



HUTCHISON CHINA MEDITECH
和黄中国医药科技有限公司

摩根大通全球中国峰会2019

2019年5月

AIM/纳斯达克: HCM

前瞻性陈述及免责声明

本介绍中的和黄中国医药科技有限公司（“和黄医药”）经营业绩数据属于历史数据，过往的表现不能作为未来业绩的保证。

本介绍包含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。这些前瞻性陈述的标记包括“将会”、“期望”、“预期”、“未来”、“打算”、“计划”、“相信”、“估计”、“管线”、“可能”、“潜在”、“同类第一”、“同类最佳”、“旨在”、“目标”、“指引”、“追求”或类似词语，关于潜在候选药物、候选药物潜在适应症的明示或隐含讨论，或关于战略、计划、预期、意图的讨论。读者不应过分依赖这些陈述。此类前瞻性陈述基于管理层对未来事件的当前信念和预期，并受到重大已知或未知风险和不确定性的影响。如果其中一项或多项风险或不确定性成为现实，或者基本假设被证明不正确，实际业绩可能与前瞻性陈述大不相同。我们不能保证任何候选药物将被批准在任何市场销售，或者任何批准将在任何特定时间获得，或任何此类候选药物将达到任何特定收入或净利润水平。具体而言，管理层的预期可能受到以下及其他因素的影响：意料之外的监管行为、审批延误或其它政府监管措施；研发中固有的不确定性，包括无法满足我们的关键研究假设（受试者入组率、时机、找到符合研究入组和排除标准的受试者、资金需求），临床方案的改变，意想不到的不良事件或安全性、质量或生产问题；候选药物不能到达研究的主要或次要终点；候选药物不能在不同司法管辖区获得监管批准或在获得监管审批批准后在商业上得到市场的接受；全球医疗保健成本控制趋势，包括持续的定价压力；关于实际或潜在法律诉讼的不确定性，如实际或潜在产品责任诉讼、关于销售和营销做法的诉讼及调查、知识产权纠纷以及其它政府调查；以及总体经济和行业情况，包括许多国家经济和金融环境持续疲软的影响、全球汇率波动等方面的不确定性。有关上述及其它风险的进一步讨论，请参阅和黄医药向美国证券交易委员会和英国AIM提交的文件。和黄医药在本介绍中提供的信息截至本日，不承担因出现新信息、未来事件或其它原因而更新任何前瞻性陈述的义务。

此外，本介绍包含和黄医药从行业出版物和第三方市场调查公司（包括Frost & Sullivan、QuintilesIMS/IQVIA等独立市场研究公司）的报告中获取的统计数据、第三方临床数据和估算值，以及竞争对手的临床数据和其它公开数据。除非另有说明，所有患者人群、市场规模和市场份额估计均基于Frost & Sullivan或QuintilesIMS/IQVIA的研究。虽然和黄医药认为这些出版物、报告、调查和第三方临床数据是可靠的，但我们没有独立核实这些数据，不保证这些数据的准确性或完整性。请读者不要过分依赖这些数据。这些数据存在风险和不确定性，可能因上文所述因素或其它因素而变化。

本介绍或伴随着介绍的管理层讨论中的任何内容均不构成亦无意构成：(i)邀请或吸引参与任何投资活动，无论是在美国、英国或其它司法管辖区；(ii)关于和黄医药的任何证券的建议或意见；或(iii)出售、购买或认购和黄医药任何证券的要约。

对于本介绍文中包含的信息或意见的公正性、准确性、完整性或正确性，不作任何明示或隐含的陈述或保证，且不得依赖于此。对于因使用本介绍或其内容而导致或与本介绍有关的损失，和黄医药及其顾问或代表不承担任何责任（无论因疏忽或其他）。文中的信息可能需要更新、补充、修改、核实或修订，此等信息可能发生重大变化。

除非另有说明或上下文另有指明，文中提到“和黄医药”时均指和黄中国医药科技及其合并报表的附属公司和合资公司。本介绍应与和黄医药截至2018年12月31日的全年业绩以及和黄医药报送美国证券交易委员会的其他披露一并阅读，中期业绩报告及其他披露可在和黄医药的网站(www.chi-med.com)上获取。

采用非美国公认会计原则的财务指标 - 本介绍中采用的特定财务指标基于非美国公认会计原则。如需进一步了解如何解读这些财务指标，以及这些财务指标如何调节为最可比的美国公认会计原则指标，请参阅附录中标题为“非美国公认会计原则财务指标与调节”的页面。

议程安排

| | | |
|---|------------------|-----|
| 1 | 公司简介 | P4 |
| 2 | 亮点与战略 | |
| | 全球创新药业务 | P12 |
| | 中国抗肿瘤药业务 | P28 |
| | 现有中国业务 | P41 |
| 3 | 历史财务表现及2019年业绩指引 | P48 |
| 4 | 附录1: 候选药物详情 | P55 |
| 5 | 附录2: 更多公司信息 | P99 |



1

公司简介

凭借中国强大的基础，致力于打造以科学为导向的国际化生物医药公司



全球创新药业务

- 5种临床候选药物在美国/欧洲进行开发；
- 逐步建立全球临床研发网络；
- 超过420人的世界一流科研团队



中国抗肿瘤药业务

- 受监管改革和肿瘤治疗领域未被满足的巨大需求驱动，市场潜力巨大；
- 推出中国首个自主研发的抗癌药物爱优特® (呋喹替尼胶囊)^[1]；
- 在中国有8种在研抗肿瘤药物



现有中国业务

- 贡献现金流的中国商业平台；
- 服务于未来上市创新药的平台

[1] 被认为将是中国史上首个在中国发现并获新药全面批准的创新肿瘤药物

和黄中国医药科技重要发展里程碑

启动创新研发
以及并购

药物
发现平台

中国注册研究及
全球早期开发

在中国推出新药及
扩展全球注册研究

2000-2005

2006-2010

2011-2016

2017

2018



全球创新药业务

成立和记
黄埔医药



研究合作



沃利替尼全球
授权许可协议 (MET)

沃利替尼
美国新药临
床试验申请

索凡替尼
美国新药临
床试验申请

吠唑替尼
美国新药临
床试验申请

523 (Syk)
美国新药临
床试验申请

689 (PI3Kδ)
美国新药临
床试验申请

SAVANNAH
沃利替尼首
例患者入组



2017
WCLC

口头报告沃利替尼+泰
瑞沙® 1b 和 II 期临床研究



全球PD-1
联合开发协议



中国抗肿瘤药
业务



吠唑替尼中国授权许
可协议 (VEGFR)

索凡替尼
中国新药临
床试验申请

吠唑替尼/
沃利替尼
中国新药临
床试验申请

依吡替尼/
西利替尼
中国新药临
床试验申请



口头报告吠唑替尼
FRESCO 临床研究

523 (Syk)
中国新药临
床试验申请



吠唑替尼临床研究
FRESCO 在《美国
医学会杂志》
JAMA 上发

689 (PI3Kδ)
中国新药临
床试验申请



GMP 认证



中国 PD-1 联
合研发协议

453 (FGFR)
中国新药临
床试验申请



现有中国业务



成立上海和黄药业
合资公司(处方药)

● <100名医药销售代表



成立白云山和黄中
药合资公司(非处方药)



成立了国药和黄医药
合资公司(处方药)

● 约1,300名医药销售代表



思瑞康® & 康忻®
中国推广与分销协议

● >2,500名医药销售代表

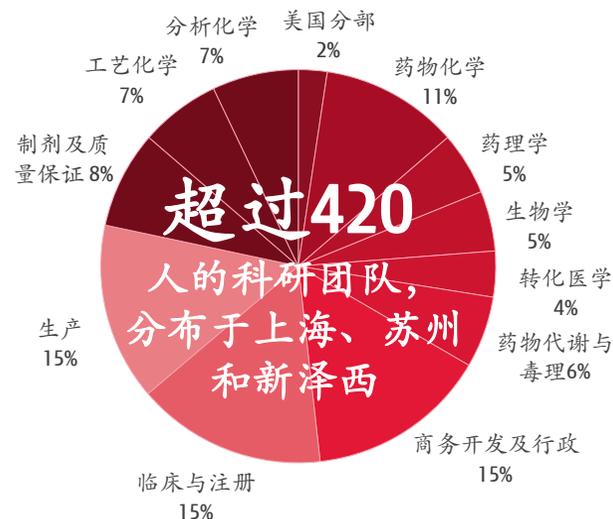
业已证明的创新和商业营运能力

管理层团队

行业/本公司
工作经验
(年)

| | | | |
|--|--|----------|---------|
| | CHRISTIAN HOGG, BSC, MBA 首席执行官 | | 30 / 19 |
| | 苏慰国, PhD 执行副总裁、首席科学官 | | 29 / 14 |
| | 郑泽锋, BEC, CA 首席财务官 | | 30 / 11 |
| | 周俊杰, MD, MBA 上海和黄药业总经理 | | 28 / 18 |
| | DR. MAREK KANIA, MD, MBA 高级副总裁、首席医学官, 美国业务 | | 25 / 1 |
| | 吴振平, PHD, MBA 高级副总裁, 药学 | | 25 / 11 |
| | 陈洪, BSC, MBA 高级副总裁、首席营销官 | | 21 / 9 |
| | 王清梅, PHD 高级副总裁, 商务开发/战略合作 | | 25 / 9 |
| | 李健鸿, BEng, MBA 高级副总裁, 企业融资及发展 | | 20 / 10 |
| | ENRICO MAGNANELLI, BA, MBA 国际运营负责人 | | 20 / 1 |

一体化创新型组织^[1]



商业团队与合资公司^[1]

商业团队(附属公司):

超过200名员工, 包括:

- 药物分销业务部门; 以及
- 新的肿瘤业务部门

50/50合资公司:

超过2,500名处方药销售代表

超过950名非处方药销售代表

超过1,500名员工在两个主要工厂

[1] 员工人数截至2019年2月28日。

产品管线概要:

- (1) 八种自主研发的药物; (2) 已在多种适应症领域开展多项早期及注册阶段研究;
 (3) 中国已上市的产品管线



剂量探索/安全性试筛

吠喹替尼+达伯舒 (PD-1)
实体瘤^[1]

索凡替尼+拓益 (PD-1)
实体瘤^[1]

HMPL-523 (Syk)
惰性NHL^{[1][2]}

HMPL-689 (PI3Kδ)
惰性NHL^[1]

吠喹替尼+达伯舒 (PD-1)
实体瘤^[1]

吠喹替尼+杰诺单抗 (PD-1)
实体瘤^[1]

索凡替尼+拓益 (PD-1)
实体瘤

索凡替尼+HX008 (PD-1)
实体瘤^[1]

HMPL-453 (FGFR1/2/3)
实体瘤

概念验证

沃利替尼, 或+Hmfinzi (CALYPSO)
两项: 乳头状RCC和透明细胞RCC

沃利替尼 (VIKTORY)
MET+ 胃癌

沃利替尼 (CTG 1234B)
MET+ 前列腺癌

吠喹替尼
三/四线结直肠癌^[1]

索凡替尼
二线胰腺NET

吠喹替尼+易瑞沙
一线EGFRm+ NSCLC

HMPL-523
B细胞恶性肿瘤; ITP^[1]

HMPL-523+阿扎胞苷
AML

HMPL-689
惰性NHL

依吡替尼
胶质母细胞瘤

注册

沃利替尼+泰瑞沙 (SAVANNAH)
二/三线泰瑞沙难治型MET+ NSCLC

沃利替尼
MET外显子14跳变NSCLC

吠喹替尼+紫杉醇 (FRUTIGA)
二线胃癌

索凡替尼 (SANET-p)
胰腺NET

索凡替尼 (SANET-ep)
非胰腺NET

索凡替尼
二线胆道癌

已上市

爱优特 (吠喹替尼胶囊)
三线及以上结直肠癌

麝香保心丸
冠心病

思瑞康平片和思瑞康缓释片^[3]
精神分裂症及双相情感障碍

康忻^[3]
高血压

超过10种其他处方/非处方药



全球创新药业务



中国抗肿瘤药业务



现有中国业务

[1] 计划中/即将启动; [2] 在澳洲进行概念验证; [3] 从第三方获得许可的药物
 靶点: 沃利替尼=MET; 吠喹替尼=VEGFR1/2/3; 索凡替尼=VEGFR1/2/3 / FGFR1 / CSF-1R; HMPL-523=Syk; HMPL-689=PI3Kδ;
 依吡替尼=脑部的EGFR突变; 西利替尼=EGFR野生型; HMPL-453=FGFR1/2/3;
 适应症: NHL=非霍奇金淋巴瘤; NET=神经内分泌肿瘤; RCC=肾细胞癌; AML=急性骨髓性白血病; ITP=免疫性血小板减少症; NSCLC=非小细胞肺癌

2019年主要目标/消息流

上半年

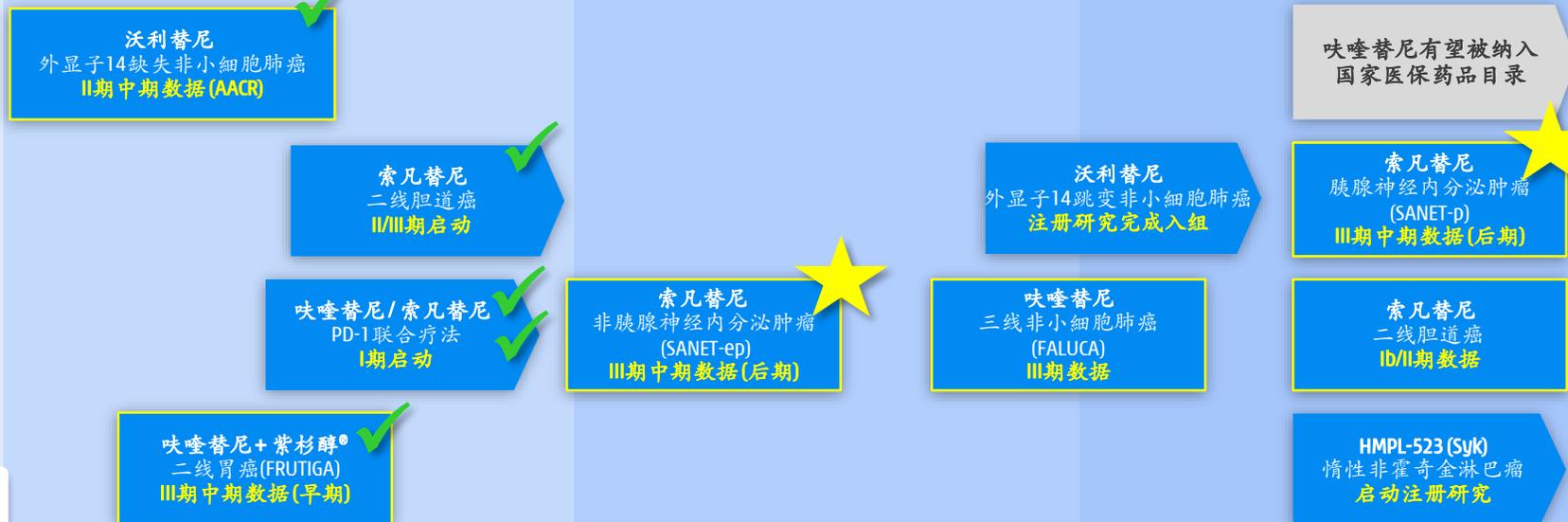
下半年



全球创新药
业务



中国抗肿瘤
药业务



■ = 数据里程碑/数据披露
➡ = 研发进展

靶点: 沃利替尼 = MET; 沃利替尼 = VEGFR1/2/3; 索凡替尼 = VEGFR1/2/3 / FGFR1 / CSF-1R; HMPL-523 = Syk; HMPL-689 = PI3K δ

全球临床在研药物 (1/2)

沃利替尼

有潜力成为全球首创小分子选择性MET抑制剂

适应症: MET驱动的非小细胞肺癌; 肾细胞癌; 胃癌; 前列腺癌

目前为止受试人数: 约900名患者

数据摘要: 非小细胞肺癌-泰瑞沙®联用治疗EGFR TKI难治型:
 一代TKI难治型 (n=43): 客观缓解率 52-56%
 三代TKI难治型 (n=39): 客观缓解率 25-31%
 乳头状肾细胞癌 (n=44): 客观缓解率 18%; 中位无进展生存期 6.2个月

SAVANNAH
 即将进行全球II期/
 注册性试验
 泰瑞沙®+沃利替尼

呋喹替尼

有潜力成为同类最佳小分子选择性VEGFR 1/2/3抑制剂

适应症: 结直肠癌; 非小细胞肺癌; 胃癌

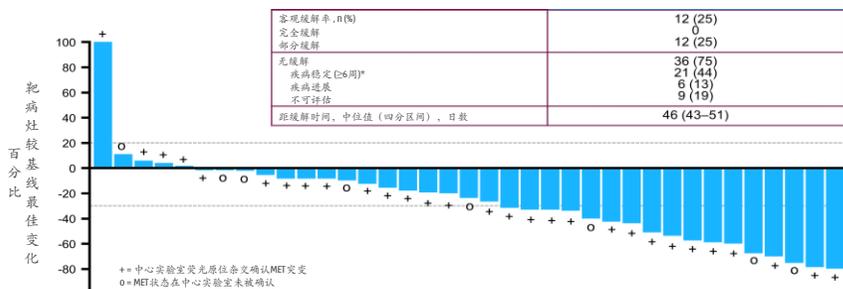
目前为止受试人数: 约1,550名患者

数据摘要: 三线结直肠癌 (n=416): 中位生存期 9.3个月 vs. 6.6个月(标准治疗);
 三线非小细胞肺癌 (n=91): 客观缓解率 13%; 中位无进展生存期 3.8个月 vs. 1.1个月(标准治疗)
 一线非小细胞肺癌(易瑞沙联用)(n=50): 客观缓解率76%^[1]
 二线胃癌(紫杉醇联用)(n=28): 客观缓解率 36%

2018年11月在中国上市治疗结直肠癌



奥希替尼联合沃利替尼用于之前经第三代EGFR-TKI治疗并产生耐药性的晚期患者: 初步体现抗肿瘤疗效

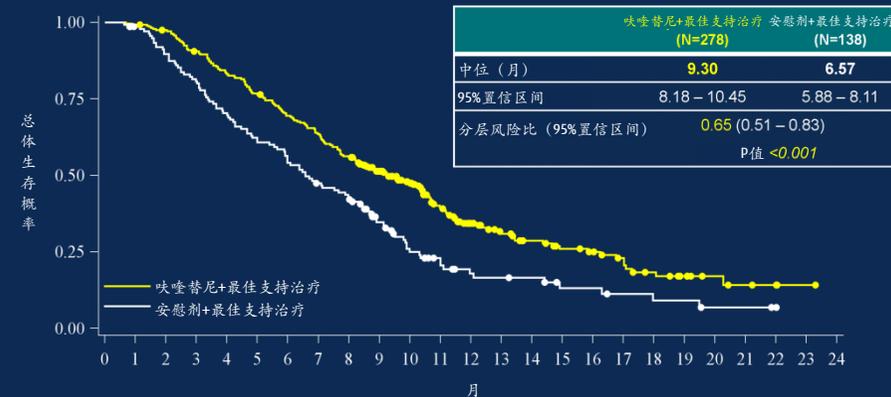


*包括5名未确认部分缓解的患者
 于安全性分析中评估的靶病灶较基线最佳变化百分比瀑布图; 靶病灶较基线最佳变化为自基线减少的最大值或在并无出现减少的情况下自基线增加的最小值

发表于: 2017年美国临床肿瘤学会年会

总体生存期 (主要终点)

FRESCO以显著优势成功达到了主要疗效终点, 即总体生存期



MET = 指间充质上皮转化因子, VEGFR = 血管内皮生长因子受体

[1] 药效可评估患者。数据截止日期: 2017年10月10日; [2] 目前为止受试人 = 全部临床试验的患者人数 (治疗及安慰剂)。

全球临床在研药物 (2/2)

索凡替尼

独特的小分子VEGFR 1/2/3、FGFR1和CSF-1R抑制剂

适应症: 神经内分泌瘤(pNET/ep-NET); 甲状腺癌; 胆道癌

目前为止受试人数:^[1] 约700名患者

NET
疗效明显提升

数据摘要: pNET (n=41): 客观缓解率 17%; 中位无进展生存期 19.4个月
Ep-NET (n=40): 客观缓解率 15%; 中位无进展生存期 13.4个月

HMPL-523

有潜力成为全球首创小分子选择性Syk抑制剂

适应症: 惰性非霍奇金淋巴瘤; 急性髓质白血病; 免疫疾病

目前为止受试约110名患者和约118名健康志愿者

数据摘要: 剂量递增(5个剂量组)^[2]
FL (n=10): 客观缓解率 30%
CLL/SLL (n=3): 客观缓解率 33%

HMPL-689

有潜力成为同类最佳小分子选择性PI3Kδ抑制剂

适应症: 惰性非霍奇金淋巴瘤

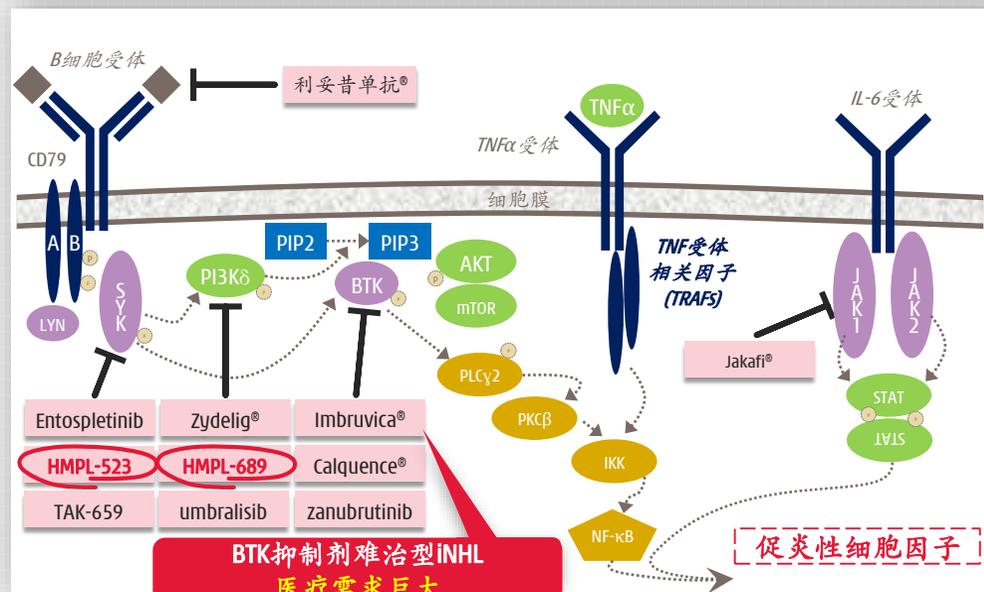
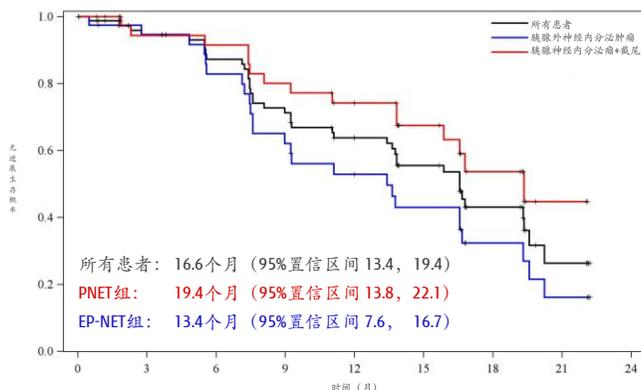
目前为止受试约30名患者和约48名健康志愿者

数据摘要: 1期剂量递增数据尚未发布



第14届欧洲神经内分泌肿瘤学会年会 | 2017年3月8日至10日

意向治疗 (ITT) 患者无进展生存期
截至2017年1月20日



[1] 目前为止受试人 = 全部临床试验的患者人数 (治疗组及安慰剂组); [2] American Society of Hematology. Blood, 第132卷补刊1期 5324 页 (2018年11月)
缩写: VEGFR = 血管内皮生长因子; FGFR1 = 成纤维细胞生长受体1; CSF-1R = 集落刺激因子-1受体; PI3Kδ = 磷脂酰肌醇3'-激酶亚型δ; Syk = 脾酪氨酸激酶; pNET = 胰腺神经内分泌瘤; ep-NET = 非胰腺神经内分泌肿瘤; FL = 滤泡性淋巴瘤; CLL = 慢性淋巴细胞白血病; SLL = 小淋巴细胞淋巴瘤; iNHL = 惰性非霍奇金淋巴瘤; BTK = 酪氨酸蛋白激酶

CHI-

MED



2a

亮点与战略 - 全球创新药业务

全力推进我们最宝贵的资产

中国规模最大、最高产的抗肿瘤药物研发平台之一



全球领先的创新能力

- 多款候选药物有望成为全球首创



高选择性-可进行联合治疗

- 降低脱靶毒性及改善TKI耐药性



构筑针对全新靶点的新产品

- 第二代免疫疗法小分子及抗体药物



同时从多角度攻克癌症

免疫荒漠型

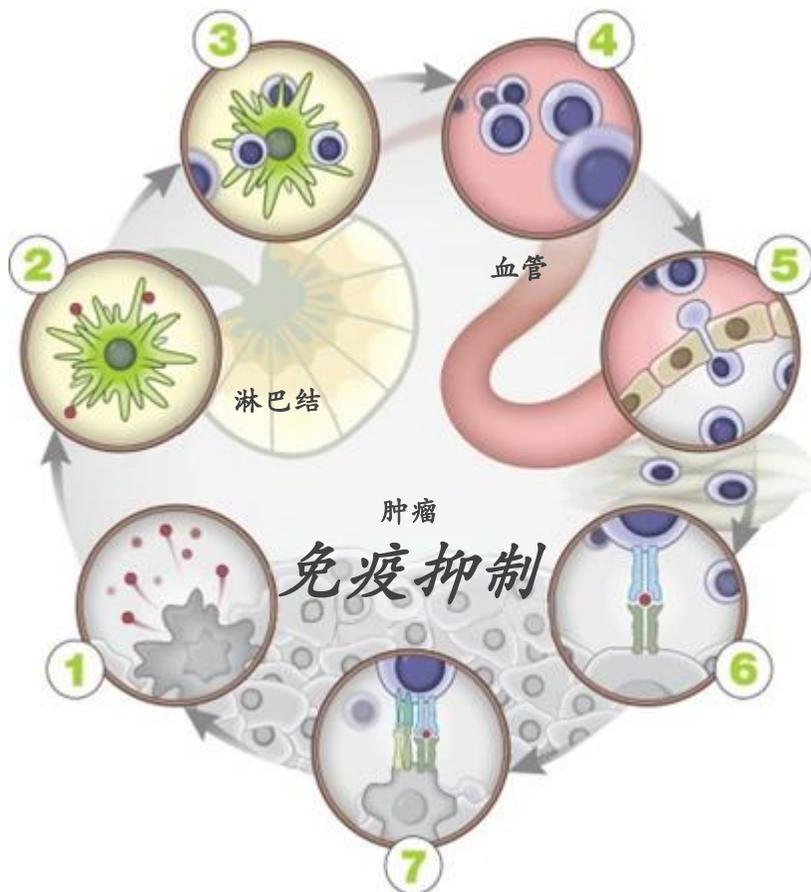
T细胞响应不足

- 化疗
- 疫苗
- CAR-T (T细胞疗法)
- TCB

抗原释放不足型

异常的基因驱动因素

- 靶向疗法 (小分子和抗体)



浸润豁免型

T细胞归巢不充分

- 抑制血管生成
- 基质靶点
- 趋化因子
- 疫苗

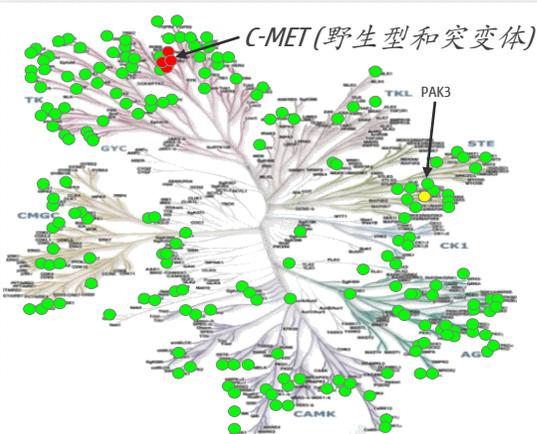
炎症型

T细胞响应未激活

- 免疫疗法 (调控负调节因子)
- 疫苗

针对特定靶点需联合运用强效且可耐受的药物

我们领先的药物化学技术造就了候选药物的高选择性和安全性

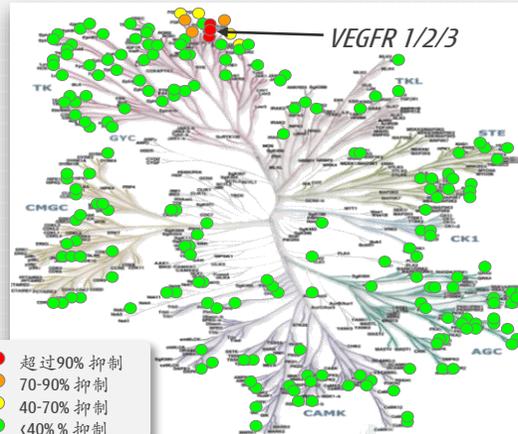


沃利替尼

对C-MET的选择性是下一位激酶(PAK3)^[5]的
约1,000倍

以1 μ M浓度
对253种激酶
进行筛选

- 超过90%抑制
- 70-90%抑制
- 40-70%抑制
- <40%抑制



呋喹替尼胶囊

对VEGFR3的选择性是下一位非VEGFR激酶(Ret)^[6]的
约250倍

| 非小细胞肺癌 | 入组停药百分比 | | |
|---|---------|-------|-------------------|
| | 由于不良事件 | 退出/其它 | 总计 ^[1] |
| 单药疗法-泰瑞沙®/沃利替尼 | | | |
| 泰瑞沙®(奥希替尼) | 6% | 6% | 13% |
| 沃利替尼 600mg每天一次用于治疗乳头状RCC (仅供参考-不适用于非小细胞肺癌) ^[2] | 9% | 5% | 14% |
| 联合疗法-泰瑞沙®+沃利替尼 | | | |
| 沃利替尼 600mg每天一次+泰瑞沙® ^[3] | 29% | 6% | 35% |
| 获批的非小细胞肺癌疗法 | | | |
| Zykadia®(色瑞替尼) | 10% | 10% | 20% |
| Cyramza®(雷莫芦单抗)+Taxotere® | 15% | 21% | 37% |
| 可瑞达®(帕博利珠单抗) 2mg/kg | 10% | 26% | 37% |
| Opdivo®(纳武利尤单抗) | 15% | 4% | 20% |
| 两药联合化疗(铂+培美曲塞) | 11% | 17% | 27% |
| Taxotere®(多西他赛) | 13% | 22% | 36% |

| 三线转移性结直肠癌 | FRESCO 研究 中国大陆 | | CONCUR研究(中国大陆、 香港、台湾) ^[4] | |
|------------------------|-------------------|-------|---|-------|
| | 爱优特® | 安慰剂 | 瑞戈非尼® | 安慰剂 |
| 治疗组 | | | | |
| VEGFR中靶点相关不良事件: | | | | |
| 高血压 \geq G3 | 21.2% | 2.2% | 12.5% | 8.3% |
| 手足综合症(肢端红肿), \geq G3 | 10.8% | 0.0% | 17.0% | 0.0% |
| 脱靶(如非VEGFR)相关不良事件: | | | | |
| 低磷血症, \geq G3 | 0.0% | 0.0% | 8.0% | 0.0% |
| 低钾血症, \geq G3 | 0.7% | 0.7% | 6.3% | 0.0% |
| 皮疹/脱屑, \geq G3 | 0.0% | 0.0% | 4.4% | 0.0% |
| 脂肪酶上升, \geq G3 | 0.0% | 0.0% | 6.3% | 1.7% |
| 肝功能不良事件: | | | | |
| 谷丙转氨酶上升, \geq G3 | 0.7% | 1.5% | 7.1% | 3.3% |
| 谷草转氨酶上升, \geq G3 | 0.4% | 0.7% | 8.9% | 0.0% |
| 血液胆红素上升, \geq G3 | 1.4% | 1.5% | 8.9% | 8.3% |
| 耐受性: | | | | |
| 不良事件导致剂量中断 | 35.3% | 10.2% | 68.8% | 25.0% |

[1] 停药总计 = 非因疾病进展或死亡导致的停药; [2] 2017年9月 Journal of Clinical Oncology; [3] 2019年 AACR#CT031, CT032, CT033; [4] Efficacy & safety of regorafenib monotherapy in Chinese patients with previously treated metastatic colorectal cancer: subgroup analysis of the CONCUR trial; R Xu; [5] W. Su等人, 2014年 AACR; [6] Sun等人, Cancer Biology & Therapy 15:12, 1635--1645; 2014年12月

安全性优异，可实施联合疗法

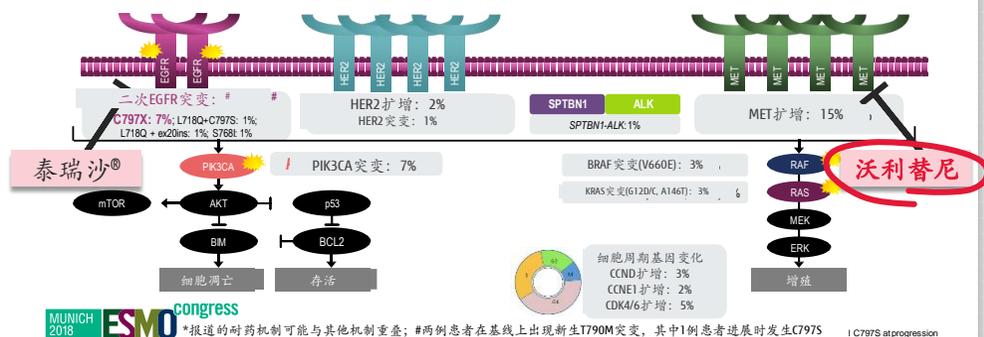
TKI + TKI联合疗法解决继发耐药性



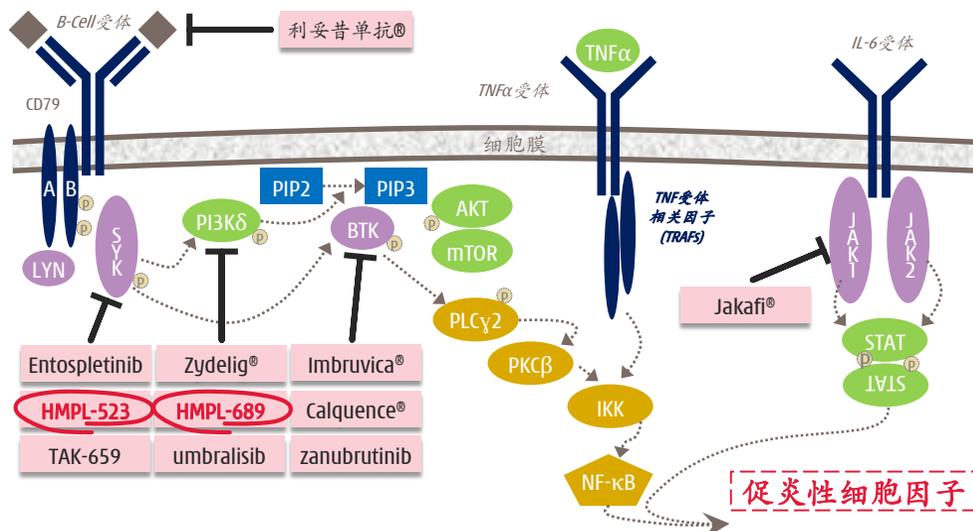
- **MET扩增**是泰瑞沙®已知最常见的耐药机制；
- 需要将**MET抑制剂 - 沃利替尼**与泰瑞沙®联用

结果：奥希替尼治疗的患者出现继发耐药 (n=91)*

- 无证据显示继发EGFR T790M
- 最常见的耐药性机制是MET扩增和EGFR C797S突变
 - 其它机制包括HER2扩增、PIK3CA和RAS突变



- **C481S或PLCγ**是Imbruvica®最常见的耐药机制；
- Imbruvica®耐药后需要Syk, PI3Kδ或**新型BTK酪氨酸激酶抑制剂**



沃利替尼 在MET+ 非小细胞肺癌拥有最大的机会

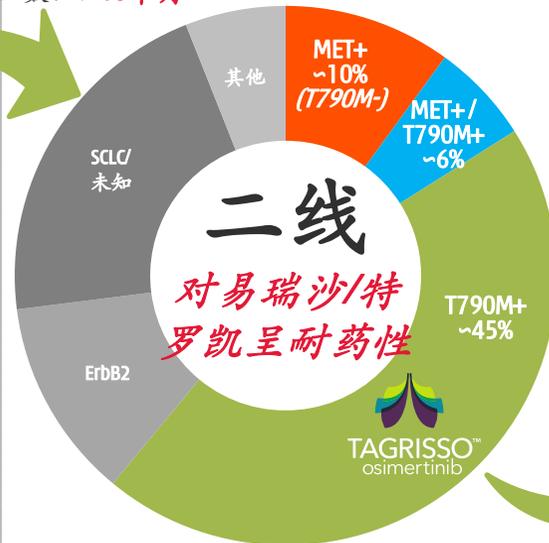
原发性非小细胞肺癌

每年有**180万**
非小细胞肺癌患者

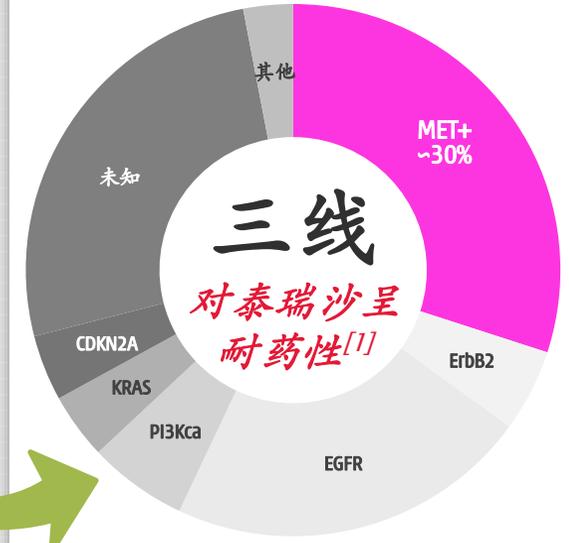


所有接受易瑞沙/特罗凯治疗的患者复发
无进展生存期中位数: **9-10个月**

耐药驱动EGFRm+ 非小细胞肺癌



所有使用泰瑞沙的患者复发
无进展存活期中位数: **9-10个月**



| | 靶点 | 上市 | 2018 (百万美元) |
|----------|------------------|------|----------------|
| 易瑞沙 | EGFRm | 2003 | 518 |
| 特罗凯 | EGFRm | 2004 | 550 |
| 泰瑞沙 | EGFRm / T790M | 2015 | 1,860 |
| Xalkori | ALK / ROS1 / MET | 2011 | 524 |
| Zykadia | ALK | 2015 | 未披露 |
| Alecensa | ALK | 2015 | 650 |
| 总销售额 | | | >41亿 |

| | 2016 (百万美元) | 2017 (百万美元) | 2018 (百万美元) | 2019第一季度 (百万美元) |
|--------|-------------|-------------|--------------|-----------------|
| 上市 | | | | |
| 15年12月 | 423 | 955 | 1,860 | 630 (+86%) |



预计全球
最高销售额
~40-50亿
美元^[2]

[1] 根据ASCO於2016/2017年公佈的rociclitinib / 泰瑞沙综合数据, 为主要驱动因素; [2] 阿利斯克康 2016/17/18/19年第一季度结果和公司预估。

沃利替尼 - 二线非小细胞肺癌^[1]联合 TATTON B研究数据发布于2019年美国AACR年会

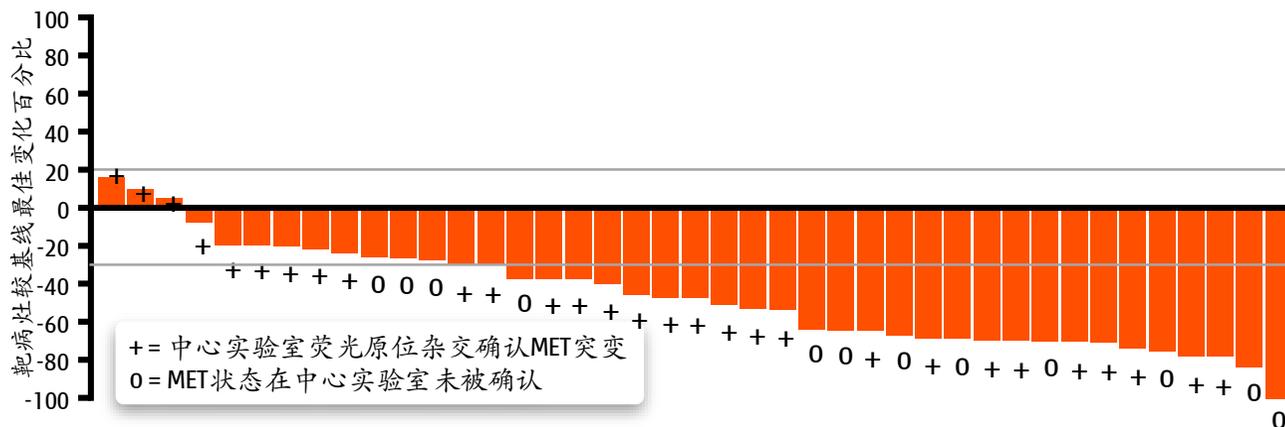


...TATTON B^[2] - 在MET+ T790M-型易瑞沙/特罗凯治疗失败的患者中取得了令人鼓舞的疗效...

二线易瑞沙®/特罗凯®治疗后



| 使用沃利替尼联合泰瑞沙治疗后的最佳响应 | 患者人数 | 占招募者比例%(n=46) | 占疗效可评估比例%(n=43) |
|---------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| 完全或部分缓解 | 24 | 52% | 56% |
| 疾病稳定(≥6周)* | 16 | 35% | 37% |
| 疾病进展 | 3 | 7% | 7% |
| 不可评估 | 3 | 7% | - |
| 缓解时间, 中位(四分区间) | 43天(40-43) | | |
| 缓解持续时间, 中位(四分区间) | 7.1个月(4.1-10.7) | | |



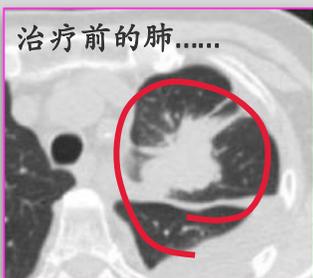
[1] EGFRm非小细胞肺癌; [2] AACR 2019- Sequist等人, TATTON Phase Ib expansion cohort: Osimertinib plus savolitinib for patients (pts) with EGFR-mutant, MET-amplified NSCLC after progression on prior epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI); *包括4名未确认部分缓解的患者。

沃利替尼 - 二线/三线非小细胞肺癌^[1]联合 于2019年美国癌症研究协会年会发布的TATTON B研究

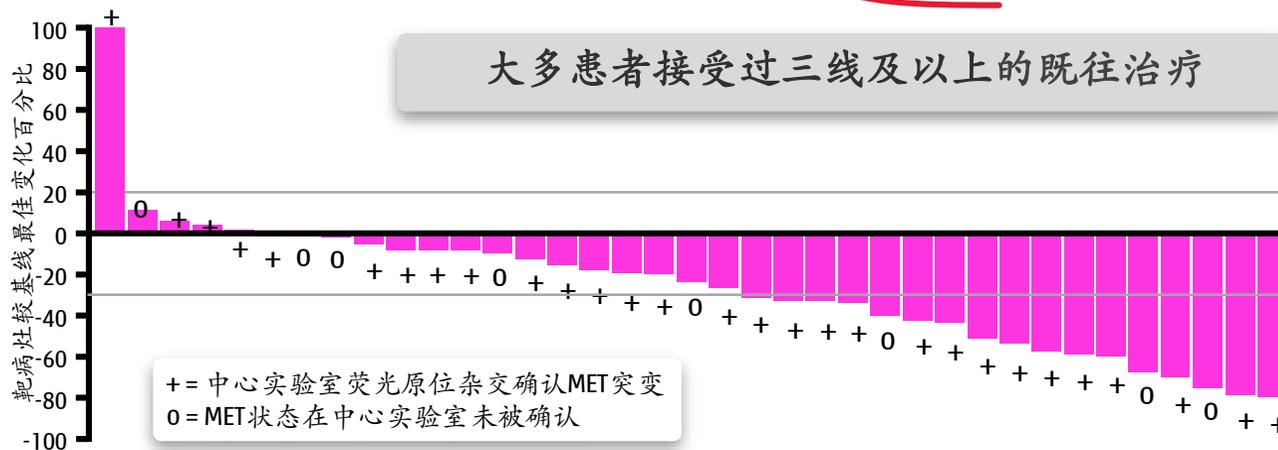


...TATTON B^[2] - ...在MET+泰瑞沙治疗失败的患者中取得了较好的疗效...

二线/三线泰瑞沙®治疗后



| 使用沃利替尼联合泰瑞沙治疗后的最佳响应 | 患者人数 | 占招募者比例%(n=48) | 占疗效可评估比例%(n=39) |
|---------------------|------------------|---------------|-----------------|
| 完全或部分缓解 | 12 | 25% | 31% |
| 疾病稳定(≥6周)* | 21 | 44% | 54% |
| 疾病进展 | 6 | 13% | 15% |
| 不可评估 | 9 | 19% | - |
| 缓解时间, 中位(四分区间) | 46天(43-51) | | |
| 缓解持续时间, 中位(四分区间) | 9.7个月(5.5 - 未确认) | | |



[1] EGFRm非小细胞肺癌; [2] AACR 2019 - Sequist等人, TATTON Phase Ib expansion cohort: Osimertinib plus savolitinib for patients (pts) with EGFR-mutant, MET-amplified NSCLC after progression on prior epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI); *包括5名未确诊部分缓解的患者。

SAVANNAH研究

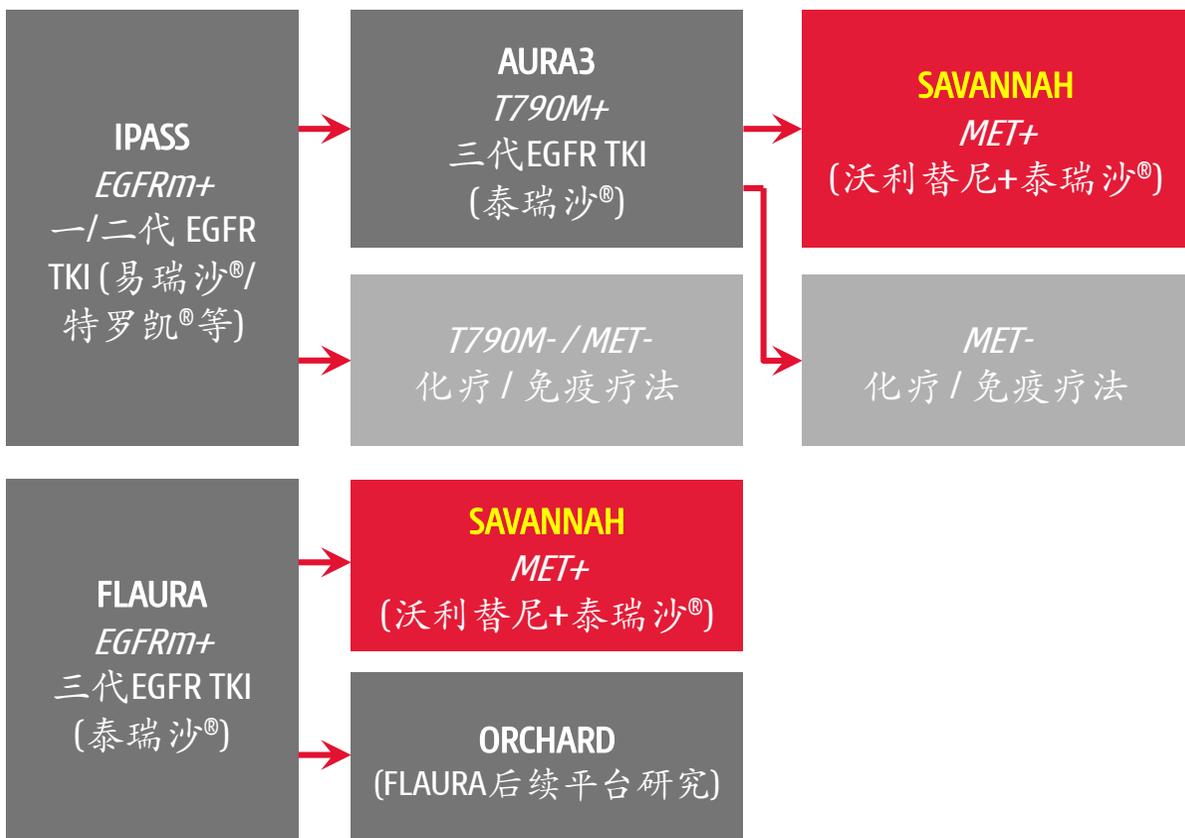
鼓舞人心的TATTON数据 - 启动SAVANNAH研究



通过联合疗法解决耐药性

一线转移性

二线及以上转移性



SAVANNAH (NCT03778229)

■ 单臂二期研究:

- 全球范围 - 南美北美洲、欧洲及亚洲
- 主要终点: 客观缓解率
- 次要终点: 无进展生存期、总生存期、缓解持续时间、肿瘤大小的变化率
- 预计在2021年获得主要的研究数据

■ 基于体重的给药方案:

- TATTON D - 探索较低的沃利替尼剂量, 以使患者对联合疗法的耐受最大化
- TATTON D患者招募完成

■ ORCHARD研究:

- FLAURA后续的平台研究为全部患者提供靶向治疗 - 预计招募较多患者
- MET⁺患者优先考虑入组SAVANNAH

乳头状肾细胞癌 - 未满足的医疗需求

现有疗法缓解率较低

1. 非透明细胞肾细胞癌患者治疗选择有限

已获批的肾细胞癌疗法^[3]

免疫疗法设定新的治疗典范

| 一线 - 透明细胞肾细胞癌 ^[4] | ORR | mPFS | mOS |
|--|--------|-------|-------|
| 安慰剂 (平均多项研究) | ~2% | ~3.5 | ~15.0 |
| Torisel® (mTOR) | 8.6% | 5.5 | 10.9 |
| VEGFR, 多激酶小分子 (多种化合物) | 12-31% | 6-11 | 21-28 |
| Opdivo® + Yervoy® (PD-1/CTLA-4免疫疗法) ^[5] | 42% | ~11.6 | NR |
| 可瑞达® + 英立达® (PD-1/VEGFR联合疗法) ^[6] | 59.3% | 15.1 | NR |
| Bavencio® + 英立达® (PD-L1/VEGFR联合疗法 - 尚未获批) ^[7] | 51.4% | 13.8 | NR |
| 二线 - 透明细胞肾细胞癌 | | | |
| 安慰剂 (平均多项研究) | ~0% | ~2.0 | ~14.0 |
| Cabometyx® (VEGFR/MET, 多激酶SM) (METEOR) | 17% | 7.4 | 21.4 |
| 英立达® (VEGFR, 多激酶SM) | 23% | 8.3 | 20.1 |
| Lenvima® + 飞尼妥® (VEGFR, 多激酶SM + mTOR) | 35% | 14.6 | 25.5 |
| Opdivo® (PD-1单抗) (CheckMate025) | 25% | 4.6 | 25.0 |

非透明细胞肾细胞癌:

NCCN推荐的策略: 临床试验; 目前无1类推荐

| 一线 - 非透明细胞肾细胞癌 ^[4] | ORR | mPFS | mOS |
|-----------------------------------|-----|------|------|
| 索坦® (VEGFR, 多激酶SM) ^[4] | 9% | 6.1 | 16.2 |
| 飞尼妥® (mTOR) ^[4] | 3% | 4.1 | 14.9 |
| 二线 - 非透明细胞肾细胞癌 ^[4] | | | |
| 索坦® (VEGFR, 多激酶SM) ^[4] | 10% | 1.8 | 不详 |
| 飞尼妥® (mTOR) ^[4] | 9% | 2.8 | 不详 |

2. 预计到2020年^[1]治疗肾细胞癌药物的市场规模约33亿美元

透明细胞肾细胞癌
(~27亿美元)

~80%的肾细胞癌
~27万新患者/年^[2]

非透明细胞肾细胞癌 (~6亿美元)

~20%的肾细胞癌
~7万新患者/年^[2]

3. 未满足的医疗需求:

MET+
乳头状肾细胞癌
(~2亿-3亿美元)
~7%的肾细胞癌
~2.5万新患者/年^[2]

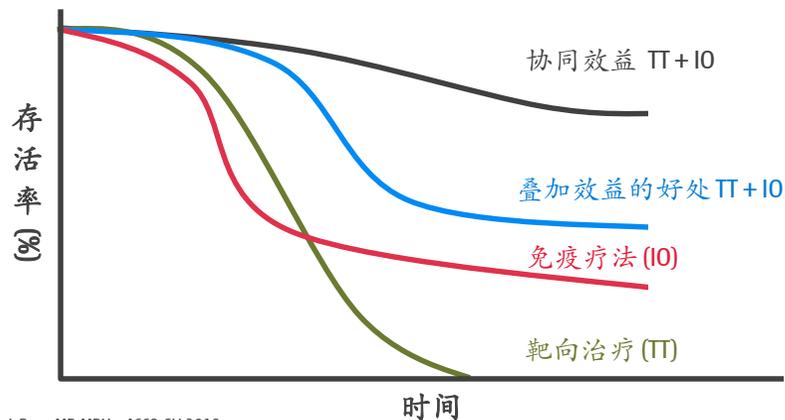
MET-
乳头状肾细胞癌
(~2亿-3亿)
~7%的肾细胞癌
~2.5万新患者/年^[2]

其他非透明细胞肾细胞癌患者
(~1亿-2亿)
~5%的肾细胞癌
~2万新患者/年^[2]

[1] Transparency Market Research, 2015年3月 - 肾细胞癌 (不含非肾细胞癌) 全球市场规模; [2] Frost & Sullivan, 2016年3月; [3] NCCN肾癌指南 (2019年3月版, 19月2月6日) 1类选择, RCC = 肾细胞癌; [4] SM = 小分子, ORR = Objective Response Rate (客观缓解率), mPFS = 中位无进展生存期, mOS = 中位总生存期, NR = 未达到; 针对批准的患者亚组; [5] 仅适用于风险中等或较低的肾细胞癌患者; [6] 不在指南中; 美国食品药品监督管理局于19年4月19日批准; [7] 不在指南中; 美国食品药品监督管理局2019年6月期的《处方药使用者费用法案》

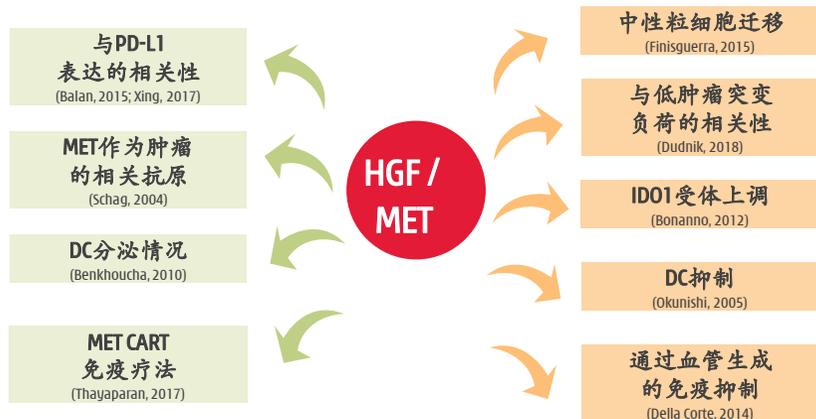
沃利替尼 + Imfinzi® 联合疗法

1. MET+PD-L1抑制是否能产生协同作用?



Tracy L Rose MD MPH - ASCO GU 2019

2. MET/HGF与免疫系统复杂的相互作用



Papaccio 等人, Int J Molec Sciences, 2018年; 19(3595)

3. PD-1/PD-L1单抗对非透明细胞肾细胞癌的治疗很重要,但需要看到成熟的中位无进展生存期/中位总生存期及进一步的生物标志分析^[1]

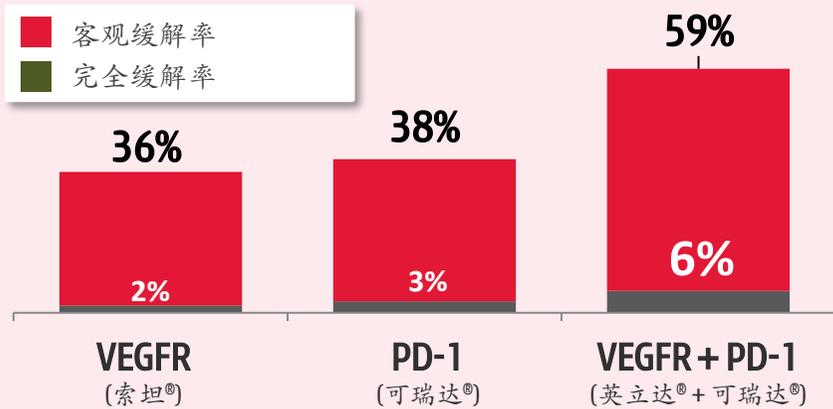
| | |
|---|---|
| <p>MET+ 乳头状肾细胞癌 (~2亿-3亿美元) ~7%的肾细胞癌 ~2.5万新患者/年</p> | <p>沃利替尼 单药疗法 全线:(n=44) ORR 18.2% DCR 73.2% mPFS 6.2个月</p> |
| <p>MET- 乳头状肾细胞癌 (~2亿-3亿美元) ~7%的肾细胞癌 ~2.5万新患者/年</p> | <p>可瑞达® 单药疗法 全线:(n=118) ORR 25.4% DCR 43.2% mPFS 不详</p> |
| <p>其他非透明细胞肾细胞癌患者 (~1亿-2亿) ~5%的肾细胞癌 ~2万新患者/年</p> | <p>Tecentriq® + 安维汀® 全线:(n=39) ORR 25.6% ** DCR 不详 mPFS 不详</p> |
| | <p>沃利替尼 + Imfinzi® 全线:(n=41) ORR 26.8% DCR 不详 mPFS 5.3个月 一线: (n=28) ORR 32.1% DCR 不详 mPFS 不详</p> <p>中期数据</p> |
| | <p>可瑞达® 单药疗法 全线:(n=165) ORR 24.8% DCR 40.6% mPFS 4.1个月</p> <p>ORR未确认</p> |

[1] KEYNOTE 427 (B族群实验) ASCO GU 2019 D. McDermott; CALYPSO (乳头状肾细胞癌族群) ASCO GU 2019 C. Suarez; Abstract 548 (244057) ASCO GU 2019 R.McKay; DC = 树突状细胞, ORR = 客观缓解率; DCR = 疾病控制率; mPFS = 中位无进展生存期。

免疫联合疗法...我们的TKI药物是联合免疫检查点抑制剂的理想选择



一线透明细胞肾细胞癌^[1]



双管齐下，疗效强劲 - BTD^[2]：
抑制血管生成+激活T细胞响应

| | 英立达 [®] | 呋喹替尼 | 索凡替尼 |
|---------------------------------|--|---------------|---------------------------------|
| 选择性 (IC50) | 相对选择性 | 高选择性 | 选择性血管免疫激酶抑制剂 |
| 状态 | 已上市 | 已上市 | III期试验进行中 |
| VEGFR1 (nM) | 3 | 33 | 2 |
| VEGFR2 (nM) | 7 | 25 | 24 |
| VEGFR3 (nM) | 1 | 0.5 | 1 |
| Phos-KDR (nM) | 0.2 | 0.6 | 2 |
| 其它激酶 (IC ₅₀ < 100nM) | PDGFR α PDGFR β c-Kit | 无 | CSF-1R FGFR1 FLT3 TrkB |
| 专利到期日 | 2025/04/29 (US6534524B1) | 2029 (不延期) | 2030 (不延期) |

呋喹替尼具有独特的选择性-与其它有脱靶毒性的TKI不同
索凡替尼抑制TAM的产生-放大PD-1诱导的免疫响应

全球多个与免疫疗法进行联合治疗的合作

由阿斯利康管理

沃利替尼 + Imfinzi[®]
(PD-L1单抗)

透明细胞肾细胞癌/乳头状肾细胞癌

由和黄中国医药科技及其合作伙伴联合管理

呋喹替尼 + 达伯舒[®]
(PD-1单抗)

实体瘤

索凡替尼 + 拓益[®]
(PD-1单抗)

实体瘤

3个PD-1/PD-L1 联合疗法-关于沃利替尼、呋喹替尼和索凡替尼的开发正在进行/计划之中

[1] 资料来源: 1. B. Rini 等人, 主旨演讲-426 研究人员, NEJM 2019年2月16日。doi: 10.1056/NEJMoa1816714, Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma; 2. D.F. McDermott 等人 ASCO 2018 #4500, Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427; [2] BTD = 突破性疗法认定。

HMPL-523 (Syk) - 恶性血液肿瘤

澳大利亚和中国 - 大规模Ib扩展实验, 美国/欧洲I期实验即将启动

- 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=192, 正在澳大利亚和中国的13个试验中心进行
- 目前的I/Ib期已有**超过110名患者的数据**
- 美国新药临床试验申请已获得**FDA批准**, 美国/欧洲I期临床实验即将启动
- 计划于**2019年启动中国的注册研究**

澳大利亚和中国的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淋巴瘤

“3+3”
剂量组

N = 33

N = 27

完成 ✓

HMPL-523研究
13个剂量组, 给药
剂量为每日一次
100-1000毫克及一
日两次, 每次200-
400毫克

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
- 小淋巴细胞淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤
- 滤泡性淋巴瘤
- 弥漫性大B细胞淋巴瘤 (PRC)

澳大利亚
N = 40

中国
N = 152

...受试者招募中

每天一次600毫
克

直到疾病
进展,
死亡,
不耐受等

5种药物在全球进行开发

...美国/欧洲临床及注册团队已完全投入运营



| 项目 | 治疗方案 | 适应症 | 目标患者 | 研究名称 | 地域 | 剂量探索/安全性试筛 | 概念验证 | 注册 |
|------------------------------------|----------------------|---------|-----------------------------|------------|--------|---|------|-------------------------------|
| 沃利替尼 MET | 沃利替尼+泰瑞沙® | NSCLC | 二线/三线EGFRm;泰瑞沙®难治型;MET+ | SAVANNAH | 全球 | Oxnard/Ahn - DF/SMC | | 2019年4月 - AACR完整II期数据 |
| | 沃利替尼+泰瑞沙® | NSCLC | 二线EGFRm; EGFR TKI难治型; MET+ | TATTON | 全球 | Oxnard - Dana Farber | | |
| | 沃利替尼+Imfinzi®(PD-L1) | 乳头状RCC | 不限 | CALYPSO | 英国/西班牙 | Powles - Queen Mary's | | 2019年2月 - ASCO GU初步概念验证 |
| | 沃利替尼+Imfinzi®(PD-L1) | 透明细胞RCC | VEGFR TKI 难治型 | CALYPSO | 英国/西班牙 | Powles - Queen Mary's | | |
| | 沃利替尼 | 胃癌 | MET+ | VIKTORY | 韩国 | Lee - Samsung Med. Ctr | | 2019年中 - 初步概念验证 |
| | 沃利替尼+泰素帝® | 胃癌 | MET+ | VIKTORY | 韩国 | Lee - Samsung Med. Ctr ^[1] | | |
| | 沃利替尼+泰素帝® | 胃癌 | MET过表达 | VIKTORY | 韩国 | Lee - Samsung Med. Ctr ^[1] | | |
| 沃利替尼 | 前列腺癌 | MET+ | CCGT 1234B | CCGT 1234B | 加拿大 | Kolinsky/Mukjee/Ong/Chi | | |
| 呋喹替尼 VEGFR 1/2/3 | 呋喹替尼 | 结直肠癌 | 三线/四线;拜万戈®/Lonsurif®难治型/不耐受 | | 美国 | Eng/Desari - MD And. ^[2] | | 计划基于FRESCO/美国Ib期试验进行美国/欧洲注册研究 |
| | 呋喹替尼+达伯舒®(PD-1) | 实体瘤 | 一线 | | 美国 | 计划中 | | |
| 索凡替尼 VEGFR 1/2/3; FGFR1; CSF-1R | 索凡替尼 | 胰腺NET | 二线;索坦®/Afinitor®难治型 | | 美国 | Dasari/Yao - MD Anderson | | 计划基于中国II期/美国Ib期试验进行美国/欧洲注册研究 |
| | 索凡替尼+拓益®(PD-1) | 实体瘤 | | | | 计划中 | | |
| HMPL-523 Syk | HMPL-523 | 惰性NHL | | | 澳大利亚 | 不详 | | 全球I期/概念验证数据 目前患者数目超过110 |
| | HMPL-523 | 惰性NHL | | | 美国 | Fowler - MD Anderson ^[3] | | |
| HMPL-689 PI3Kδ | HMPL-689 | 健康志愿者 | | | 澳大利亚 | | | 中国I期试验 患者数据不断积累(数量约为31) |
| | HMPL-689 | 惰性NHL | | | 美国 | Ghosh/Cohen - Levine/Emory ^[3] | | |

[1]因沃利替尼组展示出较好疗效,观察到更多患者被纳入改组;[2]在美国,在欧洲 Tabernero - Vall d'Hebron & Sobrero - 日内瓦;[3]计划中
注:MET = 指间充质上皮转化因子, VEGFR = 血管内皮生长因子受体, EGFRm = 表皮生长因子受体突变, FGFR1 = 成纤维细胞生长受体1, CSF-1R = 集落刺激因子-1受体, Syk = 脾酪氨酸激酶, PI3Kδ = 磷脂酰肌醇-3-激酶亚型δ, NSCLC = 非小细胞肺癌, RCC = 肾细胞癌, NHL = 非霍奇金淋巴瘤, AACR = 美国癌症研究协会年会, ASCO GU = 美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统癌症研讨会。

药物发现的下一步目标

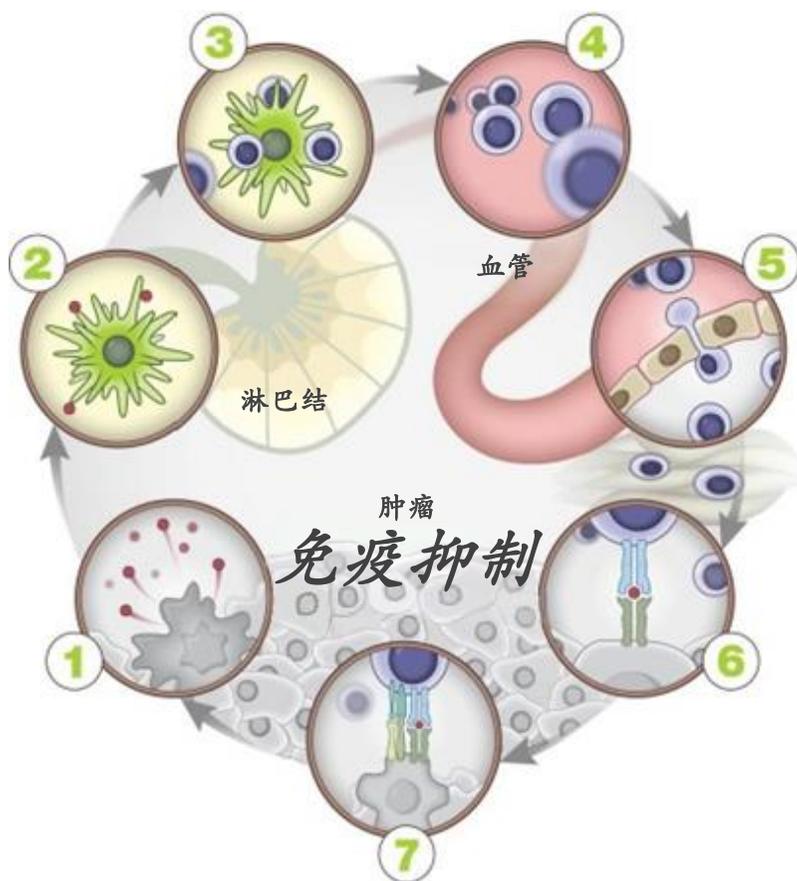
针对多个新靶点、具有差异化的候选药物将于2019-22年陆续进入临床阶段

免疫启动和激活

- aOX40
- 4-1BB

抗原释放

- MET (沃利替尼)
- EGFR (依吡替尼/西利替尼)
- Syk (HMPL-523)
- PI3Kδ (HMPL-689)
- FGFR (HMPL-453)
- ERK
- RIP1K
- IDH



抗血管生成

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

负调节因子

- Treg (HMPL-689)
- CSF-1R (索凡替尼)

- IDO1
- AhR1
- TIM3
- TCBS

- 临床前-小分子
- 临床前-抗体

研发用于联合疗法、针对新靶点的最优质药物

全球创新药业务

2019-2021年的主要目标



 致力于实现沃利替尼/泰瑞沙®联合疗法获批并上市

 建立美国/欧洲研发运营

- 2018年在新泽西州的弗洛勒姆园区设立了美国/欧洲临床和注册运营中心；预计2019年底前员工人数将达到30人左右



 加速4个独立研发的候选药物在全球的开发及上市

- 呋喹替尼(不包括中国)和索凡替尼注册研究，并探索与PD-1单抗的联合疗法；
- Syk和PI3K δ 注册研究，并探索与其它TKI的联合疗法

 力争实现每年推动1款候选新药进入全球开发阶段

CHI-

MED



2b 亮点与战略 - 中国抗肿瘤药业务

研发下一代抗肿瘤药物，满足中国的巨大需求

中国抗肿瘤市场 - 约占全球癌症患者的24%^[1]



中国肿瘤市场未满足的医疗需求引起行业关注

- 中国的监管改革 - 解决标准治疗较低的问题
- 大量投资涌入



和黄中国医药科技具有先发优势

- 三线转移性结直肠癌药物爱优特[®]上市；中国首创^[2]
- 在研产品丰富 - 8种临床候选药物、其中5项注册性研究在中国正在进行或即将开始



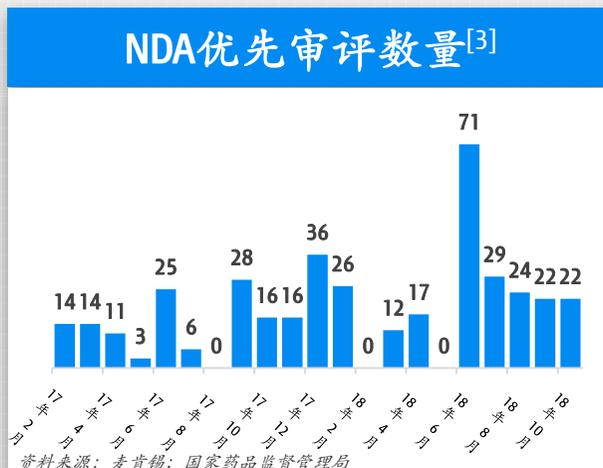
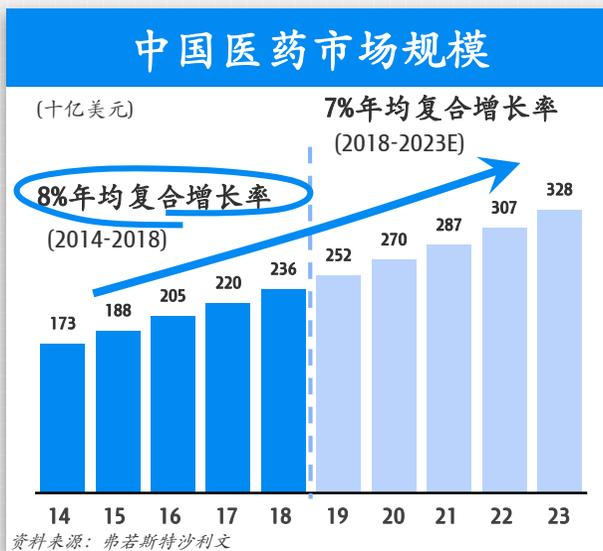
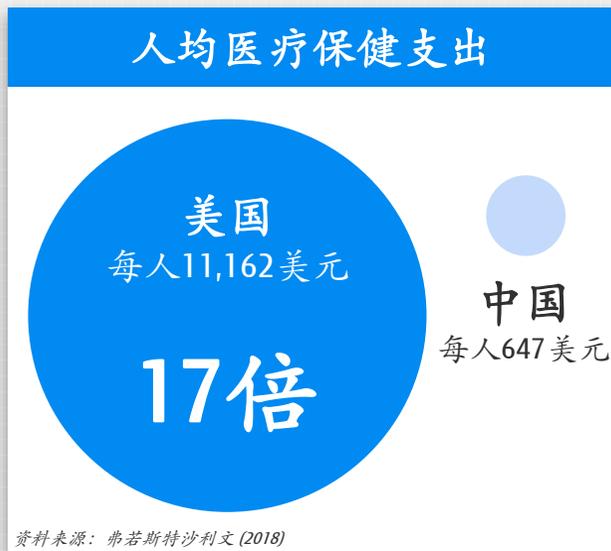
重大商机

- 纳入国家医保药品目录；医保覆盖



中国目前是全球第二大医药市场

...投资、审批和市场准入都在大幅加速



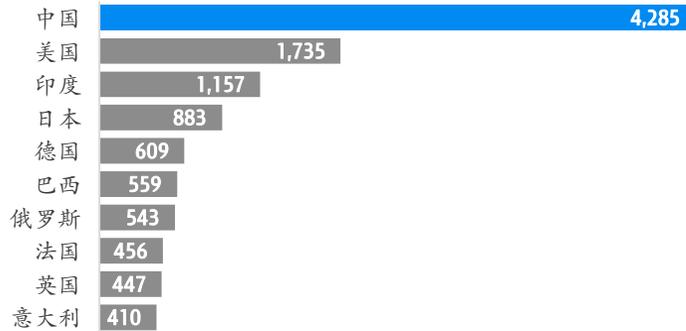
- ### 2017年起市场准入改善
- 128种西方药物纳入国家医保药品目录；
 - 另有17种肿瘤药物于2018年10月纳入国家医保药品目录(2017年7月为15种)；
 - 基本药物目录从520种扩大到685种分子，包括肿瘤药物。
- 资料来源：麦肯锡

[1] 城镇基本医疗保险(职工和居民)---年末覆盖人数；国家统计局(2017年)；2017-18年推测数据，基于城镇职工覆盖率增长(仅有2016年以后的城镇居民数据)；[2]募集的资金；[3] NDA=新药上市申请。

中国癌症治疗需求缺口巨大

...对新药上市/市场准入的投资产生积极影响

中国癌症患病人数(2018)



资料来源: 全球癌症瞭望、世界卫生组织

(单位: 千人)

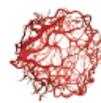
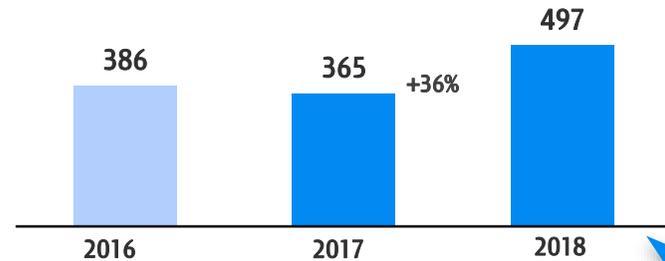
纳入国家医保药品目录后的新药-渗透率提升约4倍^[1]



Herceptin®
trastuzumab

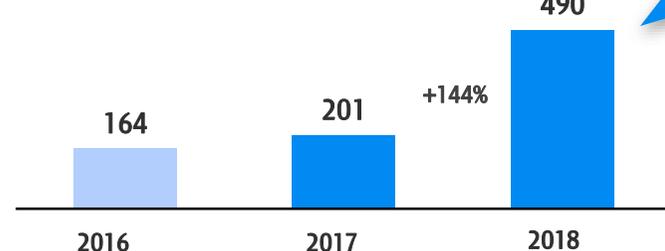
每疗程价格: 4,500美元 **-66%** 1,540美元

(柱形图百万美元; 每疗程价格按美元计)



AVASTIN®
bevacizumab

每疗程价格: 11,590美元 **-62%** 4,440美元



市场准入、
销量和渗透率
大幅提升

在中国上市的新药市场反响良好

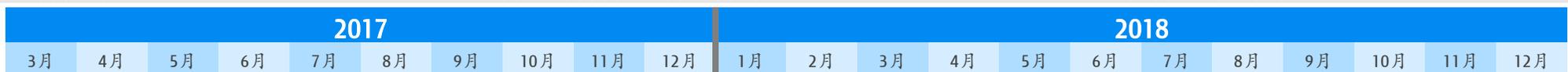
2014年起上市的3种新药在
2018年达到超过1亿美元销售额



资料来源: 麦肯锡; 药品研制和开发行业委员会(RDPAC)基于第三季度数据得出的2018年估值

资料来源: 麦肯锡; 药品研制和开发行业委员会(RDPAC)的2018年估值基于第三季度数据得出; 国家医保药品目录。

[1] 估计的销量/渗透率提升假设每疗程的整体价格变动近似于纳入国家医保药品目录之前和之后的平均售价变动, 即折扣和/或患者用药协助计划的影响微弱。

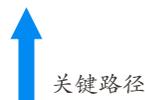
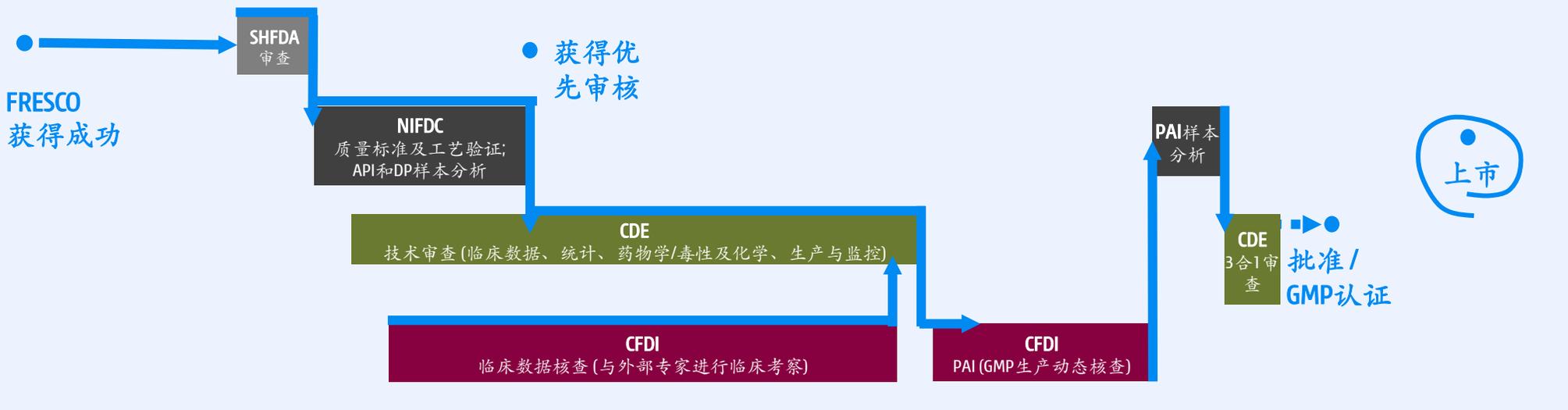


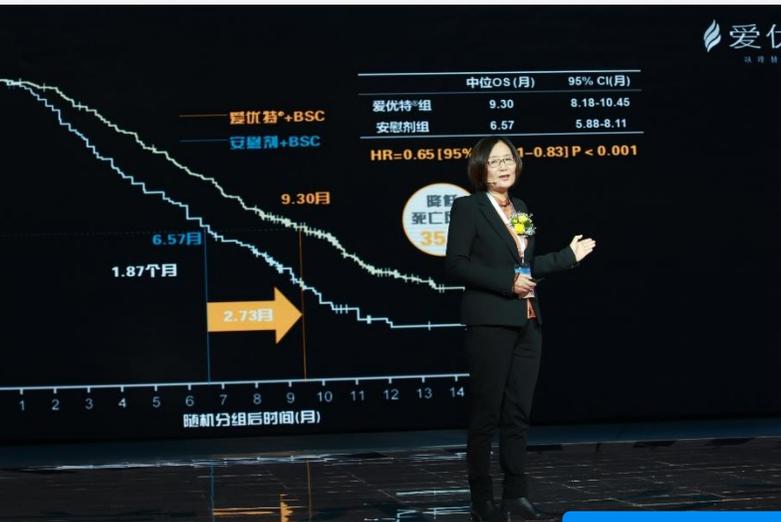
● 口头展示



2018 ASCO
ANNUAL MEETING
亚组分析

● 于JAMA发表全文





首个在中国发现并上市的 肿瘤药物^[1]



[1] 无条件/全面批准。

1. 流行病学

中国每年新发病例
380,000名患者^[1]

手术

一线治疗

~15%

二线治疗

三线治疗

55-60,000名患者^[4]

2. 价格/用量

定价

每疗程21,960元人民币
(每疗程约3,300美元)
(一个疗程为4周)

患者用药协助计划^[2]

疗程1: 21,960元人民币

疗程2: 21,960元人民币

疗程3: 免费(PAP)

疗程4: 免费(PAP)

疗程5: 21,960元人民币

疗程6及以后: 免费(PAP)

疾病进展

用量

平均约5.0个月/5.5个疗程
(至进展; 3.7个月mPFS^[3])

Fruquintinib Capsules

ELUNATE®

5_{mg}



Hutchison Medi Pharma

Lilly

3. 最新状况

爱优特®上市进展良好

- 2018年11月/12月的5周: 产品销售(生产)收入为330万美元; 专利权使用费为30万美元(占约200万美元对外销售额的15%);
- 令人鼓舞的月度环比增长势头

- 和黄中国医药科技将支付在中国未来开发的全部成本。作为回报，和黄中国医药科技获得：
- 在中国选择及推行任何更多适应症的运营自由；
- 生命周期内的新适应症（LCI）推出时，和黄中国医药科技将获得更高的里程碑款项及特许权使用收入；
- 与任何第三方进行临床开发的合作自由；及
- 可能获得爱优特®在中国30-40%的推广权。预计2021年之前不会获得，在此之前礼来会承担所有在中国的上市及商业化成本。如果我们获得推广权，将收取服务费，增加公司净溢利。

| | 原协议 2013年 | | 修订后 (2018年12月) |
|--|--------------|---|-------------------|
| 生命周期内适应症开发成本-礼来承担部分 | 70% | | 0% |
| 生命周期内适应症开发成本-和黄中国医药科技承担部分 | 30% | ➔ | 100% |
| 生命周期内适应症监管审批里程碑款项-向和黄中国医药科技支付 ^[1] | 12.5 | ➔ | 20.0 |
| 特许权使用费-向和黄中国医药科技支付 ^[2] | 15 - 20% | | 15 - 29% |
| 在中国的联合推广权利(省份%) | 0% | ➔ | 30 - 40% |
| 联合推广服务费-向和黄中国医药科技支付(净销售额%) | 0% | | 未披露 |

对吠喹替尼未来的开发拥有更多的控制权，提升长期经济效益

沃利替尼 - MET外显子14跳变非小细胞肺癌

中国领先的 MET 激酶抑制剂



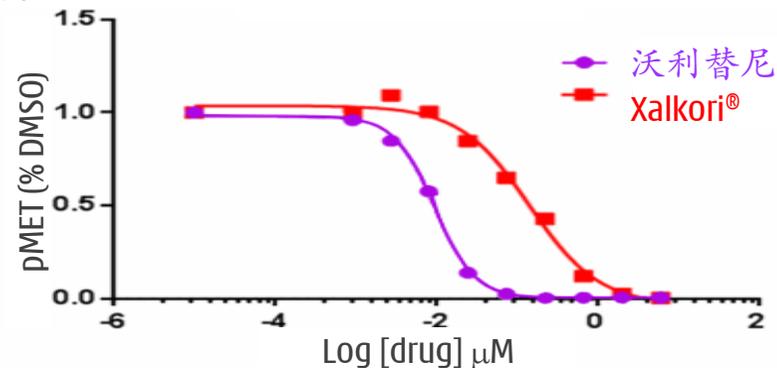
1. 中国以外市场的竞争格局:

| | | | 治疗线 | N | 研究者客观缓解率 | 95% 置信区间 | 盲法独立审查委员会客观缓解率 | 95%置信区间 |
|-------------------------|--------|------------------|-----------------|----|---------------|--------------|------------------------------|--------------|
| Capmatinib (诺华/ 英赛德) | 选择性MET | ESMO 2018 #LBA52 | 2/3线 | 69 | 42.0% (29/69) | 30.2%, 54.5% | 39.1% (27/69) | 27.6%, 51.6% |
| | | ESMO 2018 #LBA52 | 1线 | 25 | 68.0% (17/25) | 46.5%, 85.1% | 72.0% (18/25) | 50.6%, 87.9% |
| Tepotinib (默克雪兰诺) | 选择性MET | WCLC 2018 #12896 | 35% 1线, 65% ≥2线 | 40 | 57.5% (23/40) | 40.9%, 73.0% | 42.9% (12/28) ^[1] | 24.5%, 62.8% |
| Xalkori® (辉瑞) | 多激酶 | WCLC 2018 #13453 | 38% 1线 | 65 | 32% (21/65) | 21%, 45% | 不详 | 不详 |
| | | WCLC 2018 #12937 | 中位1线(1线-4线) | 25 | 不详 | 不详 | 40% (10/25) | 21%, 61% |

2. Xalkori® 是一种多激酶酪氨酸激酶抑制剂 - 将有望成为中国外首个获批治疗MET外显子14跳变病人的药物

| | 沃利替尼 IC ₅₀ | Xalkori® IC ₅₀ | 沃利替尼 vs. Xalkori® |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------|
| EBC1 活力 | 2nM | 19nM | 10x |
| EBC1 pMET | 1 | 39 | 40x |
| 293T MET (野生型) | 7 | 79 | 11x |
| 293T MET (外显子14缺失) | 9 | 140 | 16x |

3. 沃利替尼针对MET Ex14del突变细胞有更强效的靶点覆盖^[2]



[1] 截至先前数据; [2] Paik, P.K., 等人, Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer Discov, 2015. 5(8): p. 842-9.

沃利替尼 - MET外显子14跳变非小细胞肺癌 预计于2020年在中国提交新药上市申请



4. 力争使沃利替尼成为在中国第一个被批准用于MET外显子14缺失非小细胞肺癌治疗的药物：^[1]

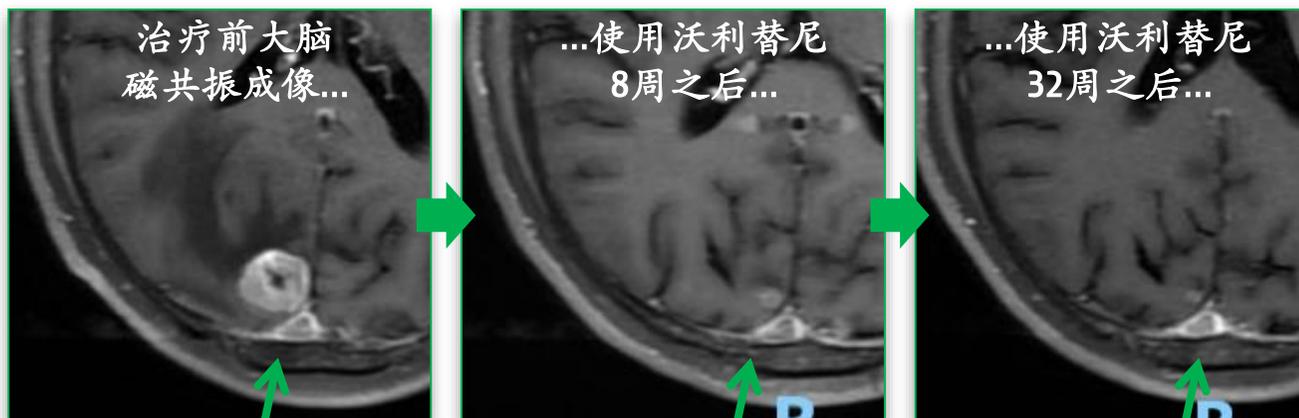
- 预计在2019年下半年完成入组
- 初步数据预计在2020年上半年获得
- 前期药品审评中心^[3]讨论 - 可能获得快速审批
- 非小细胞肺癌中占比2-3% - 中国的预计发病率为~10,000新患者/年, 远高于目前为止筛查出的400例

5. 有望针对具有重大医疗需求的疾病采取快速审批



6. 在美国癌症研究协会2019发布了令人鼓舞的初步中期中国数据^[2]

- 41名患者; 31名患者可评估
- 良好的抗肿瘤活性
- 已观察到快速、持久的响应
- 在脑转移灶观测到抗肿瘤活性
- 沃利替尼的总体耐受性良好; 大多数相关治疗期间不良事件为1级或2级



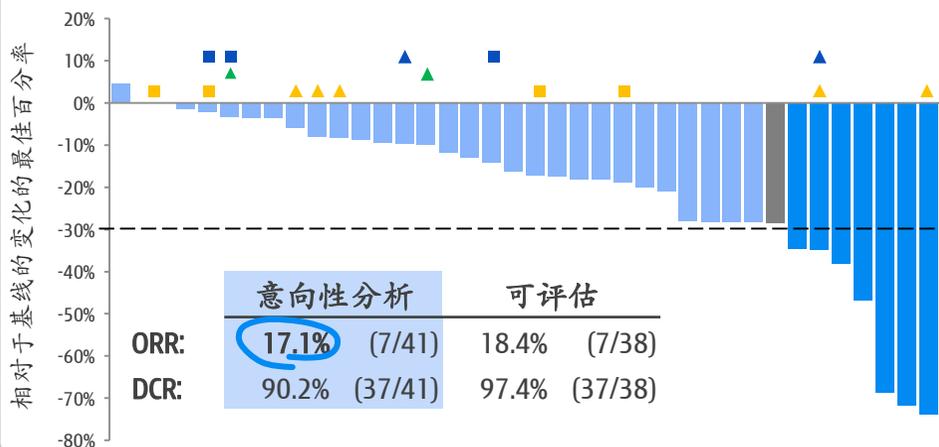
[1] 试验关注的是存在MET外显子14跳变的患者, 这些患者之前的系统性治疗失败或不能接受化疗, 然而所有MET外显子14突变患者都应纳入目标患者人群; [2] 数据截至2019年2月26日。Lu S等人, CT031 - Preliminary efficacy and safety results of savolitinib treating patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations. 在2019年3月31日于佐治亚州亚特兰大举办的AACR年会上介绍; [3] 中国国家药品监督管理局药品审评中心。

索凡替尼 - 中国NET-2019年2次III期中期分析

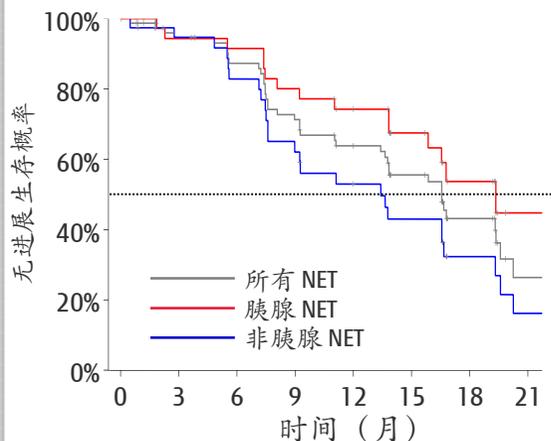
所有NET包括经索坦®/飞尼妥®治疗失败患者中的优异疗效^[1]



II期: 胰腺NET - 迄今为止在胰腺NET中观察到的最高ORR



II期: 无进展生存期 (PFS)

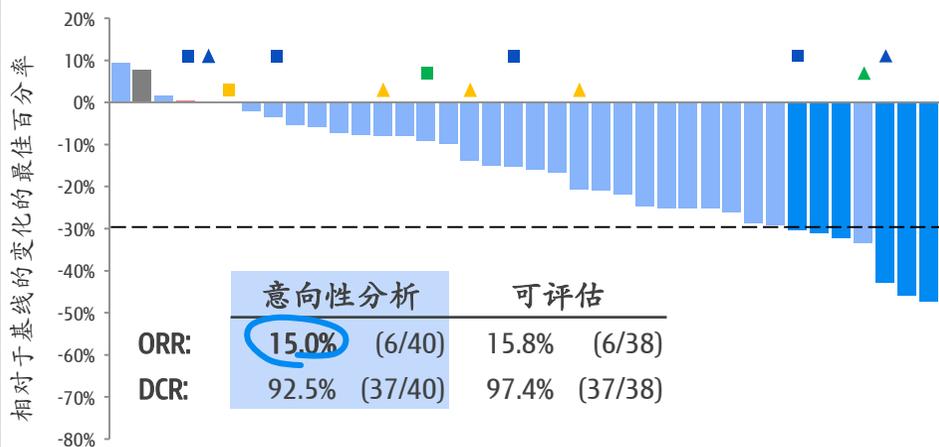


| | PFS中位数 (月) | 疾病进展或死亡 (患者%) |
|---------------|--------------------|---------------|
| 所有NET (n=81) | 16.6m (13.4, 19.4) | 51.9% (42/81) |
| 胰腺NET (n=41) | 19.4m (13.8, 22.1) | 39.0% (16/41) |
| 非胰腺NET (n=40) | 13.4m (7.6, 16.7) | 65.0% (26/40) |

数据尚未成熟 - 数据截止日期2017年1月20日

■ 部分缓解 ■ 疾病稳定 ■ 疾病进展 ■ 既往经经索坦®治疗 ■ 既往经Famitinib (VEGFR)治疗 ■ 既往经飞尼妥®治疗 ▲ 既往经TKI治疗时疾病进展

II期: 非胰腺NET - 在非胰腺NET中ORR也处于较高水平



II期: 安全性 - 耐受性良好 - 不良事件可控

| | ≥3级 (≥4例患者) n (%) | 不良事件("AE") - 不考虑因果关系 | N=81 n (%) |
|---------|----------------------|----------------------|---------------|
| 高血压 | 25 (30.9) | 任何AE | 81 (100.0) |
| 蛋白尿 | 11 (13.6) | ≥3级AE | 63 (77.8) |
| 高尿酸血症 | 8 (9.9) | 任何严重AE | 21 (25.9) |
| 高甘油三酯血症 | 7 (8.6) | 任何药物相关AE | 81 (100) |
| 腹泻 | 6 (7.4) | 任何药物相关的≥3级AE | 58 (71.6) |
| ALT升高 | 5 (6.2) | 任何药物相关严重AE | 10 (12.3) |
| 贫血 | 4 (4.9) | 导致以下情况的药物相关AE: | |
| 低钾血症 | 4 (4.9) | 给药中断 | 40 (49.4) |
| 肝功能异常 | 4 (4.9) | 剂量减少 | 20 (24.7) |
| | | 停药 | 7 (8.6) |

[1] ENETS = 欧洲神经内分泌肿瘤学会。数据截止日期为2017年1月20日。[2] ORR = 客观缓解率; DCR = 疾病控制率。

在中国研发的8种药物

呋喹替尼上市 - 沃利替尼/索凡替尼提交新药申请及Syk/PI3Kδ的概念验证

| 项目 | 研究用药 | 适应症 | 目标人群 | 研究名称 | 地点 | 剂量探索/ 安全性试筛 | 概念验证 | 注册 |
|---------------------------------------|-------------------|------------|-----------------------|----------|-----|-------------------------|------------|---|
| 沃利替尼 MET | 沃利替尼 | 非小细胞肺癌 | MET 外显子14 缺失 | | 中国 | 陆舜 - 上海胸科医院 | | N-60 |
| | 沃利替尼与易瑞沙 | 非小细胞肺癌 | 二线EGFRm; 易瑞沙难治型; MET+ | | 中国 | 吴一龙 - 广东人民医院 | | |
| | 沃利替尼 | 胃癌 | MET+ | | 中国 | 沈琳 - 北大肿瘤医院 | | 2018年11月上市 |
| 呋喹替尼 VEGFR 1/2/3 | 呋喹替尼 | 结直肠癌 | ≥三线; 化疗难治型 | 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 | | 2019年初中期报告 |
| | 呋喹替尼 | 非小细胞肺癌 | 三线; 化疗难治型 | FALUCA | 中国 | 陆舜 - 上海胸科医院 | | |
| | 呋喹替尼与易瑞沙 | 非小细胞肺癌 | 一线 EGFR 突变 | | 中国 | 陆舜 - 上海胸科医院 | | 2019年发表 |
| | 呋喹替尼与杰诺单抗 (PD-1) | 实体瘤 | | | 中国 | 计划中 | | |
| 呋喹替尼与达伯舒 (PD-1) | 实体瘤 | | | 中国 | 计划中 | | 2019年底中期报告 | |
| 索凡替尼 VEGFR 1/2/3; FGFR1; CSF-1R | 索凡替尼 | 胰腺神经内分泌肿瘤 | 不限 | SANET-p | 中国 | 徐建明 - 第五医疗中心 | | |
| | 索凡替尼 | 非胰腺外神经内分泌瘤 | 不限 | SANET-ep | 中国 | 徐建明 - 第五医疗中心 | | |
| | 索凡替尼 | 胆道癌 | 二线: 化疗难治型 | | 中国 | 徐建明 - 第五医疗中心 | | 2019年初中期报告 |
| | 索凡替尼与拓益 (PD-1) | 实体瘤 | | | 中国 | 沈琳 - 北京大学肿瘤医院 | | |
| | 索凡替尼与HX008 (PD-1) | 实体瘤 | | | 中国 | 计划中 | | 计划在中国进行多种INHL的II/III期研究, Ib期数据目前数量超过100 |
| HMPL-523 Syk | HMPL-523 与阿扎胞苷 | 急性髓系白血病 | 一线 | | 中国 | 王建祥/QI - CN Hem. Hosp. | | |
| | 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 | 免疫性血小板减少症 | 不限 | | 中国 | 杨仁池 - CN Hem. Hosp. [1] | | |
| HMPL-689 PI3Kδ | HMPL-689 | 惰性非霍奇金淋巴瘤 | | | 中国 | 曹军宁/Zhou - 复旦/同济 | | 中国I期试验患者数据不断积累(数量约为31) |
| 依吡替尼 EGFR | 依吡替尼 | 非小细胞肺癌 | EGFRm伴随脑转移 | | 中国 | 吴一龙 - 广东人民医院 | | |
| | 依吡替尼 | 胶质母细胞瘤 | EGFR基因扩增 | | 中国 | 毛颖 - 上海华山医院 | | |
| 西利替尼 EGFR wt | 西利替尼 | 食道癌 | EGFR过表达 | | 中国 | 沈琳 - 北大肿瘤医院 [2] | | |
| HMPL-453 FGFR 1/2/3 | HMPL-453 | 实体瘤 | | | 中国 | 徐瑞华 - SYS | | |

[1] 计划中; [2] 已终止。

中国抗肿瘤药业务

2019年-2021年的主要目标



确立爱优特®作为中国市场同类最佳 VEGFR TKI 的地位

- 与礼来合作，实现渗透率和销售额的最大化；
- 积极扩大与PD-1单抗联合疗法合作，扩展产品生命周期的其他适应症



独立研发的肿瘤药物上市

- 在2019年底可能递交索凡替尼治疗神经内分泌瘤的新药上市申请；
- 在2020年底前将中国肿瘤商务团队的员工人数从目前的约30人扩增至200人左右



2020年初可能递交沃利替尼治疗MET外显子14跳变非小细胞肺癌的新药上市申请



在研药物开发

- Syk和PI3K δ 抑制剂进入注册研究阶段；力争将依吡替尼、西利替尼和FGFR抑制剂展开概念验证试验；
- 力争在2021年前推动另外2-3种新候选药物进入早期临床开发

CHI-

MED



2c

亮点与战略- 现有中国业务

现金流的产生及中国商业化的行业经验/基础

现有中国业务



和黄中国医药科技历时17年 打造中国商业平台

- 关于在错综复杂的中国医疗体系内如何运营的宝贵经验
- 与我们的肿瘤新药资产可产生明显的运营协同效应
- 中国业务/合资公司自2005年起产生的净利润超过5亿美元



过去15年中国医药行业年均 复合增长率约为15%，且预 计将持续高速增长^[1]

- 人口老龄化；快速城镇化；经济发展

[1] 弗若斯特沙利文；中国第一大医院——郑州大学第一附属医院的门诊挂号处人头攒动，河南省郑州市，2015年6月28日。摄影：Xu Xiaolin/第六声

和黄中国医药科技在中国的商业平台

从零开始建成的一体化平台



两个中国家喻户晓的品牌



上药牌



商业与生产规模可观

超过2,500名处方药和超过950名非处方药销售人员，遍布中国超过320^[1]个城镇
药品进入约24,900家医院，覆盖约108,000名医生

2018年药品销量达约48亿剂

市场份额领先

所在子类/市场的领导者:^[2]

麝香保心丸:^[3] 约17%

处方类心血管疾病传统中药

板蓝根:^[4] 约54%

非处方类抗病毒/流感传统中药

复方丹参片: 约38%

非处方类心绞痛传统中药

与三家大型中国药企成立合资公司



[1] 处方药业务覆盖320个城镇，包括非处方业务共覆盖600个城镇；[2] 弗若斯特沙利文2018年市场份额数据；[3] 中国冠心病口服专利中药市场份额；[4] 板蓝根颗粒（“板蓝根”）-非处方抗病毒。

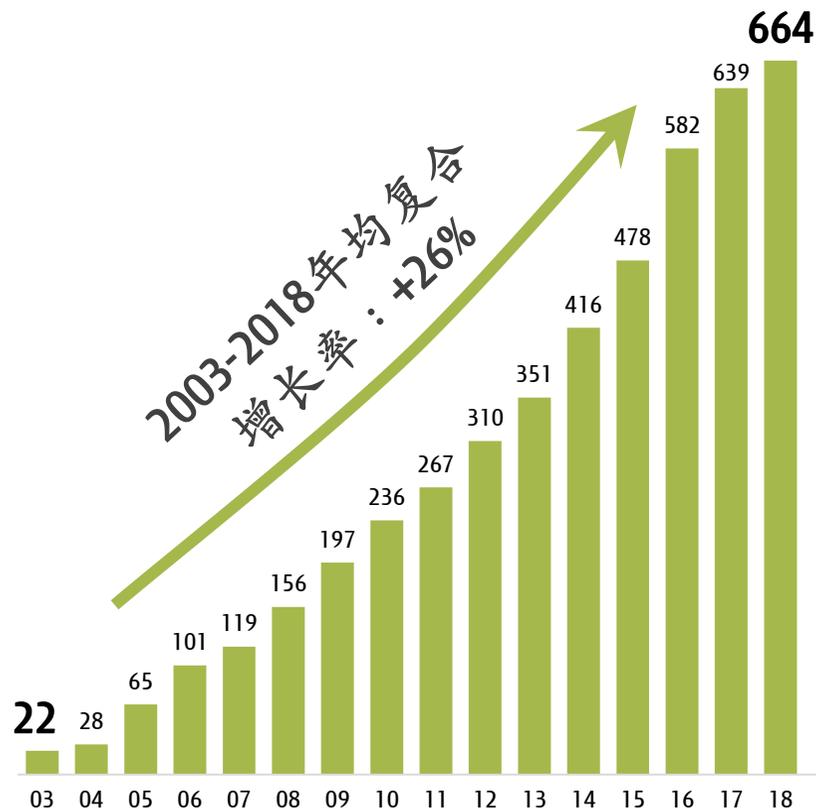
和黄中国医药科技在中国的商业平台

往绩出色 - 重要现金来源



销售额 (非美国公认会计原则) [1][2]

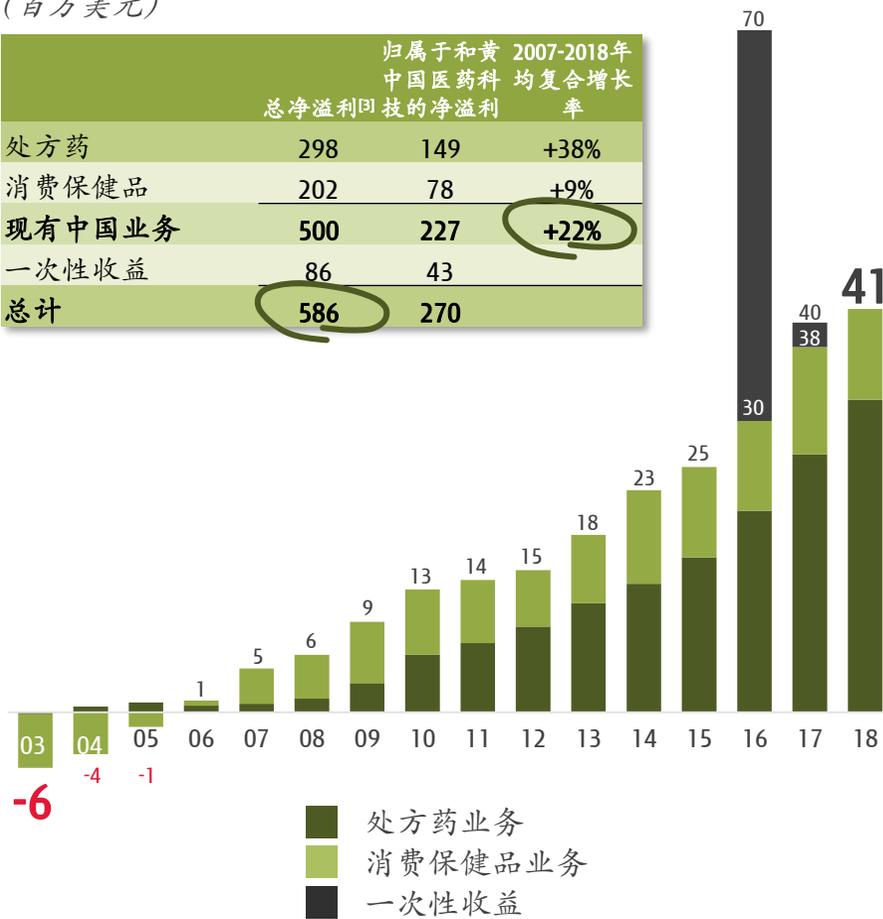
(百万美元)



归属于和黄中国医药科技的净溢利/ (亏损)

(百万美元)

| | 归属于和黄中国医药科技 2007-2018 年 均复合增长率 | | |
|--------|--------------------------------|--------|------|
| | 总净溢利 | 科技的净溢利 | |
| 处方药 | 298 | 149 | +38% |
| 消费保健品 | 202 | 78 | +9% |
| 现有中国业务 | 500 | 227 | +22% |
| 一次性收益 | 86 | 43 | |
| 总计 | 586 | 270 | |



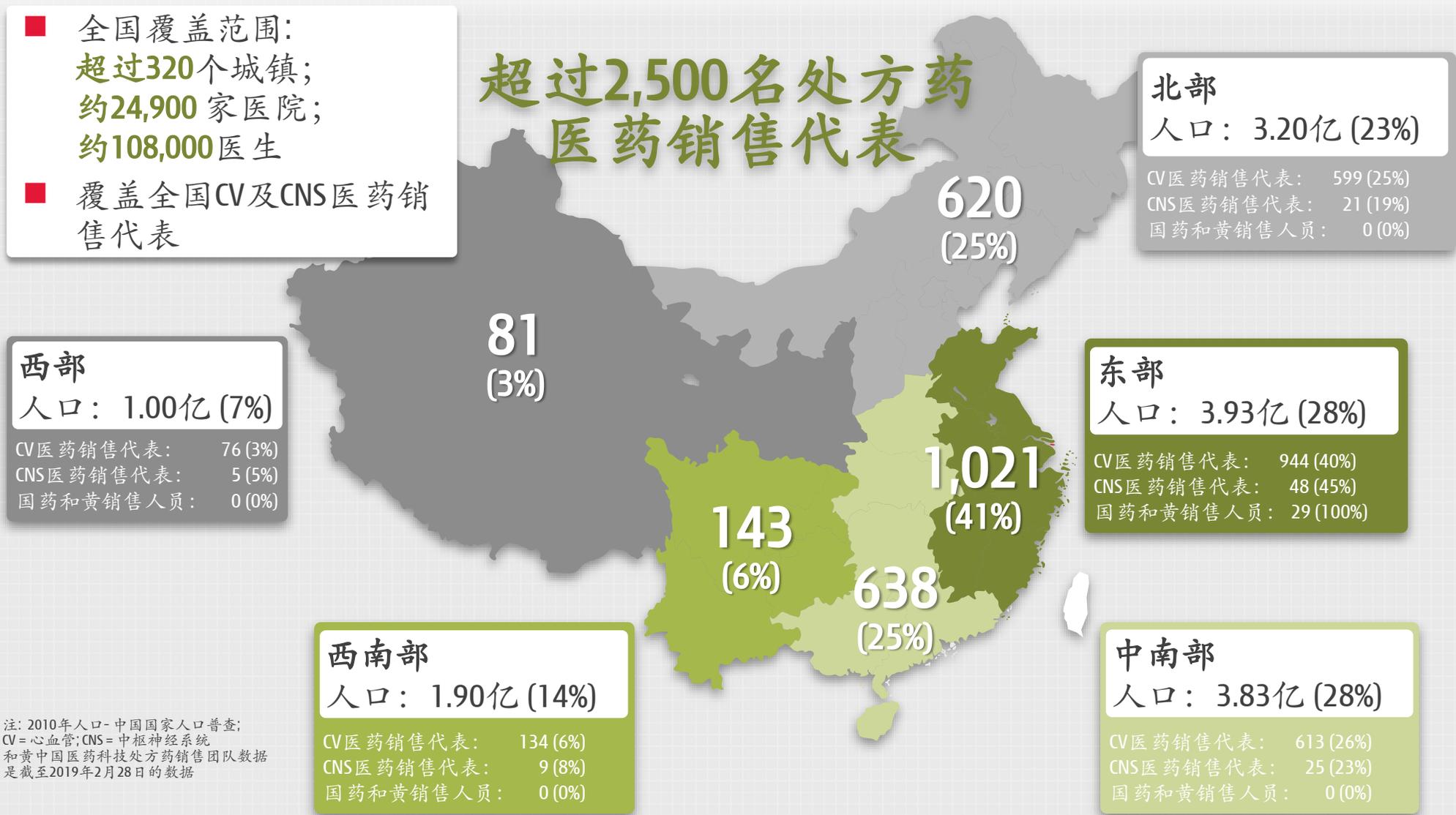
[1] 2003-2006年包括已终止业务; [2] 不包括和黄冠宝(由2011年直至2017年9月出售); [3] 根据整合附属公司和商业平台非整合合资企业的非美国公认会计原则的累计净溢利/(亏损), 请参考附录的“非美国公认会计原则的财务计量与对账”。

强大的中国大陆处方药商业平台 和黄中国医药科技管理层管理全部日常营运



超过2,500名处方药 医药销售代表

- 全国覆盖范围：
超过320个城镇；
约24,900家医院；
约108,000医生
- 覆盖全国CV及CNS医药销售代表



注: 2010年人口-中国国家人口普查;
CV=心血管; CNS=中枢神经系统
和黄中国医药科技处方药销售团队数据
是截至2019年2月28日的的数据

...高适应性的商业平台

第三方产品 - 思瑞康®和康忻®的销售大幅增长

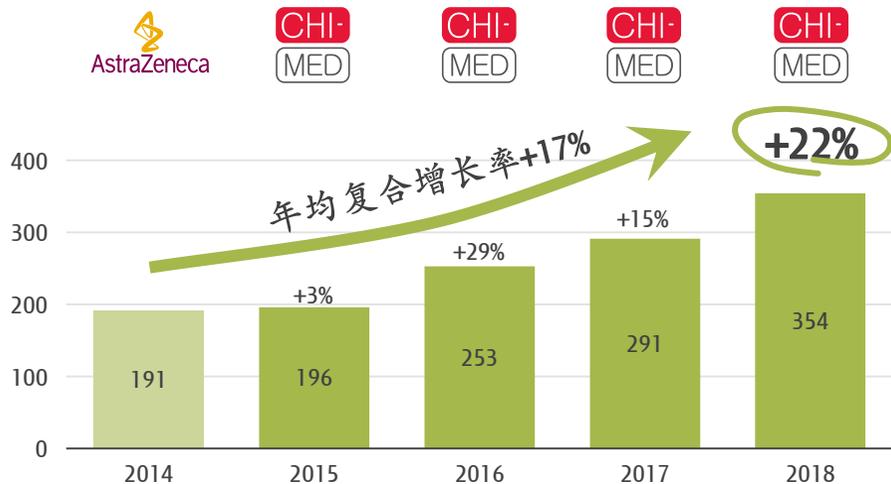


思瑞康®, 又称喹硫平, 是获批治疗精神分裂、躁郁症的第二代抗精神病药物, 也可作为主要抑郁症类型的辅助治疗

■ 和黄中国医药科技享有**独家中国商业权利**- 提供全面商业服务(服务费模式^{[1][2]})

■ 绿叶的收购影响: **如果达到销售目标, 和黄中国医药科技将保留权利至2025年**。2018年目标是3.54亿元人民币或同比增长**22%**; 之后每年增长15%

百万元人民币



服务费: 490万美元 930万美元 1,140万美元 1,720万美元
(支付给和黄中国医药科技, 非美国公认会计准则) 百万美元

[1] 2017年10月, 由于国家药品监督管理局实施新的两票制, 思瑞康®运营模式改为“服务费”模式(在原模式下, 和黄中国医药科技合并思瑞康®的产品销售额-此变化对净溢利无重大影响); [2] 2014年全年和2015年第一季度由阿斯利康管理。和黄中国医药科技于2015年4月接管思瑞康®在中国的全部商业职能。



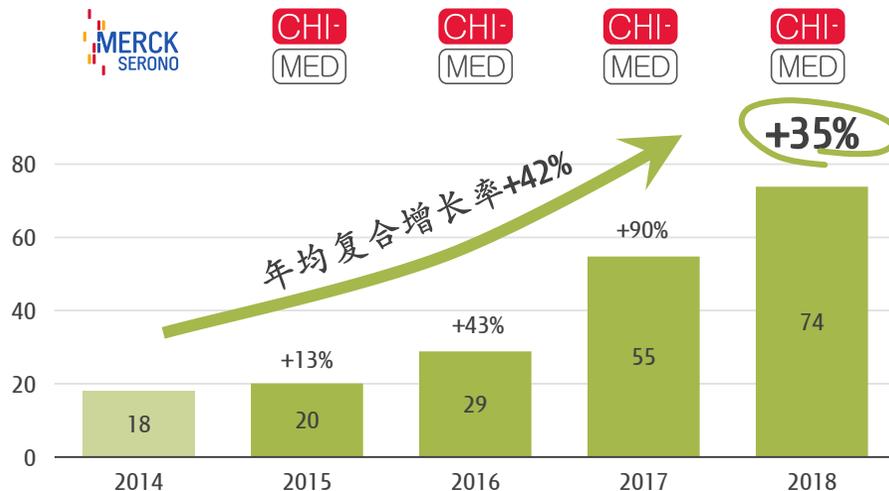
康忻®, 又称富马酸比索洛尔, 是一种Beta受体阻滞剂, 获批用于治疗高血压。

■ 和黄中国医药科技管理着**9个核心地区**, 覆盖约**6亿人**- 提供全面商业服务(服务费模式)

■ 2015年1月从默克雪兰诺手中接管^[3]

■ 利用上海和黄药业现有的**超过2,300名心血管医药销售代表**

百万元人民币



服务费: 90万美元 140万美元 180万美元 400万美元
(支付给和黄中国医药科技, 非美国公认会计准则) 百万美元

[3] 2014年全年由默克雪兰诺管理。和黄中国医药科技于2015年1月以服务费模式接管康忻®在3个原始业务地区的商业职能。

现有中国业务

2019-2021年计划



继续推动有机增长

- 聚焦专有处方药产品。中长期目标是实现较高的个位数增长率

实现与中国肿瘤业务的协同效应

战略性评估潜在的并购机会

- 扩大合资公司的范围和规模
- 继续评估出售部分非战略性资产的潜在机会

专注于现金流增长



3

历史财务表现与2019年业绩指引

2018年运营亮点

■ 呋喹替尼(爱优特®)

- 呋喹替尼通过中国的新药上市申请，并于2018年11月在结直肠癌适应症上商业化；
- 与礼来就2013年签订的专利许可及合作协议达成修定协议

■ 沃利替尼

- 启动在肺癌治疗领域有可能注册的两项研究；
- 发表以Imfinzi® / 沃利替尼联合治疗乳头状肾细胞癌的II期数据

■ 血液肿瘤

- HMPL-523 (Syk)和HMPL-689 (PI3K δ)就治疗淋巴瘤在澳大利亚和中国进行Ib期扩展；
- 通过美国新药临床试验申请(523/689)。将于2019年上半年启动美国和欧洲的临床开发

■ 免疫疗法联合治疗

- 就呋喹替尼和索凡替尼与PD-1抗体签订4份联合开发合作协议

■ 全球临床开发

- 扩大美国和欧洲的临床/注册团队及运营规模，致力于全球开发5款和黄中国医药科技的候选药物

2018年业绩



全球创新药业务



中国抗肿瘤
药业务



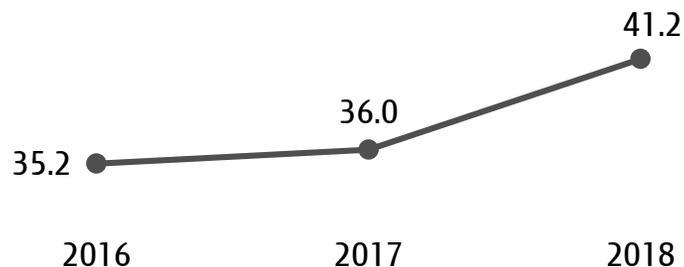
现有中国
业务

| | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------------------|---------------|---------------|----------------|
| 集团收入 | 216.1 | 241.2 | 214.1 |
| 非合并合资企业营业收入 ^[1] | 401.5 | 433.3 | 491.5 |
| 分部业务净溢利/(亏损)^[2] | | | |
| 研发创新平台 | (40.7) | (51.9) | (102.4) |
| 商业平台 | 29.9 | 37.5 | 41.4 |
| 处方药业务 | 20.7 | 26.5 | 32.1 |
| 消费保健品业务 | 9.2 | 11.0 | 9.3 |
| 集团总开支 | (17.9) | (14.8) | (13.8) |
| 土地赔偿及补助 | 40.4 | 2.5 | - |
| 集团净溢利/(亏损)^[2] | 11.7 | (26.7) | (74.8) |
| 普通股每股盈利/(亏损) (基本)(美元) | 0.20 | (0.43) | (1.13) |

[1]不包括和黄冠宝(已剥离)(非美国公认会计原则); [2]应归和黄中国医药科技的净溢利/(亏损)

2018年业绩 - 研发创新平台

收入



净亏损^[1]



■ 来自礼来的收入为2,690万美元:

- CRC^[3]获批的里程碑款项及服务费(2,330万美元);
- 2018年的最后5周-爱优特[®]生产收入及专利权使用费收入(360万美元)

■ 研发费用为1.422亿美元(非美国公认会计原则):

- 开发8款候选药物(其中美国/国际共5款);
- 在中国建立的符合药品生产质量管理规范(GMP)的小分子药物制剂工厂;
- 扩大位于纽约州新泽西的美国/国际研发业务



全球
创新药
业务

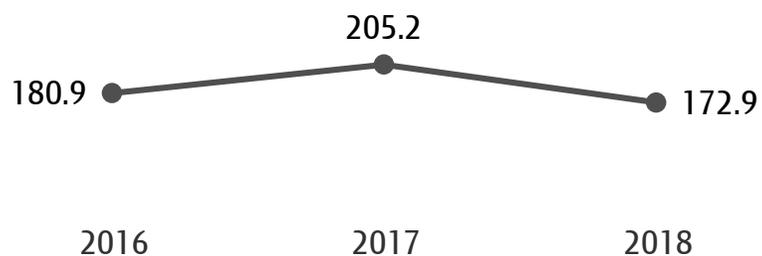


中国抗肿瘤
药业务

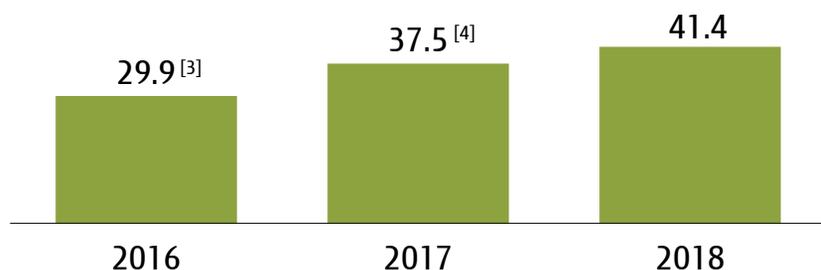
[1] 净亏损 = 应归和黄中国医药科技的净亏损; [2] 包括2,230万美元的非现金科目 (a) NSP无形资产减值拨款的份额和 (b) 与授予研发创新平台中层管理人员的认股权有关的摊销费用; [3] CRC = 结直肠癌。

2018年财务业绩 - 商业平台

收入 [1]



净溢利 [2]



■ 净溢利增长10%至4,140万美元(非美国公认会计原则):

- 麝香保心丸(心血管处方药)销售额增长11%至2.331亿美元;
- 思瑞康®和康忻®服务费增长61%至2,120万美元

■ 中国实施“两票制”:

- 国药和黄的销售下降,原因是一些第三方药物从收入合并向服务费模式转移;对净利润没有影响;
- 上海和黄药业处方药流通/物流网络的调整



现有中国业务

现金状况和2019年业绩指引

4.20亿美元的现金资源^[1]

现金状况

- **3.01亿美元现金** / 现金等价物 / 短期投资^[2]
 - **1.19亿美元** 额外未动用银行信贷额度^[3]
 - **4,200万美元** 商业合资公司的额外现金
-
- **2,700万美元** 银行贷款
✓ 平均成本 2.8%



全球创新药业务



中国抗肿瘤药业务

2019年指引

| | |
|-------------------------------------|------------------|
| 研发开支 | (1.6) - (2.0)亿美元 |
| 调整后(非美国公认会计原则)集团净现金流 ^[4] | (1.2) - (1.5)亿美元 |

■ 研发创新平台：

- 自2019年，爱优特® 未来几年收入将逐步上升；
- 研发投入及美国/欧洲业务扩张的相关费用将上升

■ 商业平台：

- 在实现中长期利好之前，中国的改革^[5]可能减缓2019年增长；
- 与2018上半年相比，人民币相对美元贬值5%

[1] 包括现金、现金等价物、短期投资及未动用银行信贷额度；[2] 短期投资：超过3个月的存款；[3] 来自丰业银行、美银美林、德意志银行、汇丰银行；[4] 调整后的(非美国公认会计原则)集团净现金流不包括融资活动；[5] “两票制”导致上海和黄药业流通/物流网络的变化，以及4+7质量一致性评价体系影响了国药和黄的一些第三方产品。

我们是一家致力于成为全球领导者的 创新生物医药公司



全球创新 药业务

- 以注册为目标的沃利替尼和泰瑞沙®联合疗法的研究正在入组
- 索凡替尼和呋喹替尼的注册性研究将于2020年启动
- 另外2款完全自有的候选药物处于早期开发阶段



中国抗肿瘤 药业务

- 爱优特®批准上市并销售
- 3款候选药物正处于以注册为目标的临床研究阶段，有望在2020年底申报
- 其他的适应症处于研究阶段，包括PD-1单抗联合疗法
- 另外2款候选药物在2020前进入注册试验阶段



现有中国 业务

- 产生现金流的中国商业平台
- 服务创新药未来商业化的平台
- 战略退出投资的机会



4

附录1

临床候选药物的深入分析



4a

沃利替尼 (AZD6094)

潜在的全球首创选择性MET酪氨酸激酶抑制剂

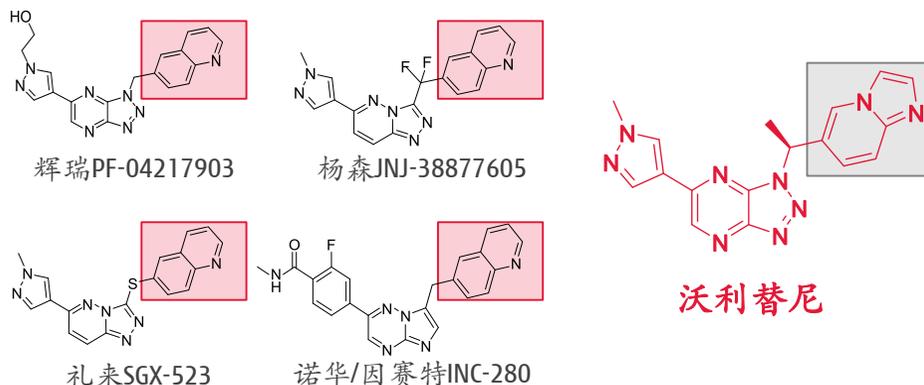
沃利替尼 (AZD6094)

潜在的全球首创选择性MET酪氨酸激酶抑制剂

1. 有望成为首个获得批准的针对某些适应症的选择性MET抑制剂。

- ✓ 临床数据表明其在**非小细胞肺癌、肾癌、胃癌和结直肠癌等瘤种**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. 沃利替尼被设计为消除第一代MET选择性抑制剂所带来的肾毒性 - 目前已有约900名患者参与其临床研究。



第一代Met化合物在人体中产生的2-噁咪铜代谢物具有显著降低的溶解度，并且似乎在肾中结晶从而导致阻塞性毒性。

2. 众多癌种中均存在MET异常表现。

| 适应症 | MET | | | 新病例 (2018年) | |
|----------|---------------------------|------------------------|-----------------------|-------------|---------|
| | 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 |
| 透明细胞肾细胞癌 | 54% | 不适用 | 35% | 281,300 | 57,500 |
| 食道癌 | 8% | 不适用 | 92% | 572,000 | 271,600 |
| 前列腺癌 | 不适用 | 不适用 | 54/83% ^[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2,000万美元的前期预付款 (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2018年12月已收到2,500万美元) ;
- 商业化里程碑付款总计数亿美元;
- 研发费用: 阿斯利康支付中国以外地区的100%研发费用 (不包括和黄中国医药科技承担的5千万美元), 以及75%的中国地区研发费用 (和黄中国医药科技承担剩余的25%);
- **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。**

[1] 非小细胞肺癌患者的MET扩增范围包括大约4%的未接受过此前系统性治疗的患者, 以及大约16%至30%的出现EGFR抑制剂获得性耐药性的患者; [2] 仅MET外显子14跳跃突变; [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] 公司基于弗若斯特沙利文数据、中国国家癌症登记处以及公开的流行病学数据的预测; [8] 特许权使用费基础费率为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; 故总计为14-18%的阶梯费率。在沃利替尼的累计总销售额达到50亿美元后, 特许权使用费将在两年内降至10.5%至14.5%的持续费率水平。

沃利替尼 在MET+ 非小细胞肺癌拥有最大的机会

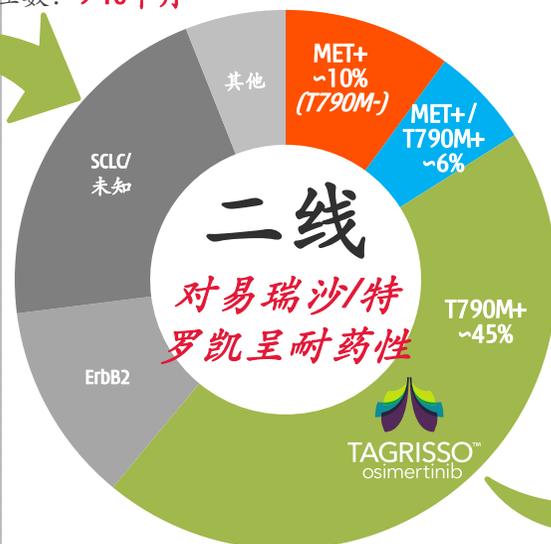
原发性非小细胞肺癌

每年有**180万**
非小细胞肺癌患者

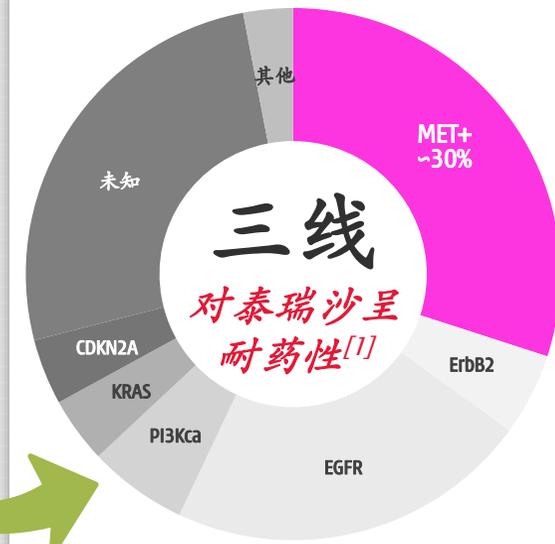


所有接受易瑞沙/特罗凯治疗的患者复发
无进展生存期中位数: **9-10个月**

耐药驱动EGFRm+ 非小细胞肺癌



所有使用泰瑞沙的患者复发
无进展存活期中位数: **9-10个月**



| | 靶点 | 上市 | 2018 (百万美元) |
|-------------|------------------|------|----------------|
| 易瑞沙 | EGFRm | 2003 | 518 |
| 特罗凯 | EGFRm | 2004 | 550 |
| 泰瑞沙 | EGFRm / T790M | 2015 | 1,860 |
| Xalkori | ALK / ROS1 / MET | 2011 | 524 |
| Zykadia | ALK | 2015 | 未披露 |
| Alecensa | ALK | 2015 | 650 |
| 总销售额 | | | >41亿 |

| | 2016 (百万美元) | 2017 (百万美元) | 2018 (百万美元) | 2019第一季度 (百万美元) |
|--------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| 上市 | | | | |
| 15年12月 | 423 | 955 | 1,860 | 630 (+86%) |

预计全球
最高销售额
~40-50亿
美元^[2]

[1] 根据ASCO於2016/2017年公佈的rociclitinib / 泰瑞沙综合数据, 为主要驱动因素; [2] 阿利斯克康 2016/17/18/19年第一季度结果和公司预估。

沃利替尼 - MET外显子14跳变非小细胞肺癌

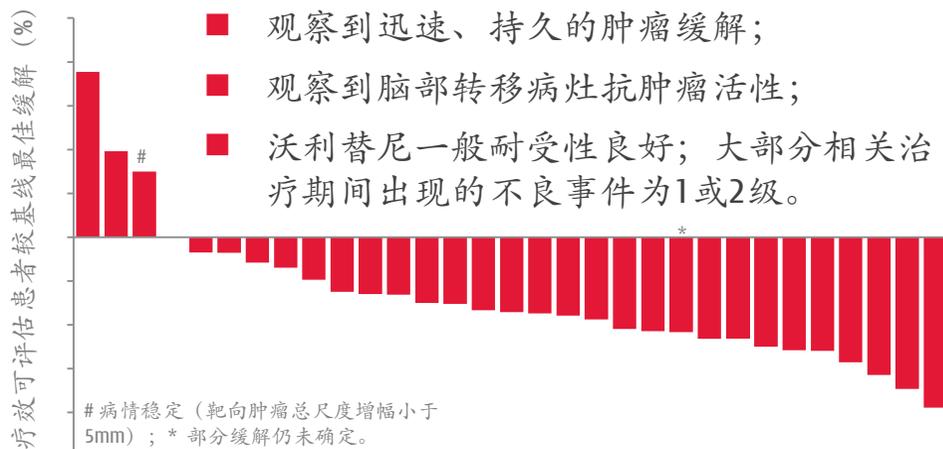
美国癌症研究协会年会上公布初步数据；2020年潜在的中国新药上市申请

1. 沃利替尼力争成为中国首款MET外显子14跳跃突变非小细胞肺癌获批药；

- 2019年美国癌症研究协会年会上公布的中国临床二期初步中期研究数据^[1]；
- 预计2020年将获得初步数据；
- 持续招募患者；
- 2-3%的非小细胞肺癌患者--中国每年约有1万名左右新患者。

初步中期数据亮眼

- 抗肿瘤活性较高；
- 观察到迅速、持久的肿瘤缓解；
- 观察到脑部转移病灶抗肿瘤活性；
- 沃利替尼一般耐受性良好；大部分相关治疗期间出现的不良事件为1或2级。



2. 赛可瑞®是一种多激酶抑制剂-可能成为中国以外地区首款针对MET外显子14跳跃突变患者的获批药

| | 沃利替尼 IC ₅₀ | 赛可瑞® IC ₅₀ | 沃利替尼vs. 赛可瑞® |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| EBC1 活性 | 2nM | 19nM | 10X |
| EBC1 pMET | 1 | 39 | 40X |
| 293T MET (野生型) | 7 | 79 | 11X |
| 293T MET (Ex14del) | 9 | 140 | 16X |

| 数据来源 | 治疗线数 | 人数 | 研究者客观缓解率 | 95%置信区间 |
|-------------------|-----------------|----|-------------|----------|
| 2018年世界肺癌大会#13453 | 38%的一线治疗 | 65 | 32% (21/65) | 21%, 45% |
| 2018年世界肺癌大会#12937 | [中位值1 (区间为0-4)] | 25 | 不适用 | 不适用 |

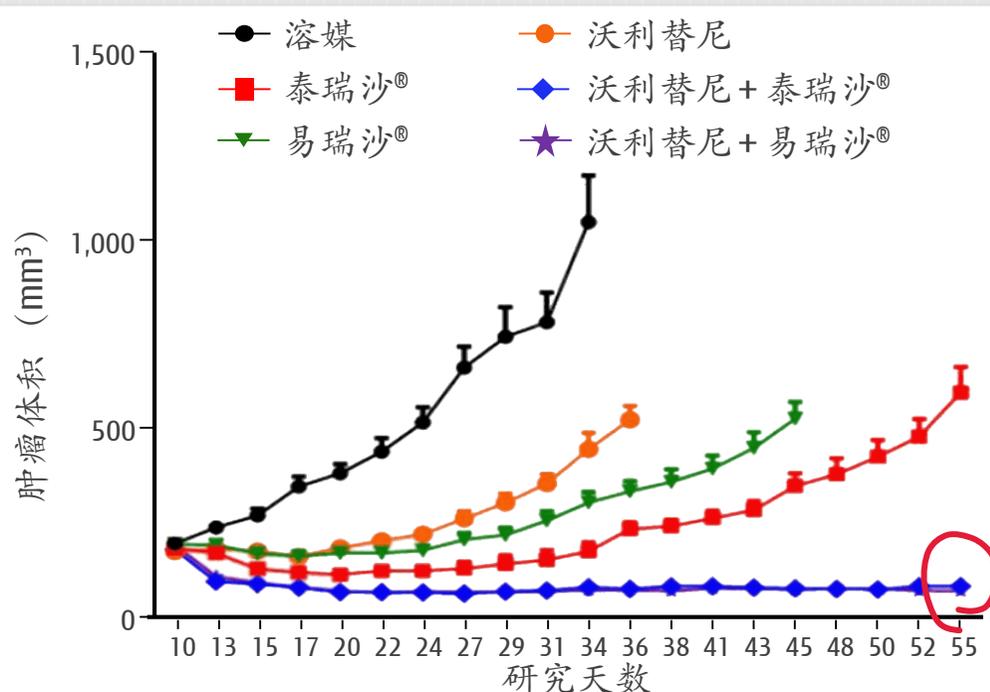
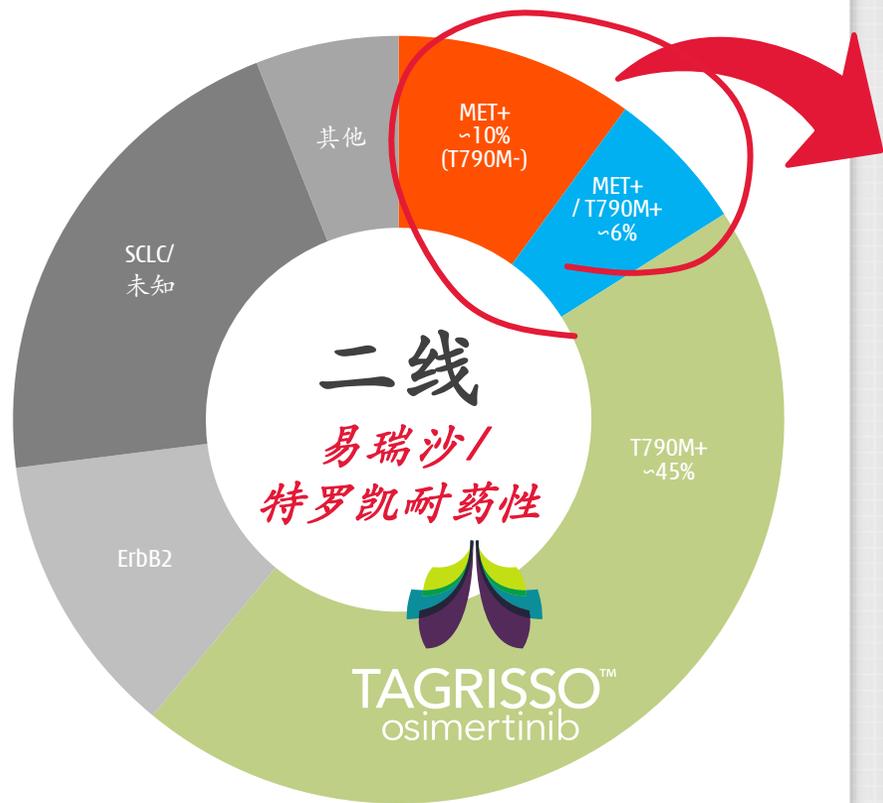
[1] 该试验主要针对之前系统治疗失败的或者不愿意或无法接受化疗的MET外显子14突变的患者，但目标患者群体是所有MET外显子14突变的患者。

沃利替尼 - 二线EGFRm非小细胞肺癌 与EGFR-TKI联合用药强有力的临床前依据

1. 二线非小细胞肺癌是沃利替尼临床研究针对的一种疾病进展迅速、有吸引力的适应症。该领域有大量医疗需求未得到满足，且有望取得疗法突破。

2. 治疗EGFR-TKI耐药的非小细胞肺癌的潜力：

- ✓ 必须同时关闭EGFRm及MET的信号通路；
- ✓ 联合使用沃利替尼和泰瑞沙®（奥希替尼 - EGFR/T790M）或易瑞沙®（吉非替尼/EGFR），延长MET+/T790M-患者的肿瘤抑制。



沃利替尼-二线非小细胞肺癌^[1]联合 针对MET+/T790M患者效果显著，正在作下一步讨论

IRESSA[®]
gefitinib



沃利替尼/易瑞沙[®]联合用于第一代EGFRm-TKI难治型患者^[2] ...在MET+/T790M-中达到显著缓解

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

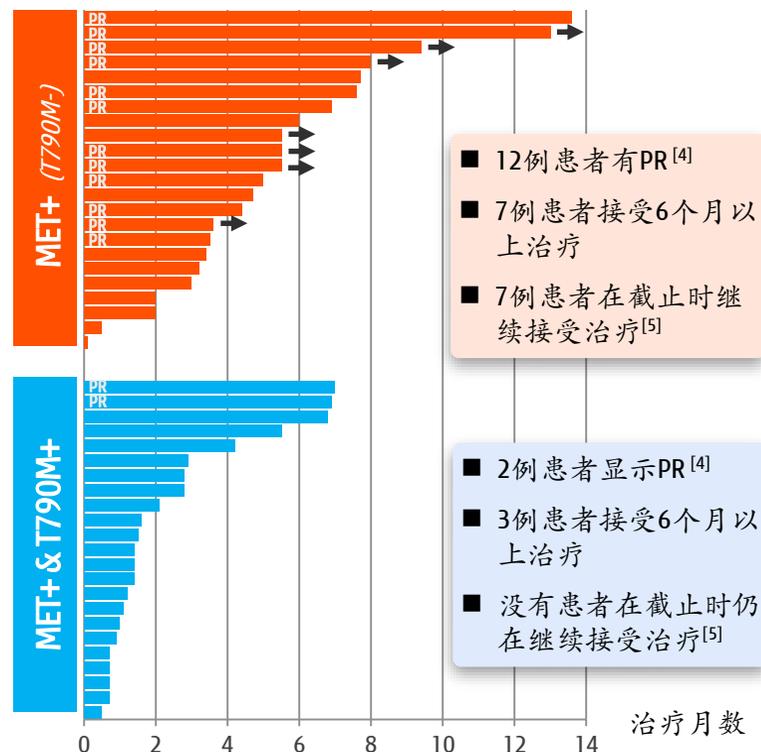
中心实验室确认MET状态。

...与TATTON B数据比较 (沃利替尼/泰瑞沙[®]联合)^[3]

| | MET+/T790M+ (n = 11) 2017年世界肺癌大会 ^[2] | MET+ (T790M-) (n = 46) 2019年美国癌症研究协会年会 ^[3] |
|---------|--|--|
| 确认缓解 | 6 (55%) | 24 (52%) |
| 疾病稳定≥6周 | 不适用 (43%中央确认) | 16 (35%) |
| 疾病进展/死亡 | 不适用 (0中央确认) | 3 (7%) |
| 不可评估 | 不适用 (0中央确认) | 3 (7%) |

对应研究中心或中心实验室确认MET状态。

...易瑞沙[®]联合用药 - ~MET+/T790M-患者(6个月)缓解持续时间



[1] EGFRm非小细胞肺癌; [2] 2017年世界肺癌大会, Yang J-J等人, A Ph.Ib Trial of savolitinib plus gefitinib for patients with EGFR-mutant MET-amplified advanced NSCLC; [3] 2019年AACR, Sequist 等人, TATTON Phase Ib expansion cohort: Osimertinib plus savolitinib for patients (pts) with EGFR-mutant, MET-amplified NSCLC after progression on prior epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI); [4] PR = 部分缓解; [5] 2017年8月21日。

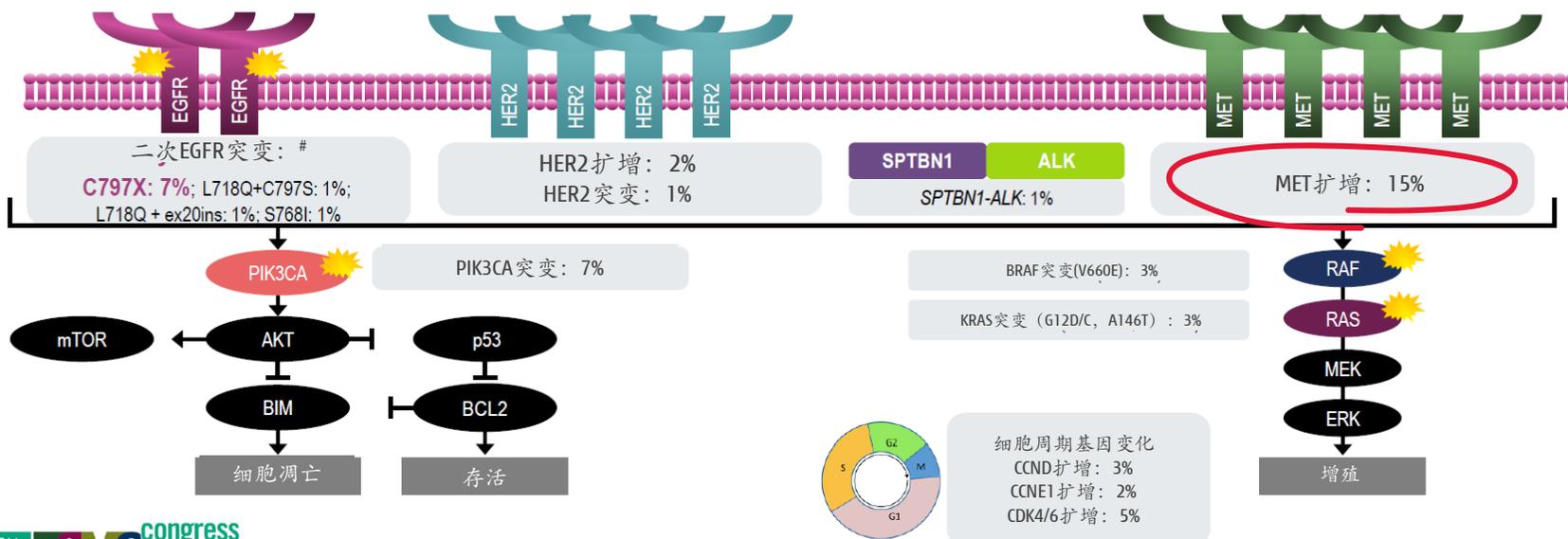
沃利替尼 - EGFR TKI难治型非小细胞肺癌

MET是泰瑞沙®一线治疗失败的主要耐药性机制

采用**FLAURA研究**中疾病进展或中断泰瑞沙®（奥希替尼）治疗的**患者血浆样本**进行分析。
在组织样本中，MET扩增的频率可能更高。

结果：奥希替尼的获得性耐药性机制 (n=91)*

- 无证据显示获得性EGFR T790M
- 最常见的耐药性机制是MET扩增和EGFR C797S突变
 - 其它机制包括HER2扩增、PIK3CA和RAS突变



*报告中的耐药性机制可能会与其他数据相重叠: #两名患者在基线研究中出现T790M新生突变, 其中一名患者在肿瘤进展过程中出现C797S

沃利替尼 - EGFR TKI难治型非小细胞肺癌

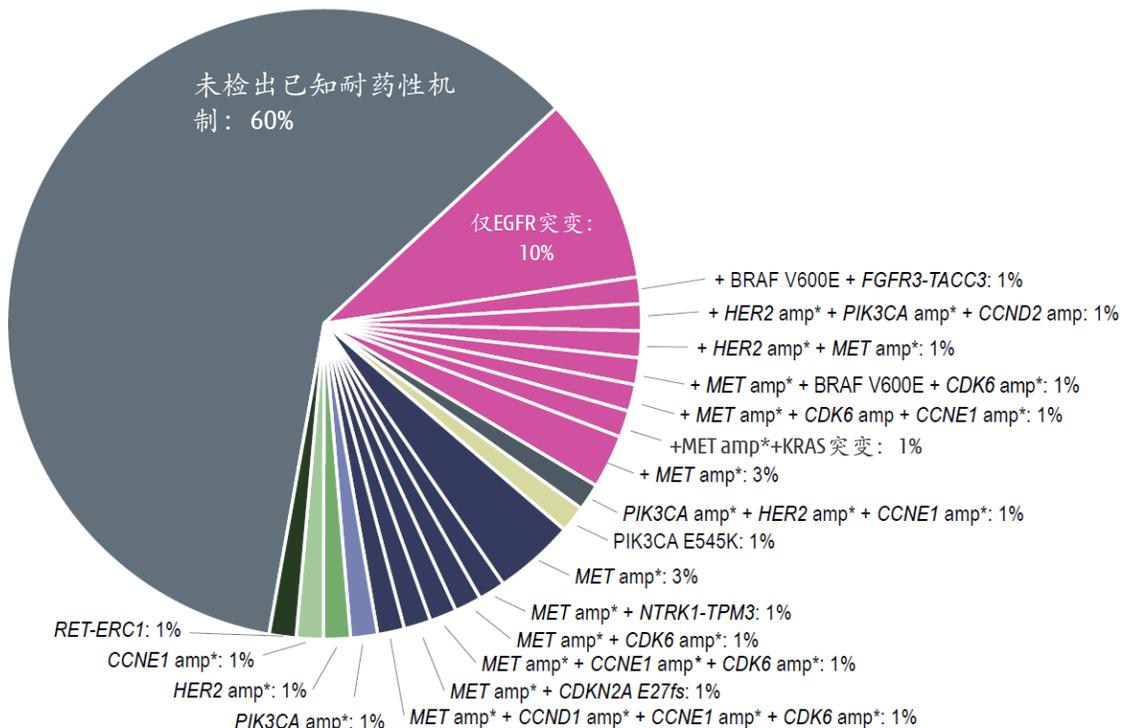
MET也是泰瑞沙®二线及以上治疗失败的主要耐药性机制

采用**AURA3研究**中疾病进展或中断泰瑞沙®（奥希替尼）治疗的**患者血浆样本**进行分析。
在组织样本中，MET扩增的频率可能更高。

奥希替尼用药后的获得性耐药性机制 (n=73)

概要

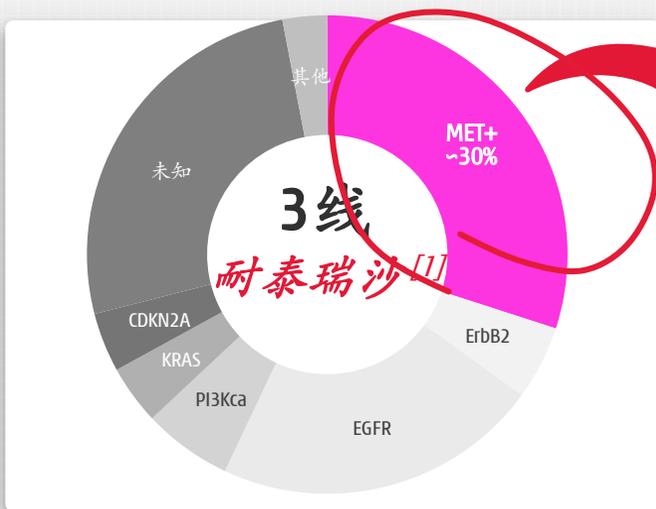
- ◆ 获得性EGFR突变: 21%
- ◆ **MET扩增*: 19%**
- ◆ 细胞周期基因变化: 12%
- ◆ HER2扩增*: 5%
- ◆ PIK3CA扩增*/突变: 5%
- ◆ 致癌融合: 4%
- ◆ BRAF V600E: 3%



*血浆分析中的扩增事件可能偏低, amp=扩增

沃利替尼-二线/三线非小细胞肺癌^[1] - ~30%的患者中出现MET+驱动的耐药性

TAGRISO[™] 耐药
osimertinib



耐泰瑞沙[®]组织和ctDNA分析^[2]

MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL
CANCER CENTER

HARVARD MEDICAL SCHOOL

| 患者 | EGFR 突变 | 既往疗法数 | 既往第3代TKI | 组织 (NGS, FISH) | 血浆ctDNA (NGS) |
|-----|-------------------|-------|----------|----------------------------|------------------------------------|
| 1 | L858R | 1 | | METamp, T790 WT | METamp, T790M ND |
| 2 | Del19 | 1 | | - | T790M ND |
| 3 | Del19 | 2 | Y | - | T790M ND |
| 4 | L858R (T790M新生突变) | 2 | Y | METamp, EGFRamp T790M (种系) | - |
| 5 | L858R | 3 | Y | T790wt, EGFRamp | T790M ND |
| 6 | L858R | 4 | Y | T790 WT | T790M ND |
| 7 | Del19 | 3 | Y | - | T790M ND |
| 8* | Del19 | 3 | | T790M/C797S | T790M/C797S |
| 9 | L858R | 4 | Y | T790 WT | - |
| 10 | Del19 | 3 | Y | - | PIK3CA E545K, PIK3CA amp, T790M ND |
| 11 | Del19 | 2 | Y | METamp, EGFRamp, T790 WT | T790M ND |
| 12 | Del19 | 2 | Y | - | T790M/C797S |
| 13 | Del19 | 9 | | T790 WT | - |
| 14 | Del19 | 2 | Y | T790 WT | T790M ND |
| 15 | Del19 | 1 | | T790 WT | FGFR1 D60N, FGFR1 amp, T790M ND |
| 16 | L858R | 2 | | METamp, T790 WT | MET, EGFRamp, T790M ND |
| 17 | L858R | 3 | Y | T790 WT | T790M ND |
| 18 | Del19 (T790M新生突变) | 3 | | SCLC, T790 WT | T790M ND, EGFRamp |
| 19 | Del19 | 3 | Y | T790 WT | T790M/C797S, METamp, EGFRamp |
| 20 | L858R | 2 | | METamp, EGFRamp, T790 WT | - |
| 21 | L858R | 3 | | - | T790M/C797S, EGFRamp |
| 22* | L858R | 1 | | METamp, T790 WT | - |
| 23 | Del19 | 4 | Y | - | T790M/C797S |

3例MET+患者全部对沃利替尼/泰瑞沙[®]联合用药产生响应。



治疗前

联合用药6周后

(-) 未进行检测; EGFR - 表皮生长因子受体; TKI - 酪氨酸激酶抑制剂; amp - 扩增; WT - 野生型; ND - 未检出

[1] 基于2016/2017ASCO发表的rociclinib/泰瑞沙数据; [2] 在异种移植模型H820中, 含EGFRm、T790M+及MET CN获益。D'Cruz CM等人#761 Preclinical data for changing the paradigm of treating drug resistance in NSCLC: Novel combinations of AZD6094, a selective MET inhibitor, and AZD9291 an irreversible, selective (EGFRm and T790M) EGFR TKI; AACR; 2015年4月19日。

安全性与耐受性

泰瑞沙®与沃利替尼均为高选择性/可耐受性单药疗法



| 美国食品药品监督管理局批准日期 | 治疗 | 疾病背景 | n | 疗效 | | 招募受试者停药比例 | | |
|-------------------------|------------------------------|--|--------|-------|-----------|--------------|-------|--------|
| | | | | 客观缓解率 | 中位PFS (月) | 不良事件 (AE) 所致 | 退出/其他 | 总计 [5] |
| 单药疗法- 泰瑞沙®/ 沃利替尼 | | | | | | | | |
| 17年3月30日 | 泰瑞沙® (奥希替尼) | 二线 EGFRi-难治型T790M+ 非小细胞肺癌 (AURA3研究) | 279 | 71% | 10.1 | 6% | 6% | 13% |
| | 沃利替尼600mg QD 单药疗法 [3] | 所有线乳头状肾细胞癌 - 不是非小细胞肺癌, 仅作参考 | 109[1] | 18% | 6.2 | 9% | 5% | 14% |
| 联合用药- 泰瑞沙®+ 沃利替尼 | | | | | | | | |
| | 沃利替尼600mg QD+易瑞沙® (吉非替尼) [2] | ≥二线 EGFRm+ MET+ T790M- 非小细胞肺癌, 一代EGFR TKI (扩展) 后 | 51 | 52% | ND | 20% | 14% | 33% |
| | 沃利替尼600mg QD+泰瑞沙® [3] | ≥二线EGFRm+ MET+ T790M-/+非小细胞肺癌, 一代EGFR TKI (TATTON B) 后 | 46 | 56% | ND | 37% | 9% | 46% |
| | 沃利替尼600mg QD+泰瑞沙® [4] | ≥三线EGFRm+ MET+ 非小细胞肺癌, 三代EGFR TKI (TATTON B) 后 | 48 | 31% | ND | 21% | 4% | 25% |
| 获批的非小细胞肺癌疗法 | | | | | | | | |
| 14年4月29日 | Zykadia® (色瑞替尼) | 二线 ALK+ 非小细胞肺癌, Xalkori治疗后 (单臂) | 163 | 56% | 6.9 | 10% | 10% | 20% |
| 14年12月12日 | Cyramza® (雷莫芦单抗)+泰素帝® | 二线非小细胞肺癌, 铂化疗后 | 624 | 23% | 4.5 | 15% | 21% | 37% |
| 16年10月24日 | Keytruda® (帕博利珠单抗) 2mg/kg | 二线PD-L1+ (TPS≥1%) 非小细胞肺癌, 铂化疗后 (KEYNOTE-010) | 345 | 18% | 3.9 | 10% | 26% | 37% |
| 15年10月2日 | Keytruda® (帕博利珠单抗) 10mg/kg | 二线 PD-L1+ (TPS≥1%) 非小细胞肺癌, 铂化疗后 (KEYNOTE-010) | 346 | 18% | 4.0 | 9% | 27% | 36% |
| 15年10月9日 | Opdivo® (纳武单抗) | 二线非小细胞肺癌, 铂化疗后 | 292 | 19% | 2.3 | 15% | 4% | 20% |
| 15年3月4日 | Opdivo® (纳武单抗) | 二线鳞状非小细胞肺癌, 铂化疗后 | 135 | 20% | 3.5 | 12% | 8% | 20% |
| 2008年 | 双联化疗 (铂化疗+培美曲塞) | 二线非小细胞肺癌 (AURA3研究) | 136 | 31% | 4.4 | 11% | 17% | 27% |
| 1999年 | 泰素帝® (多西他赛) | 二线非小细胞肺癌 (REVEL; KEYNOTE-010; Opdivo X2整体总计) | 1,391 | 12% | 3.5 | 13% | 22% | 36% |

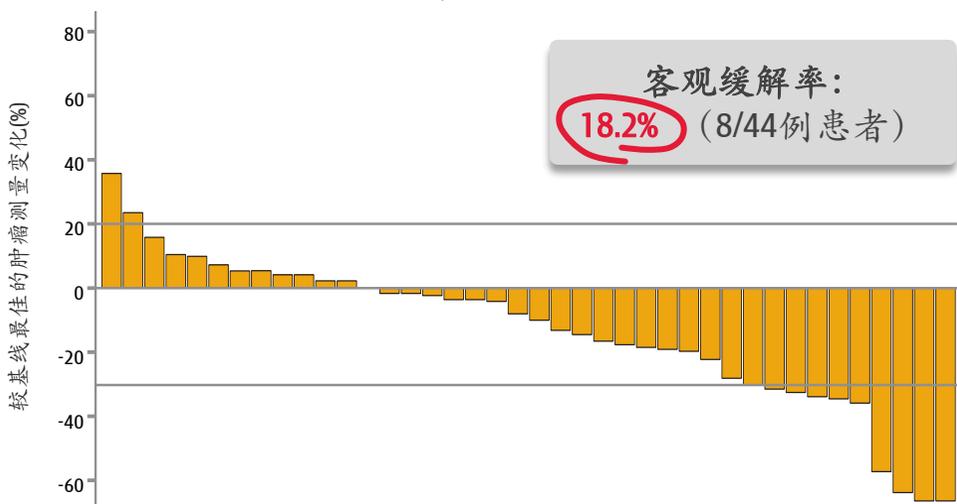
泰瑞沙®+ 沃利替尼联合用药对于即使处于患病晚期≥三线的患者也均耐受

[1] 二期乳头状肾细胞癌 - 疗效数据基于44名MET+患者, 非连续性数据截止于2017年底, 耐受性数据来源于全部109名患者; [2] 2017年世界肺癌大会#8995; [3] 2019年美国癌症研究协会年会CT032; 43位疗效可评估患者, 46位安全性可评估患者; [4] AACR CT033; 39位疗效可评估患者, 48位安全性可评估患者, 50%的患者ECOG为0; [5] 总停药人数 = 非疾病进展或死亡原因停药的人数; ND = 未披露。

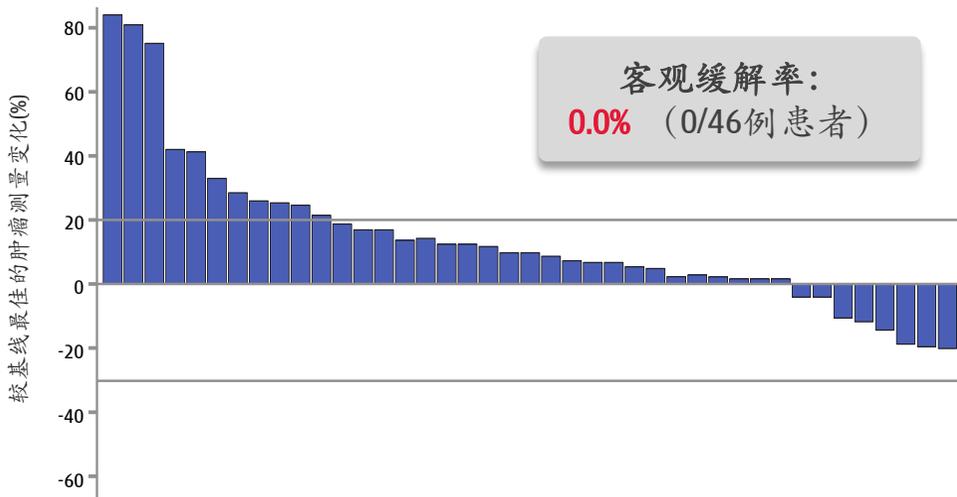
沃利替尼 - 乳头状肾细胞癌II期

MET+乳头状肾细胞癌患者的明确疗效和持续缓解

1. 沃利替尼在MET+患者中明确的客观缓解率。



2. MET-患者 - 对沃利替尼无响应。



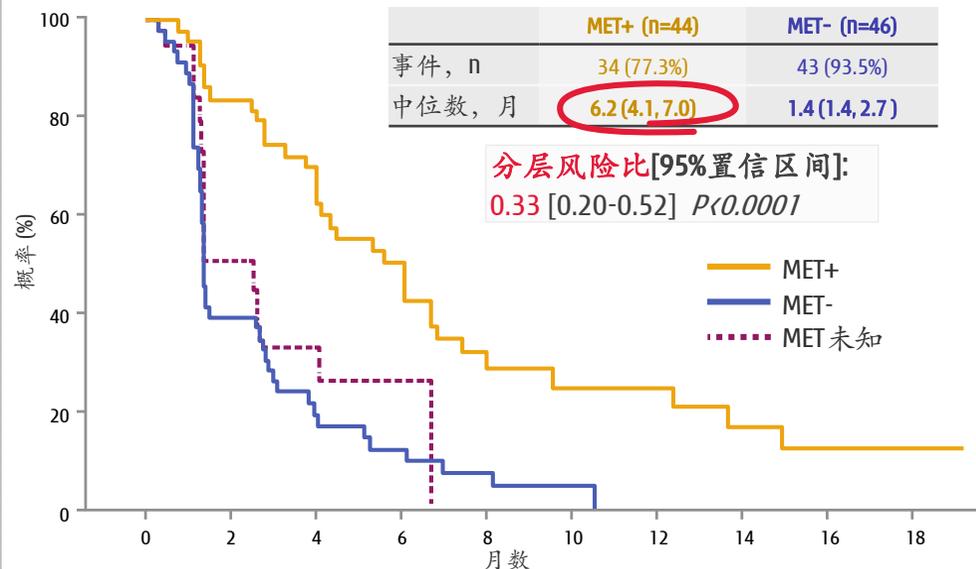
3. 疾病控制率(“DCR”) - 巨大优势: MET+ 73.2% vs. MET- 28.2%

治疗总人群的肿瘤响应和按MET状态的分布

| RECIST 缓解, n (%) | MET+ (n=44) | MET- (n=46) | MET未知 (n=19) | 总体 (n=109) |
|-------------------|-------------|-------------|--------------|------------|
| 部分缓解 [†] | 8 (18.2%)* | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 8 (7.3%) |
| 疾病稳定 | 22 (50.0%) | 11 (23.9%) | 5 (26.3%) | 38 (34.9%) |
| 疾病进展 | 11 (25.0%) | 28 (60.9%) | 9 (47.3%) | 48 (44.0%) |
| 不可评估 | 3 (6.8%) | 7 (15.2%) | 5 (26.3%) | 15 (13.8%) |

* P=0.002 对MET-独立亚组(Fisher精确检验)。根据RECIST版本1.1评价缓解情况。[†]排除未确认缓解情况。 ^ 可评估患者。

4. 中位无进展生存期 - MET+患者中的显著优势。



最高的选择性转化为临床上最佳的耐受性

| | | 乳头状肾细胞癌II期 | COMPARZ III期 ^[1] | | METEOR III期 ^[2] | | 单药组 III期 ^[3] |
|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------|-------------------------|
| | | 沃利替尼 1L/2L(n=109) | 舒尼替尼 1L(n=548) | 帕唑帕尼 1L(n=554) | 卡博替尼 2L(n=331) | 依维莫司 2L(n=322) | 舒尼替尼 2L(n=106) |
| MSKCC风险分级 | 低危组 | 14% | 27% | 27% | 45% | 46% | 58% |
| | 中危组 | 45% | 59% | 58% | 42% | 41% | 42% ^[6] |
| | 高危组 | 9% | 9% | 12% | 12% | 13% | |
| | 缺失 | 32% | 4% | 3% | 0% | 0% | 0% |
| 此前系统性治疗的数量 | 0 | 55% | 100% | 100% | 0% | 0% | 0% |
| | 1 | 23% | 0% | 0% | 71% | 70% | 100% |
| | ≥2 | 22% | 0% | 0% | 29% | 30% | 0% |
| ≥3级不良事件: | 任何不良事件 | 47% | | | 68% | 58% | |
| | 任何治疗相关的不良事件 ^[4] | 19% | 77% ^[5] | 76% ^[5] | | | |
| | TRAES | | TRAES | TRAES | 所有不良事件 | 所有不良事件 | |
| 所有≥3级不良事件, 发生率≥5% (且选择沃利替尼的不良事件作为对比) | 高血压 | 0% | 15% | 15% | 15% | 3% | 6% |
| | 疲劳 | 2% | 17% | 11% | 9% | 7% | 11% |
| | 手足综合征 | 0% | 12% | 6% | 8% | <1% | 7% |
| | 腹泻 | 0% | 8% | 9% | 11% | 2% | |
| 血液学异常≥3级不良事件, 发生率≥5%: | 中性粒细胞计数降低 | 0% | 20% | 5% | 0% | 0% | 16% |
| | 血小板计数降低 | 0% | 24% | 4% | 0% | 0% | 6% |
| | 淋巴细胞计数降低 | 0% | 14% | 5% | 0% | 0% | |
| | 白细胞计数降低 | 0% | 6% | 1% | 0% | 0% | |
| | 贫血 | <1% | 7% | 2% | 5% | 16% | 6% |
| 实验室检查异常≥3级不良事件, 发生率≥5%: | ALT增高 | 5% | 4% | 17% | 2% | <1% | |
| | AST增高 | 3% | 3% | 12% | 2% | <1% | |
| | 低磷血症 | 0% | 9% | 4% | 4% | 2% | |
| | 低钠血症 | 3% | 7% | 7% | 0% | 0% | |
| | 低钾血症 | 0% | 1% | 3% | 5% | 2% | |
| | 高血糖症 | 0% | 4% | 5% | <1% | 5% | |
| 耐受性 | 不良事件导致治疗中止 ^[7] : | 8% | 20% | 24% | 12% | 11% | 11% |
| | 不良事件导致剂量降低: | 13% | 51% | 44% | 62% | 25% | |

尽管较高风险患者人数更多, 但安全性数据更好:

✓ 仅14% “低危” 对比27-58%。

相比其他TKI抑制剂, 安全性更佳 - 多数≥3个3级不良事件 ≈ 0-2%:

✓ 高血压: 0% 对比6~17%。

✓ 疲劳: 2% 对比6~12%。

✓ 腹泻: 0% 对比~10%。

✓ 贫血: <1% 对比7~16%。

≈ ALT/AST 升高: 3-5% 对比0~17%。

✓ 其他实验室检查异常: 0% 对比 ≤9%。

高度耐受 vs. 其他TKI抑制剂:

✓ 治疗中止: 8% 对比10~24%。

✓ 剂量降低: 13% 对比44-62%。

[1] RJ Motzer 等人, Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma, Engl J Med 369:8, 2013年8月22日; [2] TK Choueiri 等人, Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR), Lancet Oncol, 17:7, 2016年6月5日; [3] RJ Motzer 等人, Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma, JAMA 295:21, 2006年6月7日; [4] 据研究者评估; [5] 包含5级不良事件; [6] 包含中等和较差。TRAES = 治疗相关不良事件; [7] 2017年初美国临床肿瘤学学会泌尿生殖癌研讨会截至日期。

沃利替尼 - 胃癌

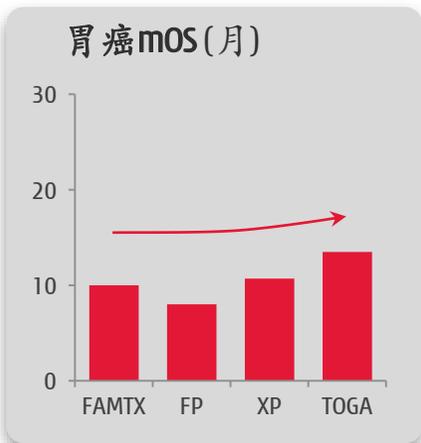
东亚地区面临的重大疾病负担 - 日本、韩国和中国

1. 胃癌是全球第5大常见癌症 - 782,700例死亡/年

| | 新病例 (千) | 死亡 (千) | 5年患病率 (千) |
|-------|---------|--------|-----------|
| 全球 | 1034 | 783 | 1,590 |
| 韩国 | 38 | 8 | 104 |
| 日本 | 116 | 49 | 298 |
| 中国 | 442 | 318 | 604 |
| 欧盟28国 | 133 | 56 | 195 |
| 美国 | 26 | 11 | 41 |

世界癌症研究基金会, 世界卫生组织, 美国癌症学会, 全国肿瘤登记中心, 柳叶刀, Frost&Sullivan分析。

2. 在一线姑息治疗中, 胃癌^[2]的总生存期 (“OS”) 改善收效甚微。



Jeeyun Lee, 2016年 美国癌症研究协会年会; Mayer RJ, J. 《临床肿瘤学杂志》, 2015年。

3. VIKTORY - 胃癌伞式临床研究 (韩国)。

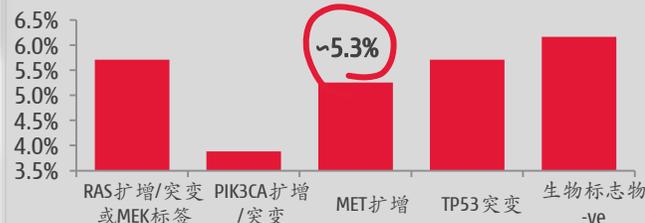
共计438例患者经筛选接受基因组分析^[1]



102 (23.3%)例患者入组

Jeeyun Lee, 美国临床肿瘤医学会, 2017年

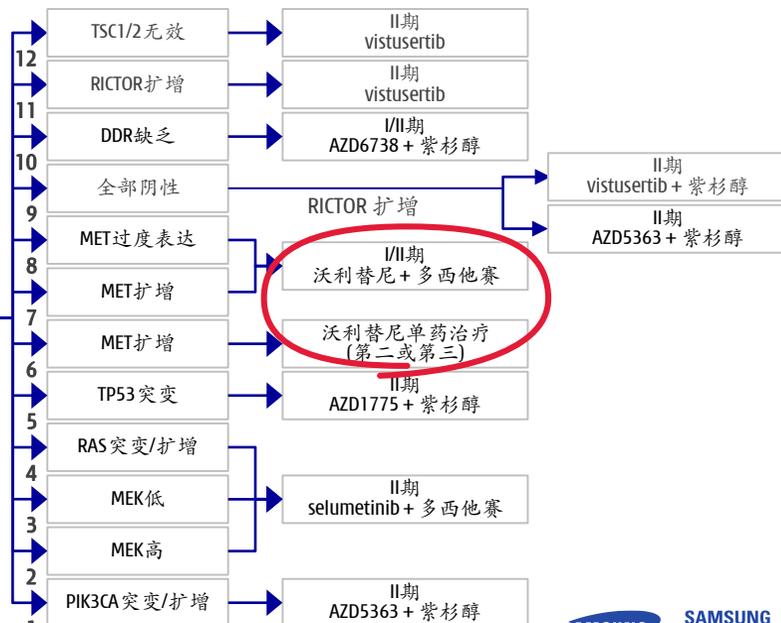
分子筛选 - 生物标志物状态(%)



SMC基因组筛选项目

一线细胞毒性方案失败的MGC

通过 NanoString的 ICH套组进行靶向测序MEK特征

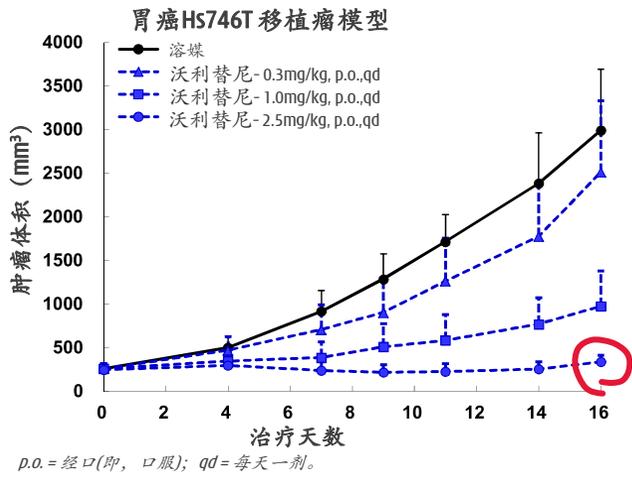


Jeeyun Lee, 美国临床肿瘤医学会, 2017年

[1] 2014年6月开始; [2] FAMTX = 5-FU + 多柔比星 + 甲氨蝶呤; FP = 顺铂 + 5-FU; XP = 卡培他滨 + 顺铂; TOGA = 曲妥珠单抗 + 化疗; LV/5-FU = 亚叶酸 + 5-FU; IFL = 伊立替康 + 5-FU + 亚叶酸。

沃利替尼的潜力不仅限于非小细胞肺癌... 对于MET+ 胃癌（以及肾癌）也极具前景

显著临床前疗效

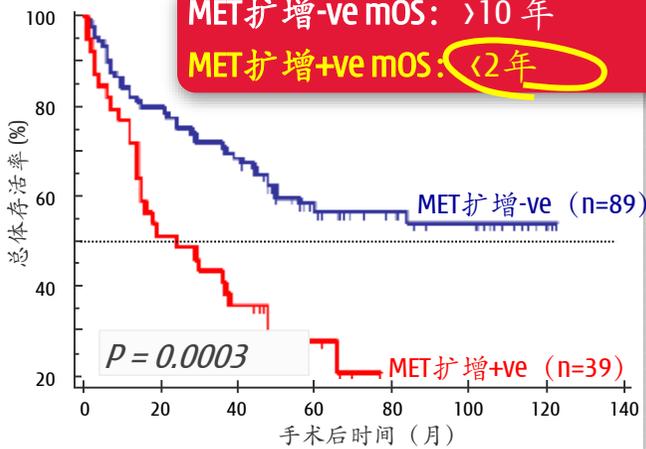


3. VIKTORY 试验 - 34岁男性; 无手术指征; 4周期XELOX失败



MET+ 胃癌 - 极低存活率^[1]

MET扩增-ve mOS: >10年
MET扩增+ve mOS: <2年



[1] mOS = 手术后总体存活期的中位数。



4b

爱优特[®] (呋喹替尼胶囊)

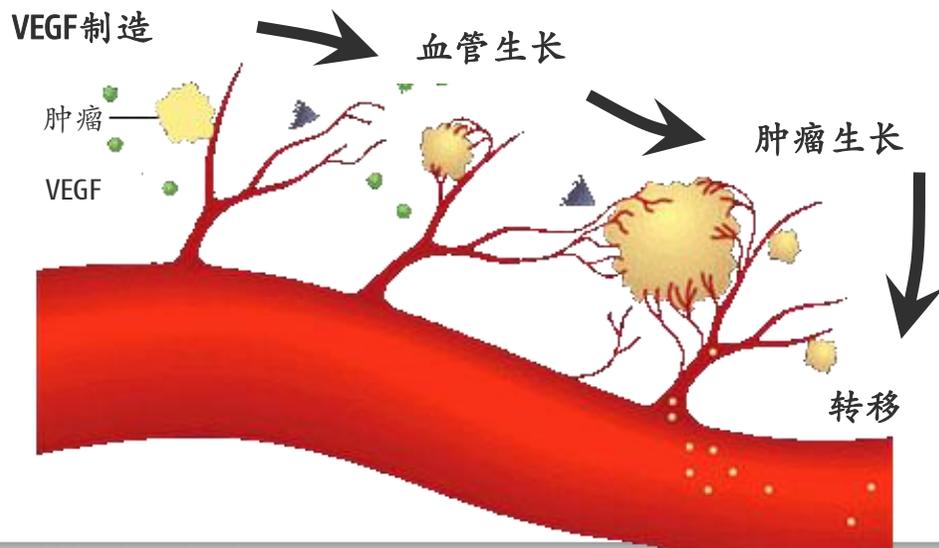
高选择性抗血管生成抑制剂

呋喹替尼是最佳的VEGFR TKI

切断肿瘤血供，覆盖约30种肿瘤，160多亿美元市场规模

| 公司 | 药物 (国际非专利 药品名称) | FDA批准的适应症 | | 2018年 销售额 |
|-----------|-----------------------------------|------------------------|------|-------------------------|
| | | 适应症 | 年份 | |
| 罗氏 | 安维汀® (贝伐珠单抗) | 二线贝伐珠单抗经治转移性结直肠癌 | 2013 | 68.9亿美元 |
| | | 一线/二线转移性结直肠癌 | 2004 | |
| | | 一线非鳞状非小细胞肺癌 | 2006 | |
| | | 二线胶质母细胞瘤 | 2009 | |
| | | 一线透明细胞肾细胞癌 | 2009 | |
| | | 一线宫颈癌 | 2014 | |
| | | 一线卵巢癌 | 2018 | |
| | | 一/二线铂类敏感型卵巢癌 | 2016 | |
| | | 二/三线铂类耐药型卵巢癌 | 2014 | |
| 辉瑞 | 索坦® (舒尼替尼) | 二线胃肠道基质瘤 | 2006 | 10.49亿美元 |
| | | 一线及以上胰腺神经内分泌肿瘤 | 2011 | |
| | | 肾细胞癌佐剂 | 2017 | |
| | | 一线肾细胞癌 | 2007 | |
| | | 二线及以上细胞因子难治型透明细胞肾细胞癌 | 2006 | |
| 勃林格殷格翰 | 维加特® Ofev® (尼达尼布) | 二线腺状非小细胞肺癌 (欧洲药品管理局批准) | 2014 | 10.76亿美元 ^[1] |
| 拜耳 | 多吉美® (索拉非尼) | 一线及以上肾细胞癌 | 2005 | 7.88亿美元 |
| | | 一线原发性肝癌 | 2007 | |
| | | 碘难治型分化型甲状腺癌 | 2013 | |
| 诺华 | 维全特® (帕唑帕尼) | 一/二线肾细胞癌 | 2009 | 8.28亿美元 |
| | | 二线软组织肉瘤 | 2012 | |
| 礼来 | Cyramza® (雷莫芦单抗) | 二线膀胱癌 | 2014 | 8.21亿美元 |
| | | 二线非小细胞肺癌 | 2014 | |
| | | 二线转移性结直肠癌 | 2015 | |
| 伊克力西斯/益普生 | Cometriq® Cabometyx® (卡博替尼) | 一线及以上转移性肝癌 | 2012 | 7.83亿美元 |
| | | 一线透明细胞肾细胞癌 | 2017 | |
| 拜耳 | 拜万戈® (瑞戈非尼) | 二线及以上透明细胞肾细胞癌 | 2016 | 3.48亿美元 |
| | | 三线转移性结直肠癌 | 2012 | |
| | | 二线胃肠道基质瘤 | 2013 | |
| 辉瑞 | 英立达® (阿西替尼) | 二线原发性肝癌 | 2017 | 2.98亿美元 |
| | | 二线透明细胞肾细胞癌 | 2012 | |

| 公司 | 药物 (国际非专利药品名称) | FDA批准的适应症 | | 2018年 销售额 |
|--------|-----------------------|--------------------------|------|--------------|
| | | 适应症 | 年份 | |
| 默克/卫材 | 乐卫玛® (乐伐替尼) | 碘难治型分化型甲状腺癌 | 2015 | 5.75亿美元 |
| | | 二线透明细胞肾细胞癌 | 2016 | |
| | | 一线原发性肝癌 | 2018 | |
| 恒瑞医药 | 艾坦® (阿帕替尼) | 三线膀胱癌 (中国食药监局批准) | 2015 | 2.55亿美元 |
| 赛诺菲 | Zaltrap® (谢夫-阿帕西普) | 二线转移性结直肠癌 | 2012 | 1.01亿美元 |
| 先声药业 | 恩度® (重组人血管内皮抑素) | 一线及以上非小细胞肺癌 (中国食药监局批准) | 2005 | 不详 |
| 赛诺菲 | Caprelsa® (凡德他尼) | 一线及以上转移性肝癌 | 2011 | 不详 |
| Aveo | Fotivda® (替沃扎尼) | 一/二线透明细胞肾细胞癌 (欧洲药品管理局批准) | 2017 | 不详 |
| 中国生物制药 | 福可维® (安罗替尼) | 三线非小细胞肺癌 (中国食药监局批准) | 2018 | 不详 |



注：*截至2018年7月3日美国现有批准的适应症。有些被批准为一线治疗使用。资料来源：FDA批准标签；Medtrack；公司年报；D. Ribatti, Oncotarget 2017 8(24) 38080-1, “抗新生血管生成药物销售额”。
[1] 2017年销售额，包括用于特发性肺纤维化的销售额。

呋喹替尼 - 24小时持续高效靶点覆盖

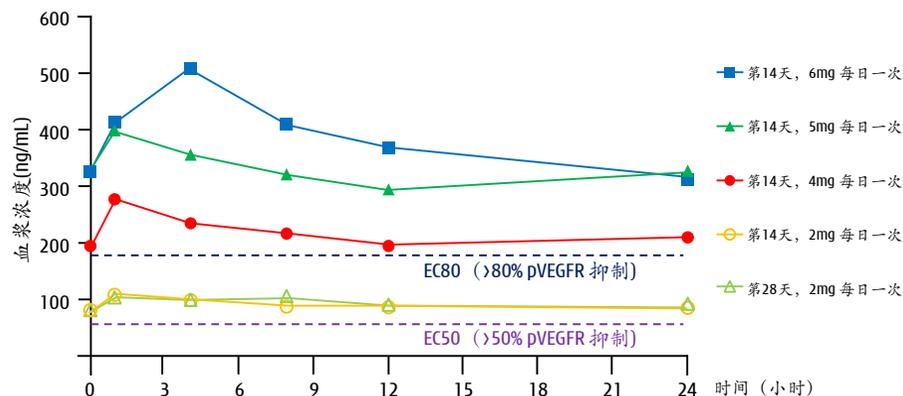
全球临床试验中最具选择性的VEGFR抑制剂^[1]



1. 呋喹替尼2018年9月获得国家药监局批准

- ✓ 高选择性抑制剂抑制VEGFR1、2、3，以促进全靶点覆盖和联合用药 - 是对我们研发策略的有力验证
- ✓ 获得批准并上市用于三线及以上结直肠癌治疗
- ✓ 在二线胃癌中开展的关键性III期紫杉醇®联合疗法试验于2017年10月启动
- ✓ 在一线EGFRm+非小细胞肺癌中开展的II期易瑞沙®联合疗法试验于2017年WCLC上公布了早期数据
- ✓ 在美国开展的I期实体瘤试验于2017年四季度启动
- ✓ 中国已完成GMP设施建设和认证，以支持商业化供货
- ✓ 开展与PD-1联合用药的合作

2. 选择性抑制VEGFR - 限制脱靶毒性并对靶点进行充分持续抑制



3. 选择性和疗效优于竞争药品

| | 索坦® (舒尼替尼) | 多吉美® (索拉非尼) | 拜万戈® (瑞戈非尼) | 替沃扎尼 | 呋喹替尼 |
|-------------------------------|--|--|------------------------------------|---|--------------------------------------|
| 激酶特征 | VEGFR1,2,3, PDGFRβ, FLT3, CSF-1R, c-Kit, Ret | RAF, VEGFR2, PDGFRβ, Flt3, c-Kit, FGFR1 | VEGFR1,2,3, Raf, Ret, PDGFR, c-Kit | VEGFR1,2,3, BRK, PDGFRα, PDGFRβ, c-Kit, Tie2, EphB2 | VEGFR1,2,3 |
| 小鼠在ED50/ED60下的AUC值 (ng/mL*小时) | 2,058 | 25,473 | 不详 | 1,640 | 898 |
| 用于人类的MTD (mg/天) | 50, 每日一次 | 400, 每日两次 | 160, 每日一次 | 1.5, 每日一次 | 4, 每日一次, 6, 3周/1周 |
| MTD稳态下0~24小时AUC值 (ng/mL*小时) | 592 | 47,780 x2 (D28) | 58,270 (D21) | 1,180 (D28) | 5,000~6,000 (D28) |
| I期试验中的疗效 | 22例患者 PR: 4 (18%) DCR: 27% | 45例患者 ^[2] PR: 1 (2%) DCR: 58% | 53例患者 PR: 3 (6%) DCR: 66% | 37例可评估患者 PR: 1 (3%) DCR: 51% | 34例可评估患者 PR: 13 (38%) DCR: 82% |

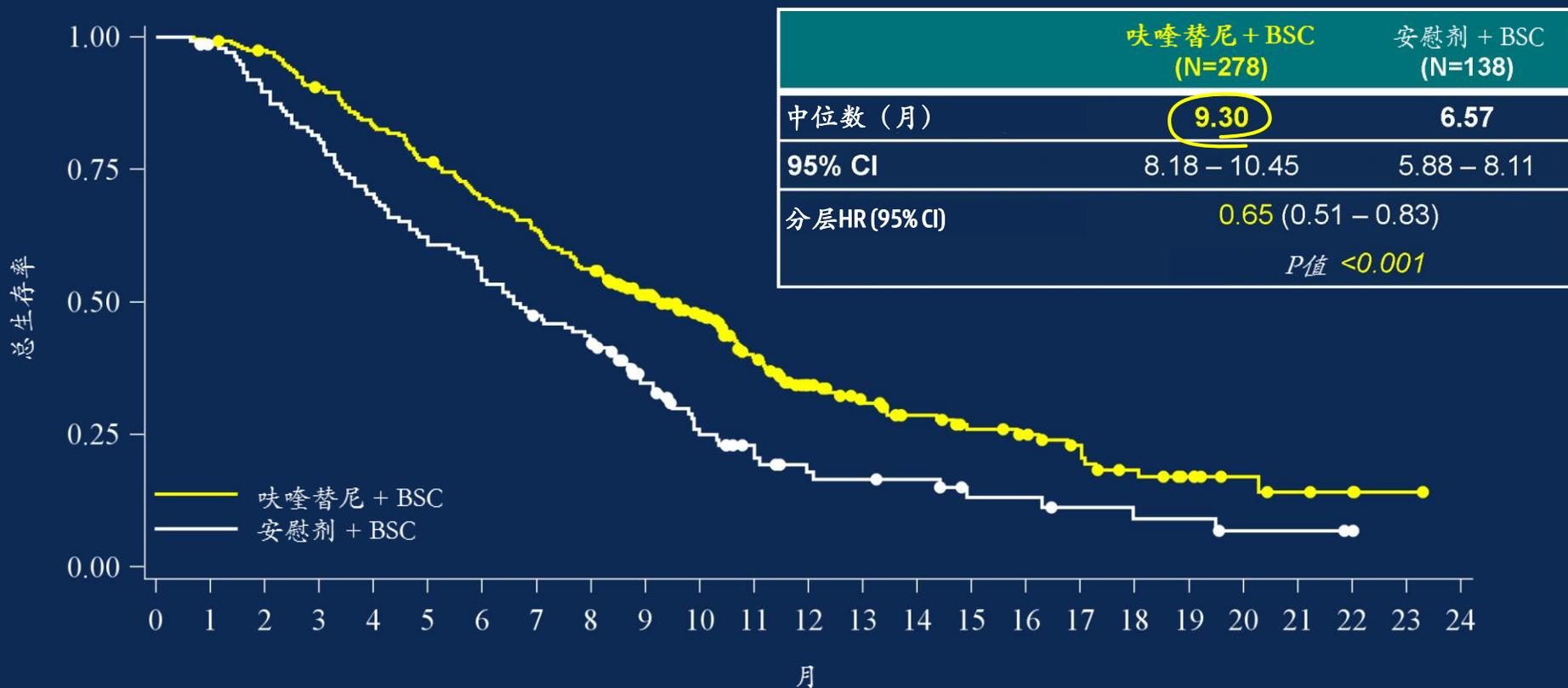
[1] 所有小分子酪氨酸激酶抑制剂，以及据和黄中国医药科技所知；[2] (≥100 mg bid)；PR= 部分缓解；DCR= 死亡控制率。

呋喹替尼 - 三线/四线结直肠癌

在美国/欧洲开发，用于瑞戈非尼/TAS-102难治型/不耐受患者^[1]

总生存期 (主要终点)

FRESCO成功地达到了主要疗效终点 - 即总生存期



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: Jin Li, 医学博士

2017年6月5日

10

[1] ASCO = 美国临床肿瘤学会年会。

更好的耐受性 = 更好的疗效

| 三线转移性结直肠癌 | 呋喹替尼 | | 瑞戈非尼 | | 瑞戈非尼 | | 瑞戈非尼 | | |
|---------------------|--------|-------|----------------------------------|-------|------------------|-------|-----------|-------|-------|
| | FRESCO | | CONCUR | | CONCUR | | CORRECT | | |
| | 中国大陆 | | 中国患者 (中国大陆、香港、台湾) ^[1] | | 中国大陆、香港、台湾、越南、韩国 | | 全球 | | |
| 治疗组 | 呋喹替尼 | 安慰剂 | 瑞戈非尼 | 安慰剂 | 瑞戈非尼 | 安慰剂 | 瑞戈非尼 | 安慰剂 | |
| 患者 (n) | 278 | 138 | 112 | 60 | 136 | 68 | 505 | 255 | |
| 完全缓解, n (%) | 0.4% | 0.0% | 0.0% | 0.0% | 0.0% | 0.0% | 0.0% | 0.0% | |
| 部分缓解, n (%) | 4.3% | 0.0% | 3.6% | 0.0% | 4.4% | 0.0% | 1.0% | 0.4% | |
| 疾病稳定, n (%) | 57.6% | 12.3% | 40.2% | 6.7% | 45.6% | 7.4% | 42.8% | 14.5% | |
| 疾病控制率, n (%) | 62.2% | +49.9 | 45.5% | +38.8 | 51.5% | +44.1 | 41.0% | +26.1 | 14.9% |
| 无进展生存期中位数(mPFS) (月) | 3.7 | +1.9 | 2.0 | +0.3 | 3.2 | +1.5 | 1.9 | +0.2 | 1.7 |
| mPFS p-值 | <0.001 | | 未公布 | | <0.0001 | | <0.000001 | | |
| mPFS风险比 | 0.26 | | 0.32 | | 0.31 | | 0.49 | | |
| 总生存期中位数(mOS) (月) | 9.3 | +2.7 | 8.4 | +2.2 | 8.8 | +2.5 | 6.4 | +1.4 | 5.0 |
| mOS p-值 | <0.001 | | 未公布 | | 0.0002 | | 0.0052 | | |
| mOS风险比 | 0.65 | | 0.56 | | 0.55 | | 0.77 | | |

- 在中国患者中，呋喹替尼的疗效优于瑞戈非尼 - 特别是在疾病控制率、无进展生存期中位数和总生存期中位数方面。
- 相对于CONCUR研究 (n=204, 只纳入了129例中国患者^[2])，FRESCO是一项有充足统计学功效的III期注册研究 (n=416)。
- CONCUR结果仅用于参考 - 在中国，是基于CORRECT研究 (n=760) 给予批准。

[1] Efficacy & safety of regorafenib monotherapy in Chinese patients with previously treated metastatic colorectal cancer: subgroup analysis of the CONCUR trial; R Xu; [2] 国家食品药品监督管理总局网站。

| 生物活性 | IC ₅₀ (nmol/L) | IC ₅₀ (nmol/L) |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 目标靶点: | | |
| 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-RAFF ^{V600E} | >10,000 | 19 |

拜万戈®肝脏毒性黑框警告:

→ 增加肝功能检查监测频率 (如果水平升高, 每周监测一次) 并中断治疗

拜万戈 (瑞戈非尼) 片, 口服
首次在美国获准时间: 2012年

警告: 肝脏毒性

完整的黑框警告, 参见完整的处方信息。

- 已在临床试验中观察到重度及有时致死的肝脏毒性。(5.1)
- 在治疗前和治疗期间监测肝功能。(5.1)
- 如果出现肝脏毒性 (表现为肝功能检查值升高或肝细胞坏死), 则应根据严重程度和持续性, **中断治疗, 然后降低拜万戈剂量或停用本品。**(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 (n) | 278 | 138 | 112 | 60 |
| ≥3级不良事件 (安全性人群) | 61.1% | 19.7% | 69.6% | 46.7% |
| SAE (安全性人群) | 15.5% | 5.8% | 31.3% | 26.7% |
| VEGFR在靶相关不良事件: | | | | |
| 高血压, ≥3级 | 21.2% | 2.2% | 12.5% | 8.3% |
| 手足综合症 (掌跖), ≥3级 | 10.8% | 0.0% | 17.0% | 0.0% |
| 脱靶 (即非VEGFR)相关不良事件: | | | | |
| 低磷酸血症, ≥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/脱屑, ≥3级 | 0.0% | 0.0% | 4.4% | 0.0% |
| 脂肪酶水平升高, ≥3级 | 0.0% | 0.0% | 6.3% | 1.7% |
| 肝功能不良事件: | | | | |
| 谷丙转氨酶升高, ≥3级 | 0.7% | 1.5% | 7.1% | 3.3% |
| 谷草转氨酶升高, ≥3级 | 0.4% | 0.7% | 8.9% | 0.0% |
| 胆红素水平升高, ≥3级 | 1.4% | 1.5% | 8.9% | 8.3% |
| 耐受性: | | | | |
| 导致给药中断的不良事件 | 35.3% | 10.2% | 68.8% | 25.0% |
| 导致减量的不良事件 | 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® 选择性较高; 脱靶毒性较低; 耐受性一流

FALUCA - 三线非小细胞肺癌

FALUCA III期研究

- 527例非小细胞肺癌（三线）患者入组；
- 初步结果于2018年11月发布；
- **预计在2019年学术研讨会议上发表完整数据和分析。**

FALUCA III期研究 - 初步结果

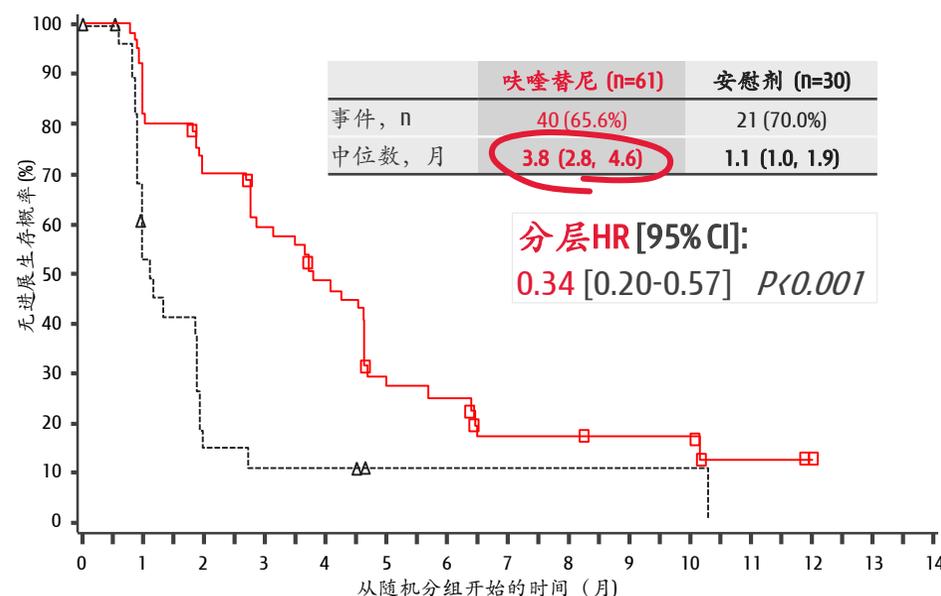
- 总生存期中位数**未达到主要终点**；
- 相比安慰剂**明显达到次要终点**：无进展生存期中位数（mPFS）；客观缓解率（ORR）；疾病控制率（DCR）；缓解持续期^[1]；
- **不良事件与先前临床研究中观察的一致。**

II期研究（2015年5月报告）

- 91例非小细胞肺癌（三线）患者入组；
- 相比安慰剂**明显达到主要终点**：无进展生存期；
- **不良事件一致，耐受性优于三线以上CRC治疗^[2]。**

| 患者, % | 唑喹替尼 (n=61) | 安慰剂 (n=30) |
|-------------------------|-------------------|------------|
| 所有不良事件, 任何级别 | 61 (100%) | 27 (90.0%) |
| 所有不良事件, 级别≥3 | 20 (32.8%) | 6 (20.0%) |
| 高血压, 级别≥3 | 5 (8.2%) | 1 (3.3%) |
| 手足综合征("HFS"), 级别≥3 | 3 (4.9%) | 0 |
| 所有其他不良事件, 级别≥3 (每个不良事件) | ≤2 (≤3.3%) | 0 |
| 导致给药中断 | 9 (14.8%) | 0 |
| 导致剂量减少 | 8 (13.1%) | 0 |
| 导致治疗中止 | 6 (9.8%) | 1 (3.3%) |

II期 - 无进展生存期中位数

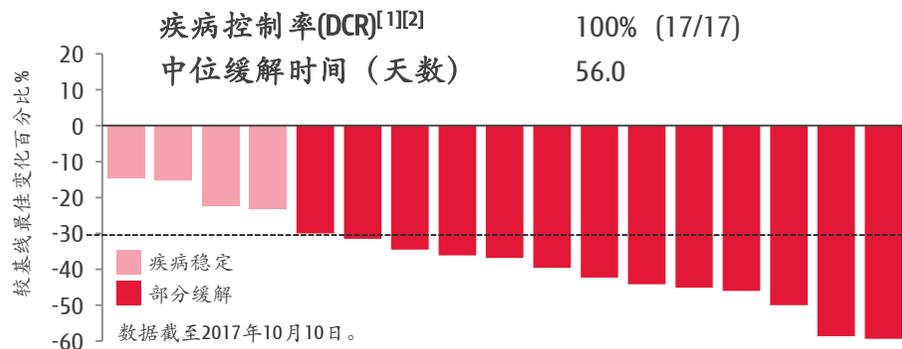


[1] mPFS = 无进展生存期中位数; ORR = 客观缓解率; DCR = 疾病控制率; [2] 三线以上结直肠癌III期试验-3级以上不良事件发生率较低(32.8% vs. 61.1%), 剂量下降也较低(13.1% vs. 24.1%)。

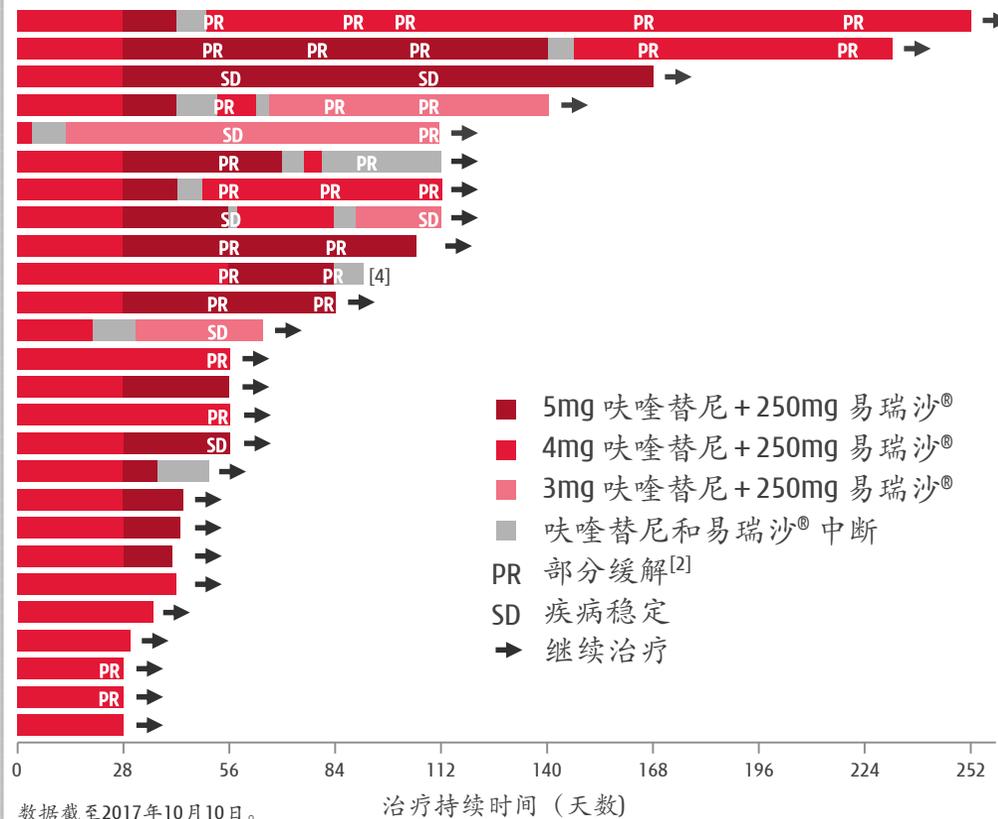
呋喹替尼 - 一线非小细胞肺癌联合 两种口服小分子TKI可实现对毒性的及时管理



1. 一线治疗中有可观疗效 - **76% ORR** (13/17) [1,2,3]



3. 高选择性TKI联用对比mAb: 日剂量灵活性可改善耐受性。可实现持久的药物暴露, 产生更持久的缓解 [2,3]



2. 初步安全性数据: 呋喹替尼对比其他VEGFR抑制剂

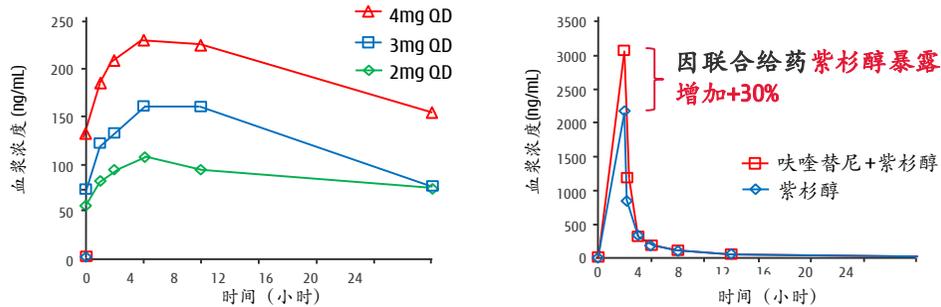
| 不良事件 | 易瑞沙 [®] 或特罗凯 [®] FLAURA ^[5] N = 277, n (%) | 安维汀 [®] + 特罗凯 [®] ^[6] N = 75, n (%) | 呋喹替尼+易瑞沙 [®] N = 26, n (%) ^[3] |
|-----------------------|---|--|---|
| 所有不良事件, 任何级别 | 273 (98%) | ≥74 (≥99%) | 23 (89%) |
| 所有不良事件, 级别≥3 | 124 (45%) | 68 (91%) | 8 (31%) |
| 导致死亡的不良事件 | 6 (2%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 导致VEGFR抑制剂中止的不良事件 | 不详 | 31 (41%) | 1 (4%) |
| 级别≥3的不良事件: | | | |
| 肝功能 (例如谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高) | 33 (12%) | 6 (8%) | 6 (23%) |
| 高血压 | 不详 | 45 (60%) | 1 (4%) |
| 蛋白尿 | 不详 | 6 (8%) | 1 (4%) |
| 皮疹 | 13 (5%) | 19 (25%) | 0 (0%) |
| 食欲减退 | 22 (8%) | 1 (1%) | 不详 |

[1] 疗效可评估患者(有基线和基线后评估的患者)的最佳肿瘤缓解; ORR = 客观缓解率; [2] 至数据截止日期尚有四个PR未经确认; mAb = 单克隆抗体; [3] Lu, S. 等人, "A Phase II study of fruquintinib in combination with gefitinib in stage IIIb/IV NSCLC patients harboring EGFR activating mutations", ID 10907 IASLC 第18届世界肺癌学会议, 日本横滨, 2017年10月15-18日; [4] 因3级蛋白尿和3级QTc延长导致的停药; [5] Ramalingam S. 等人, "LBA2_PR Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA" ESMO 2017年大会, 西班牙马德里, 2017年9月9日; [6] Seto, T. 等人, "erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicenter, phase 2 study", The Lancet, 2014年, 15 (11) 1236-1244.

呋喹替尼 - 联合紫杉醇治疗胃癌

III期于2017年10月启动 - 2019年初作中期分析

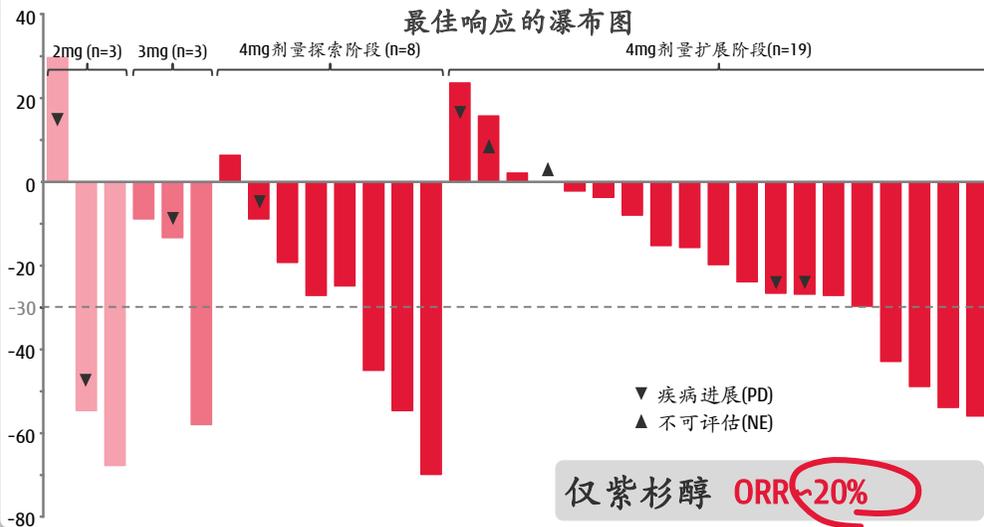
1. 稳态时，呋喹替尼 AUC 与剂量呈正比例递增。呋喹替尼多次给药后紫杉醇药物暴露增加 **30%** (平均 AUC_{0-8})



3. 剂量减少/中断情况明显较少。第一个周期内的实际平均给药剂量为呋喹替尼 **3.32mg/天** (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 | |
|-----------------|---|-----------|
| | 药物中断 | 药物减量 |
| 呋喹替尼的剂量调整 N (%) | 2 (10.5%) | 2 (10.5%) |
| 紫杉醇的剂量调整 N (%) | 5 (26.3%) | 1 (5.3%) |

2. 在疗效可评估的患者中 ORR 为 **36%** (10/28), DCR 为 **68%**。呋喹替尼 4mg, ≥ 16 周 PFS 为 50%, ≥ 7 个月的 OS 为 50%

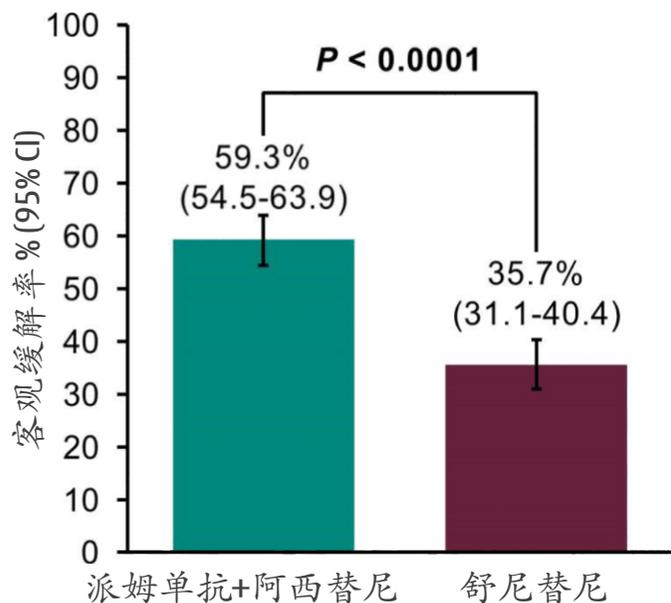


4. 不良事件特征与预期一致。中性粒细胞计数降低-紫杉醇导致的不良事件 - 其中 57.9% 的不良事件 > 3 级。与雷莫芦单抗 (VEGFR-2 mAb) 联合紫杉醇治疗二线胃癌的 RAINBOW 研究中观察到的 60% 的不良事件相似

| 药物相关的 3 级或 4 级不良事件 (NCI-CTCAE V.4.0) | 剂量扩展阶段 (N=19) 呋喹替尼 4 mg + 紫杉醇 80 mg/m ² |
|---|---|
| 中性粒细胞计数降低 | 11 (57.9%) |
| 白细胞数降低 | 4 (21.0%) |
| 高血压 | 2 (10.6%) |
| 血小板计数降低 | 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%) |

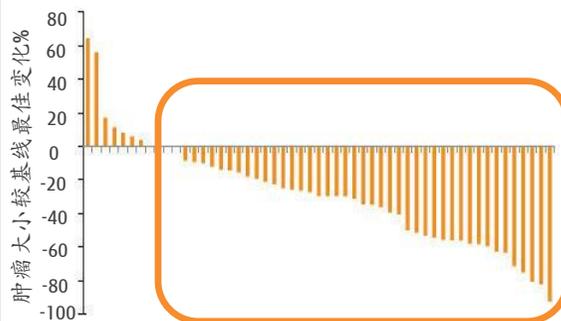
VEGFR TKI + 免疫治疗(PD-1)联合疗法

派姆单抗(PD-1)+阿西替尼(VEGFR TKI) 对比舒尼替尼(VEGFR TKI)单药疗法
用于一线透明细胞肾细胞癌治疗



阿西替尼 (VEGFR TKI) 单药疗法
用于一线透明细胞肾细胞癌治疗

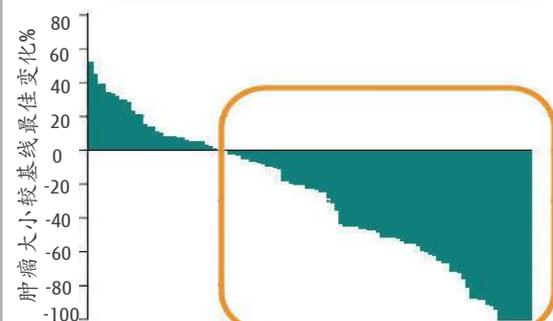
完全缓解率: 0%
客观缓解率: 34%



75% 患者(n=56)肿瘤负荷减少

派姆单抗 (PD-1) 单药疗法
用于一线透明细胞肾细胞癌治疗

完全缓解率: 3%
客观缓解率: 38%



67% 患者(n=110)肿瘤负荷减少

强大的双向攻击 - 抗血管生成抑制 + 激活T细胞反应

资料来源: 1. B. Rini 等人, Lancet Oncol 2013年 14(12) 1233-42, Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial; 2. D.F. McDermott 等人, ASCO 2018 #4500, Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. 3. B. Rini 等人, KEYNOTE-426 Investigators. NEJM, 2019年2月16日, doi: 10.1056/NEJMoa1816714, Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma.

呋喹替尼和索凡替尼均是独特的VEGFR TKI ...适合联合用药



| TKI | 第一代 | | | 第二代 | | | 下一代 | |
|------------------------------------|---|---|---|---|--|--|---------------|---------------------------------|
| 选择性 | 多重靶点 | | | 相对选择性 | | | 高度选择性 | 选择性血管免疫 激酶抑制剂 |
| 抑制剂 | 舒尼替尼 | 索拉非尼 | 安罗替尼 | 替沃扎尼 | 乐伐替尼 | 阿西替尼 | 呋喹替尼 | 索凡替尼 ^[1] |
| 状态 | 已上市 | 已上市 | 已上市 | 已上市 | 已上市 | 已上市 | 已上市 | III期进行中 |
| 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) | PDGFR α PDGFR β c-Kit Flt3 Ret CSF-1R | Raf-1 b-raf Flt3 P38 c-Kit Ret | PDGFR α PDGFR β FGFR1-4 c-Kit | PDGFR α PDGFR β EphB2 c-Kit Tie2 | PDGFR α PDGFR β FGFR1-4 Ret c-Kit | PDGFR α PDGFR β c-Kit | 无 | CSF-1R FGFR1 FLT3 TrkB |
| 专利到期时间 | | | | | 2021/10/19 (US7253286B2) | 2025/04/29 (US6534524B1) | 2029 (未延期) | 2030 (未延期) |

- 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TAM^[2]生成 - 增强免疫反应

[1] 索凡替尼 = HMPL-012, 曾用名索凡替尼; [2] 资料来源: 1. D.D. Hu-Lowe等人, Clin Cancer Res, 2008年, 14(22) 7272-83; 2. Q.L. Sun等人, Cancer Biol Ther, 2014年, 15(12) 1635-45.

和黄中国医药科技在免疫疗法方面的合作

全球研发

由阿斯利康管理

AstraZeneca 

沃利替尼 + Imfinzi® (PD-L1)

透明细胞肾细胞癌/
乳头状肾细胞癌

由和黄中国医药科技与
合作伙伴联合管理

Innovent
Innovent Biologics

吠喹替尼 + 信迪利单抗 (Tyvyt®)
(PD-1)

实体瘤



君实生物
Junshi Biosciences

索凡替尼 + 特瑞普利单抗 (Tuoyi®)
(PD-1)

实体瘤

仅限中国

由合作伙伴管理

嘉和生物药业
Genor Biopharma

吠喹替尼 + GB226 (PD-1)

实体瘤

Taizhou Hanzhong
泰州翰中生物医药

索凡替尼 + HX008 (PD-1)

实体瘤

正在进行/即将开始沃利替尼、吠喹替尼和索凡替尼的5项PD-1/PD-L1联合疗法研究



4C

索凡替尼

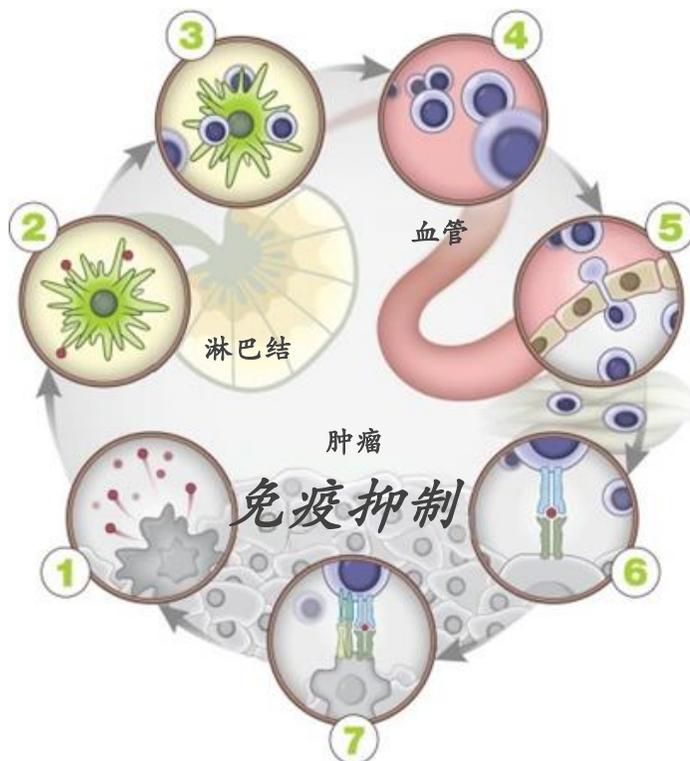
一种具有独特抗血管生成及免疫逃逸作用机制的高活性TKI

索凡替尼独特的血管/免疫激酶特性

多适应症全球研发项目，首个适应症针对NET^[1]



索凡替尼独特的**血管免疫激酶特性**
和作用机制^[1]可通过**VEGFR/FGFR**活化和增强T细胞功能，同时抑制可保护癌细胞的巨噬细胞的生成("CSF-1R")



VEGFR/FGFR

抗血管生成
(尽量减少T细胞损失/增加肿瘤组织的T细胞浸润)

FGFR
抗原释放
(激活T细胞)

CSF-1R
阻断负调节蛋白
(抑制巨噬细胞掩盖)

[1] MoA = 作用机制; [2] NET = 神经内分泌肿瘤; [3] POC = 概念验证。

索凡替尼 - 全球研发状况

首个通过中国概念验证试验与美国试验的独立拥有的产品

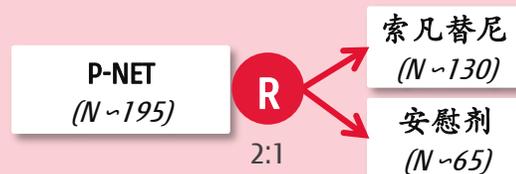
目标是在中国快速/率先获批治疗所有NET^[1]患者

胰腺神经内分泌肿瘤("P-NET")和非胰腺神经内分泌肿瘤("EP-NET")

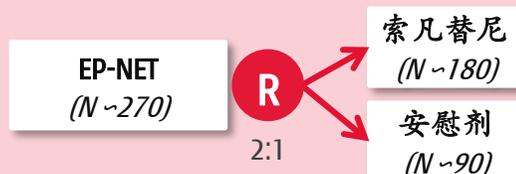
- SANET-p和SANET-ep在中国拥有25个试验中心
- 主要疗效指标 - 无进展生存期
- 目标是在2019年开展中期分析
- 2019年上半年SANET-ep; 2019年下半年SANET-p
- 预计在2019年末与2020年初完成受试者招募
- 预计将于2020年末或2021年上市 - 将是和黄中国医药科技首个拥有全部权益的肿瘤类产品

两项中国III期关键研究:

SANET-p



SANET-ep



胆道癌 ("BTC")

- 明显的未被满足的医疗需求 - 二线BTC尚无标准治疗方案
- 2017年初已启动临床II期PoC^[2]试验
- BTC中国临床II/III期关键研究在2019年上半年启动

在美国的拓展

- 已完成美国I期剂量递增研究 (N=29), 5个剂量组 (每日一次, 每次50-400 mg), 已建立每日一次300 mg的II期推荐剂量 (与中国一致)
- P-NET以及BTC的美国临床Ib期/II期试验已于2018年7月启动
- PD-1联合疗法合作

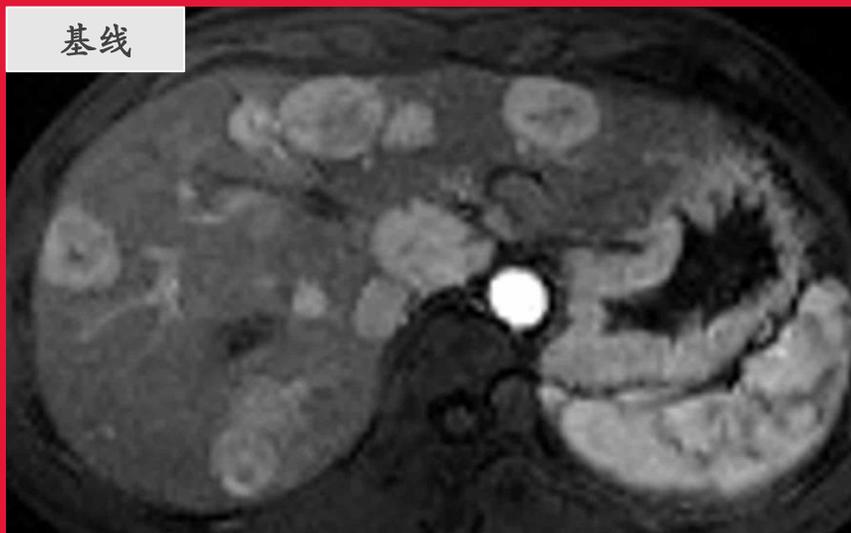
[1] NET = 神经内分泌肿瘤; [2] PoC = 概念验证。

索凡替尼 - 中国 NET-II期 (ENETS 2017^[1])

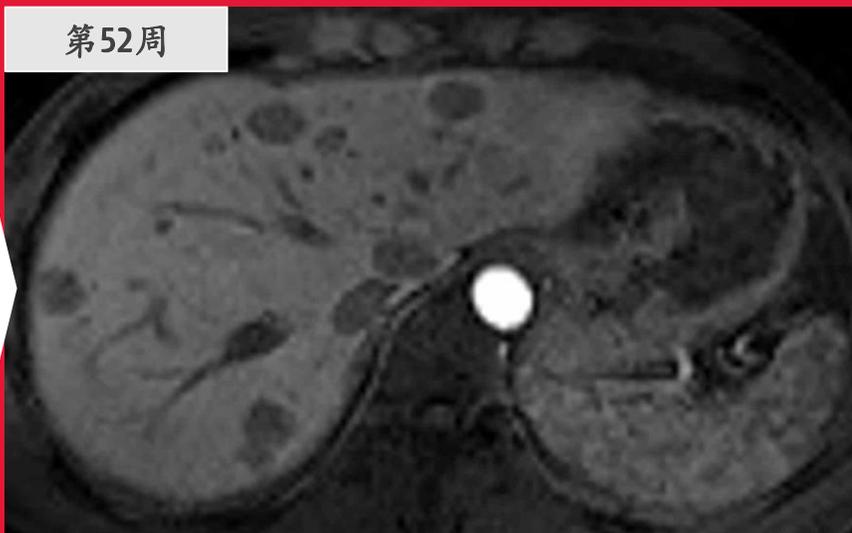
肿瘤血供阻断和中心性坏死

患者1
十二指肠NET G2
伴随多处肝和腹膜后转移

基线



第52周

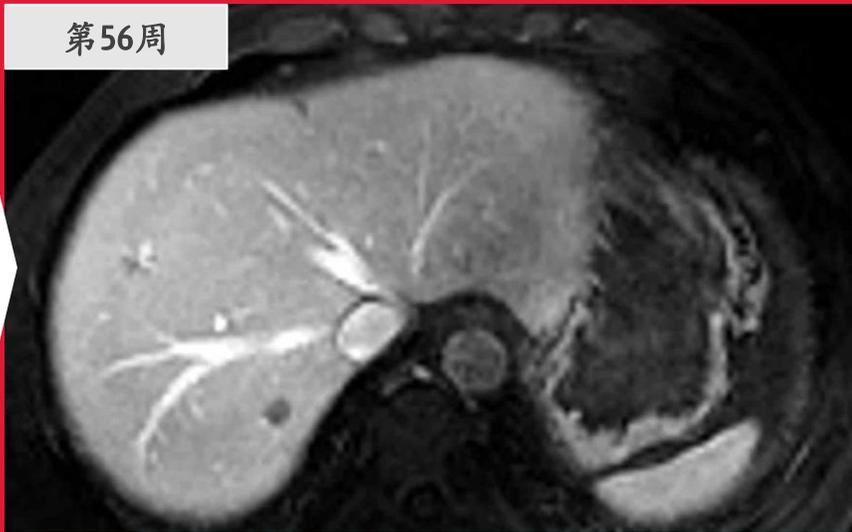


患者2
直肠NET G2
伴随多处肝转移

基线



第56周



[1] ENETS=欧洲神经内分泌肿瘤学会。数据截止日期为2017年1月20日。



4d

HMPL-523 (Syk)和HMPL-689 (PI3K δ)

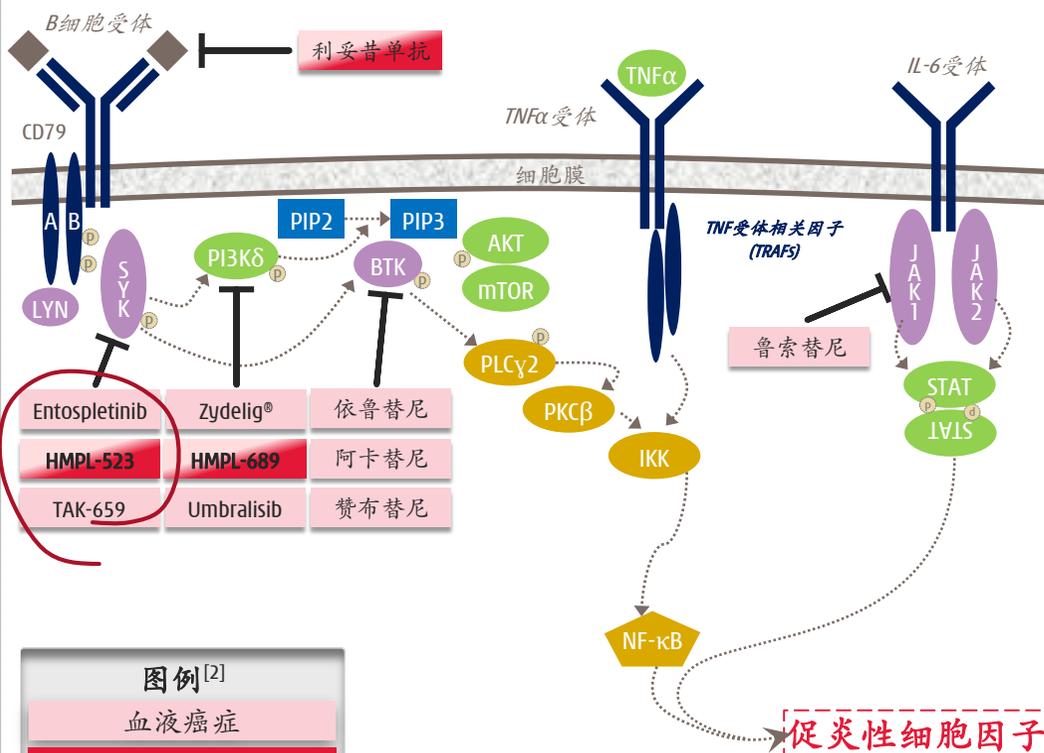
有潜力成为首创Syk抑制剂和最佳PI3K δ 抑制剂

HMPL-523 - 恶性血液肿瘤

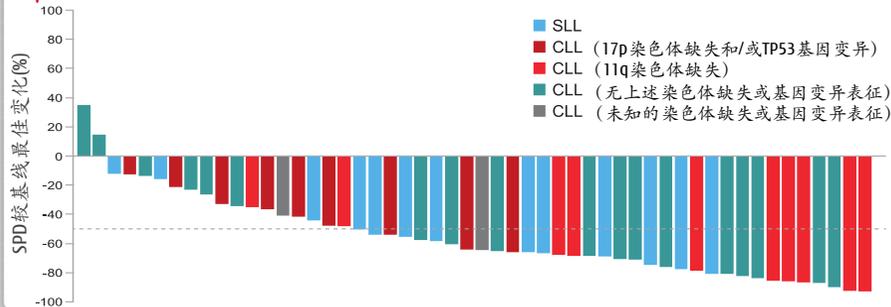
Syk极具潜力的靶点 - 淋巴瘤概念验证试验正在进行中

1. B细胞信号传导在血液癌症中至关重要，近期有三种突破性疗法获批

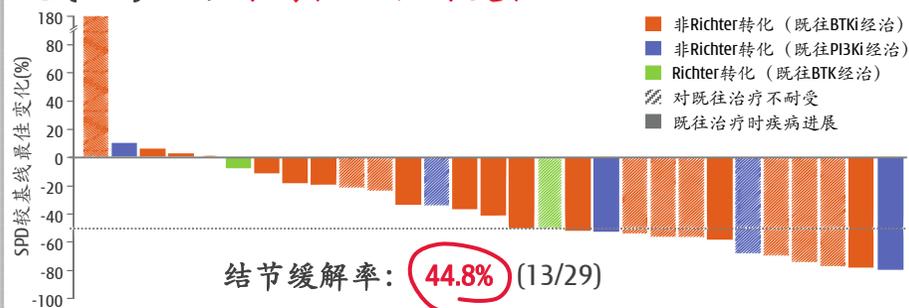
- 2018年销售额：依鲁替尼62亿美元；Zydelig® 1亿美元；鲁索替尼24亿美元；利妥昔单抗为53亿美元^[1]。



2. Entospletinib - 在CLL和SLL^{[4][5]}中达到65%的结节缓解率



3. Entospletinib有望克服对Zydelig®(PI3Kδ)及依鲁替尼(BTK)^[5]的耐药性/不耐受性



4. Entospletinib仍有不足之处^[6]

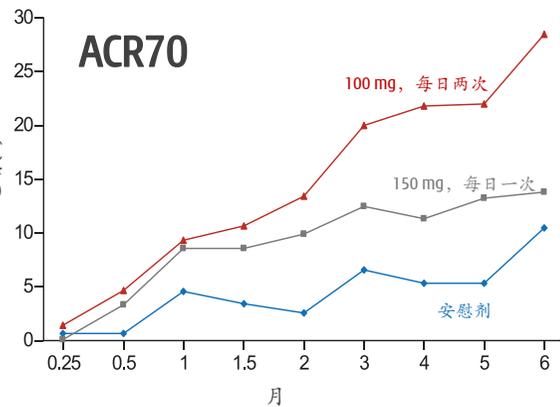
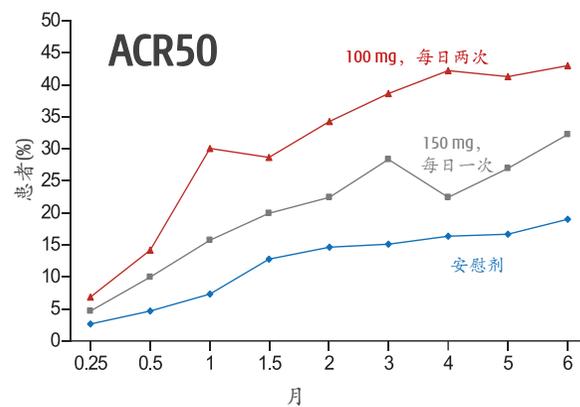
- 溶解性/口服吸收率较差且药物暴露量不稳定
- 对有些CYP^[6]有抑制作用且会增加药物相互作用的风险
- 66%的≥3级不良事件；49%为严重不良事件；46%的患者给药中断，20%的患者停药

[1] 仅为利妥昔单抗2018年在肿瘤领域的销售额； [2] 已获批的药物=Ⓞ；所有其他均为临床候选药物； [3] ASH=美国血液学会； [4] 慢性淋巴细胞白血病=CLL；小淋巴细胞性淋巴瘤=SLL； [5] Sharman等人，ASH 2015 & 2016会议； [6] CYP3A4、CYP2D6和CYP1A2。

HMPL-523 - 治疗免疫疾病的潜在药物

相比福他替尼 (Fostamatinib), 具有优异的选择性、更好的靶点覆盖和疗效

1. 福他替尼在类风湿性关节炎(RA)^[1] II期试验^[2]中显示出良好的量效关系...



...但副作用包括胃肠毒性、感染, 并且有 **23%的患者接受降压药物**

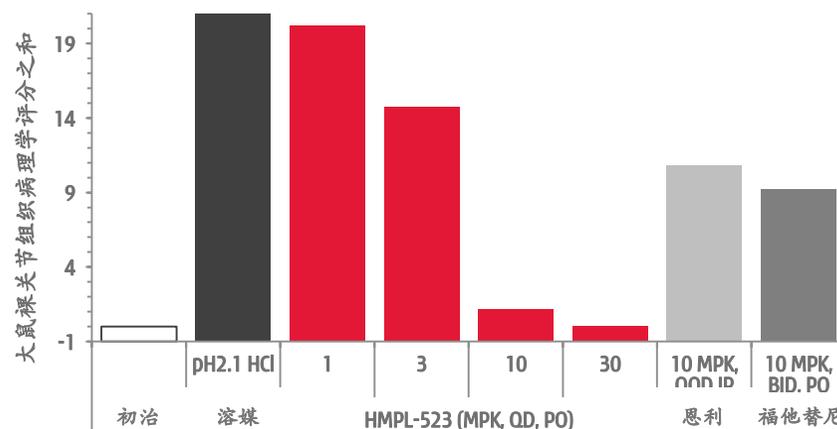
| 患者百分率 | 安慰剂 (n=153) | 150 mg, 每日一次 (n=152) | 100 mg, 每日两次 (n=152) |
|-------------|-------------|----------------------|----------------------|
| 腹泻 | 3.0% | 11.8%† | 19.1%† |
| 上呼吸道感染 | 7.1 | 7.2 | 14.5† |
| 尿路感染 | 4.6 | 3.3 | 5.9 |
| 恶心 | 4.6 | 5.9 | 4.6 |
| 中性粒细胞计数降低 | 0.7 | 6.6† | 5.9† |
| 头痛 | 5.2 | 6.6 | 5.9 |
| 腹痛 | 2.6 | 6.6† | 5.9† |
| ALT >3x ULN | 2.0 | 3.9 | 3.9 |
| 头晕 | 2.0 | 2.6 | 4.6 |
| 甲状腺功能减退 | 2.6 | 2.6 | 3.3 |
| 咳嗽 | 2.6 | 2.0 | 3.3 |

†相比安慰剂组, P < 0.05; ALT = 谷丙转氨酶。

2. HMPL-523 - 选择性远优于福他替尼...

| 选择性 | HMPL-523 IC ₅₀ (nM) | 福他替尼 IC ₅₀ (nM) |
|------------|--------------------------------|----------------------------|
| Syk酶 | 25 ± 5 (n=10) * | 54 ± 16 (n=10) * |
| JAK 1,2,3酶 | >300, >300, >300* | 120, 30, 480* |
| FGFR 1,2,3 | >3,000, >3,000, >3,000 | 89, 22, 32* |
| FLT3酶 | 63* | 9* |
| LYN酶 | 921* | 160* |
| Ret酶 | >3,000* | 5** |
| KDR酶 | 390 ± 38 (n=3) * | 61 ± 2 (n=3) * |
| KDR细胞 | 5,501 ± 1,607 (n=3) * | 422 ± 126 (n=3) * |

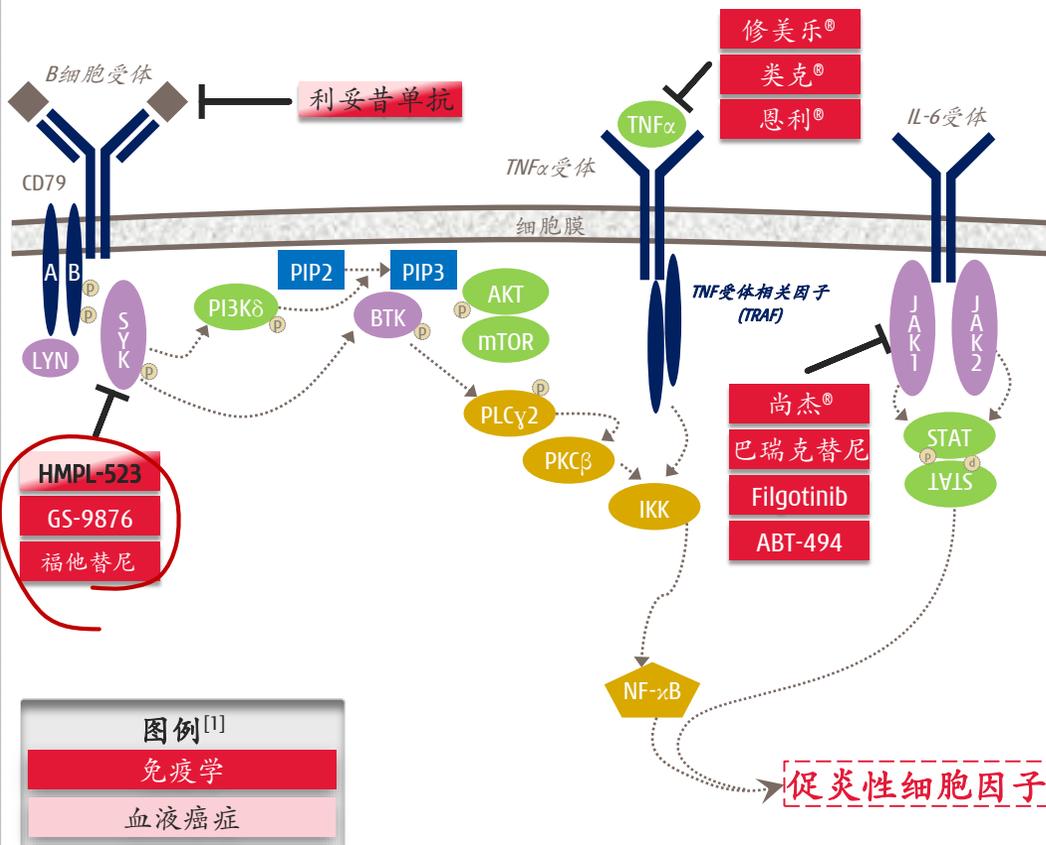
...且在临床前类风湿性关节炎模型研究中疗效显著



[1] 福他替尼是Syk抑制剂R406的前药 - II期临床数据根据N ENGL J MED 363:14; *: HMPL数据和Eun-ho Lee, 2011; **: 出生缺陷研究 (A部分) 2009, 85: 130-6; [2] RA = 类风湿性关节炎; GI=肠胃; QD=每日一次; BID=每日两次; QOD=每两天一次; PO = 口服; IP = 腹腔内注射; 初治 = 无诱导性关节炎的模型评分

HMPL-523 - 治疗免疫疾病的潜在药物

1. 虽然Syk (最上游的B细胞通路激酶靶点) 已在类风湿性关节炎("RA")中通过了临床验证, 但我们认为目前和黄中国医药科技及吉利德是在此领域真正有竞争力的公司



2. 预计到2020年, RA领域的市场规模可达到**450亿美元^[2]**; B细胞通道、TNF抗体和JAK为关注重点

| (甲氨蝶呤-IR: 安慰剂校正后) | ACR20 | ACR50 | ACR70 | 2018年 销售额 (10亿美元) ^[3] |
|------------------------------|-------|-------|-------|--|
| B-细胞受体 - mAbs | | | | |
| 利妥昔单抗(24周) | 33% | 21% | 11% | 1.6 |
| 抗-TNFα / NF-κB - mAbs | | | | |
| 修美乐® (24周) | 33% | 29% | 18% | 19.9 |
| 类克® (24周) | 30% | 22% | 8% | 5.3 |
| 恩利® (24周) | 44% | 36% | 15% | 6.9 |
| JAK抑制剂 - 小分子 | | | | |
| 尚杰® (24周) | 25% | 23% | 13% | 1.8 |
| 尚杰® (12周) | 28% | 21% | 8% | |
| 巴瑞克替尼4mg每日一次 (12周) | 30% | 28% | 14% | 不详 |
| Filgotinib 100mg每日两次 (12周) | 35% | 40% | 23% | 不详 |
| ABT-494 24mg每日一次 (12周) | 32% | 24% | 18% | 不详 |
| Syk抑制剂 - 小分子 | | | | |
| 福他替尼100mg每日两次 (24周) | 32% | 24% | 18% | 不详 |

3. RA领域仍有巨大的市场潜力

- mAbs静脉内给药并关闭免疫系统4-6周 - 有高感染的特性/淋巴瘤风险
- 用于RA的一类新药JAK受到化合物相关毒性的限制
- Syk抑制作用显示使患者获益 - 但由于出现重大脱靶毒性, 福他替尼治疗失败

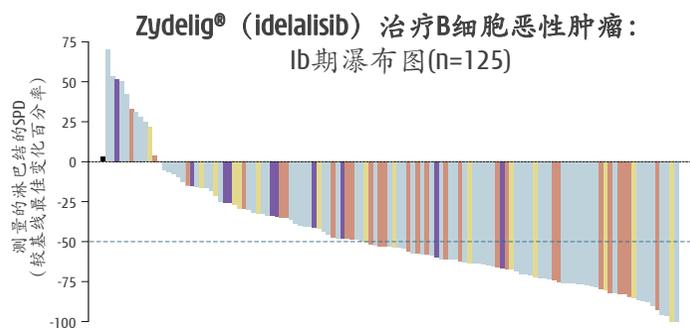
[1] 已获批的药物 = ⊕; 所有其他均为临床候选药物; mAb=单克隆抗体(细胞外); 小分子(细胞内); [2] Frost & Sullivan; [3] 仅2018年在免疫学领域的销售额。

HMPL-689 - 澳大利亚和中国的I期试验进行中 旨在成为PI3K δ 的同类最佳抑制剂



1. PI3K δ 是一个经过临床验证的靶点

- PI3K δ 活化与过敏症、炎症和肿瘤有关
- 有证据表明，PI3K δ 抑制剂对依鲁替尼耐药突变人群有效



2. 正在开发中的PI3K δ 抑制剂 - 潜在适应症广泛

| 化合物 | 适应症 | 状态 | 问题 |
|--|---|---------------------------------------|---|
| Zydelig® (idelalisib) PI3K δ | 吉利德 慢性淋巴细胞白血病, 非霍奇金淋巴瘤 | 已上市 | idelalisib (150mg每日两次)的 肝脏中毒发生率较高 |
| AMG-319 PI3K δ | 安进 B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病 | I期试验 | |
| Copiktra® (duvelisib) PI3K γ/δ | Verastem/Infinity ^[1] 复发型或难治型慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 复发型或难治型滤泡型淋巴瘤 周围T细胞淋巴瘤 | 已获批 已获批 ^[2] II期试验招募中 | 需要减少PI3Kγ - 观察到严重感染并涉及4例致命和/或严重中毒的黑框警告 |
| Aliqopa® (copanlisib) PI3K α/δ | 拜耳 复发型滤泡型B细胞非霍奇金淋巴瘤 | 已获批 ^[2] | 严重和致死性感染和不良事件 |

3. HMPL-689 - 重要产品

旨在改善现有PI3K δ 抑制剂的不足与缺陷:

- 亚型选择性提高** (减少对PI3K γ 的抑制)
- 在全血水平下的功效增加** (功效比idelalisib高5倍), 以降低化合物相关毒性
- PK特性改善**, 特别是CYP抑制/诱导引起的外排和药物之间的相互作用, 这对联合治疗至关重要

4. 比Zydelig®, Copiktra®和Aliqopa®更强效、更具选择性

| 酶IC ₅₀ (nM) | HMPL-689 | Zydelig® | Copiktra® | Aliqopa® |
|-------------------------------------|------------------|------------|------------|----------|
| PI3K δ | 0.8 (n = 3) | 2 | 1 | 0.7 |
| PI3K γ (相比PI3K δ 的倍数) | 114 (142x) | 104 (52x) | 2 (2x) | 6.4 (9x) |
| PI3K α (相比PI3K δ 的倍数) | >1,000 (>1,250x) | 866 (433x) | 143 (143x) | 0.5 (1x) |
| PI3K δ 人全血CD63+ | 3 | 14 | 15 | n/a |
| PI3K β (相比PI3K δ 的倍数) | 87 (109x) | 293 (147x) | 8 (8x) | 3.7 (5x) |

[1] 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现已授权给Verastem; [2] 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。



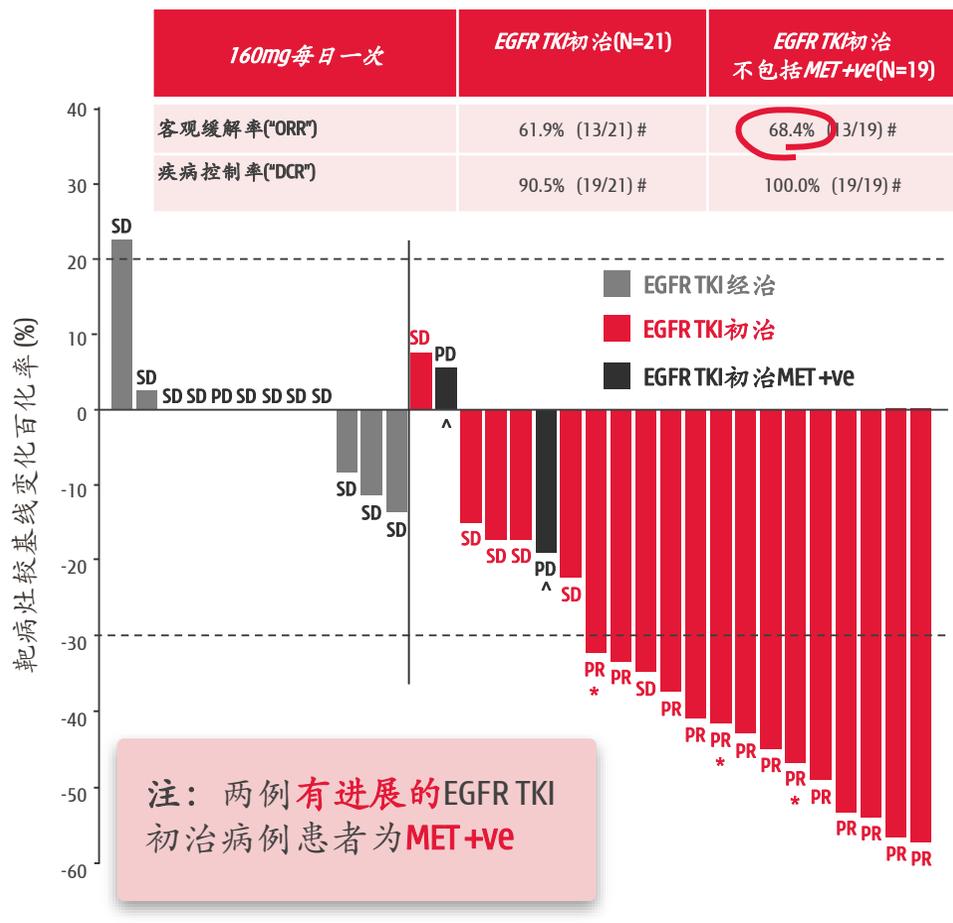
4e

依吡替尼

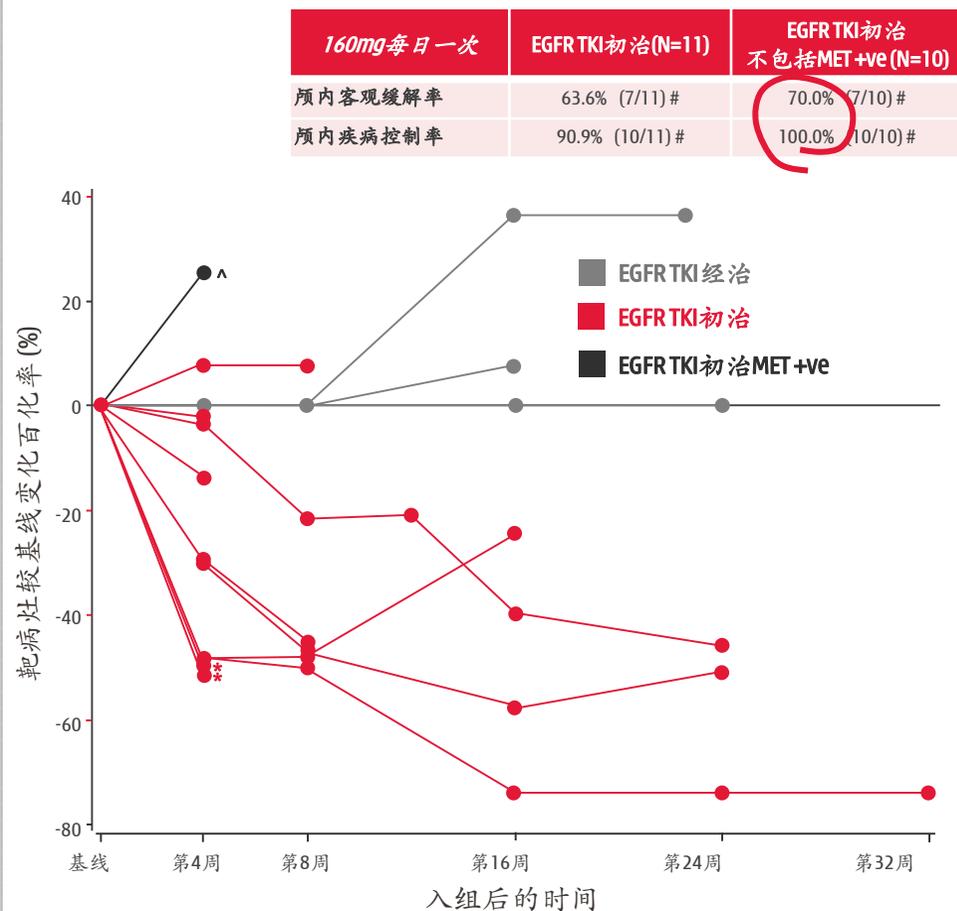
可穿透血脑屏障的EGFR抑制剂

依吡替尼 - 对非小细胞肺癌伴随脑转移的缓解率达70%^[1] 医疗需求巨大；正在评估投资机会

1. 1b期^[1] - 依吡替尼单药治疗EGFRm+非小细胞肺癌患者 - 与易瑞沙®/特罗凯®在肺癌治疗中的疗效相近



2. 1b期^[1] - 在脑转移可测量(>10mm)的EGFRm+非小细胞肺癌患者颅部显示有效/持久性疗效

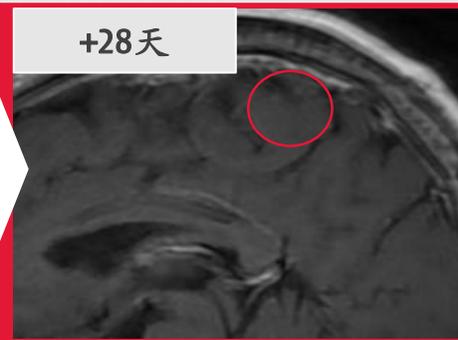
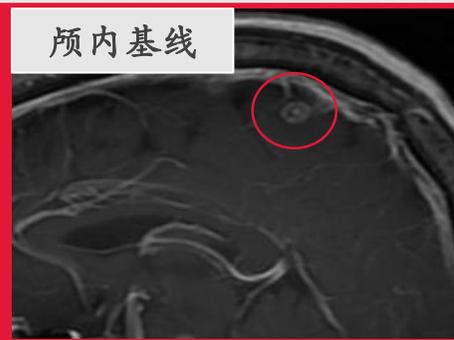
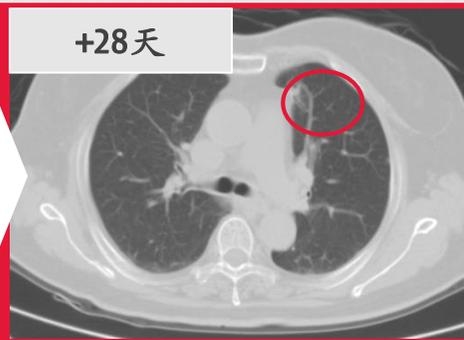


[1] 剂量扩张阶段-数据截止日期为2016年9月20日; [2] Li B, Bao YC, Chen B等人, Therapy for non-small cell lung cancer patients with brain metastasis. Chinese-German J Clin Oncol, 2014年, 13: 483-488;
 *由于在截止日期时未进行相关评估, 所以未确定部分缓解率("PR"); #包含确定以及待确定的部分缓解率("PR"); ^发现MET扩增/高表达。

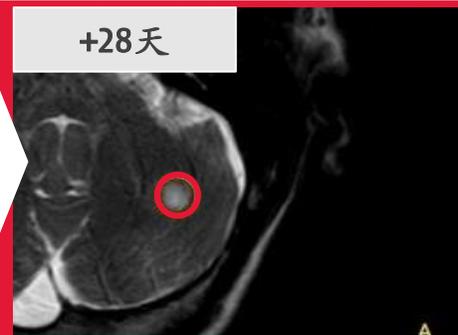
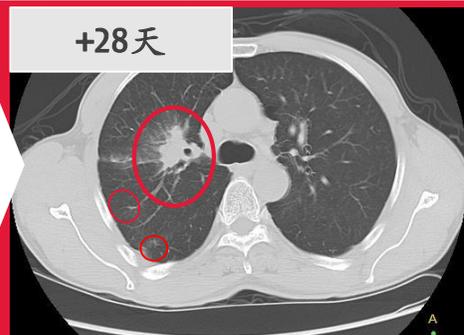
依吡替尼 - 在概念验证试验中有明显疗效 - 160mg 每日一次



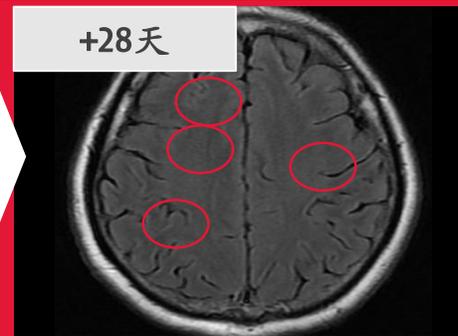
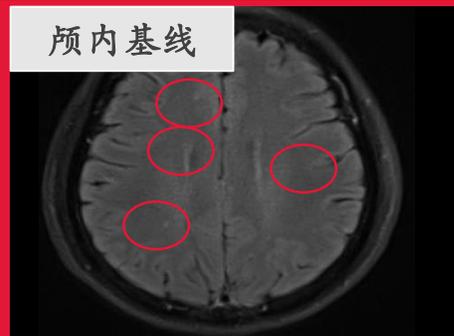
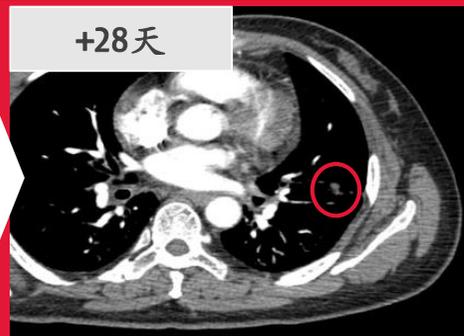
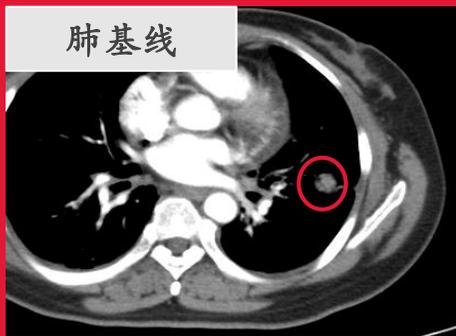
62岁女性



57岁男性



52岁男性



依吡替尼 - 安全且耐受性良好

3. 依吡替尼在晚期实体瘤患者中的耐受性良好^[1]。安全性与已获批的EGFR-TKI（例如易瑞沙[®]/特罗凯[®]）的安全性一致

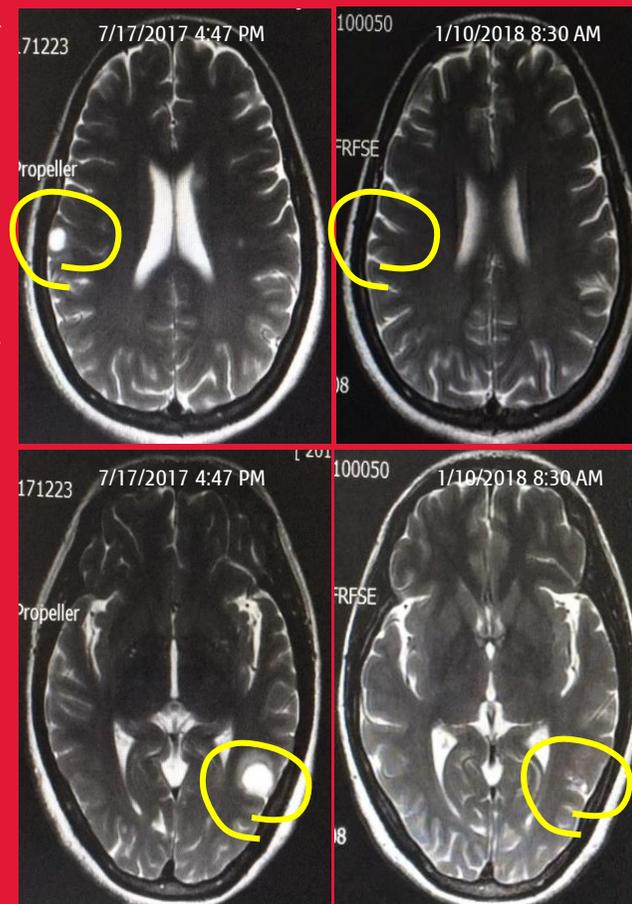
| 剂量递增期 (n=35*) (报告的发生率>10%的药物相关不良事件) | | | 剂量扩展期 (n=37) (报告的发生率>10%的药物相关不良事件) | | |
|--|------------|-----------|---------------------------------------|------------|-----------|
| 160mg 每日一次 | 所有级别 n(%) | 3/4级 n(%) | 160mg 每日一次 | 所有级别 n(%) | 3/4级 n(%) |
| 皮疹 | 21 (60.0%) | 1 (2.9%) | 皮疹 | 31 (83.8%) | 2 (5.4%) |
| 腹泻 | 12 (34.3%) | - | 皮肤色素沉着过多 | 18 (48.6%) | 1 (2.7%) |
| AST增高 | 12 (34.3%) | 1 (2.9%) | ALT增高 | 15 (40.5%) | 7 (18.9%) |
| ALT增高 | 11 (31.4%) | 1 (2.9%) | AST增高 | 15 (40.5%) | 4 (10.8%) |
| 血总胆红素增高 | 10 (28.6%) | 2 (5.7%) | ASP增高 | 11 (29.7%) | 1 (2.7%) |
| 口腔炎 | 5 (14.3%) | - | 腹泻 | 10 (27.0%) | - |
| 剥脱性皮炎 | 5 (14.3%) | - | 蛋白尿 | 10 (27.0%) | - |
| 瘙痒 | 5 (14.3%) | - | 血总胆红素增高 | 9 (24.3%) | 1 (2.7%) |
| 皮肤色素沉着过多 | 4 (11.4%) | - | 高尿酸血症 | 9 (24.3%) | 2 (5.4%) |
| γ-GGT增高 | 4 (11.4%) | 2 (5.7%) | γ-GGT增高 | 7 (18.9%) | 4 (10.8%) |
| 结合型胆红素增高 | 4 (11.4%) | 1 (2.9%) | 口腔炎 | 6 (16.2%) | - |

4. EGFR基因扩增胶质母细胞瘤（原发性脑瘤）：

■ Ib/II期概念验证试验正在进行中

病例研究-EGFR-TKI初治患者

- 男性，46岁，诊断为IV期非小细胞肺癌腺癌 (Exon21)
- 颅内、脑膜和骨转移
- 一线化疗初治
- 120mg每日一次
- 治疗25周（177天）期间，多处可测量（直径>10mm）颅内病灶有明显缓解



[1] 在任何群体中均未观察到剂量限制毒性("DLT"); *有一例患者未参加多次给药。

CHI-

MED



4f

西利替尼(EGFRwt) & HMPL-453 (FGFR)

潜在的同类最佳的产品

西利替尼

强效且高选择性TKI - 对EGFRwt激酶有强亲和力

1. 野生型EGFR活化肿瘤 医疗需求远未得到满足

- 当前EGFR TKI对出现野生型EGFR活化(基因扩增和蛋白质过表达)的实体瘤疗效不佳
- 食管癌的Ib期研究观察到短期缓解，病情稳定。不适合继续作为单药疗法进行研发。考虑潜在的免疫联合疗法。

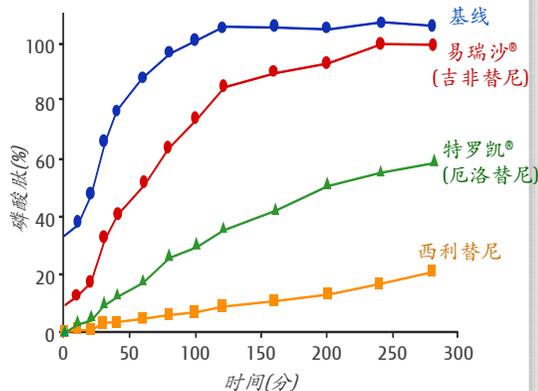
| 肿瘤类型 | 野生型: 基因扩增 | 野生型: 过表达 | 突变 |
|--------|-----------|----------|--------------------|
| 非小细胞肺癌 | 29% | 62% | 10-30% |
| 食管癌 | 8-30% | 30-90% | 12% (食管腺癌) |
| 胃癌 | 29% | 44-52% | <5% |
| 胶质母细胞瘤 | 36-51% | 54-66% | 27-54% (EGFR变种III) |
| 结直肠癌 | 4.5% | 53% | 8% |
| 头颈癌 | 10-30% | 66-84% | 42% (EGFR变种III) |

已获批TKI: 易瑞沙®, 特罗凯®

已获批单抗: 爱比妥®, Vectibix®

2. 西利替尼在临床前研究中对野生型EGFR显示出优异的抗肿瘤活性

- 功效比特罗凯®大5-10倍
- 持续性靶点占据



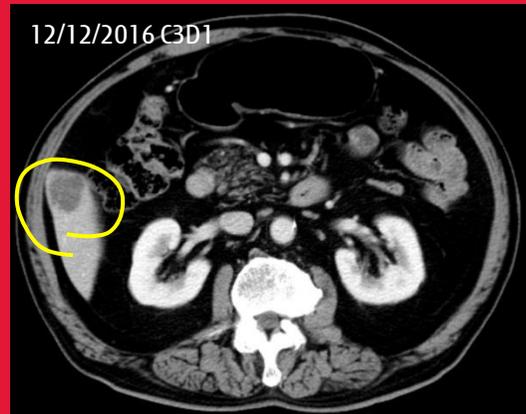
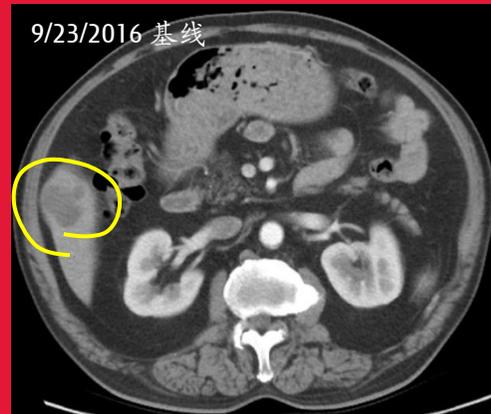
3. 食管癌(EC): 无有效治疗方案

- 在亚洲的主要问题是预后较差: 5年生存率为10-20%

| | 新发病例/年 | 死亡人数/年 |
|----|------------------------|------------------------|
| 美国 | 16,940 ^[1] | 15,690 ^[1] |
| 中国 | 477,900 ^[1] | 375,000 ^[1] |

病例研究-EGFR蛋白质过表达

- 2016年5月4日: 男性, 62岁, IV期食管鳞状细胞癌cT3N0M1伴随肝转移。较高蛋白质过表达-EGFR IHC局部试验: >75%的肿瘤细胞为3+
- 2016年5月4日-9月23日: 给予尼妥珠单抗/安慰剂+紫杉醇+顺铂-治疗6个疗程, 最佳肿瘤缓解情况为: 病情进展(PD)
- 2016年10月11日: 开始给予西利替尼400mg/天
- 2016年12月12日: 第3个疗程第1天(C3D1)肿瘤评价: 靶病灶(肝转移)缩小33% (直径从36mm缩小至23mm) - 未证实的部分缓解 ("PR")
- 2017年1月23日: 由于不良事件而退出研究-1级(腹泻/瘙痒/口腔溃疡), 2级(毛囊炎/皮炎)



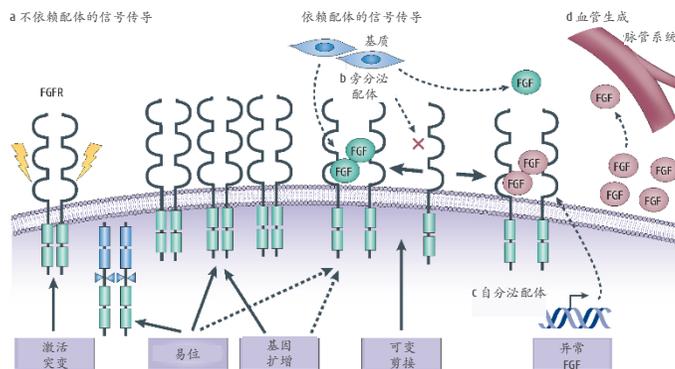
HMPL-453-中国I期试验进行中

旨在成为同类最佳的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、神经内分泌和代谢动态平衡

■ 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

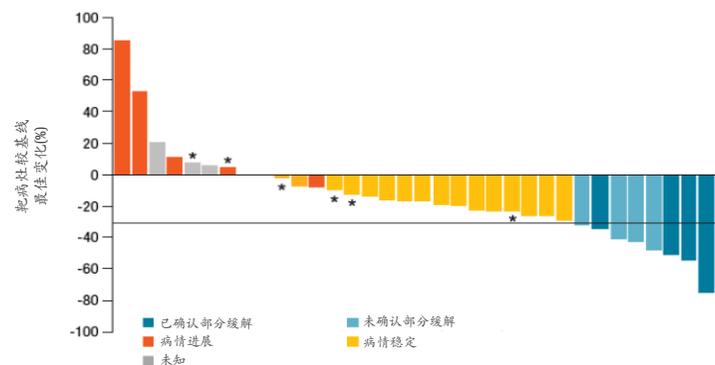


2. FGFR - 多样化且复杂的基因变化，突变概率虽低，但涉及癌种较多

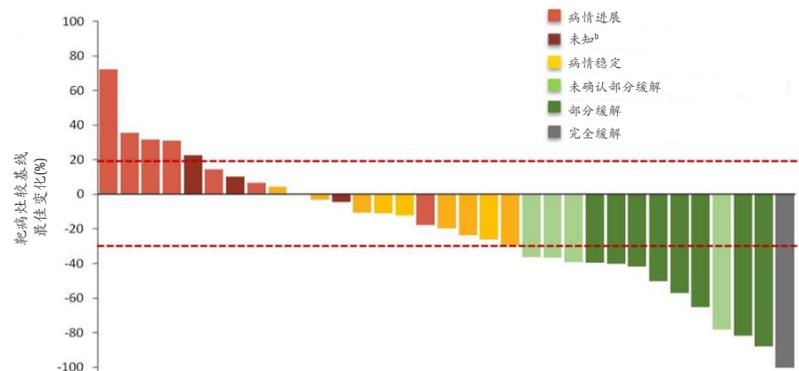
| | 基因扩增 | 基因易位 | 基因突变 |
|-------|--|--|--|
| FGFR1 | 鳞状细胞肺癌 (7~15%) 头颈鳞状细胞癌 (10~17%) 食道鳞状细胞癌 (9%) 乳腺癌 (10~15%) | 鳞状细胞肺癌 (n/a) 胶质母细胞瘤 (n/a) 骨髓增殖性症状 (n/a) 乳腺癌 (n/a) | 胃癌 (4%) 毛状星细胞瘤 (5~8%) |
| FGFR2 | 胃癌 (5~10%) 乳腺癌 (4%) | 肝内胆道癌(胆道癌)(14%) 乳腺癌 (n/a) | 子宫内膜癌 (12~14%) 鳞状细胞肺癌 (5%) |
| FGFR3 | 膀胱癌 (n/a) 涎腺腺样囊性癌 (n/a) | 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% NMIBC; 15~20 MIBC) 子宫颈癌 (5%) |

3. 胆道癌（胆管癌）和膀胱癌到目前为止在临床方面取得了很大进展

■ BGJ398胆道癌II期PoC试验 (2016 ASCO GI)



■ BGJ398膀胱癌II期PoC试验 (2016 ASCO)





5

附录 2

公司的其他信息

和黄中国医药科技集团架构 - 主要实体

和黄中国医药科技 - 集团层面
 收入 - 2018年: 2.141亿美元 (2017年: 2.412亿美元)
 归属于本集团的净亏损 - 2018年: 7,480万美元 (2017年净亏损: 2,670万美元)

非并表合资企业
 和黄中国医药科技附属公司

研发创新平台
 收入 - 2018年: **4,120万美元** (2017年: 3,600万美元)
 归属于本集团的净亏损 - 2018年: **1.024亿美元** (2017年: 5,190万美元)

商业平台
 合资企业及附属公司收入 - 2018年: **6.644亿美元** (2017年: 6.386亿美元^[1])
 归属于本集团的净利润 - 2018年: **4,140万美元** (2017年: 3,750万美元^[2])

99.8%
和记黄埔医药 (上海) 有限公司 ("HMP")
 肿瘤 / 免疫药品研发
 收入: 2018年: **4,120万美元** (2017年: 3,600万美元)

处方药业务

| | |
|---|---|
| 50% | 51% |
| 上海和黄药业有限公司 处方药 合资伙伴: 上海医药集团 收入: 2018年: 2.757亿美元 (2017年: 2.446亿美元) | 国药控股和记黄埔医药 (上海) 有限公司^[3] 处方药商业公司 合资伙伴: 国药控股集团 收入: 2018年: 1.328亿美元 (2017年: 1.664亿美元) |

50%
Nutrition Science Partners ("NSP")
 植物成分药 / 肠胃病药品研发
 合资伙伴: Nestlé Health Science
 收入: 2018年: 无 (2017年: 无)

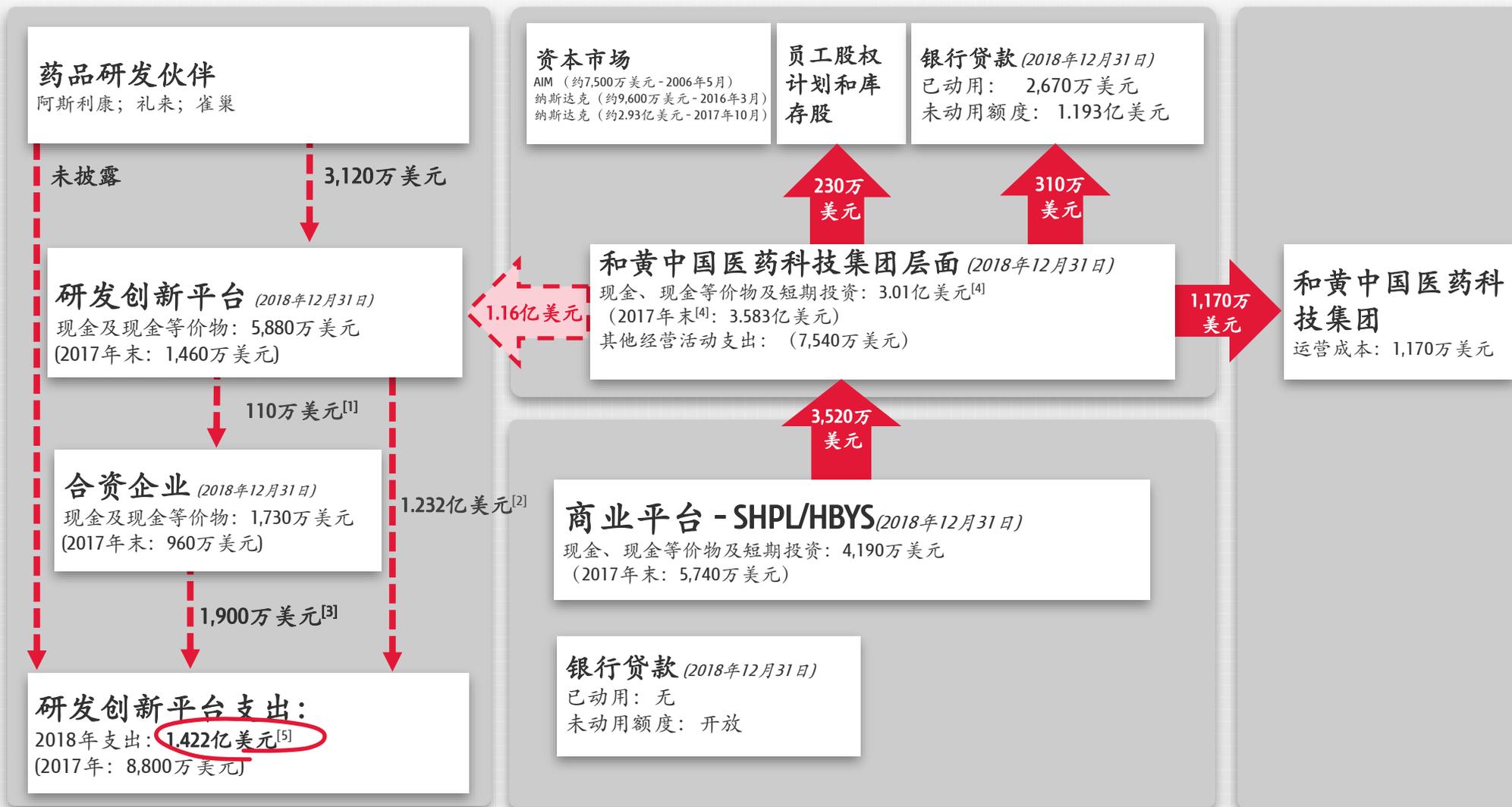
消费健康品业务

| | |
|--|---|
| 50% ^[4] | 50% |
| 广州白云山和记黄埔中药有限公司 非处方药 合资伙伴: 广州白云山医药集团 收入: 2018年: 2.158亿美元 (2017年: 1.888亿美元 ^[1]) | 和黄汉优有机有限公司 健康相关消费品 合资伙伴: Hain Celestial Group 收入: 2018年: 2,670万美元 (2017年: 2,890万美元) |

[1] 不包括冠宝药业 (2017年9月出售); [2] 非美国公认会计准则: 不包括上海和黄药业有限公司2017年贡献的250万美元政府补贴; [3] 不计国药控股和记黄埔医药有限公司的智慧通婴幼儿营养品业务, 来自处方药业务的营业收入下降了20%, 原因在于中国政府实行新的“两票制”, 在2017年10月两票制生效前, 我们直接将产品的总销售收入确认为收入, 两票制生效后, 对于部分第三方产品, 我们转为赚取代理服务费等; 尽管有两票制的影响, 但来自主要第三方产品 (即抗精神病的思瑞康®) 的代理服务费依然增长了51%至1,720万美元 (2017年: 1,140万美元); [4] 通过持股80%的附属公司持有。

2018财年集团内现金流

现金3.01亿美元（2018年12月31日）；未动用的银行信贷额度1.193亿美元



[1] 对NSP的800万美元资本投资并抵消来自NSP的690万美元服务收入；[2] 包括研发成本和一般行政开支；[3] NSP的运营亏损份额；[4] 包括截至2018年末2.149亿美元的短期投资（超过3个月的存款）；[5] 对美国公认会计原则调整（百万美元）后研发开支成本，请参见附录“非美国公认会计原则财务指标和调节表”。

中国商业平台拥有重要价值

- 和黄中国医药科技的商业平台持续取得优于同行的业绩
- 根据中国医药股的中位数市盈率，中国商业平台的市值价值约为17-18亿美元^[1]。根据我们在合资公司中的持股比例，和黄中国医药科技所占价值约为8-9亿美元

| | 股份代码 | 净销售收入 | | | 净利润 | | | | 估值 ^[4] | |
|---|--------|----------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------------|------------|
| | | 2017年1-6月 | 2018年1-6月 | 17-18年上半年增长率 | 2017年1-6月 | 2018年1-6月 | 17-18年上半年增长率 | 2018年上半年利润率 | 市值 | 市盈率 |
| 和黄中国医药科技商业平台-附属公司/合资公司^[2] | | 328.0^[3] | 360.3 | 10% | 51.9 | 55.1 | 6% | 15% | n/a | n/a |
| 天津中新药业集团股份有限公司 | 600329 | 451.3 | 470.2 | 4% | 41.6 | 47.6 | 14% | 10% | 1,699 | 22 |
| 丽珠医药集团股份有限公司 | 000513 | 645.8 | 689.6 | 7% | 83.2 | 102.1 | 23% | 15% | 3,619 | 21 |
| 山东东阿阿胶股份有限公司 | 000423 | 443.3 | 451.1 | 2% | 136.4 | 130.5 | -4% | 29% | 4,519 | 15 |
| 浙江康恩贝制药股份有限公司 | 600572 | 353.6 | 540.3 | 53% | 58.6 | 83.1 | 42% | 15% | 3,201 | 24 |
| 昆明制药集团股份有限公司 | 600422 | 412.4 | 511.4 | 24% | 32.7 | 27.7 | -15% | 5% | 831 | 18 |
| 贵州益佰制药股份有限公司 | 600594 | 294.9 | 285.9 | -3% | 30.0 | 26.2 | -13% | 9% | 723 | 18 |
| 金陵药业股份有限公司 | 000919 | 258.5 | 236.4 | -9% | 18.6 | 17.4 | -6% | 7% | 533 | 31 |
| 江苏康缘药业股份有限公司 | 600557 | 251.3 | 278.7 | 11% | 29.3 | 30.8 | 5% | 11% | 1,137 | 19 |
| 株洲千金药业股份有限公司 | 600479 | 228.5 | 225.0 | -2% | 8.1 | 12.1 | 49% | 5% | 572 | 13 |
| 漳州片仔癀药业股份有限公司 | 600436 | 264.8 | 363.2 | 37% | 63.9 | 91.7 | 44% | 25% | 9,681 | 62 |
| 同业中位数 (10家企业, 不包括和黄中国医药科技) | | 324.2 | 407.1 | 26% | 37.2 | 39.2 | 6% | 10% | 1,418 | 20 |
| 61家中国上市医药企业-中位数 | | 258.5 | 278.7 | 8% | 29.3 | 31.6 | 8% | 11% | 1,137 | 21 |

可比公司：以上10家企业（不包括和黄中国医药科技）全是在中国大陆从事非处方/处方药制造、专注于类似产品类型的已盈利上市公司，2018年预估净收入在4亿至14亿美元之间。

(百万美元)

资料来源：公司数据，德意志银行，FactSet

[1] 可比公司/中国医药业估值为20-21倍2018年实际税后净收入(8,360万美元)；[2] 和黄中国医药科技的6家商业平台公司(广州白云山和记黄埔中药有限公司、上海和黄药业有限公司、国药控股和记黄埔医药(上海)有限公司、和黄健宝保健品有限公司、和黄汉优有机和记消费品有限公司)的中国国内总业绩；[3] 不包括冠宝(已出售)；[4] 截至2019年3月1日的市值和市盈率：过去12个月基于市值的加权平均市盈率

一系列家喻户晓的药品

前7种产品占收入^[1]的69%及占毛利^[1]的89%



| 主要产品 ^[2] - 销售额 (非美国公认会计原则) | | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|---|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------------------|
|  | 麝香保心丸 心血管疾病处方药 国内市场占有率: 17% 专利保护期到 2029年 | 102,215 +29% | 123,587 +21% | 138,848 +12% | 159,326 +15% | 195,371 +23% | 209,246 +7% | 233,096 +11% |
|  | 板蓝根冲剂 抗病毒/流感非处方药 国内市场占有率: 54% | 65,381 +14% | 72,300 +11% | 55,573 -23% | 54,793 -1% | 56,664 +3% | 59,898 +6% | 62,585 +4% |
|  | 复方丹参片 抗心绞痛非处方药 国内市场占有率: 38% | 60,181 +6% | 69,996 +16% | 76,297 +9% | 60,154 -21% | 59,906 0% | 58,936 -2% | 56,342 -4% |
|  | 脑心清片 脑血管疾病非处方药 专利配方 | 6,933 +85% | 10,142 +46% | 14,681 +45% | 17,581 +20% | 21,000 +19% | 20,408 -3% | 37,250 +83% |
|  | 思瑞康片 双相情感障碍/精神分裂症处方药 国内市场占有率: 6% | n/a | n/a | n/a | 21,131 | 34,380 +63% | 35,359 +3% | 29,211 ^[3] -17% |
|  | 口炎清颗粒 牙周炎非处方药 国内市场占有率: >90% | 16,351 +6% | 16,318 0% | 18,370 +13% | 17,051 -7% | 17,210 +1% | 17,620 +2% | 19,329 +10% |
|  | 胆宁片 胆囊/结石处方药 专利保护到 2027年 | 11,648 +17% | 12,364 +6% | 13,822 +12% | 13,526 -2% | 9,041 -33% | 16,089 +78% | 17,378 +8% |

[1] 基于并表附属公司和商业平台非并表合资公司的非美国公认会计原则总销售额和毛利，请参见附录“非美国公认会计原则财务指标和调节表”；[2] 市场份额数据基于Frost & Sullivan或QuintilesIMS的数据；[3] 自2017年10月起，大部分销售因实施两票制政策而转为服务费模式。2018年净服务费增长51%至1,720万美元（2017年：1,140万美元）

(千美元)
(与一年前相比的增长率)

非美国公认会计原则财务指标和调节表(1/2)

调整后集团净现金流和扣除融资活动的 调整后集团净现金流：

| | 2018 | 2019年指引 |
|-------------------------|---------------|------------------------|
| 年末现金及现金等价物和短期投资 | 301.0 | 150-180 ^[1] |
| 减：年初现金及现金等价物和短期投资 | (358.3) | (300) |
| 调整后集团净现金流 | (57.3) | (120) - (150) |
| 加：年内融资活动中使用的净现金 | 8.2 | ---- ^[1] |
| 扣除融资活动的调整后集团净现金流 | (49.1) | (120) - (150) |

调整后的思瑞康代理服务费率：

| | 2018 | 2017 |
|---------------------|-------------|-------------|
| 营业收入 - 思瑞康 | 29.2 | 35.4 |
| 减：产品成本 - 思瑞康 | (12.0) | (24.0) |
| 调整后思瑞康代理服务费率 | 17.2 | 11.4 |

调整后前7种产品毛利润占商业平台总毛利润百分比：

| | 2018 |
|---------------------|--------------|
| 来自外部客户的收入 - 商业平台 | 172.9 |
| 减：产品和服务成本 | (142.4) |
| 毛利润 - 商业平台 | 30.5 |
| 加：毛利润 - HBYS 和 SHPL | 306.1 |
| 调整后毛利润 | 336.6 |
| 前7种产品的毛利润 | 298.1 |
| 前7种产品占调整后毛利润的百分比 | 89% |

调整后研发开支：

| | 2018 | 2017 |
|--------------------------|----------------|---------------|
| 业务板块运营亏损 - 研发创新平台 | (102.6) | (52.0) |
| 减：业务板块来自外部客户的收入 - 研发创新平台 | (41.2) | (36.0) |
| 加：产品成本 - 第三方 | 1.6 | - |
| 调整后研发开支 | (142.2) | (88.0) |

[1] 对本调节表而言，不提供年内融资活动中使用或产生的净现金的2019年指引，因此，年末现金及现金等价物和短期投资不包括年内融资活动中使用或产生的净现金的影响。

(百万美元，除非另有说明)

非美国公认会计原则财务指标和调节表(2/2)

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）/利润的调节^[1]

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

| (百万美元) | 国际财务报告准则 | | | | | | | | | | | 美国公认会计原则 | | | | | | 17-18年增长率 |
|-------------------------|----------|--------|-------|-------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------|------|-----------|
| | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | | |
| 销售收入（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 | -2% | |
| 处方药 | 17.2 | 21.8 | 23.3 | 23.2 | 28.1 | 39.5 | 54.4 | 71.2 | 92.4 | 116.5 | 138.2 | 204.9 | 286.6 | 372.3 | 411.0 | 408.5 | -1% | |
| - 并表附属公司 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 50.2 | 105.5 | 149.9 | 166.4 | 132.8 | -20% | |
| - 非并表合资公司 | 17.2 | 21.8 | 23.3 | 23.2 | 28.1 | 39.5 | 54.4 | 71.2 | 92.4 | 116.5 | 138.2 | 154.7 | 181.1 | 222.4 | 244.6 | 275.7 | 13% | |
| 消费健康品 | 4.7 | 6.1 | 41.8 | 78.2 | 90.9 | 116.3 | 142.6 | 165.2 | 186.2 | 244.2 | 264.1 | 260.5 | 232.3 | 255.1 | 266.2 | 255.9 | -4% | |
| - 并表附属公司 | 4.7 | 6.1 | 9.3 | 8.9 | 3.7 | 5.5 | 7.0 | 14.1 | 14.9 | 15.5 | 16.5 | 16.8 | 20.7 | 31.0 | 38.8 | 40.1 | 3% | |
| - 非并表合资公司 | - | - | 32.5 | 69.3 | 87.2 | 110.8 | 135.6 | 151.1 | 171.3 | 228.7 | 247.6 | 243.7 | 211.6 | 224.1 | 227.4 | 215.8 | -5% | |
| 总销售收入增长率 | n/a | 27% | 133% | 56% | 17% | 31% | 26% | 20% | 18% | 29% | n/a | 16% | 11% | 21% | 8% | -2% | | |
| - 2017年9月出售的冠宝 | - | - | - | - | - | - | - | - | (11.4) | (50.5) | (51.6) | (49.7) | (40.7) | (45.0) | (38.6) | 0.0 | n/a | |
| 调整后的消费健康品 | 4.7 | 6.1 | 41.8 | 78.2 | 90.9 | 116.3 | 142.6 | 165.2 | 174.8 | 193.7 | 212.5 | 210.8 | 191.6 | 210.1 | 227.6 | 255.9 | 12% | |
| - 调整后的非并表合资公司 | 0.0 | - | 32.5 | 69.3 | 87.2 | 110.8 | 135.6 | 151.1 | 159.9 | 178.2 | 196.0 | 194.0 | 170.9 | 179.1 | 188.8 | 215.8 | 14% | |
| 调整后的销售收入（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 | 4% | |
| 调整后的销售收入增长率 | n/a | 27% | 133% | 56% | 17% | 31% | 26% | 20% | 13% | 16% | 13% | 19% | 15% | 22% | 10% | 4% | | |
| 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 ^[3] | 77.3 ^[4] | 83.6 | 8% | |
| 处方药 | (0.4) | 1.3 | 1.9 | 1.3 | 1.9 | 2.8 | 6.0 | 11.9 | 14.2 | 17.7 | 22.4 | 26.5 | 31.9 | 41.4 | 53.0 | 63.9 | 21% | |
| - 并表附属公司 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0.1 | 0.6 | 1.6 | 2.4 | 4.1 | 74% | |
| - 非并表合资公司 | (0.4) | 1.3 | 1.9 | 1.3 | 1.9 | 2.8 | 6.0 | 11.9 | 14.2 | 17.7 | 22.4 | 26.4 | 31.3 | 39.8 | 50.6 | 59.8 | 18% | |
| 消费健康品 | (10.3) | (4.9) | 0.3 | 5.4 | 9.3 | 11.9 | 15.5 | 16.0 | 15.9 | 15.4 | 17.3 | 22.3 | 22.2 | 21.9 | 24.3 | 19.7 | -19% | |
| - 并表附属公司 | (10.3) | (4.9) | (2.9) | (2.4) | 0.2 | - | 0.8 | 1.0 | (0.4) | (1.1) | 0.1 | 1.5 | 0.8 | 1.5 | 3.5 | 2.8 | -20% | |
| - 非并表合资公司 | - | - | 3.2 | 7.8 | 9.1 | 11.9 | 14.7 | 15.0 | 16.3 | 16.5 | 17.2 | 20.8 | 21.4 | 20.4 | 20.8 | 16.9 | -19% | |
| 利润率 | -48.9% | -12.9% | 3.4% | 6.6% | 9.4% | 9.4% | 10.9% | 11.8% | 10.8% | 9.2% | 9.9% | 10.5% | 10.4% | 10.1% | 11.4% | 12.6% | | |
| 归属于和黄中国医药科技的税后净（亏损）/溢利 | (5.7) | (3.7) | (0.5) | 1.2 | 4.5 ^[2] | 5.9 ^[2] | 9.3 ^[2] | 12.6 ^[2] | 13.6 ^[2] | 14.6 ^[2] | 18.2 ^[2] | 22.8 ^[2] | 25.2 ^[2] | 29.9 ^[3] | 37.5 ^[4] | 41.4 | 10% | |
| 处方药 | (0.2) | 0.6 | 1.0 | 0.7 | 0.9 | 1.4 | 3.0 | 5.9 | 7.1 | 8.8 | 11.2 | 13.2 | 15.9 | 20.7 | 26.5 | 32.1 | 21% | |
| 消费健康品 | (5.5) | (4.3) | (1.5) | 0.5 | 3.6 | 4.5 | 6.3 | 6.7 | 6.5 | 5.8 | 7.0 | 9.6 | 9.3 | 9.2 | 11.0 | 9.3 | -16% | |
| 归属于和黄中国医药科技的净（亏损）/溢利增长率 | n/a | -35% | -86% | 340% | 275% | 31% | 58% | 35% | 8% | 7% | n/a | 26% | 10% | 19% | 25% | 10% | | |

[1] 2003-2006年包括已终止经营的业务；[2] 继续经营的业务；[3] 不包括2016年税后净利润中8,080万美元的上海和黄药业有限公司土地赔偿金和4,040万美元归属于和黄中国医药科技的净溢利；[4] 不包括2017年税后净利润中500万美元的上海和黄药业有限公司研发相关补贴和250万归属于和黄中国医药科技的净溢利

国家医保药品目录定价

7月17日更新 - 15种抗肿瘤新药^[1]被添加到医保目录中

| 品牌 (通用名) | 公司 | 单位价格 (美元) ^[3] | | | | 患者每月大致费用 (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 | |
| 赫赛汀® (利妥昔单抗) | 罗氏 | 440mg:20ml | \$3,298.81 | \$1,125.93 | -66% | 乳腺癌: 第1周4mg/kg, 2mg/kg, 每周1次 ^[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) | 百泰生物药业 | 50mg:10ml | \$435.26 | \$251.85 | -42% | 100mg, 每周1次 | \$3,730 | \$2,160 | 联合化疗治疗 EGFR+ III/IV期鼻咽癌 |
| 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每天1次 | \$2,040 | \$870 | 晚期非小细胞肺癌, 伴有限的EGFR基因突变 |
| 多吉美® (索拉非尼) | 拜耳 | 0.2g | \$60.44 | \$30.07 | -50% | 400mg每天2次 | \$7,250 | \$3,610 | 不可切除型RCC、不可切除型HCC、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每天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每天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; 复发型或难治型套细胞淋巴瘤 |
| 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, 每天1次, 给药2周/停药1周 | \$2,110 | \$1,490 | 晚期非小细胞肺癌 |
| 爱谱沙® (西达本胺) | 深圳微芯 | 5mg | \$81.48 | \$57.04 | -30% | 30mg每天1次, 每周2次 | \$4,190 | \$2,930 | 二线+复发型或难治型外周T细胞淋巴瘤 (PTCL) |
| 泽珂® (阿比特龙) | 强生 | 250mg | \$45.63 | \$21.48 | -53% | 1,000mg每天1次 | \$5,480 | \$2,580 | 转移性或卵巢切除后前列腺癌 |
| 美仕得® (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每天1次 | \$2,190 | \$1,320 | 舒尼替尼或索拉非尼治疗后的晚期RCC, 晚期/转移性胰腺神经内分泌癌、结节性硬化伴肾血管平滑肌脂肪瘤 |
| 瑞复美 (来那度胺) | 赛尔基因 | 25mg ^[2] | \$413.93 | \$163.26 | -61% | 25mg每天1次 给药3周/停药1周 | \$9,310 | \$3,670 | 二线+复发型骨髓瘤 |

资料来源: 人力资源和社会保障部; 药智数据; 美国银行美林全球研究

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

国家医保药品目录定价

10月18日更新-17种抗肿瘤新药被添加到医保目录中



| 品牌(通用名) | 公司 | 剂量 | 单位价格(美元) ^[2] | | | 患者每月大致费用(美元) ^[2] | | | 适应症范围 |
|-------------------------------|--------|-------------|-------------------------|-------|------|--|--------------------|--------------------|---|
| | | | 平均报价 | 报销额 | Δ% | 剂量 ^[1] | 平均报价 | 报销额 | |
| 福可维 [®] (安罗替尼) | 中国生物制药 | 12mg | \$127 | \$70 | -45% | 12mg每天1次(给药2周/停药1周) | \$1,783 | \$981 | 三线非小细胞肺癌(NSCLC) |
| Oncaspar [®] (培门冬酶) | 恒瑞医药 | 5ml:3750 IU | \$560 | \$429 | -23% | ≤2ml每14天1次 | \$1,231 | \$943 | 一线急性淋巴细胞白血病(ALL) |
| Vidaza [®] (阿扎胞苷) | 新基生物制药 | 100mg | \$378 | \$152 | -60% | 第1个疗程:75mg每天1次,连续7天;4周为1个疗程。2个疗程后,剂量增至100mg,最低4-6个疗程 | \$14,022 | \$5,636 | 难治型贫血(RA)或环形铁粒幼细胞性难治型贫血(RARS)、难治型贫血伴原始细胞增多(RAEB/RAEB-T)和慢性粒单核细胞白血病(CMMoL) |
| 英立达 [®] (阿昔替尼) | 辉瑞 | 5mg | \$99 | \$30 | -70% | 5mg每天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每天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天各4mg(28天1个疗程) | \$12,934 | \$2,839 | 二线多发性骨髓瘤 |
| Xalkori [®] (克唑替尼) | 辉瑞 | 250mg | \$123 | \$37 | -70% | 250mg每天2次 | \$7,407 | \$2,245 | 局部晚期或转移性渐变淋巴瘤激酶(ALK)+或ROS1+非小细胞肺癌 |
| Gilotrif [®] (阿法替尼) | 勃林格 | 40mg | \$116 | \$29 | -75% | 40mg每天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每天2次 | \$4,645 | \$1,635 | 慢性粒细胞白血病(CML) |
| Votrient [®] (帕唑帕尼) | 诺华 | 200mg | \$66 | \$23 | -65% | 800mg每天1次 | \$7,891 | \$2,348 | 肾细胞癌(RCC) |
| 索坦 [®] (舒尼替尼) | 辉瑞 | 12.5mg | \$49 | \$22 | -55% | GIST & RCC: 50mg每天1次 pNET: 37.5mg每天1次 | \$5,544 \$4,455 | \$2,498 \$2,007 | 肾细胞癌、胃肠间质瘤(GIST)、原始神经外胚瘤(pNET) |
| Stivarga [®] (瑞格非尼) | 拜耳 | 40mg | \$52 | \$28 | -46% | 160mg每天1次 | \$6,216 | \$3,384 | 转移性结直肠癌(CRC)、GIST、肝细胞癌(HCC) |
| Zykadia [®] (色瑞替尼) | 诺华 | 150mg | \$108 | \$28 | -74% | 450mg每天1次 | \$9,699 | \$2,564 | 非小细胞肺癌 |
| Zelboraf [®] (威罗菲尼) | 罗氏 | 240mg | \$30 | \$16 | -47% | 960mg每天2次 | \$7,252 | \$3,868 | 黑色素瘤 |
| 爱必妥 [®] (西妥昔单抗) | 默克公司 | 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(GEP-NENS) |
| Imbruvica [®] (依鲁替尼) | 强生 | 140mg | \$78 | \$27 | -65% | MCL: 560mg每天1次 CLL & WM: 420mg每天1次 | \$9,324 \$6,993 | \$3,263 \$2,447 | 套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL) |

资料来源: 人力资源和社会保障部; 药智数据; 美国银行美林全球研究

[1] 使用参考库存量单位或参考推荐剂量计算每月定价; [2] 计算时假定的汇率为1美元兑换6.75元人民币



HUTCHISON CHINA MEDITECH

谢谢