
業 務

概覽

本公司是一家處於商業化階段的全球生物醫藥公司，專注於發現、開發及商業化治療癌症及免疫性疾病的靶向療法及免疫療法。

本公司成立於2000年，根據弗若斯特沙利文的資料，本公司是中國首批建立自有藥物發現引擎的公司之一，目標是為全球市場創造創新療法。隨著該等創新取得進展，我們已增加廣泛的臨床及監管、生產及商業營運，截至最後實際可行日期，已發展成為一家擁有逾1,300名員工的全面綜合生物醫藥公司。我們因此得以保留創新藥物的全面營運控制權，以在中國及美國此兩個重點市場充分實現其經濟價值，而此兩個重點市場佔2020年全球製藥市場近60%。

於過去十五年，我們的自有發現引擎已創建一系列產品管線，包括十種處於臨床階段的候選藥物及另外七種處於臨床前試驗階段的腫瘤及免疫候選藥物。我們於研發方面的成功亦促使我們與阿斯利康及禮來等全球頂級製藥公司進行開發合作。

於2018年，呋喹替尼獲批用於治療三線mCRC患者，使和黃醫藥成為首家將自主研發創新抗腫瘤藥物帶向無條件批准及上市的中國生物醫藥公司。自此，我們在中國組建由約520多名員工組成的腫瘤商業化團隊，負責營銷呋喹替尼及我們其他若獲批的產品。商業團隊於2021年初推出我們自主研發的第二種腫瘤藥物索凡替尼，用於治療晚期非胰腺NET。我們自主研發的第三種藥物是用於治療肺癌的賽沃替尼。該藥目前正在進行最終監管審評，有望最早於2021年年中在中國獲批上市。另外七種腫瘤候選藥物目前在中國處於早期臨床開發階段（I/Ib期及Ib/II期概念驗證研究），其中一種於2021年4月過渡至II期註冊意向研究，另一種目標於2021年過渡至II期註冊意向研究。

在美國，我們的三種主要創新藥物亦正進入最終監管審評或已開始III期註冊或II期註冊意向研究，另有三種腫瘤候選藥物目前處於早期臨床開發階段（I/Ib期及Ib/II期概念驗證研究）。所有國際臨床及監管活動均由我們主要位於新澤西州的國際團隊領導。該團隊正迅速擴張，截至最後實際可行日期，該團隊由約80名員工組成。我們目前亦正在組建自有的美國商業化團隊，為索凡替尼可能於2021年底或2022年初在美國商業上市進行準備工作。根據弗若斯特沙利文的資料，倘獲批，索凡替尼將成為有史以來將在美國推出的第二種由中國生物醫藥公司研發的新型腫瘤藥物。

業 務

我們自主發現的候選藥物組合，正開發作為單藥療法及創新聯合療法用於治療多種疾病，我們認為這可滿足全球未被滿足的醫療需求，亦是全球性商機。除中國及美國的核心市場外，我們將尋求在其他地區建立合作關係的機會，以充分實現我們創新藥物的價值。

我們於2000年作為長江和記的全資附屬公司開始營運。我們的股份自2006年起獲准在AIM買賣，而我們的美國預託證券自2016年起在納斯達克上市。緊隨全球發售完成後，長江和記將繼續間接於已發行股份中擁有約[編纂]%（假設超額配股權未獲行使）或約[編纂]%（假設超額配股權獲悉數行使）。

我們迄今為止的營運成就及能力包括：

*多種面向全球市場的差異化靶向療法及免疫療法。*我們擁有一系列差異化的候選藥物，覆蓋創新靶點及已驗證靶點，當中包括MET、VEGFR、FGFR、CSF-1R、PI3K δ 、Syk、IDH、ERK及EGFR。我們研發工作的目的是開發具有高度選擇性及優越安全性的藥物，其主要優點是我們的候選藥物有望能夠以有效劑量與其他抗腫瘤療法及免疫療法聯合用藥，且副作用較少（雖然具有高度選擇性的藥物亦可能與靶點相關的不良事件及耐藥性問題有關）。

*產品商業化上市，同時持續發現創新藥物。*在中國，我們已將兩種自主研發的藥物呋喹替尼（中國商品名：愛優特）及索凡替尼（中國商品名：蘇泰達）推出市場供應予患者，我們亦已提交賽沃替尼的上市許可申請。在中國以外區域，該三種藥物均處於後期開發階段，其中進度最快的為索凡替尼，我們已於2021年4月在美國完成滾動提交該藥的NDA。此外，我們另有七種候選藥物處於早期臨床開發階段（I/Ib期及Ib/II期概念驗證研究），並有多種後期臨床前候選藥物。

*全面的全球自主發現及臨床開發能力。*我們擁有全面的藥物發現及臨床開發能力，涵蓋化學、生物學、藥理學、毒理學、臨床供藥和商業供應的化學、生產與控制、臨床和監管事務以及其他職能。截至最後實際可行日期，團隊由約680名科學家及職員領導，根據弗若斯特沙利文的資料，該團隊創建了在專注於腫瘤及免疫業務的同行生物醫藥公司中最豐富的全球臨床管線之一。目前，我們在全球腫瘤患者中進行及計劃超過40項不同臨床研究，包括計劃於2021年底前開展超過十項III期註冊及II期註冊意向研究。

業 務

*快速擴展及富有成效的國際團隊。*我們的美國及歐洲團隊大幅擴展我們的國際業務，截至最後實際可行日期，該團隊約80名主要為臨床及監管員工，主要位於美國、歐洲、日本及澳洲。自2018年成立以來，我們的國際臨床團隊已建立卓越往績，包括滾動提交索凡替尼的美國NDA，啟動呋喹替尼的大型全球隨機對照研究，以及繼續進行候選藥物HMPL-689、HMPL-523及HMPL-306的美國及歐洲I/II期試驗。FDA授予索凡替尼用於治療非胰腺及胰腺NET的快速通道資格，以及用於治療胰腺NET的孤兒藥資格。呋喹替尼亦已獲得FDA授予用於治療晚期CRC的快速通路資格。我們現時亦正在美國建立商業化團隊，並已於新澤西州完成招聘高級領導團隊，以支持索凡替尼可能於美國上市。

*在中國擁有長期的藥物營銷和分銷經驗，支持實現腫瘤藥物自主創新。*我們通過其他業務已建立大規模兼有盈利的藥物營銷及分銷能力，主要在中國生產、營銷及分銷處方藥。憑藉20年的往績和在藥物營銷及分銷領域積累的深厚知識，現在我們將自主創新的腫瘤藥物供應予患者。我們建立自有的腫瘤藥物銷售團隊，團隊目前約有520名員工（2019年底為90名）並將持續擴大，以支持近期上市的愛優特和蘇泰達以及我們的其他新藥（如獲批）在中國商業化。該腫瘤藥物銷售團隊能夠覆蓋中國2,500多家腫瘤醫院及逾20,000名腫瘤醫生，我們估計該網絡佔中國腫瘤藥物銷售的90%以上。

腫瘤藥物商業化營運

索凡替尼 – 中國商品名：蘇泰達

於2020年12月，蘇泰達獲中國藥監局批准用於治療晚期非胰腺NET患者，並於獲批准後三週內於2021年1月中商業上市。到2021年1月底，蘇泰達的處方已於中國30個省開出。進一步的商業化活動正在進行中。最值得注意的是，我們正在努力提高蘇泰達的患者可及性。我們已開展一項大規模、基於需求的患者援助計劃，該計劃可幫助大幅降低患者的自付費用，同時目標讓蘇泰達納入2022年國家醫保藥品目錄。根據弗若斯特沙利文的資料，於2019年，中國可能有超過300,000名NET患者。有關截至2021年3月31日止三個月蘇泰達銷售的詳情，請參閱「*近期發展 – 2021年第一季度重點摘要*」。

呋喹替尼 – 中國商品名：愛優特

於2018年底，我們的合作夥伴禮來開始愛優特的商業化銷售，針對中國每年逾80,000名三線mCRC患者。於2020年1月，愛優特獲納入中國國家醫保藥品目錄，因此現時可在中國各地的公立醫院中取得，為顯著提高晚期CRC患者的可及性並於未來數年間

業 務

在中國迅速提高滲透率奠定了基礎。於2020年10月，我們通過修訂與禮來的合作條款，開始負責愛優特在全中國的所有即場醫學說明、推廣以及本地和區域營銷活動的發展與執行。自承擔該等商業化責任以來，我們已部署腫瘤藥物銷售團隊營銷愛優特。我們現正迅速擴大進藥的醫院藥房數量，這是影響在中國獲大規模採用愛優特的最重要因素之一。自我們承擔該責任以來，我們將進藥的醫院數量增加至約380家，增幅約95%。

在一定程度上，由於愛優特被納入2020年國家醫保藥品目錄以及我們於2020年10月開始負責該藥在全中國的醫學說明、推廣以及營銷活動，愛優特的市場銷售總額（由禮來提供）由截至2019年12月31日止年度的1,760萬美元增加91.5%至截至2020年12月31日止年度的3,370萬美元。我們確認特許權使用費及生產成本收入，並自2020年10月1日起確認因承擔額外商業化責任而增加由禮來支付的其他服務付款。如達到預定的銷售目標，禮來將以特許權使用費、生產成本及服務費的形式向我們支付約合愛優特銷售總額70%至80%的金額。有關截至2021年3月31日止三個月愛優特銷售的詳情，請參閱「*近期發展 – 2021年第一季度重點摘要*」。

賽沃替尼 – 在中國將由阿斯利康負責商業化（如獲批）

我們已向中國藥監局提交NDA，用於治療MET外顯子14跳變的NSCLC患者。該NDA已於2020年5月獲受理，並於2020年7月納入優先審評，目前審評正在進行中。如NDA獲批，我們將負責生產以及承擔所有其他上市許可持有人責任，而我們的商業化合作夥伴阿斯利康將通過其大規模腫瘤商業化團隊在中國推出賽沃替尼，該團隊同時亦負責泰瑞沙、英飛凡及易瑞沙等的銷售。作為上述商業化權利的回報，阿斯利康將就所有銷售、不同開發和商業化里程碑及生產費用，向我們支付30%的特許權使用費。

如下文所述，我們現正開發索凡替尼、呋喹替尼及賽沃替尼各自用於治療其他潛在適應症。

國際臨床藥物開發（中國以外區域）

我們的腫瘤候選藥物中有六種（包括賽沃替尼）正於中國以外地區開發。該等候選藥物主要由美國團隊領導並由快速發展的國際團隊開發。我們已於2021年4月完成滾動提交索凡替尼的NDA，這是我們的首個美國NDA。我們有望在2021年底完成招募呋喹替尼全球III期研究的入組。此外，該團隊正在推進三種腫瘤候選藥物（HMPL-689、HMPL-523及HMPL-306）於2021年稍後開展I、I/Ib及II期概念驗證或註冊性研究。通過與阿斯利康的全球合作，賽沃替尼正在進行II期註冊意向研究，並定於2021年啟動其他全球註冊研究。

業 務

下表概述截至最後實際可行日期我們國際臨床藥物組合的開發情況：

我們的國際臨床開發候選藥物管線

| 項目 | 研究用藥 | 適應症 | 目標人群 | 研究名稱 | 研究地點 | 階段 | 劑量探索/ 安全性試驗 | 概念驗證 | 註冊 |
|--|---------------------|---------|---------------------------|----------|--------------|-----------------|----------------|------|--------|
| 囊沃替尼 (囊沃替尼 沃利替尼) MET | 囊沃替尼 + 泰瑞沙 | NSCLC | 二線 / 三線EGFR; 泰瑞沙難治性; MET+ | SAVANNAH | 全球 | II期(Reg) | * | | |
| | 囊沃替尼 + 英飛凡 (PD-L1) | 乳頭狀RCC | MET+ | SAMETA | 全球 | III期 | ** | | |
| | 囊沃替尼 + 英飛凡 (PD-L1) | 乳頭狀RCC | 不限 | CALYPSO | 英國/西班牙 | II期 | *** | | |
| | 囊沃替尼 + 英飛凡 (PD-L1) | 透明細胞RCC | VEGFR TKI 難治性 | CALYPSO | 英國/西班牙 | II期 | *** | | |
| | 囊沃替尼 | 胃癌 | MET+ | VIKTORY | 韓國 | Ib/II期 | *** | | |
| 囊沃替尼 | 結直腸癌 | MET+ | | 美國 | II期 | *** | | | |
| 索凡替尼 VEGFR 1/2/3; FGFR1; CSF-1R | 索凡替尼 | NET | 難治性 | | 美國 | Ib期 (NDA) | | | NDA已啟動 |
| | 索凡替尼 | NET | 難治性 | | 歐洲 | Ib/II期 (MAA) | | | MAA計劃中 |
| | 索凡替尼 | 膽管癌 | | | 美國 | Ib期 | | | |
| | 索凡替尼 | 軟組織肉瘤 | | | 美國 | Ib期 | | | |
| | 索凡替尼 + 替雷利珠单抗(PD-1) | 實體瘤 | | | 美國/歐洲 | Ib/II期 | | | |
| 咪唑替尼 VEGFR 1/2/3 | 咪唑替尼 | 結直腸癌 | 難治性 | FRESCO-2 | 美國/歐洲/ 日本 | III期 | | | |
| | 咪唑替尼 | 乳癌 | | | 美國 | Ib期 | | | |
| | 咪唑替尼 + 替雷利珠单抗(PD-1) | 三陰性乳癌 | | | 美國 | Ib/II期 | ** | | |
| | 咪唑替尼 + 替雷利珠单抗(PD-1) | 實體瘤 | | | 待定 | Ib/II期 | ** | | |
| HMPL-689 P3Kδ | HMPL-689 | **** | | | 澳洲 | I期 | | | |
| | HMPL-689 | 惰性NHL | | | 美國/歐洲 | I/Ib期 | | | |
| HMPL-523 Syk | HMPL-523 | 惰性NHL | | | 歐洲 | Ib期 | | | |
| | HMPL-523 | 惰性NHL | | | 美國/歐洲 | I/Ib期 | | | |
| HMPL-306 IDH 1/2 | HMPL-306 | 實體瘤 | | | 美國/歐洲 | I期 | | | |
| | HMPL-306 | 惡性血液腫瘤 | | | 美國/歐洲 | I期 | | | |

* 有待與監管部門商討II期註冊意向研究；**計劃中；***研究人員發起的臨床試驗；及****在健康志願者中進行。(Reg) = 註冊意向；(NDA) = 已提交NDA作審評；(MAA) = 計劃提交MAA；及(Mkt) = NDA已獲批及產品已上市。

附註：MET = 間充質上皮轉化因子；VEGFR = 血管內皮生長因子受體；TKI = 酪氨酸激酶抑制劑；EGFRm = 表皮生長因子受體突變；NET = 神經內分泌瘤；FGFR1 = 成纖維細胞生長因子受體1；CSF-1R = 集落刺激因子-1受體；PI3K δ = 磷脂酰肌醇3-激酶亞型 δ；Syk = 脾酪氨酸激酶；NSCLC = 非小細胞肺癌；RCC = 腎細胞癌；NHL = 非霍奇金淋巴瘤；及IDH 1/2 = 異檸檬酸脫氫酶1/2。

業 務

賽沃替尼 – 與阿斯利康在全球合作開發作為單藥療法及用於聯合療法，處於後期臨床開發階段的選擇性MET抑制劑

賽沃替尼是一種MET受體酪氨酸激酶的強效及選擇性小分子抑制劑，MET受體酪氨酸激酶已被證明在多種實體瘤中表現異常。我們通過優化賽沃替尼的化學結構針對性解決腎毒性的問題，而腎毒性是多種其他選擇性MET抑制劑停止開發的主要原因。在全球至今超過1,100名患者的臨床試驗中，賽沃替尼在多種MET基因轉變的肺癌、腎癌及胃癌患者表現出理想的臨床療效，且安全性良好。

我們目前正與阿斯利康進行全球合作，測試賽沃替尼作為單藥療法以及聯合免疫療法和靶向療法的療效。最值得注意的是，我們現正進行賽沃替尼聯合泰瑞沙治療因MET擴增於一線或二線治療後進展的EGFRm+ NSCLC患者的SAVANNAH研究。該研究的三個劑量隊列的其中一組已完成入組，並有望在2021年年中全部完成入組，現正計劃開展全球III期研究。

賽沃替尼用於治療腎癌（作為單藥療法以及聯合PD-L1抑制劑）及胃癌（作為單藥療法以及聯合化療）的概念驗證研究表現出積極結果，正計劃隨後開展進一步臨床開發。例如，我們正在啟動賽沃替尼聯合英飛凡（阿斯利康的抗PD-L1抗體度伐利尤單抗）用於治療MET陽性的PRCC（腎癌的一種形式）患者的全球III期關鍵性研究（SAMETA）。賽沃替尼用於其他多種MET驅動的腫瘤（包括CRC）正通過研究人員發起的臨床試驗進行進一步的探索。

索凡替尼 – 具有獨特抗血管生成及免疫調節雙重活性的激酶抑制劑，已在美國完成提交NDA；有潛力成為首種治療所有晚期NET的VEGFR/FGFR/CSF-1R抑制劑

索凡替尼在中國已獲批用於治療晚期非胰腺NET，它是一種新型的口服激酶小分子抑制劑，具有獨特抗血管生成及免疫調節雙重活性。索凡替尼選擇性抑制與VEGFR和FGFR相關的酪氨酸激酶活性來阻斷血管生成，同時通過抑制CSF-1R調節腫瘤相關巨噬細胞，促進人體對腫瘤細胞的免疫應答。因為具有這種獨特的雙重作用機制，索凡替尼可能非常適合與其他免疫療法聯用。我們相信，索凡替尼有潛力成為首種治療所有晚期NET的VEGFR/FGFR/CSF-1R抑制劑。

業 務

在美國，FDA於2019年11月授予索凡替尼用於治療胰腺NET的孤兒藥資格，並於2020年4月授予用於治療胰腺NET和非胰腺NET的快速通道資格。於2020年5月，我們與FDA達成協議，可將已完成的SANET-ep和SANET-p中國研究，連同索凡替尼在美國治療非胰腺和胰腺NET患者的現有數據，作為支持提交NDA的依據。美國Ib期研究NET隊列的數據顯示，索凡替尼在中、美患者中表現出一致的藥代動力學及安全性特徵。

我們已於2021年4月完成在美國提交索凡替尼用於治療胰腺及非胰腺NET的NDA。這是我們在美國的首個NDA。FDA審查完整申請後會決定是否受理申請。基於EMA的人用藥品委員會（CHMP）的科學建議，這些研究數據亦將用作提交MAA的依據。

我們另有多項索凡替尼作為單藥療法以及聯合免疫檢查點抑制劑的進行中臨床試驗。於2021年3月，我們在美國及歐洲進行的索凡替尼與替雷利珠單抗（一種由百濟神州開發的抗PD-1抗體）聯合療法研究完成首例患者給藥。此外，我們相信，索凡替尼有潛力治療多種其他腫瘤，如NET、CRC、小細胞肺癌、胃癌及軟組織肉瘤。

索凡替尼是我們首個獨自研發並在中國推出市場擴展至全球開發的創新腫瘤藥物。和黃醫藥擁有索凡替尼在全球的所有權利。

呋喹替尼 – 有潛力成為具有最佳靶點選擇性的選擇性VEGFR 1、2及3抑制劑，處於全球III期開發階段

呋喹替尼在中國已獲批准用於治療晚期mCRC，它是一種高選擇性及強效的血管內皮生長因子受體（稱為VEGFR 1、2及3）的口服抑制劑。基於呋喹替尼具有最高選擇性，我們認為其有潛力成為全球具有最佳選擇性，可用於治療多種實體瘤的小分子VEGFR 1、2及3抑制劑，而我們目前正在研究呋喹替尼用於治療CRC、胃癌、乳癌及其他實體瘤。呋喹替尼的獨特設計使其激酶選擇性更高，以達到更低的脫靶毒性、更高的耐受性及對靶點更穩定的覆蓋。迄今，呋喹替尼在患者中的耐受性普遍良好，並且在臨床前研究中展示出較低的藥物間相互作用的可能性，或使其非常適合與其他癌症療法聯合使用。

業 務

基於已在中國成功完成並支持呋喹替尼在中國獲批的FRESCO III期試驗獲得的數據，我們啟動FRESCO-2，這是一項在美國、歐洲和日本進行的呋喹替尼大型隨機對照研究。首例患者已於2020年9月完成給藥，該研究正在14個國家約165個中心招募超過680名患者。FDA於2020年6月授予呋喹替尼開發用於治療mCRC患者的快速通道資格。FDA已認可呋喹替尼的臨床數據的整體性，包括FRESCO-2研究（若結果正面）、早前表示OS改善並使呋喹替尼於2018年在中國獲批用於治療mCRC的正面III期FRESCO研究，以及其他已完成和正在進行的mCRC支持研究，將可用於支持呋喹替尼用於治療三線及以上mCRC患者的未來NDA。EMA及PMDA已審評並認可FRESCO-2研究設計。美國I/Ib期研究CRC隊列的初步數據顯示，呋喹替尼在瑞戈非尼及朗斯弗難治性或不耐受患者中表現的療效顯著。

我們正在計劃呋喹替尼與百濟神州的抗PD-1抗體替雷利珠單抗聯合療法治療各種實體瘤的全球研究，包括晚期難治性三陰性乳癌的Ib/II期研究。

我們與禮來合作在中國商業化及開發呋喹替尼，我們負責臨床開發、生產、即場醫學說明、推廣以及本地和區域營銷活動。

和黃醫藥擁有呋喹替尼在中國以外區域的所有權利。

HMPL-689 – 具有最佳選擇性的PI3K δ 抑制劑，具有潛力治療血液癌症

HMPL-689是一種新型、高選擇性及強效的小分子抑制劑，靶向PI3K δ 亞型。在臨床前藥代動力學研究中，證實HMPL-689具有良好的口服吸收、適度的組織分佈和低清除率的藥代動力學特徵，我們也預計HMPL-689的藥物蓄積以及藥物間相互作用的風險較低，並具有很強的藥效，特別是在全血水平時。

我們正在進行HMPL-689的早期臨床試驗，初步證據表明HMPL-689或可在臨床中發揮預期作用。基於HMPL-689於中國及澳洲I/Ib期概念驗證研究的大量臨床數據，我們在美國及歐洲的18個研究中心開展I/Ib期研究，目前正在招募患者，主要針對晚期復發或難治性淋巴瘤。我們計劃在2021年下半年完成與FDA的監管溝通，然後啟動II期註冊意向研究。

和黃醫藥擁有HMPL-689在全球的所有權利。

業 務

HMPL-523 – 有潛力成為首種治療血液癌症的選擇性Syk抑制劑

HMPL-523是一種新型、高選擇性靶向Syk的口服小分子抑制劑，用於治療血液癌症及若干慢性免疫性疾病。Syk作為B細胞受體信號通路中的關鍵組成部分，是多種亞型B細胞淋巴瘤的成熟治療靶點。由於B細胞惡性腫瘤具有異質性，且在目前療法下患者容易復發，因此需要新的療法。

我們正在進行多項HMPL-523的臨床試驗。我們於美國及歐洲的22個研究中心開展I/Ib期研究，目前正在招募患者，主要針對晚期復發或難治性淋巴瘤，並即將確定II期劑量。

和黃醫藥擁有HMPL-523在全球的所有權利。

HMPL-306 – 有潛力成為首種治療惡性血液腫瘤、神經膠質瘤及實體瘤的IDH1及IDH2雙重抑制劑

HMPL-306是異檸檬酸脫氫酶1及2（或IDH1及IDH2）的新型小分子雙重抑制劑。IDH1及IDH2突變是某些惡性血液腫瘤、神經膠質瘤和實體瘤中常見的基因變異，尤其是急性髓系白血病。我們於2021年3月啟動全球I期研究，首例患者在美國完成給藥。

和黃醫藥擁有HMPL-306在全球的所有權利。

中國臨床藥物開發

我們是兩種自主發現及開發的創新腫瘤藥物（愛優特及蘇泰達）的上市許可持有人，如目前正在審評中的NDA亦獲批，我們的第三種藥物（賽沃替尼）有望成為中國首種選擇性MET抑制劑。我們另有七種候選藥物處於早期臨床開發階段（I/Ib期及Ib/II期概念驗證研究），並有多種後期臨床前候選藥物。我們已提交的四個中國NDA已獲中國藥監局分類為類別1。倘提交審批申請，預期我們所有候選藥物將分類為類別1，原因是該等藥物為尚未於中國境內外營銷的創新藥物。

業 務

下表概述截至最後實際可行日期我們中國臨床項目的情況：

我們的中國臨床開發候選藥物管線

| 項目 | 研究用藥 | 適應症 | 目標人群 | 研究名稱 | 階段 | 劑量探索/安全性試篩 | 概念驗證 | 註冊 |
|--|-------------------|-----------------|--------------------------|----------|-----------|------------|------|--------|
| 賽沃替尼 (羧基沃利替尼) MET | 賽沃替尼 | NSCLC | MET+外顯子14突變 | | II期(NDA) | | | NDA獲受理 |
| | 賽沃替尼 + 泰瑞沙 | NSCLC | 二線EGFR TKI無活性NSCLC； MET+ | SACHI | III期 | * | | |
| | 賽沃替尼 + 泰瑞沙 | NSCLC | 初次治療MET+及EGFRm NSCLC | SANOVO | III期 | * | | |
| 賽凡替尼 VEGFR 1/2/3 FGFR1/3/4/5/6/7/8/9/10/11 | 賽沃替尼 | 胃癌 | 二線； MET+ | | II期(Reg) | * | | |
| | 賽凡替尼 | 胰腺NET | 不限 | SANET-p | NDA | | | NDA獲受理 |
| | 賽凡替尼 | 非胰腺NET | 不限 | SANET-sp | III期(Mk0) | | | 已上市 |
| | 賽凡替尼 | 膽管癌 | 二線；化療無活性 | | IIb/III期 | | | |
| | 賽凡替尼 + 拓益(PD-1) | NEN、ESCC、BTC | | | II期 | | | |
| | 賽凡替尼 + 拓益(PD-1) | SCLC、GC、肉瘤 | | | II期 | | | |
| | 賽凡替尼 + 拓益(PD-1) | TC、EMC、NSCLC | | | II期 | | | |
| 賽凡替尼 + 達伯舒(PD-1) | 實體瘤 | | | II期 | | | | |
| 吡嘧替尼 VEGFR 1/2/3 | 吡嘧替尼 | 結直腸癌 | 三線及以上；化療無活性 | FRESCO | III期(Mk0) | | | 已上市 |
| | 吡嘧替尼 + 紫杉醇 | 胃癌 | 二線 | FRUTIGA | III期 | | | |
| | 吡嘧替尼 + 達伯舒(PD-1) | CRC、EMC、RCC、HCC | | | IIb/III期 | | | |
| | 吡嘧替尼 + 達伯舒(PD-1) | 消化道腫瘤 | | | IIb/III期 | | | |
| | 吡嘧替尼 + 伊諾替尼(PD-1) | CRC | | | IIb期 | | | |
| | 吡嘧替尼 + 伊諾替尼(PD-1) | NSCLC | | | IIb期 | | | |
| HMPL-689 FGFR | HMPL-689 | FL、MZL | | | II期(Reg) | | | |
| | HMPL-689 | MCL、DLBCL | | | IIb期 | | | |
| | HMPL-689 | CLL/SLL、HL | | | IIb期 | | | |
| HMPL-523 Syk | HMPL-523 | B細胞惡性腫瘤 | 不限 | | I/IIb期 | | | |
| | HMPL-523 | ITP | 不限 | | I/IIb期 | | | |
| HMPL-453 FGFR 1/2/3 | HMPL-453 | IHCC | | | II期 | | | |
| | HMPL-453 | 惡性血液腫瘤 | | | I期 | | | |
| HMPL-306 IDH 1/2 | HMPL-306 | 實體瘤 | | | I期 | | | |
| | HMPL-306 | 實體瘤 | | | I期 | * | | |
| 依吡替尼 EGFR | 依吡替尼 | 膠質母細胞瘤 | EGFR基因陽性 | | IIb/III期 | | | |
| | 依吡替尼 | 食道癌 | EGFR過度表達 | | ** | | | |

* 計劃中。(Reg) = 註冊意向；(NDA) = 已提交NDA作審評；(MAA) = 計劃提交MAA；及(Mkt) = NDA已獲批及產品已上市。

附註：MET = 間充質上皮轉化因子；VEGFR = 血管內皮生長因子受體；TKI = 酪氨酸激酶抑制劑；EGFRm = 表皮生長因子受體突變；FGFR1 = 成纖維細胞生長因子受體1；CSF-1R = 集落刺激因子-1受體；NET = 神經內分泌瘤；NEN = 神經內分泌瘤；ESCC = 食道鱗狀細胞癌；BTC = 膽管癌；SCLC = 小細胞肺癌；GC = 胃癌；TC = 甲狀腺癌；EMC = 子宮內膜癌；CRC = 結直腸癌；HCC = 肝細胞癌；PI3K δ = 磷脂酰肌醇3-激酶亞型 δ；Syk = 脾酪氨酸激酶；NSCLC = 非小細胞肺癌；RCC = 腎細胞癌；NHL = 非霍奇金淋巴瘤；MZL = 濾泡性淋巴瘤；MCL = 邊緣區淋巴瘤；DLBCL = 彌漫大B細胞淋巴瘤；CLL/SLL = 慢性淋巴細胞白血病/小淋巴細胞淋巴瘤；HL = 霍奇金淋巴瘤；ITP = 免疫性血小板減少性紫癜；IHCC = 肝內膽管癌；IDH 1/2 = 異檸檬酸脫氫酶1/2；ERK = 細胞外信號調節激酶；及MAPK = RAS-RAF-MEK-ERK信號通路。

業 務

賽沃替尼 – 已於中國提交NDA，有潛力成為首種選擇性MET抑制劑

於2020年5月，在II期註冊研究的支持下，中國藥監局受理賽沃替尼用於治療MET外顯子14跳變NSCLC的NDA，並其後授予優先審評資格。這是賽沃替尼在全球的首個NDA，亦是中國首個選擇性MET抑制劑的NDA。該項研究的數據最近在2020年美國臨床腫瘤學會(ASCO)線上年會上公佈。

我們計劃於2021年在中國啟動多項研究，包括於2021年下半年啟動賽沃替尼與泰瑞沙聯合治療NSCLC患者的另外兩項III期關鍵性研究，並可能在2021年年中啟動治療轉移性胃癌的II期註冊性研究。

索凡替尼 – 於2021年1月在中國以商品名蘇泰達商業上市，用於治療非胰腺NET；有潛力成為首種治療所有晚期NET的VEGFR/FGFR/CSF-1R抑制劑（如治療晚期胰腺NET亦獲批）

索凡替尼於2020年12月獲中國藥監局批准用於治療非胰腺NET，現由我們自有的商業化團隊以商品名蘇泰達在中國銷售。索凡替尼此次中國獲批是基於一項索凡替尼治療晚期非胰腺神經內分泌瘤患者的中國III期臨床試驗SANET-ep的研究結果。該試驗的積極結果於2019年歐洲腫瘤內科學會(ESMO)年會上以口頭報告的形式公佈，並於2020年9月在《刺針·腫瘤學》上發表。我們自有的腫瘤藥物銷售團隊現時負責索凡替尼就此適應症在全中國的營銷和商業化活動。

此外，基於SANET-p研究，我們已在中國提交索凡替尼的第二項NDA，用於治療晚期胰腺NET。SANET-p研究是一項針對晚期胰腺NET患者的中國III期臨床試驗。該NDA已於2020年9月獲受理，現正進行審評。若獲批，我們相信索凡替尼將是能夠針對及治療NET所有亞型的唯一獲批靶向療法。

我們已開展索凡替尼與拓益（一種由君實生物在中國開發的PD-1單克隆抗體）聯合療法的研究，目前正針對九種實體瘤適應症（包括NEN、BTC、胃癌、甲狀腺癌、小細胞肺癌、軟組織肉瘤、子宮內膜癌、食道癌及NSCLC）開展II期研究。在ASCO 2021年年會上，發表了索凡替尼聯合拓益治療神經內分泌腫瘤及胃癌令人鼓舞的I/Ib期初步結果。

此外，我們已擴大與信達生物的合作，並於2020年7月在中國啟動I期研究，以評估達伯舒與索凡替尼聯合療法的安全性及療效。

業 務

呋喹替尼 – 於2018年11月在中國以商品名愛優特商業上市，用於治療CRC；具有潛力成為最佳選擇性的VEGFR 1、2及3抑制劑，用於治療多種實體瘤

呋喹替尼於2018年11月在中國首次商業上市，用於治療晚期CRC，由我們的合作夥伴禮來銷售。於2020年1月，呋喹替尼獲納入國家醫保藥品目錄，從而提高中國晚期CRC患者的可及性。自產品上市以來，禮來動用超過140名腫瘤科銷售人員組成的商業化團隊在中國銷售呋喹替尼。自2020年10月1日起，透過我們自有的腫瘤藥物銷售團隊，並憑藉我們擁有長期經驗的藥品營銷及分銷平台，和黃醫藥開始負責呋喹替尼在全中國的所有即場醫學說明、推廣以及本地和區域營銷活動的發展與執行。如達到預定的銷售目標，禮來將以特許權使用費、生產成本及服務費的形式向我們支付約合愛優特銷售總額的70%至80%金額。

我們相信，呋喹替尼為具有最佳選擇性的VEGFR 1、2及3抑制劑，並可考慮在中國開發用於治療已在全球獲批准使用VEGFR抑制劑的多種實體瘤適應症。為此，自2018年起，我們承擔了對呋喹替尼在中國產品生命週期適應症開發的所有計劃、執行及決策責任。

除在中國上市用於治療CRC外，呋喹替尼用於治療多種其他癌症適應症的研究亦取得進展，包括在中國進行的FRUTIGA研究，這是一項於約700名患者中開展的III期關鍵性研究，以評估與紫杉醇（一種化療藥物）單藥療法相比，呋喹替尼與紫杉醇聯合療法用於二線治療一線化療失敗後的晚期胃癌患者的療效及安全性。我們預期於2021年底前後完成患者招募。

我們正在中國進行呋喹替尼與達伯舒（一種由信達生物開發的PD-1單克隆抗體）聯合治療多種腫瘤的Ib/II期劑量擴展研究，包括HCC、子宮內膜癌、RCC及CRC。此外，我們計劃在中國進行呋喹替尼與百濟神州的替雷利珠單抗聯合治療各種實體瘤的研究。在ASCO 2021年年會上，發表了呋喹替尼與兩種不同的PD-1抑制劑達伯舒及傑諾單抗的聯合療法令人鼓舞的I/Ib期初步結果。

HMPL-689 – 具有最佳選擇性的PI3K δ 抑制劑，具有潛力治療血液癌症

我們已在中國完成HMPL-689的I期劑量遞增研究，並決定了II期臨床試驗推薦劑量。HMPL-689具有良好的耐受性，在復發／難治性B細胞淋巴瘤患者中表現出與劑量成比例的藥代動力學特徵、可控制的毒性特徵以及單藥臨床活性。我們正在中國進行治療多種亞型惰性非霍奇金淋巴瘤的Ib期擴展研究。於2021年4月，我們在中國開展HMPL-689（一種高選擇性及強效PI3K δ 抑制劑）治療復發或難治性濾泡性淋巴瘤及邊緣區淋巴瘤（非霍奇金淋巴瘤的兩種亞型）患者的II期註冊意向試驗。

業 務

HMPL-523 – 有潛力成為首種治療血液癌症的選擇性Syk抑制劑

HMPL-523的全面I/Ib期劑量遞增及劑量擴展研究的大量數據（覆蓋超過200名患者），促使我們在中國啟動針對多種惰性非霍奇金淋巴瘤亞型的探索性研究，包括慢性淋巴細胞白血病／小淋巴細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症及套細胞淋巴瘤。

此外，我們於2019年8月在中國啟動了HMPL-523用於治療免疫性血小板減少性紫癜的I期臨床試驗，免疫性血小板減少性紫癜是一種自身免疫疾病，病徵是低血小板計數及出血風險增加。劑量遞增已接近完成，目前正計劃及準備於中國開展III期臨床試驗。

HMPL-453 – 高選擇性FGFR 1/2/3抑制劑，具有潛力治療實體瘤

HMPL-453是高選擇性的強效FGFR 1/2/3抑制劑。異常的FGFR信號傳導與腫瘤生長、促進血管生成以及對抗腫瘤療法產生耐藥性有關。在至少經過一線全身性治療失敗的FGFR2融合晚期IHCC患者中開展的II期臨床試驗正在進行中。IHCC是一種起源於膽管細胞的癌症，是僅次於肝細胞癌的第二最常見的肝臟原發性惡性腫瘤。IHCC患者中約有10至15%伴有FGFR2融合。

HMPL-306 – 有潛力成為首種治療惡性血液腫瘤、神經膠質瘤及實體瘤的IDH1及IDH2雙重抑制劑

於2020年7月，我們在中國啟動對具有IDH1及／或IDH2突變的復發性或難治性惡性血液腫瘤患者的I期臨床試驗。多個研究中心已啟動，目標在2021年內確定II期劑量。

HMPL-295 – 靶向MAPK信號通路中ERK的研究性及高選擇性小分子抑制劑，有潛力解決上游機理（例如RAS-RAF-MEK）帶來的原發性或獲得性耐藥問題

新型ERK抑制劑HMPL-295是我們第十種自主發現的小分子抗腫瘤候選藥物。ERK是RAS-RAF-MEK-ERK信號通路（MAPK信號通路）的下游組成部分。這是我們發現靶向MAPK信號通路的多種候選藥物的首種。

和黃醫藥擁有HMPL-295在全球的所有權利。

業 務

依吡替尼 – 處於臨床階段的EGFR抑制劑

我們已完成依吡替尼的I/IIb期研究，依吡替尼是一種小分子EGFR抑制劑，已證實能夠穿透血腦屏障。

我們正在評估依吡替尼的進一步開發策略。

研發與臨床前開發

我們已在中國建立一個藥物研發引擎，已創建17種差異化臨床及後期臨床前階段候選藥物管線，涵蓋全新及已驗證的靶點，其中兩種目前已上市，另一種正處於審批階段。我們致力創造具有全球潛力的差異化創新腫瘤及免疫治療方案，包括進一步開發解決異常遺傳驅動因素及癌細胞代謝、調節腫瘤免疫微環境及靶向免疫細胞檢查點的小分子藥物及生物製劑。我們對候選藥物進行的設計使其能夠與其他療法（例如化療、免疫療法及其他靶向療法）用於創新的聯合療法，從而通過多種方式及通路同時攻擊疾病。我們相信這種方法可以顯著改善患者的治療效果。

除了我們十種處於臨床階段的創新腫瘤藥物外，我們還有三種處於臨床前階段的創新腫瘤候選藥物，包括HMPL-653（針對實體瘤）、HMPL-A83（針對惡性血液腫瘤及實體瘤）及HMPL-760（針對惡性血液腫瘤）。我們擁有該三種候選藥物在全球的所有權利，並目標於2021年在美國和中國就部分候選藥物提交IND。我們還與創響生物合作開發另外四種和黃醫藥自主發現並處於臨床前階段的創新免疫性疾病候選藥物。

除上述臨床階段及臨床前階段候選藥物外，我們還在繼續研發創新候選藥物，其中包括針對癌症相關細胞凋亡、細胞信號傳導、表觀遺傳及蛋白質轉譯的小分子藥物；包括雙特异性抗體在內的生物製劑候選藥物；及包括抗體偶聯藥物及雙功能小分子藥物在內的新技術。

生產

我們在蘇州擁有獲GMP認證的生產設施，負責生產候選藥物供臨床試驗，以及生產愛優特及蘇泰達供商業銷售。我們計劃繼續在蘇州工廠投放資源，分階段擴大生產團隊。於2020年底，我們開始在上海建設大型創新藥生產基地。上海基地將為我們最大的生產設施，產能估計是蘇州工廠的五倍。上海基地的第一階段建設將主要用於小分子生產，而第二階段有望擴展至大分子生產。

業 務

其他業務

除腫瘤／免疫業務外，我們的其他業務包括大規模的藥物營銷及分銷平台，截至2020年12月31日覆蓋中國約320個城鎮，約有4,800名生產及商業化人員。在過去20年間，通過下述企業主要專注於處方藥及消費保健品：(i)上海和黃藥業，一家非合併合資企業，設有一支約由2,200名員工組成的商業化團隊，負責管理一系列自有品牌處方藥品的醫學說明及市場營銷；(ii)國控和黃，一家合併合資企業，專注於為我們自營藥物提供商業化服務，以及營銷第三方處方藥品及我們以科學為基礎的嬰兒營養產品；及(iii)白雲山和黃，一家非合併合資企業，專注於主要生產、營銷及分銷自有品牌非處方藥。有關白雲山和黃的更多資料，請參閱「*近期發展－近期出售*」。

截至2018年、2019年及2020年12月31日止年度，本公司應佔其他業務的淨收益分別合共4,140萬美元、4,150萬美元及7,280萬美元，並通過主要來自上述非合併合資企業的股息付款匯入本集團。於2020年，該等合資企業向本集團派付股息8,670萬美元，自成立以來已收取股息總額超過3.00億美元。

我們的優勢

我們相信，以下為我們賴以成功並從競爭對手中脫穎而出的優勢：

全面整合的生物醫藥公司，有能力支持在核心市場開發及推出我們的產品

我們全面整合的藥物發現及開發業務涵蓋研發、臨床及監管事務能力、商業化及生產的各個環節，並無縫運作。隨著2018年呋喹替尼獲中國藥監局批准，我們成為首家在中國自主研發靶向腫瘤藥物至獲無條件批准及上市的中國生物醫藥公司。此外，索凡替尼於2020年12月獲中國藥監局批准用於治療晚期非胰腺NET患者，並於獲批後三週內於2021年1月中商業上市。

業 務

*自主發現。*我們已在中國建立一個藥物研發引擎，在過去近二十年間從事創新藥物研發，根據弗若新特沙利文的資料，這使我們成為中國最早一批面向全球的創新藥物研發公司之一。該團隊具備高度整合的化學、生物學、藥理學、毒理學、化學、生產與控制能力，負責完全自主發現及開發兩種現已上市的藥物、八種（包括一種正進行上市許可審評）處於不同階段人體測試的潛在新藥物，以及三種接近臨床測試的潛在新藥物。

*臨床及監管事務能力。*截至最後實際可行日期，我們的專責研發團隊由約680名科學家及員工組成，在上海、蘇州及美國新澤西州設有辦事處。這些全球化的團隊已在中國獲得兩項NDA批准，並負責目前在中國審評中的另外兩項申請，並正在美國提交一項NDA。目前，我們在全球腫瘤患者中進行及計劃超過40項不同臨床研究，包括計劃於2021年底前開展超過十項III期註冊及II期註冊意向研究。

*商業化。*我們已建立自有的腫瘤藥物銷售團隊，截至最後實際可行日期，團隊約有520名員工，並將持續擴大，以支持愛優特、蘇泰達以及我們的其他新藥（如獲批）在全中國商業化。該腫瘤藥物銷售團隊能夠覆蓋中國大多數頂級腫瘤醫院及腫瘤科醫生，據我們估計，這些醫院及醫生佔中國腫瘤藥物銷售的90%以上，我們亦正在迅速擴張我們在美國的國際商業化能力。我們的商業化團隊的規模、經驗和對中國醫療體系的深入了解，尤其包括醫院及醫生如何批准及採購藥物以及中國的藥物分銷體系，該體系對於新進入中國腫瘤藥行業的公司構成了較高的壁壘。

*生產。*我們擁有自有的生產能力，包括位於蘇州的GMP認證製劑生產設施，負責生產臨床試驗的候選藥物和愛優特及蘇泰達的商業供應，以及位於上海建設中的大型創新藥生產基地。上海基地的第一階段建設將專注於小分子生產，而第二階段有望擴展至大分子生產。

業 務

具有重大商業潛力的商業化藥物及後期臨床候選藥物

我們擁有兩種已獲批上市的創新藥物資產、一種正在中國藥監局優先審評中的創新藥物資產及七種臨床開發中的候選藥物。我們相信，已上市藥物及後期臨床藥物的成功將取決於其獨特的選擇性臨床特徵、對患者的高療效以及與替代療法（如有）相比提供更加顯著臨床效益的能力。我們保留大部分資產的多數控制權，因此得以保留了大部分經濟利益。

- **呋喹替尼**。呋喹替尼由本公司自主發現及開發，並以商品名愛優特銷售，於2018年9月獲中國藥監局批准在中國上市，並於2018年11月下旬與禮來進行商業上市，用於mCRC的三線治療。於2020年1月，愛優特獲納入中國國家醫保藥品目錄，因此現時可以較低價格在中國各地的公立醫院中取得，為顯著提高晚期CRC患者的可及性並於未來數年間在中國迅速提高滲透率奠定了基礎。

在中國，CRC的發病率日益上升。於2020年，中國新發CRC病例估計介乎453,400至550,000例，而2016年為400,700例。據估計，在中國所有CRC患者中，約有15%正在接受三線治療。在現有的靶向療法中，呋喹替尼於中國三線結直腸癌患者的III期試驗的數據顯示，相較於同一患者群體中其他療法的III期結果有較高的疾病控制率、中位PFS率及中位總生存率。隨著愛優特的上市，我們成為率先在中國市場推出自主發現及開發的創新靶向癌症藥物的先行者，我們相信，我們具備可把握此市場機遇的優勢。根據弗若斯特沙利文的資料，於2020年，CRC治療的全球市場規模約為174億美元，預期於2030年或以前將增長至427億美元。

於2020年10月，我們通過修訂與禮來的合作條款，開始負責愛優特在全中國的所有即場醫學說明、推廣以及本地和區域營銷活動的發展與執行。如達到預定的銷售目標，我們有權收取70%至80%愛優特在中國的經濟利益。此外，我們保留所有全球權利，因此有權獲得100%在中國以外區域的經濟利益，而我們正在美國、歐洲及日本進行III期註冊研究。

我們相信，呋喹替尼有潛力成為全球具有最佳選擇性可用於治療多種實體瘤的小分子VEGFR 1、2及3抑制劑，而我們目前正在研究呋喹替尼用於治療CRC、胃癌、肺癌及其他實體瘤。

業 務

- **索凡替尼**。索凡替尼由本公司自主發現及開發，並以商品名蘇泰達銷售，於2020年12月獲中國藥監局批准在中國上市，並於2021年1月由我們商業上市，用於治療晚期非胰腺NET。至2021年1月底，蘇泰達的處方已於中國30個省開出。

在中國，2020年約有71,300例NET新增病例。在所有新確診的NET患者中，至少55%適合接受藥物治療或藥物輔助治療。根據弗若斯特沙利文的資料，儘管中國沒有患病率數據，但可能有超過30萬名NET患者。重要的是，與其他腫瘤相比，NET具有相對較長的生存期，因此，雖然發病率不高，但NET患者人數卻相對較多。我們認為，與目前可用的最低程度替代治療方案相比，索凡替尼單藥療法可為中國非胰腺NET患者提供相當顯著的效益。根據弗若斯特沙利文的資料，於2020年，NET治療的全球市場規模約為60億美元，並預期於2030年或以前將增長至215億美元。

我們已開展一項大規模、基於需求的患者援助計劃，該計劃可幫助大幅降低患者的自付費用，同時申請將蘇泰達納入2022年國家醫保藥品目錄。我們已完成向FDA滾動提交NDA。我們保留索凡替尼在全球的經濟利益。

我們認為，索凡替尼有望成為首種治療所有晚期NET的VEGFR/FGFR/CSF-1R抑制劑。目前，我們正在進行多項索凡替尼單藥療法治療NET、膽管癌及軟組織肉瘤患者以及聯合檢查點抑制劑的臨床試驗。我們相信，索凡替尼在治療多種其他腫瘤中具有潛力，例如FGFR 1激活的乳癌。

- **賽沃替尼**。賽沃替尼於2020年5月獲中國藥監局授予優先審評資格，目前正在審評用作治療MET外顯子14跳變NSCLC。

在中國，2020年估計有785,500例NSCLC新增病例，預期於2030年，該數字將超過一百萬。據估計，NSCLC新確診病例中有4.0至6.0%伴有MET基因突變。目前中國市場上尚無獲批的選擇性MET抑制劑。因此，如獲批，賽沃替尼有望成為中國首個專門針對具有這些突變的患者的療法。根據弗若斯特沙利文的資料，於2030年或之前，中國的小分子MET抑制劑市場預期將增長到48億美元。

業 務

如NDA獲批，我們將作為藥品上市許可持有人，收取銷售額30%的無風險特許權使用費，而我們的商業化合作夥伴阿斯利康預期將通過其腫瘤商業化團隊在中國推出賽沃替尼，該團隊同時亦負責泰瑞沙、英飛凡及易瑞沙等的銷售。在中國境外，阿斯利康擁有更多控制權，並會向我們支付產品收入的14%至18%作為分層特許權使用費（可能會有所調整）。

我們相信，賽沃替尼有望成為中國首種治療腎癌和胃癌的選擇性MET抑制劑。

我們的其他後期臨床候選藥物包括HMPL-523、HMPL-689及HMPL-453，我們認為它們有潛力成為同類首創及／或同類最佳的腫瘤療法。

面向全球的研發戰略，發現及開發治療癌症及免疫性疾病的下一代療法

憑藉我們全面整合的平台，我們的研發戰略專注於開發可治療CRC、NET、肺癌、胃癌、惡性血液腫瘤等未被滿足醫療需求的差異性候選藥物。我們擁有處於不同開發階段的廣泛且高度差異化的候選藥物組合，並在過去十年推進十種自主研發的候選藥物進入臨床階段。

我們專注於更多創新靶點（包括MET、CSF-1R、Syk及ERK）和更多已驗證靶點（包括VEGFR、PI3K δ 及IDH）。我們研發工作的主要目標一直是開發具有獨特選擇性的候選藥物以降低脫靶毒性，並具備更強的藥效從而優化劑量選擇，目標是降低所需劑量，從而限制化合物毒性，同時亦具有獨有的化學結構，以改善靶向組織的藥物吸收及暴露量，並能夠聯合其他治療藥物，包括靶向療法、免疫療法及化療進行治療。由於聯合療法可同時從多個角度治療癌症，有可能降低癌症產生抗藥性的可能性，而此可為單藥療法的主要問題，故聯合療法可較單藥療法更為有效。我們相信，這種方法可以顯著改善患者的治療選擇，並且在迄今為止的臨床試驗中取得良好的臨床效果。

此外，我們高度集中、面向全球的研發策略加上我們藥物發現團隊的深度及廣度，使我們得以擴大新的候選藥物管線，通過多種機制及技術創造差異化的創新腫瘤及免疫療法。其中包括針對癌症相關細胞凋亡、細胞信號傳導、表觀遺傳及蛋白質轉譯的小分子藥物；包括單克隆和雙特异性單克隆抗體在內的生物製劑候選藥物；及包括抗體偶聯藥物及雙功能小分子藥物在內的創新技術。我們相信，我們的研發團隊擁有潛力發現在各自類別中為全球同類首創或同類最佳療法且非常適合用於聯合療法的候選藥物。

業 務

藥物營銷及分銷的成功往績

我們憑藉並將繼續憑藉我們藥物營銷及分銷流程方面的深厚知識，將我們自主研發的創新腫瘤藥物帶向中國患者。

為了支持自主研發的腫瘤藥物未來上市，我們於18個月前開始在中國建立大規模的全國性腫瘤商業化基礎設施。我們推動腫瘤藥物銷售團隊的加速增長至擁有約520名員工，以支持我們於2020年10月開始負責愛優特在全中國的所有即場醫學說明、推廣以及本地和區域營銷活動，並於2021年1月中在中國推出蘇泰達。由於我們持續致力於上述及其他可能於中國獲批上市的藥物商業化，我們預期該團隊將繼續穩定增長。我們亦正繼續擴大我們以美國為基礎的國際商業化能力。

我們能夠迅速在中國建立商業化團隊，建基於過去二十年我們有盈利的其他業務在中國複雜的醫療體系下積累營銷及銷售藥物的豐富專業知識。其他業務的合資企業及附屬公司主要在中國生產、營銷及分銷處方藥，它們肩負著雙重任務，一方面建立廣泛的處方藥銷售網絡，並積累在中國商業化銷售及分銷藥物的豐富專業知識，同時亦為我們的研發活動持續提供部分現金資源。我們其他業務銷售的許多藥物均為家傳戶曉的品牌及／或擁有龐大或領先的市場份額。

我們的其他業務已發展至相當大的規模，截至2020年12月31日，我們的處方藥業務在中國的營運網絡約有2,300名處方藥銷售代表，覆蓋約320個城鎮的醫院。截至2018年、2019年及2020年12月31日止年度，本公司應佔其他業務的淨收益合共分別為4,140萬美元、4,150萬美元及7,280萬美元。截至2020年12月31日，我們自成立以來自其他業務收取股息合共超過3.00億美元，並已再投資於我們的腫瘤／免疫業務。

全球合作關係及戰略合作，而我們擁有所有全球權利的獨自研發候選藥物組合亦越趨豐富

我們已成功與領先的製藥公司訂立並有效管理合夥及戰略合作關係。例如，我們與阿斯利康就賽沃替尼的合作及與禮來就呋喹替尼的合作為我們提供了臨床、監管事務及生產方面的支持，加速我們候選藥物的開發，並提供了資金支持。我們亦相信阿

業 務

斯利康專有的靶向藥物組合非常適合與賽沃替尼聯合使用，而我們正開展賽沃替尼與阿斯利康的泰瑞沙(T790M+)及英飛凡(PD-L1)聯合療法的研究。這些多個全球同類首創化合物的聯合療法難以複製，我們相信這是對我們及阿斯利康而言均是重大機遇。

隨著我們的候選藥物開發更進一步，我們已多次修訂該等合作的條款，以獲得藥物臨床開發更大控制權及／或改善有關安排對我們的潛在經濟利益。具體來說，我們與禮來修訂了呋喹替尼（愛優特）的合作協議，使我們取得（其中包括）呋喹替尼在中國產品生命週期適應症開發的所有計劃、執行及決策權利。憑藉禮來協議增加的靈活性，我們以分擔費用的形式與信達生物在全球訂立臨床合作協議，以評估呋喹替尼與其PD-1抑制劑的聯合療法，並與百濟神州進行全球合作，研究呋喹替尼與其抗PD-1抗體的聯合療法。於2020年，我們與禮來的協議進行了進一步修訂，擴大我們所承擔愛優特在全中國的所有即場醫學說明、推廣以及本地和區域營銷活動的發展與執行責任。作為回報，如達到預定的銷售目標，我們估計禮來將以特許權使用費、生產成本以及服務費的形式向我們合共支付約合愛優特銷售總額70%至80%的金額。此外，我們與阿斯利康修訂合作條款，增加可能應付予我們的銷售特許權使用費，以換取我們對賽沃替尼的某些臨床開發成本。

此外，我們擁有其他八種臨床階段候選藥物的所有全球權利，使我們能夠有選擇地就這些藥物進行合作，以進一步推動其開發。例如，我們與信達生物及君實生物訂立全球合作協議，以評估索凡替尼與其PD-1抑制劑的聯合療法。與信達生物的協議隨後擴大至包括評估呋喹替尼與其PD-1抑制劑的聯合療法。於2020年，我們與百濟神州訂立全球合作協議，以評估索凡替尼以及上述呋喹替尼與其抗PD-1抗體的聯合療法。最近，我們意識到我們的藥物研發團隊正在開發更多新的臨床前候選藥物，在我們同時進行眾多其他試驗下，可能未能開展更多臨床試驗。為解決此問題，我們與創響生物訂立戰略合作夥伴關係，以進一步開發我們自主發現的四種有潛力用於治療多種免疫系統疾病的新型臨床前候選藥物。由創響生物投入資金，兩家公司將攜手合作，推進提交候選藥物IND申請。獨自研發候選藥物開發的靈活性十分重要，為我們提供多種途徑推進藥物的開發，以盡量擴大其商業潛力。

業 務

經驗豐富及穩定的管理團隊在藥物發現、開發及商業化方面擁有卓越的往績記錄

我們由經驗豐富及穩定的業內資深管理團隊領導，當中多人曾在輝瑞、百時美施貴寶、賽諾菲、禮來、羅氏及吉利德等領先製藥公司擔任高級職位。我們的首席執行官Christian Hogg於2000年加入本公司並成為我們首名僱員。Hogg先生自此領導我們的戰略創建、實施及管理、業務及上市的所有方面，包括建立我們的腫瘤／免疫業務及其他業務。

我們的研發管理團隊由我們的首席科學官蘇慰國博士領導，擁有豐富的相關經驗。所有成員均曾在跨國製藥及生物科技公司任職，並曾參與多種於全球銷售的知名藥物的發現或開發，包括愛寧達 (Alimta)、爾必得舒 (Erbix)、健擇 (Gemzar)、Incivek、索坦 (Sutent)、Verzenio及希舒美 (Zithromax)。他們共同系統性地建立由約680名科學家及員工組成的高效研發團隊，截至最後實際可行日期，其中超過350人擁有高級技術學位，包括32名醫學博士及82名博士學位持有人。該團隊在新藥自主研發方面擁有卓越的往績記錄，我們目前十種自主發現的候選藥物在過去十年均已進入臨床研究。

我們亦成功為中國及於近期為美國的腫瘤／免疫業務商業化團隊招募高級管理團隊，為索凡替尼於2021年末或2022年初在美國潛在上市作好準備。

我們的策略

我們的願景是成為發現、開發及商業化用於治療癌症及免疫性疾病的靶向療法和免疫療法的全球領導者。我們戰略的關鍵元素為：

發揮我們腫瘤候選藥物的全球潛力

我們的首批創新藥物索凡替尼（獨自研發）、呋喹替尼（與禮來在中國合作）及賽沃替尼（與阿斯利康在全球合作）均已在多個區域商業上市、藥品上市許可審評中、藥品上市許可申請提交中或正在進行註冊性研究。過去幾年，我們不僅大幅增加了這些藥物在臨床試驗中研究的適應症數目，以涵蓋廣泛的癌症種類，並且擴大這些藥物臨床試驗的規模及開展臨床試驗的地域。在持續開發這些藥物的同時，我們亦將繼續在未來投資於我們獨自研發的下一批創新腫瘤藥物。我們擁有這些創新藥物在全球範圍的所有權利，並在推動其發展方面具有極大靈活性。在未來12個月，我們計劃啟動HMPL-689 (PI3K δ)及HMPL-523 (Syk)的全球後期臨床開發，並推進HMPL-453（選擇

業 務

性FGFR 1/2/3抑制劑)及HMPL-306 (IDH1及IDH2抑制劑)的早期臨床開發。我們將持續從多角度探索治療癌症的最有效的方法，繼續推進我們的候選藥物與其他藥物(例如PD-1/L1抑制劑)聯合療法的臨床試驗將仍然是我們的工作重點。隨著創新候選藥物新藥臨床試驗申請的支持性研究取得進展，我們計劃繼續拓寬我們的產品管線。

我們打算利用來自中國的後期臨床試驗數據加快我們的全球藥物開發。我們亦可能選擇性地同步於中國及其他地區開展臨床試驗，令開發計劃得以在全球同步發展。為擴大及拓展我們的國際運營並支持美國及歐洲日益增加的臨床活動，我們亦計劃繼續在這些地區大幅擴充我們的臨床團隊。

繼續設計及創造分子藥物，以開發成為具有特定及差異化特徵的藥物造福患者

我們相信，我們世界一流的藥物發現引擎是我們的主要競爭優勢。我們的目標是保留及發展我們技術純熟的科學家團隊，並為其提供穩定及資金充裕的平台，以為患者提供全球同類首創及同類最佳藥物為明確的戰略重點和長期目標。

我們致力創造具有全球潛力的差異化的創新腫瘤及免疫治療方法。這些治療方法包括推進針對異常遺傳因子、T細胞反應失活和T細胞反應不足的小分子藥物及單克隆抗體療法。我們的藥物發現團隊利用我們在高等藥物化學方面的專長，開發具有高選擇性及優越藥代動力學特性的新一代酪氨酸激酶抑制劑。我們相信，此等特點對提高有效性至關重要，例如抑制癌細胞增生和血管生成的靶向遺傳因子。同樣重要的是，我們將繼續設計可與其他選擇性抑制劑、化療及免疫療法組成創新聯合療法的化學及生物製劑候選藥物。此等聯合療法可同時通過多種途徑和方式治療癌症，有顯著改善治療效果潛力。

我們計劃透過推進豐富的早期候選藥物管線繼續建立我們自主發現的全球候選藥物管線。這些早期候選藥物包括針對創新靶點並能與我們的小分子藥物以及一系列潛在第三方療法聯合使用的生物製劑。我們亦將重點開發針對醫療需求未被滿足的新通路的候選藥物，例如我們正在研究的新型ERK 1/2抑制劑HMPL-295，這將是我們第十種自主發現並進入臨床階段的小分子候選腫瘤藥物，以及多個處於發現中靶向MAPK信號通路的候選藥物中的第一種。

業 務

在全球建立及擴大我們的營銷及商業化能力

我們計劃利用長期積累的豐富藥品營銷及分銷專業知識以及基礎架構以支持我們的創新腫瘤產品上市，尤其專注於中國及美國市場。我們在中國有二十年的產品營銷及銷售往績。我們的目標是於2023年底將我們在中國的自有腫瘤藥物銷售團隊由約520人擴張至超過900人。

在中國以外，我們打算在美國推出我們的產品（如獲批），我們已在美國開始建立自有的銷售團隊，並準備於2021年底或2022年初推出索凡替尼（如獲批）。在歐洲、日本及其他主要市場，我們打算與領先的生物醫藥公司及／或合約銷售組織建立合作關係，以充分實現我們創新藥物的價值。我們亦專注於建立我們的商業基礎架構，以支持我們現有產品及潛在上市。

我們亦將繼續擴大產能，以支持我們已獲批藥物的銷售，包括分階段擴展我們現有的蘇州工廠生產團隊以及已於近期開始建設的位於上海的新生產基地。該新生產基地產能為我們現有產能的五倍，而我們日後將根據候選藥物管線及已獲批藥物的開發進度維持適當的產能。

物色全球業務發展及策略收購機會，補充我們的自有研發活動

我們計劃探索以獲取其他生物醫藥公司的輔助性候選藥物及／或收購其權益的機會，以補充我們的自有研發能力，並增強我們的現有候選藥物管線。我們亦將評估在中國引進授權許可藥物的可能性，並重點專注於有潛力與現有藥物管線互補並具有協同效應的候選藥物。

此外，我們預期通過與中國及全球其他生物醫藥公司尋求業務發展機會來推進部分候選藥物開發。例如，於2020年，我們開始與百濟神州合作，在美國、歐洲、中國及澳洲評估索凡替尼和呋喹替尼與其抗PD-1抗體替雷利珠單抗的聯合療法用於治療各種實體瘤。於2021年，我們與創響生物合作開發四種我們自主發現的臨床前候選藥物，潛在用於治療多種免疫性疾病。

業 務

我們亦將繼續與合作夥伴阿斯利康及禮來合作，以優化我們的候選藥物賽沃替尼（與阿斯利康在全球合作）及呋喹替尼（與禮來在中國合作）的潛力。例如，於2020年5月，賽沃替尼用於治療伴有MET外顯子14跳變的NSCLC的中國NDA已獲受理。如獲批，這將是賽沃替尼在全球首個上市許可。於2020年7月，我們修訂與禮來的合作，負責愛優特在中國市場的所有即場醫學說明、推廣以及本地和區域營銷活動，從而擴大其對本公司的潛在經濟價值。

把握中國目前正在進行旨在解決現有主要未被滿足醫療需求並改善人民健康的監管改革

中國腫瘤市場擁有約佔全球腫瘤患者總數四分之一的患者，我們相信這是一個龐大且快速增長的市場機會。中國的腫瘤藥物市場因政府正在進行重要政策改革而迅速增長，包括擴大國家醫保藥品目錄以改善使用創新藥物的可及性。我們計劃通過利用並擴大我們在中國大規模和完善的藥物發現及商業化銷售業務，把握這一市場機會。

過往，繁瑣的藥物註冊法規令先進療法在中國難以獲得且價格高昂。這導致手術和化療成為大多數中國患者的標準治療方法。過去十年間，中國政府致力推動創新生物醫藥生態系統，並於過去數年加快改革步伐，通過擴大保險報銷並縮短臨床試驗及藥物審評的時間，明確重點是為中國患者提供世界一流的腫瘤療法。

我們從幾乎沒有其他國內公司參與創新腫瘤學研究之時便開始，在中國投資於藥物創新約20年，我們相信我們已經做好了充分準備把握此市場機遇。隨着中國監管環境不斷改善，我們計劃快速推進我們的候選藥物開發，以滿足國家在腫瘤治療方面未被滿足的醫療需求。

業 務

我們的臨床候選藥物管線

下表概述截至最後實際可行日期我們臨床項目的情況：

| 項目 | 研究用藥 | 適應症 | 目標人群 | 研究名稱 | 研究地點 | 階段 | 劑量探索/ 安全性試驗 | 概念驗證 | 註冊 |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|----------|----------|-----------|----------------|------|--------|
| 賽沃替尼 (賽利沃利替尼) MET | 賽沃替尼 + 泰瑞沙 | NSCLC | 二線/三線EGFRm; 泰瑞沙難治性; MET+ | SAVANNAH | 全球 | II期(Reg) | * | | |
| | 賽沃替尼 + 英飛凡(PD-L1) | 乳頭狀RCC | MET+ | SAMETA | 全球 | III期 | ** | | |
| | 賽沃替尼 + 英飛凡(PD-L1) | 乳頭狀RCC | 不限 | CALYPSO | 英國/西班牙 | II期 | *** | | |
| | 賽沃替尼 + 英飛凡(PD-L1) | 透明細胞RCC | VEGFR TKI難治性 | CALYPSO | 英國/西班牙 | II期 | *** | | |
| | 賽沃替尼 | 胃癌 | MET+ | VIKTORY | 韓國 | Ib/II期 | *** | | |
| | 賽沃替尼 | 結直腸癌 | MET+ | | 美國 | II期 | *** | | |
| | 賽沃替尼 | NSCLC | MET外顯子14跳變 | | 中國 | II期(NDA) | | | 已提交NDA |
| | 賽沃替尼 + 泰瑞沙 | NSCLC | 二線EGFR TKI難治性NSCLC; MET+ | SACHI | 中國 | III期 | ** | | |
| | 賽沃替尼 + 泰瑞沙 | NSCLC | 初次治療MET+及EGFRm NSCLC | SANOVO | 中國 | III期 | ** | | |
| | 賽沃替尼 | 胃癌 | 二線; MET+ | | 中國 | II期(Reg) | ** | | |
| 索凡替尼 VEGFR 1/2/3; FGFR1; CSF-1R | 索凡替尼 | NET | 難治性 | | 美國 | Ib期(NDA) | | | 已提交NDA |
| | 索凡替尼 | NET | 難治性 | | 歐洲 | Ib期(MAA) | | | MAA計劃中 |
| | 索凡替尼 | 膽管癌 | | | 美國 | Ib期 | | | |
| | 索凡替尼 | 軟組織肉瘤 | | | 美國 | Ib期 | | | |
| | 索凡替尼 + 替雷利珠單抗(PD-1) | 實體瘤 | | | 美國/歐洲 | Ib/II期 | | | |
| | 索凡替尼 | 胰腺NET | 不限 | SANET-p | 中國 | NDA | | | 已提交NDA |
| | 索凡替尼 | 非胰腺NET | 不限 | SANET-ep | 中國 | III期(Mkt) | | | 已上市 |
| | 索凡替尼 | 膽管癌 | 二線; 化療難治性 | | 中國 | Ib/III期 | | | |
| | 索凡替尼 + 拓益(PD-1) | NEN、ESCC、BTC | | | 中國 | II期 | | | |
| | 索凡替尼 + 拓益(PD-1) | SCLC、GC、肉瘤 | | | 中國 | II期 | | | |
| | 索凡替尼 + 拓益(PD-1) | TC、EMC、NSCLC | | | 中國 | II期 | | | |
| 索凡替尼 + 達伯舒(PD-1) | 實體瘤 | | | 中國 | I期 | | | | |
| 呋噁替尼 VEGFR 1/2/3 | 呋噁替尼 | 結直腸癌 | 難治性 | FRESCO-2 | 美國/歐洲/日本 | III期 | | | |
| | 呋噁替尼 | 乳癌 | | | 美國 | Ib期 | | | |
| | 呋噁替尼 + 替雷利珠單抗(PD-1) | 三陰性乳癌 | | | 美國 | Ib/II期 | ** | | |
| | 呋噁替尼 + 替雷利珠單抗(PD-1) | 實體瘤 | | | 待定 | Ib/II期 | ** | | |
| | 呋噁替尼 | 結直腸癌 | 三線或以上; 化療難治性 | FRESCO | 中國 | III期(Mkt) | | | 已上市 |
| | 呋噁替尼 + 紫杉醇 | 胃癌 | 二線 | FRUTIGA | 中國 | III期 | | | |
| | 呋噁替尼 + 達伯舒(PD-1) | CRC、EMC、RCC、HCC | | | 中國 | Ib/II期 | | | |
| | 呋噁替尼 + 達伯舒(PD-1) | 消化道腫瘤 | | | 中國 | Ib/II期 | | | |
| | 呋噁替尼 + 保諾單抗(PD-1) | CRC | | | 中國 | Ib期 | | | |
| 呋噁替尼 + 保諾單抗(PD-1) | NSCLC | | | 中國 | Ib期 | | | | |
| HMPL-689 PI3K δ | HMPL-689 | *** | | | 澳洲 | I期 | | | |
| | HMPL-689 | 惰性NHL | | | 美國/歐洲 | I/Ib期 | | | |
| | HMPL-689 | FL、MZL | | | 中國 | II期(Reg) | | | |
| | HMPL-689 | MCL、DLBCL | | | 中國 | Ib期 | | | |
| | HMPL-689 | CLL/SL、HL | | | 中國 | Ib期 | | | |
| HMPL-523 Syk | HMPL-523 | 惰性NHL | | | 澳洲 | Ib期 | | | |
| | HMPL-523 | 惰性NHL | | | 美國/歐洲 | I/Ib期 | | | |
| | HMPL-523 | B細胞惡性腫瘤 | 不限 | | 中國 | I/Ib期 | | | |
| | HMPL-523 | ITP | 不限 | | 中國 | I/Ib期 | | | |
| HMPL-453 EGFR 1/2/3 | HMPL-453 | IBCC | | | 中國 | II期 | | | |
| HMPL-306 IDH 1/2 | HMPL-306 | 實體瘤 | | | 美國/歐洲 | I期 | | | |
| | HMPL-306 | 惡性血液腫瘤 | | | 美國/歐洲 | I期 | | | |
| | HMPL-306 | 惡性血液腫瘤 | | | 中國 | I期 | | | |
| HMPL-295 (ERK、MAPK 信號通路) | HMPL-295 | 實體瘤 | | | 中國 | I期 | ** | | |
| 依吡替尼 EGFR | 依吡替尼 | 膠質母細胞瘤 | EGFR基因擴增 | | 中國 | Ib/II期 | | | |
| 西利替尼 EGFR wt | 西利替尼 | 食管癌 | EGFR過度表達 | | 中國 | **** | | | |

* 有待與監管部門商討II期註冊意向研究; ** 計劃中; ***研究人員發起的臨床試驗; ****健康志願者; 及*****已終止。(Reg) = 註冊意向; (NDA) = 已提交NDA作審評; (MAA) = 計劃提交MAA; 及(Mkt) = NDA已獲批及產品已上市。

業 務

附註：MET = 間充質上皮轉化因子；VEGFR = 血管內皮生長因子受體；TKI = 酪氨酸激酶抑制劑；EGFRm = 表皮生長因子受體突變；FGFR1 = 成纖維細胞生長因子受體1；CSF-1R = 集落刺激因子-1受體；NET = 神經內分泌瘤；NEN = 神經內分泌腫瘤；ESCC = 食道鱗狀細胞癌；BTC = 膽管癌；SCLC = 小細胞肺癌；GC = 胃癌；TC = 甲狀腺癌；EMC = 子宮內膜癌；CRC = 結直腸癌；HCC = 肝細胞癌；Syk = 脾酪氨酸激酶；PI3K δ = 磷脂酰肌醇3-激酶亞型 δ ；NSCLC = 非小細胞肺癌；RCC = 腎細胞癌；NHL = 非霍奇金淋巴瘤；FL = 濾泡性淋巴瘤；MZL = 邊緣區淋巴瘤；MCL = 套細胞淋巴瘤；DLBCL = 彌漫大B細胞淋巴瘤；CLL/SLL = 慢性淋巴細胞白血病/小淋巴細胞淋巴瘤；HL = 霍奇金淋巴瘤；ITP = 免疫性血小板減少性紫癜；IHCC = 肝內膽管癌；IDH 1/2 = 異檸檬酸脫氫酶1/2；ERK = 細胞外信號調節激酶；MAPK信號通路 = RAS-RAF-MEK-ERK信號通路。

下文概述我們候選藥物的臨床產品管線，其中多種藥物正對多種適應症進行研究。我們所有上市藥物及候選藥物管線皆為小分子藥物。

1. 賽沃替尼MET抑制劑

賽沃替尼是一種強效及選擇性的MET抑制劑，MET是一種已被證明在多種實體瘤中表現異常的酶。我們設計賽沃替尼以解決人體代謝物相關腎毒性的問題，而腎毒性是多種其他選擇性MET抑制劑終止開發的主要原因。在迄今為止的臨床研究中，賽沃替尼在MET基因轉變的NSCLC、PRCC、CRC、胃癌和前列腺癌患者中展現較好的臨床療效及可接受的安全性。在我們與阿斯利康的全球合作中，至今已對賽沃替尼作為單藥療法及聯合療法進行超過1,100名患者的研究。有關我們與阿斯利康合作關係的更多資料，請參閱「*我們的合作概覽 - 阿斯利康*」。

作用機理

MET是在哺乳類動物正常生長和發育中發揮特定作用的信號通路。然而，MET通路亦在一系列不同癌症中（主要透過MET基因擴增、過表達及基因突變）顯示功能異常。

MET的異常活化已證實與許多癌症適應症高度相關，包括腎癌、肺癌、胃癌、CRC、食道癌及腦癌。其在癌症發病機理（即癌症的發展）中起主要作用，包括腫瘤增長、存活、侵襲、轉移、抑制細胞死亡以及腫瘤血管生成。

MET亦在多種腫瘤類型中對耐藥性起作用。例如，在抗EGFR治療後的NSCLC及CRC中發現MET基因擴增而導致耐藥性。此外，MET失調被視為在腎癌的免疫抑制及發病機理中起作用。

更多詳情請參閱「*行業概覽 - 分子靶點與市場格局概覽 - MET通路 - MET抑制劑概覽*」。

業 務

賽沃替尼的研究背景

跨國製藥公司先前研發的第一代選擇性MET抑制劑獲得正面的臨床前數據，支持其高MET選擇性及藥代動力學和毒理特徵，但由於腎毒性而進展不大。該問題似乎是早期化合物的某些代謝物的溶解度顯著降低，並在腎臟中結晶，導致阻塞性毒性。理解此問題後，我們對化合物賽沃替尼（亦稱為AZD6094及HMPL-504，前稱volitinib）採用不同的設計，亦同時在多類MET畸變中保持高MET抑制特性。根據阿斯利康與本公司在全球合作對超過1,100名患者進行的研究，賽沃替尼迄今未顯示任何腎毒性，亦沒有如早期選擇性MET化合物般出現相同的代謝物問題。

賽沃替尼的臨床前證據

在臨床前試驗中，賽沃替尼對MET顯現強大的體外活性，影響其下游信號靶點，從而有效阻斷相關細胞功能，包括在腫瘤血管生成中起關鍵作用的VEGF的增殖、遷移、侵襲、分散及分泌。

我們臨床前試驗的主要焦點之一，是對多種激酶達到卓越的選擇性。選擇性的常用定量測量是通過比較酶IC₅₀值，其表示抑制50%體外靶向激酶所需的藥物濃度和獲得50%體內最大效應所需的血漿濃度。達到高選擇性是指靶向細胞的IC₅₀非常低而健康細胞的IC₅₀非常高（比靶向細胞高約100倍）。IC₅₀以nM（納摩爾，用於測量達致理想抑制效果所需小分子數量的微觀單位）測量。

在MET酶測定中，賽沃替尼顯現強效活性，IC₅₀為5 nM。在對274種激酶進行的激酶選擇性篩選中，賽沃替尼對MET Y1268T突變體具有強效活性（與野生型相當），對其他MET突變體的活性較弱，對所有其他激酶幾乎沒有活性。賽沃替尼被發現對MET的活性較下一種非MET激酶強約1,000倍。同樣地，在測量對MET磷酸化活性的細胞測定中，賽沃替尼對IC₅₀處於低納摩爾水平的非依賴配體（基因擴增）及依賴配體（過表達）細胞均顯現強效活性。在靶點相關的腫瘤細胞功能測定中，賽沃替尼顯現高強效，IC₅₀小於10 nM。此外，賽沃替尼僅對MET基因擴增或MET過表達的腫瘤細胞呈現細胞毒性。在其他細胞中，抑制測量顯示IC₅₀超過30,000 nM，較MET腫瘤細胞的IC₅₀高數千倍。

業 務

上述數據表明(i)賽沃替尼在HGF不存在時對MET基因擴增的腫瘤細胞系具有強效活性，顯示這些細胞中存在非依賴HGF的MET活性；(ii)賽沃替尼僅在HGF存在時對MET過表達的腫瘤細胞系具有強效活性，顯示依賴HGF的MET活性；及(iii)賽沃替尼對低MET過表達／基因擴增的腫瘤細胞系沒有活性，表明賽沃替尼具有強烈的激酶選擇性。

賽沃替尼的臨床開發

如下文所討論，我們已測試並正與阿斯利康合作測試賽沃替尼作為單藥療法及聯合其他靶向療法在多種適應症的療效。

非小細胞肺癌

我們正在進行兩項研究，有待取得正面的臨床結果，以支持提交治療NSCLC的NDA。下表顯示我們近期已完成及正在進行賽沃替尼用於治療NSCLC患者的臨床試驗概要。

目前及近期賽沃替尼用於治療NSCLC的臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方／ 合作夥伴 | 研究名稱、 線數、目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況／計劃 | NCT編號 |
|----------|---------------|---|---------------------|---------------|--|-------------|
| 賽沃替尼單藥療法 | 和黃醫藥 | MET外顯子14跳變 NSCLC | 中國(32) | II期註冊 | NDA獲受理 (2020年5月) | NCT02897479 |
| 賽沃替尼+泰瑞沙 | 阿斯利康及 和黃醫藥 | SAVANNAH: 二 線／三線 EGFRm+；泰瑞沙 難治性；MET+ | 全球(104) | II期 註冊意向研究 | 進行中。數據支持 進入III期，預期於 2021年下半年啟動 | NCT03778229 |
| 賽沃替尼+泰瑞沙 | 阿斯利康及 和黃醫藥 | 二線／三線 EGFRm+；泰瑞沙 難治性；MET+ | 全球 (不適用) | III期 | 計劃中 擬於2021年下半年 啟動 | 不適用 |
| 賽沃替尼+泰瑞沙 | 阿斯利康及 和黃醫藥 | SACHI: 二線EGFR TKI 難治性NSCLC； MET+ | 中國(45) | III期 | 計劃中 擬於2021年下半年 啟動 | 不適用 |
| 賽沃替尼+泰瑞沙 | 阿斯利康及 和黃醫藥 | SANOVO: EGFRm 及MET+ 初次治療患者 | 中國(45) | III期 | 計劃中 擬於2021年下半年 啟動 | 不適用 |
| 賽沃替尼+泰瑞沙 | 阿斯利康及 和黃醫藥 | NSCLC EGFRm+； 泰瑞沙難治性 | 全球(43) | I/Ib期 | 2021年1月在 WCLC上發表最終 數據。支持啟動 SAVANNAH | NCT02143466 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

全球 = 超過2個國家；及難治性 = 對過往治療有耐藥性。

業 務

賽沃替尼單藥療法

據估計，2至3%新確診的NSCLC患者具有特定基因突變，稱為MET外顯子14跳變，導致預後差。此相等於中國每年有超過10,000名新患者。目前的化療及免疫療法對MET外顯子14跳變的NSCLC患者療效有限。

賽沃替尼單藥治療MET外顯子14突變NSCLC患者的II期研究（狀況：NDA獲受理；NCT02897479）

我們在中國進行賽沃替尼作為單藥治療的II期註冊意向研究，用於治療過往接受全身治療後疾病進展或無法接受化療的MET外顯子14跳變NSCLC患者，70名患者已完成入組。

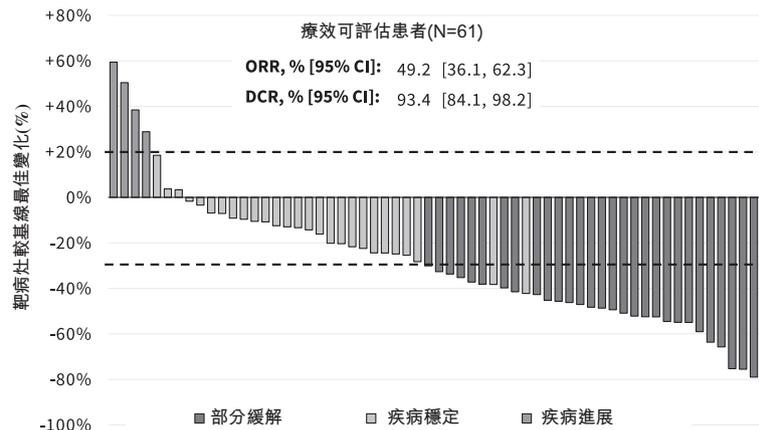
於2020年6月舉行的美國臨床腫瘤學會年會上，我們發表了70名接受治療患者的中期數據，其中61名於2020年3月31日數據截止日期為療效可評估患者。整體數據令人鼓舞，療效與其他選擇性MET抑制劑一致，儘管納入的患者具有侵襲性更強的亞型（36%患有肺肉瘤樣癌）及可接受的安全性。衡量療效的標準包括ORR（在研究中展現部分緩解（腫瘤測量減少超過30%）或完全緩解的患者百分比）、疾病控制率、中位PFS及中位OS。

於2020年8月3日的隨後數據截止日期，在61名可評估患者中，ORR為49.2%，疾病控制率為93.4%。緩解持續時間中位數為8.3個月（95%置信區間：5.3-16.6）。在70名患者的全面分析中，中位PFS為6.8個月（95%置信區間：4.2-9.6）。中位OS為12.5個月（95%置信區間：10.5-23.6）。95%置信區間指結果處於指定範圍內的可能性為95%。與賽沃替尼治療相關發生率大於5%的CTC 3級或以上TEAE為外周性水腫(9%)、天門冬氨酸氨基轉移酶升高(13%)及丙氨酸氨基轉移酶升高(10%)。臨床數據顯示可接受安全性，不良事件相關停藥率為14.3%。

此研究的結果為提交NDA備案提供了基礎，有關申請於2020年5月獲中國藥監局受理，並於2020年7月獲授予優先審評資格，待批准後預計最早可於2021年年中上市。

業 務

賽沃替尼單藥療法II期研究在MET外顯子14突變的NSCLC患者中顯示出療效



附註： N=患者數目；ORR=客觀緩解率；DCR=疾病控制率；及CI=置信區間。

資料來源： Lu S, Fang J et al. Phase II study of savolitinib in patients (pts) with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations (METex14+). Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 9519-9519.

賽沃替尼與泰瑞沙聯合療法

於2015年，阿斯利康獲FDA批准其藥物泰瑞沙用於治療T790M+ EGFRm+對酪氨酸激酶抑制劑有耐藥性的NSCLC。具有此種活性的藥物稱為第三代EGFR抑制劑。於2018年，泰瑞沙的治療範圍擴大至包括先前未接受治療的EGFRm+ NSCLC患者。於2020年12月，泰瑞沙的治療範圍進一步擴大，以包括EGFRm+ NSCLC患者腫瘤切除後的輔助治療。泰瑞沙已成為治療EGFRm+ NSCLC的新標準，現已獲准於80多個國家使用。了解使用泰瑞沙治療後產生耐藥性的機理是獲知下一步治療選擇的關鍵臨床問題。部分EGFRm+對酪氨酸激酶抑制劑有耐藥性的患者及部分T790M+ EGFRm+對酪氨酸激酶抑制劑有耐藥性的患者因MET基因擴增而令疾病進展。

在2018年歐洲醫學腫瘤學會大會上，阿斯利康發表於一線(FLAURA)及二線T790M (AURA3) III期研究中疾病進展後在患者血漿樣本中偵測到耐藥譜的首項結果。MET擴增是對泰瑞沙產生耐藥性的最常見機理之一，FLAURA研究中15%患者及AURA3研究中19%患者在使用泰瑞沙治療後出現MET擴增。正在進行的組織(活組織檢查)樣本研究將進一步闡明MET和其他機理對EGFR抑制劑產生耐藥性的發生率。

業 務

哈佛醫學院及馬薩諸塞州綜合醫院癌症中心於2017年6月在ASCO發表的數據顯示，基於組織樣本分析，約30% (7/23名患者) 對泰瑞沙有耐藥性的三線NSCLC患者帶有MET基因擴增。這種三線患者群體通常已接受大量早期治療，從分子分析的角度而言病情高度複雜，研究表明超過一半MET基因擴增患者亦帶有其他基因轉變，包括EGFR基因擴增及K-Ras突變。

如下文更詳細討論，我們正與阿斯利康研究賽沃替尼聯合泰瑞沙作為已對酪氨酸激酶抑制劑（主要是泰瑞沙）產生耐藥性的患者的治療選擇。泰瑞沙的接受度和銷量顯示賽沃替尼治療對泰瑞沙有耐藥性的NSCLC具有重大市場潛力。

TATTON研究：賽沃替尼聯合泰瑞沙治療NSCLC EGFRm+抑制劑難治性患者的Ib/II期擴展研究（狀況：已完成；NCT02143466）

TATTON研究是一項對NSCLC的全球I/Ib期探索研究，旨在招募過往接受EGFR抑制劑治療後疾病進展的MET基因擴增患者，以支持進行全球II/III期註冊戰略的決定。此前已完成的TATTON（A部分）I期研究證實賽沃替尼與泰瑞沙聯合療法安全且耐受性良好，並顯示出初步療效。在11名可評估的MET陽性患者中，ORR為55%，疾病控制率為100%。

截至2020年3月4日數據截止當日，A、B1、B2、B3、C及D部分六個TATTON治療組別合共有超過220名患者接受賽沃替尼與泰瑞沙聯合治療。B及D部分研究的最終分析最近於2021年1月舉行的2020年世界肺癌大會虛擬會議上發表，而中期數據（截至2019年3月29日的數據）早前已於2020年2月在《刺針•腫瘤學》上發表。如下文概述，不論劑量，聯合治療均顯示出令人鼓舞的抗腫瘤活性及可接受的風險效益。

因MET擴增而產生耐藥性的第一代及第二代EGFRm+抑制劑難治性患者

TATTON B2部分對以往未接受第三代EGFR酪氨酸激酶抑制劑治療且T790M陰性的患者進行測試。在51名接受治療的患者中（48名療效可評估患者），33名患者確認緩解（佔接受治療患者的65%；療效可評估患者的69%），45名患者出現疾病控制（佔接受治療患者的88%；療效可評估患者的94%）。中位PFS為9.1個月（95%置信區間：5.5-12.8個月）。B部分研究中無因果關係發生率大於5%的CTC 3級或以上TEAE為中性粒細胞下降(7%)、天門冬氨酸氨基轉移酶升高(6%)、丙氨酸氨基轉移酶升高(5%)及肺炎(5%)。

業 務

TATTON B3部分對以往未接受第三代EGFR酪氨酸激酶抑制劑治療且T790M陽性的患者進行測試。在18名接受治療的患者中，12名患者確認緩解(67%)，18名患者出現疾病控制(100%)。中位PFS為11.1個月(95%置信區間：4.1個月－22.1個月)。

於2017年底，TATTON D部分研究啟動，研究泰瑞沙聯合較低劑量賽沃替尼(每天一次300毫克)盡量提高可能處於不佳狀態及／或已長時間接受聯合治療的患者對聯合療法的長期耐受性。在42名接受治療的患者中(40名療效可評估患者)，26名患者確認緩解(佔所有患者的62%；療效可評估患者的65%)，39名患者出現疾病控制(佔所有患者的93%；療效可評估患者的98%)。中位PFS為9.0個月(95%置信區間：5.6-12.7個月)。D部分研究中無因果關係發生率大於5%的CTC 3級或以上TEAE為肺炎(10%)、藥物過敏(7%)、肺栓塞(5%)、腹瀉(5%)、肌痛(5%)及全身性水腫(5%)。總體而言，300毫克賽沃替尼與泰瑞沙的聯合治療方案的耐受性良好。在D部分研究中，≥3級不良事件(AE)及SAE的發生率較B部分低。TATTON D部分研究顯示較低的劑量不會損害臨床療效，同時保持更好的耐受性。如下文所述，基於上述研究結果，SAVANNAH研究選擇使用300毫克賽沃替尼與80毫克泰瑞沙的聯合劑量，另外正招募兩個隊列，一個為每日採用兩次300毫克賽沃替尼劑量，一個為每日採用一次600毫克賽沃替尼及80毫克泰瑞沙的聯合劑量。

因MET擴增而產生耐藥性的泰瑞沙或另一種實驗性第三代EGFR酪氨酸激酶抑制劑難治性患者

TATTON B1部分研究亦招募於接受第三代EGFR抑制劑治療後因MET基因擴增獲得性耐藥問題令疾病進展的NSCLC患者入組。該等患者早於2018年4月泰瑞沙獲FDA批准作為一線治療，及2019年1月國家綜合癌症網絡指引更新泰瑞沙為EGFR突變患者(不論治療前的T790M突變狀況如何)的首選一線治療前入組。

TATTON B1部分研究中賽沃替尼與泰瑞沙聯合療法顯現出令人鼓舞的數據。在69名接受泰瑞沙單藥治療後疾病進展及帶有MET擴增的患者中(60名療效可評估患者)，23名患者確認緩解(佔所有患者的33%；療效可評估患者的38%)，52名患者出現疾病控制(佔所有患者的75%；療效可評估患者的87%)。中位PFS為5.5個月(95%置信區間：4.1-7.7個月)。

業 務

賽沃替尼與泰瑞沙聯合療法對EGFR難治性患者（泰瑞沙難治性患者（B1部分）或泰瑞沙初次治療患者（B2、B3、D部分））顯示出療效

| | B1部分(n=69) 以往接受 第三代 EGFR-TKI治療 | TATTON B部分 奧希替尼80毫克+ 賽沃替尼600毫克 ¹ | | TATTON D部分 奧希替尼 80毫克+ 賽沃替尼300毫克 |
|-----------------------|---|---|---|--|
| | | B2部分(n=51) 以往未接受 第三代 EGFR-TKI治療 (T790M陰性) | B3部分(n=18) 以往未接受 第三代 EGFR-TKI治療 (T790M陽性) | D部分(n=42) 以往未接受 第三代 EGFR-TKI治療 (T790M陰性) |
| ORR, % [95%置信區間] | 33% [22, 46] | 65% [50, 78] | 67% [41, 87] | 62% [46, 76] |
| 完全緩解, % | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 部分緩解, % | 33% | 65% | 67% | 62% |
| 無緩解, % | | | | |
| 疾病穩定 (6週或以上) | 42% | 24% | 33% | 31% |
| 疾病進展 | 12% | 6% | 0 | 2% |
| 無法評估 | 13% | 6% | 0 | 5% |
| 疾病控制率, % [95%置信區間] | 75% [64, 85] | 88% [76, 96] | 100% [81, 100] | 93% [81, 99] |
| 中位DoR, 月 [95%置信區間] | 9.5 [4.2, 14.7] | 10.7 [6.1, 14.8] | 11.0 [2.8, NR] | 9.7 [4.5, 14.3] |
| 中位PFS, 月 [95%置信區間] | 5.5 [4.1, 7.7] | 9.1 [5.5, 12.8] | 11.1 [4.1, 22.1] | 9.0 [5.6, 12.7] |

附註： [1] 大部分患者在按照體重給藥之前入組B1、B2、B3部分接受600毫克賽沃替尼，其後因應過敏反應的安全信號進行方案修訂，最終入組B部分的21名患者按照以下體重接受賽沃替尼給藥：體重≤55公斤的患者(n=8)每日接受300毫克，體重>55公斤的患者(n=13)每日接受600毫克；最佳緩解數據乃針對有機會進行兩次跟進掃描的患者；n = 患者數目；NR = 未達到；ORR = 客觀緩解率；DoR = 緩解持續時間；PFS = 無進展生存期；及EGFR-TKI = 表皮生長因子酪氨酸激酶。

資料來源： Han JY, Sequist LV, Ahn MJ, et al. Osimertinib + savolitinib in patients with EGFR^{MET} amplified/overexpressed NSCLC: Phase Ib TATTON Parts B and D final analysis. Poster presented at: 2021 World Conference on Lung Cancer Singapore; January 28-21, 2021; Virtual. <https://bit.ly/3cl7QRE>

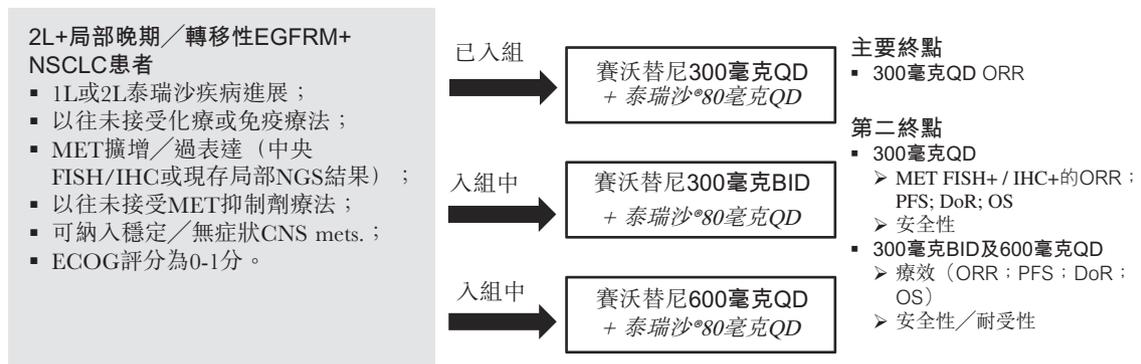
業 務

SAVANNAH研究：賽沃替尼聯合泰瑞沙治療NSCLC泰瑞沙難治性EGFRm+患者的II期研究（狀況：入組中；NCT03778229）

基於多項TATTON研究令人鼓舞的結果，我們已與阿斯利康啟動賽沃替尼與泰瑞沙聯合療法的全球II期研究，目標人群是接受一線或二線泰瑞沙治療後疾病進展的MET基因擴增EGFRm+ NSCLC患者。SAVANNAH研究為在北美洲、南美洲、歐洲及亞洲進行的單臂研究。視乎取得正面的臨床結果及監管部門互動，SAVANNAH研究旨在支持就賽沃替尼提交NDA的可能性。

SAVANNAH研究現已完全入組採用賽沃替尼300毫克QD及泰瑞沙的隊列，現正額外入組採用賽沃替尼300毫克BID及600毫克QD的兩個隊列。SAVANNAH研究亦將就最佳生物標誌策略及劑量方案確定計劃全球III期研究的最佳設計。預計將於2021年年中完成入組，並正在計劃進行全球III期研究。

SAVANNAH研究設計：通過聯合療法解決泰瑞沙的耐藥性問題



附註：1L = 一線；2L = 二線；2L+ = 二線及以上；EGFRm+ = 表皮生長因子受體突變陽性；ECOG = 美國東岸腫瘤協作組織；BID = 每日兩次；QD = 每日一次；FISH (+) = 熒光原位雜交（陽性）；IHC (+) = 免疫組化（陽性）；ORR = 客觀緩解率；PFS = 無進展生存期；DoR = 緩解持續時間；OS = 總生存期；及MET = 間充質上皮轉化因子。

資料來源：本公司。

業 務

計劃中－SACHI研究：與泰瑞沙聯合治療二線EGFR TKI難治性MET擴增NSCLC患者的中國III期研究

我們計劃於2021年下半年在中國開展針對EGFR TKI難治性二線NSCLC患者的III期研究。

計劃中－SANOVO研究：與泰瑞沙聯合治療EGFR突變及MET陽性NSCLC患者的中國III期研究

我們計劃於2021年下半年在中國開展針對EGFR突變及MET陽性初次治療患者的III期研究。

腎癌

下表顯示我們近期已完成或正在進行賽沃替尼用於治療腎癌患者的臨床試驗概要。

目前及近期賽沃替尼用於治療腎癌的臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方／合作夥伴 | 研究名稱、線數、 | | 期數 | 狀況／計劃 | NCT編號 |
|----------|---|---------------------------------|---------------------|------|--------------------------------|-------------|
| | | 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | | | |
| 賽沃替尼+英飛凡 | 阿斯利康及和黃醫藥 | SAMETA: MET驅動、不可切除及局部晚期或轉移性PRCC | 全球 (不適用) | III期 | 計劃中 預期於2021年下半年開始入組 | 不適用 |
| 賽沃替尼+英飛凡 | 倫敦大學瑪麗皇后學院、Vall d'Hebron Institute of Oncology、阿斯利康 | CALYPSO: PRCC | 英國／ 西班牙(18) | II期 | 在ASCO上發表更新數據。 中期分析支持進入III期。 | NCT02819596 |
| 賽沃替尼+英飛凡 | 倫敦大學瑪麗皇后學院、Vall d'Hebron Institute of Oncology、阿斯利康 | CALYPSO: 透明細胞RCC; VEGFR TKI難治性 | 英國／ 西班牙(18) | II期 | 進行中 | NCT02819596 |
| 賽沃替尼單藥療法 | 阿斯利康及和黃醫藥 | SAVOIR: PRCC | 全球(58) | III期 | 已完成。支持進入III期的決定。 | NCT03091192 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

PRCC = 乳頭狀腎細胞癌；RCC = 腎細胞癌；ASCO GU 2020 = 美國臨床腫瘤學會2020年泌尿生殖系統癌症研討會；VEGFR TKI難治性 = 對過往VEGFR酪氨酸激酶抑制劑治療有耐藥性；全球 = 超過2個國家；PFS = 無進展生存期；及MET = 間充質上皮轉化因子。

業 務

PRCC是最常見的非透明細胞腎細胞癌，佔腎癌約14%，其中約一半患者估計帶有MET驅動疾病。儘管在一項由研究人員贊助的研究PAPMET中觀察到卡博替尼具有部分療效，該研究報告顯示44名未依據MET狀態選擇的且大部分(95%)以往未接受全身治療的患者中，ORR為23%，中位PFS為9個月(Pal SK等，《刺針·腫瘤學》2021年)，惟針對PRCC的靶向治療尚無獲得批准。在VEGFR(例如索坦)及哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(例如飛尼妥)TKI的更廣泛RCC研究亞組分析中，非透明細胞腎細胞癌呈現適度療效，ORR低於10%，一線治療中位PFS為四至六個月，二線治療僅為一至三個月(ESPN研究，Tannir N. M.等)。

於澳洲I期研究中，我們的研究人員發現PRCC患者的正面結果與MET基因擴增狀況密切相關。在澳洲I期研究共八名接受不同劑量賽沃替尼治療的PRCC患者中，三名達到確認部分緩解。該八名PRCC患者中的另外三名達到疾病穩定，即患者並無部分緩解但腫瘤增大小於20%。對尚無有效獲批療法的PRCC而言，此合共38%的ORR實屬非常理想。一名患者已接受治療超過30個月且腫瘤縮小超過85%，證實緩解效果持久。重要者是該等PRCC患者的腫瘤緩解水平與MET基因擴增水平息息相關。MET基因擴增貫徹整個腫瘤的患者使用賽沃替尼後獲得最大的緩解，而MET基因擴增水平最高的患者則對治療獲得最大的緩解。

近期獲得的數據顯示，PRCC對免疫療法出現緩解，例如被癌細胞用以避免受到免疫系統攻擊稱為PD-1的免疫檢查點抑制劑。默克公司在ASCO 2019年泌尿生殖系統癌症研討會上發表的KEYNOTE-427研究(B隊列)的初步數據顯示，接受PD-1抑制劑Keytruda治療的初次治療PRCC患者的客觀緩解率為25%。在更廣泛的腎癌類型中，PD-1或PD-L1藥物聯合顯示單藥療效的靶向治療已證實具有附加療效。

賽沃替尼與免疫療法聯合療法

免疫療法聯合療法正迅速改變腎癌的治療前景。癌細胞有時利用PD-L1等免疫檢查點避免受到免疫系統攻擊。因此，以該等檢查點為靶向的藥物正在開發或營銷以用作治療癌症。英飛凡是阿斯利康擁有的抗PD-L1抗體。抗PD-L1抗體與轉移性RCC的臨床效益相關，而MET調節異常被認為在PRCC的發病機理中(包括在我們的賽沃替尼I期及II期單藥療法研究中)發揮重要作用，且是透明細胞腎細胞癌對激酶抑制劑產生耐藥性的機理。此外，相信MET信號通路與免疫系統存在複雜的相互作用，包括與PD-L1表達、透過血管生成的免疫抑制及免疫系統眾多其他方面相關。下文所討論我們的CALYPSO研究旨在探索及潛在確認此相互作用。

業 務

CALYPSO研究：賽沃替尼與英飛凡聯合治療PRCC及透明細胞腎細胞癌患者的II期研究（狀況：正進行劑量擴展；NCT02819596）

CALYPSO研究是由研究人員啟動的賽沃替尼與英飛凡聯合療法的開放標籤II期臨床研究。該項研究正在英國及西班牙研究地點評估賽沃替尼與英飛凡聯合治療PRCC及透明細胞腎細胞癌患者的安全性及有效性。

CALYPSO研究中PRCC隊列的中期結果最近在ASCO 2021年年會上發表，所有患者（包括MET+及MET-）均呈現理想的療效。在41名被挑選的患者中（不論PD-L1或MET狀況如何），ORR為29%（12/41名），中位PFS為4.9個月（95%置信區間：2.5-10.0個月）。中位OS為14.1個月（95%置信區間：7.3-30.7個月）。在14名MET驅動的腫瘤患者中，ORR為57%（8/14名），中位PFS為10.5個月（95%置信區間：2.9-15.7個月），中位OS為27.4個月（95%置信區間：7.3-未達到）。耐受性與已確立的單藥安全性一致。在先前於2020年ASCO泌尿生殖系統癌症研討會上發表的分析中，超過三名患者出現13例與治療相關的CTC 3級或以上TEAE，以水腫(10%)、噁心(5%)及轉氨酶升高(5%)最為常見。我們與阿斯利康繼續探索開發賽沃替尼與英飛凡聯合治療PRCC患者。

計劃中－SAMETA：與英飛凡PD-L1抑制劑聯合治療MET驅動、不可切除及局部晚期或轉移性PRCC的III期研究

基於SAVOIR及CALYPSO研究所得出令人鼓舞的結果，我們擬啟動對MET驅動、不可切除及局部晚期或轉移性PRCC患者進行賽沃替尼與英飛凡聯合療法對比舒尼替尼單藥療法對比英飛凡單藥療法的全球III期、開放標籤、隨機的對照研究。該研究預期將於2021年下半年開始入組。

賽沃替尼單藥療法

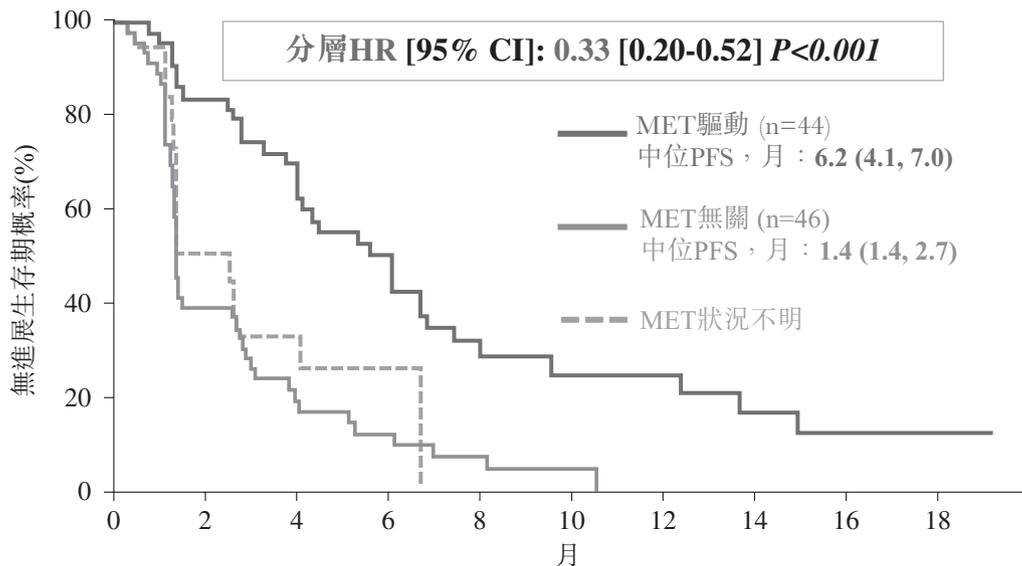
賽沃替尼單藥治療PRCC的II期研究（狀況：已完成；NCT02127710）

於2017年初，我們在ASCO泌尿生殖系統癌症研討會上發表我們PRCC全球II期研究的結果，並其後在《臨床腫瘤學雜誌》公佈該等結果。在接受賽沃替尼治療的109名患者中，44名患者(40%)的PRCC由MET驅動，46名患者(42%)與MET無關，19名患者(17%)的MET狀況不明。根據所有患者的確認部分緩解計算的ORR為7%（8/109名）。MET驅動的PRCC與賽沃替尼的理想持久緩解效果密切相關，MET驅動患者組別的ORR為18%（8/44名），而與MET無關患者組別則為0%（0/46名）（ $p=0.002$ ）。在表現出部分緩解的八名患者中，六名在數據截止時仍在治療中獲得緩解，緩解持續時

業 務

間為2.4至16.4個月。兩名獲得部分緩解的患者隨後在1.8及2.8個月後出現疾病進展。P值用於計量獲得可觀察樣本結果的概率，較低值表示該等研究中統計學上的置信度較高。MET驅動及與MET無關PRCC患者的中位PFS分別為6.2個月（95%置信區間：4.1-7.0）及1.4個月（95%置信區間：1.4-2.7）（風險比=0.33；95%置信區間：0.20-0.52； $p<0.001$ ）。風險比是研究治療組中發生事件（例如疾病進展或死亡）的概率除以對照組中發生事件的概率，比率小於一表示治療組患者發生事件的概率較低。賽沃替尼於MET驅動組別及MET無關組別中對療效可評估患者的疾病控制率分別為73%及28%。賽沃替尼的耐受性良好，並無錄得發生率大於5%的CTC 3級或以上TEAE。總體與賽沃替尼治療相關的CTC 3級或以上TEAE僅在19%患者中發生。

在美國、加拿大及歐洲進行賽沃替尼單藥治療PRCC的II期研究。
該研究清楚表明，與MET無關患者相比，
MET驅動患者的PFS較長。



附註： n = 患者人數；CI = 置信區間；及HR = 風險比。

在MET驅動、MET無關及MET狀況不明的乳頭狀腎細胞癌患者中，分別有33名(75%)、44名(96%)及14名(74%)患者出現疾病進展。

資料來源： 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.

業 務

SAVOIR研究：賽沃替尼單藥治療PRCC的III期研究（狀況：入組暫停；NCT03091192）

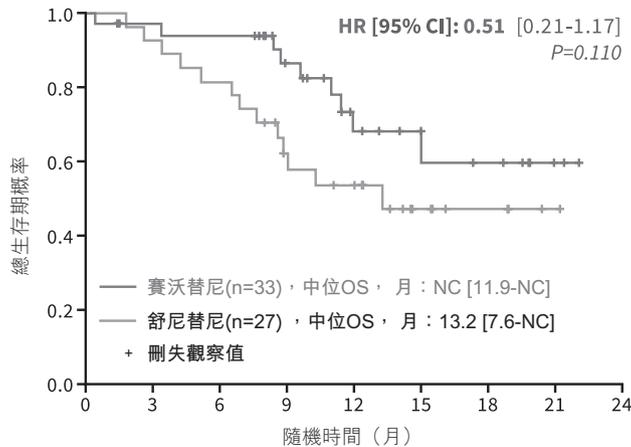
我們於2017年6月啟動SAVOIR研究。SAVOIR研究旨在成為一項全球III期、開放標籤、隨機及對照的試驗，評估賽沃替尼（每天一次600毫克）與索坦相比用於治療MET驅動、不可切除、局部晚期或轉移性PRCC患者的療效及安全性。患者的MET狀況通過針對賽沃替尼開發的新型靶向新一代測序確認。患者以1:1的比例隨機分組接受賽沃替尼治療或索坦治療。SAVOIR研究中療效的主要終點為中位PFS，次要終點為OS、ORR、緩解持續時間、腫瘤大小變化最佳百分比、疾病控制率及安全性和耐受性。

為進一步了解MET驅動疾病在PRCC中的作用，我們進行一項全球分子流行病學研究，使用我們的伴隨診斷檢測，篩選來自PRCC患者的存檔組織樣本，以識別MET驅動的疾病。其後使用該等患者的過往醫療記錄，以確定是否可預測MET驅動疾病對PRCC患者的PFS及OS有更差的結果。該項外部研究的數據結果不理想，因此導致SAVOIR於2018年12月提前終止，當時已隨機分配60名患者。

60名隨機分組患者（33名賽沃替尼，27名索坦）得出令人鼓舞的結果，數據已在ASCO上發表，並於2020年5月同時在《美國醫學會雜誌·腫瘤學卷》上公佈。就OS而言，賽沃替尼患者在數據截止時未達到中位OS，而索坦患者為13.2個月（HR 0.51；95% CI：0.21-1.17；p=0.110）。賽沃替尼患者的中位PFS為7.0個月，而索坦患者為5.6個月（HR 0.71；95% CI：0.37-1.36；p=0.313）。賽沃替尼及索坦患者分別觀察得出27%及7%的緩解。由於樣本量較小，此差異未達到統計學意義。安全性方面，報告顯示42%的賽沃替尼患者與81%的索坦患者發生3級或以上AE，並分別導致30%及74%的賽沃替尼及索坦患者進行劑量改變。與賽沃替尼治療相關發生率大於5%的CTC 3級或以上不良事件為天冬氨酸轉氨酶升高(15%)及丙氨酸轉氨酶升高(12%)。與索坦相關的是貧血(15%)、高血壓(15%)、血小板減少症性紫癍(7%)、天冬氨酸轉氨酶升高(7%)及丙氨酸轉氨酶升高(7%)。

業 務

賽沃替尼單藥治療MET驅動的PRCC患者的SAVOIR 60名患者研究。
與索坦單藥療法相比，該研究顯示出強烈的緩解信號及潛在的生存效益



| | 賽沃替尼(N=33) | 索坦 (舒尼替尼, N=27) |
|-----------------------|------------------------|--------------------|
| 客觀緩解率, % [95% CI] | 27.3% [13.3, 45.5] | 7.4% [0.9, 24.3] |
| PFS, 月[95% CI] | 7.0 [2.8, NC] | 5.6 [4.1, 6.9] |
| | 風險比: 0.71 [0.37, 1.36] | |
| 6個月疾病控制率, % [95% CI] | 48.4% [30.8, 66.5] | 37.0% [19.4, 57.6] |
| 12個月疾病控制率, % [95% CI] | 30.3% [15.6, 48.7] | 22.2% [8.6, 42.3] |

附註： 於數據截止時，全部九名賽沃替尼緩解患者仍然獲得緩解，而兩名舒尼替尼緩解患者中一名仍然獲得緩解。n = 患者人數；CI = 置信區間；NC = 無法計算；OS = 總生存期；PFS = 無進展生存期；及HR = 風險比。

資料來源： Choueiri TK, et al. Efficacy of Savitinib 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.

基於該等數據，我們與阿斯利康正積極評估重啟賽沃替尼與英飛凡聯合治療對比索坦單藥治療對比英飛凡單藥治療MET驅動、不可切除及局部晚期或轉移性PRCC患者的臨床試驗的機會。該研究預期將於2021年下半年開始入組。

業 務

胃癌

下表顯示我們賽沃替尼用於治療胃癌患者的臨床試驗概要。

賽沃替尼用於治療胃癌的臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方/ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況/計劃 | NCT編號 |
|----------|--------------|-----------------------|---------------------|---------------|------------------------------|-----------------------------|
| 賽沃替尼單藥療法 | 和黃醫藥及三星醫療中心 | VIKTORY：胃癌 (MET擴增) | 中國及 韓國(21) | Ib/II期 | 已完成。支持 進入II期註冊 意向研究的決定 | NCT01985555/ NCT02449551 |
| 賽沃替尼單藥療法 | 和黃醫藥 | 二線及以上MET擴 增胃癌 | 中國(30) | II期註冊意向 研究 | 計劃中 擬於2021年年 中啟動 | 不適用 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

II期胃癌研究已於中國及韓國完成。該等研究已篩選合共超過1,000名胃癌患者，而確認MET驅動疾病的該等患者接受賽沃替尼治療。

賽沃替尼在中國單藥治療MET擴增胃癌的Ib/II期研究（狀況：已完成；NCT01985555）

在中國對療效可評估MET基因擴增患者的初步研究結果已在2017年中國臨床腫瘤學會上發表。根據已確認及未確認部分緩解，ORR為43% (3/7名) 及疾病控制率為86% (6/7名)，而在整體療效可評估的MET異常（MET擴增(n=7)及MET過表達(n=15)）患者中，ORR為14% (3/22名) 及疾病控制率為41% (9/22名)。截至數據截止時，最長的治療時間超過兩年。賽沃替尼單藥療法確定對晚期胃癌患者安全且耐受性良好。發生率大於5%的CTC 3級或以上TEAE包括肝功能異常13% (4/31名)、消化道出血或食慾下降10% (各3/31名) 及腹瀉或腸胃穿孔6% (各2/31名)。此項中國研究的結論是賽沃替尼單藥療法對MET基因擴增胃癌患者顯示出色的抗腫瘤療效，且對該等患者的潛在益處值得進一步探索，入組繼續進行中。

業 務

賽沃替尼在韓國用於治療MET擴增胃癌的VIKTORY II期研究 (狀況：已完成；NCT02449551)

VIKTORY研究是由三星醫療中心在韓國進行以生物標誌為基礎的胃癌II期傘式試驗。患者根據基於組織的分子分析主篩選方案獲分配至12個生物標誌驅動組別中。測試對MET擴增或過表達呈陽性反應的患者會以賽沃替尼單藥療法或賽沃替尼聯合泰素帝進行治療。

合共715名胃癌患者成功測序，其中在3.5%的患者身上觀察到MET擴增(25/715名)。在VIKTORY傘式研究下的10項相關臨床試驗中，在使用賽沃替尼單藥治療法的患者的MET擴增組的觀察到最高的ORR，錄得ORR為50% (10/20名，95%置信區間：28.0-71.9)，並達到預先指定的6週PFS率。雖然賽沃替尼與泰素帝聯合療法的耐受性良好，但VIKTORY研究所屬研究人員決定停止兩個聯合療法隊列的入組，以便將患者納入VIKTORY研究中上述賽沃替尼的單藥療法組別。

VIKTORY研究研究人員得出的結論是，賽沃替尼用於治療MET擴增的胃癌的臨床療效令人鼓舞，值得進一步研究。

計劃中 – 2L+ MET擴增胃癌的中國II期潛在註冊意向研究

於2021年第三季，我們擬在中國啟動MET擴增胃癌的II期註冊意向研究。這是一個分為兩個階段的單臂研究，針對至少一線治療失敗的晚期胃癌患者。主要終點是ORR。根據本研究第一階段的結果，我們將與中國藥監局的藥品審評中心討論適當的註冊方法及所需標準。

賽沃替尼探索性開發

下表顯示正在進行賽沃替尼用於治療其他實體瘤的臨床研究概要。

賽沃替尼用於治療CRC的臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方/ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況/計劃 | NCT編號 |
|----------|---------------|------------------|---------------------|-----|-------------------------|-------------|
| 賽沃替尼單藥療法 | 美國國家癌症 研究所 | MET驅動mCRC | 美國(33) | II期 | 入組中。於 2018年7月開 始。 | NCT03592641 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

業 務

賽沃替尼單藥治療mCRC的II期研究（狀況：入組中；NCT03592641）

此項研究由美國國家癌症研究所贊助，目標是篩查最多150名患者，以招募約15名MET擴增的mCRC患者入組。該研究的主要目標是ORR。次要目標包括臨床療效、安全性及耐受性的其他計量。

與阿斯利康的合作關係

於2011年12月，我們與阿斯利康訂立有關賽沃替尼的全球許可、共同開發及商業化協議。如上文所述，鑒於腫瘤中許多信號轉導通路及耐藥性機理的複雜性，業界正加強研究靶向療法（酪氨酸激酶抑制劑、單克隆抗體及免疫療法）聯合化療作為治療此類複雜且不斷變異疾病的潛在最佳療法。基於賽沃替尼作為高選擇性MET抑制劑在許多癌症中顯現早期臨床效益，我們於2016年8月及2020年12月與阿斯利康修訂我們有關賽沃替尼的全球許可、共同開發及商業化協議。我們相信阿斯利康的專有靶向療法組合非常適合與賽沃替尼聯合使用，而我們正研究與泰瑞沙(EGFRm+、T790M+)及英飛凡(PD-L1)的聯合療法。此等多種全球同類首創的化合物的聯合療法難以複製，我們相信此為我們及阿斯利康的重大機遇。

有關我們與阿斯利康合作關係的更多資料，請參閱「*我們的合作概覽 - 阿斯利康*」。

2. 索凡替尼VEGFR 1、2及3、FGFR1及CSF-1R抑制劑

索凡替尼是一種口服小分子抗血管生成及免疫調節激酶抑制劑，靶向VEGFR及FGFR抑制血管生成，同時靶向CSF-1R調節腫瘤相關巨噬細胞，促進人體對腫瘤細胞的免疫應答。其獨特的抗血管生成及免疫調節激酶特徵可幫助改善PD-1抗體的抗腫瘤活性。

索凡替尼是第一種我們在中國進行概念驗證並自行在全球擴展開發的腫瘤藥物。索凡替尼正在美國進行概念驗證臨床試驗，成功完成兩項後期臨床試驗，並在中國進行進一步後期臨床試驗，並有望作為單藥療法在美國及歐洲開始後期試驗。此外，索凡替尼正在進行與PD-1抑制劑聯合療法的研究。

索凡替尼於2020年12月於中國藥監局批准用於治療非胰腺NET，目前以蘇泰達品牌名稱在中國上市。

業 務

作用機理

VEGFR和FGFR信號通路均可介導腫瘤血管生成。CSF-1R在巨噬細胞功能中發揮重要作用。最近，VEGFR在增加腫瘤免疫逃逸、FGFR在調節T細胞、腫瘤相關巨噬細胞及骨髓衍生抑制細胞方面的作用已被證實。因此，通過同時靶向VEGFR 1、2及3、FGFR1及CSF-1R激酶以阻斷腫瘤血管生成及腫瘤免疫逃逸可能是治療腫瘤的有效方法。有關更多資料，請參閱「業務－我們的臨床候選藥物管線－3. 吡嗪替尼VEGFR 1、2及3抑制劑－作用機理」、「行業概覽－分子靶點與市場格局概覽－VEGFR通路－VEGFR抑制劑概覽」、「－FGFR通路－FGFR抑制劑概覽」及「－CSF-1R通路－CSF-1R抑制劑概覽」。

索凡替尼的臨床前證據

索凡替尼抑制VEGFR 1、2及3、FGFR1及CSF-1R激酶， IC_{50} 介乎1 nM至24 nM。其亦可強力阻斷HEK293細胞中VEGF引起的VEGFR2磷酸化及RAW264.7細胞中的CSF-1R磷酸化， IC_{50} 分別為2 nM及79 nM。索凡替尼亦可降低VEGF或FGF刺激的人類臍靜脈內皮細胞增殖， IC_{50} 低於50 nM。在動物研究中，索凡替尼的單次口服劑量按暴露量水平抑制裸鼠肺組織中VEGF刺激的VEGFR2磷酸化。此外，服藥後24小時血漿中的FGF23水平升高表示對FGFR信號的抑制。

索凡替尼在多種人類異種移植模型中顯現強效的腫瘤生長抑制，並顯著降低分化抗原簇31的表達，表示通過VEGFR及FGFR信號對血管生成具有強大的抑制作用。同源結腸癌移植小鼠模型中，索凡替尼在單次用藥治療後表現出中度腫瘤增長抑制。流式細胞術及免疫組織化學分析顯示，某些T細胞增加，及某些腫瘤相關巨噬細胞顯著減少，包括腫瘤組織中CSF-1R突變陽性腫瘤相關巨噬細胞，顯示索凡替尼對CSF-1R具有強效作用。有趣的是，索凡替尼與PD-L1抗體聯合療法使抗腫瘤效果增強。此等結果表示，索凡替尼對調節血管生成及癌症免疫方面具有強效作用。

索凡替尼的臨床試驗

我們目前正在進行或預期將於短期內開始索凡替尼用於治療NET及BTC患者並聯合檢查點抑制劑進行治療的多項臨床試驗。

神經內分泌瘤

NET是起源於人體神經內分泌系統的特化細胞。細胞具有產生激素的內分泌細胞和神經細胞的特質。NET可發生於人體的各類器官，具有複雜且零散的流行病學特徵，約65至75%的NET起源於胃腸道及胰腺，25至35%源於肺部或支氣管，另外20%至30%源於其他器官或未知來源。

業 務

在中國，2020年約有71,300名新確診NET患者。根據弗若斯特沙利文的資料，儘管中國沒有流行率數據，但該疾病可能有超過300,000名患者。

NET可以是功能性腫瘤，釋放出引起腹瀉及潮紅等症狀的激素及肽，或無症狀的非功能性腫瘤。早期NET通常是功能性，可以用生長抑素類似物皮下注射治療，這種治療方法在中國已獲批准且納入報銷，可減輕症狀及減慢NET的生長，但對縮小腫瘤的療效有限。

晚期NET生長更快。在中國，索坦獲批准用於治療胰腺NET，而飛尼妥（一種m-TOR抑制劑）獲批准用於治療胰腺、肺部及胃腸道的非功能性神經內分泌瘤。然而，該等批准僅涵蓋約一半晚期NET患者。

下表顯示我們已完成或計劃中索凡替尼用於治療神經內分泌癌患者的臨床試驗概要。我們在美國及歐洲計劃中的Ib期研究亦將包括擴展隊列，以研究索凡替尼用於治療BTC及肉瘤患者。

索凡替尼用於治療NET的臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方／ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況／計劃 | NCT編號 |
|-------------------------|--------------|---------------------|---------------------|------|---------------------------------|-------------|
| 索凡替尼單藥療法 | 和黃醫藥 | SANET-ep：非胰 腺NET | 中國(24) | III期 | 已獲批；於2021 年上市 | NCT02588170 |
| 索凡替尼單藥療法 | 和黃醫藥 | SANET-p：胰腺 NET | 中國(21) | III期 | 已達到主要終 點；NDA獲受理 (2020年9月) | NCT02589821 |
| 索凡替尼單藥療法 ⁽²⁾ | 和黃醫藥 | NET | 美國(16) | Ib期 | 於2021年4月完成 滾動提交NDA | NCT02549937 |
| 索凡替尼單藥療法 | 和黃醫藥 | NET | 歐洲 (不適用) | Ib期 | 預期於2021年年 中提交MAA | 不適用 |

附註：

- (1) 預期最多研究地點數目。
- (2) FDA已於2019年11月授予索凡替尼治療胰腺NET的孤兒藥資格，並於2020年4月授予胰腺和非胰腺NET開發計劃快速通道資格。

NET = 神經內分泌瘤；BTC = 膽管癌；及MAA = 上市許可申請。

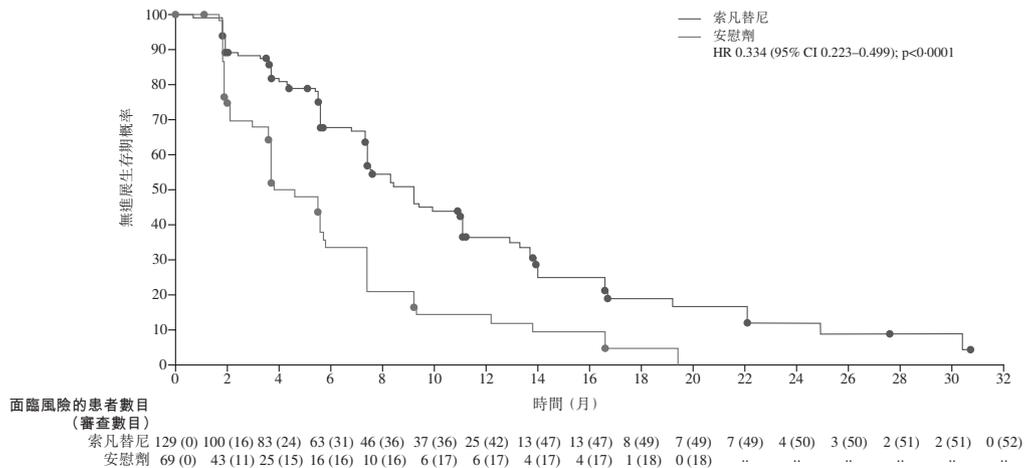
業 務

SANET-ep研究：索凡替尼單藥治療非胰腺NET的III期研究（狀態：已完成，產品於2021年1月在中國上市；NCT02588170）

於2015年，我們啟動SANET-ep研究，此為在中國對1級及2級晚期非胰腺NET患者的III期研究。在此研究中，患者隨機按2：1的比例，在28天治療週期內，接受每天口服一次300毫克索凡替尼或安慰劑。主要終點是PFS，次要終點包括ORR、疾病控制率、緩解所需時間、緩解持續時間、OS、安全性及耐受性。

於2019年年中，對SANET-ep進行的198名患者的中期分析，令IDMC認為其已達到PFS的預設主要終點，並應提前終止研究。該試驗的正面結果在2019年歐洲腫瘤內科學會上進行了口頭發表，隨後於2020年9月在《刺針•腫瘤學》上發表。根據研究人員評估，索凡替尼治療組患者的中位PFS為9.2個月，而安慰劑組患者為3.8個月(HR 0.334; 95% CI: 0.223, 0.499; $p < 0.0001$)。療效亦得到盲態獨立圖像審查委員會評估的支持。索凡替尼在此項研究中的耐受性良好，其安全性與先前臨床研究中的觀察結果一致。此研究中，發生率大於5%的CTC 3級或以上TEAE是高血壓(36%)、蛋白尿(19%)及貧血(7%)。

SANET-ep明顯成功達到PFS的主要終點



附註： P值是從分層單側log-rank測試中得出；風險比是從分層Cox模型得出；CI = 置信區間；及HR = 風險比。

資料來源： Xu J, Shen L, Zhou Z, et al. Sunitinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1500-1512. doi:10.1016/S1470-2045(20)30496-4.

業 務

於2020年底，索凡替尼獲中國藥監局批准用於治療非胰腺NET的藥物註冊，隨後在獲批後三週內於2021年1月中上市。我們相信，與目前可用的最低限度治療替代方案相比，索凡替尼作為單藥療法可為中國非胰腺NET患者帶來顯著的效益。

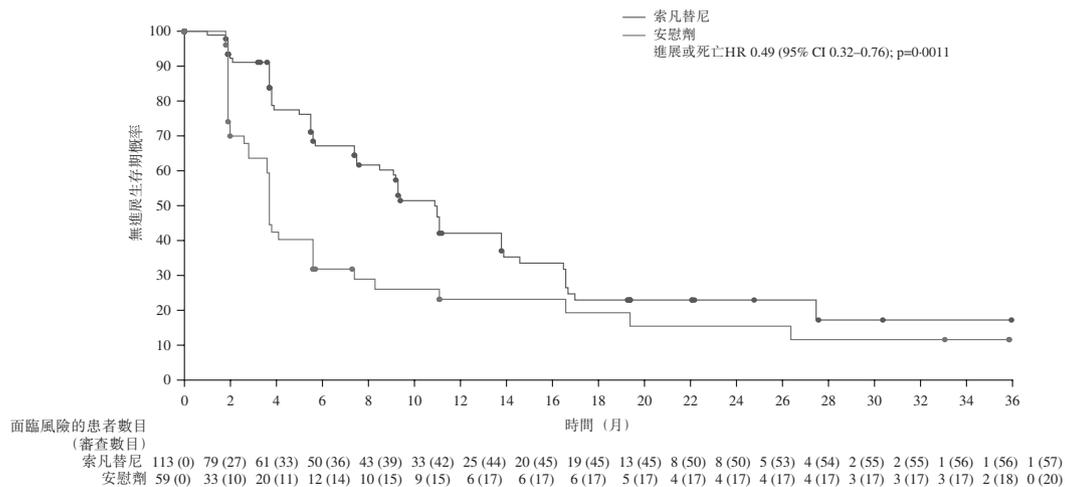
SANET-p研究：索凡替尼單藥治療胰腺NET的III期研究（狀態：提前達到主要終點；NDA於2020年9月獲受理；NCT02589821）

於2016年，我們啟動SANET-p研究，此為在中國對低度或中度晚期胰腺NET患者的III期研究。在此研究中，患者隨機按2：1的比例，在28天治療週期內，接受每天口服一次300毫克索凡替尼或安慰劑。主要終點是PFS，次要終點包括ORR、疾病控制率、緩解所需時間、緩解持續時間、OS、安全性及耐受性。

於2020年初，對SANET-p進行中期分析，由於已達到PFS的預設主要終點，因此IDMC建議提前終止研究。研究人員評估索凡替尼治療組患者的中位PFS為10.9個月，而安慰劑組患者為3.7個月(HR 0.491; 95% CI: 0.319-0.755; p=0.0011)。索凡替尼組中療效可評估患者的ORR為19.2%，而安慰劑組為1.9%，DCR分別為80.8%及66.0%。該試驗中大多數患者患有腫瘤負擔沉重的2級疾病，包括肝轉移及多個器官受累。療效亦得到盲態獨立圖像審查委員會評估的支持，索凡替尼的中位PFS為13.9個月，而安慰劑組為4.6個月(HR 0.339; 95% CI 0.209-0.549; p<0.0001)。索凡替尼的安全性可控，並且與先前研究中的觀察結果一致。大多數患者對治療的耐受性良好，索凡替尼組因TEAE而中斷治療的比率為10.6%，而安慰劑組為6.8%。此研究中，發生率超過5%的CTC 3級或以上TEAE是高血壓(38%)、蛋白尿(10%)及高甘油三酯血症(7%)。

業 務

SANET-p 明顯成功達到PFS的主要終點



附註： P值是從分層單側log-rank測試中得出；風險比是從分層Cox模型得出；CI = 置信區間；及HR = 風險比。

資料來源： Xu J, Shen L, Bai C, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1489-1499. doi:10.1016/S1470-2045(20)30493-9.

在SANET-p取得成功後，我們已提交第二份NDA並於2020年9月獲中國藥監局受理。我們相信，與目前可用的替代治療方案相比，索凡替尼作為單藥療法可為中國於2018年約23,400名胰腺NET新患者帶來龐大的效益。

SANET-ep及SANET-p III期臨床研究的正面結果使索凡替尼有可能在中國獲批准用於治療所有晚期NET疾病。我們認為，並無其他獲批的靶向療法可針對及治療NET的所有亞型。

索凡替尼單藥治療曾接受重度治療的進展性NET的Ib期研究 (狀態：進行中；NCT02549937)

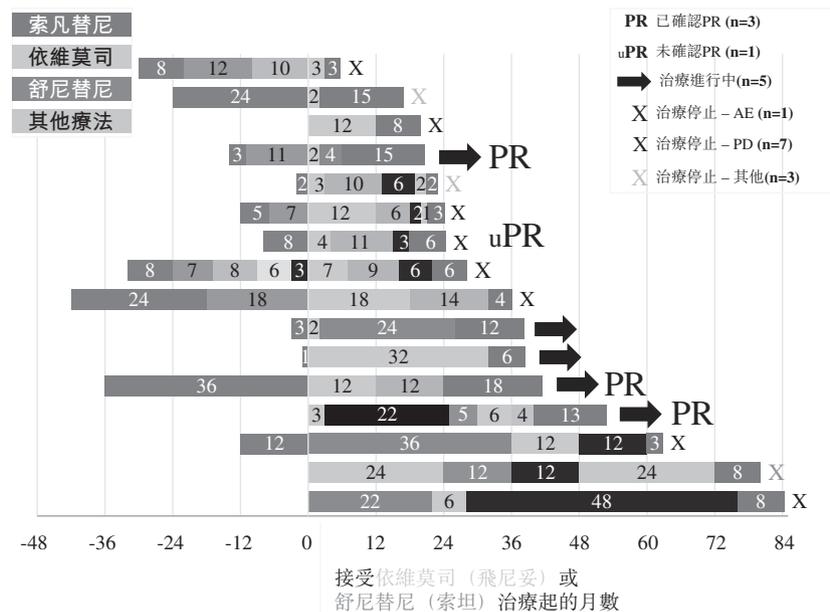
我們正在進行一項多中心、開放標籤的Ib期臨床研究，以評估索凡替尼對美國患者的安全性、耐受性及藥代動力學，並確定美國RP2D為300毫克，與中國相同。在ASCO 2021年年會上，正在美國進行的索凡替尼Ib期試驗的兩個NET隊列所提供的初步數據證明，在曾接受重度治療（包括飛尼妥及索坦）的胰腺或非胰腺NET患者中，其療效與中國數據相約。安全性亦與更多的索凡替尼安全性數據一致。截至2020年6月30日，16名胰腺NET患者的治療時間中位數為8.5個月（範圍為2至23），16名非胰腺NET患者的治療時間中位數為8個月（範圍為2至15）。全部32名患者均曾接受進展性NET的

業 務

治療（先前的治療線數中位數：3；範圍1至8）。18.8%的胰腺NET患者觀察到確認緩解，87.5%的患者觀察到疾病控制。在非胰腺NET隊列中，6.3%的患者觀察到確認緩解，93.8%的患者觀察到疾病控制。兩個隊列的患者的中位PFS為11.5個月（95%置信區間：6.5-17.5）。

FDA於2019年11月授予索凡替尼治療胰腺NET的孤兒藥資格，並於2020年4月向我們的胰腺和非胰腺NET開發計劃授予快速通道資格。於2020年12月，我們開始向美國FDA提交NDA – 索凡替尼用於治療胰腺及非胰腺NET的滾動申請的第一部分。我們已於2021年4月完成提交NDA，待FDA審評整個申請後，這是我們在美國首次獲受理的NDA。根據EMA的人用藥品委員會(CHMP)的科學建議，我們亦計劃於2021年年中向EMA提交MAA。

美國Ib期研究：在飛尼妥及索坦難治性／不耐受NET患者中表現令人鼓舞的初步療效



附註：數據截止日期為2020年4月21日。PR = 部分緩解；AE = 不良事件；PD = 疾病進展；及n = 患者人數。

資料來源：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.

膽管癌

膽管癌(BTC)是由膽道上皮細胞引起的罕見惡性腫瘤的異質群組。健擇（化療的一種）是目前獲准用於治療膽管癌患者的一線療法，確診為不可切除或轉移性疾病的患者的中位生存期少於12個月。因此，此為接受化療後疾病進展患者未被滿足的醫療

業 務

需求。目前尚無對該類患者的標準治療。索凡替尼可為此類腫瘤提供新的靶向治療選擇。下表顯示我們進行中的索凡替尼用於治療BTC患者的臨床研究概要。

索凡替尼用於治療BTC的臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方/ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況/計劃 | NCT編號 |
|----------|--------------|------------------|---------------------|----------|--|-------------|
| 索凡替尼單藥療法 | 和黃醫藥 | 化療難治性BTC | 中國(5) | Ib/II期 | 完成入組。支持進入IIb/III期 | NCT02966821 |
| 索凡替尼單藥療法 | 和黃醫藥 | 化療難治性BTC | 中國(26) | IIb/III期 | 進行中 預期於2021年 進行中期分析 | NCT03873532 |
| 索凡替尼單藥療法 | 和黃醫藥 | BTC及軟組織肉瘤 | 美國(16) | Ib期 | 進行中。BTC 隊列於2018年 4月開設。肉 瘤隊列於2019 年10月開設。 | NCT02549937 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

化療難治性：對過往化療治療有耐藥性；及BTC = 膽管癌。

索凡替尼單藥治療化療難治性BTC的Ib/II期研究 — 中國 (狀況：完成入組；NCT02966821)

於2017年初，我們開始對BTC患者進行Ib/II期概念驗證研究。初步療效使我們開始了以下討論的II/III期研究。

在ASCO 2021年年會上，公佈了此項研究的結果。索凡替尼表現出中等療效及良好的耐受性。

治療16週後，46%的患者並無出現疾病進展。中位PFS為3.7個月，中位OS為6.9個月。最常見的3級或以上TRAE是血膽紅素升高(21%)、高血壓(18%)及蛋白尿(13%)。

索凡替尼單藥治療二線BTC的IIb/III期研究 — 中國 (狀況：進行中；NCT03873532)

於2019年3月，我們根據Ib/IIa期的初步數據，啟動一項註冊意向IIb/III期研究，比較索凡替尼與卡培他濱治療接受一線化療後疾病進展且無法切除或轉移性BTC患者

業 務

的療效。主要終點是OS。BTC單藥治療II期部分（80名患者）於2020年完成入組，我們預期於2021年OS數據成熟後將對無效性進行中期分析。中期分析將決定是否進行III期研究。

索凡替尼與檢查點抑制劑聯合療法

索凡替尼抑制血管生成、阻斷腫瘤相關巨噬細胞積累並促進效應T細胞滲透到腫瘤的能力，可有助提升PD-1抗體的抗腫瘤活性。

下表顯示我們正在進行或計劃中的索凡替尼與檢查點抑制劑聯合療法的臨床試驗概要。

索凡替尼與檢查點抑制劑聯合療法的臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方／ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況／計劃 | NCT編號 |
|-----------------------|---------------|------------------|---------------------|--------|-----------------------------|-------------|
| 索凡替尼與拓益(PD-1) | 和黃醫藥及 君實生物 | 神經內分泌腫瘤 | 中國(16) | II期 | 進行中。 於2019年12月開始。 | NCT04169672 |
| 索凡替尼與拓益(PD-1) | 和黃醫藥及 君實生物 | BTC | 中國(16) | II期 | 進行中。 於2019年12月開始。 | NCT04169672 |
| 索凡替尼與拓益(PD-1) | 和黃醫藥及 君實生物 | 胃癌 | 中國(16) | II期 | 進行中。 於2019年12月開始。 | NCT04169672 |
| 索凡替尼與拓益(PD-1) | 和黃醫藥及 君實生物 | 甲狀腺癌 | 中國(16) | II期 | 進行中。 於2019年12月開始。 | NCT04169672 |
| 索凡替尼與拓益(PD-1) | 和黃醫藥及 君實生物 | 小細胞肺癌 | 中國(16) | II期 | 進行中。 於2019年12月開始。 | NCT04169672 |
| 索凡替尼與拓益(PD-1) | 和黃醫藥及 君實生物 | 軟組織肉瘤 | 中國(16) | II期 | 進行中。 於2019年12月開始。 | NCT04169672 |
| 索凡替尼與拓益(PD-1) | 和黃醫藥及 君實生物 | 子宮內膜癌 | 中國(16) | II期 | 進行中。 於2019年12月開始。 | NCT04169672 |
| 索凡替尼與拓益(PD-1) | 和黃醫藥及 君實生物 | 食道癌 | 中國(16) | II期 | 進行中。 於2019年12月開始。 | NCT04169672 |
| 索凡替尼與拓益(PD-1) | 和黃醫藥及 君實生物 | NSCLC | 中國(16) | II期 | 進行中。 於2019年12月開始。 | NCT04169672 |
| 索凡替尼與達伯舒(PD-1) | 信達生物及 和黃醫藥 | 實體瘤 | 中國(1) | I期 | 進行中 於2020年7月開始 | NCT04427774 |
| 索凡替尼與替雷利珠單抗 (PD-1) | 和黃醫藥及 百濟神州 | 實體瘤 | 美國／ 歐洲(24) | Ib/II期 | 進行中 於2021年3月完成首例 患者給藥 | NCT04579757 |

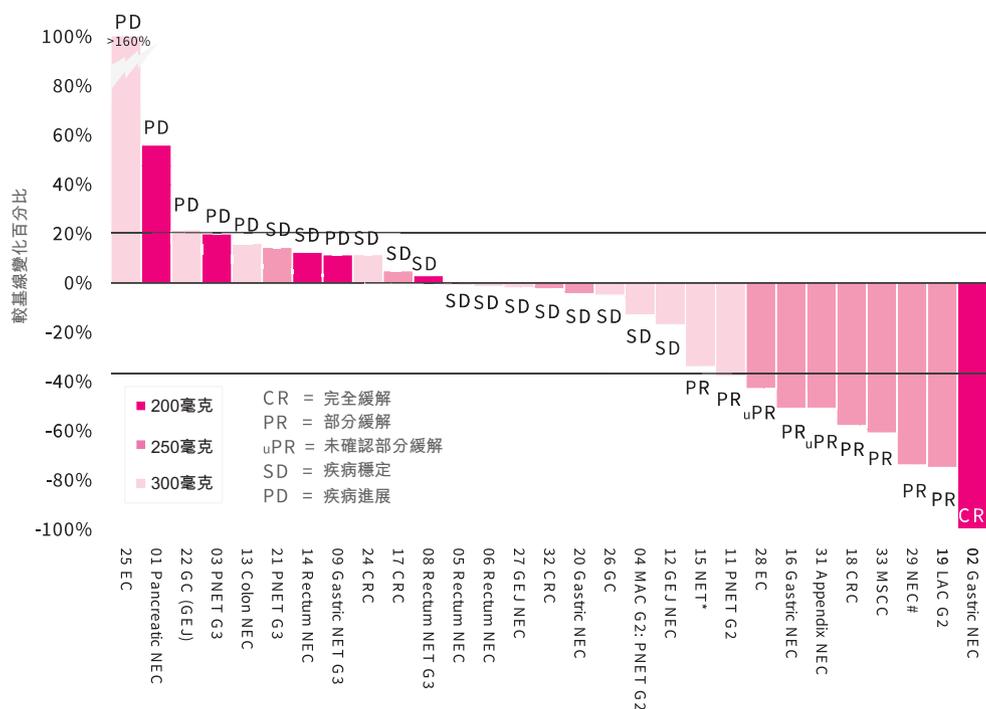
附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

業 務

於2018年底，我們與君實生物進行全球合作，以評估索凡替尼與拓益的聯合療法。我們已完成I期的劑量探索研究，並於2020年4月在美國癌症研究協會會議上發表數據。數據顯示，索凡替尼與拓益的耐受性良好，未觀察到任何意外的安全信號。在II期建議劑量下，11名療效可評估患者錄得DCR100%及ORR63.6%，其中2名患者未確認部分緩解。索凡替尼加拓益於晚期實體瘤患者中表現出令人鼓舞的抗腫瘤活性。一項II期中國研究正招募九種實體瘤適應症患者入組，包括神經內分泌腫瘤、BTC、胃癌、甲狀腺癌、小細胞肺癌、軟組織肉瘤、子宮內膜癌、食道癌及NSCLC。

*I期劑量探索研究：索凡替尼與抗PD-1抗體
拓益聯合治療G3 NET/NEC患者表現令人鼓舞的抗腫瘤療效*



附註： RP2D：建議II期劑量，NET/NEN：神經內分泌瘤／神經內分泌腫瘤；NEC：神經內分泌癌；CRC：結直腸癌；GC：胃癌；EC：食道鱗狀細胞癌；GEJ：胃食管連接；MAC G2：縱膈非典型類癌；PNET G2：胰腺NET G2；MSSC：原發性未知的轉移性鱗狀細胞癌；NSCLC：非小細胞肺癌；LAC：非典型類肺癌；*：左鎖骨上淋巴結神經內分泌瘤；#：默克爾細胞癌。

資料來源： Cao Y, et al. “A phase I trial of surufatinib plus toripalimab in patients with advanced solid tumors.” Presented at American Association for Cancer Research (AACR) Virtual Annual Meeting I on April 27, 2020.

業 務

在ASCO 2021年年會上，公佈了索凡替尼與拓益聯合治療神經內分泌腫瘤(NEC)及胃癌(GC)隊列令人鼓舞的初步數據。

在NEC隊列中平均接受5個治療週期且療效可評估的20名患者中，ORR為20%，DCR為70%。中位PFS為3.9個月(95%置信區間：1.3-未達到)。33%的患者發生3級或以上TRAE。我們正準備在二線或以上NEC中啟動III期研究。

GC隊列的中位治療持續時間為3個月，分析時有15名療效可評估患者。在該15名患者中，已確認ORR為13%，另外20%的患者出現未確認的OR。DCR為73%，中位PFS為3.7個月(95%置信區間：1.4-未達到)。14%的患者發生了3級或以上TRAE。GC的註冊設計正在討論中。

於2019年底，我們擴大與信達生物的全球合作協議，以評估達伯舒與索凡替尼聯合療法的安全性及療效，並於2020年7月在中國開展I期研究，以評估該聯合療法的安全性和療效。

此外，於2020年5月，我們與百濟神州訂立一項全球臨床合作協議，以評估將索凡替尼與百濟神州的抗PD-1抗體替雷利珠單抗在美國、歐洲、中國及澳洲聯合治療多種實體瘤癌症的安全性、耐受性及療效。於2021年3月，我們在美國及歐洲進行的索凡替尼與替雷利珠單抗聯合療法的開放標籤、Ib/II期研究完成首例患者給藥，評估治療晚期實體瘤患者的安全性、耐受性、藥代動力學及療效，包括CRC、NET、小細胞肺癌、胃癌及軟組織肉瘤。

索凡替尼探索性開發

我們正在美國進行多項Ib期擴張隊列研究，以探討索凡替尼用於治療BTC及軟組織肉瘤的作用。在中國，我們擬以單藥療法及聯合療法開展多項探索性研究，以評估索凡替尼的療效。我們亦正支持數十項由研究人員發起的各種腫瘤治療研究。

3. 呋喹替尼VEGFR 1、2及3抑制劑

呋喹替尼(亦稱為HMPL-013)是一種VEGFR抑制劑，與其他可能容易產生過量脫靶毒性的小分子VEGFR抑制劑相比，我們相信呋喹替尼的高度差異在於其優異的激酶選擇性。呋喹替尼對VEGFR 1、2及3的選擇性使其產生更少脫靶毒性，從而可更好地覆蓋靶點，以及或可與化療、靶向療法及免疫療法等其他療法聯合使用。

業 務

我們相信，與其他獲批的小分子VEGFR抑制劑如索坦、多吉美及瑞戈非尼相比，上述特性為具有意義的差異點，並可能大幅擴大呋喹替尼的使用範圍及市場潛力。因此，我們相信，呋喹替尼有潛力成為具有最佳選擇性可用於治療多種實體瘤的全球小分子VEGFR抑制劑。

我們於2018年9月獲全面批准推出用於治療CRC的呋喹替尼（以愛優特的品牌名稱）的上市。我們與禮來合作，於2018年11月底在中國推出呋喹替尼。愛優特用於治療過往曾接受氟嘧啶、奧沙利鉑及伊立替康治療的mCRC患者，包括過往曾接受抗VEGF治療及／或抗EGFR治療（Ras野生型）的患者。我們在蘇州工廠生產愛優特的所有商業用品，並自2020年10月1日起擴大我們在愛優特商業銷售中擔當的角色。有關愛優特產品上市的更多資料，請參閱「[愛優特商業上市概覽](#)」。

作用機理

在癌症發病過程中，晚期腫瘤會分泌大量VEGF（一種蛋白質配體），以刺激腫瘤周圍過度形成血管（血管生成），從而提供更大血流量、氧氣及營養，加速腫瘤生長。由於幾乎所有實體瘤均需依賴血管生成方可進展至直徑超過幾毫米，因而證實VEGFR藥物對治療多類腫瘤具有效益。VEGF及其他配體可結合三種VEGF受體，分別為VEGFR 1、2及3，每種受體均顯示在血管生成中起作用。因此，抑制VEGF/VEGFR信號通路可以阻止血管在腫瘤周圍生長，從而使腫瘤缺乏迅速生長所需的營養及氧氣。

數種第一代VEGF抑制劑自2005年及2006年起在全球獲得批准，證明此治療策略良好。這些抑制劑包括小分子多激酶抑制劑藥物如多吉美及索坦以及單克隆抗體如阿瓦斯汀。此類藥物的成功證實抑制VEGFR可作為治療癌症的新類療法。

更多詳情請參閱「[行業概覽－分子靶點與市場格局概覽－VEGFR通路－VEGFR抑制劑概覽](#)」。

呋喹替尼的臨床前證據

臨床前試驗顯示，呋喹替尼是一種高選擇性VEGFR 1、2及3抑制劑，在酶及細胞水平方面表現強效及具有低細胞毒性。於激酶選擇性篩選中，發現呋喹替尼對VEGFR 3的選擇性較下一種非VEGFR激酶強約250倍。

業 務

由於脫靶的副作用，現有VEGFR抑制劑通常未能高劑量給藥以至足以完全抑制目標靶點VEGFR。此外，抑制多條信號通路導致的複雜脫靶毒性通常難以在臨床實踐中處理。將此類藥物與化療結合可產生嚴重毒性，對患者帶來的危害大於益處。迄今為止，第一代VEGFR酪氨酸激酶抑制劑很少與其他療法聯合使用，使其潛力受到限制。鑒於呋喹替尼的效力及選擇性，我們相信其有潛力聯合其他腫瘤藥物安全使用並可大幅提升其臨床潛力。

呋喹替尼的臨床試驗

結直腸癌

下表顯示我們近期已完成、進行中或計劃中的呋喹替尼用於治療CRC患者的臨床試驗概要。我們有另外兩項進行中的呋喹替尼聯合檢查點抑制劑治療CRC的試驗，於下文「[呋喹替尼與檢查點抑制劑聯合療法](#)」詳細討論。

目前呋喹替尼用於治療CRC的臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方/ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況/計劃 | NCT編號 |
|-------------------------|--------------|------------------------|--------------------------------------|------|---|-------------|
| 呋喹替尼單藥療法 | 和黃醫藥及 禮來 | FRESCO：三線 CRC；化療難治性 | 中國(28) | III期 | 已獲批；於2018年 11月上市 | NCT02314819 |
| 呋喹替尼單藥療法 ⁽²⁾ | 和黃醫藥 | FRESCO-2： mCRC | 美國/ 歐洲/ 日本(預期 將有165個 地點) | III期 | 進行中 目標於2021年底完 成入組 | NCT04322539 |
| 呋喹替尼單藥療法 | 和黃醫藥 | CRC、TN及HR+/ HER2-乳癌 | 美國(9) | Ib期 | 進行中。CRC擴展 隊列於2019年3月 開設。BC隊列於 2020年1月開設。 | NCT03251378 |

附註：

- (1) 預期最多研究地點數目。
- (2) FDA於2020年6月授予開發呋喹替尼治療mCRC患者的快速通道資格。

CRC = 結直腸癌；難治性 = 對過往治療有耐藥性；TN = 三陰性；HR+ = 激素受體陽性；及HER2 = 人類表皮生長因子受體2。

業 務

FRESCO研究：呋喹替尼單藥治療三線CRC的III期研究（狀況：已完成，產品於2018年11月上市；NCT02314819）

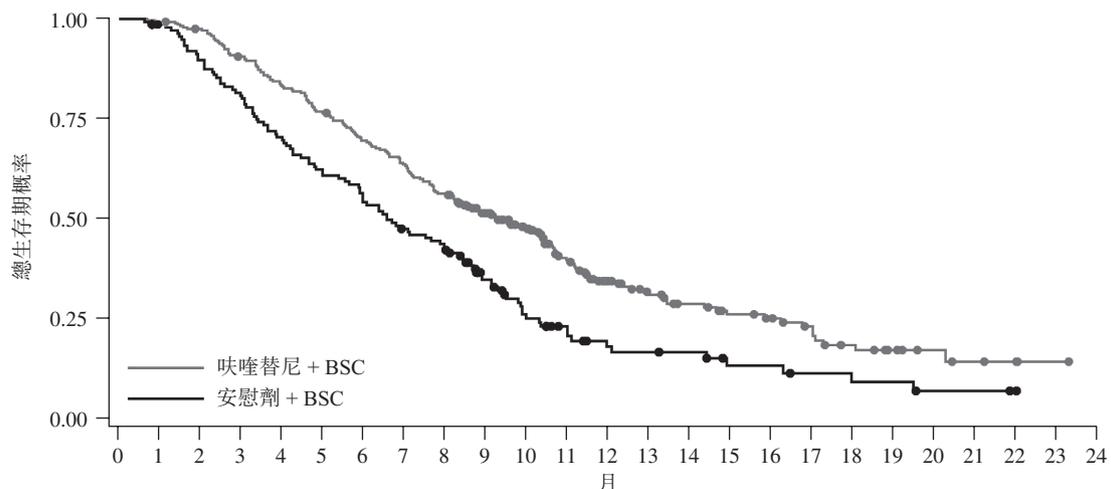
我們於2014年在中國啟動FRESCO研究，此為一項隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心的III期關鍵試驗，針對過往至少接受過兩次全身抗腫瘤療法（包括氟嘧啶、Eloxatin及Camptosar）失敗的局部晚期或mCRC患者。中國尚未有批准用於治療三線CRC的藥物，最佳支持治療僅是一般標準治療。此研究於2014年達到PFS主要終點的三線CRC II期概念驗證試驗後進行。

入組於2016年5月完成，共篩選519名患者。416名擬接受治療的患者群體隨機按2：1的比例，接受每服藥三週停藥一週，每天口服一次5毫克呋喹替尼輔以最佳支持治療（278名患者）或安慰劑輔以最佳支持治療（138名患者）。已對過往接受過抗VEGF治療及K-RAS基因狀況的患者進行分層隨機。試驗於2017年1月結束。

於2017年6月，我們在ASCO年會上口頭發表FRESCO研究的結果。結果顯示，與其他靶向療法相比，FRESCO達到所有主要及次要終點，包括OS及PFS顯著改善，具有可控安全性及較低脫靶毒性。

呋喹替尼組中位OS的主要終點為9.30個月（95%置信區間：8.18-10.45個月），而安慰劑組為6.57個月（95%置信區間：5.88-8.11個月），風險比為0.65（95%置信區間：0.51-0.83；雙側 $p < 0.001$ ）。

呋喹替尼單藥治療三線CRC的中國III期研究FRESCO 明顯成功達到總生存期的主要療效終點



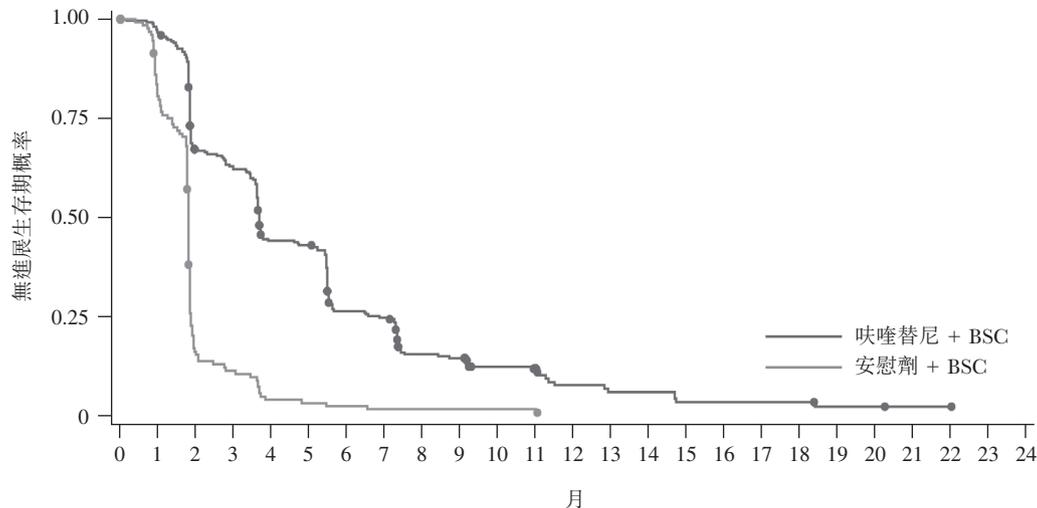
附註： N = 患者人數；BSC = 最佳支持治療；95% CI = 95%置信區間；及HR = 風險比。

資料來源： Li J, Qin S, Xu RH, 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.

業 務

呋喹替尼組中位PFS的次要終點為3.71個月（95%置信區間：3.65-4.63個月），而安慰劑組為1.84個月（95%置信區間：1.81-1.84個月），風險比為0.26（95%置信區間：0.21-0.34；雙側 $p < 0.001$ ）。其他次要終點亦顯示重大效益。呋喹替尼組的疾病控制率為62%，安慰劑組為12%（ $p < 0.001$ ），而根據確認緩解計算的ORR為5%，安慰劑組為0%（ $p = 0.012$ ）。

*FRESCO*明顯成功達到PFS的終點



附註： BSC = 最佳支持治療。

資料來源： Li J, Qin S, Xu RH, 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.

我們並無就呋喹替尼與瑞戈非尼進行頭對頭對照臨床試驗。儘管難以直接評估及比較各個試驗的臨床結果，但FRESCO研究的數據優於CONCUR研究（在亞洲進行的瑞戈非尼單藥治療CRC的III期研究）及CORRECT研究（瑞戈非尼治療CRC的全球III期研究）的數據。特別是，在CONCUR研究的中國患者亞組中，瑞戈非尼的疾病控制率為46%，而安慰劑組為7%。瑞戈非尼組的中位PFS為2.0個月，而安慰劑組為1.7個月，瑞戈非尼組的中位OS為8.4個月，而安慰劑組為6.2個月。在CORRECT研究中，瑞戈非尼的疾病控制率為41%，而安慰劑組為15%。瑞戈非尼組的中位PFS為1.9個月，而安慰劑組為1.7個月，瑞戈非尼組的中位OS為6.4個月，而安慰劑組為5.0個月。

在安全性方面，結果顯示，與瑞戈非尼（另一種獲批用於治療三線CRC的VEGFR酪氨酸激酶抑制劑）相比，呋喹替尼具有可控的安全性及較低的脫靶毒性。尤其有趣的是呋喹替尼組與安慰劑組相比，兩者的CTC 3級或以上肝毒性相似。該結果與瑞戈非尼相反，在CONCUR研究中，瑞戈非尼的肝毒性在中國患者群體中顯著更高且通常難以控制。不良事件導致CONCUR研究的中國患者亞組中69%的患者停藥，而FRESCO

業 務

研究為35%。最常錄得與呋喹替尼相關的CTC 3級或以上TEAE包括高血壓(21%)、手足皮膚反應(11%)、蛋白尿(3%)及腹瀉(3%)，均可能與VEGFR抑制相關。在呋喹替尼組中，並無其他CTC 3級或以上TEAE超過2%，包括肝功能不良事件，如膽紅素升高(1%)、丙氨酸轉氨酶升高(<1%)或天冬氨酸轉氨酶升高(<1%)。

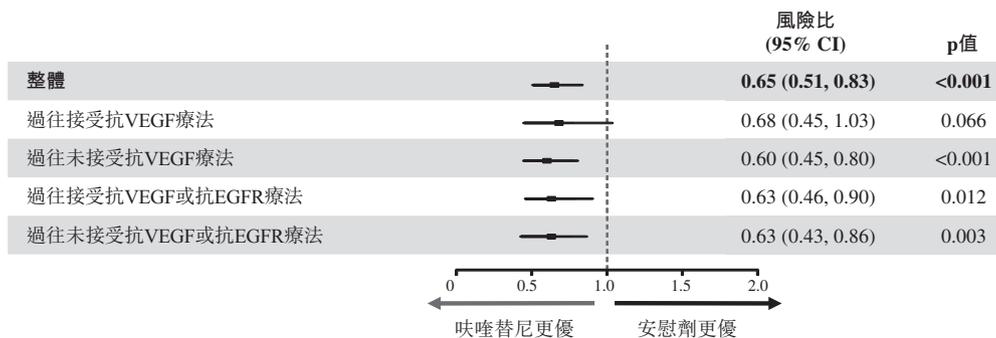
在耐受性方面，呋喹替尼組僅分別35%及24%的患者出現停藥或減藥，且僅15%患者因不良事件而終止接受呋喹替尼治療，安慰劑組則為6%。FRESCO研究於2018年6月在美國醫學會雜誌上發表。

亞組分析

於2018年6月，FRESCO III期研究數據的進一步亞組分析在ASCO年會上發表。通過分析過往接受過靶向治療與過往未接受過靶向治療的患者亞組，此項分析探討既往接受過靶向治療對呋喹替尼療效及安全性的可能影響。

結果顯示，呋喹替尼的效益在所有亞組中整體一致。在合共278名接受呋喹替尼治療的患者中，111名過往接受靶向治療，而138名接受安慰劑治療的患者中的55名過往接受過靶向治療。在過往接受靶向治療的亞組中，呋喹替尼顯著延長OS及PFS。接受呋喹替尼治療患者的中位OS為7.69個月，而安慰劑組為5.98個月（風險比= 0.63；p = 0.012）。接受呋喹替尼治療的患者的中位PFS為3.65個月，而安慰劑組為1.84個月（風險比= 0.24；p < 0.001）。

按既往治療劃分的OS亞組分析。
呋喹替尼在各個亞組中均顯示一致的結果



附註： CI = 置信區間；及p值 = 概率。

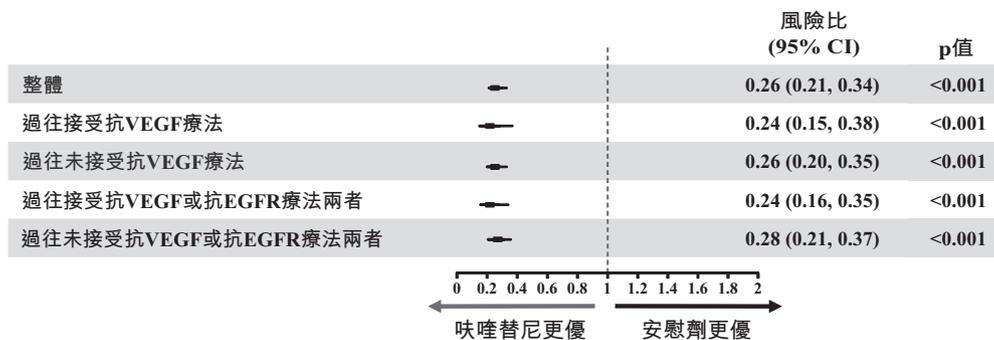
資料來源： Xu RH, Li J, Bai YX, et al. Subgroup analysis by prior anti-VEGF or anti-EGFR target therapy in FRESCO, a randomized, double-blind, phase 3 trial comparing fruquintinib versus placebo plus best supportive care in Chinese patients with mCRC. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36:15_suppl, 3537-3537. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3537.

業 務

在該278名患者中，結果顯示過往曾接受抗VEGF治療的84名患者亞組亦受惠於呋喹替尼。在該亞組中，呋喹替尼組的中位OS為7.20個月，而安慰劑組為5.91個月（風險比 = 0.68；p=0.066），及呋喹替尼組的中位PFS為3.48個月，而安慰劑組為1.84個月（風險比= 0.24；p < 0.001）。

在過往未接受靶向治療的250名患者亞組中，167名接受呋喹替尼治療的患者中位OS為10.35個月，83名接受安慰劑治療的患者為6.93個月（風險比 = 0.63；p = 0.003），而接受呋喹替尼治療患者的中位PFS為3.81個月，安慰劑組為1.84個月（風險比 = 0.28；p < 0.001）。

*按過往治療劃分的PFS亞組分析。
呋喹替尼在各個亞組中均顯示一致的結果*



附註： CI = 置信區間；及p值 = 概率。

資料來源： Xu RH, Li J, Bai YX, et al. Subgroup analysis by prior anti-VEGF or anti-EGFR target therapy in FRESCO, a randomized, double-blind, phase 3 trial comparing fruquintinib versus placebo plus best supportive care in Chinese patients with mCRC. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36:15_suppl, 3537-3537. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3537.

額外數據顯示，過往接受靶向治療的患者亞組中未發現累積CTC 3級或以上TEAE。過往接受靶向治療的亞組中的呋喹替尼CTC 3級或以上TEAE比率(61.3%)與過往未接受靶向治療的亞組(61.1%)相似。此亞組分析與FRESCO研究中擬接受治療群體之前錄得的結果一致。

此分析的結果顯示，無論過往曾否接受靶向治療，呋喹替尼對三線mCRC患者具有重大臨床效益，且無發現累積毒性。

業 務

按質量調整的生存期分析

在2018年ASCO年會上發表的分析旨在利用無症狀或毒性的質量調整時間（「Q-TWiST」）方法比較兩個FRESCO研究組別之間按質量調整的生存期，並研究亞組中接受呋喹替尼治療的Q-TWiST效益。Q-TWiST是從患者角度評估相對臨床效益風險的工具，並已廣泛用作腫瘤治療評估。各患者的生存時間分為三部分：疾病進展前出現CTC 3級或以上毒性的時間、無症狀或CTC 3級或以上毒性的時間，及疾病進展或復發起至死亡或結束跟進的時間。

接受呋喹替尼治療的患者的Q-TWiST期較接受安慰劑治療的患者長。觀察Q-TWiST效益時並不會考慮過往的化療線數及過往的抗VEGF或抗EGFR靶向治療。呋喹替尼相對較佳的Q-TWiST表示為mCRC患者帶來臨床上重要的生活質量效益。

在FRESCO研究成功的數據支持下，我們於2017年6月提交呋喹替尼的NDA。呋喹替尼其後因臨床價值而於2017年9月獲中國藥監局授出優先審評資格，而於2018年9月，中國藥監局批准呋喹替尼用於治療晚期CRC患者，該藥於2018年11月上市。有關愛優特產品上市的更多資料，請參閱「[愛優特商業上市概覽](#)」。

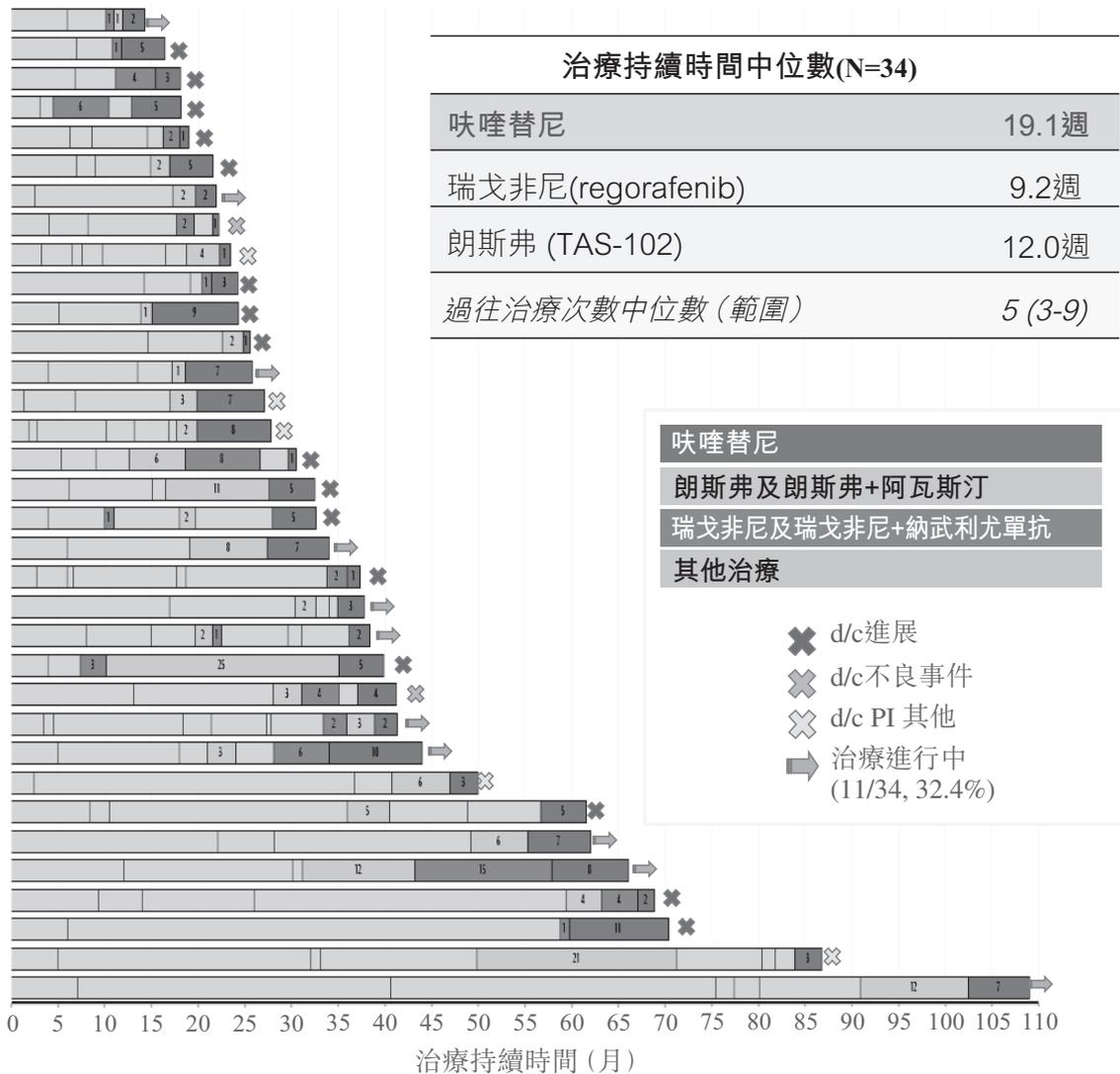
呋喹替尼單藥治療mCRC及乳癌的Ib期研究－美國（狀況：入組中；NCT03251378）

我們正在進行一項多中心、開放標籤的Ib期臨床研究，以評估呋喹替尼治療美國患者的安全性、耐受性及藥代動力學，並證實美國的RP2D為5毫克，與中國相同。我們正進一步評估該劑量治療mCRC及乳癌患者的療效。

美國I/Ib期研究令人鼓舞的初步結果已在2020年歐洲腫瘤內科學會年會上發表。截至2020年8月數據截止時，呋喹替尼整體上耐受性良好，在嚴重擴散難治性mCRC患者中初步顯現出抗腫瘤活性。在合共34名患者中，16人以往曾接受朗斯弗治療，8人曾接受瑞戈非尼治療，10人曾接受朗斯弗及瑞戈非尼治療。呋喹替尼的治療時間中位數為19.1週，較朗斯弗的12.0週及瑞戈非尼的9.2週長。31名可評估患者的DCR為80.6%。安全性與FRESCO研究一致。

業 務

美國Ib期：瑞戈非尼及朗斯弗令人鼓舞的初步療效 難治性／不耐受mCRC患者



附註： 截至2020年8月20日的數據。d/c = 治療停止；PI = 原發性失效；及N = 患者人數。

資料來源： Dasari, et al. Phase I/Ib Trial of Fruquintinib in Patients with Advanced Solid Tumors: Preliminary Results of the Dose Expansion Cohort in Refractory mCRC. ESMO 2020 Abstract #2217.

呋喹替尼單藥治療mCRC的III期研究－全球 (狀況：入組中；NCT04322539)

我們開展一項治療難治性mCRC的全球III期註冊研究，稱為FRESCO-2研究，預計將從14個國家約165個中心招募超過680名患者入組。首名患者於2020年9月在美國給藥，目標是於2021年底完成入組。

業 務

FDA已承認呋喹替尼的臨床數據的整體性，包括FRESCO-2研究（如結果正面）、早前顯示OS改善並使呋喹替尼於2018年獲批准在中國用於治療mCRC的正面III期FRESCO研究，以及關於mCRC的其他已完成及進行中的支持研究，可能支持在三線治療中治療mCRC患者的NDA。EMA及PMDA已審評並認可FRESCO-2研究設計。

胃癌

晚期胃癌是主要的醫療需求，特別是在亞州人，對曾接受一線標準化療結合5-氟尿嘧啶及鉑雙藥治療失敗的患者而言，治療選擇有限。於2020年，中國約有469,600例新增胃癌病例。下表顯示我們正在進行呋喹替尼用於治療胃癌患者的臨床研究概要。

呋喹替尼用於治療胃癌的臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方/ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況/計劃 | NCT編號 |
|----------|--------------|------------------|---------------------|------|------------------------|-------------|
| 呋喹替尼與紫杉醇 | 和黃醫藥及 禮來 | FRUTIGA：二線 胃癌 | 中國(36) | III期 | 進行中； 已完成第二次中期 分析 | NCT03223376 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

FRUTIGA研究：呋喹替尼與紫杉醇聯合治療胃癌（二線）的III期研究（狀況：已報告第一次中期分析；NCT03223376）

於2017年10月，我們在中國啟動FRUTIGA研究，為呋喹替尼與紫杉醇聯合治療晚期胃癌或胃食管連接腺癌患者的關鍵III期臨床試驗。此項隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗對接受一線標準化療後疾病進展的晚期胃癌患者進行。所有患者將接受呋喹替尼或安慰劑聯合紫杉醇治療。患者將按1:1比例隨機分組，並根據胃腫瘤對比胃食管連接腫瘤及ECOG體能狀態（美國東岸腫瘤臨床研究合作組織建立確定患者對嚴重疾病治療（特別是化療）耐受能力的測量表）等因素分層。

主要療效終點是OS。次要療效終點包括PFS、ORR、疾病控制率、緩解持續時間及生活品質評分（EORTC QLQ-C30，3.0版）。研究亦將探索與呋喹替尼抗腫瘤活性相關的生物標誌。

業 務

於2020年6月，FRUTIGA研究的IDMC完成第二次計劃中期數據審查，根據預設標準，IDMC及聯合指導委員會建議將樣本量增加至約700名患者並繼續進行試驗。我們預期於2021年底前後完成入組。

呋喹替尼與檢查點抑制劑聯合療法

下表顯示我們進行中及計劃中呋喹替尼與檢查點抑制劑聯合療法的臨床試驗概要。

呋喹替尼與檢查點抑制劑聯合療法的臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方／ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況／計劃 | NCT編號 |
|-------------------|-----------------|------------------|---------------------|--------|----------------------|-------------|
| 呋喹替尼與達伯舒(PD-1) | 中國人民解放軍總醫院及信达生物 | CRC | 中國(6) | II期 | 進行中。於2019年8月開始。 | NCT04179084 |
| 呋喹替尼與達伯舒(PD-1) | 和黃醫藥及信达生物 | 肝細胞癌 | 中國(9) | Ib/II期 | 進行中。擴展隊列於2020年年中開始。 | NCT03903705 |
| 呋喹替尼與達伯舒(PD-1) | 和黃醫藥及信达生物 | 子宮內膜癌 | 中國(10) | Ib/II期 | 進行中。擴展隊列於2020年年中開始。 | NCT03903705 |
| 呋喹替尼與達伯舒(PD-1) | 和黃醫藥及信达生物 | RCC | 中國(7) | Ib/II期 | 進行中。擴展隊列於2020年年中開始。 | NCT03903705 |
| 呋喹替尼與達伯舒(PD-1) | 和黃醫藥及信达生物 | 胃腸道腫瘤 | 中國(6) | Ib/II期 | 進行中。擴展隊列於2020年年中開始。 | NCT03903705 |
| 呋喹替尼與替雷利珠單抗(PD-1) | 和黃醫藥及百濟神州 | 三陰性乳癌 | 美國(13) | Ib/II期 | 計劃中 預期於2021年上半年啟動 | NCT04577963 |
| 呋喹替尼與替雷利珠單抗(PD-1) | 百濟神州及和黃醫藥 | 實體瘤 | 韓國(4)、 中國(5) | Ib/II期 | 計劃中 | NCT04716634 |
| 呋喹替尼與傑諾單抗(PD-1) | 嘉和生物及和黃醫藥 | CRC | 中國(3) | Ib期 | 進行中。於2019年4月開始。 | NCT03977090 |
| 呋喹替尼與傑諾單抗(PD-1) | 嘉和生物及和黃醫藥 | NSCLC | 中國(2) | Ib期 | 進行中。於2019年7月開始。 | NCT03976856 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

CRC = 結直腸癌；及NSCLC = 非小細胞肺癌。

業 務

於2018年11月，我們訂立兩項合作協議，以評估呋喹替尼聯合檢查點抑制劑進行治療的安全性、耐受性及療效。該等協議包括與信達生物的全球合作，以評估呋喹替尼與信達生物的達伯舒（在中國獲批的PD-1單克隆抗體）聯合療法，以及與嘉和生物在中國的合作，以評估呋喹替尼與傑諾單抗（嘉和生物正在開發的PD-1單克隆抗體）聯合療法。我們在中國進行呋喹替尼與達伯舒聯合療法的I期劑量探索研究即將完成，並針對五種實體瘤適應症的I期劑量擴展研究正在進行中。呋喹替尼聯合傑諾單抗治療二線CRC及NSCLC的Ib期研究亦正在進行中。

在ASCO 2021年年會上，公佈了呋喹替尼與兩種PD-1抑制劑達伯舒及傑諾單抗聯合治療晚期CRC令人鼓舞的初步數據。

在呋喹替尼與傑諾單抗Ib期研究的CRC隊列中的15名患者中，ORR為26.7%（包括1名未確認PR的患者），而接受推薦的II期劑量的患者的ORR為33%（每2週接受3毫克／公斤傑諾單抗，連續3週每天一次接受4毫克呋喹替尼，停藥1週）。所有療效可評估患者的DCR為80%，中位PFS為7.3個月（95% CI：1.9-未達到）。47%的患者發生3級TRAE，未觀察到發生4級或5級TRAE。

在達伯舒與呋喹替尼的聯合研究中，44名患者入組CRC隊列，其中22名接受了推薦的II期劑量，每三週接受200毫克達伯舒，連續2週每天一次接受5毫克呋喹替尼，停藥1週。所有患者的ORR為23%，接受推薦的II期劑量的患者為27%。所有患者的DCR為86%，接受推薦的II期劑量的患者的DCR為96%。所有患者的中位PFS為5.6個月，接受推薦的II期劑量的患者為6.9個月。所有患者的中位OS為11.8個月。我們正在制定mCRC的註冊研究。在CRC以外，其他適應症的註冊策略正處於不同制定階段，並在研究中增加3個新的隊列。

此外，於2020年5月，我們與百濟神州訂立一項全球臨床合作協議，以評估在美國、歐洲、中國及澳洲呋喹替尼與百濟神州的抗PD-1抗體替雷利珠單抗聯合治療多種實體瘤癌症的安全性、耐受性及療效。於2021年上半年，我們計劃開展呋喹替尼聯合替雷利珠單抗治療晚期難治性三陰性乳癌患者的Ib/II期研究，隨後將進行其他實體瘤類型的進一步研究。

呋喹替尼探索性開發

我們正在美國進行多項Ib期擴展隊列研究，以探索呋喹替尼用於治療CRC及乳癌的療效。在中國，我們目前支持數十項由研究人員發起治療多種實體瘤的研究。

業 務

愛優特商業上市概覽

以品牌名稱愛優特銷售的呋喹替尼膠囊於2018年9月獲中國藥監局批准在中國營銷，並於2018年11月底商業上市。愛優特用於治療過往曾接受氟嘧啶、奧沙利鉑及伊立替康治療的mCRC患者，包括過往曾接受抗VEGF治療及／或抗EGFR治療（RAS野生型）的患者。

自2020年1月1日起，愛優特以其初始零售價63%的折扣獲納入中國國家醫保藥品目錄，顯著擴大了晚期CRC患者獲得該藥的途徑，並能於未來數年在中國迅速滲透。

我們自愛優特產生的收入包括特許權使用費收入、我們生產並以成本向禮來出售的愛優特的銷售收入以及（自2020年10月起）推廣及營銷服務收入。於2019年，我們自愛優特產生1,080萬美元的總收入，其中270萬美元為特許權使用費收入，而810萬美元為向禮來銷售的收入。於2020年，我們自愛優特產生2,000萬美元的總收入，其中490萬美元為特許權使用費收入，1,130萬美元為主要向禮來銷售貨品的收入及380萬美元為向禮來提供推廣及營銷服務的收入。

與禮來的合作關係

於2013年10月，我們與禮來訂立許可合作協議，以加快及擴大呋喹替尼在中國的開發計劃。因此，如上文所討論，我們能夠將呋喹替尼的臨床開發迅速擴大至在中國醫療需求未被滿足的適應症，包括CRC及胃癌。於2018年12月，我們修訂與禮來的許可合作協議。此項修訂使我們承擔了（其中包括）呋喹替尼在中國產品生命週期適應症開發的所有計劃、執行及決策責任。禮來的支持亦協助我們在中國蘇州建立自有的製劑生產設施，該設施目前生產呋喹替尼的臨床及商業供應。於2020年7月，我們與禮來達成協議，自2020年10月1日起負責愛優特在全中國的所有即場醫學說明、推廣以及本地和區域營銷活動的發展與執行。根據新協議的條款，我們將分享與銷售目標表現掛鈎的毛利。如達到預定銷售目標，禮來將以特許權使用費、生產成本及服務費的形式向我們支付愛優特銷售總額的70%至80%金額。

有關我們與禮來合作關係的更多資料，請參閱「*我們的合作概覽*－禮來」。

業 務

4. HMPL-689 PI3K δ 抑制劑

HMPL-689是一種新型、高選擇性及強效小分子抑制劑，靶向PI3K δ 亞型，PI3K δ 是B細胞受體信號通路的關鍵組成部分。我們對HMPL-689進行設計使其具有優異的PI3K δ 亞型選擇性，特別是不抑制PI3K γ 的活性，並使其較Zydelig更具優勢，以盡量減低由免疫抑制引起嚴重感染的風險。HMPL-689具有很強的藥效，特別是在全血水平時，亦可減少每日劑量，從而盡量降低與化合物相關的毒性，如在第一代PI3K δ 抑制劑發現的高水平胃腸道及肝毒性。臨床前藥代動力學研究證實HMPL-689具有良好口服吸收率、中等組織分佈和低清除率等藥代動力學特性。我們亦預期HMPL-689的藥物蓄積及藥物與藥物相互作用風險較低。

作用機理

靶向B細胞信號通路正發展成為治療血液癌症及免疫疾病的潛在方法。抑制沿B細胞信號通路發現的各種激酶已證實對血液癌症具有臨床療效，而FDA已於近期批准突破性療法。

BTK抑制劑及PI3K δ 抑制劑的高療效及成功獲批證明調節B細胞信號通路是有效治療B細胞惡性腫瘤的關鍵。

第I類PI3K是通過一系列中間過程，控制包括絲氨酸／蘇氨酸激酶AKT等多種重要信號蛋白活性的脂質激酶。

PI3K激酶家族有多個亞族，而PI3K δ 是一種通過一系列中間過程，控制包括絲氨酸／蘇氨酸激酶AKT等多種重要信號蛋白活性的脂質激酶。在大部分細胞中，AKT是調節細胞增殖、碳水化合物代謝、細胞運動及凋亡以及其他細胞過程的關鍵PI3K δ 效應因子。在抗原與B細胞受體結合後，PI3K δ 可透過Lyn及Syk信號級聯活化。

在多種免疫疾病及B細胞介導惡性腫瘤中發現異常的B細胞功能。因此，PI3K δ 被認為是針對預防或治療血液癌症、自身免疫及移植器官排斥以及其他相關炎症疾病的藥物中具潛力的靶點。

更多詳情請參閱「行業概覽－分子靶點與市場格局概覽－Syk及PI3K δ /B細胞信號通路－PI3K δ 抑制劑概覽」。

業 務

HMPL-689的臨床前證據

與其他PI3K δ 抑制劑相比，HMPL-689顯示出更高效力及選擇性。

HMPL-689對比競爭性PI3K δ 抑制劑的酶選擇性 (IC₅₀以nM計)；此顯示HMPL-689在全血水平中的效力較Zydelig強約五倍，且有別於不會抑制PI3K γ 的Copiktra。

| 酶IC ₅₀ (nM) | HMPL-689 | Zydelig | Copiktra | Aliqopa |
|-------------------------------------|------------------|------------|------------|----------|
| PI3K δ | 0.8 (n = 3) | 2 | 1 | 0.7 |
| PI3K γ (與PI3K δ 比較倍數) | 114 (142倍) | 104 (52倍) | 2 (2倍) | 6.4 (9倍) |
| PI3K α (與PI3K δ 比較倍數) | >1,000 (>1,250倍) | 866 (433倍) | 143 (143倍) | 0.5 (1倍) |
| PI3K δ 人體全血CD63+ | 3 | 14 | 15 | 不適用 |
| PI3K β (與PI3K δ 比較倍數) | 87 (109倍) | 293 (147倍) | 8 (8倍) | 3.7 (5倍) |

資料來源：本公司。

HMPL-689的臨床開發

下表顯示HMPL-689的臨床研究概要。

HMPL-689臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方/ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況/計劃 | NCT編號 |
|--------------|--------------|------------------|---------------------|-----------|---|-------------|
| HMPL-689單藥療法 | 和黃醫藥 | 惰性非霍奇金淋巴瘤 | 中國(15) | Ib期 | 進行中。數據支持進入II期註冊意向研究 | NCT03128164 |
| HMPL-689單藥療法 | 和黃醫藥 | r/r MZL及FL | 中國(36) | II期註冊意向研究 | 進行中。於2021年4月完成首例患者給藥 | NCT04849351 |
| HMPL-689單藥療法 | 和黃醫藥 | 惰性非霍奇金淋巴瘤 | 美國/ 歐洲(18) | I/Ib期 | 進行中。於2019年8月完成首例患者給藥。支持於2021年下半年與美國監管部門管互動。 | NCT03786926 |
| HMPL-689單藥療法 | 和黃醫藥 | 惰性非霍奇金淋巴瘤 | 美國/ 歐洲(不適用) | II期註冊意向研究 | 計劃中。預期於2021年下半年完成與美國FDA監管部門互動 | 不適用 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

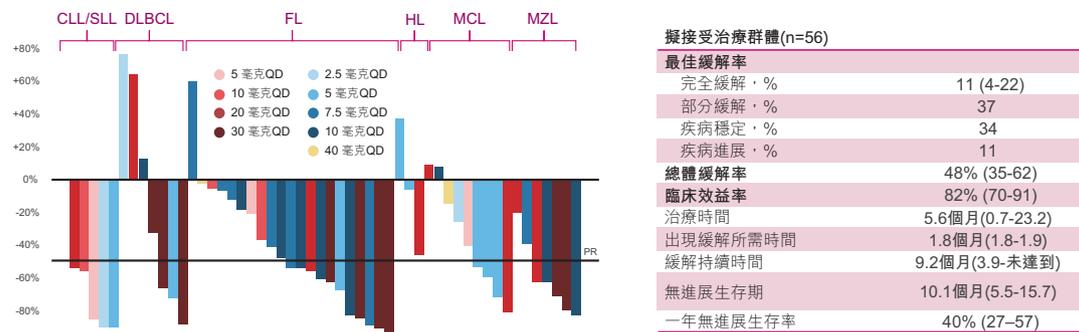
業 務

HMPL-689治療惰性非霍奇金淋巴瘤患者的Ib期研究（狀況：入組中；NCT03128164）

我們在中國進行的HMPL-689 I/Ib期研究成功確定II期劑量，並已擴展至惰性非霍奇金淋巴瘤的多個亞型。

於2020年12月，我們在美國血液學會(ASH)年會上發表HMPL-689治療中國復發／難治性淋巴瘤患者的I期劑量遞增研究的初步結果。合共招募56名患者入組，在療效可評估患者中錄得ORR 51.9% (27/52名)及完全緩解率11.5% (6/52名)的。緩解所需時間及緩解持續時間的中位數分別為1.8個月(1.8-1.9個月)及9.2個月(3.9個月-未達到)。各達到完全緩解（根據事後的獨立放射學檢查）的濾泡性淋巴瘤患者接受超過19個月的治療。接受RP2D口服30毫克QD治療的九名療效可評估患者中，表現出令人鼓舞的療效，濾泡性淋巴瘤ORR為100% (4/4名)、邊緣區淋巴瘤ORR為100% (2/2名)及瀰漫性大B細胞淋巴瘤ORR為67% (2/3名)。

I期劑量遞增研究：HMPL-689單藥療法治療復發／難治性B細胞淋巴瘤患者表現具潛力的臨床活性



附註： CLL = 慢性淋巴細胞白血病；SLL = 小淋巴細胞淋巴瘤；DLBCL = 瀰漫性大B細胞淋巴瘤；FL = 濾泡性淋巴瘤；HL = 霍奇金淋巴瘤；MCL = 套細胞淋巴瘤；MZL = 邊緣區淋巴瘤；QD = 每日一次；PR = 部分緩解；n=患者人數；PFS = 無進展生存期；及NA = 無可用數據。

資料來源： Cao JN, et al. “Results from a Phase 1 Dose Escalation Study of HMPL-689, a Selective Oral Phosphoinositide 3-Kinase-Delta Inhibitor, in Chinese Patients with relapsed/refractory (R/R) Lymphoma” Presented at the 62nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition on December 5, 2020. Abstract #1135.

HMPL-689於RP2D的耐受性良好，展現與劑量成比例的藥代動力學及可控制的毒性特徵。於兩名以上患者中出現的3級或以上非血液TEAE為肺炎、皮疹、高血壓及脂肪酶開高。於兩名以上患者中出現的3級或以上血液TEAE為中性粒細胞減少症，並無錄得5級TEAE。

業 務

在中國的Ib期劑量擴增研究正於惰性非霍奇金淋巴瘤的多個亞型中進行。

HMPL-689治療復發／難治性濾泡性淋巴瘤及復發／難治性邊緣區淋巴瘤患者的II期註冊意向研究（狀況：入組中；NCT04849351）

於2021年4月，我們在中國開展HMPL-689治療復發或難治性濾泡性淋巴瘤及邊緣區淋巴瘤（非霍奇金淋巴瘤的兩種亞型）患者的II期註冊意向試驗。該臨床試驗是一項多中心、單臂、開放標籤的臨床研究，以在評估HMPL-689每日口服一次單藥治療約100名復發／難治性濾泡性淋巴瘤患者及約80名復發／難治性邊緣區淋巴瘤患者的療效及安全性。復發／難治性的定義是患者在最近的全身治療後並未達到緩解（完全緩解或部分緩解），或在達到緩解後出現疾病進展或復發。主要終點是ORR，次要終點包括完全緩解率、PFS、緩解所需時間及DoR。該試驗正在中國超過35個中心進行。II期試驗的啟動是基於正在中國進行Ib期擴展研究非常理想的初步結果，該結果至今表明HMPL-689的耐受性良好，並在復發／難治性B細胞淋巴瘤患者中顯現與劑量成比例的藥代動力學、可控制的毒性及單藥臨床活性。

HMPL-689治療惰性非霍奇金淋巴瘤患者的I/Ib期研究（狀況：入組中；NCT03786926）

於2019年8月，我們啟動HMPL-689治療復發或難治性淋巴瘤患者的國際I/Ib期研究。在美國及歐洲17個研究地點進行的國際臨床研究為多中心、開放標籤、兩階段研究，包括劑量遞增及擴展研究，以調查口服HMPL-689對復發或難治性淋巴瘤患者的影響。主要結果測量為安全性及耐受性。次要結果包括藥代動力學測量及初步療效（如ORR）。劑量遞增接近完成，而我們預期可於2021年下半年與監管機構接觸以討論可能的註冊途徑。

5. HMPL-523 Syk抑制劑

我們對Syk進行逾六年研發及臨床前工作計劃的成果為HMPL-523，此為一種高選擇性Syk抑制劑，具有獨特的藥代動力學特徵，其在組織中較在全血水平中具有較高的藥物暴露量。我們對HMPL-523進行設計使其具有高組織分佈，因為在組織中最常發生與類風濕性關節炎及狼瘡相關的B細胞活化。此外，且某程度上與直覺相反，在血液癌症中，絕大多數癌細胞藏身於組織中，只有少量癌細胞在血液中釋出及循環，惟該等細胞無法長久存活。我們評估有效的小分子Syk抑制劑需具有優異的組織分佈。

業 務

然而，許多製藥及生物科技公司在開發安全有效的靶向Syk藥物過程中遇到困難。例如，儘管開發治療類風濕性關節炎的Syk抑制劑Tavalisse的II期及III期試驗中觀察到明確的療效，惟該項目失敗告終。主要問題在於與激酶選擇性不佳相關的脫靶毒性，如高血壓及嚴重腹瀉。因此，我們相信，激酶選擇性為Syk抑制劑成功的關鍵。此外，Tavalisse設計為前藥，以提高溶解性及改善口服吸收。前藥是以藥理學非活性形式服用的藥物，一經吸收進入循環中即轉化成活性形式。釋放活性形式所需的代謝率因患者而異，導致活性藥物的暴露量存在重大差異而可影響療效。除了方便口服給藥外，我們相信，HMPL-523較靜脈單克隆抗體免疫調節劑對治療類風濕性關節炎具有重要優勢，因小分子化合物一般可更快清除系統，從而降低因持續抑制免疫系統而受到感染的風險。

作用機理

Syk是在B細胞信號通路內上游至PI3K δ 及BTK的關鍵激酶，因此被認為是調節B細胞信號傳導的重要靶點。

自身免疫疾病靶點Syk

Syk在信號傳導過程中的核心作用不僅在於免疫反應細胞中，亦在於已知涉及自身免疫、炎症及過敏性疾病的組織病理表達的細胞類型中。因此，干擾Syk可以是治療該等疾病的潛在治療方法。實際上，多項研究已強調Syk在多種疾病（包括類風濕性關節炎、系統性紅斑狼瘡及多發性硬化症）的發病機理中起關鍵作用。

腫瘤靶點Syk

在血液癌症中，我們相信Syk是具有高潛力的靶點。在造血細胞中，Syk透過活化膜受體（如B細胞受體或另一種稱為Fc的受體）吸收到細胞內膜，然後與受體的細胞內區域結合。Syk於若干激酶磷酸化後被活化，然後進一步引發下游細胞內信號，包括B細胞接頭、PI3K δ 、BTK及磷脂酶C- γ 2，以調節B細胞增殖、增長、分化、歸巢、存活、成熟及免疫反應。Syk不僅涉及淋巴細胞調節，亦涉及非淋巴細胞（如肥大細胞、巨噬細胞及嗜鹼性粒細胞）的信號傳導，產生不同的免疫功能，如脫粒以釋放免疫活性物質，引發免疫反應及疾病。因此，預期透過Syk調節B細胞信號通路可有效治療淋巴瘤。

業 務

Syk為BTK及PI3K δ 的上游，而假設抑制Syk不會產生意外毒性，我們相信其可提供與BTK及PI3K δ 抑制劑相同的療效。吉利德（現時由Kronos Bio擁有）開發的Syk抑制劑Entospletinib於2015年底報告理想的II期研究結果，在慢性淋巴細胞白血病及小淋巴細胞淋巴瘤中觀察到65%的淋巴結緩解率。淋巴結緩解的定義為淋巴結直徑總和較基線減少50%以上。吉利德亦報告，在對過往接受過Imbruvica及Zydelig治療的慢性淋巴細胞白血病患者進行的探索性臨床研究中，entospletinib顯示出44%的淋巴結緩解率，從而表明抑制Syk有望解決對Imbruvica及Zydelig的耐藥性問題。

更多詳情請參閱「行業概覽－分子靶點與市場格局概覽－Syk及PI3K δ /B細胞信號通路－Syk抑制劑概覽」。

HMPL-523的研究背景

Syk抑制劑治療慢性疾病的安全性門檻極高，不容許嚴重毒性。Tavalisse在治療類風濕性關節炎的全球III期註冊研究失敗，為我們帶來毒性方面的重要啟示。儘管Tavalisse明確顯示對類風濕性關節炎患者帶來效益（調節Syk的關鍵概念驗證），其亦導致高水平的高血壓，而普遍認為此是由於高水平的脫靶激酶插入域受體抑制所致。此外，Tavalisse亦顯示可強烈抑制Ret激酶，且在臨床前試驗中證實抑制Ret激酶與發育及生殖毒性有關。

在炎症緩解中對Syk激酶活性的要求，首次通過阿斯利康／Rigel Pharmaceuticals, Inc.共同開發的Tavalisse得以評估。於2013年，阿斯利康公佈關鍵III期臨床試驗的結果，對於對常規疾病改善抗風濕藥物及單一抗TNF α （涉及類風濕性關節炎發病機理的關鍵促炎細胞因子）拮抗劑緩解不足的患者，24週數據顯示Tavalisse在統計學上顯著提高患者ACR20（根據研究標準，較基線提高20%）緩解率，但24週數據與安慰劑對照卻未能證實具有統計學上的意義。因此，阿斯利康決定不再進行該項目。Rigel Pharmaceuticals其後選擇開發Tavalisse用於治療免疫性血小板減少性紫癜，該藥已於2018年獲FDA批准，並於2020年獲EMA批准。

Tavalisse亦進行治療B細胞淋巴瘤及T細胞淋巴瘤的試驗。其對治療彌散性大B細胞淋巴瘤患者顯示出若干臨床療效，ORR為22%。Entospletinib對激酶具有強效及良好選擇性等特徵。然而，儘管上文所討論的II期研究顯示，其對慢性淋巴細胞白血病及小淋巴細胞淋巴瘤患者具有顯著療效，惟其對小腸上皮細胞的溶解性及滲透性不佳，導

業 務

致口服吸收未如理想及個別藥物暴露量存在重大差異。此外，entospletinib對涉及若干藥物代謝的CYP3A4、CYP2D6及CYP1A2酶顯示出一定抑制作用，因此用於聯合療法時，其抑制作用會令藥物與藥物相互作用的風險增加。

HMPL-523的臨床前證據

在優良實驗室規範指引下，HMPL-523的安全性通過多次體外及體內臨床前試驗評估，發現單劑量口服的耐受性良好。在對大鼠和狗重覆給藥的動物安全性評估中，在高劑量中發現毒性，並發現結果可逆。該等發現可在臨床試驗中隨時監測，在停藥時可完全復原。建議人體首次劑量為5毫克。此劑量水平為自臨床前「並無發現不良事件水平」推斷的人體等效劑量約5%，較FDA指引建議的10%限額低。

HMPL-523的臨床試驗

如下文所討論，我們目前正在澳洲、美國、歐洲及中國進行HMPL-523作為單藥療法的多項臨床試驗。下表顯示我們正在進行的HMPL-523的臨床試驗概要。

目前HMPL-523的臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方/ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況/計劃 | NCT編號 |
|--------------|--------------|------------------|---------------------|-------|-------------------------|-------------|
| HMPL-523單藥療法 | 和黃醫藥 | 免疫性血小板減少性紫癜 | 中國(10) | I/Ib期 | 進行中。支持於2021年下半年啟動III期研究 | NCT03951623 |
| HMPL-523單藥療法 | 和黃醫藥 | 惰性非霍奇金淋巴瘤 | 澳洲(12) | Ib期 | 進行中，不招募患者。 | NCT02503033 |
| HMPL-523單藥療法 | 和黃醫藥 | 惰性非霍奇金淋巴瘤 | 美國/ 歐洲(22) | I/Ib期 | 進行中。於2019年9月完成首例患者給藥。 | NCT03779113 |
| HMPL-523單藥療法 | 和黃醫藥 | B細胞惡性腫瘤的 多種亞型 | 中國(18) | I/Ib期 | 完成入組 | NCT02857998 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

業 務

HMPL-523治療免疫性血小板減少性紫癜患者的I/Ib期研究（狀況：進行中）

於2019年年中，我們啟動HMPL-523治療免疫性血小板減少性紫癜患者的I期研究。免疫性血小板減少性紫癜是一種自身免疫性疾病，病徵為血小板數量低及出血風險增加。儘管有多種具有不同作用機理的療法可用，惟絕大部分患者對治療產生耐藥性並容易復發。此外，大量患者對目前可用藥物的敏感度有限並需要新的治療方法。

該研究為一項隨機、雙盲、安慰劑對照的Ib期臨床試驗，調查HMPL-523治療患有免疫性血小板減少性紫癜的成年患者的安全性、耐受性、藥代動力學及初步療效。主要終點是發生任何不良事件的患者數目。次要終點是最大血漿濃度、在選定時間間隔內濃度時間曲線下的面積及於八十週時的臨床緩解率。該試驗將包括劑量遞增階段及劑量擴展階段。預期將招募50至60名患者入組。劑量遞增接近完成並正在中國計劃及籌備III期試驗。

HMPL-523治療惰性非霍奇金淋巴瘤及B細胞惡性腫瘤多種亞型的Ib期研究（狀況：入組中；NCT02503033/NCT02857998）

於2016年初，我們在澳洲啟動HMPL-523的I期劑量遞增研究，並已完成七個劑量隊列。於2017年初開始，在中國I期研究現已完成五個劑量隊列。在澳洲及中國，我們已確定每日一次及每日兩次劑量方案均具有療效。我們在澳洲及中國的I/Ib期劑量遞增及擴展研究現已招募超過200名各種血液癌症患者入組，並已發現有意進行未來開發的適應症。

HMPL-523治療惰性非霍奇金淋巴瘤的I/Ib期研究（狀況：入組中；NCT03779113）

根據中國及澳洲的大量概念驗證臨床數據，我們已在美國及歐洲啟動I/Ib期研究。患者正於11個研究地點入組，已完成多個劑量隊列，並即將確定II期劑量。

6. HMPL-453 FGFR抑制劑

作用機理

FGFR屬於受體酪氨酸激酶的亞族。FGF/FGFR信號系統由四種不同的FGFR (FGFR1至4)及至少18種配體FGF構成。透過各種下游分子磷酸化激活FGFR通路最終導致細胞增殖、遷移及存活增加。FGF/FGFR信號傳導調節各種基本生物過程，包括組織發育、血管生成及組織再生。鑒於生理過程的固有複雜性及關鍵作用，FGF/FGFR信號

業 務

傳導功能障礙會導致多種發育障礙，並一直被認為是癌症的驅動因子。FGFR失調有多種形式，包括受體擴增、激活突變、基因融合及受體亞型轉換，而大部分腫瘤的分子變異頻率相對較低。下表列示各類型癌症的FGFR畸變情況發生率。

若干腫瘤類型中常見的FGFR畸變

| | 基因擴增 | 基因易位 | 基因突變 |
|--------------|---------------|--------------|-------------------|
| FGFR1 | 肺鱗癌(7至15%) | 肺鱗癌(n/a) | 胃癌(4%) |
| | 頭頸鱗癌(10至17%) | 膠質母細胞瘤(n/a) | 毛細胞星形細胞瘤 |
| | 食管鱗癌(9%) | 骨髓增生綜合症(n/a) | (5至8%) |
| | 乳癌(10至15%) | 乳癌(n/a) | |
| FGFR2 | 胃癌(5至10%) | 肝內膽管癌(14%) | 子宮內膜癌(12至14%) |
| | 乳癌(5至10%) | 乳癌(n/a) | 肺鱗癌(5%) |
| FGFR3 | 膀胱癌(3%) | 膀胱癌(3至6%) | 膀胱癌(60至80% NMIBC; |
| | 唾液腺腺樣囊性癌(n/a) | 肺鱗癌(3%) | 15至20% MIBC) |
| | 乳癌(1%) | 膠質母細胞瘤(3至7%) | 子宮頸癌(5%) |
| | | 骨髓瘤(15至20%) | |

附註： NMIBC = 非肌層浸潤性膀胱癌；MIBC = 肌層浸潤性膀胱癌；及n/a = 無可用數據。

資料來源：M. Touat et al., "Targeting FGFR Signaling in Cancer," *Clinical Cancer Research* (2015); 21(12): 2684-94.

更多詳情請參閱「行業概覽－分子靶點與市場格局概覽－FGFR通路－FGFR抑制劑概覽」。

HMPL-453的研究背景

我們注意到，越來越多證據顯示，FGFR畸變有致癌可能，可驅動腫瘤增長、促進血管生成並對腫瘤治療產生耐藥機理。因此，靶向FGF/FGFR信號通路已引起生物製藥公司注意並成為新抗腫瘤靶向治療的重要探索目標。

迄今為止，在該等化合物中發現的主要FGFR靶向毒性均為溫和及可控制，包括高磷血症、指甲及粘膜炎以及可逆性視網膜色素上皮脫離。然而，開發FGFR靶向治療仍存在許多困難。不確定因素包括篩選及分層最有可能受惠於FGFR靶向治療的患者。在FGFR擴增癌症中發現的腫瘤內異質性可能影響此類藥物的抗腫瘤活性。此外，各類型癌症中特定FGFR分子異常的低頻率亦可能阻礙臨床研究入組。

業 務

HMPL-453的臨床前證據

HMPL-453是一種高選擇性及強效小分子藥物，靶向FGFR 1/2/3，IC₅₀處於低納摩爾範圍。在292種激酶的篩選中顯現出現良好的選擇性。HMPL-453在FGFR異常活化的腫瘤模型中展現與抑制靶點相關的強效抗腫瘤活性。

HMPL-453具有良好的藥代動力學特徵，在所有臨床前動物物種試驗中，口服後被迅速吸收，具有良好的生物利用度、中等組織分佈及中等清除率。HMPL-453對主要細胞色素P450酶的抑制作用小，表明藥物與藥物相互作用問題的可能性低。

HMPL-453的臨床開發

下表顯示我們近期已完成及正在進行的HMPL-453臨床試驗概要。

HMPL-453臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方/ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況/計劃 | NCT編號 |
|--------------|--------------|------------------|---------------------|-----|-----------------------|-------------|
| HMPL-453單藥療法 | 和黃醫藥 | 實體瘤 | 中國(2) | I期 | 完成入組 | NCT03160833 |
| HMPL-453單藥療法 | 和黃醫藥 | 膽管癌(IHCC) | 中國(15) | II期 | 進行中。於2020年9月完成首例患者給藥。 | NCT04353375 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

HMPL-453單藥治療實體瘤的I期研究 – 中國（狀況：完成入組；NCT03160833）

於2017年6月，我們在中國啟動HMPL-453的I期臨床試驗。此項I期研究為多中心、單臂、開放標籤的兩階段研究，以評估HMPL-453單藥治療帶有FGFR基因轉變實體瘤患者的安全性、耐受性、藥代動力學及初步療效。目前患者正在劑量遞增階段入組，以進一步評估RP2D的安全性、耐受性、藥代動力學以及初步抗腫瘤療效。此階段將主力招募帶有FGFR失調腫瘤的癌症患者，包括晚期膀胱癌、晚期膽管癌及其他實體瘤患者。此第二階段研究的主要終點是ORR，次要終點包括緩解持續時間、疾病控制率、PFS、OS和安全性。

業 務

HMPL-453單藥治療晚期肝內膽管癌的II期研究－中國（狀況：進行中；NCT04353375）

於2020年9月，我們啟動單臂、多中心、開放標籤的II期研究，旨在評估HMPL-453治療至少一線全身性治療無效帶有FGFR2融合的晚期肝內膽管癌患者的療效、安全性及藥代動力學。IHCC是在膽管內形成的癌症，是僅次於肝細胞癌的第二常見的肝臟原發性惡性腫瘤。約10至15%的IHCC患者患有帶有FGFR2融合的腫瘤。

7. HMPL-306

HMPL-306是一種IDH1及2酶的新型小分子雙重抑制劑。IDH1及IDH2突變被視為某些惡性血液腫瘤、神經膠質瘤及實體瘤的成因，特別是急性髓系白血病患者。

作用機理

IDH是重要的代謝酶，幫助分解營養並為細胞產生能量。突變的IDH會產生一種分子，該分子能改變細胞遺傳程式並阻止細胞成熟的分子2-羥基戊二酸（「2-HG」）。2-HG水平降低可用作IDH抑制劑與靶點結合的標誌。IDH1或IDH2突變是多種血液及實體瘤中常見的基因變異，包括約20%的急性髓系白血病患者帶有IDH突變基因、骨髓增生異常綜合症(MDS)、骨髓增生性腫瘤(MPN)、低度神經膠質瘤及肝內膽管癌。從細胞質突變體IDH1到線粒體突變體IDH2或反向的突變IDH亞型轉化是急性髓系白血病及膽管癌對IDH抑制產生獲得性耐藥問題的機理。

已知當使用單一靶向IDH1突變或單一靶向IDH2突變的抑制劑時，細胞質的IDH1突變及線粒體的IDH2突變會相互轉化。通過同時靶向IDH1及IDH2突變，HMPL-306可為帶有IDH突變的癌症患者提供治療益處，並可同時解決因亞型轉化而對IDH抑制產生獲得性耐藥的問題。

目前，FDA已批准一種靶向IDH1突變的藥物及一種IDH2突變的藥物，但尚未批准靶同時向IDH1及IDH2突變體雙重抑制劑。

更多詳情請參閱「行業概覽－分子靶點與市場格局概覽－IDH-IDH1和IDH2抑制概覽」。

業 務

HMPL-306的臨床試驗

下表顯示我們近期正在進行或計劃中的HMPL-306臨床試驗概要。

HMPL-306臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方/ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況/計劃 | NCT編號 |
|--------------|--------------|------------------|---------------------|----|-----------------------|-------------|
| HMPL-306單藥療法 | 和黃醫藥 | 惡性血液腫瘤 | 中國(5) | I期 | 進行中。於2020年7月完成首例患者給藥。 | NCT04272957 |
| HMPL-306單藥療法 | 和黃醫藥 | 實體瘤 | 美國/ 歐洲(15) | I期 | 進行中。於2021年3月完成首例患者給藥。 | NCT04762602 |
| HMPL-306單藥療法 | 和黃醫藥 | 惡性血液腫瘤 | 美國/ 歐洲(15) | I期 | 進行中。於2021年5月完成首例患者給藥。 | NCT04764474 |

HMPL-306單藥療法的I期研究 — 中國 (狀況：進行中；NCT04272957)

於2020年7月，我們在中國啟動I期開發。此為一項多中心研究，以評估HMPL-306治療帶有IDH1及/或IDH2突變的復發或難治性惡性血液腫瘤患者的安全性、藥代動力學、藥效學及療效。我們已啟動多個研究地點，並預期可於2021年內確定II期劑量。

HMPL-306單藥治療實體瘤的I期研究 — 美國及歐洲 (狀況：進行中；NCT04762602)

於2021年3月，我們在美國及歐洲啟動I期開發。此為一項多中心研究，以評估HMPL-306治療實體瘤（包括但不限於神經膠質瘤、軟骨肉瘤或膽管癌）的安全性、耐受性、藥代動力學、藥效學及初步療效。

HMPL-306單藥治療惡性血液腫瘤的I期研究 — 美國及歐洲 (狀況：進行中；NCT04764474)

在美國用於治療實體瘤及惡性血液腫瘤的IND申請，已於2020年10月獲批。於2021年5月，我們完成首例IDHm+惡性血液腫瘤患者給藥。

業 務

8. HMPL-295

HMPL-295是一種新型ERK抑制劑，是我們第十種自主研發的小分子腫瘤候選藥物。ERK是RAS-RAF-MEK-ERK信號級聯反應（MAPK信號通路）的下游組成部分。這是我們發現的多種候選藥物中首個靶向MAPK信號通路的候選藥物。

作用機理

人類疾病（尤其是癌症）會出現RAS-MAPK信號通路失調，其中超過50%癌症中，突變或非遺傳事件會過度激活該信號通路。超過30%癌症會發生激活RAS基因突變。RAS及RAF預測在多種腫瘤類型中更差的臨床預後，介導靶向治療的耐藥性，並降低獲批標準治療（即靶向治療和免疫治療）的應答。在MAPK信號通路中，KRAS抑制劑正在進行臨床評估，並對RAF/MEK靶向治療產生獲得性耐藥問題。ERK抑制劑有潛力解決或避免該等上游通路帶來的原發性或獲得性耐藥問題。

詳情請參閱「行業概覽－分子靶點與市場格局概覽－ERK－ERK抑制概覽」。

HMPL-295臨床試驗

下表顯示我們近期正在進行或計劃中的HMPL-295臨床試驗概要。

HMPL-295臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方/ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況/計劃 | NCT編號 |
|--------------|--------------|------------------|---------------------|--------|---------------------|-------|
| HMPL-295單藥療法 | 和黃醫藥 | 實體瘤 | 中國(5) | Ib/II期 | 計劃中。擬於2021 年年中啟動 | 不適用 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

我們目前保留HMPL-295在全球範圍的所有權利。IND於2020年底在中國獲批。目前正計劃在中國進行I期研究，並定於2021年年中開始。

業 務

9. 依吡替尼EGFR抑制劑

作用機理

依吡替尼（亦稱為HMPL-813）是一種旨在優化腦滲透的高效及高選擇性EGFR口服抑制劑。相當一部分EGFR激活突變患者會進展至腦轉移。腦轉移患者的預後差，生活品質低下，治療方案選擇有限。EGFR抑制劑令EGFR激活突變NSCLC的治療取得革命性進展。然而，許多已獲批的EGFR抑制劑如易瑞沙及特羅凱均無法有效滲透血腦屏障，使大部分原發性腦腫瘤或腦轉移患者缺乏有效的靶向治療。

我們的策略一直是創立EGFR領域的靶向治療，目標是已獲批EGFRm+患者群體以外的治療領域，以解決為市場機遇的若干未被滿足醫療需求範圍，包括：(i)有EGFRm+的腦轉移及／或原發性腦腫瘤，我們擬以依吡替尼治療；及(ii)EGFR基因擴增或EGFR過度表達腫瘤。

更多詳情請參閱「行業概覽－分子靶點與市場格局概覽－EGFR通路－EGFR抑制劑概覽」。

依吡替尼的臨床前證據

臨床前試驗及原位腦腫瘤模型顯示，依吡替尼顯現的腦滲透及療效較若干全球上市的EGFRm+抑制劑如易瑞沙及特羅凱優越。在原位腦腫瘤模型中，依吡替尼展現良好的腦滲透、療效及藥代動力學特徵，且安全性良好。

依吡替尼的臨床開發

下表顯示正在進行的依吡替尼臨床試驗概要。

依吡替尼臨床試驗

| 研究用藥 | 申辦方／ 合作夥伴 | 研究名稱、線數、 目標人群 | 研究地點 ⁽¹⁾ | 期數 | 狀況／計劃 | NCT編號 |
|----------|--------------|------------------|---------------------|--------|------------------------------|-------------|
| 依吡替尼單藥療法 | 和黃醫藥 | 膠質母細胞瘤 | 中國(2) | Ib/II期 | 入組中。於2018年 3月完成首例患者 給藥 | NCT03231501 |

附註：

(1) 預期最多研究地點數目。

業 務

依吡替尼單藥治療膠質母細胞瘤的Ib/II期研究（狀況：入組中；NCT03231501）

膠質母細胞瘤是神經膠質瘤中惡性化程度最高的腫瘤，起源於中樞神經系統內的神經膠質細胞或其前體細胞。膠質母細胞瘤在世界衛生組織的中樞神經系統腫瘤分類中被分類為IV級，是最常見的腦部和中樞神經系統惡性腫瘤，根據癌症基因組圖譜研究網絡，膠質母細胞瘤佔此等腫瘤約一半數目。標準治療為接受手術，之後接受放射治療和化療。患者的中位生存期約為15個月，五年OS率為6%。膠質母細胞瘤目前尚無獲批的靶向治療。

依吡替尼是一種高度差異化的EGFR抑制劑，旨在達致最佳血腦屏障滲透。根據癌症基因組圖譜研究網絡，約在一半膠質母細胞瘤患者中可發現EGFR基因擴增，因此依吡替尼可能是治療膠質母細胞瘤的潛在靶向藥物。

於2018年3月，我們在中國啟動依吡替尼治療EGFR基因擴增膠質母細胞瘤患者的Ib/II期概念驗證研究。此Ib/II期研究是一項多中心、單臂的開放標籤研究，以評估依吡替尼單藥治療EGFR基因擴增、組織學確診膠質母細胞瘤患者的療效和安全性。

10. 西利替尼EGFR抑制劑

如同依吡替尼一樣，西利替尼（亦稱為HMPL-309）是一種新型小分子EGFR抑制劑。具有野生型EGFR激活的腫瘤（例如通過基因擴增或蛋白質過表達）因次佳的結合親和力而對現時的EGFR酪氨酸激酶抑制劑（如易瑞沙及特羅凱）的敏感度較低。西利替尼的設計為對野生型EGFR激酶具有強大親和力，並且在臨床前試驗中已證實其效力是特羅凱的五至十倍。此項證明相當重要，因為具有野生型EGFR激活的腫瘤已被發現對目前的EGFR抑制劑較不敏感，並且在某些癌症類型（例如食道癌）中尤為明顯，其中15至28%出現EGFR基因擴增，50至70%出現EGFR過度表達。因此，我們認為，西利替尼可能比現有的EGFR酪氨酸激酶抑制劑產品更有效，並使具有野生型EGFR激活高發生率的腫瘤的患者受益。我們目前保留西利替尼在全球範圍的所有權利。西利替尼的I/Ib期研究已完成，我們正在評估進一步開發策略。

西利替尼的臨床前證據

相當大部分上皮組織來源的癌症會出現EGFR過度表達，這些癌症始於體內或體外表面的組織。西利替尼在納摩爾濃度下抑制表皮生長因子相關的細胞增殖。尤其有趣的是西利替尼證實與野生型EGFR酶具有強大的結合親和力。數據表明，易瑞沙及特羅凱停藥後的EGFR磷酸化迅速恢復到較高水平，而西利替尼停藥後的EGFR磷酸化水

業 務

平仍然相當低，這表明西利替尼可能因強大的結合力表現出持續的靶點佔有率或「減慢」特徵。

西利替尼的臨床開發

結果顯示，每日一次最多500毫升的劑量被確定為安全且耐受性良好，並無發現劑量限制性毒性，亦無明確的最高耐受劑量。藥代動力學暴露隨著劑量而增加，每日一次300毫升或以上被認為足以抑制EGFR磷酸化。在每日接受一次120毫升至500毫升的21名患者中，僅有四種3級以上的治療中出現的不良事件：胃腸道出血、白細胞數量降低、貧血或血小板數量降低（各為1/21名 = 5%）。並無出現3級以上的皮疹或腹瀉。在7名食道癌患者中，5名出現可測量的病變，而且療效可評估。五名患者均疾病穩定。在120毫升至500毫升隊列的療效可評估患者中，44%（8/18名）在12週後疾病穩定。

儘管我們觀察到療效（主要是以疾病穩定或短持續緩解時間的形式），但我們決定其目前無法保證繼續開發西利替尼單藥療法用於治療食道癌。

我們的研發方法

我們的核心研發理念是利用包括靶向療法、免疫療法及其他途徑在內的多種模式及機制，對治療癌症及免疫疾病採取全面性治療方案。我們研發工作的主要目標一直是開發具有以下特性的新一代候選藥物：

- 獨特的選擇性，以限制靶點毒性；
- 強效，以優化劑量選擇，目標是降低所需劑量，從而限制化合物毒性；
- 特別設計的化學結構，以改善靶向組織的藥物暴露量；及
- 聯合其他治療藥物（包括靶向療法、免疫療法及化療）進行治療的能力。

我們已建立一個藥物研發引擎，藉此致力創造具有全球潛力的差異化新型腫瘤及免疫療法。當中包括推進小分子及生物療法，以解決異常的遺傳驅動因素及癌細胞代謝；調節腫瘤免疫微環境；並靶向免疫細胞檢查點。我們設計的候選藥物的特性使其

業 務

能夠與其他療法（例如化療、免疫療法及其他靶向療法）進行創新聯合療法，以通過多種形式及通路同時攻擊疾病。我們相信該方法可顯著改善患者的治療效果。

我們認為，我們的腫瘤／免疫業務成功開發創新候選藥物的能力，將成為影響我們長遠競爭能力以及未來增長及發展的主要因素。創造優質全球首創或同類最佳候選藥物需要長期投入大量資源，而我們策略的核心部分就是繼續在該領域作出持續投資。基於此承諾，我們的候選藥物管線持續穩步推進及擴大，現有十種處於臨床階段的候選藥物，其中七種正在或即將開始臨床開發。有關更多詳情，請參閱「*我們的臨床候選藥物管線*」。

此外，我們還有三種處於臨床前階段的新型腫瘤候選藥物。我們保留該三種候選藥物在全球的所有權利，目標是於2021年內在美國和中國就部分候選藥物提交IND。我們亦與創響生物合作進一步開發另外四種由我們發現並處於臨床前階段的新型免疫疾病候選藥物。

除該等臨床及臨床前階段候選藥物外，我們繼續研發新型候選藥物，其中包括針對癌症相關細胞凋亡、細胞信號傳導、表觀遺傳及蛋白質轉譯的小分子藥物；包括雙特異性抗體在內的生物候選藥物；及包括抗體藥物偶聯物及異雙功能小分子在內的新技術。

由於除呋喹替尼及索凡替尼外，我們腫瘤／免疫業務的所有候選藥物均仍然處於開發階段，所以我們的臨床前研究及臨床試驗已產生並將繼續產生巨額研發成本。我們預期，隨著我們推進及擴展候選藥物（包括呋喹替尼及索凡替尼）開發，我們的研發開支日後將會大幅增長。

截至2020年12月31日，我們及我們的合作夥伴已為我們的腫瘤／免疫業務投入超過9.70億美元，該等資金絕大部分用作開發我們候選藥物的研發開支。腫瘤／免疫業務開支包括：

- 僱員薪酬相關開支，包括薪金、福利及股權報酬開支；
- 支付進行臨床試驗的CRO、研究人員及臨床試驗地點產生的開支；
- 獲取、開發及製造臨床研究材料的成本；

業 務

- 設施、折舊及其他開支，包括辦公室租賃及其他間接開支；及
- 與臨床前活動及監管運營相關的成本。

有關我們腫瘤／免疫業務產生的研發成本的更多詳情，請參閱「財務資料」。

截至最後實際可行日期，我們的腫瘤／免疫業務約有680名科學家及員工，包括32名醫學博士及82名博士學位持有人。我們根據僱員的經驗、教育程度及時間安排為各項目的研發團隊配置人員。我們的研發團隊主要於上海兩處主要設施（合共約11,000平方米）、蘇州一個製劑工廠及我們於美國新澤西州的辦事處工作。

我們的合作概覽

通過與企業夥伴合作及建立合資企業，我們獲得大量資金並能夠利用合作夥伴的科學、發展、監管及商業能力。我們目前在腫瘤業務方面的合作主要集中在賽沃替尼（與阿斯利康合作）及呋喹替尼（與禮來合作）。當我們訂立該等合作時，我們已對每種候選藥物進行發現研究及早期臨床開發，並根據我們的協議繼續進行臨床開發及管理與中國監管機構的溝通，直至及包括向中國藥監局提交NDA。我們的合作夥伴為我們與其合作研發的候選藥物提供了相當大部分研發成本。此外，在與對方簽訂該等合作協議後及於有關候選藥物達到若干發展里程碑時，我們會收到首付款。截至2020年12月31日，我們收到的首付款、股本投資及里程碑付款總額合共約1.585億美元，主要來自與阿斯利康及禮來的合作。作為回報，我們的合作夥伴有權在我們與其合作研發的候選藥物產生的任何未來收益中享有高額比例，並對該類候選藥物的臨床開發過程具有一定程度的影響力。此外，我們已達成其他臨床合作，對呋喹替尼及索凡替尼與百濟神州、信達生物及君實生物的候選藥物進行聯合研究。我們還與創響生物進行免疫業務合作。

阿斯利康

於2008年，我們的內部團隊開始研究MET抑制劑，隨後發現我們的候選藥物賽沃替尼，並進行內部臨床前開發。於2011年，我們提交了臨床開發申請並啟動了I期臨床試驗。我們於2011年12月與阿斯利康簽訂協議，據此，我們授予阿斯利康賽沃替尼的

業 務

全球聯合獨家開發權以及所有診斷、預防及治療用途的全球獨家生產及商業上市權。於2016年8月及2020年12月，我們與阿斯利康對協議條款作出修訂。我們將該協議（包括其中所作的修訂）稱為阿斯利康協議。

阿斯利康協議開始執行後，阿斯利康已支付2,000萬美元，並同意於達到開發及銷售里程碑時支付特許權使用費及附加款項。根據阿斯利康協議的原有條款，我們與阿斯利康同意共同承擔賽沃替尼在中國的開發成本，而阿斯利康負責承擔賽沃替尼在全球其他地區的開發成本。就MET驅動PRCC患者的全球關鍵III期開發，我們其後同意投入最多5,000萬美元的開發成本，並與阿斯利康平均分擔任何額外成本。截至2020年12月31日，除報銷部分研發成本約4,440萬美元外，我們收到里程碑付款2,490萬美元。我們未來有望分別就臨床開發及初次銷售賽沃替尼獲得臨床開發及首次銷售里程碑付款，及基於銷售額獲得進一步的重大里程碑付款。阿斯利康亦為我們報銷部分開發成本。如果賽沃替尼獲批准用於治療PRCC，根據阿斯利康協議，阿斯利康有責任就在中國境外銷售的任何產品，每年向我們支付由14%增加至18%的分層特許權使用費，其較原有條款增加五個百分點，並可根據阿斯利康對治療有關適應症患者的III期開發投入的資金金額對有關百分點增幅有作出下調的可能性。於額外特許權使用費總額合共達到我們對治療有關適應症患者的III期開發投入的資金的五倍後，該特許權使用費將於兩年內逐漸下調，之後費率維持在10.5%至14.5%。阿斯利康亦有責任就於中國銷售的任何產品向我們支付30%的固定特許權使用費。

由我們及阿斯利康雙方各自三名高級代表組成的聯合督導委員會負責監管該協議項下的開發及合作。阿斯利康負責賽沃替尼在中國以外的所有國家及地區內與該協議相關的開發及全部監管事宜，而我們負責賽沃替尼在中國與該協議相關的開發及全部監管事宜。自訂立該協議起，我們繼續在中國主導賽沃替尼的開發。

除非阿斯利康協議提前終止，只要任何合作產品獲開發或商業化，該協議仍將在各國持續全面生效。倘一方作出無法糾正的違約行為、破產或無力償還債務，則另一方可終止阿斯利康協議，或經雙方共同協議終止該協議。阿斯利康亦可在無須任何理由下透過提前180天發出書面通知終止阿斯利康協議。由於我們或阿斯利康任何一方的原因或由阿斯利康在無須任何理由下提出的終止協議，將具有（其中包括）終止我們授予的適用許可的效力。如由阿斯利康在無須任何理由下提出終止協議，我們將具有要

業 務

求阿斯利康向我們授予其監管批准的全部權力及其他商業化賽沃替尼所必要的權力的效力。如由阿斯利康在無須任何理由下提出終止協議，阿斯利康不具備終止授予我們的任何許可的效力。

禮來

於2007年，我們對VEGFR抑制劑的內部研究使我們發現了我們的候選藥物呋喹替尼。我們進行了內部臨床前開發，並於2010年啟動了I期臨床試驗。我們於2013年10月與禮來訂立協議，據此，我們授予禮來就任何用途在中國及香港開發、生產及商業化呋喹替尼的獨家許可權。於2018年12月，緊隨呋喹替尼在中國商業上市後，我們與禮來對協議的條款作出修訂，並於2020年7月對協議的條款作出進一步修訂。我們將該協議，(包括其中所作的修訂)，稱為禮來協議。

訂立禮來協議後，本公司繼續主導呋喹替尼的開發，包括所有臨床試驗開發。禮來向本公司報銷大部分研發成本，並在呋喹替尼的開發過程中提供資源投入。由各方委派相同人數的代表組成一個聯合督導委員，其負責監管該協議項下的產品研發、合作及生產。

自2013年執行禮來協議以來，禮來已支付首付款650萬美元，並同意在達到開發及監管批准里程碑時支付特許權使用費用及附加款項。截至2020年12月31日，除報銷部分研發成本約5,320萬美元外，禮來亦向我們支付里程碑付款3,720萬美元。

我們有望就日後在中國達到開發及監管批准里程碑後獲得對應的里程碑付款。此外，禮來有責任就在中國及香港銷售呋喹替尼每年向我們支付15%至20%的分層特許權使用費用，費率乃基於該年內以美元計值的所有產品的銷售額釐定。根據我們2018年修訂的條款，呋喹替尼首個新生命週期適應症在中國商業上市後，該等分層特許權使用費將由15%增至29%。根據我們2020年修訂的條款，我們與禮來共享與銷售目標表現掛鈎的毛利。倘達致預先協定的銷售目標，估計禮來將以特許權使用費、生產成本及服務付款形式向我們合共支付愛優特銷售估計額的70%至80%。

根據我們2018年修訂的條款，本集團有權在原禮來協議規定的三個初始適應症以外，確定並進行呋喹替尼在中國的未來生命週期內適應症的開發。於2018年修訂後，我們承擔呋喹替尼在中國的新生命週期適應症的所有開發活動及相關費用，且我們可

業 務

自由與第三方合作，以探索呋喹替尼與各種免疫療法組成的聯合療法。根據我們2020年修訂的條款，我們負責愛優特在全中國的所有即場醫學說明、推廣以及本地和區域營銷活動的發展與執行。

根據協定的生產策略，我們與禮來協商後負責且有權供應所有呋喹替尼臨床及商業供應。根據禮來協議的條款，該等供應由我們按相當於我們所售商品成本的轉讓價提供。

任何一方可就無法糾正的違約行為終止禮來協議。禮來亦可在無須任何理由下通過提前120天發出書面通知或倘產品出現預期之外的重大安全問題時終止禮來協議。由我們或禮來任何一方因任何原因提出的終止協議，將具有（其中包括）終止我們授出的適用許可，及要求禮來向我們轉讓繼續開發呋喹替尼所必要的全部監管材料的效力。

百濟神州

於2020年5月，我們與百濟神州訂立臨床合作協議，以評估在美國、歐洲、中國及澳洲將索凡替尼和呋喹替尼與百濟神州的抗PD-1抗體替雷利珠單抗聯合用於治療多種實體瘤癌症的安全性、耐受性及療效。根據協議的條款，我們與百濟神州各自計劃探索索凡替尼聯合替雷利珠單抗或呋喹替尼聯合替雷利珠單抗於不同適應症及地區的開發。我們同意提供相互藥品供應及其他支援。

創響生物

於2021年1月，我們與創響生物訂立戰略合作夥伴關係，以進一步開發由我們發現有潛力治療多種免疫疾病的四種新型臨床前候選藥物（HMPL-A28、HMPL-727、HMPL-662及HMPL-958）。我們將合作推進候選藥物提交IND申請。如能取得成功，創響生物將推進候選藥物進行全球臨床開發。

根據協議的條款，我們已就四種僅用於免疫疾病治療的候選藥物向創響生物授出獨家權利。如創響生物行使權利，其將有權在全球進一步開發、生產及商業化該特定候選藥物，而我們保留在中國共同商業化的第一權利。對於每種候選藥物，我們將有權獲得最多9,500萬美元的開發里程碑付款及最多1.35億美元的商業里程碑付款，以及於商業化後獲得最多達雙位數比率的特許使用費。

業 務

其他合作

於2018年10月及11月，我們訂立多項合作以評估呋喹替尼與索凡替尼的聯合治療。該等合作包括與信達生物評估呋喹替尼與達伯舒聯合治療的全球合作及與君實生物評估索凡替尼與拓益聯合治療的全球合作。於2019年9月，我們擴大我們與信達生物的全球合作協議，以評估達伯舒與索凡替尼的聯合治療的安全性及療效。

其他業務

其他業務是我們的大型、高性能藥品營銷及分銷平台，截至2020年12月31日覆蓋中國320多個城鎮，並有約4,800名生產及商業人員。在過去20年間，其一直專注於通過下列實體銷售處方藥產品及消費保健品：

上海和黃藥業

我們的非合併合資企業上海和黃藥業主要從事生產及銷售原先由我們的合資夥伴提供的處方藥品以及第三方處方藥，並以心血管藥物為主。上海和黃藥業的專有產品以「上藥」品牌銷售，字面含義為「上海藥業」，該商標已在主要位於華東地區的藥業零售市場中使用超過37年。於2019年初，上海和黃藥業獲授2018年度國家科學技術進步獎二等獎，並由習近平主席、李克強總理及中國其他國家領導人在國家科學技術獎勵大會上頒獎。該年度授予植物藥行業研究的獎項僅有兩個，而此為其中之一。

其主打產品為麝香保心丸，一種用於長期治療冠心病及心臟病以及快速控制及預防急性心絞痛（胸痛的一種形式）的血管擴張藥。中國每年有超過一百萬人死於冠心病。麝香保心丸是中國在此適應症領域的第三大草本處方藥，於2020年，在全國市場份額中佔18.2%（2019年：17.9%），在上海市場份額中佔46.8%（2019年：50.0%）。於2020年，麝香保心丸的銷售額佔上海和黃藥業銷售總額的90.5%。

於1983年，麝香保心丸首次獲得批准，其後在中國現行監管體系下享有22項商業專利保護。於2005年，經中國科學技術部及國家保密局認證，上海和黃藥業獲得「國家機密保密技術」級別的專利保護，其於中國的專利保護延長至2016年底。上海市科

業 務

學技術委員會其後延長有關保護。上海和黃藥業在中國擁有一項包含其配方的發明專利，該專利保護時間延長至2029年。麝香保心丸為中國國家基本藥物目錄中少於二十餘個的專利處方藥的其中一個，代表着所有中國國有醫療保健機構均須購置。麝香保心丸在全中國均能全額報銷。

上海和黃藥業在其位於上海中心區以外之奉浦區面積78,000平方米的生產基地生產其產品。上海和黃藥業持有74項藥品生產許可證，其中17項收錄於國家基本藥物目錄中，三項現正積極生產中。工廠由超過530名生產人員運作。

截至2020年12月31日，上海和黃藥業設有一支由約2,200名醫療銷售組成的商業團隊，令我們不僅可在省會和中型城市的醫院進行我們產品的推廣及科學說明，更可在中國大多數縣級醫院進行。上海和黃藥業通過其獲GSP認證的附屬公司直接向分銷商銷售其產品及第三方許可處方藥，該等分銷商將有關產品轉售其各自所在區域內的醫院及診所、藥房及其他零售商店以及其他本地分銷商。截至2020年12月31日，上海和黃藥業委聘約650名一級分銷商，覆蓋中國各地。該等一級分銷商繼而使用逾2,600名二級分銷商直接與當地醫院合作以管理物流。上海和黃藥業的自有處方藥銷售代表的市場營銷活動包括向醫院的醫生及採購經理、診所及藥房推銷其產品。有關通過分銷商進行銷售的進一步資料，請參閱「一 銷售及營銷」。

國控和黃

國控和黃為我們與國藥集團的合併合資企業。國控和黃總部設於上海，專注於在中國提供處方藥的物流服務以及分銷及營銷。截至2020年12月31日，國控和黃擁有由逾120名的商業人員組成，專注於兩個主要業務領域的專職團隊，其中一支商業團隊直接向上海地區超過500家公立和私立醫院營銷約1,000種第三方處方藥及其他產品，並通過由約40家分銷商組成的網絡覆蓋中國所有其他省份，第二支商業團隊則通過中國超過7,500個售賣點的逾29,000名促銷員網絡營銷我們的智靈通嬰幼兒營養品牌。

自2015年初起，國控和黃一直為思瑞康藥片於中國的獨家營銷代理。於2018年6月，阿斯利康向綠葉製藥集團有限公司出售思瑞康相關權利及授予許可，包括其在中國的權利。我們與阿斯利康的協議條款過渡予綠葉製藥香港有限公司（或綠葉香港）。於2019年5月，我們自綠葉香港收到通知，聲言終止我們的協議。我們相信綠葉香港並

業 務

無終止協議的理據，並已提起保密法律程序尋求損害賠償，截至最後實際可行日期，有關程序仍在進行中，且將不會對本集團構成重大負面影響。於往績記錄期內，截至2018年、2019年及2020年12月31日止年度，分銷思瑞康的收入分別為2,920萬美元、730萬美元及零。

於2019年，我們開始建立國控和黃的內部腫瘤商業銷售及營銷團隊，支援我們推出若干創新腫瘤藥物。截止到2020年12月31日，該團隊已發展至逾360名商業銷售及營銷員工。

於往績記錄期，國控和黃絕大部分藥品乃直接向醫院及診所銷售，餘下則透過分銷商銷售。截至2020年12月31日，國控和黃約有590名客戶，其中約6%為分銷商，自該等分銷商產生的收入佔截至2020年12月31日止財政年度國控和黃收入約26%。有關通過分銷商進行銷售的進一步資料，請參閱「一 銷售及營銷」。

白雲山和黃

我們的非合併合資企業白雲山和黃主要從事生產、營銷及分銷非處方藥品。白雲山和黃的「白雲山」是家傳戶曉的市場領先品牌，成立於40多年前，為大多數中國消費者熟知。截至2020年12月31日，白雲山和黃在中國擁有185項藥品註冊批件。此外，30種白雲山和黃產品納入中國國家基本藥物目錄，其中六種產品仍在活躍生產。除在廣東及安徽省約1,000名生產員工外，白雲山和黃擁有一支由約900名銷售員工組成的商業團隊，覆蓋中國的全國零售藥房渠道。

白雲山和黃的主要產品為兩種仿製非處方藥：

- **板藍根顆粒** — 用於治療病毒性流感、發燒及呼吸道感染，約佔白雲山和黃2020年銷售額的35.9%；及
- **複方丹參片** — 用於治療胸悶及心絞痛以促進血液循環及緩解疼痛的非處方藥，約佔白雲山和黃2020年銷售額的16.5%。

白雲山和黃的產品主要在其位於廣東省廣州市及安徽省亳州市的廠房內生產。其亦使用第三方合約製造商進行生產。白雲山和黃亦通過其附屬公司經營種植場，於中

業 務

國廣東、雲南及黑龍江省種植及採購用於其非處方藥產品的草藥。此外，白雲山和黃通過向其合作夥伴廣州醫藥供應其種植業務生產的原材料而產生收入。

白雲山和黃直接將其產品銷售予中國各地的區域分銷商，彼等將產品轉售予當地分銷商、醫院及診所、藥房及其他零售商，並且聘用其當地自有銷售代表營銷其產品並促進與零售商的非處方藥交易。

於2020年6月，白雲山和黃與廣州市政府訂立土地補償協議，以歸還於廣州市約30,000平方米未使用土地的土地使用權，現金補償款最多約1億美元。截至2020年12月31日，白雲山和黃已交回土地使用權證以作註銷，並已達成土地補償協議項下所有主要責任及獲得約4,000萬美元的補償款。白雲山和黃預期於2021年獲得約6,000萬美元。返還土地對生產業務並無影響，並將繼續於廣州市及亳州市較大的工場進行生產。

於2021年3月24日，我們與德福資本集團控股並管理的GL Mountrose Investment Two Limited訂立買賣協議，出售我們於白雲山和黃的全部投資。該項出售須待取得中國監管部門批准，並預計於2021年下半年完成。

和黃漢優

和黃漢優是一家與Hain Celestial合作的合併合資企業，Hain Celestial於納斯達克上市，是一家經營天然有機食物及個人護理產品的公司。和黃漢優分銷逾500種進口有機及天然產品。根據其合資協議，和黃漢優有權在亞洲九個地區內生產、營銷及分銷Hain Celestial旗下產品。我們認為和黃漢優的主要戰略產品是美國領先品牌Earth's Best旗下的嬰幼兒有機產品。和黃漢優的其他產品主要通過第三方地方分銷商（包括長江和記聯屬公司擁有的零售連鎖店）分銷至香港、中國及亞洲其他七個地區的大型超市、專賣店及其他零售店舖。

和黃健寶

和黃健寶是我們的全資附屬公司，主要從事生產及銷售保健品。和黃健寶的主要產品是智靈通DHA膠囊，一種成分為藻類DHA油的保健品，用於促進嬰幼兒及兒童大腦及視網膜發育，該產品由國控和黃進行分銷。

業 務

和黃健寶的大部分產品使用第三方經營的專業及獲認證的生產設施進行合約生產。

和記消費品

和記消費品是我們的全資附屬公司，主要從事於亞洲分銷第三方消費品。

專利及其他知識產權

我們的商業成功在一定程度上取決於我們就腫瘤／免疫業務藥物及候選藥物以及其他業務的產品及其他專業知識獲取及維護專有權或知識產權保護的能力。我們的政策是通過（其中包括）在各相關司法管轄區就對我們的業務發展及實施有重要意義的專有技術、發明及改良提交專利申請，以尋求保護我們的專有權及知識產權。我們亦依靠商業秘密、專業知識及持續的技術創新以發展及維護我們的專有權及知識產權。

專利

我們與我們的合資企業為所屬腫瘤／免疫業務藥物及候選藥物以及其他業務的產品提交專利申請，旨在為新的小分子化合物及／或天然草藥提取物、其成分以及其用於治療疾病的醫療用途建立知識產權。就腫瘤／免疫業務而言，我們亦為候選藥物演變的結晶形態、配方、流程、關鍵中間體及二次臨床試驗用途提交專利申請。我們在主要市場的司法管轄區提交此等專利申請，包括美國、歐洲、日本、中國以及阿根廷、澳洲、巴西、加拿大、智利、印度、印尼、以色列、墨西哥、馬來西亞、新西蘭、秘魯、菲律賓、新加坡、韓國、烏克蘭及南非。

我們的腫瘤／免疫業務專利

截至2020年12月31日，我們擁有235項已授出專利，其中包括19項中國專利、22項美國專利及13項歐洲專利、155項上述主要市場司法管轄區的待決專利申請以及有關我們腫瘤／免疫業務藥物及候選藥物的六項待決PCT專利申請。我們進展最快的候選藥物的知識產權組合概述如下。涵蓋我們候選藥物的大多數待決專利申請尚未展開專利審查。專利審查屬於漫長的過程，在此過程中，最初提交相關專利局審查的申索範圍在授出時（倘獲授）通常會被大幅收窄。我們預計此將是我們下述待決專利申請的情況。

業 務

賽沃替尼 — 賽沃替尼的知識產權組合包含兩個專利家族。

賽沃替尼的第一個專利家族涉及新型小分子化合物以及以該等化合物治療癌症的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中擁有48項專利，包括中國、美國、歐洲及日本的專利，並在其他多個司法管轄區有15項待決專利申請。我們的歐洲專利亦於香港註冊。我們所獲授專利將於2030年到期。

第二個專利家族涉及賽沃替尼的製備方法。關於該專利家族，我們有待決的PCT、阿根廷及台灣申請，各項專利（倘獲授）將於2039年到期。該專利家族由我們與阿斯利康共同擁有。

我們的合作夥伴阿斯利康負責維護及執行賽沃替尼的知識產權組合。

索凡替尼 — 索凡替尼的知識產權組合包含五個專利家族。

索凡替尼的第一個專利家族涉及新型小分子化合物以及以該等化合物治療腫瘤血管生成相關疾病的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中擁有一項將於2027年到期的中國專利，及其他多個司法管轄區的12項專利，包括於2031年到期的美國專利，各於2028年到期的歐洲及日本專利。截至2020年12月31日，我們在巴西亦擁有一項待決專利申請。

第二個專利家族涉及索凡替尼的結晶形態以及以該等形態治療腫瘤血管生成相關疾病的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中擁有兩項中國專利，分別將於2029年及2030年到期，及我們擁有其他國家的15項專利，包括將於2031年到期的美國專利，將於2030年到期的歐洲專利。截至2020年12月31日，我們在巴西亦擁有一項待決專利申請。

第三個專利家族涉及用於索凡替尼的微粉化活性藥物成分的製劑以及以該製劑治療腫瘤血管生成相關疾病的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族擁有三項於2036年到期的歐洲、俄羅斯及印尼專利。我們亦在多個司法管轄區擁有15項待決專利申請，包括中國、美國及日本，各項專利（倘獲授）將於2036年到期。

第四個專利家族涉及索凡替尼的臨床適應症。關於該專利家族，我們在中國、美國、香港及日本有四項待決專利申請，各項專利（倘獲授）將於2036年到期。

業 務

第五個專利家族須待專利當局進行保密審查。關於該專利家族，我們在中國有一項待決專利申請，倘獲授，將於2040年到期。

呋嗒替尼 – 呋嗒替尼的知識產權組合包含五個專利家族。

呋嗒替尼的第一個專利家族涉及新型小分子化合物以及以該等化合物治療腫瘤血管生成相關疾病的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中擁有三項美國專利、一項中國專利及一項台灣專利，各項專利將於2028年到期。我們亦擁有於2029年到期的歐洲及其他14個司法管轄區的專利，並在巴西擁有一項待決專利申請。

第二個專利家族涉及呋嗒替尼的結晶形態以及以該等形態治療腫瘤血管生成相關疾病的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中有13項多個司法管轄區的專利，包括美國、中國、歐洲及日本，各專利將於2035年到期，而我們於多個司法管轄區有13項待決專利申請，包括巴西、秘魯及智利。

第三個專利家族涉及呋嗒替尼生產過程中使用的關鍵中間體的製備方法。關於該專利家族，我們擁有一項將於2034年到期的中國專利。

第四個專利家族涉及呋嗒替尼的藥物組合物。關於該專利家族，我們在中國擁有一項待決專利申請，倘獲授，將於2038年到期。我們亦有該專利家族待決的PCT、阿根廷及台灣申請，各項專利（倘獲授）將於2039年到期。

第五個專利家族須待專利當局進行保密審查。關於該專利家族，我們在中國擁有一項待決專利申請，倘獲授，將於2040年到期。該專利家族由我們與嘉和生物共同擁有。

HMPL-523 Syk抑制劑 – HMPL-523的知識產權組合包含兩個專利家族。

第一個專利家族涉及新型小分子化合物以及以該等化合物治療癌症、炎性疾病、過敏性疾病、細胞增殖性疾病及免疫疾病的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中擁有多個司法管轄區的22項專利，包括美國、中國及韓國，各將於2032年到期。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中亦擁有其他司法管轄區的三項待決專利申請。

業 務

第二個專利家族涉及HMPL-523的鹽。截至2020年12月31日，我們在該專利家族擁有多個司法管轄區的22項待決專利申請，包括中國、美國、歐洲及台灣，各項專利（倘獲授）將於2038年到期。

HMPL-689 – HMPL-689的知識產權組合包含兩個專利家族。

第一個專利家族涉及新型小分子化合物以及該等化合物的用途。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中擁有多個司法管轄區的21項專利，包括中國、美國、歐洲、澳洲及日本，各將於2035年到期。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中亦擁有其他多個司法管轄區的六項待決專利申請。

第二個專利家族涉及HMPL-689的結晶形態。截至2020年12月31日，關於該專利家族，我們在中國擁有一項待決專利申請，倘獲授，將於2038年到期。我們在該專利家族中擁有多個司法管轄區的22項待決專利申請，包括中國、美國、歐洲及台灣，各項專利（倘獲授）將於2039年到期。

HMPL-453 – HMPL-453的知識產權組合包含兩個專利家族。

第一個專利家族涉及新型小分子化合物以及以該等化合物治療癌症的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中擁有多個司法管轄區的21項專利，包括中國、歐洲、日本及美國，各將於2034年到期。截至2020年12月31日，我們在其他多個司法管轄區擁有四項待決專利申請。

第二個專利家族須待專利當局進行保密審查。關於該專利家族，我們有待決的PCT、阿根廷及台灣申請，各項專利（倘獲授）將於2040年到期。

HMPL-306 – HMPL-306的知識產權組合包含一個專利家族。

該專利家族涉及新型小分子化合物以及以該等化合物治療癌症的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中擁有多個司法管轄區的24項待決專利申請，包括中國、美國、歐洲及台灣，各項專利（倘獲授）將於2038年到期。

依吡替尼 – 依吡替尼的知識產權組合包含兩個專利家族。

業 務

第一個專利家族涉及新型小分子化合物以及以該等化合物治療癌症的方法。截至2020年12月31日，我們擁有將於2028年到期的兩項中國及台灣專利，一項將於2031年到期的美國專利，及其他司法管轄區（包括歐洲）的14項專利，各將於2029年到期。

第二個專利家族涉及依吡替尼及其結晶形態的鹽和溶劑化物，以及以該等形態治療癌症的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中擁有一項中國待決專利申請，倘獲授，將於2038年到期。

西利替尼 — 西利替尼的知識產權組合包含三個專利家族。

第一個專利家族涉及新型小分子化合物以及以該等化合物治療癌症的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中擁有多個司法管轄區的18項專利，包括中國及日本，各將於2031年到期。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中亦擁有一項巴西待決專利申請。我們的中國專利亦在香港及澳門註冊。

第二個專利家族涉及西利替尼的結晶形態以及以該等形態治療癌症的方法。截至2020年12月31日，我們在該專利家族中有一項中國待決專利申請，倘獲授，將於2037年到期。

第三個專利家族涉及西利替尼及其結晶形態的鹽和溶劑化物。關於該專利家族，我們擁有一項中國待決申請，倘獲授將於2038年到期。

其他業務的專利

截至2020年12月31日，我們的合資企業上海和黃藥業在中國擁有58項已獲授專利及22項待決專利申請，包括下述其關鍵處方藥的專利。

麝香保心丸。截至2020年12月31日，上海和黃藥業在中國持有涉及配製麝香保心丸的發明專利。根據中國法律，發明專利就產品或工序的新技術創新授出。中國的發明專利最長期限為20年。該項專利將於2029年到期。由中國科學技術部及國家保密局認證的上海和黃藥業持有的麝香保心丸技術的「國家機密保密技術」狀態保護正生效中。

膽寧片。截至2020年12月31日，上海和黃藥業亦在中國持有涉及配製膽寧片的發明專利。該項專利將於2027年到期。

業 務

我們的合資企業白雲山和黃銷售的眾多產品，包括其板藍根顆粒及複方丹參片，均為白雲山和黃並無持有專利的通用非處方藥。截至2020年12月31日，白雲山和黃在中國擁有80項已授出專利及26項待決專利、兩項PCT專利及一項澳洲專利。

專利期限

專利期限視乎授出專利的國家的法律而定。在大多數司法管轄區，專利期限為非臨時專利申請的最早提交日期起計20年。在美國，專利期限可通過專利期限調整延長，專利期限調整可彌補專利權所有人在美國專利及商標局審查及授出專利時的行政延誤，或倘專利最終因先前已提交專利而被駁回，則可以縮短期限。倘符合法定及監管要求，則在獲得FDA批准時，涵蓋藥品或生物製品的專利期限亦可能有資格延長專利期限。倘我們的候選藥物於未來獲得FDA或其他監管機構的批准，我們預期將根據每種藥物的臨床試驗時間及其他因素，申請涵蓋該等藥物的已授出專利的期限延長。無法保證我們的任何待決專利申請將被授出或我們將從任何專利期限延長中受惠。

與其他製藥公司一樣，我們或我們的合資企業就我們的藥物及候選藥物或我們或彼等的產品及技術維持及鞏固專有權與知識產權的能力將取決於我們或我們的合資企業成功獲得有效專利申請及執行該等申請（倘獲授）。然而，我們或我們的合資企業的待決專利申請以及我們或彼等將來可能提交或獲第三方許可的任何專利申請可能不會導致專利的授出。我們亦無法預測可能在我們或我們的合資企業的專利中允許或執行的申請範圍。我們將來可能獲授的任何專利可能會受到質疑、視為無效或遭到規避。例如，我們無法確定待決第三方專利申請所涵蓋的申請優先權。倘第三方在美國、中國或其他市場上準備及提交我們或我們的合資企業擁有權利的技術或療法的專利申請，我們或我們的合資企業可能須參與干預程序，最終結果十分難以預測，即使最終結果對我們有利，亦可能導致我們要付出巨額成本。此外，由於我們可能開發的候選藥物的臨床開發及監管審評所需的時間較長，因此，在我們的任何候選藥物可以商業化之前，任何相關專利可能會到期或僅於商業化後一段短時間內有效，從而限制該專利可對相關產品提供的保護及該專利可能提供的任何競爭優勢。

業 務

商業秘密

除專利外，我們與我們的合資企業依賴非專利的商業秘密、專業知識及持續的技術創新以發展與保持我們的競爭地位。我們與我們的合資企業通過與我們的合作方及科學顧問訂立保密協議，以及與我們的員工及諮詢公司訂立非競爭、非招攬、保密及發明轉讓協議，以尋求部分保護我們的專有資料。我們與我們的合資企業亦訂立協議，要求與經挑選的科學顧問及合作方轉讓發明。我們與我們的合資企業訂立的保密協議旨在保護我們或我們的合資企業的專有資料，而要求將發明轉讓予我們或我們的合資企業（如適用）的協議或條款旨在授予我們或我們的合資企業（如適用）通過我們或彼等與對手方的關係開發的技術的所有權。然而，我們無法保證該等協議將為我們或我們的合資企業的知識產權及專有資料權利提供充分保護。

商標及域名

我們使用各種形式的「和記」、「和黃中國醫藥科技」、「Hutchison China MediTech」、「和黃醫藥」、「愛優特」及「蘇泰達」品牌的商標、和記黃埔醫藥使用的標誌以及包含部分或全部該等商標的域名開展業務。於2006年4月，我們與長江和記的間接全資附屬公司和記黃埔企業有限公司訂立品牌許可協議（於2021年6月15日修訂及重述），據此，我們已獲授予非獨家、不可轉讓、免特許權使用費的權利，可以就我們業務的全球營運使用長江和記集團擁有的「和記」、「Hutchison China MediTech」、「和黃中國醫藥科技」、「和黃醫藥」商標、域名及其他知識產權。有關進一步詳情，請參閱「[關連交易](#)」。愛優特商標由我們的合作夥伴禮來授權我們於中國使用。和記黃埔醫藥標誌及「蘇泰達」商標由我們擁有。

此外，我們的合資企業就彼等的產品在中國尋求商標保護。截至2020年12月31日，我們的合資企業上海和黃藥業及白雲山和黃合共擁有與彼等所售產品有關的316個商標。例如，「上藥」為上海和黃藥業在中國的註冊商標，用於若干用途，包括藥物製劑。此外，我們的合資企業白雲山和黃已獲廣藥授予免特許權使用費許可，可使用註冊商標「白雲山」，期限與合資企業的營運期相同。

業 務

原材料及供應品

原材料及供應品乃根據我們或我們的合資企業各自的銷售計劃及合理的訂單預測進行訂購，且通常可以從我們或我們的合資企業自身的種植業務及多個第三方供應商處獲得，其數量足以滿足我們的需求。我們通常以短期合約或採購訂單為基礎訂購原材料，並不訂立長期專用數量或最低供應安排。

對於我們的腫瘤／免疫業務，我們的候選藥物中所用的活性藥物成分由第三方供應商提供予我們。我們具備成功開發候選藥物並最終以足以滿足市場需求的數量供應商業藥物的能力，部分取決於我們是否能夠根據監管規定獲得該等藥物的活性藥物成分及用於商業化與臨床試驗的充足數量。

我們一般旨在於向FDA及／或中國藥監局提交NDA前識別及鑑別一個或多個製造商以提供有關活性藥物成分。我們與單一供應商訂立合約為我們生產及供應咪喹替尼作商業用途的活性藥物成分，並正在委聘第二供應商。我們已驗證第二供應商的cGMP生產工序，並已向中國藥監局提交申請以供批准。我們亦與單一供應商簽訂合約為我們生產及供應索凡替尼作商業用途的活性藥物成分。由於此成分的保質期相對較長，故我們透過大量購買進一步控制此活性藥物成分的價格波動及供應中斷風險。除上述者外，我們目前並未就用於咪喹替尼或索凡替尼的活性藥物成分作出備用或第二來源供應安排，倘該等活性藥物成分的目前供應商因任何理由停止營運，可能會導致我們的生產中斷。然而，迄今為止，儘管我們曾面臨與原材料相關的價格波動，但我們並未曾面臨活性藥物成分或我們與我們的合資企業夥伴使用的其他原材料的任何重大供應中斷。請參閱「風險因素－與本集團內部研發藥物及其他藥物的銷售有關的風險－本集團若干合資企業的主要產品涉及種植或採購包括植物產品在內的主要原材料，倘質量控制失效或供應中斷或價格波動，可能對本集團其他業務的生產產品的能力產生不利影響及／或可能對本集團的經營業績產生重大不利影響。」及「風險因素－與本集團依賴第三方有關的風險－本集團依賴第三方供應商向本集團供應部分候選藥物及藥品中使用的活性藥物成分，彼等是本集團唯一的供應來源，失去任何該等供應商均可能嚴重損害本集團的業務」。

業 務

CRO

儘管我們或我們的合作夥伴就候選藥物設計臨床試驗，大部分臨床試驗由CRO進行。我們與該等CRO的協議通常構成總服務協議，其載列將予提供的服務、付款時間表、期限及確認履行服務所產生或創造的所有知識產權由我們擁有。我們及我們的合作夥伴與全球及中國的主要CRO合作。

生產

我們與我們的合資企業的製造業務包括批量生產及配方、填充及整理業務，為臨床及商業目的生產產品及候選藥物。我們與我們的合資企業就自身品牌產品的產能有頗大的運營規模。我們與我們的合資企業通過我們設備完善的GMP製造基地，每年生產及銷售合共約49億劑藥品。

我們其他業務出售的產品主要於我們的合資企業位於中國上海，廣州及亳州的生產設施生產。我們吠啞替尼及索凡替尼的商業供應品於我們在中國蘇州經GMP認證的生產設施生產，該生產設施的最高產能為每年5,000萬粒藥片及膠囊。於往績記錄期，我們生產了2,620萬粒藥片及膠囊。我們已於上海開始建設大型創新藥生產工廠。預期上海工廠將於2025年落成，並將為我們最大的生產設施，其產能估計為我們蘇州設施的五倍。第一階段將主要生產小分子藥物，預計每年可生產2.50億粒藥片及膠囊。

生產須遵守廣泛的法規，該等法規對規管記錄保存、生產過程及控制、人員、質量控制及質量保證等實施各種程序及文件要求。我們用於生產藥物及候選藥物的生產設施和合約製造機構根據cGMP條件運作。cGMP為用於人類的藥物生產的監管要求。

客戶及供應商

截至2018年、2019年及2020年12月31日止財政年度，我們來自五大客戶的收入分別為7,580萬美元、7,570萬美元及1.023億美元。截至2018年、2019年及2020年12月31日止財政年度，我們來自五大客戶的收入分別佔我們總收入約35%、37%及45%，以及該等期間內來自我們最大客戶的收入分別佔我們同期收入約11%、13%及16%。除國藥

業 務

控股外，我們所有五大客戶均為獨立第三方，且截至最後實際可行日期，並無董事或其緊密聯繫人，或據董事所知，任何擁有已發行股份超過5%的股東於我們任何五大客戶中擁有任何權益。

於往績記錄期，上市起將成為本公司關連人士的國藥控股為我們五大客戶之一。於2018年、2019年及2020年，向國藥控股及／或其聯繫人的銷售分別佔本集團收入的12%、14%及16%。於2018年、2019年及2020年，向國藥控股及／或其聯繫人的採購分別佔本集團採購總額少於1%。有關我們與國藥控股的過往交易金額詳情，請參閱「[關連交易](#)」。

截至2018年、2019年及2020年12月31日止財政年度，我們向五大供應商的採購總額分別為5,720萬美元、4,680萬美元及5,800萬美元。截至2018年、2019年及2020年12月31日止財政年度，我們向五大供應商的採購額佔我們採購總額少於20%。除上海和黃藥業及Hain Celestial外，我們所有五大供應商均為獨立第三方，且截至最後實際可行日期，並無董事或其緊密聯繫人，或據董事所知，任何擁有已發行股份超過5%的股東於我們任何五大供應商中擁有任何權益。

質量控制及保證

我們擁有自己獨立的質量控制系統，尤其注重產品的設計、生產及測試的質量控制。我們已根據中國藥監局法規建立嚴格的質量控制體系。我們的實驗室完全符合中國生產指引，並已配備高學歷及技術熟練的人員，以確保所有批次產品的質量。我們實時監控從原材料及輔助材料的檢查、生產、成品交付、醫院的臨床測試至道德銷售策略的整個生產過程中的操作。我們的質量保證團隊亦負責確保我們遵守所有適用的法規、標準及內部政策。我們的高級管理團隊積極參與制定質量政策、管理本公司及非合併合資企業（上海和黃藥業及白雲山和黃）的內部及外部質量表現。

證書及許可證

我們需要獲得並續簽我們業務運營的若干證書及許可證。有關更多資料，請參閱「[附錄四－監管概覽及稅項](#)」。

和記黃埔醫藥（蘇州）有限公司持有當地監管機構授出的藥品生產許可證，於2025年9月13日到期。其亦持有當地監管機構授出的GMP證書，於2023年9月16日到期。

業 務

國控和黃持有當地監管機構授出的藥品交易許可證，於2024年7月30日到期。國控和黃亦持有當地監管機構授出的GSP證書，於2024年7月30日到期。

上海和黃藥業持有當地監管機構授出的藥品生產許可證，於2025年12月31日到期。上海和黃藥業亦持有當地監管機構授出的三份GMP證書。該三份GMP證書將分別於2021年8月14日、2021年11月16日及2022年12月3日到期。

上海上藥和黃醫藥銷售有限公司為上海和黃藥業的附屬公司，持有當地監管機構授出的藥品交易許可證，於2024年11月17日到期。其亦持有當地監管機構授出的GSP證書，於2024年11月17日到期。

白雲山和黃持有當地監管機構授出的藥品生產許可證，於2025年11月26日到期。白雲山和黃亦持有當地監管機構授出的GMP證書，於2023年12月11日到期。

廣州白雲山和黃醫藥有限公司為白雲山和黃的附屬公司，持有當地監管機構授出的GSP證書，於2024年10月14日到期，其亦持有當地監管機構授出的藥品交易許可證，於2024年11月5日到期。

廣州白雲山和記黃埔中藥（亳州）有限公司為白雲山和黃的附屬公司，持有當地監管機構授出的GMP證書，於2022年1月18日到期。其亦持有當地監管機構授出的藥品生產許可證，於2025年12月31日到期。

白雲山和記黃埔萊達製藥（汕頭）有限公司為白雲山和黃的附屬公司，持有當地監管機構授出的藥品生產許可證，於2025年10月25日到期。

於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們已取得所有對我們營運而言屬重要的必要證書、許可證及批准，而所有該等證書、許可證及批准均在其各自的有效期內。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們為該等證書、許可證及牌照續期時並無遇到任何重大困難，我們目前預計於到期時（如適用）續期不會有任何重大困難。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並未就與維護及續簽我們的重要牌照、許可證及批准有關的任何不合規行為而受到任何政府機構處罰。

業 務

員工

截至2018年、2019年及2020年12月31日，我們分別僱用714名、853名及1,280名全職員工。我們概無員工由工會代表或受集體談判協議所約束。截至最後實際可行日期，我們並未經歷任何對我們業務有重大影響的罷工或勞資糾紛，並認為我們與員工的關係良好。截至2018年、2019年及2020年12月31日，按職能劃分的員工人數如下：

| | 2018年 | 2019年 | 2020年 |
|---------------------|------------|------------|--------------|
| 按職能劃分： | | | |
| 腫瘤／免疫業務 | 418 | 500 | 643 |
| 其他業務 ⁽¹⁾ | 267 | 315 | 594 |
| 公司總部 | 29 | 38 | 43 |
| 總計 | <u>714</u> | <u>853</u> | <u>1,280</u> |

附註：

(1) 國控和黃員工歸類為其他業務職能。

此外，截至2020年12月31日，在我們的其他業務下，我們的合資企業上海和黃藥業合共僱用2,898名全職員工，白雲山和黃合共僱用1,700名全職員工及1,864名外包合約員工，彼等主要為銷售代表及生產員工。彼等的員工由工會代表，並受集體談判協議所約束。

截至最後實際可行日期，上海和黃藥業及白雲山和黃均未經歷任何對其業務有重大影響的罷工、勞資糾紛或工業行動，並認為彼等與工會及其員工的關係良好。

物業、廠房及設備

我們的總部位於香港，並在香港設有主要行政辦公室。

我們在華東江蘇省蘇州市租用及經營一個2,107平方米的味啞替尼及索凡替尼GMP認證生產設施，並在上海擁有一個5,024平方米的設施，負責研發業務。我們亦在上海為和記黃埔醫藥的管理層及員工租用7,036平方米的辦公區域。於2020年，我們於上海簽訂佔地面積28,771平方米的50年土地使用權協議。我們於該土地開始建設近55,000平方米的全新大型創新藥生產工廠。

業 務

我們亦於新澤西州Florham Park為我們位於美國的臨床、監管及商業管理人員及員工租賃26,989平方尺的設施。

我們的非合併合資企業上海和黃藥業及白雲山和黃經營兩個大型研發及生產工廠，彼等已獲得土地使用權及房產證。

上海和黃藥業於2016年9月搬遷至位於上海以外的現有工廠，總地盤面積約為78,000平方米（相較其位於上海的舊工廠約58,000平方米）。上海和黃藥業同意將其舊生產工廠所在物業的土地使用權以現金對價交回上海市政府。上海市政府向上海和黃藥業支付的現金及補貼總額約為1.13億美元，包括土地補償款約1.01億美元及與研發項目有關的政府補貼1,200萬美元。

白雲山和黃位於廣州及亳州的工廠分別佔地59,000平方米及230,000平方米。於2020年，白雲山和黃將其廣州物業未使用部分的土地使用權以現金代價交回當地政府註銷。白雲山和黃亦透過其於中國黑龍江省的附屬公司營運種植場。

有關上述上海和黃藥業及白雲山和黃的新工廠的更多詳情，請參閱「*其他業務 - 上海和黃藥業*」及「*其他業務 - 白雲山和黃*」。

銷售及營銷

就我們的腫瘤／免疫業務而言，截至2020年12月31日，我們在中國的腫瘤藥物銷售團隊由約390名員工組成（截至最後實際可行日期擴大至約520人），以支持愛優特、蘇泰達及我們其他創新藥（倘獲批）在中國商業化。我們的腫瘤藥物銷售團隊能夠覆蓋中國2,500多家腫瘤醫院及20,000多名腫瘤醫生，我們估計該網絡佔中國腫瘤藥物銷售的90%以上。

就我們其他業務而言，我們的內部銷售及營銷團隊以及合資企業處方藥業務的銷售代表向醫院、診所、藥房及其他客戶直接營銷及推廣處方藥及其他產品。截至2020年12月31日，上海和黃藥業及國控和黃經營由約2,300名醫療銷售代表組成的網絡，覆蓋中國約320個城市及鄉鎮中逾25,300所醫院。

業 務

中國製藥行業普遍透過第三方分銷商銷售腫瘤藥、其他處方藥及其他產品。上海和黃藥業及白雲山和黃均為本公司的非合併合資企業，主要透過第三方分銷商進行產品銷售，而國控和黃則為本公司的合併合資企業，主要依靠向醫院及診所進行直接銷售，較少依靠第三方分銷商。

我們根據業務資格及營銷能力選擇我們的分銷商，如分銷網絡、客戶組合、銷售人員數目、信貸記錄、財政實力、市場地位、物流、合規標準及過往表現。我們亦審查分銷商的資格，確保彼等已就分銷相關產品取得必要的許可證、執照及認證，包括藥物經營許可證及GSP認證。

我們與分銷商的關係為賣方與買方的關係，而非主事人與代理人的關係。產品的法定所有權以及產品相關的所有重大風險及回報於銷售時轉移至分銷商。我們對分銷商並無擁有權或管理控制權。

我們與我們的分銷商訂立分銷協議。儘管具體條款因各分銷商而異，我們一般的分銷協議主要條款概要如下：

| | |
|----------------------------|--|
| 期限： | 一般為期12個月，在若干情況下可由我們予以終止，如分銷商違反適用法律。 |
| 訂約方的權利和責任及地域或其他獨家性： | 分銷商一般僅獲授權在分銷協議列明的指定地域範圍內出售特定產品，且未經我們事先同意，禁止在指定地域範圍外出售產品。 |
| 銷售及定價政策： | 分銷商一般須按不低於價目表內列明的價格出售產品。為符合製藥行業慣例，我們會在分銷商達到若干銷售目標時提供折扣或回扣。 |
| 過期庫存及產品退貨安排： | 除非產品存有缺陷，否則一般不允許分銷商向我們退回產品。 |

業 務

- 最低採購額／銷售目標：** 我們一般不會要求分銷商採購最低數量的產品，惟分銷協議一般會訂明分銷商須達到的銷售目標。
- 銷售及存貨報告及估計：** 分銷商一般須向我們提供有關產品銷量及存貨水平的月報。
- 付款及信貸條款：** 分銷商一般須於下單時支付產品款項。我們可為部分分銷商延長信貸期至最多90天。

據我們所知，於往績記錄期，我們並無遇到任何分銷商嚴重違反分銷協議條款及條件的情況。

我們積極監察分銷商的表現，而分銷商一般須向我們定期提供與其分銷我們產品有關的市場資料。獲得相關部門經理的必要批准後方會接受退貨。我們定期監察分銷商的存貨水平，以識別出任何不尋常的存貨水平及分銷商向醫院及其他醫療機構轉售的相關產品數量，這有助我們控制分銷渠道填塞的風險。我們的銷售代表定期與目標醫院及零售藥房溝通，以評估分銷商的表現。我們的分銷商一般不可退回任何未出售的產品（缺陷產品除外）。我們定期監察退貨的水平以識別及調查任何異常或重大問題。於往績記錄期，我們其他業務的退貨額極低，佔我們其他業務所得收入少於0.5%，而我們的腫瘤／免疫業務並無退貨。我們認為該等內部控制措施足以減輕我們分銷商的分銷渠道填塞風險。

請參閱「*風險因素－與本集團依賴第三方有關的風險－本集團與其合資企業依賴本集團的分銷商提供物流和分銷服務*」。

在中國，藥品價格由政府監管以確保藥品的價格乃可負擔。於2015年6月，中國政府取消有15年歷史以政府為主導的藥品定價制度，並取消大部分藥品的最高零售價格要求，包括政府醫保報銷的藥品、專利藥品及若干其他藥品。政府主要通過建立綜合採購機制、重建醫療保險報銷標準及加強監管醫療與定價以實踐規範價格。

業 務

在中國，仿製處方藥必須透過由政府管理以省或市為基礎的公開招標形式進行集中採購，以便政府擁有或國家擁有或控制企業擁有的公共醫療機構可提供該等商業產品。對投標的評估需要考慮多項因素，包括但不限於投標價格、產品質量、臨床成效、產品安全、技術水平、製造商的資格及聲譽、售後服務及創新。因此，我們其他業務分部下仿製處方藥的價格受到招標過程的影響。此外，為使我們的仿製處方藥獲納入國家醫保藥品目錄及重大疾病保險報銷清單，我們需要與中國人力資源和社會保障部以及省級有關部門進行價格談判。

保險

我們根據對營運需要及行業慣例的評估投購保險，並相信我們投購保險的範圍屬充分，且符合我們業務及經營的行業規範。我們的主要保單覆蓋吡喹替尼、索凡替尼、若干處方藥及保健品的產品責任、因意外或自然災害造成的財產損失及臨床試驗中的不良事件。我們並無投購「主要人員」保險。請參閱「風險因素－其他風險及與在中國經營業務有關的風險－產品責任申索或訴訟可能導致本集團、其合作夥伴或其合資企業產生重大責任」及「風險因素－與本集團腫瘤／免疫業務及本集團開發候選藥物有關的風險－本集團未來取得成功與否取決於挽留關鍵管理人員以及吸引、挽留及激勵合資格人員的能力」。

內部控制及風險管理

我們已建立並維護我們認為適合我們業務運營的風險管理及內部控制政策及程序，且致力於不斷改進該等政策及程序。我們已於各方面採取並實施全面的風險管理政策。

財務報告風險管理

作為美國上市公司，我們須遵守薩班斯－奧克斯利法案以及美國證交會及適用市場監管機構實施的規則。薩班斯－奧克斯利法案要求（其中包括）我們對財務報告與披露控制及程序保持有效的內部控制。我們對財務報告的內部控制旨在根據美國公認會計原則，為財務報告的可靠性及綜合財務報表的編製提供合理保證。由於其本身的限制，財務報告的內部控制未必可防止或發現錯誤陳述。對財務報告的內部控制於

業 務

未來期間的成效評估進行預測存在風險，控制可能由於情況變化或對政策或程序的遵守程度下降而變得不足。我們的管理層連同首席執行官及首席財務官根據德雷德韋委員會贊助組織委員會在內部控制框架－綜合框架（2013年框架）所載準則，評估財務報告的內部控制成效，以匯報我們對財務報告內部控制的有效性，並按照薩班斯－奧克斯利法案第404條的要求描述對財務報告內部控制的任何重大缺陷。我們對財務報告的內部控制有效性亦由我們的獨立註冊會計師事務所每年進行測試。

審核委員會監督

我們的審核委員會審查我們的內部控制及財務報告風險管理的有效性，並根據薩班斯－奧克斯利法案及其他適用法律、規則及法規的規定以及任何證券交易所的適用規定，審查識別、評估及報告財務與非財務風險的政策和程序以及我們對該等風險的管理。

信息安全政策

我們的董事會已採用信息安全政策以就適用於本集團與我們的合資企業的信息機密性、完整性及可用性作出界定及協助傳達共同政策。信息安全政策旨在通過防止及盡量降低本集團與其合資企業內的安全風險影響以確保業務的連續性。我們的信息安全政策適用於所有我們與我們的合資企業在所有國家的業務實體。該政策適用於所有不同類型信息的增設、通信、存儲、傳輸及銷毀。該政策適用於所有形式的信息，包括但不限於電子版本、副本及口頭披露（無論是面對面、通過電話或其他方式的披露）。

於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們相信我們並未發生任何重大信息洩漏或敏感數據丟失。

人力資源風險管理

我們因應不同部門員工的需要提供定期及專業的培訓。我們定期組織由高級職員或外部顧問就感興趣的主題舉辦內部培訓課程。我們的長遠目標為進一步增加向全體員工提供的培訓次數，並衡量培訓的成功程度。

我們的董事會已採納一套道德守則，為董事、高級職員及僱員制定合理所需的標準，以促進(i)誠實和合乎道德的行為，包括以合乎道德的方式處理個人與職業關係之間的實質或表面的利益衝突；(ii)在我們向適用的證券交易所備案或提交的報告及文件

業 務

及任何其他公開信息中作出完整、公平、準確、及時及易於理解的披露；(iii)遵守適用政府及監管法律、規則、守則及法規；(iv)及時就任何道德守則的違反情況進行內部匯報；及(v)遵守道德守則的責任。

為防止本集團內部的任何貪污行為，我們亦制定防止賄賂及反貪污政策，該政策說明潛在的貪污行為及我們的反貪污措施。該政策對（其中包括）業務夥伴提供或收受商業饋贈及款待施加限制，而本集團各家公司皆有既定的程序，對屬正常業務過程以外的任何有關商務饋贈作檔案記錄，並就僱員提供或收受任何商務饋贈向主管匯報，而主管其後對此向管理層匯報。此外，該政策禁止任何僱員使用本集團的任何資金或資產進行政治或慈善捐款。

我們各業務單位（包括合資企業）均須遵守我們的防止賄賂及反貪污政策，而其於實體層面訂有若干政策、程序及控制以確保合規。我們的防止賄賂及反貪污政策亦載有本集團及其他業務夥伴採購貨品及服務的指引，其規定（其中包括）我們的人員選擇及續用新及現有承包商和供應商以及其他業務夥伴（如合資企業夥伴）時須進行與特定關係相關的賄賂風險相稱的適當盡職調查。該政策進一步要求我們的業務夥伴及由本集團委聘的任何第三方對此項政策有所了解，向該等第三方支付的所有費用及開支代表恰當且合理的報酬，對所提供的合法服務而言，此等情況在商業上屬合理，而我們就所支付及收取的所有費用存有準確的財務記錄。此外，就我們的銷售而言，我們各分銷商均須訂立銷售及分銷協議，當中載有適用於該分銷商的防止賄賂及反貪污條款，以及其對我們防止賄賂及反貪污政策所作的確認。

我們的內部合規團隊會持續審閱及檢查我們對防止賄賂及反貪污政策的遵守情況，而其亦會就有關政策對我們的人員進行定期培訓。我們的培訓計劃旨在提升僱員的監管合規意識及概述製藥行業內可能出現貪污情況的風險點。

我們的董事會亦已就以保密方式接受、保留及處理僱員就會計、內部會計控制及審計事宜以及就非法或不道德事宜作出的申訴或提出的問題採納申訴程序，其為匿名舉報系統，例如投訴熱線及電子郵箱。申訴程序由審核委員會根據需要不時審閱，以確保其持續遵守適用法律及上市標準以及確保其成效。所有接獲的申訴均會被審視及調查，且在必要情況下向審核委員會主席報告。

業 務

除上文所述者外，本集團及合資企業每半年完成內部控制評估，評估內部控制有關防止賄賂及反貪污措施的成效。欺詐風險評估計入上述內容的一部分，包括評估各部門（例如財務、採購、生產、營銷及銷售、倉務、人力資源、資訊科技及研發）的多項流程層面控制措施。於完成評估後，我們的管理層將整合結果，並調查任何違規或例外情況。

監督實施風險管理政策的持續措施

我們的董事會及管理層共同持續監督我們風險管理政策的實施，以確保我們的政策及其實施有效且充分。

環境、工作場所、健康及安全事宜

我們與我們的合資企業須遵守眾多環境、健康及安全法律及法規，包括該等規管實驗室程序以及處理、使用、存儲、對待及處置危險材料及廢物的法律及法規。我們的業務涉及危險及易燃材料的使用，包括化學品及生物材料。我們的業務亦產生危險廢物。因此，我們與我們的合資企業須遵守有關在製造過程中廢水、氣體廢物及固體廢物排放的中國法律及法規。我們與我們的合資企業必須建立及維護處理廢物的設施，並向相關政府部門匯報廢物量，政府部門對我們的設施及有關排放處理進行定期或不定期的檢查。我們與我們的合資企業一般與第三方簽訂合約，以處置該等材料及廢物。此外，我們已採取政策及程序以灌輸環境管理文化，且我們的合資企業上海和黃藥業已取得ISO 14001（環境管理體系）認證及ISO 50001（能源管理體系）認證。另外，為有助於在火災或危險廢物洩漏等環境事件或緊急情況下確保有所準備及靈活性，我們已制定環境事件應急計劃，旨在讓本公司及其附屬公司做好風險分析、內部警告機制以及應急計劃及應對辦法。我們的目的是使該計劃能夠令救濟工作及應急安排可有序有效地進行。請參閱「風險因素－其他風險及與在中國經營業務有關的風險－倘本集團或其合資企業不遵守環境、健康及安全法律法規，本集團或彼等可能會受到罰款或處罰或產生可能對本集團業務取得成功有重大不利影響的成本」。

業 務

我們亦考慮我們業務運營對氣候變化的潛在影響。為降低該影響，我們積極探索更加環保的生產及運營方式。例如，我們在蘇州的生產設施配有設備及技術，提供淨化空調、淨化水生產、壓縮空氣及一套環境監控系統。此外，我們已採用一套新的管理策略，稱為「三個同步」，即當有計劃購買或安裝任何設施時，預防污染及排放措施須同步納入在主體項目的(i)設計、(ii)建設；及(iii)運營階段中。

我們注重保護員工工作時特別是在實驗室及設施內的職業健康和 safety。我們內部的環境、健康及安全部門提供定期職業健康和 safety 培訓，確保我們向員工傳達和督促相關事宜，並審查和改進我們的安全措施、設施、設備及整體基礎設施。我們每日、每月及不定期對我們的實驗室及其安全措施進行檢查。為不斷提高對職業健康和 safety 的認識，全體人員會接受專門的安全培訓及教育。在新員工履職前，彼等須參加車間層面及在職安全培訓，尤其是處理危險化學品的人員須接受適當培訓並通過專項任務評估。每年，彼等會再接受培訓以更新其職業健康和 safety 資格。另外，我們的實驗室會不時在內部發放有關安全、環境保護、法規及政策的資料以維持前線人員的高水平意識。

我們亦贊同及支持「企業應回饋社會，並承擔社會責任」的主張。為此，除其他活動外，我們與上海和黃藥業共同向上海市慈善基金會捐款，支持湖北省 COVID-19 前線防控工作。此外，上海和黃藥業已向上海市奉賢區捐贈體溫計，以支持當地的 COVID-19 預防工作。另外，我們亦探訪上海和黃藥業的和黃書屋（一項於 2010 年啟動的全國公益活動，以「傳遞知識，點燃希望」為主旨）項目下多家學校，藉此支持居於偏遠地區、少數民族地區及農村地區的中小學兒童的學習和發展。我們亦在各個省市建立多間書屋，鼓勵兒童理解書本和探索知識。

除上述外，我們已採納上文「—人力資源風險管理」項下所述的道德守則和防止賄賂及反貪污政策。

於往績記錄期及直至最後實際可行日期，本集團並未有任何重大違規行為，且並未因嚴重違反健康、安全或環境法規而遭受任何罰款或其他處罰。

業 務

我們計劃於上市起計12個月期間內採納及實施符合行業標準並遵守上市規則規定的額外環境、社會及管治政策。例如，我們計劃成立一個將根據書面規章運作的可持續發展委員會以監督管理層，並就制定及實施本集團的企業社會責任及可持續發展措施向董事會提供建議。此外，我們計劃於上市起計12個月期間內為僱員制定關於環境、社會及管治合規要求、監管最新情況及實行要點的額外內部培訓計劃。

法律及監管事宜與合規

法律程序

我們或會不時在日常業務過程中牽涉法律訴訟及索償，包括涉嫌侵犯專利及其他知識產權的申索。截至最後實際可行日期，我們並無任何待決或就我們所知威脅我們提出並可能對我們的財務狀況或經營業績造成重大不利影響的法律或仲裁程序。

相關主要法律及法規

適用於我們業務的相關中國及美國主要法律及法規的概要載於「*附錄四 – 監管概覽及稅項*」。

遵守法律及法規

於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並無任何董事認為會個別或共同對我們的財務狀況或經營業績造成重大不利影響的不合規事件。