

業 務

本節載有源自各種政府刊物及其他公開來源的資料。我們認為，該等資料的來源屬適當，且已合理審慎摘錄及轉載該等資料。我們並無理由認為該等資料屬虛假或具誤導成分或遺漏任何事實致使該等資料在任何重大方面屬虛假或具誤導成分。本公司、聯席保薦人、[編纂]、[編纂]、[編纂]、[編纂]及我們或他們各自的任何董事、高級人員或代表，或參與[編纂]的任何其他人士或各方並未對本節所載資料進行獨立核實，亦不對該等資料的準確性、完整性或公平性發表任何聲明。該等資料及統計數據未必與於中國境內外編製的其他資料及統計數據一致。該等出版物及來源中的統計數據同時包括基於若干假設作出的估計及未來預測。如後續發現與市場數據相關的任何一項或多項假設不準確，則實際結果可能與基於該等假設作出的預測存在差異。因此，切勿過度依賴該等資料。

概覽

我們是一家處於研發後期、產品接近商業化的創新生物製藥公司，專注於為相關地區大量未被滿足的醫療需求、同時具有醫療政策利好的特定內分泌疾病提供創新及潛在同類最佳及／或同類首創治療方案。

*我們的使命。*我們旨在將全球創新與中國接軌，從而為中國患者帶來拯救生命及改變生活的內分泌療法，以實現及達到更好的治療過程和效果。憑藉我們對本地市場的精準理解，我們正在開發有潛力成為同類最佳及／或同類首創的候選藥物，以滿足尚未被滿足的龐大醫療需求，同時最大化我們新藥管線的綜合價值。我們成立於2018年11月，致力於打造內分泌學領域內公認和領先的具備「端到端」能力的企業，整合藥物研發、臨床開發、商業化、生產及業務拓展，並成為尋求進入相關地區的創新內分泌治療方案的首選合作夥伴。

*我們的核心產品。*我們的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)有潛力成為用於治療PGHD的同類最佳候選藥物，經已完成的中國3期關鍵性試驗所驗證，隆培促生長素(lonapegsomatropin)為唯一一款在與短效(每日注射)人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較中顯示出優效性及同等安全性的LAGH。於此項試驗中，於52週時，隆培促生長素(lonapegsomatropin)的AHV為10.66厘米／年，而短效(每日注射)人生長激素為9.75厘米／年，p值為0.0010。隆培促生長素(lonapegsomatropin)組於52週時的身高標準差評分較基線增加了1.01，短效(每日注射)人生長激素組則增加了0.83，p值為0.0015，且從13週(含)開始，身高標準差評分較基線變化(Δ 身高標準差評分)的統計學顯著差異在隆培促生長素(lonapegsomatropin)組中得到證實。試驗所公

業 務

佈的結果表明了與已完成的全球3期關鍵性試驗（該試驗支持了FDA及EMA對其治療PGHD的上市批准）的一致性，隆培促生長素(lonapegsomatropin)與短效（每日注射）人生長激素相比的優效性以及同等安全性。於2024年3月7日，我們用於治療PGHD的核心產品的BLA已獲國家藥監局受理。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)提供了方便的每週一次給藥方案，與每日一次人生長激素相比，注射頻率降低86%，並且顯著提高了兒童患者在日常生活中給藥的依從性。因此，在實際情況中，與短效（每日注射）人生長激素相比，其有可能進一步改善治療效果和延長治療時間。憑藉其新穎的分子設計，我們的核心產品是中國唯一一款已完成3期臨床開發且其BLA已獲國家藥監局受理的於每週給藥之間以穩定的方式在體內釋放未經修飾的人生長激素的LAGH。該未經修飾的人生長激素的分子構成與腦垂體分泌的內源性生長激素相同，並保留了其原始的作用機制。

*內分泌學概覽。*內分泌學是一個廣泛的治療領域，包含170多種疾病，其中79種（近一半）仍缺乏針對性藥物，表明有龐大的醫療需求未被滿足。從新生兒到老年患者的各年齡段人群均可能罹患內分泌疾病，且通常伴有重大的疾病及社會經濟負擔且須接受終身治療。

*兒童及成人內分泌學。*根據發病年齡，內分泌疾病可分為兒童內分泌疾病及成人內分泌疾病，兩者均有其獨特的特點。作為成長中的個體，兒童患者具有與生長發育有關的特殊需求，因此他們往往面臨著有限的治療窗口，故迫切需要及時治療。治療中的不適和疼痛可能會影響兒童的依從性，造就了開發簡化藥物和優化治療體驗的便捷治療方案的巨大需求。成人內分泌失調往往需要接受終身治療，治療方案需要減少依從性負擔且確保其長期的安全性。

*市場潛力。*根據弗若斯特沙利文的資料，除糖尿病外，中國的內分泌藥物市場規模預計到2026年將增至68億美元，自2022年起的年複合增長率為23.7%，並且到2030年將增至115億美元，自2026年起的年複合增長率為13.9%。值得注意的是，受到包括內分泌藥物創新、患者群日益增加、健康意識日益提高及利好的醫療健康政策等多種因素的驅動，該市場在中國的增長率一直並預計將繼續顯著高於同期該市場的全球增長率。

*利好的醫療健康政策。*中國國務院將內分泌疾病指定為國家高度重視的一類慢性病。此外，《健康中國行動（2019-2030年）》宣佈一項國家目標，即到2022年和2030年，5歲以下兒童生長遲緩率分別由2013年的8.1%降至低於7%及5%，充分顯示了中國

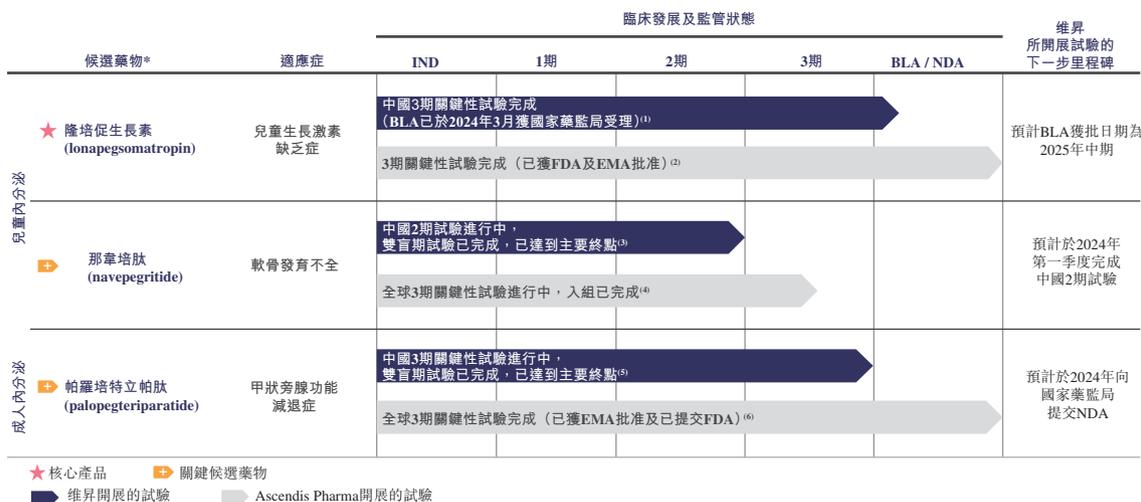
業 務

專注於促進兒童健康及鼓勵兒童用藥的開發。詳情請參閱「行業概覽－非糖尿病內分泌藥物市場概述－利好的醫療健康政策」。

全球開發狀態。自成立以來，我們已建立包含三款候選藥物的產品管線，均針對有尚未被滿足醫療需求的特定內分泌疾病，該等候選藥物均自我們的合作夥伴Ascendis Pharma授權引入。我們的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)是同類首創的一款同時獲得美國及歐盟批准用於治療PGHD的LAGH，已分別於2021年及2022年獲得FDA及EMA的上市批准。我們的兩款關鍵候選藥物那韋培肽(navepegritide)和帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)分別針對兒童和成人內分泌疾病，亦已在全球範圍內進入後期臨床試驗階段。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)已於2023年11月獲得EMA批准用於治療患有慢性甲狀旁腺功能減退症的成人患者，並於2024年1月在若干歐洲國家商業化上市。Ascendis Pharma於2023年11月就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者再次向FDA提交了NDA，且PDUFA日期為2024年5月。

中國臨床後期候選產品。我們利用自身強大的臨床開發能力，大大加快了相關地區患者獲得改變生活的內分泌解決方案的進程：(i)我們用於治療PGHD的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)已在中國完成對人類受試者的3期關鍵性試驗，且BLA已於2024年3月7日獲國家藥監局受理；(ii)那韋培肽(navepegritide)在中國已經進入用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗，而於2023年1月，我們成為該項試驗開放標籤擴展研究部分的獨家申辦方；及(iii)帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)（用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者）目前正在中國進行一項3期關鍵性試驗的開發，並已於2023年1月達成雙盲期試驗主要終點；預計將於2024年向國家藥監局提交NDA。詳情請參閱下文及「我們的內分泌藥物產品管線」。

產品管線。下文載列我們的候選藥物管線圖：



* 維昇已獲得在相關地區開發、生產和商業化內分泌領域的所有候選藥物的獨家許可權。

業 務

附註：

- (1) 維昇於2022年4月完成了隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於治療PGHD的中國3期關鍵性試驗，已公佈的結果顯示試驗達到主要終點。
- (2) 隆培促生長素(lonapegsomatropin)於2021年8月獲FDA批准及於2022年1月獲EMA批准用於治療PGHD。截至最後實際可行日期，隆培促生長素(lonapegsomatropin)已於美國及德國上市。
- (3) 那韋培肽(navepegritide)用於治療軟骨發育不全的中國2期臨床試驗的雙盲期初步分析已於2023年11月完成，關鍵數據結果顯示該試驗已達到主要終點，而維昇於2023年1月成為中國2期試驗開放標籤階段的獨家申辦方。
- (4) 那韋培肽(navepegritide)用於治療軟骨發育不全的全球3期關鍵性試驗完成患者入組，且關鍵數據結果預計將於2024年第四季度公佈。
- (5) 維昇於2023年1月完成了對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療成人甲狀腺功能減退症的中國3期關鍵性試驗的初步分析，關鍵數據顯示該試驗已達到主要療效終點及關鍵次要終點。
- (6) 關鍵數據結果顯示已完成的全球3期帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的關鍵性試驗已達到主要終點及所有關鍵次要終點。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)已於2023年11月獲得EMA批准用於治療患有慢性甲狀腺功能減退症的成人患者，並於2024年1月在若干歐洲國家商業化上市。Ascendis Pharma於2023年11月就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療患有甲狀腺功能減退症的成人患者再次向FDA提交了NDA，且PDUFA日期為2024年5月。

- **隆培促生長素(lonapegsomatropin)**是我們的核心產品，為一款新型創新分子實體，擁有一種已獲美國、歐盟和中國授予知識產權的新型組合物。根據世界衛生組織的相關程序，其獲分配推薦的國際非專利名稱為「隆培促生長素(lonapegsomatropin)」。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)有潛力成為用於治療PGHD的同類最佳候選藥物，經已完成的中國3期關鍵性試驗所驗證，隆培促生長素(lonapegsomatropin)為唯一一款在與短效(每日注射)人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較中顯示出優效性及同等安全性的LAGH。於此項試驗中，於52週時，隆培促生長素(lonapegsomatropin)的AHV為10.66厘米／年，而短效(每日注射)人生長激素為9.75厘米／年，p值為0.0010。隆培促生長素(lonapegsomatropin)組於52週時的身高標準差評分較基線增加了1.01，短效(每日注射)人生長激素組則增加了0.83，p值為0.0015，且從13週(含)開始，身高標準差評分較基線變化(Δ 身高標準差評分)的統計學顯著差異在隆培促生長素(lonapegsomatropin)組中得到證實。試驗所公佈的結果表明了與已完成的全球3期關鍵性試驗(該試驗支持了FDA及EMA對其治療PGHD的上市批准)的一致性，隆培促生長素(lonapegsomatropin)與短效(每日注射)人生長激素相比的優效性以及同等安全性。

憑藉其新穎的分子設計，隆培促生長素(lonapegsomatropin)是中國唯一一款已完成3期臨床開發且其BLA已獲國家藥監局受理的於每週給藥之間在體內持續釋放未經修飾的人生長激素的LAGH。該未經修飾的人生長激素的

業 務

分子構成與腦垂體分泌的內源性生長激素相同，並保留了其原始的作用機制。這種療法不同於中國處於開發階段及／或已投入商用的其他LAGH療法，這些LAGH療法的活性成分為已經過修飾的蛋白或多肽，可能會改變人生長激素效價、藥代動力學效果或藥效動力學效果、組織滲透和受體結合，並可能對藥物療效及安全性產生不良影響。

我們的核心產品提供了方便的每週一次給藥方案，與每日一次人生長激素相比，注射頻率降低86%，並且顯著提高了兒童患者在日常生活中給藥的依從性。因此，在實際情況中，與短效（每日注射）人生長激素相比，其有可能進一步改善治療效果和延長治療時間。FDA和EMA均已批准了用於隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療PGHD的自動注射器。

於2022年，經估算中國在全球人生長激素市場佔據最大份額，超過美國，佔全球市場的34%。根據弗若斯特沙利文的資料，中國的人生長激素市場規模於2022年為17億美元，預計到2026年將增至31億美元，自2022年至2026年的年複合增長率為16.7%，並且到2030年將增至48億美元，自2026年至2030年的年複合增長率為11.5%。

於2023年5月，我們根據《藥物研發與技術審評溝通交流管理辦法》（該辦法要求治療用生物候選藥物在提交BLA之前原則上應作出申請）向國家藥監局藥審中心提交了正式的溝通交流申請文件。於2023年6月，我們收到了國家藥監局藥審中心的正式書面答覆，確認(i)核心產品的3期關鍵性試驗已完成；(ii)試驗的主要終點顯示：(a)就52週AHV而言較短效（每日注射）人生長激素具有優效性，這與全球臨床試驗結果一致；及(b)安全性與每日生長激素產品相似；及(iii)基於所提供數據，國家藥監局藥審中心同意我們繼續提交用於治療PGHD的核心產品的BLA。於2024年3月7日，我們用於治療PGHD的核心產品的BLA已獲國家藥監局受理。

- **那韋培肽(navepegritide)**是一款處於開發階段的用於治療兒童軟骨發育不全的潛在同類首創的疾病修復療法，而相關地區目前尚無有效的疾病修復療法獲批。根據弗若斯特沙利文的資料，那韋培肽(navepegritide)旨在以安全和方便的每週一次給藥來優化療效，是中國迄今為止第一款正在進行臨床開發的軟骨發育不全療法。在一項已完成的全球1期臨床試驗中，那韋培肽(navepegritide)展現出可持續提供活性CNP暴露的能力，那韋培肽(navepegritide)對軟骨發育不全疾病修復的能力在該試驗中得到了充分的研究。根據全球2期試驗的關鍵數據結果，劑量為100µg/kg/週的那韋培

業 務

肽(navepegritide)在主要終點(52週AGV)上較安慰劑具有優效性，p值為0.0218。數據顯示，各年齡組及劑量水平的預定分析結果均穩健且一致，支持按選定劑量100µg/kg/週繼續開發。那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，注射部位反應頻次低。於2023年9月，那韋培肽(navepegritide)已進入全球3期關鍵性試驗。

那韋培肽(navepegritide)在中國已經進入用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗，而於2023年1月，我們成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方。我們正在進行的中國2期試驗的雙盲期試驗主要終點的初步分析已於2023年11月完成。主要終點(52週AGV)的關鍵數據結果顯示，劑量為100µg/kg/週的隊列的那韋培肽(navepegritide)(AGV更高，為5.939厘米/年)較安慰劑(4.760厘米/年)具有優效性。關鍵數據結果亦表明，那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國2期試驗的關鍵數據結果顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球2期試驗保持一致。

- **帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)**是一款處於開發階段的創新療法，適用於甲狀旁腺功能減退症。根據世界衛生組織的相關程序，該候選藥物獲分配推薦的國際非專利名稱為「帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)」。甲狀旁腺功能減退症目前的療法因治療效果有限、需高劑量慢性給藥補鈣以及相關併發症風險增加而並不充足。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)旨在每天24小時恢復甲狀旁腺激素的生理水平和活性，從而應對疾病各個方面的問題，包括使血鈣、尿鈣以及血磷恢復正常水平。值得注意的是，全球3期關鍵性試驗在26週(雙盲期試驗)的關鍵數據結果達到主要及所有關鍵的次要終點：78.7%接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點，而對照組只有4.8%的患者達到了主要終點(p值<0.0001)。與對照組相比，所有關鍵的預設次要終點均觀察到了統計學意義上的顯著改善，且帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，沒有出現與研究藥物有關的停藥情況。此外，全球3期關鍵性試驗在52週(開放標籤階段)的關鍵數據結果顯示，用帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)進行治療的效果於52週內有持續改善，安全性和耐受性也與該試驗最初26週的雙盲期試驗相似。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)已於2023年11月獲得EMA批准用於治療患有慢性甲狀旁腺功能減退症的成人患者，並於2024年1月在若干歐洲國家商業化上市。於2022年8月，Ascendis Pharma就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者向FDA提交了NDA。於2023年5月，

業 務

Ascendis Pharma收到了FDA的完整回覆函，函中提到對有關帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)藥物／器械組合產品中遞送劑量易變性的生產控制策略的問題，但在該函件中，FDA並未就已提交臨床數據提出任何問題，亦未要求進行任何新的臨床前研究或3期臨床試驗。Ascendis Pharma於2023年11月就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者再次向FDA提交了NDA，且PDUFA日期為2024年5月。我們預計FDA的完整回覆函將不會對我們預計於2024年向國家藥監局提交的NDA產生重大影響。

我們正在進行一項帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的中國3期關鍵性試驗，並已於2023年1月達成雙盲期試驗主要終點。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據應根據獨家許可協議由聯合開發委員會背書並隨後通過新聞稿及科學出版物向公眾公佈。77.6% (58名中有45名) 接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點(界定為在治療第26週時，符合下列要求的受試者比例：白蛋白校正血清鈣濃度在正常範圍內，停用骨化三醇或阿法骨化醇活性維生素D，且停用治療劑量的鈣(即服用鈣補充劑 $\leq 600\text{mg}/\text{天}$)，在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量)，而對照組中0.0% (22名中有0名) 的患者達到了主要終點 (p 值 < 0.0001)。關鍵數據亦表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球3期關鍵性試驗保持一致。

創新技術。我們的差異化產品管線基於創新的暫時連接技術(TransCon)而開發，該技術使以非活性形式保護原型藥物的前藥在輸送到體內後能夠以可預測的方式釋放未經修飾的原型藥物並恢復其生理活性。FDA及EMA批准隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於PGHD(由這種暫時連接技術(TransCon)生產的藥物首次獲得上市批准)，證明了這種技術的有效性和巨大潛力。

研發執行能力。自成立以來，我們的管理層和內部研發團隊開展了廣泛的研發活動。在開展臨床開發業務方面，我們的研發團隊審核了由我們的合作夥伴Ascendis Pharma進行的三款候選藥物全球臨床試驗產生的所有相關臨床數據，並完成了在中國啟動臨床試驗的準備工作。憑藉在特定疾病流行病學、疾病特徵、本地臨床實踐以及該等候選藥物針對的適應症市場現況方面豐富的專業知識，我們的研發團隊為中國的臨床試驗設計了研究方案並付諸實施，大大推動了三款候選藥物的臨床開發。詳情請參閱「— 我們的內分泌藥物產品管線」及「— 研究及開發」。

業 務

*商業化計劃。*由於預期我們的候選藥物即將商業化上市，我們開始打造一支高度專注及專業且擁有豐富內分泌學專業知識的商業化團隊。針對每款在研藥物的具體特點及其各自的市況，我們已為商業化、患者認知及市場准入設計了量身定制的方案。針對隆培促生長素(lonapegsomatropin)，我們計劃部署一支兒童內分泌醫藥代表團隊覆蓋公立醫院、與廣泛的私人診所網絡建立合作，並制定一個全面的服務方案以覆蓋隆培促生長素(lonapegsomatropin)的大部分潛在市場，旨在充分利用同類最佳產品特性建立在中國龐大和快速增長的人生長激素市場中的領先市場地位。針對那韋培肽(navepegritide) (針對軟骨發育不全的潛在同類首創疾病修復藥物)，我們計劃利用隆培促生長素(lonapegsomatropin)團隊的商業覆蓋範圍，提高對軟骨發育不全的認知程度，確立那韋培肽(navepegritide)作為軟骨發育不全的標準治療，並參與《國家醫保目錄》談判以最大化患者對該藥物的可及性。針對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide) (針對甲狀旁腺功能減退症的潛在同類首創甲狀旁腺激素替代療法)，我們計劃部署一支單獨的成人內分泌醫藥代表團隊，建立甲狀旁腺功能減退症治療中心，通過「中心輻射」模式覆蓋廣闊的地域及廣大患者群，並參與各種活動以提高對該疾病的認知度，推進甲狀旁腺功能減退症診斷和治療，並參與《國家醫保目錄》談判以最大化患者對該藥物的可及性。此外，我們已與上藥控股訂立一項戰略合作協議，旨在建立符合GSP的必要管理框架，並建立高效的產品進口及產品經批准後的商業分銷體系，以實現屆時充足的商業覆蓋。

*藥物供應及本地生產能力。*我們計劃實施一項分三步走的藥物採購與生產計劃，以盡早實現隆培促生長素(lonapegsomatropin)的商業化，有效地應對相關地區巨大的境內市場潛力，並確保為本地患者持續供應藥物。於短期內，我們計劃首先從我們的合作夥伴Ascendis Pharma處獲得商業化藥物供應。我們已於2023年10月就Ascendis Pharma對核心產品的商業化供應成功達成商業化供應協議。詳情請參閱「關連交易」。於中期內，我們將與藥明生物進行合作，於相關地區生產用於商業化供應的隆培促生長素(lonapegsomatropin)。為實現該目標，我們於2023年7月與Ascendis Pharma訂立核心產品的技術轉移總計劃，這標誌著Ascendis Pharma開始向我們進行有關核心產品生產的技術轉移，並規定了雙方在獨家許可協議項下就有關技術轉移承擔的義務。此外，於2023年12月，我們與藥明生物訂立了合作協議，據此，藥明生物將作為接收點參與技術轉移，且我們將委託藥明生物進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液的本地商業化供應。藥明生物將利用其技術及專業知識就核心產品向我們提供高效且具成本效益的本地生產解決方案。技術轉移預計將於2026年完成，屆時將賦予我們與藥明生物合作生產核心產品藥物原液的技术能力。我們亦在開發預充式注射器形式

業 務

的DCD技術，作為核心產品藥物原液的給藥系統。一旦該開發完成，藥明生物將有能力生產核心產品藥物製劑。有關DCD的詳情，請參閱「業務－未來技術及臨床開發計劃－雙腔裝置技術開發」。一旦我們獲得生產BLA，由藥明生物生產的核心產品藥物製劑將開始商業化，預計將於2028年實現。從長遠來看，我們計劃建立內部生產能力。

*許可協議。*根據我們與Ascendis Pharma簽訂的各獨家許可協議的條款，我們被授予在相關地區開發、生產和商業化內分泌學領域適用候選藥物的獨家許可。根據獨家許可協議，我們並無義務以初始預付款、特許權使用費或與發展里程碑有關的里程碑付款的名義來支付現金。此外，在獨家許可協議期限內，我們擁有優先談判權以獲得在相關地區開發和商業化Ascendis Pharma基於創新和經驗證技術開發的內分泌藥物的權利。詳情請參閱「合作」。

*股東構成。*我們的創始股東包括Ascendis Pharma（通過其附屬公司）、Vivo Capital及Sofinnova。自成立以來，我們已從創始股東處籌資約40百萬美元，且隨後又從一眾專注於生命科學且支持我們使命的戰略機構投資者處額外籌資150百萬美元，該等戰略機構投資者包括我們的創始股東、紅杉中國、奧博資本、Sherpa Healthcare Partners、Cormorant、HBM Healthcare Investments、Pivotal bioVenture Partners China、Logos Capital及CRF Investment。

我們的優勢

我們認為以下優勢有助於我們取得成功並從競爭對手中脫穎而出。

基於創新和經驗證技術的後期管線，擁有快速接近創收的高度確定性

憑藉基於創新和經驗證技術及進入後期臨床開發階段的治療管線，我們擁有快速接近創收的高度確定性。

我們的差異化產品管線是基於一項創新、靈活、多變及可靠的暫時連接技術(TransCon)而產生的。暫時連接分子由三部分構成：已有原型藥物、為其提供保護的惰性載體以及將二者暫時結合的连接體。結合時，載體可以使原型藥物失去活性並保護其不被人體清除。進入體內後，暫時連接使未經修飾的原型藥物以可預測的方式釋

業 務

放並保持生理活性。總體而言，暫時連接技術(TransCon)旨在將具有已知生物學優勢的前藥與持續釋放技術相結合，以潛在優化治療效果，這可能意味著會提高療效、增強耐受性及便利性或減輕照料者的負擔。

我們認為其他長效藥物釋放技術存在局限性，表明該技術領域有較高的准入壁壘。例如，長效藥通常採用聚乙二醇化與融合蛋白等永久修飾技術開發，但存在改變藥效及對藥物療效及安全性產生負面影響的風險。對於長效技術在人生長激素產品中的應用，在曾經處於臨床階段甚或已獲批准的全球近20款LAGH候選藥物中，多數未進入商業化階段。而少數雖能夠進入商業化階段，但隨後撤市。所有已商業化的LAGH藥物或處於臨床階段的LAGH候選藥物中，極少能夠在與短效(每日注射)人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較中證實具有非劣效性或優效性。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)基於暫時連接技術(TransCon)開發，已於2021年8月獲FDA批准及於2022年1月獲EMA批准用於治療PGHD。兩家海外藥物監管當局的批准不僅證實了藥物本身的安全性及功效，也證明了此項技術的可行性。此外，由於帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的全球3期關鍵性試驗的積極關鍵臨床數據結果達到主要及所有次要終點，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)已於2023年11月獲得EMA批准用於治療患有慢性甲狀旁腺功能減退症的成人患者，並於2024年1月在若干歐洲國家商業化上市。Ascendis Pharma於2023年11月就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者再次向FDA提交了NDA，且PDUFA日期為2024年5月。於2022年12月，FDA允許Ascendis Pharma啟動用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的批准前擴大使用計劃，且供醫生通過擴大使用計劃申請獲得帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的網上平台亦於2023年1月上線。

憑藉我們強大的臨床開發能力，我們的三款在研候選藥物均已在中國完成或正在進行關鍵／臨床試驗，很快將進入商業化上市階段。

- 隆培促生長素(lonapegsomatropin)。我們於2019年10月獲得國家藥監局的IND批准，在中國啟動我們核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於治療PGHD的3期關鍵性試驗。IND批准後不久，我們於2019年12月以高效的方式完成了首個研究中心的啟動工作。我們於2020年1月在中國隨機入組了首位患者，儘管遭遇了COVID-19疫情導致的中斷及臨床研究中心

業 務

的封鎖，我們依然於2021年3月按照原目標時間表完成了該試驗的患者入組。在對人體受試者的試驗中，我們在中國多個臨床研究中心評估了該候選藥物的功效、群體藥代動力學效果、安全性及耐受性，並入組了154名及治療了153名*未接受過治療的青春前期兒童生長激素缺乏症患者。每名參與者於52週內每週接受一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)或每日接受一次人生長激素。於2022年4月，我們完成該試驗。根據已公佈的結果，隆培促生長素(lonapegsomatropin)被證明為在主要終點(52週AHV)上較短效(每日注射)人生長激素具有非劣效性及優效性；且與短效(每日注射)人生長激素相比，其具有良好的耐受性及顯示出同等的安全性，與該候選藥物的全球試驗中報告的全球數據一致。於2024年3月7日，我們用於治療PGHD的核心產品的BLA已獲國家藥監局受理。

- **那韋培肽(navepegritide)**。那韋培肽(navepegritide)在中國已經進入用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗，而於2023年1月，我們成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方。我們正在進行的中國2期試驗的雙盲期試驗主要終點的初步分析已於2023年11月完成。主要終點(52週AGV)的關鍵數據結果顯示，劑量為100µg/kg/週的隊列的那韋培肽(navepegritide)(AGV更高，為5.939厘米/年)較安慰劑(4.760厘米/年)具有優效性。關鍵數據結果亦表明，那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國2期試驗的關鍵數據結果顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球2期試驗保持一致。
- **帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)**。我們於2021年5月獲得國家藥監局的IND批准，在中國啟動帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療成人甲狀旁腺功能減退症的3期關鍵性試驗。該試驗旨在評估帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)在中國多個臨床研究中心的76名成人甲狀旁腺功能減退症患者中的有效性、安全性及耐受性。每名參與者將接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)或安慰劑治療26週，之後他們將繼續參與該試驗，作為長達156週的長期開放標籤階段的一部分，在該試驗中，所有參與者將接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)，並根據個人需求調整劑量。我們於2021年11月進行了首位患者的篩查並於2022年6月完成了患者入組。我們於2023年1月達成雙盲期試驗主要終點。77.6%(58名中有45名)接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點，而對照組中0.0%(22名中有0名)的患者達到了主要終點(p值< 0.0001)。關鍵數據亦表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球3期關鍵性試驗保持一致。我們預計將於2024年向國家藥監局提交NDA。

* 一名兒童在接受治療前因與臨床試驗無關的原因而退出試驗。

業 務

我們已開始為以患者支援和市場准入為支撐的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)的商業化能力做準備工作。我們預計，我們的兩款關鍵候選藥物：帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)和那韋培肽(navepegritide)的NDA批准將在未來幾年內進行，屆時我們所有的管線候選藥物將達到商業化階段。詳情請參閱「—我們的戰略」及「—商業化計劃、患者支援及市場准入」。

創新的隆培促生長素(lonapegsomatropin)於全球最大且快速增長的中國人生長激素市場中，有潛力成為用於PGHD的同類最佳的長效人生長激素替代療法

我們的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)是同類首創的一款同時獲得FDA及EMA批准上市用於治療PGHD每週一次的生長激素替代療法，且是唯一一款在與PGHD的現有療法短效(每日注射)人生長激素的比較中具有優效性及同等安全性的LAGH。PGHD是一種由於生長激素不足而導致兒童身高明顯偏矮的病況。

PGHD的現有療法是每日皮下注射人生長激素。經證明，短效(每日注射)人生長激素療法可促進兒童生長並改善兒童體內的代謝功能。然而，2021年的一項研究證實，每日給藥的負擔往往導致患者依從性低。根據弗若斯特沙利文的資料，82%的患者每週至少遺漏一次每日給藥。低依從性可能導致治療效果不佳。在另一項針對110名兒童的研究中，三分之二的患者平均每週遺漏一次以上的注射，與平均遺漏不超過一劑的患者相比，每週遺漏超過一劑的患者均觀察到生長效果不佳。

中國的人生長激素市場規模由2018年的6億美元快速增至2022年的17億美元，年複合增長率為29.3%。人生長激素療法可用於治療PGHD和其他矮小症。於2022年，經估算中國PGHD的患病人數為3.4百萬例，而同年18歲以下的矮小症患病人數為8.1百萬例。根據弗若斯特沙利文的資料，自2018年至2022年，經估算中國人生長激素市場規模的年複合增長率高於美國人生長激素市場規模。於2022年，經估算中國在全球人生長激素市場佔據最大份額，超過美國，佔全球市場的34%。中國人生長激素市場規模預計將於2030年達到48億美元。根據弗若斯特沙利文的資料，由於短效(每日注射)人生長激素注射的負擔以及所導致的低依從性和欠佳的治療效果，該市場正在經歷從短效(每日注射)人生長激素治療到LAGH療法的模式轉變，與2022年預計市場份額的19.8%相比，預計於2026年及2030年，LAGH佔中國整體人生長激素市場的市場份額將分別達到49.4%及65.1%。除了藥物創新外，政府的利好舉措預期將進一步推動中國人生長激素市場的發展。例如，國家衛生健康委員會於2019年9月發佈了《健康中國行動(2019-2030年)》，宣佈一項國家目標，即到2022年和2030年，5歲以下兒童生長遲緩率分別由2013年的8.1%降至低於7%及5%。

業 務

隆培促生長素(lonapegsomatropin)有潛力成為中國用於治療PGHD的同類最佳候選藥物。憑藉暫時連接技術(TransCon)，隆培促生長素(lonapegsomatropin)設計為每週一次給藥方案，並在體內釋放未經修飾的人生長激素，其分子構成與腦垂體分泌的內源性生長激素相同，並保留了其原始的作用機制。由於這些獨特的特性，隆培促生長素(lonapegsomatropin)克服了短效(每日注射)人生長激素治療方案的缺點，特別是需要日常給藥及所導致的低依從性和欠佳的治療效果。根據弗若斯特沙利文的資料，與經修飾的LAGH相比，其亦顯示出潛在優勢，其中一些經修飾的LAGH由於高劑量以及注射部位活性分子長時間的暴露，出現了嚴重的注射部位反應甚或出現脂肪萎縮。

Ascendis Pharma已在3期項目中對300多名兒童生長激素缺乏症患者進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)研究，該項目包括heiGHt試驗(關鍵性試驗；針對未接受過治療的患者)、fliGHt試驗(針對接受過治療的患者)和enliGHten試驗(一項已完成的長期擴展試驗)，最終於2021年及2022年分別獲得了FDA及EMA授予的上市批准。FDA根據《公共衛生服務法》(Public Health Service Act)第351(a)條(創新生物製品的批准途徑)批准了該藥物。在以52週時的AHV作為主要終點的全球3期陽性藥物對照及平行組試驗比較—heiGHt試驗中證明，隆培促生長素(lonapegsomatropin)比短效(每日注射)人生長激素更具有優效性，因為與短效(每日注射)人生長激素相比，隆培促生長素(lonapegsomatropin)於52週時AHV為11.2厘米／年，而短效(每日注射)人生長激素為10.3厘米／年，p值為0.0088。在該試驗中，隆培促生長素(lonapegsomatropin)組於52週時的身高標準差評分較基線增加了1.10，短效(每日注射)人生長激素組則增加了0.96，且在52週內的每次隨訪中，均發現身高標準差評分方面的治療差異有所增加。在heiGHt試驗中所證明的隆培促生長素(lonapegsomatropin)與短效(每日注射)人生長激素相比的優效性以及同等安全性，已得到fliGHt試驗及enliGHten試驗的持續支持。enliGHten試驗的結果亦表明，最初使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的受試者在治療的第一年之後仍保持治療優勢。

已完成的中國3期關鍵性試驗所公佈的結果持續支持隆培促生長素(lonapegsomatropin)與短效(每日注射)人生長激素相比的優效性以及同等安全性。於此項試驗中，於52週時，隆培促生長素(lonapegsomatropin)的AHV為10.66厘米／年，而短效(每日注射)人生長激素為9.75厘米／年，p值為0.0010，使其成為首款具數據證實優效性的每週一次LAGH(相較於短效(每日注射)生長激素)，及迄今為止唯一一款在關鍵性試驗中取得該優效性的LAGH。隆培促生長素(lonapegsomatropin)組於52週時的身高標準差評分較基線增加了1.01，短效(每日注射)人生長激素組則增加了0.83，p值為0.0015，且從13週(含)開始，身高標準差評分較基線變化(Δ 身高標準差評分)的統計學顯著差異在隆培促生長素(lonapegsomatropin)組中得到證實。

一款便捷的自動注射器引入到用於PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)全球臨床開發中，這可進一步將隆培促生長素(lonapegsomatropin)與其他人生長激素療法區分開來。為方便使用，該自動注射器設計具有注射簡易、隱藏針頭、注射量小及6個月室溫儲存等特點。根據弗若斯特沙利文的資料，該自動注射器被納入隆培促生長素

業 務

(lonapegsomatropin)的FDA及EMA批准，且是獲FDA批准的第一款亦是獲EMA批准的第一款向兒童患者每週輸送一次生長激素的自動注射器。我們相信，該等差異化產品特點將使隆培促生長素(lonapegsomatropin)有潛力成為用於治療PGHD的同類最佳每週一次長效人生長激素替代療法，而在這方面仍有尚未被滿足的醫療需求。

有關中國隆培促生長素(lonapegsomatropin)臨床開發的詳情，請參閱「基於創新和經驗證技術的後期管線，擁有快速接近創收的高度確定性」。

那韋培肽(navepegritide)有潛力成為相關地區用於治療軟骨發育不全的同類首創的疾病修復療法

那韋培肽(navepegritide)是相關地區一款處於開發階段的用於治療兒童軟骨發育不全的CNP的長效前藥及潛在同類首創的疾病修復療法。軟骨發育不全是最常見的一種侏儒症，會導致嚴重的骨骼併發症及合併症。患者往往需要進行多次手術，以緩解與軟骨發育不全相關的諸多併發症。於2022年，經估算中國軟骨發育不全的患病人數為5.09萬例。

目前，中國並無經批准的治療軟骨發育不全基因基礎的治療方法，醫學及手術干預僅限於治療若干症狀，包括椎管狹窄、腦積水及阻塞性睡眠呼吸暫停。迄今為止，那韋培肽(navepegritide)是中國第一款正在進行臨床開發的軟骨發育不全療法，其旨在以安全和方便的每週一次給藥來優化療效。那韋培肽(navepegritide)可為CNP提供有效防護，避免在皮下組織及血管中發生中性肽鏈內切酶降解；最大限度減少CNP與利鈉肽受體C（「NPR-C受體」）的結合，降低清除率；減少CNP與心血管系統中利鈉肽受體B（「NPR-B受體」）的結合，避免低血壓；以及釋放尺寸小到足以有效滲入生長板的未經修飾的CNP。

利用暫時連接技術(TransCon)，那韋培肽(navepegritide)持續提供活性CNP暴露，從而為軟骨發育不全的兒童患者提供最佳藥代動力學效果，在已完成的1期臨床試驗中觀察到成人受試者的有效平均排除半衰期為120小時，為每週一次的給藥方案提供了支持。根據全球2期試驗的關鍵數據結果，劑量為100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 的那韋培肽(navepegritide)在主要終點(52週AGV)上較安慰劑具有優效性，p值為0.0218。數據顯示，各年齡組及劑量水平的預定分析結果均穩健且一致，支持按選定劑量100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 繼續開發。那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，注射部位反應頻次低。此外，在健康食蟹猴的臨床前研究中，那韋培肽(navepegritide)以劑量依賴性方式增加了長骨生長，並在軟骨發育不全的小鼠動物模型的臨床前研究中改善了生長板結構，且預防了若干疾病相關的症狀，此兩項研究均由Ascendis Pharma進行。於2023年9月，那韋培肽(navepegritide)已進入全球3期關鍵性試驗。

業 務

那韋培肽(navepegritide)在中國已經進入用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗，而於2023年1月，我們成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方。我們正在進行的中國2期試驗的雙盲期試驗主要終點的初步分析已於2023年11月完成。主要終點(52週AGV)的關鍵數據結果顯示，劑量為100µg/kg/週的隊列的那韋培肽(navepegritide)(AGV更高，為5.939厘米/年)較安慰劑(4.760厘米/年)具有優效性。關鍵數據結果亦表明，那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國2期試驗的關鍵數據結果顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球2期試驗保持一致。

有關那韋培肽(navepegritide)在中國臨床開發的詳情，請參閱「—基於創新和經驗證技術的後期管線，擁有快速接近創收的高度確定性」。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)針對治療甲狀旁腺功能減退症的根本病因，有潛力成為相關地區同類首創的甲狀旁腺激素替代療法

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)是一款處於開發階段的長效甲狀旁腺激素前藥，為治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者而開發。甲狀旁腺功能減退症是一種由甲狀旁腺激素分泌減少或功能缺陷所引起的鈣磷代謝異常綜合症。於2022年，經估算中國甲狀旁腺功能減退症的患病人數為39.87萬例。

傳統療法包括鈣與活性維生素D的結合，有時還包括其他補充劑，雖然可提高血清鈣水平，但很難將血清鈣水平恢復到正常範圍。此外，傳統療法通常需要使用極高劑量的鈣及活性維生素D，這將導致血清鈣波動、高尿鈣及高血清磷酸鹽，可能使甲狀旁腺功能減退症患者面臨腎功能受損及異位鈣化等多種併發症的風險。某些個體即使在使用傳統療法治療後仍有症狀或未能達到治療目標，而某些個體需要多次住院以治療低鈣血症或甲狀旁腺功能減退症併發症。甲狀旁腺激素療法作為傳統療法的一款可行替代療法，經證明可以維持正常血鈣濃度，並無(或減少)對聯用鈣和活性維生素D類似物的劑量需求。然而，目前唯一可用的甲狀旁腺激素療法(i)由於半衰期短，無法達到甲狀旁腺激素的生理水平及活性；及(ii)與傳統療法相比，治療患者後尚未證實能夠降低高鈣血症(血清鈣濃度升高)、低鈣血症(血清鈣過低)或高鈣尿症(尿鈣升高)。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)為每日一次的甲狀旁腺激素替代療法，半衰期長，通過將全天24小時的甲狀旁腺激素恢復至穩定生理水平來解決甲狀旁腺功能減退症的病因，從而應對疾病各個方面的問題，包括使血鈣、尿鈣以及血磷恢復正常水平。通過這樣的方式，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)作為甲狀旁腺激素替代療法和有潛力解決甲狀旁腺功能減退症的短期症狀及長期併發症，包括腎結石，腎臟疾病及腦鈣化，並因此改善生活質量。

業 務

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)已於2023年11月獲得EMA批准用於治療患有慢性甲狀旁腺功能減退症的成人患者，並於2024年1月在若干歐洲國家商業化上市。於2022年8月，Ascendis Pharma就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者向FDA提交了NDA。NDA乃基於全球3期關鍵性試驗及全球2期試驗的數據，以及這兩項試驗正在進行的開放標籤階段數據提出。Ascendis Pharma於2022年10月宣佈用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)已獲FDA對其NDA進行優先審評。於2022年12月，FDA允許Ascendis Pharma啟動用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的批准前擴大使用計劃，且供醫生通過擴大使用計劃申請獲得帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的網上平台亦於2023年1月上線。於2023年5月，Ascendis Pharma收到了FDA的完整回覆函，函中提到對有關帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)藥物／器械組合產品中遞送劑量易變性的生產控制策略的問題，但在該函件中，FDA並未就已提交臨床數據提出任何問題，亦未要求進行任何新的臨床前研究或3期臨床試驗。Ascendis Pharma於2023年11月就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者再次向FDA提交了NDA，且PDUFA目標評審日期為2024年5月。

全球3期關鍵性試驗是一項雙盲、安慰劑對照的全球3期試驗，入組對象是82名患有慢性甲狀旁腺功能減退症的成年人。該試驗在26週（雙盲期試驗）的關鍵數據結果達到了主要和所有關鍵的次要終點：78.7%接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者（61例中有48例）達到了主要終點，界定為血清鈣水平在正常範圍內(8.3-10.6mg/dL)，停用傳統療法（活性維生素D和>600mg／天的鈣補充劑），且在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量，而對照組只有4.8%的患者（21例中有1例）達到了主要終點（p值<0.0001），且與對照組相比，所有關鍵的預設次要終點（即HPES症狀量表－生理機能領域得分、HPES症狀量表－認知領域得分、HPES影響量表－生理機能領域得分、HPES影響量表－日常生活領域得分及36項健康調查簡表(SF-36)－生理機能子量表得分）均觀察到了統計學意義上的顯著改善。在26週時，95%的經帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者能夠停止使用治療劑量的鈣補充劑和活性維生素D的傳統療法。安全性結果顯示，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，沒有出現與研究藥物有關的停藥情況。此外，全球3期關鍵性試驗在52週（開放標籤階段）的關鍵數據結果顯示，用帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)進行治療的效果於52週內有持續改善，安全性和耐受性也與該試驗最初26週的雙盲期試驗相似。

正在進行的全球2期PaTH Forward試驗包括4週固定劑量的雙盲期試驗以及後續的開放標籤階段。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)在110週的全部給藥劑量下均表現出良好的耐受性，未觀察到導致停藥的與治療相關的嚴重不良事件及治療後出現的不良事件。在26週時，71.4%的患者在此項試驗的開放標籤階段滿足所有四項療效標準。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)使91%的入組患者於26週時無需服用活性維生素D，而是服用500mg／天的鈣補充劑；在58週、84週及110週時，持續為成人甲狀旁腺功能減退症患者提供持久緩解，使90%以上的入組患者無需服用活性維生素D，而是服用600mg／天的鈣補充劑。

業 務

我們正在進行一項帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的中國3期關鍵性試驗，並已於2023年1月達成雙盲期試驗主要終點。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據應根據獨家許可協議由聯合開發委員會背書並隨後通過新聞稿及科學出版物向公眾公佈。77.6% (58名中有45名) 接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點(界定為在治療第26週時，符合下列要求的受試者比例：白蛋白校正血清鈣濃度在正常範圍內，停用骨化三醇或阿法骨化醇活性維生素D，且停用治療劑量的鈣(即服用鈣補充劑 $\leq 600\text{mg}/\text{天}$)，在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量)，而對照組中0.0% (22名中有0名) 的患者達到了主要終點(p值 < 0.0001)。關鍵數據亦表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球3期關鍵性試驗保持一致。

有關帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)在中國臨床開發的詳情，請參閱「一基於創新和經驗證技術的後期管線，擁有快速接近創收的高度確定性」。

在開發我們的候選藥物管線產品方面的強大臨床及監管事務能力有良好的往績記錄

我們利用自身對中國監管環境的了解，加快每一款候選藥物的批准及商業化上市。憑藉在內分泌學領域的洞見及強大的專業知識，我們能夠在中國的開發、監管及商業化領域順利發展，並在尋求機遇，將我們每款候選藥物全部價值最大化的同時，快速向患者推出我們的候選藥物。

在運營方面，我們的研發團隊管理試驗的所有關鍵方面，包括臨床試驗設計及實施、試驗數據收集及分析、監管提交及溝通等。我們的研發團隊由臨床開發部、註冊事務部、醫學事務部及CMC組成，分別由WANG Yan博士、David YU先生、顧青先生及ZHU Jing博士領導。詳情請參閱「一研究及開發一研發團隊及能力」。截至最後實際可行日期，本公司的研發團隊由37名全職僱員組成，約35%擁有博士學位或醫學博士學位。隨著我們繼續進行開發活動，我們預期將擴大研發團隊。幾乎所有研發團隊成員均擁有精深的行業知識及在跨國企業從事臨床開發的經驗。我們的研發團隊在創新藥物及／或內分泌療法的臨床開發方面平均擁有超過14年經驗，其中部分人員在內分泌學及相關領域擁有豐富的專業知識，並從事過其他內分泌藥物的臨床開發。我們的研發能力也得到了由三名在內分泌學及兒科學領域聲譽良好的關鍵意見領袖組成的科學顧問委員會、我們在中國開展的PGHD 3期關鍵性試驗的指導委員會(由關鍵意見領袖、海外臨床專家和生物統計學家組成)，以及那韋培肽(navepegitide)在中國軟骨發育不全兒童患者中的2期臨床試驗的數據監察委員會(由經驗豐富的關鍵意見領袖和來自世界各地知名醫療機構的成員組成)的支持。

業 務

迄今為止，我們的團隊已在優化在中國的研究設計及開發戰略方面展現出了強大的能力，這使得我們能夠在中國利用經驗證的創新性終點，如群體藥代動力學，將我們的候選藥物直接推進至關鍵研究階段。我們以高效的方式開展臨床執行工作。有關用於中國PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)的臨床開發，我們已於授權引入該候選藥物後11個月獲得了IND批准，且於獲得IND批准後三個月內完成了對首例患者的給藥。儘管遭遇了COVID-19疫情導致的中斷及臨床研究中心的封鎖，我們依然按照原目標時間表完成了全部患者入組。

作為中國專注於研究內分泌學的開創性生物製藥公司之一，我們積極尋求機會參與中國醫療保健生態系統的發展，包括疾病認識及診斷的科學交流、HCP教育及藥品監管。我們於2019年6月支持成立由中國罕見病聯盟顧問委員會管理的軟骨發育不全顧問委員會，隨後與中國罕見病聯盟就中國軟骨發育不全的全國患者登記及診斷共識達成了為期五年的戰略合作。於2022年1月，我們也與北京大學醫學部合作啟動PaTHway R研究，這是中國首個關於甲狀旁腺功能減退症患者的登記研究，也是全球關於該疾病的最大的隊列研究之一。我們計劃繼續積極參與推動內分泌藥物政策及治療指南的出台。

具有深厚的商業化能力的一流管理團隊及股東和投資者的鼎力支持

我們的管理團隊由經驗豐富的行業領導者組成，他們對相關地區的臨床開發、商業化及監管環境有深刻的了解。我們認識到，要想在相關地區獲得最佳藥物產品並有效執行候選藥物的臨床開發，我們需要一個值得信賴的、擁有良好往績記錄的團隊，而我們一直專注於發現及培養頂級人才。我們的管理團隊具備藥物研發、生產、商業化及業務拓展等多種能力，同時擁有在跨國公司工作並從事針對內分泌適應症的藥物的經驗，平均行業經驗17年。我們的管理團隊由以下人士領導：

- 盧安邦先生，我們的首席執行官兼執行董事，負責本集團的總體發展戰略及業務方向。盧先生擁有超過31年的全球生物製藥開發經驗，在中國擁有良好的商業化及運營成功記錄。在加入我們之前，盧先生曾於2010年至2017年間擔任全球性生物製藥公司武田藥品工業株式會社的總經理、總裁及大中華區總裁。於盧先生任職期間，盧先生見證了武田的關鍵成長，武田於中國的銷售收入增長十倍以上。加入武田之前，盧先生曾擔任施維雅(天津)的總經理，負責中國大陸業務的總體發展。

業 務

- 陳軍博士，我們的首席商務官，整體負責本集團藥品商業化。陳博士在中國及美國全球製藥行業擁有超過25年的經驗。陳博士曾於2018年7月至2021年3月間擔任禮來中國糖尿病產品事業部副總裁。自2016年5月至2018年7月，其擔任美敦力中國相關地區糖尿病事業部副總裁。自2002年1月至2016年4月，陳博士曾擔任諾和諾德美國公司及諾和諾德中國的多個管理職務，其最近擔任諾和諾德中國市場部營銷副總裁。自2000年至2002年，其在麥肯錫公司擔任諮詢顧問。在此之前，陳博士自1997年至2000年為Merck & Co.及其聯屬公司Merial Ltd.的藥劑研究員。於其任職期間，陳博士商業化了多款暢銷的內分泌學產品，並管理一家擁有1,000多名員工的大型商業機構。

我們的管理團隊還包括其他高級成員，他們的監督職能包括臨床科學、註冊事務工作、商業化、臨床運營、質量保證、生物統計、CMC及項目管理，他們在各自領域擁有豐富的專業知識。

我們得到了認同我們價值觀及使命的股東及投資者的支持，包括我們的創始股東（即Ascendis Pharma、Vivo Capital及Sofinnova）以及一眾專注於生命科學的戰略機構投資者，即紅杉中國、奧博資本、Sherpa Healthcare Partners、Cormorant、HBM Healthcare Investments、Pivotal bioVenture Partners China、Logos Capital及CRF Investment。我們相信，我們與該等投資者的關係將進一步推動我們成功發展能夠創造價值的合作關係。

我們的戰略

迅速推進我們核心產品監管審批及其他管線候選藥物的臨床開發和監管審批

我們在中國完成了我們用於治療PGHD的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)的3期關鍵性試驗後，專注於迅速推進該候選藥物的監管審批。於2024年3月7日，我們用於治療PGHD的核心產品的BLA已獲國家藥監局受理。

我們亦打算利用我們自身的臨床開發能力以及與Ascendis Pharma的聯合全球性研究，迅速推進我們的關鍵候選藥物那韋培肽(navepegritide)和帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的臨床開發和監管審批。具體而言，那韋培肽(navepegritide)在中國已經進入用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗，而於2023年1月，我們成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方。

業 務

我們正在進行一項帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的3期關鍵性試驗，並於2023年1月完成該試驗的雙盲期試驗並達到主要終點。我們預計將於2024年向國家藥監局提交NDA。

我們的核心產品商業化上市前，建立以患者支援和市場准入為支撐的商業化能力，並為未來候選藥物的商業化奠定基礎

由於預期我們的候選藥物即將商業化上市，我們已增聘陳軍博士為首席商務官，並開始打造一支高度專注及專業且擁有豐富內分泌學專業知識的商業化團隊。我們預計將對每款候選藥物的商業化實施以下戰略。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)

隆培促生長素(lonapegsomatropin)的商業目標分為兩方面：(i)加速市場從短效生長激素每日給藥到長效生長激素每週給藥的轉變；及(ii)確立隆培促生長素(lonapegsomatropin)在LAGH中的領先地位。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)將價值主張定位於為患者帶來潛在同類最佳的藥物。我們計劃部署一支兒科醫藥代表團隊，以覆蓋隆培促生長素(lonapegsomatropin)的大部分市場潛力。我們計劃與私立醫院／診所建立廣泛的合作關係，為患者補充處方藥物及持續服務提供便捷通道。此外，我們計劃提供多個患者支援項目，包括全面的患者入門套件、專業服務團隊的協助以及數字化的患者服務平台，為患者提供附加價值。通過傳達優於其他上市生長激素產品的獨特產品優勢及價值主張，我們有望於中國快速增長的人生長激素大市場中建立領先市場地位。

那韋培肽(navepegritide)

一旦那韋培肽(navepegritide)獲得商業化上市，我們的主要商業目標是在關鍵利益相關方之間建立對軟骨發育不全的認知，確立那韋培肽(navepegritide)作為軟骨發育不全的標準治療，同時構建患者對該藥物的可及性。此項商業策略的成功實施將使那韋培肽(navepegritide)的收入快速增長，並為軟骨發育不全患者帶來潛在的突破性治療效果。

我們已啟動一系列活動以開發軟骨發育不全市場，包括支持將產生中國特有軟骨發育不全流行病學數據的ApproaCH登記研究，支持制定中國首個軟骨發育不全診斷及治療專家共識，並推動將軟骨發育不全納入中國罕見病目錄。產品上市後，我們計劃參與《國家醫保目錄》的談判，以最大化患者對該藥物的可及性。隆培促生長素(lonapegsomatropin)及那韋培肽(navepegritide)之間的協同作用使我們共享一支醫藥代表團隊。我們預計那韋培肽(navepegritide)作為治療軟骨發育不全的潛在同類首創疾病修復藥物將實現快速的收入增長。

業 務

帕羅培特立帕肽(*palopegteriparatide*)

帕羅培特立帕肽(*palopegteriparatide*)的商業目標包括市場開發、患者教育、患者可及性及建立甲狀旁腺功能減退症治療中心。

我們計劃參與各種活動，以提高對該疾病的認知度及推動診斷和治療，如促進更新甲狀旁腺功能減退症診斷及治療指南及啟動中國首個甲狀旁腺功能減退症患者登記研究－PaTHway R研究。此外，我們計劃通過患者宣傳及社交媒體進行廣泛的患者教育活動。產品上市後，我們計劃參與《國家醫保目錄》的談判，以最大化患者對該藥物的可及性。我們計劃部署一支單獨的成人內分泌醫藥代表團隊及「軸輻式」模型，以具成本效益的方式覆蓋甲狀旁腺功能減退症的市場潛力。

建立本地化的生產能力，確保我們的核心產品及未來潛在候選藥物在相關地區的供應

我們計劃在中國建立隆培促生長素(*lonapegsomatropin*)的本地化生產能力，以有效地應對相關地區巨大的境內市場潛力，並確保為本地患者持續供應藥物。我們計劃實施一項分三步走的藥物採購與生產計劃，以盡早實現隆培促生長素(*lonapegsomatropin*)的商業化，有效地應對相關地區巨大的境內市場潛力，並確保為本地患者持續供應藥物。於短期內，我們計劃首先從我們的合作夥伴Ascendis Pharma處獲得商業化藥物供應。我們已於2023年10月就Ascendis Pharma對核心產品的商業化供應成功達成商業化供應協議。詳情請參閱「關連交易」。於中期內，我們將與藥明生物進行合作，生產用於商業化供應的隆培促生長素(*lonapegsomatropin*)。為實現該目標，我們於2023年7月與Ascendis Pharma訂立核心產品的技術轉移總計劃，這標誌著Ascendis Pharma開始向我們進行有關核心產品生產的技術轉移，並規定了雙方在獨家許可協議項下就有關技術轉移承擔的義務。此外，於2023年12月，我們與藥明生物訂立了合作協議，據此，藥明生物將作為接收點參與技術轉移，且我們將委託藥明生物進行隆培促生長素(*lonapegsomatropin*)藥物原液的本地商業化供應。藥明生物將利用其技術及專業知識就核心產品向我們提供高效且具成本效益的本地生產解決方案。技術轉移預計將於2026年完成，屆時將賦予我們與藥明生物合作生產核心產品藥物原液的技術能力。我們亦在開發預充式注射器形式的DCD技術，作為核心產品藥物原液的給藥系統。一旦該開發完成，藥明生物將有能力生產核心產品藥物製劑。有關DCD的詳情，請參閱「業務－未來技術及臨床開發計劃－雙腔裝置技術開發」。一旦我們獲得生產BLA，由藥明生物生產的核心產品藥物製劑將開始商業化，預計將於2028年實現。從長遠來看，我們計劃建立內部生產能力。

業 務

擴大我們核心產品、兩款關鍵候選藥物及基於暫時連接技術(TransCon)的潛在新藥所涵蓋的內分泌疾病適應症

除了快速推進三款候選藥物的臨床開發外，我們將進一步開發我們的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)以覆蓋更多可能適合人生長激素治療的適應症，包括特發性矮小症等其他兒科病理性矮小症。

此外，根據與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議，我們擁有Ascendis Pharma未來若干產品在相關地區內分泌疾病領域的優先談判權。這將使我們能夠採購、開發及商業化更多基於獨特暫時連接技術(TransCon)的候選藥物，並有望成為高度差異化的內分泌療法。我們擬與Ascendis Pharma合作評估未來潛在候選藥物，並就滿足尚未被滿足的醫療需求及在相關地區擁有強大商業潛力的產品行使我們的權利。詳情請參閱「— 合作 — 與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

通過戰略性授權引入、合作及夥伴關係，進一步擴展我們的產品管線組合，引進尋求進入相關地區的創新內分泌療法

我們將繼續甄選、開發並市場化有潛力的創新性治療藥物以滿足目前尚未被滿足的醫療需求。我們旨在為全球創新搭建橋樑，從而為中國患者帶來拯救生命及改變生活的內分泌療法，以實現及達到更好的治療過程和效果，並計劃成為相關地區內分泌領域的首選合作夥伴。我們計劃充分利用我們在內分泌學領域的豐富知識及對醫療需求和技術的深度理解，並通過發現及落實有吸引力的許可和合作機會，或通過併購，與其他擁有可能與我們的產品組合具有協同效應或互補作用的內分泌藥物、候選藥物或技術的潛在生物製藥企業合作，尋求業務拓展機會，從而進一步擴展我們的產品管線。

我們的規模化運營及平台，結合一支針對同一批內分泌專業醫生和拜訪對象的商業團隊，具有高度協同性和強大運營槓桿，可最大化進入相關地區的其他內分泌產品的價值：

- 具有同類首創或者同類最佳潛力的協同臨床階段產品。我們根據藥物或候選藥物臨床概況、新穎性及有效性程度、技術差異及目標疾病尚未被滿足的醫療需求以及各自在相關地區的商業潛力，優先引進藥物或候選藥物。

業 務

- 僅需少量商業化投入且擁有具吸引力現金流或利潤率的已上市內分泌產品。我們從戰略上尋求授權引入或獲取在美國及歐盟等受監管市場已上市或處於後期開發階段藥物的權利，這可能與我們的產品組合具有協同效應或互補作用。

作為補充措施，當產品的目標或作用機制符合我們的整體產品管線並具有龐大的目標市場機遇時，我們將在本地CDMO的支持下或通過併購以研究為導向的生物技術公司，擇機建立有前景的創新療法的內部開發管線。

打造相關地區內分泌學領域內公認和領先的具備「端到端」能力的企業

我們專注於相關地區市場，包括中國內地、香港、澳門及台灣，我們在相關地區看到了巨大的市場潛力、大量未開發的患者群體及各種內分泌疾病尚未被滿足的醫療需求。此外，最近的國家藥監局監管改革預計將繼續加快藥物開發及審批（特別是經海外驗證的候選藥物），並推動中國新療法的發展及需求。我們認為，該等優惠藥物政策及潛在市場機遇將繼續推動相關地區的創新及市場發展。

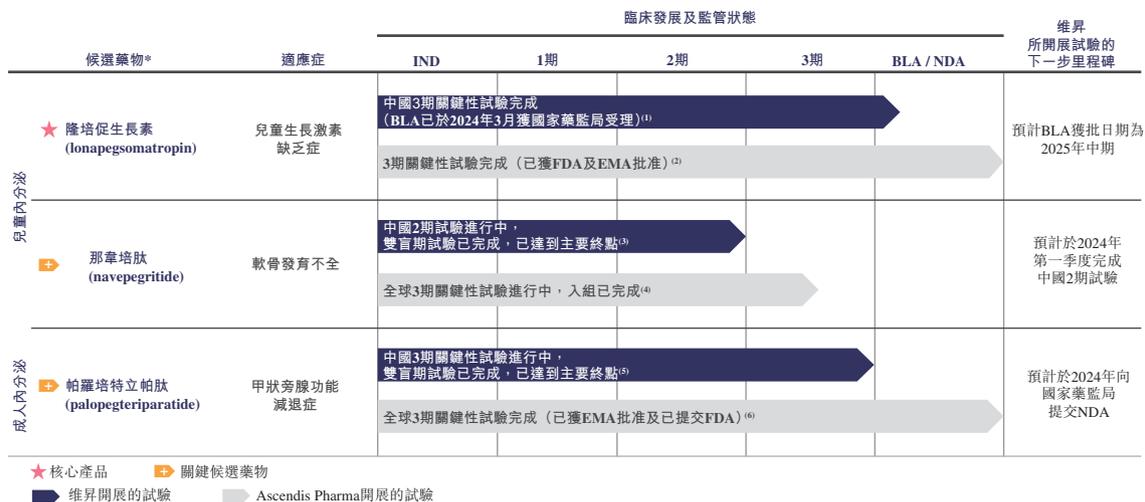
自公司成立以來，我們已建立一支內部運營團隊，其核心職能涵蓋臨床科學、註冊事務、臨床運營、質量保證、藥物警戒及數據管理、統計數據及醫學事務並迅速推進了我們在研藥物的臨床開發，且我們將利用自身在中國的監管能力，加快每一款候選藥物的批准及商業化上市。隨著我們發展為擁有候選藥物準備上市的商業化公司，我們正在提高我們在藥物註冊、患者支援及市場准入方面的整體能力，並計劃建立一支由自建團隊及分銷合作夥伴組成的強大商業化團隊，以實現我們資產的價值最大化。從長遠來看，我們計劃進一步加強我們的供應鏈能力平台，包括建立我們自有的GMP生產設施用於內部商業化供應。

我們產品組合戰略的特點是，在海外開發拯救生命及改變生活的療法，為中國患者搭建創新及臨床研發橋樑，且我們將繼續進一步擴展我們的治療產品，以此作為改善內分泌疾病患者的臨床結果及治療標準的方式。通過開發整合內分泌療法的藥物研發、臨床開發、商業化、生產及業務拓展的端到端能力，我們力求成為相關地區公認的領先者，並最大化我們作為內分泌領域專營品牌的價值。

業 務

我們的內分泌藥物產品管線

我們的藥物產品管線目前包括針對內分泌適應症的長效創新療法，有潛力滿足中國巨大市場中存在的尚未被滿足的龐大醫療需求。我們專注於兒童內分泌疾病及成人內分泌疾病，兩者都有其獨特的特點。在內分泌失調及治療方面，兒童並不是成年人的小型翻版。作為成長中的個體，兒童患者具有與生長發育有關的特殊需求，因此他們往往面臨著有限的治療窗口，故迫切需要及時治療。影響生長或發育的激素問題可能會對兒童終身的身心健康產生重大影響。此外，兒童的治療依從性往往需要父母的監督，治療中的不適和疼痛可能會影響兒童的依從性，造就了開發簡化藥物和優化治療體驗的更便捷治療方案的需求。成人內分泌失調往往需要接受終身治療，治療方案需要減少依從性負擔且確保其長期的安全性。下文載列我們的候選藥物管線圖：



* 維昇已獲得在相關地區開發、生產和商業化內分泌領域的所有候選藥物的獨家許可權。

附註：

- (1) 維昇於2022年4月完成了隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於治療PGHD的中國3期關鍵性試驗，已公佈的結果顯示試驗達到主要終點。
- (2) 隆培促生長素(lonapegsomatropin)於2021年8月獲FDA批准及於2022年1月獲EMA批准用於治療PGHD。截至最後實際可行日期，隆培促生長素(lonapegsomatropin)已於美國及德國上市。
- (3) 那韋培肽(navepegritide)用於治療軟骨發育不全的中國2期臨床試驗的雙盲期初步分析已於2023年11月完成，關鍵數據顯示該試驗已達到主要終點，而維昇於2023年1月成為中國2期試驗開放標籤階段的獨家申辦方。

業 務

- (4) 那韋培肽(navepegritide)用於治療軟骨發育不全的全球3期關鍵性試驗完成患者入組，且關鍵數據結果預計將於2024年第四季度公佈。
- (5) 維昇於2023年1月完成了對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療成人甲狀旁腺功能減退症的中國3期關鍵性試驗的初步分析，關鍵數據顯示該試驗已達到主要療效終點及關鍵次要終點。
- (6) 關鍵數據結果顯示已完成的全球3期帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的關鍵性試驗已達到主要終點及所有關鍵次要終點。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)已於2023年11月獲得EMA批准用於治療患有慢性甲狀旁腺功能減退症的成人患者，並於2024年1月在若干歐洲國家商業化上市。Ascendis Pharma於2023年11月就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者再次向FDA提交了NDA，且PDUFA日期為2024年5月。

我們於2018年11月以免特許權使用費的方式從Ascendis Pharma獲得三款候選藥物的授權，並擁有在相關地區開發、生產和商業化所有候選藥物的獨家權利。有關我們候選藥物所依賴的創新暫時連接技術(TransCon)的詳情，請參閱「一 暫時連接技術(TransCon)」。

隆培促生長素(lonapegsomatropin) – 有潛力成為用於治療PGHD的同類最佳長效人生長激素替代療法

概覽

我們的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)是同類首創的一款同時獲得美國及歐盟批准用於治療PGHD的每週一次LAGH替代療法，為一款新型創新分子實體，擁有一種已獲美國、歐盟和中國授予知識產權的新型組合物。根據世界衛生組織的相關程序，我們的核心產品獲分配推薦的國際非專利名稱為「隆培促生長素(lonapegsomatropin)」。在中國，其有潛力成為用於治療PGHD的同類最佳候選藥物。這種每週一次的治療可以減輕治療負擔，並有可能取代30多年來一直作為現行療法所採用的短效(每日注射)人生長激素療法。

Ascendis Pharma已在3期項目中對300多名兒童生長激素缺乏症患者進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)研究，該項目包括heiGHt試驗(關鍵性試驗；針對未接受過治療的患者)、fliGHt試驗(針對接受過治療的患者)和enliGHten試驗(一項已完成的長期擴展試驗)，最終於2021年及2022年分別獲得了FDA及EMA授予的上市批准。在以52週時的AHV作為主要終點的全球3期陽性藥物對照及平行組試驗比較 – heiGHt試驗中證明，隆培促生長素(lonapegsomatropin)比短效(每日注射)人生長激素更具有優效性，因為與短效(每日注射)人生長激素相比，隆培促生長素(lonapegsomatropin)於52週時AHV為11.2厘米/年，而短效(每日注射)人生長激素為10.3厘米/年，p值為0.0088。在該試驗中，隆培促生長素(lonapegsomatropin)組於52週時的身高標準差評分較基線增加了1.10，短效(每日注射)人生長激素組則增加了0.96，且在52週內的每次隨訪中，均發現身高標準差評分方面的治療差異有所增加。在heiGHt試驗中所證明的隆培促生長素(lonapegsomatropin)與短效(每日注射)人生長激素相比的優效性以及同等安全性，已得到fliGHt試驗及enliGHten試驗的持續支持。

業 務

在隆培促生長素(lonapegsomatropin)於全球取得臨床成功的基礎上，憑藉我們的獨立研發實力和監管能力，我們正在中國開發用於治療PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)，根據研究方案，我們已於2022年4月完成3期關鍵性試驗。已完成的中國3期關鍵性試驗持續支持隆培促生長素(lonapegsomatropin)與短效(每日注射)人生長激素相比的優效性以及同等安全性，隆培促生長素(lonapegsomatropin)於52週時AHV為10.66厘米／年，而短效(每日注射)人生長激素為9.75厘米／年，p值為0.0010。該等試驗證明相較於短效(每日注射)生長激素，每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)是首款具數據證實優效性的LAGH。

在中國，隆培促生長素(lonapegsomatropin)為唯一已完成3期臨床開發且其BLA已獲國家藥監局受理的在體內釋放未經修飾的人生長激素的LAGH，其分子構成與腦垂體分泌的內源性生長激素相同，並保留了其原始的作用機制。因此如獲批准，其將有潛力成為中國用於治療PGHD的同類最佳每週一次長效人生長激素替代療法，而在這方面仍有大量尚未被滿足的醫療需求。

於2023年5月，我們根據《藥物研發與技術審評溝通交流管理辦法》(該辦法要求治療用生物候選藥物在提交BLA之前原則上應作出申請)向國家藥監局藥審中心提交了正式的溝通交流申請文件。於2023年6月，我們收到了國家藥監局藥審中心的正式書面答覆，確認(i)核心產品的3期關鍵性試驗已完成；(ii)試驗的主要終點顯示：(a)就52週AHV而言較短效(每日注射)人生長激素具有優效性，這與全球臨床試驗結果一致；及(b)安全性與每日生長激素產品相似；及(iii)基於所提供數據，國家藥監局藥審中心同意我們繼續提交用於治療PGHD的核心產品的BLA。於2024年3月7日，我們用於治療PGHD的核心產品的BLA已獲國家藥監局受理。

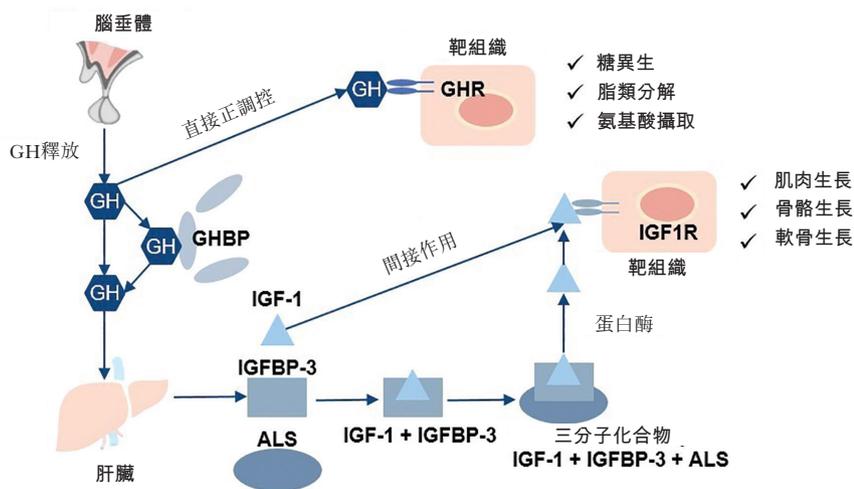
生長激素缺乏症的病因學及隆培促生長素(lonapegsomatropin)的作用機制

PGHD是一種由於生長激素不足而導致兒童身高明顯偏矮的病況。PGHD可分為(i)由基因突變或大腦結構缺陷引起的先天性生長激素缺乏症；(ii)因創傷、感染、放射治療或腦內腫瘤生長而獲得的後天性生長激素缺乏症；或(iii)病因不明或無法診斷的特發性生長激素缺乏症。PGHD帶來的負擔巨大，且不限於矮小症。PGHD對兒童影響的嚴重程度是多樣的且因人而異，但盡早確診和生長激素治療可減少長期併發症。

如下圖所示，生長激素可直接作用於軟骨細胞及脂肪細胞等周邊組織，也可通過刺激局部及肝臟IGF-1的產生，間接發揮作用。生長激素與IGF-1協同工作，IGF-1可增強生長激素的合成代謝作用，同時對抗生長激素的升血糖和脂解作用。

業 務

生長激素的功能



資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

人體內生長激素分泌不足將削弱這些代謝效應，限制肌肉及骨骼的生長。由於與生長激素的相互作用，IGF-1是生長激素活性的一種公認的藥效動力學替代終點，也是生長激素有效性的主要生物標誌物。隆培促生長素(lonapegsomatropin)旨在作為LAGH療法，保留短效(每日注射)人生長激素的作用機制，包括對周邊組織的直接作用及通過刺激IGF-1產生對組織起到的間接作用並保持短效(每日注射)人生長激素的安全性、有效性及耐受性等特性，包括無免疫原性。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)的作用機制



資料來源：Ascendis Pharma®

如上圖所示，未經修飾的22 kDa生長激素(活性原型藥物)通過低分子量暫時連接體與惰性載體分子甲氧基聚乙二醇(「mPEG」)結合，生成活性產物隆培促生長素(lonapegsomatropin)。載體分子保護生長激素免於被受體結合及經腎臟排出，從而延長其循環時間。隨著暫時連接體的自水解，隆培促生長素(lonapegsomatropin)在一週內逐漸釋放未經修飾的生長激素，旨在保持與短效(每日注射)人生長激素給藥所獲得的

業 務

相似的生長激素水平和分佈量。因此，隆培促生長素(lonapegsomatropin)提供了方便的每週一次給藥方案，從而顯著降低給藥負擔。釋放後，未經修飾的生長激素與靶細胞細胞膜中的二聚體人生長激素受體結合，引起細胞內信號轉導和許多藥效動力學作用。未經修飾的生長激素具有對組織的直接作用和代謝功能，以及由IGF-1介導的間接作用，包括刺激軟骨細胞分化和增殖、刺激肝葡萄糖輸出、蛋白質合成和脂肪分解。由於對骨骼生長板(骨骺)的影響，還刺激了生長激素缺乏症兒童患者的骨骼生長。有關暫時連接技術(TransCon)的詳情，請參閱「一 暫時連接技術(TransCon)」。在Ascendis Pharma開展的全球臨床試驗中，隆培促生長素(lonapegsomatropin)在以相同劑量給藥時，始終展現出與短效(每日注射)人生長激素可比的IGF-1水平。

市場機遇及競爭格局

PGHD是一種影響兒童的嚴重疾病，其症狀為身材矮小、代謝異常且生活質量差。PGHD分為先天性、獲得性或特發性三種類型。

於2022年，經估算中國PGHD的患病人數為3.4百萬例，意味著這是一個具有尚未被滿足的龐大醫療需求的巨大市場，特別是因為缺乏方便及有效的人生長激素療法。目前可用於PGHD的治療手段為短效(每日注射)人生長激素療法或LAGH療法，經估算中國目前可用LAGH療法的每年平均治療費用為人民幣121,333元。根據弗若斯特沙利文的資料，中國的人生長激素市場規模從2018年至2022年幾乎增長了兩倍，且預計到2026年持續增長至31億美元，自2022年起的年複合增長率為16.7%，並且到2030年將增至48億美元，自2026年起的年複合增長率為11.5%。根據弗若斯特沙利文的資料，自2018年至2022年，經估算中國人生長激素市場規模的年複合增長率高於美國人生長激素市場規模。於2022年，經估算中國在全球人生長激素市場佔據最大份額，超過美國，佔全球市場的34%。

市場對創新高價LAGH的接受度不斷提高，將推動治療模式向LAGH轉變，促進中國人生長激素藥物市場規模的自身增長。此外，隨著平均治療時間延長和患者滲透率的提高，中國人生長激素市場處於優勢並享有強勁的增長潛力。有利的政府舉措亦有望進一步推動中國人生長激素市場規模的增長。例如，國家衛生健康委員會於2019年9月印發《健康中國行動(2019-2030年)》，宣佈一項國家目標，即到2022年和2030年，5歲以下兒童生長遲緩率分別由2013年的8.1%降至低於7%及5%。

已在中國上市的治療PGHD的人生長激素療法多為短效(每日注射)人生長激素治療方案，現有療法為每日皮下注射人生長激素。然而，由於短效(每日注射)人生長激素的治療負擔以及所導致的低依從性和欠佳的治療效果，市場日益接納從短效(每日注射)人生長激素治療到LAGH療法的模式轉變。根據弗若斯特沙利文的資料，LAGH市場規模預計將繼續顯著增長，並將超過短效(每日注射)人生長激素市場規模。

業 務

如下表所概述，目前僅有一款LAGH療法在中國獲得上市批准，部分LAGH療法目前正處於臨床開發階段。在中國唯一上市的LAGH及所有處於臨床開發階段的LAGH候選藥物中，隆培促生長素(lonapegsomatropin)為唯一一款在與短效(每日注射)人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較中顯示出優效性及同等安全性的LAGH。此外，隆培促生長素(lonapegsomatropin)是中國唯一已完成3期臨床開發且其BLA已獲國家藥監局受理的在體內釋放未經修飾的人生長激素的LAGH，其分子形式與腦垂體分泌的內源性生長激素相同，並保留了其原始的作用機制。這種療法不同於中國處於開發階段及／或已投入商用的其他LAGH療法，這些LAGH療法的活性成分為已經過修飾的蛋白或多肽，可能會改變人生長激素效價、藥代動力學效果或藥效動力學效果、組織滲透和受體結合，並可能對藥物療效及安全性產生不良影響。

中國已上市的LAGH療法(截至最後實際可行日期)*

商標名稱	公司	劑型	開發方法	國家藥監局	
				批准時間	適應症
金賽增	金賽藥業	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	2014年	PGHD

中國處於臨床階段的在研LAGH療法(截至最後實際可行日期)*

研究性藥物	藥物劑型	開發方法	公司	全球現狀	中國現狀	日期**	適應症
Y型聚乙二醇化 生長激素	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	廈門特寶	尚未啟動	BLA	2024年1月11日	PGHD
隆培促生長素 (lonapegsomatropin)	暫時連接 人生長激素	未經修飾的 人生長激素	維昇 ⁽¹⁾	已獲FDA及 EMA批准 ⁽²⁾	BLA	2024年3月7日	PGHD
Eftansomatropin GX-H9/TJ101	Hy-Fc(Fc融 合蛋白)	經修飾的 人生長激素	Genexine/ 天境生物	已完成2期	3期	2020年12月8日	PGHD
Somapacitan-beco	附在白蛋白親 和標記物上 的突變 人生長激素	經修飾的 人生長激素	諾和諾德	已獲FDA及 EMA批准	3期	2021年6月11日	PGHD
PEG-重組人生長激素	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	安徽安科	尚未啟動	2/3期	2017年11月23日	PGHD
HSA-重組人生長激素	HSA/重組 人生長激素	經修飾的 人生長激素	優諾金	尚未啟動	2期	2021年12月10日	PGHD

業 務

研究性藥物	藥物劑型	開發方法	公司	全球現狀	中國現狀	日期**	適應症
F-899(Fc融合蛋白)	Fc融合蛋白	經修飾的 人生長激素	億帆	尚未啟動	1期	2021年5月28日	不適用
QHRD211/ZHB111	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	千紅製藥	尚未啟動	1期	2022年4月14日	PGHD
AK2017	Fc融合蛋白	經修飾的 人生長激素	安徽安科	尚未啟動	2期	2023年12月27日	PGHD

* 所有已上市及處於臨床階段的在研LAGH療法均已及／或正在通過與短效(每日注射)人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較進行研究。中國已上市LAGH的價格信息因地區不同而存在差異，同時取決於患者體重。目前尚無法獲得中國正在進行臨床開發的LAGH療法的價格信息。

** 指臨床試驗資料首次公開發佈的日期。

附註：

- (1) 維昇已獲得在相關地區開發、生產和商業化的獨家許可權；而Ascendis Pharma擁有在相關地區以外開發、生產和商業化的權利。
- (2) 隆培促生長素(lonapegsomatropin)是第一款同時獲得FDA及EMA批准用於治療PGHD的每週一次的LAGH。

資料來源：藥審中心、弗若斯特沙利文分析

有關中國LAGH市場的詳情，請參閱「行業概覽－人生長激素－中國長效生長激素市場的競爭格局」。

現有療法的局限性以及隆培促生長素(lonapegsomatropin)的潛在優勢

PGHD的現有療法是每日皮下注射人生長激素。經證明，短效(每日注射)人生長激素療法可促進兒童生長並改善兒童體內的代謝效應，包括減脂及改善心血管健康。然而，短效(每日注射)人生長激素要求患者(其中約93%為兒童)在多年治療過程中接受數千次注射。2021年的一項研究證實，每日給藥的負擔往往導致患者依從性低。根據弗若斯特沙利文的資料，82%的PGHD患者每週至少遺漏一次每日給藥。低依從性可能導致治療效果不佳。在另一項針對110名兒童的研究中，三分之二的患者平均每週遺漏一次以上的注射，與平均遺漏不超過一劑的患者相比，每週遺漏超過一劑的患者均觀察到生長效果不佳。

為克服現有療法相關的局限性，LAGH被引入，旨在減少注射次數，從而改善依從性及治療效果。由於LAGH在提高患者接受度、耐受性及治療靈活性方面比短效(每日注射)人生長激素具有潛在顯著優勢，預計LAGH將逐漸取代短效(每日注射)人生

業 務

長激素作為治療PGHD的標準療法。儘管LAGH具有潛在顯著優勢，但LAGH的開發仍具有顯著的技術准入壁壘。在曾經處於臨床階段甚或已獲批准的近20款LAGH中，多數未進入商業化階段，如使用聚乙二醇化人生長激素劑型的PHA-794428(由輝瑞開發)和NNC126-0083(由諾和諾德研發)及使用生長激素融合蛋白的TV-1106(由梯瓦開發)，部分雖進入商業化階段，但隨後撤市，如使用儲庫劑型的Nutropin Depot(由Genentech開發)在全球範圍內，只有少數在與短效(每日注射)人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較中證實具有非劣效性或優效性。由於技術限制，安全有效的LAGH療法及創新長效技術尚存在巨大的需求缺口。

憑藉靈活、多變及可靠的暫時連接技術(TransCon)，隆培促生長素(lonapegsomatropin)是第一款用於治療PGHD的每週一次LAGH替代療法，分別於2021年8月25日及2022年1月12日獲FDA及EMA的上市批准。隆培促生長素(lonapegsomatropin)基於暫時連接技術(TransCon)設計，這能夠延長半衰期，也因此實現了每週一次給藥方案及在血液中釋放未經修飾的人生長激素，其成分和內源性生長激素相同。中國唯一上市之LAGH及所有正在進行臨床開發之LAGH候選藥物(除隆培促生長素(lonapegsomatropin)外)均使用經修飾的人生長激素研發。由於其獨特的特性，隆培促生長素(lonapegsomatropin)保留了與內源性生長激素相同的作用機制及相同生理學分佈量。內源性生長激素具有雙重作用機制，通過將生長激素輸送至靶組織直接作用，及通過於肝臟局部產生的IGF-1間接作用(通過生長激素受體)，然而經修飾的人生長激素通常會大幅改變其分子大小，從而改變了其受體的結合親和力以及到達靶組織的能力，最終影響其療效。隆培促生長素(lonapegsomatropin)的活性成分是釋放的內源性生長激素，其安全性已被臨床證實近40年。相較之下，經修飾之LAGH是一種新的活性藥物分子，除其臨床試驗外，先前概無任何臨床安全經驗。內源性生長激素在血液中釋放前，隆培促生長素(lonapegsomatropin)以一款非活性前藥存在，因此，其不具生物活性且在注射部位皮下組織有良好的耐受性。相較之下，一些經修飾之LAGH由於高劑量以及注射部位活性分子長時間的暴露，出現了嚴重的注射部位反應甚或出現脂肪萎縮。由於隆培促生長素(lonapegsomatropin)的設計優點，在全球及中國3期陽性藥物對照和平行組試驗比較中，其已證明較短效(每日注射)人生長激素更具有優效性，且亦表現出與短效(每日注射)人生長激素相似的安全性。此外，隆培促生長素(lonapegsomatropin)與自動注射裝置配合使用，可實現注射簡易、隱藏針頭、注射量小及6個月室溫儲存等特點，這些特點均可顯著改善患者注射體驗及依從性，形成競爭優勢。憑藉隆培促生長素(lonapegsomatropin)的差異性設計特點，我們可以通過降低患者的注射次數需求，同時利用未經修飾之短效(每日注射)人生長激素產品建立的安全性及有效性數據庫，於中國開發出有潛力成為同類最佳每週一次長效人生長激素替代療法，滿足對生長激素療法之最迫切尚未被滿足的醫療需求。有關人生長激素開發的詳

業 務

情，請參閱「行業概覽－人生長激素－中國人生長激素市場規模」及「行業概覽－人生長激素－中國長效生長激素市場的競爭格局」。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於PGHD的全球試驗臨床結果概要

Ascendis Pharma已在3期項目中對300多名兒童生長激素缺乏症患者進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)研究，該項目包括heiGHt試驗（關鍵性試驗；針對未接受過治療的患者）、fliGHt試驗（針對接受過治療的患者）和enliGHten試驗（一項已完成的長期擴展試驗）。Ascendis Pharma對隆培促生長素(lonapegsomatropin)進行的全球試驗的臨床結果，證實了隆培促生長素(lonapegsomatropin)成為同類最佳每週一次長效人生長激素替代療法的潛力。臨床結果概要載列如下。

階段	受試者	試驗	狀態	主要發現
3期	兒童生長激素缺乏症患者	heiGHt試驗 (關鍵性試驗)	已完成	經觀察，隆培促生長素(lonapegsomatropin)在未接受過治療的兒童生長激素缺乏症患者中較短效(每日注射)人生長激素具有優效性，表現為於52週的AHV存在有統計學意義的提高，以及與短效(每日注射)人生長激素同等的安全性、耐受性及類似IGF-1反應
		fliGHt試驗 (轉換試驗)	已完成	經觀察，隆培促生長素(lonapegsomatropin)在先前使用商業化上市的短效(每日注射)人生長激素療法治療且轉換到隆培促生長素(lonapegsomatropin)的兒童生長激素缺乏症患者中具有安全性，且耐受良好
		enliGHten試驗 (長期擴展試驗)	已完成	經觀察，隆培促生長素(lonapegsomatropin)在最初接受隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的兒童生長激素缺乏症患者中，於治療第一年後保持了治療優勢
2期	兒童生長激素缺乏症患者	多劑量研究	已完成	經觀察，隆培促生長素(lonapegsomatropin)在兒童生長激素缺乏症患者中具有與短效(每日注射)人生長激素同等或類似的最大生長激素釋放血清藥物濃度、IGF-1反應及安全性

業 務

階段	受試者	試驗	狀態	主要發現
1期	健康成人 志願者	單劑量研究	已完成	在本項1期試驗中觀察到的安全性為在兒童生長激素缺乏症患者中的研究奠定了基礎
		遞增劑量研究	已完成	經觀察，隆培促生長素(lonapegsomatropin)在健康成人志願者中耐受良好，且具有與短效(每日注射)人生長激素同等的IGF-1反應及安全性

Ascendis Pharma進行的全球試驗的臨床結果最終獲得了美國和歐盟的上市批准。

對PGHD完成的3期heiGHt試驗

heiGHt試驗旨在評估與當前療法短效(每日注射)人生長激素相比，隆培促生長素(lonapegsomatropin)對未接受過治療且患有生長激素缺乏症的兒童受試者的有效性、藥代動力學效果、安全性及耐受性，以支持向FDA及EMA提交用於PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)的監管申報。在此關鍵性試驗中，隆培促生長素(lonapegsomatropin)已展現出優效性(通過52週測得的AHV衡量)及與短效(每日注射)人生長激素同等的安全性、耐受性及藥代動力學效果。基於3期heiGHt試驗結果，隆培促生長素(lonapegsomatropin)成功獲得FDA及EMA批准用於治療PGHD。

研究設計。 heiGHt試驗是一項隨機、開放標籤、陽性藥物對照的3期關鍵性試驗。該試驗入組了161名未接受過治療且患有生長激素缺乏症的兒童受試者。受試者按2:1的比例隨機分為兩個治療組，即每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin) (0.24mg/kg/週)治療組及每日注射Genotropin® (34µg/kg/天，相當於0.24mg/kg/週)治療組。兩名受試者(每組一名)在最終隨訪前退出了試驗。主要終點為於52週時的AHV，且進行一次非劣效性分析，以比較兩個治療組之間的差異。其他關鍵終點包括較早時間點的AHV、52週內身高標準差評分的變化、血清IGF-1的變化、IGF-1標準差評分的變化及IGF-1標準差評分正常化。

有效性結果。 結果表明，每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)在主要終點(52週AHV)上優於每日一次人生長激素。使用ANCOVA對意向治療群體進行的初步分析表明，使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)獲得的AHV為11.2厘米/年，而短效(每日注射)人生長激素為10.3厘米/年，p值為0.0088。治療差異為0.86厘米/年，95%置信區間為0.22至1.50厘米/年。

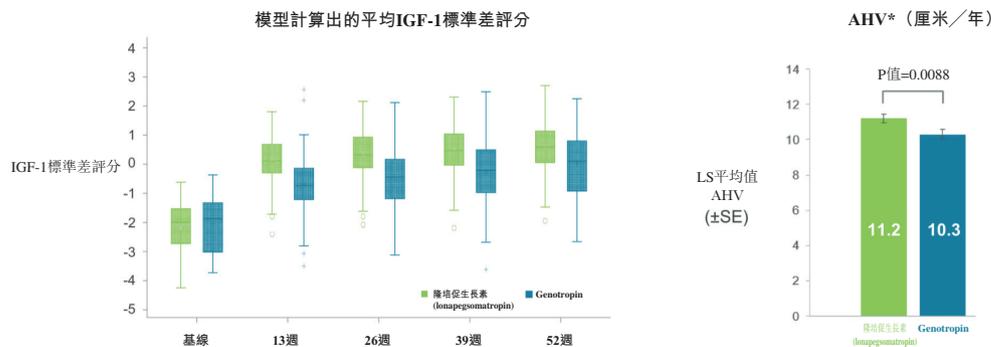
使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)獲得的AHV顯著大於短效(每日注射)人生長激素的AHV。從26週(含)開始，每次隨訪均發現使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)獲得的AHV大於短效(每日注射)人生長激素，治療差異達到身高標準差評分較基線變化(Δ身高標準差評分)的統計學顯著差異。隆培促生長素

業 務

(lonapegsomatropin)組及短效(每日注射)人生長激素組應答不佳的患者比例(AHV<8.0厘米/年)分別為4%及11%。試驗所有的敏感性分析都支持主要分析結果，鞏固了該等結果的穩健性。隆培促生長素(lonapegsomatropin)組於52週時的身高標準差評分較基線增加了1.10，短效(每日注射)人生長激素組則增加了0.96，且在52週內的每次隨訪時，均發現身高標準差評分方面的治療差異有所增加。

藥代動力學/藥效動力學結果。如下圖所示，隆培促生長素(lonapegsomatropin)組的估計平均IGF-1標準差評分為0.4(平均谷值至峰值)，而短效(每日注射)人生長激素組的估計平均IGF-1標準差評分則為0.0。該結果與隆培促生長素(lonapegsomatropin)顯示的優效性(通過52週測得的AHV衡量)一致。

AHV並行模型計算出的平均IGF-1標準差評分



隆培促生長素(lonapegsomatropin)保持了短效(每日注射)人生長激素在直接和間接作用之間的平衡

資料來源：Ascendis Pharma®

如上圖所示，在預先確定的11名受試者中，測定了13週內的IGF-1水平，發現每週給藥相同的隆培促生長素(lonapegsomatropin)與短效(每日注射)人生長激素之間具有類似的最大人生長激素濃度。結果與隆培促生長素(lonapegsomatropin)的2期試驗報告的結果相似。連續的IGF-1標準差評分值>2.0不常見(觀察到該結果的受試者比例不到10%)，且IGF-1標準差評分>3.0屬罕見(觀察到該結果的受試者比例不到3%)。

安全性及耐受性結果。結果表明，隆培促生長素(lonapegsomatropin)總體安全且耐受性良好，不良事件與使用短效(每日注射)人生長激素療法所觀察到的類型及頻次一致，且試驗組之間具有可比性。任何一組均未觀察到與研究藥物有關的嚴重不良事件。任何一組均未觀察到導致停用研究藥物的治療後出現的不良事件。有關隆培促生長素(lonapegsomatropin)於包含關鍵、轉變及擴展試驗的整體全球3期項目中導致的不良事件概況的詳情，請參閱「已完成的針對PGHD的3期enliGHten試驗」。

業 務

通過此項試驗對隆培促生長素(lonapegsomatropin)的安全性進行的額外初步分析包括：

- 概無檢測到治療中出現的抗人生長激素中和抗體的情況，且兩個試驗組之間具有類似基線後低水準的低效價非中和抗人生長激素結合抗體（隆培促生長素(lonapegsomatropin)為6 (5.7%)，短效(每日注射)人生長激素為2 (3.6%)）。
- 身體質量指數（「BMI」）標準差評分在52週內穩定。隆培促生長素(lonapegsomatropin)組及短效(每日注射)人生長激素組於52週的BMI標準差評分分別為-0.03及-0.40。
- 平均血紅蛋白A1c值在試驗過程中基本穩定，且兩個試驗組均保持在正常範圍內。
- 隆培促生長素(lonapegsomatropin)組及短效(每日注射)人生長激素組分別發生了2起（即1.9%）及1起（即1.8%）導致劑量減少的不良事件（IGF-1水平或臨床症狀）。

對PGHD完成的3期fliGHt試驗

fliGHt試驗旨在評估隆培促生長素(lonapegsomatropin)對先前接受過每日一次人生長激素治療並轉變為隆培促生長素(lonapegsomatropin)的兒童受試者的安全性及耐受性並確認有效性。於此轉變試驗中，受試者成功地從短效(每日注射)人生長激素轉變為每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)，且隆培促生長素(lonapegsomatropin)持續表現出與短效(每日注射)人生長激素相似的安全特徵。

研究設計。 fliGHt試驗是一項單組、開放標籤的轉變試驗。該試驗入組了146名兒童受試者，其中143名受試者接受了先前短效(每日注射)人生長激素平均劑量為0.29mg/kg/週的治療，3名受試者為未接受過治療且年齡在3歲以下。此項試驗的主要目的是通過評估隆培促生長素(lonapegsomatropin)對患有生長激素缺乏症的兒童受試者的安全性及耐受性，從而確定患者能否成功地從短效(每日注射)人生長激素治療轉變為每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療。設計此項試驗的目的是為隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於兒童受試者創造額外的暴露機會，且擴大安全性數據庫。

有效性結果。 接受過治療的異質人群的生長結果與預期一致，於26週的最小二乘平均AHV為8.7厘米/年(95% CI: 8.2, 9.2)，LSM身高標準差評分從基線至26週變化為+0.25 (95% CI: 0.21, 0.29)。在年齡分組中，於26週時觀察到的平均AHV在8.2至16.2厘米/年之間，基線至26週時觀察到的平均身高標準差評分變化在+0.23至+0.96之間。值得注意的是，於接受過劑量滴定治療的兒童群體中，先前的首次治療試驗中顯示的平均IGF-1標準差評分及隆培促生長素(lonapegsomatropin)劑量之間的線性關係得到保留。觀察到從短效(每日注射)人生長激素給藥轉變為每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)給藥的受試者繼續生長。詳情請參閱「已完成的針對PGHD的3期enliGHten試驗」。

業 務

*安全性及耐受性結果。*由於在先前使用商業化上市的每日生長激素療法治療的患有生長激素缺乏症的兒童受試者中使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)後顯示安全且耐受性良好，故此項試驗的受試者成功地從短效(每日注射)人生長激素治療轉變為每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療。概無與研究藥物有關的嚴重不良事件，亦無導致停用研究藥物的治療後出現的不良事件。我們認為，來自fliGHt試驗的結果支持了從短效(每日注射)人生長激素療法轉變為每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)療法，此外也提供了有關隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於3歲以下受試者的耐受性的支持性證據。超過一半的受試者(即56.8%)經歷過治療後出現的不良事件，僅4.1%的受試者經歷過被認為與研究藥物有關的治療後出現的不良事件。報告的治療後出現的不良事件的類型和頻率與公佈的短效(每日注射)人生長激素治療的不良事件概況相似。平均血紅蛋白A1c於基線及第26週保持在5.2%。並無受試者檢出中和抗體，且2.8%的受試者檢出低效價抗人生長激素結合抗體。有關隆培促生長素(lonapegsomatropin)於包含關鍵、轉變及擴展試驗的整體全球3期項目中導致的不良事件概況的詳情，請參閱「已完成的針對PGHD的3期enliGHten試驗」。

已完成的針對PGHD的3期enliGHten試驗

enliGHten試驗旨在評估隆培促生長素(lonapegsomatropin)對未接受過治療及曾接受過治療的兒童生長激素缺乏症患者的長期有效性及安全性，以支持隆培促生長素(lonapegsomatropin)的監管申報。這一長期開放標籤擴展研究試驗，入組了幾乎所有來自heiGHt試驗及fliGHt試驗的受試者。隆培促生長素(lonapegsomatropin)繼續表現出與短效(每日注射)人生長激素相似的安全特徵，且最初接受隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的受試者在治療第一年後保持了治療優勢。

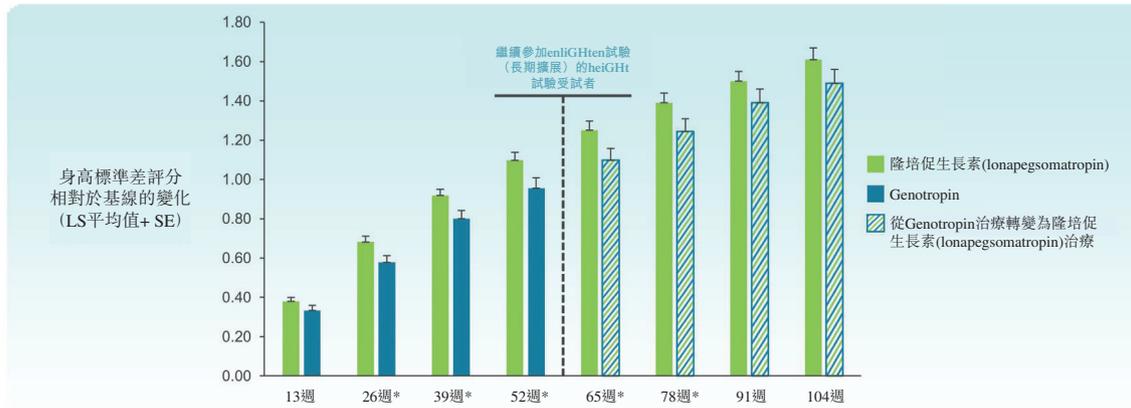
*研究設計。*enliGHten試驗是一個旨在提供長期有效性及安全性數據的開放標籤階段，以便為隆培促生長素(lonapegsomatropin)的監管申報提供支持。幾乎所有完成了heiGHt試驗或fliGHt試驗的受試者均參與了enliGHten試驗的長期擴展研究工作。enliGHten試驗入組了約300名兒童受試者，且目前正在進行。

對生長結果的評估約每13週進行一次。具體而言，該試驗分析了三組受試者：(i)在heiGHt試驗中使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)，且隨後在enliGHten試驗中繼續接受隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的受試者；(ii)在heiGHt試驗中每天接受短效(每日注射)人生長激素治療，且隨後在enliGHten試驗中接受隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的受試者；及(iii)在fliGHt試驗中接受隆培促生長素(lonapegsomatropin)，且隨後在enliGHten試驗中繼續接受隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的受試者。

*長期有效性分析。*根據enliGHten試驗的104週數據分析(包括對來自heiGHt試驗並繼續參與enliGHten試驗的受試者的隨訪)，數據顯示最初接受隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的受試者在治療第一年後保持了治療優勢(如下圖所示)。

業 務

最初接受隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的兒童在身高標準差評分改善中保持優勢



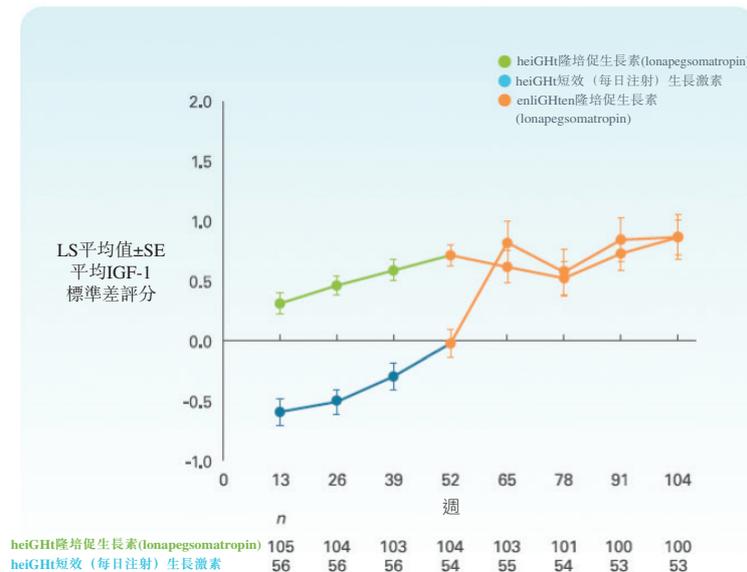
* 表示導致標稱p值< 0.05的治療差異

資料來源：Ascendis Pharma®

此外，enliGHten試驗130週的數據表明未接受過治療及曾接受過治療的兒童生長激素缺乏症患者經過2.5年的治療，他們的身高標準差評分均有所持續改善。隆培促生長素(lonapegsomatropin)持續表現出與短效(每日注射)人生長激素可比的安全性。

超過52週後，(i)開始使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)的heiGHt試驗受試者的平均IGF-1標準差評分通常保持穩定，未進一步增長；及(ii)由短效(每日注射)人生長激素改用隆培促生長素(lonapegsomatropin)的heiGHt試驗受試者中，觀察到平均IGF-1標準差評分起初增加，隨後趨於穩定。

heiGHt試驗受試者在104週內的平均IGF-1標準差評分



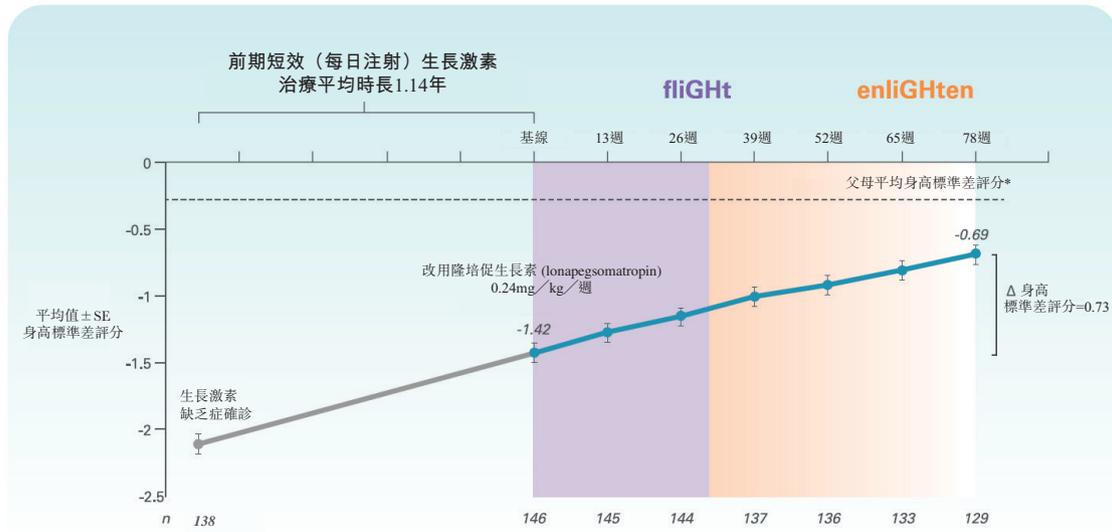
業 務

* enliGHten試驗中允許根據研究人員判斷調整劑量

資料來源：Ascendis Pharma®

fliGHt試驗的受試者持續接近其父母平均身高，身高標準差評分由fliGHt試驗基線的-1.42提高至78週的-0.69；78週的LS平均值(SE) AHV為8.3厘米／年，且入組受試者的特徵與臨床預期相一致。

身高標準差評分持續改善



* 父母平均身高標準差評分基於fliGHt基線水平N=146計算

資料來源：Ascendis Pharma®

對於fliGHt試驗的受試者，IGF-1標準差評分的平均值(SD)由fliGHt試驗基線的0.85 (1.3)增至26週的1.63 (1.3)及78週的1.81 (1.1)。

由短效（每日注射）人生長激素改用隆培促生長素(lonapegsomatropin)的受試者中，第二年AHV的衰減低於預期，表明隆培促生長素(lonapegsomatropin)相對於先前短效（每日注射）人生長激素的治療效果有所改善。

長期安全性分析。如下所示，安全性結果與heiGHt試驗中的短效（每日注射）人生長激素，即Genotropin®的安全性結果相似，且在整個3期臨床試驗過程中是一致的。在全球3期開發項目的廣大群體中，使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療長達兩年的受試者持續生長良好，其安全特徵與短效（每日注射）人生長激素相當，包括類似的不良事件概況、穩定的BMI、穩定的實驗室參數及低免疫原性。在enliGHten試驗中，最常見的治療後出現的不良事件為上呼吸道感染(21.1%)、鼻咽炎(11.1%)、咳嗽

業 務

(8.7%)及發熱(8.4%)，該等不良事件與其他評估兒童生長激素缺乏症患者短效(每日注射)人生長激素的臨床試驗一致。在接受隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的受試者中，有小於10%的受試者體內檢測出低效價非中和抗藥物結合抗體。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)在全球3期項目中的不良事件概況

	heiGHt試驗		fliGHt試驗 ⁽¹⁾	enliGHten試驗 ⁽¹⁾⁽²⁾
	短效(每日注射)		隆培促生長素 (lonapegsomatropin) 0.24mg/kg/週 (N=146) ; n (%)	隆培促生長素 (lonapegsomatropin) 0.24mg/kg/週 (N=298) ; n (%)
	隆培促生長素 (lonapegsomatropin) 0.24mg/kg/週 (N=105) ; n (%)	人生長激素 (Genotropin®) 0.24mg/kg/週 (N=56) ; n (%)		
治療後出現的不良事件	81 (77.1%)	39 (69.6%)	83 (56.8%)	195 (65.4%)
與研究藥物有關的治療後出現的不良事件	12 (11.4%)	10 (17.9%)	6 (4.1%)	13 (4.4%)
嚴重不良事件	1 (1.0%)	1 (1.8%)	1 (0.7%)	10 (3.4%)
與研究藥物有關的嚴重不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
導致對研究藥物採取任何行動的治療後出現的不良事件	2 (1.9%)	1 (1.8%)	2 (1.4%)	5 (1.7%)
導致停用研究藥物的治療後出現的不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

附註：

- (1) fliGHt試驗及enliGHten試驗為沒有陽性藥物對照及平行組試驗比較的單個開放標籤試驗
- (2) 基於截至2020年6月1日(數據截止日期)的數據及於美國內分泌協會年會(ENDO)上所呈列的數據

資料來源：Ascendis Pharma®

於2019年9月完成的最後一名受試者隨訪意味著用於PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)全球3期項目為期兩年的隨訪工作結束。這些包括來自約300名使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的受試者(6、12及24個月期間分別約300名、120名及45名)試驗結果的數據構成了用於支持2020年6月向FDA提交有關使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療PGHD的BLA及2020年9月向EMA提交MAA的安全性數據庫。

業 務

自動注射器

隆培促生長素(lonapegsomatropin)獲FDA及EMA批准，該等批准包括新的自動注射器和藥筒，在首次從冰箱中取出後允許在室溫下儲存藥物長達6個月。該裝置的該等特點使隆培促生長素(lonapegsomatropin)優於在中國上市的其他短效(每日注射)或每週一次重組生長激素，後者通常需要在2至8°C之間的溫度下儲存。這是獲FDA批准的第一款使用自動注射器的用於兒童的每週一次人生長激素。這一最先進的自動注射器首次在enliGHten試驗引進，其簡潔易用並旨在提高兒童生長激素缺乏症患者的治療依從性。自動注射器提供凍干藥物製劑的全自動配藥，隨後進行由裝置控制的手動混合步驟。該裝置操作簡單，能單次、少量注射(注射量小於0.6mL)，適用於多數患者，且需要一個僅4毫米長的31G細針頭，與用於注射短效(每日注射)人生長激素的注射針頭相似。當注射針頭插入皮膚時，裝置會自動輸送藥物製劑。內置的電子器件及軟件在整個配藥過程及注射過程中為用戶提供幫助，並在全部劑量已送達時發出確認。作為我們商業化計劃的一部分，我們將根據2023年10月與Ascendis Pharma訂立的商業化供應協議，自Ascendis Pharma採購自動注射器及隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物製劑。



資料來源：Ascendis Pharma®

業 務

維昇药业已完成兒童(3歲至17歲)生長激素缺乏症3期關鍵性試驗

全球臨床試驗所證明的隆培促生長素(lonapegsomatropin)成為同類最佳每週一次長效人生長激素替代療法的潛力，以及其與短效(每日注射)人生長激素相比的優效性以及同等安全性，得到了我們所進行的中國3期關鍵性試驗臨床結果的持續支持。

我們在中國進行了將隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於PGHD的3期關鍵性試驗。該項試驗旨在評估與現有療法短效(每日注射)人生長激素相比，隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於未接受過治療且患有生長激素缺乏症的青春期前兒童受試者中的有效性、群體藥代動力學效果、安全性及耐受性，以支持向國家藥監局提交用於PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)的BLA。我們於2020年1月在中國隨機入組了首位患者，於2021年3月完成了目標患者入組，並於2022年4月完成該項試驗。

研究設計。 3期關鍵性試驗是一項多中心、隨機、開放標籤、陽性藥物對照的試驗，已入組154名並治療了153名*未接受過治療的青春期前兒童生長激素缺乏症患者。主要入選標準包括(i)青春期前兒童生長激素缺乏症患者(單獨的或作為多種垂體激素缺乏症的一部分)，處於Tanner 1階段，年齡在3歲至17歲；(ii)根據中國2005年標準，身高受損，定義為身高低於相同生理年齡、性別正常兒童平均身高參考值的2.0個標準差；(iii) BMI在相同生理年齡，同性別正常兒童BMI均值的 ± 2.0 SD範圍內；(iv)骨齡比生理年齡至少小六個月；及(v)根據中心檢驗室的參考值，IGF-1基線水平較相同年齡同性別正常兒童IGF-1水平平均水準至少低1.0 SD。主要排除標準包括(i)患兒體重不足12kg；(ii)曾接受過重組人生長激素或IGF-1治療；及(iii)篩檢時經腦鞍部核磁共振掃描證實患兒顱內過去曾或目前正有腫瘤生長。

受試者按2:1的比例隨機分為兩個治療組，即每週注射一次隆培促生長素(lonapegsomatropin) (0.24mg/kg/週) 治療組及每日注射重組人生長激素(Norditropin®) (34 μ g/kg/天，相當於0.24mg/kg/週) 治療組。該試驗的主要終點是證明與短效(每日注射)人生長激素相比，隆培促生長素(lonapegsomatropin)在52週AHV上的非劣效性及(倘達到主要終點)優效性。該試驗的次要終點是評估隆培促生長素(lonapegsomatropin)對患有生長激素缺乏症的兒童受試者的安全性、耐受性、群體藥代動力學效果及藥效動力學效果。基於隆培促生長素(lonapegsomatropin)的低免疫原性(可由其作用機制支持及全球試驗證明)，於中國3期關鍵性試驗中並未評估免疫原性。

* 一名兒童在接受治療前因與臨床試驗無關的原因而退出試驗。

業 務

豁免了個體的藥代動力學研究。此項3期關鍵性試驗研究設計的獨特之處在於豁免了試驗方案中的個體藥代動力學研究，並引入群體藥代動力學作為研究接受每週注射一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)的研究組內人生長激素濃度的次要終點。由於具備採樣稀疏、採樣時間靈活、異構數據計算及可識別可變性來源的潛力，群體藥代動力學已成為一種流行的方法，特別是在兒童中。本設計使我們能夠利用從不同兒童受試者中收集的藥代動力學數據，並以數學模型模擬藥代動力學效果。

有效性結果。已完成3期關鍵性試驗的結果支持每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)在主要終點(52週AHV)上較每日一次人生長激素具有非劣效性及優效性。隆培促生長素(lonapegsomatropin)於52週的經調整ANCOVA的最小二乘平均AHV為10.66厘米/年，而短效(每日注射)人生長激素為9.75厘米/年，p值為0.0010。估計治療差異為0.91厘米/年，95%置信區間為0.37至1.45厘米/年。從13週(含)開始，治療差異達到身高標準差評分較基線變化(Δ 身高標準差評分)的統計學顯著差異。多項預先指定的敏感性分析已完成，並鞏固了該等結果的穩健性。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)組於52週時的身高標準差評分較基線增加了1.01，短效(每日注射)人生長激素組則增加了0.83，p值為0.0015，且從13週(含)開始，身高標準差評分較基線變化(Δ 身高標準差評分)的統計學顯著差異在隆培促生長素(lonapegsomatropin)組中得到證實。該等結果與Ascendis Pharma進行的支持FDA及EMA批准的隆培促生長素(lonapegsomatropin)全球3期項目的有效性結果一致。

結果顯示，於52週內，隆培促生長素(lonapegsomatropin)及短效(每日注射)人生長激素的平均IGF-1標準差評分均在正常範圍內普遍增加，而隆培促生長素(lonapegsomatropin)的平均IGF-1標準差評分相對高於短效(每日注射)人生長激素(於52週內0.76至1.45對比-0.3至0.3)，這似乎與隆培促生長素(lonapegsomatropin)相較於短效(每日注射)人生長激素所觀察到的優效性結果一致。

安全性及耐受性結果。結果表明，隆培促生長素(lonapegsomatropin)總體安全且耐受性良好，不良事件與使用短效(每日注射)人生長激素療法所觀察到的類型及頻次一致，且試驗組之間具有可比性。在服用隆培促生長素(lonapegsomatropin)或短效(每日注射)人生長激素的患者中發生的最常見不良事件為上呼吸道感染。報告的嚴重不良事件及與隆培促生長素(lonapegsomatropin)及短效(每日注射)人生長激素有關的嚴重不良事件並不常見，且於試驗組之間類似。兩名患者出現了導致停用隆培促生長素(lonapegsomatropin)的不良事件，但據研究人員判斷，僅有一名患者與隆培促生長素(lonapegsomatropin)有關。兩組均無死亡報告。在整個試驗過程中，血糖大致穩定，且兩組均保持在正常範圍內。其他實驗室參數於試驗組之間亦類似。此項中國3期關鍵性試驗的安全性及耐受性結果與支持其FDA及EMA批准的隆培促生長素(lonapegsomatropin)全球3期項目的安全性及耐受性結果一致。

業 務

未來技術及臨床開發計劃

於2024年3月7日，我們用於治療PGHD的核心產品的BLA已獲國家藥監局受理，且我們預計於2025年中期獲得BLA批准。在香港，我們已於2023年8月與一家外部服務供應商簽署監管事務服務協議，並預計於2024年提交BLA及於2025年前獲得BLA批准。

雙腔裝置技術開發

我們計劃自主開發預充式注射器形式的DCD技術，作為由隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液製成的凍乾粉的給藥系統，因為目前國外用於隆培促生長素(lonapegsomatropin)的給藥系統的部分知識產權由國外藥品合同生產組織所有，該組織無法將相關技術轉讓予我們。DCD系統有效地解決了傳統給藥系統所面臨的局限性，包括製備耗時且給藥易受污染。DCD系統將兩個獨立的藥物組件集成在一個裝置中，在給藥之前保持腔室分離，以確保藥物的穩定性及完整性直至可供使用。DCD的核心技術涉及設計及開發容器密封系統(「CCS」)，該系統具有兩個獨立的腔室，可在使用前進行連接，從而能夠在單一裝置中儲存及重構藥物及稀釋劑，同時還採用了超越傳統給藥系統的先進灌裝及冷凍乾燥生產。

我們計劃通過我們CMC團隊的努力，在2026年底前完成第一款DCD產品的研發工作，並由藥明生物生產。詳細時間表載列如下：

- *內部及實驗室規模的研發。*截至最後實際可行日期，我們正在進行一項全面研究，以評估DCD生產工藝的技術可行性及經濟可行性。這項研究涉及開發DCD CCS、驗證藥物製劑工藝、評估與CCS的兼容性以及評估設備及基礎設施要求。該研究於2022年第三季度開始，預計將於2024年第一季度前完成。
- *向指定的本地CDMO進行技術轉移及工藝表徵。*我們在實驗室規模階段已開發的藥物製劑生產工藝將被轉移至藥明生物，並將進行全面的工藝表徵研究以分析關鍵工藝參數。目標是建立一個嚴格控制的關鍵質量屬性清單。該轉移及表徵流程計劃於2024年第一季度開始，預計將於2025年前完成。

業 務

- **生產規模擴大：***DCD*藥品生產的工程批生產。生產工藝將由實驗室規模擴大至大規模生產，確保不同規模生產的*DCD*產品質量的一致性，並為下一工藝驗證階段建立商業規模的藥物製劑生產工藝。預計這一步驟將於2026年初完成。
- **工藝驗證。**隨後將進行驗證研究，以確保生產工藝始終如一地生產出符合預定質量標準的*DCD*產品。該等研究將旨在確認工藝的可靠性及重複性。該等驗證研究預計將於2026年底前完成。
- **監管註冊。**我們將準備並向監管機構提交產品審批所需的文件。該等文件將包括安全性、有效性及質量方面的數據。該流程預計將於2028年前完成。

適應症擴展

根據相關獨家許可協議，我們能夠選擇在相關地區開發隆培促生長素(lonapegsomatropin)的適應症。因此，除了快速推進三款候選藥物的臨床開發外，我們將進一步開發我們的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)以覆蓋更多可能適合人生長激素治療的適應症，包括特發性矮小症等其他兒科病理性矮小症。正如下文所詳細討論的，我們擬開展一項多中心、隨機、開放標籤、陽性藥物對照、平行組2b/3期試驗，以考查核心產品在患有特發性矮小症的兒童中的有效性和安全性，並持續更新試驗方案。我們將考慮同時在海外及中國註冊多國臨床試驗。

特發性矮小症被定義為一種身高較同年齡、性別及人群的相應平均身高低兩個標準差以上且無潛在疾病跡象的病症。患有特發性矮小症的兒童佔矮小症患者的約38.8%，體現大多數患者需要非傳統使用人生長激素。鑒於該情況，我們計劃於中國內地進行一項2b/3期試驗，對我們的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於治療特發性矮小症進行研究。該試驗的目的將為評估核心產品對促進患有特發性矮小症兒童生長產生的效果及其安全性，以支持特發性矮小症適應症的應用。計劃將2b/3期試驗設計為一項多中心、隨機、開放標籤、陽性藥物對照及平行組試驗，無縫整合劑量探索及療效驗證階段，旨在有效確定後續3期療效評估的最佳劑量。2b/3期試驗預計將遵循以下時間表：我們計劃於[編纂]完成後隨即完成研究設計、制定研究方案，並與國家藥監局進行IND前溝通。倘我們能按計劃推進，我們預計將於2025年提交IND。

業 務

許可、權利及義務

我們擁有在相關地區開發、生產和商業化隆培促生長素(lonapegsomatropin)的獨家權利，且無須繳納任何特許權使用費。有關我們與Ascendis Pharma訂立的獨家許可安排的詳情，請參閱「合作—與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

我們的研發工作

自授權引入隆培促生長素(lonapegsomatropin)以來，我們一直是中國臨床研究的獨家申辦方並始終負責中國的臨床開發進程。如下文進一步披露，我們全權負責在中國開發隆培促生長素(lonapegsomatropin)的以下方面的研發活動：(i) IND準備；(ii) IND前溝通及IND批准；(iii)研究中心選址試驗準備；(iv)臨床試驗人員培訓；(v)醫學審核及數據管理；(vi)統計管理；(vii)患者入組；及(viii) BLA準備，並在對臨床研究中心的監督以及外部供應商的協調方面具有獨家控制權。我們擁有開發隆培促生長素(lonapegsomatropin)所需的研究專業知識或獲得該等研究專業知識的途徑，包括臨床科學、監管、臨床運營、質量保證、藥物警戒及數據管理、統計學及醫學事務等方面。

於2022年及2023年，我們在開發用於治療PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)方面產生的研發開支分別為人民幣106.2百萬元及人民幣28.7百萬元，分別佔我們同期研究及開發成本總額的59.1%及49.8%。詳情請參閱「財務資料」。我們預期將就下文所討論的未來研發工作產生額外成本及開支。

我們向Ascendis Pharma採購研發諮詢服務，該等服務涉及用於數據分析的藥物警戒及生物測量，例如統計編程和統計分析，據弗若斯特沙利文告知，此乃符合行業慣例。於2022年及2023年，Ascendis Pharma就隆培促生長素(lonapegsomatropin)提供的研發諮詢服務金額分別為人民幣7.0百萬元及人民幣6.3百萬元。

IND準備

在收到Ascendis Pharma的相關臨床數據後，我們審核了隆培促生長素(lonapegsomatropin)全球試驗產生的所有數據，並快速開始準備在中國啟動臨床活動。我們結合特定疾病流行病學、疾病特徵、國內臨床實踐以及中國人生長激素市場現狀，制定了研究方案。

為確保合理科學研究的順利開展及運作，我們成立了一個由關鍵意見領袖、海外臨床專業專家及生物統計學家組成的指導委員會。指導委員會有三名研究人員，包括於華南科技大學同濟醫學院附屬同濟醫院擔任多個職位的羅小平教授、來自浙江大學

業 務

醫學院附屬兒童醫院的傅君芬教授以及來自北京兒童醫院的鞏純秀教授。來自中日友好醫院的孫瑞華教授及來自英國倫敦的Martin O. Savage教授分別擔任指導委員會的生物統計學專家及顧問。自2019年1月至3月，我們的研發團隊與關鍵意見領袖舉行了多次會議，以優化隆培促生長素(lonapegsomatropin)的研究設計。該研究設計已同時考慮(i)科學原理(如作用機制、臨床前數據、可用的全球臨床數據及發展機遇)；以及(ii)中國的市場機遇(如目標患者群體、隆培促生長素(lonapegsomatropin)的產品定位及競爭格局)。

IND前溝通及IND批准

2019年4月1日，我們與藥審中心進行了IND前溝通，並徵求其對我們研究設計的意見，包括患者入組的規模，選擇進行群體藥代動力學研究，請求豁免個體藥代動力學研究及免疫原性試驗，以及在中國選擇將隆培促生長素(lonapegsomatropin)直接推進到針對兒童生長激素缺乏症患者的3期關鍵性試驗(無需展開1期試驗對健康成人進行初步安全性及耐受性評估或在2期試驗進行概念驗證研究)。該直接推進是基於Ascendis Pharma於隆培促生長素(lonapegsomatropin)的全球臨床試驗所產生的臨床數據。為了支持我們請求豁免個體藥代動力學研究的提議，我們從一項Ascendis Pharma開展的1期臨床試驗中分析得到亞裔人群的生物等效性，並在IND前溝通中表明在亞裔人群和非亞裔人群中並沒有觀察到藥代動力學效果的差異。於IND前溝通期間，藥審中心亦接受豁免免疫原性試驗。經過與藥審中心的數輪溝通，我們考慮了藥審中心的所有建議並提交了IND申請，該申請於2019年8月9日獲國家藥監局受理。2019年10月25日，國家藥監局批准了我們對於隆培促生長素(lonapegsomatropin)擬定的臨床開發計劃和3期關鍵性試驗的試驗設計IND申請且沒有負面反饋。

研究中心選址試驗準備

我們進行了多項與試驗準備和研究中心選址有關的活動，包括：

- 制定和批准試驗相關文件，包括但不限於最終方案、知情同意書、病例報告表；
- 評估研究行為的潛在挑戰和風險以及其他醫學考慮因素；
- 制定運營戰略，包括入組戰略；

業 務

- 評估研究中心可行性並編製向中國人類遺傳資源管理辦公室提交的相關材料；及
- 確保所有研究準備工作（包括研究性藥物和臨床用品）在隨機入組首位患者前已準備就緒。

憑藉在內分泌學領域的洞見及強大的專業知識，我們設法獲得了中國人類遺傳資源管理辦公室的批准，並以高效的方式及創記錄的速度完成了臨床研究中心啟動工作：2019年11月26日（在獲得IND批准的31天後），我們獲得了中國人類遺傳資源管理辦公室開展3期關鍵性試驗的批准。隨後於2019年12月23日，我們完成了首個臨床研究中心的啟動工作。總體而言，我們為3期關鍵性試驗共委聘17個獲得GCP認證的兒童內分泌學研究中心。

臨床試驗人員培訓

為了順利、高質量地完成3期關鍵性試驗，我們針對該3期關鍵性試驗所使用的設備設計了系統的培訓計劃，包括：

- 測量患者身高的人體測量儀，用於評估本試驗的主要終點（52週AHV）；
- 電子數據採集（「EDC」）系統，以電子格式收集臨床數據；
- 交互式響應技術（「IRT」），自動隨機入組患者、自動分配試劑盒、自動供應藥物及自動管理庫存；
- 採集血樣的中心實驗室系統；及
- 測量骨齡的中心影像系統。

我們還在每個臨床研究中心的中心啟動訪視中對研究人員及助理研究人員進行了培訓。

醫學審核及數據管理

我們制定了一項全面的醫學審核及數據管理計劃，包括以下內容：

- 每月醫學數據審核。我們的醫療和臨床開發團隊與CRO每月審查一次醫學數據，結合研究方案分析受試者的入組情況、入選和排除標準、隨訪信息及安全性信息。3期關鍵性試驗採用Medidata的Rave EDC系統在研究中心

業 務

收集臨床試驗數據。指定的研究中心員工使用具有電子認證的單一數據輸入將數據從源文件輸入到電子病例報告表（「eCRF」）。一般而言，查詢是使用電子數據查詢系統發送給研究中心，該系統對指定的研究中心員工所做的校正進行自動審計跟蹤。實驗室數據將在中心實驗室本身的系統上傳且數據將定期進行傳輸。輸入和保存數據後，會進行多種邏輯核查以確保所收集數據的準確性、完整性及有效性。根據我們的標準，關鍵安全性及療效（關鍵）變量要求100%的質量控制（「QC」）檢查及0%的錯誤率。在試驗期間，我們持續審核CRO提供的數據錄入服務的質量，包括進度報告、數據錄入率、源數據驗證（「SDV」）率、開放查詢率、缺失的頁碼、醫學編碼的正確性、外部數據傳輸、安全性數據與藥物警戒數據庫的一致性。

- *數據監測及數據試運行*。為確保數據錄入的質量及盡早發現任何安全性和試驗過程中的信號，我們已分別在患者入組20%及50%時完成了兩輪數據監測，且在患者分別入組80%、100%、100%及100%後及數據庫鎖定前每三個月進行數據試運行，分別於2021年3月8日、2021年6月4日、2021年9月6日及2021年12月6日進行四輪數據試運行。於數據監測及數據試運行過程中，概無發現任何有關數據質量或錄入的重大問題。
- *實時溝通不良事件*。我們的臨床運營團隊及時與CRO溝通臨床試驗中的不良事件。我們的臨床運營團隊和醫療團隊討論不良事件的類型，及時按照運營流程完成報告，並分析不良事件的嚴重程度及其與隆培促生長素(lonapegsomatropin)的相關性。對於報告的嚴重不良事件，CRO藥物警戒人員和醫學負責人以及我們的臨床運營團隊向研究人員作出問詢。研究人員隨後填寫隨訪報告表格，記錄受試者的隨訪信息。
- *實時溝通偏離方案的案例*。我們的醫療和臨床開發團隊主導了隆培促生長素(lonapegsomatropin)臨床研究方案的執行及方案修訂、管理CRO的整體運營和報告，並為CRO的日常工作和開發提供指導。我們的醫療和臨床開發團隊及時與CRO溝通，對偏離方案的案例進行討論，分析每個案例的原因和解決方案，並向臨床主管和主要研究者提供反饋，以避免此類事件再次發生。

業 務

統計管理

在Ascendis Pharma的支持下，我們成立了專門的團隊負責研究的統計分析。療效分析（包括主要終點的主要療效分析）乃基於意向治療群體展開。主要終點的敏感性分析乃基於符合研究方案群體展開，且符合研究方案群體乃根據實際提供的治療方案分析。隆培促生長素(lonapegsomatropin)於52週時的AHV較短效（每日注射）人生長激素具有非劣效性，非劣效界值為2.0厘米／年。一旦確定了AHV的非劣效性，隨後即進行優效假設檢驗。對於主要療效分析，已計算兩個治療組之間最小二乘均值的差異（即隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療組的52週AHV減去短效（每日注射）人生長激素治療組的AHV）的雙側95%區間。已完成3期關鍵性試驗的結果支持每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)在主要終點（52週AHV）上較每日一次人生長激素具有非劣效性及優效性。

患者入組

2020年1月，我們在中國隨機入組了首位患者參加3期關鍵性試驗。2020年初，中國為應對COVID-19疫情，關閉了兒科門診，患者入組工作因此被暫時擱置至少四個月。在醫院於2020年4月重新運營後，我們利用我們強大的研究中心合作和臨床開發能力，在36天內完成了當時選定的其餘9個中心的啟動工作，展示了強大的執行效率。自2020年10月起，我們已實施策略以實現患者入組目標，包括增加新的中心、改善研究中心選址流程、高效獲得中國人類遺傳資源管理辦公室的批准及完成中心啟動活動。儘管遭遇了COVID-19疫情導致的中斷及臨床研究中心的封鎖，我們依然於2021年3月31日按照原目標時間表完成了隆培促生長素(lonapegsomatropin) 3期關鍵性試驗的患者入組，這突顯我們的管理層及臨床研發團隊強大的執行能力。

試驗完成

我們開展了多項與臨床試驗執行相關的研發活動，包括但不限於臨床試驗人員培訓；研究中心啟動、管理及監測；醫療及安全監測；數據管理；藥物警戒；質量保證以及臨床數據收集及供應商管理。我們於2022年4月獨立完成了核心產品的3期關鍵性試驗。

數據分析及臨床研究報告（主要CSR及群體藥代動力學／藥效動力學報告）

在3期關鍵性試驗完成後，我們開展了與臨床試驗數據分析、數據報告及臨床研究報告（「CSR」）編製相關的多項研發活動，包括但不限於臨床數據清理、臨床數據核對、臨床數據庫鎖定、統計分析、數據解讀及CSR編製。繼2022年4月29日實現臨床

業 務

數據鎖定後，在3期關鍵性試驗完成後的一個月內（當地市場表現最佳），遵照人用藥品註冊技術要求國際協調理事會（「ICH」）發佈的ICH E3臨床研究報告的結構和內容－科學指南（「ICH E3指南」）及當地法規，我們進行了統計分析及數據解讀，並起草了CSR。根據藥審中心及倫理委員會批准的3期中國研究設計，我們編製了兩份CSR，以納入中國患有PGHD人群的主要臨床研究結果（「主要CSR」）及群體藥代動力學及藥效動力學分析結果（「群體藥代動力學／藥效動力學報告」）。群體藥代動力學／藥效動力學報告旨在根據傳統的全球群體藥代動力學模型來描述藥代動力學效果及藥效動力學效果。在對最後一次患者訪視期間採集的血樣本進行檢測後，3期關鍵性試驗的藥代動力學樣本分析於2022年4月底前結束。隨後，所有藥代動力學數據均轉移至第三方機構進行藥代動力學及藥效動力學建模及分析。主要CSR為一份完整的綜合報告，根據ICH E3指南，其將臨床及統計描述、演示及分析合併為一份文件，並在正文中或末尾加入表格、圖表及附錄。群體藥代動力學／藥效動力學報告及主要CSR分別於2022年11月17日及2023年3月29日完成。

鑒於上述情況，國家藥監局同意豁免在中國進行個體1期藥代動力學研究及2期研究（概念驗證）的要求，並確認包括群體藥代動力學及藥效動力學在內的确證性3期研究在中國註冊程序中的充分性。核心產品的研發過程快於行業內的正常水平。藥物開發過程通常在臨床前及臨床數據的支持下從一個階段發展至另一個階段。即使是海外進口藥品，中國監管部門通常亦要求進行獨立的1期藥代動力學研究及3期研究以進行註冊。然而，考慮到核心產品的整體研發工作，我們已設法加快該進程。

BLA檔案製備

ICH和國家藥監局要求持續整合BLA提交材料包，據此，我們基於全球和本地研究數據按四個類別編製了大量文件，包括臨床文件、非臨床文件、CMC文件及行政文件。BLA適用於已在海外獲批及商業化上市的進口藥品。根據在領域內發揮關鍵作用的國際公認指導原則ICH M4E人用藥品註冊通用技術文件：有效性（「ICH M4E(R2)指導原則」），如果該藥物已經上市，則應將可獲得的上市後數據（包括安全性報告）進行總結。《新藥臨床安全性評價技術指導原則》亦提及就其他臨床安全性原則參考ICH M4E(R2)指導原則的必要性。

根據該指導原則，我們決定將與向FDA提交的截至2023年8月25日最新全球安全性報告相符的全球安全性數據納入BLA檔案，原因如下：(i)中國的BLA備案提交材料

業 務

包應載入最新、最準確的數據；及(ii)此為可惠及中國PGHD人群的負責任及道德的方式。這需要額外的時間進行數據收集、分析和比較，以確保在2023年8月25日(最新定期安全性報告的資料收集截止日期)之後納入準確且全面的數據。自2023年11月以來，我們根據全球安全性數據更新了BLA提交材料包，並於2024年1月完成了該更新。

未來研發工作

我們預計將針對在中國的監管申報從事更多的研發工作，其中包括與驗證隆培促生長素(lonapegsomatropin)有關的產品註冊檢驗，以支持我們用於治療PGHD的BLA批准。根據獨家許可協議，我們全權負責於相關地區獲得及保持隆培促生長素(lonapegsomatropin)的監管批准。就該等監管申報準備而言，我們預期獲得Ascendis Pharma的諮詢服務，以主要支持我們的(i)獲許可藥品註冊；(ii)隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液生產技術轉移；及(iii)產品合同檢測、產品質量控制檢測等產品檢測活動。

在國家藥監局批准BLA後，我們預計將向國家藥監局提交一份獨立的BLA(生產BLA)，以便未來於中國進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)的本地化生產。生產BLA不同於進口BLA批准，進口BLA批准僅允許公司進口及商業化在海外生產的藥物製劑。據中國法律顧問告知，進口BLA僅允許我們在中國進口及商業化核心產品，而生產BLA將允許我們在中國本地生產及商業化核心產品(無論是否獲得進口BLA)。據弗若斯特沙利文告知，在生產BLA之前獲得進口BLA亦是一種慣例，以便在建立本地生產能力的同時於近期內產生收入收益。作為生產BLA備案的一部分，我們須提供藥品生產許可證等材料，以證明生產設施的本地生產能力。一旦生產BLA獲得批准，我們將獲得《藥品管理法》規定的藥品批准許可證，這相當於獲得在中國進行商業化的監管批准。根據《藥品管理法》，由於我們持有藥品批准許可證，我們亦將獲得上市許可持有人身份。有關進口BLA及生產BLA的詳情，請參閱「風險因素－與我們的業務、業務運營、知識產權、我們的候選藥物的監管批准、商業化及財務前景有關的主要風險－根據中國的監管框架，除獲得商業化進口藥物製劑的上市許可外，將本地生產的藥物製劑商業化還需獲得國家藥監局的單獨上市許可。倘我們無法獲得將本地生產的藥物製劑商業化的上市許可，我們的業務前景將受到不利影響，這將最終影響我們的長期盈利能力」及「監管環境－中國關於藥品開發、批准及登記的規定－有關藥品臨床試驗和註冊的法規－藥品上市註冊」。

業 務

為準備提交生產BLA，我們預計從事與以下各項有關的進一步研發工作：

- 於2024年的工藝開發、優化研究、分析方法及為驗證已轉讓工藝和方法而進行的驗證研究。該等工藝建立了從實驗室規模到生產規模的藥物製劑開發藍圖；
- 於2024年及2025年的工程批生產，包括(i)藥物原液工程批生產；及(ii)藥物製劑工程批生產。該等批生產將確保藥物原液及藥物製劑生產工藝的可放大性；及
- 於2025年及2026年的工藝性能鑒定批生產，包括(i)藥物原液工藝性能鑒定批生產；及(ii)藥物製劑工藝性能鑒定批生產。該等批生產將確保藥物原液及藥物製劑的商業化生產過程能夠在設定的參數範圍內穩定運行，進而持續生產商業化隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液及藥物製劑。

詳情請參閱「未來計劃及[編纂]用途－[編纂]用途」。

我們亦預計將從事與隆培促生長素(lonapegsomatropin)適應症擴展（包括特發性矮小症等其他兒科病理性矮小症）有關的額外研發工作。詳情請參閱「－未來臨床開發計劃」。

與國家藥監局進行的重要溝通

3期關鍵性試驗完成前的重要溝通

2019年4月1日，我們開始與國家藥監局進行IND前溝通，徵求國家藥監局對我們研究設計的意見。有關IND前溝通的詳情，請參閱「－我們的研發工作－IND前溝通及IND批准」。我們並未收到國家藥監局有關我們擬定試驗設計的任何負面反饋。

2019年8月9日，我們的IND申請獲國家藥監局受理。隨後我們於2019年10月25日獲得國家藥監局的IND批准，直接將隆培促生長素(lonapegsomatropin)推進到用於兒童生長激素缺乏症患者的3期關鍵性試驗。

3期關鍵性試驗完成後的重要溝通

於2023年3月31日，我們通過藥物臨床試驗登記與信息公示平台（據我們的中國法律顧問告知，這是由藥審中心（國家藥監局的下屬機構，其職能包括藥物臨床試驗與藥品上市許可申請的受理和技術審評）運營的官方試驗登記與公示平台）向國家藥監局

業 務

通報我們的3期關鍵性試驗的完成狀態及結果摘要。隨後於2023年4月4日，該平台上的試驗狀態顯示為「已完成」，據我們的中國法律顧問告知，這表明藥審中心已審查我們提交的材料，並同意將我們的3期關鍵性試驗狀態顯示為「已完成」，以供公眾審查。

3期關鍵性試驗完成後，我們根據《藥物研發與技術審評溝通交流管理辦法》與國家藥監局進行了以下正式溝通。

根據該等辦法，擬為治療用生物製品提交BLA的公司（「BLA申請人」），原則上須向國家藥監局藥審中心提交溝通申請，與監管機關討論現有研究數據是否滿足提交BLA的技術要求。國家藥監局藥審中心在收到申請後，需進行雙重審查：首先初步核實申請中的資料是否符合要求，隨後對收到的文件進行完整審查。國家藥監局藥審中心將安排與申請人的溝通會議，除非其已提供書面答覆或申請人所提出的問題已得到解決。由於隆培促生長素(lonapegsomatropin)符合上述措施中定義的治療用生物製品，我們已完成詳情載列如下的所需溝通流程。

2023年5月31日，我們向國家藥監局藥審中心提交了正式的溝通交流申請文件，就（其中包括）於中國開展用於治療PGHD的核心產品的3期關鍵性試驗的完成情況及核准提交BLA相關事宜徵求國家藥監局的意見。

2023年6月19日，我們收到了國家藥監局藥審中心的正式書面答覆，確認(i)核心產品的3期關鍵性試驗已完成；(ii)試驗的主要終點顯示：(a)就52週AHV而言較短效（每日注射）人生長激素具有優效性，這與全球臨床試驗結果一致；及(b)安全性與每日生長激素產品相似；及(iii)基於所提供數據，國家藥監局藥審中心同意我們繼續提交用於治療PGHD的核心產品的BLA。

於2024年3月7日，我們用於治療PGHD的核心產品的BLA已獲國家藥監局受理。

我們並不知悉任何可能對我們於中國開發用於治療PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)產生不利影響的法律申索或訴訟。截至最後實際可行日期，我們尚未收到有關我們於中國開展隆培促生長素(lonapegsomatropin)臨床開發計劃的監管審查或批准流程的反對意見。

業 務

我們最終可能無法於相關地區成功開發及市場化隆培促生長素(*lonapegsomatropin*)。

那韋培肽(*navepegritide*)－軟骨發育不全的疾病修復療法

概覽

那韋培肽(*navepegritide*)是一款處於開發階段的用於治療兒童軟骨發育不全的CNP的潛在同類首創的疾病修復長效前藥，而相關地區目前尚無有效的疾病修復療法獲批。那韋培肽(*navepegritide*)旨在以安全和方便的每週一次給藥來優化療效。那韋培肽(*navepegritide*)的設計旨在為CNP提供有效防護，避免在皮下組織及血管中發生中性肽鏈內切酶降解；最大限度減少CNP與NPR-C受體的結合，降低清除率；減少CNP與心血管系統中NPR-B受體的結合，避免低血壓；以及釋放尺寸小到足以有效滲入生長板的未經修飾的CNP。

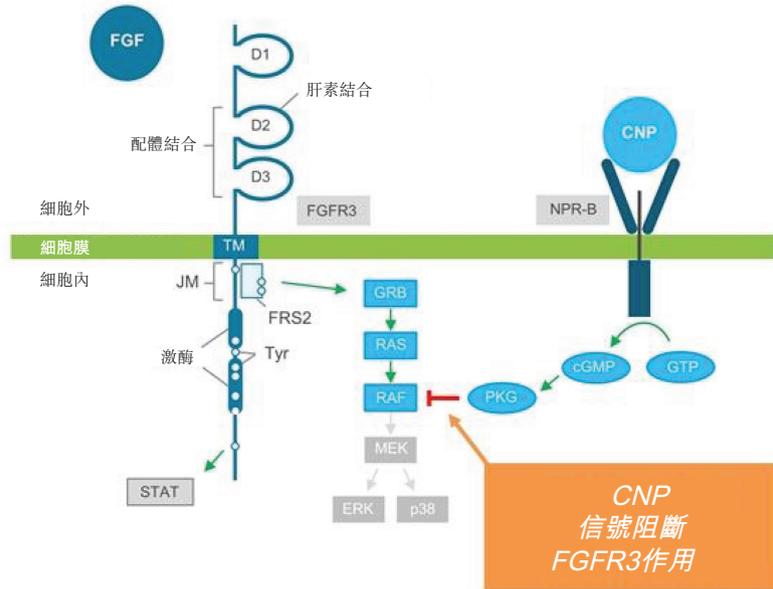
那韋培肽(*navepegritide*)已完成在健康男性成人中的1期試驗，試驗結果支持每週一次給藥方案。Ascendis Pharma於正在進行的全球3期關鍵性試驗中對該候選藥物進行了進一步研究，且已完成的全球2期試驗中的關鍵數據結果顯示，劑量為100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 的那韋培肽(*navepegritide*)較安慰劑更具優效性，p值為0.0218，且那韋培肽(*navepegritide*)具有耐受性。我們正在進行那韋培肽(*navepegritide*)的中國2期試驗，而於2023年1月，我們成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方。我們正在進行的中國2期試驗的雙盲期試驗主要終點的初步分析已於2023年11月完成。主要終點(52週AGV)的關鍵數據結果顯示，劑量為100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 的隊列的那韋培肽(*navepegritide*) (AGV更高，為5.939厘米/年)較安慰劑(4.760厘米/年)具有優效性。關鍵數據結果亦表明，那韋培肽(*navepegritide*)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國2期試驗的關鍵數據結果顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球2期試驗保持一致。

軟骨發育不全的病因學及那韋培肽(*navepegritide*)的作用機制

軟骨發育不全起因於FGFR3發生常染色體顯性激活突變，該突變導致FGFR3及CNP信號通路作用失衡。眾所周知，FGFR3信號通路缺陷可導致軟骨發育不全。如下圖所示，FGFR3負向調控軟骨細胞增殖及分化，從而影響骨骼生長。軟骨發育不全由FGFR3突變引起，該等突變使得受體持續性活化。CNP可抑制FGFR3通路，促進軟骨細胞增殖及分化，從而恢復骨骼生長。

業 務

FGFR信號通路

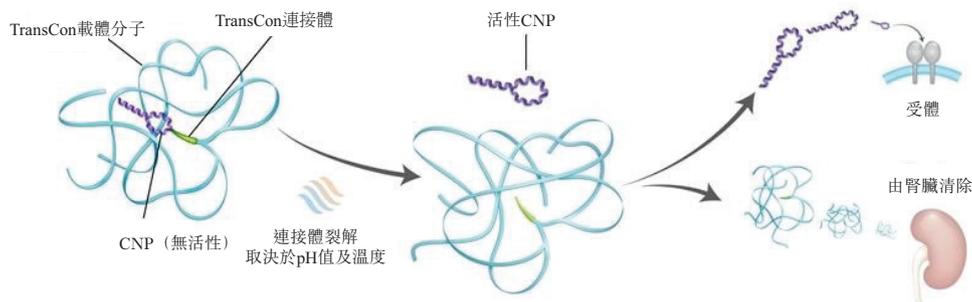


資料來源：Ascendis Pharma[®]

臨床前及臨床數據顯示，CNP通路可刺激生長，且CNP增加有助於抵銷下游FGFR3突變的作用。此外，CNP不改變成纖維細胞生長因子（「FGF」）受體的功能，亦不會改變內源性FGF配體水準，因此降低了干擾正常FGF生物學的風險。由於軟骨發育不全是由長期抑制生長的FGFR3突變所引起，預期在較低 C_{max} 水準下提高CNP暴露的持續性可改善治療結果並降低心血管風險。

那韋培肽(navepegritide)具有良好的耐受性並提供方便的每週一次給藥，持續提供治療水平的CNP暴露，從而持續抑制異常FGFR3信號，恢復軟骨細胞增殖及分化，重新平衡骨骼生長。

那韋培肽(navepegritide)的作用機制



資料來源：Ascendis Pharma[®]

業 務

如上圖所示，那韋培肽(navepegritide)是一款由CNP-38和載體分子暫時結合而形成的基本無活性的前藥，其中CNP分子26位賴氨酸ε-氨基通過暫時連接體與2支鏈20 kDa甲氧基聚乙二醇(mPEG)相結合。CNP-38與人CNP的未經修飾的羧基末端氨基酸殘基89至126相同。載體分子mPEG充當化學惰性載體，通過最大限度地減少那韋培肽(navepegritide)前藥的腎臟清除以延長CNP-38在體內的循環時間，保護CNP分子免於蛋白水解降解，免於與其主要活化及清除受體、NPR-B受體及NPR-C受體結合，並在很大程度上使CNP-38失活，直至其被釋放。那韋培肽(navepegritide)通過暫時連接體的自動裂解，以基於pH值及溫度的一級動力學的可控方式釋放活性CNP-38。在生理pH值及溫度下暫時連接體斷裂後，活性CNP-38多肽將持續緩慢釋放，並由於多肽尺寸較小，也將遵從內源性CNP相同的分佈及藥效動力學機制。因此，暫時連接技術(TransCon)旨在持續提供活性CNP-38暴露，從而為軟骨發育不全的兒童及青少年患者提供最佳藥代動力學效果，1期試驗TCC-101中觀察到成人受試者的有效平均排除半衰期為120小時，為每週一次的給藥方案提供了支持。這與內源性CNP在人體內僅有2至3分鐘的短系統半衰期(Hunt 1994)以及vosoritide約45分鐘的半衰期(BioMarin 2012)形成對比。有關暫時連接技術(TransCon)的詳情，請參閱「一 暫時連接技術(TransCon)」。

市場機遇及競爭格局

軟骨發育不全是最常見的一種侏儒症，會導致嚴重的骨骼併發症及合併症，包括枕骨大孔及椎管狹窄、睡眠呼吸暫停及慢性耳部感染。患者往往需要進行多次手術，以緩解與軟骨發育不全相關的諸多併發症。

於2022年，經估算中國軟骨發育不全的患病人數為5.09萬例。軟骨發育不全是有大量迫切但未被滿足的醫療需求的未開發的市場，因為中國目前尚無已獲批的針對軟骨發育不全的有效的疾病修復療法。下表載列在中國進行臨床開發的軟骨發育不全療法。

在中國開展臨床活動的軟骨發育不全療法（截至最後實際可行日期）

產品	藥物結構	公司	開發狀態
那韋培肽 (navepegritide)	CNP前藥	維昇 ⁽¹⁾	2期
SAR442501	FGFR3抗體	賽諾菲	2期

附註：

- (1) 維昇已獲得在相關地區開發、生產和商業化的獨家許可權；而Ascendis Pharma保留在相關地區以外開發、生產和商業化的權利。

資料來源：藥審中心、弗若斯特沙利文分析

業 務

有關軟骨發育不全市場的詳情，請參閱「行業概覽－軟骨發育不全－中國軟骨發育不全市場的競爭格局」。

現有療法的局限性及那韋培肽(navepegritide)的潛在優勢

目前，中國並無經批准的治療軟骨發育不全基因基礎的治療方法，醫學及手術干預僅限於治療若干症狀，包括椎管狹窄、腦積水及阻塞性睡眠呼吸暫停。給軟骨發育不全的患者及軟骨發育不全的動物模型服用CNP已被發現可以刺激生長。已開發的CNP類似物－Vosoritide可提供更好的CNP穩定性，且獲得FDA批准可在美國用於治療軟骨發育不全。然而，Voxzogo (Vosoritide)是一款短效CNP-39類似物，其半衰期為20至45分鐘，且需每日注射。除療效有限外，產生高C_{max}水準的短效CNP及CNP類似物還可導致不良心血管事件。由於軟骨發育不全是由長期抑制生長的FGFR3突變所引起，我們預期在較低C_{max}水準下提高CNP暴露的持續性可改善治療結果並降低心血管風險。那韋培肽(navepegritide)是CNP的一款研究性長效前藥，具有良好的耐受性並提供方便的每週一次給藥，持續提供治療水平的CNP暴露。

治療軟骨發育不全的那韋培肽(navepegritide)的全球臨床結果及臨床前結果概要

正在進行針對患有軟骨發育不全的2至11歲兒童的全球3期關鍵性試驗

全球3期關鍵性試驗旨在評估，經基因檢測確診患有軟骨發育不全的2至11歲兒童在經過52週的隨機治療期後，那韋培肽(navepegritide) (每週一次皮下給藥100µg/kg) 相較於安慰劑對AHV的療效及安全性。Ascendis Pharma於2023年3月開始患者入組。截至最後實際可行日期，全球3期關鍵性試驗正在進行中。

研究設計。 全球3期關鍵性試驗是一項雙盲、隨機、安慰劑對照的試驗，計劃入組約80名患有軟骨發育不全的受試者。主要入選標準包括(i)篩選時年齡在2至11歲(含)的兒童(男女不限)；(ii)臨床診斷為軟骨發育不全，且已獲得基因檢測確診文件；(iii)有獨立站立能力；(iv)在Ascendis Pharma贊助的ACHieve中國試驗中有至少6個月的生長和疾病史，或可從醫療記錄中獲得的類似生長和疾病史；及(v)經慮及病史、體格檢查以及篩選期間進行的生命體徵、心電圖(「ECG」)及臨床實驗室檢查結果後被認為符合條件。

業 務

受試者將按 2:1 的比例被隨機分至兩組中的一組 – 每週一次那韋培肽 (navepegritide) ($100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$) 或每週一次安慰劑 ($100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)。主要終點為於 52 週時的 AGV，其他關鍵終點包括 52 週內身高標準差評分的變化。

正在進行針對患有軟骨發育不全的 2 至 10 歲兒童的全球 2 期試驗 (ACcomplisH 試驗)

全球 2 期試驗是治療軟骨發育不全的兩項劑量遞增試驗之一。另一項劑量遞增試驗中國 2 期試驗亦已進入 2 期臨床試驗。全球 2 期試驗旨在評估患有軟骨發育不全的青春期前的兒童在 52 週內每週一次那韋培肽 (navepegritide) 給藥的安全性、有效性及藥代動力學效果。初步藥代動力學數據顯示：那韋培肽 (navepegritide) 暴露持續且呈劑量依賴性，半衰期約 110 小時，與 1 期的數據相同；在長達 65 週的隨訪中，患軟骨發育不全的兒童對那韋培肽 (navepegritide) 耐受性良好，體位性生命體徵平均值保持不變。於 2021 年 12 月完成入組，入組了 57 名患者，且概無因任何理由而退出或中止的情況。該試驗達到主要終點，顯示劑量為 $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 的那韋培肽 (navepegritide) 在主要療效終點 (52 週 AGV) 上較安慰劑具有優效性及一般耐受性，支持那韋培肽 (navepegritide) 有望滿足患者及照料者對安全、有效、耐受以及便捷治療的需求。

研究設計。 全球 2 期試驗是一項多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照的 2 期劑量遞增試驗，計劃入組多達 60 名 2 至 10 歲患有軟骨發育不全的青春期前的兒童。已設計約 12 名受試者隨機盲分為五個劑量隊列 (隊列 1 為 $6\mu\text{g}/\text{kg}$ ，隊列 2 為 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ ，隊列 3 為 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ ，隊列 4 為 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 及隊列 5 為 $>100\mu\text{g}/\text{kg}$)，每個劑量隊列將隨機按 3:1 的比例接受那韋培肽 (navepegritide) 或安慰劑。數據監察委員會 (「DMC」) 將審查每個劑量隊列後的盲態數據，全球 2 期試驗之後是開放標籤階段，用於評估長期安全性及有效性。主要終點是治療後出現的不良事件的發生率及 52 週時的 AHV (厘米 / 年)。關鍵的次要終點包括身體比例的變化、PRO 及探索性生物標誌物。隊列 1 至隊列 4 的患者已完成入組。隊列 5 為可選隊列，僅在先前隊列的數據表明需要高於 $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 的劑量時才會啟動。根據全球 2 期試驗的數據審查，截至最後實際可行日期，概無計劃尋求高於 $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 的劑量。請參閱下文「一 由維昇药业進行及由 Ascendis Pharma 作為雙盲期申辦方以及由維昇药业作為開放標籤階段申辦方的於相關地區正在進行的針對患有軟骨發育不全的 2 至 10 歲兒童的中國 2 期試驗 (ACcomplisH China 試驗)」。

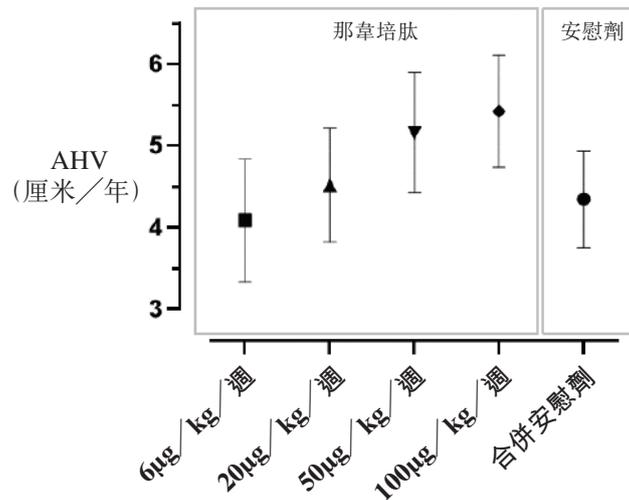
業 務

有效性結果。根據正在進行的全球2期試驗的關鍵數據結果，劑量為100μg/kg/週的那韋培肽(navepegritide)在主要終點(52週AGV)上較安慰劑具有優效性，p值為0.0218，如下圖所示。

治療組 (那韋培肽 (navepegritide) 劑量水平或安慰劑)	AHV (厘米/年)，n LS平均值[95% CI]	p值 (那韋培肽 (navepegritide) 對比合併安慰劑)
6μg/kg/週	4.09, n=10 [3.34, 4.84]	0.6004
20μg/kg/週	4.52, n=11 [3.82, 5.22]	0.7022
50μg/kg/週	5.16, n=10 [4.43, 5.90]	0.0849
100μg/kg/週	5.42, n=11 [4.74, 6.11]	0.0218
合併安慰劑	4.35, n=15 [3.75, 4.94]	不適用

資料來源：Ascendis Pharma®

數據顯示，各年齡組及四種劑量水平的預定分析結果均穩健且一致(如下圖所示)，支持按選定劑量100μg/kg/週繼續開發。



資料來源：Ascendis Pharma®

業 務

如下圖所示，那韋培肽(navepegritide)在不同年齡組中表現出一致的劑量依賴性治療效果。

治療組 (那韋培肽(navepegritide) 劑量水平或安慰劑)	年 齡 < 5 歲	年 齡 ≥ 5 歲
	AHV (厘米 / 年)，n	AHV (厘米 / 年)，n
	LS平均值 [95% CI]	LS平均值 [95% CI]
6μg/kg/週	4.31, n=3 [2.52, 6.10]	3.79, n=7 [2.87, 4.71]
20μg/kg/週	4.72, n=5 [3.30, 6.15]	4.29, n=6 [3.43, 5.15]
50μg/kg/週	5.07, n=5 [3.62, 6.52]	5.33, n=5 [4.39, 6.26]
100μg/kg/週	5.95, n=3 [4.03, 7.87]	5.12, n=8 [4.35, 5.90]
合併安慰劑	4.53, n=8 [3.43, 5.63]	4.29, n=7 [3.44, 5.14]

資料來源：Ascendis Pharma®

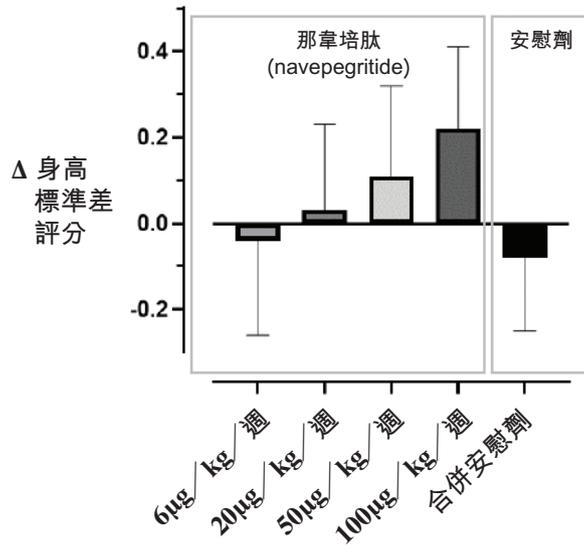
此外，如下圖所示，劑量為100μg/kg/週的那韋培肽(navepegritide)在軟骨發育不全特異性身高標準差評分變化方面較安慰劑具有優效性。

治療組 (那韋培肽 (navepegritide) 劑量水平或安慰劑)	Δ 身高標準差評分*， n LS平均值[95% CI]	p值 (那韋培肽 (navepegritide) 對比合併安慰劑)
6μg/kg/週	-0.04, n=10 [-0.26, 0.17]	0.8207
20μg/kg/週	0.03, n=11 [-0.17, 0.23]	0.4107
50μg/kg/週	0.11, n=10 [-0.10, 0.32]	0.1660
100μg/kg/週	0.22, n=11 [0.02, 0.41]	0.0283
合併安慰劑	-0.08, n=15 [-0.25, 0.10]	不適用

資料來源：Ascendis Pharma®

業 務

如下圖所示，那韋培肽(navepegritide)在所有劑量組的軟骨發育不全特異性身高標準差評分中顯示出劑量依賴性有所改善。



* Hoover-Fong JE、Schuleze KJ、Alade AY等。軟骨發育不全的生長情況，包括來自CLARITY的身高、體重、身高別體重及頭圍。 *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1):522。

資料來源：Ascendis Pharma®

安全性及耐受性結果。那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，並無出現停藥情況。治療後出現的不良事件在各劑量組的頻率與安慰劑的頻率相似。95%的那韋培肽(navepegritide)患者和93%的安慰劑患者報告有治療後出現的不良事件；未報告有嚴重不良事件及與治療相關的嚴重不良事件；及報告有兩起無關的嚴重不良事件(熱性驚厥及病毒感染)。

那韋培肽(navepegritide)在全球2期試驗中的治療後出現的不良事件概況

	那韋培肽 (navepegritide) 6µg/kg/週 (n=10)	那韋培肽 (navepegritide) 20µg/kg/週 (n=11)	那韋培肽 (navepegritide) 50µg/kg/週 (n=10)	那韋培肽 (navepegritide) 100µg/kg/週 (n=11)	總安慰劑 (n=15)
發生治療後出現的不良事件的受試者*	9 (90.0)	11 (100.0)	10 (100.0)	10 (90.9)	14 (93.3)
1級(溫和)	9 (90.0)	11 (100.0)	10 (100.0)	9 (81.8)	14 (93.3)
2級(中等)	3 (30.0)	3 (27.3)	3 (30.0)	1 (9.1)	5 (33.3)
治療後出現的嚴重不良事件	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0
與治療相關的治療後出現的不良事件	3 (30.0)	2 (18.2)	3 (30.0)	2 (18.2)	5 (33.3)
軟骨發育不全相關的治療後出現的不良事件**	3 (30.0)	4 (36.4)	5 (50.0)	1 (9.1)	9 (60.0)

業 務

* 未報告3級（嚴重）或4級（危及生命）治療後出現的不良事件。

** 研究人員報告的與潛在疾病相關的不良事件。

資料來源：Ascendis Pharma[®]

此外，如下圖所示，注射普遍具有良好耐受性且注射部位反應頻率低（即>2,000次注射中，有11次輕微注射部位反應（8名患者））。

那韋培肽(navepegritide)在全球2期試驗中的治療相關不良事件概況

	那韋培肽 (navepegritide) 6μg/kg/週 (n=10)	那韋培肽 (navepegritide) 20μg/kg/週 (n=11)	那韋培肽 (navepegritide) 50μg/kg/週 (n=10)	那韋培肽 (navepegritide) 100μg/kg/週 (n=11)	總安慰劑 (n=15)
發生至少一起治療相關的治療後出現的不良事件的受試者	3 (30.0)	2 (18.2)	3 (30.0)	2 (18.2)	5 (33.3)
注射部位反應*	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (30.0)	2 (18.2)	2 (13.3)
上腹部疼痛	0	1 (9.1)	0	0	0
過量用藥	0	0	0	0	1 (6.7)
暈眩	0	0	0	0	1 (6.7)
夜驚症	0	0	0	0	1 (6.7)
蕁麻疹	1 (10.0)	0	0	0	0

* 注射部位反應包括注射部位反應、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位變色、注射部位出血及注射部位腫脹等首選術語。

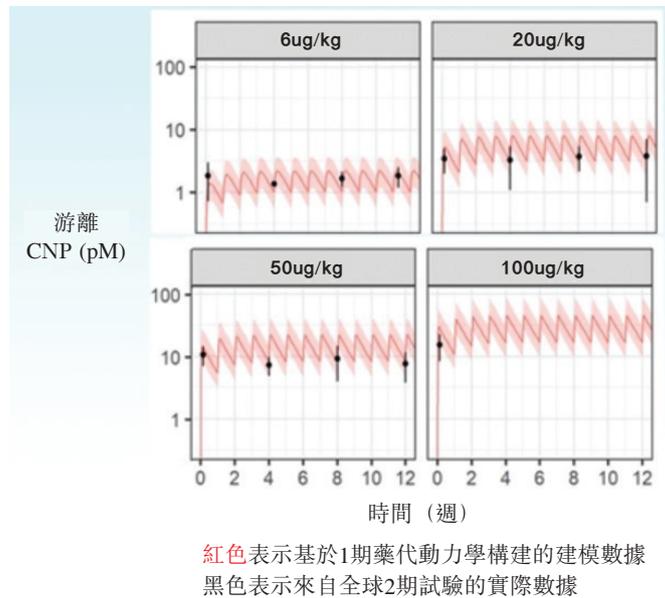
資料來源：Ascendis Pharma[®]

如上所示，觀察到的安全性結果支持繼續開發用於治療軟骨發育不全兒童的那韋培肽(navepegritide)。

開放標籤階段療效及安全性結果。57名患者中有57名已完成全球2期試驗的盲期並於開放標籤階段繼續100%保持100μg/kg/週。於盲期或開放標籤階段以100μg/kg/週治療至少六個月的40名患者表現出一致且持續的反應，平均AHV為5.39厘米/年。那韋培肽(navepegritide)於開放標籤階段持續顯示良好耐受性，其安全性結果與於盲期就所有患者觀察到的結果一致。

業 務

藥代動力學結果。如下圖所示，初步藥代動力學結果顯示那韋培肽 (navepegritide) 暴露持續且呈劑量依賴性，半衰期約為110小時，與1期的數據相同。在四次給藥後達到游離CNP穩態血藥濃度， C_{max} 遠低於經報道的會引起人類低血壓的水平。



資料來源：Ascendis Pharma®

初步安全性及耐受性結果。先前發表的初步安全性數據亦表明，在對所有給藥劑量組進行長達65週的隨訪中，患有軟骨發育不全的兒童對持續CNP耐受性良好，體位性生命體徵平均值保持不變。主要的安全性結果概述如下：

- 概無因任何理由而退出或中止的情況
- 概無與試驗藥物相關的嚴重不良事件
- 13起與試驗藥物或程序相關的不良事件。其中，在超過1,900次注射中有8次輕微且短暫的注射部位反應
- 所有劑量隊列組的注射普遍耐受性良好
- 概無與體位性血壓變化相關的不良事件
- 未檢測到治療中出現的抗CNP抗體

業 務

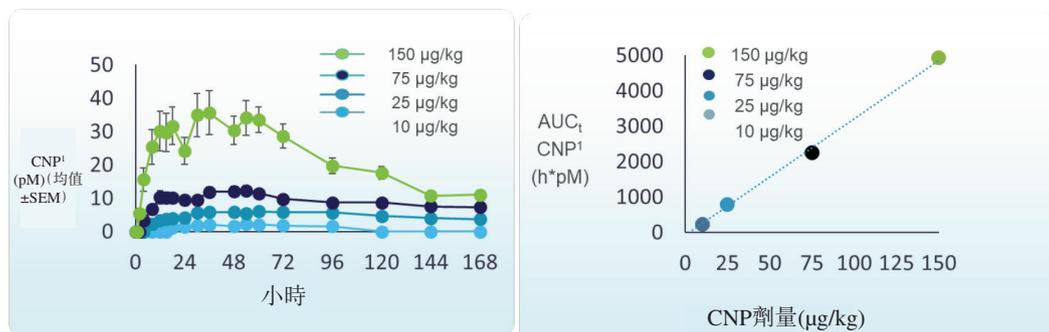
對健康成人男性受試者完成的1期全球試驗

此1期試驗旨在評估那韋培肽(navepegritide)對健康成人的藥代動力學效果、安全性及耐受性，以支持那韋培肽(navepegritide)的進一步臨床開發。在已完成的1期全球試驗中，那韋培肽(navepegritide)展現出提供持續CNP暴露的能力，支持每週一次給藥方案。

研究設計。本試驗為雙盲、隨機、安慰劑對照、劑量遞增試驗，入組健康成人男性受試者45名。受試者按4:1的比例隨機接受單次注射那韋培肽(navepegritide)或安慰劑。主要終點為那韋培肽(navepegritide)給藥後報告的不良事件頻次。關鍵次要終點包括安全性參數、局部耐受性評估及藥代動力學。

藥代動力學結果。單劑給藥那韋培肽(navepegritide)可在整週內以低受試者間變異性提供持續CNP暴露，如下圖所示。目標濃度的持續CNP暴露對於平衡CNP/FGFR3通路及恢復正常生長至關重要，且本結果支持每週一次給藥方案。如下圖所示，CNP暴露與劑量成比例增加表明，那韋培肽(navepegritide)具備滴定給藥能力。本試驗數據顯示，CNP的有效半衰期約為120小時，而天然CNP的半衰期為二至三分鐘。

那韋培肽 (navepegritide) 10、25、75及150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (n=5-8/組)



CNP暴露與劑量成比例增加表明其具有滴定給藥能力
1期試驗顯示，有效CNP $t_{1/2}$ 約為120小時（天然CNP $t_{1/2}$ 為二至三分鐘）

資料來源：Ascendis Pharma[®]

業 務

安全性及耐受性結果。試驗中未報告嚴重不良事件。那韋培肽(navepegritide)在所有劑量隊列組中普遍耐受性良好，未報告注射不良事件。

那韋培肽(navepegritide)全球1期試驗的不良事件概況⁽¹⁾

	那韋培肽 (navepegritide)						受試者 總人數 (N=36)
	3μg CNP/kg (N=6)	10μg CNP/kg (N=6)	25μg CNP/kg (N=8)	75μg CNP/kg (N=8)	150μg CNP/kg (N=8)	安慰劑 ⁽²⁾ (N=9)	
	發生任何不良事件的受試者	5 (83.3%)	4 (66.7%)	5 (62.5%)	8 (100.0%)	6 (75.0%)	
發生任何藥物相關不良事件的受試者 ⁽³⁾	3 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (25.0%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	2 (22.2%)	20 (55.6%)
因不良事件停止參與試驗	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
發生任何中度／嚴重不良事件的受試者	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	6 (75.0%)	3 (37.5%)	2 (22.2%)	12 (33.3%)
發生任何嚴重不良事件的受試者	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡的受試者	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

附註：

- (1) 僅列示了治療後出現的不良事件（指發生不良事件的日期晚於或等於首次注射給藥日期／時間的事件）
- (2) 由合併劑量安慰劑組組成
- (3) 指明確、極可能或可能的因果關係

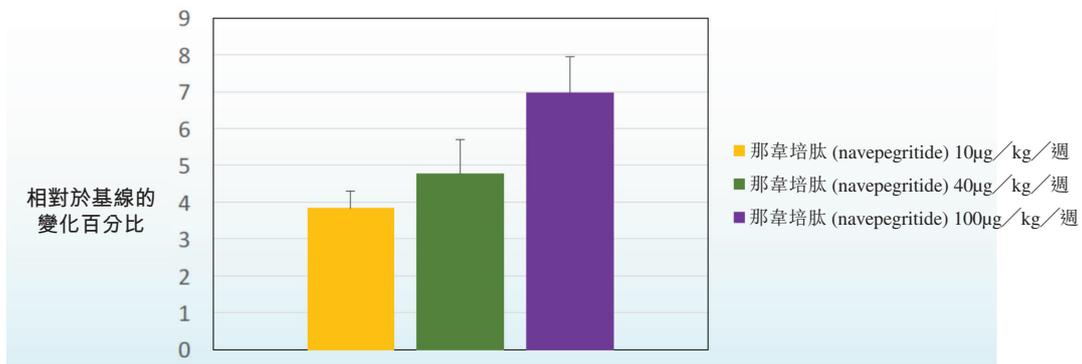
資料來源：Ascendis Pharma®

在健康食蟹猴中的臨床前研究

在針對健康幼年食蟹猴的臨床前研究中，每週一次那韋培肽(navepegritide)以劑量依賴性方式促進了長骨生長。本研究以0、10、40及100μg/kg/週劑量向健康幼年雄性食蟹猴皮下每週給藥一次那韋培肽(navepegritide)，持續六個月。Vosoritide按20μg/kg/日（相當於140μg/kg/週）劑量每日給藥。對照組接受載體。於4週、8週、12週、22週及26週時放射測量脛骨生長。

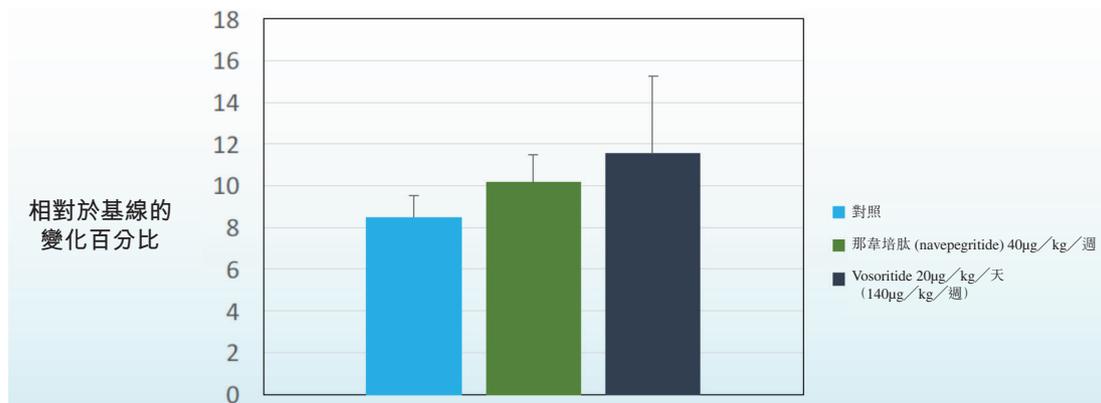
業 務

如下圖所示，在食蟹猴 (n=4/組) 中，每週一次的那韋培肽(navepegritide)以與劑量成比例的方式促進了脛骨的過度生長 (12週)。



資料來源：Ascendis Pharma[®]

與對照組相比，每週給藥那韋培肽(navepegritide)及每日給藥vosoritide均刺激了脛骨的過度生長。與每日給藥vosoritide相比，那韋培肽(navepegritide)顯示出的療效僅比前者略低，但劑量僅為前者的三分之一 (26週)，如下圖所示。



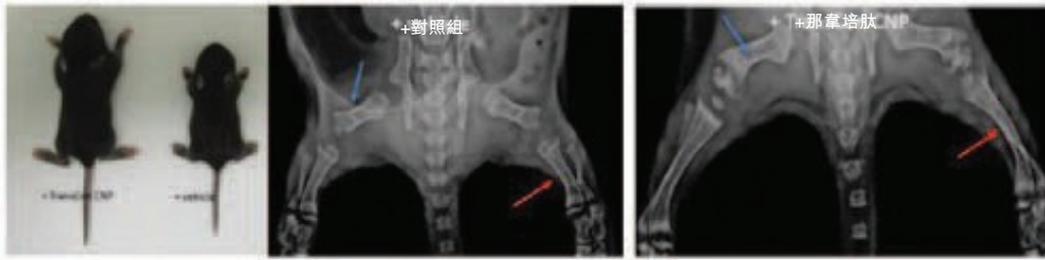
資料來源：Ascendis Pharma[®]

在軟骨發育不全小鼠中的臨床前研究

在對軟骨發育不全小鼠動物模型的臨床前研究中，那韋培肽(navepegritide)改善了生長板結構，並防止了疾病相關顱縫早閉及枕骨大孔軟骨結合的過早閉合。在本研究中，Fgfr3Y367C/+突變軟骨發育不全新生小鼠(n=9)與載體相比給藥那韋培肽(navepegritide) (5.6mg CNP/kg/天) 15天。

業 務

從出生至第15天使用那韋培肽(navepegritide)對Fgfr3Y367C/+小鼠給藥，增加了小鼠的鼻-肛門長度以及股骨（藍色箭頭）及脛骨（紅色箭頭）尺寸，如下圖所示。



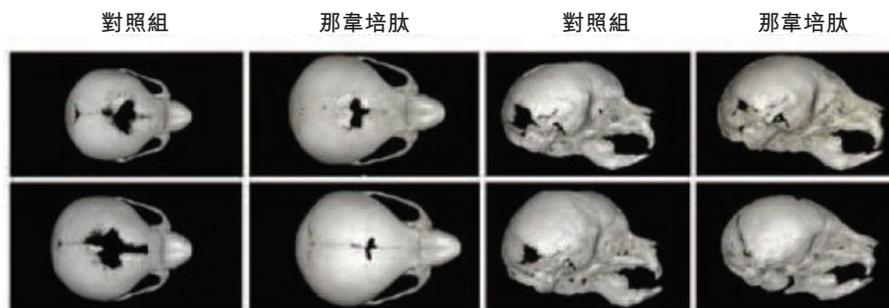
資料來源：Ascendis Pharma[®]

膠原蛋白X染色展現出對軟骨細胞分化及組織的積極效果，以及肥大區增長（如下圖所示）。



資料來源：Ascendis Pharma[®]

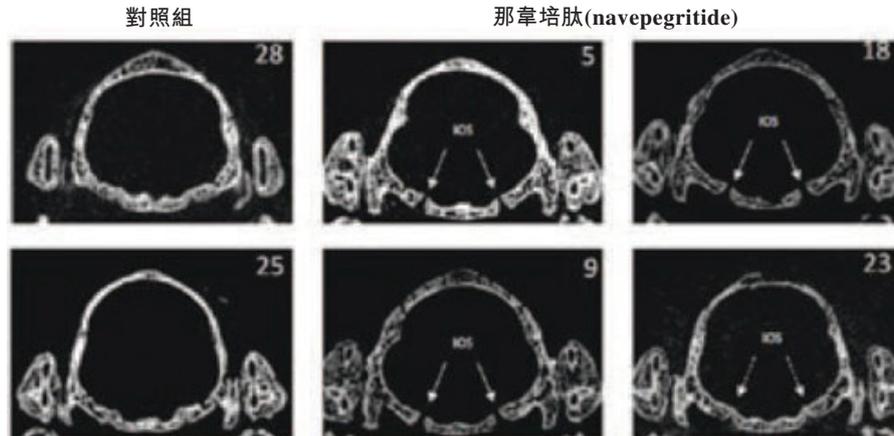
如下圖所示，那韋培肽(navepegritide)促進了Fgfr3Y367C/+小鼠的顱蓋骨(左)及枕骨(右)的骨化。



資料來源：Ascendis Pharma[®]

業 務

如下圖所示，那韋培肽(navepegritide)被證明可以抵銷Fgfr3Y367C/+小鼠的枕內前軟骨結合的過早閉合，增大枕骨大孔尺寸(數字表示個體動物)。



資料來源：Ascendis Pharma®

由維昇药业進行及由Ascendis Pharma申辦的一項軟骨發育不全的觀察性研究試驗，即在中國的ACHieve研究

ACHieve研究，一項由Ascendis Pharma申辦的縱向觀察性全球研究，於2020年11月啟動患者入組，並於2021年3月結束入組，在六個中心入組了83名受試者。於2023年11月，Ascendis Pharma通知我們，其已決定於2023年底前開始終止這項研究的程序，指出由於這項研究中的部分患者已轉入那韋培肽(navepegritide)的研究中，其他患者則因其他原因已終止參與，因此正在進行這項研究的參與者越來越少。作為這項全球研究的一部分，我們在中國進行了ACHieve研究，以收集軟骨發育不全患者的基線數據，為軟骨發育不全的自然史提供了寶貴的資料來源。此外，我們已將中國ACHieve研究中的逾24名患者轉入中國2期試驗，推進該試驗的快速啟動。

由維昇药业進行及由Ascendis Pharma作為雙盲期申辦方以及由維昇药业作為開放標籤階段申辦方的於相關地區正在進行的針對患有軟骨發育不全的2至10歲兒童的中國2期試驗(ACcomplisH China試驗)

ACcomplisH China試驗(TCC-204)是一項多中心2期臨床試驗，每週給患有軟骨發育不全的兒童皮下注射那韋培肽(navepegritide)。請參閱上文「治療軟骨發育不全的那韋培肽(navepegritide)的全球臨床結果及臨床前結果概要－正在進行針對患有軟骨發育不全的2至10歲兒童的全球2期試驗(ACcomplisH試驗)」。我們一直是由Ascendis Pharma就雙盲期申辦的中國2期試驗的獨家許可代理，且我們自該項試驗於2023年1月進入開放標籤階段後成為其獨家申辦方。中國2期試驗的主要目的是確定對患有軟骨發育不全的兒童每週一次那韋培肽(navepegritide)皮下劑量給藥的安全性，並評估對患有

業 務

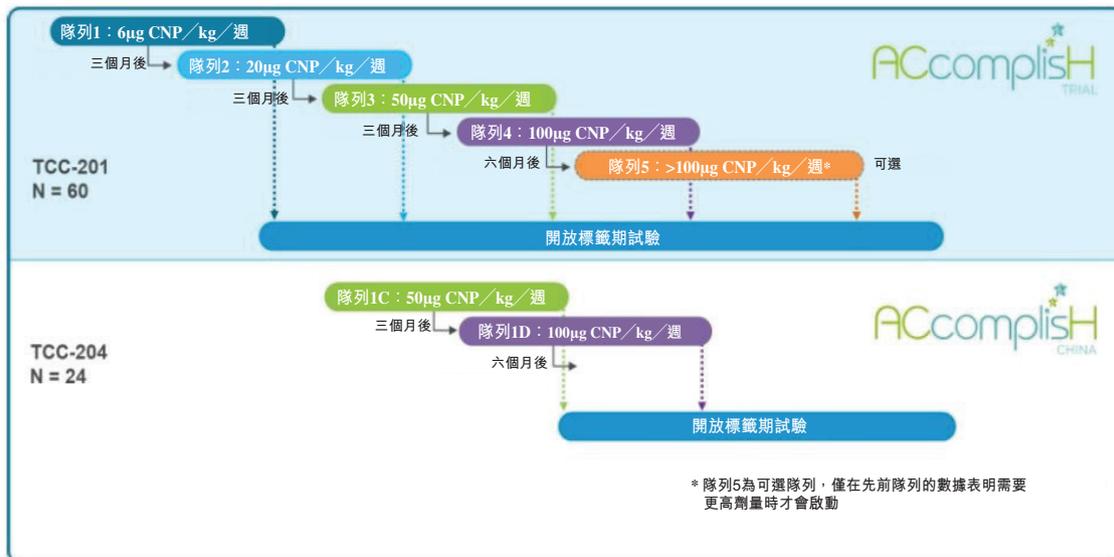
軟骨發育不全的兒童每週一次那韋培肽(navepegritide)皮下劑量給藥對12個月AHV的影響。我們於2021年1月6日獲得國家藥監局的IND批准，於2021年9月啟動中國2期試驗，現已完成患者入組。

研究設計。中國2期試驗旨在入組年齡為2至10歲的參與者，與全球2期試驗的年齡範圍相同，並給予與全球2期試驗相同的劑量水平。共有24名患有軟骨發育不全的青春前期男童和女童將被納入篩查隨訪範圍。中國2期試驗包括兩個劑量遞增隊列組，即隊列1C (50 μ g CNP/kg/週)及隊列1D (100 μ g CNP/kg/週) (各包含最多12名兒童)。

中國2期試驗為雙盲和安慰劑對照試驗。各隊列組患者將被隨機分配，按3:1的比例接受那韋培肽(navepegritide)或安慰劑，並將遵循全球2期試驗概述的劑量遞增計劃。每名參與者將接受52週的指定劑量 (或安慰劑)，之後他們將繼續參與為期約52週的開放標籤階段，在該期間所有參與者都將接受那韋培肽(navepegritide)。在開放標籤階段，參與者可能接受最高劑量水平的那韋培肽(navepegritide)，該劑量水平已獲全球2期試驗及中國2期試驗的數據監察委員會 (「DMC」) 審查並提出建議。

當中國2期試驗開始入組參與者時，全球2期試驗的隊列1及隊列2有足夠的數據供DMC審查並就開始向隊列3施以下一更高劑量水平提出建議。來自全球2期試驗的該等盲態數據為中國2期試驗隊列1C和隊列1D的50及100 μ g/kg/週的劑量選擇提供依據。下圖概述了中國2期試驗的研究設計及其與全球2期試驗的關係。

中國2期試驗研究設計



* 隊列5為可選隊列，僅在先前隊列的數據表明需要更高劑量時才會啟動。根據全球2期試驗的數據審查，截至最後實際可行日期，概無計劃尋求高於100 μ g CNP/kg/週的劑量。

資料來源：Ascendis Pharma®；公司資料

業 務

我們正在進行的中國2期試驗的雙盲期試驗主要終點的初步分析已於2023年11月完成。主要終點(52週AGV)的關鍵數據結果顯示，劑量為100µg/kg/週的隊列的那韋培肽(navepegritide)(AGV更高，為5.939厘米/年)較安慰劑(4.760厘米/年)具有優效性。關鍵數據結果亦表明，那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國2期試驗的關鍵數據結果顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球2期試驗保持一致。

軟骨發育不全ApproaCH登記研究及與中國罕見病聯盟的合作

除中國2期試驗外，2019年6月在中國罕見病聯盟的顧問委員會的領導下，我們通過提供資金的方式支持成立了軟骨發育不全顧問委員會，隨後於2020年12月在中國與中國罕見病聯盟就全國軟骨發育不全患者登記及診斷共識訂立了為期五年的戰略合作以啟動ApproaCH項目，我們負責為該項目提供資金。作為ApproaCH項目的一部分，中國首個軟骨發育不全診斷及治療專家共識於2021年7月發表在《中華兒科雜誌》上；全國患者登記研究(ApproaCH登記研究)於2020年9月啟動，並於2021年10月在中國17家醫院實現了首批篩查和入組，以便進一步了解目前疾病標準治療和患者的經濟負擔；將在醫療專業人士及患者中間開展額外的教育活動以加強他們對疾病的認知和治療。截至2023年12月，ApproaCH登記研究已達到380名患者的目標入組人數，並完成了最初的154次隨訪。該研究預計於2025年完成，將在中國軟骨發育不全患者的人口統計學和臨床特徵方面提供有價值的科學數據。

未來臨床開發計劃

我們正在開展中國2期試驗並已完成24名患者的入組。中國2期試驗是一項2期、多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照、劑量遞增的臨床試驗，旨在評估對患有軟骨發育不全的青春前期兒童在52週內每週一次那韋培肽(navepegritide)多次皮下劑量給藥的安全性、有效性及藥代動力學效果。中國2期試驗的主要目的是確定對患有軟骨發育不全的兒童每週一次那韋培肽(navepegritide)皮下劑量給藥的安全性，並評估對患有軟骨發育不全的兒童每週一次那韋培肽(navepegritide)皮下劑量給藥對12個月AHV的影響。於2023年3月，所有患者均已完成雙盲治療期並繼續至開放標籤階段。截至最後實際可行日期，中國2期試驗正在進行中，根據研究方案設計，預計於2024年第一季度完成。

業 務

許可、權利及義務

我們擁有在相關地區開發、生產和商業化那韋培肽(navepegritide)的獨家權利，且無須繳納任何特許權使用費。有關我們與Ascendis Pharma訂立的獨家許可安排的詳情，請參閱「合作－與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

我們的研發工作

自2023年1月起，我們的角色由獨家代理轉變為獨家申辦方：自2023年1月開始的中國2期試驗的開放標籤階段，我們負責中國的臨床開發進程。作為獨家申辦方及按照適用的研究及技術開發計劃，我們現在全權負責在中國開發那韋培肽(navepegritide)的以下方面的研發活動：(i) IND準備；(ii) IND前溝通及IND批准；(iii)研究中心選址試驗準備；(iv)臨床試驗人員培訓；(v)醫學審核及數據管理；(vi)統計管理；及(vii)患者入組，並在對臨床研究中心的監督以及外部供應商的協調方面具有獨家控制權。我們擁有開發那韋培肽(navepegritide)所需的研究專業知識或獲得該等研究專業知識的途徑，包括臨床科學、監管、臨床運營、質量保證、藥物警戒及數據管理、統計學及醫學事務等方面。

於2022年及2023年，我們在開發那韋培肽(navepegritide)方面產生的研發開支分別為人民幣17.9百萬元及人民幣9.4百萬元。我們預期我們將就下文所討論的未來研發工作產生大量額外成本及開支。

我們向Ascendis Pharma採購研發諮詢服務，該等服務涉及用於數據分析的藥物警戒及生物測量，據弗若斯特沙利文告知，此乃符合行業慣例。於2022年及2023年，Ascendis Pharma就那韋培肽(navepegritide)提供的研發諮詢服務金額分別為人民幣0.1百萬元及人民幣3.0百萬元。

IND準備

自授權引入那韋培肽(navepegritide)以來，我們的高級管理層一直領導內部研發團隊，並與Ascendis Pharma、科學顧問委員會及行業領先的CRO緊密合作開展研發活動。在收到Ascendis Pharma的相關臨床數據後，我們的研發團隊審核了那韋培肽(navepegritide)全球2期試驗產生的所有數據，並完成了在中國啟動臨床試驗的準備工作。此外，於2019年10月，我們的研發團隊與關鍵意見領袖組織召開了一次科學顧問委員會會議，以優化那韋培肽(navepegritide)的研究設計。該研究設計已同時考慮：(i)科學原理（如作用機制、臨床前數據、可用的全球臨床數據及發展機遇）；及(ii)中國的市場機遇（如目標患者群體、那韋培肽(navepegritide)的產品定位及競爭格局）。

業 務

Ascendis Pharma亦成立了數據監察委員會並獲得我們支持，旨在基於對非盲數據的審查，就擬採取的行動提出建議（例如繼續進行試驗（包括計劃的劑量遞增）而不作修改；繼續試驗並作修改；或者終止試驗），該數據監察委員會由經驗豐富的關鍵意見領袖和來自世界各地知名醫療機構的成員組成，其成員包括Erin Nissen Castelloe（醫學博士）、Bradley S. Miller（醫學博士、博士）、Eric T. Rush（醫學博士、FAAP及FACMG）及朱惠娟（醫學博士）。

IND前溝通及IND批准

我們於2021年1月6日獲得國家藥監局的IND批准，於2021年9月啟動中國2期試驗，這展現了我們先進的研發能力。

研究中心選址試驗準備

我們進行了多項與試驗準備和研究中心選址有關的活動，包括：

- 制定和批准試驗相關文件，包括但不限於最終方案、知情同意書、病例報告表；
- 評估研究行為的潛在挑戰和風險以及其他醫學考慮因素；
- 制定運營戰略，包括招募戰略；
- 評估研究中心可行性並編製向中國人類遺傳資源管理辦公室提交的相關材料；及
- 確保所有研究準備工作（包括研究性藥物和臨床用品）在隨機入組首位患者前已準備就緒。

憑藉我們在兒童內分泌學領域的洞見及強大的專業知識，我們設法獲得了中國人類遺傳資源管理辦公室的批准，並以高效的方式完成了臨床研究中心啟動工作。於2020年11月17日及2021年9月10日，我們分別完成了ACHieve中國研究和中國2期試驗首個研究中心的啟動工作。總體而言，我們為ACHieve研究和中國2期試驗共委聘六個獲GCP認證的兒童內分泌學研究中心。

臨床試驗人員培訓

為了順利、高質量地完成中國2期試驗，我們針對該試驗所使用的設備設計了系統的培訓計劃，包括：

- 測量患者人體測量參數的設備，以評估該試驗主要和次要終點；

業 務

- 電子數據採集（「EDC」）系統，以電子格式收集臨床數據；
- 交互式響應技術（「IRT」），自動隨機入組患者、自動分配試劑盒、自動供應藥物及自動管理庫存；
- 採集血樣的中心實驗室系統；及
- 測量骨齡的中心影像系統。

我們還在每個臨床研究中心的中心啟動訪視中對待認證的人體測量學家以及研究人員及助理研究人員進行了培訓。

醫學審核及數據管理

我們制定了一項全面的醫學審核及數據管理計劃，包括以下內容：

- **每月醫學數據審核。**我們的醫療和臨床開發團隊與Ascendis Pharma每月審查一次醫學數據，結合研究方案分析受試者的入組情況、入選和排除標準、隨訪信息及安全性信息。中國2期試驗採用OmniComm系統在研究中心收集臨床試驗數據。指定的研究中心員工使用具有電子認證的單一數據輸入將數據從源文件輸入到eCRF。一般而言，查詢是使用電子數據查詢系統發送給研究中心，該系統對指定的研究中心員工所做的校正進行自動審計跟蹤。實驗室數據將在中心實驗室本身的系統上傳且數據將定期進行傳輸。輸入和保存數據後，會進行多種邏輯核查以確保所收集數據的準確性、完整性及有效性。根據我們的標準，關鍵安全性及療效（關鍵）變量要求100%的質量控制（「QC」）檢查及0%的錯誤率。在試驗期間，我們持續審核數據錄入的質量，包括進度報告、數據錄入率、源數據驗證（「SDV」）率、開放查詢率、缺失的頁碼、醫學編碼的正確性、外部數據傳輸、安全性數據與藥物警戒數據庫的一致性。
- **實時溝通不良事件。**我們的臨床運營團隊及時與CRO溝通臨床試驗中的不良事件。我們的臨床運營團隊和醫療團隊討論不良事件的類型，及時按照運營流程完成報告，並分析不良事件的嚴重程度及其與那韋培肽（navepegitide）的相關性。對於報告的嚴重不良事件，CRO藥物警戒人員和醫學負責人以及我們的臨床運營團隊將向研究人員作出問詢。研究人員隨後填寫隨訪報告表格，記錄受試者的隨訪信息。

業 務

- **實時溝通偏離方案的案例。**我們的醫療和臨床開發團隊主導了那韋培肽(navepegritide)臨床研究方案的執行及方案修訂、管理整體運營和報告，並為日常工作和開發提供指導。我們的醫療和臨床開發團隊亦及時與Ascendis Pharma溝通，對偏離方案的案例進行討論，分析每個案例的原因和解決方案，並向臨床主管和主要研究者提供反饋，以避免此類事件再次發生。

未來研發工作

我們預計將針對正在進行的用於治療軟骨發育不全的那韋培肽(navepegritide)中國2期試驗從事更多的研發工作。就該等更多的研發工作而言，我們預計將自Ascendis Pharma獲得諮詢服務，以支持我們的臨床數據及統計管理。

與國家藥監局進行的重要溝通

於2020年10月19日，我們向國家藥監局提交了IND申請以啟動那韋培肽(navepegritide)用於治療患有軟骨發育不全的青春前期兒童的中國2期試驗。我們於2021年1月6日獲得國家藥監局的IND批准，啟動用於治療軟骨發育不全的中國2期試驗。

截至最後實際可行日期，我們尚未收到有關我們於中國開展那韋培肽(navepegritide)臨床開發計劃的監管審查或批准流程的反對意見。

我們最終可能無法於相關地區成功開發及市場化那韋培肽(navepegritide)。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide) – 有潛力成為針對甲狀旁腺功能減退症根本病因的同類最佳甲狀旁腺激素替代療法

概覽

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)是一款處於開發階段的長效甲狀旁腺激素前藥，是甲狀旁腺功能減退症的一款在研新型每日一次甲狀旁腺激素替代療法。甲狀旁腺功能減退症目前的療法因治療效果有限、需高劑量慢性給藥補鈣以及相關併發症風險增加而並不充足。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)旨在成為一款有可能通過每天24小時持續釋放血清甲狀旁腺激素以恢復甲狀旁腺激素生理水平及活性來解決甲狀旁腺功能減退症的短期症狀及長期併發症的標準治療。根據世界衛生組織的相關程序，該候選藥物獲分配推薦的國際非專利名稱為「帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)」。

業 務

Ascendis Pharma開展的3期關鍵全球試驗(全球3期關鍵性試驗)對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)進行研究，該試驗為3期雙盲、安慰劑對照試驗，試驗對象是82名患有慢性甲狀旁腺功能減退症的成年人。全球3期關鍵性試驗在26週(雙盲期試驗)的關鍵數據結果達到主要及所有關鍵的次要終點：78.7%接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點，界定為血清鈣水平在正常範圍內(8.3-10.6mg/dL)，停用傳統療法(活性維生素D和>600mg/天的鈣補充劑)，且在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量，而對照組只有4.8%的患者達到了主要終點(p值<0.0001)，與對照組相比，所有關鍵的預設次要終點(即HPES症狀量表－生理機能領域得分、HPES症狀量表－認知領域得分、HPES影響量表－生理機能領域得分、HPES影響量表－日常生活領域得分及36項健康調查簡表(SF-36)－生理機能子量表得分)均觀察到了統計學意義上的顯著改善。此外，全球3期關鍵性試驗在52週(開放標籤階段)的關鍵數據結果顯示，用帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)進行治療的效果於52週內有持續改善，安全性和耐受性也與該試驗最初26週的雙盲期試驗相似。正在進行的2期全球試驗(PaTH Forward試驗)包括4週固定劑量的盲期試驗以及後續的開放標籤階段。PaTH Forward試驗的開放標籤階段於26週、58週、84週及110週時的初步數據支持帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)作為潛在激素替代療法治療成人甲狀旁腺功能減退症。

於2021年5月收到國家藥監局的IND批准後，我們正在中國進行帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療成人甲狀旁腺功能減退症的臨床試驗。我們已於2023年1月完成中國3期關鍵性試驗的雙盲期試驗並達到主要終點。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據應根據獨家許可協議由聯合開發委員會背書並隨後通過新聞稿及科學出版物向公眾公佈。77.6%(58名中有45名)接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點(界定為在治療第26週時，符合下列要求的受試者比例：白蛋白校正血清鈣濃度在正常範圍內，停用骨化三醇或阿法骨化醇活性維生素D，且停用治療劑量的鈣(即服用鈣補充劑≤600mg/天)，在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量)，而對照組中0.0%(22名中有0名)的患者達到了主要終點(p值<0.0001)。關鍵數據亦表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球3期關鍵性試驗保持一致。

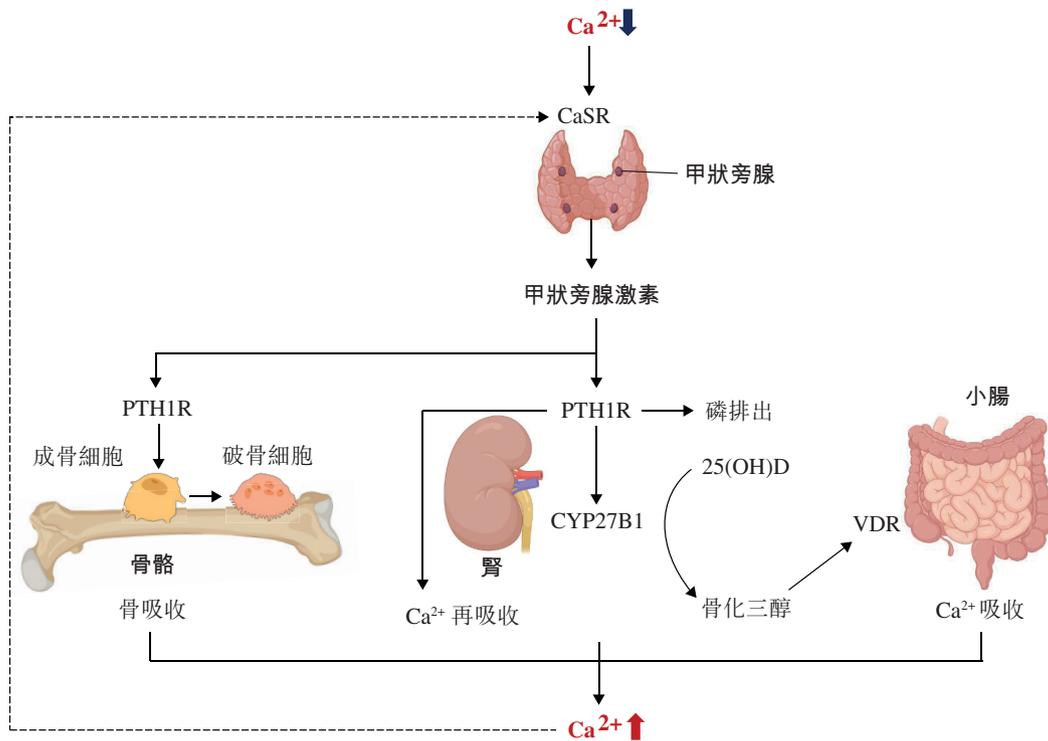
甲狀旁腺功能減退症的病因學及帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的作用機制

甲狀旁腺功能減退症是一種由甲狀旁腺激素分泌減少或功能缺陷所引起的鈣磷代謝異常綜合症，是以低鈣血症、高磷血症及血清甲狀旁腺激素水平過低為特徵的疾病。甲狀旁腺功能減退症可能為先天性，亦可能為後天性疾病所致。甲狀旁腺功能減退症最常見的病因為頸部手術，佔有關病例的75%。在甲狀腺切除術和甲狀旁腺切除

業 務

術後，由於甲狀旁腺及／或其血液供應受損，會引發術後甲狀旁腺功能減退症。餘下25%的病例為非手術原因，包括自身免疫性疾病或遺傳異常、侵襲性甲狀旁腺疾病以及甲狀腺疾病的外照射治療和放射性碘治療。功能正常的甲狀旁腺通過關閉或打開甲狀旁腺激素分泌來維持鈣及磷的正常水準。如下圖所示，甲狀旁腺激素對骨骼（即刺激鈣的釋放）、腎臟（即增加血清鈣水準）及小腸（即刺激一種酶的產生，該等酶可催化合成在鈣的吸收中發揮作用的活性維生素D）有直接及間接的影響。當血液中的鈣含量過低時，甲狀旁腺會分泌足夠的甲狀旁腺激素，通過從骨骼中釋放鈣，及增加小腸對鈣的吸收來恢復平衡。當血鈣水準升高，甲狀旁腺激素分泌減弱時，會形成負反饋回路。

功能正常的甲狀旁腺對細胞外鈣內穩態的調控



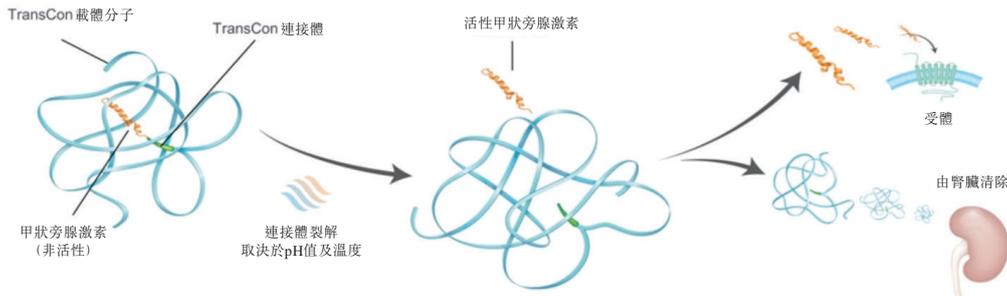
資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

受損或切除的甲狀旁腺（例如接受過甲狀腺或甲狀旁腺手術）不能產生足夠的甲狀旁腺激素，甚至可能根本無法產生甲狀旁腺激素，從而破壞破骨細胞的活性，導致低鈣血症，並增加尿鈣排出及抑制腎中骨化三醇的合成，導致骨骼中鈣流出減少，以及損害腸道對膳食鈣的吸收。甲狀旁腺激素缺乏還會由於腎小管對磷酸鹽的再吸收增加導致高磷血症。

業 務

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)旨在將血液中甲狀旁腺激素的濃度達到並維持在與健康人體中所觀察到水準相似的穩定水準。利用暫時連接技術將未經修飾的原型藥物生成長效前藥的能力，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)旨在恢復全天24小時的甲狀旁腺激素生理水平及活性，從而解決症狀潛在的根本問題。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的作用機制



資料來源：Ascendis Pharma®

如上圖所示，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)包含一款原型藥物(甲狀旁腺激素(1-34))，通過專有連接體暫時與惰性載體(40 kDa mPEG)鏈接在一起。該載體使原型藥物失去活性，並保護其不被受體結合、腎臟清除及酶促降解。進行單次皮下注射及暴露在生理pH值及溫度後，連接體開始裂解，以可控方式釋放活性甲狀旁腺激素，使得接下來幾天的甲狀旁腺激素暴露。有關暫時連接技術(TransCon)的詳情，請參閱「一暫時連接技術(TransCon)」。

市場機遇及競爭格局

於2022年，經估算中國甲狀旁腺功能減退症的患病人數為39.87萬例，市場潛力巨大。中國尚無獲批准用於治療甲狀旁腺功能減退症的甲狀旁腺激素替代療法，且帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)是唯一一款已在中國開始臨床開發的甲狀旁腺激素替代療法。下表載列在中國進行臨床開發的甲狀旁腺激素替代療法。

於中國進行臨床活動的甲狀旁腺激素替代療法(截至最後實際可行日期)

研究性藥物	藥物結構	公司	研發狀況
帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)	甲狀旁腺激素 前藥	維昇 ⁽¹⁾	3期

附註：

- (1) 維昇已獲得在相關地區開發、生產和商業化的獨家許可權；而Ascendis Pharma保留在相關地區以外開發、生產和商業化的權利。

資料來源：藥審中心、弗若斯特沙利文分析

業 務

有關甲狀旁腺功能減退症市場的詳情，請參閱「行業概覽－甲狀旁腺功能減退症－中國甲狀旁腺功能減退症市場的競爭格局」。

現有治療方案的局限性以及帕羅培特立帕肽(*palopegteriparatide*)的潛在優勢

甲狀旁腺功能減退症的治療目標是糾正低鈣血症及高磷血症、減輕症狀及預防由該疾病或其治療引起的慢性併發症。由於現有治療方案的局限性，甲狀旁腺功能減退症患者普遍接受的目標血清鈣濃度處於不常發生低鈣血症症狀的正常血清鈣範圍的下限。全球現有療法大致分為兩類：傳統療法及甲狀旁腺激素療法。

- **傳統療法。**傳統療法包括鈣與活性維生素D的結合，有時還包括其他補充劑。雖然傳統療法可提高血清鈣水平，但很難將血清鈣水平恢復到正常範圍的下限。此外，傳統療法通常需要使用極高劑量的鈣及活性維生素D，這將導致血清鈣波動、高尿鈣及高血清磷酸鹽，可能使甲狀旁腺功能減退症患者面臨腎功能受損及異位鈣化等多種併發症的風險。某些個體即使在使用傳統療法治療後仍有症狀或未能達到治療目標，而某些個體需要多次住院以治療低鈣血症或甲狀旁腺功能減退症併發症。
- **甲狀旁腺激素療法。**甲狀旁腺激素療法作為傳統療法的一款可行替代療法，經證明可以維持正常的血鈣濃度，並無（或減少）對聯用鈣和活性維生素D類似物的劑量需求。到目前為止，每日一次Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）是唯一一款同時獲得美國及歐盟批准的甲狀旁腺激素療法，雖然只是用於輔助鈣和維生素D控制甲狀旁腺功能減退症患者的低鈣血症。Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）分別於2015年和2017年獲得FDA的上市批准和EMA的有條件上市許可，但隨後從美國市場召回。由於Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）被批准作為鈣及維生素D的補充療法，並不能消除與傳統療法相關的固有風險。此外，甲狀旁腺激素(1-84)不能顯示對低鈣血症或高鈣血症的臨床發作或對24小時尿鈣排泄的作用有顯著效益。

根據弗若斯特沙利文的資料，Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）是目前唯一可用的甲狀旁腺激素療法，但由於半衰期短，無法達到甲狀旁腺激素的生理水平及活性，因此不具有理想的藥代動力學效果。與傳統療法相比，Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）治療患者後尚未證實能夠降低高鈣血症（血清鈣濃度升高）、低鈣血症（血清鈣過低）或高鈣尿症（尿鈣升高）的發生率。與甲狀旁腺激素(1-84)不同的是，帕羅培特立帕肽(*palopegteriparatide*)為每日一次的甲狀旁腺激素療法，半衰期長，通過將全天24小時的甲狀旁腺激素恢復至穩定生理水平，從而解決甲狀旁腺功能減退症的病因。

業 務

Ascendis Pharma對健康受試者進行的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide) 1期臨床試驗的多次劑量遞增試驗隊列的藥代動力學數據顯示半衰期約為60小時，模擬游離甲狀旁腺激素持續輸注的特性。甲狀旁腺激素半衰期顯著延長更能密切反映於健康人體內觀察到的甲狀旁腺激素生理水平，表示維持了正常的血鈣濃度、尿鈣排泄恢復正常、臨床高鈣血症及臨床低鈣血症有所減少且血清磷酸鹽濃度及骨轉換恢復正常。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的上述持續輸注藥代動力學效果轉化為可預測的血清鈣反應，表明滴定給藥能使甲狀旁腺功能減退症患者恢復至正常血鈣範圍。通過在生理範圍內提供穩定水平的甲狀旁腺激素，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)有潛力解決甲狀旁腺激素(1-84)及甲狀旁腺激素(1-34)等短效甲狀旁腺激素分子的基本限制，並成為甲狀旁腺功能減退症的高度差異化療法。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於甲狀旁腺功能減退症的全球試驗臨床結果概要

Ascendis Pharma在相關地區外開展的正在進行的3期關鍵全球試驗(全球3期關鍵性試驗)對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)進行研究。全球3期關鍵性試驗是一項雙盲、安慰劑對照的3期試驗，試驗對象是82名患有慢性甲狀旁腺功能減退症的成年人，包括26週的雙盲期試驗以及後續的開放標籤階段。這是一項在美國、加拿大、德國、丹麥、挪威、意大利及匈牙利進行的全球試驗。在試驗前26週期間，共有84名參與者被隨機分配至兩組中的一組：一組接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療，另一組接受安慰劑治療。全球3期關鍵性試驗達到主要及所有關鍵的次要終點，關鍵數據結果表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，沒有出現與研究藥物有關的停藥情況。正在進行的2期PaTH Forward試驗包括4週固定劑量的盲期試驗以及後續的開放標籤階段。這項試驗由Ascendis Pharma在相關地區以外開展。共入組59名患者加入這項試驗的第一部分，其中一名受試者(從隨機組到安慰劑組)因與研究藥物安全性或有效性無關的原因退出，並且沒有加入這項試驗的擴展研究部分。持續使用帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療至110週的開放標籤擴展研究，證明了帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的持久療效，並且帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)在所有給藥劑量下均具有良好的耐受性。通過PaTH Forward試驗確定了3期關鍵性試驗的初始劑量。

已完成成人甲狀旁腺功能減退症的全球3期關鍵性試驗PaTHway試驗

全球3期關鍵性試驗旨在研究帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)對成人甲狀旁腺功能減退症患者的安全性、耐受性及有效性。截至最後實際可行日期，此項試驗82名給藥參與者中，79名已完成雙盲治療並進入試驗的開放標籤階段，且78名已完成52週的治療。全球3期關鍵性試驗26週(雙盲期試驗)及52週(開放標籤階段)的關鍵數據結果顯示78.7%接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者(61名中有48名)及80.8%接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者(78名中有63名)分別於26週及52週達到了多複合療效終點。該終點包括血清鈣水平在正常範圍內(8.3-10.6mg/dL)，停用傳統療法(即活性維生素D和>600mg/天的鈣補充劑)。此外，95%接受帕

業 務

羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者(61名中有57名)及95%接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者(78名中有74名)分別能夠在26週及52週時停用傳統療法，並在治療中顯示出良好的安全性，且沒有出現與研究藥物有關的停藥情況。

*研究設計。*該試驗是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組試驗，使用開放標籤階段以評估短效(每日注射)帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)對成人甲狀旁腺功能減退症患者的安全性、耐受性及有效性。此項試驗的主要複合終點為藥物的有效性，以經白蛋白校正血清鈣濃度處於正常範圍(即8.3-10.6mg/dL)的受試者比例，停用傳統療法(即活性維生素D和>600mg/天的鈣補充劑)計量。關鍵次要終點是甲狀旁腺功能減退患者體驗量表(「HPES」)與基線相比的變化，及36項健康調查簡表(「SF-36」)與基線相比的變化。HPES症狀量表包括生理機能領域得分和認知領域得分，而HPES影響量表包括生理機能領域得分和日常生活領域得分。生理機能子量表得分將根據SF-36進行評估。在試驗前26週期間，84名參與者被隨機分配至兩組中的一組：一組接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療，另一組接受安慰劑治療。所有受試者開始使用固定劑量(18mcg/天)的研究藥物，並在超過十週期間根據算法分別逐步滴定至最佳劑量，隨即是長達16週的個體給藥期。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)或安慰劑使用預充式注射筆皮下注射，其類似於維昇药业在中國3期關鍵性試驗中所使用的。詳情請參閱「— 維昇药业正在進行甲狀旁腺功能減退症中國3期關鍵性試驗(PaTHway China試驗) — 便利預充式注射筆」。試驗參與者及其醫生均不知曉分配到每組的人員。26週後，參與者將持續處於試驗的長期擴展研究。在156週的擴展期間，所有參與者將使用帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)，劑量根據自身需求調整。這是一項在美國、加拿大、德國、丹麥、挪威、意大利及匈牙利進行的全球試驗。

*有效性結果。*全球3期關鍵性試驗在26週(雙盲期試驗)的關鍵數據結果達到了主要終點，78.7%接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者(61名中有48名)達到了主要終點，界定為血清鈣水平在正常範圍內(8.3-10.6mg/dL)，停用傳統療法(活性維生素D和>600mg/天的鈣補充劑)，且在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量，而對照組中僅4.8%的患者(21名中有1名)達到了主要終點(p值<0.0001)。52週(開放標籤階段)的關鍵數據結果顯示80.8%接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者(78名中有63名)達到了多複合療效終點，界定為血清鈣水平在正常範圍內(8.3-10.6mg/dL)，停用傳統療法(即活性維生素D和>600mg/天的鈣補充劑)。下文載列根據主要終點各組分的反應詳情。

業 務

26週的主要複合終點

	帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) (N = 61)	安慰劑(N = 21)
符合26週主要終點標準的患者數量 (反應者)		
比例(95% CI), %	78.7% (66.3%, 88.1%)	4.8% (0.1%, 23.8%)
假設測試: p值(帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)對比安慰劑)	<0.0001	
符合複合終點各組分的患者數量(n):		
正常範圍內經白蛋白校正血清鈣濃度 (8.3–10.6mg/dL)	49	10
停用活性維生素D	60	5
停用治療劑量的鈣劑	57	1
未增加研究藥物的劑量	57	12

資料來源: Ascendis Pharma®

52週的多複合終點

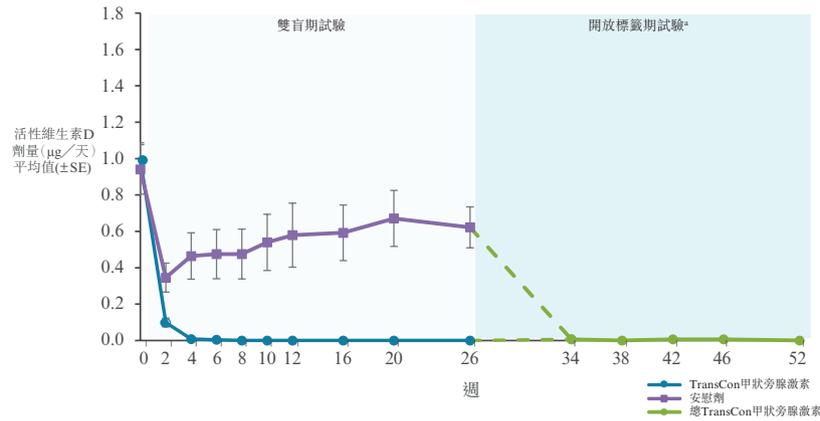
	使用帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 總人數 (N=82)
52週數據符合所有標準的患者數量	78
符合52週多複合終點標準的患者數量(反應者)	63
比例(95% CI), %	81% (70%, 89%)
符合複合終點各組分的患者數量(n):	
正常範圍內經白蛋白校正血清鈣濃度(8.3-10.6mg/dL)	67
停用活性維生素D	78
停用治療劑量的鈣劑	74

資料來源: Ascendis Pharma®

如下圖所示，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)能夠在治療開始的四週內停用活性維生素D，並快速持續減少鈣補充。於所有研究訪問中帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)患者平均血清鈣水平均保持於正常範圍內。

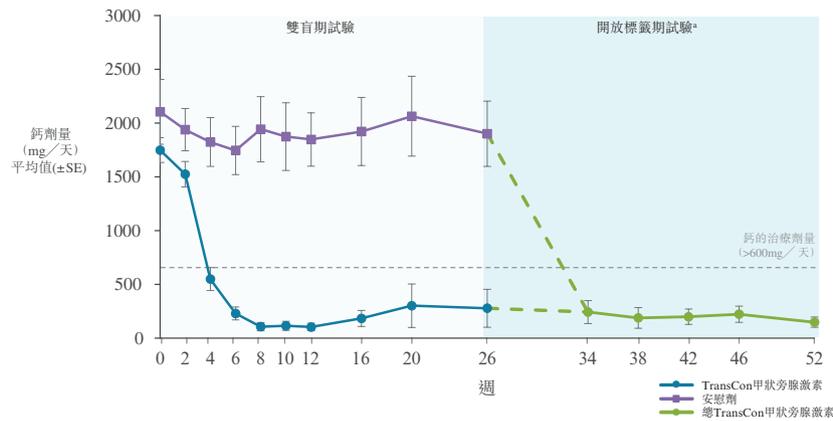
業 務

52週內觀察到的活性維生素D劑量 (平均值+SE)



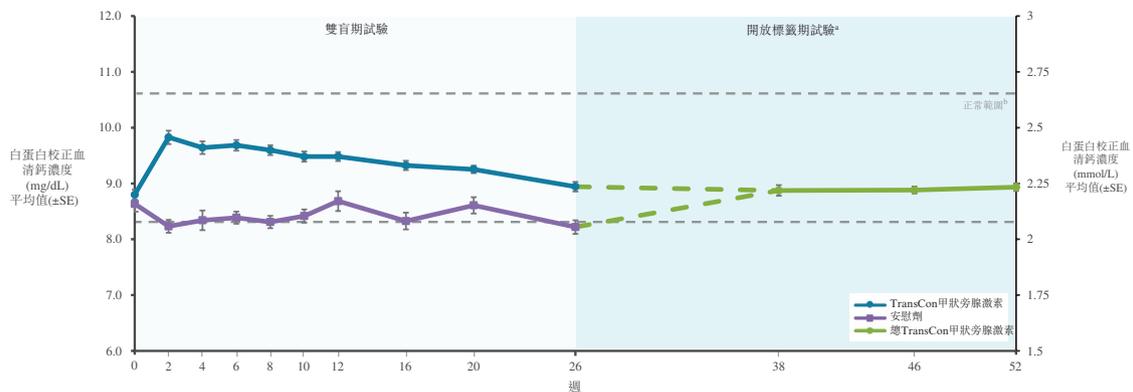
資料來源：Ascendis Pharma®

52週內觀察到的鈣補充劑劑量 (平均值+SE)



資料來源：Ascendis Pharma®

52週內觀察到的白蛋白校正鈣mg/dL (平均值+/-SE)

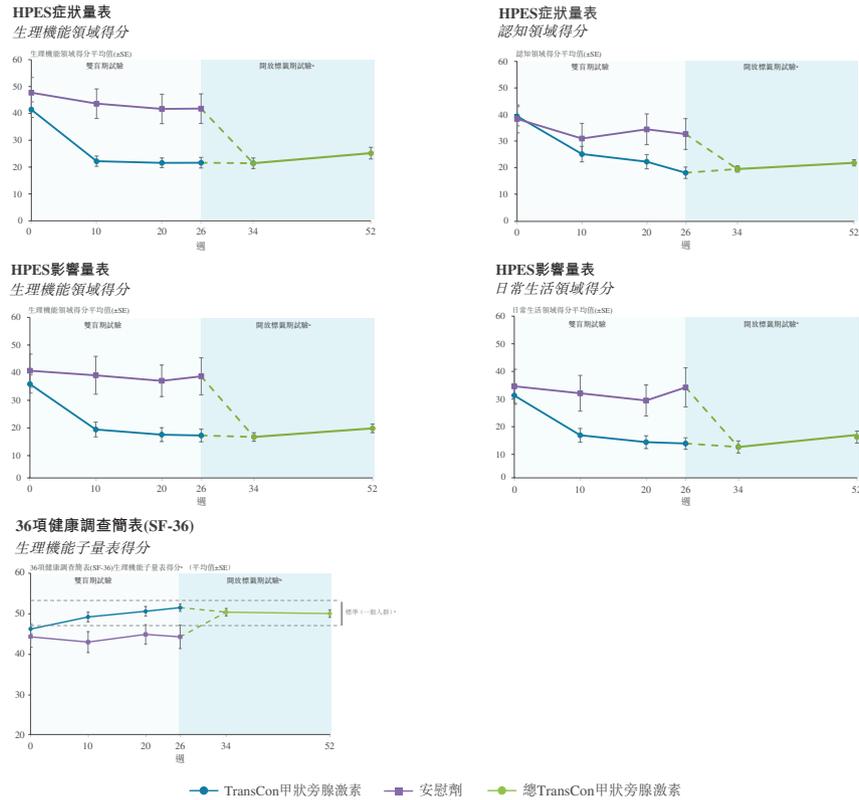


資料來源：Ascendis Pharma®

業 務

此外，在52週時，95%的經帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者能夠停止使用治療劑量的鈣補充劑和活性維生素D的傳統療法。

於全球3期關鍵性試驗中，與對照組相比，所有預設關鍵次要終點均顯示出統計學意義上的顯著改善，如下圖所示。



資料來源：Ascendis Pharma®

安全性及耐受性結果。 26週的關鍵數據結果表明帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，沒有出現與研究藥物有關的停藥情況。在治療期間出現了3例患者停藥情況，其中2例來自安慰劑組，1例來自帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)組。82%的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)患者和100%的對照組患者報告出治療後出現的不良事件，其中大多數屬於1級和2級嚴重程度。在帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)組中，報道了一例與由於劑量錯誤引起的相關的嚴重的治療後出現的不良事件及一例被評估為與研究藥物無關的死亡案例。接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者的尿鈣排泄量顯示在24小時內平均下降到正常範圍，由390mg/24小時降至220mg/24小時。儘管26週時平均血清鈣水平較高，但與對照組的患者相比，接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者的24小時平均尿鈣水平顯著降低。治療後出現的不良事件總體概述如下。

業 務

治療後出現的不良事件總體概述

	直至26週		直至52週
	帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) (N = 61); n (%)	安慰劑 (N = 21); n (%)	帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 總量* (N = 80); n (%)
	治療後出現的不良事件	50 (82.0)	21 (100.0)
治療後出現的嚴重不良事件 嚴重程度**	5 (8.2)	3 (14.3)	8 (10.0)
≥3級	2 (3.3)	1 (4.8)	8 (10.1)
2級	21 (34.4)	9 (42.9)	27 (33.8)
1級	27 (44.3)	11 (52.4)	37 (46.3)
相關治療後出現的不良事件	30 (49.2)	8 (38.1)	42 (52.5)
相關的嚴重的治療後出現的不良事件 與高鈣血症或低鈣血症相關並導致急診 就診／緊急醫療就診及／或住院的 治療後出現的不良事件	1 (1.6)	0	2 (2.5)
導致停用研究藥物的治療後出現的 不良事件	4 (6.6)	2 (9.5)	6 (7.5)
	1 (1.6)***	2 (9.5)	1 (1.3)***

* 包括在帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)首次注射時或之後發生的治療後出現的不良事件：帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)／帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)組(n=61)有52週暴露時間，而安慰劑／帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)組(n=19)有26週暴露時間。

** 在嚴重程度類別中，僅顯示最高嚴重程度類別的患者。

*** 因心臟驟停的死亡。

資料來源：Ascendis Pharma®

正在進行成人甲狀旁腺功能減退症的2期PaTH Forward試驗

2期PaTH Forward試驗旨在評估帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)對成人甲狀旁腺功能減退症患者的有效性、安全性及耐受性，以支持帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的進一步臨床開發。在此試驗中，在該試驗的開放標籤擴展研究部分，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)分別使91%、91%、93%及93%的入組患者在26週、58週、84週及110週後擺脫使用治療劑量的鈣補充劑和活性維生素D的傳統療法，並在4週、26週、58週、84週及110週治療中顯示出良好的安全性，均未觀察到導致停藥的與治療相關的嚴重不良事件及治療後出現的不良事件。截至2022年2月22日，59名患者中有57名繼續進行試驗的開放標籤擴展研究部分，接受定制的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)維持劑量（每天6至30μg）。此外，所有57名受試者在PaTH Forward試驗中的隨訪時間均超過兩年。兩名患者因與研究藥物的安全性或有效性無關的原因退出試驗。

業 務

研究設計。 2期PaTH Forward試驗四週固定劑量的雙盲研究部分旨在評估使用即用型預充式注射筆裝置注射三種固定劑量帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的安全性、耐受性及有效性。此項試驗的主要複合終點為藥物的有效性，以血清鈣正常、FECa正常(或與基線相比至少減少50%)、無需服用活性維生素D及鈣服用量 $\leq 1,000\text{mg}/\text{天}$ 的受試者的比例衡量。PaTH Forward的目標是確定3期關鍵性試驗的初始劑量(15、18或 $21\mu\text{g}/\text{天}$)，建立完全擺脫傳統療法(即活性維生素D及鈣補充劑)的逐漸減量方式，並評估帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)對血鈣及尿鈣的控制。在PaTH Forward四週雙盲研究部分後，受試者進入此項試驗的開放標籤擴展研究部分，此時受試者接受定制的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)滴定維持劑量(6至 $30\mu\text{g}/\text{天}$)，以優化其鈣控制並在主要複合終點進行評估，兩者均計劃用於3期關鍵性試驗。

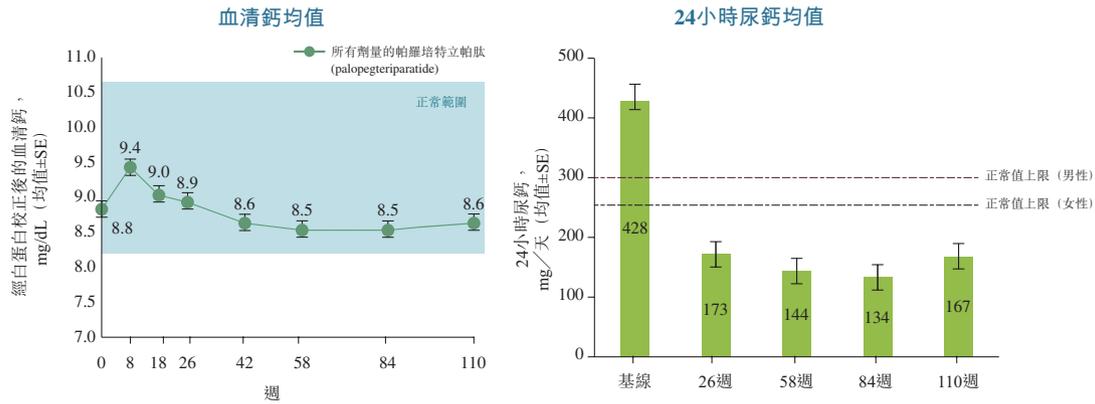
有效性結果。 2期PaTH Forward試驗的開放標籤擴展研究部分於26週、58週、84週及110週時的初步數據一致支持帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)作為潛在獨立激素替代療法治療成人甲狀旁腺功能減退症。在26週時，35名受試者(或71.4%)在此項試驗的開放標籤擴展研究部分滿足所有四項療效標準。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)使91%的入組患者於26週時無需服用活性維生素D，而是服用 $\leq 500\text{mg}/\text{天}$ 的鈣補充劑；在58週、84週及110週時，持續為成人甲狀旁腺功能減退症患者提供持久緩解，分別使91%、93%及93%的入組患者無需服用活性維生素D，而是服用 $600\text{mg}/\text{天}$ 的鈣補充劑。於110週時，除了實現停用傳統療法(不服用活性維生素D及服用 $\leq 600\text{mg}/\text{天}$ 的鈣補充劑)外，77%或44名入組患者均實現了不依賴所有補充劑。此外，於110週時，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)亦可促使於治療開始後兩週內停用活性維生素D。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)於84週內能迅速及持續減少鈣補充劑。於58週時，58名受試者中，40名服用 0mg 鈣補充劑，53名服用0至 600mg 的鈣補充劑。於84週時，58名受試者中的43名服用 0mg ，58名受試者中的54名服用0至 600mg 。於110週時，57名受試者中的44名服用 0mg ，57名受試者中的53名服用0至 600mg 。

如下圖所示，於110週期間，經帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療後，平均血清鈣水平及24小時尿鈣均值均保持在正常範圍內。

業 務

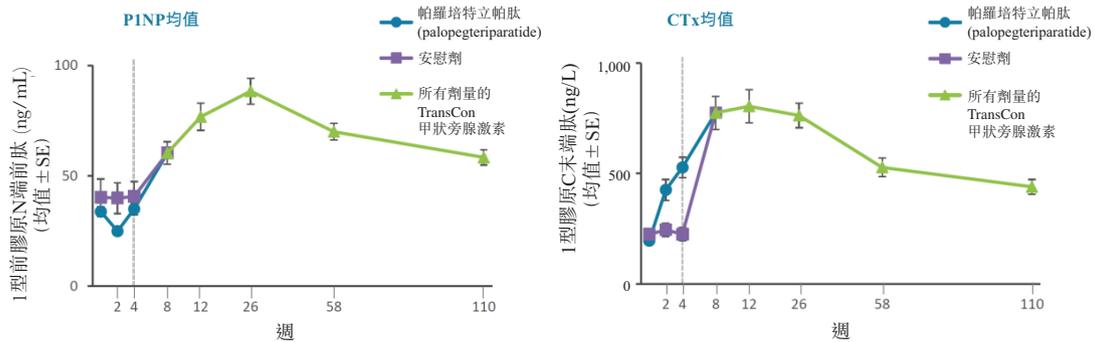
血清鈣均值及24小時尿鈣均值（於110週期間）



資料來源：Ascendis Pharma®

如下圖所示，於110週期間，P1NP於26週時達到峰值及CTx於開始帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療後於12週時達到峰值，且此後呈下降趨勢。

於110週時骨骼動力學的血清標誌物



* CTx指1型膠原C末端肽；P1NP指1型前膠原N端前肽

資料來源：Ascendis Pharma®

業 務

如下表所示，於110週期間，使用帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療後骨密度Z值趨向於年齡及性別匹配的規範。

於110週時DXA⁽¹⁾測得骨密度

部位	Z值均值			
	基線 (n=57)	26週 (n=46)	58週 (n=46)	110週 (n=55)
腰椎L1-L4	1.6	1.0	0.9	0.7
股骨頸	1.0	0.5	0.4	0.3
全髖	1.0	0.6	0.5	0.4
橈骨遠端1/3處 ^{a(2)}	0.4	0.3	0.3	0.2

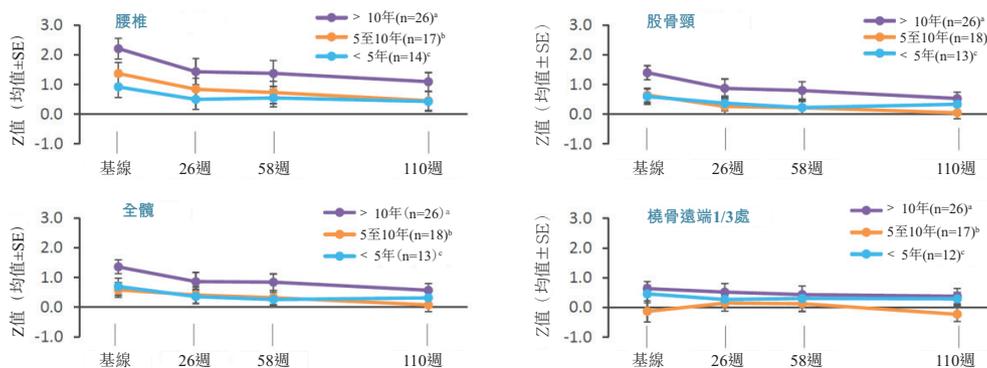
附註：

- (1) DXA指雙能X線骨密度儀
- (2) ^an=3名缺失橈骨遠端1/3處的參與者於各時間點校正Z值

資料來源：Ascendis Pharma[®]

此外，如下圖所示，於110週期間，在軸向位點，甲狀旁腺功能減退症持續年限越長的參與者，其基線的Z值越高且數值下降幅度越大。

於110週時按甲狀旁腺功能減退症持續期間劃分的骨密度



* DR指橈骨遠端1/3處；FN指股骨頸；LS指腰椎；TH指全髖 | 上標a> 10年：於26週時n=7 (LS、FN、TH) 及n=8 (DR)數據缺失、於58週時n=8缺失、於110週時n=1缺失；b5至10年：於26週時n=4數據缺失、於58週時n=3 (LS、FN、TH) 及n=4 (DR)缺失；c< 5年：於110週時n=1數據缺失

資料來源：Ascendis Pharma[®]

業 務

安全性及耐受性結果。 在本試驗的第1部分，共有59名受試者持續四週以盲法隨機接受15、18或21µg/天的固定劑量帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)或使用安慰劑。所有劑量的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)均耐受良好，在任何時候均未出現嚴重或重度不良事件。未出現導致停用研究藥物的治療後出現的不良事件，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)組及安慰劑組受試者的治療後出現的不良事件總發生率相當。此外，在四週的固定劑量試驗期間，未出現受試者中途退出的情況。

本試驗開放標籤擴展研究部分於26週時，58名患者的初步數據顯示，在治療的26週期間，所有劑量的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)均耐受良好。未觀察到治療相關的嚴重或重度治療後出現的不良事件，也不存在因治療後出現的不良事件導致停用研究藥物的情況。本試驗開放標籤階段沒有發現新的安全信號。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)於58週、84週及110週的全部給藥劑量下持續表現出良好的耐受性，並無治療相關的嚴重或重度不良事件發生，亦無導致停用研究藥物的治療後出現的不良事件。在本試驗的開放標籤擴展研究部分中，並未觀察到安全性的變化。治療後出現的不良事件總體概述如下。

治療後出現的不良事件總體概述

	直至26週 帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) (N=59)	直至58週 帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) (N=59)	直至84週 帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) (N=59)	直至110週 帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) (N=59)
任何治療後出現的不良事件	37 (62.7%)	44 (74.6%)	51 (86.4%)	56 (94.9%)
治療後出現的嚴重不良事件 嚴重程度*	2 (3.3%)	3 (5.1%)	5 (8.5%)	6 (10.2%)
重度治療後出現的不良事件	1 (1.7%)	2 (3.4%)	3 (5.1%)	4 (6.8%)
中度治療後出現的不良事件	9 (15.3%)	10 (16.9%)	17 (28.8%)	17 (28.8%)
輕度治療後出現的不良事件	27 (45.8%)	32 (54.2%)	31 (52.5%)	36 (59.3%)
治療相關的治療後出現的不良事件	14 (23.7%)	16 (27.1%)	22 (37.3%)	25 (42.4%)
嚴重治療相關的治療後出現的不良事件 與高鈣血症或低鈣血症相關並導致急診 就診/緊急醫療就診及/或住院的 治療後出現的不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
導致停用研究藥物的治療後出現的不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
導致停止試驗的治療後出現的不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
導致受試者死亡的治療後出現的不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

* 在嚴重程度類別中，僅顯示最高嚴重程度類別的患者。

資料來源：Ascendis Pharma®

業 務

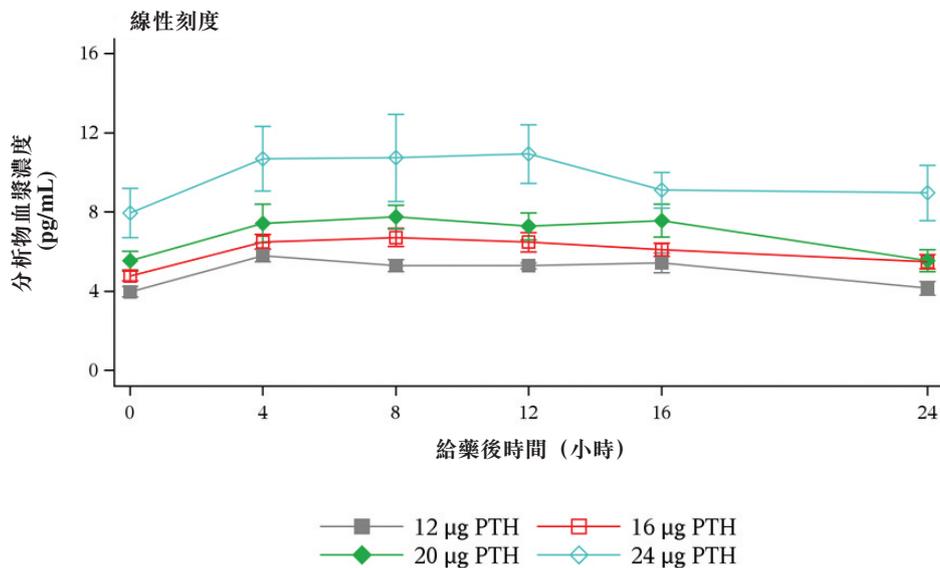
對健康成人志願者完成的1期試驗

1期試驗旨在評估帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)對健康成人的藥效動力學效果、藥代動力學效果及安全性，以支持帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的進一步臨床開發。在完成的1期試驗中，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)可使血清鈣持續且劑量依賴性升高，受試者間變異性低，並展現出可通過向甲狀旁腺功能減退症患者滴定給藥，使其恢復至正常血鈣範圍的潛力。

研究設計。本試驗為隨機、單次劑量及多次劑量遞增試驗，旨在評價健康成人使用帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的安全性、耐受性、藥效動力學效果及藥代動力學效果。試驗的主要目標包括評估健康成人每日單次劑量及10次每日多次劑量帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)給藥後的安全性及耐受性。此項試驗的次要目標包括評價(i)藥效動力學，包括血清鈣、內源性甲狀旁腺激素(1-84)的下降調控及骨代謝指標；(ii)每日單次劑量及多次劑量帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)給藥後的藥代動力學；(iii)帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療對尿液排泄分數的影響評估；及(iv)抗甲狀旁腺激素及抗聚乙二醇抗體的發生率。

藥代動力學及藥效動力學結果。試驗結果表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)可使血清鈣的持續及劑量依賴性升高，受試者之間的變異性較低。這種劑量依賴性反應及受試者間的低變異性表明了可根據患者個人需要進行滴定給藥的能力。在每天12、16、20及24 μg 的10次重複劑量給藥後，游離甲狀旁腺激素表現出平緩的、持續輸注的特性，患者間的變異性較低，如下圖所示。亦觀察到帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)對基於內源性甲狀旁腺激素(1-84)的排泄分數及下降調控的腎鈣再吸收具有預期的作用。

第10次帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)每日給藥後的甲狀旁腺激素暴露量

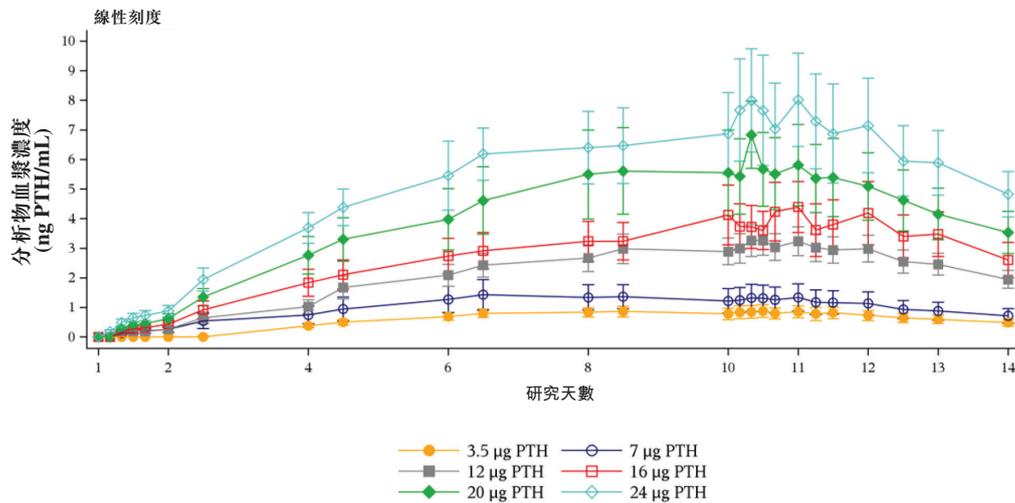


資料來源：Ascendis Pharma®

業 務

此外，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的藥代動力學可轉化為可預測的血清鈣反應，表明滴定給藥能使甲狀旁腺功能減退症患者恢復至正常血鈣範圍，與臨床前數據一致。如下圖所示，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)連續10天每日給藥可使血清鈣濃度基於劑量水準增加。

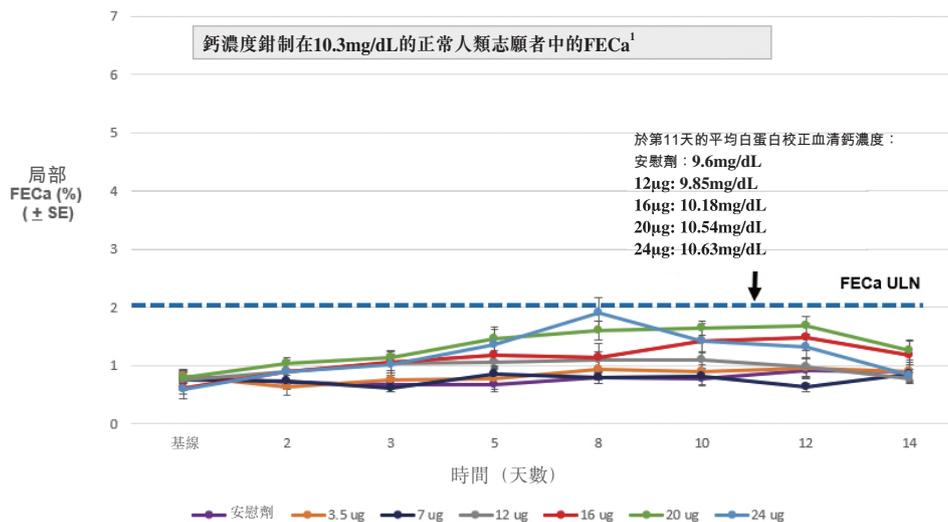
帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)
治療10天後的白蛋白校正血清鈣濃度的變化



資料來源：Ascendis Pharma®

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)同時展現出了對腎鈣再吸收的預期效果，且維持了鈣的正常排泄分數，即便於存在血鈣過多的情況下亦是如此，因此，預測其可同時控制血清鈣及尿鈣濃度（如下圖所示）。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)連續10天每日給藥的局部FECa



資料來源：Ascendis Pharma®

業 務

安全性結果。 安全性評估由監測及記錄所有不良事件（包括嚴重不良事件）、實驗室值、局部耐受性、免疫原性、體格檢查、生命體徵及ECG組成。帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 作為單次劑量遞增試驗及多次劑量遞增試驗的普遍耐受性良好。無與藥物相關的重度或嚴重不良事件（如下圖所示）。本試驗中未檢測出抗甲狀旁腺激素抗體。除高劑量時觀察到姿勢性低血壓，以及較高劑量下注射部位無症狀暫時性紅斑更常見外，於ECG參數或體格檢查中未觀察到有臨床意義的發現。

單次劑量遞增試驗隊列的不良事件概要

	帕羅培特立帕肽							受試者總人數 (N=56)	安慰劑 ⁽¹⁾ (N=13)
	3.5µg	12µg	32µg	48µg	72µg	100µg	124µg		
	PTH (N=8)								
不良事件	1 (12.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	23 (41.1%)	3 (23.1%)
藥物相關不良事件 ⁽²⁾	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	14 (25.0%)	1 (7.7%)
導致退出的不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
導致停藥的不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
中度／嚴重不良事件	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (10.7%)	3 (23.1%)
嚴重不良事件	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (7.7%)
導致停藥的嚴重不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
任何藥物相關嚴重不良事件 ⁽²⁾	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

多次劑量遞增試驗隊列的不良事件概要

	帕羅培特立帕肽						受試者總人數 (N=50)	安慰劑 ⁽¹⁾ (N=13)
	3.5µg	7µg	12µg	16µg	20µg	24µg		
	PTH (N=8)	PTH (N=8)	PTH (N=10)	PTH (N=8)	PTH (N=8)	PTH (N=8)		
不良事件	6 (75.0%)	6 (75.0%)	7 (70.0%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	7 (87.5%)	33 (66.0%)	9 (69.2%)
藥物相關不良事件 ⁽²⁾	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (30.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	6 (75.0%)	16 (32.0%)	6 (46.2%)
導致退出的不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	3 (6.0%)	2 (15.4%)
導致停藥的不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
中度／嚴重不良事件	2 (25.0%)	3 (37.5%)	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	14 (28.0%)	2 (15.4%)
嚴重不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (7.7%)
藥物相關嚴重不良事件 ⁽²⁾	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

* 僅列示了治療後出現的不良事件（即不良事件發生日期為首次注射給藥日期或之後的事件）。

業 務

附註：

- (1) 由合併劑量安慰劑組組成
- (2) 指明確、極可能或可能的因果關係

資料來源：公司資料

維昇药业正在進行甲狀旁腺功能減退症中國3期關鍵性試驗 (PaTHway China 試驗)

我們正在中國進行用於成人甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 的中國3期關鍵性試驗。該項試驗旨在評估帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 對成人甲狀旁腺功能減退症患者的有效性、安全性及耐受性，以支持向國家藥監局提交用於成人甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 的NDA。我們於2021年11月進行了中國首位患者的篩查並於2022年6月完成了患者入組。我們於2023年1月達成雙盲期試驗主要終點，而該項試驗的長期開放標籤擴展研究部分截至最後實際可行日期仍在進行中。

研究設計。 中國3期關鍵性試驗是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，旨在入組76名成人甲狀旁腺功能減退症患者。主要入選標準包括：(i) 年滿18歲或以上的男性和女性患者；(ii) 患有術後慢性甲狀旁腺功能減退症，或自身免疫性、遺傳性或特發性甲狀旁腺功能減退症至少26週的受試者；及(iii) 傳統療法劑量 (例如骨化三醇、阿法骨化醇、鈣補充劑) 達到或高於最低閾值 (即在篩查前已接受骨化三醇 $\geq 0.5\mu\text{g}/\text{天}$ ，或阿法骨化醇 $\geq 1.0\mu\text{g}/\text{天}$ 及鈣 (元素) $\geq 800\text{mg}/\text{天}$ 治療至少12週)。主要排除標準包括：(i) 對甲狀旁腺激素的反應性受損，特徵為甲狀旁腺激素抗性，在低鈣血症的情況下甲狀旁腺激素水平升高；(ii) 患有任何可能影響鈣代謝或磷酸鈣內穩態或甲狀旁腺激素水平 (甲狀旁腺功能減退症除外) 的疾病，例如活動性甲狀腺功能亢進；及(iii) 患有兩年內高危的甲狀腺癌。

於試驗的前26週期間，受試者將按3:1的比例隨機分至兩個治療組中的其中一組—每日注射劑量為 $18\mu\text{g}/\text{天}$ 的帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)，或帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 的安慰劑 (輔料溶液)，與傳統療法共同施用。隨機分組將根據甲狀旁腺功能減退症的病因學 (術後對比其他) 進行分層。所有受試者將開始使用研究藥物 ($18\mu\text{g}/\text{天}$)，並將分別逐步滴定至最佳劑量，劑量增量為 $3\mu\text{g}/\text{天}$ 。帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 或安慰劑將使用預充式注射筆進行皮下注射給藥。試驗參與者及其醫生均不知曉分配到每組的人員。26週後，作為一項長達156週的長期開放標籤階段研究的一部分，參與者將繼續進行試驗。在3年的擴展期間，所有參與者將接受帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)，劑量根據他們的個人需求進行調整，以便為未來的科學交流增強當地的長期數據。

本試驗的主要終點是在治療第26週時，受試者比例符合白蛋白校正血清鈣濃度在正常範圍內，停用骨化三醇或阿法骨化醇活性維生素D，且停用治療劑量的鈣 (即服用鈣補充劑 $\leq 600\text{mg}/\text{天}$)。本試驗的關鍵次要終點是治療26週時甲狀旁腺功能減退症患者體驗量表 (「HPES」) 基線變化，以及36項健康調查簡表 (「SF-36」) 基線變化。HPES是一種發展成熟並可針對具體疾病的PRO量表，用於評估成人甲狀旁腺功能減退症相

業 務

關的症狀和影響。⁴ HPES症狀量表從患者的角度評估甲狀旁腺功能減退症相關的關鍵生理機能和認知症狀。HPES影響量表評估該等症狀對患者功能和健康的關鍵影響，包括生理機能、日常生活、心理健康以及社會生活和關係。36項健康調查簡表(SF-36)為一項設有36個問題的多用途健康調查簡表，由此產生八個量表，包括功能健康和一般健康，以及兩個基於心理測量學的身心健康概述測量和一個基於偏好的健康效用指數。36項健康調查簡表(SF-36)是一項實用、可靠、有效的身心健康指標。主要和關鍵的次要療效終點將在長期開放標籤階段的預定時間點進行測量。

便利預充式注射筆。根據研究方案，一種單患者使用的預充式注射筆將被納入此項正在進行的施用帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)和安慰劑的試驗中。使用這種便利預充式注射筆，受試者可以在接受簡短訓練後自行注射研究藥物。根據這項3期關鍵性試驗(中國3期關鍵性試驗)的研究方案，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)作為濃度為0.3mg甲狀旁腺激素(1-34)/mL的溶液，在單患者使用的預充式注射筆中用於皮下注射。輔料包括間甲酚、甘露醇、琥珀酸和氫氧化鈉/(鹽酸)。在首次使用之前，預充式注射筆會存放在冰箱裡；於使用預充式注射筆給藥時，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)藥物製劑在低於86°F (30°C)的室溫下，於14天的使用期保持穩定。含有帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)藥物製劑的預充式注射筆有三種呈現方式可供選擇，分別為6μg/天、9μg/天和12μg/天；15μg/天、18μg/天和21μg/天；以及24μg/天、27μg/天和30μg/天。於雙盲治療期間，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)藥物製劑的安慰劑(注射筆中的輔料溶液)有三種注射筆呈現方式，類比劑量範圍分別為6μg/天、9μg/天和12μg/天；15μg/天、18μg/天和21μg/天；以及24μg/天、27μg/天和30μg/天。我們擬將該注射筆設備作為我們向國家藥監局提交NDA的一部分，以便向使用我們上市藥物的患者提供便利預充式注射筆。

中國3期關鍵性試驗的關鍵數據應根據獨家許可協議由聯合開發委員會背書並隨後通過新聞稿及科學出版物向公眾公佈。77.6% (58名中有45名) 接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點(界定為在治療第26週時，符合下列要求的受試者比例：白蛋白校正血清鈣濃度在正常範圍內，停用骨化三醇或阿法骨化醇活性維生素D，且停用治療劑量的鈣(即服用鈣補充劑≤600mg/天)，在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量)，而對照組中0.0% (22名中有0名) 的患者達到了主要終點(p值<0.0001)。關鍵數據亦表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球3期關鍵性試驗保持一致。

4 <https://jpro.springeropen.com/articles/10.1186/s41687-021-00320-2>

業 務

甲狀旁腺功能減退症的PaTHway R研究

除了中國3期關鍵性試驗外，我們於2021年7月與北京大學醫學部訂立戰略合作協議，以啟動PaTHway R研究，以增強對甲狀旁腺功能減退症在中國的實際疾病管理臨床實踐的了解。於2022年1月啟動的PaTHway R是中國首個關於甲狀旁腺功能減退症的登記研究，也是全球關於該疾病的最大的隊列研究之一。本研究預計將在八家作為研究地點的頂級醫院招募至少500名患者，目的是提供甲狀旁腺功能減退症患者的診斷、治療、經濟負擔和生活品質的證據。截至2022年12月23日，該研究已完成共計526名受試者的患者入組。我們預計該項研究的數據可以幫助科學協會制定白皮書並更新甲狀旁腺功能減退症的治療指南，以及生成數據以支持通過談判將帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)列入《國家醫保目錄》的報銷範圍。

未來臨床開發計劃

我們於2021年5月成功獲得了國家藥監局的IND批准，並於2021年11月通過篩查首位患者，在中國啟動了治療成人甲狀旁腺功能減退症的中國3期關鍵性試驗。根據研究方案，我們擬將使用雙盲期試驗主要終點的數據，以支持就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於成人甲狀旁腺功能減退症向國家藥監局提交NDA，同時我們繼續進行該試驗的開放標籤擴展研究部分。

許可、權利及義務

我們擁有在相關地區開發、生產和商業化帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的獨家權利，且無須繳納任何特許權使用費。有關我們與Ascendis Pharma訂立的獨家許可安排的詳情，請參閱「— 合作 — 與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

我們的研發工作

自授權引入帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)以來，我們一直是中國臨床研究的獨家申辦方並始終負責中國的臨床開發進程。如下文進一步披露，我們全權負責在中國開發帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的以下方面的研發活動：(i) IND準備；(ii) IND前溝通及IND批准；(iii)研究中心選址試驗準備；(iv)臨床試驗人員培訓；(v)醫學審核及數據管理；(vi)統計管理；及(vii)患者入組，並在對臨床研究中心的監督以及外部供應商的協調方面具有獨家控制權。我們擁有開發帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)所需的研究專業知識或獲得該等研究專業知識的途徑，包括臨床科學、監管、臨床運營、質量保證、藥物警戒及數據管理、統計學及醫學事務等方面。

業 務

於2022年及2023年，我們在開發帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)方面產生的研發開支分別為人民幣55.5百萬元及人民幣19.6百萬元。我們預期我們將就下文所討論的未來研發工作產生大量額外成本及開支。

我們向Ascendis Pharma採購研發諮詢服務，該等服務涉及用於數據分析的藥物警戒及生物測量，例如統計編程和統計分析，據弗若斯特沙利文告知，此乃符合行業慣例。於2022年及2023年，Ascendis Pharma就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)提供的研發諮詢服務金額分別為人民幣0.9百萬元及人民幣0.7百萬元。

IND準備

自授權引入帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)以來，我們的高級管理層已領導內部研發團隊，並與科學顧問委員會及行業領先的CRO緊密合作開展研發活動。在收到Ascendis Pharma的相關臨床數據後，我們的研發團隊審核了帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)全球試驗產生的所有數據，並完成了在中國啟動臨床試驗的準備工作。考慮到特定疾病流行病學、疾病特徵、本地臨床實踐以及中國甲狀旁腺激素市場現狀，我們籌備於中國開展帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)臨床研究方案，以證明帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)對中國人群的療效及安全性，以支持帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)在中國的未來臨床開發及監管申報。

此外，於2020年12月，我們的研發團隊與科學顧問委員會的關鍵意見領袖舉行了一次會議，以優化帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)中國獨立試驗的研究設計。該研究設計已同時考慮：(i)科學原理（如作用機制、成熟的臨床前數據、最新全球臨床數據、全球研究方案及本地臨床實踐）；及(ii)中國的市場機遇（如目標患者群體、帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的產品定位及競爭格局）。

IND前溝通及IND批准

於IND前溝通期間，藥審中心已接受豁免進行1期及2期試驗和免疫原性試驗。於現行的中國3期關鍵性試驗中，我們使用生活質量問卷對患者的生活品質進行評估。我們於2021年5月獲得國家藥監局的IND批准，可在中國開發用於治療成人甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)。

業 務

研究中心選址試驗準備

我們進行了多項與試驗準備和研究中心選址有關的活動，包括：

- 制定和批准試驗相關文件，包括但不限於最終方案、知情同意書、病例報告表；
- 評估研究行為的潛在挑戰和風險以及其他醫學考慮因素；
- 制定運營戰略，包括招募戰略；
- 評估研究中心可行性並編製向中國人類遺傳資源管理辦公室提交的相關材料；及
- 確保所有研究準備工作（包括研究性藥物和臨床用品）在隨機入組首位患者前已準備就緒。

憑藉在內分泌學領域的洞見及強大的專業知識，我們設法獲得了中國人類遺傳資源管理辦公室的批准，並以高效的方式完成了臨床研究中心啟動工作。我們於2021年10月15日完成了首個研究中心的啟動工作。最後一個研究中心已於2022年3月24日竣工。總體而言，我們為此項3期關鍵性試驗於全中國共委聘14個獲得GCP認證的內分泌學研究中心。

臨床試驗人員培訓

為了順利、高質量地完成3期關鍵性試驗，我們針對該試驗所使用的設備設計了系統的培訓計劃，包括：

- 中心影像系統雙能X線骨密度儀（「DXA」），用於評估該試驗的次要療效終點中測量骨密度（「BMD」）和骨小梁評分（「TBS」）；
- 電子數據採集（「EDC」）系統，以電子格式收集臨床數據；
- 交互式響應技術（「IRT」），自動隨機入組患者、自動分配試劑盒、自動供應藥物；及
- 採集血樣的中心實驗室系統。

業 務

醫學審核及數據管理

我們制定了一項全面的醫學審核及數據管理計劃，包括以下內容：

- **每月醫學數據審核。**在試驗過程中，我們持續審核數據錄入的質量，包括進度報告、數據錄入率、源數據驗證（「SDV」）率、開放查詢率、缺失的頁碼、醫學編碼的正確性、外部數據傳輸及安全性數據與藥物警戒數據庫的一致性。
- **實時溝通不良事件。**對於報告的嚴重不良事件，藥物警戒人員和醫學負責人以及我們的臨床運營團隊向研究人員作出問詢。研究人員隨後填寫隨訪報告表格，記錄受試者的隨訪信息。
- **實時溝通偏離方案的案例。**我們的醫療和臨床運營團隊對偏離方案的案例進行討論，分析每個案例的原因和解決方案，並向臨床主管和主要研究者提供反饋，以避免此類事件再次發生。

未來研發工作

我們預計將在中國針對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)在中國正在進行的中國3期關鍵性試驗及監管申報籌備從事更多的研發工作。就我們預期將就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)向國家藥監局提交的NDA而言，我們預計將自Ascendis Pharma獲得諮詢服務，以支持我們的生物統計活動，包括數據編程和統計分析，此乃符合行業慣例。

與國家藥監局進行的重要溝通

於2021年3月22日，國家藥監局接受了我們向其提交的IND申請，以在中國啟動用於治療甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的中國3期關鍵性試驗。

於2021年5月31日，我們獲得IND批准以啟動該3期關鍵性試驗。

截至最後實際可行日期，我們尚未收到有關我們於中國開展帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)臨床開發計劃的監管審查或批准流程的反對意見。

業 務

我們最終可能無法於相關地區成功開發及市場化帕羅培特立帕肽(*palopegteriparatide*)。

暫時連接技術(TransCon)

我們的差異化產品管線是基於由Ascendis Pharma開發的一項創新、靈活、多變及可靠的暫時連接技術(TransCon)而產生的。暫時連接分子由三部分構成：已有原型藥物、為其提供保護的惰性載體以及將二者暫時結合的連接體。結合時，載體可以使原型藥物失去活性並保護其不被人體清除。進入體內後，暫時連接使未經修飾的原型藥物以可預測的方式釋放並保持生理活性。總體而言，暫時連接技術(TransCon)旨在將具有已知生物學優勢的前藥與持續釋放技術相結合，以潛在優化治療效果，這可能意味著會提高療效、增強耐受性及便利性或減輕照料者的負擔。

暫時連接體。暫時連接體是可逆性連接體，能夠使包括蛋白質、多肽及小分子在內的多款治療藥物與暫時連接載體分子暫時連接。暫時連接體能夠用於不同類型的原型藥物；且能夠定制，從而延長半衰期，實現每日、每週、每月及半年給藥；也能夠為每款候選藥物定制藥代動力學效果，從而有可能優化療效。暫時連接體通過一種分子內輔助的裂解過程進行自裂解，從而使連接體按照由生理pH值及溫度條件控制預先確定的速率釋放未經修飾的原型藥物，該過程在體內受到了嚴格調控。因此，以暫時連接平台為基礎設計的前藥能夠按照可預測的速率釋放未經修飾的原型藥物。

暫時連接載體分子。暫時連接載體分子是自分解水凝膠，能夠通過包裹使藥物失去活性，且為其提供保護，從而防止原型藥物快速排泄及降解，且具有增強注射部位耐受性，減少系統性不良反應及降低免疫原性等益處。我們的候選藥物，隆培促生長素(lonapegsomatropin)、那韋培肽(navepegritide)及帕羅培特立帕肽(*palopegteriparatide*)是基於系統性載體而設計，且在給藥後易於吸收進入血液，因此能夠最大限度減少皮下組織與活性藥物的接觸，從而有可能增強注射部位耐受性。

原型藥物。暫時連接技術(TransCon)可應用於廣泛的治療類別，且目前用於開發潛在同類最佳的長效候選藥物，該等候選藥物以蛋白質、多肽及小分子為基礎。由於原型藥物未經修飾，因此，其原始的作用機制預期會得到保持，這可能會帶來我們的候選藥物較開發無既定生物學技術的藥物化合物具有更高的開發及監管成功率。

業 務

暫時連接技術(TransCon)旨在將具有已知生物學優勢的傳統前藥與持續釋放技術相結合，以解決其他為延長藥物在體內作用時間的方法所面臨的基本限制。FDA及EMA批准隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於PGHD，這是暫時連接技術(TransCon)生產的藥物獲得的首個上市批准，亦是一個證明暫時連接技術(TransCon)有效性和巨大潛力的重要里程碑。

研究及開發

我們致力於在相關地區建立潛在同類首創或同類最佳的內分泌療法管線。我們認為，成功的臨床開發執行對我們未來的增長及於中國生物製藥市場保持競爭力的能力至關重要。

研發團隊及能力

我們擁有一支強大的中國內部臨床研發團隊，由經驗豐富的管理團隊領導，他們於全球生物製藥開發、醫療實踐及戰略規劃方面具有豐富的治療領域專業知識及經驗。我們已組建在臨床開發、註冊事務、醫學事務及CMC方面擁有豐富專業知識的高級研發人員，他們分別由WANG Yan博士、David YU先生、顧青先生及ZHU Jing博士領導。我們的研發團隊由上述四位部門負責人共同領導。我們的研發能力還得到了由內分泌學及兒科領域的知名關鍵意見領袖組成的科學顧問委員會的支持。

以下為我們研發團隊負責人的資料：

- *臨床開發主管WANG Yan博士*。WANG博士於全球製藥行業(益普生(Ipsen)、輝瑞、施維雅)及本土創新生物技術公司(華輝安健、Beijing HAFO Biomedical Research & Development Co., Ltd.)擁有逾19年的藥物開發經驗，涵蓋內分泌代謝、兒科、罕見病、腫瘤、心血管疾病、心理學、神經病學及肝病學等治療領域。WANG博士於研究生期間擁有三年肺病學和腸胃病學的執業經驗，以及六年肝病學和肝炎的研究經驗。WANG博士於1995年7月獲得中國北京醫科大學(現稱為北京大學醫學部)的臨床醫學學士學位。WANG博士進一步分別於2001年6月及2004年6月獲得中國北京大學內科學碩士學位及傳染病學博士學位。
- *監管事務主管David YU先生*。YU先生於處理試驗性新藥申請、生物製劑許可申請及國內和進口產品的新藥申請方面擁有逾20年經驗，涵蓋生物製品及化學品。加入本公司之前，其曾擔任上海醫藥集團創新藥註冊的監管

業 務

事務主管。於從事監管事務期間，YU先生亦曾擔任百時美施貴寶及精鼎醫藥CRO中國的註冊領導職務。YU先生於1999年7月獲得中國北京大學醫學部藥學學士學位，並於2011年6月獲得中國北京第二外國語學院經濟學碩士學位。

- 醫務主管顧青先生。顧先生於全球製藥行業(西安楊森製藥、葛蘭素史克、諾和諾德、阿斯利康及禮來中國)擁有逾22年經驗，擔任產品經理、市場經理及總監、品牌總監，並擁有四年的執業醫師經驗。顧先生於1995年7月獲得中國南京鐵道醫學院(後併入東南大學)預防醫學學士學位。
- ZHU Jing博士，CMC主管。Zhu博士在生物製藥CMC工藝開發及生產方面擁有約14年的研究和工作經驗，主要從事CMC技術管理以及開發及生產生物藥物製劑。在加入我們之前，Zhu博士曾在天境生物及藥明生物工作。Zhu博士於2009年7月獲得天津大學藥學碩士學位，並於2015年3月獲得諾丁漢大學藥學博士學位。

以下為截至最後實際可行日期我們正在研發的三款候選藥物的研發人員明細。

部門	僱員人數*	研發職務及職責
臨床開發主管	1	監督及協調臨床運營、臨床科學、 質量GCP、數據經理、藥物 警戒及統計師
臨床科學	2	方案制定、醫學審核、企業社會責任
數據經理	1	數據管理
統計師	1	統計規劃、統計分析
臨床運營	11	臨床研究實施、藥物供應
藥物警戒	1	藥物安全性、藥物警戒
質量GCP	2	質量保證(遵循GxP指引)
監管事務	5	有關中國當局的監管活動 (如IND/BLA/ 質量控制檢測)

業 務

部門	僱員人數*	研發職務及職責
醫學事務	7	疾病流行病學數據收集、溝通以及就產品及疾病僱用關鍵意見領袖
CMC	6	CMC相關的活動，包括工藝、分析及劑型開發，以及臨床前、臨床及商業化供應生產支持
合計	37	

附註：

* 於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們的研發人員均未曾受僱於 Ascendis Pharma，且 Ascendis Pharma 並無專職負責與我們合作的研發人員。

我們的研發團隊在臨床科學、監管、臨床運營、質量保證、藥物警戒及數據管理、統計學及醫學事務等方面擁有豐富的專業知識，從而使我們能夠更高效且有效地領導及指導外部CRO及合作夥伴。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊由37名全職僱員組成，約35%擁有博士學位或醫學博士學位。隨著我們繼續進行開發活動，我們預期將擴大研發團隊。幾乎所有研發團隊成員均擁有精深的行業知識及在跨國企業從事臨床開發的經驗。我們的研發團隊在創新藥物及／或內分泌療法的臨床開發方面平均擁有超過14年經驗，其中部分人員在內分泌學及相關領域擁有豐富的專業知識，並從事過其他內分泌藥物的臨床開發。

迄今為止，我們的研發團隊已在優化中國的研究設計及開發戰略方面展現出了強大的能力，這使得我們能夠將我們的候選藥物直接推進至關鍵研究階段，與我們的合作夥伴無縫合作，並以高效的方式開展臨床執行工作。憑藉在內分泌學領域的洞見及強大的專業知識，我們能夠在中國的研究、開發、監管及商業化領域順利發展，並尋求機遇，將我們各項管線資產及未來內分泌候選藥物的全部價值最大化。有關我們迄今為止進行的研發活動的詳情，請參閱「隆培促生長素(lonapegsomatropin)－有潛力成為用於治療PGHD的同類最佳長效人生長激素替代療法－我們的研發工作」、「帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)－有潛力成為針對甲狀旁腺功能減退症根本病因的同類最佳甲狀旁腺激素替代療法－我們的研發工作」及「那韋培肽(navepegritide)－軟骨發育不全的疾病修復療法－我們的研發工作」。

業 務

臨床開發計劃

自我們從Ascendis Pharma授權引入候選藥物以來，我們的高級管理層一直領導內部臨床研發團隊，並與科學顧問委員會及行業領先的CRO緊密合作開展研發活動。我們的研發團隊審核了由Ascendis Pharma進行的三款候選藥物全球臨床試驗產生的所有相關臨床數據，並完成了在中國啟動臨床試驗的準備工作。憑藉在特定疾病流行病學、疾病特徵、本地臨床實踐以及該等候選藥物針對的適應症市場現況方面豐富的專業知識，我們的研發團隊為中國的臨床試驗設計了研究方案並付諸實施，並已成功完成了用於PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin) 3期關鍵性試驗、用於成人甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide) 3期關鍵性試驗的雙盲期試驗及用於軟骨發育不全的那韋培肽(navepegritide) 2期試驗的雙盲期試驗。

該研究設計已同時考慮：(i)科學原理(如作用機制、成熟的臨床前數據、最新全球臨床數據、全球研究方案及本地臨床實踐)；及(ii)中國的市場機遇(如目標患者群體、每款候選藥物的產品定位及競爭格局)。我們的臨床研發團隊與科學委員會的關鍵意見領袖舉行了多次會議，以優化針對候選藥物的研究設計。此外，我們的研發團隊與國家藥監局進行了IND前溝通，並向國家藥監局提交多項IND申請，且就全部候選藥物獲得了IND批准。

我們的研發團隊管理我們試驗的所有關鍵方面，監督臨床開發工作，並履行以下職能：(i)臨床開發戰略；(ii)市場評估及需求分析；(iii)試驗建議及方案設計，包括研究目標及主要／次要終點；(iv)臨床研究中心選址、啟動、管理及監測；(v)生物統計學，包括數據管理及程序設計；(vi)藥物警戒；(vii)質量保證；(viii)研究人員與研究中心合同；(ix)醫療及安全監測；(x)臨床數據收集及統計分析；及(xi)監管提交及溝通。此外，我們利用我們的外部CRO進行臨床試驗。我們採取多項措施以指導CRO，包括試驗執行前整體計劃、定期溝通及工作進展質量檢查、基於質量保證檢查的里程碑項目及供應商管理體系。

有關我們迄今為止進行的研發活動的詳情，請參閱「隆培促生長素(lonapegsomatropin)－有潛力成為用於治療PGHD的同類最佳長效人生長激素替代療法－我們的研發工作」、「帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)－有潛力成為針對甲狀旁腺功能減退症根本病因的同類最佳甲狀旁腺激素替代療法－我們的研發工作」及「那韋培肽(navepegritide)－軟骨發育不全的疾病修復療法－我們的研發工作」。關於我們根據適用的獨家許可協議進行並負責的研發活動的詳情，請參閱「－合作－與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

業 務

科學顧問委員會

我們的研發團隊得到了由中國內分泌學及兒科領域的知名關鍵意見領袖組成的科學顧問委員會的支持。我們的科學顧問委員會就我們制定產品組合戰略提供專業知識及建議，包括就我們的開發計劃提供意見並執行，以及對我們的在研候選藥物進行生命週期管理，並協助全面監督產品組合的開發及完善。

科學顧問委員會成員並非本集團僱員，且根據他們與本公司簽訂的諮詢服務協議，於一年期限內，我們基於小時費率按市場公允價值就其提供上述服務支付報酬，惟受服務費上限規限，並就其出席諮詢會議安排差旅及住宿。

科學顧問委員會的兩名前任成員擔任我們臨床項目的主要研究者（「重疊成員」），一名成員擔任我們已完成的用於PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)中國3期關鍵性試驗的主要研究者，另一名成員擔任用於成人甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的中國3期關鍵性試驗的主要研究者。主要研究者指在研究中心領導臨床試驗開展的醫生。根據GCP，主要研究者負責確保研究按照監管要求及GCP進行。遵守GCP能夠確保試驗參與者的權利、安全及健康得到保護，並確保臨床試驗的結果屬可信且準確。根據他們各自的諮詢服務協議，於一年期限內，各重疊成員有權就最多40個小時的服務按每小時人民幣3,000元的費率獲得最高人民幣120,000元，該收費乃按照現行市價公平釐定。截至2021年12月31日止年度，重疊成員就他們根據各自的諮詢服務協議提供的服務分別獲得人民幣3,000元及人民幣32,000元，該收費在相關諮詢服務協議規定的服務費上限內。

我們的主要研究者為試驗中心的僱員，他們與試驗中心簽訂合同並由試驗中心支付報酬，負責監督我們的臨床試驗。他們並非本集團僱員，我們亦未就擔任我們臨床試驗的主要研究者而與他們簽訂合同。我們根據他們的資質及經驗選擇合資格的臨床試驗中心，與該等中心簽訂合同進行我們的臨床試驗，並報銷該等中心進行試驗所產生的費用（包括僱員成本）。主要研究者與試驗中心簽訂合同並由試驗中心支付報酬，作為試驗中心的僱員負責監督我們的臨床試驗。此外，其中一名重疊成員曾自2019年10月起擔任我們隆培促生長素(lonapegsomatropin)研究的指導委員會成員。截至2020年及2021年12月31日止兩個年度，他根據與本公司簽訂的相關諮詢服務協議，就提供與隆培促生長素(lonapegsomatropin)的研究設計相關的諮詢服務而分別獲得若干報酬，該報酬乃按照現行市價按小時費率公平釐定。

業 務

我們的中國法律顧問確認，我們與重疊成員的諮詢服務安排符合中國法律，國家藥監局或其他中國主管部門並無要求：(i)我們向兼任我們主要研究者的科學顧問委員會成員支付報酬；及(ii)披露我們支付的上述報酬。

我們認為我們已採取足夠措施，以確保我們臨床研究的完整性和臨床試驗主要研究者意見的獨立性，依據如下：(i)我們用於治療PGHD的核心產品的3期關鍵性試驗乃按照適用的方案及法律、監管及科學標準專門設計，以確保一旦制定方案和開始試驗，任何個人均不能影響研究結果。我們並不知悉任何導致我們的主要研究者在提供與我們的臨床試驗有關的服務時違反適用標準或法律的事件或利益衝突；(ii)根據諮詢服務協議，若重疊成員根據他們各自的諮詢服務協議提供的服務涉及直接與患者接觸，則他們必須申報本公司的申辦者身份，並承諾他們會於作出藥物選擇相關的所有決定時始終保持獨立；(iii)我們的主要研究者須就我們臨床開發中的所有候選藥物遵守GCP、GVP及由國家藥監局及類似監管機構強制執行的其他監管規例及指引，以及其工作單位的內部政策，該等規範、規例及指引以及政策訂明確保試驗得以妥善進行及生成可靠數據的程序；及(iv)我們設有一支合資格及經驗豐富的質量保證團隊，負責確保我們及我們的研究人員和CRO始終遵守所有適用的規例、標準、方案及內部政策。

PGHD中國3期關鍵性試驗指導委員會

為確保合理科學研究的順利開展及運作，我們成立了一個由關鍵意見領袖、海外臨床專業專家及生物統計學家組成的指導委員會。指導委員會有三名研究人員，包括於華南科技大學同濟醫學院附屬同濟醫院擔任多個職位的羅小平教授、來自浙江大學醫學院附屬兒童醫院的傅君芬教授以及來自北京兒童醫院的鞏純秀教授。來自中日友好醫院的孫瑞華教授及來自英國倫敦的Martin O. Savage教授分別擔任指導委員會的生物統計學專家及顧問。指導委員會提供專業知識和建議，以監督試驗的進展、定期審查所有可能影響研究開展的相關資料，以及批准及支持符合相關指南的患者入組目標。

業 務

那韋培肽(navepegritide)在軟骨發育不全兒童中的2期臨床試驗數據監察委員會

我們為全球2期試驗和中國2期試驗（這兩項試驗均為針對那韋培肽(navepegritide)在軟骨發育不全兒童中的臨床試驗）成立了一個數據監察委員會（「DMC」）。DMC召開會議，基於對非盲數據的審查，就擬採取的行動提出建議（即繼續進行試驗（包括計劃的劑量遞增）而不作修改；繼續試驗並作修改；或終止試驗）。在全球2期試驗中，一旦隊列中的所有參與者接受了至少12週的治療，DMC將審查所有可用數據，並就啟動下一個更高劑量隊列提出建議。在中國2期試驗中，DMC將根據全球2期試驗和中國2期試驗的劑量遞增數據釐定開放標籤期試驗的劑量水平。DMC的主席是Erin Nissen Castelloe（醫學博士），其為美國加利福尼亞州的一名醫藥顧問。DMC亦包括在內分泌學和兒科學領域享有聲譽的另外三名成員。Bradley S. Miller（醫學博士、博士）擔任明尼蘇達大學共濟會兒童醫院兒科、兒童內分泌學教授。Eric T. Rush（醫學博士、FAAP、FACMG）擔任臨床遺傳學部門臨床遺傳學家、堪薩斯城兒童慈善醫院教務及發展辦公室醫學主任、密蘇里大學堪薩斯城分校兒科副教授以及堪薩斯大學醫學中心內科義務臨床副教授等多個職務。朱惠娟（醫學博士）擔任中國北京的北京協和醫院內分泌科主任醫師。

與CRO及SMO的關係

我們與信譽良好的CRO及SMO合作，以支持我們的臨床試驗。我們的CRO提供如實施和管理主協議或工作訂單中規定的臨床試驗等服務。我們的SMO提供試驗中心管理和受試者入組支持等服務。對於每一項新的臨床試驗，我們通常與CRO或SMO簽訂協議。我們密切監控我們的CRO及SMO，以幫助確保他們的表現符合所有適用法律法規，並遵循我們的方案，從而保障我們的臨床試驗及研究數據的完整性和真實性。

我們與CRO及SMO合作進行臨床試驗，包括隆培促生長素(lonapegsomatropin)的臨床試驗。例如，根據我們分別與CRO及SMO就隆培促生長素(lonapegsomatropin)的臨床試驗達成的協議，我們負責方案制定及醫學審核，而CRO及SMO負責臨床監測、項目管理、數據管理及臨床研究報告。作為對他們服務的回報，我們按協議約定按期付款。我們與CRO及SMO被允許通過簽發多個工作訂單來簽訂多個項目的合同，而無

業 務

需重新商定協議所載基本條款，這將產生額外的費用。根據協議，所有知識產權及試驗結果歸我們所有，CRO及SMO必須對他們在臨床試驗期間從我們獲得的資料嚴格保密。

研發開支

截至2022年及2023年12月31日止年度各年，我們的研發開支總額分別為人民幣179.5百萬元及人民幣57.7百萬元。詳情請參閱「財務資料」。我們預計，隨著未來臨床及開發項目的推進，我們的研發開支將普遍增加。

此外，於往績記錄期間，我們根據獨家許可協議採購由Ascendis Pharma進行的包括數據編程及統計分析在內的研發諮詢服務。於2022年及2023年，Ascendis Pharma就我們的三款候選藥物提供的研發諮詢服務金額分別為人民幣8.0百萬元及人民幣10.0百萬元。詳情請參閱「關連交易－非豁免及部分豁免持續關連交易－獨家許可協議－歷史金額」。

商業化計劃、患者支援及市場准入

我們全權負責並完全控制核心產品及兩款候選藥物在相關地區的商業化。隨著預期我們的候選藥物獲得BLA批准及隨後進行的商業化上市，我們開始打造一支高度專注及專業且擁有豐富內分泌學專業知識的商業化團隊，以根據地方規則及規例推動相關地區市場的醫藥活動。於2021年4月，陳軍博士加入我們的管理團隊擔任首席商務官，以加強我們的商業化能力。陳博士在醫療保健行業擁有超過25年經驗及在內分泌產品（包括生長激素）商業化方面擁有超過20年經驗。截至最後實際可行日期，陳博士的加入使我們能夠啟動由九名僱員組成的產品上市團隊的發展（包括醫學事務及商業戰略發展等方面）。除陳博士外，我們的產品上市團隊還包括主要領導成員，例如醫療事務及市場部負責人顧青先生（在醫療行業擁有18年的營銷經驗），以及商業戰略發展負責人潘海風先生（在內分泌產品的商業化方面擁有22年經驗）。我們認為，我們的主要商業化領導成員具備與我們在研候選藥物相關的豐富經驗及卓越往績記錄，能夠利用其專業知識在相關地區推出創新內分泌藥物。此外，我們已與上藥控股訂立一項戰略合作協議，旨在建立符合GSP的必要管理框架，並建立高效的產品進口及產品經批准後的商業分銷體系，以實現屆時充足的商業覆蓋。

業 務

下文載列我們的產品上市團隊為相關地區市場的三款候選藥物制定的商業化計劃及策略。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)

隆培促生長素(lonapegsomatropin)擁有在具高度吸引力的中國人生長激素市場獲得可觀份額的潛力。於2022年，估計中國將佔據全球人生長激素市場的最大份額，於2022年達到17億美元，2018年至2022年的年複合增長率為29.3%。受不斷提高的患者滲透率、平均治療時間延長及LAGH治療接受度日益提高所推動，中國人生長激素市場預計繼續保持快速增長，於2030年達到48億美元。中國人生長激素市場的特點是主要由患者自付，銷量主要來自私立醫院及診所，致使人生長激素產品價格不易受到各種降價措施(比如《國家醫保目錄》價格談判、集中帶量採購削價)的影響。由於目前推出了一款LAGH產品且僅有幾款在研產品，LAGH的未來競爭格局預計不太激烈。隆培促生長素(lonapegsomatropin)(潛在同類最佳療效、安全性及便利性)是一款潛在競品中頗有前景的候選藥物。

我們商業化初步重點鎖定矮小症患者及PGHD的確診患者。隆培促生長素(lonapegsomatropin)的商業目標分為兩方面：(i)加速市場從短效生長激素每日給藥到長效生長激素每週給藥的轉變；及(ii)確立隆培促生長素(lonapegsomatropin)在LAGH中的領先地位。

為實現我們的商業目標，我們制定了一項具有競爭力且高效的推廣方案。中國人生長激素市場高度集中，大多數PGHD由中國約200家頂級醫院的兒童內分泌醫生作出診斷。為了最大限度地覆蓋到我們的目標客戶細分市場，我們已經鎖定約1,000家公立醫院作為我們的目標市場，包括所有主要兒童醫院、主要的三級醫院及部分兒科規模可觀的二級醫院。我們計劃在我們首次商業化上市後的前幾年內建立較小的精英商業化團隊，以覆蓋頂級醫院及確立品牌地位，隨後擴大團隊以覆蓋大部分目標市場。對於我們目標市場以外的醫院，我們計劃與分銷商及／或合同銷售組織(「CSO」)建立對外合作關係，通過擴大在全中國的覆蓋範圍，拓寬患者可及性。除專注於處理了大部分PGHD診斷的目標公立醫院外，我們還計劃建立廣泛的網絡以覆蓋私立醫院／診所，該等私立醫院／診所約佔人生長激素銷售的67%，其藥品上架相對簡單，且患者可便捷地進行起始治療、處方續藥，亦可獲得優質的客戶服務。

業 務

我們亦計劃針對正在接受隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的患者開展一系列卓越項目。該等項目包括提供全面的患者入門套件、提供來自專業服務團隊的協助，以及開發數字化的患者服務平台，以提升患者體驗及便利性。數字化的患者服務平台包括社交媒體及應用程序，提供注射指導、常見問題解答、處方藥物補充服務及虛擬教室等功能。該平台創建了一個連接患者、照料者和醫生的生態系統，旨在改善治療體驗，並優化依從性及治療效果。相較於許多常見的慢性疾病，PGHD患者的年度治療費用更高，治療時間更長，我們預計該等項目將富有成效。

為支持渠道及分銷戰略，我們與上藥控股簽訂了戰略合作協議，旨在建立符合GSP的必要管理框架，並建立高效的產品進口體系及廣泛的商業分銷網絡。

於中國的生長激素產品中，隆培促生長素(lonapegsomatropin)擁有潛在同類最佳的能力。我們計劃通過加強關鍵產品的以下四個優勢來為特定內分泌疾病提供潛在同類最佳及／或同類首創治療方案：(i)隆培促生長素(lonapegsomatropin)通過釋放未經修飾的人生長激素來保護內源性生長激素的自然雙模作用機制，這將同時包括於骨板的直接效果及於肝臟由IGF-1緩解的間接影響。具備此優勢，隆培促生長素(lonapegsomatropin)乃為展現與短效(每日注射)人生長激素可比的優越性的唯一LAGH，使患有PGHD的兒童可能在有限的治療時間窗口內更有效地達到治療目標；(ii)隆培促生長素(lonapegsomatropin)展現關鍵的藥理作用，包括活性藥物成分的分子結構、受體親和力、血漿濃度、組織分佈及與短效(每日注射)人生長激素可比的安全性，且已被臨床醫生使用逾30年，對其安全性有很高的信心。相反，其他LAGH會永久性地改變人生長激素的分子結構，導致新的活躍藥物分子的藥理性質與短效(每日注射)人生長激素之間存在巨大差異，臨床效果有限；(iii)隆培促生長素(lonapegsomatropin)每年有逾300天不用進行注射，與短效(每日注射)人生長激素相比，注射頻率降低86%，這可能顯著提高治療依從性及治療效果；及(iv)隆培促生長素(lonapegsomatropin)可在2至8攝氏度的環境中儲存54個月，或在室溫30攝氏度或以下的環境中最多儲存6個月，這一特性遠勝於通常需要恆定儲存在2至8攝氏度的環境中且儲存時長不超過24個月的其他生長激素產品。這一優勢為PGHD兒童及其看護者提供了極大的靈活性，方便了藥物的運輸及使用。我們通過向醫療專業人員(「HCP」)有效宣傳隆培促生長素(lonapegsomatropin)的最佳價值主張，預計將成功說服開處方的醫生了解該產品的益處，並在市場上佔據有利地位。

業 務

那韋培肽(navepegritide)

那韋培肽(navepegritide)具備成為軟骨發育不全的同類首創療法的潛力，可滿足未被滿足的醫療需求。軟骨發育不全為獲廣泛確診的疾病，有經驗的兒科醫生可迅速診斷該疾病，使得該疾病廣為人知且診斷率高。軟骨發育不全患者的智力發育正常，迫切需要在進入青春期前得到治療。中國暫無針對軟骨發育不全的疾病修復藥物。那韋培肽(navepegritide)是中國唯一處於臨床開發階段的疾病修復藥物，在已完成的臨床試驗中具備積極療效結果。一經批准，那韋培肽(navepegritide)預計將被用於2至15歲、在未來數年內處於發育期的患者。此外，那韋培肽(navepegritide)的半衰期長達120小時，為每週一次的給藥方案提供了支持。

那韋培肽(navepegritide)商業化上市後，我們的主要商業目標為提高主要相關方對軟骨發育不全的認知度，確立那韋培肽(navepegritide)作為軟骨發育不全的標準治療，並建立患者對該藥物的可及性。該商業目標的成功實試或可使那韋培肽(navepegritide)產生的收入快速增長，並有望帶來軟骨發育不全患者的突破性治療成果。

為提高主要相關方對該疾病的認知度，我們已於2020年與中國罕見病聯盟成立戰略聯盟，並支持其ApproaCH登記研究，該研究於2021年4月啟動，旨在獲得中國特有的軟骨發育不全流行病學數據，包括疾病患病率、疾病負擔以及當前診斷和治療狀況。該研究將幫助主要相關方了解患者負擔，並有望協助將那韋培肽(navepegritide)納入國家醫保目錄，最終使中國大部分軟骨發育不全患者受益。我們積極支持將10月3日立為中國的軟骨發育不全日，並在過往數年參與組織眾多與這一重要日子相關的患者活動。

為規範軟骨發育不全診斷及治療，我們還支持制定了中國首個軟骨發育不全診斷及治療專家共識，該專家共識於2021年7月發表在《中華兒科雜誌》上。一旦那韋培肽(navepegritide)獲批准，我們計劃與學術協會、中國罕見病聯盟及臨床專家合作，更新中國軟骨發育不全治療指南，並確立那韋培肽(navepegritide)作為軟骨發育不全的標準治療。

為確保那韋培肽(navepegritide)獲批後的市場準入，2023年9月，我們有效倡導將軟骨發育不全納入國家衛生健康委員會發佈的第二批《國家醫保目錄》，突顯委員會致力於改善疾病治療及提高軟骨發育不全的藥物可及性。那韋培肽(navepegritide)作為軟骨發育不全的潛在藥物，可在臨床開發、藥品註冊、定價和市場準入等方面享受罕見病的多重優惠政策。一旦該產品獲批，我們將利用軟骨發育不全的罕見病鑒定和ApproaCH登記研究的成果，將那韋培肽(navepegritide)納入《國家醫保目錄》，並建立廣泛的患者可及性。

業 務

為了優化資源且最大限度地提高我們對那韋培肽(navepegritide)商業化的有效性，我們設計了一個全面且高效的計劃。鑒於專門從事治療軟骨發育不全的內分泌學或遺傳病的HCP群體很大程度上與隆培促生長素(lonapegsomatropin)的目標HCP重疊，我們計劃充分利用那韋培肽(navepegritide)與隆培促生長素(lonapegsomatropin)之間的促進協同作用。這包括利用同領域醫藥代表團隊、患者服務基礎設施、渠道和分銷網絡，從而最大限度地減少那韋培肽(navepegritide)所需的推廣資源。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)有望成為同類首創激素替代療法治療甲狀旁腺功能減退症，以滿足前尚未被滿足的醫療需求。甲狀旁腺功能減退症是一種表現為缺乏甲狀旁腺激素的慢性病，對鈣磷代謝有重要作用。甲狀旁腺功能減退症折磨大量患者群體，2022年約有40萬患者。甲狀旁腺功能減退症患者每天經歷著與身心健康有關的挑戰，且通常需要接受終身治療。控制甲狀旁腺功能減退症的最佳方法包括補償體內不足的甲狀旁腺激素生理水平的甲狀旁腺激素替代療法。目前，由於固有甲狀旁腺激素的半衰期極短，僅持續幾分鐘，概無可用的甲狀旁腺激素替代療法治療甲狀旁腺功能減退症。利用暫時連接技術將未經修飾的原型藥物生成長效前藥的能力，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)成功將甲狀旁腺激素的半衰期延長至60小時，且有望成為多年或甚至終生治療甲狀旁腺功能減退症的首例甲狀旁腺激素替代療法。與傳統療法相比，3期臨床試驗證明帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)擁有多項優勢，且是最先進的甲狀旁腺激素替代藥物，於中國的臨床開發下鮮有競爭產品。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的商業目標包括市場開發、患者可及性及建立甲狀旁腺功能減退症治療中心。一旦商業化，我們預計帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的使用能快速增加收入，且有望為甲狀旁腺功能減退症患者取得突破性的治療效果。

為了開發甲狀旁腺功能減退症市場，我們已為PaTHway R研究提供了支持，PaTHway R計劃於2022年1月啟動，這是中國第一個關於甲狀旁腺功能減退症的登記研究。這項研究旨在生成甲狀旁腺功能減退症在中國的流行病學數據，包括疾病患病率、疾病負擔以及當前的診斷和治療情況。該研究將幫助主要相關方了解患者的負擔及擴大疾病認知。我們亦計劃通過患者宣傳及社交媒體進行廣泛的患者教育活動，以提高對甲狀旁腺功能減退症及其疾病負擔的認知，最終提高診斷率及治療率。我們已經開始在微信上運營一個甲狀旁腺功能減退症疾病的教育平台，該平台已經吸引了約5,000名訂閱者，這是在繼帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)推出後的一個潛在患者庫。我們積極支持將6月1日設立為中國的甲狀旁腺功能減退症日，並在過去的幾年裡參與組織了各種與這一重要日子相關的患者活動。我們還計劃與學術協會及臨床專家合作，以更新甲狀旁腺功能減退症診斷和治療指南，將帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)作為甲狀旁腺功能減退症的PTH替代療法。

業 務

為實現帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)獲批後的市場准入，我們已有效倡導將遺傳性甲狀旁腺功能減退症納入國家衛健委於2023年9月發佈的第二批中國罕見疾病目錄，凸顯了衛健委致力於改善遺傳性甲狀旁腺功能減退症的疾病治療及提高病人用藥可及性的承諾。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)作為甲狀旁腺功能減退症(包括遺傳性甲狀旁腺功能減退症)的潛在治療藥物，可受益於罕見疾病在臨床開發、藥品註冊、定價和市場准入等方面的多項優惠政策。一旦產品獲得批准，我們將利用遺傳性甲狀旁腺功能減退症的罕見疾病名稱、PaTHway註冊研究的結果以及卓越的臨床價值，將帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)納入國家醫保目錄，並建立廣泛的患者可及性。我們亦制定了一個樣本計劃，為患者提供更容易獲得的創新療法。

我們計劃針對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)部署一個有效且具備高效生產力的商業項目。我們計劃以軸輻式模型部署我們的商業資源。我們計劃憑藉甲狀旁腺功能減退症治療專業知識為數十家大型醫院提供支持，以建立甲狀旁腺功能減退症卓越中心，作為全中國的「樞紐點」。甲狀旁腺功能減退症患者能夠在這些「樞紐點」得到高質量的診斷及關鍵治療決策。此外，我們計劃覆蓋數百家地區醫院作為「輻條」。「輻條」醫院能夠辨別潛在甲狀旁腺功能減退症患者，引導他們前往「樞紐點」獲取關鍵治療決策，同時為患者補充處方藥物及持續的甲狀旁腺功能減退症管理提供便捷通道。由於大多數甲狀旁腺功能減退症患者接受成人內分泌專科醫生的治療，我們計劃部署一支單獨的成人內分泌醫藥代表團隊及醫學聯絡官(「MSL」)團隊以覆蓋這些醫院。軸輻式模型使我們能夠利用一支小型但精英的醫藥代表團隊及具備高效生產力的推廣項目來覆蓋廣闊的地理區域及龐大的患者群。

CMC及生產

在Ascendis Pharma的支持下，我們的CMC團隊主要負責所有CMC相關的活動，包括工藝、分析及劑型開發，以及臨床前、臨床及商業化供應生產支持。根據獨家許可協議，我們擁有在相關地區生產所有候選藥物的獨家權利，但我們目前向Ascendis Pharma購買藥物製劑用於中國的臨床開發。有關臨床供應協議的詳情，請參閱「與控股股東的關係」及「關連交易」。

我們計劃實施一項分三步走的藥物採購與生產計劃，以盡早實現隆培促生長素(lonapegsomatropin)的商業化，有效地應對相關地區巨大的境內市場潛力，並確保為本地患者持續供應藥物。於短期內，我們計劃從我們的合作夥伴Ascendis Pharma處獲得商業化藥物供應。我們已於2023年10月就Ascendis Pharma對核心產品的商業化供應成功達成商業化供應協議。詳情請參閱「關連交易」。於中期內，我們將與藥明生物合作進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)的商業化生產。為實現該目標，我們於2023年

業 務

7月與Ascendis Pharma訂立核心產品的技術轉移總計劃，這標誌著Ascendis Pharma開始向我們進行有關核心產品生產的技術轉移，並規定了雙方在獨家許可協議項下就有關技術轉移承擔的義務。此外，於2023年12月，我們與藥明生物訂立了合作協議，據此，藥明生物將作為接收點參與技術轉移，且我們將委託藥明生物進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液的本地商業化供應。藥明生物將利用其技術及專業知識就核心產品向我們提供高效且具成本效益的本地生產解決方案。技術轉移預計將於2026年完成，屆時將賦予我們與藥明生物合作生產核心產品藥物原液的技術能力。我們亦在開發預充式注射器形式的DCD技術，作為核心產品藥物原液的給藥系統。一旦該開發完成，藥明生物將有能力生產核心產品藥物製劑。有關DCD的詳情，請參閱「業務－未來技術及臨床開發計劃－雙腔裝置技術開發」。一旦我們獲得生產BLA，由藥明生物生產的核心產品藥物製劑將開始商業化，預計將於2028年實現。從長遠來看，我們計劃建立內部生產能力。

我們致力於打造內分泌學領域內公認和領先的具備內分泌學的「端到端」能力的企業，整合藥物研發、臨床開發、商業化、生產及業務拓展，並成為尋求進入相關地區的創新內分泌治療方案的首選合作夥伴。我們相信，依託中國全面整合的平台及對當地市場的深入了解，這種「端到端」能力將使我們能夠更加深入地探索中國龐大的人生長激素市場，截至2022年，該市場規模已經超過17億美元，過去五年內的年複合增長率超過29%。

合作

與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議

背景

於2018年11月，我們分別就隆培促生長素(lonapegsomatropin)、那韋培肽(navepegritide)及帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)與Ascendis Pharma訂立三份獨家許可協議，該等協議隨後於2021年1月進行了修訂。根據各協議的條款，Ascendis Pharma就其擁有或控制的適用專利及其他知識產權授予我們獨家免特許權使用費許可，以於相關地區開發、生產和商業化內分泌領域的適用候選藥物。此外，於獨家許可協議期限內，就Ascendis Pharma或其聯屬人士授予第三方許可以於相關地區開發或商業化相關獨家許可協議涵蓋的內分泌藥物的權利（我們稱之為ROFN機遇），在其與該第三方進行實質性討論之前，Ascendis Pharma必須先通知我們。倘我們告知Ascendis Pharma，我們有意就該ROFN機遇磋商協議，則Ascendis Pharma與我們應進

業 務

行真誠協商以最終確定相關許可協議。根據相關獨家許可協議，我們並無義務支付任何特許權使用費或里程碑付款，而是向Ascendis Pharma發行了合共40,000,000股A輪優先股作為Ascendis Pharma訂立該等協議的對價。Ascendis Pharma為我們的創始股東之一。詳情請參閱「歷史、發展及公司架構－本集團的主要公司發展及股權變動」。由於該安排，Ascendis Pharma的利益與我們在將內分泌候選藥物應用於相關地區及其他地區的患者以及使本公司獲得財務成功方面的利益緊密相關。有關該許可安排代替現金支付作為應付Ascendis Pharma對價的裨益詳情，請參閱「與控股股東的關係－互惠關係終止或發生任何重大不利變動的風險微乎其微」。

權利及義務

各項協議使我們必須勤勉努力地在相關地區開發及商業化適用的許可產品。我們全權負責在相關地區開展的有關適用的許可產品的任何臨床試驗活動，且負責為相關地區的每款許可產品獲得監管批准。我們與Ascendis Pharma應各自按照適用的研究及技術開發計劃開展分配給各方的研發活動。我們應就Ascendis Pharma與其僱員及批准的服務供應商產生的有關費用作出補償。

Ascendis Pharma必須根據與各項獨家許可協議同時簽訂的單獨的臨床供應協議，向我們提供用於在相關地區開展臨床試驗的產品。此外，我們與Ascendis Pharma將就商業化供應給我們的每款許可產品真誠地協商條款及條件。

根據各項獨家許可協議，Ascendis Pharma（作為許可方）同意不在相關地區直接或通過第三方研究、開發、生產或商業化適用的競爭產品，特別是用於所有人體適應症（不包括糖尿病（及若干相關的代謝紊亂）、肥胖症及眼底病）而正在開發及／或商業化的含有人生長激素、CNP或甲狀旁腺激素（視情況而定）的長效產品或候選產品。除非根據授予我們的許可明確允許，否則我們（作為獨家許可協議下的被許可方）同意不使用或利用由Ascendis Pharma控制的專利及技術信息（如專業技術、發現、技能），且不會就根據獨家許可協議(i)在相關地區以外開發及／或商業化用於治療內分泌失調的任何產品；及(ii)在相關地區以外出於任何目的就Ascendis Pharma平台技術（包括Ascendis Pharma的專有化學、材料及方法，用於通過暫時連接體將目標底物暫時共價

業 務

偶聯到各載體分子上，從而允許以可控方式隨時間推移釋放該暫時連接的底物，以產生治療或預防作用)而開展的活動產生的任何發明或知識產權中的權益向第三方授出任何許可(統稱「被許可方受限制活動」)。

我們與Ascendis Pharma將各自獨自擁有因我們各自按照各項協議獨自開展的活動而產生的發明及相關知識產權，且將共同擁有任何共同開發的發明及相關知識產權。許可產品在相關地區首次獲得監管部門批准後，如果我們要求，Ascendis Pharma須根據各項獨家許可協議，免費將相關地區的許可產品專利轉讓予我們(或我們指定的一家或多家獲得從屬許可證的聯屬公司)，惟須根據我們經修訂及重述的股東協議獲得股東的批准(如適用)。為促進我們相關候選藥物的商業化，一經批准，我們目前預計將要求Ascendis Pharma於獲得相關監管批准後，在中國將該等許可產品專利轉讓予我們。我們按照我們在任何該等發明中的權利，授予Ascendis Pharma一項非獨家、免特許權使用費、全部付訖、永久且不可撤銷的許可，以使其能夠在相關地區以外開發及商業化產品。Ascendis Pharma有權按照雙方真誠協商的條款將該非獨家許可轉換為獨家許可。在Ascendis Pharma於許可產品在相關地區獲得監管批准後將許可專利轉讓予我們(倘我們要求)，而我們本應在就許可專利提起訴訟方面享有優先權的情況下，Ascendis Pharma在就許可專利提起訴訟方面享有優先權。我們在相關地區自己的許可領域內有實施許可專利的優先權，Ascendis Pharma在世界其他地區或相關地區的我們的許可領域以外的區域具有該等優先權。

只要在相關地區存在適用許可專利的有效權利申索，則所述各項獨家許可協議將繼續有效。為方便起見，在提前90天向Ascendis Pharma發出書面通知後，或Ascendis Pharma在涉及已經持續60天尚未駁回、無擔保及未獲解除的破產或資不抵債相關事件時通過向Ascendis Pharma發出通知，我們即可終止各項獨家許可協議。此外，若Ascendis Pharma發生嚴重違反其應履行或遵守的各項獨家許可協議的任何條款的行為，則我們有權通過提前60天向Ascendis Pharma發出書面通知，全部或部分終止該協議，除非該重大違約行為在通知期內得到糾正。

另一方面，倘我們嚴重違反了各獨家許可協議(包括進行上述被許可方受限制活動、未能償還Ascendis Pharma因研發活動而產生的費用)項下的重大義務，且該重大違約導致Ascendis蒙受超過20百萬美元的重大損失，則Ascendis Pharma有權提前90天向我們發出書面通知，全部或部分終止該協議，除非在通知期限內該重大違約行為得到糾正或Ascendis Pharma蒙受的損失降至約定金額以下。此外，倘我們在涉及已經持續60天尚未駁回、無擔保及未獲解除的破產或資不抵債相關事件時，對根據有關協議許可予我們的任何專利提出異議，則Ascendis Pharma可提前30天發出通知終止獨家許可協議。倘我們控制權發生變更，並且該變更有利於(i)截至該控制權變更之日，於相關地區內外進行與隆培促生長素(lonapegsomatropin)、帕羅培特立帕肽

業 務

(palopegteriparatide)或那韋培肽(navepegritide) (如適用) 競爭的長效產品商業化的醫藥或生物技術公司；或(ii)就隆培促生長素(lonapegsomatropin)而言，正在進行與隆培促生長素(lonapegsomatropin)競爭的長效產品臨床開發及／或商業化的特定大型醫藥行業參與者，則Ascendis Pharma亦可立即向我們發出書面通知終止相關獨家許可協議。

爭議解決

與許可產品開發重大方面的事項有關的爭議、爭論或申索應由聯合開發委員會通過一致表決的方式解決，Ascendis附屬公司及本公司可各投一票。倘於聯合開發委員會合理討論及考慮各方對個別事項的意見後，聯合開發委員會無法通過一致表決就該事項達成決定，則本公司應擁有最終決策權，惟該單方面決定(其中包括)將不會對Ascendis附屬公司的任何權利或資產造成重大損害，亦不會導致分配至Ascendis附屬公司進行的活動大幅增加。

與許可產品商業化重大方面的事項有關的爭議、爭論或申索應由聯合商業化委員會通過一致表決的方式解決，Ascendis附屬公司及本公司可各投一票。倘於聯合商業化委員會合理討論及考慮各方對個別事項的意見後，聯合商業化委員會無法通過一致表決就該事項達成決定，則應將爭議事項升級為各方首席執行官之間的討論。倘有關討論在未解決的情況下終止，則本公司應擁有最終決策權並真誠行事，惟該單方面決定(其中包括)將不會對Ascendis附屬公司於相關地區外開發、生產或商業化許可產品產生負面影響。

對於因遵守獨家許可協議或因獨家許可協議的有效性、違約、終止或解釋而引起或與之有關的任何爭論、申索或其他爭議，應首先將該爭議提交各方的首席執行官解決。倘首席執行官於收到有關書面通知後三十(30)天內無法解決該爭議，則任何一方均可根據加利福尼亞州舊金山國際商會當時現行的仲裁規則，在國際商會的支持下發起具約束力的仲裁，仲裁適用美國特拉華州的實體法，而不考慮其法律衝突原則，且不受《聯合國國際貨物銷售合同公約》(《維也納公約》)的管轄。本公司與Ascendis附屬公司訂立的其他合同安排，包括成本分攤及產量承諾協議、承諾及預付款項協議以及商業化供應協議，同樣適用上述爭議解決機制。

業 務

儘管有上述規定，對於涉及專利的有效性、侵權或權利要求解釋的任何爭議：(a) 如屬於美國發佈的專利，則應向美國專利及商標局提起訴訟及／或僅提交至任何被告居住地司法管轄區的聯邦法院；及(b) 如屬於任何其他國家發佈的專利，則應交由該國適當的監管或行政機構或法院處理。

有關中國2期試驗的進一步書面協議

於2021年8月，在不損害我們對那韋培肽(navepegritide)在相關地區的開發和商業化的獨家權利及責任的前提下，我們與Ascendis Pharma訂立一份書面協議。根據該書面協議，兩家公司將共同進行中國2期試驗，Ascendis Pharma作為試驗申辦方，而我們則作為獨家許可代理人。於2022年11月，兩家公司訂立一份該書面協議的修訂協議，據此，我們成為中國2期試驗開放標籤階段的獨家申辦方（該書面協議及隨後的修訂協議統稱為「書面協議」）。根據書面協議，我們和Ascendis Pharma應在進行中國2期試驗的過程中合理相互合作及協調。我們和Ascendis Pharma應建立一個聯合工作組，由雙方各派一名平等代表組成，聯合工作組應定期開會，以討論中國2期試驗的策略並審查其進展。我們與Ascendis Pharma須承擔根據書面協議所載分配進行中國2期試驗所產生的部分費用，其中Ascendis Pharma須承擔研究性藥物產品的費用，而我們將報銷Ascendis附屬公司包裝、貼標籤及運往中國的費用。訂立上述修訂協議後，我們成為於2023年1月開始的中國2期試驗開放標籤擴展研究部分的獨家申辦方。

與中國罕見病聯盟戰略合作就中國軟骨發育不全進行全國患者登記及診斷共識研究

我們通過與全國非營利性罕見病合作交流平台中國罕見病聯盟訂立捐贈協議，於2019年6月支持成立了軟骨發育不全顧問委員會。該委員會由中國罕見病聯盟管理。根據捐贈協議，我們捐贈的資金將納入中國罕見病聯盟的罕見病管理專項基金管理並用於預定用途，主要包括罕見病相關醫務人員培訓、學術會議、專家講座、罕見病登記制度推廣、罕見病相關健康教育、中國罕見病聯盟的運營開支及其他相關用途。基金的具體用途應每年由中國罕見病聯盟和我們共同協商。中國罕見病聯盟負責為軟骨發育不全顧問委員會的運營提供支持，所有運營開支應由罕見病管理專項基金資助。

業 務

於2020年12月，根據我們和中國罕見病聯盟於2020年12月簽署的出資協議（「ApproaCH協議」），我們與中國罕見病聯盟進行為期五年的戰略合作，於中國進行軟骨發育不全的全國患者登記及診斷共識研究，即ApproaCH項目。在ApproaCH項目下，全國患者登記研究（ApproaCH登記研究）於2021年4月啟動，並於2021年10月實現了首批篩查和入組，截至2023年12月31日，已達到目標入組人數（380名患者），並初步完成154次隨訪。根據ApproaCH協議，我們為ApproaCH登記研究提供資金，目的是通過分析中國已登記的軟骨發育不全患者的流行病學資料，評估與軟骨發育不全患者相關的生長發育指標、自然疾病過程和併發症，以及評估軟骨發育不全患者的生活質量和經濟負擔。ApproaCH登記研究的目標是建立中國軟骨發育不全患者隊列及建立軟骨發育不全數據平台或系統以進一步了解目前疾病標準治療，並發表研究報告和論文。中國罕見病聯盟負責ApproaCH登記研究的籌備、規劃和實施，包括不時安排研究員諮詢、研究會議，並在項目實施期間與中國罕見病聯盟的軟骨發育不全專家和全國17家醫院合作。中國罕見病聯盟還負責設計和制定研究方案，建立和管理軟骨發育不全數據庫，並確保數據收集的合規性。中國罕見病聯盟擁有獲得來自軟骨發育不全患者隊列和經濟負擔研究的原始數據的權利。中國罕見病聯盟是ApproaCH項目產生的所有數據、研究結果及知識產權的唯一所有者，未經中國罕見病聯盟的書面同意，我們不得使用該項目產生的知識產權。未經中國罕見病聯盟的書面同意，不得公開研究數據和發表基於ApproaCH項目的研究論文。

與北京大學醫學部戰略合作，就甲狀旁腺功能減退症進行隊列研究

於2021年7月，我們與北京大學醫學部訂立戰略合作協議，以啟動PaTHway R研究，這是中國首個關於甲狀旁腺功能減退症患者的登記研究，也是全球關於該疾病的最大的隊列研究之一。PaTHway R研究旨在增強公眾及專業人士對於甲狀旁腺功能減退症的病因學、治療方案及疾病負擔的了解，該研究已於2022年1月啟動。根據戰略合作協議，北京大學醫學部負責研究方案設計、項目管理和執行、數據管理、統計分析等。研究方案應獲得項目專家委員會批准，患者數據應收集來自500名甲狀旁腺功能減退症患者，而該等患者乃來自中國八個地區並根據研究方案入組研究。研究應當根據研究方案及標準操作程序開展並將由我們審核，以支持最終的研究報告。北京大學醫學部應確保研究項目符合法律法規，並應負責取得相關監管部門的必要批准及進行必

業 務

要的備案。我們負責為資金、監督和管理提供支持，並應協助確定清晰明確的研究目標、研究背景資料和研究方案初稿。北京大學醫學部為該項目所涉及所有知識產權的所有者，但將向我們提供和授權該項目產生的脫敏數據，用於我們的產品研究、開發及其他商業用途。

與核心產品本地生產能力有關的主要安排

我們於2023年7月與Ascendis Pharma訂立核心產品的技術轉移總計劃，這標誌著Ascendis Pharma開始向我們進行有關核心產品生產的技術轉移，並規定了雙方在獨家許可協議項下就有關技術轉移承擔的義務。於2023年12月18日，我們與藥明生物（即指定的本地CDMO）訂立了合作協議，以加強我們的商業化能力，並建立可確保我們核心產品供應的本地化生產能力。根據該協議，藥明生物將作為接收點參與技術轉移，且我們將委託藥明生物進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液的本地商業化供應。藥明生物將利用其技術及專業知識就核心產品向我們提供高效且具成本效益的本地生產解決方案。技術轉移預計將於2026年完成，屆時將賦予我們與藥明生物合作生產核心產品藥物原液的技術能力。一旦我們獲得生產BLA，由藥明生物生產的核心產品將開始商業化，預計將於2028年實現。

與上藥控股訂立戰略合作協議

於2023年10月30日，為推進我們核心產品及其他產品的預期商業化，我們與上藥控股訂立了戰略合作協議。根據該協議，上藥控股將利用其專業知識和能力幫助我們建立符合GSP的必要管理框架，並建立高效的產品進口及產品經批准後的商業分銷體系，以實現屆時充足的商業覆蓋。

業務拓展

我們將繼續甄選、開發並市場化有潛力的創新性治療藥物以滿足目前尚未被滿足的醫療需求。我們旨在為全球創新搭建橋樑，從而為中國患者帶來拯救生命及改變生活的內分泌療法，並計劃成為相關地區內分泌領域的首選合作夥伴。迄今為止，我們與Ascendis Pharma的合作往績已經獲得驗證，突顯我們在全球生物製藥及生物技術公司中的信譽，並為長期合作奠定基礎。我們計劃通過與Ascendis Pharma及其他生

業 務

物製藥公司的戰略性授權引入、合作和夥伴關係擴展產品管線組合。根據與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議，我們擁有Ascendis Pharma未來若干產品在相關地區內分泌疾病領域的優先談判權。這將使我們能夠採購、開發及商業化更多基於獨特暫時連接技術(TransCon)的候選藥物，並有望成為高度差異化的內分泌療法。我們擬與Ascendis Pharma合作評估未來潛在候選藥物，並就滿足尚未被滿足的醫療需求及在相關地區擁有強大商業潛力的產品行使我們的權利。詳情請參閱「一合作一與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

除Ascendis Pharma以外，我們計劃利用本身的平台及網絡，致力與其他擁有可能與我們的產品組合及／或能力具有協同效應或互補作用的內分泌藥物、候選藥物或技術及平台的潛在生物製藥企業合作，尋求業務拓展機會。我們認為與股東及一眾專注於生命科學的戰略資深投資者的關係，將有助於我們成功獲得可創造價值的合作夥伴。從長遠來看，我們計劃利用我們在內分泌學領域的基礎設施及「端到端」能力，成為擬進入相關地區創新內分泌治療的首選合作夥伴。

我們計劃充分利用我們在內分泌學領域的豐富知識及對醫療需求和技術的深度理解，並通過發現及落實有吸引力的許可和合作機會，或通過併購，與其他擁有可能與我們的產品組合具有協同效應或互補作用的內分泌藥物、候選藥物或技術的潛在生物製藥企業合作，尋求業務拓展機會，從而進一步擴展我們的產品管線。

我們的規模化運營及平台，結合一支針對同一批內分泌專業醫生和拜訪對象的商業團隊，具有高度協同性和強大運營槓桿，可最大化進入相關地區的其他內分泌產品的價值：

- 具有同類首創或者同類最佳潛力的協同臨床階段產品。我們根據藥物或候選藥物臨床概況、新穎性及有效性程度、技術差異及目標疾病尚未被滿足的醫療需求以及各自在相關地區的商業潛力，優先引進藥物或候選藥物。
- 僅需少量商業化投入且擁有具吸引力現金流或利潤率的已上市內分泌產品。我們從戰略上尋求授權引入或獲取在美國及歐盟等受監管市場已上市或處於後期開發階段藥物的權利，這可能與我們的產品組合具有協同效應或互補作用。

業 務

作為補充措施，當產品的目標或作用機制符合我們的整體產品管線並具有龐大的目標市場機遇時，我們將在本地CDMO的支持下或通過併購以研究為導向的生物技術公司，擇機建立有前景的創新療法的內部開發管線。

僱員

截至最後實際可行日期，我們共有全職僱員59名，全部在中國，其中擁有博士或醫學博士學位的僱員共14名。下表載列截至最後實際可行日期按職能劃分的僱員細分：

職能	人數	佔總人數%
臨床研發	24	41
生產(包括生產相關研發)	7	12
商業化(包括醫學事務)	9	15
其他	19	32
合計	59	100

與主要管理及研究人員的僱傭協議

我們與主要管理及研究人員訂立標準保密及僱傭協議。與我們主要人員簽訂的該等合同一般包括一項標準的競業禁止協議，禁止僱員在其受僱期間和終止僱傭關係後兩年內直接或間接與我們競爭。合同通常還包括轉讓其在受僱期間的發明及發現的承諾。有關保密條款及與我們主要管理人員簽訂的僱傭協議的詳情，請參閱「董事及高級管理層」。

截至最後實際可行日期，本公司及我們的任何附屬公司均無任何工會。我們認為，我們與僱員維持著良好的工作關係，且我們並無發生任何重大勞資糾紛，或在運營招募員工方面遇到任何重大困難。

招募、培訓及發展

我們基於資質及潛力招募僱員。我們為新僱員提供培訓及定期在職培訓，以提高我們僱員的技能及知識。

業 務

僱員福利

我們的僱員薪酬方案包括薪酬、福利、獎金及激勵型購股權。我們的薪酬方案旨在根據僱員的績效，按規定客觀標準進行衡量，為僱員提供薪酬。根據中國法律法規的要求，我們加入了由省市級政府組織的各種僱員社會保障計劃，包括住房公積金、養老保險、醫療保險及失業保險等。根據中國法律，我們須按僱員薪金、獎金及若干津貼的特定百分比對僱員福利計劃作出供款，最高金額不超過地方政府不時規定的上限。

知識產權

我們根據獨家許可協議獲授予獨家免特許權使用費許可（以及授予分許可的權利），可於相關地區開發、生產（即許可產品或其成分的任何生產活動，包括作臨床前或臨床用途，或為商業銷售、測試、處理、包裝及儲存、正在進行的穩定性測試及與前述任何一項相關的監管活動而進行的生產）、安排製造、使用、銷售、要約銷售、進口、出口或以其他方式商業化我們內分泌學的在研候選藥物。於候選藥物在相關地區獲得監管批准後，我們可選擇要求Ascendis Pharma在不增加我們成本的情況下轉讓與該候選藥物相關的專利所有權。我們在商業上的成功部分取決於我們為我們的候選藥物以及我們的核心技術及其他專業技術獲得並保持專有權利或知識產權保護，及在不侵害、不盜用或不以其他方式侵犯他人的專有權利及知識產權的情況下運營，及防止他人侵害、盜用或以其他方式侵犯我們的專有權利或知識產權的能力。為保護我們的專有權利及知識產權地位，我們授予了中國內地、香港、澳門及台灣發佈與對我們的業務拓展及實施至關重要的候選藥物相關的專利及專利申請的獨家許可。我們還依靠商業秘密、專業技術及持續的技術創新來發展及保持我們一般通過與第三方的合同責任來保護的專有權利及知識產權地位。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未涉及任何侵犯知識產權的申索或訴訟。

截至最後實際可行日期，我們於相關地區擁有自Ascendis Pharma獲得的36項已發佈專利及43項待決專利申請的獨家許可。我們的專利及專利申請組合包括下列各項：

隆培促生長素(lonapegsomatropin)。我們於相關地區擁有自Ascendis Pharma獲得的與隆培促生長素(lonapegsomatropin)相關的八項已發佈專利及四項專利申請的獨家許可。該等已發佈專利預計將於2035年到期。

業 務

那韋培肽(navepegritide)。我們於相關地區擁有自Ascendis Pharma獲得的與那韋培肽(navepegritide)相關的18項已發佈專利及11項專利申請的獨家許可。該等已發佈專利預計將於2040年到期。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)。我們於相關地區擁有自Ascendis Pharma獲得的與帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)相關的八項已發佈專利及21項專利申請的獨家許可。該等已發佈專利預計將於2037年到期。

自動注射器。我們於相關地區擁有自Ascendis Pharma獲得的與自動注射器相關的兩項已發佈專利及七項專利申請的獨家許可。該等已發佈專利預計將於2038年到期。

目前，我們並無於相關地區以外任何司法管轄區擁有或持有任何有關隆培促生長素(lonapegsomatropin)、那韋培肽(navepegritide)及帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的專利或專利申請的任何獨家許可。

有關我們與Ascendis Pharma訂立的獨家許可安排的詳情，請參閱「— 合作 — 與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。在與Ascendis Pharma訂立許可協議之前，我們對他們的知識產權進行了盡職調查，但我們不能保證該等權利不會受到質疑，亦不能保證該等權利將提供有意義的排他性或競爭優勢，或者能使我們成功地開發許可的候選藥物。請參閱「風險因素 — 與我們的業務、業務運營、知識產權、我們的候選藥物的監管批准、商業化及財務前景有關的主要風險 — 我們授權引入的專利及專利申請或我們未來擁有或授權引入的任何專利及專利申請可能會面臨優先權糾紛或發明權糾紛及類似訴訟。如果我們或我們的授權方於該等訴訟中的任何一項敗訴，我們或需自第三方處獲得授權，惟可能無法按商業上合理的條款取得該等授權甚至可能根本無法取得授權，或者導致停止開發、生產和商業化我們的一款或多款候選藥物」。

專利期限取決於其發佈國的法律。專利期限通常為自非臨時專利申請的最早申請日起20年。根據《中華人民共和國專利法》，專利保護的期限自申請日起計算。發明專利權的期限為二十年，實用新型專利權的期限為十年，外觀設計專利權的期限為十五年，均自申請日起計算。專利補償制度於2021年6月1日開始實施，中國已發佈專利可從中受益。為補償新藥上市審評審批佔用的時間，對在中國獲得上市許可的新藥相關發明專利，專利主管部門應專利權人的請求給予專利權期限補償，補償期限不超過五年，新藥批准上市後總有效專利權期限不超過十四年。

業 務

為了降低專利到期風險並獲得必要的知識產權保護，以支持在相關地區開發及商業化我們的候選藥物，一旦相關候選藥物在中國獲得上市許可，我們將根據相關專利法通過專利補償制度申請專利期限延長。除已發佈專利外，我們有權在相關地區為我們的每款候選藥物申請專利。該等專利申請如獲批准，將使我們獲得有關適用候選藥物額外的專利保護。此外，根據獨家許可協議，我們將擁有由本公司或聯屬公司的僱員、代理或服務供應商單獨構思或產生的所有權利、所有權及權益以及任何及所有專利。因此，於專利期限期間及期後，我們可能會開展並繼續我們的研發工作，並繼續擁有自主開發的專利，從而創建一個專利組合，在相關地區全程提供可持續的專利保護。即使已發佈的專利無法獲得專利期限延長及專利補償制度，根據目前待決專利申請及潛在的自主開發專利申請將予發佈的專利所賦予的獨家身份，我們可繼續開發、生產和商業化候選藥物。此外，根據獨家許可協議，我們亦掌握開發、生產和商業化候選藥物所需的技術信息（即任何及所有專業技術、數據、發明、創造、發現、方法、專有信息、工藝、技術、材料以及其他信息及技術），且只要獨家許可協議未終止，該等技術信息的許可使用將繼續有效。

我們主要以「維昇药业」為品牌名稱開展業務。截至最後實際可行日期，我們於相關地區擁有123個註冊商標及四個待決商標申請。我們擁有一個域名，即 www.visenpharma.com。

有關與我們的知識產權有關的其他風險，請參閱「風險因素－與我們的知識產權有關的其他風險」，有關我們知識產權的詳情，請參閱「附錄四－法定及一般資料－B.有關我們業務的進一步資料」。

許可證、執照及其他批文

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們已從有關部門取得所有對我們的業務有重大影響的所有必需執照、批文及許可證。截至最後實際可行日期，我們的三款候選藥物均已收到國家藥監局發出的臨床試驗通知書。

業 務

法律訴訟及合規

截至最後實際可行日期，我們並非任何重大法律或行政訴訟的當事方。就我們所知，政府當局或第三方無計劃提出可能會對我們的業務產生重大不利影響的任何申索或訴訟。此外，截至最後實際可行日期，除董事及高級管理層其他部分所披露者外，董事概不涉及任何實際或可能的重大申索或訴訟。

供應商

我們的供應商

我們的主要供應商主要向我們提供(i)內分泌候選藥物的臨床供應品；(ii)患者登記等運營服務；(iii)我們外包給第三方CRO的若干研發服務；及(iv)租賃物業的出租人。我們已與許多主要供應商建立了穩定關係。

2022年及2023年，我們向五大供應商採購的金額分別為人民幣87.4百萬元及人民幣30.0百萬元，佔相應期間總採購成本的53%及45%。2022年及2023年，我們向最大供應商採購的金額分別為人民幣63.5百萬元及人民幣17.7百萬元，佔相應期間採購成本的39%及26%。

於往績記錄期間，除Ascendis Pharma外，我們的五大供應商均為獨立第三方，且據董事所知，董事、他們各自的聯繫人或於最後實際可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東概無於往績記錄期間於我們五大供應商中擁有任何權益。

此外，我們認為有足夠的替代供應來源，我們已為該等替代供應制定了替代採購戰略。我們將根據供應連續性風險評估，與替代來源建立必要的關係。除與若干CRO簽訂的協議外，我們基於採購訂單訂購供應品及服務，並建立了CRO招投標及管理流程，以使我們能夠獲得更好的條款及條件。

業 務

下表載列於往績記錄期間我們五大供應商的若干信息：

2023年的 五大供應商	供應商背景	所採購的 產品／服務	業務關係 起始時間	一般信貸期 及付款方式	採購額	佔總採購額 的百分比
(人民幣千元)						
Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S	一家總部位於丹麥，專注於內分泌罕見病的全球製藥公司，由Ascendis Pharma A/S全資擁有	產品臨床供應、臨床諮詢及成本分攤	2018年	30-60天，電匯	17,712	26%
供應商A	一家總部位於中國上海的公司。其業務範圍包括物業租賃、物業信息諮詢及企業投資。該公司提供與物業租賃相關的服務，為尋求租賃物業的個人和企業提供解決方案。	辦公租賃	2021年	不適用，電匯	4,092	6%
Ascendis Pharma, Growth Disorders A/S	一家總部位於丹麥，專注於發育失調疾病的全球製藥公司，由Ascendis Pharma A/S全資擁有	產品臨床供應、臨床諮詢	2018年	30-60天，電匯	3,301	5%
供應商B	一家從事房地產物業開發的公司。該公司專注於各類物業的開發，包括住宅、商業或混合用途項目。	辦公租賃	2021年	不適用，電匯	2,480	4%

業 務

2023年的 五大供應商	供應商背景	所採購的 產品／服務	業務關係 起始時間	一般信貸期 及付款方式	採購額	佔總採購額 的百分比
(人民幣千元)						
供應商C	一家結構完善、多學科、綜合性醫學教育中心，隸屬於北京大學，擁有10家大學附屬醫院及14家教學醫院	患者登記	2021年	30天， 電匯	2,378	4%
合計					<u>29,963</u>	<u>45%</u>
2022年的五大供應 商	供應商背景	所採購的 產品／服務	業務關係 起始時間	一般信貸期 及付款方式	採購額	佔總採購額的 百分比
(人民幣千元)						
Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S	一家總部位於丹麥，專注於內分泌罕見病的全球製藥公司，由Ascendis Pharma A/S全資擁有	產品臨床供應、臨床諮詢、成本分攤	2018年	30-60天， 電匯	63,499	39%
Ascendis Pharma Bone Diseases A/S	一家總部位於丹麥，專注於骨科疾病的全球製藥公司，由Ascendis Pharma A/S全資擁有	產品臨床供應、臨床諮詢	2018年	30-60天， 電匯	6,576	4%
供應商C	一家結構完善、多學科、綜合性醫學教育中心，隸屬於北京大學，擁有10家大學附屬醫院及14家教學醫院	患者登記	2021年	30天， 電匯	6,440	4%

業 務

2022年的五大供應商	所採購的	業務關係	一般信貸期	佔總採購額的		
商	產品／服務	起始時間	及付款方式	採購額	百分比	
(人民幣千元)						
供應商D	一家總部位於蘇州的建築服務公司	建築單元	2022年	60天， 電匯	5,503	3%
供應商E	一家總部位於杭州，可為全球生物製藥及醫療器械產業提供全方位服務的領先CRO	CRO	2019年	60天， 電匯	5,355	3%
				合計	<u>87,353</u>	<u>53%</u>

客戶

迄今為止，我們尚未從產品銷售中產生任何收入，也未預期於一款或多款候選藥物商業化前從產品銷售中獲得任何收入。

競爭

製藥行業競爭激烈且可能迅速發生重大變化，我們預計，其他組織將會直接競爭開發LAGH療法及其他內分泌療法。其中包括Novo Nordisk A/S、安徽安科生物工程(集團)股份有限公司、長春金賽藥業有限責任公司、廈門特寶生物工程股份有限公司、上海聯合賽爾生物工程有限公司、I-Mab Biopharma Co., Ltd.，以及其他大型跨國製藥公司、立足中國的創新型生物製藥公司、老牌生物技術公司、專業製藥及仿製藥公司、高等院校及其他研究機構。我們的許多競爭對手擁有更多的資源、更大的研發職能部門以及更有經驗的市場及生產組織。因此，如果該等公司的候選藥物正處於臨床開發階段，其可能會比我們更有效地銷售及推廣其產品，或者更快地獲得監管部門的批准。

業 務

此外，我們的競爭對手可能已成功開發、獲得或許可技術及優於或市場推廣較我們目前處於開發階段或可能開發的候選藥物更加有效的藥物製劑，從而可能導致我們的產品過時及失去競爭力。有關可能與我們目前處於開發階段的候選藥物形成競爭的公司的附加資料，請參閱「—我們的內分泌藥物產品管線」。如果我們的競爭對手開發或推廣的產品或療法比我們目前或未來的候選藥物更有效、更安全或更低成本，或者比我們的候選藥物更快地獲得監管部門對其產品的批准，我們的商業機會可能會減少或消失。

質量管理體系

我們相信有效的質量管理體系對於確保我們的產品質量、維持我們的聲譽及成功都是至關重要的。我們的高級管理團隊積極參與制定內部質量控制政策，並監督我們的整體質量控制流程。我們已經建立了涵蓋整個臨床開發生命週期的全面質量控制程序及方案。

我們已經建立了獨立的質量管理體系，並高度重視候選藥物臨床開發中的質量控制及保證。我們的質量管理團隊監督及推動我們的質量績效，分配足夠的資源以實施質量管理體系，並建立質量治理機制。我們亦進行定期培訓，以便我們的質量管理團隊了解我們的業務經營適用的監管要求。

我們質量管理團隊的主要職責包括：

- 為我們的業務職能建立穩健的質量管理體系，以確保我們所有的經營活動符合全球及當地監管要求；不斷評估體系，以進行優化及改進；
- 制定並實施審計計劃，以進行調查人員現場審計、內部流程審計及供應商審計，從而確保我們符合適用的監管要求；
- 建立及維護綜合風險質量審核以及評估戰略及指標，協調及執行本公司及個別項目的風險評估，以確保具有足夠的質量指標，並及時向我們的高級管理團隊報告；

業 務

- 維護我們的供應商管理體系，包括建立適當程序對供應商進行評估、監督供應商的績效、審查及批准質量協議及其他職責；及
- 確保患者在臨床試驗期間的安全及健康以及臨床試驗數據的可信度。

風險管理

我們意識到風險管理對我們業務營運的成功至關重要。我們面臨的主要營運風險包括整體市況及中國和全球醫藥市場的監管環境的變化、我們開發、生產和商業化候選藥物的能力以及我們與其他製藥公司競爭的能力。有關我們所面臨的各種風險及不確定因素的討論，請參閱「風險因素」。我們亦面臨各種市場風險。具體而言，我們面臨正常業務過程中產生的信貸、流動資金、利率及貨幣風險。有關該等市場風險的討論，請參閱「財務資料－財務風險披露」。

我們已採納一整套風險管理政策，訂明風險管理框架，以持續識別、評估、評價及監察與我們的戰略目標相關的主要風險。我們風險管理政策的實施先經我們的審計委員會並最終由董事監督。管理層識別出的風險將根據可能性和影響進行分析，並將由我們妥善跟進和緩解，並向董事匯報。

以下主要原則概述我們有關風險管理及內部控制的方法：

- 由高級管理層及部門主管組成的管治委員會將監督和管理與我們的業務運營相關的整體風險，包括(i)審查及批准我們的風險管理政策，確保其與我們的企業目標一致；(ii)審查及核准我們的企業風險承受能力；(iii)監控與我們業務運營有關的最大風險及管理層對有關風險的處理；(iv)根據我們的企業風險承受能力審查我們的企業風險；及(v)監控和確保我們的風險管理框架在本公司內得到恰當應用。
- 我們的首席執行官負責(i)制定及更新我們的風險管理政策及目標；(ii)審查及批准本公司重大風險管理事項；(iii)發佈風險管理措施；(iv)為本公司相關部門提供風險管理方法指導；(v)審查相關部門對主要風險的報告並提供

業 務

反饋意見；(vi)監督相關部門執行我們的風險管理措施；(vii)確保本公司具備適當的架構、流程及能力；及(viii)向董事報告我們的重大風險。

- 本公司的相關部門（包括但不限於財務部、法務合規部及人力資源部）負責實施我們的風險管理政策並執行日常風險管理常規。為將本公司的風險管理正式化，並設定通用的透明度及風險管理績效級別，相關部門將(i)收集有關其運營或職能的風險信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響其目標的所有主要風險的識別、優先級劃分、計量及分類；(iii)每年擬備一份風險管理報告，供首席執行官審查；(iv)持續監控與其運營或職能有關的主要風險；(v)必要時採取適當的風險應對措施；及(vi)制定及維持適當的機制，以促進風險管理框架的應用。

我們認為董事和高級管理層擁有必要的知識和經驗，可在風險管理和內部控制方面提供良好的企業管治監督。有關他們的資質及經驗的詳情，請參閱「董事及高級管理層」。

內部控制

我們已聘請獨立的內部控制顧問，對我們的內部控制和風險管理進行審查並提供補救建議。內部控制顧問從若干方面（包括財務報告和披露控制、公司層面的控制、信息系統控制管理及我們運營的其他程序）對我們的內部控制系統執行了一套審查程序。內部控制顧問於2023年6月及7月開展工作，於審查中並無發現在我們的風險管理及內部控制系統中存在將對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的任何缺陷。

董事負責制定並確保有效的內部控制，以隨時保障股東的投資。我們的內部控制政策列明框架以持續識別、評估、評價及監察與我們的戰略目標相關的主要風險。

業 務

於往績記錄期間，我們定期審查及強化內部控制系統。下文概述我們已經實施或計劃實施的內部控制政策、措施及程序：

- 我們針對業務運營的各個方面（如合同管理政策、風險管理及知識產權保護）採取了各種措施及程序。作為僱員培訓計劃的一部分，我們定期向僱員提供有關該等措施及程序的培訓。此外，我們監察該等措施及程序的實施情況。
- 負責監察本公司企業管治的董事亦將在法律顧問的幫助下定期審查我們[編纂]後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們已成立[編纂]後生效的審計委員會，(i)就任免外聘核數師向董事提出建議；及(ii)審閱財務報表並就財務報告提供意見，並監督本公司的內部控制程序。
- 我們在僱員中維持嚴格反腐敗政策，因此我們相信，中國政府為糾正製藥行業的腐敗行為而採取的日益嚴格的措施對我們的影響甚微。我們嚴格禁止在我們的任何業務運營中出現賄賂或其他不正當的支付行為。此項禁令適用於世界任何地方的所有商業活動，無論是涉及政府官員還是醫療專業人士。本政策所禁止的不正當支付包括賄賂、回扣、過度饋贈或款待，或為獲得不正當商業利益而支付或提供的任何其他款項。我們保存準確的賬簿及記錄，合理詳細地反映交易及資產處置情況。對於虛假發票或異常、過度或描述不充分的費用支付要求，我們會拒絕並及時報告。在我們的賬簿和記錄中，絕不接受誤導性、不完整或虛假條目。我們亦將確保任何未來的商業化團隊人員遵守適用的法律要求，其中包括對就未經批准的用途或患者群體推廣藥物的限制，以及對行業申辦的科學及教育活動的限制。
- 我們已制定程序保護利益相關方（包括但不限於僱員及醫療專業人士）個人信息的機密性。一般而言，我們無法接觸到患者的個人資料。我們堅持要求我們的人員接受收集、處理及保護個人信息的培訓政策，並要求我們的CRO在與其簽訂的協議中加入適當的資料保護措施及相關條款，根據該等條款，他們有責任保護所掌握的資料。根據GCP及相關法規，對臨床試驗

業 務

數據的訪問僅嚴格限制於獲授權人員。此外，我們要求參與臨床試驗的外部人員及內部僱員遵守保密要求。資料僅用於經患者同意並符合同意書規定的預期用途，在未獲得患者同意的情況下，不允許使用同意書範圍以外的資料。

- 我們已聘請若干中國的律師事務所為我們提供有關中國法律法規的建議，並幫助我們及時了解中國的法律法規。我們將繼續在必要時安排外部法律顧問及／或任何適當的認證機構不時提供各種培訓，以向董事、高級管理層及相關僱員介紹最新的中國法律法規。
- 董事認為，合規為我們創造可持續價值，並致力於在全體僱員中培養合規文化。為確保該合規文化融入日常工作流程，並在整個組織內為個人行為設定期望，我們定期進行內部合規檢查及檢驗、採取嚴格的內部問責制度，並開展合規培訓。

土地及物業

我們的總部位於上海，我們在北京、蘇州及台北亦設有辦事處。截至本文件日期，我們已在相關地區租賃及使用約1,726.48平方米的辦公空間。相關租賃協議的租賃屆滿日期為2024年6月26日至2026年8月28日。我們預計於租約屆滿後續期將不會有較大困難，倘我們未能續期任何租約，亦將不會對我們的營運造成任何重大影響。

下表載列我們截至最後實際可行日期的租賃物業及土地使用權的概要。

所在地	物業類型	建築面積 (平方米)	租賃物業／ 土地使用權	屆滿日期
中國北京	辦公室	595.60	租賃	2024年7月19日
中國上海	辦公室	482.04	租賃	2025年9月30日
中國上海	辦公室	64.49	租賃	2024年12月14日
中國上海	倉庫	45	租賃	2025年9月30日

業 務

所在地	物業類型	建築面積 (平方米)	租賃物業/ 土地使用權	屆滿日期
中國上海	註冊地址	/	租賃	2026年8月28日
中國蘇州	辦公室	10	租賃	2024年12月26日
中國蘇州	建築車道	504.27	租賃	2024年6月26日
中國台灣	辦公室	25.08	租賃	2025年3月31日

保險

我們認為我們所投購的保險符合市場慣例且對我們的業務而言屬充足。我們的保險單涵蓋我們臨床試驗中發生的不良事件，包括由本公司進行或資助的任何臨床試驗中產生的人身傷害及財產損失。請參閱「風險因素 – 我們的投保範圍有限，任何超過我們投保範圍的申索均可能導致我們產生大量成本及分散資源」。

社會、健康、工作安全和環境事宜

我們致力於將企業社會責任原則納入我們的運營決策及實踐。例如，於2020年，我們與中國罕見病聯盟（一個全國非營利性罕見病合作交流平台）簽署了一份為期五年的戰略合作出資協議，以支持成立軟骨發育不全顧問委員會。我們亦投資於其他各種企業社會責任工作，包括向防治COVID-19的醫院、大學及基金會等組織捐贈及贊助醫學會議。於2022年及2023年，我們於上述企業社會責任活動方面分別花費了約人民幣2.5百萬元及人民幣1.9百萬元。

我們須遵守中國的環境保護及職業健康與安全法律法規。然而，由於我們專注於為特定內分泌疾病提供治療方案，且於往績記錄期間尚未開始商業化生產，我們於該期間並未產生重大環境合規開支，且我們預計該等合規開支於未來亦不屬重大。我們將繼續努力，通過限制溫室氣體的排放、呼籲僱員環保生活方式等，為改善環境做出貢獻。

業 務

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們已遵守中國相關環境及職業健康與安全法律法規，且我們於同期並無發生任何對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的事件或投訴。

我們致力於為僱員提供安全的工作環境。我們已實施工作安全指引，當中對安全實踐、事故預防和事故報告作出規定。當我們日後開展生產活動時，我們將在全公司範圍內實施環境、健康及安全（「EHS」）政策及操作程序。隨著我們實施該等政策及程序，我們預計日後有關環境合規事宜的開支將會增加。