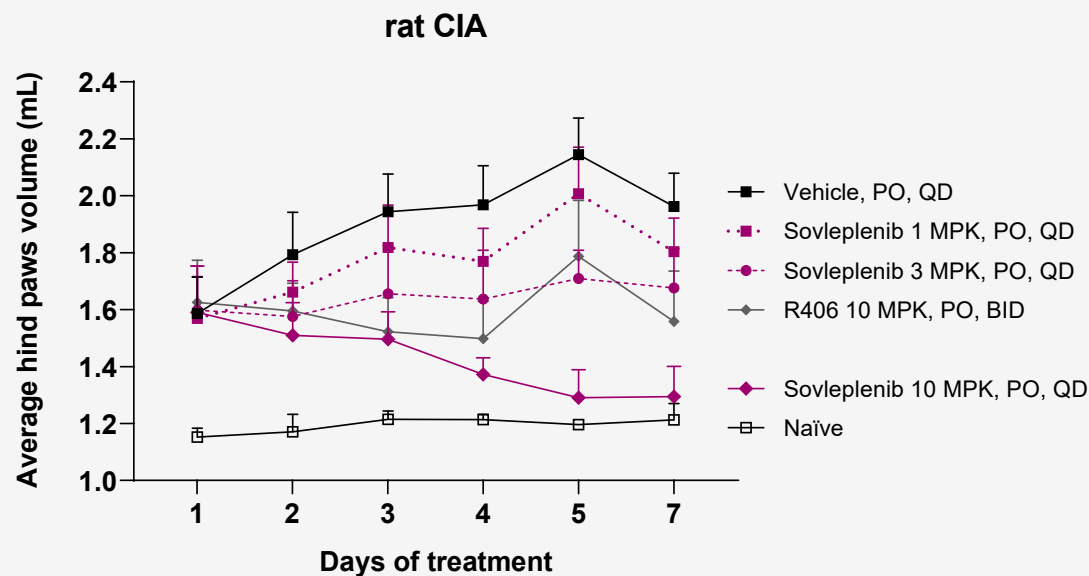
更多自身免疫性疾病的机会

致力于实现显著的临床效果和疾病改善

在多个临床前模型中观察到多种外周组织的效果

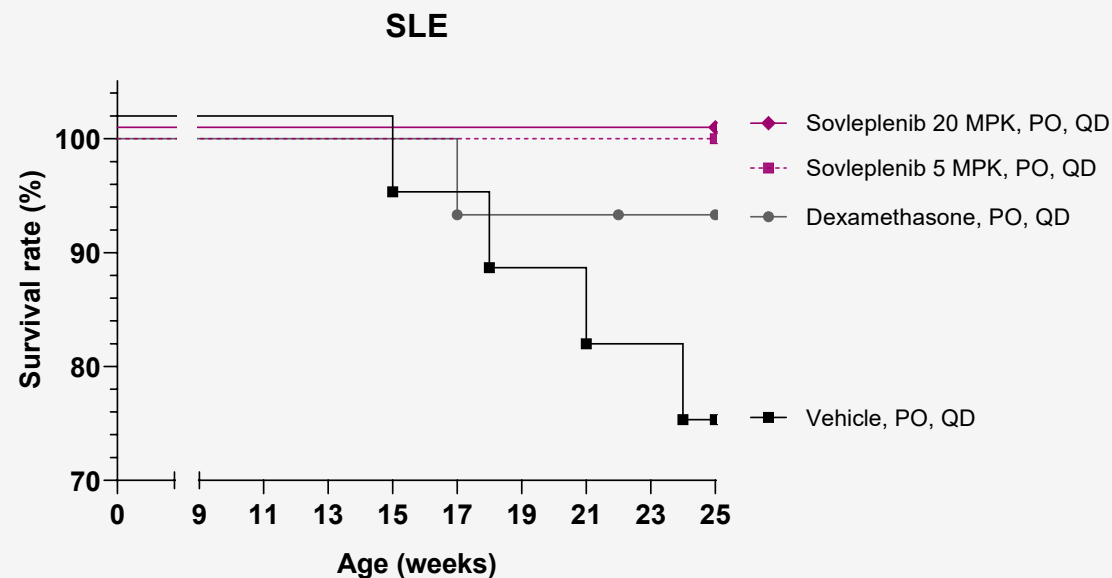
索乐匹尼布在大鼠CIA模型

- 索乐匹尼布在大鼠关节炎模型中可使胶原诱导的关节损伤恢复正常



索乐匹尼布在小鼠红斑狼疮模型中的表现

- 索乐匹尼布在狼疮的MRL/lpr小鼠模型中改善了肾脏和皮肤的病变
- 索乐匹尼布在小鼠红斑狼疮模型中显著地延长动物的生存期



坚实基础助力广泛开发



对患者友好

- 适合每日一次口服用药，不受食物吸收影响
- 不是前体药物



临床前模型中的效果

- 抗CD41诱导的ITP
- 抗Ly76 诱导的贫血► AIHA
- 胶原诱导的关节炎► RA
- 系统性红斑狼疮 (SLE)
- 非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)



对BTKi的附加作用

- 在NHL临床前模型中观察到
- BTK抑制剂难治性NHL患者出现应答

索乐匹尼布是一种高选择性的Syk抑制剂

- 较低的Syk IC₅₀: 0.025 uM
- 低于Syk IC₅₀仅抑制一种激酶
- 通过设计减少脱靶效应



健康的志愿者

- 澳大利亚、中国、美国
- 广泛的临床药理学表征
- 明确的PK-PD相关性
- 低食物效应和药物相互作用(DDI)



自身免疫/炎症性疾病

- 在两种自身免疫性疾病(ITP和wAIHA)中表现出显著临床证据
- ITP在美国已获IND批准



血液恶性肿瘤

- 澳大利亚、中国、美国+欧盟
- 在多种环境下观察到初步的抗肿瘤活性
- II期研究推荐剂量(RP2D)在全球确立

茶歇时间

索凡替尼 (苏泰达®) 用于治疗胰腺导管腺癌(PDAC)

新的适应症拥有可观的市场潜力和全球机会
在神经内分泌瘤的市场销售持续增长

索凡替尼

多阶段开发计划

索凡替尼

苏泰达®

于2021年在中国上市，在神经内分泌瘤市场的占有率排名第二

治疗一线PDAC的IIT研究

在2023ASCO 年会，公布索凡替尼联合PD-1抗体和化疗治疗PDAC的IIT研究的令人鼓舞的早期结果

II/III期研究

在中国开展用于治疗初治PDAC的II/III期研究

PDAC人群统计和市场潜力

显著的未满足需求突显了对有效疗法日益增长的需求



难以治疗

免疫学中的冷肿瘤，缺乏足够的突变使免疫系统无法识别肿瘤特异性抗原



治疗效果有限

化疗、手术和放疗均未能显著改善患者的治疗效果；仅有10-20%的患者适合手术^[2]



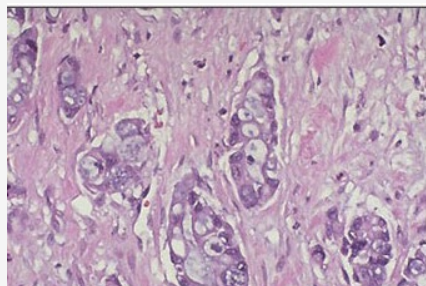
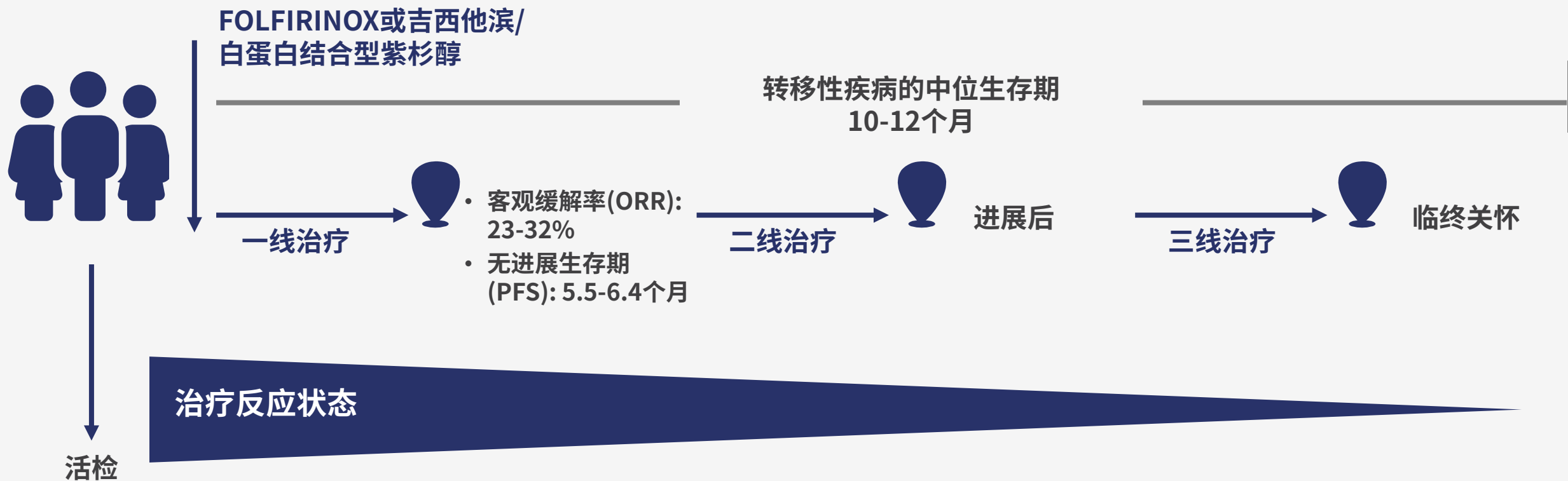
生存率低

五年平均生存率<13%^[1]

[1] Pancreatic Cancer Action Network. Accessed June 28, 2024

[2] Sumit S. et al. Current and Future Therapies for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Cancers (Basel) 2022 May; 14 (10): 2417

胰腺癌：致命的疾病(生存期短)



复杂且具挑战性的生物学特性

- 进入到晚期才显现症状
- 密集、纤维化和免疫抑制的基质
- 可对化疗和免疫疗法产生相对的耐药抵抗

PDAC：巨大未满足的医疗需求

- 目前，PDAC 的标准治疗方案包括 FOLFIRINOX 或吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇等化疗方案。对于 PDAC 患者，除了化疗之外，没有其他有效可选的治疗选择
- 最近在 PDAC 中开展的免疫疗法联合化疗^[1]晚期临床研究失败，这表明需要新的治疗方法
- 由于 PDAC 复杂的免疫抑制肿瘤微环境，它可以起到保护肿瘤免受有效细胞毒性免疫反应的作用

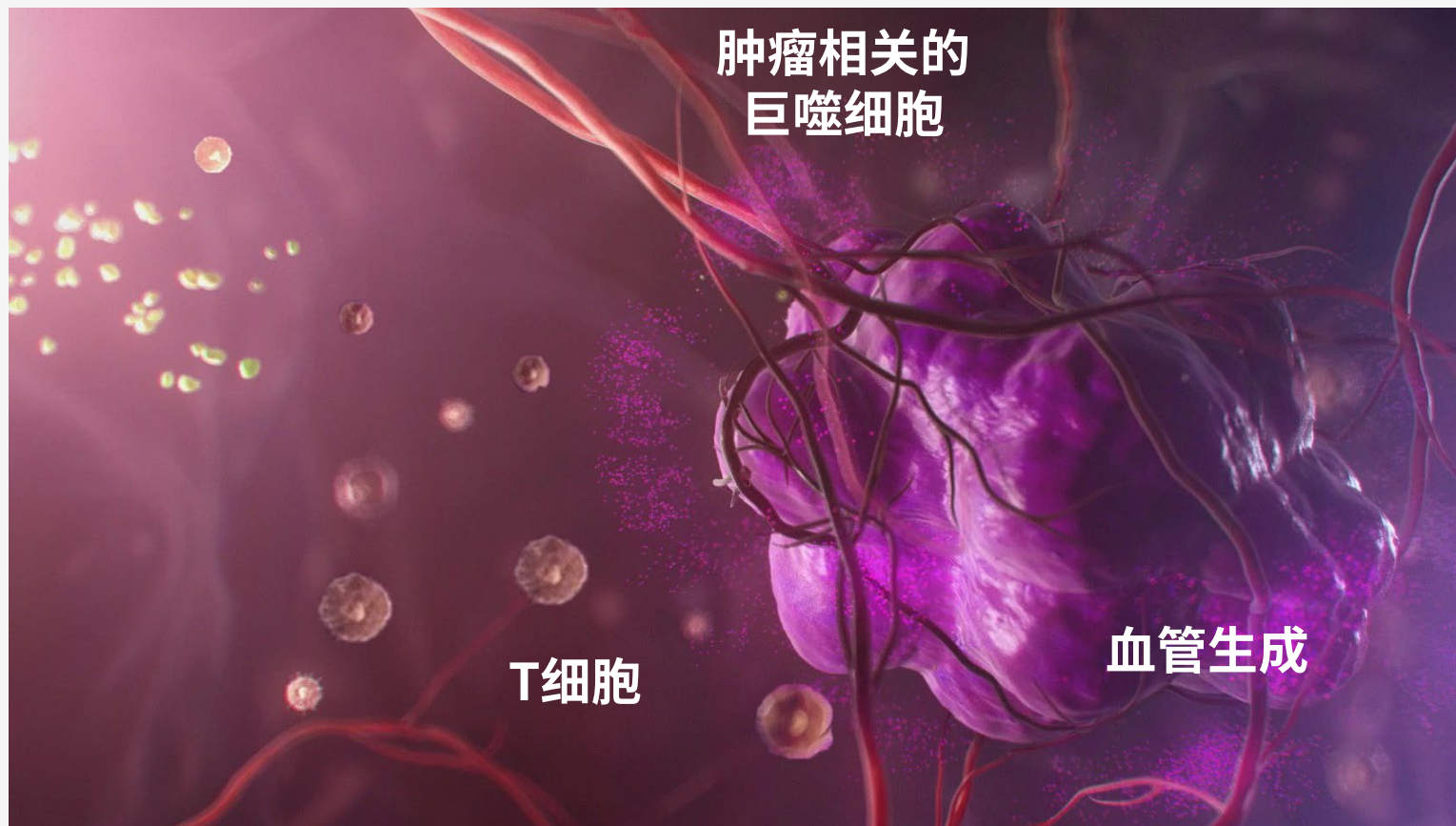
胰腺癌一线化疗方案^[2]

	FOLFIRINOX		吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇	
	PRODIGE4-ACCORD11		MPACT	
研究详情	多中心，随机，II/III期研究，主要终点：OS		多中心，随机，III期研究，主要终点：OS	
患者数量	342		861	
治疗方案	FOLFIRINOX	吉西他滨	吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇	吉西他滨
ORR, %	31.6	9.4	23	7
mPFS, 月 (95% CI)	6.4 (5.5 to 7.2)	3.3 (2.2 to 3.6)	5.5 (4.4 to 5.5)	3.7 (3.2 to 3.6)
mOS, 月(95% CI)	11.1 (9 to 13.1)	6.8 (5.5 to 7.6)	8.5 (7.89 to 9.53)	6.7 (6.01 to 7.23)
中性粒细胞减少, %	45.7	21	38	27
血小板减少, %	9.1	3.6	13	9
生长因子使用, %	42.5	5.3	26	15
神经病变, %	9	0	17	1
腹泻, %	12.7	1.8	6	1

ORR=客观缓解率；OS =总生存期；PFS =无进展生存期
 [1] Wainberg. Clin Cancer Res. 2020;26:4814; Renouf. ESMO 2020. Abstract LBA65
 [2] Andre A, et al. Advances in Systemic Therapy for Advanced Pancreas Cancer. ASCO 2024

索凡替尼的作用机制

索凡替尼具有独特的血管免疫激酶特性和作用机制



作用机制

- 抗血管生成：切断给**肿瘤供给的血管**(VEGFR/FGFR)
- 免疫疗法：抑制**肿瘤相关巨噬细胞**的表达，这些巨噬细胞会保护癌细胞免受**T细胞的攻击**(CSF-1R)

索凡替尼联合PD-1抗体和AG治疗PDAC的临床前数据支持

AG 治疗可创造免疫抑制肿瘤微环境

接受AG治疗的
PDAC患者^[1]

M2 型
巨噬细胞 ↑

肿瘤细胞中的
CSF-1R ↑

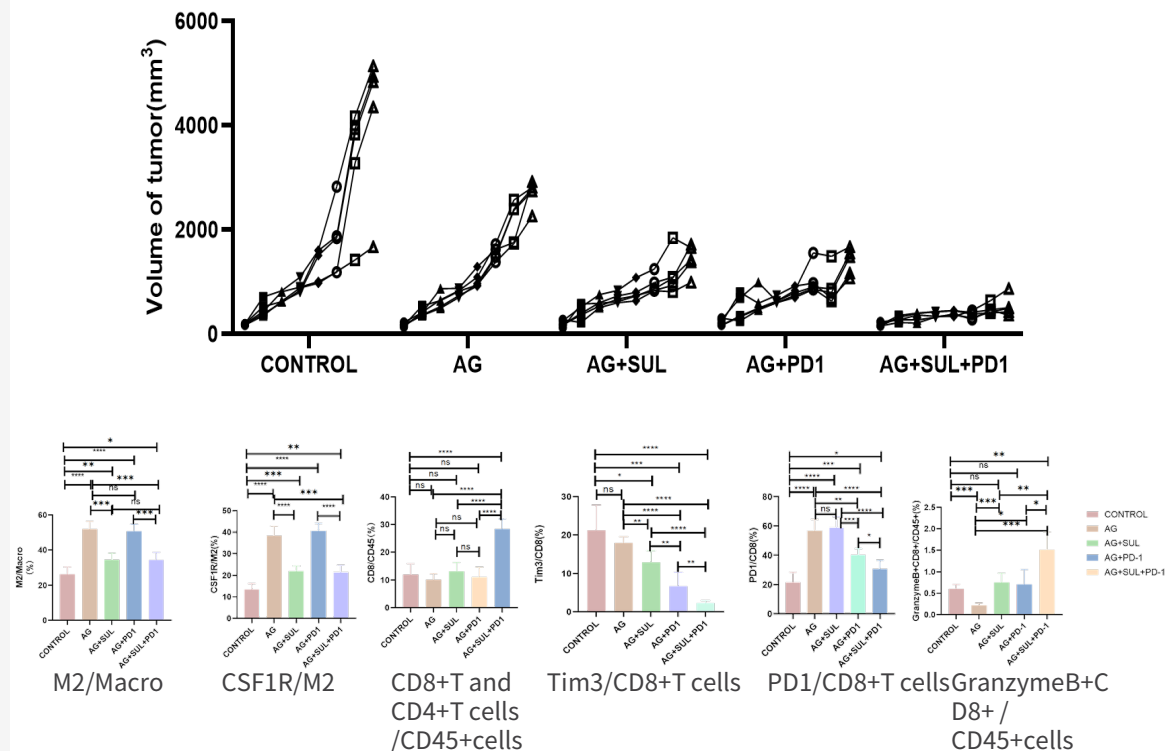
接受AG治疗的
PDAC小鼠异种
移植模型^[1]

CD8+T细胞中的
PD-1抗体 ↑

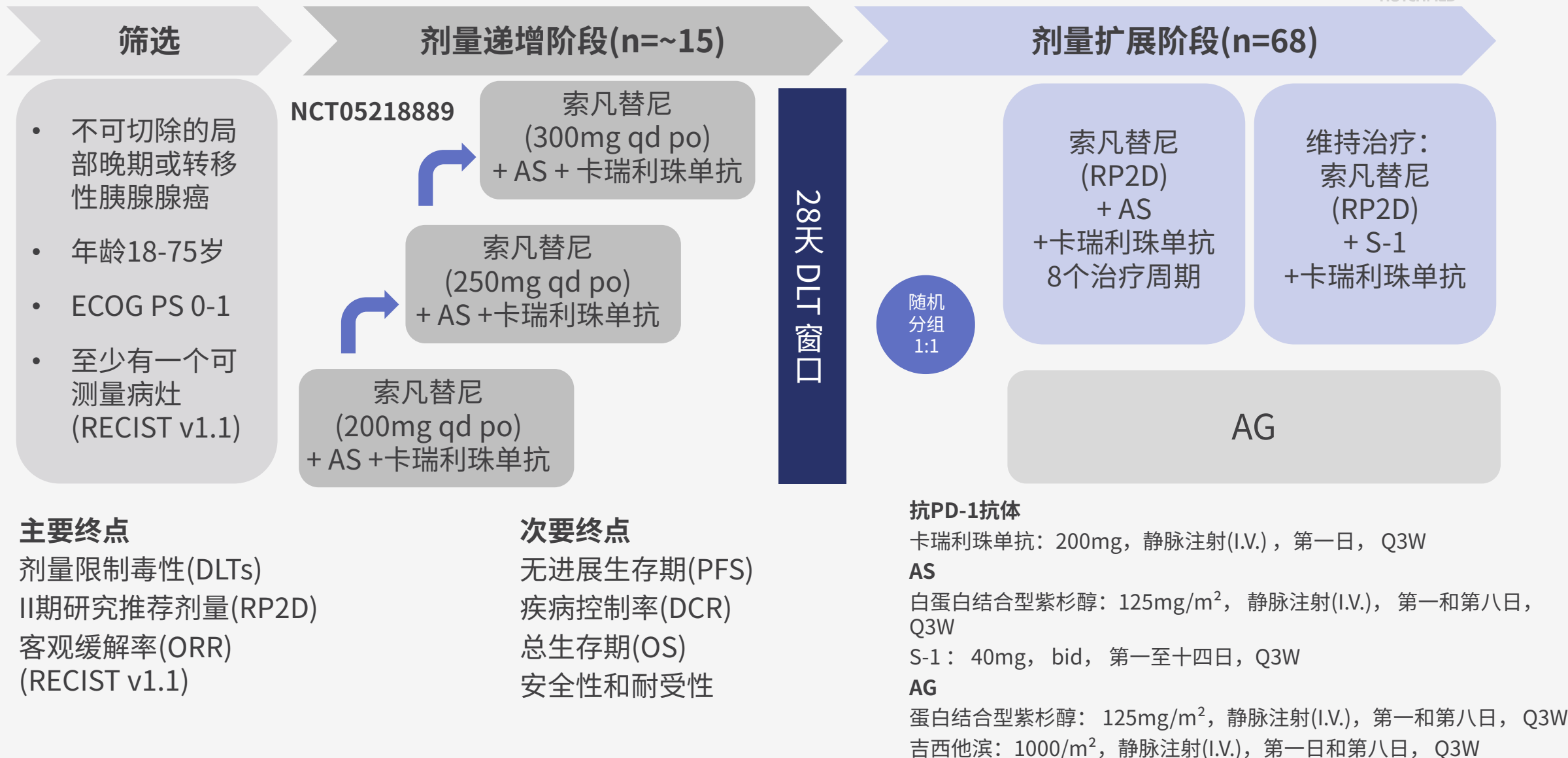
肿瘤细胞中的
PD-L1 抗体 ↑

索凡替尼+PD-1抗体联合AG

- 索凡替尼联合PD-1抗体和AG的联合治疗可抑制肿瘤细胞生长、并改善肿瘤免疫微环境^[1]



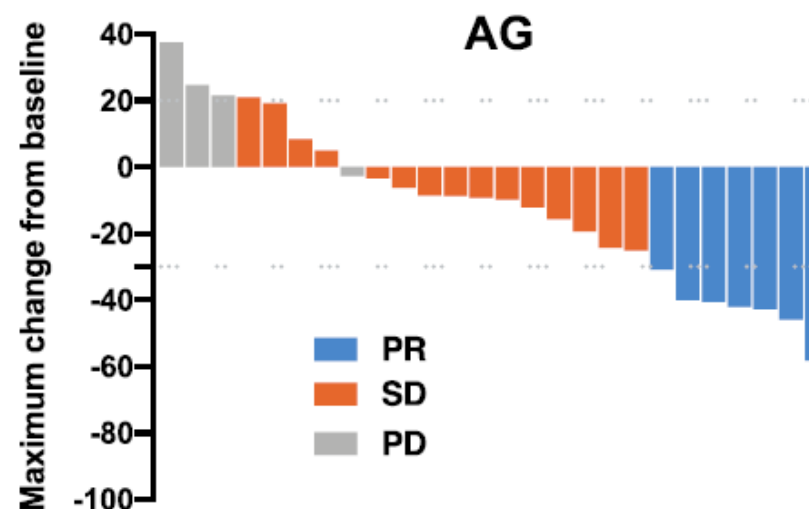
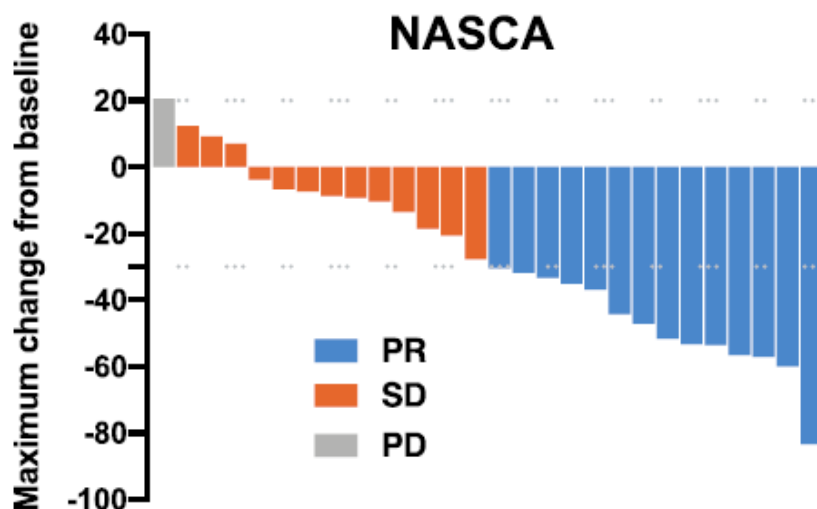
ASCO GI IIT数据



ASCO GI IIT数据

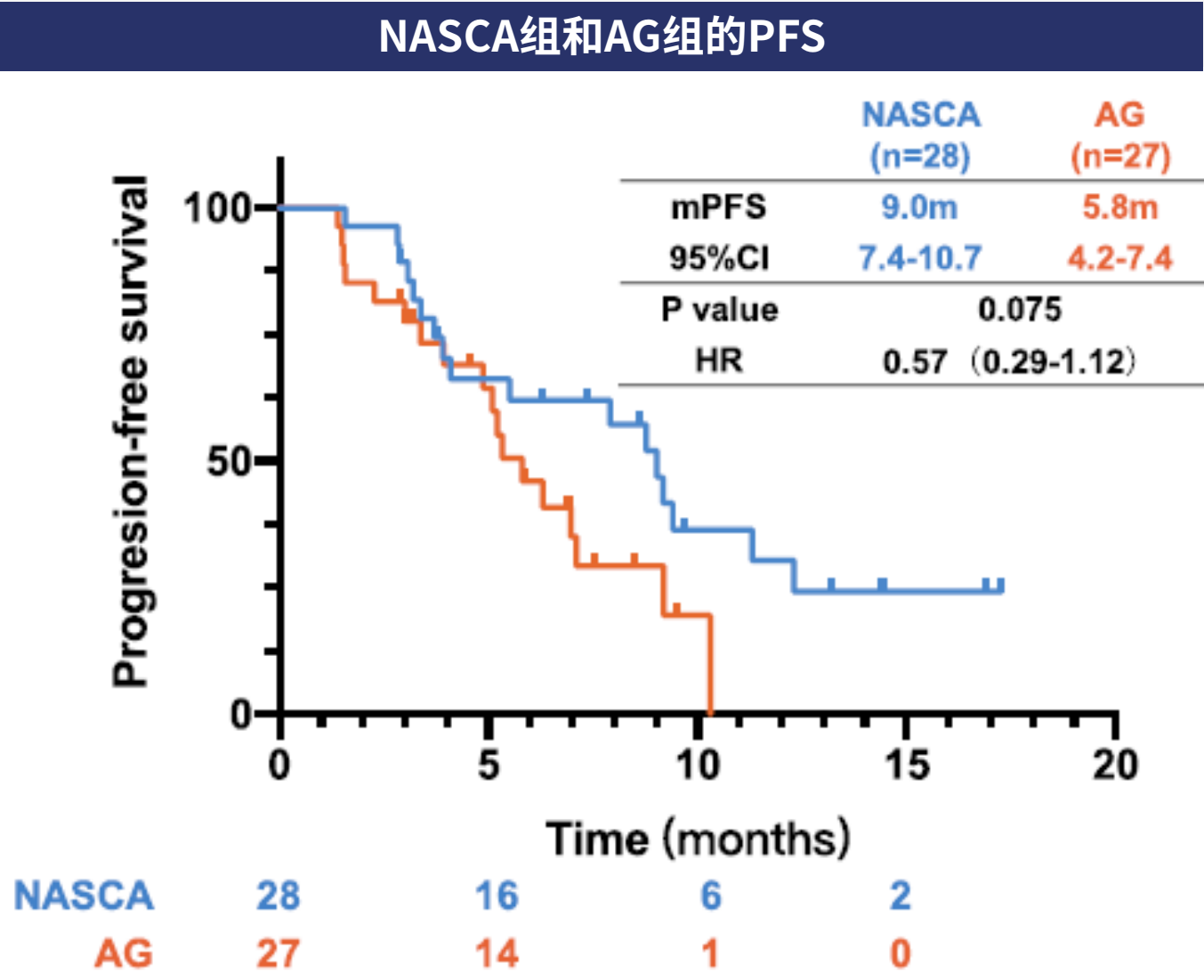
- 初步数据显示，索凡替尼联合AS和卡瑞利珠单抗(NASCA组)在转移性PDAC一线治疗中临床疗效高于AG方案，且安全性可控
- NASCA 组观察到更高的免疫细胞浸润
- ORR: NASCA 50.0% vs. AG 26.9%

NASCA组和AG组肿瘤靶病灶相对于基线的最大变化



ASCO GI IIT数据

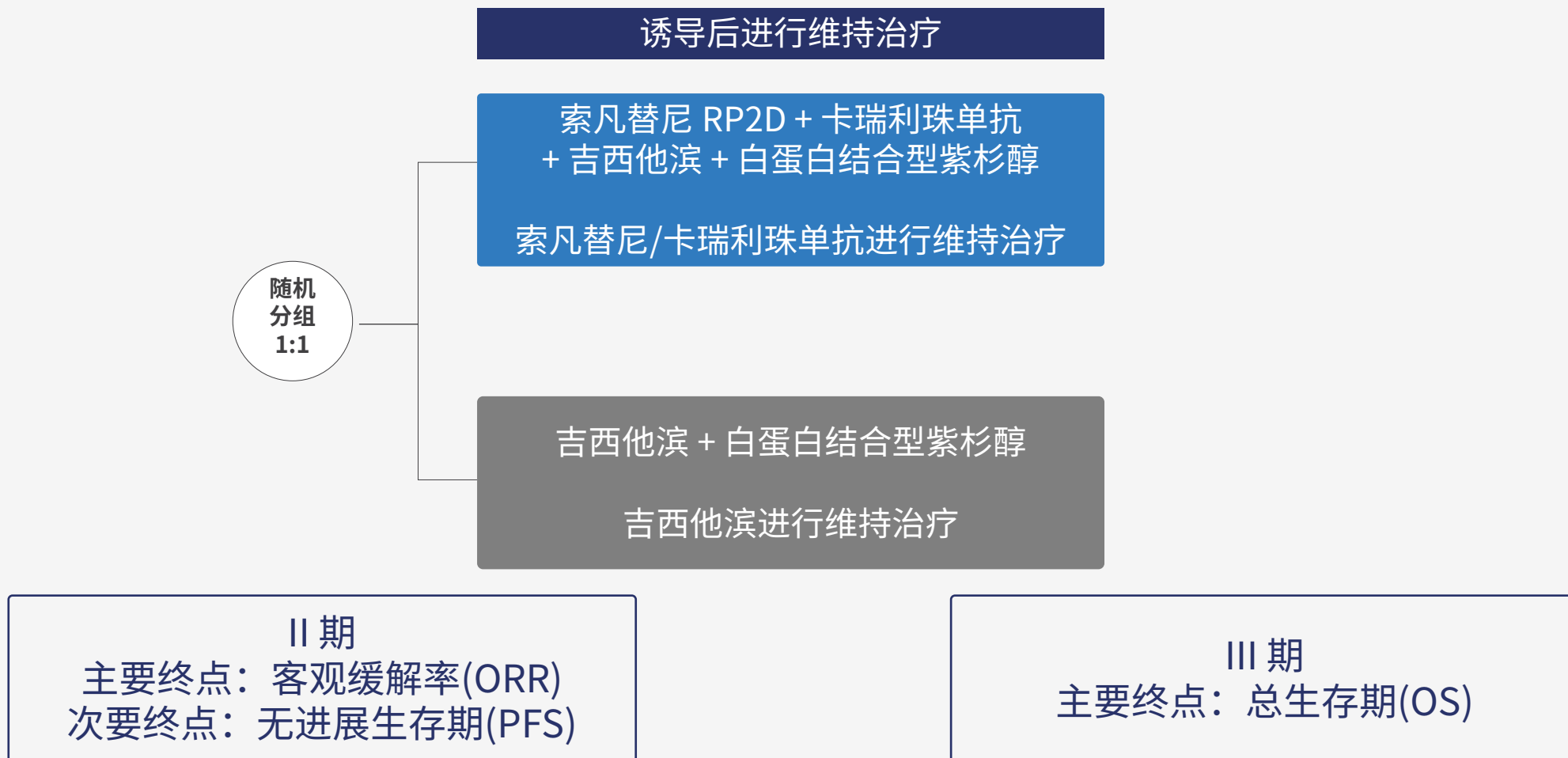
中位无进展生存期 (mPFS)为9.0个月；中位总生存期(mOS)为13.3个月



现有化疗方案
mPFS：约3-6个月
mOS：约7-11个月

索凡替尼联合卡瑞利珠单抗和AG用于转移性胰腺癌的II/III期研究设计

多中心、随机、开放标签、II/III期注册性研究



HMPL-306

治疗IDH1及/或2突变的复发/难治性急性髓系白血病(AML)

我们第三波产品开始进入III期临床研究

AML人群统计和市场潜力

未满足的医疗需求和有限的治疗选择

中国市场
发病人数2万^[1]
US\$1-\$2亿

全球市场
发病人数19万^[2]



IDH1/2突变
约占AML患者的**15-25%**^[3]



接近25%的AML患者在接受治疗后
病情未能达到缓解^[4]



尚无IDH1/2双重抑制剂获批

- 中国有一种IDH1抑制剂获批
- 美国有两种IDH1抑制剂和一种IDH2抑制剂获批

[1] Lin J et al. IDH1 and IDH2 mutation analysis in Chinese patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Ann Hematol. 2012;91(4):519-525. doi:10.1007/s00277-011-1352-7.

[2] AbbVie. (2024). Acute myeloid leukemia (AML). AbbVie Science. Retrieved July 1, 2024, from <https://www.abbviescience.com/cancer-types/acute-myeloid-leukemia.html>

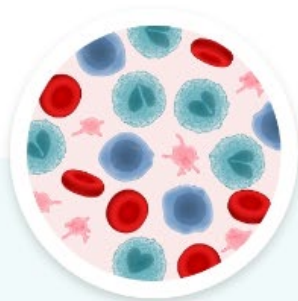
[3] Guillermo Bravo et al. The role of IDH mutations in acute myeloid leukemia. Future Oncology 2018 (14) 10: 979-993

[4] Mianmian Gu et al. The prevalence, risk factors, and prognostic value of anxiety and depression in refractory or relapsed acute myeloid leukemia patients of North China. Medicine 98(50):p e18196, Dec 2019

什么是急性髓系白血病 (AML)?

一种发生在血液和骨髓中的癌症，其中未成熟细胞(称为髓细胞)在骨髓中生成

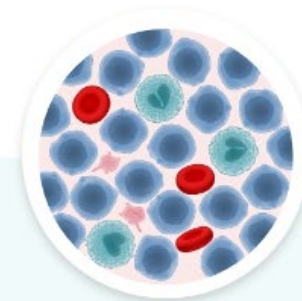
髓母细胞 红细胞 白细胞 血小板



正常血细胞计数

通常情况下，未成熟的髓系细胞会发育成：

- 将氧气输送到全身的红细胞
- 抵抗感染的白细胞
- 帮助血液凝结的血小板

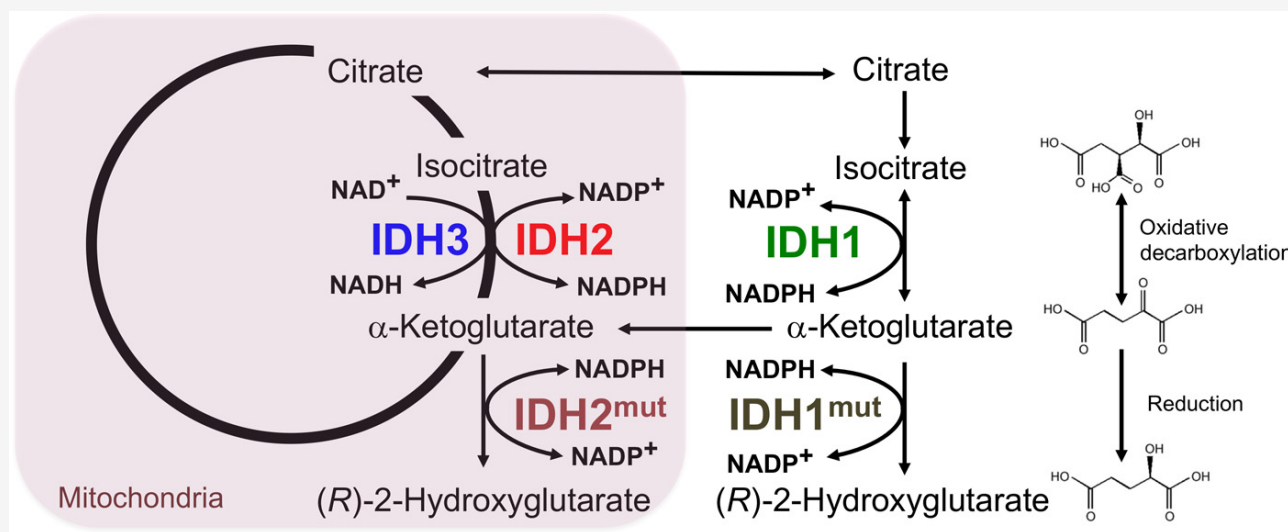


AML患者的血细胞计数

对于AML患者来说，未成熟的髓系细胞无法发育成正常的血细胞，而是转变成癌细胞，称为白血病髓母细胞(未成熟血细胞)，这些细胞会快速生长和分裂，挤占健康细胞并破坏正常细胞功能

这会导致与 AML 相关的症状，例如：虚弱、发烧、感染、面色苍白和出血

异柠檬酸脱氢酶(IDH)的作用机制



- IDH在细胞代谢过程中催化异柠檬酸氧化脱羧生成 α -酮戊二酸 (α -KG)^[1]
- 突变的IDH在实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤中产生致癌代谢物(R)-2-羟基戊二酸 (2-HG)
- 2-HG的积累会导致 DNA 高甲基化, 从而促进肿瘤发生、进展和表观遗传失调
- IDH1/2突变已被确定为致癌基因和癌症药物靶点
- IDH1突变和 IDH2突变异构体转换是对仅针对IDH1或IDH2的药物的耐药机制之一^[2]

[1] Sci. Adv. 2019; 5 : eaaw4543

[2] Blood Adv. 2020 May 12;4(9):1894-1905; . Cancer Discov 2018 Dec;8(12):1540-1547

各类癌症中IDH1/2的突变

肿瘤类型		IDH突变率			
		总体突变率	IDH1-R132	IDH2-R140	IDH2-R172
脑肿瘤	2级和3级胶质瘤	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%
	骨髓增生异常综合症(MDS)	10%	5%	5%	0%
血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤		26%	0%	1%	25%
实体瘤	软组织瘤	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IDH1突变和IDH2突变的双重抑制剂

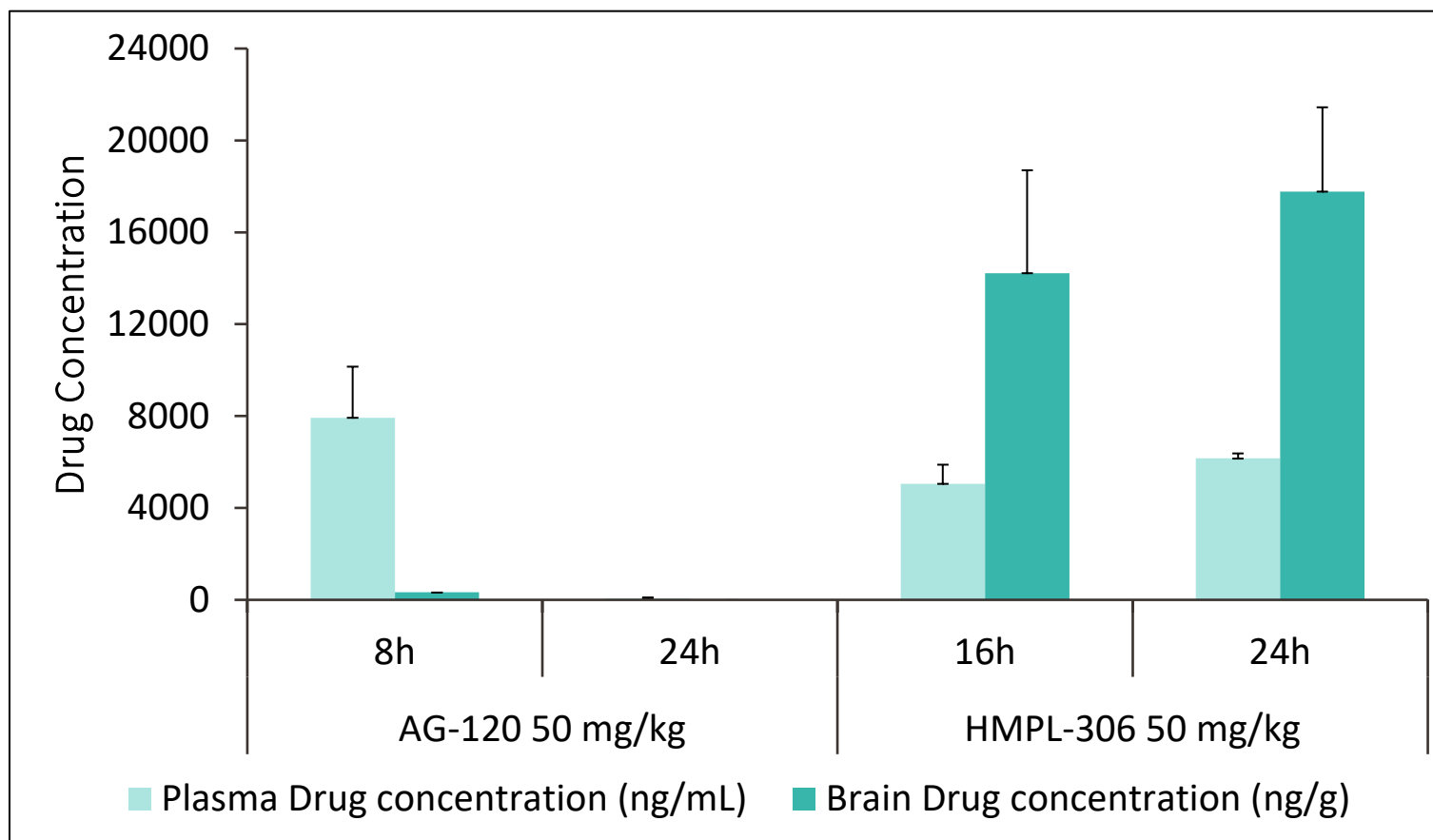
HMPL-306在IDH1突变和IDH2突变的肿瘤细胞系中均表现出强效且可持续的2-HG抑制作用

		HMPL-306	Ivosidenib (AG-120)	Enasidenib (AG-221)
IDH1突变细胞	U87MG ^{IDH1-R132H}	0.050±0.012	0.032±0.006	
	TF1 ^{IDH1-R132H}	0.031±0.006	0.068±0.025	
	HT1080 (IDH1-R132C)	0.026±0.004	0.009±0.002	
	RBE (IDH1-R132S)	0.094±0.019	0.058±0.019	
IDH2突变细胞	U87MG ^{IDH2-R140Q}	0.031±0.0005		0.043±0.007
	TF-1 ^{IDH2-R140Q}	0.021±0.010		0.055±0.013
	HEK293 ^{IDH2-R172K}	0.425 (n=2)		5.162 (n=2)
	SW1353 (IDH2-R172S)	0.458±0.077		1.458±0.368

HMPL-306 在临床前模型中具有高度的透脑性

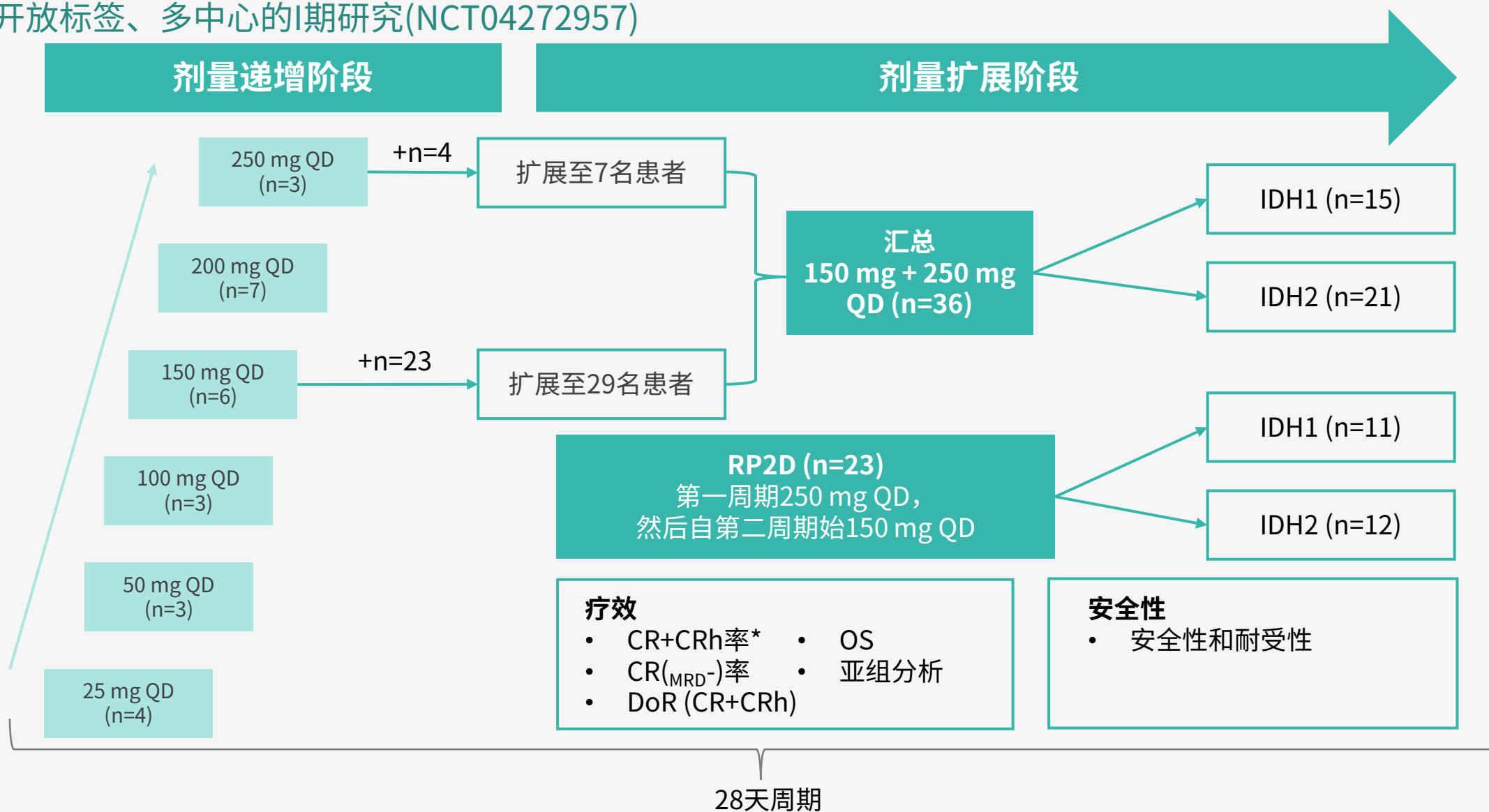
HMPL-306 在脑内表现出显著的药物浓度，这是治疗胶质瘤的理想特性

小鼠血浆和脑组织中的药物浓度



研究设计

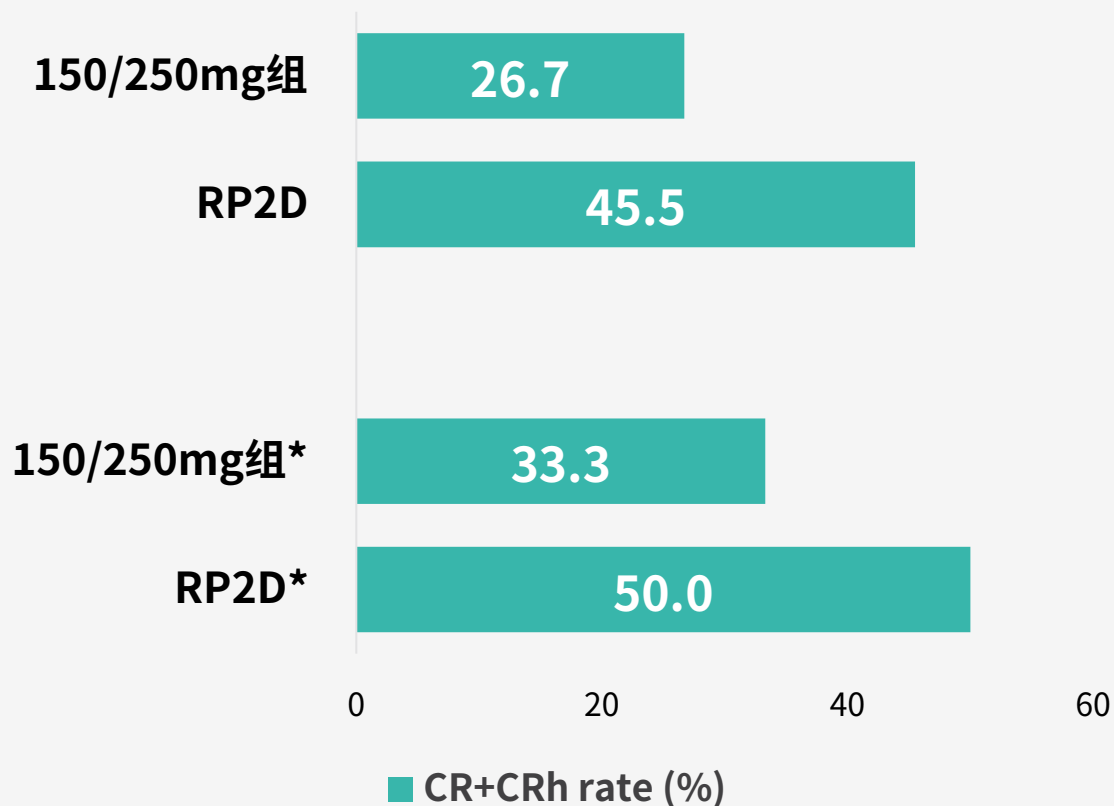
开放标签、多中心的I期研究(NCT04272957)



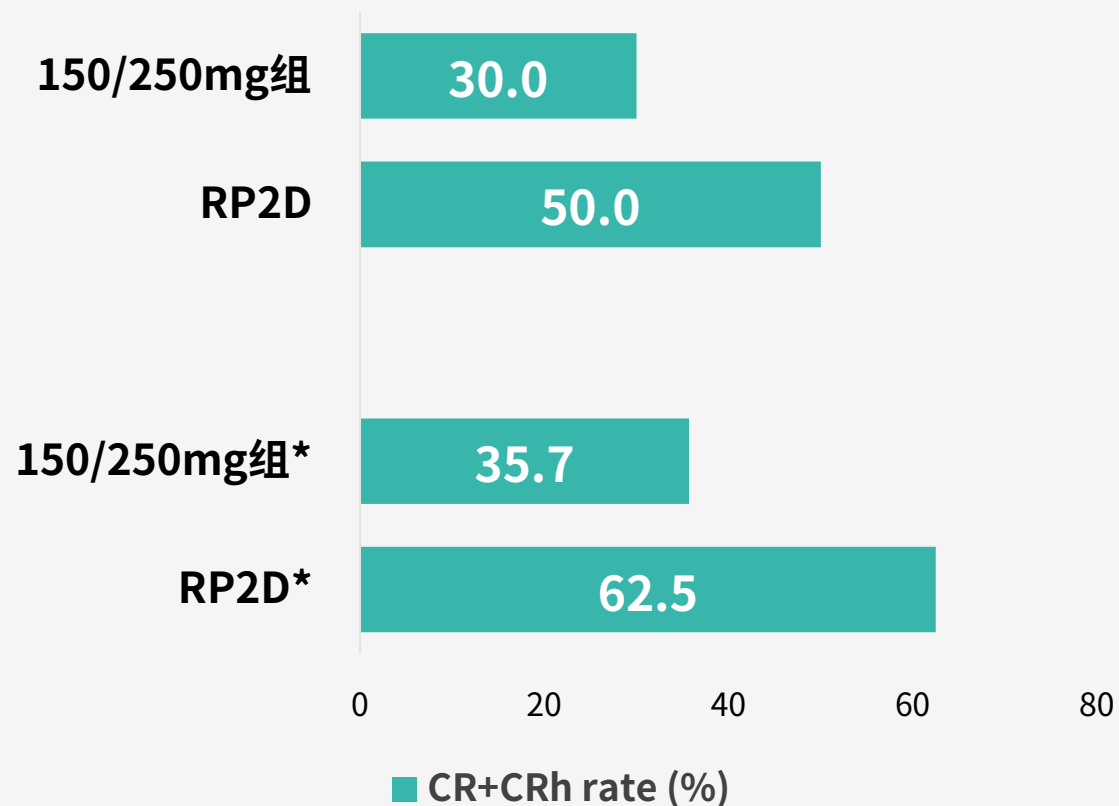
IDH1突变和IDH2突变患者的CR+CRh率

RP2D为第一个周期250mg QD，从第二个周期起为150mg QD

IDH1突变患者的CR+CRh率



IDH2突变患者的CR+CRh率



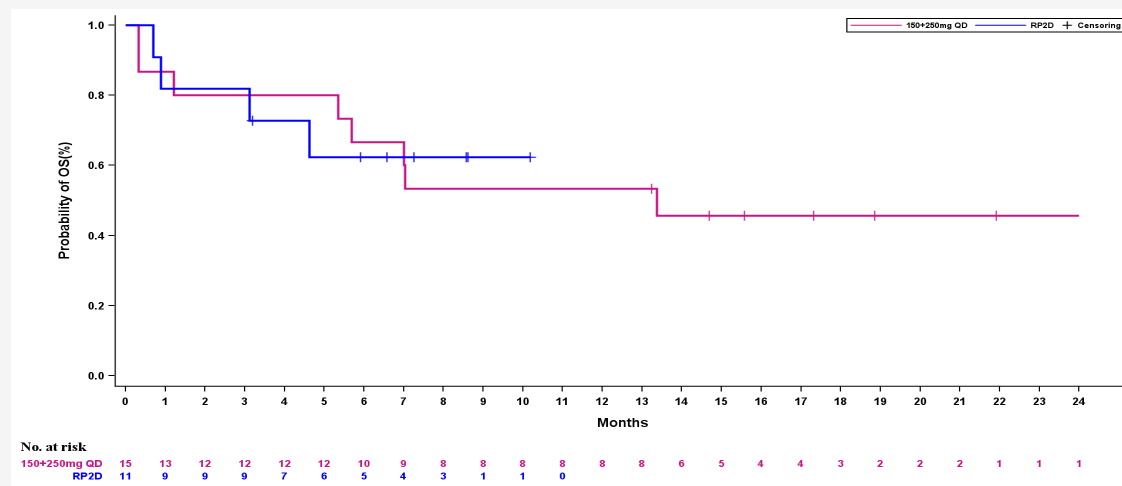
IDH1 突变和 IDH2 突变患者的OS概览

RP2D为第一个周期250mg QD，从第二个周期起为150mg QD

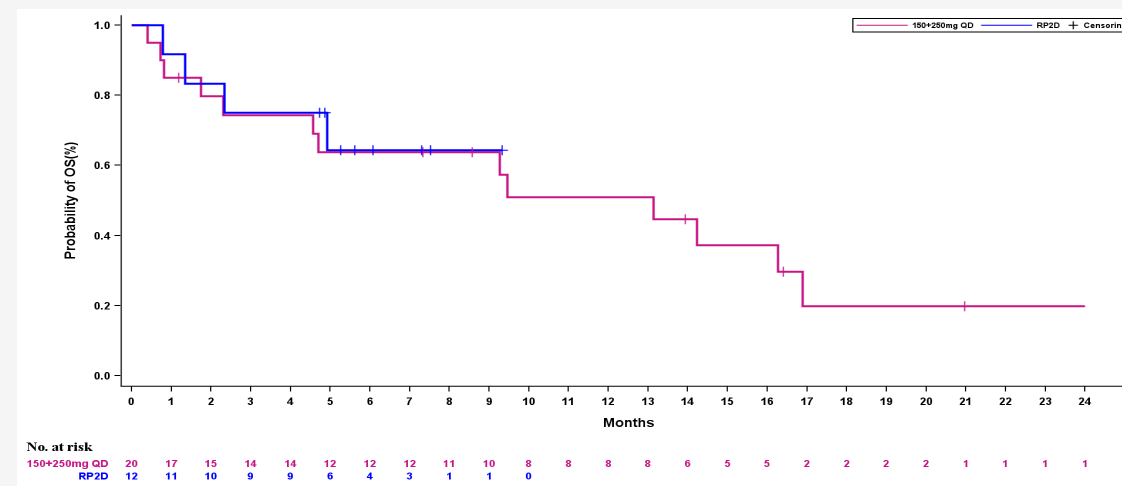
	总生存期(OS) 事件, n (%)	总生存期(OS)中 位数(95% CI), 月
150/250mg组	8 (53.3)	13.4 (1.2-NR)
RP2D组	4 (36.4)	NR (0.9-NR)

	总生存期(OS) 事件, n (%)	总生存期(OS)中 位数(95% CI), 月
150/250mg组	13 (65.0)	13.1 (2.3-16.9)
RP2D组	4 (33.3)	NR (1.3-NR)

IDH1突变患者的OS



IDH2突变患者的OS



HMPL-306不良事件摘要

不良事件	总数 (n=59)	不良事件	Total (n=59)
任何TEAEs	58 (98.3)	任何TRAEs	49 (83.1)
≥3级的TEAEs	48 (81.4)	≥3级的TRAEs	34 (57.6)
SAEs	28 (47.5)	TRSAEs	13 (22.0)
导致死亡的TEAEs	14 (23.7)	导致死亡的TRAEs	3 (5.1)
		常见TRAEs(≥10%)	
		血小板计数减少	32 (54.2)
		贫血	23 (39.0)
		中性粒细胞减少	21 (35.6)
		白细胞减少	19 (32.2)
		白细胞增加	10 (16.9)
		恶心	7 (11.9)
		发热	7 (11.9)
		外周性水肿	7 (11.9)
		肺炎	6 (10.2)

TEAE=治疗中出现的不良事件；TRSAE =治疗中出现的严重不良事件；SAE=严重不良事件；TRAE=治疗相关不良反应

HMPL-306与已获批和在研的 IDH 抑制剂的概述 – 有效性

HMPL-306 显示出更深的缓解效果，良好的耐受安全性，轻度的肝毒性和低级别的分化综合征(DS)

		HMPL-306	Idhifa® (Enasidenib, AG-221, CC-90007)	Tibsovo® (Ivosidenib, AG-120)	Rezlidhia® (Olutasidenib, FT-2102)	LY3410738
进展		III期研究进行中	已上市	已上市	已上市	II研究进行中
靶点		IDH1/2	IDH2	IDH1	IDH1	IDH1/2
公司		HUTCHMED	BMS / Celgene / Servier	Servier / CStone	FORMA (Now Novo Nordisk) / Rigel	Eli Lilly
适应症		r/r IDH1 or IDH2-mut AML	≥2L IDH2-mut AML	≥2L IDH1-mut AML	r/r IDH1-mut AML	r/r IDH1 or IDH2-mut AML
有效性 (推荐剂量 RP2D)	IDH1m	CR+CRh: 50.0%*		CR: 22%; CRh: 8% CRi 或 CRp: 12% mOS: 8.8月 中位随访时间: 14.8月	CR: 32%; CRh: 3% CRi: 10% mOS: 11.6月 (153患者) 中位随访时间: 10.2月	CR+CRh: 21% CRi/CRp: 15%
	IDH2m	CR+CRh: 62.5%*	CR: 19%; CRh: 4% mOS: 9.3月 中位随访时间: 6.6月			CR+CRh: 17% CRi/CRp: 6%

*患有 FLT3/RAS 突变的患者除外

CRi=完全缓解, 中性粒细胞绝对计数<1,000/μL; CRp=完全缓解, 血小板<100,000/μL; CRMRD=微小残留病阴性完全缓解

HMPL-306与已获批和在研的 IDH 抑制剂的概述 – 安全性



HMPL-306 显示出更深的缓解效果，良好的耐受安全性，轻度的肝毒性和低级别的分化综合征(DS)

		HMPL-306	Idhifa® (Enasidenib, AG-221, CC-90007)	Tibsovo® (Ivosidenib, AG-120)	Rezlidhia® (Olutasidenib, FT-2102)	LY3410738
公司		HUTCHMED	BMS / Celgene / Servier	Servier / CStone	FORMA (Now Novo Nordisk) / Rigel	Eli Lilly
安全性 %TRAE	N (安全数据集)	59	214	179	153	130
	QTc 间期延长， 任何等级 (≥3级), %	-	-	25% (8%)	8% (1%)	2% (<1%)
	分化综合征， 任何等级 (≥3级), %	8.5% (6.8%) 无≥4级发生	10% (6%)	11% (5%)	14% (8%) 1例死亡	9% (5%)
	胆红素升高， 任何等级 (≥3级), %	5.1% (1.7%)	81% (15%) UGT1A1抑制	16% (1%)	4% (-)	-
	AST升高， 任何等级 (≥3级), %	8.5% (0)	5% (1%)	27% (1%)	6% (2%) 1例DILI*死亡	-
	ALT升高， 任何等级 (≥3级), %	8.5% (0)	9% (2%)	15% (1%)	8% (3%)	-
资料来源		EHA 2024 #P532	Blood 2017 130(6) 722-31;FDA review files and label, NDA209606	N Engl J Med 2018 378(25) 2386-98; FDA review files, NDA211192	ASH 2022 #2757; FDA review files, NDA215814	AACR 2023 CT026

*DILI=药物性肝损伤，死亡未在关键队列中; TRAE=治疗相关不良反应

HMPL-306 I期数据总结

1.

PK/PD

半衰期长

150 和 250 mg QD的剂量均可实现 >90%的2-HG抑制

2.

RP2D

250 mg QD比150 mg QD 更早达到完全靶点抑制

RP2D(第一个周期250mg QD, 从第二个周期起为150mg QD)可更快达到稳态, 并使患者在稳后接受较低但同样有效的剂量

3.

有效性

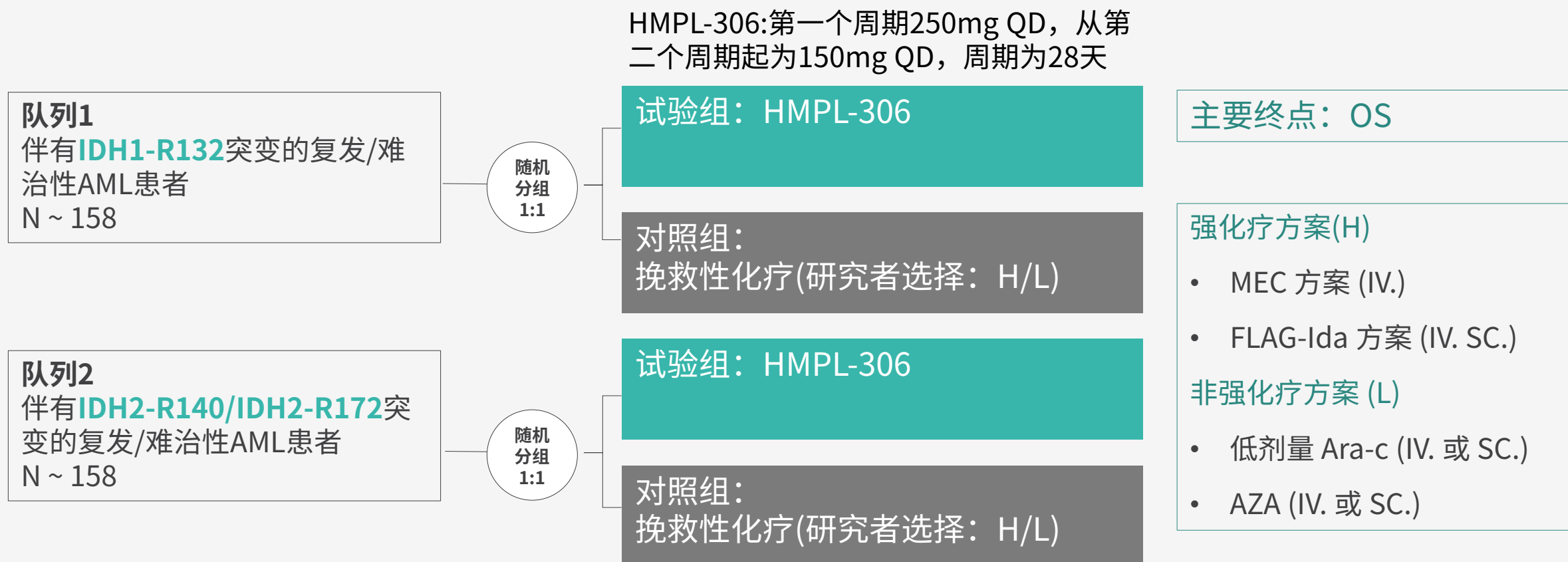
HMPL-306 靶向IDH1突变和IDH2突变以克服异构体转换带来的耐药性

在IDH1突变或IDH2突变的复发/难治AML患者中观察到较高的CR+CRh率

在 RP2D 观察到OS获益

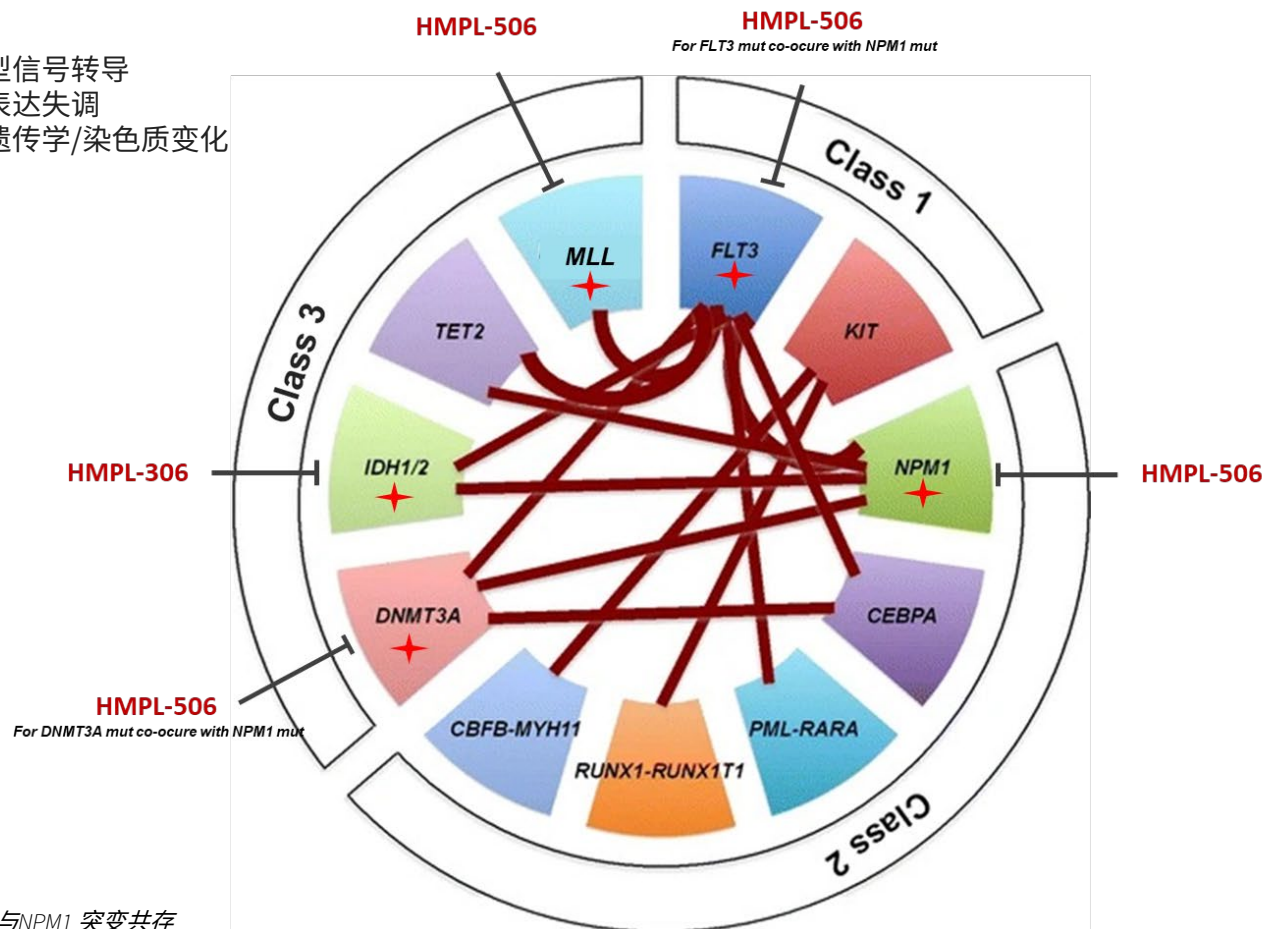
启动RAPHAEL注册性III期研究

本研究包括伴有**IDH1突变**的复发/难治性AML患者(队列1)和**IDH2 突变**的复发/难治性AML患者(队列2)



AML和其他适应症的靶向治疗前景

第1类：组成型信号转导
第2类：基因表达失调
第3类：表观遗传学/染色质变化



Modified from *Int J Hematol* 97, 165–174 (2013)

备注

~60% of FLT3 突变与NPM1 突变共存
~50% of DNMT3A 突变与NPM1 突变共存

- 我们的管线涵盖了白血病的主要突变
- HMPL-306 用于早期 IDH1/2+突变的AML
- MENIN抑制剂(HMPL-506)用于NPM1m和KMT2Ar的急性白血病
- 其他 IDH1/2+突变的适应症，如神经胶质瘤、胆管癌等

释放第一波、第二波及第三波创新药的潜力

(US\$)

第一波 索凡替尼

第二波 索乐匹尼布

第三波 HMPL-306 IDH1/2双重抑制剂

中国
市场

胰腺导管腺癌

PDAC

发病人数 10万^[1]

8-10亿美元

标准治疗方案仍为化疗

免疫性血小板减少症

ITP

接受治疗人数 25万^[2]

5-7亿美元

中国潜在首款Syk抑制剂

急性髓系白血病

AML

发病人数 2万^[5]

1-2亿美元

全球尚无已获批的
IDH1/2双重抑制剂

全球
市场

发病人数 51万^[1]

发病人数 5.7万^[3]

患病人数 52万^[4]

发病人数 19万^[6]

PDAC =胰腺导管腺癌; ITP=免疫性血小板减少症; Syk=脾酪氨酸激酶; AML=急性髓系白血病; IDH=异柠檬酸脱氢酶

[1] International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Accessed June 28, 2024; [2] IQVIA analysis; [3] Clarivate, Immune Thrombocytopenic Purpura Niche & Rare Disease Landscape & Forecast. 2018 Apr

[4] Prevalence estimated based on Rigel presentation and DelveInsight, only considering China and 7MM markets

[5] Lin J et al. IDH1 and IDH2 mutation analysis in Chinese patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Ann Hematol. 2012;91(4):519-525. doi:10.1007/s00277-011-1352-7

[6] AbbVie. (2024). Acute myeloid leukemia (AML). AbbVie Science. Retrieved July 1 2024, from <https://www.abbvie.com/cancer-types/acute-myeloid-leukemia.html>

要点总结

我们首个在免疫性疾病的药物



索乐匹尼布

为ITP患者提供有效且耐受的治疗选择，即使是那些曾接受过多线治疗的患者

- 持续应答率：48%
- 显著改善生活质量

在wAIHA患者中取得令人鼓舞的结果

- 总应答率：66.7%；
持续应答率：47.6%

开发具有巨大市场潜力的适应症



索凡替尼

PDAC标准治疗方案仍为化疗

取得令人鼓舞的IIT结果

- mPFS: 9.0个月
- mOS: 13.3个月

我们第三波创新产品
进入III期注册研究



HMPL-306
IDH1/2双重
抑制剂

令人鼓舞的I期研究数据

全球尚无IDH1/2双重抑制剂获批
治疗AML

临床前数据中显示出高度的透脑性

Q&A



www.hutch-med.com