CHI-MED

HUTCHISON CHINA MEDITECH

和黄中国医药科技有限公司

公司介绍

2020年11月5日

纳斯达克/伦敦证交所：HCM

安全港声明和免责声明

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

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

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

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

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

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

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

（中文译本仅供参考，文义如与英文有歧异，概以英文版本为准）

凭借中国稳固基础，致力于打造以科学为导向的国际生物医药企业

发挥和黄医药创新肿瘤药物的全球潜力

在中国建立高度一体化的肿瘤业务

我们的优势

逾20年经验的全面综合平台

世界一流的发现和开发能力

自2002年，中国**首家**专注于全球市场的创新型医药研发企业之一

约560名专注于肿瘤学和自身免疫性疾病的综合研发人员

高度差异化的创新药物组合和全球产品管线

9种创新临床阶段药物 - 均由和黄医药自主发现

3项主要药物已于中国提交新药上市申请/已经获批 - 并均在全球后期开发

具丰富跨国公司管理经验的团队 – 完善的公司治理

和黄医药14位高级管理人员团队任职年期中位数为**11年**

公司上市十四年来

0治理问题

深入泛中国市场的商业平台

约2,300人的中国销售团队 - 覆盖320多个城市

约340人新的肿瘤专科商业团队 - 覆盖中国1,300个癌症中心[1]

[1] 2020年中到位。

世界一流的研发引擎

中国生物科技领域中最多产且已获证实

世界一流的发现和开发能力

CHI-MED

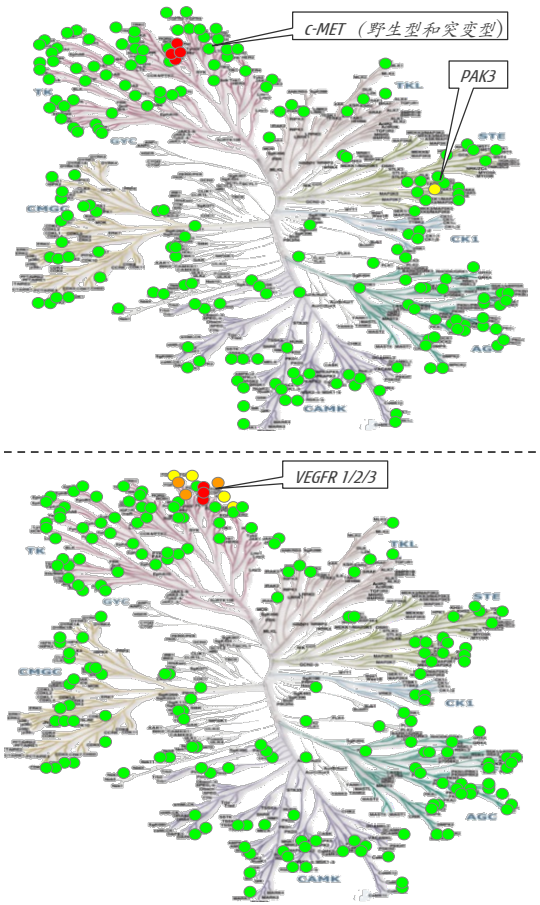
专注于全球水平的创新
在各层级均已获证实和验证

- **超过15年** 肿瘤学研发经验，全面一体化、约560人的自有科学团队
- **超过40种** 肿瘤适应症正在开发中。9个已进入临床阶段的TKIs，包括VEGFR、c-MET、PI3Kδ、Syk、FGFR和IDH
- **超过10项** 与化疗、靶向药物和免疫疗法的联合疗法在研。候选药物的高度选择性使联合用药成为可能
- **另外4款** 自主研发的后期临床前分子
- **2项** 战略性的长期合作

AstraZeneca
阿斯利康/赛沃替尼，2011全球合作

Lilly
礼来/呋喹替尼，2013中国合作

和黄医药领先的化学方法
赋予候选药物高度的选择性特征



以1μM对253种激酶进行筛选
- ›90% 抑制
- 70-90%抑制
- 40-70%抑制
- ‹40%抑制

赛沃替尼
（旧称沃利替尼）

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

爱优特®
呋喹替尼胶囊

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

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

深厚的全球发展基础设施
突破性的往绩

- 于上海、苏州和美国新泽西州，拥有超过120多名临床和注册，以及约200多名CMC员工组成的**一体化开发团队**
- 研发团队**深厚的基础和实力**使**全球和中国的超过25项临床**得以顺利协调
- **与中国及全球监管机构保持良好的沟通与对话** - 计划于2021年启动多项全球注册研究

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

爱优特®（呋喹替尼胶囊）

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

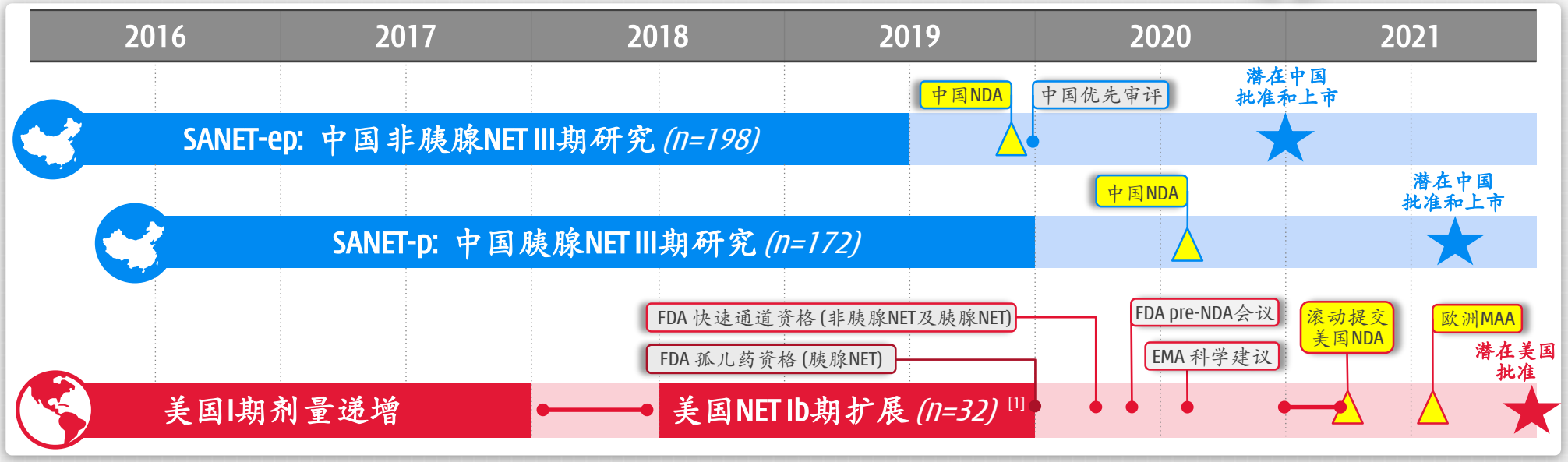
赛沃替尼

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

索凡替尼

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

中国数据作为美国NDA及欧洲MAA提交依据
...索凡替尼治疗神经内分泌瘤(NET) 患者的案例研究



中国III期研究

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

+

美国I/Ib期研究

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

=

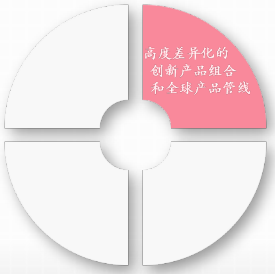
效率

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

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

主要资产价值最大化

2020/2021年内预计5项已提交新药上市申请及8项注册研究



CHI-MED

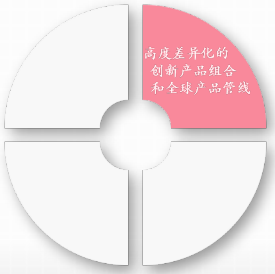
	剂量探索/安全性试筛	概念验证	注册	新药上市申请提交/已上市
赛沃替尼 c-MET 抑制剂		MET外显子14跳变NSCLC		MET外显子14跳变NSCLC 新药上市申请于2020年5月获受理
		乳头状肾细胞癌 - CALYPSO [2] 联合英飞凡	MET+乳头状肾细胞癌 - SAVOIR	
		MET+ 胃癌 - VIKTORY [2]	MET+ NSCLC - SAVANNAH 联合泰瑞沙	
		MET+ 结直肠癌 [2]		
索凡替尼 VEGFR 1/2/3; FGFR1; 及CSF-1R 抑制剂	联合PD-1 拓益 - 君实生物 [1]	软组织肉瘤和胆管癌	胰腺和非胰腺神经内分泌瘤 [3]	
	联合PD-1 替雷利珠单抗 - 百济神州 [1]	8种实体瘤 联合拓益PD-1	二线胆管癌	非胰腺神经内分泌瘤 新药上市申请于2019年11月获受理
	联合PD-1 达伯舒 - 信达生物			胰腺神经内分泌瘤 新药上市申请于2020年9月获受理
爱优特® (呋喹替尼胶囊) VEGFR1/2/3 抑制剂		三阴性和荷尔蒙受体阳性/HER2阴性乳腺癌	三线或以上结直肠癌 - FRESCO-2	三线或以上结直肠癌 新药上市申请于2018年9月获批
		5种实体瘤 联合达伯舒PD-1	二线胃癌 - FRUTIGA 联合泰素	
	联合PD-1 替雷利珠单抗 - 百济神州 [1]			

全球　中国　过去6个月的主要行动　发展中

[1] 计划中；[2] 研究者发起的临床试验(IITs)；[3] 正在准备美国新药上市申请。

雄厚早期候选产品管线储备

不断发展的进一步创新产品



CHI-MED

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

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

全球 中国 过去6个月的主要行动 发展中

高价值且差异化的产品组合

12项自主研发资产皆具备全球注册潜力

CHI-MED

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

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

具规模的中国商业平台

业已证实的商业化能力和深入的市场布局

CHI-MED

成熟中国处方药商业平台

- **在中国复杂的医疗系统中拥有约19年的运营经验**，由和黄医药管理团队直接负责中国处方药日常商业运营
- **约2,300名处方药销售团队**-遍布全国，覆盖**320多个城镇**；**超过22,100家医院和超过74,000名医生**
- 长期的创收经验-**2020年上半年和黄医药**的中国商业平台为集团提供**3,600万美元净利润**

在多个治疗领域合规且适应性强

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

肿瘤商业平台及展望

- 致力于持续大量投入**肿瘤商业平台**
- 第一个拥有具有全球专利和权益的肿瘤药物**目标于2020年末获批及上市**（索凡替尼，用于治疗神经内分泌瘤）
- 专门的肿瘤商业化团队步入正轨：**到2020年6月，有超过340个全职销售，覆盖30个省、市约1,300个医院**

高素质的团队和处方药商业平台

深入的市场布局及专业知识

在中国市场的合规、规模及盈利能力

注：不包括[1]2016年（4,040万美元）和[2]2017年（250万美元）的土地补偿收益；[3]思瑞康®的经销已停止

具有丰富跨国公司管理经验的团队

全球标准 - 信誉和透明度

CHI-MED

管理团队

Christian Hogg
首席执行官
P&G
31/20

苏慰国
首席科学官
Pfizer
30/15

郑泽锋
首席财务官
Bristol Myers Squibb
KPMG Nestlé
31/12

周俊杰
上海和黄药业
总经理
SANOFI
29/19

Marek Kania
董事总经理及
首席医学官
（国际业务）
Lilly
26/2

吴振平
药物科学
Roche
Pfizer
26/12

陈洪
首席营销官
Bristol Myers Squibb
NOVARTIS
22/10

Tom Held
美国商业化
业务主管
Daiichi-Sankyo
NOVARTIS
30/1

王清梅
商务开发及
战略合作
Lilly
26/10

李健鸿
企业融资及发展
CREDIT SUISSE
21/11

Charles Nixon
总法律顾问
CK HUTCHISON
28/13

施定原
人力资源 - 组织及
领袖发展
MERCK
24/1

崔映玲
政府事务
SPH
Bristol Myers Squibb
22/1

Enrico Magnanelli
国际运营负责人
GILEAD
21/2

部分投资者

CK HUTCHISON
CAPITAL GROUP
Schroders
Fidelity INTERNATIONAL
M&G
Allianz
WELLINGTON MANAGEMENT
MITSUI & CO.
GENERAL ATLANTIC
Slater Investments Limited
Bellevue
Aberdeen Standard Investments
SANDS CAPITAL
HUDSON BAY CAPITAL
Greenwoods
nikko am Nikko Asset Management
svm

0 治理问题

在伦敦证交所上市14年及
纳斯达克上市4年间，
在公司治理方面

Nasdaq
London Stock Exchange
AIM

成功的合作案例

与跨国药企在不同领域成功建立了合作伙伴关系

AstraZeneca
Lilly
MERCK

XX/XX年的行业经验/于和黄医药任职年数；公司标志代表曾经就职公司

1 赛沃替尼（旧称沃利替尼）

赛沃替尼 - 选择性 MET 抑制剂

单药疗法获快速批准

乳头状肾细胞癌
占所有肾细胞癌的约8%。
目前尚无获批的靶向疗法

外显子14突变非小细胞肺癌
新药上市申请审评进行中。
获纳入优先审评。中国首发。
全球临床计划中

联合疗法的机遇

PD-L1 联合疗法
与英飞凡®的联合疗法初见成效。
正开展进一步探索

EGFR TKI用药后的非小细胞肺癌
~30% 泰瑞沙® 耐药患者
（泰瑞沙2019年销售额达32亿美元）

› 与阿斯利康的全球合作

全球
中国

注：市场规模及患者人数预测数据来自Frost & Sullivan

赛沃替尼 - MET 抑制剂

目前开发进展

非小细胞肺癌强有力地位

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

新的肾细胞癌战略

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

其他探索性研究

- **胃癌单药疗法** - 50% ORR；
- 探索用于结直肠癌。

全球　中国

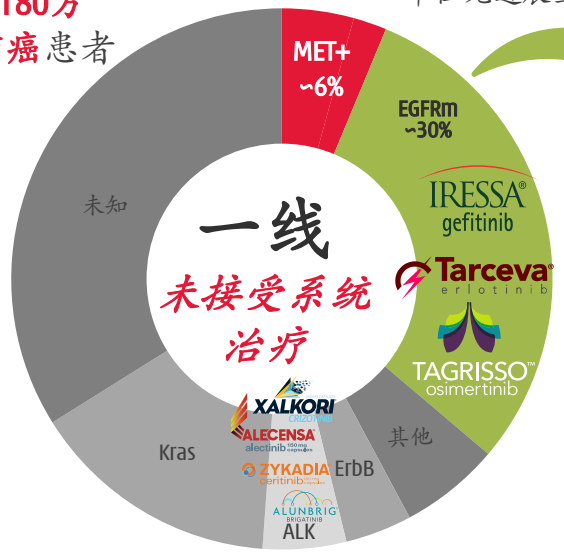
适应症	研究用药	目标人群	研究名称	剂量探索/安全性试筛	概念验证	注册
非小细胞肺癌	赛沃替尼与泰瑞沙	二线/三线EGFRm；泰瑞沙难治性；MET+	SAVANNAH			
	赛沃替尼	MET外显子14跳变		**		
	赛沃替尼	MET外显子14跳变				(新药上市申请已获受理) ★
肾细胞癌	赛沃替尼	MET+ 乳头状肾细胞癌	SAVOIR			
	赛沃替尼与英飞凡®(PD-L1)	乳头状肾细胞癌*	CALYPSO			
	赛沃替尼与英飞凡®(PD-L1)	肾透明细胞癌*	CALYPSO			
胃癌及结直肠癌	赛沃替尼	MET+ 胃癌*	VIKTORY			
	赛沃替尼	MET+ 胃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

* 研究者发起的临床试验(IITs)；** 计划中

赛沃替尼
在MET+非小细胞肺癌拥有最大的机会

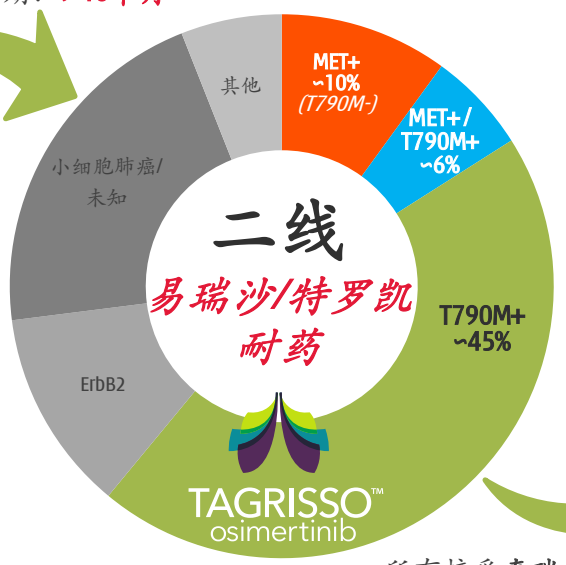
原发性非小细胞肺癌

每年新增**180万**
非小细胞肺癌患者

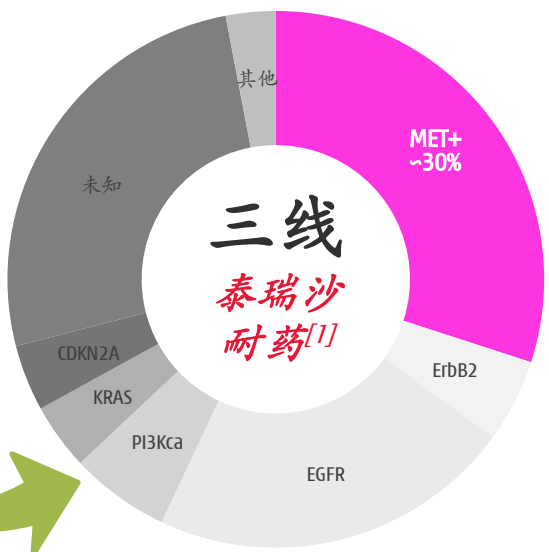


耐药驱动EGFRm+ 非小细胞肺癌

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



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



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

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

TAGRISSO osimertinib

预计到2023年
全球销售额可达
约60-80亿美元[2]

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

赛沃替尼 - MET外显子14跳变非小细胞肺癌 (NSCLC)

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

CHI-MED

1. MET外显子14跳变NSCLC的新药上市申请已提交

2019

2019年3月 -
美国癌症研究协会 (AACR) 年会上口头报告[4]
- 41名患者数据

2019年6-7月 -
研究患者招募完成 (n~70)

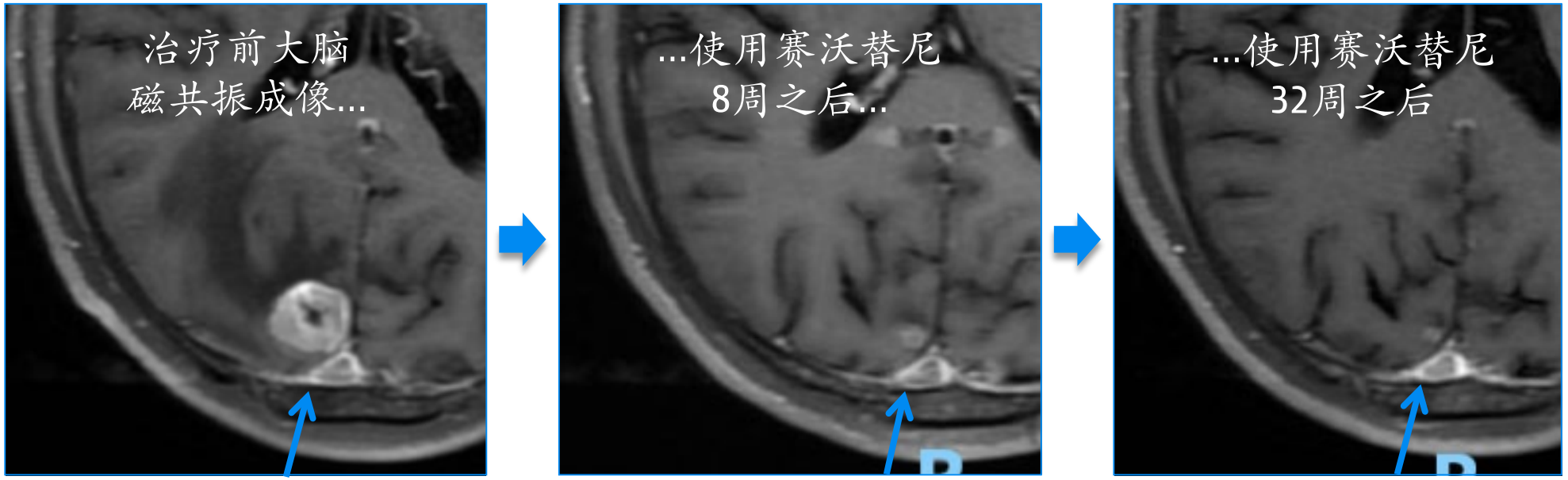
顶线结果

2020

2020年5月28日 -
新药上市申请获受理
- 与CDE[1]沟通
- 最终数据
- 包含全球安全性数据

2020年5月29日 -
ASCO 2020年线上年会
- 70名患者数据

2. 脑转移患者中观察到抗肿瘤疗效[2]



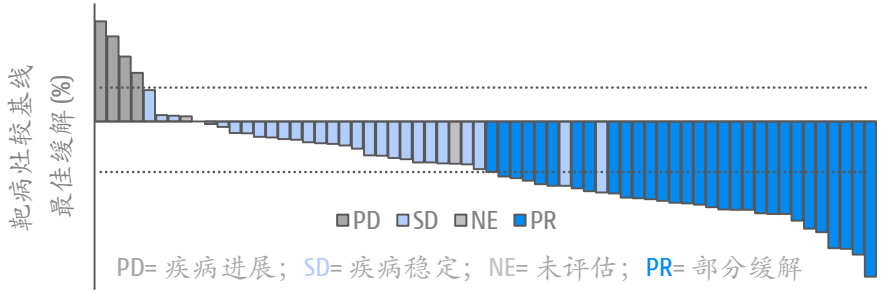
[1] CDE: 中国国家药品监督管理局药品审评中心；[2] 陆舜教授团队于2019年9月20日于中国厦门举办的第二十二届全国临床肿瘤学 (CSCO) 大会上发表（摘要编号5707）。

赛沃替尼 - MET外显子14跳变非小细胞肺癌 (NSCLC)[1]

中国新药上市申请于2020年5月获受理；全球临床开发计划中

1. 令人鼓舞的单药抗肿瘤疗效[2]

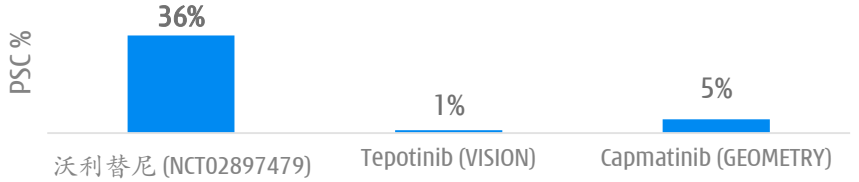
	疗效可评估患者 (N=61)	疗效分析 (N=70)
客观缓解率 (ORR), % [95% 置信区间 (CI)]	49.2 [36.1, 62.3]	42.9 [31.1, 55.3]
疾病控制率 (DCR), % [95% 置信区间 (CI)]	93.4 [84.1, 98.2]	82.9 [71.2, 90.8]



2. 总体耐受性良好[2]

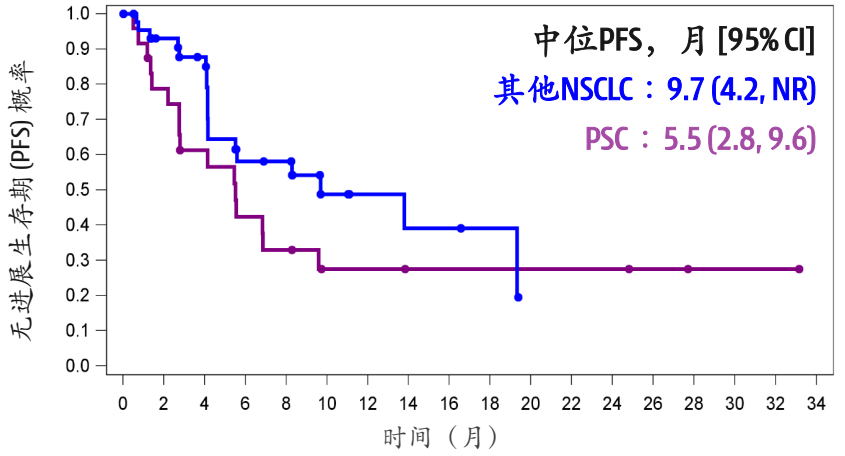
	n (%)
治疗相关严重不良事件	18 (25.7)
导致终止治疗	10 (14.3)
治疗相关≥ 3级不良事件	29 (41.4)
外周水肿	5 (7.1)
AST 升高	9 (12.9)
ALT 升高	7 (10.0)

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



- **PSC的标准治疗为化疗**[3]
  - ORR: **16.5%**； 中位PFS: **2个月**； 中位OS: **6.3个月**

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



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

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

TATTON研究B和D部分数据 - 疗效

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

300mg赛沃替尼疗效并未下降 - SAVANNAH研究转用300mg剂量

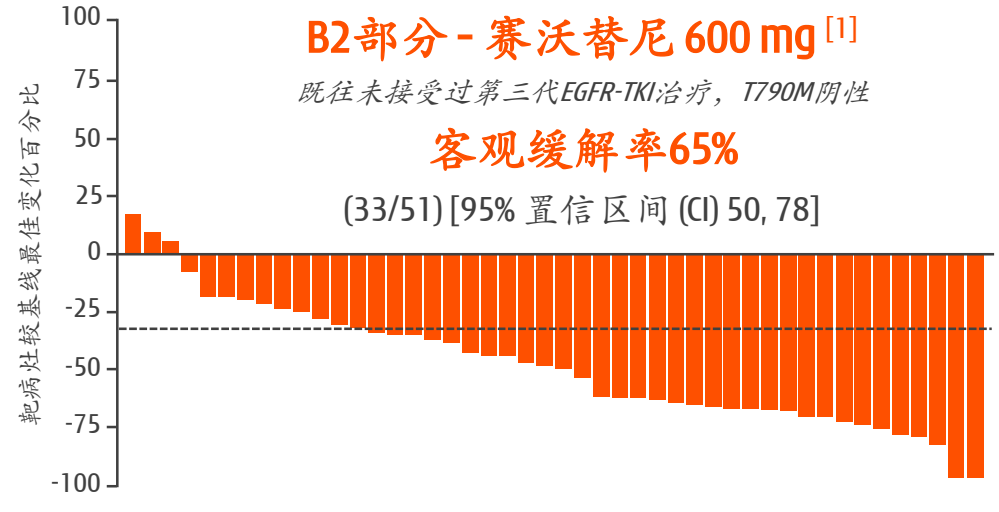
[1] 在采用基于体重的剂量之前，大多数患者都接受了600 mg赛沃替尼的B1、B2、B3部分治疗，但在根据对超敏反应的安全性信号进行方案修改后，最后B部分入组的21名患者根据体重接受的赛沃替尼剂量如下：体重≤55 kg (n=8)的患者每日接受300 mg，体重>55 kg (n=13)的患者每日接受600 mg。最佳缓解数据来自于有机会进行两次随访扫描的患者。

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

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

TATTON研究B和D部分数据 - 客观缓解率

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

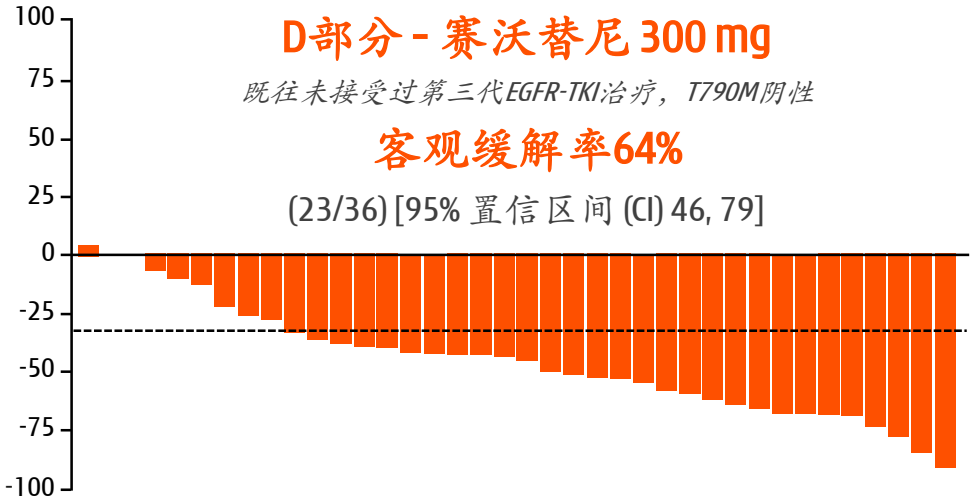


B2部分 - 赛沃替尼 600 mg [1]

既往未接受过第三代EGFR-TKI治疗，T790M阴性

客观缓解率65%

(33/51) [95% 置信区间 (CI) 50, 78]

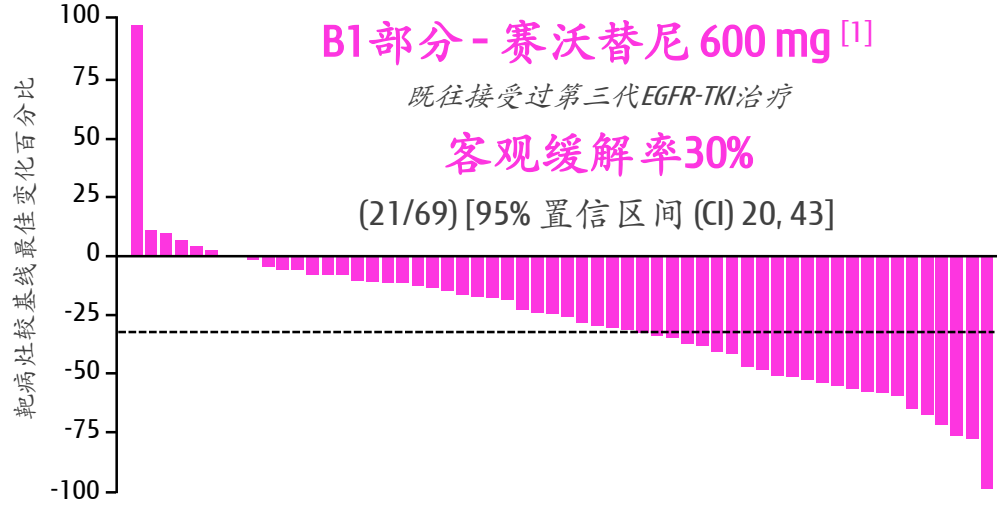


D部分 - 赛沃替尼 300 mg

既往未接受过第三代EGFR-TKI治疗，T790M阴性

客观缓解率64%

(23/36) [95% 置信区间 (CI) 46, 79]

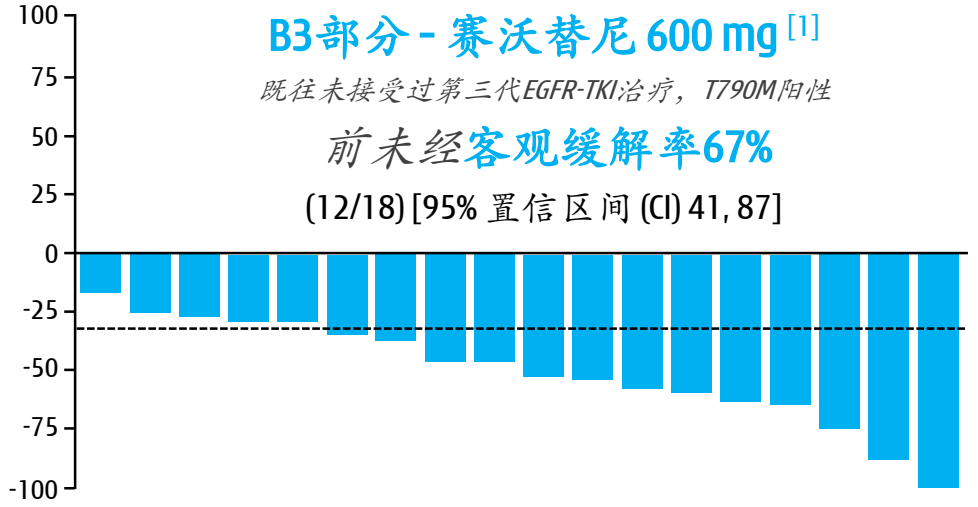


B1部分 - 赛沃替尼 600 mg [1]

既往接受过第三代EGFR-TKI治疗

客观缓解率30%

(21/69) [95% 置信区间 (CI) 20, 43]



B3部分 - 赛沃替尼 600 mg [1]

既往未接受过第三代EGFR-TKI治疗，T790M阳性

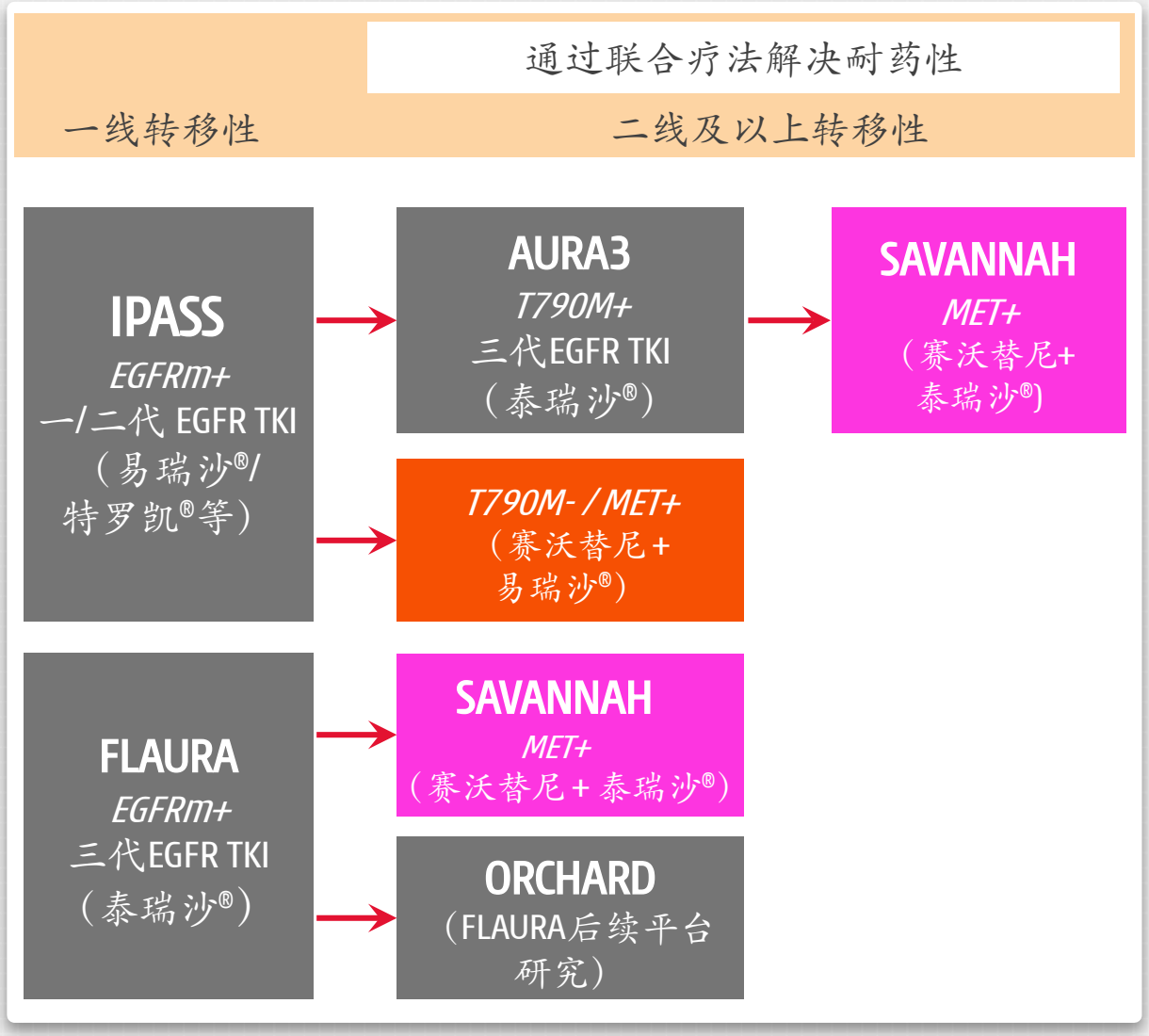
前未经客观缓解率67%

(12/18) [95% 置信区间 (CI) 41, 87]

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

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

SAVANNAH - 全球注册意向研究



SAVANNAH研究 *(NCT03778229)*

单臂II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、肿瘤大小变化
- 进行了第一次内部中期分析；中期疗效和安全性的初步数据正在审核中
- 13个国家的患者招募快速推进中

ORCHARD 研究 *(NCT03944772)*：

- 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研究

乳头状肾细胞癌 - 未满足的医疗需求

现有疗法缓解率较低

1. 非透明细胞肾细胞癌患者治疗选择有限

已获批的肾透明细胞癌疗法[3]

免疫疗法设定新的治疗典范

一线 - 肾透明细胞癌[4]	ORR	mPFS	mOS
安慰剂（多项研究平均）	~2%	~3.5	~15.0
Torisel®（mTOR）	8.6%	5.5	10.9
VEGFR，多激酶小分子抑制剂（多种药物）	12-31%	6-11	21-28
欧狄沃®+Yervoy®（PD-1/CTLA-4免疫疗法）[5]	42%	~11.6	NR
可瑞达®/Bavencio®+英立达®（PD-X/VEGFR联合疗法）	52-60%	13-15	NR
欧狄沃®+Cabometyx®（PD-1/VEGFR多激酶抑制剂联合疗法）[6]	55.7%	16.6	NR
二线 - 肾透明细胞癌			
安慰剂（多项研究平均）	~0%	~2.0	~14.0
Cabometyx®（VEGFR/MET，多激酶小分子抑制剂）*（METEOR）*	17%	7.4	21.4
英立达®（VEGFR，多激酶小分子抑制剂）	19%	6.7	20.1
乐卫玛®+飞尼妥®（VEGFR，多激酶小分子抑制剂+mTOR）	37%	14.6	25.5
欧狄沃®（PD-1单抗）*（CheckMate025）*	25%	4.6	25.0

非透明细胞肾细胞癌：

NCCN推荐的优先策略：临床试验；目前无1类推荐

一线 - 非透明细胞肾细胞癌[4]	ORR	mPFS	mOS
索坦®（VEGFR，多激酶小分子抑制剂）[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，多激酶小分子抑制剂）[4]	10%	1.8	不详
飞尼妥®（mTOR）[4]	9%	2.8	不详

2. 预计到2030年，治疗肾细胞癌药物的市场规模达130亿美元[1]

肾透明细胞癌
（~104亿美元）
约80%的肾细胞癌
每年新增约29万名新患者[2]

非透明细胞肾细胞癌
（~26亿美元）
约20%的肾细胞癌
每年新增约7.3万名患者[2]

3. 未满足的医疗需求

MET+
乳头状肾细胞癌
（~10亿美元）
约8%的肾细胞癌
每年新增约2.8万名患者[2]

MET-
乳头状肾细胞癌
（~10亿美元）
约8%的肾细胞癌
每年新增约2.8万名患者[2]

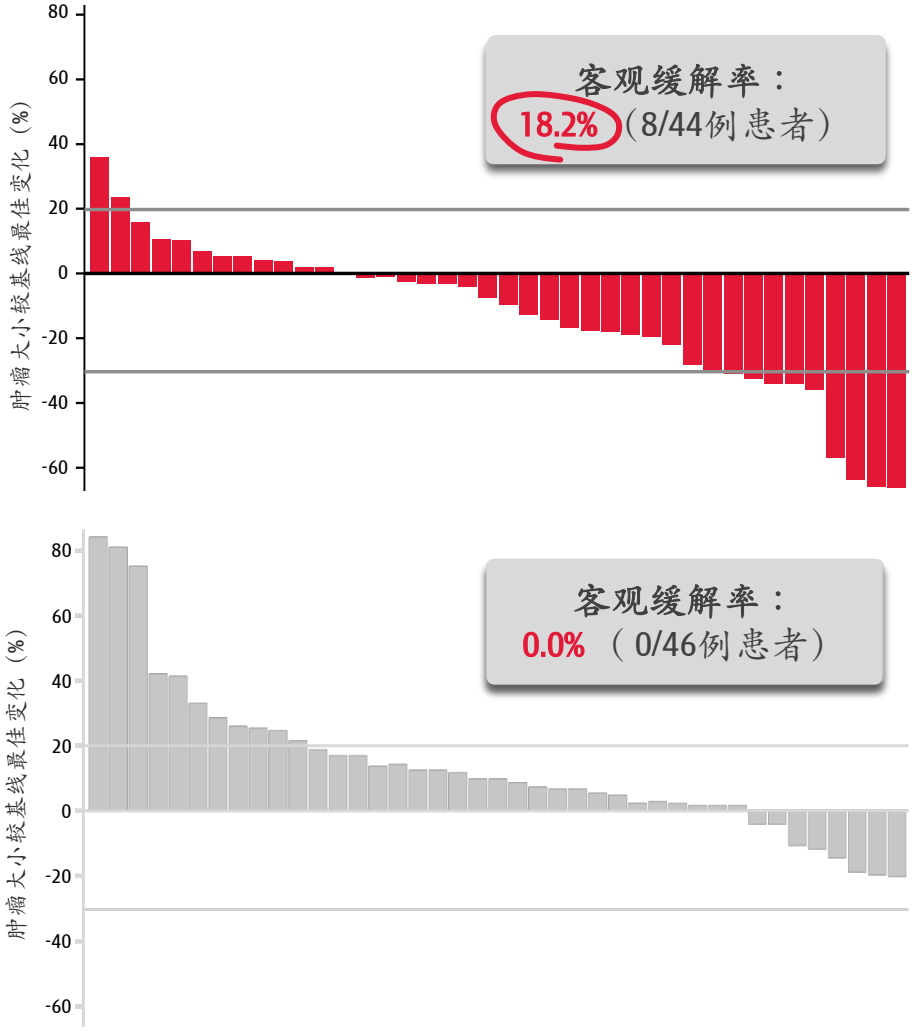
其他非透明细胞肾细胞癌
（~6亿美元）
约5%的肾细胞癌
每年新增约1.6万名患者[2]

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

赛沃替尼治疗乳头状肾细胞癌 (PRCC)

继II期研究取得令人鼓舞的疗效后开展SAVOIR III期研究[1]

1. II期：赛沃替尼在MET+ 患者中明显改善客观缓解率



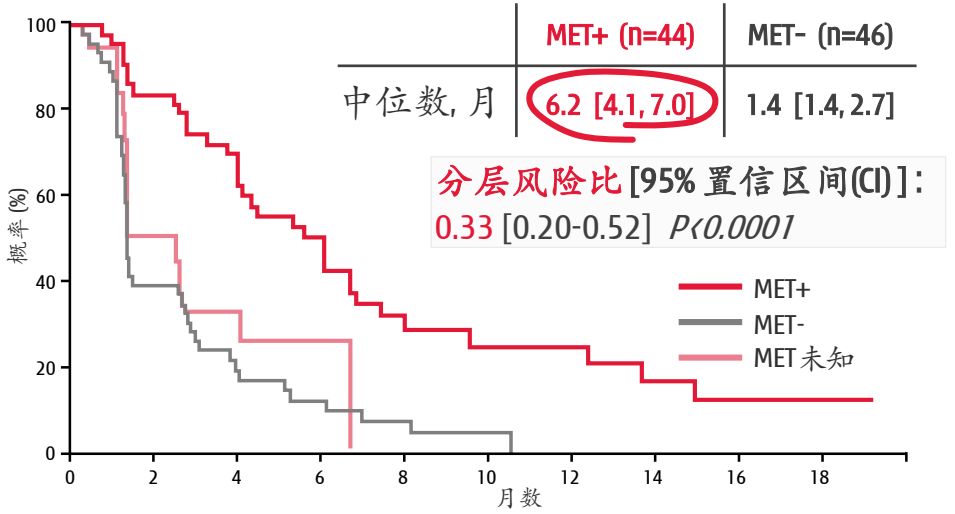
2. II期：疾病控制率("DCR") - MET+患者中有优势：DCR 73.2% vs. MET- 28.2%^

治疗总人群及按MET状态的分布的肿瘤反应率

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

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

3. II期：中位无进展生存期(PFS) - MET+患者中的显著优势



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

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

赛沃替尼治疗乳头状肾细胞癌 (PRCC)

赛沃替尼60位患者数据 - 正积极评估进一步临床研究

CHI-MED

SAVOIR 研究进程

2017	2018	2019
研究开始 预计入组患者180位 （90赛沃替尼/90舒尼替尼）	招募停止 已招募60位患者 （33赛沃替尼/27舒尼替尼）	数据截止 23位患者继续接受治疗 （14赛沃替尼/9舒尼替尼）

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

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

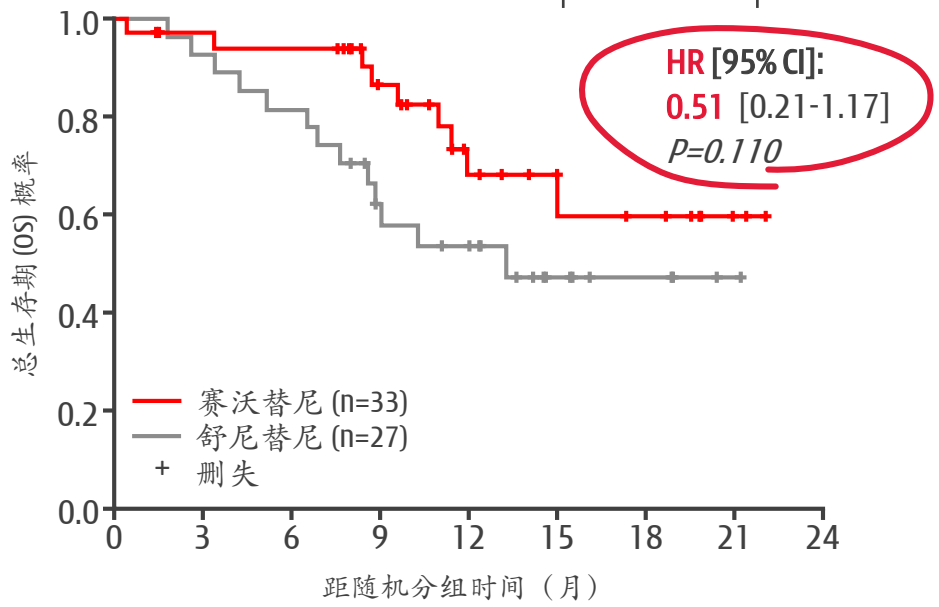
* 对舒尼替尼有反应的患者有半数在数据截止时仍维持反应

更佳的耐受性 - ≥3级不良事件（42%赛沃替尼 vs. 81%舒尼替尼）

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

强有力的潜在总生存期 (OS) 获益信号

	赛沃替尼	舒尼替尼
中位, 月	NC [11.9, NC]	13.2 [7.6, NC]



Choueiri TK, et al. Efficacy of Savolitinib vs Sunitinib in Patients With MET-Driven Papillary Renal Cell Carcinoma: The SAVOIR Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. Published online May 29, 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2218

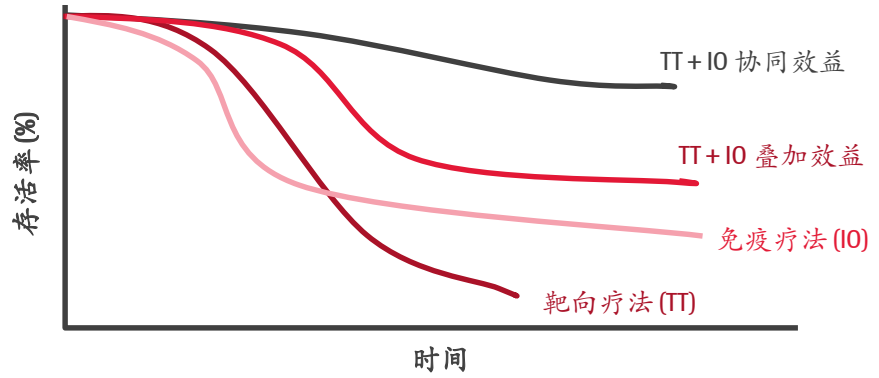
探索赛沃替尼+PD-L1抑制剂

CALYPSO研究Savo/英飞凡® 联合疗法耐受性高，疗效持久

IMFINZI™ durvalumab

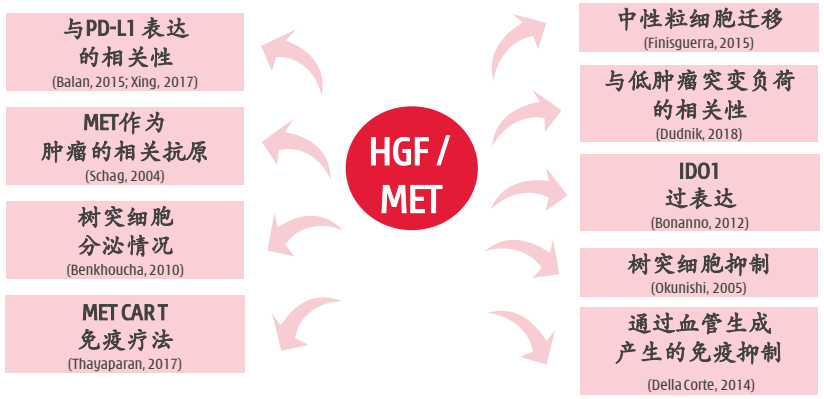
CHI-MED

1. MET+PD-L1 抑制是否可以产生协同作用？



Tracy L Rose MD MPH - ASCO GU 2019 演示材料显示协同效益与叠加效益理论上的好处，但并非基于实验数据。

2. MET/HGF与免疫系统复杂的相互作用



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

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

MET+ 乳头状肾细胞癌 (~10亿美元)
约8%的肾细胞癌
每年新增约2.8万新患者

特善奇®+Cabometyx®
所有治疗线: (n=15)
ORR 40.0%

赛沃替尼单药疗法
所有治疗线: (n=60)
ORR 27.3%
mPFS 7.0个月

MET- 乳头状肾细胞癌 (~10亿美元)
约8%的肾细胞癌
每年新增约2.8万新患者

可瑞达®单药疗法
一线: (n=118)
ORR 28.8%
DCR 47.5%

特善奇®+安维汀®
所有治疗线: (n=12)
ORR 25.0%

特善奇®+安维汀®
所有治疗线: (n=42)
ORR 26.2%

赛沃替尼+英飞凡®
所有治疗线: (n=41)
ORR 26.8%
mPFS 4.9 个月
mOS 12.3 个月
一线: (n=27)
ORR 33.3%
CALYPSO 中期数据

其他非透明细胞肾细胞癌患者 (~6亿美元)
约5%的肾细胞癌
每年新增约1.6万新患者

特善奇®+Cabometyx®
所有治疗线: (n=30)
ORR 33.3%
DCR 93.3%

可瑞达®单药疗法（全部非透明细胞肾细胞癌）
一线: (n=165)
ORR 26.7%
DCR 43.0%
mPFS 4.2 个月
mOS 28.9 个月

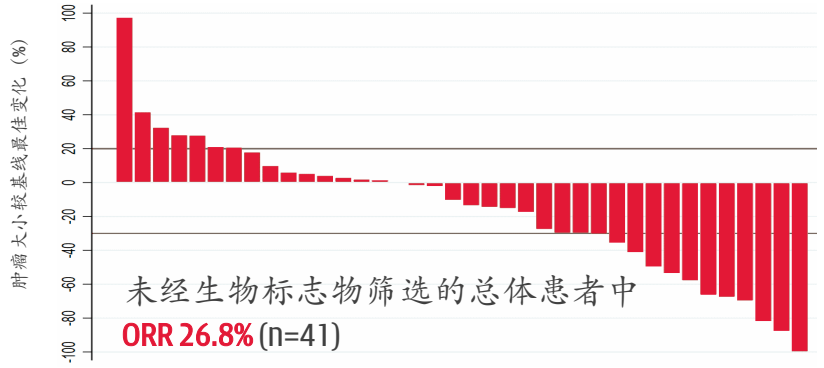
[1] CALYPSO: Suárez C et al. J Clin Oncol 38, 2020 (suppl 6; abstr 619)；SAVOIR: ASCO 2020；Keytruda mono - Keynote 427 cohort B ASCO 2020；Tecentriq+Avastin: ASCO 2019；Tecentriq+Cabometyx: ESMO 2020；ORR = 客观缓解率；DCR = 疾病控制率；mPFS = 中位无进展生存期；mOS = 中位总生存期。

赛沃替尼+英飞凡®治疗PRCC (CALYPSO)
继续累积临床数据及探索进一步开发

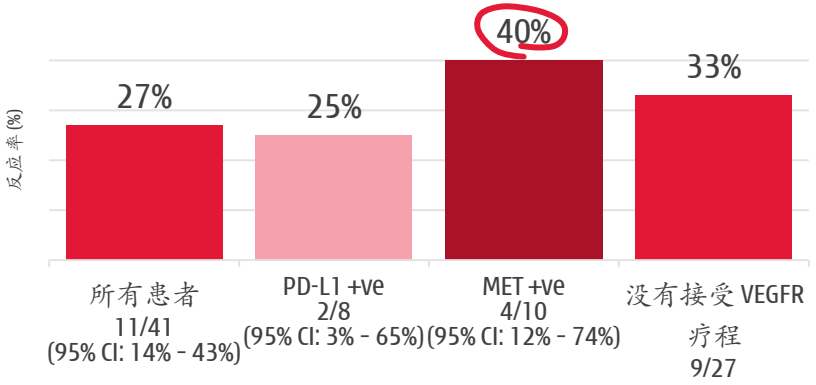
IMFINZI™ durvalumab

CHI-MED

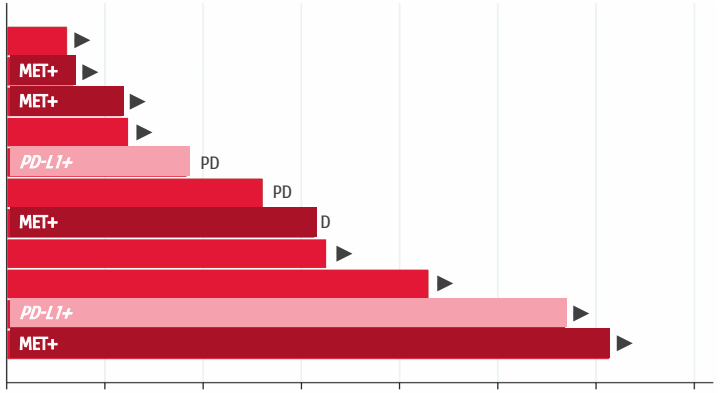
CALYPSO：不论生物标志物状态如何，均表现出人鼓舞的初步疗效



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



CALYPSO：部分患者获得持续缓解



中位随访时间：
14.3月
（2019年10月21日）

CALYPSO：后续计划

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

C. Suarez CALYPSO (PRCC队列) 2020年美國臨床腫瘤學會生殖泌尿癌研討會（ASCO GU）；摘要#619。IIT = 研究者发起的临床试验；ORR = 客观缓解率；DCR = 疾病控制率；mPFS = 中位无进展生存期；mOS = 中位总生存期；PD = 疾病进展；D = 已终止；PD-L1+定义为：采用SP263抗体检测，免疫细胞中染色达25%以上；MET +ve 定义为：≥50%肿瘤细胞免疫组化（IHC）≥3+。

CHI-MED

作用机制

抗血管生成：切断***肿瘤血液供应*** *(VEGFR/FGFR)*

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

2 索凡替尼

索凡替尼 - VEGFR, CSF-1R和FGFR1抑制剂

单药疗法获快速批准

胆管癌
不良预后的患者

NET注册（全球）
美国快速通道资格，计划于2020年底提交新药上市申请；2021年提交欧洲上市许可申请

NET上市（中国）*
新药申请正在审批；
目标于2020年第四季获批及上市；
商业团队准备就绪

联合疗法的机遇

PD-1 联合疗法
联合多种PD-1；
CSF-1R与PD-1的协同作用

PD-1 联合疗法
联合多种PD-1；
CSF-1R与PD-1的协同作用

➤ 和黄医药保留全球权益

全球
中国

* 待审批

索凡替尼 - VEGFR及CSF-1R双效抑制剂
目前开发进展

中国NET上市计划
- 非胰腺NET新药上市申请已获受理，并纳入优先审评；**目标于2020年底获批**；
- 胰腺NET**新药上市申请已获受理**。

全球NET计划
- **2020年底提交美国新药上市申请**[1]；
- 两项**快速通道资格**，用于胰腺NET和非胰腺NET；
- **计划于2021年提交欧洲上市许可申请**。

胆管癌
- II/III期临床试验进行中，2020年底将进行中期分析（概念验证试验）。

PD-1联合疗法
- 拓益®（君实生物）II期临床试验（用于8种实体瘤适应症）；
- 达伯舒®（信达生物）；
- 雷利珠单抗（百济神州）。

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

全球
中国

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

神经内分泌瘤 (NET) 概览

长期疾病 - 晚期迅速恶化[1][2][3]

G1级 NET

局部

约8-35%神经内分泌瘤患者属功能性神经内分泌瘤

- 激素相关症状：

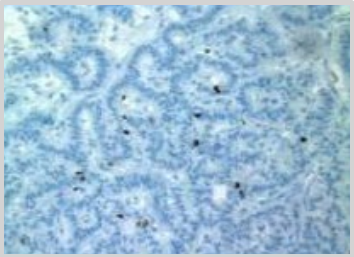
94% 潮红
78% 腹泻
53% 心脏斑块
51% 抽筋

这些症状有助于早期诊断

生长抑素类似物治疗 - *调节/控制与激素过度分泌相关的症状和肿瘤生长：*

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

mOS: 16.2年



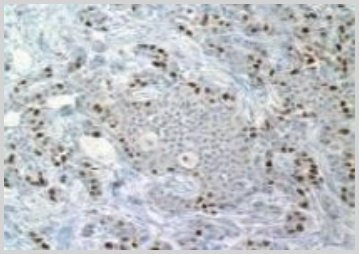
高分化
Ki-67指数≤2；有丝分裂计数 <2

G1/2级- 晚期NET

局部/远端

约60%神经内分泌瘤患者
- 在疾病晚期首次确诊
大多为非功能性神经内分泌瘤
- 小分子抑制剂[4]；化疗/放疗

mOS: 8.3年



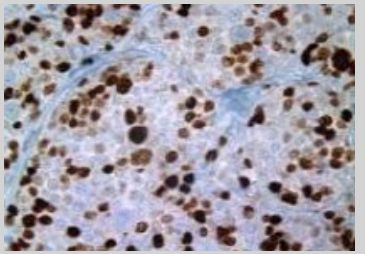
中分化
Ki-67指数3-20；有丝分裂计数2-20

G3级- NET/NEC

远端

尚无获批的疗法
- 探索免疫疗法和小分子抑制剂的联合疗法

mOS: 10个月



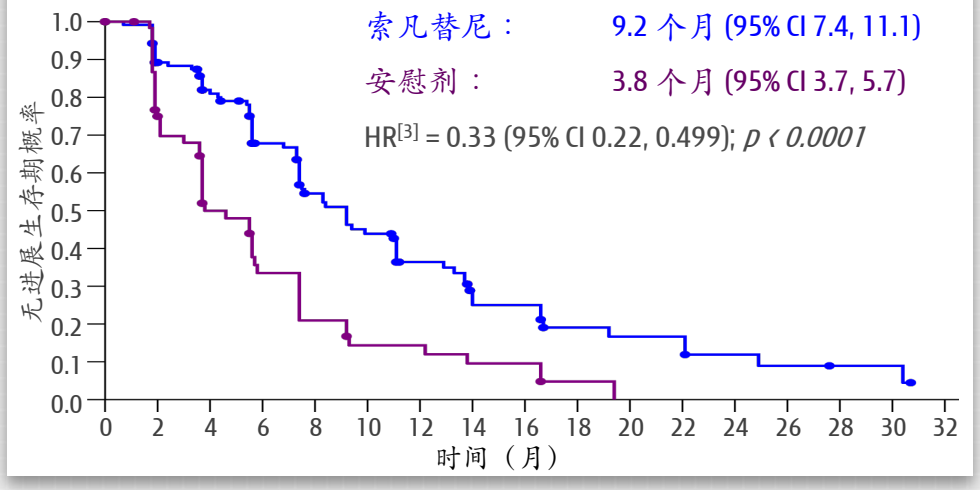
低分化
Ki-67指数>20；有丝分裂计数>20

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

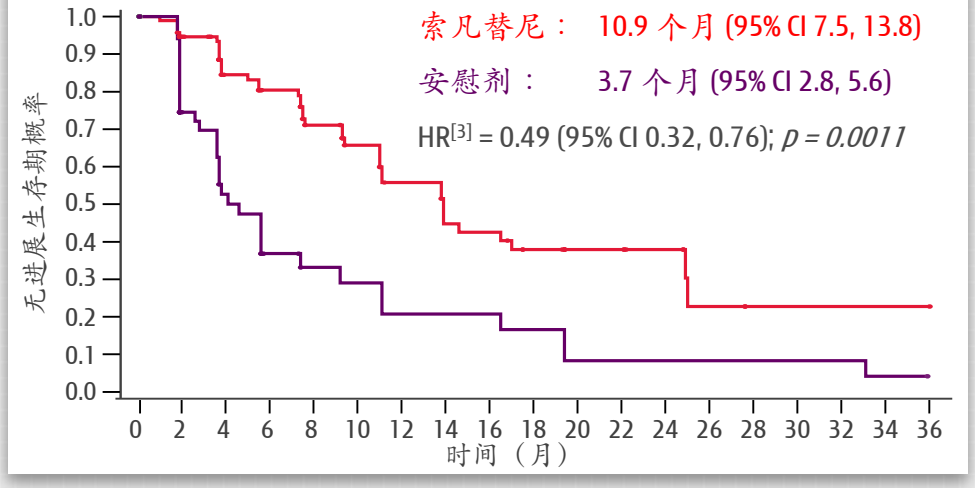
G1/2 晚期胰腺神经内分泌瘤 (NET)

亟待满足的临床需要 - 索凡替尼于2个III期研究中展示出广泛疗效

非胰腺[1] *(SANET-ep研究, n=198)*



胰腺[2] *(SANET-p研究, n=172)*



	中国			美国		欧洲5国 (EU5)	
	每年新增病例	预计患者人数	中位无进展生存期	每年新增病例[4]	预计患者人数[4]	每年新增病例[5]	预计患者人数[5]
所有NET	67,600	~300,000 *(按中国比例推算[4])*		19,000	141,000	18,700	138,800
非胰腺NET	~54,100	~240,000 *(按中国比例推算[4])*	9.2 个月 *(SANET-ep III期研究)*	17,000	127,000	16,700	125,000
胰腺NET	~13,600	~60,000 *(按中国比例推算[4])*	10.9 个月 *(SANET-p III期研究)*	2,000	14,000	2,000	13,800

[1] ESMO 2019 LBA#76；[2] ESMO 2020 #1156O；[3] P值采用分层log-rank检验；危险比为基于分层Cox模型得出；CI = 置信区间；HR = 风险比；[4] 数据来源：弗若斯特沙利文，目前中国由于治疗选择可及性相对较低，流行率与发病率比例 (Prevalence to Incidence ratio) 估计为4.4，低于美国的7.4；[5] 根据相对人口与美国的情况推算；EU5 = 英国、德国、法国、西班牙及意大利。

G1/2晚期神经内分泌瘤[1] *(Ki-67指数0-20)*

肺部/其他部位神经内分泌瘤治疗在全球和中国有着广泛机会

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

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

全球 中国

2020年内开始滚动提交美国新药上市申请

索凡替尼的疗效适用于美国及欧洲人群

CHI-MED

美国新药上市申请及欧洲上市许可申请(FDA/EMA)提交依据

SANET-ep	SANET-p	美国
III期研究	III期研究	Ib期研究
(N=198)	*(N=172)*	*(N=105)*
非胰腺NET	胰腺NET	非胰腺NET *(16)* 胰腺NET *(16)* 其他肿瘤

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

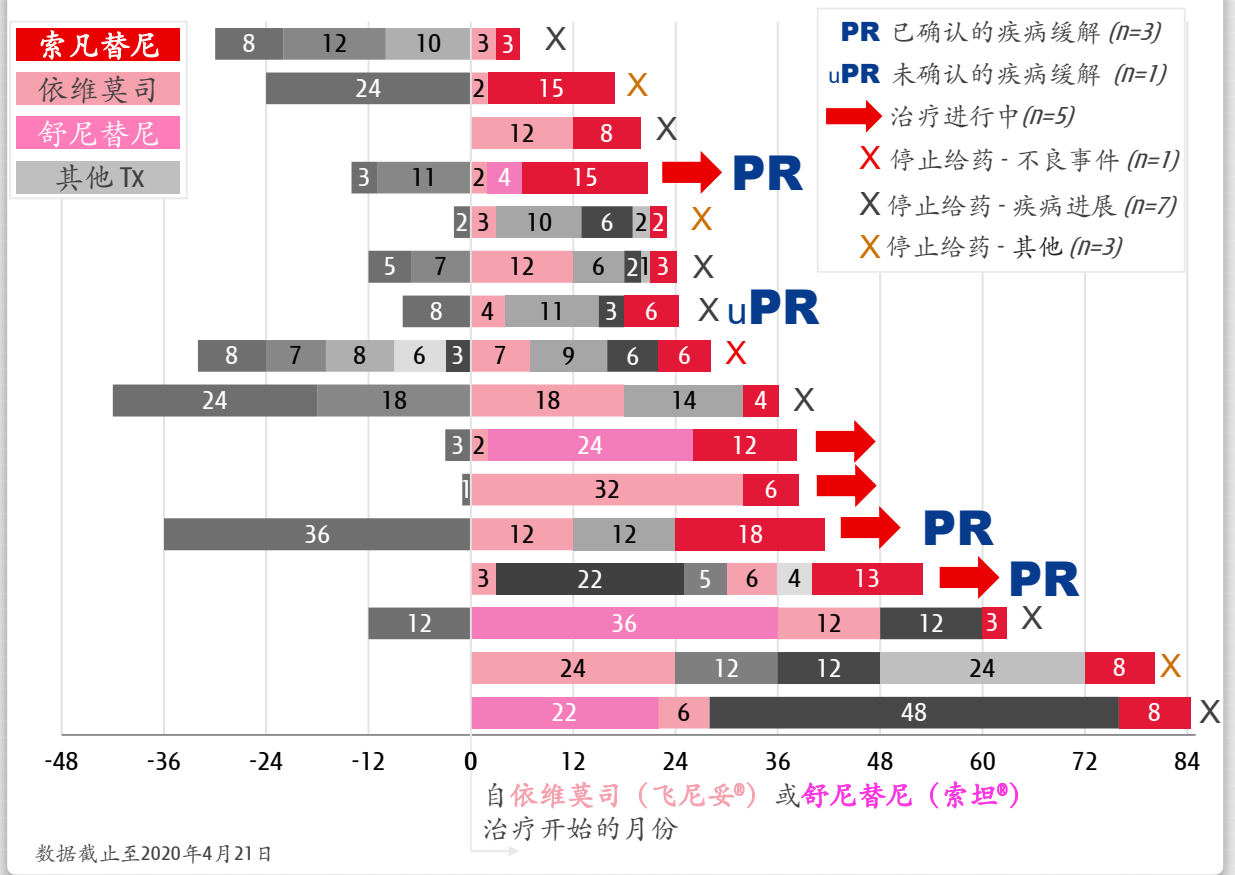
中、美患者中呈现出相似的药代动力学和安全性特征

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

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

索凡替尼在既往接受过多种治疗的美国NET患者中表现出令人鼓舞的初步疗效

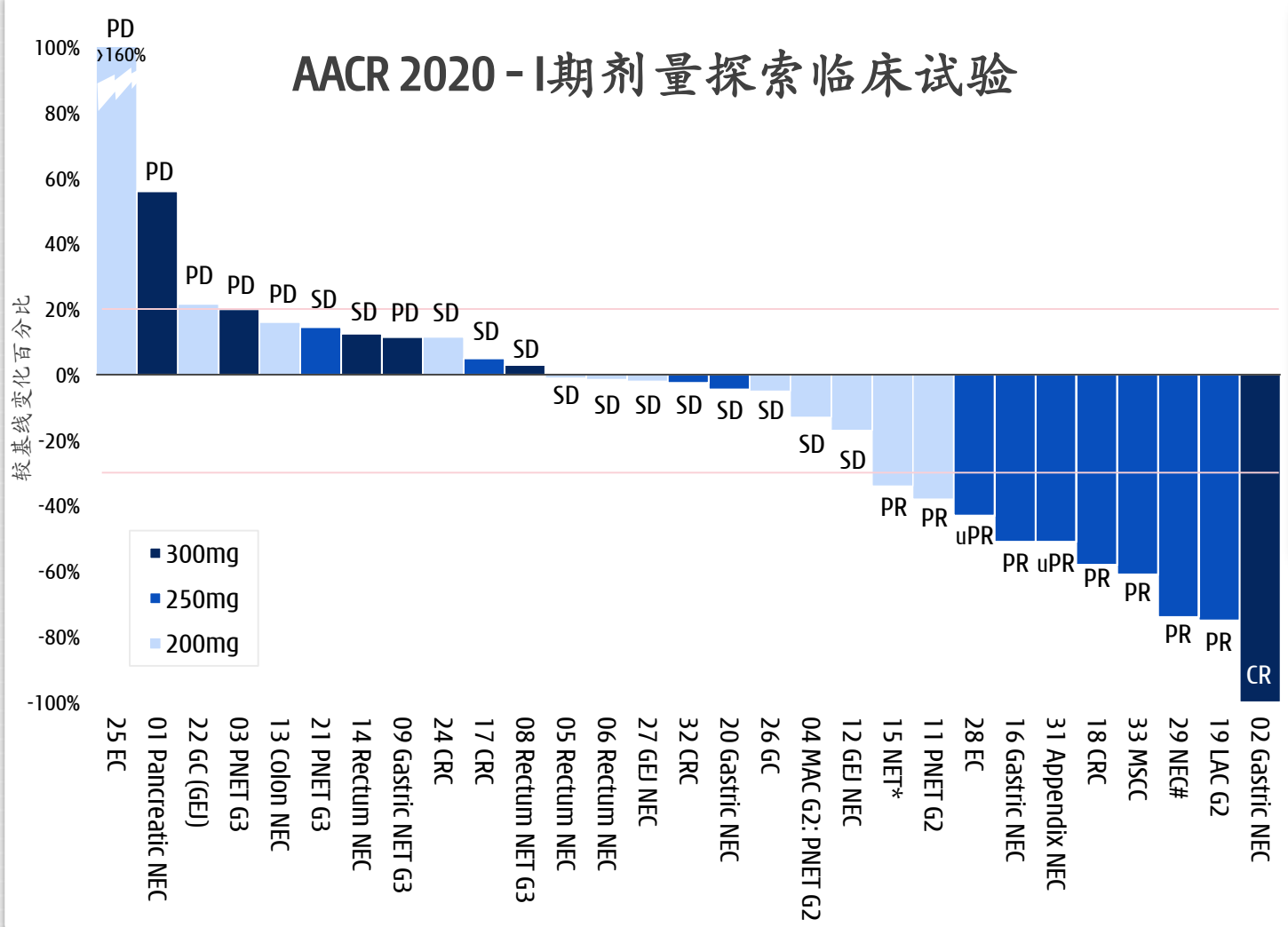
美国Ib期临床试验中索凡替尼在既往接受过依维莫司或舒尼替尼治疗失败的患者中的疗效



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

PD-1联合疗法在难治性G3 NET/NEC患者中颇具潜力

使用II期临床推荐剂量 (RP2D) 250mg开展



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

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

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

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

RP2D = II期临床试验推荐剂量

Fruquintinib Capsules
ELUNATE®
5mg
Hutchison Medi Pharma
Lilly

3 爱优特®（呋喹替尼胶囊）

爱优特® 呋喹替尼胶囊 - VEGFR 1/2/3 抑制剂

CHI-MED

单药疗法获快速批准

结直肠癌注册研究（全球）
完成与美国/欧洲及日本监管部门沟通；美国快速通道资格；III期试验于2020年中启动

持续扩大药物可及性（中国）
于2020年一月被纳入国家医保药品目录；和黄医药由2020年第四季度开始负责商业化

联合疗法的机遇

PD-1 联合疗法
高选择性的特性使其耐受性提高。与多种PD-1联合使用。

化疗联合疗法
相比末线，FRUTIGA III期在二线胃癌能多治疗2~5倍的患者。

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

全球（CHI-MED 拥有所有权益）

中国（商业合作 Lilly）

爱优特®
呋喹替尼胶囊

- VEGFR1/2/3 抑制剂

目前开发进展

爱优特®中国结直肠癌

- 2020年1月1日起，被纳入国家医保目录。

全球结直肠癌

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

FRUTIGA胃癌III期试验阶段

- 2020年6月完成第二次中期分析；
- 按计划于2020年底或2021年初完成入组。

PD-1联合疗法

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

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

* 计划中

NRDL - 2020年极具竞争力的价格

流行病学

中国每年新增病例
380,000名患者[1]

↓

手术

↓

一线治疗

↓

二线治疗

↓

三线治疗
›55,000名患者[2]

~15%

2020年上半年估算的市场渗透率：

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

国家医保药品目录(NRDL)

2020年1月1日生效

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

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

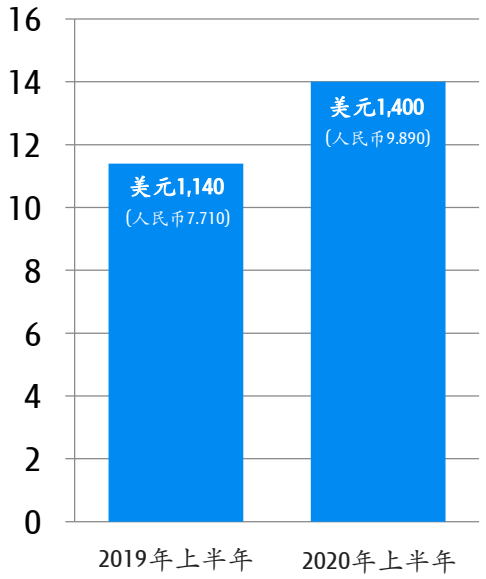
2020年进入医保目录后：1至6月销售 - 1,400万美元[4]

[1] W. Chen, R. Zheng et al, CA Cancer J Clin. 2016 Mar-Apr;66(2):115-32. Cancer Statistics in China, 2015. doi:10.3322/caac.21338. Epub 2016 Jan 25；[2] 弗若斯特沙利文；[3] 人民币兑美元汇率 = 6.73:1.00；[4] 2020年1月至6月，礼来向第三方开具发票的爱优特®市场销售额为1,370万美元，和黄医药向第三方开具发票的爱优特®市场销售额为30万美元；[5] 假设报销比例为70%。

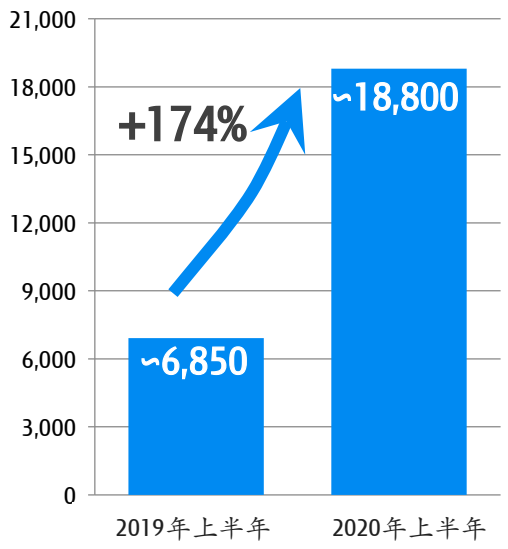
2020年上半年表现

爱优特®表现

销售额（万元）[1]



总疗程数（包括自付费及患者援助项目）[2]



2020年礼来修正案

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

爱优特® 早期进展 - 和黄医药将加速推进

[1] 礼来向第三方开具发票的爱优特®市场销售额为1,370万美元（2019年上半年：1,140万美元），和黄医药向第三方开具发票的爱优特®市场销售额为30万美元（2019年上半年：无）；[2] 28天为一个疗程，即假定每疗程3 x 7粒5毫克胶囊或5 x 21粒1毫克胶囊；[3] 根据预定的销售目标。

爱优特®
呋喹替尼胶囊

中国VEGFR市场

CHI-MED

竞争格局 - 小分子VEGFR抑制剂

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

中国VEGFR市场规模庞大 – 和黄医药的重大机遇

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

爱优特®
呋喹替尼胶囊

疗效优势

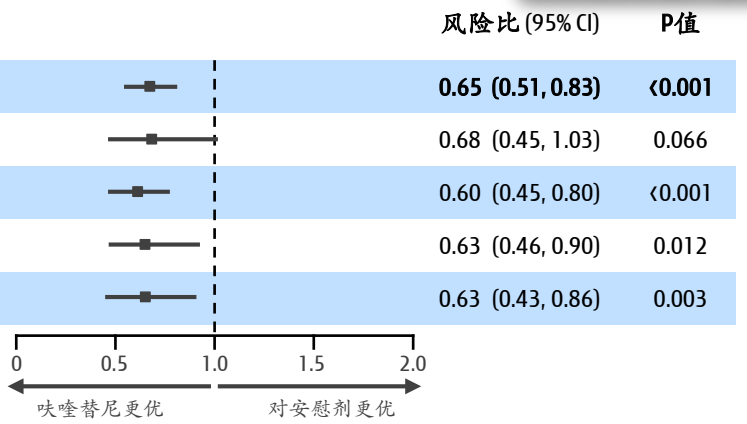
CHI-MED

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

- 与拜万戈®相比，爱优特®在治疗中国转移性结直肠癌患者的疗效方面具有优势；
- 爱优特®在经VEGF/EGFR靶向治疗的患者治疗中具有优势
  - 中位总生存期：7.69个月 vs. 安慰剂5.98个月
    （风险比 0.63 & P值 0.012）
  - 中位无进展生存期：3.65个月 vs. 安慰剂1.84个月
    （风险比 0.24 & P值 ‹0.001）

根据既往治疗史总的生存期亚组分析，按前序疗法 [1]

100%接受过安维汀®（贝伐珠单抗）治疗



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

爱优特® 呋喹替尼胶囊 拜万戈®（瑞戈非尼）的毒性所导致的局限

CHI-MED

生化活动	爱优特® 呋喹替尼胶囊 IC_{50} (nmol/L)	Stivarga® (regorafenib) tablets IC_{50} (nmol/L)
中靶激酶：		
VEGFR1	33	13
VEGFR2	35	4.2
VEGFR3	0.5	46
脱靶激酶：		
Ret	128	1.5
FGFR1	181	202
c-kit	458	7
PDGFRβ	>10,000	22
RAF-1	>10,000	2.5
B-RAF	>10,000	28
$B\text{-}RAF^{V600E}$	>10,000	19

拜万戈®肝毒性黑框警告：

➔ 增加肝功能监测（如果指标上升则改为每周监测）及中断治疗剂量

拜万戈（瑞戈非尼）片，口服
美国最初批准：2012年

警告：肝毒性
完整的黑框警告参见完整的药品处方信息参。

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

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

爱优特®卓越的安全性 - 尤其是在肝转移患者中具有优势

[1] 与治疗相关的不良事件(FRESCO研究)；[2] 所有不良事件 - 瑞戈非尼单药疗法对既往接受过治疗的中国转移性结直肠癌患者的疗效及安全性：CONCUR测试分组分析；RXu.；在超过4%患者中级别≥3级的不良事件。

FRESCO-2 III期研究支持海外结直肠癌新药上市申请

强有力的美国初步单药疗效和安全性数据

美国、欧洲及日本申请提交依据

FRESCO-2 研究	FRESCO 研究	美国Ib期 研究
(N>500, 进行中)	*(N=416)*	*(N=116)*
晚期结直肠癌	三线结直肠癌	三线或以上结直肠癌 *(80)* 其他肿瘤

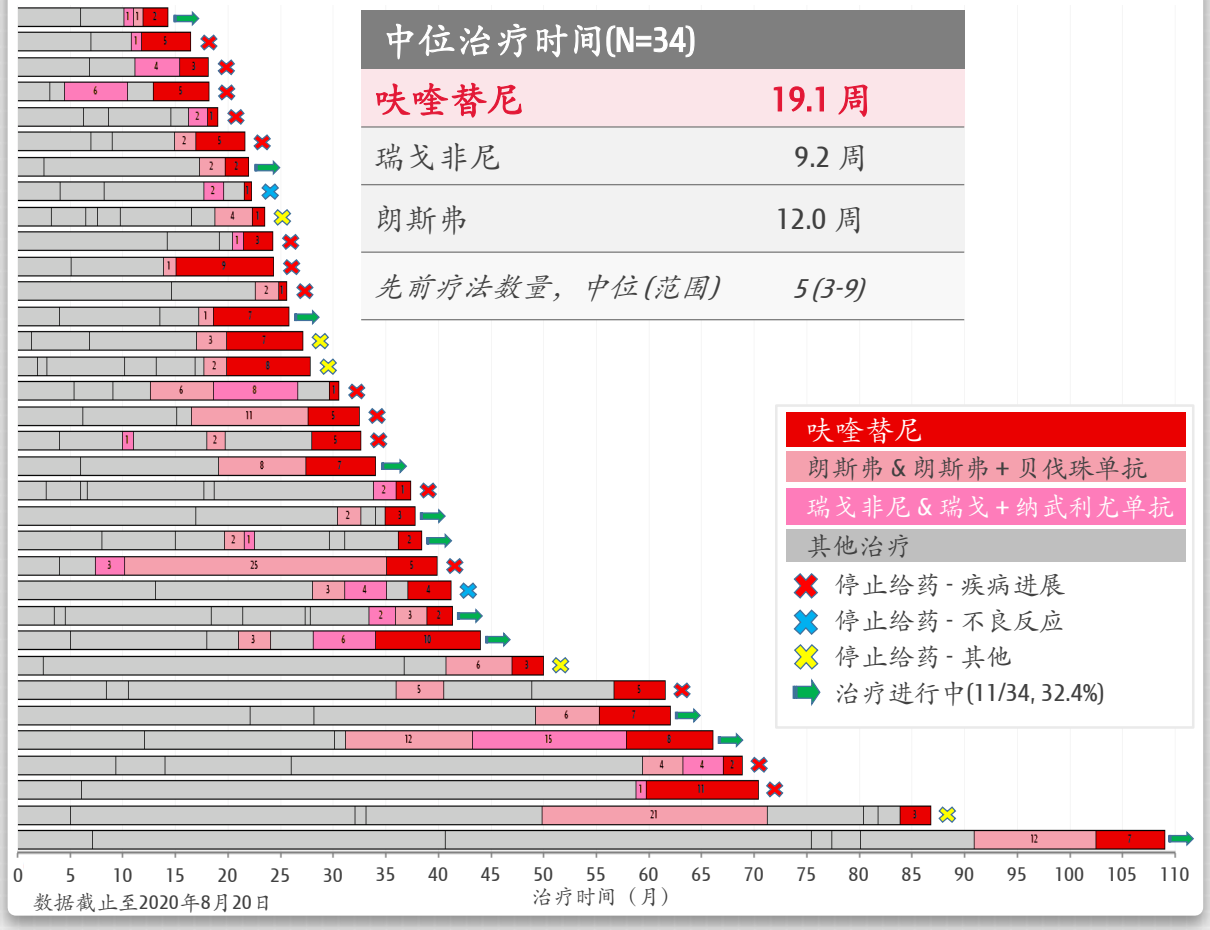
- FRESCO-2 + FRESCO + 美国结直肠癌Ib期研究数据，可以作为美国NDA及欧洲MAA提交依据，用于治疗三线或以上结直肠癌
- 美国快速通道资格 → 计划滚动提交
- 大量的研究支持

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

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

81%的疗效可评估患者病情稳定

中位治疗时间(N=34)	
呋喹替尼	19.1 周
瑞戈非尼	9.2 周
朗斯弗	12.0 周
先前疗法数量，中位(范围)	*5 (3-9)*



[1] Dasari, et al. *Phase 1/1b Trial of Fruquintinib in Patients with Advanced Solid Tumors: Preliminary Results of the Dose Expansion Cohort in Refractory mCRC.* ESMO 2020 Abstract #2217; [2] Li J, Qin S, Xu R, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(24):2486-2496. doi:10.1001/jama.2018.7855.

CHI-MED

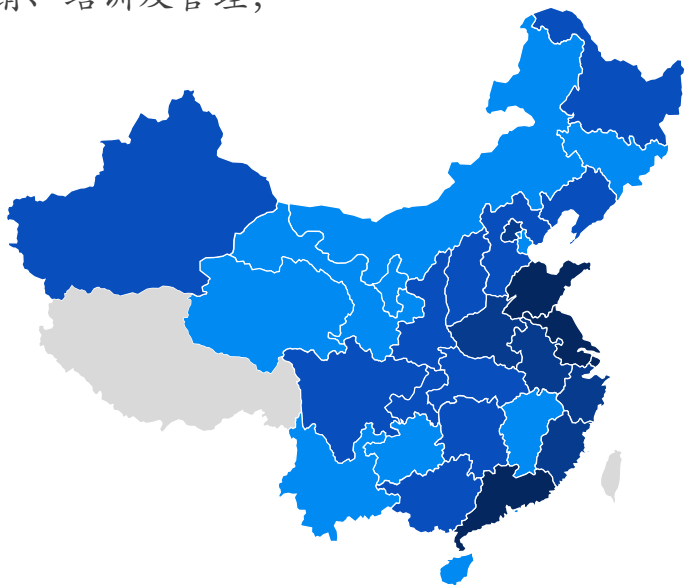
4 商业化与下一波创新

逾340人的专业肿瘤商业团队

建立于在中国大陆逾15 年处方药商业化经验之上

覆盖中国约1,300家医院

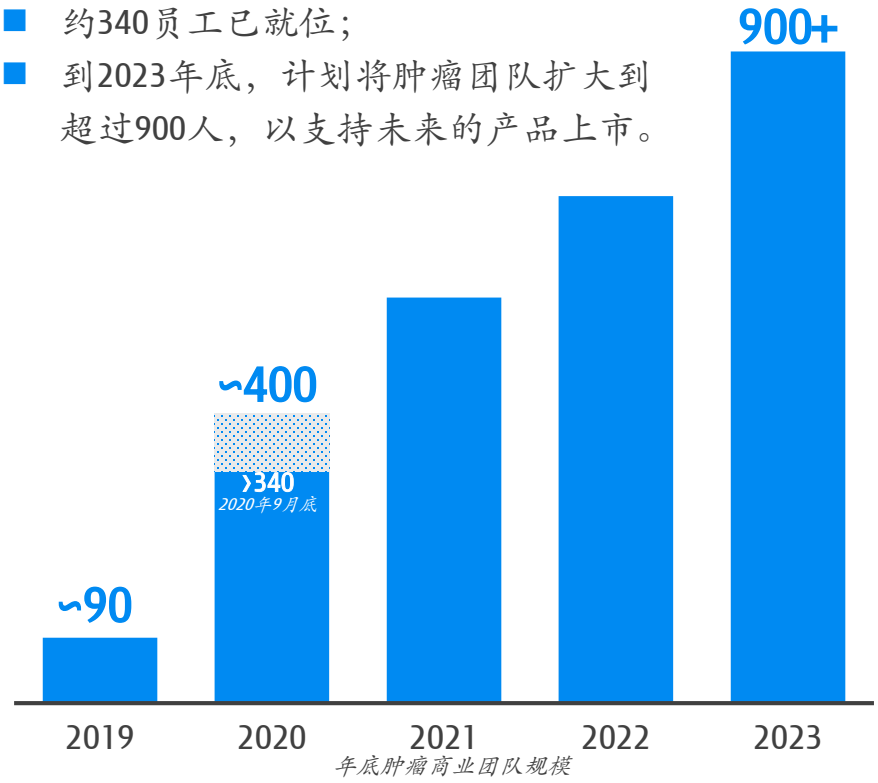
- 建立专业的肿瘤商业团队，以覆盖约95%的初始市场机会；
- 全部就位和培训中；
- 包括销售代表、销售经理、产品营销、医疗营销、分销、培训及管理；



- 上市时将覆盖30个省/直辖市。

目前负责爱优特®的医学信息沟通；索凡替尼上市准备就绪

- 所有的关键高层职位都已经就位；
- 大部分新员工来自于中国优秀的肿瘤公司；
- 约340员工已就位；
- 到2023年底，计划将肿瘤团队扩大到超过900人，以支持未来的产品上市。



下一波创新
发展战略与目前进展

HMPL-523和HMPL-689

- 中国Ib期剂量扩展正在进行中；
- 于2020年决定中国注册研究方向。

HMPL-523和HMPL-689

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

HMPL-453

- 于中国启动了治疗晚期间皮瘤及肝内胆管癌的II期临床试验。

HMPL-306

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

项目	研究用药	目标人群	地域	剂量探索/安全性试筛	概念验证	注册
HMPL-523 Syk	HMPL-523	惰性非霍奇金淋巴瘤	美国/欧洲/澳大利亚			
	HMPL-523	B细胞恶性肿瘤	中国			
	HMPL-523	免疫性血小板减少症	中国			
HMPL-689 PI3Kδ	HMPL-689	健康志愿者	澳大利亚			
	HMPL-689	惰性非霍奇金淋巴瘤	美国/欧洲			
	HMPL-689	惰性非霍奇金淋巴瘤	中国			
HMPL-453 FGFR 1/2/3	HMPL-453	间皮瘤	中国			
	HMPL-453	肝内胆管癌	中国			
HMPL-306 IDH 1/2	HMPL-306	恶性血液肿瘤	中国			

全球

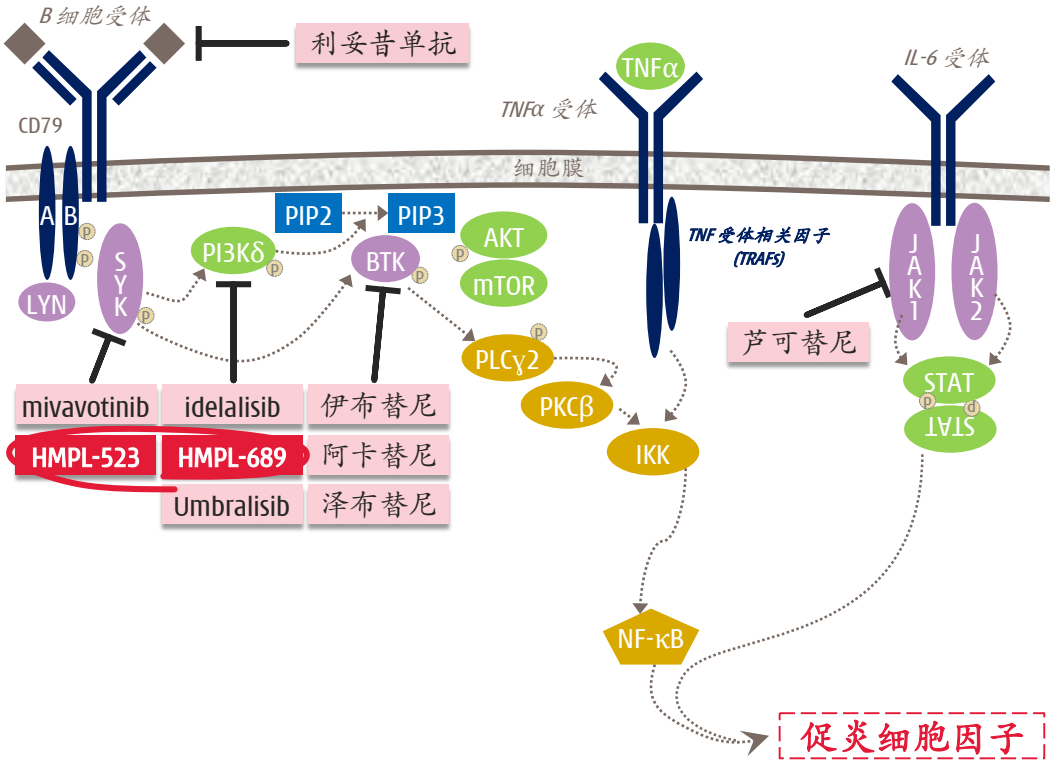
中国

HMPL-523 (syk) 及 HMPL-689 (PI3Kδ)

极具潜力的创新靶点 - 我们下一波的创新药物

B细胞信号传导在血液肿瘤中至关重要，近期有三种突破性疗法获批。

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



HMPL-523 （Syk抑制剂）

在澳大利亚和中国进行大型Ib期扩展试验

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

HMPL-689 （PI3Kδ抑制剂）

在中国、美国及欧洲的I/Ib期研究在进行中

旨在成为同类最佳的PI3Kδ抑制剂

- **更高的异构体选择性**（避免对PI3Kγ的抑制）；
- **全血水平下活性更强**（效价强度是Idelalisib的5倍以上）降低了药物相关毒性；
- **优化的药代动力学特征**，尤其是CYP酶抑制/诱导引起的外排及药物间相互作用，这对联合疗法至关重要。

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

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

HMPL-689 - 寻找主要的改善空间

目前其他PI3Kδ抑制剂的安全性特征较差

PI3Kδ抑制剂正于广泛的适应症中进行开发。

化合物	公司	适应症	状态	问题
Zydelig® *idelalisib - PI3Kδ*	吉利德	复发性 CLL/SLL, FL	已获批	**黑框警告：致命和严重毒性：肝毒性、严重腹泻、结肠炎、肺炎、感染和肠穿孔。**
Aliqopa® *copanlisib - PI3Kα/δ*	拜耳	复发性 FL	已获批 [1]	**需降低对PI3Kα的抑制** - 代谢和血管疾病高发；严重感染。
Copiktra® *duvelisib - PI3Kγ/δ*	Secura Bio/ 石药集团 [2]	复发或难治性 CLL/SLL 复发或难治性 FL 外周T细胞淋巴瘤	已获批 已获批 [1] II期研究招募中	**黑框警告：致命和严重的毒性：感染、腹泻或结肠炎、皮肤药物过敏反应和肺炎。** **需降低对PI3Kγ的抑制**
Umbralisib *PI3Kδ*	TG Therapeutics	既往接受过治疗的MZL 既往接受过治疗的FL 既往接受过治疗的NHL, CLL	PDUFA - 2021年2月15日 PDUFA - 2021年6月15日 IIb/III期研究	胃肠道和肝脏不良事件
Parsaclisib *PI3Kδ*	因赛特 / 信达生物	FL, MZL, MCL 复发性骨髓纤维化 自身免疫性溶血性贫血	II期研究 III期研究准备中 II期研究	DLBCL研究未达到缓解率标准 [3] [4] II期研究要求对肺囊虫性肺炎 (PJP) 进行预防性治疗
Zandelisib *PI3Kδ*	MEI / 协和发酵麒麟	复发或难治性 FL B细胞恶性肿瘤	II期研究 （潜在的加速批准） I/Ib期研究	以间歇性用药的方式进行治疗，以减轻与免疫相关的毒性；所有患者均进行了肺囊虫性肺炎 (PJP) 的预防治疗

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

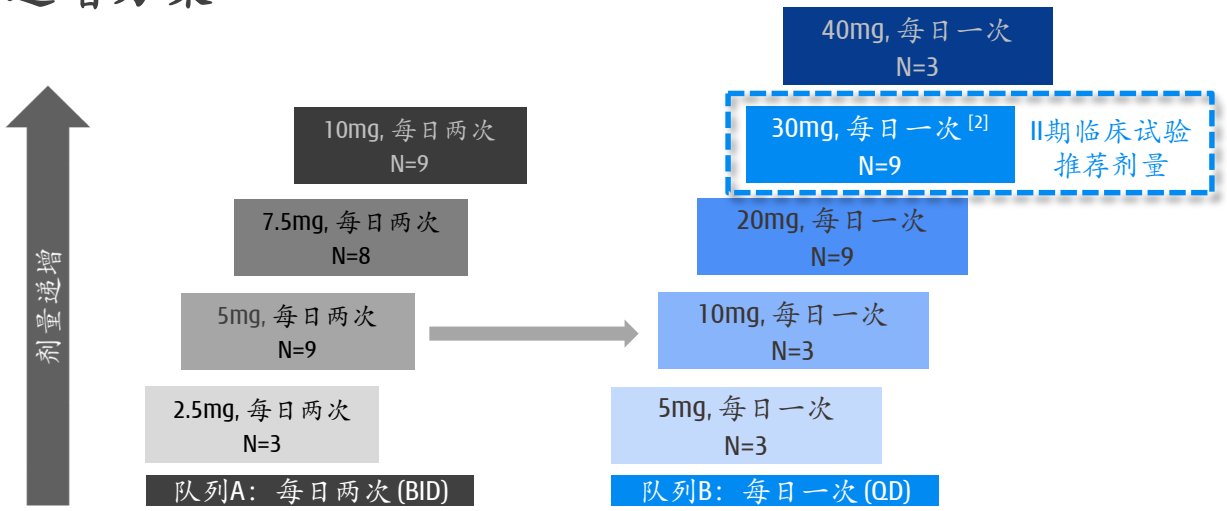
[1] 基于客观缓解率，授予加速批准，后续批准可能取决于在验证性研究中对临床获益的验证和描述；[2]在获得了惰性非霍奇金淋巴瘤中的II期试验结果后，艾伯维于2016年6月结束了与Infinity的合作。 Duvelisib于2016年11月授权给Verastem，Verastem随后于2020年9月将该资产出售给Secura Bio；[3] 2018年6月21日公司公告；[4] ASCO 2019 Abstract #e19038.

HMPL-689 - 设计为更优的PI3Kδ抑制剂

HMPL-689 - 优势

- **更高的异构体选择性** - 避免对PI3Kγ和PI3Kα的抑制。
- **全血水平下活性更强** - 效价强度是Zydelig®的5倍以上，降低了药物相关毒性。
- **优化的药代动力学特性** - 尤其是CYP酶抑制/诱导引起的外排及药物间相互作用，这对联合疗法至关重要。

剂量递增方案



可控的毒性特征[1]

治疗期间不良事件(TEAEs)	所有剂量(N=56)	
发生率≥5%，n(%)	所有级别	≥3级
中性粒细胞减少	24 (42.9)	6 (10.7)
白细胞减少	15 (26.8)	2 (3.6)
上呼吸道感染	12 (21.4)	0 (0.0)
肺炎	11 (19.6)	7 (12.5)
咳嗽	11 (19.6)	0 (0.0)
ALT升高	11 (19.6)	1 (1.8)
脂肪酶升高	10 (17.9)	3 (5.4)
网织红细胞百分比升高	9 (16.1)	0 (0.0)
AST升高	8 (14.3)	1 (1.8)
发热	8 (14.3)	0 (0.0)
血胆红素升高	7 (12.5)	1 (1.8)
贫血	7 (12.5)	0 (0.0)
口腔溃疡	7 (12.5)	0 (0.0)
血肌酐上升	5 (8.9)	0 (0.0)
血小板减少	4 (7.1)	1 (1.8)
高血压	4 (7.1)	4 (7.1)
高血糖	4 (7.1)	1 (1.8)

[1] ASH 2020 Abstract #1135.

HMPL-689 - I期剂量递增 - 所有队列

与其他PI3Kδ抑制剂的疗效一致

1. HMPL-689 - I期剂量递增 [1]

每日<20mg: n=26
每日 20mg: n=18
每日 30mg: n=9, RP2D
每日 40mg: n=3
不可评估: n=5

截至6月30日	可评估患者 n=51	CLL/SLL n=5	MZL n=7	FL n=21	MCL n=8	DLBCL n=7	HL n=3
最佳缓解							
完全缓解 (CR)，%	12	40	0	19	0	0	0
部分缓解 (PR)，%	41	40	71	33	50	43	0
疾病稳定 (SD)，%	35	0	29	43	50	14	67
疾病进展 (PD)，%	12	20	0	5	0	43	33
客观缓解率 (ORR)，%	**53%**	**80%**	**71%**	**52%**	**50%**	**43%**	**0%**

2. 其他PI3Kδ抑制剂

客观缓解率（ORR）	CLL/SLL	MZL	FL	MCL	DLBCL	HL
Zydelig® *(idelalisib)* [2] [3]	58%	47%	54%	-	0%	-
n	*26*	*15*	*72*		*9*	
Aliqopa® *(copanlisib)* [2] [4]	-	78%	59%	-	-	-
n		*23*	*104*			
Copiktra® *(duvelisib)* [2] [5] [6]	78%	39%	42%	50%	-	-
n	*95*	*18*	*83*	*10*		
Umbralisib [7] [8] [9]	50%	49%	45%	17%	57%	-
n	*22*	*69*	*117*	*6*	*7*	
Parsaclisib [10] [11] [12]	33%	54%	70%	66%/28%	26%	-
n	*6*	*94*	*96*	*92/46*	*55*	
Zandelisib *(间歇给药)* [13]	100%	-	76%	-	-	-
n	*3*		*17*			

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

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

HMPL-689
与其他PI3Kδ抑制剂相比具耐受性优势

治疗期间不良事件(TEAEs)的发生率 - 所有不良事件 / ≥3级的不良事件

	n	中性粒细胞减少	贫血	血小板减少	腹泻或结肠炎	皮疹	ALT升高	AST升高	发热	高血压	肺炎	高血糖
HMPL-689 [1]	56	43% / 11%	13% / 0%	7% / 2%	‹5% / ‹5%	‹5% / ‹5%	20% / 2%	14% / 2%	14% / 0%	7% / 7%	20% / 13%	7% / 2%
Zydelig® *(idelalisib)* [2]	146	53% / **25%***	28% / 2%*	26% / 6%*	**47% / 14%**	21% / 3%	50% / **19%**	41% / **12%**	28% / 2%	na	25% / 16%	na
Aliqopa® *(copanlisib)* [2]	168	32% / **25%**	na	**22% / 8%**	36% / 5%	15% / 2%	na	na	na	**35% / 27%**	21% / 14%**	**54% / 39%**
Copiktra® *(duvelisib)* [2]	442	34% / **30%**	20% / 11%	**17%/10%**	**50% / 23%**	31% / 9%	40% / **8%**	37% / **6%**	26% / 2%	na	21%/15%	na
Umbralisib* ** *(MZL @ RP2D)* [3]	69	14% / 13%	na	na	**62% / 10%**	18% / 3%	25% / **10%**	29% / **9%**	10% / 0%	na	na	na
Umbralisib* *(UNITY-NHL)* [4]	208	na/12%	na	na	na / **10%**	na	na / **7%**	na	na	na	na	na
Parsaclisib *(剂量递增)* [5]	72	44% / **20%***	31% / 8%*	35% / 10%*	**36% / 9%**	31% / 6%	28% / 1%	29% / 1%	18% / 1%	7% / 0%	*na*	10% / 1%
Parsaclisib *(CITADEL-204/MZL)* [6]	99	na / 8%	na	na	**36% / 8%**	14% / na	na / 2%	na / 1%	na	na	**5%，接受PJP预防用药**	na
Zandelisib *(间歇给药)* [7]	21	na / 14%	na / 0%	na / 0%	na / 4%	na / 2%	na / 0%	na / 0%	na	na	**PJP预防用药**	na
Zandelisib *(剂量递增)* [8]	30	45% / 13%*	13% / 0%*	22% / 0%*	**45% / 19%**	42% / 13%	39% / **6%**	25% / **6%**	na	na	na	na

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

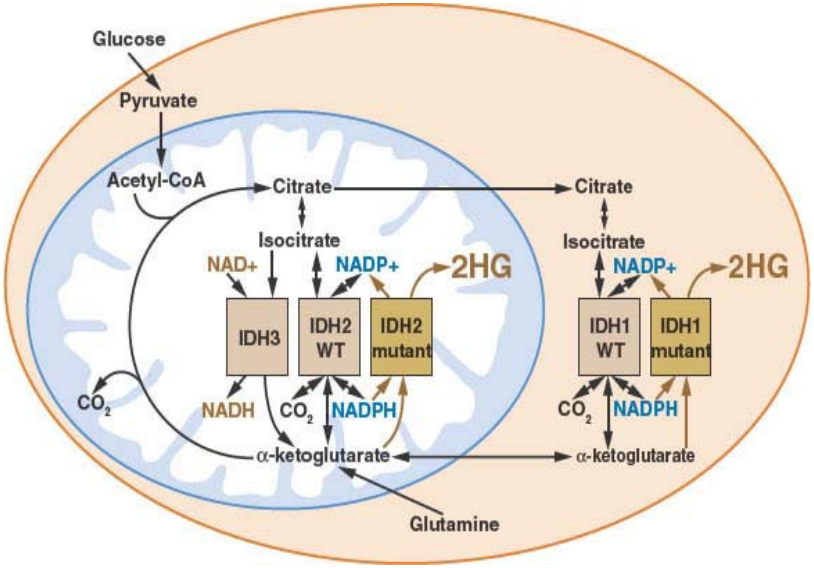
[1] ASH 2020 Abstract #1135; [2] 美国处方资料； [3] ASCO 2019 Abstract #7506; [4] ASH 2020 Abstract #2934; [5] Blood, April 2019 doi: 10.1182/blood-2018-08-867499; [6] ASH 2020 Abstract #338; [7] ASCO 2020 Abstract #8016; [8] ASCO 2018 Abstract #7519; *实验室值； **下呼吸道感染； ***不考虑因果关系 。

HMPL-306 - I 期于中国启动

被设计为潜在的同类最佳的IDH 1/2抑制剂

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

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



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

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

3. HMPL-306是一种强效IDH1/2双重抑制剂。

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

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

药物发现的下一目标

针对多个抗肿瘤靶点，具有差异性的创新药物

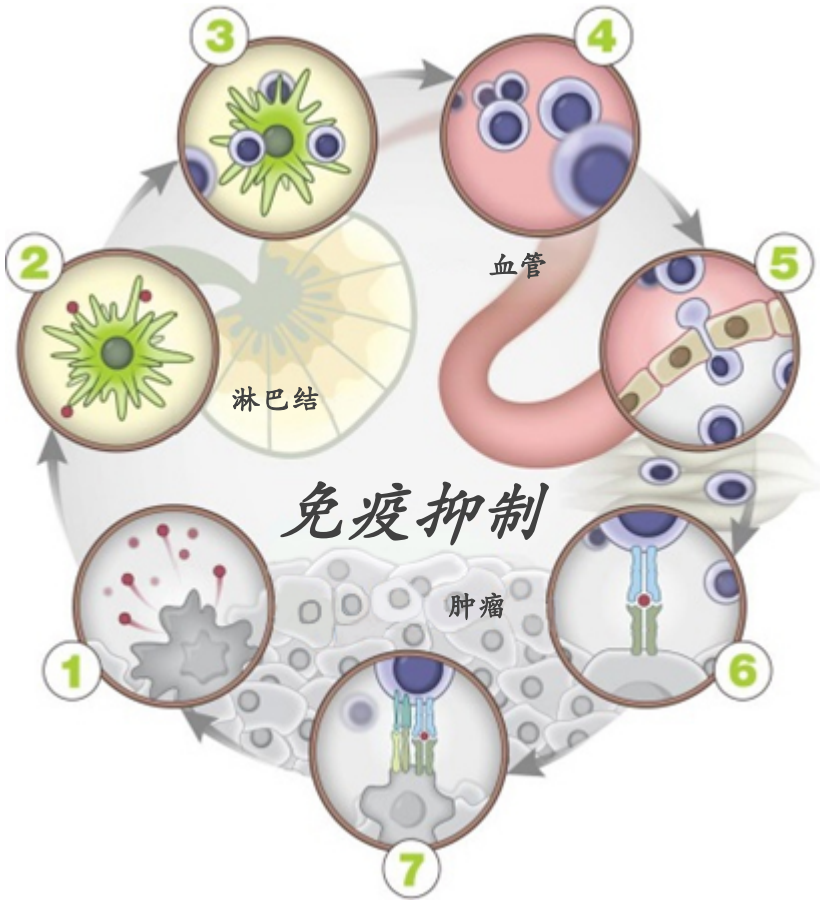
免疫启动和激活

● 多个单克隆抗体项目

抗原释放

- MET（赛沃替尼）
- EGFR（依吡替尼/西利替尼）
- Syk（HMPL-523）
- PI3Kδ（HMPL-689）
- FGFR（HMPL-453）
- IDH 1/2（HMPL-306）

● 多个创新小分子项目



抗血管生成

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

负性免疫调节

- Treg（HMPL-689）
- CSF-1R（索凡替尼）

● 多个小分子与单克隆抗体疗法项目

研发用于联合疗法，针对创新靶点的一系列最优质药物

注：改编自Chen DS et al Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. Immunity, Volume 39, Issue 1, 1 - 10

5 2020年上半年财务数据、现金和财务指引

2020年上半年财务数据

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

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

现金状况及2020年财务指引

4亿美元的可用现金资源（不包括PIPE）[1]

现金状况
（2020年6月底）

- **2.81亿美元现金**/现金等价物/短期投资[2]
- **1.19亿美元**额外未动用的银行信贷额度[3]
- **1.03亿美元**合资企业的额外现金
- 从私募股权投资公司泛大西洋投资募得**1亿美元**（2020年7月）[4]

- **2,700万美元**银行借款

（百万美元）	2020年上半年 实际[5]	2020年 当前指引	相对于先前的指引调整
调整后的研发创新平台营运亏损（非美国公认会计原则）	(81.2)	(180) - (210)	nil
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）	(32.5)	(140) - (160)	nil

- **表现与2020年上半年指引一致：**
  - 从合资企业收取分红；新冠肺炎未造成重大影响。
- **增加2020年下半年现金投资：**
  - 全球临床及法规事务活动：FRESCO-2和提交索凡替尼美国新药上市申请；
  - 在上海新建大型肿瘤药生产基地；
  - 扩大在中国肿瘤药商业活动（爱优特®及索凡替尼）。

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

6 总结

预计关键进展

CHI-MED

	H1 2020	H2 2020	H1 2021
全球	**赛沃替尼+英飞凡** 乳头状RCC (CALYPSO) II期中期数据更新 **赛沃替尼** 乳头状RCC (SAVOIR) 已停止的III期 临床数据 (ASCO)	**赛沃替尼+泰瑞沙** NSCLC (SAVANNAH) II期中期分析** **呋喹替尼/索凡替尼** PD-1联合疗法 I/II期临床试验开始 **赛沃替尼NSCLC, RCC** 计划开展进一步 II/III期临床试验 **呋喹替尼** 结直肠癌 (FRESCO-2) III期临床试验开始** **索凡替尼** NET（美国） 滚动提交新药上市申请 **呋喹替尼** 实体瘤 Ib期临床数据* **HMPL-523 (Syk)** 恶性血液肿瘤 I期临床试验开始*** **HMPL-306** IDH 1/2 抑制剂 I期临床试验开始	**赛沃替尼+泰瑞沙®** NSCLC (SAVANNAH) II期招募完成 **索凡替尼** NET（欧洲，2021年） 提交上市许可申请 **HMPL-689 (PI3kδ)** 恶性血液肿瘤 I期临床试验开始***
中国	**赛沃替尼** NSCLC外显子14突变 提交新药上市申请 **索凡替尼+拓益® (PD-1)** 实体瘤 I期数据 (AACR) **索凡替尼** 非胰腺 NET (SANET-ep) 提交新药上市申请* **呋喹替尼/索凡替尼** PD-1联合治疗 II期临床试验开始 **呋喹替尼+紫杉醇®** 二线胃癌 (FRUTIGA) III期第二次中期分析 **HMPL-453** FGFR 1/2/3 抑制剂 II期临床试验开始	**赛沃替尼** NSCLC外显子14突变 II期数据 (ASCO) **索凡替尼** 胰腺NET (SANET-p) III期数据* **索凡替尼** 二线胆管癌 II/III期中期分析 **呋喹替尼** 中国商业化合作 **HMPL-306** IDH 1/2抑制剂 I期临床试验开始 **HMPL-689 (PI3kδ)** NHL I/Ib期数据	**赛沃替尼** NSCLC外显子14突变 潜在上市（AZ销售）** **索凡替尼** 非胰腺 NET (SANET-ep) 潜在上市** **HMPL-523** (ITP) I期剂量递增完成 **呋喹替尼+紫杉醇** 二线胃癌 (FRUTIGA) III期招募完成 **HMPL-689 (PI3kδ)** 惰性NHL 注册研究开始*** **HMPL-523 (Syk)** 惰性NHL 注册研究开始***

= 数据里程碑/数据披露

= 研发/商业化进展

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

2020年目标

索凡替尼上市	和黄医药首个具有全球专利和权益的肿瘤药物上市
赛沃替尼进展	提交首个新药申请（外显子14 NSCLC） SAVANNAH（和泰瑞沙®）招募完成 确定NSCLC III期临床试验方案 SAVOIR乳头状肾细胞癌注册战略
爱优特®	和黄医药于2020年第四季度开始负责在中国的商业化 2020年1月纳入国家医保目录 - 扩大在中国的可及性
美国/欧洲及日本	索凡替尼美国新药上市申请 呋喹替尼全球III期临床开始 HMPL-523 (Syk)和HMPL-689 (PI3Kδ)全球开发
并购	增加大分子开发能力/药物 非核心商业资产

CHI-MED

HUTCHISON CHINA MEDITECH

和黄中国医药科技有限公司

谢谢