



创新致远 为众为先

INNOVATION REACHES FAR

PIONEERING FOR PEOPLE

复宏汉霖全球研发开放日

股份代号: 2696.HK

2020.06.13 中国上海



免责声明

- 复宏汉霖、陈述人或提供人对本文件内容（文件内容亦有可能包括前瞻性陈述）均不做出明示或默示的保证、声明或陈述（包括但不限于：本内容针对任意特定目的所具有的及时性、通用性、精确性，或者关于使用本文件内容所获得信息无误可信的声明）。如因有关内容存在错误、遗漏或失准之处而引致的行为或结果，复宏汉霖、陈述人或提供人对此不承担责任。
- 本文件及其中所包含内容的所有权利，包括版权，均由复宏汉霖独家所有，其中相关的“Henlius”和“复宏汉霖”字样、图案及相关LOGO标识均为复宏汉霖合法所有的字号、商标和标识。未经复宏汉霖书面同意，任何第三方不得以包括转载在内的任何方式加以使用。
- 本文件内容不包含亦不应被视为任何建议（包括但不限于医疗建议、投资建议），您基于本文件中内容做出的任何决策，责任自负。
- Henlius, the representor or the provider does not make any warranties, statements or representations, express or implied, on the content of this document (the content of this document may also include forward-looking statements), including but not limited to statements about the timeliness, universality and accuracy of the content for any specific purpose or with regard to the correctness of the information obtained by using the content of this document. If any conduct or consequence is caused by any mistake, omission or incorrectness of the relevant content, Henlius, the representor or the provider shall not be liable.
- All rights, including copyrights, of this document and the content contained herein shall be exclusively owned by Henlius, among which the relevant words, patterns and logos relating to “Henlius” and “复宏汉霖” are the names, trademarks and logos legally owned by Henlius. No third-party could use them by any means, including reproduction, without written consent from Henlius.
- The content of this document does not include and shall not be deemed as any advice (including but not limited to medical advice and investment advice). You shall be liable for any decision made by yourself based on the content of this document.

研发整体战略和优势

临床整体概况、最新进展及优势



联合创始人、首席执行官
刘世高





近期主要进展

复宏汉霖近期主要进展 – 产品开发

生物类似药

- **汉利康® (HLX01) 进一步开发取得多项进展**

汉利康®新增外推适应症CLL&FL获NMPA受理(2020.05); 汉利康® 2000L及500mg规格sNDA获NMPA批准 (2020.04)

- **首个“中国籍”生物药获得EMA CHMP推荐批准**

HLX02(曲妥珠单抗)欧盟上市申请获EMA CHMP推荐批准 (2020.05)

- **3项生物类似药IND申报获得NMPA批准**

HLX11 (Pertuzumab生物类似药) (2020.01) ; HLX13(Ipilimumab生物类似药) (2020.04) ; HLX14(Denosumab生物类似药) (2020.05)

- **2项研究结果于国际权威期刊发表**

国际血液肿瘤学权威期刊JHO刊登汉利康®3期临床研究结果(2020.04); 国际生物药权威期刊BioDrugs刊登HLX02相似性研究结果 (2020.02)

生物创新药

- **4项临床研究完成境内/外首例患者给药, 1项1期临床试验完成**

HLX10 (PD-1) 一线sqNSCLC国际多中心临床3期试验完成中国境外首例患者给药 (2020.04)

HLX10 (PD-1) 一线ES-SCLC国际多中心临床3期试验完成中国境外首例患者给药 (2020.04)

HLX10 (PD-1) CC 2期临床试验完成首例患者给药 (2020.03)

HLX55 (创新型c-MET单抗)1期临床试验完成首例患者给药 (2020.03)

HLX07(创新型EGFR单抗)1期临床试验显示安全性及耐受性良好 (2020.03)

- **1项生物创新药IND申报获得批准**

HLX56(DR4单抗)获中国台湾IND批准 (2020.05)

新冠项目

- **HLX70(抗S1中和抗体)和HLX71(ACE2-Fc融合蛋白)获科技部“国家重点研发计划项目”专项资金支持 (2020.05)**

复宏汉霖近期主要进展 – 平台技术

研发平台技术

- 成功建立包含超过**70余种**不同小鼠肿瘤模型的自有**肿瘤动物模型平台**
- 成功构建**超大库容(2×10^{12})**人源化羊驼VHH噬菌体展示库
- 积极推进**~20项基于VHH或scFv的新型抗体/融合蛋白项目**的临床前开发，其中HLX301和HLX35已递交相关中国与
国际专利申请

工艺开发平台技术

- **连续流生产技术完成中试级别（200L）概念测试**，下游生产时间由6天缩短至1.5天，产品质量与批次生产一致
- **ATF灌流培养工艺**应用于实验室级别生产表达量达20g/L以上
- 已具备**高浓度制剂、预充针产品**的自主开发能力，大剂量皮下注射制剂正在开发中

创新合作

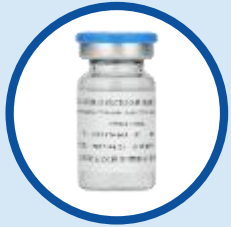
- 与**复星凯特**达成合作，共同探索CAR-T和BiCAR-T细胞治疗产品在实体瘤方面的研发和应用（2020.04）
- 与**三优生物、之江生物**就共同研发针对新冠病毒全人源抗体药物达成合作（2020.05）
- 与**迈杰转化医学**达成合作，就肿瘤创新药物的生物标志物和伴随诊断等相关领域展开合作（2020.03）
- 与**基准医疗**就共同开发胃癌HER2基因扩增液体活检伴随诊断产品达成战略合作（2020.05）



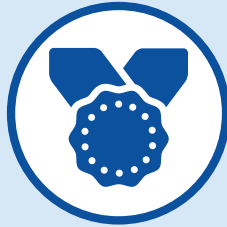
2

复宏汉霖创新的勇气及成果

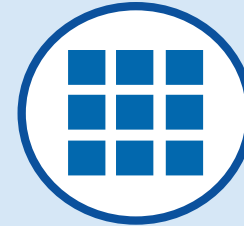
敢为人先 - 复宏汉霖成立至今敢于创新的具体成功案例



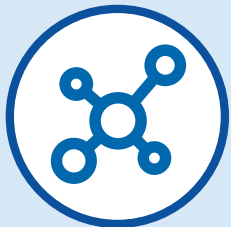
First
Biosimilar IND and
NDA Filings



First
China-manufactured
biosimilar entering
global phase 3 trials



First
Biosimilar developed in
China filing for EMA
Approval



First
Adopter of single-use
technologies



First
Multinational
research operation



First
Developing continuous
bioprocessing
technologies

汉利康®：中国第一个生物类似药



2019.02 HLX01(汉利康®) NDA获NMPA批准
--中国首例根据《生物类似药指导原则》获批上市的单抗药物

2019.02 HLX01相似性研究结果发表于*mAbs*期刊
--中国首篇公开发表的评估生物类似药相似性的文章

2019.05 汉利康®开出第一张处方
--中国首例商业化推出的生物类似药



Source: EMA, FDA and NMPA websites

第一个国际化的“中国籍”生物药-复宏汉霖 HLX02(汉曲优®; Zercepac®)

- 中国首个开展国际多中心3期临床研究的生物类似药 (2017-2019)
- 中国首个按照生物类似药指导原则开发并获得NMPA上市申请受理 (2019.04) 的曲妥珠单抗
- 中国首个在欧盟报产 (2019.06) 的国产单抗生物类似药, 同时系首个获得欧盟GMP批准 (2020.04) 的“中国籍”曲妥珠单抗



Quality and Biosimilarity Data Package		status
Quality Attributes	Method	Pass/Fail
Primary structure	AA sequence	Pass
Secondary structure	CD, FTIR, NMR	Pass
Tertiary structure	CD, FTIR, NMR, X-ray	Pass
Quaternary structure	SEC, DLS, NMR	Pass
Chemical structure	Elemental analysis, HPLC, MS	Pass
Biological activity	Cell-based assays, ADCC, CDC, etc.	Pass
Immunogenicity	ADCC, CDC, etc.	Pass
Stability	Stability studies	Pass
Other	Other quality attributes	Pass

按照国际标准和建造厂房



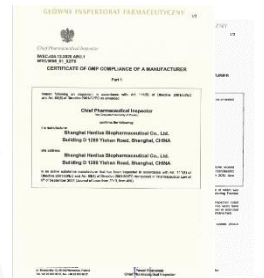
作为国内首个在海外开展临床试验的生物类似药, 先后获中国、乌克兰、波兰和菲律宾临床III期试验许可, 共654例病例入组完成。

accord 泛欧洲, 中东北非地区

Jacobson Pharma Corporation 香港, 澳门

Cipla 澳大利亚, 新西兰, 马来西亚, 哥伦比亚

mAbxience 阿根廷, 乌拉圭, 巴拉圭 (2020.03)





3

复宏汉霖的创新能力和创新产品 及创新战略

高效研发能力：覆盖全流程的一体化平台, 自主控制质量、速度和成本

抗体筛选平台

- 全人源天然噬菌体展示库(1.5×10^{10})
- 传统杂交瘤技术
- 抗体Fc改造工程和人源化技术
- 自主开发>70种肿瘤动物模型
- 人源化VHH单域抗体噬菌体文库(2×10^{12})
- 双功能抗体技术平台
- 快速克隆筛选系统
- 自动化高通量抗体筛选技术

抗体工艺开发平台

- 细胞培养：自主培养基，高表达细胞株的构建及筛选技术，高密度连续灌流培养工艺
- 下游纯化：连续流纯化技术开发
- 制剂工艺：冻干工艺，预充针剂型，高浓度制剂开发
- 分析方法：CQA关键质量属性研究，相似性和工艺可比性评价，E&L和制剂分析评估，体外药效评估表征，PAT在线质量研究监控，生物标记物平台技术等



多技术平台组合
协同创新



复宏汉霖的研发成果-丰富全面的抗体研发管线

	产品 (参照药)	靶点	适应症	临床前	IND	1期	2期	3期	NDA	获批上市	合作伙伴 (地域)
已上市	汉利康(利妥昔单抗) ^[1]	CD20	非霍奇金淋巴瘤								复星医药(中国) BIOSIDUS(南美4国) FARMA DE COLOMBIA(南美4国) 亚盛医药
近期可商业化	HLX01(利妥昔单抗)	CD20	类风湿性关节炎 ^[2]								
	HLX02(曲妥珠单抗) ^[3]	HER2	乳腺癌、转移性胃癌								ACCORD(欧洲、MENA、CIS 70余国) CIPLA(亚太及南美4国) JACOBSON(香港、澳门) Mabience(南美3国)
	HLX03(阿达木单抗) ^[4]	TNF-α	银屑病、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎								复星医药(中国)
	HLX04(贝伐珠单抗)	VEGF	转移性结直肠癌、非鳞状非小细胞肺癌 湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变 ^[2]								
临床在研	单药	PD-1	高度微卫星不稳定/错配修复缺陷实体瘤 慢性乙型肝炎								KG BIO(东南亚10国) *HLX10单药和2个联合疗法 药明奥测
	HLX10 +化疗	PD-1	转移性食道鳞状上皮癌 鳞状非小细胞肺癌 广泛期小细胞肺癌 胃癌 宫颈癌								
	+HLX04	PD-1+VEGF	非鳞状非小细胞肺癌								
	+HLX07	PD-1+EGFR	肝细胞癌								
	HLX07	EGFR	头颈部鳞状细胞癌								
	HLX05(西妥昔单抗) ^[5]	EGFR	实体瘤								上海景泽(中国)
	HLX12(雷莫芦单抗)	VEGFR2	转移性结直肠癌、头颈部鳞状细胞癌								
	HLX20	PD-L1	胃癌、转移性非小细胞肺癌、转移性结直肠癌								
	HLX22★	HER2	实体瘤								药明奥测
	HLX55 ^[6] ★	c-MET	乳腺癌、胃癌								
	HLX11(帕妥珠单抗)	HER2	实体瘤								
	HLX13(伊匹木单抗)	CTLA-4	乳腺癌								
	HLX14(地舒单抗)	RANKL	黑色素瘤、肾细胞癌、转移性结直肠癌								
	HLX56 ^[7] ★	DR4	骨质疏松症								
临床前	HLX26	LAG3	实体瘤								
	HLX23	CD73	实体瘤								
	HLX15(达雷木单抗)	CD38	实体瘤								
	HLX24	CD47	多发性骨髓瘤								
	HLX59	CD27	实体瘤								
	HLX51	OX40	实体瘤								
	HLX16(依洛尤单抗)	PCSK9	实体瘤								
	HLX52	TIM-3	高胆固醇血症、心血管粥样动脉硬化等								
	HLX53	TIGIT	实体瘤								
	HLX58	Claudin 18.2	实体瘤								
	HLX60	GARP	实体瘤								
	HLX63	GPC3	实体瘤								
	HLX71	S1 protein of SARS-CoV-2	实体瘤								
	HLX70	S1 protein of SARS-CoV-2	新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 等								
11 双抗	HLX301★	TIGIT双抗	实体瘤								
	HLX35★	4-1BB双抗	实体瘤								
	HLX304★	OX40双抗	实体瘤								

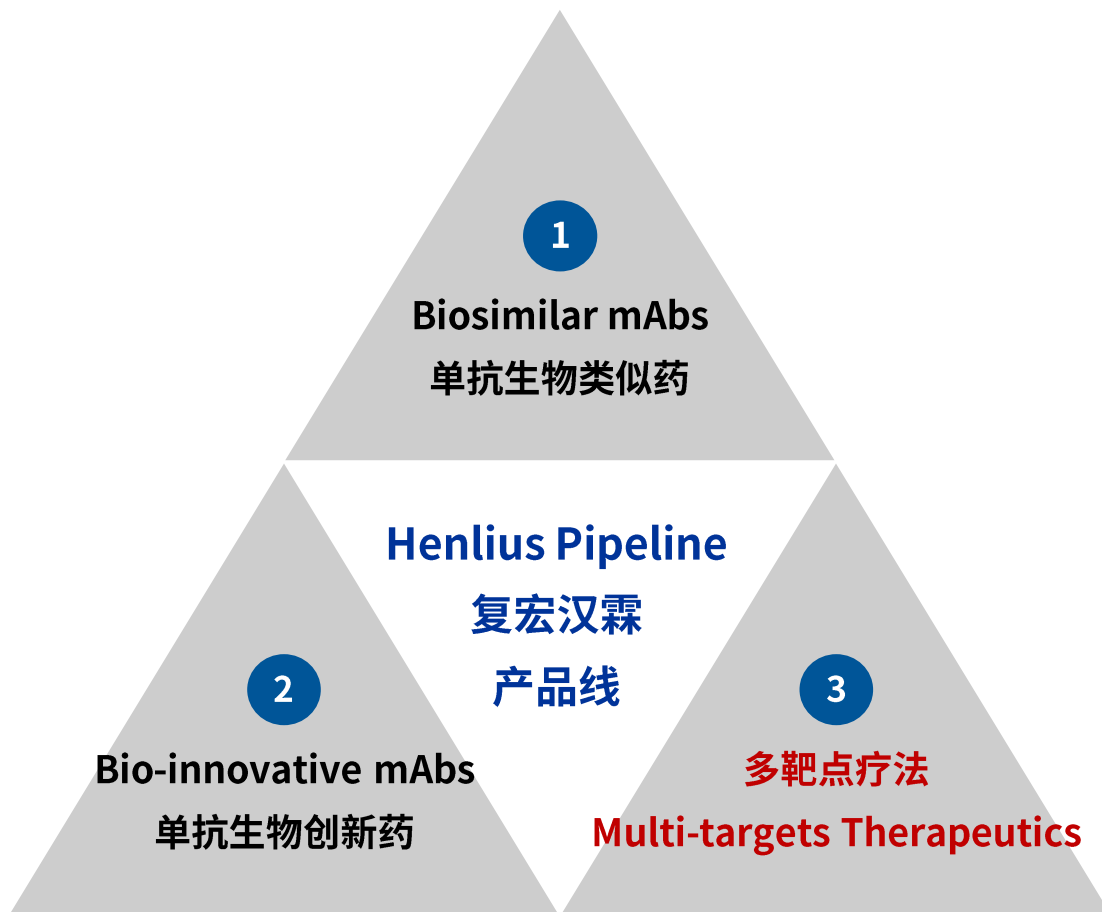
- ★ 有望成为first in class
- 肿瘤特异性靶点
- 血管生成靶点
- 肿瘤免疫靶点
- 联合疗法
- 其它
- 双抗

[1] 2019年2月获NMPA批准, 成为国内首个生物类似药
 [2] 被视为生物创新药产品, 因在中国参照药尚未就相关适应症获得批准
 [3] HLX02已获NMPA与EMA上市申请受理, 是中国首个在欧盟报产的国产单抗生物类似药
 [4] HLX03已获NMPA上市申请受理
 [5] 授予上海景泽在中国的商业化权利
 [6] 拥有在中国、东南亚、中亚及南亚的部分国家的商业化权利
 [7] 拥有在中国的商业化权利

自有产品线有优势创造出多种潜在的创新组合



复宏汉霖下一步战略重点 - 多靶点疗法



Multi-targets Therapeutics 多靶点疗法

a Bispecific/Multi-specific Therapies 双/多功能疗法

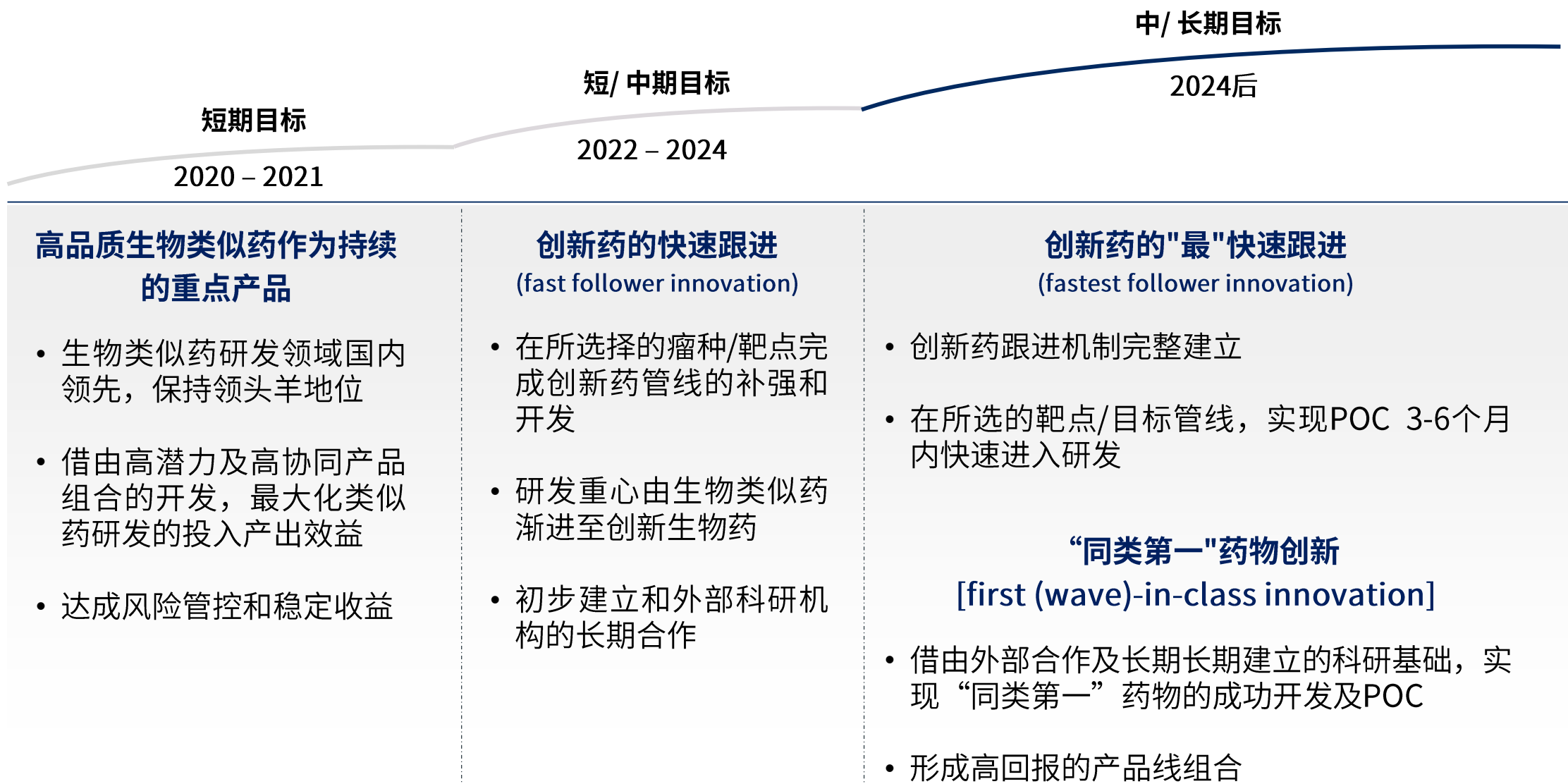
- 抗体+抗体
- 抗体+细胞因子融合蛋白
- 抗体+受体蛋白
- ...

* 根据不同临床需求，在靶点上可设计成为肿瘤+免疫，免疫+免疫，肿瘤+肿瘤，免疫+炎性，免疫+生长因子等多种组合

b Combo Therapies 联合治疗

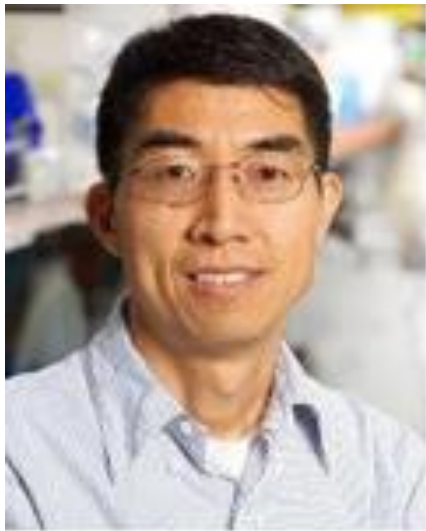
- 单抗+单抗 HLX10+HLX04, HLX10+HLX07 etc.
- 单抗+小分子
- 单抗+化疗

产品管线研发战略规划：“高效创新”三步走



复宏汉霖科学顾问委员会为研发提供强大支持

复宏汉霖科学顾问委员会成立于2018年5月，委员会成员皆为肿瘤生物学、免疫学、癌症治疗领域的杰出科学家或医生定期召开会议讨论回顾研发项目和优先级排序，大力支持复宏汉霖创新产品线的研发



管坤良博士
Kun-Liang Guan, Ph.D.

复宏汉霖科学顾问委员会主席
加州大学圣地亚哥分校药理学杰出教授
发表SCI 400+篇，H-Index 144



杨一平博士
Yiping Yang, M.D., Ph.D.

杜克大学医学中心医学、免疫学教授
杜克大学癌症研究所血液恶性肿瘤及细胞治疗副主任、《临床研究杂志》(JCI)、JCI Insight副主编
发表SCI ~100篇



邹伟平博士
Weiping Zou, Ph.D.

美国密歇根大学医学院Charles B. de Nancrede外科教授、美国密歇根大学医学院肿瘤免疫与免疫治疗中心主任
发表SCI 150+篇，H-Index 73



李子海博士
Zihai Li, M.D., Ph.D.

美国南卡医学院微生物及免疫学系主任，终身教授、Hollings癌症中心（美国NCI指定癌症中心）肿瘤免疫学带头人
发表SCI 200+篇，H-Index 49



4

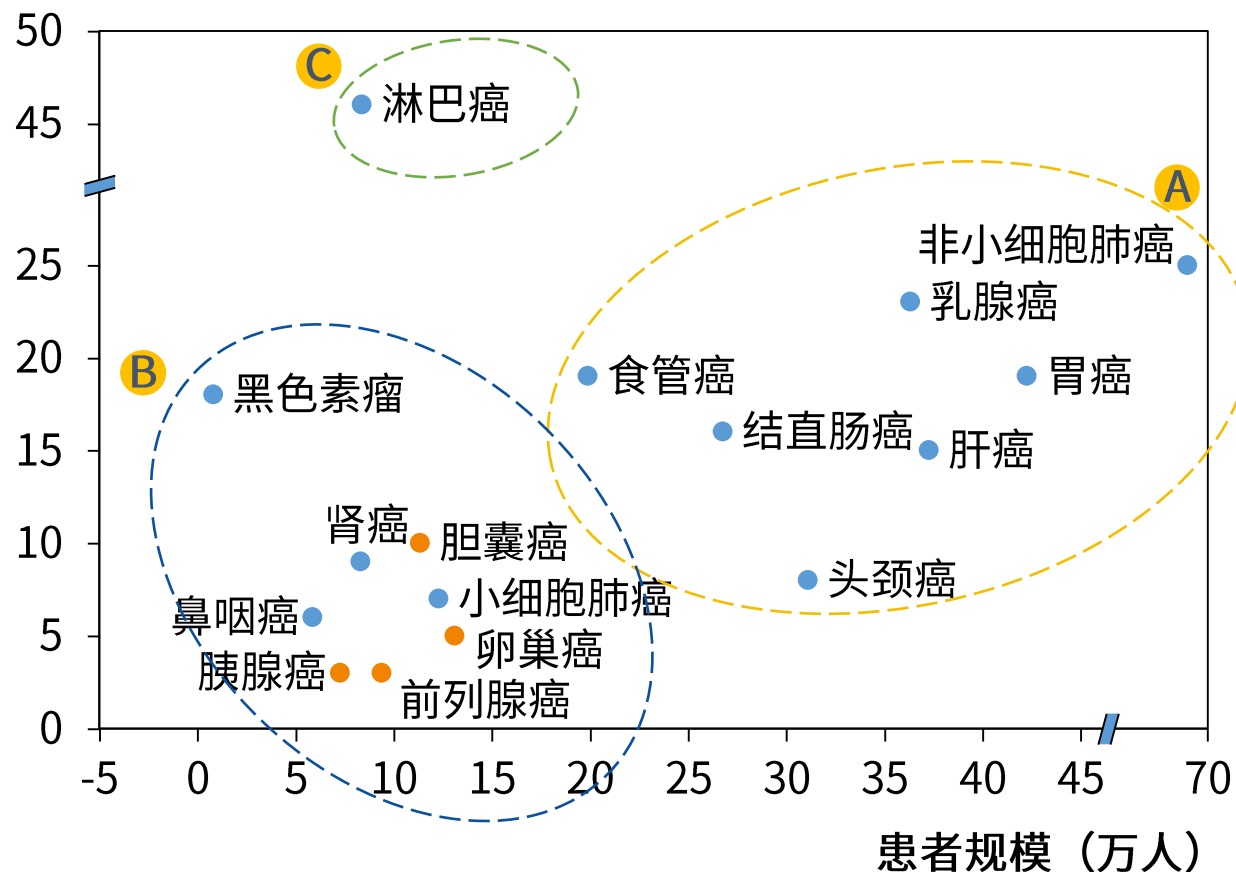
临床研究整体概况和优势

关注未满足的临床需求， 复宏汉霖产品线基本全面覆盖国内发病率较高的癌症

国内肿瘤市场规模及竞争概况

产品数量 (#)

● 复宏汉霖已经布局



关键发现

A 核心竞争市场

- 市场特点：患者基数大，市场潜力大，竞争产品多
- KSF
 - 细分亚疾病组，在患者群体层面形成差异区隔
 - 靶点选择对前瞻性要求更高
 - In class竞争，上市速度成为决定因素

B 战略竞争市场

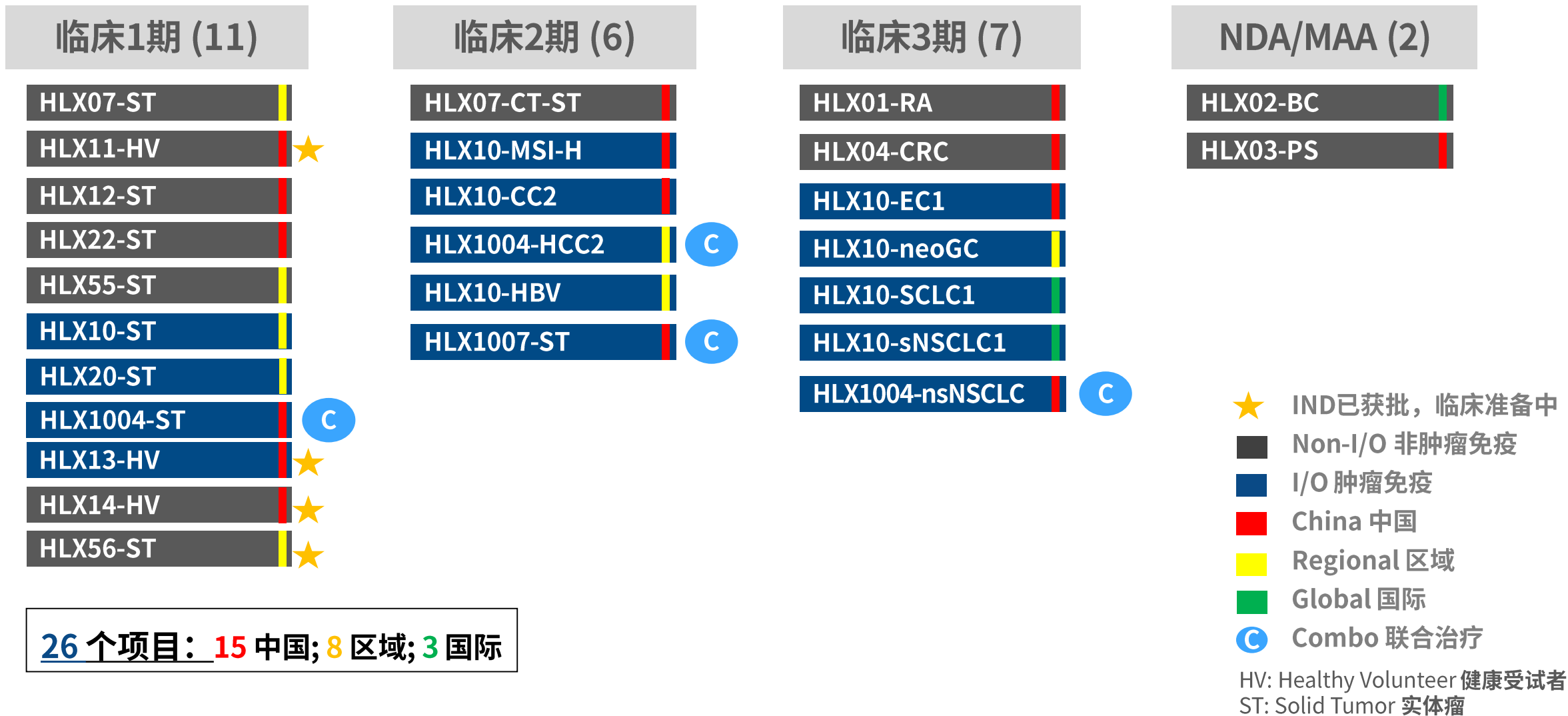
- 市场特点：患者基数小，市场潜力小，竞争产品少
- KSF
 - 明确进入该肿瘤领域目的 (Win the market/ fast launch)

C 战略上市市场

- 市场特点：患者基数小，市场潜力小，竞争产品多
- 各公司通过淋巴瘤实现产品快速上市

• Source: 各公司年报; 中国肿瘤登记年报, 公司分析

复宏汉霖临床研发管线 2020 概览



HLX10 (PD-1) 开发的差异化战略 - 联合治疗+国际化

联合治疗

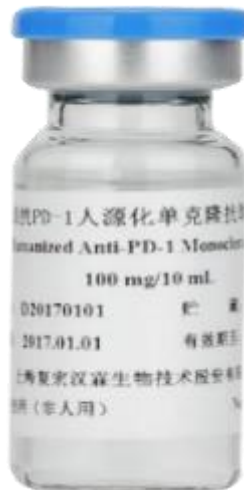
■ 与现有管线中单抗联用

- 1  肿瘤免疫靶点
- 2  抗血管生成靶点
- 3  肿瘤特异性靶点

■ 强大的单抗自主研发能力创造更多联合方案

- ✓ 灵活组合
- ✓ 迅速开发
- ✓ 成本优势

■ 与化疗/放疗联用



 **Henlius**
HLX10 (PD-1)

国际化

- 开展国际多中心临床试验
- 以国际质量进入主流法规市场
- 借由FDA/EMA打入新兴国家市场
- 广泛进行国际商业化战略合作



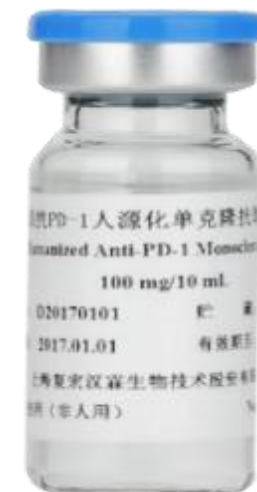
HLX10 (PD-1)免疫治疗和I/O联合疗法开发取得多个进展

产品	靶点	适应症	新药临床试验批准	临床1期	临床2期	临床3期	新药上市申请	获批上市
HLX10	PD-1	HBV			■			
		MSI-H/dMMR Solid Tumors			■			
HLX04+HLX10	VEGF+PD-1	HCC			■			
		nsNSCLC				■		
HLX07+HLX10	EGFR+PD-1	r/m HNSCC	■					
HLX10+化疗	PD-1	mESCC				■		
		ES-SCLC				■		
		sqNSCLC				■		
		GC				■		
		CC				■		

创新型
单抗

联合
疗法

肿瘤免疫靶点
联合疗法



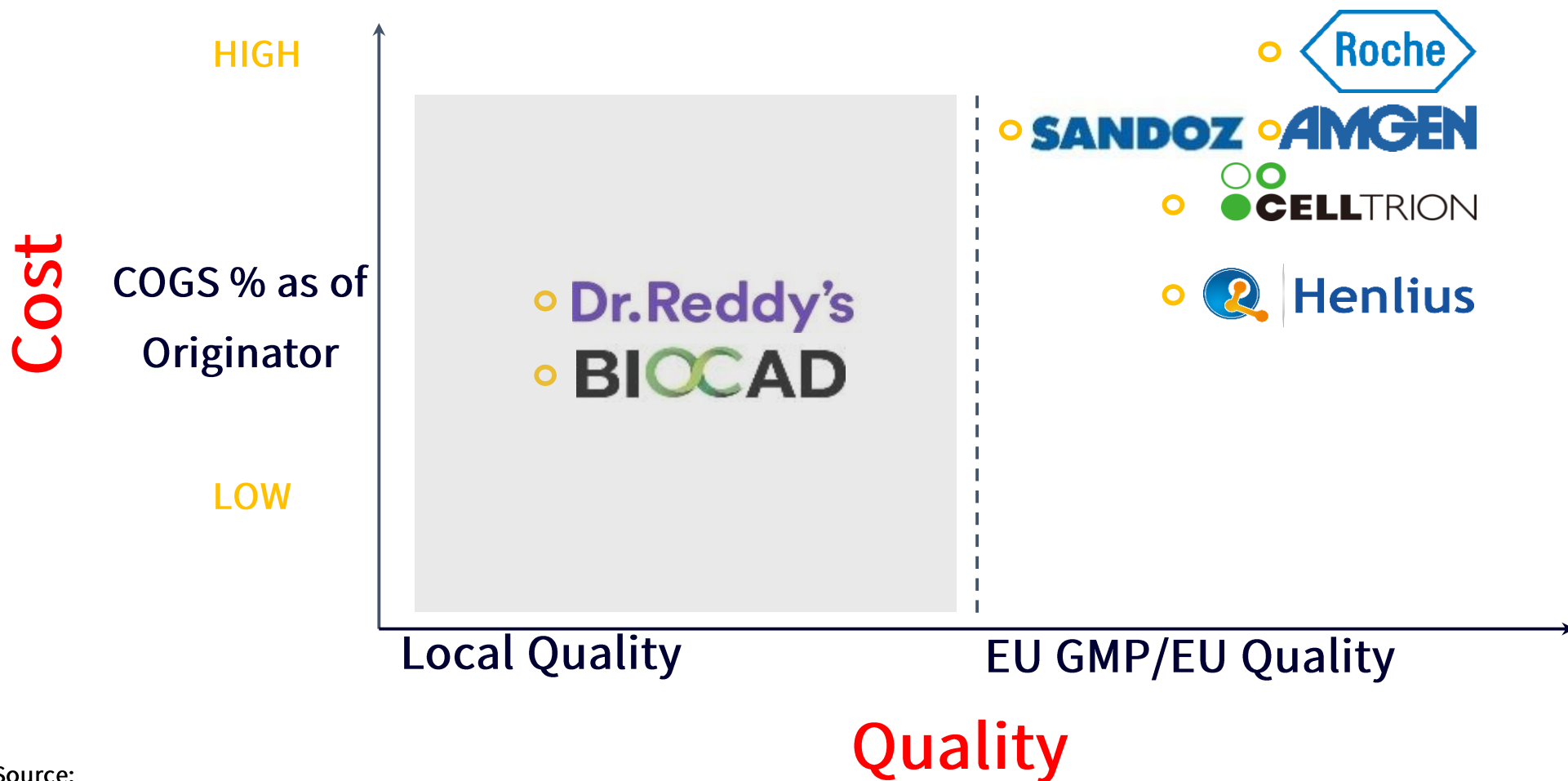
HBV=慢性乙型肝炎; MSI-H/dMMR=高度微卫星不稳定型或错配修复缺陷型; nsNSCLC=非鳞状非小细胞肺癌; HCC=肝细胞癌; mESCC=局部晚期/转移性食管鳞癌; ES-SCLC=广泛期小细胞肺癌; sqNSCLC=鳞状非小细胞肺癌; r/m HNSCC=复发/转移性头颈部鳞状细胞癌; GC=胃癌; CC=宫颈癌



5

In China for Global: 复宏汉霖的国际化创新战略

复宏汉霖的国际化战略定位：质高价优

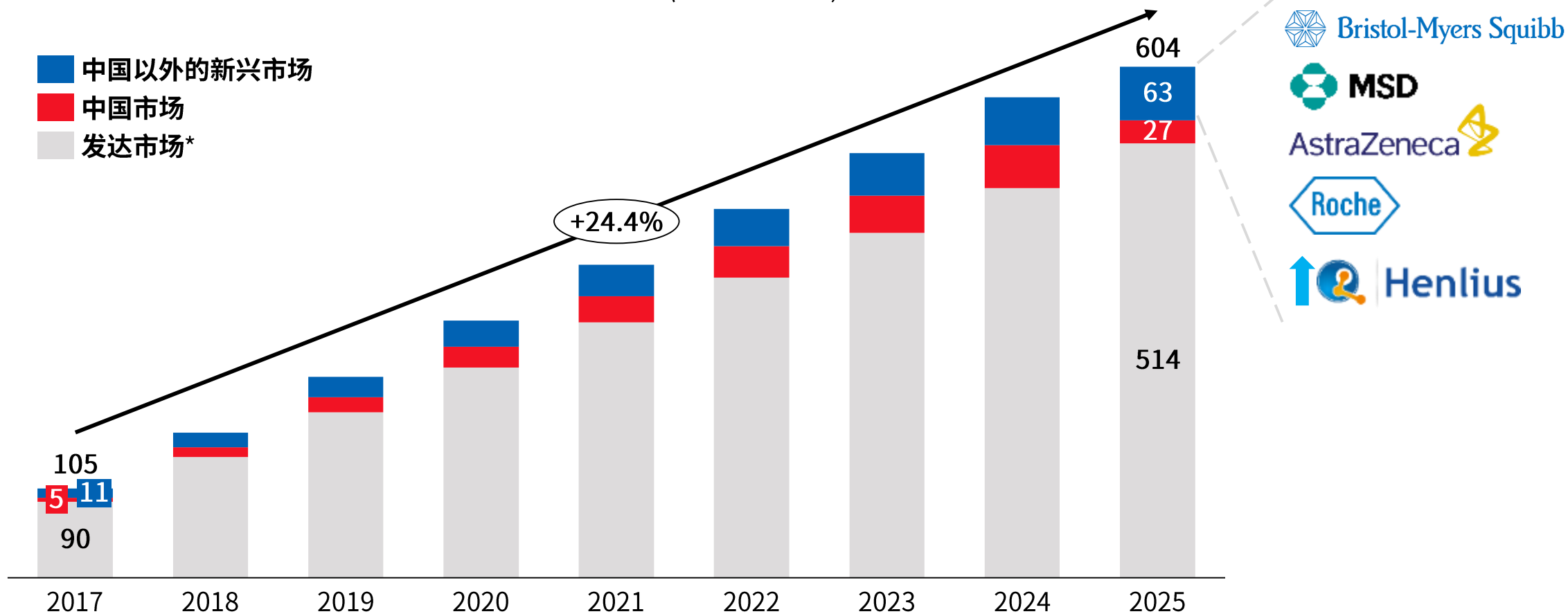


Source:

1. Price of Acellbia & Reditux in Vietnam compared with Mabthera.
2. Assume price of HLX01 in China compared with Mabthera.
3. Assumed pricing of Truxima, Rixathon, ABP 798 in EU market
4. Clinicaltrial.gov
5. Dr. Reddy's clinical trials registry in India

PD-(L)1海外新兴市场潜力巨大且竞争相对较少

PD-(L)1国外新兴市场: 增速不可小觑, 目前竞品以MNC产品为主
(单位: 亿美元)



复宏汉霖临床开发差异化战略与优势总结

	差异化战略举措	潜在竞争优势
临床开发	1. 适应症广覆盖	<ul style="list-style-type: none">• 有利于未来医保谈判、医院进药等
	2. 国际化开发路线	<ul style="list-style-type: none">• 新兴国家仍有巨大的未被满足的临床需求• 以国际认证的高品质增强国内品牌竞争力
	3. 自主产品线联合治疗	<ul style="list-style-type: none">• 自主产品线组合产生多种创新联合疗法• 研发、生产、营销经济规模效应
	4. 谨慎选择适应症+及时策略调整	<ul style="list-style-type: none">• 风险可控的同时保持竞争力
质量	5. 多名顶尖PI认可	<ul style="list-style-type: none">• 确保高质量的临床试验设计和试验完成• 获批后顺利进入市场的基础
	6. 产品获国际质量认证；国际品牌	<ul style="list-style-type: none">• 产品受更多医生和患者认可• 服务中国及全球病患

复宏汉霖研发平台及管线



联合创始人、首席科学官
姜伟东



Quality



Speed



Innovation

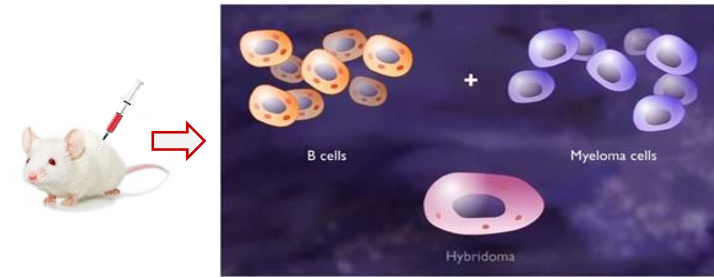


复宏汉霖研发平台

抗体发现和筛选平台

➤ 动物免疫

- 杂交瘤技术Hybridoma cell line (HLX10/PD-1)
- 噬菌体展示库 VHH (4-1BB)



<http://www.adaltis.net/services/hybridomas-cell-lines-monoclonal-antibody-production/>

➤ 全人源天然噬菌体展示库

Fully human naïve phage display library (HLX20/PD-L1)

库容量: 1.5×10^{10}



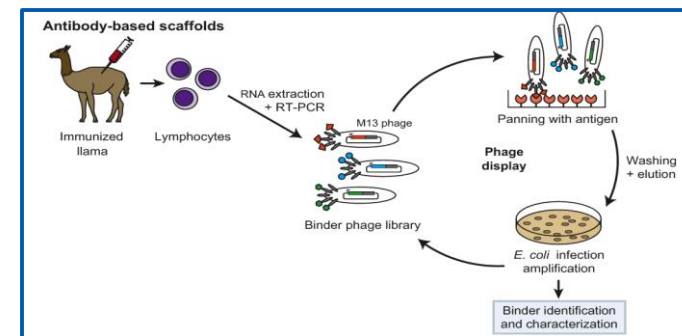
<http://yumab.com/in-vitro-antibody-selection/>

➤ 人源化VHH单域抗体噬菌体文库

Synthetic humanized Llama sdAb phage display library

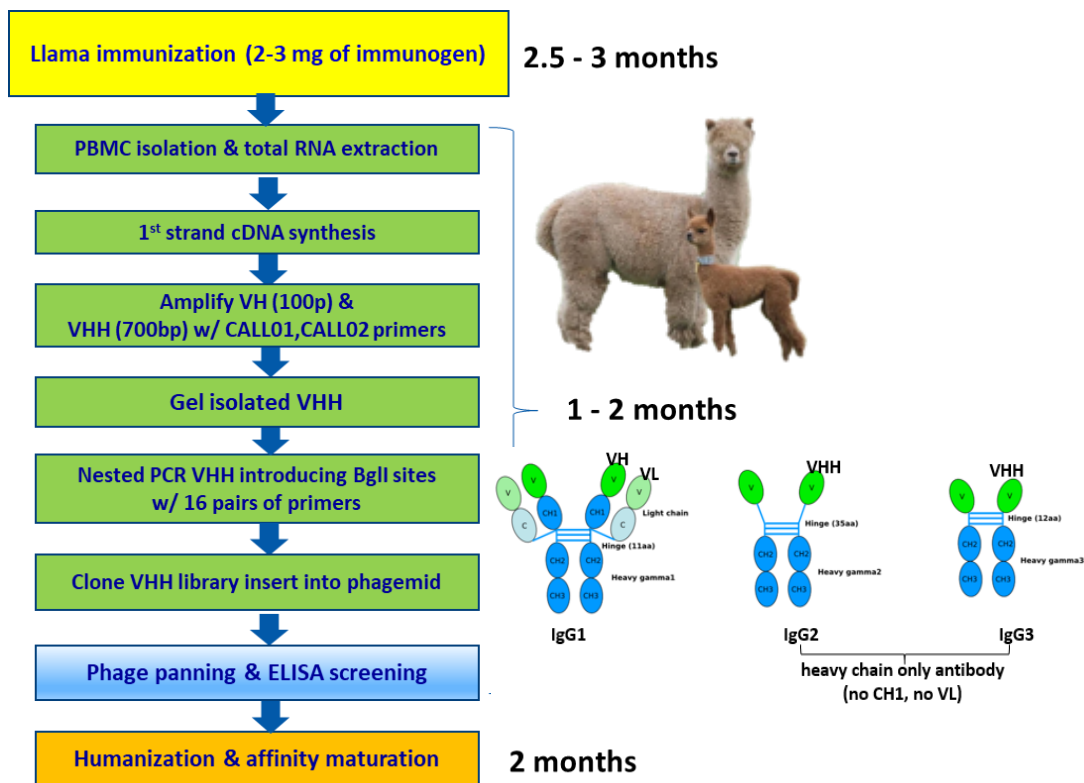
(PD-L1, TIGIT, OX40, B7H3, TIM3, GPC3 等)

库容量: 2×10^{12}



合成的人源化VHH单域抗体噬菌体文库

单域抗体平台 +
人源化噬菌体文库 Llama sdAb Platform



优势

质量

- ✓ 库容量: 2×10^{12} 国际领先水平
- ✓ 高效克隆筛选率: 74~82%
- ✓ CDR3 区域长度15~21个氨基酸
- ✓ 删除有问题的氨基酸 (e.g. Met, Cys)

速度

- ✓ 羊驼Llama免疫 (3个月), VHH文库筛选 (1-2个月), 人源化及亲和力成熟 (2个月): 共6-8个月
- ✓ 合成的人源化单域抗体噬菌体文库筛选: 2-4周

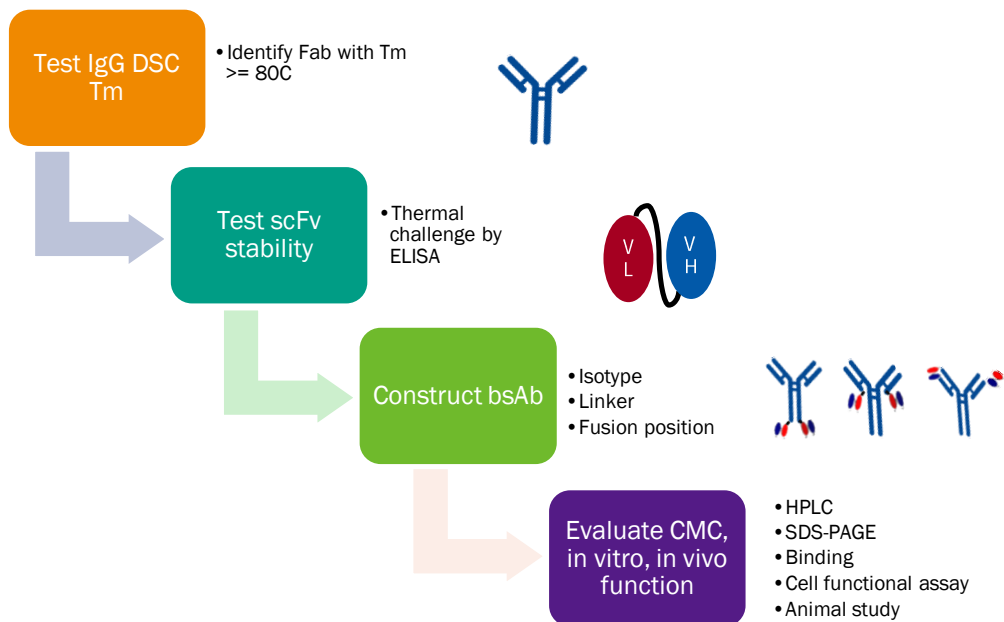
创新

- ✓ VHH筛选多靶点产品:
 - IO-1 (13 FACS binders, cyno & mu)
 - TAA-1 (14 FACS binders)
 - IO-2 (48 ELISA binders)
 - TAA-2 (20+ ELSIA binders)
 - TAA-3 (8 ELISA binders)
- ✓ Building blocks for different bispecific formats

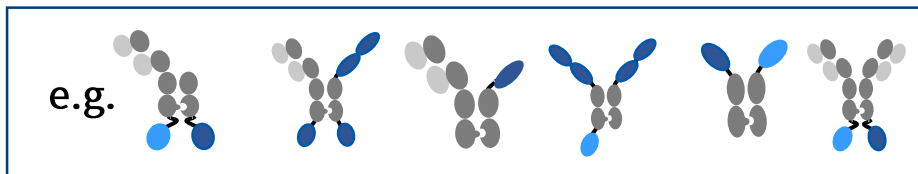
✓ 已成功获得 >8 个不同项目的 Llama VHH 抗体 (PD-L1, TIGIT, OX40, B7H3, TIM3, GPC3 等)

多功能抗体技术平台

双功能抗体技术平台



✓ 已成功获得 >12 个不同项目的双功能抗体



双抗平台优化

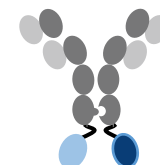
➤ 不对称

- ✓ 建立一致的异源二聚体转染/纯化流程
- ✓ 工程化改造Fc突变协助异源二聚体纯化



➤ 多价

- ✓ 利用多个VHH结构域实现多价变体与受体结合



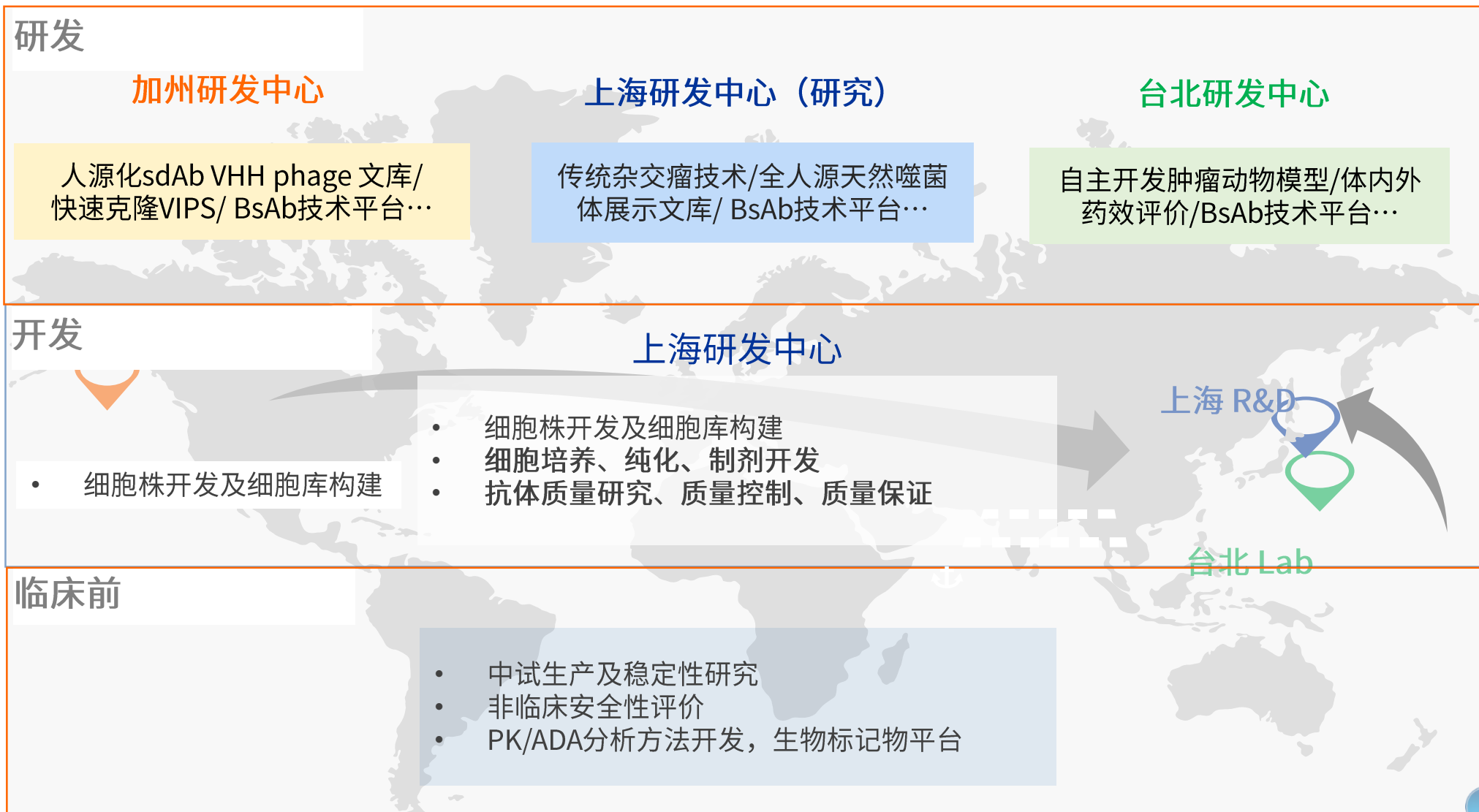
➤ 亲和力增强

- ✓ 将两个低亲和力的抗体结合到相同细胞靶位，达到高选择性
- ✓ 降低毒性 (anti-HER2, anti-EGFR, anti-c-MET)



三地研发平台的联动协作模式

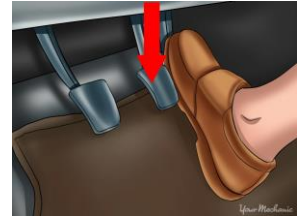
▶ 三地联动，同步开展不同项目和技术平台的研究





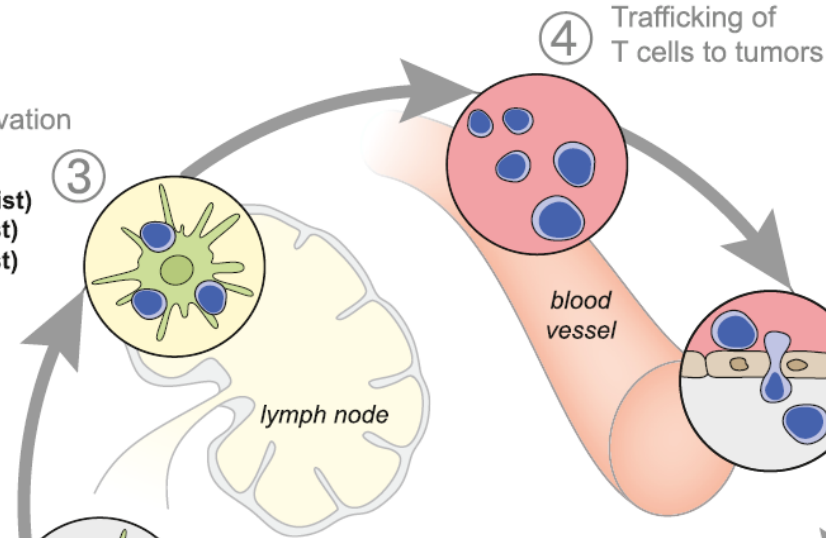
创新研发管线：单抗

复宏汉霖产品管线覆盖多种MOA



HLX09 (CTLA4)
HLX51 (OX40)
HLX59 (CD27)

Priming and activation
anti-CTLA4
anti-CD137 (agonist)
anti-OX40 (agonist)
anti-CD27 (agonist)
IL-2
IL-12



Cancer antigen presentation
Vaccines
IFN- α
GM-CSF
Anti-CD40 (agonist)
TLR agonists

HLX01 (CD20)
HLX02 (Her2)
HLX07 (EGFR)
HLX58 (Claudin18.2)
HLX63 (GPC3)
HLX55 (cMET)
HLX56 (DR4)

Release of cancer cell antigens
Chemotherapy
Radiation therapy
Targeted therapy

④ Trafficking of T cells to tumors

⑤ Infiltration of T cells into tumors
Anti-VEGF

HLX04 (VEGF)
HLX06 (VEGFR2)

⑥ Recognition of cancer cells by T cells
CARs



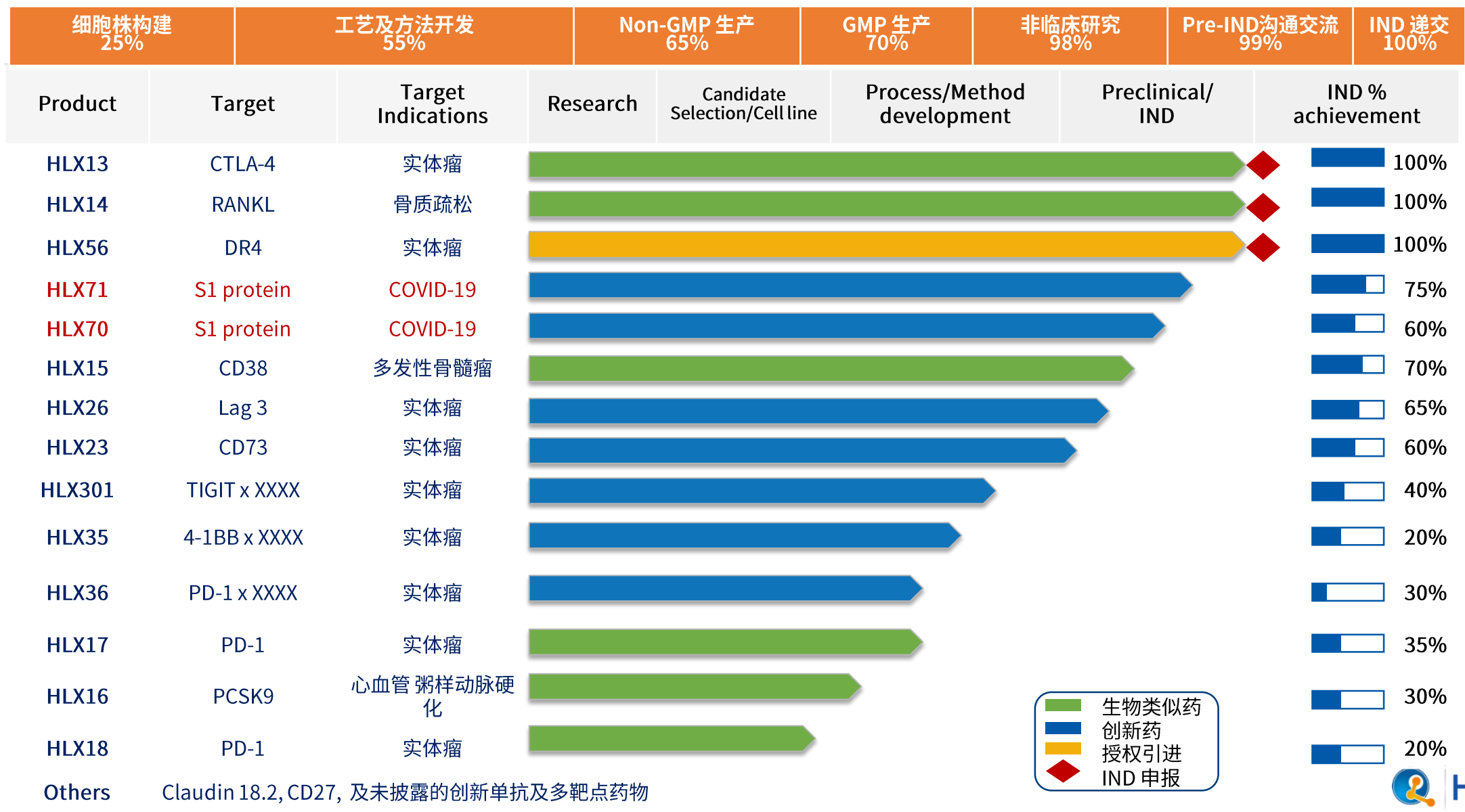
⑦ Killing of cancer cells
Anti-PD-L1
Anti-PD-1
IDO inhibitors

HLX09 (CTLA4)	HLX51 (OX40)
HLX10 (PD1)	HLX52 (TIM3)
HLX20 (PDL1)	HLX53 (TIGIT)
HLX23 (CD73)	HLX56 (DR4)
HLX24 (CD47)	HLX59 (CD27)
HLX26 (LAG3)	HLX63 (GPC3)



2020 IND 在研项目管线

➤ **Henlius 在研管线中90%以上均为自主研发产品**



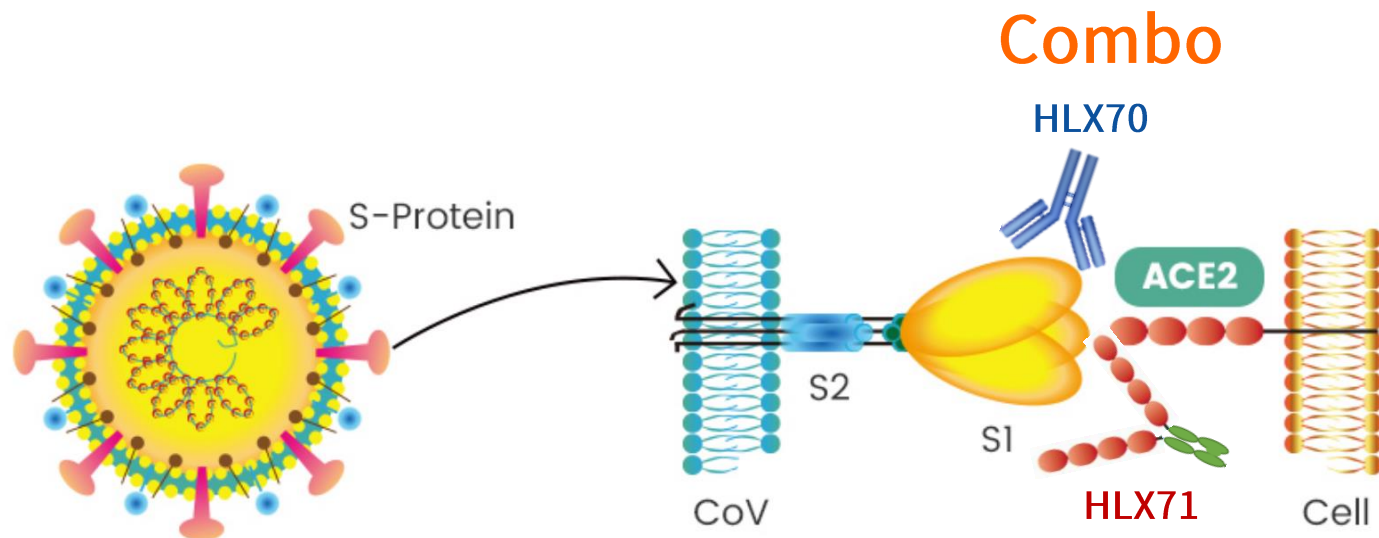
抗新冠病毒项目概述

汉霖快讯 | 复宏汉霖与三优生物、之江生物达成合作，共同研发针对新冠病毒全人源抗体药物

Henlius 复宏汉霖 5月6日



2020年5月6日，复宏汉霖（香港联交所代码：2696）今日宣布与三优生物医药（上海）有限公司（“三优生物”）、上海之江生物科技股份有限公司（“之江生物”）达成项目合作协议，三方将合作研发针对新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的全人源抗体药物。



HLX70

靶向识别COVID-19病毒表面 Spike蛋白的单克隆抗体

- IgG1 kappa免疫球蛋白，分子量约为145 kD
- ✓ 已证明具有体外病毒中和活性，及小鼠体内病毒感染的预防和治疗效果
- ✓ 正在进行临床样品生产

HLX71

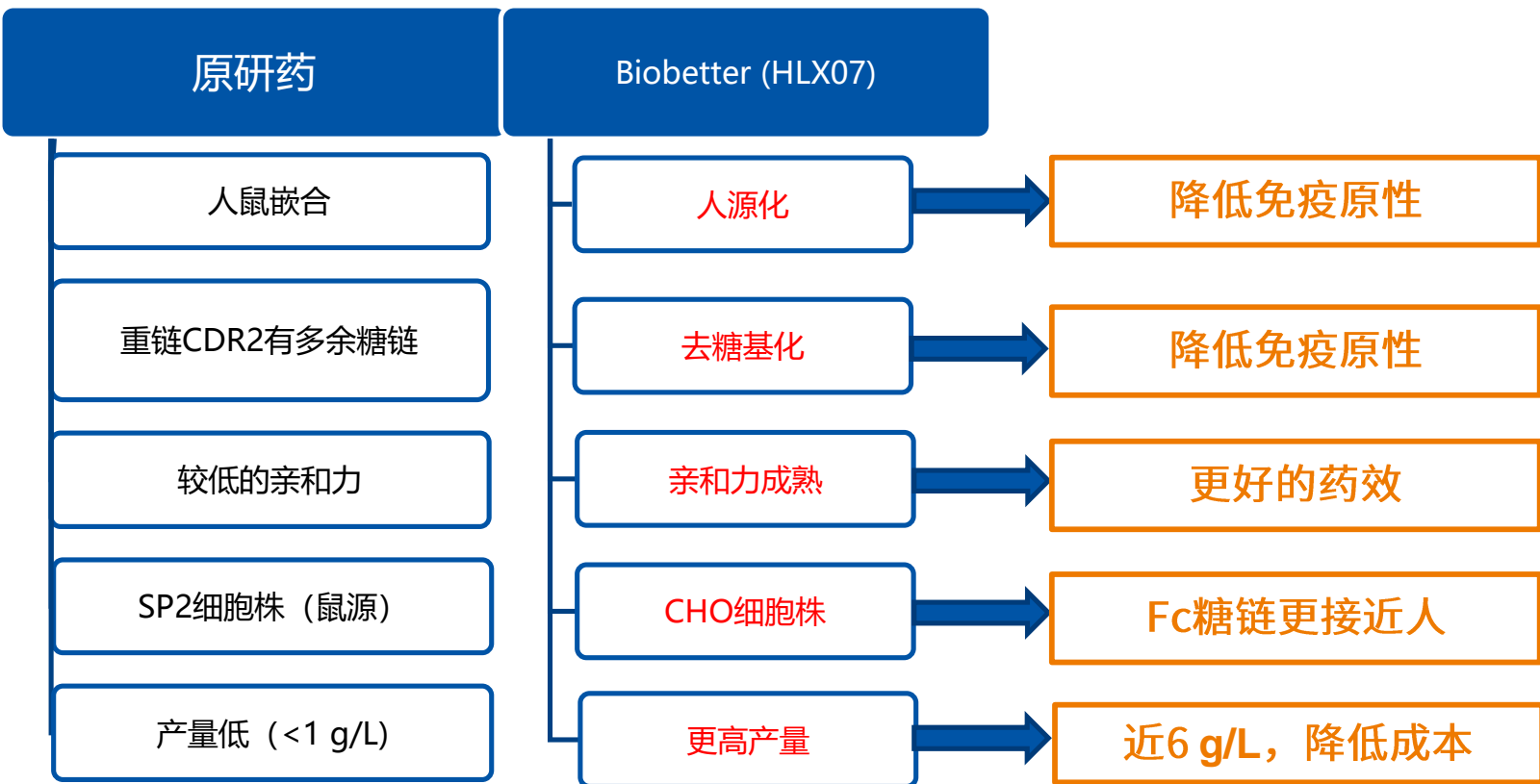
人ACE2-Fc 重组蛋白，竞争性地与COVID-19病毒表面的Spike蛋白结合

- 糖基化融合蛋白，分子量约为218 kD的同源二聚体。
- 其C末端带有IgG1 Fc标签：延长产品半衰期；形成二聚体，更接近天然构象
- ✓ 已证明具有体外病毒中和活性
- ✓ 正在进行非临床安全性评价研究
- ✓ 正在进行临床样品生产

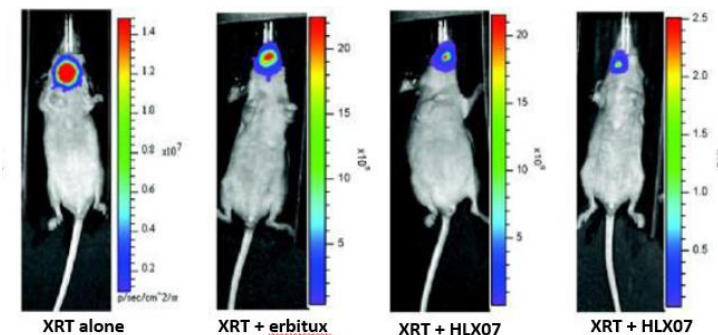
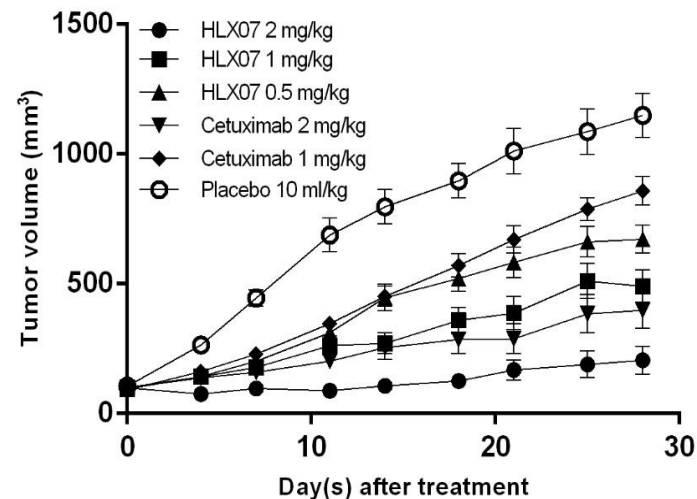
Biobetter: 改良型抗EGFR 抗体 HLX07

进展:

- ✓ HLX07正在开展临床Ib/2期研究, 其前期临床数据显示在最高剂量组(800mg), 未出现剂量限制性毒性(DLT), 也未达到最大耐受剂量(MTD)
- ✓ HLX07+HLX10的联合用药也在开展临床试验



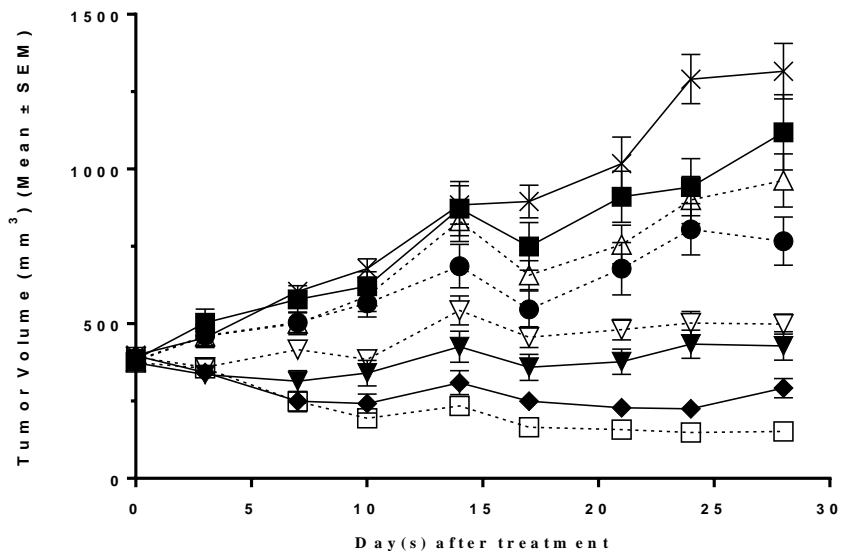
人类肺黏液上皮样癌(NCI-H292细胞)模型
NCI-H292 model tumor growth curve



Innovative: 抗HER2 创新单抗 HLX22

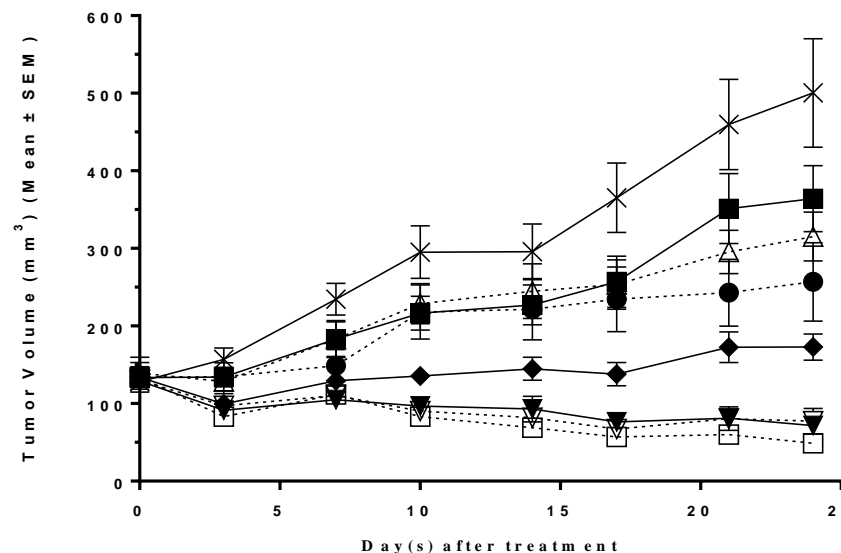
◆ 特色: HER2联合用药

进展: 正在开展临床期



- HLX 22 10 m g /kg
- △ HLX 02 10 m g /kg
- HLX 11 10 m g /kg
- × Placebo 10 m L /kg
- HLX 02 + HLX 22 10 m g /kg + 10 m g /kg
- ▽ HLX 02 + HLX 11 10 m g /kg + 10 m g /kg
- ◇ HLX 02 + HLX 11 + HLX 22 10 m g /kg + 10 m g /kg + 10 m g /kg
- ▽ HLX 11 + HLX 22 10 m g /kg + 10 m g /kg

NCI-N87人胃癌细胞裸鼠异种移植肿瘤模型肿瘤生长曲线



- HLX 22 10 m g /kg
- △ HLX 02 10 m g /kg
- HLX 11 10 m g /kg
- × Placebo
- HLX 02 + HLX 22 10 m g /kg + 10 m g /kg
- ▽ HLX 02 + HLX 11 10 m g /kg + 10 m g /kg
- ◇ HLX 02 + HLX 11 + HLX 22 10 m g /kg + 10 m g /kg + 10 m g /kg
- ▽ HLX 11 + HLX 22 10 m g /kg + 10 m g /kg

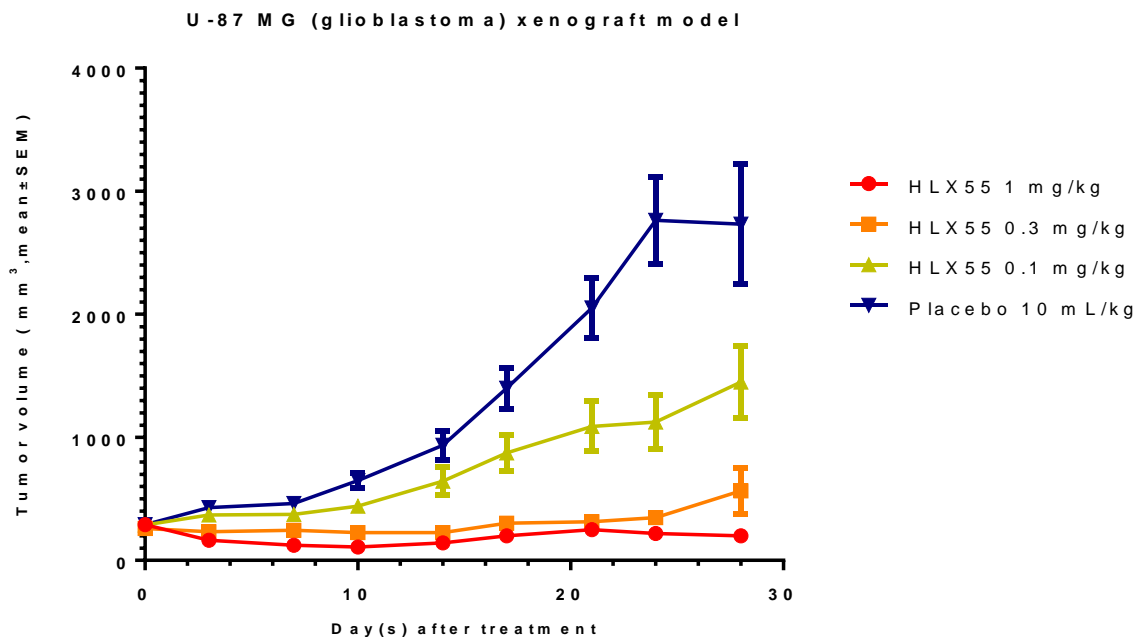
HCC1954人乳腺癌细胞裸鼠异种移植肿瘤模型肿瘤生长曲线

✓ HLX22具有抗肿瘤作用，HLX22与HLX02（曲妥珠单抗生物类似药）联合用药时产生协同作用，且与HLX11（帕妥珠单抗生物类似药）、HLX02单一抗体使用、HLX11+HLX02联合用药相比，有更好的肿瘤抑制效果。

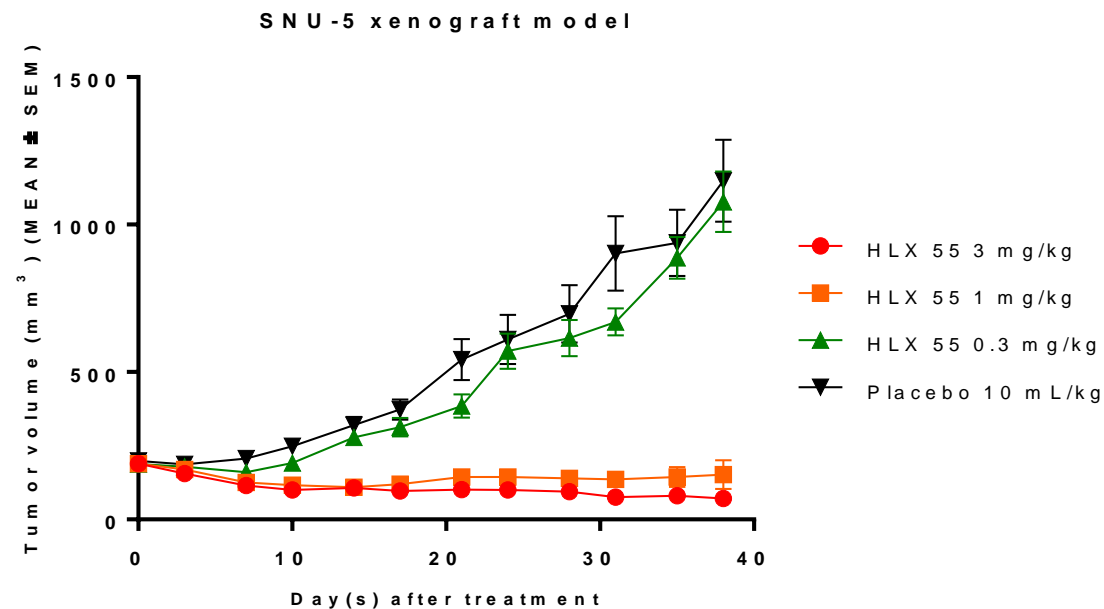
Innovative: 抗c-MET 创新单抗 HLX55

◆ 特色：抗体亚型改造为 IgG2，药效显著提升

进展：正在开展临床I期



U-87MG人胶质母细胞瘤细胞小鼠异种移植瘤模型（自分泌）



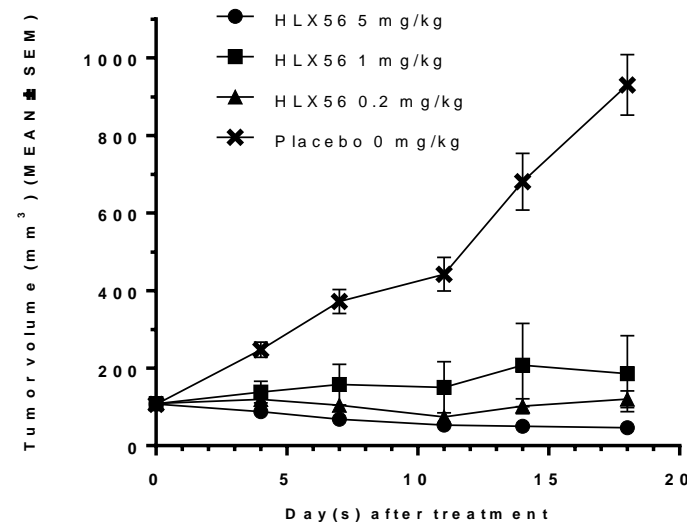
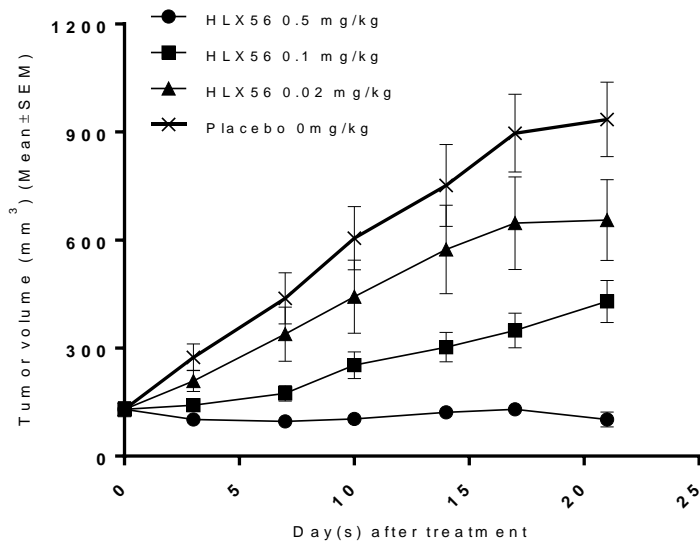
SNU-5人胃癌细胞小鼠异种移植瘤模型（c-MET扩增）

✓ HLX55在上述模型中具有显著的抗肿瘤作用，且随剂量增加，抗肿瘤效果更强。

Innovative: 抗DR4 创新单抗 HLX56

进展：已获批NMPA与TFDA，临床I期启动中

- ◆ 特色：
 - ✓ 抗肿瘤激动剂
 - ✓ Fc区域进行了双突变，增加抗肿瘤效果



COLO205人结肠癌细胞BALB/c Nude免疫缺陷鼠皮下异种移植肿瘤模型

OE19人食管癌细胞BALB/c Nude免疫缺陷鼠皮下异种移植肿瘤模型

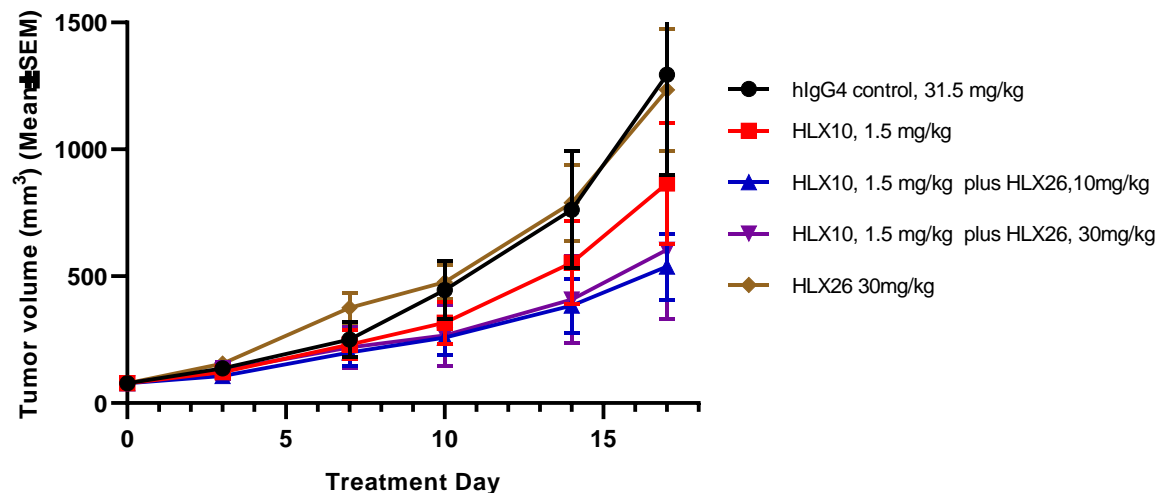
- ✓ HLX56在本研究的所采用的动物模型和剂量、疗程之下，呈现出非常显著的肿瘤抑制效果并具有剂量依赖作用，而且药物安全性良好

Innovative: 抗LAG-3 创新单抗 HLX26

◆ 特色: LAG-3 mAb 对所有 ligands 都有阻断功能

进展: 预计2020年底申报IND

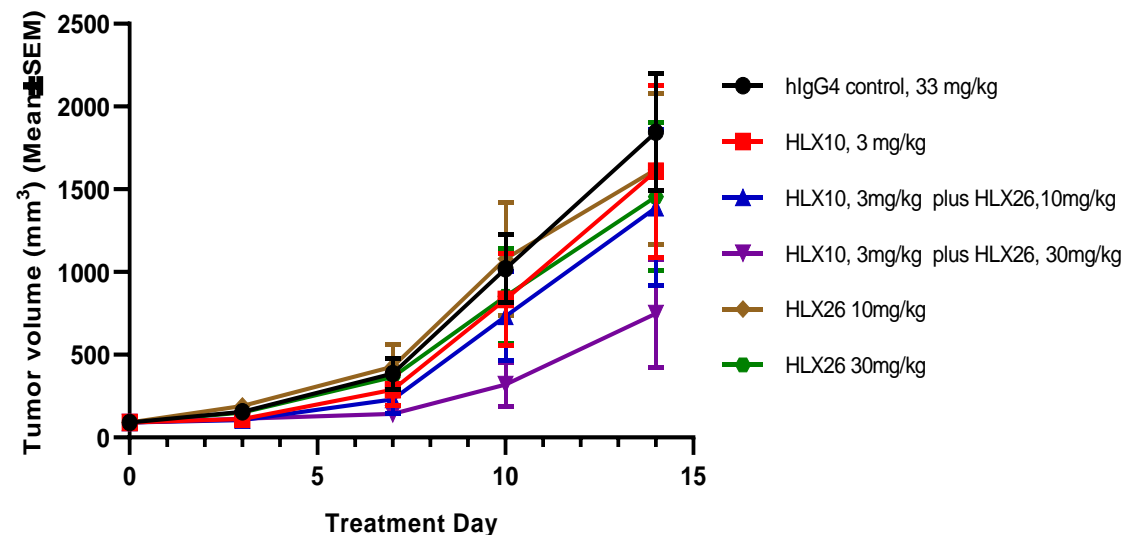
Tumor inhibition in MC38 model



双KI(hPD1和hLAG3)/MC38模型

- ✓ HLX10与HLX26在MC38模型中表现出协同作用
- ✓ HLX10与HLX26 Combo, HLX26在10 mg/kg的剂量下就达到了该模型中Lag3的饱和

Tumor inhibition in A20 model



双KI(hPD1和hLAG3)/A20模型

- ✓ HLX26联合HLX10与单药相比有明显的肿瘤抑制作用
- ✓ HLX26与HLX10联用时呈剂量依赖性
- ✓ 30mg/kg的HLX26单药使用也具有肿瘤抑制活性

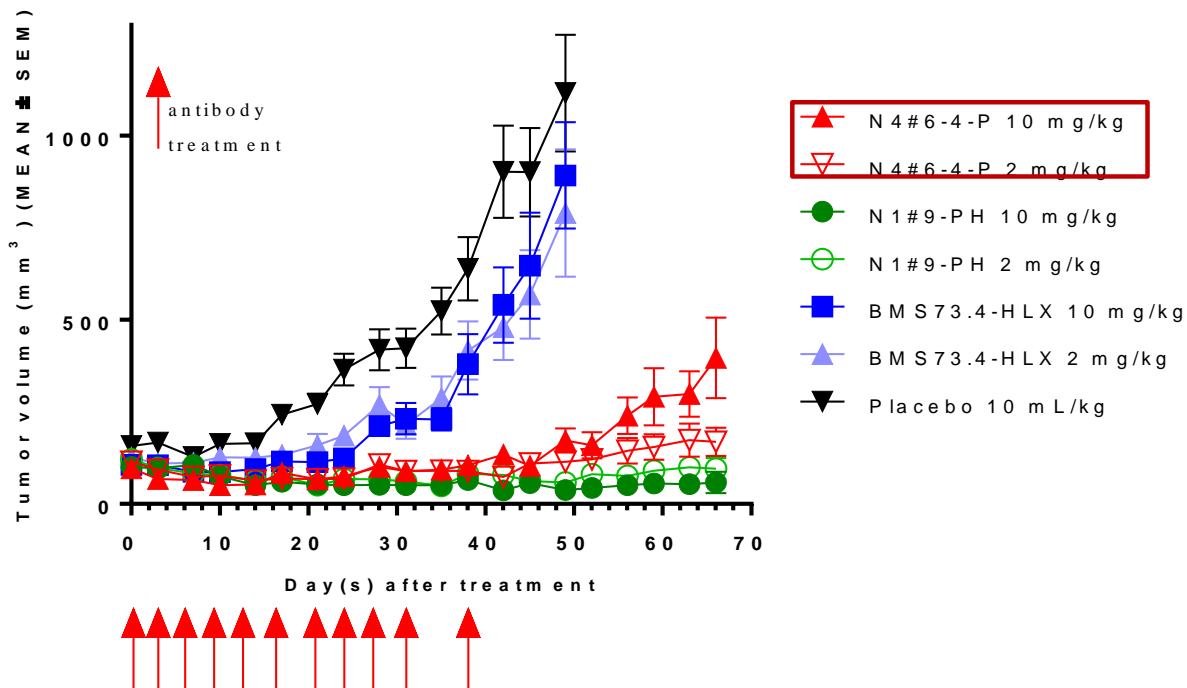
Innovative: 抗CD73 创新单抗 HLX23

◆ 特色：同类抗体中抗肿瘤效果显著

进展：预计2020年底或2021年初申报IND

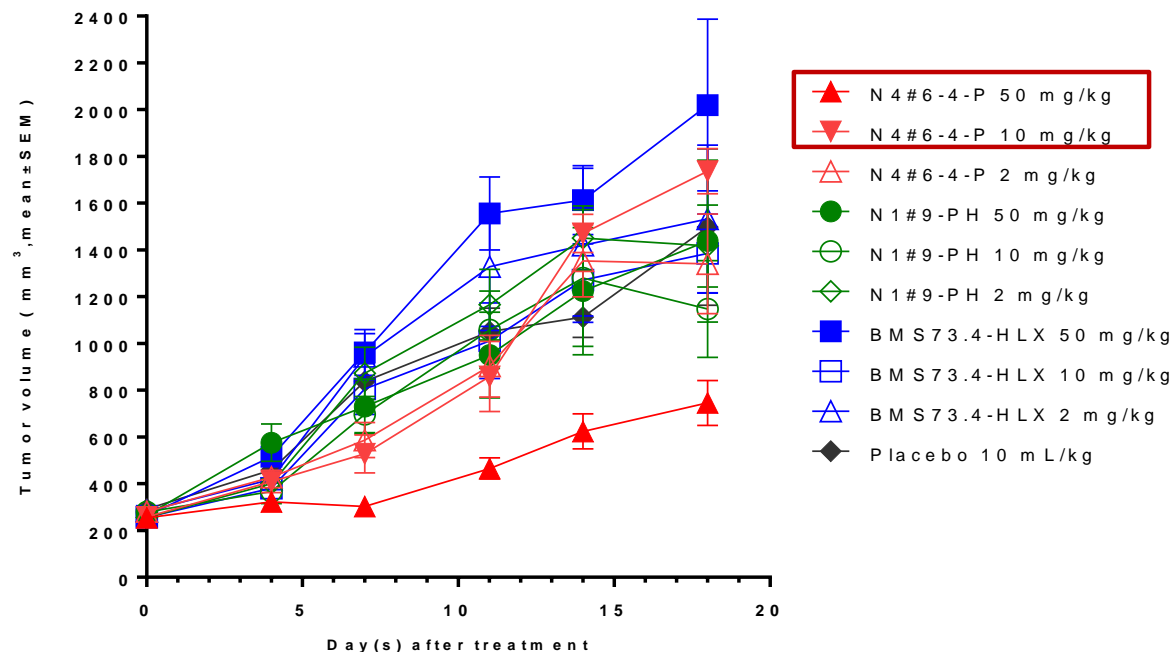
HLX23(anti-CD73)在人乳腺癌异种移植模型中疗效

Anti-tumor activity of anti-CD73 mAbs against MDA-MB-231 (breast ca.) xenografts in NOD/SCID mice



HLX23(anti-CD73)在人NSCLC异种移植模型中疗效

Anti-tumor activity of anti-CD73 mAbs against NCI-H292 xenografts in BALB/c nude mice

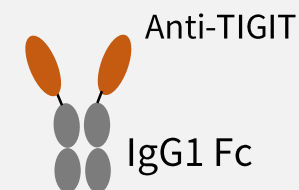


✓ 在上述模型中，抗CD73抗体具有显著的抗肿瘤作用

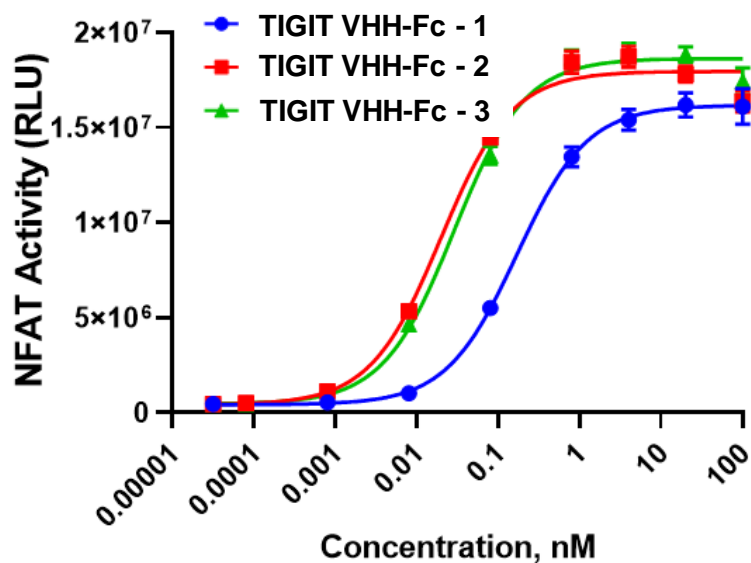
Innovative: 抗TIGIT 创新单抗 HLX53

HLX53: anti-TIGIT VHH-Fc

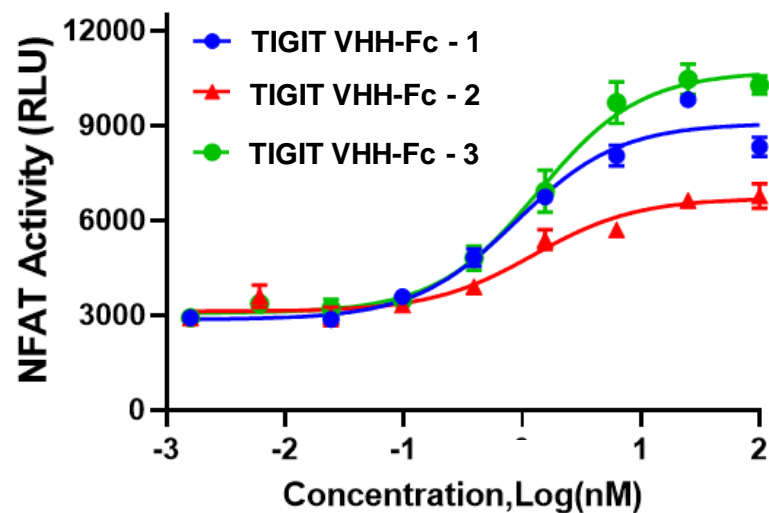
- 体外药效: TIGIT VHH 经过Fc突变后, 显示出更高的FcγRIIIA活性和更好的TIGIT阻断效果



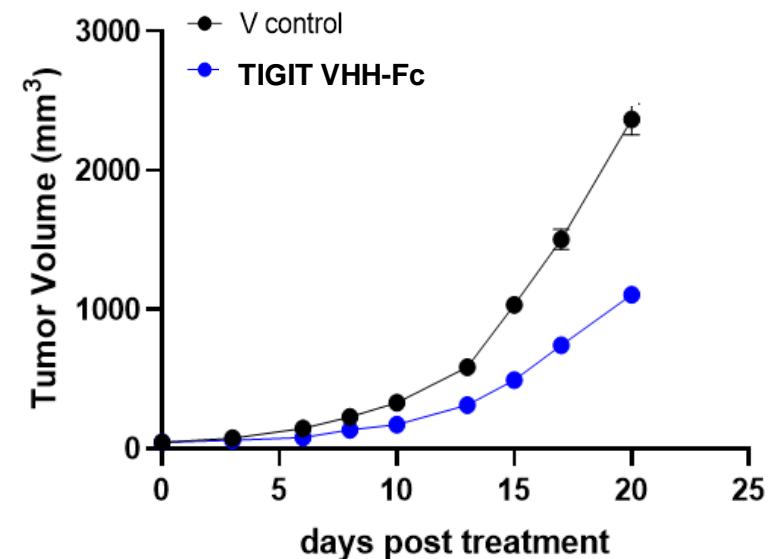
FcγRIIIA mediated NFAT activity



TIGIT Blokade Assay



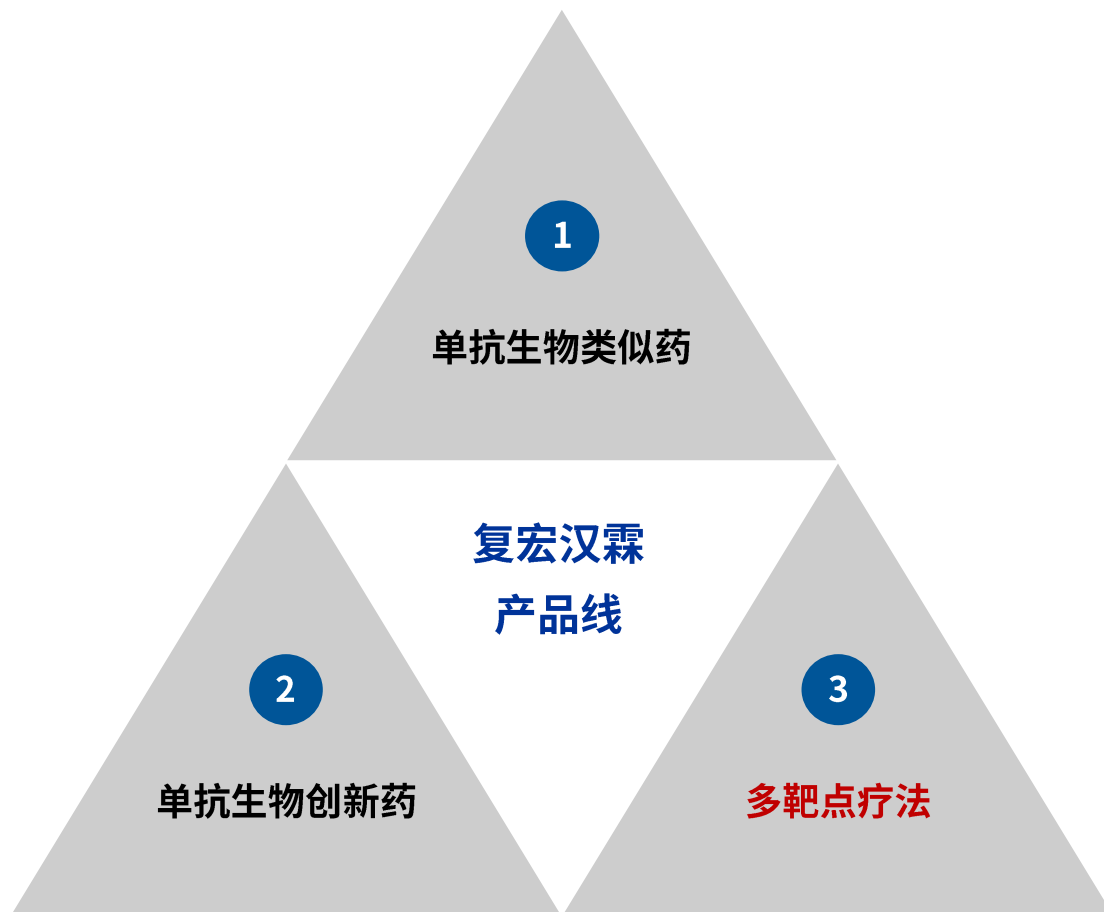
MC38 Tumor Growth





创新研发管线：多靶点药物

复宏汉霖下一步战略重点 - 多靶点疗法



多靶点疗法

a 双/多功能疗法

- 抗体+抗体
- 抗体+细胞因子融合蛋白
- 抗体+受体蛋白
- ...

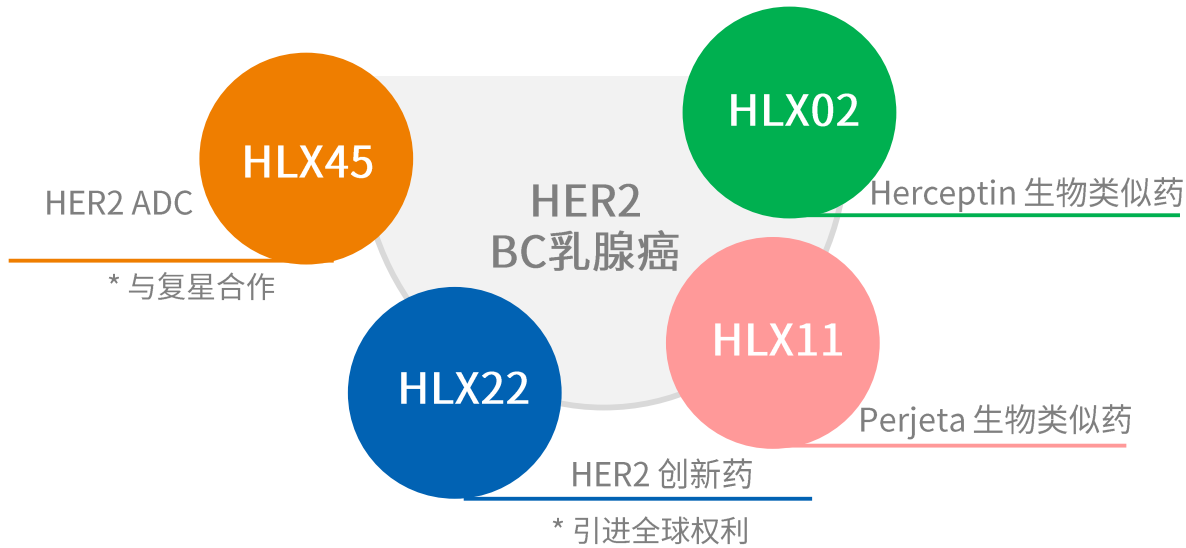
* 根据不同临床需求，在靶点上可设计成为肿瘤+免疫，免疫+免疫，肿瘤+肿瘤，免疫+炎性，免疫+生长因子等多种组合

b 联合治疗

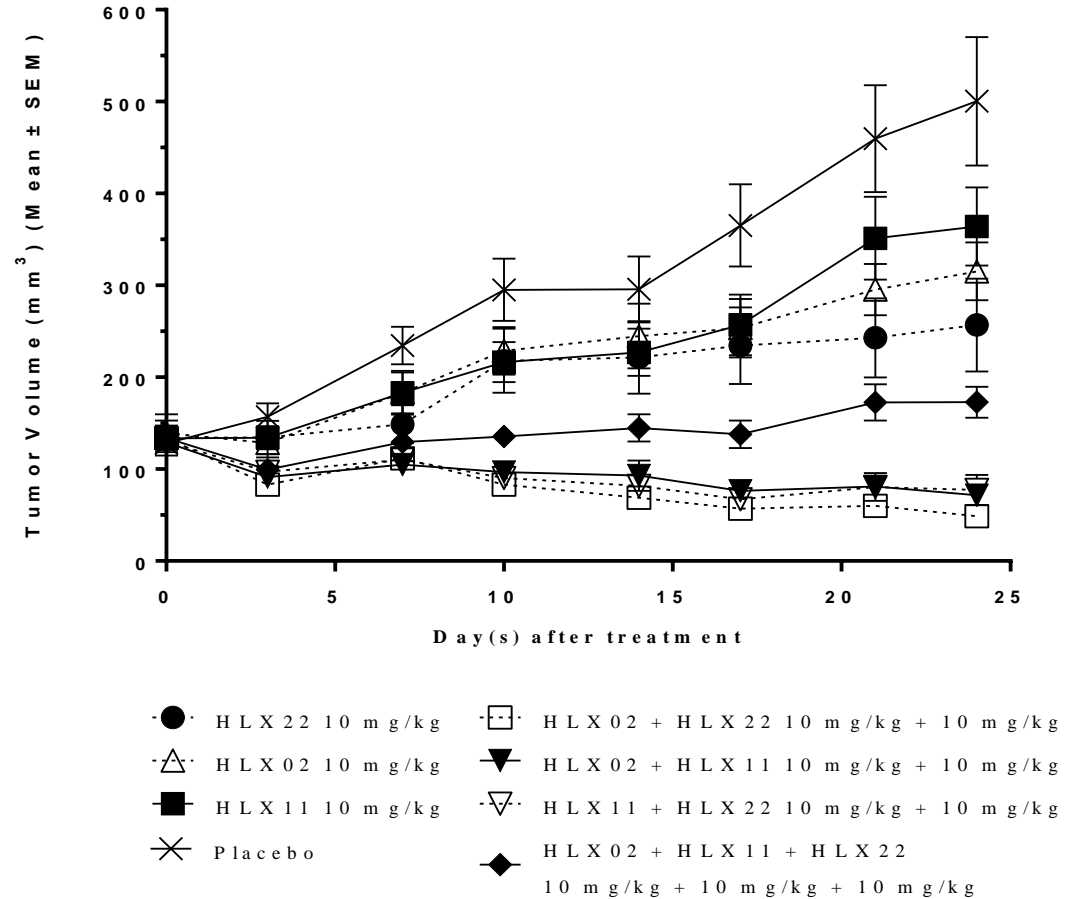
- 单抗+单抗 HLX10+HLX04, HLX10+HLX07 etc.
- 单抗+小分子
- 单抗+化疗

Combo: HER2 为主线的联合治疗

➤ HER2

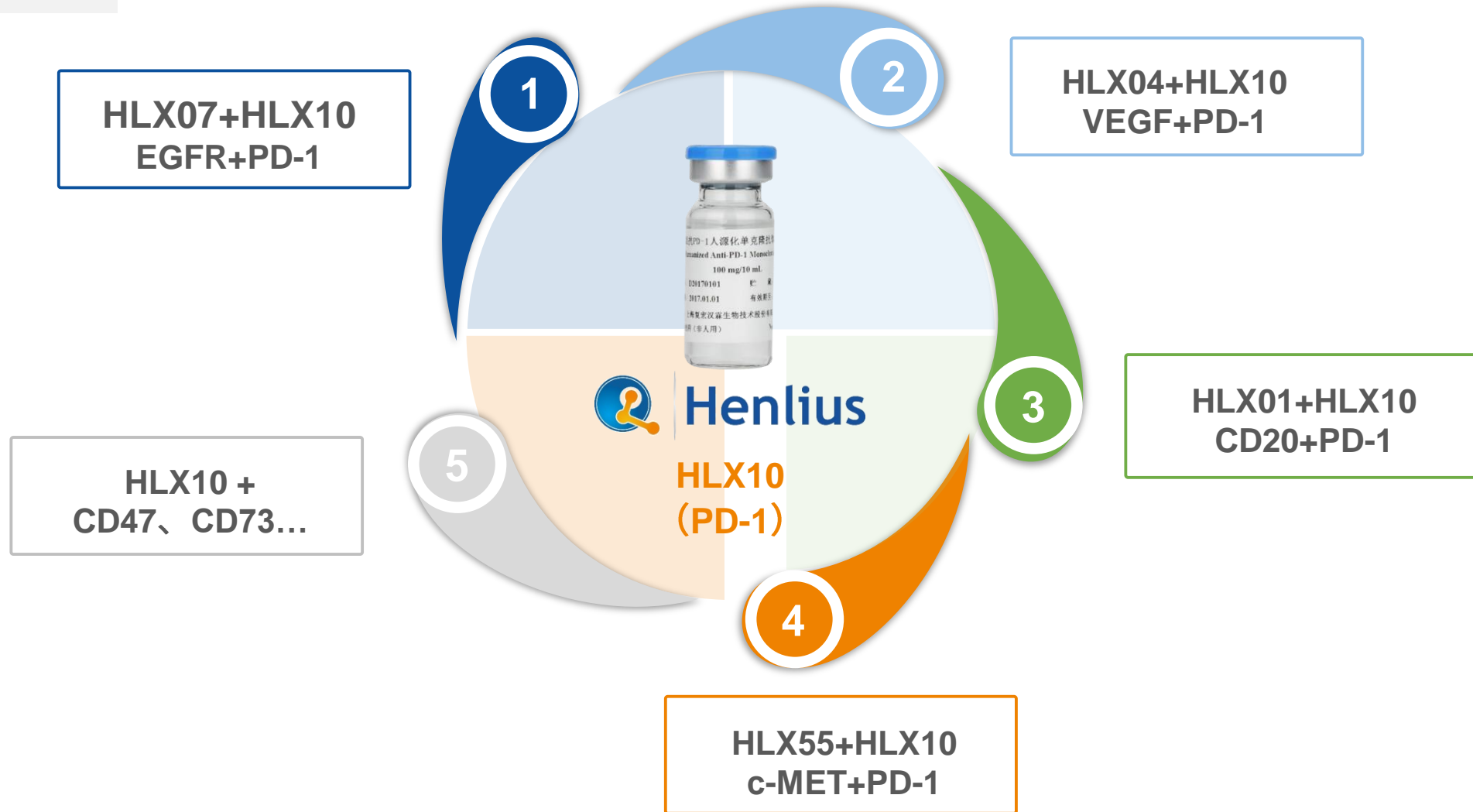


e.g.
HLX02+HLX22



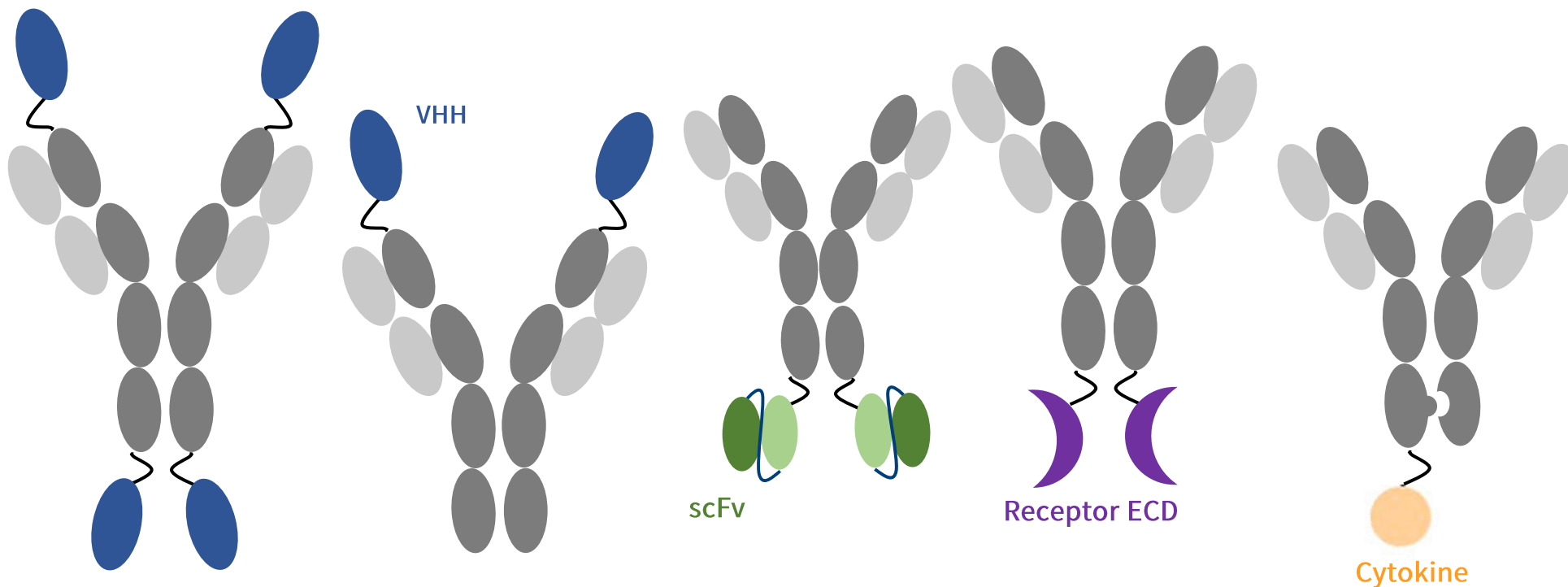
Combo: PD-1/L1 为主线的联合治疗

➤ PD-1/L1



复宏汉霖双/多靶点药物开发

—— No “One Single Platform Fits for All”



- 根据每个靶点的特性、所要达到的治疗目标、专利保护等因素，
选择适合的平台技术在亲和力、成药性/药效和安全性之间达到最优平衡

HLX301: TIGIT x XXXX 双抗 - T/NK 双重检查点阻断

靶点选择

- TIGIT与XXXX在T细胞及NK细胞表面均会表达，属于不同的肿瘤免疫逃逸通路

作用机制

- 同时阻断2个免疫检查点，双重机制限制肿瘤免疫逃逸
- 逆转T细胞耗竭
- 有望克服耐药

临床前景

- 实体瘤
- 有望开发有效生物标志物：T细胞及肿瘤细胞

竞争差异化

- TIGIT抗体联合, 正在开展临床 II/III期研究 (Genentech, Merck, BMS)
- First-in Class

临床前研究

- 对比单抗单药，HLX301对肿瘤生长的抑制效果更强
- 对比单抗联合用药，在动物模型中HLX301可带来更优的生存获益

HLX35: 4-1BB x TAA 双抗

靶点选择

- 4-1BB诱导的T细胞协同刺激信号发生肿瘤组织，可增强作用效果，减少不良事件

作用机制

- 靶向TAA 可诱导表达4-1BB的T细胞及NK细胞富集于肿瘤组织，增强共刺激信号

临床前景

- 实体瘤（头颈部肿瘤、结直肠癌）
- 单抗耐药患者

竞争差异化

- 已有报道多个 4-1BB单抗临床试验及4-1BB x TAA分子
- 潜在首个IND: 目前未有其他公司报道4-1BB x TAA 项目

临床前研究

- 对比抗4-1BB单抗与抗TAA单抗单药或联合用药，在动物模型中HLX35对结肠癌的抑制更加强效

Henlius 开发创新药物的优势

- 多靶点产品 + 丰富管线（单靶点）组合
- 多方位抗体平台

No “one platform fits for all”

- 三地联动地理和人员优势

- ✓ 加州：依托硅谷，国际前沿生物技术，拥有学术、产业界资源，国际化人才储备
- ✓ 上海：国际化大都市，生物医药密集型产业氛围，吸纳人才
- ✓ 台北：学术氛围扎实，深耕技术，人才稳定

- 具有国际丰富经验的研发科学家团队& SAB 团队

生产工艺创新技术进展和优势



技术运营高级副总裁
许圣昌



Quality

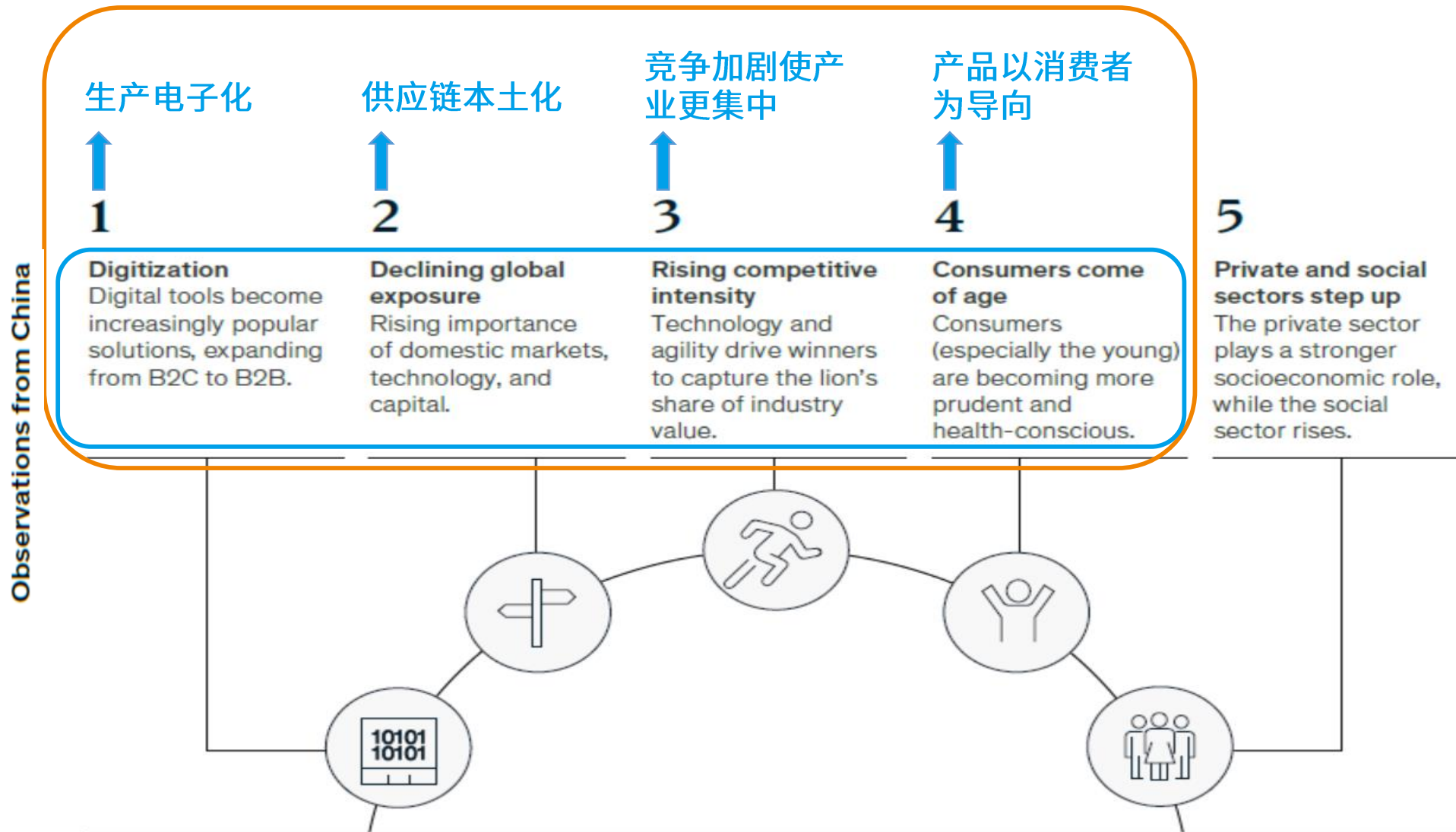


Speed



Innovation

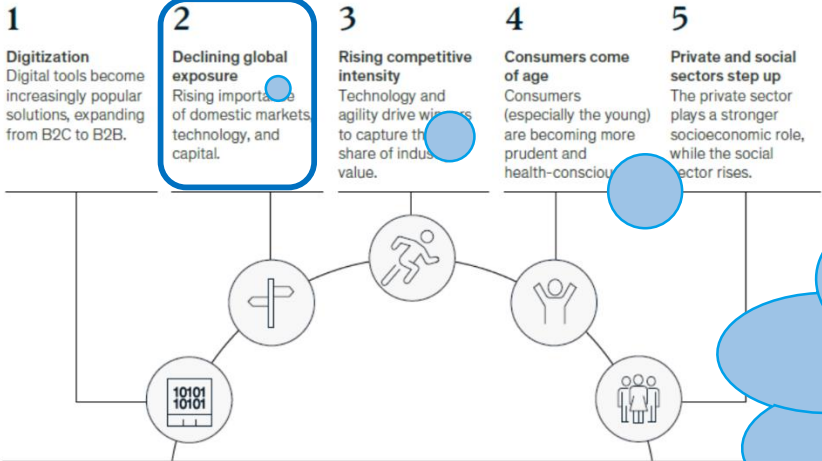
后新冠时代中国生物产业的新趋向



Source: McKinsey analysis



Observations from China



供应链本土化

复宏汉霖E&L自主研究平台 - 大幅节省成本和时间

可提取物和浸出物 (E&L) 工作安排



- Henlius的E&L团队成立于2019年，是Henlius快速发展的平台；
- 药物申报的NDA阶段，对于工艺变更（500L到2000L）带来的一次性系统的E&L评估，与CRO的报价相比，我们能够**节省约60%**；
- 同一个项目，与供应商16个月的完成周期相比，Henlius采用灵活策略，可以**缩减到1个月**，以满足申报节点要求，后续补充长期实验数据（类同稳定性数据）

2

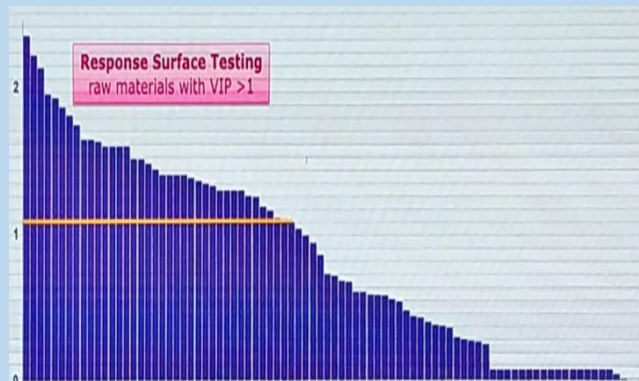
Observations from China

- 1 Digitization**
Digital tools become increasingly popular solutions, expanding from B2C to B2B.
- 2 Declining global exposure**
Rising importance of domestic markets, technology, and capital.
- 3 Rising competitive intensity**
Technology and agility drive winners to capture the lion's share of industry value.
- 4 Consumers come of age**
Consumers (especially the young) are becoming more prudent and health-conscious.
- 5 Private and social sectors step up**
The private sector plays a stronger socioeconomic role, while the social sector rises.

细胞培养基自主研发以及高表达工艺的商业化

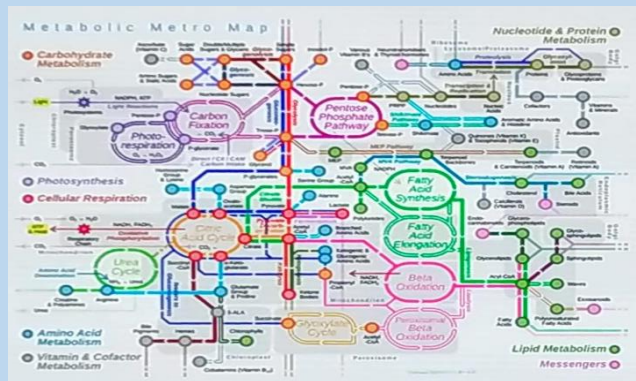
培养基开发平台 - 基本工具

培养基成分分析

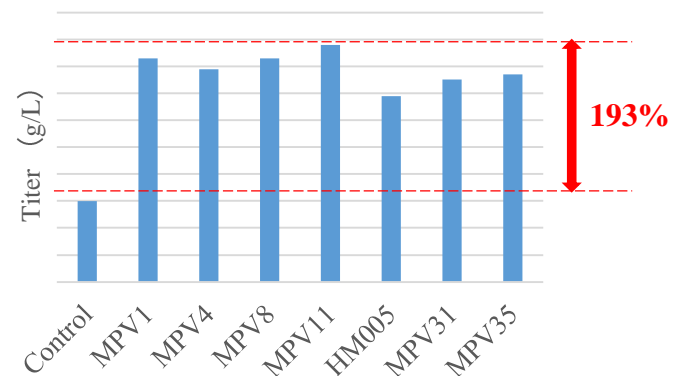
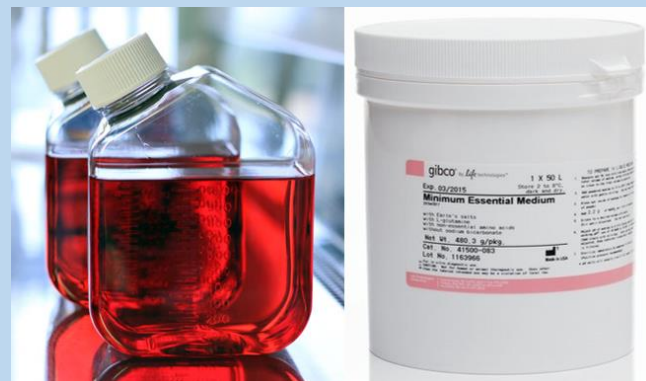


高通量

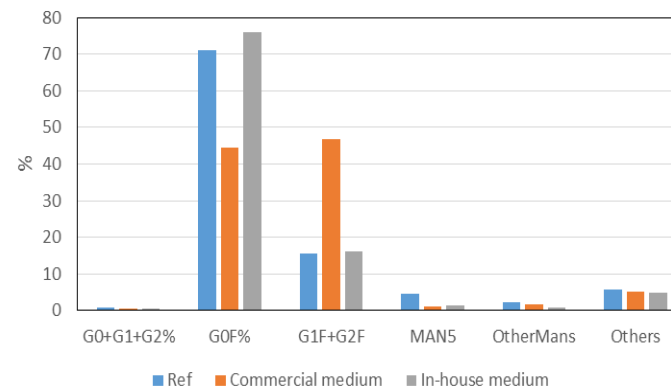
代谢分析



自研培养基



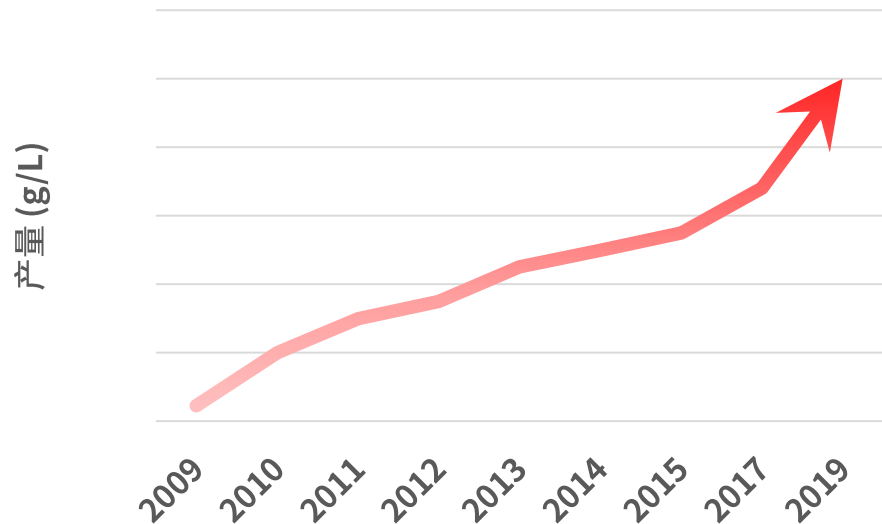
高产 & 优质



DoE设计 统计学分析 营养物及代谢物分析 高通量筛选

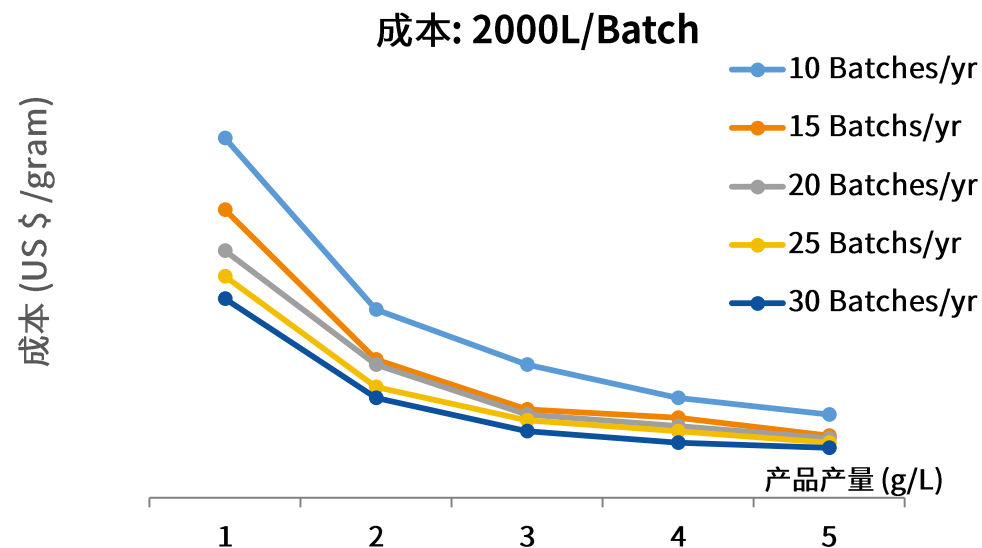
培养基开发平台 - 降低~80%的成本

产能持续提高



类型		单价 (\$/L)
基础培养基	市售	20
	自主研发	5
补料培养基	市售	50
	自主研发	12

产量是降低成本的关键影响因素之一

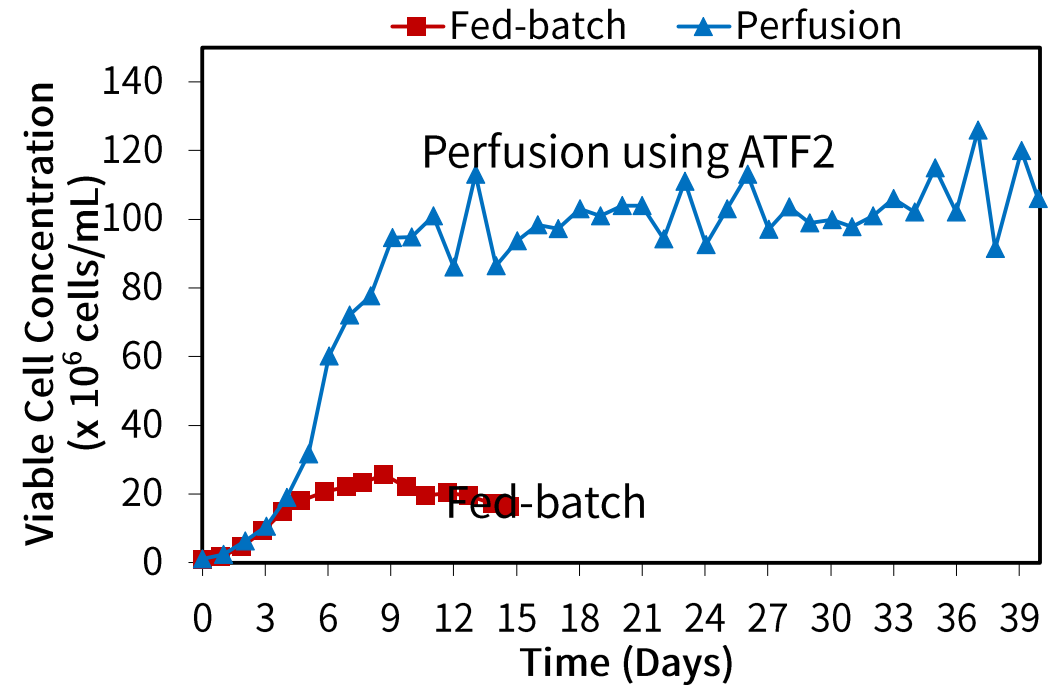
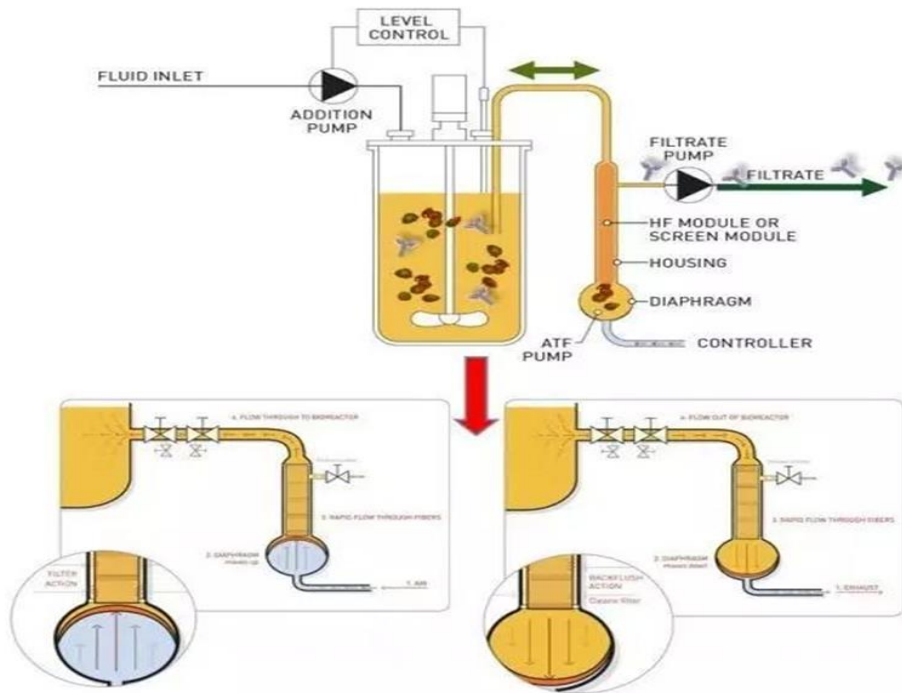


- ✓ 自主培养基的开发和应用是提高产量降低成本的关键
- ✓ 复宏汉霖自主研发培养基**成本可降低~80%**

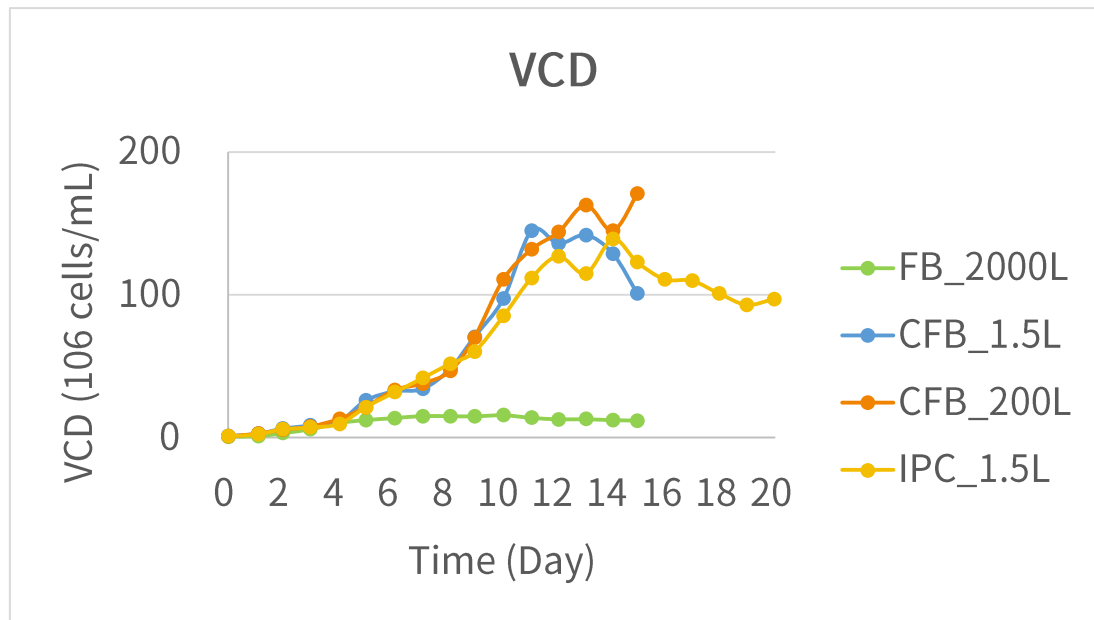
灌流细胞培养工艺

灌流细胞培养工艺：在反应器中保持固定体积，以一定比例持续更新培养基，维持细胞持续生长状态的培养工艺。

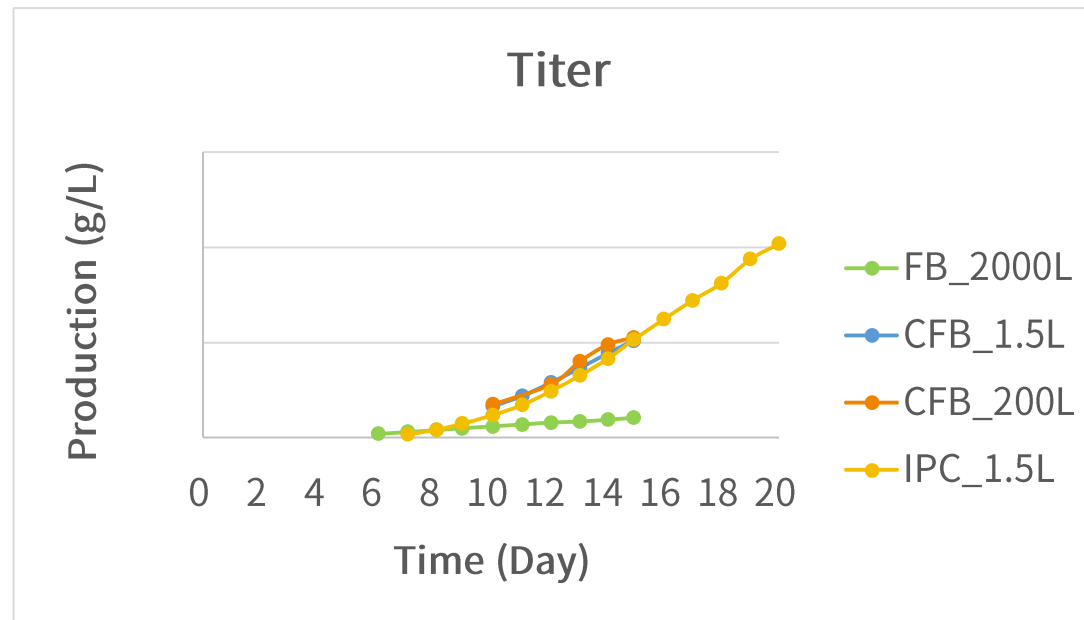
通过细胞截留设备（TFF/ATF）的使用，可以减少膜的堵塞；提高细胞密度(100-200E6 cells/mL)，最终提高产率。



ATF灌流工艺模式成功案例



细胞密度100-200E6,培养周期~20天



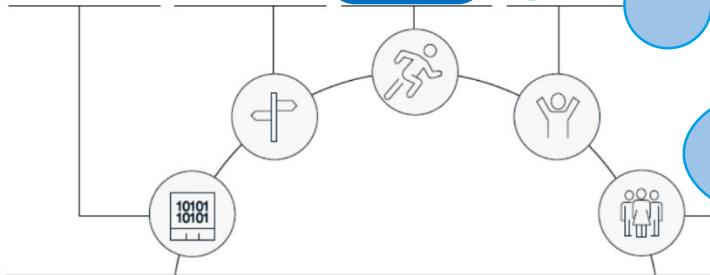
累计表达量是现行工艺的**近10倍**

通过引入ATF灌流工艺可以提高产能，降低成本

3

Observations from China

- 1 Digitization**
Digital tools become increasingly popular solutions, expanding from B2C to B2B.
- 2 Declining global exposure**
Rising importance of domestic markets, technology, and capital.
- 3 Rising competitive intensity**
Technology and agility drive winners to capture a lion's share of industry value.
- 4 Consumers come of age**
Consumers (especially the young) are becoming more discerning and conscious.
- 5 Private and social sectors step up**
The private sector plays a stronger socioeconomic role, while the social sector rises.



连续化生产工艺

连续化生产的优点

更优质量

- ✓ 工艺集成度高自动化程度高
可提升工艺稳健性，减少人为操作失误
- ✓ 实时质量监控
监控产品质量

质量

更低成本

- ✓ 自动化程度高
可降低人工成本
- ✓ 设备厂房占地面积小
可减少固定资产投入

成本

更高效率

- ✓ 流水线式生产使整个工艺时长缩短，生产效率成倍提升

速度

更敏捷调整

- ✓ 生产规模易于调节-可适应临床及市场需求
- ✓ 工艺易于放大-减少后期验证的重复工作

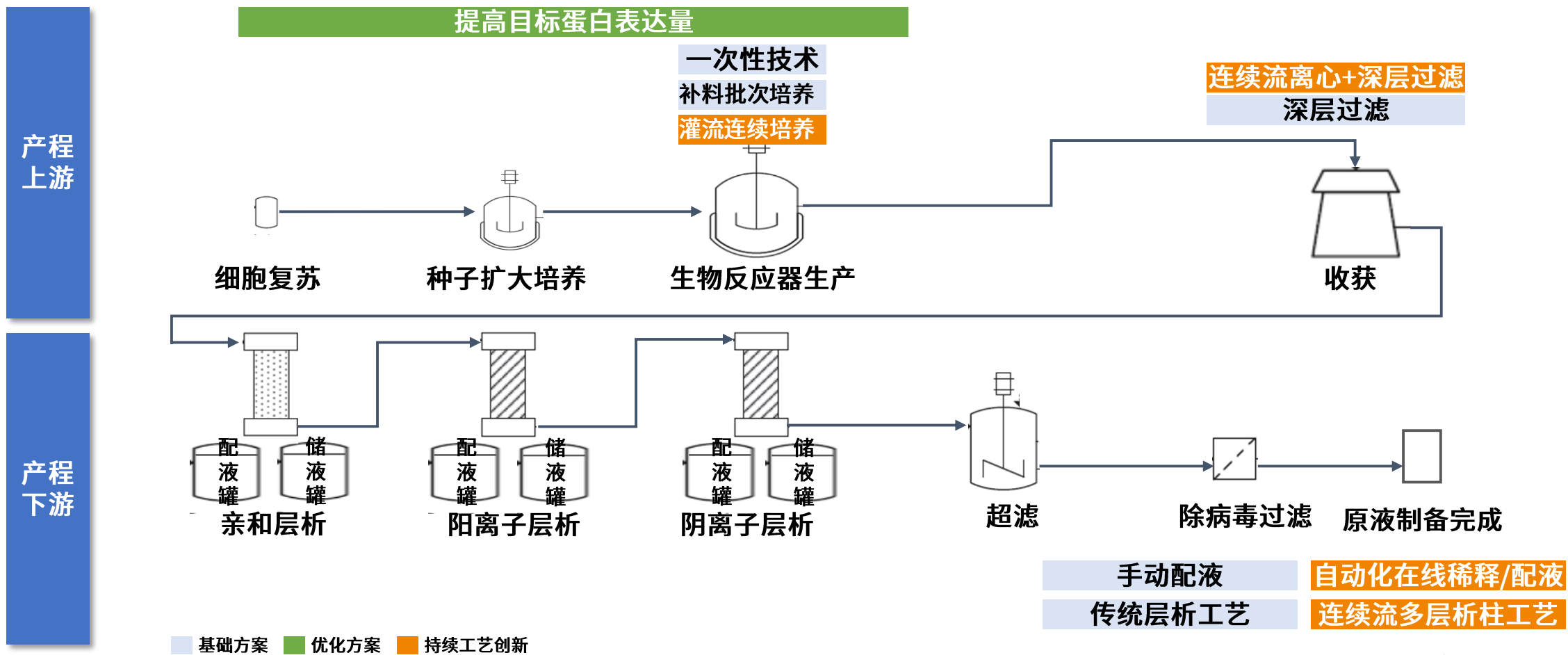
灵活



持续工艺创新，实现质高价优的企业愿景

持续进行国际先进生产工艺的创新研究，推动工艺不断更新，成本进一步下降。

- 上游灌流连续培养结合ATF技术
- 下游连续流结合大柱径以及信息化检测方法



复宏汉霖连续化生产：实验室规模和中试规模



连续流下游纯
化工艺平台

连续流下游自
动控制系统

连续
工艺开发

除病毒
研究

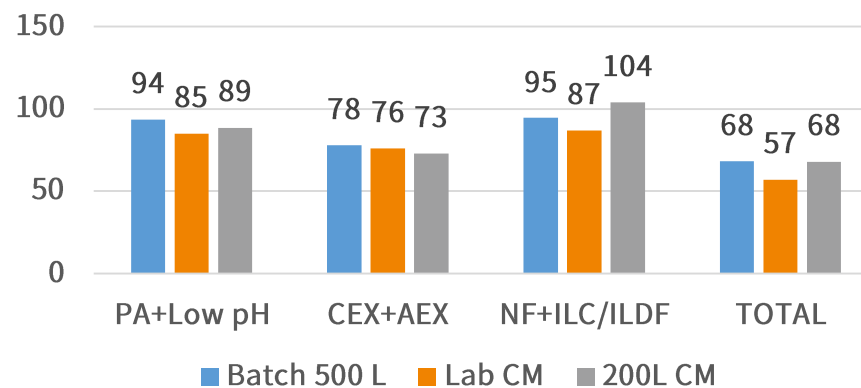
工艺特性
分析研究

PAT研究

连续流下游纯化工序平台

自动控
制系统

回收率对比



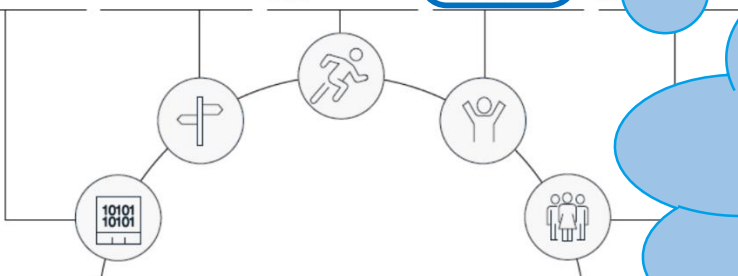
- 中试平台可以满足200L ~ 500L上游细胞培养收获液的纯化
- 连续化生产使下游生产时间由6天缩短至1.5天
- 与传统的下游生产工艺相比，连续生产的产率可比，质量可比



4

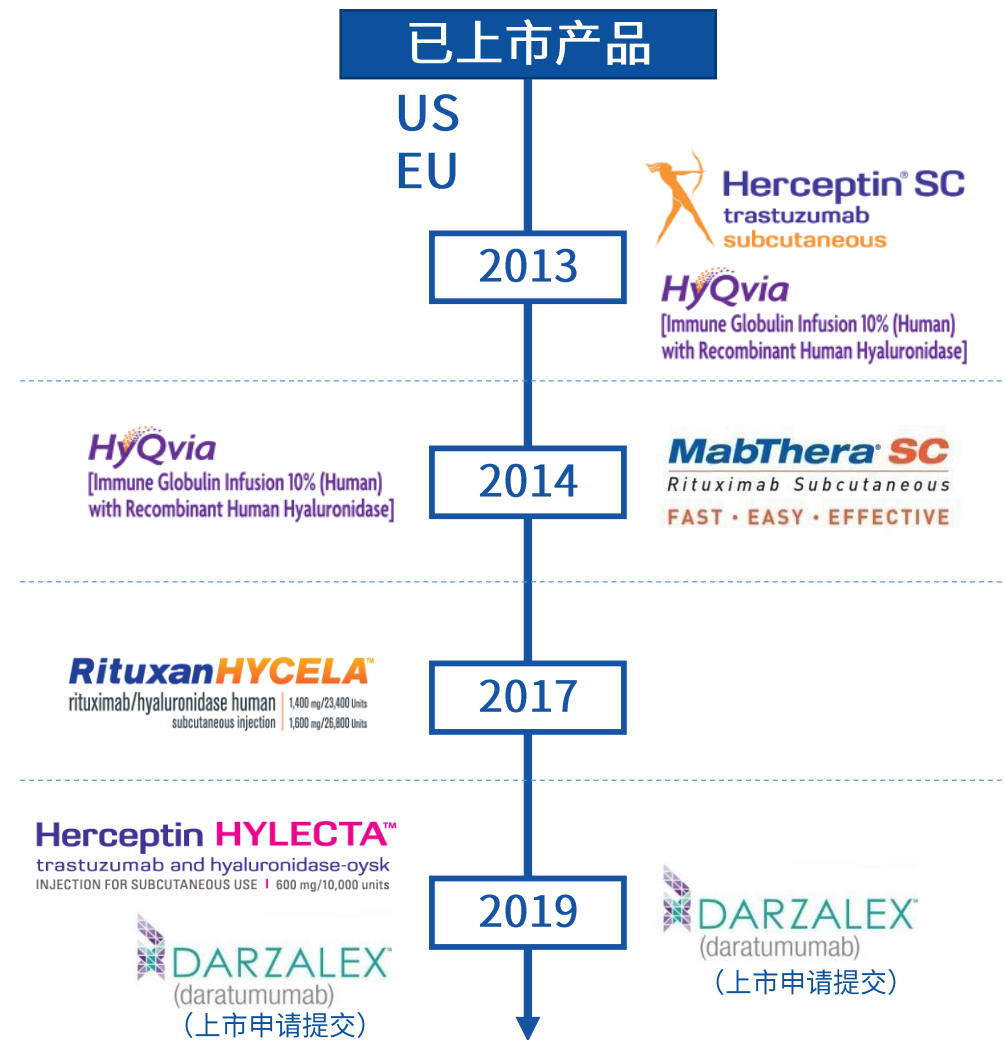
Observations from China

- 1**
Digitization
Digital tools become increasingly popular solutions, expanding from B2C to B2B.
- 2**
Declining global exposure
Rising importance of domestic markets, technology, and capital.
- 3**
Rising competitive intensity
Technology and agility drive winners to capture the lion's share of industry value.
- 4**
Consumers come of age
Consumers (especially the young) are becoming more prudent and health-conscious.
- 5**
Private and social sectors step up
The private sector plays a stronger social role, while the public sector...



创新性剂型

欧美生物大分子药物剂型开发新趋势：从静脉注射到皮下注射



复宏汉霖产品的生命周期战略 – 开发更具竞争力的新剂型



高浓度皮下注射剂



预充针产品

- 高浓度制剂和预充针产品均具备了自主开发能力。
- HLXxx SC项目可以继续推进。
- HLXxx PFS已开发完成，公司正在评估PFS生产线的建立。



大剂量皮下注射剂

- 此类产品的开发正通过与关键供应商的合作以及自主研发的双重路径进行。
- 目前正在推进HLXxx SC和更大给药剂量的HLXxx SC剂型。



Auto-Injector产品

- 此类产品需要与Device供应商合作。
- Device产品的研发成本高、开发周期长（至少2~3年）、风险高、近年法规要求变化快。
- Device产品在国内和国外的市场需求差异较大，目前正在与新技术供应商技术交流，以确认引进国内的最佳时间。



可穿戴产品

生产整体概况、最新进展和优势



生产与工程高级副总裁
黄玮



近期汉霖生产方面佳报频传，三项重大里程碑如期达成

徐汇基地



- 2020.04.14 HLX01 2,000L 获批（原预计4月底/5月初）
- 2020.04.17-20 HLX02欧盟GMP获批（原预计2Q20）
- 由原14,000升产能进一步扩增至**20,000升**
- 目前支持汉利康商业化生产

松江基地（一）



- 2020.04.05启动试生产（原预计2Q20）
- 规划产能24,000升
- 使用一次性生产技术
- 冻干粉针及水针灌装线
- 为松江基地（二）投产前生产需求作好准备

松江基地（二）



- 总计划用地面积约200亩
- 一次性及不锈钢综合系统原液生产线
- 冻干粉针/水针灌装线及预充针生产线
- 2019年6月破土动工
- 预计2021年竣工投入试生产并开展相关验证工作

2020年4月复宏汉霖HLX02（曲妥珠单抗）徐汇基地欧盟GMP正式获批

GMP 证书

- 认证产品：HLX02注射用曲妥珠单抗（冻干粉）
- 认证机构：波兰卫生监督机构Chief Pharmaceutical Inspector
- 认证范围：徐汇基地原液，细胞库制备、储存及管理，冻干制剂线
- 有效期：**3年**有效

适用范围

- 根据欧盟成员国之间的GMP互认制度，标志着本公司徐汇基地已符合欧盟GMP标准
- 欧盟GMP认证可在近**30个**成员国之间彼此互认共享
- 与美国、加拿大等签订互认协议（MRA）的国家共享核查结果

国际影响

- 2005年《生物类似药指南》（CHMP/47/04）正式生效，这是世界上第一部用于生物类似药研发与评价的指导原则
- 欧盟GMP认证是国际公认的最权威和严谨的认证之一，在全球范围内具有重大影响力，被视为药品登陆国际市场的“通行证”

徐汇基地



HLX02 获 EMA 推荐批准的战略意义

Mission 和 Vision 的加速实现

Reliable Quality 品牌战略的进一步落地

基于对我们质量的信任，国内和国际 BD 机会的增加，加速后续产品国际化

增进药监单位（包括NMPA和FDA）对我们的信任

代表中国打入世界杯，代表中国的生物制药，重新定义“中国制造”的药品质量

复宏汉霖徐汇基地先进的生产设备



2000 L生物反应器



层析系统



配液系统



200 L种子罐

原液上游



超滤系统

原液下游纯化



配液系统



制剂灌装

复宏汉霖已成为中国生物制药企业中应用一次性生物反应器**规模最大的企业**

复宏汉霖松江基地（一）整体规划

3F

- 研发实验室及办公区域
- QC实验室
- 连续化生产中试车间（建设中）

2F

- 仓库
- MS实验室
- 松江基地建设工程指挥中心

1F

- GMP单抗原液车间
- 生产线配套公用工程
- 制剂线（施工设计中）



松江生物医药产业化基地（二）

复宏汉霖已于2017年12月与松江区签订建设200亩
生物医药产业化基地(二)，以满足未来超过20个创新
产品的商业化生产产能需求，竣工投产后其生物医
药产能有望成为**中国第一，亚洲前三。**

- 将按照**国际GMP标准**设计、建设
- 充分应用国际新技术 (**连续生产新技术**), 确保质量、降低成本
- 生物医药**自动化、信息化和智能化**国际水平 (医药工业4.0)
- **低碳、节能、环保**的现代化智能生物医药基地
- 项目建成后, 全部产能拟服务病患约**300万**

复宏汉霖松江基地（二）一期智能化工厂建设

ERP、LIMS、QA

集约化生产平台

中央历史数据库OSIPI

MES生产
制造执行
系统

自动化、信息化、
智能化技术运用

能源管理
系统

BMS楼宇
控制系统

EMS环境
监控系统

工艺自动
化控制系
统

柔性灵活工艺布局

建设目的

✓ 保证药品质量稳定

✓ 降低人工成本

✓ 减少人为偏差

✓ 确保数据完整和可追溯性

✓ 提升国际竞争力

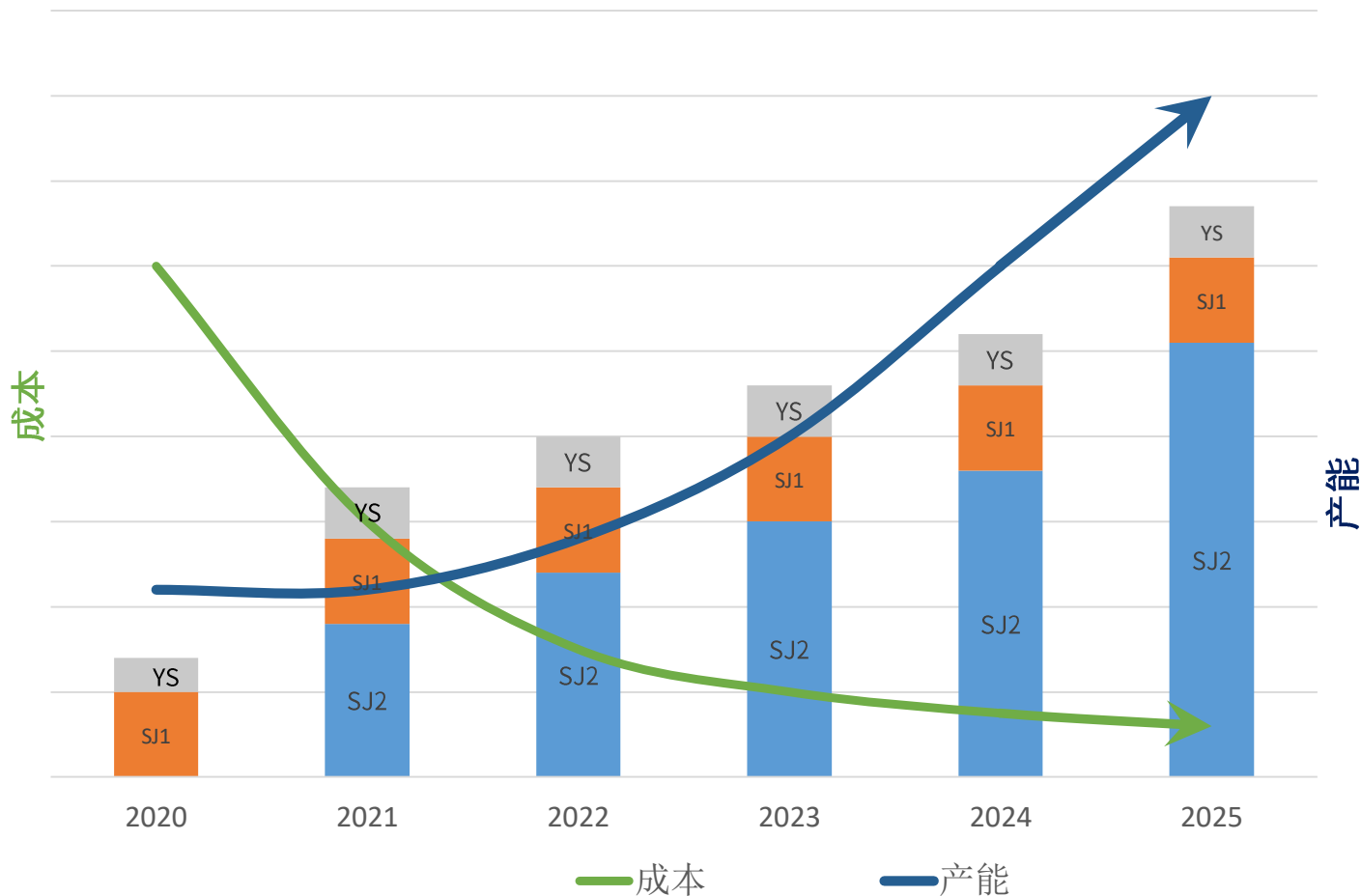
未来汉霖将通过经济规模效益及科技创新实现具有显著成本效率的商业化生产能力

FAST 2020	TO 2021 - 2023	WIN 2024+
<ul style="list-style-type: none"> • 决战20/20: 快速实现产能的“最大化、最优化” <ul style="list-style-type: none"> ○ 利用领跑优势，快速实现产能的“最大化、最优化”，为商业化成功打造坚实的基础 ○ 通过生产扫描，识别短期优化项目，迅速增加产能以满足商业化需求 ○ 成立“决战2020”行动小组护航产能达标 • 坚守质量: 全面质量管理，打造符合美国、欧盟及中国质量标准的高品质生物药 <ul style="list-style-type: none"> ○ 2020年通过欧盟质量认证 • 工艺创新: 二代工艺进入开发后期，推动落地商业化生产 <ul style="list-style-type: none"> ○ 运用高浓度细胞培养，配套下游离心机、大柱径和在线稀释等工艺 	<ul style="list-style-type: none"> • 生产扩容: 加速松江基地建设，产能衔接商业化需求 <ul style="list-style-type: none"> ○ 预计松江一基地近期将获得GMP认证正式投入商业化生产 ○ 松江二（一期）基地也2-3年内获得GMP认证正式投入商业化生产 ○ 松江二（一期）基地将使用一次性及不锈钢综合系统原液生产方案。 • 二代工艺: 提交申报，产率成本优势明显 <ul style="list-style-type: none"> ○ HLX02的二代工艺 vs 一代工艺，产率大大提高的同时，成本也可进一步降低 ○ 在线稀释技术大大降低成本 • 坚守质量 <ul style="list-style-type: none"> ○ 通过PIC/S、WHO、FDA等国际质量标准认证，成为行业最佳管理体系 	<ul style="list-style-type: none"> • 2024+展望引领: 推动中国生物类似药的发展 <ul style="list-style-type: none"> ○ 国内生物药政策和国际仍然存在局部差异，但行业领袖普遍认为未来3年内MAH监管环境将于国际进一步趋同 ○ 牵头搭建生物类似药行业的沟通交流平台/ 完善促进相关行业标准的出台 • 持续工艺创新，实现质高价优 <ul style="list-style-type: none"> ○ 上游灌流连续培养结合 ATF 技术 ○ 下游连续流结合大柱径以及信息化检测方法 • 松江基地投产，产能全面提升 <ul style="list-style-type: none"> ○ 松江基地投产后将支持 20 - 30 个产品全球销售的产能需求 ○ 预计重磅产品能满足至少70%中国市场需求

产能成本分析及生产布局

松江基地加速建设及二代工艺升级，达到高效的产能及高度竞争力的生产成本

产能大幅度提升，成本显著下降



通过经济规模效益及科技创新实现具有显著成本效率的商业化生产能力

松江基地建设及工艺优化大幅度提高产能，未来商业化产品成本继续降低

迅猛增长的销量预估需要完善的中长期产能布局及可靠的高质量产品供应作为支持

全面坚守质量管理，打造符合美国、欧盟及中国质量标准的高品质生物药

以最高标准执行全面质量管理：在2018年获得CFDA认证和欧盟GMP认证后，公司目标在2021年通过 PIC/S, WHO, USFDA等国际最高质量标准认证，成为行业最佳管理体系

2018

- 符合CFDA的GMP要求
- 通过二合一检查
- 通过所有客户检查



2019

- 符合CFDA, EMA的GMP要求
- 通过EMA的PAI检查
- 通过PIC/S成员国的检查



2020

- 符合CFDA, EMA, PIC/S, WHO等的GMP要求
- 通过国际各个国家的PAI检查



2021

- 符合CFDA, EMA, PIC/S, WHO, USFDA等国际各个国家的GMP要求
- 可以接受各个国家的GMP和PAI检查 (包括美国FDA)



2023

- 符合国际各个国家的GMP要求 (CFDA, EMA, PIC/S, WHO, FDA, TGA, ANVISA etc.)
- 随时可以接受国际各个国家的GMP和PAI检查 (包括美国FDA)
- 行业最佳的质量管理体系





Henlius 复宏汉霖

Reliable Quality | **Affordable** Innovation

