



HAISCO  
HAISCO

# 海思科策略会

---研发布局概览---

周峰 博士 国际合作部

2018年4月19日

# Agenda

全球医药行业研发进展概览

海思科创新药布局

海思科仿制药布局

海思科研发布局总结

# Agenda

全球医药行业研发进展概览

海思科创新药布局

海思科仿制药布局

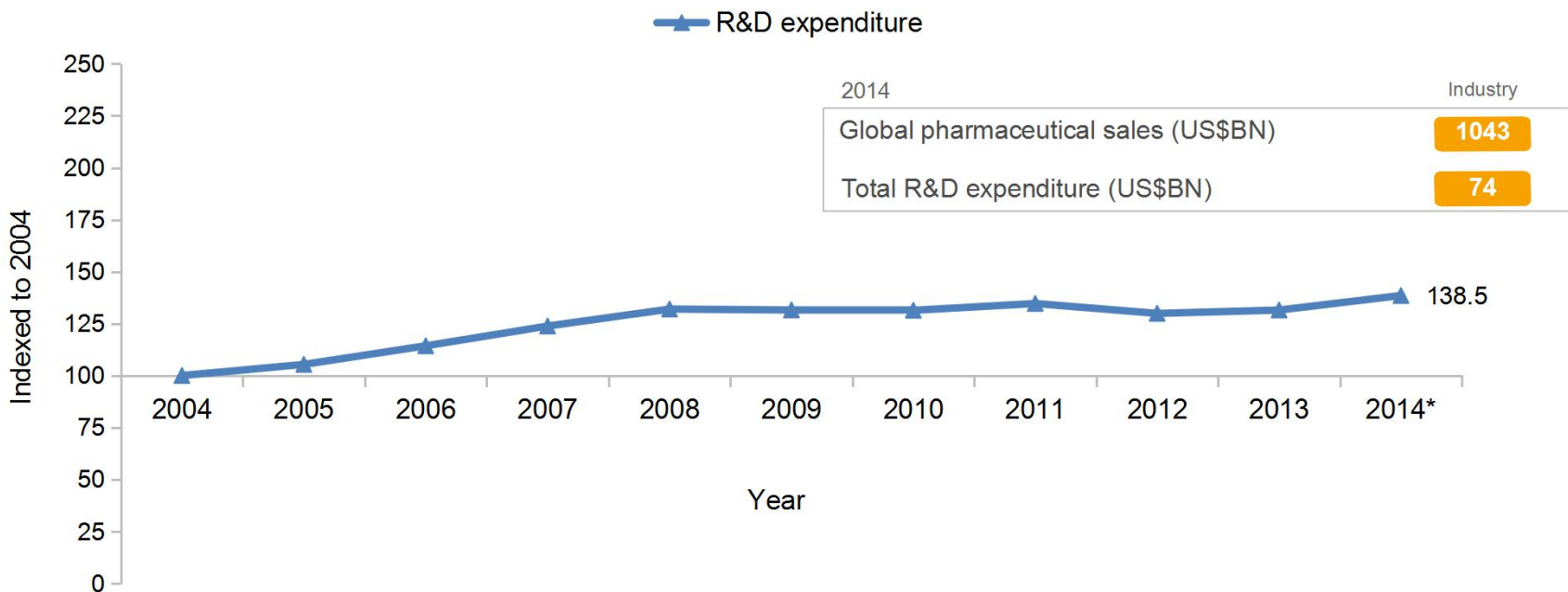
海思科研发布局总结

---

**国际**

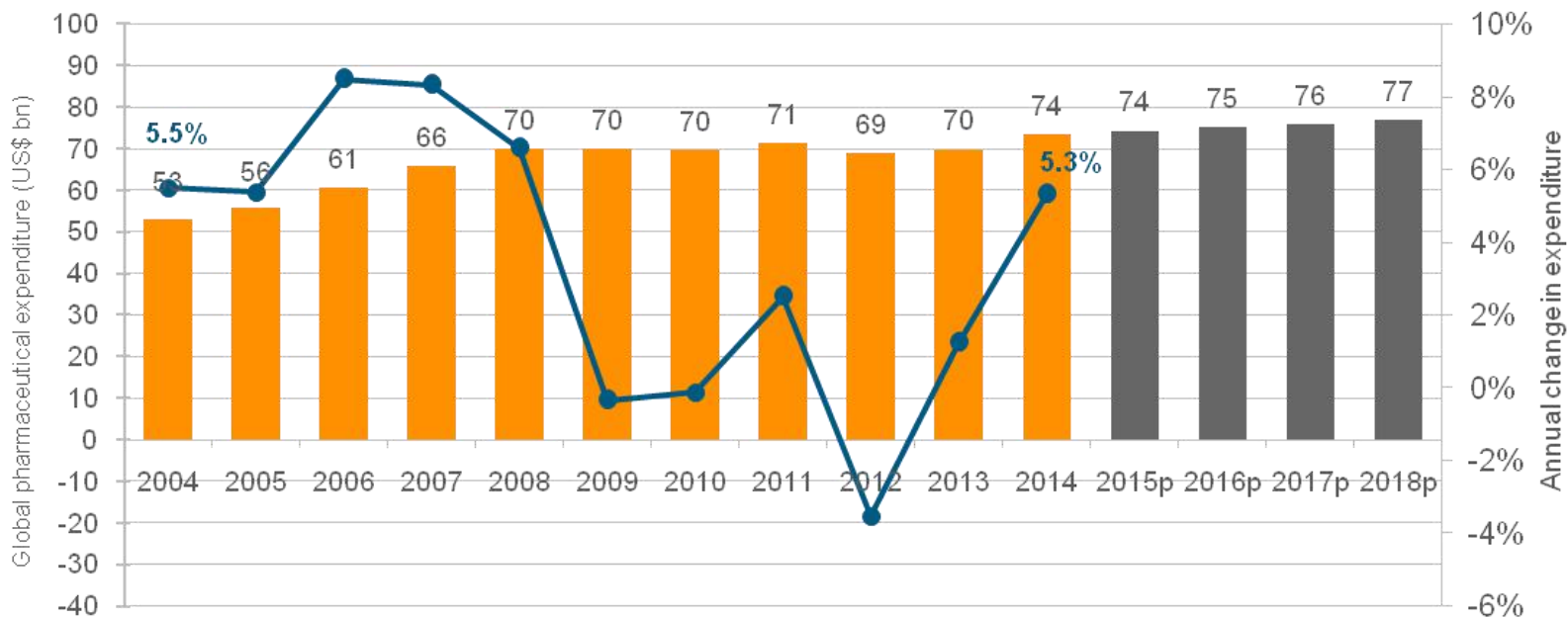
---

# 2004-2014全球制药行业综述



- ❖ 2014年新药全球销售额迈上新台阶，历史首次超过USD\$ 1 trillion，达到\$1043bn
- ❖ 2014年新药R&D的支出约为2004年的1.4倍，持续增长

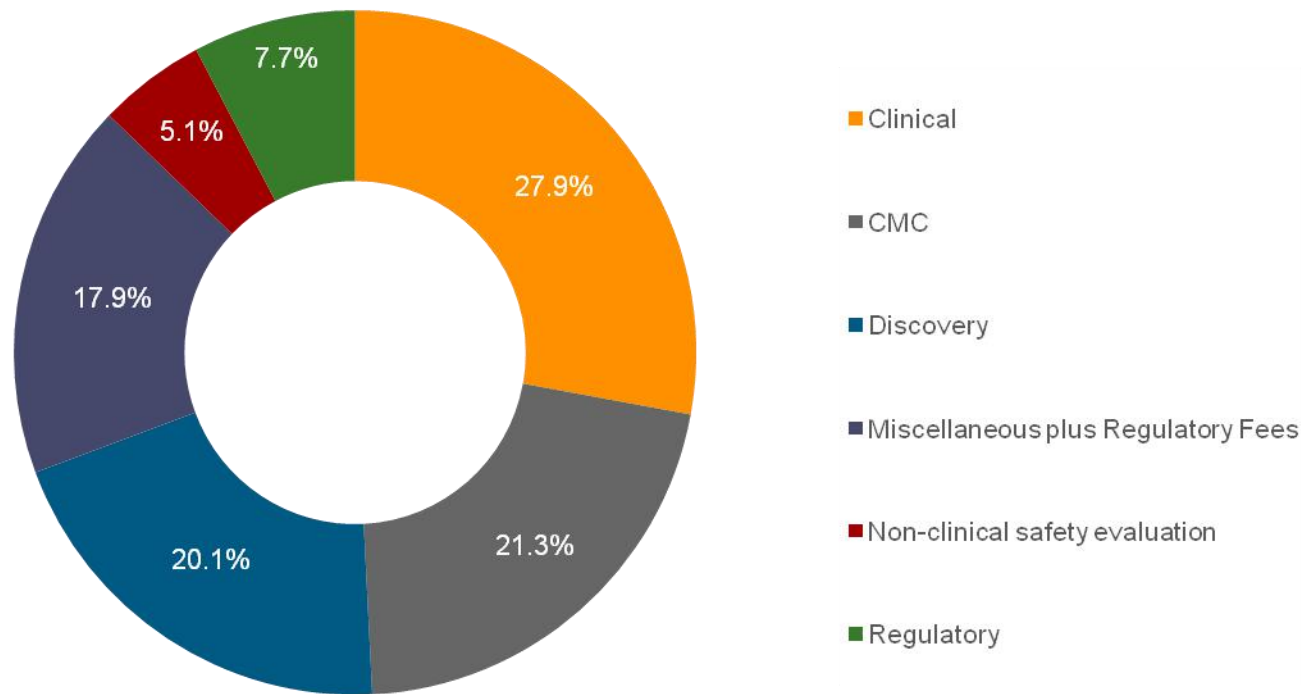
# 2004-2014全球新药研发支出



- ❖ 2014年全球新药R&D的支出约为\$74bn
- ❖ 2014年全球研发增长率约为5.3%
- ❖ 2014年新药R&D的支出和全球销售比为18%

\*The development time data point for 2013 includes data from 2012 and 2013 only Sales growth estimated and sourced by IMS Health

# R&D各研发阶段相关占比---临床投入最大



- ❖ Discovery、CMC和Clinical阶段的FTE共占据R&D全过程FTE的7成
- ❖ 按研发投入，临床阶段约占R&D全过程的36%，无论是研发投入还是FTE投入，临床阶段均位居各阶段之首

---

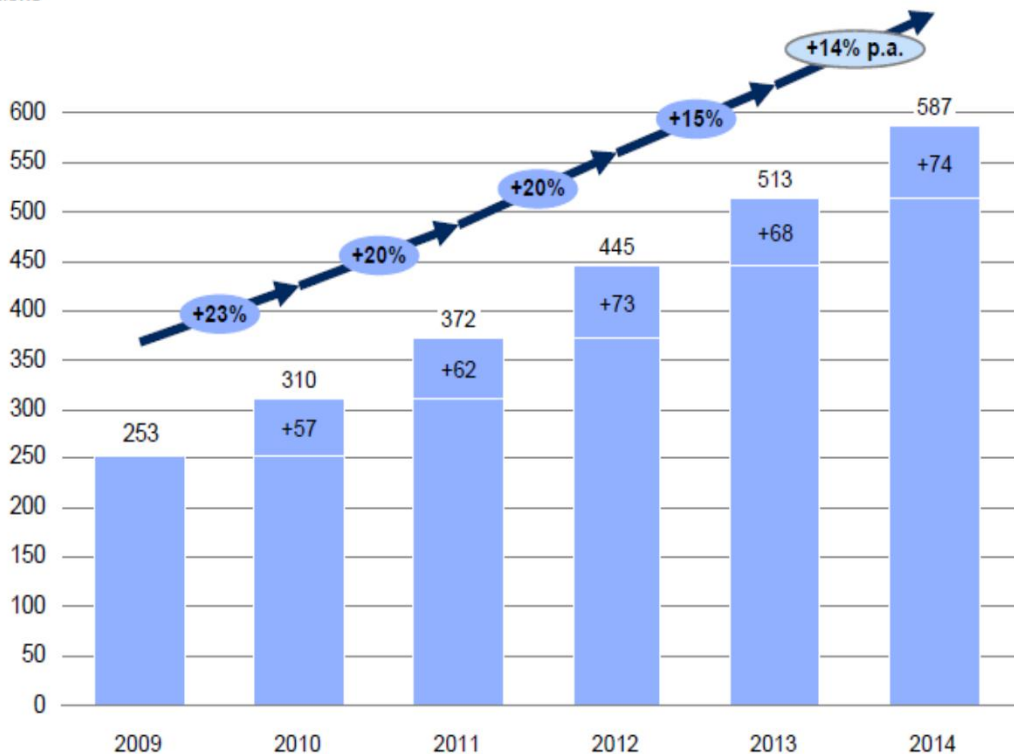
国内

---



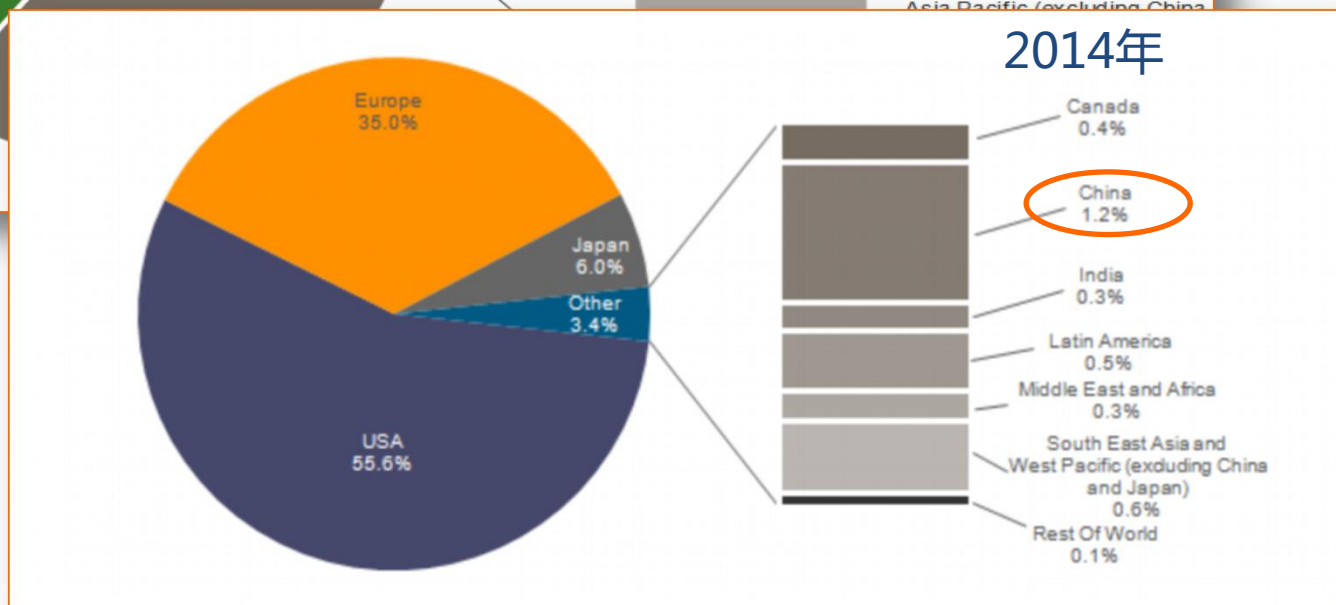
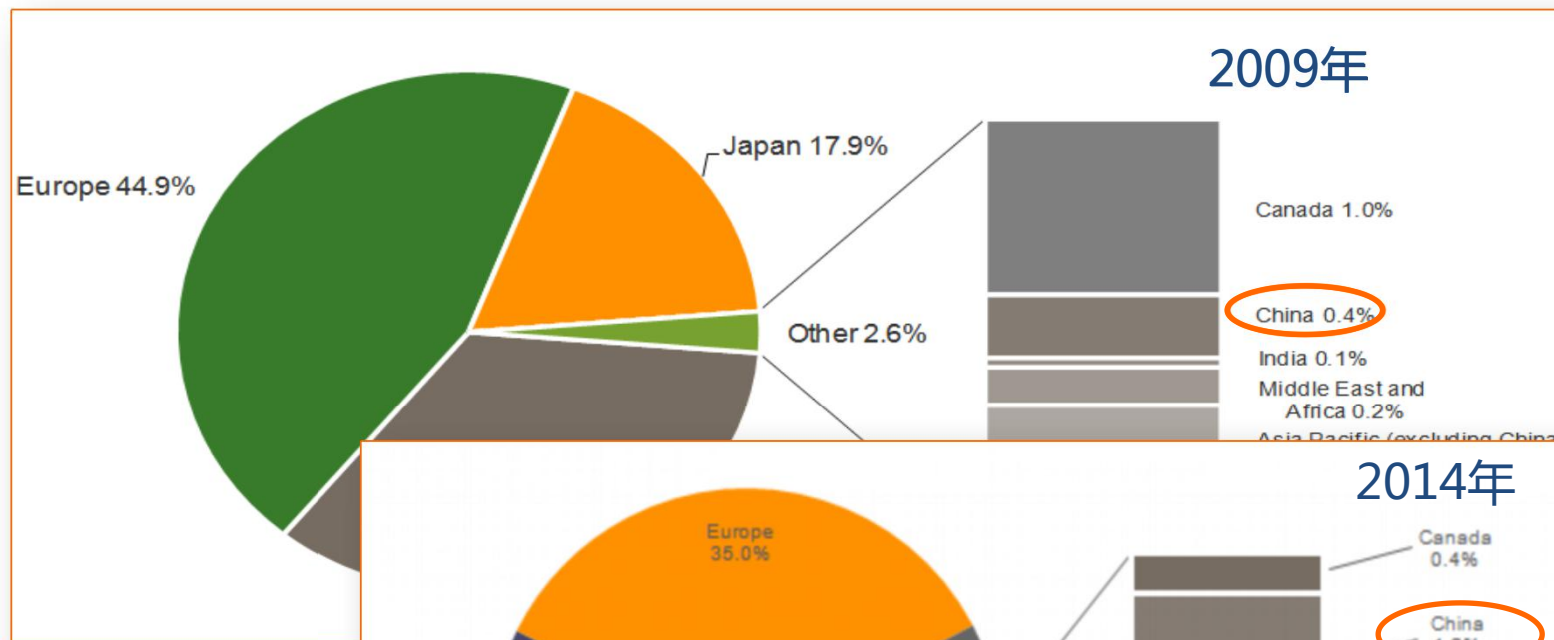
# 中国医药产业快速发展

Sales in China's hospital pharmaceutical market  
RMB billions



- ❖ 2014年中国医药产业（医院线）市场总额 ¥ 587bn
- ❖ 2009~2014年平均CAGR约为18%
- ❖ 市场总额的绝对年增长量持续攀升，2013~2014年的增长创纪录的达到了 ¥ 74bn

# 中国R&D投入占比快速增长



# 药审改革促进中国与全球药物研发审评体系接轨



**提高审评标准，注重质量，加快审评**

# MAH制度及一系列的政策法规大力支持创新



国务院办公厅印发《药品上市许可持有人制度试点方案》

转自新华社

公告通告

法规文件

征求意见

政策解读

地方动态

媒体报道

辟谣平台

- 关于征求第三批免于进行临床试验医疗器械目录意见的函 (2017-05-17)
- 总局关于征求《关于鼓励药品医疗器械创新保护创新者权益的相关政策（征求意见稿... (2017-05-12)
- 总局关于征求《关于鼓励药品医疗器械创新实施药品医疗器械全生命周期管理的相关... (2017-05-11)
- 总局关于征求《关于鼓励药品医疗器械改革创新改革临床试验管理的相关政策》（征求意... (2017-05-11)

# 药审改革发力创新和仿制两端

明确 药品注册分类	提高 仿制药质量	鼓励创新 加快 创新药审评审批	审评的标准 不断提高
<ul style="list-style-type: none"><li>• 新药：创新药和改良型新药</li><li>• 仿制药</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 加快仿制药一致性评价</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 强调对创新药开辟绿色通道制度化、常态化</li><li>• 开展上市许可持有人制度试点</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 仿制药与原研药进行质量和疗效一致性评价，明确参比制剂是原研药</li><li>• 除新药及首仿药品注册申请外，原则上不再要求申请人补充资料，只作出批准或不予批准的决定</li></ul>

新形势下，对研发布局提出更高要求

# 乱花渐欲迷人眼---创新药形势大好，欣欣向荣

## ❑ 不断出现的销售神话

- 西格列汀上市首年近7亿美金销售，第二年即达重磅炸弹级别超过14亿美金
- 吉利德的丙肝“神药” Harvoni (复方索非布韦)，2014年获批第一年销售额便达21亿美金，次年高达139亿美元
- 药王Humira (阿达木单抗) 2017年的销售额更是超过180亿美元，且已蝉联五年医药市场冠军之位



## ❑ PD-1为代表的肿瘤免疫药物捷报频传

- Opdivo、Keytruda在一个又一个瘤种里获得良好临床结果
- CAR-T在2017年的获批，中国又掀起CAR-T热潮



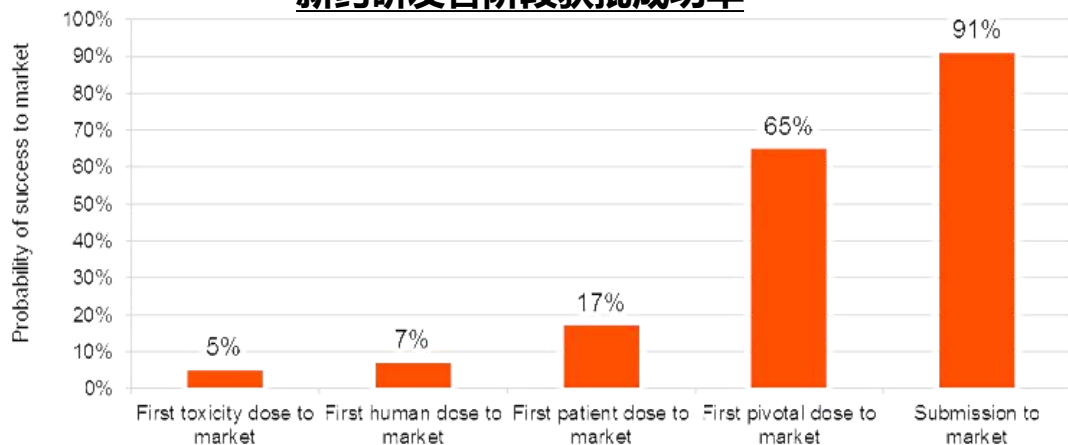
## ❑ 丙肝药物层出不穷，二联、三联，几乎成为治愈的疾病



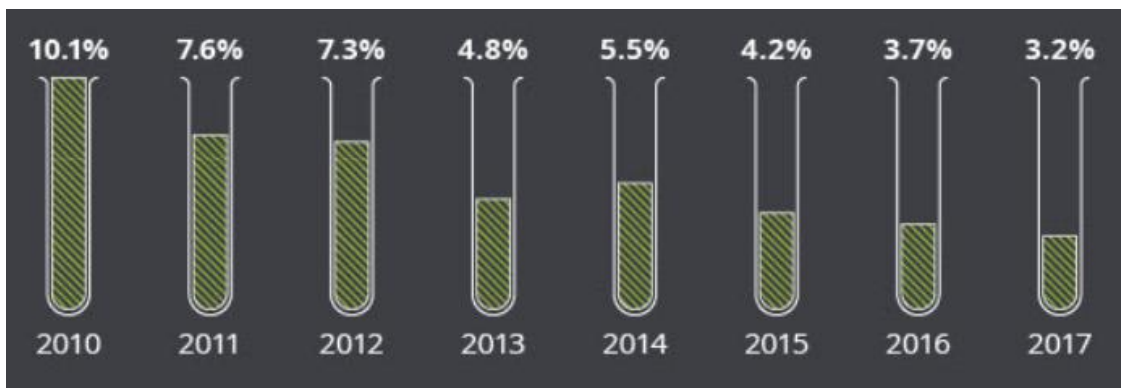


# 创新药研发周期长，难度大

新药研发各阶段获批成功率



药企8年平均的ROI (投资回报率) 概况



- 根据德勤会计师事务所发布的一份研究报告，从其对 12 家大型药企的持续 6 年的追踪结果可看出，研发巨头的投资回报率从 2010 年的 10.1% 下降至 2017 年的 3.2%
- 与此同时，研发一个新药的平均成本已经从低于 12 亿美元增长至 15.4 亿美元，而且需要耗时 14 年才能推出一个新药
- Nature Biotechnology 杂志显示新药总体的研发成功率为 10%，意味着大批药物死在临床前和临床阶段，数亿、数十亿美元打水漂才是药物研发冰冷的现实

# 2016年和2017年获批新药概况

## 2016年

- ❖ 2016年全球各国共批准88个新药上市
- ❖ 其中，44个药物为首上市新药
- ❖ Line Extension (产品线拓展品种，即改良型新药包含新剂型，新适应症，新组方等)类共有23个药物获批
- ❖ FDA一共批了**8个首创新药**

## 2017年

- ❖ 2017年全球各国共批准113个新药上市
- ❖ 其中，52个药物为首上市新药
- ❖ 超过3成的药物是改良型新药，Line Extension (改良型新药，包含新剂型，新适应症，新组方等)类共有36个药物获批
- ❖ FDA批准**15个首创新药**

- 真正意义上的完全创新药物还是少
- me-too, me-better, 改良型新药占据重要地位



# 已上市国产单抗---创新单抗药物匮乏

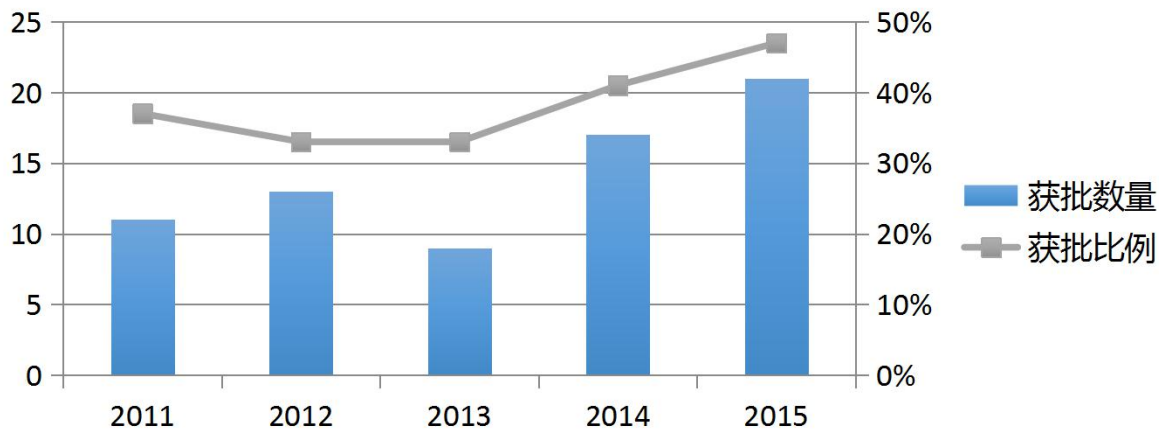
No	Name	Antibody Format	Originator Company	Launch Time
1	Anti-CD3 mAb	Murine IgG	Wuhan Biologics Institute	2002
2	Anti-IL8 antibody	Murine IgG	Dongguan HongYuan Biotech	2003
3	Nimotuzumab (anti-EGFR Mab)	Humanized IgG	Biotech Pharma	2008
4	Iodine[131I] Metuximab	Murine IgG	Chengdu Huashen	2007
5	Iodine[131]-Tumor necrotic tissue antigen	Chimeric IgG	Shanghai Mei 'en Biotech	2007
6	Enbrel biosimilar (Yiseipu)	Human Fcr1/TNFr	Shanghai CPGJ	2005
7	Daclizumab biosimilar (Xenopax)	Murine IgG	Shanghai CPGJ	2011
8	Enbrel biosimilar (Qiangke)	Human Fcr1/TNFr	Celgen	2011
9	Conbercept	Human Fcr1/VEGFR	Kanghong	2013
10	Enbrel biosimilar (Anbainuo)	Human Fcr/TNF	Hisun	2015

# 2007-2017年全球获批药物领域分布

Therapeutics	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Central nervous system	3	4	7	4	5	2	4	3	4	7	6
Respiratory	2	2	2	1	1	2	1	5	3	1	1
Cardiovascular	2	2	1	1	1	1	2	1	1	2	0
Renal-urologic	1	2	2	0	2	1	0	2	1	1	0
Hematologic	2	6	3	1	3	2	1	7	7	4	1
Gastrointestinal	1	3	1	1	0	1	4	1	4	1	4
Endocrine drugs	2	0	3	2	1	4	4	6	3	1	3
Dermatologic	0	2	1	0	1	2	1	1	2	4	3
Anti-infective	5	3	1	2	6	0	5	11	5	5	4
Musculoskeletal	0	1	3	0	1	2	0	1	1	1	2
Immunologic	4	3	17	5	4	5	11	2	5	10	5
Cancer	5	1	6	7	7	10	12	10	14	5	17
Ophthalmic	0	1	1	1	2	0	1	2	0	1	2
Metabolic drugs	2	2	3	4	2	2	7	3	5	4	3
Poisoning & drug abuse	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
Dental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Diagnostic agents	1	1	0	0	0	1	1	3	0	2	1
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>33</b>	<b>51</b>	<b>29</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	<b>56</b>	<b>58</b>	<b>55</b>	<b>50</b>	<b>52</b>

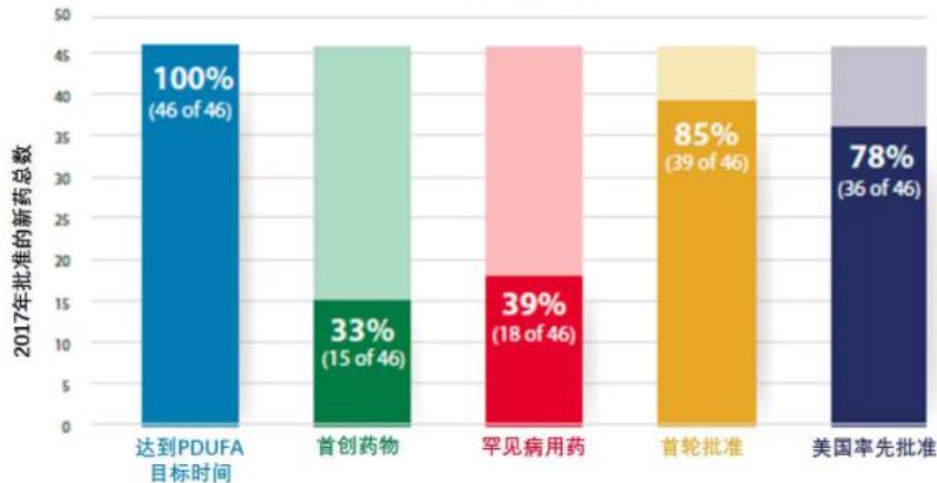
- 肿瘤领域在多数年份里独占鳌头，中枢神经、免疫、消化、代谢等领域紧随其后
- 大领域/热点领域有所布局，依然是大部分公司的选择

# 孤儿药获批呈整体上升趋势



**2011-2015年FDA批准孤儿药概况**

**2017年FDA孤儿药占总数近40%**



# 孤儿药/专科用药或是突破口

## □ “孤儿药” 红利：

- 在药物研发的过程中尤其是临床研究所需病人数少，不少在二期临床完成后就可以上市，缩短药物研发时间和降低研发费用
- 优惠政策，包括政府支持药品临床试验费用的50%税收返还、药品上市申请费用220万美元减免、7年独占、加速审评的通道、医保等
- 用孤儿药先上市，然后可以拓展新的适应症

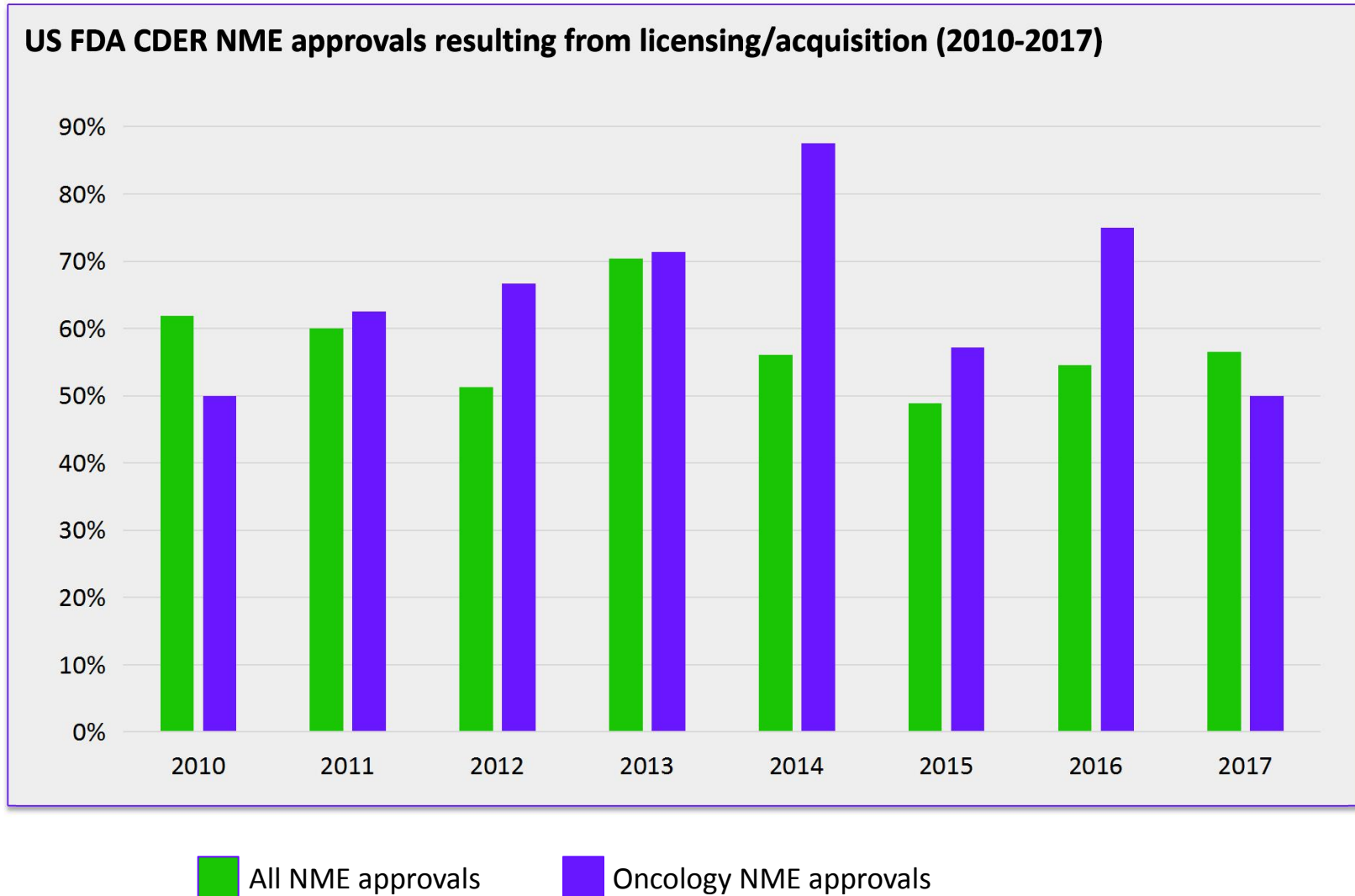
## □ 中国现状：

- 没有关于罕见病的流行病学研究和统计分析数据，没有罕见病国家定义
- 孤儿药基础研究薄弱，相关疾病诊断落后
- 没有相应的针对罕见病治疗药物孤儿药的各项支持政策



**孤儿药/专科用药或是突破口**

# FDA每年批准的药物过半来源于合作



# 合作是重要的研发方式

**3550亿**

2015年医药领域的交易总价为3550亿美元，比2014年的2880亿增加了12%

**1820亿**

2006年至今并购类交易 年均已达\$182B /年的规模，2015年并购类交易总额为\$515B

**40%-70%**

大型药企的现有管线里40%到70%的产品均来自于许可引进

**20%**

早期阶段（Discovery/Preclinical）的交易数逐年增加，2014年约占所有deals的16%，而在2015年，这个数字已经上升到20%

# 近几年全球新药研发趋势总结

## 传染性疾病爆发推动研发进展

▶ 埃博拉、寨卡等病毒的爆发，全球应对一致且高效，短短一年内，有超过十余种药物和疫苗已经处于活跃开发阶段

## 政治格局对制药产业产生影响

▶ 英国脱欧：退欧后的英国的新药审批流程，整个欧元区持续的科学合作（人员和数据的自由流动）仍然未得到解决  
川普上台：医保，定价，FDA等均可能面临新一轮洗牌？

## 孤儿药/专科药受持续关注

▶ 孤儿药/专科药关注度持续增加，在新药开发中日益占据显著地位和份额

## 大领域/热点领域多有布局

▶ 大部分上市药物都与大领域相关，研发进展在热门领域既快又多

## 合作并购活跃

▶ 制药领域的许可、收并购活动持续活跃

## 改良型新药地位巩固

▶ 全创新药依然较少，改良型新药占据新药重要份额

# 海思科创新药研发布局

## 创新药

### 深耕特色领域：

- 领域：麻醉、神经痛、COPD、特定肿瘤、糖尿病及并发症等特色领域+大领域
- 国内以相对成熟靶点/药物为主，新药+改良型新药进行布局和寻求现有药物差异化
- 国际以新靶点新机制药物入手，快速拓展



# Agenda

全球医药行业研发进展概览

海思科创新药布局

海思科仿制药布局

海思科研发布局总结

# 2018年底海思科主要创新药Pipeline

## 中国创新药管线

临床前

临床 I 期

临床 II 期

临床 III 期

**HSK3486**

(有望成为静脉麻醉的全球  
BIC 药物)



**德恩鲁胺**

(FDA 已批准氘代类药物的  
改良型新药)



**HSK7653**

(有望成为全球最长效的  
DPP-4 抑制剂)



**神经痛**



**慢阻肺COPD**



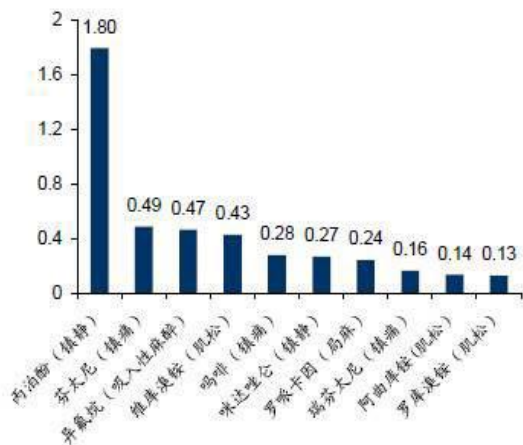
**术后镇痛**



**HSK3486 麻醉镇静**

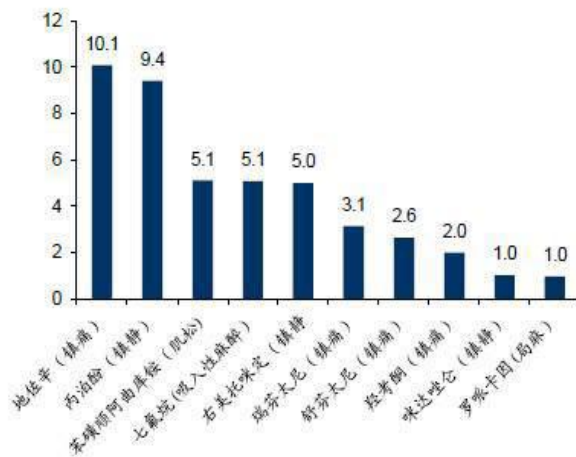
# 丙泊酚---麻醉镇静领域王者

图 12: 2005 年样本医院销售额 TOP10 麻醉药 (亿元)



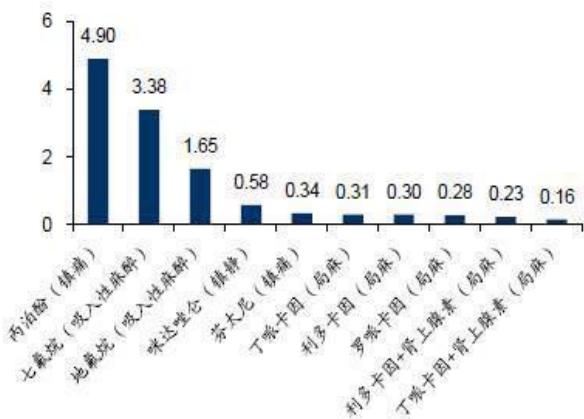
资料来源: PDB, 国信证券经济研究所整理

图 13: 2016 年样本医院销售额 TOP10 麻醉药 (亿元)



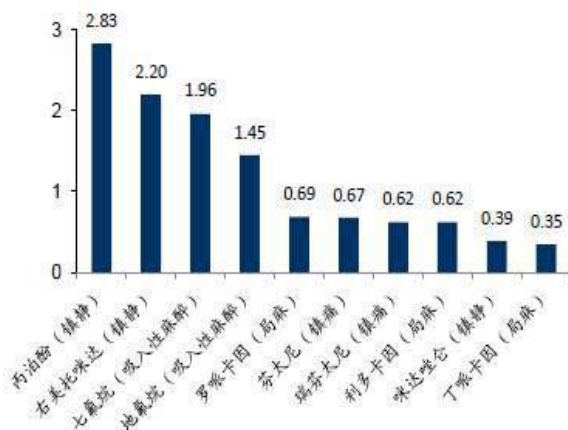
资料来源: PDB, 国信证券经济研究所整理

图 14: 2005 年美国销售额 TOP10 手术用麻醉药 (亿美元)



资料来源: IMS, 国信证券经济研究所整理, 不包括肌松药

图 15: 2016 年美国销售额 TOP10 手术用麻醉药 (亿美元)



资料来源: IMS, 国信证券经济研究所整理, 不包括肌松药

- ❖ 麻醉药进入壁垒高、竞争者少、新药少、降价风险小, 价格敏感度低, 且用量随着手术量增长而稳定增长
- ❖ 镇静、肌松、镇痛三类静脉全麻药无竞争关系。全麻手术中同时满足镇静、肌松、镇痛三种要求, 临床上常需几种药物配伍才能达到满意的麻醉状态, 以上三类麻醉药之间基本不存在竞争关系, 只在同一类麻醉药中才存在互相替代
- ❖ 镇静类药物中, 无论国内外, 丙泊酚都是Top 1药物。其中, 30-40%的丙泊酚销量来源于无痛人流和无痛胃肠镜检查领域, 40-50%来源于麻醉诱导和维持, 10%来源于ICU镇静领域

# HSK3486项目概况---对标丙泊酚的镇静类潜力药物

研发代号	目前阶段	原研公司	作用机制	适应症
HSK3486	Ph 2	海思科	GABAA受体 激动剂	麻醉镇静

## □ 药物情况：

- 乳剂
- 静脉注射

## □ 拟适应症：

- 肠镜检查
- 麻醉诱导
- 麻醉维持
- ICU镇静

## □ 专利情况：

- 已申请国际PCT专利，并于2015年陆续进入20多个国家
- 目前已在中国（含香港）、美国、澳大利亚、欧洲、加拿大、日本、南非等国获得授权



# 项目及临床进展

项目立项  
2012.9

澳洲I期临床启动  
2014.4

完成澳洲Ia/Ib/Ic临床  
2015.12

进入中国III期  
2018下半年

2012

2013

2014

2015

2016

2018

2019

确定候选化合物  
2013.4

申报中国临床  
2014.8

中国I期临床启动  
2016.3

国内NDA

- ❖ 海思科自主研发的首个新分子实体，1.1类新药
- ❖ 国内外均已开展临床，我们在澳洲开展了4个I期临床，国内目前处于Ph 2，今年下半年在国内会进入Ph 3
- ❖ 临床前研究和澳洲I期临床研究显示HSK3486优于丙泊酚

# 项目特点---有望替代丙泊酚的新一代产品

## 药效

药效为丙泊酚5倍，同时意味着病人的脂质摄入量可能减少5倍，这对重伤病人手术病人减少脂质摄入、对病人的代谢获益有很大帮助

## 安全性

对血压、心率等的影响小于丙泊酚，对呼吸抑制的影响及术后清醒质量方面优于丙泊酚，安全剂量宽

## 注射痛

无明显注射痛，和丙泊酚的20~30%发生率相比有着显著进步

## 半衰期

半衰期显著优于丙泊酚，更有利于麻醉医生对患者的调整用药

## 起效和苏醒

快速起效，苏醒迅速，与丙泊酚相当

## 产品组合

与现有肠外营养品种形成“围手术期”产品组合

# 丙泊酚镇静维持市场大，竞争少

国家	包装规格	销售数量（千瓶/千支）				销售金额（百万美元）			
		2014年	2015年	2016年	2017年	2014年	2015年	2016年	2017年
中国	10ml	7,462	8,172	9,202	10,500	15.50	16.52	19.45	22.80
	20ml	27,588	30,269	32,959	36,466	147.85	162.72	180.35	198.82
	50ml	5,193	5,903	6,889	7,900	98.29	99.43	109.39	118.64
	100ml	24	24	23	25	0.86	0.88	0.83	0.83
法国	20ml	9,761	9,648	9,740	10,217	147.45	143.22	144.22	154.48
	50ml	1,461	1,618	1,623	1,707	51.15	57.73	58.47	55.81
	100ml	57	55	62	140	3.97	3.47	3.59	8.92
巴西	10ml	281	302	297	444	0.90	0.94	0.77	1.00
	20ml	3,863	4,861	5,429	6,540	16.23	19.49	27.49	39.71
	50ml	875	880	876	821	20.97	21.09	36.02	39.18
	100ml	84	81	81	104	1.73	2.03	3.19	4.54
日本	20ml	2,274	2,343	2,471	2,587	15.82	15.72	14.67	14.63
	50ml	2,750	2,657	2,754	2,824	35.56	33.53	31.38	30.98
	100ml	292	292	299	300	3.88	3.70	3.38	3.26
美国	10ml	308	1,214	1,839	2,437	0.51	1.63	2.30	3.50
	20ml	46,635	51,354	55,134	56,298	132.62	134.92	137.96	149.75
	50ml	3,761	4,474	4,890	5,213	22.69	25.70	27.95	30.12
	100ml	9,113	10,074	10,735	10,808	104.57	110.76	114.99	116.21



# 立足国内，展望全球---探索国际合作开发



## ❖ 中美双报，拟在美国开展临床

- 创新药的国际临床开发，拟在美国也开展临床，并最终上市
- 今年拟在美国开Pre-IND会议，寻找CRO公司在美开发
- 拟筹集5000万美金开发III期临床，希望欧美日未来可同步上市
- 上市后销售权可交给国外公司

## ❖ 欢迎投资、JV等多种方式参与该项目在美国等主要药政市场的开发

**In China, for Global , 项目探索国际开发路径**

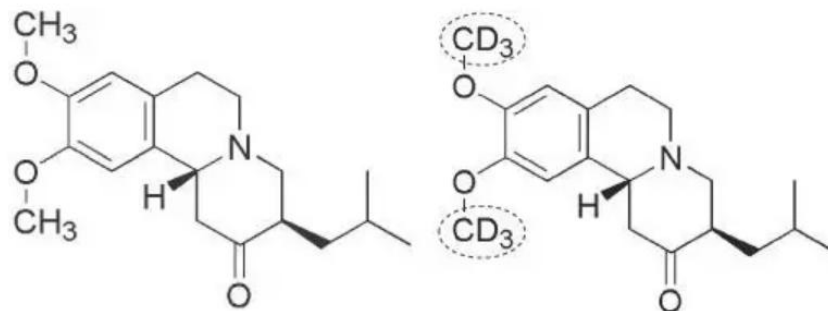
# HC1119 肿瘤

# FDA批准首个氘代物上市

## FDA批准首个亨廷顿舞蹈症氘代新药

来源：药明康德 2017-04-05

A+ A-



Xenazine®  
(tetrabenazine)

SD-809  
(dutetrabenazine)

- ❖ 2017年4月，美国FDA已经批准了Teva的新药产品AUSTEDO（deutetrabenazine）片剂用于治疗与亨廷顿舞蹈症相关的“舞蹈病症状”（chorea）。AUSTEDOTM是FDA批准的第一个氘代产品，也是获得FDA批准的针对亨廷顿舞蹈病的历史上第二个药物
- ❖ 在化学上，deutetrabenazine正是tetrabenazine的衍生类似化合物，其中6个氢原子被氘原子代替。氘的掺入会降低药物代谢的速度，从而减少给药频率。于是，作为tetrabenazine的重氢化形式，deutetrabenazine化学结构的改良使得药物安全性和有效性都得到了显著改观

# Pfizer收购Medivation的标的之一就是恩杂鲁胺

BIO WORLD™

The Daily Biopharmaceutical News Source  
Now From Thomson Reuters

explore »

about

conferences

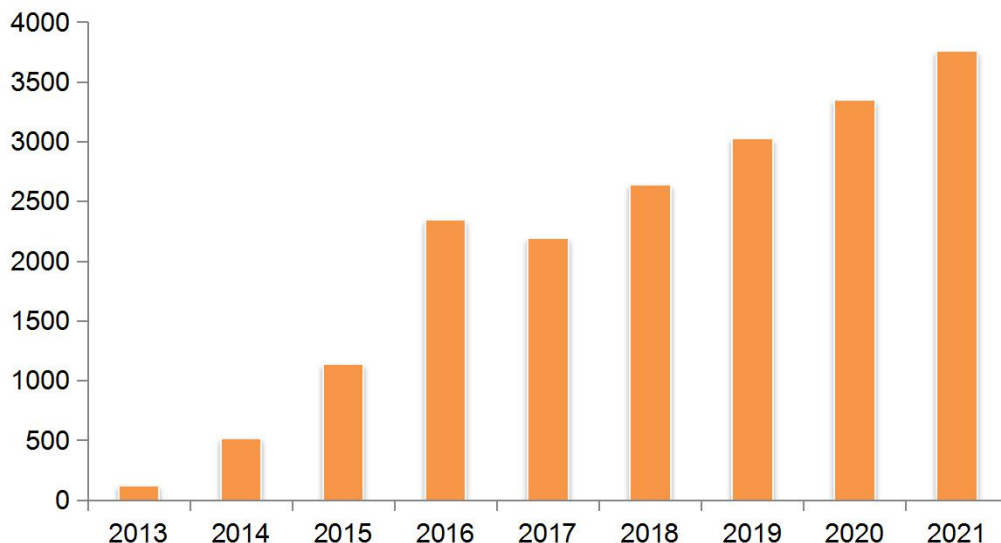
reports

staff

stor

Sorry, Sanofi: Pfizer plunks down \$14B (say what?)  
to take over Medivation

Xtandi销售及预测，目前已超过23亿美金销售



## ❖ Pfizer

- 辉瑞宣布以每股81.5美元现金的价格收购药物公司Medivation，以增强其肿瘤产品线
- 此次收购对Medivation的企业估值总额约140亿美元
- 含分手费条款，一旦Medivation悔婚，需付\$510m分手费

## ❖ Sanofi

- Sanofi是首个感兴趣的公司，并曾报价\$9.3b
- Medivation之前曾表示，赛诺菲的报价没有为恩扎鲁胺的前景合理估值，也未合理评估正在进行临床试验的另外两种主打产品Talazoparib和Pidilizumab的价值

## ❖ Gilead, Amgen和Celgene也曾向Medivation抛过橄榄枝

# 两票制，一致性评价，进口抗癌药免税。。。

印发关于在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的实施意见（试行）的通知

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会2017-01-09

国医改办发〔2016〕4号



医药环境的变化显示  
仿制的难度在不断加大，仿创是个好的思路

# HC-1119项目概况---绕开专利的改良型新药

研发代号	目前阶段	中文	作用机制	潜在适应症
HC1119	Ph 1	德恩鲁胺	雄激素受体抑制剂	前列腺癌等

## □ 药物情况：

- 软胶囊
- 口服

## □ 拟适应症：

- 前列腺癌（已开展3个Ph 1临床）
- 乳腺癌

## □ 专利情况：

- 已申请中国、澳大利亚，美国，日本、加拿大及国际PCT专利
- 中国、美国等国家已授权

## □ 项目开发里程碑：





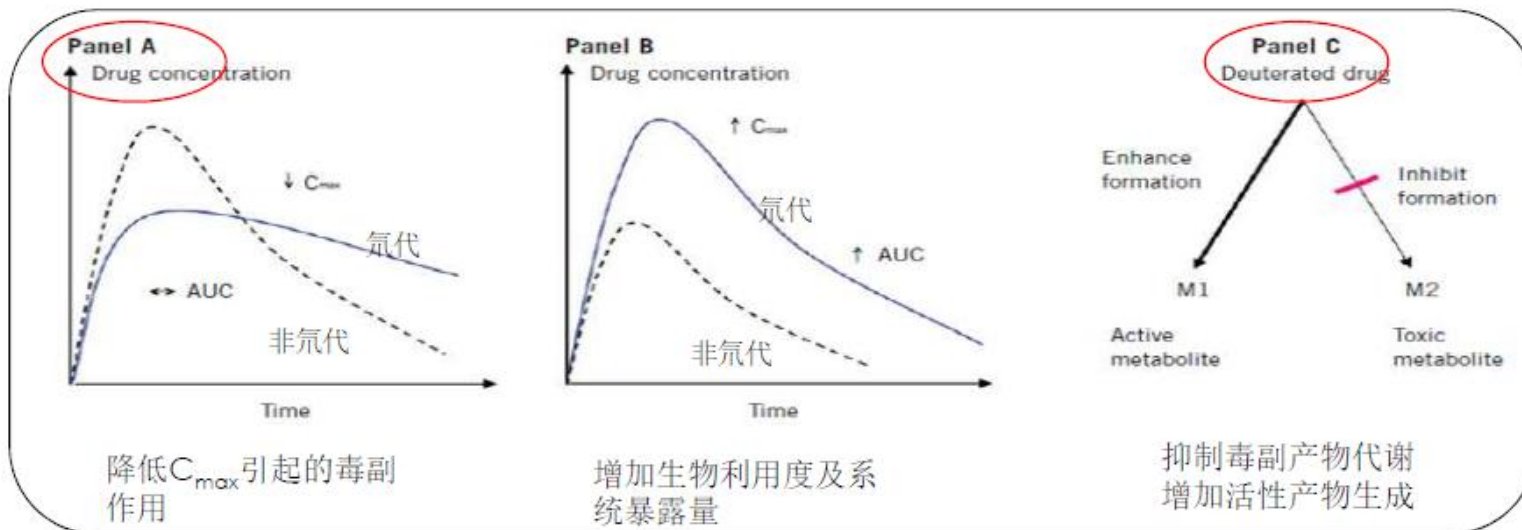
# 前列腺癌---日益高发癌种，未来潜力大

Total	2013	2014	2015
Cases	46,537	48,448	50,382
Urban	2013	2014	2015
Cases	34,702	36,509	38,366
Age-standardized rate (per 100,000)	7.6	7.6	7.6
Rural	2013	2014	2015
Cases	11,835	11,939	12,016
Age-standardized rate (per 100,000)	2.7	2.6	2.6

Source: IMS Health

- 中国为前列腺癌中低危国家，整体**发病率与欧美相比有差距**，**新发晚期率却远高于欧美**，**我国病人70%以上发现为晚期**；
- 中国PCa发病率增长迅速，目前是男性发病第七位的肿瘤，**高脂高蛋白饮食和老龄化**是罪魁祸首，随着生活方式和饮食结构的变化，预测未来发病人群更高；
- 中国各地区发病率差异显著，**部分发达地区已进入中危地区**(>10/10万)

# 氘代药物的开发优势



- 全新的知识产权 (IP)
- 成药性强, 临床研究路径清晰 (FDA 505b(2)路径)
- 改善PK, 降低毒副作用
- 理化性质/生物学活性与原药物相似

- 2017/4/3 FDA 批准首个氘代药物Austedo (Teva公司, 治疗Huntington's disease) (deuterated tetrabenazine), FDA505b(2)路径
- 多个氘代药物 (AVP-786, CTP-499, ALK-001等) 正在临床试验 (FDA505b(2)路径)



# 项目特点---恩扎鲁胺的改良型新药

## 氘代

氘代可改善原研药的PK

## 成药性

成药性好，剂量约为原研一半，理性/生物活性类似

## 安全性

毒副作用比恩杂鲁胺低，预期可降低癫痫的发生率

## 专利

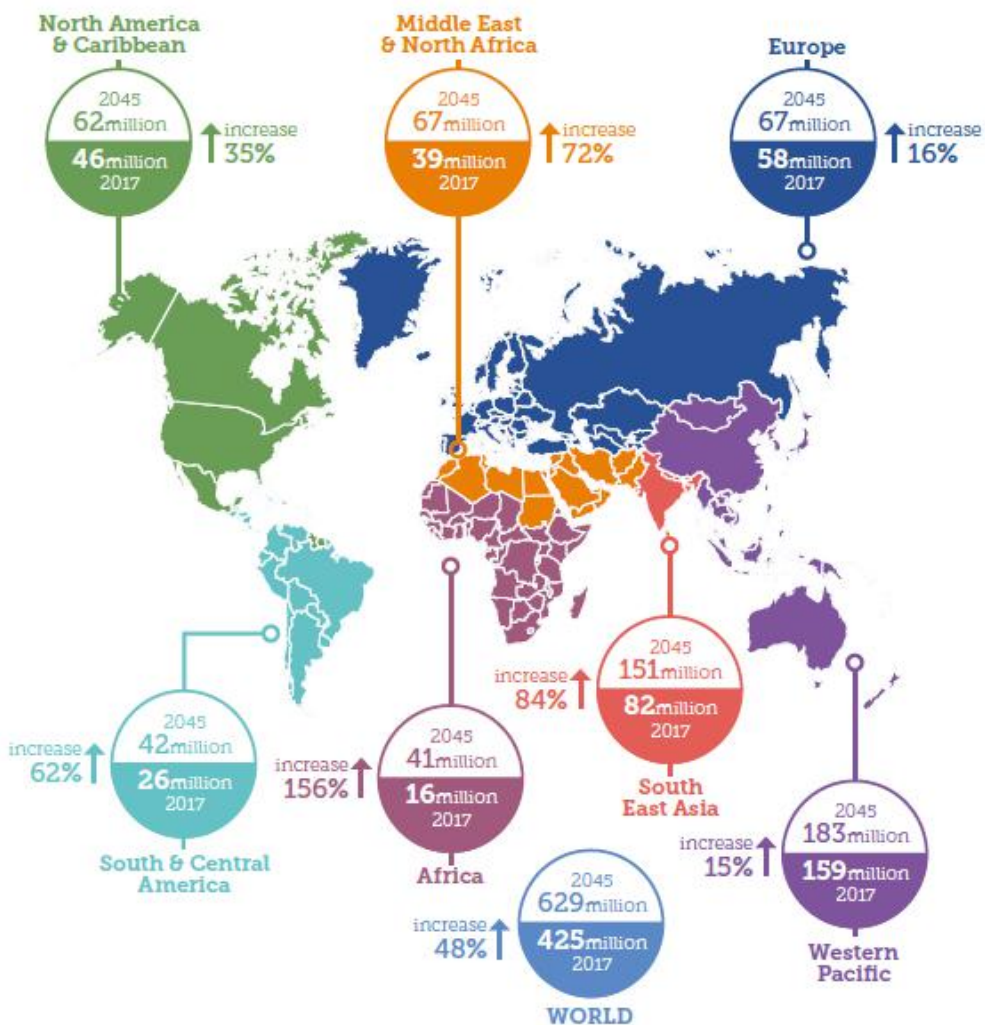
原研专利2026年到期，绕开原研专利，以2类创新药申报上市

## 临床 路径

按改良型新药开发，已与监管部门沟通，临床路径清晰

# HSK7653 糖尿病

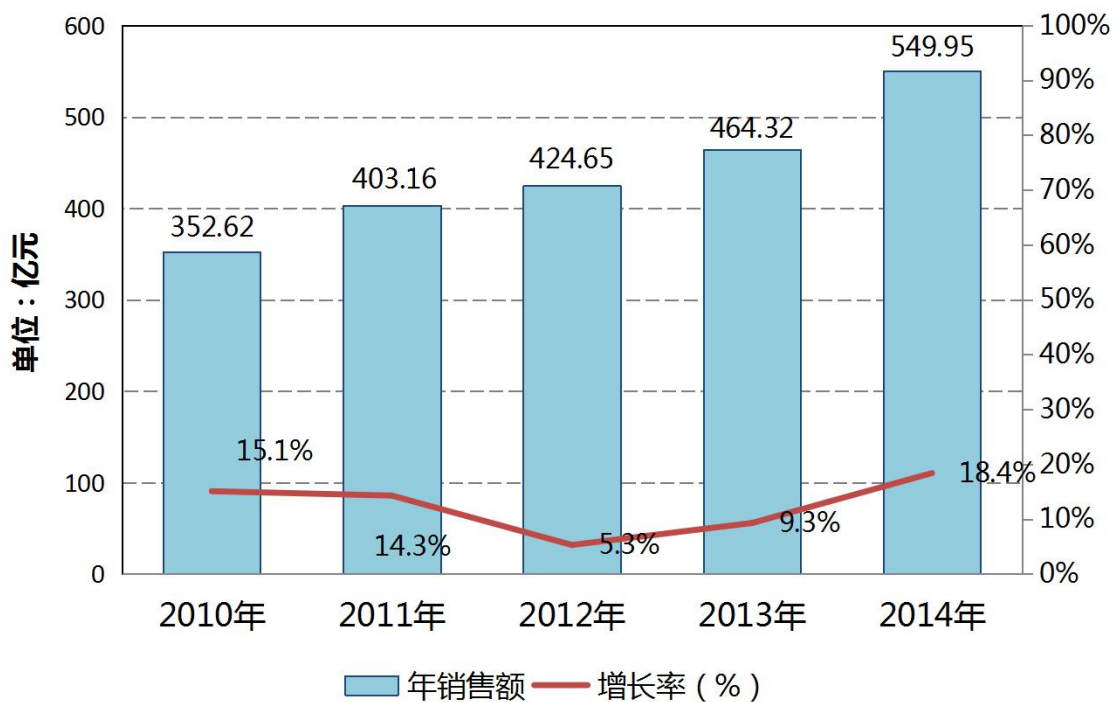
# 糖尿病最新流行病学



- ❖ **2017年全球约4.25亿成人患糖尿病**，预计到2045年，糖尿病患者可能达到6.29亿，2017年糖尿病患病率(20-79岁)估计为8.8%，预计到2045年会达到9.9%
- ❖ 2017年，20-79岁女性的糖尿病患病率约为8.4%，男性患病率约为9.1%。男性糖尿病患者比女性糖尿病患者多1710万。不论男性还是女性，均在65-79岁的糖尿病患病率最高
- ❖ **2017年，中国大陆约有1.144亿糖尿病患者(20-79岁)**，其中有3410万患者年龄超过65岁；糖尿病患病率为10.9%，年龄标化患病率为9.7%；**预计到2045年，中国糖尿病患者数量可达到1.198亿**
- ❖ 2017年，估计全球有2.124亿成人糖尿病患者(约一半患者)没有得到诊断，其中，84.5%在低收入和中等收入国家。即使在高收入国家，37.3%的糖尿病患者也未得到诊断

# 糖尿病市场容量大

2010-2014年全球糖尿病药物市场规模



- ❖ 2014年全球糖尿病市场规模近550亿美元，增长18.4%，预计其未来将以10~15%的速度增长；目前糖尿病市场已经成为仅次于抗肿瘤用药的第二大治疗领域
- ❖ 中国糖尿病药物2014年总体市场约为69亿美金（超过430亿人民币）
- ❖ 中国糖尿病市场也在持续增长，2012-2014年复合增长率超过13%

# 项目概况---中国人用得起的糖尿病创新药

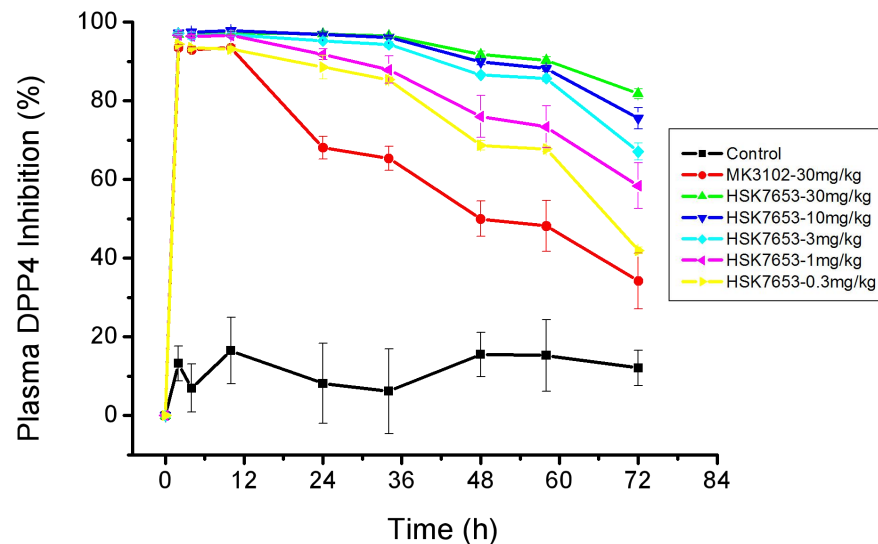
研发代号	目前阶段	作用机制	适应症
HSK7653	Ph 1	DPP-4抑制剂	II型糖尿病

## □ 药物情况：

- 口服片剂、长效降糖药
- 已申请10余篇相关专利，包括化合物专利、衍生物、工艺、盐和晶型专利等

## □ 药物特点：

- 2周1次给药，比国际上市的同类机理的小分子口服药物更长效
- 靶点成熟、风险可控，与其他机制相比整体表现均衡
- 指南推荐，并有多款药物医保收录，得到临床专家一致认可



# 糖尿病药物对比---DPP-4药物整体表现均衡

## 非胰岛素类糖尿病药物对比

类别	双胍类	磺脲类/格列奈类	噻唑烷二酮类	$\alpha$ -糖苷酶抑制剂	GLP-1	DPP-4	SGLT-2
代表药物	二甲双胍	格列美脲/瑞格列奈	吡格列酮	阿卡波糖	利拉鲁肽	西格列汀	恩格列净
胰岛细胞作用	无	消耗	消耗	无	保护	保护	无
体重改变	不改变	增加	增加	不改变	降低	不改变	降低
低血糖风险	几无	有	有	几无	几无	几无	无
心血管作用	可能获益	风险	风险	无	获益	无	获益
胃肠道反应	轻度	无	无	轻度	轻度	无	无
尿路感染	无	无	无	无	无	无	有

可能获益
  中性
  风险

# 临床专家一致认可看好DPP-4药物

## 专家观点

1. 看好DPP-4类药物的前景，在未来的2型糖尿病治疗领域将发挥重大作用，引领治疗新趋势
2. 与同类新机制SGLT-2药物相比，新机制药物虽有心血管获益，但是泌尿生殖系统感染、骨折及下肢截肢风险、酮症酸中毒风险等安全性问题值得重视
2. DPP-4药物主要优势体现在：
  - 保护胰岛 $\beta$ 细胞，延缓疾病进程；
  - 安全耐受性佳，不良反应少见；
  - 无低血糖风险；
  - 对体重无影响；
  - 与其他机制相比，机制成熟，风险可控，整体均衡

HSK16682 呼吸COPD



# COPD---高发的呼吸疾病，千亿级市场

## 发病率

- 据2012年统计，全球COPD的发病率在4-10%
- 据中华医学会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013版)》数据显示，我国40岁以上人群COPD的发病率高达8.2%，患者总数超过5000万，最新数据显示，目前COPD患者总数实际已达8000万

## 死亡率

- COPD的死亡率更加惊人，在中国，COPD疾病死亡率排名第四，仅次于恶性肿瘤、脑血管病和心脏病
- 2020年以后，慢性阻塞性肺疾病COPD将会是第三大死因世界每年约300万患者死于COPD，占全球死亡总数的5%，这一数字大于肺癌和乳腺癌所致死亡之和

# 从二联到三联---临床需求是根本

- 以舒利迭为首的二联方案一直是COPD的主力用药方案之一，舒利迭更是占据COPD药物的销售冠军，COPD的Top 3药物分别为GSK的Advair(沙美特罗/氟替卡松)、Bi的Spiriva(噻托溴铵)和AZ的Symbicort(福莫特罗/布地奈德)
- 近期有两种三联复方制剂获批上市，2017年11月FDA批准GSK/Innoviva的Trelegy Ellipta(吸入糖皮质激素(ICS)氟替卡松+长效 $\beta$ 2受体激动剂(LABA)维兰特罗+长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)乌美溴铵)上市; EMA批准意大利Chiesi的Trimbow (吸入糖皮质激素(ICS)倍氯米松+长效 $\beta$ 2受体激动剂(LABA)福莫特罗+长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)格隆溴铵)上市，这些药物的上市将会给患者带来更为便捷的用药选择
- 由此看来，吸入糖皮质激素(ICS)+长效 $\beta$ 2受体激动剂(LABA)+长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)三联疗法正成为治疗中重度COPD的新希望

# 项目概况及特点

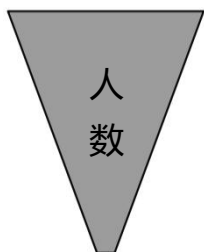
- 靶点: 毒蕈碱受体3和肾上腺受体 $\beta$ 2双靶点
- 适应症: 慢性阻塞性肺疾病COPD
- 剂型: 干粉吸入
- 开发阶段: 临床前开发, 预计2019年上半年进入临床研究
- 项目特点:
  - 药效和药效维持时间长于现有药物;
  - 双靶点药物和激素联用形成三联, 三联药物仿制难, 竞争少
  - 与公司仿制药的COPD产品形成组合

# HSK16149 神经痛

# 神经痛及市场情况

➤ 定义：国际疼痛协会将神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)定义为周围和(或)中枢神经系统、原发和(或)继发性损害、功能障碍或短暂性紊乱(transitory perturbation)引起的疼痛

➤ 分类：最常见的类型是

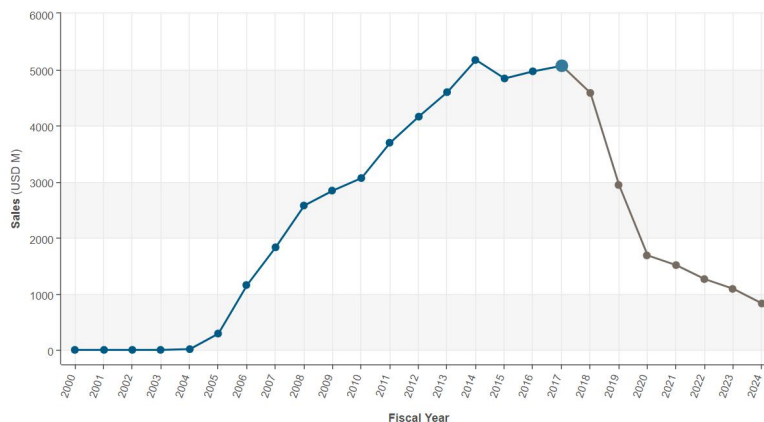


- 神经性腰痛
- 痛性糖尿病周围神经病变(PDN)
- 带状疱疹后神经痛(PHN) (多发于老年人)
- HIV相关的神经痛
- 其他还包括三叉神经痛、坐骨神经痛、幻肢痛等

➤ 发病率：神经病理性疼痛的发病率较高。在普通人群中的发生率约为7%，中国约有1600万例神经病理性疼痛患者，就诊率较高

➤ 治疗现状：随着对发病机制研究的不断深入，国际已有比较明确的一、二、三线治疗药物。在我国，我国目前尚缺乏适合临床实践应用的标准化诊疗程序，NP治疗市场仍在培育中

● 普瑞巴林是其中最为代表性药物，获得多个指南推荐，为NP领域一线用药，销售最高超50亿美金



# 项目概况---新一代慢性神经痛治疗药物

- 靶点：电压-门控钙离子通道相关的 $\alpha 2-\delta$  辅助蛋白
- 适应症：慢性神经性疼痛（糖尿病神经痛DPNP、疱疹后神经痛PHN、纤维肌痛FM）
- 剂型：口服片剂/胶囊
- 开发状态：临床前开发，2018年6月申请进入中国临床
- 项目特点：
  - 目前数据显示药效强于普瑞巴林，药效维持时间长于普瑞巴林
  - 差异化使用，普瑞巴林可能对轻度、中度的糖尿病末梢神经痛更好，该项目针对中度到重度患者效果可能更佳
  - 预计临床可qd或bid给药
  - 除上述适应症外，还拟探索更有潜力适应症：肿瘤化疗引起的神经痛

# 外周镇痛项目

# 项目概况及特点

项目名称	目前阶段	作用机制	潜在适应症
外周镇痛项目	Pre-IND	外周kappa受体抑制剂	镇痛

- 适应症：外周镇痛
- 给药方式：静脉注射
- 开发状态：临床前开发，2019年1季度申请进入中国临床
- 项目特点：
  - 避免进入血脑屏障，消除成瘾性
  - 更长效，比对标的药物显著提高了30-40%
  - 更大安全窗，安全窗10倍以上



# 海思科主要创新药特点概述

项目名	机制	研发阶段	潜在适应症	特点
HSK3486	GABAA受体激动剂	Ph 2	麻醉镇静	<ul style="list-style-type: none"> <li>药效为目前金标准药物丙泊酚的5倍，半衰期也优于丙泊酚</li> <li>安全性佳，注射痛方面优于丙泊酚</li> <li>今年下半年进入3期，预计明年NDA</li> </ul>
HC1119	雄激素受体抑制剂	Ph 1	前列腺癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>氘代改善PK</li> <li>安全性好，可降低癫痫发生率</li> <li>今年下半年进Ph 3</li> </ul>
HSK7653	DPP-4抑制剂	Ph 1	糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> <li>靶点成熟，风险可控，整体均衡，指南和专家推荐，医保收录</li> </ul>
HSK16682	毒蕈碱受体3和肾上腺受体β2双靶点	Pre-IND	COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>药效及维持时间强</li> <li>三联仿制难度大，竞争少，符合临床需求</li> <li>明年Q1进行IND</li> </ul>
HSK16149	α2-δ辅助蛋白	Pre-IND	神经痛	<ul style="list-style-type: none"> <li>目前数据显示药效强于普瑞巴林，药效维持时间长于普瑞巴林</li> <li>差异化使用，区别于普瑞巴林</li> <li>探索化疗引起的神经痛</li> <li>今年年中IND</li> </ul>
外周镇痛项目	外周kappa受体抑制剂	Pre-IND	外周术后镇痛	<ul style="list-style-type: none"> <li>避免进入血脑屏障</li> <li>更长效，更大安全窗</li> <li>明年Q1进行IND</li> </ul>

# 海思科创新药专利申请及授权概况

**128**个申请

统计至2018年3月，仅统计创新药部分

**20**个中国已授权

**56**个PCT申请

**>10**个重点国家和地区的申请覆盖

# 2018年底海思科主要创新药Pipeline

## 中国创新药管线

临床前

临床 I 期

临床 II 期

临床 III 期

**HSK3486**

(有望成为静脉麻醉的全球  
BIC 药物)



**德恩鲁胺**

(FDA 已批准氘代类药物的  
改良型新药)



**HSK7653**

(有望成为全球最长效的  
DPP-4 抑制剂)



**神经痛**



**慢阻肺COPD**



**术后镇痛**



# 投资美国FronThera公司----创新药国际化的探索

- **公司定位**：面向美国市场在专科用药、NASH、肿瘤免疫等领域具有鲜明特色的专利药公司
- **开发团队**：董庆、靳博涵、洪真、Steve Kaldor等多年成功药品开发经验的专家团队
- **策略**：
  1. 快速跟随全球前沿靶点，开发Me better争取Best In Class
  2. 孤儿药及专科用药这几年在欧美地区凸显重要性，美国公司先介入这一领域的研发
- **短期目标**：2019年前，美国1-3个化合物进入临床
- **终极目标**：开发出病人亟需的具有突破性的First In Class新药

**立足国外，专注新靶点和新机制**

# Agenda

全球医药行业研发进展概览

海思科创新药布局

海思科仿制药布局

海思科研发布局总结

# 仿制药依然是中国药企的重要支撑

## 仿制药占中国医药产业96%的份额

桑国卫院士：

- **医药大国，非医药强国**：制药企业多而散（4700多家），销售额和利润低，研发投入严重不足
- **创新能力薄弱**：我国创新的层次主要处于以仿制为主到仿创结合阶段。仿制药达96%，上市新药多为me-too药物，新药市场被国际大公司产品垄断
- **产研联盟作用虚化**：缺乏有效机制体制和运作实体

单位：亿美元 统计年份：2013	国际（前十强）	国内（前十强）	对比
销售额	3383.5	73.8	45:1
利润	1286.9	15.6	82:1
研发投入	603.9（销售额的17.8%）	销售额的1%左右	18:1
成果转化率	20%	不到2%	10:1

# 海思科仿制药产品定位

01

**立足于高端技术平台开发高壁垒仿制药**

多腔袋、口服缓控释、粉吸入剂等

02

**专注于呼吸、中枢神经、高端肠外营养等特色专科**

巩固公司肠外营养、肝胆消化领域优势地位，深入拓展新领域产品线

03

**心脑血管、糖尿病等大科室特色治疗产品**

保持专科领域的同时，也聚焦大科室品种

**高端仿制药+特色大领域，做有一定技术难度和壁垒的仿制药**

# 海思科仿制药布局①巩固肠营养领域优势地位

巩固肠外营养领域的优势地位，稳扎稳打

- 销量最大的两个三腔袋注射液
- 脂肪乳氨基酸（17）葡萄糖（11%）注射液
- 中长链脂肪乳/氨基酸（16）/葡萄糖（16%）注射液
- 双腔袋注射液
- 氨基酸葡萄糖注射液
- 2015年已上市第一个国产液-液双腔袋（肠外营养注射液25）



# 海思科仿制药布局②未来方向-COPD及呼吸

明确未来方向：布局呼吸领域，主攻COPD  
以世界级难度的吸入剂为核心，构建呼吸领域齐全的产品线

## 粉吸入剂

- 噻托溴铵粉吸入剂
- 格隆溴铵粉吸入剂
- 茚达特罗格隆溴铵粉吸入剂

## 气雾剂

- 复方布地奈德福莫特罗气雾剂

正在探索软雾剂

# 海思科仿制药布局③口服缓控释制剂

自研及与台湾药企合作，布局口服缓控释制剂

**围绕中枢神经、心血管、糖尿病等领域进行布局**

- 盐酸普拉克索缓释片
- 格列齐特缓释片
- 单硝酸异山梨酯缓释片
- 硝苯地平控释片
- 帕利哌酮缓释片
- 盐酸坦索罗辛口崩缓释片
- 甲磺酸多沙唑嗪缓释片

# 一致性评价品种及其他

## 一致性评价品种规划（5个）

今年主要会做2个医保产品的一致性评价工作

- 恩替卡韦：有望第一批
- 美利曲辛：有望冲击首家
- 其余3个品种预计明年下半年开展一致性评价工作

## 现有领域品种补充，产品组合

多烯磷脂酰胆碱是海思科拳头产品之一，在肝病及消化领域占据主要位置，恩替卡韦也是肝病领域重要品种，替诺福韦预计今年年底或明年年初上市

- 海思科研发了替诺福韦的新一代TAF（富马酸替诺福韦艾拉酚胺）的新盐型产品

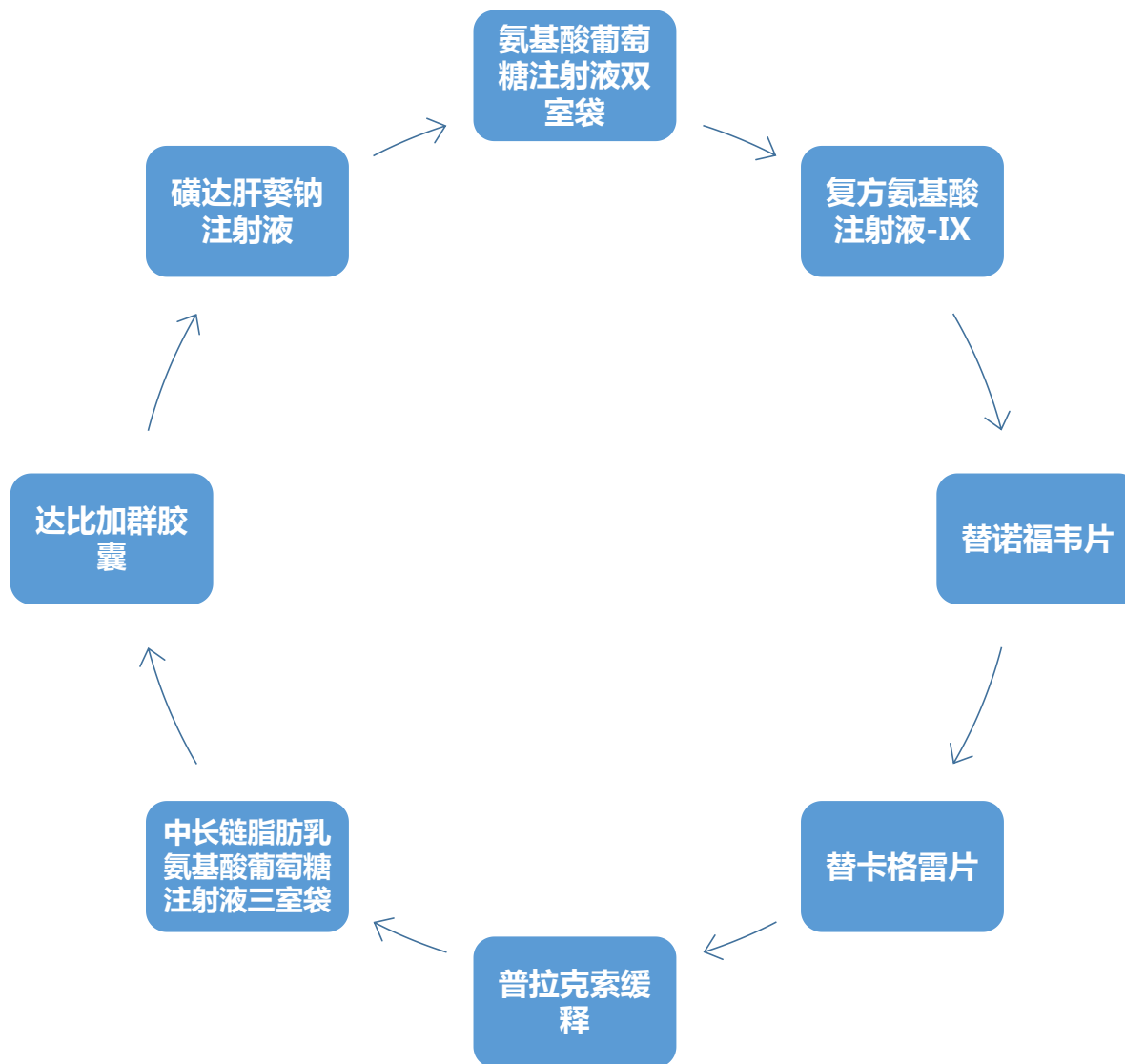
# 2018年海思科可能获批品种（6个）

## 2018年海思科拟批准上市仿制品种

序号	项目编码	项目名称	注册分类	剂型	适应症分类	预计批准时间
1	HEISCO-19-1 HEISCO-19	氯乙酰左卡尼汀 氯乙酰左卡尼汀片	3.1 3.1	原料药 片剂	神经系统疾病药物	2018年4季度
2	HEISCO-66-1 HEISCO-66	埃索美拉唑钠 注射用埃索美拉唑钠	6 6	原料药 注射剂	消化系统疾病药物	2018年4季度
3	HEISCO-53	复方氨基酸注射液(20AA)	6	注射液	电解质、酸碱平衡及 营养药、扩容药	2018年4季度
4	HEISCO-153-1 HEISCO-153	盐酸帕洛诺司琼 盐酸帕洛诺司琼注射液	6 6	原料药 注射液	抗肿瘤药物	2018年3季度
5	HEISCO-167	复方维生素（3）注射液	新3类	注射液	电解质、酸碱平衡及 营养药、扩容药	2018年3季度
6	HEISCO-57	注射用醋酸卡泊芬净	6	注射剂	抗感染药物	2018年4季度

备注：预计批准时间根据目前国家注册各种政策、药审中心审评时限及我司品种后续审评审批程序预测，随形势变化做相应调整。

# 2019年海思科可能获批品种（8个）



# Agenda

全球医药行业研发进展概览

海思科创新药布局

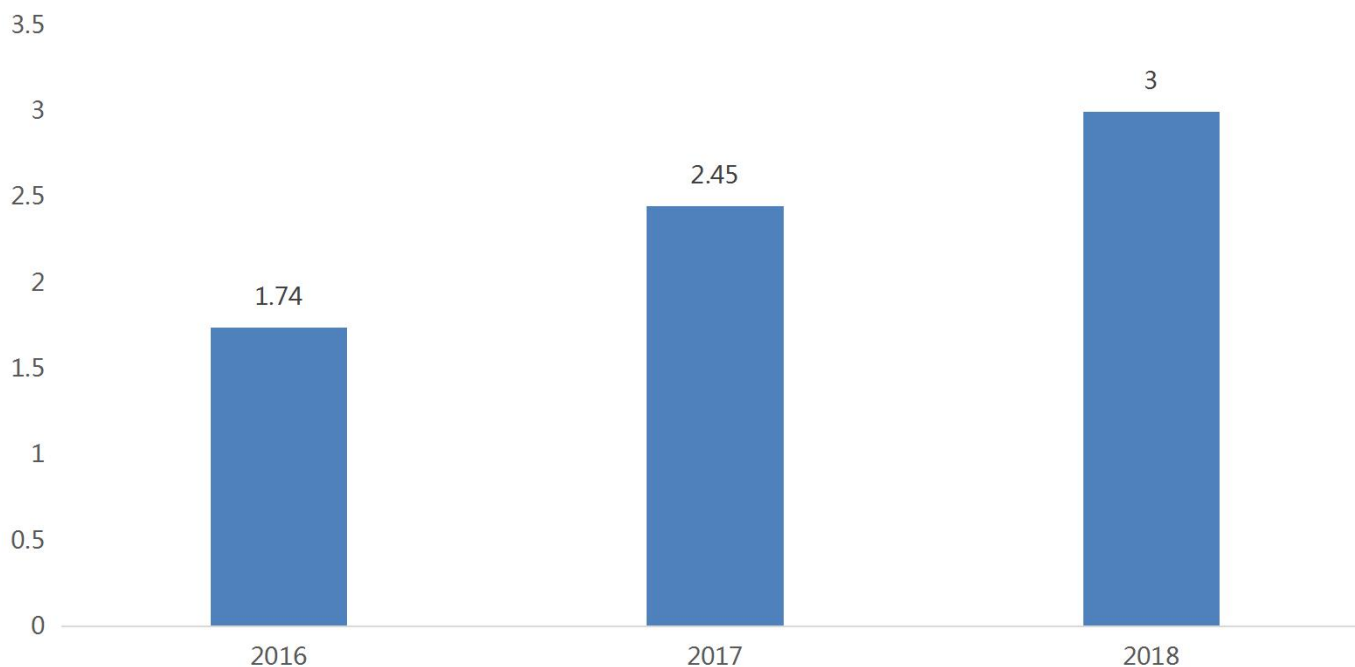
海思科仿制药布局

海思科研发布局总结

# 高投入为研发保驾护航

- ❖ 海思科研发投入持续保持高增长，2017年研发投入占营收比超过13%，2018年预计研发投入3亿元
- ❖ 后续仍会持续加大对研发项目的投入，特别是国家鼓励类的新药研发投入

海思科近3年的研发投入（亿元）



# 海思科研发布局总结

## 创新药

### 深耕特色领域：

- 领域：神经痛、COPD、特定肿瘤、糖尿病及并发症等
- 国内以相对成熟靶点/药物为主，进行布局和寻求现有药物差异化
- 国际以新靶点新机制药物入手，快速拓展

## 仿制药

### 高端仿制药+特色大领域：

- 以多室袋为代表的肠外营养系列药物
- 口服缓控释制剂
- 以粉雾剂为代表的慢阻肺/呼吸系列药物
- 大品种一致性评价有望入围第一批，进度靠前





# HAISCO

# THANK YOU