

## 業 務

### 概覽

Ascletis是一個一體化抗病毒平台，專注於開發及商業化針對丙肝、HIV和乙肝的創新的、同類最佳的藥物。在具備深厚專業知識及良好往績記錄的管理團隊所領導下，我們已建立綜合平台，涵蓋了從發現和開發到生產和商業化的整個價值鏈。

我們目前有五項抗病毒藥物發現和開發計劃，包括兩個處於或臨近商用階段的丙肝在研藥物和一個已完成第二a階段臨床試驗的HIV在研藥物。此外，我們有一個已完成第一階段及第一階段擴展臨床試驗的肝癌在研藥物。我們的產品管線如下：

### 接近商業資產

- **戈諾衛®**。戈諾衛®(達諾瑞韋)是首種由中國國內公司開發的處於商業階段的HCV治療藥物。於2018年6月8日，達諾瑞韋的新藥申請已獲得CFDA批准，且我們已開始於中國進行戈諾衛®(達諾瑞韋)的商業化。戈諾衛®是一種直接抗丙肝病毒(「DAA」)及NS3/4A蛋白酶抑制劑，其與聚乙二醇干擾素及利巴韋林共同使用時(「戈諾衛治療方案」)可獲得較高的治癒率(97%) (SVR12)、更短的療程(12週)及優異的安全及耐受性表現，而目前中國主要的聚乙二醇干擾素和利巴韋林治療方案實現的治癒率約為60% (SVR24)，療程為48至72週。
- **拉維達韋**。我們認為拉維達韋是一種同類最佳的，針對丙肝NS5A靶點位置的泛基因型DAA。拉維達韋與戈諾衛®及利巴韋林共同服用時構成全口服、不含干擾素的HCV治療方案(「RDV/DNV治療方案」)。我們的RDV/DNV治療方案是首種由中國國內公司開發的全口服、不含干擾素的三階段臨床實驗已完成的HCV治療方案，預計到2018年第三季度在中國提交新藥申請。RDV/DNV方案具有99%的治癒率(SVR12)、更短的療程(12週)、優異的安全性表現以及對基線NS5A耐藥突變患者具有100%的治癒率(SVR12)，以上全部使該治療方案優於我們的競爭對手。

### 其他管線資產

- **ASC21**—待提出新藥臨床申請的HCV核苷類NS5B聚合酶抑制劑。ASC21是一種在體外研究中被證明為有效及泛基因型具有抗病毒活性的核苷類NS5B聚合酶抑制劑，具有較高的基因耐藥性屏障。我們計劃於2018年第三季度在中國提交新藥臨床試驗申請。

## 業 務

- *ASC09-IIa 期臨床已完成的 HIV-1 治療在研藥物*。ASC09 是一種治療 HIV-1 感染的潛在的同類最佳的蛋白酶抑制劑。ASC09 有前所未有的基因耐藥屏障，已完成 I 期及 IIa 期臨床試驗，已顯示有效的抗病毒活動。該等臨床試驗亦顯示出 ASC09 的安全性及良好的承受性。該等特徵使 ASC09 成為一種有潛力的 HIV 治療候選方案，同時適用於未經治療及已經治療患者。我們計劃於 2020 年在中國啟動 IIb 期臨床試驗。
- *ASC06-I 期臨床已完成的肝癌在研藥物*。我們旨在將 ASC06 開發為第一種採用 RNA 干擾（一種藥物發現及開發領域的突破性方法）的治療肝癌的 [全身給藥型] 藥物。ASC06 能夠抑制兩種肝癌細胞生長的關鍵基因－血管內皮生長因子（「VEGF」）及紡錘體驅動蛋白（「KSP」）。ASC06 已完成 I 期及 I 期延長的臨床試驗，結果顯示 50% 接受  $\geq 0.7\text{mg/kg}$  治療的患者病情接近穩定，而一名患者獲得完全應答。我們預計於 2020 年在中國啟動 II 期臨床試驗。

我們亦有兩項內部的臨床前開發計劃處於發現階段。一項為開發新療法以實現 HBV 較高的功能治愈率。另一項為專注新目標治療非酒精性脂肪性肝炎（「NASH」，一種脂肪性肝病）的突破性療法。

在開發藥物方面我們擁有強勁的往績記錄及較高的成功率。我們有針對三個有效目標的三種 HCV 在研藥物，其中我們已完成兩種 HCV 在研藥物的第三階段臨床試驗。我們相信，這一極高的成功率是我們研發團隊能力及努力的體現。我們的研發團隊包括來自 GSK 及羅氏等全球醫藥公司的資深科學家。為準備戈諾衛®及拉維達韋的商業化，我們用兩年時間成立了一隻 150 人的商業化團隊，涵蓋四種主要職能，包括銷售、營銷策略、市場進入／醫保報銷以及渠道／分銷。在預期我們的在研藥物商業化的同時，我們已建立年產能 130 百萬片的生產設施。

本公司由一隻高級管理團隊領導，包括世界級的科學家，在抗病毒藥物的開發及商業化方面具有豐富的經驗。我們的創始人吳博士創建並全身心投入本公司，目標是為中國和全球的患者找到和開發包括病毒感染在內的致命疾病的創新療法。我們相信，我們經驗豐富的高級管理團隊所領導的我們的一體化抗病毒平台將使我們能夠擴大我們的業務及未來實現可持續發展。此外，我們的平台已使我們成為全球領先的製藥公司在中國抗病毒領域的首選合作夥伴，我們獲全球知名製藥公司如羅氏及強生公司授權使用其臨床階段的高質量抗病毒候選化合物即是明證。

## 業 務

### 競爭優勢

#### 中國國內企業開發的第一種處於商用階段的丙肝療法

丙肝是一種在中國廣泛分佈的傳染病，目前尚無有效疫苗。根據F&S報告，2017年中國約有25.2百萬名丙肝患者，包括約350,000新感染患者。

中國突破性丙肝治療方案的市場潛力巨大。中國丙肝目前的主要治療方案包括聚乙二醇干擾素及利巴韋林，其一般具有(i)約60%的治癒率(亦稱持續病毒學應答)(SVR24)；(ii)針對基因I型丙肝48至72週的漫長療程；及(iii)明顯的副作用及糟糕的耐受性。

與目前中國的主要治療方案相比，我們的戈諾衛是一種突破性的丙肝治療在研藥物。戈諾衛<sup>®</sup>是一種DAA，其抑制丙肝NS3/4A蛋白酶並具有對來自HCV基因1至6型的HCV NS3/4A蛋白酶的有效活性。戈諾衛治療方案(i)可實現97%的治癒率(SVR12)；(ii)具有12週的較短療程；(iii)提供優異的安全及耐受性；(iv)對非肝硬化及肝硬化患者均有效；(v)可能降低HCC的發生率，尤其是在肝硬化患者群體中；及(vi)可能降低因乙肝／丙肝共同感染患者的再次發病而導致的肝炎發病率。

達諾瑞韋因創新性而被CFDA接受為優先審評。達諾瑞韋的新藥申請已於2018年6月8日被CFDA批准。達諾瑞韋已被國家健康及計劃生育委員會指定為十三五規劃當中的國家科技重大專項重大新藥創制專項立項，我們相信這能夠在市場開拓及報銷可能性方面為我們帶來巨大的優勢。

#### 中國國內企業開發的第一種已完成第三階段的全口服、不含干擾素的丙肝治療方案

我們開發的拉維達韋是針對丙肝NS5A蛋白的同類最佳的，泛基因型抑制劑。與我們競爭對手的已於中國獲批的NS5A抑制劑相比，拉維達韋提供優良的抗病毒能力，更高的基因耐藥性屏障及更好的安全性。我們的第二／第三階段臨床試驗已告完成，治癒率為99% (SVR12)。臨床試驗結果顯示我們的全口服RDV/DNV治療方案：(i)展示99%的治癒率(SVR12)；(ii)具有較短的療程(12週)；及(iii)提供優異的安全及耐受性。

顯而易見地，我們的RDV/DNV治療方案對其中基線NS5A耐藥突變的丙肝患者可實現100%的治癒率(SVR12)，進一步與我們的競爭對手在中國推出的產品區別開來。根據F&S報告，2017年，中國超過19%丙肝的患者有基線NS5A耐藥突變的，患者總數為4.8百萬人。

## 業 務

我們認為拉維達韋為同類最佳的NS5A抑制劑，具體描述如下：

- **泛基因型。**體外實驗顯示，拉維達韋對第1至6種基因型的丙肝具有抗病毒能力。拉維達韋結合索磷布韋(「**RDV/SOF 治療方案**」)的兩次第三階段臨床試驗結果顯示，其分別對基因1、2、3及6型能夠實現97%的整體治癒率(SVR12)，對基因4型患者能夠實現95%的治癒率(SVR12)；
- **對難治基因型有效。**RDV/SOF治療方案的第三階段臨床試驗結果顯示其對基因1a型患者可實現99%的治癒率(SVR12)及對基因3型患者可實現97%的治癒率(SVR12)；
- **對肝硬化患者有效。**RDV/SOF治療方案的第三階段臨床試驗結果顯示其對肝硬化患者可實現96%的治癒率(SVR12)；及
- **對HCV/HIV共同感染患者有效。**RDV/SOF治療方案的第三階段臨床試驗結果顯示其對HCV/HIV共同感染患者可實現97%的治癒率(SVR12)。

我們的待進行新藥臨床試驗申請的在研藥物ASC21，是一種核苷類NS5B聚合酶抑制劑，具備索磷布韋超抗病毒活性。拉維達韋與ASC21結合形成一種治療方案(「**RDV/ASC21 治療方案**」)，具有潛在泛基因型活性，用於治療難治基因型、肝硬化及HCV/HIV共同感染患者。

與戈諾衛®類似，拉維達韋亦被國家健康及計劃生育委員會指定為十三五規劃當中的國家科技重大專項重大新藥創制專項立項以及被CFDA指定為優先審核及批准的1類藥物，我們相信這能夠在市場開拓及報銷可能性方面為我們帶來巨大的優勢。我們預計將於2018年第三季度提交拉維達韋的新藥申請。

憑藉RDV/DNV治療方案及戈諾衛®治療方案，我們致力於為中國廣大丙肝患者提供多種先進治療方案。

### 經驗豐富、準備充分的完善商業化團隊

在準備戈諾衛®及拉維達韋商業化的過程中，我們已耗費兩年成立一隻150人的商業化團隊，其成員擁有廣泛的藥物商業化經驗(特別是肝炎領域)。我們認為，我們的商業化團隊在以下方面的優勢使我們有別於我們的競爭對手，該等優勢對於我們推出戈諾衛治療方案及RDV/DNV療法後的銷售至關重要：

- **經驗豐富的團隊。**我們商業化團隊的大部份成員擁有在全球領先製藥公司的廣泛經驗，尤其是擔任丙肝或乙肝的銷售團隊成員，彼等曾任職於羅氏、百時美施貴寶、葛蘭素史克、默克及諾華等集團的中國公司。我們商業化團隊分別負責銷



## 業 務

售、營銷策略、市場開拓／報銷及渠道／分銷的多位領導者均擁有十年以上製藥業經驗(尤其是肝炎領域)，其中多位擁有可靠的博路定及派羅欣等肝炎暢銷藥銷售記錄。

- **充分準備。**我們自2016年2月開始建立商業化團隊，從而為我們首批產品的商業化奠定基礎，並製定有針對性的營銷策略。我們的商業化前工作主要包括發佈前市場研究及患者分析、品牌建設、發現及教育約5,500名肝炎領域的專家及關鍵意見領袖。我們認為，提高疾病認知對於促進藥物發佈後的初始銷售至關重要，因為丙肝屬於慢性疾病而丙肝的突破性治療頗受醫生與患者的期待。為此，我們與相關臨床科室的醫生廣泛分享商業前學術及專業信息。此外，我們開始深入了解全中國主要分銷商的市場動態，以建立我們在研藥物的分銷網絡。
- **覆蓋廣泛，目標明確。**我們的商業化團隊戰略性地專注於中國丙肝最高發地區的850多家醫院。在我們選擇醫院的過程中，我們利用了我們的上市前市場分析以針對丙肝最流行地區的醫院、專科醫生及關鍵意見領袖。

### 具有潛在同類最佳在研藥物的強大研發產品管線

除了戈諾衛®及拉維達韋，我們的產品組合包括兩種專注於HIV及肝癌的臨床階段在研藥物及一種待進行新藥臨床試驗申請的丙肝核苷類NS5B聚合酶抑制劑，我們認為均有潛力成為同類最佳。

- **ASC21**是一種在抗病毒體外研究中被證明為有效並具備泛基因型活性及較高的基因耐藥性屏障的核苷類NS5B聚合酶抑制劑。ASC21與拉維達韋結合形成一種治療方案，具有潛在泛基因型活性，可用於有效治療難治基因型、肝硬化及HCV／HIV共同感染患者。我們計劃於2018年第三季度在中國提交新藥臨床試驗申請。
- **ASC09**是一種治療HIV一類感染的潛在的同類最佳的蛋白酶抑制劑。ASC09有前所未有的基因耐藥屏障並已完成I期及IIa期臨床試驗，已顯示有效的抗病毒活性。經過兩週的單一治療，ASC09展示了高達1.79log的病毒載量下降(患者抽血樣本病毒載量下降的62倍)。在使用患者分離病毒的體外研究中顯示，在HIV對ASC09形成抗藥性之前需要完成七次突變，說明與其他已獲批的蛋白酶抑制劑相比，ASC09具有前所未有的高基因耐藥性屏障。高基因耐藥性屏障使ASC09成為一種極具潛力的HIV候選治療方案，同時適用於未經治療及已經治療患者。我們計劃於2020年啟動IIb期臨床試驗。

## 業 務

- 我們竭力發展 ASC06 作為第一種採用 RNA 干擾技術治療肝癌的全身給藥型藥物。該技術旨在抑制兩種肝癌細胞生長的關鍵基因－VEGF 及紡錘體驅動蛋白。ASC06 已完成 I 期對 41 名患者的臨床試驗以及對七名患者階段 I 期延長臨床試驗。我們預計於 2020 年在中國啟動 ASC06 的 II 期臨床試驗。

我們還有兩項內部的藥物開發計劃處於發現階段。一項為開發可實現針對乙肝的高度功能性治療的創新治療方案，另外一種是針對 NASH 的新目標的突破性治療方案。

### 領導我們一體化抗病毒平台的有遠見管理人員

我們已建成一個涵蓋了從發現和開發到生產和商業化的整個價值鏈的綜合抗病毒平台，由包括世界級科學家在內的管理團隊領導，管理團隊於抗病毒藥物研發及商業化方面擁有豐富經驗。

- **創始人。**我們的創始人吳博士創建並全身心投入本公司，目標是為中國和全球的患者找到及開發包括病毒感染在內的致命疾病的創新療法。於創立本公司之前，吳博士曾擔任美國葛蘭素史克副總裁，負責 HIV 藥物研發。任職於葛蘭素史克之前，彼為位於蒙特利爾的上市公司 Ambrilia (前稱 Procyon) 的副總裁，負責病毒疾病及腫瘤學臨床前及基礎研究。吳博士入選中國政府推出的著名「千人計劃」。
- **往績卓著的研發團隊。**我們的研發專長涵蓋抗病毒藥物的藥物發現、臨床前及臨床開發。我們的研發團隊由來自 GSK、羅氏等全球醫藥公司的資深科學家領導。於過往年度，我們的臨床團隊專注於達諾瑞韋及拉維達韋的臨床開發，兩者均為突破性在研藥物。我們在推動創新型在研藥物通過臨床開發方面擁有良好的往績記錄。達諾瑞韋的新藥臨床試驗申請已於 2015 年 9 月獲批，新藥申請亦僅僅於 33 個月於 2018 年 6 月 8 日獲 CFDA 批准。於 2018 年 4 月，拉維達韋 II 期／III 期臨床試驗已完成，治癒率為 99%(SVR12)。
- **經驗豐富的商業化團隊。**我們用兩年時間打造了一隻約 150 人的商業化團隊，其多位領導者擁有在全球領先製藥公司的豐富經驗，尤其是擔任丙肝或乙肝銷售團隊成員，彼等曾任職羅氏、BMS、GSK、Merck 及 Novartis 等集團的中國公司。有關我們商業化團隊的詳情，請參閱「一經驗豐富、準備充分的完善商業化團隊」及「一商業化－商業化團隊」。

## 業 務

- 強大的生產團隊。在預期我們的在研藥物商業化之際，我們於過往三年已成立一隻具備跨國製藥公司(如 Sanofi)相關工作經驗的生產團隊。我們已建成年產 130 百萬片的生產設施並獲得相關藥品及原料藥生產許可證(達諾瑞韋及拉維達韋)。
- 專業及成熟投資者的大力支持。我們已經獲得了諸如 C-Bridge Capital GP Ltd、高盛實體、Qianhai Cayman 等眾多成熟投資者 1.55 億美元的融資。我們的投資者擁有豐富的生物技術公司投資經驗及專業知識。

我們相信，我們經驗豐富的高級管理團隊所領導的一體化抗病毒平台將使我們能夠擴大我們的業務及未來實現可持續發展。此外，我們的平台已使我們成為全球領先的製藥公司在中國抗病毒領域的首選合作夥伴，全球知名製藥公司如羅氏及強生公司向我們授權使用其臨床階段的高質量抗病毒候選化合物即是明證。

### 業務策略

我們的使命是成為一家世界級生物技術公司，致力於解決三大治療領域尚未滿足的醫療需求：抗病毒、癌症及脂肪肝疾病。我們計劃利用我們的優勢實現以下方面的業務策略。

#### 提高戈諾衛®的銷售額

我們已劃撥大量資源為推出戈諾衛做準備。為了提高銷售額，我們計劃：

- 擴充我們的商業化團隊，以擴大我們在丙肝感染率較高地區的醫院及醫生的覆蓋面，實現可持續增長；
- 透過擴大我們的分銷商網絡及 DTP 藥房網絡提高戈諾衛®的可獲得性；
- 透過以下方式提高患者對戈諾衛的負擔能力：(i) 利用戈諾衛作為一類新藥及創新療法的地位，尋求列入國家及省級報銷目錄；(ii) 與商業保險公司開展積極商討；及
- 與診斷設備及試劑製造商、獨立臨床實驗室、健康檢查網絡及互聯網醫療保健公司合作，以提高 HCV 在健康人群中的認知度，及尋找更多的患者用我們的產品診斷及治療。

## 業 務

### 利用我們的戈諾衛<sup>®</sup>經驗來實現拉維達韋的商業化

我們的II/III臨床試驗已完成，治愈率為99% (SVR12)。我們計劃於2018年第三季度提交新藥申請。隨著拉維達韋的推出，我們將擁有RDV/DNV治療方案及戈諾衛治療方案(分別指DAA全口服方案及DAA+PR方案)，在中國與其他方案展開競爭。憑藉我們對戈諾衛<sup>®</sup>的監管及商業化經驗，我們相信，我們將能夠加快拉維達韋的新藥申請批准並使拉維達韋的銷售最大化。

拉維達韋亦被國家健康及計劃生育委員會指定為十三五規劃當中的國家科技重大專項重大新藥創制專項立項。我們擬就拉維達韋作為第一類藥物提交新藥申請且拉維達韋已被CFDA指定為優先審核的藥物，我們相信這能夠在市場開拓及醫保方面為我們帶來巨大的優勢。

### 提高患者意識及教育，以增加丙肝治療需求

中國政府出台了提高丙肝意識及提升診斷率的政策。國家衛生健康委員會公佈了「丙型肝炎病毒篩查和管理」的標準，其中載列了丙肝感染分類、適用於醫療機構的丙型肝炎病毒患者的篩查及管理程序。「中國病毒性肝炎防治規劃」亦於2017年10月公佈。為了幫助政府實現實質性治愈丙肝的國家目標，我們計劃：

- 與健康檢查網絡、診斷設備及試劑製造商、醫院、醫學協會、非營利性組織、獨立臨床實驗室及互聯網醫療保健公司合作，以提高對丙肝的認識；
- 與國家及地方政府合作制定並實施提高診斷率的政策；及
- 加強與關鍵意見領袖的合作；例如，我們現時正與關鍵意見領袖合作開展「浙江無丙肝行動計劃」，同時我們亦是「中國清除丙肝聯盟」的成員。

### 發展和鞏固抗病毒渠道

我們將利用我們的市場地位及專有技術努力擴大我們的產品組合及研發渠道，並重點關注抗HCV、HIV、HBV、肝癌以及脂肪肝疾病的在研藥物。



## 業 務

在戈諾衛®(達諾瑞韋)及拉維達韋之外，我們目前計劃在抗病毒渠道中發展三個藥品開發項目。我們的HIV在研藥品預計將於2020年開始IIb期臨床試驗。我們有第三種HCV在研藥品，可抑制NS5B聚合酶，已完成臨床前研究，而我們計劃於2018年在中國提出新藥臨床試驗申請。我們還有一個乙肝項目處於發現階段。此外，我們計劃通過擴大我們的研發團隊增加我們於臨床開發能力方面的投資。

我們目前擁有一個針對肝癌的臨床階段藥物開發計劃以及一個針對脂肪肝疾病的發現階段藥物開發計劃。我們擬繼續我們在腫瘤及脂肪肝以及醫療需求尚未得到滿足的其他疾病治療領域的研發活動。

### 發揮和加強我們的平台優勢，進一步尋求許可及收購機會

我們已打造出一個全價值鏈的抗病毒平台，覆蓋從發現及開發到生產及商業化的整個價值鏈。作為中國領先創新生物科技公司，我們認為，對於正尋求在中國市場實現資產價值的全球生物製藥公司，我們已成為具吸引力的潛在合作夥伴。我們認為進口許可模式乃補充現有產品渠道的有效方式。因此，在推出我們的首個產品及[編纂]完成後，我們將發揮我們在抗病毒領域的優勢以及我們的市場地位及財務優勢物色並成功收購許可資產。截至最後實際可行日期，我們並無物色到任何特定收購目標。

## 我們的產品渠道

### 概覽

我們是一個全價值鏈抗病毒平台，專注於開發創新、同類最佳的抗HCV、HIV及HBV藥物。我們現有五個抗病毒藥物發現和開發項目，其中三項為HCV治療項目，一個為HIV治療項目，另外一個為HBV治療項目。此外，我們有兩個專注於肝臟疾病的項目。

## 業 務

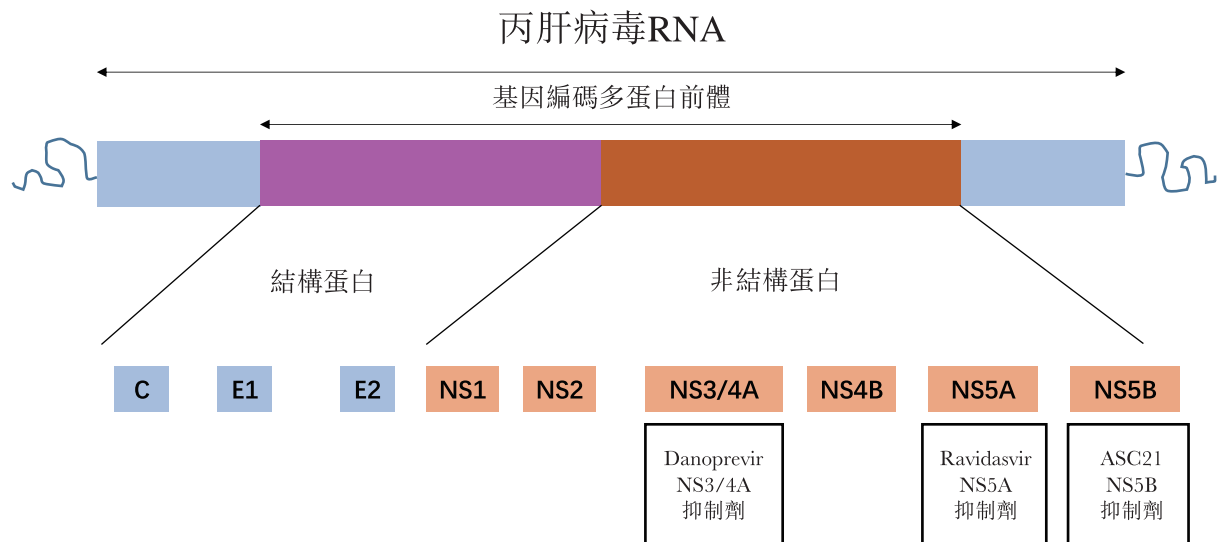
迄今為止，我們有兩種丙肝在研藥物處於或臨近商用階段，一種處於待臨床實驗階段。我們的HIV在研藥物已完成IIa期的臨床試驗，而我們的肝癌在研藥物已完成I期及I期擴展臨床試驗。下表概述了我們的產品管線。

醫療領域	目標	適應症	在研藥物	臨床前	第I期	第II期	第III期	新藥申請申報	上市	許可方	商業權利
抗病毒	NS3/4A	HCV	達諾瑞韋							Roche	大中華地區
	NS5A	HCV	拉維達韋							Presidio	大中華地區
	NS5B	HCV	ASC21							Medivir	大中華地區
	蛋白酶	HIV	ASC09							Jassen	中國內地及澳門
	未披露	HBV	先導藥物鑑別							自主	全球
癌症	VEGF&KSP	肝癌	ASC06							奧尼蘭姆	大中華地區
脂肪肝	未披露	NASH	先導藥物鑑別							自主	全球

### 丙肝在研藥物

HCV基因組由十個多蛋白編碼，包括三個結構蛋白及七個非結構蛋白。根據F&S報告，上述蛋白中，NS3/4A、NS5A及NS5B是DAA僅有的三個有效靶點。DAA抑制這三個不同非結構蛋白的活性來停止病毒複製。

我們所有三種HCV在研藥物為DAA，與各自設計成針對三種不同驗證目標之一的不同化合物。戈諾衛®為NS3/4A蛋白酶抑制劑，ravidasvir為NS5A抑制劑，而ASC21為NS5B核苷酸聚合酶抑制劑。憑藉這三種在研藥物，我們計劃提供一種含干擾素的DAA治療方案及兩種全口服治療方案：(i) 戈諾衛®治療方案(含干擾素)，RDV/DNV治療方案(全口服)，及(iii) RDV/ASC21治療方案(全口服)。下圖所示為我們的丙肝在研藥物的靶蛋白。



## 業 務

- 戈諾衛<sup>®</sup>。達諾瑞韋的新藥申請已於2018年6月8日獲得CFDA批准，且我們已開始於中國進行戈諾衛<sup>®</sup>（達諾瑞韋）的商業化。戈諾衛<sup>®</sup>是一種NS3/4A蛋白酶抑制劑，與聚乙二醇干擾素及利巴韋林共同使用時，有97%的治癒率(SVR12)及極佳安全性以及更短的療程(12週)。中國目前主要的聚乙二醇干擾素和利巴韋林治療方案的治癒率約為60% (SVR24)，療程為48至72週。
- 拉維達韋。我們認為我們的第二種HCV在研藥物，拉維達韋，為最佳的NS5A抑制劑，具有泛基因型抗病毒活性，已完成II/III期臨床試驗。我們預計將於2018年第三季度之前提交拉維達韋新藥申請。我們的RDV/DNV治療方案是一種全口服、不含干擾素的HCV療法，有99%的治癒率(SVR12)及極佳安全性以及更短的療程(12週)。中國主要治療方案的治癒率約為60% (SVR24)，療程為48至72週。我們的RDV/DNV治療方案較認可治療方案Daklinza/Sunvepra具有更高的基因耐藥性屏障。在基線NS5A耐藥突變患者當中，II/III期臨床試驗顯示我們的RDV/DNV治療方案有100%的治癒率(SVR12)。
- ASC21。我們亦在開發ASC21，一種待提交新藥申請的在研藥物，是一種核苷類NS5B聚合酶抑制劑。臨床前研究顯示ASC21具有有效泛基因型抗病毒活性及有較高的基因耐藥性屏障。與拉維達韋聯合，RDV/ASC21治療方案將為採用全口服治療，預計將提供有效、安全及泛基因型的治療方案以及更短的療程(12週甚至更短)。

憑藉該等療法，我們將成為中國僅有的兩家公司之一，亦是唯一一家能夠為丙肝患者同時提供含干擾素DAA療法及DAA全口服療法方案的國內公司，這將使我們的覆蓋面擴展至全部丙肝患者。

### **HIV在研藥物**

ASC09有潛力成為同類最佳的治療HIV一類(「**HIV-1**」)感染的蛋白酶抑制劑。ASC09有前所未有的基因耐藥屏障並已完成I期及II期臨床試驗，顯示有效抗病毒活性。在IIa期臨床試驗中，ASC09使病毒載量降低1.79log(患者血液樣本中病毒載量降低62倍)。該等臨床試驗亦顯示ASC09安全且耐受性佳。ASC09預計將於2020年啟動IIb臨床試驗。

### **肝癌在研藥物**

RNA干擾是一種調節基因表達的天然細胞機制，並由小干擾RNA(「**siRNAs**」)介導。我們旨在將ASC06開發為第一種全身給藥的採用RNA干擾技術治療肝癌的治療藥物，目的

## 業 務

是抑制對肝癌細胞生長及發展的兩個關鍵基因－VEGF及KSP。ASC06已分別完成41名患者及7名患者的I期及I期延長臨床試驗，結果顯示50%接受 $\geq 0.7\text{mg/kg}$ 治療的患者病情接近穩定，另有一名患者獲得完全應答。ASC06安全且耐受性佳。我們預計於2020年在中國啟動ASC06的II期臨床試驗。

### 臨床前計劃

我們有兩種內部藥物研發項目處於發現階段。一項為開發新療法以實現HBV高功能性治愈，另一項為開發針對新目標治療非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的突破性療法。

### 商業階段產品－戈諾衛®

達諾瑞韋的新藥申請已於2018年6月8日獲得CFDA批准，且我們已開始於中國進行戈諾衛®(達諾瑞韋)的商業化。戈諾衛®乃新一代HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑。與目前主要的聚乙二醇干擾素和利巴韋林療法相比，戈諾衛療法的三期臨床試驗治愈率高達97% (SVR12)，安全可靠且治療期較短(為12週)。

我們的戈諾衛®療法較目前在中國使用的主要治療HCV的主要聚乙二醇干擾素和利巴韋林療法更為有效。目前主要療法的治愈率約為60% (SVR24)，治療期長達48至72週。截至最後實際可行日期，Ganovo®在治療率、療程及安全性方面與近期獲准於中國推出的進口藥品相當。據弗若斯特沙利文報告，就中國而言，處於我們的商業階段尚不存在可以比較的國內產品。

與DAA全口服療法相比，使用干擾素的DAA療法可進一步降低肝癌的發病率。與DAA全口服療法相比，使用含干擾素的DAA療法亦可降低HBV/HCV共感染人群中的HBV再激活。此外，根據最新研究，中國有90%以上的HCV患者接受干擾素DAA治療方案。

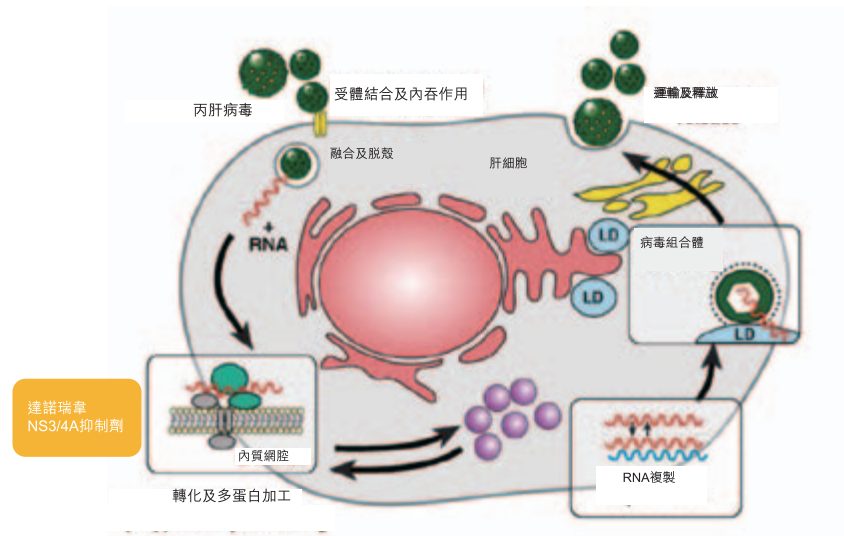
達諾瑞韋已獲CFDA指定為優先審核。達諾瑞韋亦獲NHFPC選為十三五國家科技重大新藥創制專項。達諾瑞韋作為第一類藥物提交的新藥申請已於2018年6月8日獲得CFDA批准。綜上所述，我們認為，達諾瑞韋於以下方面具有優勢：(i)政府招標，(ii)醫院採購，(iii)根據中國國家醫療保險計劃償付NRDL或PRDL。

我們已獲羅氏授予若干專利及專有技術的唯一及獨家許可權利，以於大中華地區開發、生產達諾瑞韋並實現商業化。有關更多資料，請參閱「獨家許可安排－自羅氏(羅氏)的達諾瑞韋獨家許可」。

## 業 務

### 作用機制

NS3/4A是一種酶，於HCV病毒複製的轉化及多蛋白加工過程中起著重要作用。Ganovo®與NS3/4A蛋白酶結合，主要為抑制NS3/4A蛋白酶的活性並阻止NS3/4A於病毒複製過程中發揮作用，此舉對病毒的存活而言至關重要。下圖載列有關Ganovo®的作用機制。



### 當前療法及限制

中國慢性HCV患者的目前主要療法為每週進行聚乙二醇干擾素注射及每天按劑量口服利巴韋林。此項療法存在以下限制：

- 治癒率低。受治療患者中僅有約60% (SVR24)在治療後治癒。
- 治療期較長。HCV基因1型目前主要療法的治療療程合共為48至72週。我們認為，大幅縮短治療期將更受患者青睞，且有助於改善對治療的依從性。
- 嚴重副作用及較差耐受性。目前主要療法伴有嚴重不良反應，尤其是在接受治療的三個月後，如精神疾病、甲狀腺功能異常、抑鬱症、疲勞、「流感樣」症狀及溶血性貧血等。一項研究顯示，約22%的患者於目前主要療法的48週期間無法耐受此種療法。



## 業 務

### Ganovo® 的優勢

我們認為，戈諾衛療法具有以下優點：

- **治癒率更高。** Ganovo® 療法在針對 140 位 HCV 患者的 III 期臨床試驗中的治癒率高達 97% (SVR12)，遠高於目前在中國採用的主要療法。
- **治療期更短。** Ganovo® 療法的治療期為 12 週，明顯短於治療期為 48 至 72 週的目前主要療法。我們認為，治療期短的療法將改善對治療的依從性並提高患者的耐受性。
- **安全性及耐受性情況良好。** 我們在戈諾衛療法的 III 期臨床試驗中未觀察到 3 級或以上的實驗室肝功能異常。此外，並無因不良反應而停止使用該療法。可能與使用戈諾衛療法有關的重大不良反應發生率約為 0.7%。
- **有效的抗病毒活性。** 於臨床前試驗，Ganovo® 對 HCV 基因 1-6 型的 NS3/4 蛋白酶表現出強效抗病毒活性。在臨床試驗中，我們的戈諾衛療法已經顯示出對 HCV 基因 1 及 4 型患者的總體治癒率超過 97% (SVR12)。

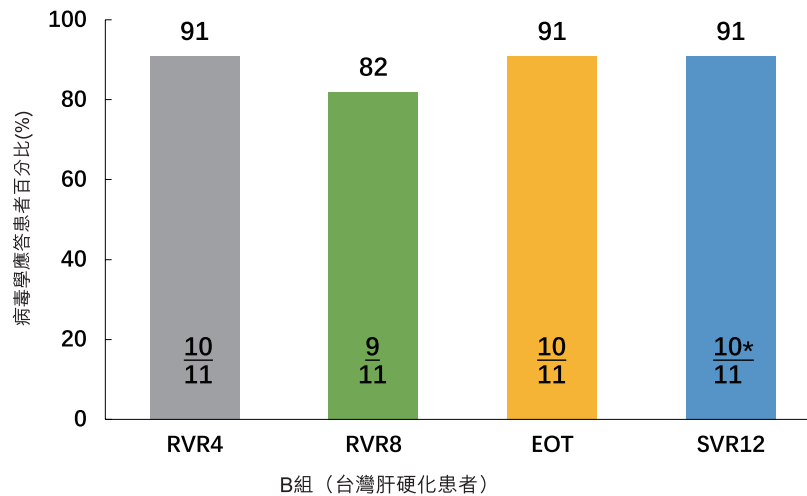
NS3基因型	DNV IC <sub>50</sub> * ± SD (nM)
<b>1b-K2040</b>	<b>0.33± 0.08</b>
<b>1a</b>	<b>0.35± 0.12</b>
<b>1b</b>	<b>0.36± 0.11</b>
<b>2b</b>	<b>1.8± 0.09</b>
<b>3a</b>	<b>3.2± 1.20</b>
<b>4</b>	<b>0.28± 0.04</b>
<b>5</b>	<b>0.34± 0.04</b>
<b>6</b>	<b>0.46± 0.03</b>

\* IC<sub>50</sub> (半最大抑制劑濃度) 指病毒活性抑制 50% 時所需的藥物濃度。IC<sub>50</sub> 常用於測量藥物藥效，數值越低表明藥效越高。

資料來源：非臨床藥理結果概要

## 業 務

- 有效治療肝硬化患者。臨床試驗表明Ganovo®療法在台灣肝硬化患者中的治癒率高達91% (SVR12)。



RVR4：第4週快速病毒學應答 (HCV RNA < LLOQ)

RVR8：第8週快速病毒學應答

EOT：結束治療

SVR12：結束治療後12週低於LLOQ (HCV RNA < LLOQ)

LLOQ: HCV RNA < 25 IU/mL

\*10/11: 合共11位患者中10位患者實現SVR12

資料來源：使用利托那韋強化的達諾瑞韋聯合聚乙二醇干擾素  $\alpha-2a$  及利韋巴林治療無論是否發生肝硬化的亞洲慢性丙型肝炎患者，胃腸病學和肝病學雜誌 31 期 (2016 年)

- 高耐藥屏障。根據臨床試驗結果及專家共識，由於Ganovo®具較高的耐藥屏障，故無需進行預處理基因耐藥測試。在III期臨床治療中，受治療患者並無發生病毒突變(治療期間無效)。

### 臨床結果概述

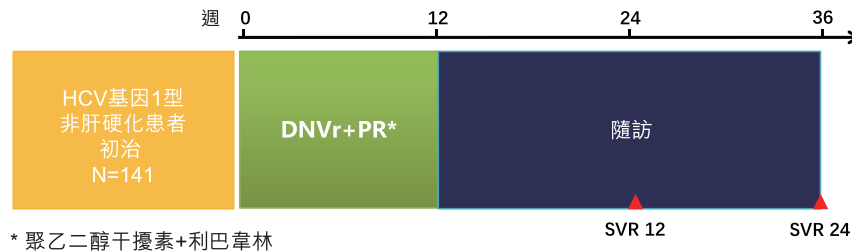
截至最後實際可行日期，戈諾衛®完成了II期及III期臨床試驗。

### III 期臨床試驗 (MANASA)

研究設計。我們的III期臨床試驗是對141名成人非肝硬化初治HCV基因1型患者進行的多中心、單組、開放標籤臨床試驗。臨床試驗研究的主要目的為評估治療方案的療效及安全性。主要終點為達到SVR12的患者數目。所有患者接受聯合一天兩次100mg/100mg片

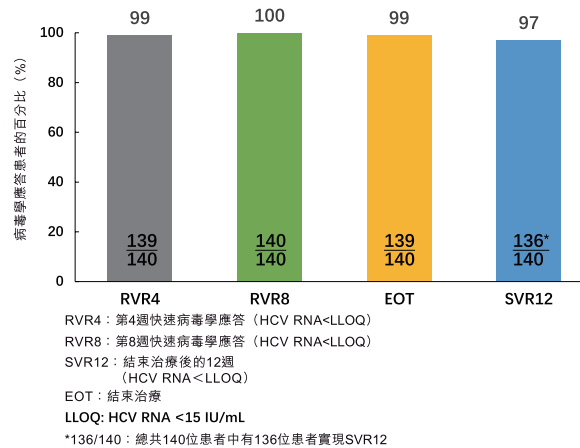
## 業 務

劑的達諾瑞韋／利托那韋、每週皮下注射180mcg的聚乙二醇干擾素及一天兩次500mg或600mg片劑的體重劑量利巴韋林的治療方案，堅持12週。停止治療後分24週進行隨訪。此項臨床試驗的研究設計載列如下。



資料來源：III期臨床試驗(MANASA)報告

療效。總共140位患者完成治療，其中有136位患者(97%)達到SVR12。在治療過程中並無患者發生病毒學突破。治療後僅有4位患者(2.9%)復發。SVR12率與II期臨床試驗(MAKALU)一致，治愈率達96%(SVR12)，進一步確定該治療方案對中國HCV基因1型感染患者的療效。下圖載列我們III期臨床試驗的病毒學應答(包括RVR4、RVR8、EOT及SVR12)。



資料來源：III期臨床試驗(MANASA)報告

安全性。III期臨床試驗表明，戈諾衛療法屬安全且患者耐受性較好。最嚴重不良反應的嚴重程度為輕度或中度(1級或2級)。最常見的不良反應為貧血、發熱、疲勞、頭痛、流

## 業 務

感樣症狀、頭暈、食欲減退、皮疹及腹瀉。該等不良反應與聚乙二醇干擾素及利巴韋林治療方法的常見不良反應相似。在治療過程中並無觀察到嚴重程度為3級或以上的實驗室肝功能異常情況。沒有患者因藥物不良事件退出治療。

安全概覽：臨床重大事件		
	治療相關	
	n	% (N=141)
出現嚴重不良反應的患者	2*	1.4%
導致停葯的不良反應	0	0.0%
出現3級以上不良反應的患者	49	34.8%
死亡	0	0.0%

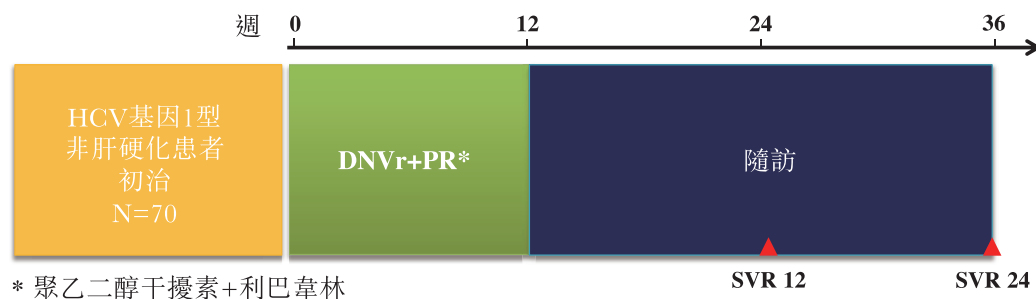
\*僅一位患者報告danoprevir相關的嚴重不良反應

資料來源：III期臨床試驗(MANASA)報告

**結論。**鑒於97%患者已達到SVR12，表明治癒率高於中國當前可用的主要療法，戈諾衛療法在治療未接受過治療的HCV基因1型非肝硬化患者方面有效。治療方法通常屬安全且患者耐受性較好，這與二期DAPSANG及MAKALU臨床試驗結果一致。大部分不良反應與聚乙二醇干擾素及利巴韋林有關。

### II期臨床試驗(MAKALU)

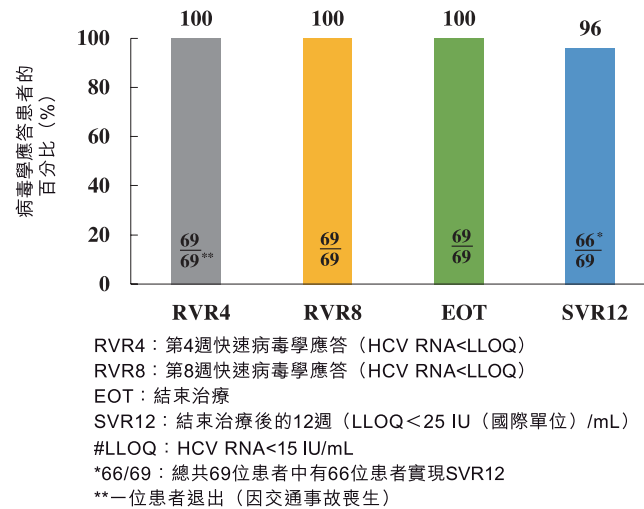
**研究設計。**我們的II期臨床試驗是對70位未接受過治療的HCV基因1型非肝硬化成年患者進行的多中心、單組、開放標籤臨床試驗。臨床試驗的主要目的為評估戈諾衛療法的療效及安全性。主要終點為達到SVR12的患者數目。所有患者接受組合一天兩次100mg/100mg片劑的達諾瑞韋／利托那韋、每週皮下注射180mcg的聚乙二醇干擾素及一天兩次500mg或600mg片劑的利巴韋林(按體重)的治療方案，堅持12周，並隨訪12至24周。此項臨床試驗的研究設計載列如下。



資料來源：III期臨床試驗(MANASA)報告

## 業 務

療效。完成12週治療的69位患者中有66位(96%)達到SVR12。下圖載列我們II期臨床試驗的病毒學應答(包括RVR4、RVR8、EOT及SVR12)。



資料來源：III期臨床試驗(MANASA)報告

安全性。II期臨床試驗表明，戈諾衛療法屬安全且耐受性較好。最常見的不良反應的嚴重程度為輕度或中度(1級或2級)。最常見的不良反應為貧血、流感樣症狀、頭痛、疲勞、惡心。該等不良反應與聚乙二醇干擾素及利巴韋林治療方法的常見不良反應相似。

結論。鑒於96%(66/69)患者已達到SVR12，表明治癒率高於中國當前可用的主要療法，戈諾衛療法在治療未接受過治療的HCV基因1型非肝硬化患者方面有效。治療方法通常屬安全且耐受性較好，這與II期DAPSANG及III期MANASA臨床試驗結果一致。大部分不良反應與聚乙二醇干擾素及利巴韋林有關。

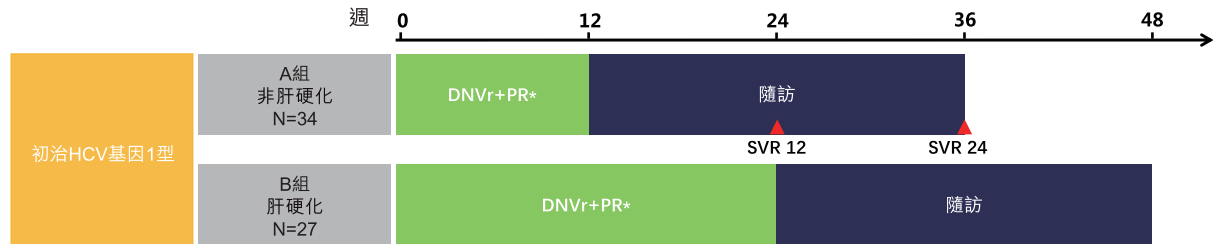
### II期臨床試驗(DAPSANG)

研究設計。II期臨床試驗(DAPSANG)是在台灣、泰國及韓國的肝病專科門診對61名患者(包括34名非肝硬化患者(A組)及27名肝硬化患者(B組))進行的一項非盲研究。其目標是評估達諾瑞韋在初治亞洲HCV基因1型HCV患者中的抗病毒活性、安全性及藥代動



## 業 務

力學。所有患者每天須接受兩次達諾瑞韋／利托那韋 125mg/100mg 複方制劑、皮下注射 180mcg 的每週聚乙二醇干擾素及兩次分劑量的利巴韋林 500mg 或 600mg 片劑。臨床試驗可分為 A 組及 B 組，相關設計如下圖所示。



\*聚乙二醇干擾素+利巴韋林

資料來源：使用利托那韋強化的達諾瑞韋聯合聚乙二醇干擾素  $\alpha-2a$  及利韋巴林治療無論是否發生肝硬化的亞洲慢性丙型肝炎患者，胃腸病學和肝病學雜誌 31 期 (2016 年)

療效。A 組有 34 位非肝硬化患者，其中 17 位來自台灣。於該等 17 位患者中，SVR12 治療率達到 94%。B 組有 27 位肝硬化患者，其中 11 位來自台灣。於該等 11 位患者中，SVR12 治療率達到 91%。

安全性。經研究療法在患者中表現出良好的安全性及耐受性。大部分不良反應的程度為輕度至中度，其中最常見的不良反應為貧血、發癢、中性粒細胞減少、疲勞及食欲不振。我們認為，過往發生的三種嚴重不良反應與經研究治療無關。我們尚未發現有患者死亡或因不良反應而停止治療。

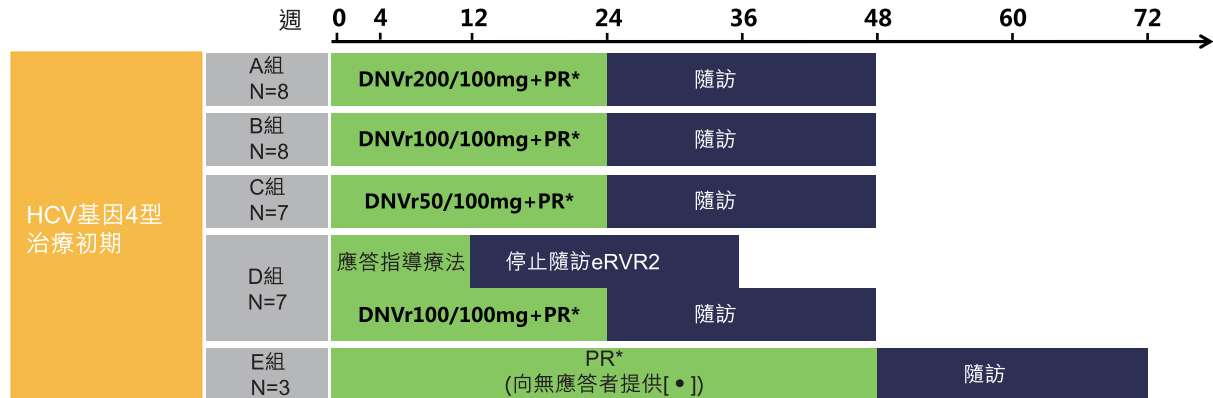
結論。戈諾衛療法對發病於東亞或東南亞的 HCV 基因 1 型 (無論是否屬代償性肝硬化) 初治患者具有效力且通常具良好耐受性，其安全性情況與採用聚乙二醇干擾素及利巴韋林共同治療慢性丙型肝炎患者的安全性情況一致。於該等 17 位非肝硬化患者中，SVR12 治療率達到 94%。於該等 11 位肝硬化患者中，SVR12 治療率達到 91%。

### II 期臨床試驗 (DAUPHINE)

研究設計。二期臨床試驗 (DAUPHINE) 是一項針對初治非肝硬化基因 1 及 4 型患者的多中心、隨機、非盲、積極控制的 IIb 期研究。其目的乃為評估達諾瑞韋加聚乙二醇干擾素及利巴韋林在 HCV 患者中的適當劑量及治療持續時間。患者被隨機分配到五個治療組中的一組，即 A 組至 E 組。A 組、B 組及 C 組患者接受治療 24 週，聚乙二醇干擾素  $\alpha-2a$  180 mcg/週及利巴韋林 1000mg/天 (體重 <75kg) 或 1200mg/天 (體重  $\geq$  75kg) 加一天兩次 200/100 mg (A 組)、一天兩次 100/100 mg (B 組) 或一天兩次 50/100 mg (C 組) 達諾瑞韋/利托那韋。D 組中的患者接受一天兩次聚乙二醇干擾素  $\alpha-2a$ /利巴韋林配合達諾瑞韋/利

## 業 務

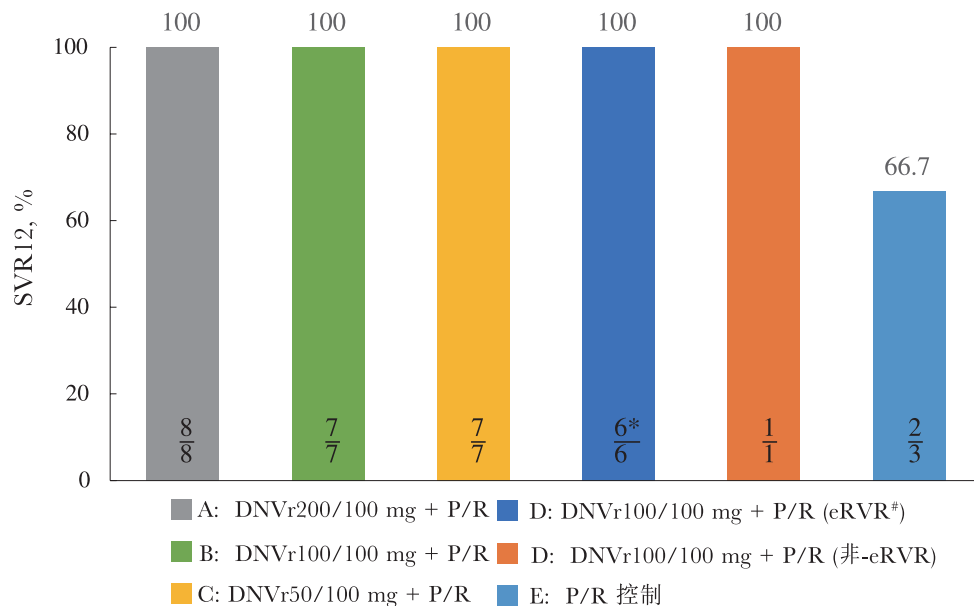
托那韋 100/100mg 的應答指導療法。第 2 週至第 10 週實現檢測不出 HCV RNA 的患者 (延長的快速病毒學響應) 將於第 12 週停止治療。不具 eRVR2 的患者將接受為期 24 週的治療。根據標識，控制中的 E 組患者將接受為期 48 週的聚乙二醇干擾素  $\alpha-2a$  配合利巴韋林治療。研究設計 (僅針對 HCV 基因 4 型患者) 如下圖所示。



\*PR: 聚乙二醇干擾素+利巴韋林  
 #QW: 一週一次  
 RGT\*\*: 應答指導治療 (DNVr 100/100 mg + PR)  
 ##eRVR: 延長的快病毒學響應

資料來源：二期臨床試驗：使用達諾瑞韋／利托那韋聯合聚乙二醇干擾素  $\alpha-2a$ ／利巴韋林治療 HCV 基因 1 型或 4 型的隨機 II 期研究，肝臟病學雜誌 (2015 年)

療效。如下文所示，治療 12 或 24 週後，採用戈諾衛療法治療感染 HCV 基因 4 型的初治非肝硬化患者治癒率高達 100% (SVR12)。



\* 6/6: 合共 6 名患者中 6 名達到 SVR12  
 #eRVR: 延長快速的病毒學響應

資料來源：二期臨床試驗：使用達諾瑞韋／利托那韋聯合聚乙二醇干擾素  $\alpha-2a$ ／利巴韋林治療 HCV 基因 1 型或 4 型的隨機 II 期研究，肝臟病學雜誌 (2015 年)

## 業 務

安全性。與聚乙二醇干擾素及利巴韋林單獨對比，戈諾衛療法通常具有良好的耐受性。在 danoprevir 治療組中，嚴重等級較高的不良反應發生率偏高，但是絕大多數的不良反應跟聚乙二醇干擾素和利巴韋林相關。

結論。II期臨床試驗(DAUPHINE)的結果表明，戈諾衛療法乃有效且通常具良好耐受性的療法，其對治療初治HCV基因4型的患者中效果顯著。最重要的是，此項研究顯示，通過達諾瑞韋/利托那韋聯合聚乙二醇干擾素  $\alpha-2a$ /利巴韋林治療則可於12週的治療期內達到HCV基因4型感染患者的SVR12。

### 競爭力

目前在中國有一種具競爭力的DAA+PR療法，即聯合聚乙二醇干擾素及利巴韋林的 Sovaldi (sofosbuvir) (「Sovaldi療法」)。此產品於2017年11月開始銷售。在中國進行的 Sovaldi 的 III 期臨床試驗中，合共 98 名 HCV 基因 1 型病人完成治療時間為 12 週的 Sovaldi 療法。在中國進行的 Sovaldi 的 III 期臨床試驗表明 Sovaldi 療法對 HCV 基因 1 型的治癒率達 94%(SVR12)。在 III 期臨床試驗中，合共 140 名病人完成戈諾衛療法，該療法聯合達諾瑞韋 / ritonavir、聚乙二醇干擾素及利巴韋林治療 12 週。此項 III 期臨床試驗表明戈諾衛療法對 HCV 基因 1 型的治癒率達 97%(SVR12)。該等治癒率應當鑒於其並不來自面對面的臨床試驗的事實而考慮。我們是就針對 NS3/4A 蛋白酶的 DAA 提交新藥申請的首家國內公司。

除 ravidasvir 外，截至最後實際可行日期，有兩種 DAA 候選方案(即東陽光藥的依米他韋及凱因科技的 KW-136)在中國處於或超過 III 期臨床試驗。請參閱「行業概覽－中國的抗病毒藥物市場－丙肝－競爭格局」。

### 重要溝通及後續步驟

自從就達諾瑞韋提交新藥申請以來，我們已經在計劃舉行的會議中與 CFDA 進行兩輪溝通。我們在應對 CFDA 的意見方面並無重大困難，CFDA 於 2018 年 6 月 8 日對達諾瑞韋授予新藥申請批准。我們已經開始在中國將戈諾衛®(達諾瑞韋)商業化。我們亦計劃在取得新藥申請批准之後進行 IV 期臨床試驗。有關我們在研藥物的監管審批程序的更多資料，請參閱「監管－有關藥品開發及審批的法規」及「監管－有關臨床試驗及藥品註冊的法規」。雖然我們已經獲得達諾瑞韋的新藥申請批准，但是我們無法保證我們最終能夠成功地營銷戈諾衛®(達諾瑞韋)。

## 業 務

### 準備遞交新藥申請的在研藥物－拉維達韋

拉維達韋為下一代泛基因型NS5A抑制劑，具有很高的基因耐藥屏障。我們計劃就拉維達韋於2018年第三季度遞交NDA。拉維達韋聯合Ganovo®或RDV/DNV治療方案，是一種治療HCV的全口服無干擾素治療方案。II/III期臨床試驗已表明，RDV/DNV治療方案的治癒率(SVR12)達99%，相比當前主要的聚乙二醇干擾素和利巴韋林治療方案安全性更高，且持續治療時間短，僅為12週。就基線NS5A耐藥突變的患者而言，我們的II/III期臨床試驗已表明，RDV/DNV治療方案的治癒率(SVR12)達100%。此外，無干擾素療法帶來更為便利之益處。

RDV/DNV治療方案遠較中國當前HCV主要治療方案更為有效。當前主要治療方案的治癒率約為60% (SVR24)，且一個療程為48至72週。拉維達韋在治癒率、持續治療時間、安全性及基因耐藥屏障等方面可媲美中國新近批准的進口藥物，截至最後實際可行日期，在中國並無國內產品處於我們的發展階段。

我們打算於2018年第三季度提交拉維達韋作為國家一類新藥的申請，而拉維達韋已獲CFDA指定為優先審評。拉維達韋亦被國家衛生和計劃生育委員會評選為十三五計劃國家科技重大專項「重大新藥創製」。憑藉以上所述，我們認為拉維達韋在以下方面具有優勢：(i)政府招標，(ii)醫院採購，及(iii)在中國國家醫療保險計劃下的報銷突破。如NRDL或PRDL

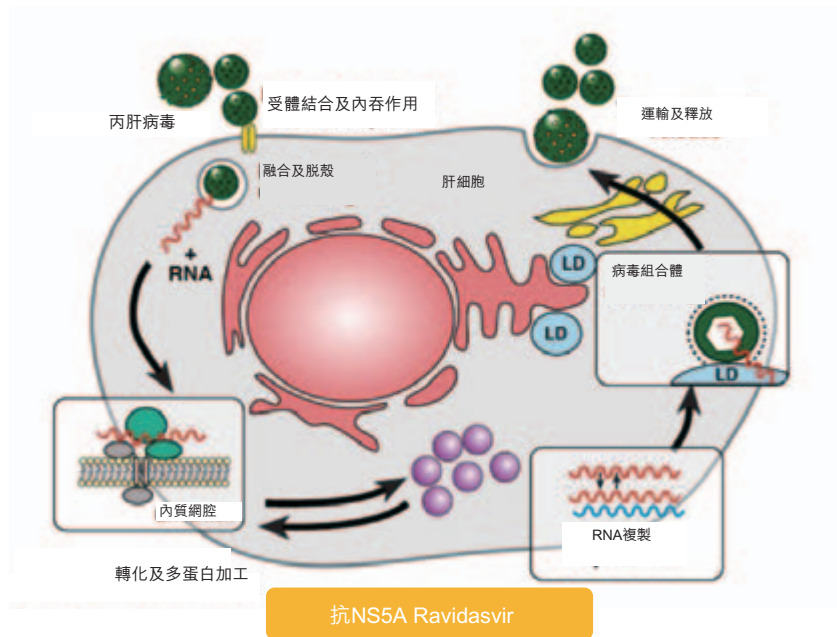
由於NS5A抑制劑已成為許多有效的全口服療法的基礎，拉維達韋是我們整體HCV藥品的骨幹在研藥物。我們獲得了Presidio在大中華區開發、製造和商業化拉維達韋的唯一及獨家許可權利。有關更多資料，請參閱「獨家許可安排－Presidio的拉維達韋獨家許可權」。

### 作用機理

NS5A蛋白在HCV複製及與細胞功能的複雜交互作用中發揮重要作用。拉維達韋是一種結合NS5A蛋白的抑制劑，阻止NS5A在HCV複製中發揮作用，從而抑制病毒感染。此

## 業 務

外，NS5A 抑制劑亦被證明可阻止保護病毒基因並為 HCV 複製主要位點的細胞膜的形成。下圖說明拉維達韋的作用機理。



### 當前療法及限制

請參閱「我們的產品渠道－商業階段產品－Ganovo®－當前療法及限制」。

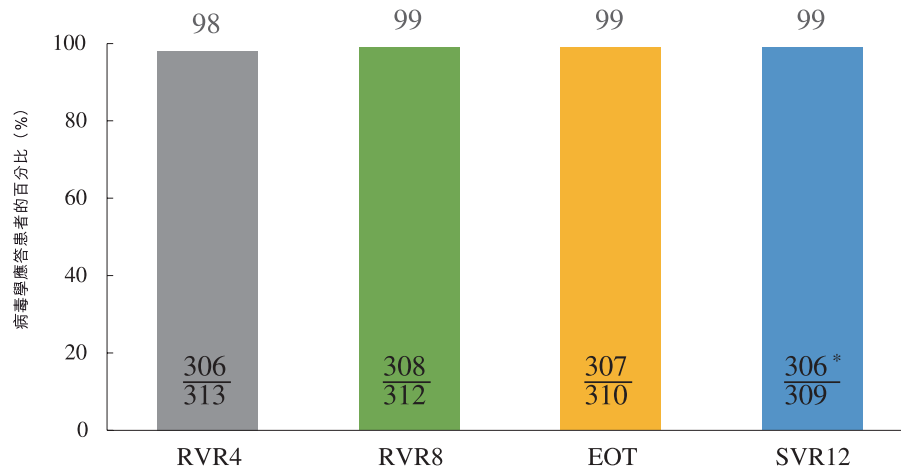
### 拉維達韋的優勢

我們認為，根據我們的臨床試驗，RDV/DNV 治療方案有可能在以下方面解決當前 HCV 主要治療方案的局限性：



## 業 務

- 同類最佳NS5A抑制劑。在中國進行的II/III期臨床試驗中有309位HCV基因1型患者，我們RDV/DNV治療方案的治癒率(SVR12)達99%。我們RDV/DNV治療方案遠較中國當前主要治療方案(48至72週持續治療時間)更為有效。下圖載列該臨床試驗不同階段的療效(RVR4、RVR8、EOT及SVR12)。



RVR4：第4週快速病毒學應答 (HCV RNA<LLOQ)

RVR8：第8週快速病毒學應答 (HCV RNA<LLOQ)

EOT：結束治療

SVR12：結束治療後的12週 (HCV RNA<LLOQ)

LLOQ: HCV RNA <15 IU/mL

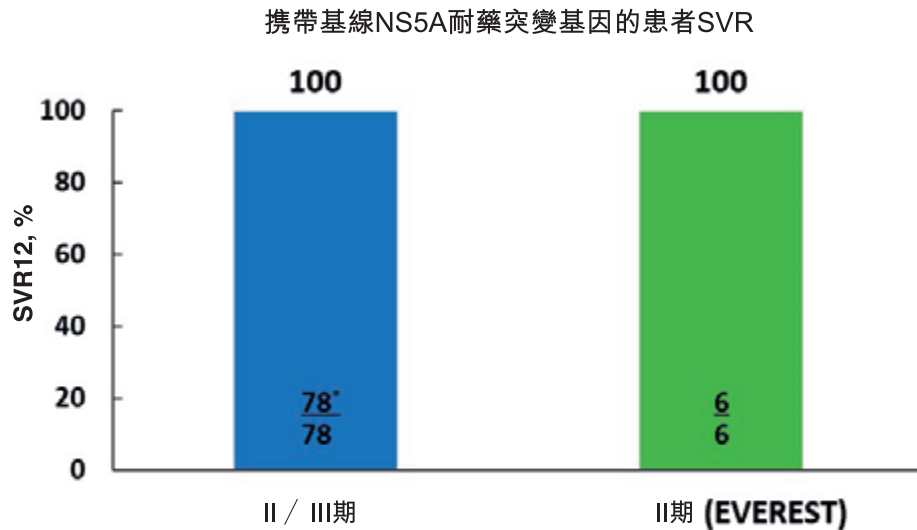
\*306/309：總共309位患者中有306位患者達到SVR12

資料來源：臨床試驗結果概要

- 對基線NS5A耐藥突變HCV患者非常有效。RDV/DNV治療方案對II/III期臨床試驗中的基線NS5A耐藥突變HCV患者的治癒率(SVR12)達100%。我們II期臨床試驗(EVEREST)的六名患者發生基線NS5A耐藥突變，該19%的中國丙肝患者在II期臨床研究(EVEREST)中，6名有基線NS5A耐藥的患者全部獲得SVR12，在中國，約有19%的丙肝患者存在基線NS5A耐藥。競爭對手產品在治療受基因1b型HCV感染且含基線NS5A耐藥突變的患者時顯示的治癒率達20% (SVR12)。下圖

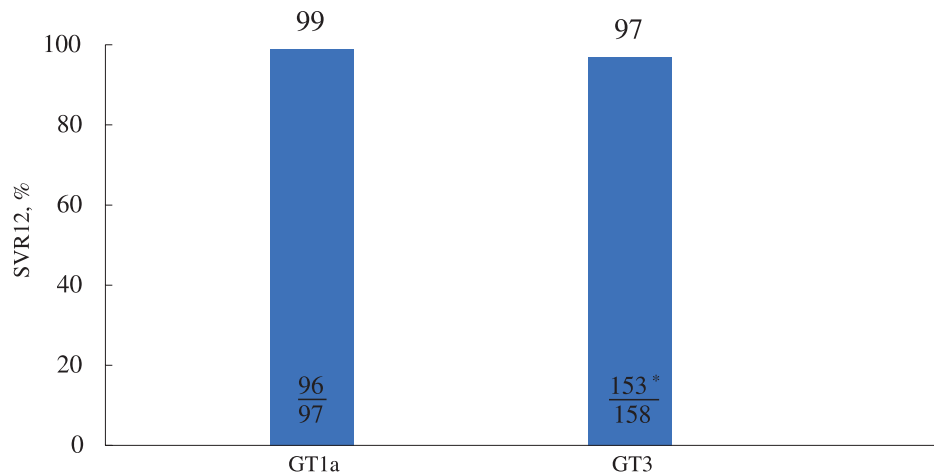
## 業 務

載列我們 II/III 期臨床試驗及 II 期臨床試驗 (EVEREST) 中含基線 NS5A 耐藥突變的患者的 SVR12。



資料來源：臨床試驗結果總結；對非肝硬化 HCV 基因 1 型病人進行十二週的 Ravidasvir 聯合 ritonavir 增量達諾瑞韋及利巴韋林：2 期研究，胃腸病學和肝病學雜誌 (2018 年)

- 對難治的基因型有效。RDV/SOF 治療方案的 III 期臨床試驗表明，基因 1a 型患者的治癒率 (SVR12) 達 99%，而基因 3 型患者的治癒率 (SVR12) 達 97%。下圖載列 RDV/SOF 方案中 III 期臨床試驗中受難治基因型病毒感染的患者的 SVR12。

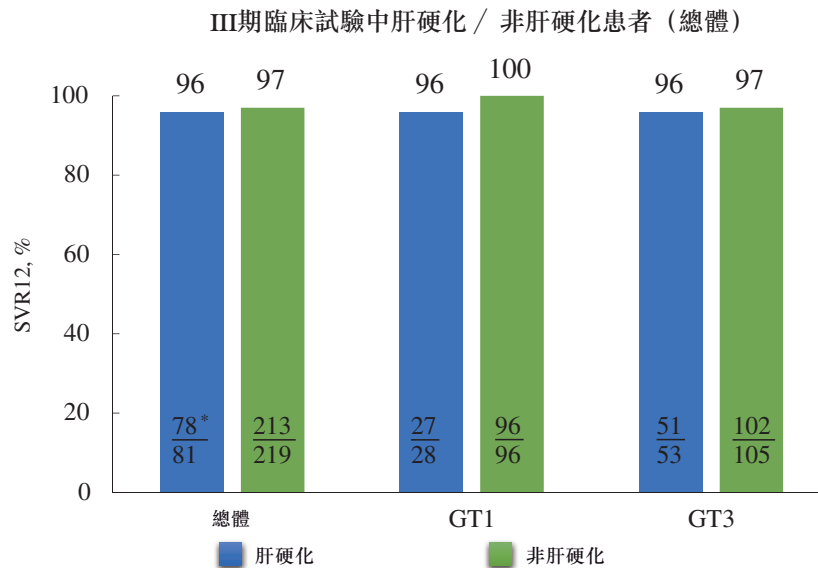


\* 153/158：合共158名患者中153名達到SVR12

資料來源：拉維達韋聯合 sofosbuvir 對患有丙型肝炎病毒基因 1、2、3 及 6 型非肝硬化患者十二週及肝硬化患者二十四週的安全性及療效：STORM-II/III 期試驗 1 階段結果，國際肝病大會，2018 年 4 月

## 業 務

- 對肝硬化患者有效。RDV/SOF 治療方案的 III 期臨床試驗表明，肝硬化患者的治癒率 (SVR12) 達 96%。下圖載列 III 期臨床試驗中肝硬化患者的 SVR12。

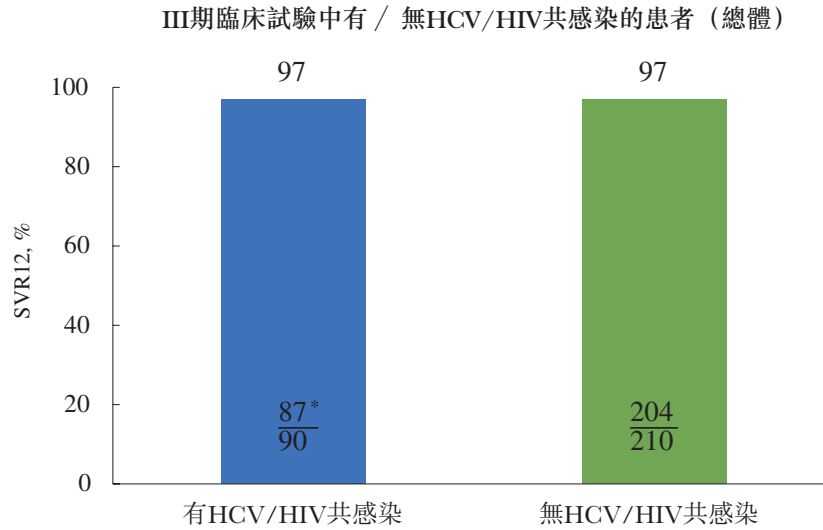


\* 78/81：合共81名患者中78名達到SVR12

資料來源：拉維達韋聯合 sofosbuvir 對患有丙型肝炎病毒基因 1、2、3 及 6 型非肝硬化患者十二週及肝硬化患者二十四週的安全性及療效：STORM-II/III 期試驗 1 階段結果，國際肝病大會，2018 年 4 月

- 對 HCV/HIV 共感染患者有效。RDV/SOF 治療方案的 III 期臨床試驗表明，HCV/HIV 共感染患者的治癒率 (SVR12) 達 97%。下圖載列 III 期臨床試驗中 HCV/HIV 雙重感染患者的 SVR12。

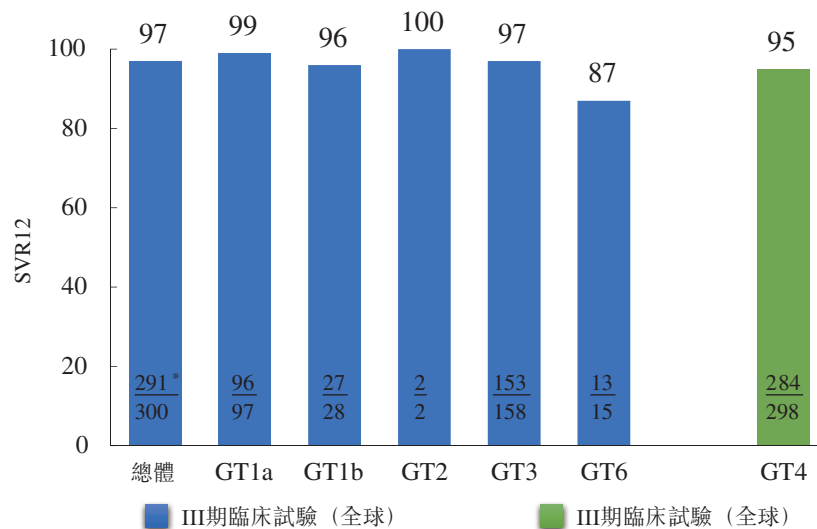
## 業 務



\* 87/90：合共90名患者中87名達到SVR12

資料來源：拉維達韋聯合sofosbuvir對患有丙型肝炎病毒基因1、2、3及6型非肝硬化患者十二週及肝硬化患者二十四週的安全性及療效：STORM-II/III期試驗1階段結果，國際肝病大會，2018年4月

- 對1至6型基因具有泛基因型抗病毒活性。體外研究表明，拉維達韋對HCV基因1至6型具有有效抗病毒活性。RDV/SOF治療方案的兩項III期臨床試驗均表明，基因1、2、3及6型的總體治癒率(SVR12)達97%，而基因4型的治癒率(SVR12)達95%。下圖載列III期臨床試驗中以下所示HCV基因型的SVR12。



\* 291/300：合共300名患者中291名達到SVR12

資料來源：ravidasvir聯合sofosbuvir在未使用干擾素但經過治療的患有慢性丙型肝炎基因4型的患者的效果，肝臟病學雜誌(2017年)；在肝臟病學雜誌(2018年第68期)上發表的海報介紹

## 業 務

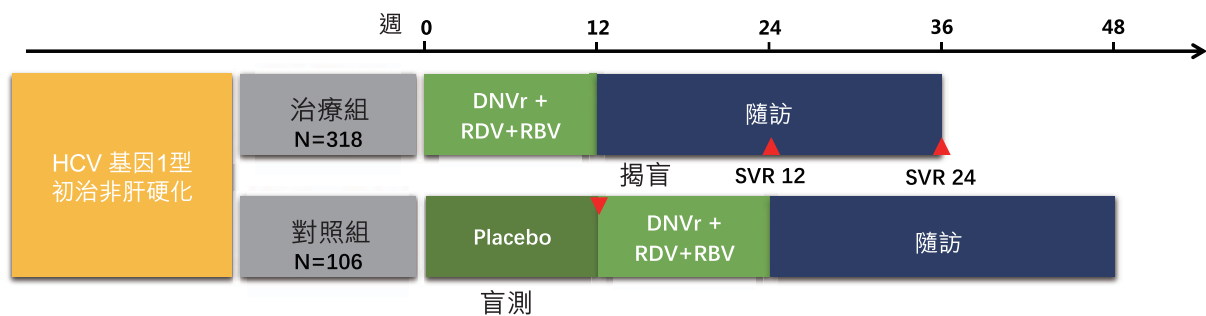
- 持續治療時間較短。我們12週的RDV/DNV治療方案遠遠短於當前主要治療方案的48至72週持續治療時間。我們認為，更短時間的治療方案可增強治療的依從性及更好的耐受性。
- 卓越的安全性及耐受性概況。II/III期臨床試驗已表明，我們的RDV/DNV治療方案安全且耐受性較好。並未出現治療相關的嚴重不良反應。除貧血及高尿酸血症外，拉維達韋／達諾瑞韋治療組與安慰劑對照組出現的不良反應相似。拉維達韋／達諾瑞韋治療組貧血發生率較高可能與使用利巴韋林相關。

### 臨床結果概要

截至最後實際可行日期，我們已完成拉維達韋的II期及III期臨床試驗。

### II／III期臨床試驗

研究設計。在此多中心、雙盲、安慰劑對照II／III期臨床試驗中，425位未接受過治療的非肝硬化HCV基因1型患者在中國的41個中心作了登記。患者按3:1的比例進行隨機分配，318位患者分配至拉維達韋+達諾瑞韋組(n = 318)，106位患者分配至安慰劑對照組(n = 106)，一位患者退出治療。治療方案為一天一次200mg的拉維達韋加一天兩次達諾瑞韋／利托那韋(100mg/100mg)及一天兩次500mg或600mg的根據體重調整劑量利巴韋林，堅持12週。此項臨床試驗的研究設計載列如下：

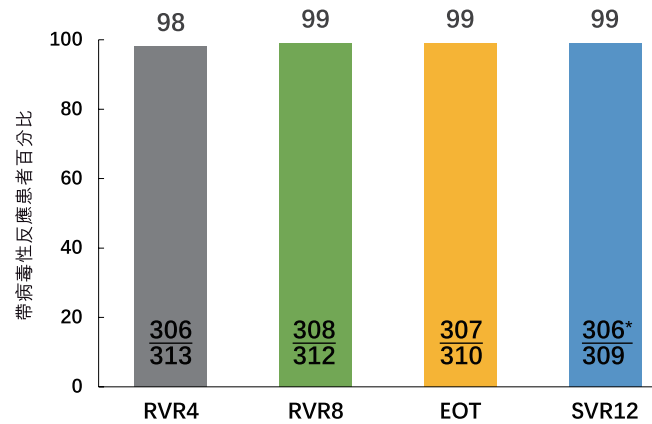


資料來源：臨床試驗結果概要



## 業 務

療效。主要臨床終點為結束治療後12週的持續病毒學應答率(SVR12)。完成治療的309位患者中306位患者(99%)達到SVR12。下圖載列我們III期臨床試驗的病毒學應答(包括RVR4、RVR8、EOT及SVR12)。



RVR4：第4週快速病毒學應答 (HCV RNA <LLOQ)  
RVR8：第8週快速病毒學應答 (HCV RNA <LLOQ)  
EOT：結束治療  
SVR12：治療結束後12週 (HCV RNA <LLOQ)  
LLOQ：HCV RNA <15IU/ML

\*306/309：合共309名患者中306名達到SVR12

資料來源：臨床試驗結果概要

耐藥性。我們在中國進行的II期/III期臨床試驗有78位患者存在NS5A基線耐藥。

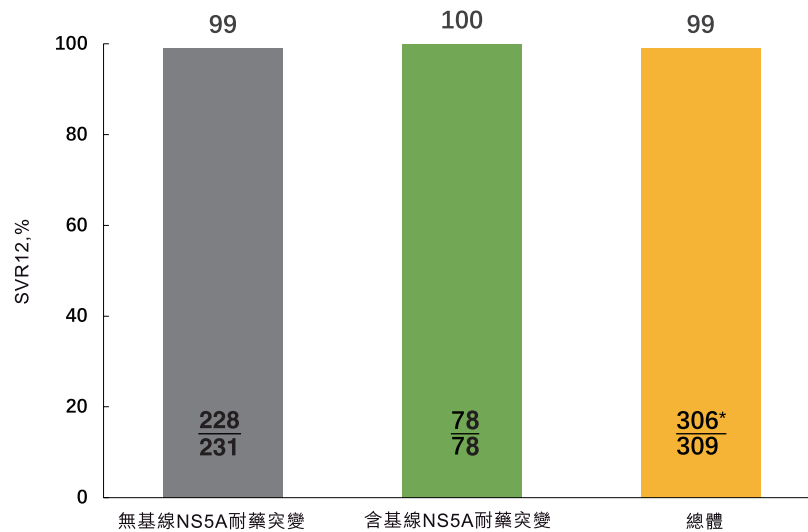
基線NS5A耐藥突變對療效的影響(N=318)	
含HCV NS5A基線耐藥突變的患者*[n(%)]	無HCV NS5A基線耐藥突變的患者[n(%)]
78 (24.5%)	240 (75.5%)

\* 基線NS5A耐藥突變的位置為28、30、31、93

資料來源：來自臨床試驗的數據分析

## 業 務

我們的治療方案顯示對此類耐藥患者具有療效，如下表所示，100%患者均達到SVR12(78/78)，說明該治療方案耐藥基因屏障很高。



\*306/309：總共309位患者中有306位患者達到SVR12

資料來源：臨床試驗結果概要及來自臨床試驗的數據分析

**安全性。**在中國的II期／III期臨床試驗顯示，拉維達韋+利托那韋強化的達諾瑞韋聯合利巴韋林治療方案屬安全且耐受性較好。並無出現治療相關的嚴重不良反應。除貧血及高尿酸血症外，拉維達韋／達諾瑞韋治療組與安慰劑對照組出現的不良反應相似。拉維達韋／達諾瑞韋治療組貧血發生率較高可能與使用利巴韋林相關。

下表載列該臨床試驗中最常見的不良反應。

安全概覽：臨床重大事件		
	治療相關	
	n	%(N=318)
出現嚴重不良反應的患者	0	0.0%
導致停藥的不良反應	1	0.3%
出現3級以上不良反應的患者	15	4.7%
死亡	0	0.0%

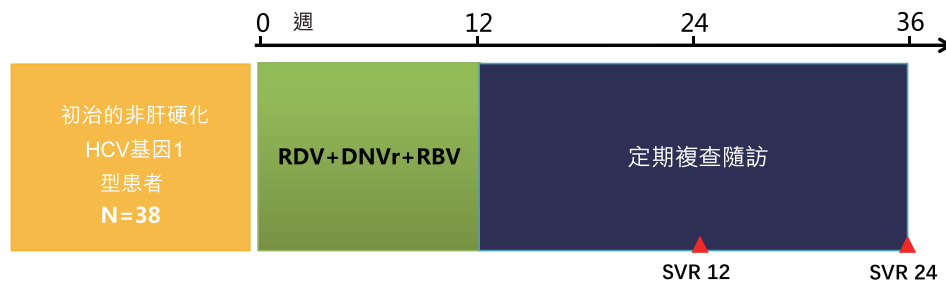
資料來源：來自臨床試驗的數據分析

**結論。**綜合服用拉維達韋與達諾瑞韋的全口服12週治療方案屬有效、安全且研究對象耐受性較好。完成治療的309名研究對象中有306名研究對象(99%)達到SVR12。

## 業 務

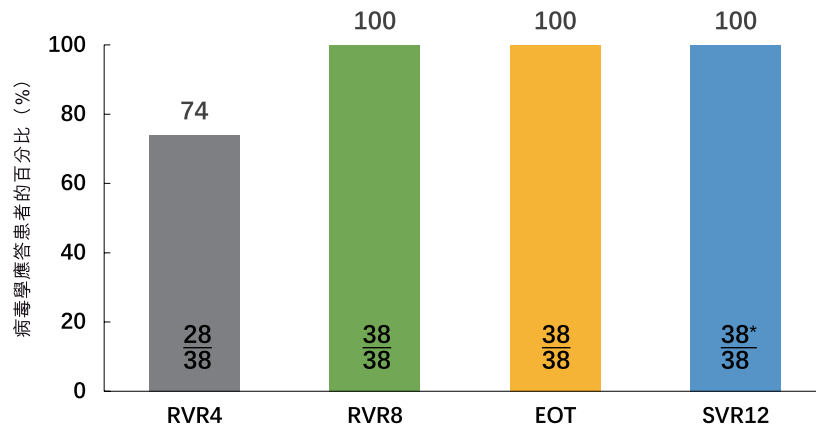
### II 期臨床試驗 (EVEREST)

研究設計。我們已完成 II 期臨床試驗，以評估一種不含干擾素的 12 週拉維達韋加利托那韋強化的達諾瑞韋和利巴韋林的療效及安全性。我們的 II 期臨床試驗是在 2015 年 12 月至 2016 年 3 月對 38 名未接受治療的非肝硬化 HCV 基因 1 型成人患者進行的單臂非比較性開放標籤臨床試驗。所有患者均接受 12 週全口服拉維達韋 200mg 片劑每日一次、達諾瑞韋 100mg 片劑每日兩次、利托那韋 100mg 片劑每日兩次及根據體重調整劑量的利巴韋林 500mg 或 600mg 片劑每日兩次。在停止該治療方案後進行 24 週隨訪。是項臨床試驗的研究設計載列如下：



資料來源：對非肝硬化 HCV 基因 1 型病人進行十二週的 ravidasvir 聯合 ritonavir 增量達諾瑞韋及利巴韋林治療：2 期研究，胃腸病學和肝病學雜誌 (2018 年)

療效。主要療效指標為於治療期結束後達到 SVR12 的患者比例。完成治療的全部 38 名患者均達到 SVR12。下圖載列我們 II 期臨床試驗的病毒學應答 (包括 RVR4、RVR8、EOT 及 SVR12)。



RVR4：第 4 週快速病毒學應答 (HCV RNA < LLOQ)  
RVR8：第 8 週快速病毒學應答 (HCV RNA < LLOQ)  
EOT：結束治療  
SVR12：結束治療後的 12 週，(LLOQ < 12 IU/mL)  
#:LLOQ: HCV RNA < 12 IU/mL  
\*38/38：總共 38 位患者中有 38 位患者達到 SVR12

資料來源：對非肝硬化 HCV 基因 1 型病人進行十二週的 ravidasvir 聯合 ritonavir 增量達諾瑞韋及利巴韋林治療：2 期研究，胃腸病學和肝病學雜誌 (2018 年)

## 業 務

耐藥。在我們的II期臨床試驗中，六名患者具有基線NS5A耐藥突變(L31及Y93)。

基線NS5A耐藥突變對療效的影響 (N=37) \*

含HCV NS5A基線耐藥突變的患者[n(%)]	無HCV NS5A基線耐藥突變的患者[n(%)]
<b>6(16.2%)</b>	<b>31(83.8%)</b>

\* 38位患者中有一位患者的序列並未被精確檢測

資料來源：對非肝硬化HCV基因1型病人進行十二週的ravidasvir聯合ritonavir增量達諾瑞韋及利巴韋林治療：2期研究，胃腸病學和肝病學雜誌(2018年)

基線NS5A耐藥突變數目

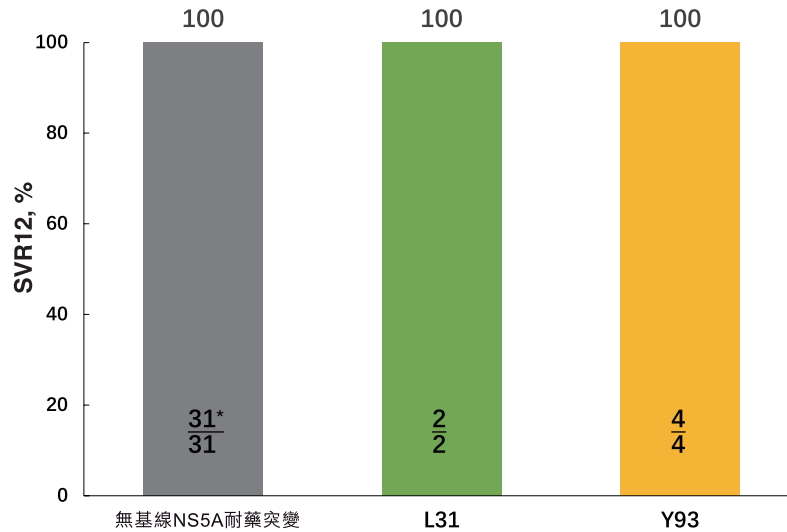
(HCV NS5A氨基酸及其位置)	耐藥位點替代	案例數量
<b>L31</b>	<b>L31M*</b>	<b>2</b>
	<b>Y93H</b>	<b>1</b>
<b>Y93</b>	<b>Y93Y/C</b>	<b>1</b>
	<b>Y93Y/H</b>	<b>2</b>

\* 兩位患者從亮氨酸到甲硫氨酸的NS5A氨基酸位置31處顯示出耐藥突變

資料來源：對非肝硬化HCV基因1型病人進行十二週的ravidasvir聯合ritonavir增量達諾瑞韋及利巴韋林治療：2期研究，胃腸病學和肝病學雜誌(2018年)

## 業 務

如下圖所示，因所有患者均達到SVR12，我們的治療方案顯示其對該等突變的患者具有療效。於治療中或治療後，並無出現病毒學突破或復發，說明該治療方案耐藥基因屏障很高。



\*31/31：總共31位患者中有31位患者達到SVR12

資料來源：對非肝硬化HCV基因1型病人進行十二週的ravidasvir聯合ritonavir增量達諾瑞韋及利巴韋林治療：2期研究，胃腸病學和肝病學雜誌(2018年)

**安全性。**II期臨床試驗表明，RDV/DNV治療方案對於患者屬安全且耐受性好。概無患者因不良事件終止藥物治療。患者概無發生危及生命的不良事件或死亡。大多數不良事件屬輕度或中度。並無發現與臨床藥物有關的3級或以上實驗室異常。

**結論。**綜合服用拉維達韋、達諾瑞韋及利巴韋林的口服治療方案對於HCV基因1型感染初治的非肝硬化患者屬有效。研究對象中的100% (38/38)達到SVR12。在治療過程中，並無研究對象發生病毒學突破。在治療結束後的24週隨訪期間內，所有研究對象均無復發。HCV基線NS5A耐藥突變的六名或16.2%研究對象達到SVR12 (100%，6/6)。結果顯示，我們的RDV/DNV治療方案安全且耐受性好。

### 競爭力

截至最後實際可行日期，CFDA已批准HCV基因1型患者的兩種全口服療法在中國進行商業化。於2017年推出的Viekirax/Exviera及Daklinza/Sunvepra療法在療效、抗藥性及基因型方面均有局限性。於非頭對頭臨床試驗中，Viekirax/Exviera及Daklinza/Sunvepra的治愈率分別達99.5% (SVR12)及91%(SVR12)。就基線NS5A耐藥突變患者而言，服用Daklinza/Sunvepra的中國HCV患者的治愈率僅為20% (SVR24)。服用Daklinza/Sunvepra須根據亞太肝病研究學會(APASL)指引進行治療前耐藥檢測。兩種藥物僅限於治療HCV基因1b型患者。



## 業 務

截至最後實際可行日期，Gilead已獲得有關Sovaldi(sofosbuvir)及利巴韋林聯合療法(「SOF/RBV療法」)的NDA批准，HCV基因1型及3型患者的治療時間為24週，而HCV基因2型患者的治療時間為12週。SOF/RBV療法顯示HCV基因1型及3型患者的治愈率為95%(SVR12)，而HCV基因2型患者的治愈率為92%(SVR12)。於非頭對頭臨床試驗中，RDV/DNV療法顯示其對HCV基因1型患者是泛基因型的，可採用12週治療方案，治愈率為99%(SVR12)。此外，RDV/SOF療法的III期臨床試驗顯示，HCV基因2型患者的治愈率為100%(SVR12)，而HCV基因3型患者的治愈率為97%(SVR12)，且治療時間較短，為12週。Merck於2018年4月取得Zepatier(elbasvir及grazoprevir)(「EBR/GRZ療法」)的新藥申請批准。EBR/GRZ療法在12週的治療時間內對HCV基因1型病人的治愈率為95%(SVR12)。Gilead於2018年5月在中國取得Epclusa(sofosbuvir及velpatasvir)的新藥申請批准。Epclusa在美國的臨床試驗表明其對HCV基因1型、2型、3型、4型及6型病人的治愈率分別為98.4%、100%、95%、100%及100%。該等治愈率應當鑒於其並不來自面對面的臨床試驗的事實而考慮。此外，Gilead於2017年12月就Harvoni(sofosbuvir/ledipasvir)提交新藥申請。

我們是首家完成全口服及無干擾素療法的II/III期臨床試驗的境內公司，治愈率(SVR12)達99%。除ravidasvir外，截至最後實際可行日期，有兩種DAA候選方案(即東陽光藥的依米他韋及凱因科技的KW-136)在中國處於或超過III期臨床試驗。請參閱「行業概覽－中國的抗病毒藥物市場－丙肝－競爭格局」。

### 重要溝通及後續步驟

為準備就ravidasvir提交新藥申請，我們已經在計劃舉行的會議中與CFDA進行一輪溝通。在會議上，我們提呈關於ravidasvir的臨床數據及研究，CFDA則審閱我們的臨床實驗設計及數據和其他研究數據。CFDA並無就我們的臨床試驗提出任何重大意見或關注。在會議上，CFDA建議在我們提交新藥申請之前進行若干數據分析並完成若干研究。我們一直從事該等建議分析及研究，其會在我們提交新藥申請之前完成。

我們的目標是在2018年第三季度就ravidasvir提交新藥申請。我們亦計劃在取得新藥申請批准之後進行IV期臨床試驗。有關我們在研藥物的監管審批程序的更多資料，請參閱「監管－有關臨床試驗及藥品註冊的法規」。我們無法保證我們能夠及時就ravidasvir提交新藥申請，如果成為現實，我們能夠取得新藥申請批准或最終成功地營銷ravidasvir。

## 業 務

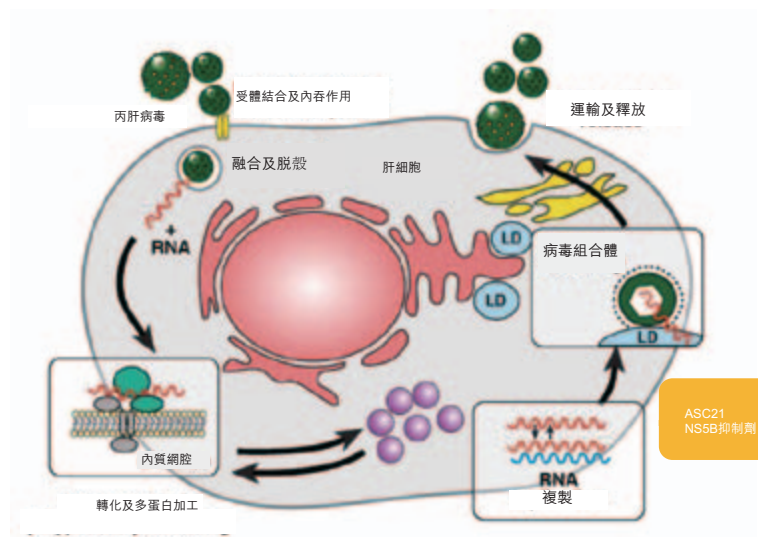
### ASC21：待IND在研藥物

我們已開發ASC21，此乃一種針對HCV NS5B的待遞交IND的核苷類抑制劑。臨床前試驗顯示，ASC21是一種有效的泛基因型藥物，耐藥性基因屏障高。通過與拉維達韋聯用，ASC21形成了一種可能是泛基因型的療法，可用於治療難治型、肝硬化及HCV/HIV共感染的患者。

我們已從Medivir獲得合成物質及抗病毒治療專利產業的唯一及獨家權利，以於大中華開發、製造及商業化ASC21。有關更多信息，請參閱「獨家許可安排—自Medivir的ASC21丙肝NS5B核苷類聚合酶抑制劑獨家許可」一節。我們已完成臨床前研究，並計劃於2018年第三季度於中國提交IND申請。我們已經通過CFDA的諮詢熱線就ASC21的新藥臨床申請備案向CFDA進行查詢，根據我們獲得的回覆，我們預計在ASC21的新藥臨床申請備案方面並無重大障礙。

### 作用機理

NS5B聚合酶於HCV複製中起重要作用。ASC21是一種與NS5B聚合酶結合的核苷酸抑制劑，阻止NS5B聚合酶於HCV複製中發揮作用，從而抑制病毒感染。下圖列示ASC21的作用機理。



## 業 務

### 臨床前研究證明的 ASC21 優勢

抗病毒活性。ASC21 在所有基因型(1至6)的HCV複製子中顯示泛基因型抗病毒效力，EC<sub>50</sub> 介乎 17 至 58 納摩爾。相比之下，索磷布韋的EC<sub>50</sub> 範圍較大，達到 48 至 219 納摩爾。下表列示 ASC21 與 sofosbuvir 比較，在對所有 HCV 基因型的 NS5B 聚合酶進行編碼的 HCV 複製子中的優良活性。

HCV 試驗	索非布韋 EC <sub>50</sub> (μM)	ASC21 EC <sub>50</sub> (μM)
HCV GT1b (穩定)	0.098(n=128)	0.045(n=65)
HCV GT1b (易變)	0.081(n=31)	0.044(n=22)
HCV GT1a	0.13(n=18)	0.050(n=18)
HCV GT2a 複製	0.048(n=2)	0.023(n=2)
HCV GT2a 病毒	0.054(n=4)	0.017(n=3)
HCV GT3a	0.13(n=8)	0.046(n=8)
HCV GT4a	0.21(n=9)	0.058(n=9)
HCV GT5a	0.12(n=6)	0.042(n=9)
HCV GT6a	0.17(n=5)	0.055(n=7)

\* EC<sub>50</sub> (半最大有效濃度) 指觀察至最大藥效 50% 時的藥物濃度。EC<sub>50</sub> 常用於測量藥物藥效，數值越低表明藥效越高。

n 表示重複試驗的次數。

資料來源：用於治療丙型肝炎病毒感染的 MIV-802 (一種新型尿苷核苷酸 HCV NS5B 聚合酶抑制劑) 的臨床前特性描述，第 50 屆國際肝病大會，2015 年 4 月

## 業 務

耐藥。ASC21 顯示出對體外耐藥的高基因屏障。經評估，ASC21 被認為對 NS5B 索磷布韋耐藥突變編碼的 HCV 複製子存在抑制作用。數據表明，相比索磷布韋，ASC21 具有較低 EC<sub>50</sub>，顯示出 ASC21 藥效更強。下表說明對比 NS5B 索磷布韋耐藥突變 ASC21 的抗病毒活性。

HCV 試驗	索非布韋 EC <sub>50</sub> (μM)	ASC21 EC <sub>50</sub> (μM)
HCV GT1b S282T	0.74(n=18)	0.30(n=9)
FC <sup>(n)</sup>	9.1	6.8
HCV GT1b L159F/L320F	0.20(n=5)	0.069(n=5)
FC	2.5	1.6
HCV GT1a* S282T	1.05(n=6)	0.30(n=6)
FC	8.1	6.4
HCV GT3a* S282T	0.52(n=6)	0.122(n=6)
FC	2.5	2.7
HCV GT3a* L159F/L320F	0.19(n=1)	0.062(n=1)
FC	1.5	1.3

\* 「FC」指倍數變化，是一種藥效測量方法，數值越低表明藥效越高。

n 表示重複試驗的次數。

資料來源：用於治療丙型肝炎病毒感染的 MIV-802 (一種新型尿苷核苷酸 HCV NS5B 聚合酶抑制劑) 的臨床前特性描述，第 50 屆國際肝病大會，2015 年 4 月

結論。鑒於相對於索磷布韋的有效泛基因型抗病毒活性及針對攜帶索磷布韋耐藥突變的 HCV 病毒相對於索磷布韋的高抗病毒活性，我們認為 ASC21 有可能成為同類最佳的 NS5B 核苷類聚合酶抑制劑。

### ASC09: HIV 蛋白酶抑制劑

ASC09 有可能成為治療 HIV-1 型感染的同類最佳蛋白酶抑制劑。ASC09 有前所未有的基因耐藥屏障並已經完成 I 期及 IIa 期臨床試驗，顯示 ASC09 具有有效抗病毒活性，安全且耐受性佳。單一治療兩週後，ASC09 使病毒載量降低 1.79log (患者血液樣本中病毒載量降低 62 倍)。ASC09 具有空前的耐藥性基因屏障。研究顯示，HIV 對 ASC09 產生耐藥性之前需要超過七次突變，表明與其他公認蛋白酶抑制劑比較，ASC09 對耐藥性具有高基因屏障。高基因屏障使 ASC09 成為初治及復治患者 HIV 療法的優選藥物。我們計劃於 2020 年啟動 IIb 期臨床試驗。由於我們並無在中國就 ASC09 提交新藥臨床申請，我們迄今為止並無

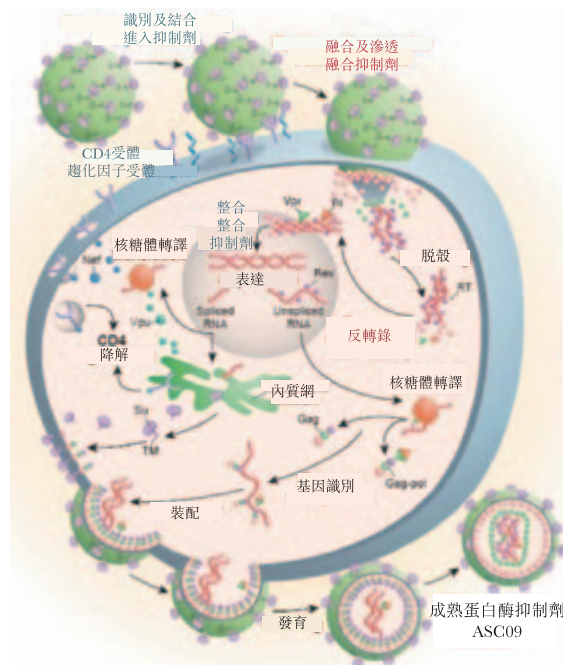
## 業 務

與CFDA舉行任何計劃舉行的會議。我們已經通過CFDA的諮詢熱線就ASC09的開發計劃向CFDA進行查詢，根據我們獲得的回覆，我們預計在ASC09的開發計劃方面並無重大問題。有關ASC09開發計劃的詳情，請參閱「後續步驟」。

我們已從楊森(一家強生附屬公司)取得在中國及澳門開發、製造及商業化ASC09的唯一及獨家權利。有關更多資料，請參閱「獨家許可安排—強生ASC09 HIV蛋白酶抑制劑獨家許可」。

### 作用機制

HIV蛋白酶是病毒成熟的必需元素。HIV-1蛋白酶參與由HIV-1病毒基因組編碼的多蛋白前體產生成熟活性蛋白的過程，該等成熟活性蛋白會感染其他細胞。ASC09是一種HIV-1蛋白酶結合的抑制劑，繼而阻斷HIV-1蛋白酶的活性位點，並阻止HIV-1蛋白酶於病毒感染過程中發揮作用。下圖說明ASC09的作用機制。



### 現時療法及局限性

目前，艾滋病尚無法治癒。目前艾滋病需要終身治療。中國目前主要HIV療法為核苷酸逆轉錄酶抑制劑(「NRTIs」)與非核苷酸逆轉錄酶抑制劑(「NNRTIs」)的聯合療法。儘管在中國可用該聯合療法，接受該療法(如Lopinavir)的患者可能產生抗藥性。因此，HIV患者一般將轉向蛋白酶抑制劑與NRTIs的聯合療法。



## 業 務

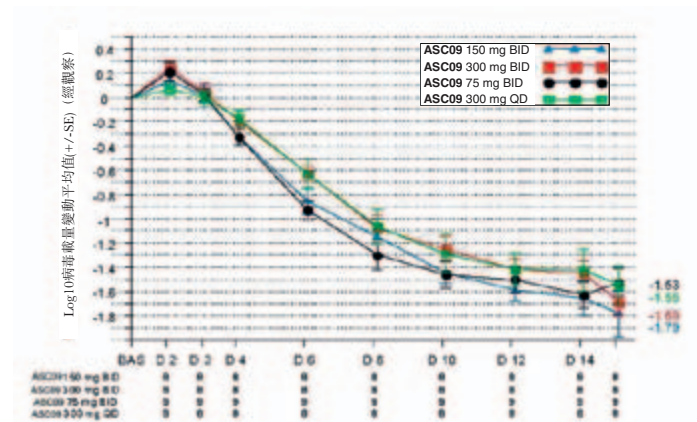
截至最後實際可行日期，僅一種HIV蛋白酶抑制劑(洛匹那韋)於中國獲得批准及上市。該藥物的局限性主要包括：

- **耐藥性。**於終生治療過程中，許多HIV患者已經或可能出現病毒耐藥性突變，繼而降低治療的有效性。蛋白酶抑制劑藥物的耐藥性仍然是導致抗逆轉錄病毒療法無效的關鍵因素。於中國，使用已批准蛋白酶抑制劑但因病毒耐藥性導致失效的患者的治療選擇有限。
- **耐受性。**由於現時的艾滋病治療方案是終生治療，長期使用蛋白酶抑制劑會產生副作用，包括血脂異常、胰島素耐受性、脂肪代謝障礙以及心血管及腦血管疾病。因此，現時迫切需要更安全的艾滋病毒治療方案。

### ASC09的優勢

我們認為，根據我們的臨床試驗及臨床前研究，ASC09有潛力成為最佳HIV蛋白酶抑制劑，並從以下方面解決現時HIV療法的局限性：

- **抗病毒活性。**IIa期臨床試驗顯示，ASC09能夠對具有三種或以上蛋白酶抑制劑耐藥相關突變的受試者以及三種以下蛋白酶抑制劑[耐藥相關突變]的基線受試者產生類似的高抗病毒效力。經過兩週治療，ASC09展示最高1.79log病毒載量下降(患者血樣病毒載量下降62倍)。



-1.79：相對基線 HIV-1 RNA 平均 Log 變動幅度  
(log10 複製/ml：HIV-1 RNA 以 10 為底對數)

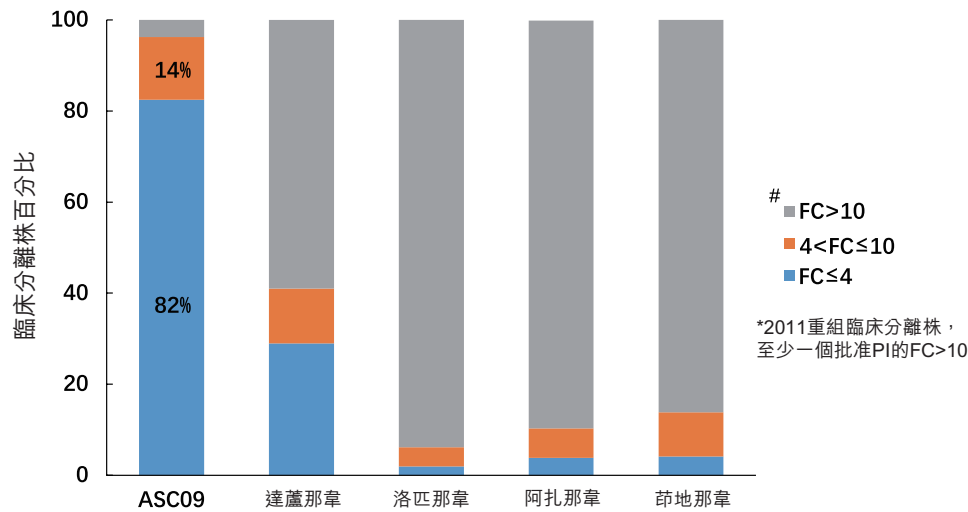
資料來源：IIa 期臨床試驗結果概要

- **安全性及耐受性。**IIa 期臨床試驗表明，ASC09 加上利托那韋的短期治療方案通常安全且耐受性良好。我們認為，ASC09 有巨大的潛力成為現時艾滋病療法的替代方案，並且耐受性更好。

## 業 務

- 空前的耐藥性基因屏障。於終身治療期間，幾乎所有患者都會產生對蛋白酶抑制劑的耐藥。因此，高耐藥性基因屏障的HIV蛋白酶抑制劑比低耐藥性基因屏障的蛋白酶抑制劑具有顯著的治療優勢。研究顯示，HIV對ASC09產生耐藥性之前ASC09需要超過七次突變，表明ASC09與其他所有獲批蛋白酶抑制劑相比對耐藥性具有高基因屏障。高基因屏障耐藥使ASC09成為治療HIV初治及經治患者的有前景的在研藥物。ASC09對多肽蛋白酶抑制劑耐藥臨床分離株較任何一種獲批准的蛋白酶抑制劑更活躍。

### 與其他蛋白酶抑制劑相比，ASC09顯示了最高水平的耐藥性基因屏障



➤ ASC09顯示在82%的分離株中FC≤4，對ASC09過敏

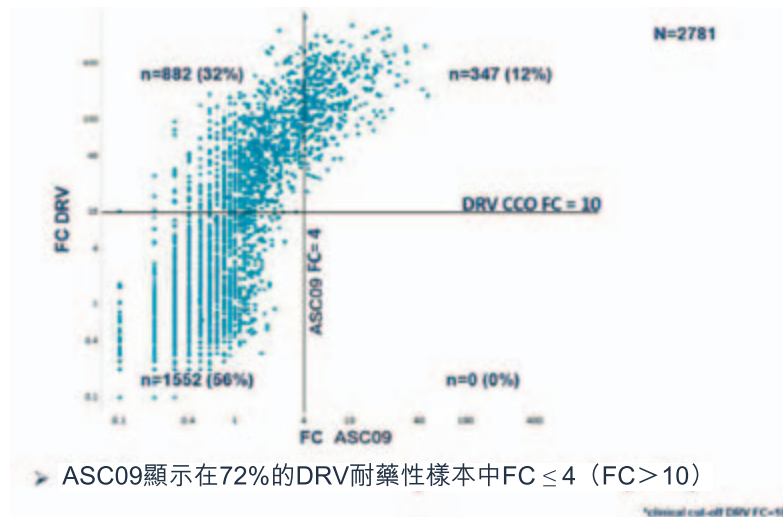
➤ ASC09分離株 FC>10包含≥11PI RAMs

# FC：倍數變化為功效的計量，取值越低表明功效越高。

資料來源：TMC310911（一種新型人類免疫缺陷病毒1型蛋白酶抑制劑，與現時獲批的蛋白酶抑制劑相比，其抵抗力覆蓋範圍更廣且基因屏障更高），The International Workshop on HIV and Hepatitis Drug Resistance and Curative Strategies，2011年6月

## 業 務

- 針對DRV耐藥性病株的高抗病毒活性。達蘆那韋(DVR)被視為全球經批准蛋白抑制劑中的優質蛋白酶抑制劑。病毒學研究表明ASC09為對DRV有72%臨床分離株耐藥性的具潛力在研藥物，表明ASC09有潛力成為優質蛋白酶抑制劑。



資料來源：TMC310911 (一種新型人類免疫缺陷病毒1型蛋白酶抑制劑，與現時獲批的蛋白酶抑制劑相比，其抵抗力覆蓋範圍更廣且基因屏障更高)，*The International Workshop on HIV and Hepatitis Drug Resistance and Curative Strategies*，2011年6月

DRV的臨床截止值為FC = 10。ASC0882的截止值為FC = 4。基於DRV臨床截止值，共有1229個臨床分離株對DRV有耐藥。根據ASC09的截止值，1229個臨床分離株中的882個對ASC09敏感。

## 業 務

### 1 期及 2a 期試驗概要

已完成以下試驗：(i)26名健康受試者(首次人體試驗 ASC09-C101)的單劑量 1 期試驗；(ii)50名健康受試者(ASC09-C102)的重複劑量 I 期試驗；及(iii)以 33 名抗逆轉錄病毒 (ARV) HIV-1 初治感染受試者進行概念證明 (PoC) 的 IIa 期試驗。下表列示試驗設計的概覽：

試驗次數	試驗設計／人數	N	治療方案	處方設計
<b>第一階段試驗</b>				
ASC09-C101	雙盲、隨機、安慰劑控制試驗來檢查增加的 ASC09 口服單劑，及食物及利托那韋增效效果／健康受驗者	26	第一部分(= Panels 1+2; n = 18)：ASC09 75、150、300、600、1200 或 2000mg 口服單劑或在進食條件下的安慰劑，繼之以 ASC09 1200mg 口服單劑或在進食條件下的安慰劑。(Panel 1 包括 ASC09 75、300 及 1200mg 及安慰劑；Panel 2 包括 ASC09 150、600 及 2000mg 及安慰劑)。第二部分(= Panel 3; n = 8)：ASC09 300mg 口服單劑，ASC09 300mg 連同利托那韋 100mg，或 ASC09 600mg 連同利托那韋 100mg。	ASC09 口服液 (25mg/mL) 對應安慰劑
ASC09-C102	雙盲、隨機、安慰劑控制試驗來檢查增加的 ASC09 多劑量療法，有或無利托那韋增效／健康受驗者	50	Panel 1 (n = 10)：第 1 至 7 天，ASC09 300mg 或安慰劑每日兩次 + 利托那韋 100mg 每日兩次 Panel 2 (n = 10)：第 1 至 7 天，ASC09 600mg 或安慰劑每日兩次 + 利托那韋 100mg 每日兩次 Panel 3 (n = 10)：第 1 至 7 天，ASC09 150mg 或安慰劑每日兩次 + 利托那韋 100mg 每日兩次 Panel 4 (n = 10)：第 1 至 7 天，ASC09 900mg 或安慰劑每日兩次 (無利托那韋) Panel 5 (n = 10)：第 1 至 7 天，ASC09 600mg 或安慰劑每日兩次 + 利托那韋 50mg 每日兩次	ASC09 口服液 (25mg/mL) 對應安慰劑
<b>第二 a 階段試驗</b>				
ASC09-C201	對未經治療的 HIV 一類感染受驗者進行的 II a 階段，開放式、隨機試驗來確定以不同劑量的 ASC09 (與利托那韋共同服用)進行的 14 天的單一藥物治療的抗病毒作用／未經治療的 HIV 一類感染受驗者	32	Panel 1 (n = 8)：第 1 至 14 天，ASC09 75mg 每日兩次 + 利托那韋 100mg 每日兩次 Panel 2 (n = 8)：第 1 至 14 天，ASC09 150mg 每日兩次 + 利托那韋 100mg 每日兩次 Panel 3 (n = 8)：第 1 至 14 天，ASC09 300mg 每日兩次 + 利托那韋 100mg 每日兩次 Panel 4 (n = 8)：第 1 至 14 天，ASC09 300mg 每日兩次 + 利托那韋 100mg 每日一次	ASC09 口服液 (25mg/mL)

b.i.d：每日兩次

q.d.：每日一次

資料來源：ASC09 的研究者手冊

**療效。**2a 期臨床試驗 ASC09 是一項開放標籤隨機試驗，受試者為 HIV-1 初治患者，用於評估與低劑量利托那韋同時服用時，ASC09 於三種不同的每日兩次劑量方案 (75 mg、150 mg、300 mg) 下及一種每日一次劑量方案 (300 mg) 下經過 14 天單療法的抗病毒活性。

IIa 階段臨床試驗顯示 ASC09 對出現三種或以上蛋白酶抑制劑耐藥變異株的患者以及出現三種以下蛋白酶抑制劑耐藥變異株 (位於基線) 的患者顯示類似的高抗病毒效力。

於所有治療組中，從第 4 天開始，可觀察到相對基線 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA 平均下降幅度。於第 8 天，相對基線 HIV-1 RNA (log<sub>10</sub> copies/ml) 平均變動幅度，每日兩次 75mg 小組為 -1.30，每日兩次 150mg 小組為 -1.14，每日兩次 300mg 小組為 -1.07，每日一次 300mg 小組為 -1.06。於第 15 天，相對基線 HIV-1 RNA (log<sub>10</sub> copies/ml) 平均變動幅度，每日兩次 75mg 小組為 -1.53，每日兩次 150mg 小組為 -1.79，每日兩次 300mg 小組為 -1.69，每日一次 300mg 小組為 -1.55。

## 業 務

安全性及耐受性。I期及IIa期試驗的安全數據顯示，當時與低劑量的利托那韋一起服用或並無與其一起服用時，ASC09通常為安全，且在所有劑量測試中耐受性良好。按實驗室參數計，在以ASC09治療期間，觀察到的HIV-1感染初治者在肌酐，鉀，總膽固醇及甘油三酯方面輕微增加，但與ASC09的劑量或接觸無關。

	治療相關，n (%)				
	ASC09/r, 75/100mg b.i.d N=9	ASC09/r, 150/100mg b.i.d N=8	ASC09/r, 300/100mg b.i.d N=8	ASC09/r, 300/100mg q.d N=8	總計
出現嚴重不良反應的患者	0	0	0	0	0
導致停藥的不良反應	0	0	0	0	0
出現3級或以上不良反應的患者	0	1 (12.5%)	0	0	1 (3.0%)
死亡	0	0	0	0	0

### 競爭

ASC09為一種蛋白酶抑制劑，將主要與市場上其他蛋白酶抑制劑進行競爭。Lopinavir現為唯一在中國進行銷售的蛋白酶抑制劑。Lopinavir的耐受性基因屏障較低，因此對蛋白酶抑制劑耐藥患者的功效較低。截至最後實際可行日期，並無在中國處於III期臨床試驗或以後的候選HIV蛋白酶抑制劑。

### 後續步驟

我們計劃在2020年啓動IIb期臨床試驗。由於取得新藥臨床申請批准且ASC09的I期及IIa期臨床試驗在海外進行，為了在中國開發ASC09，我們將會提交新藥臨床申請並尋求傘形新藥臨床申請批准。取得新藥臨床申請批准後，我們只需要在2020年的II期臨床試驗之前進行橋接臨床研究，因為ASC09有海外臨床數據。在海外進行的I期及IIa期臨床試驗對IIb期的劑量選擇以及CFDA對新藥臨床申請中安全性方面的審查上均有所幫助。我們亦計劃進行毒理學研究、藥理學研究、大規模API合成和優化以及大規模配方開發。如果我們的IIb期臨床試驗成功，我們計劃要求CFDA將IIb期臨床試驗視為關鍵試驗並在2021年為ASC09提交新藥申請。在海外進行的I期及IIa期臨床試驗將用作我們在中國ASC09的新藥申請的一部分。CFDA並未就ASC09提出任何異議或重大問題。有關我們在研藥物的監管審批程序的更多資料，請參閱「法規—有關藥品開發及審批的法規」及「法規—有關臨床試驗及藥品註冊的法規」。



## 業 務

我們的在研藥物的開發和藥物開發時間表可能會有變化並涉及不確定因素。我們無法保證能夠最終能成功開發和銷售 ASC09。詳情請參閱「風險因素－與我們在研藥物的開發、臨床試驗及監管批准有關的風險」。

### ASC06：肝癌治療

RNA 干擾是一種天然存在的調節基因表達的細胞機制，由 siRNA 介導。我們旨在將 ASC06 開發成第一個通過使用 RNA 干擾技術治療肝癌的系統性治療藥物，其設計為抑制對癌細胞生長及發育至關重要的兩個基因：VEGF 及 KSP。ASC06 已分別完成 41 名及 7 名患者的 1 期及 1 期擴展臨床試驗，其顯示 50% 患者病情趨於穩定，1 名患者獲得完全反應。ASC06 安全且患者耐受良好。由於我們並無在中國就 ASC06 提交新藥臨床申請，我們迄今為止並無與 CFDA 舉行任何計劃舉行的會議。我們已經通過 CFDA 的諮詢熱線就 ASC06 的開發計劃向 CFDA 進行查詢，根據我們獲得的回覆，我們預計在 ASC06 的開發計劃方面並無重大問題。有關 ASC06 開發計劃的詳情，請參閱「－後續步驟」。

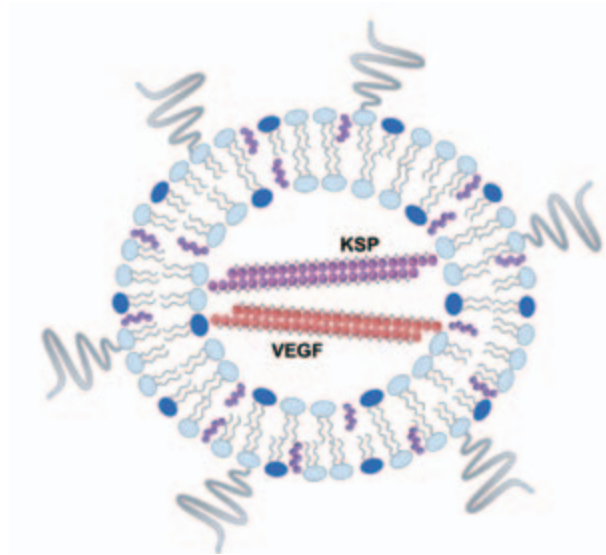
我們從 Alnylam 獲得於大中華地區開發及商業化 ASC06 並實現商業化的唯一及獨家權利。有關更多資料，請參閱「－獨家許可安排－Alnylam 的肝癌治療 ASC06 獨家許可」。

### 作用機制

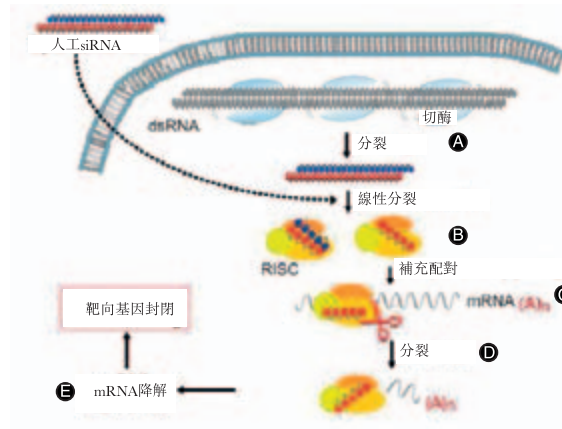
VEGF 及 KSP 是肝癌細胞生長的兩種關鍵蛋白。ASC06 提供針對 VEGF 及 KSP 的 siRNA。ASC06 進入肝細胞後會釋放 siRNA，繼而尋找並與 VEGF 及 KSP 的目標 mRNA 結合。與目標 mRNA 結合後，siRNA 會切割目標 mRNA，這會被細胞識別為異常。目標 mRNA 會降解，並且不會轉錄為氨基酸及蛋白質，從而有效地抑制 VEGF 及 KSP 的基因。

## 業 務

### ASC06 原理圖



### ANAi 的作用機理



\* 細胞內雙鏈RNA經由「切酶」複雜路徑(A)形成，以生產siRNA（合併成為多亞基蛋白複合物），RNAi使複合物(RISC)沉默，引導siRNA靶向mRNA順序(c)。雙鏈siRNA鬆開，及反義鏈仍受RISC約束並指示補充mRNA降解順序(D)，導致靶向基因封閉(E)。

### 現時療法及局限性

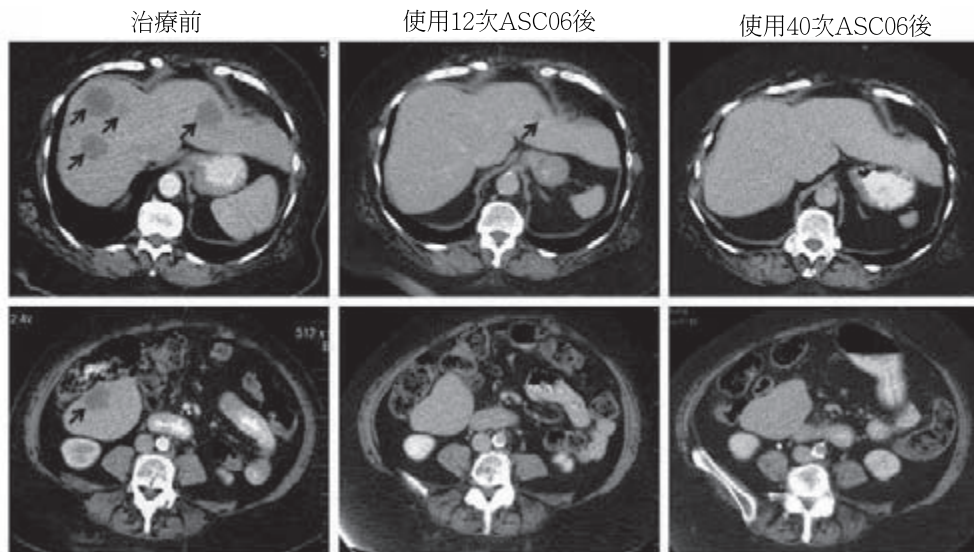
肝癌有若干種治療方案。目前肝癌的主要療法包括系統化療及靶向小分子藥物。該等療法的臨床功效較低且副作用很大。因此，該等方案均視為無法治癒肝癌。尤其是並無有效的系統療法來治療晚期肝癌。

## 業 務

### ASC06的優勢

我們認為，根據我們的臨床試驗及臨床前研究，ASC06有潛力從以下方面解決現時肝癌療法的局限性：

- **對適應症的療效。**ASC06的臨床試驗已表明其在肝臟的參與下對晚期實體瘤患者的初步活性。一名患有轉移性肝癌的患者實現完全應答。合共24名患者中的12名(50%)接受 $\geq 0.7\text{mg/kg}$ 劑量治療，在兩個月評估結束後患者病情趨於穩定，相效於 $\leq 0.4\text{ mg/kg}$ 劑量治療的12名患者只有1人病情趨於穩定而12名患者中的1名(8%)接受 $\leq 0.4\text{ mg/kg}$ 劑量治療。我們認為，ASC06具有成為肝癌首選療法的巨大潛力。



\* 箭頭指示腫瘤。

資料來源：I期擴展臨床試驗結果總結

- **良好的安全性及耐受性特徵。**一期臨床試驗患者出現的大多數副作用的嚴重程度為1級或2級。此外，七名患者的平均週期為11.5個月(包括一期)，並無新毒性報告，這表明ASC06具有良好的安全性並允許長期給藥。我們認為，良好的安全性及耐受性特徵將允許更多的患者接受長期治療。

### 臨床結果概要

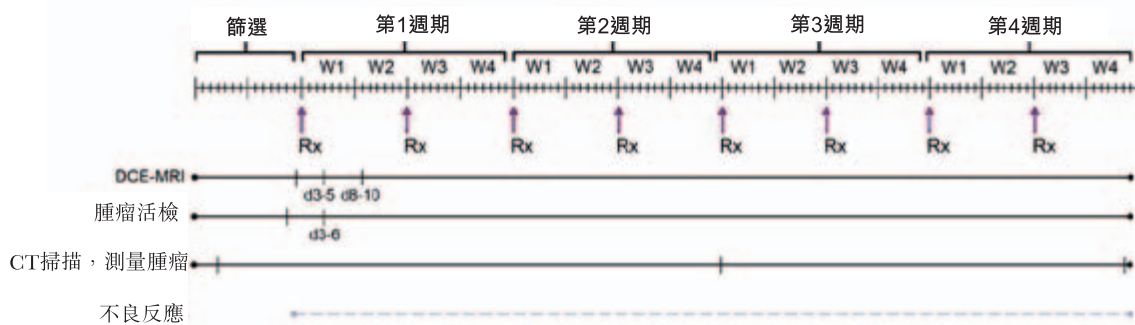
截至最後實際可行日期，我們的許可合作夥伴奧尼蘭姆已完成I期及I期擴展臨床試驗，並對ASC06進行了擴展研究。

## 業 務

### 一期臨床試驗

**研究設計。**一期臨床試驗是一項多中心、劑量遞增的開放標籤研究，用於評估ASC06的安全性及耐受性，包括確定劑量限制性毒性及最大耐受劑量。該臨床試驗亦透過分析血管內皮生長因子及紡錘體驅動蛋白 mRNA 水平以及腫瘤組織核心活組織檢查中其他抗腫瘤效應標記來評估ASC06的藥物代謝動力學效應。其他次要探索性目標包括使用RECIST (該標準發佈的一系列指引定義了癌症患者在治療期間何時可視為病情改善、穩定或惡化、腫瘤血流量的定量變化、透過DCE-MRI測量的血管通透性) 評估腫瘤響應，以及分析患者選擇進行治療前及治療後自願活組織檢查中測量的ASC06對腫瘤的藥物代謝動力學效應。ASC06一期擴展試驗的目的是促使在完成為期4個月的I期臨床試驗治療後病情穩定或有所好轉的患者持續使用ASC06。有關更多信息，請參閱「I期擴展研究」一節。

試驗人群為41名患有晚期實體瘤且在標準治療後肝功能未獲得應答或出現惡化的成年患者。基於對安全性及劑量限制性毒性評估，將患者納入逐漸增加ASC06劑量的連續隊列。個體患者每兩週接受一次劑量，總共八次劑量。ASC06的計劃劑量水平分別為0.1、0.2、0.4、0.7、1.0、1.25、1.5及1.7mg/kg。ASC06採用15分鐘靜脈輸注給藥，在給藥之前，患者在給藥前一天晚上口服8mg地塞米松，並且在給藥前30分鐘分別服用20mg地塞米松、650mg對乙酰氨基酚、50mg苯海拉明及H2阻斷劑。臨床試驗的研究設計載列如下。



#### 劑量水平及給藥時間表

- 0.1、0.2、0.4、0.7、1.0、1.25、1.5 及1.7mg/kg
- 3+3類似群體設計、MTD 10名患者擴展研究階段
- 15-min IV 融合q2 wks;使用類固醇預防、H1及H2阻斷劑、乙酰氨基酚週期
- 週期=2劑量 (1隔月)，每2週期後進行腫瘤測量，治療直至疾病級數

》ASC 延伸研究—就第4週期 (8劑) 以後餘下患者的研究

資料來源：I期臨床試驗結果概要

## 業 務

療效。ASC06 證實對晚期惡性肝轉移腫瘤患者具有抗腫瘤活性。詳細的療效結論如下。

- 總體療效。在41名患者中，在接受劑量 0.7mg/ kg 的24名患者中，共有12例 (50%) 患者在兩個月評估結束時病情穩定，而接受劑量 0.4mg/kg 的12名患者中有1例(8%) 的病情穩定。可評估病灶的23名患者中有6例(26%) 的目標病灶的最長直徑之和有所減少。全部接受劑量 0.7mg/kg 的ASC06。

劑量水平 (mg/kg)	N (可評估應答)	平均接受劑量 (範圍)	病情穩定或好轉的患者患者(2mos)	截至目前繼續參加擴展研究的患者數量 (>8劑)
0.10	3	3 (2-4)	0	0
0.20	3	4 (4-4)	0	0
0.40	7*	4.6 (2-11)	1	1
0.70	5	9.6 (3-23)	3 (包括1名腫瘤減少 ~ 70%的部分應答患者)	2
1.00	11†	4.8 (2-8)	7	1
1.25	7	2.4 (1-6)	2	0
1.50	1	4	0	0

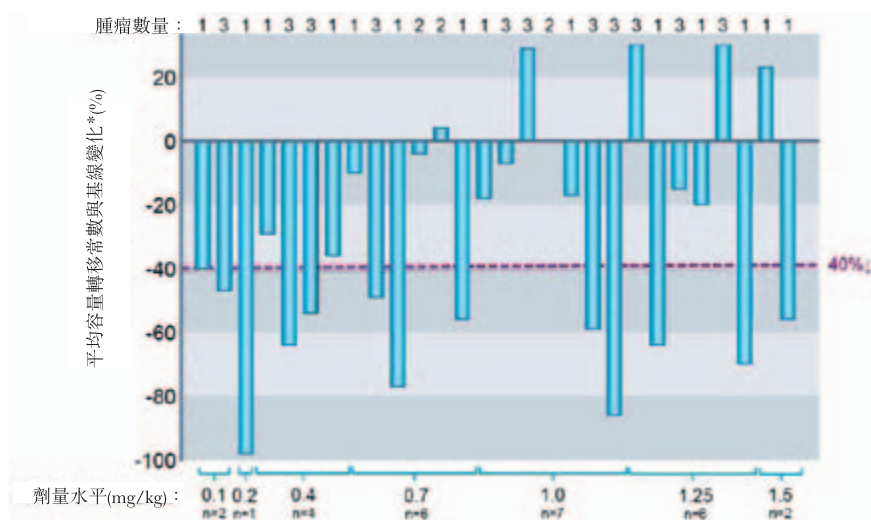
PR:完全應答

\*包括1名患者的首次給藥劑量為0.7mg/kg

†包括2名患者的首次給藥劑量為1.25mg/kg

資料來源：I期臨床試驗結果概要

- 抗血管內皮生長因子。我們的I期臨床試驗評估了28名患者，其中13名患者顯示血漿和血管外空間之間的體積轉移常數減少，證明了我們提出的VEGF的作用機制。



\* 常數變動：反映變動流量或血管通透性

資料來源：I期臨床試驗結果概要



## 業 務

- **抗紡錘體驅動蛋白。**在接受研究藥物之前及之後測量的脾臟尺寸顯示，28名患者中有24名的脾臟尺寸有所減小——這表明存在抗血管內皮生長因子效應。
- **腫瘤減小。**一名接受0.7mg/kg劑量的患者出現未確認的部分應答。該患者患有子宮內膜癌，治療結束時腫瘤大小減少約51%。

**安全性。**所有41名患者在治療過程中均出現治療期間緊急不良事件(「TEAE」)，其中大部分嚴重程度為1級或2級。與研究藥物有關的最常見治療期間緊急不良事件為疲勞、噁心、發熱、嘔吐、虛弱及過敏。11名患者出現嚴重不良事件。三項嚴重不良事件中有兩項被認為與ASC06有關。一名患者出現肝功能衰竭及肝性腦病，並導致死亡。另一名患者出現白細胞增多症。研究期間有兩名患者死亡。其中一名患者是由於肝衰竭，並被認為可能與研究藥物有關，此後治療方案進行了相應調整。另一例死亡是由於疾病惡化。

許多患者在治療過程中出現劑量限制性毒性，尤其是劑量水平為1.25及1.5mg/kg時，因此未能達到計劃的最大耐受劑量1.7mg/kg。II期推薦劑量測定為每兩週靜脈輸注1.0mg/kg。

**結論。**ASC06屬安全及耐受性良好。按0.7 mg/kg劑量給藥，50% (12/24)的患者實現病情穩定。數據顯示，1.0 mg/kg劑量可能將為第II期臨床試驗的合適劑量。

### 第一期擴展試驗

**研究設計。**一期臨床試驗中的7名患者參加了擴展試驗。擴展試驗的目的是收集ASC06的長期安全性數據並評估腫瘤應答。在參加研究時，一名患者出現未確認的部分應答，六名患者的病情穩定。腫瘤類型包括舌癌、血管肉瘤、子宮內膜癌、腎細胞癌及胰腺神經內分泌腫瘤。

**療效。**擴展試驗表明，ASC06對肝轉移的子宮內膜癌、腎細胞癌及胰腺神經內分泌腫瘤具有初步活性。在擴展試驗中，七名患者中有四名的疾病控制持續時間達六個月以上。此外，出現未確認的部分應答的患者繼續獲得完全應答。

**安全性。**擴展試驗表明，ASC06具有良好的安全性，可以長期給藥。患者的平均治療週期為10.5個月(包括I期)，並無新毒性報告。其中3名患者接受治療的時間約為1年或以上，劑量為0.7至1.1mg/kg，其中2名患者在連續給藥23及14.5個月後繼續參加擴展試驗。



## 業 務

結論。ASC06屬安全及耐受性良好。一名患有晚期子宮內膜癌伴肝轉移的患者獲得完全應答。第一期及擴展臨床試驗數據顯示，1.0 mg/kg劑量可能將為第二期臨床試驗的合適劑量。

### 競爭

目前，中國有兩種針對肝癌的主要靶向小分子療法，即 sorafenib 及 regorafenib。

Sorafenib 是一種口服多激酶抑制劑。Sorafenib 是目前最佳的蛋白酶抑制劑。Sorafenib 抑制參與腫瘤細胞增殖及腫瘤血管生成的細胞表面酪氨酸激酶受體（如 VEGF 受體）及下游細胞內絲氨酸／蘇氨酸激酶。臨床試驗表明 sorafenib 適度有效。sorafenib 治療組患者的中位生存期及放射學進展時間比安慰劑組延長了將近三個月。

Regorafenib 也是一種多激酶抑制劑，可阻斷正常細胞和癌細胞上的若干蛋白質。在臨床試驗中，regorafenib 顯示總體應答率（包括部分和完全反應）(ORR) 為 11%，高於服用安慰劑的患者 4% 的 ORR。由於目前中國主要療法治療效果差、不良副作用大、成本高，中國肝癌患者的需求量很大。截至最後實際可行日期，肝癌患者沒有突破性的治療選擇。具體而言，截至同一日期，中國並無其他治療肝癌的 siRNA 在研藥物處於 III 期或以上的臨床試驗階段。

### 後續步驟

我們計劃於 2020 年在中國啟動 ASC06 的 II 期臨床試驗。由於已取得新藥臨床申請批准，且 ASC06 的 I 期和 I 期擴展試驗在海外進行，故為了在中國開發 ASC06，我們將提交新藥臨床申請並尋求傘形新藥臨床申請批准。取得新藥臨床申請批准後，我們只需要在 2020 年的 II 期臨床試驗之前進行橋接臨床研究，因為 ASC06 有海外臨床數據。在海外進行的 I 期及 I 期擴展試驗對 II 期臨床試驗的劑量選擇以及 CFDA 對新藥臨床申請中安全性方面的審查上均有所幫助。我們亦計劃進行毒理學研究、藥理學研究、大規模 API 合成和優化以及大規模配方開發。如果我們的 II 期臨床試驗成功，我們計劃與 CFDA 討論並在 2021 年為 ASC06 提交新藥申請，以獲得中國 II 期數據的有條件批准，因為中國尚無有效的肝癌治療方法。在海外進行的 I 期及 I 期擴展試驗將作為我們在中國 ASC06 的新藥申請的一部分。CFDA 並未就 ASC06 提出任何異議或重大問題。有關我們在研藥物監管審批程序的更多資料，請參閱「監管－與藥品開發及批准有關的規定」及「監管－有關臨床試驗和藥物註冊的規定」。

## 業 務

我們的在研藥物的開發和藥物開發時間表可能會有變化並涉及不確定因素。我們無法保證能夠我們最終能成功開發和銷售 ASC06。詳情請參閱「風險因素－與我們在研藥物的開發、臨床試驗及監管批准有關的風險」。

### 臨床前項目

我們在發現階段亦有兩個內部項目。一個為開發新療法實現乙肝高功能性治癒。另一個為開發新靶向治療 NASH 的突破性療法。

### 獨家許可安排

下表載列我們核心產品的主要許可安排：

產品／ 在研藥物	許可方	專利期限	協議期限	市場商業化權利
戈諾衛®	羅氏	我們在中國與戈諾衛®有關的專利將於2024年至2029年到期。我們在中國根據許可協議自羅氏獲許可的專利權將於2024年至2031年到期。	在並無特許使用權費或其他付款責任到期或將到期時，羅氏許可協議將屆滿。	在大中華區開發、製造和商業化達諾瑞韋
拉維達韋	Presidio	我們在中國與拉維達韋有關的專利將於2029年到期。	在並無特許使用權費或其他付款責任到期或將到期時，Presidio許可協議將屆滿。	在大中華區開發、生產和商業化拉維達韋
ASC09	楊森	我們在中國根據許可協議自楊森獲許可的專利將於2027年到期。	楊森公司許可協議將於本協議項下許可的專利到期為止。	在中國及澳門開發、製造和商業化ASC09

## 業 務

產品／ 在研藥物	許可方	專利期限	協議期限	市場商業化權利
ASC06	奧尼蘭姆	我們在中國根據許可協議自奧尼蘭姆獲許可的專利將於2021年至2030年到期，而在中國的專利申請(乃於2010年提出)將於取得批准後自申請日期起20年後屆滿。	奧尼蘭姆許可協議將於特許權使用費條款最後屆滿時屆滿。	在大中華區開發和商業化ASC06

### 自羅氏(羅氏)的達諾瑞韋獨家許可

於2013年4月，我們與羅氏訂立一份獨家許可協議(「羅氏許可協議」)，並於2014年10月及2018年2月就達諾瑞韋(一種HCV NS3/4A抑制劑)修訂。根據當前生效的羅氏許可協議，羅氏已授予我們在大中華區開發、製造和商業化達諾瑞韋的若干羅氏商標及專有技術的唯一及獨家權利。根據本協議，羅氏負責達諾瑞韋的特定臨床前研究，而我們負責所有臨床和非臨床研究，以及大中華區達諾瑞韋的化學、製造和控制。我們負責盡商業合理努力根據羅氏許可協議促進達諾瑞韋的開發進程。

根據羅氏許可協議，我們有權從羅氏收取最多31.0百萬美元的里程碑付款。截至最後實際可行日期，我們已收到26.5百萬美元，並已實現可收取剩餘里程碑付款的里程碑事件。這些里程碑付款乃通過羅氏與我們之間的商業磋商而確定，同時考慮到羅氏對我們加速達諾瑞韋的臨床開發和商業化的研發能力的認可以及我們同意向羅氏支付的特許權使用費，兩者對羅氏均具有重要的商業價值。這些里程碑付款乃於實現達諾瑞韋開發的重要里程碑時支付，如新藥臨床申請及批准、新藥申請及新藥申請批准。根據羅氏許可協議，已支付予我們的付款並無附加任何條件，要求我們將該等付款退還予羅氏。我們同意按大中華區任何及所有治療方案中達諾瑞韋銷售淨額向羅氏支付中單位數的分級特許使用權費。我們已同意支付特許使用權費至以下較後者止：(i)在大中華區首個商業銷售之日起15年；或(ii)羅氏或我們在有效申索涉及達諾瑞韋使用、進口及銷售覆蓋地區的最後到期專利權屆滿。在特許使用權期間屆滿後，羅氏許可協議下授予我們的許可將悉數付清且免特許使用權費。

## 業 務

在並無特許使用權費或其他付款責任到期或將到期時，羅氏許可協議將屆滿。經(i)在達諾瑞韋首次商業銷售前發出90日書面通知、(ii)在達諾瑞韋首次商業銷售後發出360日事先書面通知或(iii)如CFDA以最終無異議或無疑義決定而命令，則發出30日事先書面通知後，我們可自願終止羅氏許可協議。倘我們自願終止羅氏許可協議，則羅氏根據協議向我們授出的所有權利及許可(包括羅氏向我們轉讓的專利)將終止並歸還予羅氏。羅氏僅可在我們嚴重違反協議且未能在補救期內對我們的違約進行補救時終止協議，在此情況下羅氏根據該協議向我們授出的所有權利及許可將終止並歸還予羅氏。我們密切監控我們在該協議項下的責任狀況並努力於適時履行有關責任並與我們的許可夥伴維持良好的合作關係。考慮到終止許可協議通常並不符合各方利益且我們有機會對違約進行補救，故我們認為因我們的嚴重違反而終止本協議的風險相對較低。

羅氏已就在大中華區開發、製造及商業化達諾瑞韋的專利權向我們授出唯一及獨家許可。我們與羅氏各自擁有一方製作、構想或實施協議有關的任何發明。如果羅氏決定不提交及維持一項專利或聲稱某項發明根據該協議構思或付諸實施，我們可要求羅氏將此類專利轉讓予我們，且我們可從當時起申請專利。

### 自 **Presidio** 的拉維達韋獨家許可

我們於2014年9月與Presidio訂立一份獨家許可協議，內容有關PPI-668(拉維達韋)，一種HCV NS5A抑制劑(「**Presidio**許可協議」)。協議為我們提供於大中華區開發、生產和商業化拉維達韋的唯一及獨家權利。根據該協議，我們負責進行所需的所有非臨床、臨床、化學、生產及控制開發及其他有關拉維達韋的研究，以取得或維持在大中華有關拉維達韋的監管批准。我們須在商業上合理地努力開發拉維達韋並尋求及維持監管批准，以盡力提高拉維達韋在大中華區的潛力。

Presidio有權獲得最高達17.0百萬美元的預付款和開發款，其中9.5百萬美元已於最後實際可行日期由我們支付。該等里程碑付款乃透過Presidio與我們之間的商業磋商釐定，並在新藥臨床申請提交、啓動第一、二及三期臨床試驗、新藥申請提交及新藥申請批准等拉維達韋的發展中實現主要里程碑時支付。我們同意基於大中華區拉維達韋的銷售淨額向Presidio按比例支付專利權使用費(從高單位數到低雙位數百分比)。我們同意從首次商業銷售開始到下列兩項中較後者止的期間內支付專利權使用費：(i)該區域首次商業銷售之日起十年，或(ii)有效申索涉及拉維達韋的使用或銷售的區域Presidio專利權最後一項到期時。

## 業 務

Presidio 許可協議將在沒有專利權使用費或其他付款責任到期或即將到期時到期。我們一般可按發出事先通知方式自願終止 Presidio 許可協議。Presidio 僅可在我們嚴重違反協議且未能在補救期內對我們的違約進行補救時終止協議。倘 Presidio 許可協議終止，Presidio 根據該協議授予我們的所有權利及許可（包括 Presidio 向我們轉讓的專利）將終止並歸還予 Presidio，且 Presidio 轉讓的所有專利亦將歸還予 Presidio。我們密切監控我們在該協議項下的責任狀況並努力於適時履行有關責任並與我們的許可夥伴維持良好的合作關係。考慮到終止許可協議通常並不符合各方利益且我們有機會對違約進行補救，故我們認為因我們的嚴重違反而終止本協議的風險相對較低。

Presidio 已授予我們在大中華區開發、製造和商業化拉維達韋的相關專利權的唯一及獨家許可。我們及 Presidio 均擁有各方製作、構想或實施的與協議有關的任何發明，並共同擁有任何聯合合作知識產權。倘我們合理認為，Presidio 於大中華區申請的任何其發明不足以保護我們的商業權益，則 Presidio 應在我們認為合適的範圍內允許我們於該區域申請有關專利。

### 自強生公司的 ASC09 HIV 蛋白酶抑制劑獨家許可

我們於 2013 年 7 月與 Janssen R&D Ireland（「**JRDI**」）訂立一份獨家許可協議，內容有關一種下一代蛋白酶抑制劑 TMC310911（ASC09）（「**Janssen 公司許可協議**」）。JRDI 其後於 2014 年將協議轉讓予 Janssen Science Ireland（「**JSI**」）。JRDI 及 JSI 為強生的 Janssen 製藥公司公司的成員公司。協議為我們提供於中國及澳門開發、製造及商業化 ASC09 的唯一及獨家權利。根據該協議，我們負責在中國及澳門進行 ASC09 的研發活動，且在商業上合理地努力在中國及澳門開發並為患者提供接觸 ASC09 的途徑。

我們已同意基於中國及澳門 ASC09 的銷售淨額向 Janssen 按比例支付專利權使用費（低至中單位數百分比）。我們已同意從首次商業銷售開始到涵蓋製造和銷售 ASC09 的獲許可專利的最後有效申索到期止的期間內支付專利權使用費。

Janssen 公司許可協議將於本協議項下許可的專利到期為止。倘我們合理確定我們因科學、技術、監管或商業方面原因在中國和澳門開發、推出或出售 ASC09 乃屬不可行，導致我們對 ASC09 的開發利用不再切實可行，則我們可以向 Janssen 發出 90 天事先書面通知自願終止本協議。



## 業 務

Janssen 已授予我們在中國及澳門開發、製造和商業化 ASC09 的專利權的唯一及獨家許可。我們及 Janssen 均擁有我們製作、構想或實施的與協議有關的任何發明。倘若 Janssen 不選擇尋求或繼續在某一國家提交、從事或維持一項獲許可專利，Janssen 會及時以書面方式知會我們，以使我們能夠符合在該國確立或保持該項獲許可專利的權利的最後期限。

### 自 Medivir 的 ASC21 HCV NS5B 核苷酸聚合酶抑制劑獨家許可

我們於 2017 年 6 月與 Medivir 訂立一份獨家許可協議，內容有關 MIV-802 (ASC21)，一種丙型肝炎 HCV NS5B 核苷酸聚合酶抑制劑（「**Medivir 許可協議**」）。協議提供我們 Medivir 的合成物質及抗病毒治療專利產業的唯一及獨家權利，以於大中華開發、製造及商業化 ASC21。我們在大中華區負責有關取得及維持 ASC21 的所有監管批准的所有研發活動，並負責盡勤勉努力根據 Medivir 許可協議尋求在大中華商業化 ASC21。

根據協議條款，Medivir 收取預付款並有權根據通過商業推出的成功開發收取最多 8.9 百萬美元階段付款。該等里程碑付款乃透過 Medivir 與我們之間的商業磋商釐定，並在第一、二及三期臨床試驗中的患者首次用藥、新藥申請提交及在中國首次商業銷售等 ASC21 的發展中實現主要里程碑時支付。我們已同意根據含 ASC21 產品的銷售淨額向 Medivir 支付低單位數至低雙位數分級特許權使用費。我們已同意在以下兩項中較遲者之前支付特許權使用費：(i) Medivir 於該地區有關 ASC21 的最後屆滿專利權屆滿；或 (ii) ASC21 於該地區的監管獨佔權屆滿。特許權使用費條款屆滿後，根據協議授予我們的許可將悉數結清。

Medivir 許可協議將於特許權使用費條款最後屆滿時屆滿。我們可因任何理由或無任何理由而於提前 30 天向 Medivir 發出書面通知後終止本協議。

Medivir 已授予我們在大中華開發、製造及商業化 ASC21 相關專利權的唯一及獨家許可。我們與 Medivir 各自將擁有各方製作、構想或實施的與協議有關的任何發明。由 Medivir 與我們共同發現、開發、構想及實施的發明將共同擁有。如果 Medivir 決定放棄任何該等專利，我們將有權以 Medivir 的名義在大中華尋求或獲得此類專利保護。

### 自 Alnylam 的 ASC06 肝癌在研藥物獨家許可

於 2013 年 7 月，我們繼承了世方藥業(杭州)有限公司於 2012 年 6 月與 Alnylam 訂立的一份獨家許可協議，內容有關 ALN-VSP02 (ASC06)（「**Alnylam 許可協議**」）。協議給予我們



## 業 務

於大中華地區開發商業化 ASC06 唯一及獨家權利以及其製權。我們負責大中華區 ASC06 取得監管批文合理所需的一切研發活動，並負責盡商業合理努力根據奧尼蘭姆許可協議商業化 ASC06。

Alnylam 有權獲得最多 9.75 百萬美元的開發階段付款。該等里程碑付款乃通過奧尼蘭姆與我們之間的商業磋商確定，並在 ASC06 開發過程中實現重大里程碑事件時支付，如啟動一期、二期及三期臨床試驗，提交 NDA 及在大中華區的首次商業銷售。我們亦同意在 ASC06 於中國的曆年累計銷售淨額超過若干標準時作出銷售階段付款。此外，我們同意根據大中華的 ASC06 累計銷售淨額向 Alnylam 支付低至中雙位數的分級特許權使用費。我們已同意在以下兩項中較遲者之前支付特許權使用費：(i) 自該地區開始商業銷售之日起計滿十年；或 (ii) Alnylam 有關於該地區製造及銷售 ASC06 的最後屆滿專利權屆滿。特許權使用費條款屆滿後，根據協議授予我們的許可將不具有獨家性，並將永久悉數結清。

Alnylam 許可協議將於特許權使用費條款最後屆滿時屆滿。我們可因任何理由或無任何理由而於提前三個月向 Alnylam 發出書面通知後終止本協議，惟須自本協議生效日期起計滿兩年後方可發出有關通知。倘 CFDA 作出有關 ASC06 在大中華的開發或監管批文的決定，對在大中華開發 ASC06 的預計成本或時間表或對 ASC06 在大中華的商業前景構成重大不利影響，我們亦可能終止本協議。

Alnylam 已向我們授出其與在大中華區域開發及商業化 ASC06 有關專利的唯一及獨家許可。在進行合作的過程中，每一方將擁有其最先製作、獨家發現或收購的任何發明。由 Alnylam 與我們共同首先製作或發現的發明將共同擁有。如果我們決定不尋求及獲得我們在協議過程中開發的任何知識產權的專利保護，Alnylam 將有權以我們的名義尋求或獲得該等專利保護。Alnylam 可自行決定以 Alnylam 的名義和我們的名義提交並獲得所有聯合合作知識產權。如果 Alnylam 決定不尋求或獲得任何該等聯合合作知識產權的專利保護，我們將有權以 Alnylam 及我們雙方的名義尋求並維持該等專利保護。

## 研究與開發

### 概覽

我們專注於具有顯著市場潛力的創新一流抗病毒藥物。我們在開發產品方面擁有卓越的業績記錄和高成功率，七項資產中有四項處於或超越臨床階段，其中有兩項處於或臨近商業化。我們相信如此高的成功率反映了由世界級科學家和專業人士領導的研發團隊的能力和努力。

## 業 務

我們的研發專長涉及抗病毒藥物的藥物發現及臨床開發。我們的研發團隊由來自GSK和羅氏等全球製藥公司的資深科學家組成，擁有豐富的經驗。我們的內部研發團隊由我們的創始人兼首席執行官吳博士領導。吳博士是美國GSK負責HIV藥物發現的副總裁。在加入GSK之前，他曾擔任Ambrilia Biopharma(前身為Procyon)(一家位於蒙特利爾的上市公司)的副總裁，負責病毒性疾病及腫瘤學的臨床前及基礎研究。吳博士入選中國政府為引進高學歷及技能的海外專家及研究人員而設立的著名千人計劃。

我們的內部研發團隊由33名成員組成，分為發現團隊、臨床開發團隊和監管團隊。我們的發現團隊主要負責先導化合物的設計，並識別和選擇具有藥理活性和市場潛力的分子。我們的化合物發現團隊由高級顧問Gudmundsson博士領導。Gudmundsson博士在大型和小型製藥公司的早期研究和發現方面擁有豐富的經驗，同時專注於後期商業化生產的合成和配方。我們的臨床開發團隊主要負責設計和管理臨床試驗。我們的臨床開發團隊由Chen Yahong女士領導，其在臨床試驗、醫療事務和藥品註冊方面擁有超過15年的經驗。我們的監管團隊主要負責CFDA藥品審批流程並監督我們的研發項目，以確保其符合相關的中國法規。我們的監管團隊由Zhao Yicheng女士和Feng Lulu女士領導，彼等均持有製藥工程學士學位，並在藥物註冊和監管事務方面擁有超過兩年的經驗。

截至2016年及2017年12月31日止各年度以及截至2017年及2018年3月31日止三個月，我們的研發成本分別為人民幣62.7百萬元、人民幣114.3百萬元、人民幣10.6百萬元及人民幣22.8百萬元。我們預期我們的研發成本將隨著我們未來業務的增長而普遍增加。

### 研發過程

在開始研發之前，我們已經成立了一個研發委員會來管理我們的產品線並審查潛在項目。我們的研發委員會由首席執行官、發現團隊負責人、臨床開發團隊負責人和監管團隊負責人組成。有關我們研發委員會的資質和經驗的資料，請參閱「一概覽」。從發現到商業化所需的時間因在研藥物而異，並受到政府政策和研發成果的影響，這些可能超出我們的控制範圍。例如，戈諾衛®等丙肝藥物的開發大約需要三年時間，而我們估計ASC06肝癌治療的開發需要大約四年的時間才能完成。我們的研發活動主要由我們的內部研發團隊進行。下圖載列我們研發過程的主要階段。

## 業 務

- **發現。**我們進行內部實驗室研究，以設計和選擇先導化合物。利用多年在抗病毒靶標候選研究和成藥性分析方面的經驗，我們的化合物發現團隊負責監測由跨國製藥公司和新興海外生物技術公司正在開發的產品，識別和選擇具有藥物活動和市場潛力的分子。
- **臨床前開發。**我們設計臨床前研究，研究在研藥物的功效、安全性和藥代動力學等等。一旦完成這些研究並被評估為需要進一步研究，我們的監管團隊將申請新藥臨床試驗批准。
- **化學、製造和控制開發。**我們制定有關過程開發和控制、表徵、規格以及穩定性的指引。所有該等指引均符合監管準則，旨在證明在研藥物質量和製造過程符合相當高的標準。
- **臨床試驗。**與化學、製造和控制開發同步進行。我們的臨床開發團隊為在研藥物設計臨床試驗計劃，以研究藥物對健康受試者和患者的影響。根據這些臨床試驗的結果，我們將考慮提交新藥申請來使在研藥物商業化。根據我們的經驗，臨床試驗過程預期需要20到40個月，而第一類藥物的新藥申請程序預期需要12個月。

我們亦參與或贊助多個政府資助的藥物研發項目，證明我們的研發能力得到業界及中國政府的公認。例如，我們的戈諾衛®(達諾瑞韋)、拉維達韋及ASC09研發項目被評為國家科技重大專項重大新藥創制專項立項。由於這些認可，我們獲得了政府補助，以支持臨床試驗以及這些在研藥物的化學和製造工藝的開發。我們的RDV/DNV治療方案被列為2018省重點研發計劃項目立項清單，為浙江省創新科技項目提供政府扶持及資金，我們也被評為中國國家高新技術企業以及丙肝課題全國牽頭單位。就某些政府資助的研發計劃而言及為支持我們的整體業務，於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月，我們獲得了政府補助，以補償研究活動及臨床試驗所產生的開支並作為新藥開發和若干項目所產生的資本開支的獎勵。請參閱「財務資料－若干綜合損益表項目的說明－其他收入及收益」。

## 業 務

### 內部研發活動

內部研發活動主要專注於內部實驗室研究，以設計和選擇先導化合物、臨床前研究、臨床試驗設計和實施。我們的內部研究和開發，包括在研藥物和臨床前項目的開發，由研發委員會領導並由研發團隊執行。有關我們的研發委員會和研發團隊的詳情，請分別參閱「一研發過程」及「一概覽」。

我們為開發藥物／在研藥物和臨床前計劃而進行的內部研發活動如下：

- **藥物／在研藥物。**對於戈諾衛<sup>®</sup>、拉維達韋、ASC21、ASC09和ASC06，我們的開發團隊負責(i)進行臨床前和毒理學研究，(ii)制定臨床試驗設計，(iii)進行I期、II期和III期臨床試驗，以及(iv)進行化學、製造和控制。我們的監管團隊負責與CFDA進行研發方面的溝通及提交新藥申請及／或新藥臨床申請。
- **臨床前計劃。**為了開發臨床試驗在研化合物，我們的化合物發現團隊負責(i)目標發現，(ii)選擇生物模型研究化合物活性，(iii)設計和優化先導化合物，以及(iv)進行穩定性和安全性測試，以研究先導化合物的物理和化學性質。

### 外包研發活動

根據行業慣例，我們將某些研發活動外包予第三方。於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月，我們委聘若干獨立第三方CRO進行臨床試驗。請參閱「一原材料及供應商－CRO」。截至2016年及2017年12月31日止年度以及截至2017年及2018年3月31日止三個月，我們的第三方承包成本分別為人民幣15.5百萬元、人民幣16.6百萬元、人民幣3.6百萬元及人民幣5.3百萬元。我們密切監督和控制這些CRO的活動，以確保其進度和質量，包括通過以下措施：

- **工作範圍。**我們為CRO制定了詳細的里程碑、時間表、要求和標準，以控制我們臨床試驗的進度和質量。
- **GCP。**我們要求CRO根據藥物臨床試驗質量管理規範(GCP)進行臨床試驗，GCP是進行臨床試驗的國際最佳實踐標準。我們通常要求處理我們臨床試驗的CRO人員持有GCP認證或具有GCP培訓經驗。
- **全面審查。**我們審查並分析為參與臨床試驗的每位患者記錄的所有文件，包括實驗室監測、臨床結果和報告。



## 業 務

- **密切監控。**我們在臨床試驗期間每兩週與CRO舉行一次進度會議，並將會議記錄保存為書面記錄。我們亦每月及在臨床試驗的關鍵里程碑事件發生時對CRO的工作進行共同監測和源數據驗證。這些監控活動的結果將匯總到報告中，而我們將跟進並解決流程中發現的任何問題。
- **第三方審核。**我們聘請在臨床試驗實踐、監管事宜和質量控制方面具有豐富經驗的第三方審核員，以審查和監督CRO的活動。

## 商業化

### 概覽

自2016年2月起，我們開始建立商業化團隊，為我們首批產品的商業化奠定基礎，並製定有針對性的營銷戰略。我們目前的商業化團隊中絕大部分成員是在2017年中期加入我們，這使我們的團隊在滲透市場方面取得了領先的開局。戈諾衛®及拉維達韋的目標地理區域在中國全國範圍內，因為戈諾衛®及拉維達韋可以被全國的HCV患者使用。我們已建立一個強大的商業化團隊，網絡覆蓋位處中國丙型肝炎最為廣泛的戰略地位的超過850家醫院。我們戈諾衛®的潛在患者人群是中國HCV基因1及4型患者人群。戈諾衛®已在臨床試驗中顯示對HCV基因1及4型有效，且已在臨床前研究中顯示具有針對HCV基因型1至6型的有效活性。中國共有約14.4百萬至18.8百萬名HCV基因1及4型患者，佔2017年中國HCV患者總數的約57.2%至74.5%。由於拉維達韋是一種泛基因型NS5A抑制劑(如體外研究所示)，拉維達韋的潛在患者人群覆蓋了中國整個HCV患者人群，2017年的人數約為25.2百萬人。此外，根據F&S報告，DAA治療預計將逐漸取代目前的聚乙二醇干擾素和利巴韋林的主要治療方案，並在2023年之前完全取代目前的主要治療方案。我們的商業化前工作主要包括發佈前市場研究及患者分析、品牌建設、發現及教育以及覆蓋醫院、醫生及關鍵意見領袖。戈諾衛®及我們的在研藥物(如拉維達韋)的商業化涉及風險，包括與定價、市場接受度及我們的分銷網絡相關的風險。詳情請參閱「風險因素－與我們的財務前景有關的風險」及「風險因素－與我們的在研藥物商業化有關的風險」。

### 商業化團隊

我們已經建立了一個商業化委員會，由十名成員組成，包括行政總裁、副總裁、董事及聯席董事，負責商業化戰略的製定和我們銷售活動的全面管理。截至最後實際可行日期，我們的商業化團隊包含約150名成員，涵蓋銷售、營銷戰略、市場進入／鞏固及渠道／分銷不同領域。另外，我們有21名區域銷售經理。我們相信肝炎領域的經驗對於與醫

## 業 務

院和醫生建立業務網絡至關重要，商業化經驗是我們在研藥物成功的關鍵。我們的許多銷售總監曾在羅氏、中國百時美施貴寶、葛蘭素史克、默克及諾華等全球性製藥公司工作超過10年，且其中多人已成功將博路定和派羅欣等暢銷肝炎藥物帶到市場。我們超過50%的區域經理在肝炎方面有四至十一年經驗。為了激勵我們的商業化團隊成員並提高他們的效率，我們的商業化團隊成員的報酬與各種關鍵績效指標相關聯，包括完成商業化目標。超越這些目標的高成就者將獲得獎金、股份期權和晉升。我們還定期為我們的商業化團隊成員提供內部培訓，以提高他們的行業知識和營銷技能，實現持續職業發展。

### 我們的商業化戰略

下文載列我們於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月及對在研藥物進行商業化之前進行的商業化戰略。我們擬於戈諾衛®及在研藥物(包括 ravidasvir)商業化後繼續從事上述活動，我們預計上述活動將成為我們藥物的主要營銷活動及渠道。

### 上市前市場研究及分析

於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月，我們的商業化工作主要集中於戈諾衛®和拉維達韋。我們的商業化團隊訪問醫院和醫生，向目標客戶提供有關我們在研藥物的科學資料。我們相信，與競爭對手的產品相比，我們的臨床試驗資料共享以及更新處方者對我們在研藥物的審批流程讓我們能夠建立來自目標客戶的商業化前需求，並鞏固我們與潛在處方者額關係。此外，我們認為這些工作在像丙肝這樣的慢性疾病中尤其重要，因為醫生和患者強烈預期突破性治療方法。透過這些工作，我們的目標是向醫生和其他醫療專業人士提供有關我們在研藥物的科學資料，並鞏固我們在醫學專家中的學術認知和品牌意識。我們相信，我們與醫生和醫學專家的關係有助於提升我們的形象，提高我們在醫療界和患者中的品牌知名度，進而幫助我們的在研藥物商業化。

### 患者研究和分析

識別我們的關鍵市場對於有效的商業化工作至關重要。我們沒有針對中國所有的主要醫院，而是將重點放在具有顯著潛在丙肝患者的肝病專科醫院和醫生身上。我們專注於低線城市，努力(i)發現無法獲得有效治療的丙肝患者；(ii)成為具有市場潛力地區的先行者；(iii)在國內生產總值和購買力較低的地區受益於我們的價格優勢。透過分析丙肝患者的數量和地理位置，我們的銷售總監會評估及分配資源，優化銷售人員的效率。



## 業 務

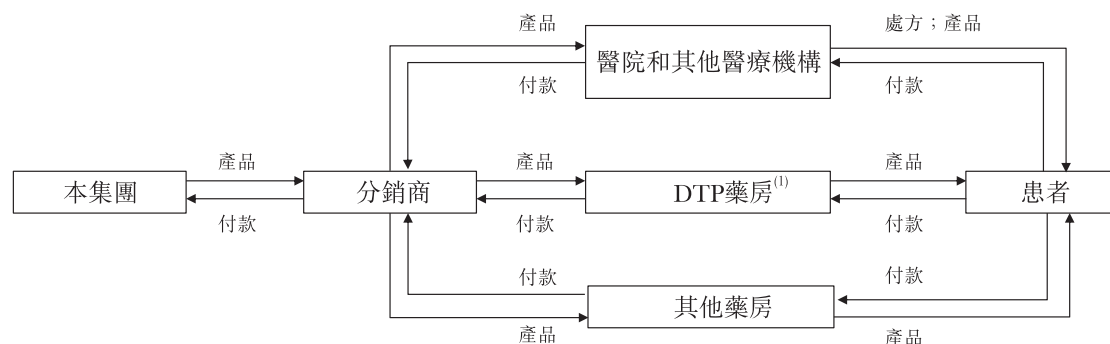
### 提高丙肝認知度

我們定期組織和參加學術會議、研討會和座談會。我們還贊助關注肝炎的活動。我們邀請肝炎領域主要專家就丙型肝炎及治療的最新學術知識及資訊舉行授課，並分享他們的見解和經驗。目前我們正與關鍵意見領袖合作開展「浙江無丙肝行動計劃」，同時也是「中國清除丙肝聯盟」成員。透過這些工作，我們預期提高了公眾對丙肝的認知度及提高高危人口丙肝診斷率。我們的目標是診斷和治療更多的丙肝感染患者，以消除中國的丙型肝炎。

### 分銷網絡

我們預計將我們的產品透過我們的分銷商直接或透過其子分銷商銷售給醫院和其他醫療機構、DTP藥房和其他藥房。我們正在建立我們的分銷商網絡，並已與分銷商訂立分銷協議。我們相信，我們的分銷模式會符合傳統的行業慣例，並有助於確保有效覆蓋我們的銷售網絡，同時控制我們的分銷成本和應收賬款。

根據我們與分銷商訂立的協議，下圖說明我們與分銷商、醫院、DTP藥房以及其他藥房和患者的銷售安排：



附註：

(1) 直銷患者 (DTP) 的藥房直接從製藥公司獲得藥品，主要是向患者出售處方藥而不是非處方藥。

我們根據分銷商的資質、聲譽、市場覆蓋率和銷售經驗選擇我們的分銷商。若要分銷我們的產品，分銷商必須擁有其營業執照、GSP證書、藥品經營許可證及其他相關執照和許可證。分銷商還必須在指定地區擁有廣泛的醫院覆蓋率。分銷商必須能夠以安全及時的方式將我們的產品交付給覆蓋的醫院。

## 業 務

我們計劃積極監控分銷商的庫存水平，以提高分銷網絡的效率。我們將可以訪問我們的主要分銷商庫存數據庫，這將讓我們能夠實時跟蹤我們的產品流和他們的銷售和庫存信息。作為我們分銷商管理政策的一部分，分銷商將須保持建議的庫存水平，以確保我們能夠滿足市場需求。除了定期監控分銷商的庫存數據庫外，我們還將會根據分銷商每月向醫院、藥房和其他醫療機構轉售的產品數量，審查向各分銷商銷售的產品數量。

我們與分銷商保持一種買方－賣方關係。我們已與不同分銷商訂立多項分銷協議。分銷協議的大部分條款概述如下：

- 期限。一年。
- 獨家區域。我們的分銷商覆蓋指定省市。
- 使用子分銷商。我們的分銷商可使用擁有適當 GSP 證書的子分銷商，以擴大其醫院覆蓋範圍。
- 分銷權。我們向分銷商授予在其指定地區內分配和經銷指定產品的非獨家權。我們的協議通常指定需要分銷的產品以及每個分銷商所涵蓋的地理區域和醫院。
- 產品價格和付款。每份協議下的產品價格反映當地競爭性招標過程導致的現行定價安排。此外，我們會將分銷商的产品價格設定為產品零售價的某一折價。有關我們定價政策的詳細信息，請參閱「商業化－定價及賠償策略」。分銷商將透過銀行承兌票據、電匯及支票在相應採購訂單中規定的到期日前全額付款。
- 採購金額。我們不會對分銷商要求強制性的最低採購金額。
- 信用期。我們將對每個分銷商進行信用評估，並向我們的分銷商授予 60 天的信用期。
- 交付。我們承擔將我們的產品運輸給分銷商的費用。
- 產品退貨。除非產品存在質量問題，否則我們不允許分銷商退回產品。
- 藥物不良反應（「ADR」）報告。如果發生嚴重或懷疑發生 ADR，分銷商立即以書面形式向我們報告所有相關信息。

## 業 務

### 定價及賠償策略

我們產品的價格主要通過對患者的益處及價值以及市場競爭決定。我們在獲得新藥申請批准後為我們的產品(包括戈諾衛及 ravidasvir)定價，此舉符合行業慣例。達諾瑞韋的新藥申請於2018年6月8日獲得批准後，按照行業慣例，我們於首次產品銷售前數日內為戈諾衛(達諾瑞韋)定價，並參考(其中包括)競爭對手產品價格(包括中國目前主要的養生法及獲批准的DAA產品)、零售價格和生產成本為我們的分銷商設置產品價格。患者使用達諾瑞韋DAA聯合聚乙二醇干擾素及利巴韋林進行為期12週治療的價格為人民幣39,996元。我們尋求將我們的產品列入國家及／省級報銷藥品目錄，從而令全國各地患者可以更實惠的價格獲得我們的產品。達諾瑞韋的新藥申請已於2018年6月8日獲得CFDA批准，且 ravidasvir 作為第一類藥物提交的新藥申請已獲得批准。達諾瑞韋及 ravidasvir 已被CFDA指定進行優先審評，亦被國家衛計委評選為十三五規劃下「創新藥物開發」的國家科技重大專項。鑒於上文所述，我們認為達諾瑞韋及 ravidasvir 在下列方面具有優勢：(i) 政府招標，(ii) 醫院採購，以及(iii) 中國國家醫療保險計劃下的國家醫保目錄或省級醫保目錄予以報銷。為了更好地為我們的在研藥物獲得報銷機會作好準備，我們正在從事或計劃參與市場准入策略的制定、付款人倡導、政策討論及與有關國家及級政府機構接洽。

### 製造

我們於2018年6月8日接獲新藥申請批准後不久開始製造達諾瑞韋。我們的製造廠擁有[一條]生產線，設計年生產能力為130百萬片。由於基本上所有我們的在研藥物都是以片劑形式給藥，因此我們能夠使用相同的生產線來製造我們的藥品。我們已取得製造廠藥品生產許可證。根據我們提交的達諾瑞韋新藥申請，CFDA已對我們的製造廠進行生產及GMP驗收，且我們已通過相關驗收。達諾瑞韋的新藥申請已於2018年6月8日獲得CFDA的批准。我們已於獲得達諾瑞韋新藥申請的批准後不久獲得生產達諾瑞韋普通片劑的GMP認證。我們的中國法律顧問已告知我們，迄今為止，我們已持有製造達諾瑞韋必要的牌照、許可證及證書。我們已委聘合約生產企業生產達諾瑞韋原料藥。請參閱「原材料及供應商－合約製造企業」。我們預計於2018年中期前獲得製造達諾瑞韋原料藥的GMP證書。

## 業 務

我們擁有生產達諾瑞韋的原料藥所需的技術及知識產權以及合約生產企業所開發的任何新知識產權。我們已聘請合約生產企業代我們生產達諾瑞韋的原料藥，且目前不擬自行生產原料藥以實現生產戈諾衛®(達諾瑞韋)原料藥來源的連貫性。根據F&S報告，外包原料藥生產乃屬行業慣例，我們認為考慮到我們向合約生產企業支付的費用僅為我們成本的一小部分，因而現階段外包達諾瑞韋的原料藥生產屬經濟上可行，不會對我們的業務及財務表現產生重大不利影響。展望未來，我們會繼續評估達諾瑞韋的自行生產及外包計劃。倘我們自行生產達諾瑞韋的原料藥，我們須另外向CFDA的相關省級分支機構提交申請，我們認為此乃簡單的流程。

與達諾瑞韋的情況不同，提交達諾瑞韋的新藥申請時我們的製造廠不具備若干原料藥的生產能力，後來我們建設製造廠時，我們計劃自行生產ravidasvir的原料藥及普通片劑。提交新藥申請後，CFDA將會安排對製造廠進行驗收，此乃原料藥及普通片劑新藥申請技術評估流程的一部分。

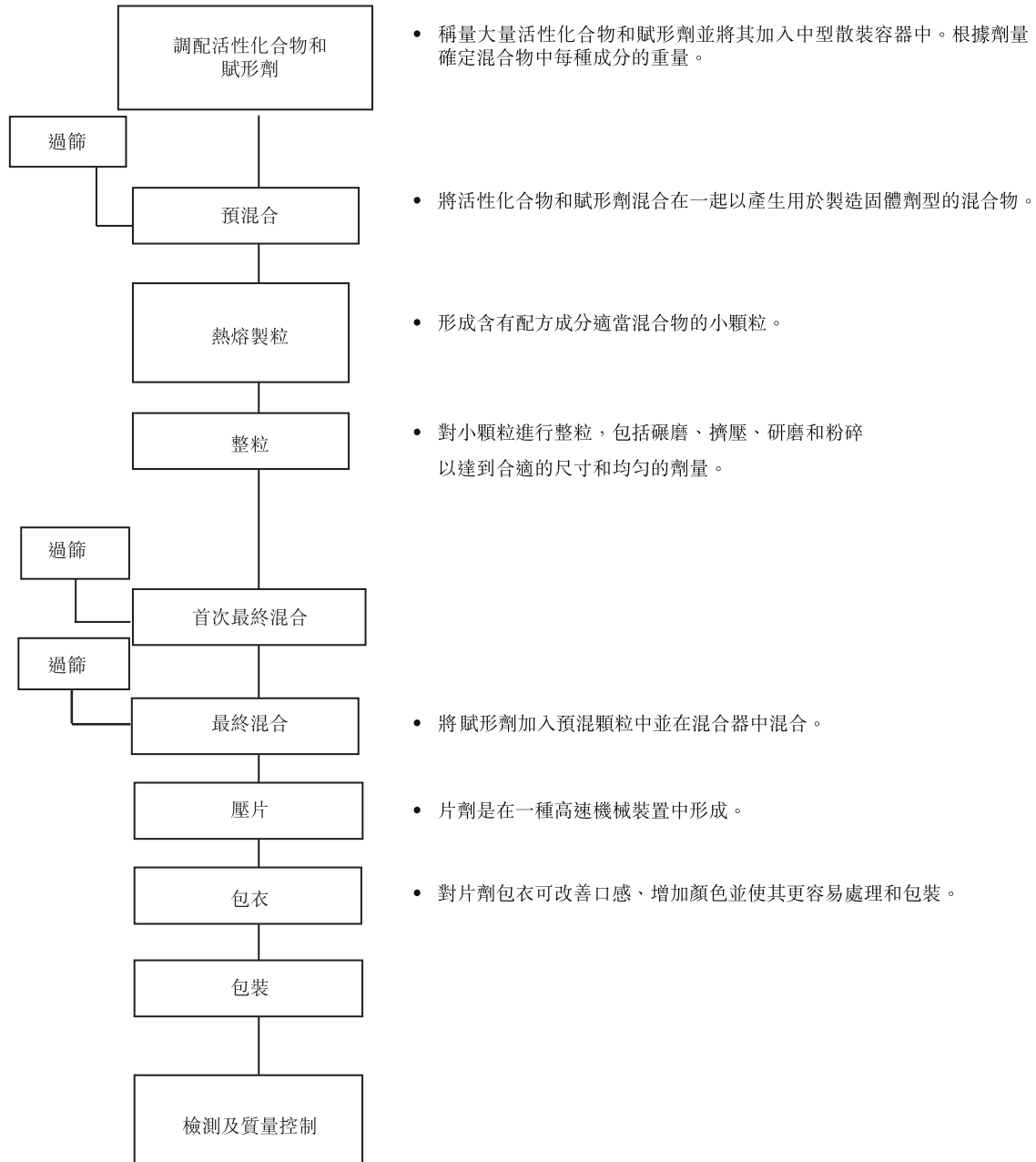
我們的製造廠配備了具有尖端技術能力的最先進生產設施，如熱熔擠出和高速壓片機以確保我們產品的高質量。這些設備中大部分自2015年起採購自國際領先製造商，如Leistritz和Fette。就我們製造設備的折舊及可使用年期而言，請參閱本文件附錄一所載會計師報告附註2.3及3。

我們製造團隊成員有在賽諾菲(Sanofi)等跨國製藥公司的相關經驗。

## 業 務

### 製造過程

下圖總結了普通片劑的主要步驟，此乃我們的達諾瑞韋的主要製造過程。我們製造過程的關鍵階段時間通常需要四到八小時。



## 業 務

### 質量控制

截至最後實際可行日期，我們的質量控制和保證團隊由15名員工組成，其中9名擁有學士學位或更高學位。我們的質量控制和保證團隊由Fei Ping女士領導，他擁有五年以上的醫藥質量控制經驗。我們的質量控制和保證團隊成員平均擁有超過六年的行業經驗。我們建立了詳細的質量控制和保證程序，指導我們的內部生產及外部採購原材料及原料藥。為確保高質量產品，我們實施了「質量源於設計」的方法，即在藥物開發階段設計製造過程，並持續監控質量控制過程。

### 原材料和供應商

我們用於製造戈諾衛®的關鍵原料藥(原料藥)的主要原材料包括[二肽氨基甲酸酯、P3-DCHA和對異丙基甲苯磺醯胺]。於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月，我們並未大量生產我們的產品，我們的試生產原材料主要來自三家聲譽良好的韓國海外供應商，我們相信其有足夠能力滿足我們的商業需求。我們與這些供應商保持了一年多的穩定關係，並根據需要向這些供應商下訂單。我們貨物的交付週期大約為六個月。在準備戈諾衛(達諾瑞韋)的商業化期間，我們已訂立供應協議，以提供更大量的原材料用於商業生產。我們根據各種因素(包括產品選擇、質量、信譽和業務規模)選擇這些供應商。我們根據我們的標準經營程序來監督供應質量。我們於生產前對原材料進行抽樣檢測。我們認為我們的主要原材料很容易從多家供應商處獲得，我們不依賴於任何特定供應商或原材料。

### 醫藥研發外包公司

根據行業慣例，我們於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月亦委聘若干獨立第三方醫藥研發外包公司(CRO)進行臨床試驗。我們已與醫藥研發外包公司保持三年以上的穩定關係。我們基於多項因素篩選醫藥研發外包公司，包括質量、聲譽及於肝炎領域的研究經驗。我們一般就臨床試驗或服務與CRO訂立單獨協議。我們亦與一家醫藥研發外包公司訂立了主合約服務協議，並為每個臨床試驗簽訂工作說明書。

該協議的主要條款概述如下。

- **服務。**醫藥研發外包公司為我們提供臨床試驗服務，包括臨床監測和檢查服務、臨床研究協調員服務、數據管理服務、醫學監測服務、藥物警戒服務、中央實驗室服務和管理以及生物樣本和藥物運輸服務。
- **期限。**醫藥研發外包公司需要在規定的時間期限內完成臨床試驗。



## 業 務

- 付款。我們需要在臨床試驗期間根據各項服務的階段分期付款給醫藥研發外包公司。
- 醫療糾紛。如果在臨床試驗期間因不良事件引發任何醫療糾紛，雙方應友好磋商。
- 知識產權。臨床試驗產生的所有知識產權歸我們所有。

### 合約生產企業

我們將達諾瑞韋原料藥的生產外包予獨立第三方製造商。該製造商是經GMP認證的提供小分子原料藥及成品劑型的合約合作及生產企業。該製造商為中國一家領先的製藥公司的附屬公司，在國際上享有很高的聲譽，主要客戶涵蓋全球製藥公司。作為一家大型原料藥生產公司，該製造商的設施有足夠的生產能力來滿足我們的需要。我們與該製造商保持五年左右的合作關係，始於製造廠完工之前。該合約製造商就我們提交的新藥臨床申請及新藥申請以及臨床供應為我們提供原料藥。根據F&S報告，外包原料藥生產屬行業慣例。

在商業化戈諾衛時為預期及保持我們的原料藥來源的連續性，我們根據藥品上市許可持有人制度與相關合約製造商簽訂合約製造協議。請參閱「法規一有關臨床試驗及藥品註冊的法規一與藥品上市許可持有人的試行計劃有關的法規」。該等協議的主要條款概述如下：

- 年期。戈諾衛®自CFDA取得藥品批准文號日期起計為期兩年。
- 原材料。根據GMP及我們的規定，我們向合約生產企業提供生產達諾瑞韋原料藥所需原材料，包括二肽氨基甲酸酯、P3-DCHA及環丙磺醯胺。
- 生產要求。合約生產企業應持有生產達諾瑞韋原料藥必要的牌照及證書。製造廠應符合CFDA的GMP規定。生產流程應符合CFDA的相關指引。
- 費用及付款。我們就商業規模生產向合約生產企業支付的費用將根據所收到的產量及每單位產量計算。我們根據訂單大小就每單位費用提供不同程度的數量折

## 業 務

扣。該等每單位費用乃根據合約製造協議的年期釐定，且於我們認為更改有利於我們控制未來產品銷售的利潤時經雙方協定後方可更改。付款將於出具發票日期起計30日內由我們向合約生產企業支付。

- **訂單交付週期。**介乎14至49週，視乎訂購的產量而定。
- **交付。**合約生產企業負責負責向製造廠交付原料藥，運費由合約生產企業承擔。
- **質量控制。**合約生產企業須根據cGMP設立達諾瑞韋相關質量控制系統。協議載列合約生產企業須符合的質量及監管標準。

於截至2016年及2017年12月31日止年度以及截至2017年及2018年3月31日止三個月，我們五大供應商的採購金額分別為人民幣30.0百萬元及人民幣58.3百萬元、人民幣10.1百萬元及人民幣13.0百萬元，佔我們採購總額的58.6%、55.7%、82.8%及77.1%。我們最大的供應商在同一期間的採購總額分別為人民幣14.7百萬元、人民幣16.2百萬元、人民幣3.8百萬元及人民幣3.3百萬元，佔我們的採購總額的28.8%、15.5%、31.4%及19.4%。於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月，據我們董事所知，我們董事、其關聯公司或擁有5%以上我們已發行股本的股東，在我們五大供應商中的任何一個供應商均不存在任何利益。

### 庫存管理

我們的庫存由原材料組成。我們通常會保持一個原材料庫存水平以支持[12至24個月]的生產需求。我們[已建立]一個庫存管理系統，用於監控倉儲過程的每個階段。我們在我們的製造廠有一個倉庫。倉庫人員負責原材料的檢查、儲存和分配。原材料根據其儲存條件要求、性質、用途和批號分別存儲在倉庫的不同區域。

### 知識產權

我們認識到知識產權對我們業務的重要性，並致力於知識產權的開發和保護。我們在中國和某些主要司法管轄區的積極尋求我們藥品的專利保護，並在適當情況下提交額外的專利申請，以涵蓋我們化合物的改進。我們依靠專利、商標和商業秘密以及員工和第三方保密協議的組合來保護我們的知識產權。截至最後實際可行日期，我們在中國獲授四項專

## 業 務

利。截至相同日期，我們還有在中國的三項待審批專利申請。截至最後實際可行日期，我們擁有的或申請的與我們產品相關的獨家許可專利詳情概述如下：

- **戈諾衛®**。我們於中國擁有三項專利(乃羅氏轉讓予我們)，並在中國申請了與戈諾衛®相關的一項專利。我們與戈諾衛®相關的中國專利將在2024年和2029年之間過期，之後考慮透過專利期限延長或調整可能獲得的任何延期，或因提交最終權利放棄申請而減少期限。我們就戈諾衛於中國提交一項專利申請及一項國際專利申請。除我們所擁有的專利及所提交的專利申請外，根據許可協議，羅氏擁有及／或有權利於大中華區特許使用與戈諾衛有關的一切專利權。該等專利將於2024年至2031年在中國屆滿。羅氏已對在大中華區開發、製造及商業化達諾瑞韋的專利權向我們授出唯一及獨家許可。
- **拉維達韋**。我們在中國擁有一項專利(乃Presidio轉讓予我們)，並在中國申請了一項有關拉維達韋的專利。我們與拉維達韋相關的中國專利將在2029年過期，之後考慮透過專利期限延長或調整可能獲得的任何延期，或因提交最終權利放棄申請而減少期限。我們已就拉維達韋在中國提交一項專利申請及一項PCT專利申請。於最後實際可行日期，我們亦就我們的RDV/DNV療法在中國提交一項專利申請及一項PCT專利申請。除了我們擁有的專利及所提出的專利申請外，根據許可協議，Presidio擁有在大中華區與ravidasvir有關的一切專利權。Presidio已對在大中華區開發、製造及商業化ravidasvir的專利權向我們授出唯一及獨家許可。
- **ASC21**。根據許可協議，Medivir擁有及／或有權利於大中華區特許使用與ASC21有關的一切專利權。Medivir已於2014年在中國提交專利申請，自申請日期起計20年後屆滿。Medivir已對在大中華區開發、製造及商業化ASC21的專利權向我們授出唯一及獨家許可。
- **ASC09**。根據許可協議，楊森擁有及／或有權利於中國及澳門特許使用與ASC09有關的一切專利權。專利將於2027年在中國屆滿。楊森已對在中國及澳門開發、製造及商業化ASC09的專利權向我們授出唯一及獨家許可。
- **ASC06**。根據許可協議，奧尼蘭姆擁有及／或有權利於大中華區特許使用與ASC06有關的一切專利權。專利將於2021年至2030年在中國屆滿，已於2010年在中國提交專利申請，自申請日期起計20年後屆滿。奧尼蘭姆已對在大中華區開發及商業化ASC06的專利權向我們授出唯一及獨家許可。

## 業 務

截至最後實際可行日期，我們在中國擁有八個商標，包括「歌禮生物 Ascletis」、「Ganovo」或「戈諾衛」商標。截至相同日期，我們已在香港提交十個海外商標申請。我們在中國有 20 個域名、香港有兩個域名及在美國有三個域名，包括 [www.ascletis.com.cn](http://www.ascletis.com.cn)。

欲知我們的知識產權詳情，請參閱「附錄四—法定及一般資料—[B. 有關本公司業務的進一步資料—2. 本集團的知識產權]」。有關與我們專利權屆滿相關的風險，請參閱「風險因素—與我們的財務前景有關的風險—我們專利的條款未必足以有效保護我們的在研藥物及業務(包括仿製藥)來對抗競爭對手。」

我們還依靠商業秘密、專有技術和持續技術創新來發展和保持我們產品的競爭地位。我們通常要求我們的員工、顧問、諮詢師和第三方業務合作夥伴簽訂保密協議。這些協議規定，在個人與我們的關係過程中為個人開發或向個人公佈的所有機密信息應予以保密，並且不得向第三方透露，但在特定情況下除外。此外，根據我們的風險管理政策，所有主要科技員工都簽訂一份協議，協議通常要求他們向我們披露與他們在我們公司聘用期間想法、開發、發現和發明。

我們也遵循相關程序來確保我們不會侵犯他人的知識產權。截至最後實際可行日期，我們並未涉及任何重大知識產權糾紛，或在執行我們在中國知識產權方面遇到重大困難。

## 員工

截至最後實際可行日期，我們共有 264 名員工，其中 261 名位於中國及三名顧問位於海外。截至該日，我們員工中有超過 60.0% 獲得了學士以上學位。下表列出了截至最後實際可行日期按職能劃分的員工情況：

	員工數	總數的 %
管理 .....	4	1.5%
研發 .....	33	12.5%
商業化 <sup>(1)</sup> .....	148	56.1%
製造 .....	56	21.2%
經營 .....	23	8.7%
合計 .....	<u>264</u>	<u>100.0%</u>

附註：

(1) 商業化團隊成員在進行商業化之前亦進行若干研發工作。

## 業 務

我們透過招聘網站、招聘人員、內部推介和招聘會來招聘員工。我們為商業化團隊員工進行員工培訓以及專業與合規培訓計劃。

我們與員工訂立聘用合約，以涵蓋工資、福利及終止依據等事宜。我們員工的薪酬待遇包括工資和獎金，一般由資歷、行業經驗、職位和業績決定。我們按照中國法律法規的要求繳納社會保險和住房公積金。

截至最後實際可行日期，我們尚未成立工會。於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月及截至最後實際可行日期，我們並未經歷任何重大勞資糾紛或罷工，可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。

### 保險

我們根據中國法律及法規的要求並根據我們對我們的經營需求及行業慣例的評估購買保險。我們還購買產品責任險，涵蓋我們的臨床試驗。根據中國的行業慣例，我們選擇不購買某些類型的保險，例如業務中斷保險或核心人員保險。我們的董事認為，我們現有的保險範圍足以應付我們目前的經營，並符合中國的行業慣例。

### 許可證和執照

作為一家從事開發、製造及商業化醫藥產品的中國公司，我們須接受定期檢查、審查及審計，並須獲得或更新從事我們業務所需的許可證、執照及認證。我們的中國法律顧問告知我們，截至最後實際可行日期，我們已取得對我們在中國的業務經營而言重要的相關政府部門所要求的所有必要許可證、批准及執照。達諾瑞韋的新藥申請已於2018年6月8日獲得CFDA批准，且我們亦收到達諾瑞韋的新藥證書及藥品註冊號。

下表列出了我們的重要執照和許可證的詳細信息：

執照/ 許可證/證書	持有人	目的	發行機關	屆滿日期
藥品生產許可證	歌禮藥業	生產達諾瑞韋和 拉維達韋的片劑及API	浙江省食品藥品 監督管理局	2021年9月4日



## 業 務

### 物業

我們的總部位於浙江省杭州市。截至最後實際可行日期，我們並未擁有任何物業，而我們向中國獨立第三方租賃了多個總建築面積為22,221平方米的物業。下表列出截至最後實際可行日期我們的租賃物業詳情：

地點	用途	總建築面積 (平方米)	租期	到期日
浙江省杭州市 .....	總部及辦公室	1,463.47	五年	2021年9月30日
浙江省紹興市 .....	製造設施及 實驗室設施	17,000	十年	2027年1月20日
北京 .....	辦公室	177.57	兩年	2019年9月9日
浙江省紹興市 .....	員工宿舍	830	一至兩年	介乎2018年8月14日 至2019年4月18日
浙江省杭州市 .....	辦公及實驗設施	2,720	一至三年	介乎2019年4月2日 至2021年5月31日

截至最後實際可行日期，上述租賃協議尚未向相關監管機構完成租賃登記。我們的中國法律顧問認為，不登記租賃協議將不會影響該等租賃協議的有效性，惟相關當地房屋管理機構可能要求我們在規定時間內完成登記，且我們可能會因延遲作出該等登記而受到每項租賃人民幣1,000元至人民幣10,000元不等的處罰。因此，我們有權根據租賃協議使用有關物業，但若未按相關當地房屋管理機構要求完成租賃登記，我們或會承受罰款風險。截至最後實際可行日期，我們並無受到因不登記租賃協議而產生的任何處罰。於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月，我們並無遭遇因租賃物業而產生的任何糾紛。

根據公司條例(豁免公司及招股章程遵從條文)公告第6(2)條，本文件獲豁免遵守《公司(清盤及雜項條文)條例》附表三第342(1)(b)條規定的要求，其中要求就本集團的所有土地或樓宇權益出具估值報告，原因是截至2017年3月31日，我們並無賬面價值佔我們總資產15%或以上的單一物業。

## 業 務

### 環境保護、職業健康和安全

我們遵守中國的環境保護和職業健康與安全法律法規。然而，由於我們於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月並未開始製造，我們於該期間並未發生重大環保支出。於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月及截至最後實際可行日期，我們遵守中國相關的環境及職業健康與安全法律及法規，而同一期間我們並未發生任何事件或投訴對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。

我們努力為員工提供安全的工作環境。我們已經實施了工作安全準則，規定了安全實踐、事故預防和事故報告。我們負責製造及質量控制及保證的員工須具備相關資質，並且在工作時佩戴適當的安全裝備。我們每個月對生產設施進行兩次安全檢查。

### 競爭

中國的抗病毒藥物發展行業競爭非常激烈。我們主要面臨來自全球製藥公司的競爭及日後可能面臨國內生物科技公司的競爭。我們的競爭力主要基於產品線、生物技術平台、商業化產品的能力、品牌知名度及公眾對疾病的認知。

我們的主要競爭對手因藥物而異。對於我們的任何在研藥物，我們的競爭對手可能會與因某些適應症更受認可或更受醫療界接受的產品競爭。有關我們核心產品的主要競爭對手詳情，請參閱「我們的產品線」。

### 獎項和認可

下表列出於截至2017年12月31日止兩個年度以及截至2018年3月31日止三個月我們收到的主要獎勵及確認概要：

獎項／認可	獎項日期	頒獎機構
達諾瑞韋的Dapsang II期臨床試驗報告被評為委員會的特邀報告 .....	2015年3月13日	亞太肝臟研究學會第24次會議組委會

## 業 務

獎項／認可	獎項日期	頒獎機構
歌禮生物科技被評為高新技術企業 .....	2016年11月21日	浙江省科技廳等
歌禮生物科技被授予浙江省領軍型創新創業團隊獎項 .....	2017年1月25日	中共浙江省委人才工作領導小組辦公室
達諾瑞韋被批准為國家科技重大專項重大新藥創製專項立項 .....	2016年12月30日	國家衛生和計劃生育委員會
拉維達韋及 ASC09(TMC310911) 被批准為國家科技重大專項重大新藥創製專項立項 .....	2017年12月28日	國家衛生和計劃生育委員會
歌禮藥業被擇優遴選為重大新藥創制科技專項丙肝課題全國牽頭單位 .....	2017年12月28日	國家衛生和計劃生育委員會
歌禮生物科技榮獲第六屆中國創新創業大賽生物醫藥行業成長組一等獎 .....	2017年9月19日	中國創新創業大賽組委會
歌禮藥業被評為高新技術企業 .....	2017年11月13日	浙江省科學技術廳等
歌禮生物科技被評為2017中國醫藥行業十大傑出初創企業 .....	2017年	med.sina.com
歌禮生物科技被評為2017德勤中國醫藥健康明日之星 .....	2017年	德勤

## 業 務

獎項／認可	獎項日期	頒獎機構
歌禮生物科技被評為 2017 未來 醫療 100 強.....	2017 年	Vcbeat.net
歌禮生物被評為 2017 年度 中國生命健康產業獨角獸 企業.....	2017 年	第二屆中國醫健創業者大會
歌禮生物科技被評為杭州 獨角獸企業.....	2018 年	第二屆萬物生長大會

### 合規和法律程序

我們可能會在日常業務過程中不時涉及法律訴訟。於截至 2017 年 12 月 31 日止兩個年度以及截至 2018 年 3 月 31 日止三個月及截至最後實際可行日期，我們或董事概無涉及任何可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的訴訟、仲裁或行政訴訟。截至最後實際可行日期，我們並不知悉任何針對我們或董事可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的待決或潛在訴訟、仲裁或行政訴訟。

根據我們中國法律顧問的意見，於截至 2017 年 12 月 31 日止兩個年度以及截至 2018 年 3 月 31 日止三個月及截至最後實際可行日期，我們在所有重大方面均已遵守中國相關法律及法規。