

業 務

本公司的概況

我們的使命是創立一家世界級的中國生物製藥公司，開發並銷售普通人能買得起的優質藥物。我們由頗具遠見的領導人俞德超博士於2011年創立；俞博士是一位卓有成就的科學家、創新者及企業家。俞博士發明了世界上首款基於溶瘤病毒的免疫治療藥物安柯瑞(Oncorine)，並共同發明及主導開發了國內首款創新型全人源抗體類治療藥物康柏西普(Conbercept)，且該產品已獲准在中國上市。我們致力於藥品開發的創新且已在本公司業務和運營的各個方面制定了全球質量標準。

中國的生物藥物市場在過去幾年中經歷了快速增長，較全球生物藥物市場增長更為迅速，且我們認為未來將會繼續保持強勁增長，此乃得益於癌症患者殷切的醫療需求、醫療保健支出的增加、有利的政府政策、新的生物藥物療法獲得批准及加大對研發的投入。據全球領先的市場研究和諮詢公司弗若斯特沙利文的資料，按市場規模計，中國生物藥物市場從2013年的人民幣862億元增長至2017年的人民幣2,185億元，期內的複合年增長率為26.2%。

為了充分利用這個巨大的市場機遇，我們開發了全面集成的生物醫藥平台，該平台將先進的研究、發現、開發、製造和商業化能力整合於一體。這些能力讓我們已經在腫瘤、眼科、自身免疫和代謝疾病領域建立了一個強大的創新和具有商業前景的產品管線，包括單克隆抗體和其他生物藥物。我們全面集成的平台，使得不同職能團隊在藥物研發中各關鍵環節之間的無縫合作成為可能，從而提高開發速度和成功可能性，同時降低開發成本。該平台是推動我們業務發展的引擎，使我們能夠管控藥物開發風險。

依靠我們的平台，我們在過去七年建立了一個由17種抗體候選藥物組成的產品研發管線，其中四種在中國進入後期臨床開發階段的核心產品，包括信迪利單抗(ICI-308)－我們新型的PD-1抗體、貝伐珠單抗(阿瓦斯汀)的生物類似藥ICI-305、利妥昔單抗(美羅華/Rituxan)的生物類似藥ICI-301和阿達木單抗(修美樂)的生物類似藥ICI-303是我們產品管線的重要組成。此外，在由17種抗體候選藥物組成的產品管線中，七種候選藥物在中國處於臨床開發階段，包括三種指定一類候選藥物(信迪利單抗、ICI-306及ICI-302)，及四種指定二類候選藥物(ICI-310、ICI-301、ICI-303及ICI-305)。此外，我們的其他兩種管線候選藥物ICI-307及ICI-101近期於2018年6月獲得IND批准。

下圖列示我們正在中國開發用於不同治療領域的早晚期抗體候選藥物的強大產品管線：

業 務

於截至2016年及2017年12月31日止年度以及截至2017年及2018年6月30日止六個月，我們的研發開支分別為人民幣384.7百萬元、人民幣611.9百萬元、人民幣225.4百萬元及人民幣420.0百萬元。截至最後可行日期，就我們的四大核心候選藥物而言，我們在中國擁有一項已獲授專利、在中國提出兩項待批准專利申請、在美國提出一項待批准專利申請及尚有（其中包括）四項待批准PCT申請。

我們的優勢

全面集成的生物治療平台

在自2011年成立以來的七年中，我們已建立一條由17種單克隆抗體候選藥物組成的產品管線，包括四種正在中國進行後期臨床開發的核心候選產品。由於我們已建立一個涵蓋所有關鍵的生物藥物研發功能（包括發現、工藝開發、分析科學、質量控制及保證、臨床開發、製造和商業化）的全面集成的端到端生物治療平台，我們已成功、快速及高效地研發出我們的產品管線。這使我們能夠在研發過程中盡早識別和解決潛在的臨床、製造和商業化問題，因此，我們得以專注於最有可能進行積極臨床試驗、具有成本效益和商業上可行的藥物的分子學研究。我們的平台亦使我們能夠進行流程驗證及產品製造，保持一致的質量控制，並快速重置資源以優先進行最有前途的項目。我們的平台亦使我們得以靈活地採用授權策略，以最大限度地提高我們設施和產品的價值。基於我們預期第一批候選藥物將獲得NMPA批准並進入商業化階段，我們擴大製造能力並建立我們的銷售和營銷團隊，並將繼續從平台的可擴展性和成本效益中受益。

有望成為同類中最佳的創新性PD-1單克隆抗體，其NDA已獲NMPA接納並被納入優先審評程序

信迪利單抗是一種創新的全人源PD-1單克隆抗體，其為在中國獲接納NDA的首批PD-1單克隆抗體之一，並被納入優先審評程序。PD-1/PD-L1抗體和其他免疫腫瘤藥物已徹底改變了許多癌症的治療方法，並在多種癌症中顯示出具有較化療及其他療法更為顯著的臨床療效。根據弗若斯特沙利文的資料，於2017年，PD-1/PD-L1抗體的全球銷售額超過101億美元，但在中國並無PD-L1抗體獲批准且僅兩種PD-1抗體獲批准，百時美施貴寶的PD-1抗體Opdivo（納武單抗）於2018年6月15日獲NMPA批准，用於治療先前曾進行順鉑化療且不存在EGFR或ALK基因組腫瘤異常的成年患者的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌；及默克的Keytruda（派姆單抗）於2018年7月26日獲NMPA批准，用於治療先前一線治療失敗後成年患者的無法切除或轉移性黑素瘤。我們正在研發信迪利單抗以治療多種癌症，目前正在將信迪利單抗作為單一療法並結合其他療法進行臨床試驗。值得注意的是，部分信迪利單抗形成我們目前處於臨床前開發階段的三種雙特異性抗體候選藥物（包括IBI-318、IBI-319及IBI-315）的抗PD-1部分。

業 務

在我們於中國對96例患有復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤患者進行治療的註冊臨床試驗中，信迪利單抗顯示出79.2%（第24週數據）的總體緩解率(ORR)和17.7%（第15週數據）的完全緩解率(CR)，其安全性和毒性特徵可與現有獲批准的PD-1抗體相媲美。基於其生化及生物屬性，我們認為信迪利單抗有望成為同類中最好的PD-1抗體。例如，基於生化測定，信迪利單抗能夠分別以高出派姆單抗（由默克以商標名Keytruda出售）和納武單抗（由百時美施貴寶以商標名Opdivo出售）10倍及50倍的親和力更緊密地結合其靶點（稱作高親和力），並基於人體藥效學比較數據，信迪利單抗還在給定藥物濃度下比納武單抗佔據更多可用PD-1結合位點（稱作靶點佔位）。與現有已批准的PD-1抗體相比，我們認為信迪利單抗的這些特徵將導致在相同或更低的劑量水平及相同或更低的給藥頻率下取得更好的臨床效力。我們將根據有關協議與禮來在中國共同推廣及聯名銷售信迪利單抗，倘接獲NMPA批准，我們計劃於2019年推出信迪利單抗。

三種候選生物類似藥在中國正處於3期臨床試驗階段

目前我們在中國有三種生物類似藥正在進行3期臨床試驗，該等藥物均具有巨大的商業化潛力。每種該等藥物的參比藥品均獲准治療多種適應症：

- **IBI-305**是一款抗VEGF單克隆抗體及貝伐珠單抗（阿瓦斯汀）的候選生物類似藥產品。貝伐珠單抗已獲FDA批准用於治療轉移性結腸癌、肺癌、腎癌、卵巢癌及成膠質細胞瘤，並已在中國獲准用於治療晚期復發／難治性非小細胞肺癌及轉移性結直腸癌。根據弗若斯特沙利文報告，阿瓦斯汀於2017年在全球的銷售額為68億美元。
- **IBI-301**是一款抗CD20單克隆抗體及利妥昔單抗（美羅華/Rituxan）的候選生物類似藥產品。利妥昔單抗已獲FDA批准用於治療非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病、類風濕性關節炎、肉芽腫性血管炎、特發性血小板減少性紫癜、尋常型天疱瘡和重症肌無力，並已在中國獲准用於治療非霍奇金淋巴瘤。根據弗若斯特沙利文報告，Rituxan於2017年在全球的銷售額為75億美元。
- **IBI-303**是一款抗TNF- α 單克隆抗體及阿達木單抗（修美樂）的候選生物類似藥產品。阿達木單抗已獲FDA批准用於治療類風濕性關節炎、幼年特發性關節炎、銀屑病關節炎、強直性脊柱炎、克羅恩病、潰瘍性結腸炎和銀屑病，並已在中國獲准用於治療類風濕性關節炎、強直性脊柱炎及銀屑病。根據弗若斯特沙利文報告，修美樂於2017年在全球的銷售額為189億美元。

我們有關IBI-305、IBI-301及IBI-303的IND申請已分別於2016年5月、2014年9月及2015年12月獲NMPA批准，根據在CMC及臨床前研究中證明的與其各自參比產品類

業 務

似的功效，在各情況下，均符合生物類似藥的監管發展流程。自IND申請獲批後，我們並無與NMPA進行重大溝通，且並不知悉NMPA就該等三種候選生物類似藥提出任何嚴重問題。根據我們對有關臨床試驗進展及初步臨床觀察的內部檢討，我們預計將於2019年第一季度及2019年第四季度分別就IBI-305及IBI-301向NMPA提交NDA。對於IBI-303，我們於2018年9月10日與NMPA舉行NDA前會議，根據我們對臨床試驗進展進行的內部檢討，我們預計將於2019年第一季度向NMPA提交NDA。根據弗若斯特沙利文報告，預計中國生物類似藥的市場規模將從2017年的人民幣12億元增至2022年的人民幣169億元，複合年增長率為70.9%。我們認為中國的生物類似藥的銷售額有可能超越創新藥物，此乃由於生物類似藥的價格較容易承受，且生物類似藥的推銷對象將遠遠大於創新藥物過往所鎖定的人群。

擁有創新性單克隆抗體和雙特異性抗體候選藥物的強大產品管線

除四種核心產品外，我們擁有創新單克隆抗體候選藥物的強大產品管線，專門針對那些病患需求遠未被滿足且潛在市場範圍巨大的藥物，包括同時結合兩種不同靶點的雙特異性抗體產品。該產品管線包括目前正在中國進行臨床開發及在中國辦理創新藥登記手續的三種候選藥物，即：

- **IBI-306**是我們正在開發用於治療高脂血症的一種全人源單克隆抗體候選藥物。高脂血症的特徵為血脂水平較高。IBI-306與一種稱為PCSK9的蛋白質結合，並與依伏庫單抗（由安進以商標名Repatha銷售）及阿利庫單抗（由索諾菲以商標名Praluent銷售）類似。該等抗PCSK9抗體藥物已在治療高脂血症方面取得了重大進展，且根據弗若斯特沙利文報告，該等藥物於2017年的全球總銷售額達到4.9億美元。目前，Repatha（依伏庫單抗）是唯一在中國銷售的PCSK抑制劑，該藥物於2018年8月獲NMPA批准治療高膽固醇血症。我們正在中國進行IBI-306的1期臨床試驗。
- **IBI-310**是我們正在開發用於治療多種癌症的一種全人源單克隆抗體候選藥物。IBI-310與被稱為細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4(CTLA-4)的免疫檢查點結合，而該免疫檢查點會抑制T細胞對癌細胞的免疫應答。除可能用作單一療法外，此藥物亦可能與抗PD-1抗體聯合治療若干癌症。根據弗若斯特沙利文報告，於2017年，伊匹單抗（唯一獲批准的CTLA-4抗體藥物）的全球銷售額達到12億美元。目前尚無CTLA-4抑制劑在中國獲批准。我們正在中國進行IBI-310的1期臨床試驗。
- **IBI-302**是我們正在開發用於治療眼部疾病（包括年齡相關性黃斑變性(AMD)（稱為濕性AMD)）的一種全人源雙特異性抗體類候選藥物。目前對

業 務

濕性AMD的生物治療包括雷珠單抗、阿柏西普及康柏西普。根據弗若斯特沙利文報告，於2017年，康柏西普在中國的銷售額達人民幣617百萬元。我們認為，IBI-302有望成為同類中最好的濕性AMD治療藥物，此乃由於其同時靶向該疾病的兩個方面（即血管生成（血管生長）及炎症），而目前用於治療濕性AMD的標準護理藥物僅靶向血管生成。我們IBI-302的IND申請已於2016年12月獲NMPA批准。我們計劃在中國進行IBI-302的多中心1期臨床試驗。我們預期將於2019年開始及完成該試驗。

此外，我們的產品管線包括其IND申請已在中國獲批准的三種候選藥物。我們亦擁有目前尚處於臨床前階段的強大創新候選藥物產品組合，包括靶向新型靶點的兩種單特異性抗體候選藥物及五種雙特異性抗體候選藥物（包括抗CD47/PD-L1雙特異性抗體）。我們預測將於未來12個月內推動其中四種臨床前候選藥物進入臨床階段。有關詳情，請參見「我們的候選藥物」。

按照國際標準設計、建造及運作的高水準生產設施

自成立起，我們專注於構建符合嚴格國際標準的生產設施。我們已在日常過程中對生產設施進行全面檢查以評估符合行業GMP及質量合規標準的情況。無一例外，該產品管線中獲NMPA批准的七項IND申請及於NMPA備案的兩項IND申請以及獲FDA批准的IND申請的全部IND註冊批次藥物以及供其他候選藥物臨床試驗的所有臨床試驗材料均已在我們的現有設施製造。我們的現有生物藥物生產設施安裝三套容量為1,000升的一次性生物反應器，滿足中國現行法規下批准創新候選藥物的產品驗證先決條件，並使我們得以靈活地安排生產計劃，同時保持質量一致性。我們預計到2020年，我們現有的設施將能夠支持該前兩種產品的商業生產需求。目前，我們正在安裝六套容量為3,000升的生物反應器，並將進行調試及驗證以於2019年符合GMP規定。此外，我們亦已建造一座建築殼體以於不久將來容納四套容量為15,000升的生物反應器。

與全球領先的公司（包括禮來和Adimab）建立戰略合作夥伴關係

禮來自本公司創建初期一直是我們的戰略合作夥伴。我們與禮來的戰略聯盟於2015年正式確立，包括在中國就我們的PD-1抗體信迪利單抗（IBI-308）及利妥昔單抗（美羅華／Rituxan）生物類似藥（IBI-301）作出的授權、共同研發及聯名銷售安排。此外，我們與禮來已同意合作發現、開發及商業化三種PD-1雙特異性抗體，包括IBI-318

業 務

及IBI-319。我們認為此等合作協議體現了我們的團隊質素及成就。我們亦與其他戰略夥伴（如Adimab）合作，並與彼等訂有共同發現單克隆抗體的協議。我們認為，我們為潛在的國際戰略合作夥伴提供強大的來源擴張，包括我們的技術知識、速度、靈活性及較低成本結構。

由我們的聯合創始人、中國首款創新全人源抗體藥物的共同發明者和研發者領導的一支具有成功往績記錄的高級管理團隊

我們的領導人俞德超博士發明並擁有全球首款溶瘤病毒免疫治療產品安柯瑞（Oncorine）。俞博士還共同發明及領導研發了在中國獲准上市的國內首款創新全人源抗體類治療藥物康柏西普（Conbercept）。俞博士在Calydon、Cell Genesys、Applied Genetic Technology Corporation（彼曾在該公司擔任研發副總裁）和成都康弘生物科技（彼曾是該公司的首席執行官及總裁）的關鍵研發和其他管理職位上擁有逾20年的豐富經驗。作為引進海外高層次華人科學家的國家政府倡議的一部分，俞博士獲聘返回中國，並就製藥領域的重點監管改革向政府提供意見。例如，俞博士於2014年與22位學術研究人員合作撰寫了一份提案。俞博士目前擔任華人抗體協會董事會主席、全國生化檢測標準化技術委員會副主任委員、中國醫藥創新促進會藥物研發專業委員會副主任委員、中國免疫學會腫瘤免疫與腫瘤生物治療專業委員會副主任委員、中國醫藥生物技術協會常務理事、中國醫藥生物技術協會基因治療協會專業委員會常務委員、中國醫藥生物技術協會精準醫療專業委員會委員及中國抗癌協會腫瘤生物治療專業委員會委員。這些職務令彼深入了解中國的監管環境。俞博士由在領先的國際製藥公司（如艾伯維、安進、阿斯利康、百時美施貴寶、禮來、Genentech、諾華、輝瑞及羅氏）擁有生物藥物從業經驗的高級管理團隊提供支持。

我們的股東包括知名的全球和中國機構投資者以及以生物技術為重點的投資基金，包括（但不限於）斯道資本、F-Prime（富達的分部，前身為富達生物科技基金）、Lilly Asia Ventures、淡馬錫、國家開發投資公司、君聯資本、Hillhouse Capital、平安、國壽、泰康、上海理成、Capital Group Private Markets、Cormorant Asset Management、Rock Springs和Ally Bridge Group。

業 務

我們的策略

加快我們領先候選藥物的監管審批和商業化

我們的PD-1抗體信迪利單抗(ICI-308)的NDA於2018年4月16日獲NMPA接納並於2018年4月23日被納入優先審評程序。我們計劃集中資源以盡快向患者發佈信迪利單抗。我們目前正在組建一支商業化團隊並預期於我們收到信迪利單抗在中國上市的批准之時該團隊將由250名成員組成。我們計劃於我們在中國商業化推出首款候選生物類似藥之前將該商業化團隊的規模擴大到500人，以期滿足對信迪利單抗持續增加的市場需求。我們最近聘請一位首席商務官劉敏先生，以管理我們的銷售、營銷和市場准入業務。劉先生之前曾是羅氏全球腫瘤特許經營領導團隊的成員以及羅氏在中國的兩個腫瘤業務部門其中一個的副總裁兼主管，負責領導用於治療肺癌、胃腸癌和血液病的產品市場推廣及銷售工作。作為我們的首席商務官，劉先生獲得我們的主要商業化領導成員（彼等在領導跨國及國內製藥公司將與我們的管線候選藥物相關的生物藥品商業化方面具有豐富經驗並且保持穩健的業績記錄）。我們認為，我們經驗豐富的商業化團隊具有很強的競爭力，可憑藉我們與禮來在中國就信迪利單抗及ICI-301訂立的聯名安排，以及藉助禮來對中國市場的深入了解及在中國市場建立的長期制度關係鞏固我們於市場的競爭地位。

快速推進我們管線產品的臨床試驗計劃

我們計劃通過探索更多適應症（如肝細胞癌、結直腸癌、腎細胞癌和婦科癌症等）來最大化PD-1抗體信迪利單抗的商業潛力。這將補充我們目前有關信迪利單抗在用於治療經典霍奇金淋巴瘤、黑素瘤、胃腸癌、胃癌、食道癌、非小細胞肺癌和NK/T細胞淋巴瘤患者的研究。同時，我們正在推進我們目前處於臨床開發階段的其他六種候選藥物盡快進入上市審批階段。我們亦將繼續研發臨床前產品管線中的產品，旨在每年推動一種或更多新產品進入臨床試驗。我們將特別注重發現及研發我們認為將比現有療法更有效及具有更小副作用的雙特異性藥物。此外，我們計劃對就基於信迪利單抗的聯合治療進行更多臨床試驗，特別是我們可將我們產品管線中的其他候選藥物與信迪利單抗結合用於聯合治療。我們計劃利用我們在設計臨床研究方面的經驗、我們的地方性知識以及與研究機構的廣泛合作，來研發腫瘤、眼科、自身免疫和代謝等疾病領域的新候選藥物。

業 務

繼續加強我們的全面集成平台

我們將不僅在製造和商業化方面，亦將在發現和研發方面繼續投資建立我們全面整合的單克隆抗體療法平台。本公司的多個職能部門正在積極招聘新員工。到2019年9月，我們預計將在蘇州的主園區完成安裝六套容量為3,000升的新不鏽鋼生物反應器並將全面投入使用，且我們仍有額外空間可用於安裝四套容量為15,000升的新不鏽鋼生物反應器用於進一步擴大我們的研究設施。我們目前正在組建一支商業化團隊並預期於我們獲得在中國推廣及銷售信迪利單抗的上市批准之時該團隊將由250名成員組成。我們計劃於我們在中國商業化推出首款候選生物類似藥之前將該商業化團隊的規模擴大到500人，以期滿足對信迪利單抗持續增加的市場需求。

通過採取自然內生增長和外部協作的全球戰略最大化我們全面集成平台的價值

我們打算通過中國境外的戰略合作夥伴銷售我們製造的產品，並有選擇地轉授藥品以在中國境內外銷售，從而最大限度地發揮我們全面集成平台的價值。我們已建立符合國際標準的生產設施及質量體系，並計劃向FDA和EMA尋求有關我們遵守cGMP規定的認證。我們正在美國建立一支團隊以對選定候選藥物進行臨床試驗（由信迪利單抗開始）。基於我們在中國進行的臨床試驗結果，FDA已批准信迪利單抗進行1b/2期臨床試驗。我們正在準備就更多創新候選藥物在全球範圍內提交更多IND申請，且我們亦計劃通過協作、轉授及收購來豐富及補充我們的產品管線。

我們的候選藥物

通過利用我們的全面集成平台，我們正在研發17種單克隆抗體候選藥物（包括七種處於臨床開發階段的候選藥物），可供用於解決中國未獲滿足或服務不足的重大醫療需求。我們認為若干該等創新化合物有望成為同類中最好的單一療法或可作為與其他腫瘤藥物的聯合療法的重要組成部分。

業 務

下表概述截至最後可行日期我們管線抗體候選藥物在中國的開發狀況：

候選藥物/ 參比藥物	靶點	治療領域：疾病適應症***	商業化權利	狀態					
				臨床前	IND (已提交)† (獲受理)	1期	2期	3期	NDA (已提交)
信迪利單抗 (IBI-308)*	PD-1	腫瘤：r/r 霍奇金淋巴瘤、1L及2L 黑色素瘤、 難治性胃腸癌、2L NSCLC、2L 食道癌、 1L及2L 鱗狀NSCLC、1L 非鱗狀NSCLC、 r/r NK/T 細胞淋巴瘤、2L ESCC、1L 胃癌、 實體瘤及子宮內膜癌	全球 ^①						已獲r/r 霍奇金淋巴瘤批准NDA；2018年4月3日
IBI-306	PCSK9	代謝：純合子型家族性高脂血症； 他汀不耐受高CV風險患者	中國、香港、 台灣		已批准IND：2017年9月8日				
IBI-310 ^②	CTLA-4	腫瘤：黑色素瘤及腎細胞癌	全球		已批准IND：2018年2月13日				
IBI-302	VEGF/ 補體蛋白	眼底病：濕性AMD	全球		已批准IND：2016年12月9日				
IBI-307	RANKL	代謝：與癌症轉移相關的骨質疏鬆症 和溶骨性骨病變	全球		已批准IND：2018年6月15日				
IBI-101	OX40	腫瘤：晚期實體瘤、乙型肝炎	全球		已批准IND：2018年6月15日				
IBI-188	CD47	腫瘤：B細胞淋巴瘤、卵巢癌、結直腸癌	全球		已批准IND：2018年8月22日				
IBI-110	LAG-3	腫瘤：NSCLC、黑色素瘤、mBrCA、 晚期腫瘤	全球						
IBI-939	TIGIT	腫瘤：晚期實體瘤	全球						
IBI-318	PD-1/ 未披露靶點	腫瘤：晚期腫瘤（未披露靶點）	中國、香港、 澳門 ^③						
IBI-319	PD-1/ 未披露靶點	腫瘤：晚期腫瘤（未披露靶點）	中國、香港、 澳門 ^③						
IBI-322	PD-L1/CD47	腫瘤：PDL1/CD47共表達腫瘤、M1巨噬細胞 特徵性腫瘤	全球						
IBI-315	PD-1/HER2	腫瘤：Her2+ 癌症、mBrCA、胃癌、 NSCLC	**						
IBI-323	LAG-3/PD-L1	腫瘤：PDL1+「熱腫瘤」表型腫瘤	全球						
利妥昔單抗 (IBI-301)/ Rituxan*	CD20	腫瘤：非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病、 類風濕性關節炎	全球 ^④		已批准IND：2014年9月13日				
阿達木單抗 (IBI-303)/ 修美樂*	TNF-α	自身免疫：類風濕性關節炎、幼年特發性關節炎、 銀屑病關節炎、強直性脊柱炎、克羅恩病、 潰瘍性結腸炎及銀屑病	全球		已批准IND：2015年12月28日				
貝伐珠單抗 (IBI-305)/ 阿瓦斯汀*	VEGF-A	腫瘤：r/r NSCLC 及轉移性CRC	全球		已批准IND：2016年5月10日				

簡稱：1L = 一線；2L = 二線；AMD = 年齡相關性黃斑變性；CRC = 結直腸癌；CV = 心血管；EGFR = 表皮生長因子受體；ESCC = 食管鱗狀細胞癌；HCC = 肝細胞癌；NHL = 非霍奇金淋巴瘤；NK/T細胞淋巴瘤 = 自然殺手/T細胞淋巴瘤；NSCLC = 非小細胞肺癌；RCC = 腎細胞癌；r/r = 復發/難治；SCLC = 小細胞肺癌；TKI = 酪氨酸激酶抑制劑

* 指核心產品。

** 與韓美合作，但受限於有關禁止披露機密信息的保密條款。

*** 我們亦計劃聯合(i)治療黑色素瘤、SCLC及RCC的IBI-310，(ii)治療晚期實體瘤的IBI-101、IBI-188、IBI-110及IBI-939，(iii)治療HCC及EGFR-TKI耐藥性NSCLC的IBI-305，及(iv)治療B細胞NHL的IBI-301開發信迪利單抗。我們亦計劃聯合治療B細胞NHL的IBI-301開發IBI-188。

- (1) 儘管IBI-310與伊匹單抗具有相同的氨基酸序列，但由於伊匹單抗尚未獲准在中國上市銷售，我們正在根據NMPA的條例開發IBI-310作為一種創新候選藥物。
- (2) 我們與禮來將在中國、香港及澳門共同推廣信迪利單抗(IBI-308)和利妥昔單抗(IBI-301)。
- (3) 禮來可能會選擇與我們在中國、香港及澳門共同商業化IBI-318及IBI-319。

我們有三種基於信迪利單抗(IBI-308)的雙特異性單克隆抗體候選藥物乃與禮來共同開發，其中兩種候選藥物（即IBI-318及IBI-319）正在中國開發。有關詳情，請參閱「— 合作協議 — 與禮來合作 — 中國獨家授權及合作協議增補資料」。

業 務

除在中國開發我們的管線候選藥物外，我們已獲得有關信迪利單抗(ABI-308)IND申請的FDA批准，我們計劃在美國啟動信迪利單抗(ABI-308)多中心1b/2期臨床試驗。

根據適用的法律及合約義務，我們基於諸如現有資源、不斷變化的流行病學及估計商業化前景等眾多商業考量因素，有意識地優先考慮並不時重新確定我們的管線候選藥物的優先開發順序。

我們最先進的候選藥物：信迪利單抗 (ABI-308)

信迪利單抗 (ABI-308) 是一種創新全人源PD-1單克隆抗體，用於治療程序性死亡-1分子(PD-1)。我們正在開發信迪利單抗作為復發／難治經典霍奇金淋巴瘤、一線及二線黑素瘤、胃腸癌、非小細胞肺癌、二線食道癌、二線鱗狀非小細胞肺癌和NK/T細胞淋巴瘤的單一療法。我們亦正在開發信迪利單抗聯合化療治療一線非鱗狀非小細胞肺癌、一線鱗狀非小細胞肺癌和一線胃癌。

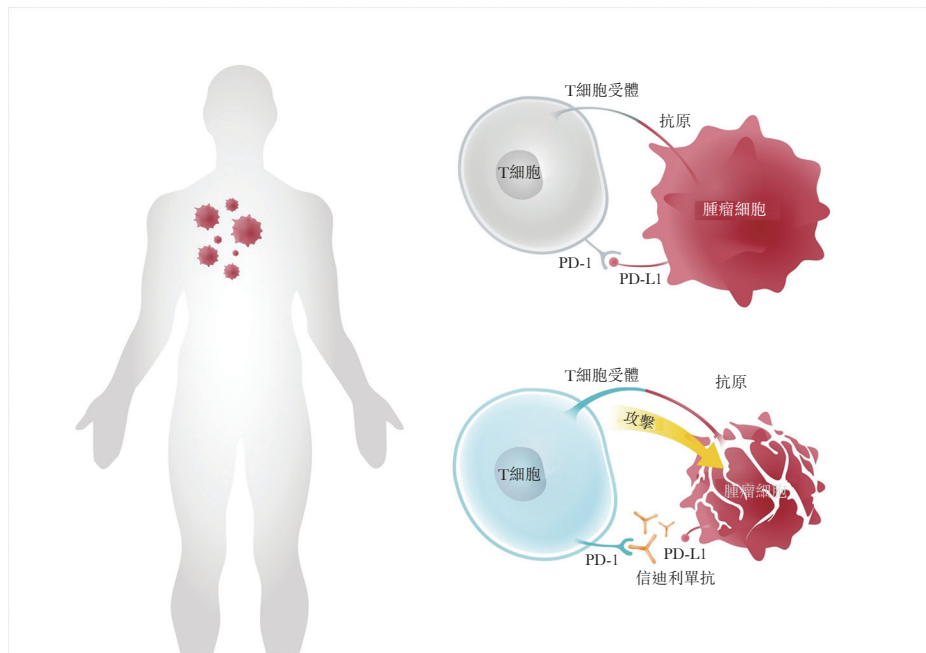
作用機理

PD-1是T細胞表面的蛋白質，亦為被稱作「免疫檢查點」抑制劑的蛋白質之一。PD-1的正常功能是關閉作為阻止健康免疫系統攻擊體內其他細胞的部分過程的T細胞介導免疫應答。於PD-1附著到正常細胞或癌細胞表面上的某些蛋白質（被稱為PD-1配體1(PD-L1)或PD-1配體2(PD-L2)）時，T細胞會關閉其殺死細胞的能力。若干癌細胞產生大量的PD-L1和PD-L2以幫助該等癌細胞逃避T細胞攻擊。信迪利單抗與PD-1結合並阻斷其與PD-L1和PD-L2結合，從而令T細胞殺死癌細胞。下圖說明了信迪利單抗的作用機理。

在下圖中，T細胞通過腫瘤細胞表面上的抗原與腫瘤細胞相互作用。在正常情況下，T細胞會將腫瘤抗原識別為外來物質及殺死腫瘤細胞。然而，在該圖頂部中，腫瘤細胞亦在其表面上表達PD-L1。PD-L1可與檢查點受體PD-1結合，並在結合過程中關閉T細胞。腫瘤細胞能以這種方式逃避免疫系統。如該圖下部所示，信迪利單抗與T細胞表面的PD-1結合，並阻斷PD-L1激活檢查點的能力。然後T細胞開始殺死腫瘤細胞。

業 務

信迪利單抗(ICI-308)的作用機理



摘自Francisco, Loise M., Peter T. Sage, and Arlene H. Sharpe. “The PD-1 Pathway in Tolerance and Autoimmunity.” *Immunological Reviews* 236 (2010): 219 -242. PMC. Web. 1 Aug. 2018。

市場機遇及競爭

我們認為PD-1或PD-L1抗體藥物在中國具有重大的商機。根據弗若斯特沙利文報告，中國所有癌症的發病率從2013年的370萬人增加至2017年的420萬人。在所有類型的癌症中，肺癌、結直腸癌及食道癌的發病率在此期間增長最快。在不健康的生活方式和污染等因素綜合作用下，估計中國所有癌症的發病率於2022年將達到480萬人。在所有類型的癌症中，肺癌、胃癌、肝癌、結直腸癌、乳腺癌及食道癌是中國最常見的六種癌症，於2017年分別佔中國發病總人數的863,900人、454,500人、489,100人、411,100人、299,600人及285,300人。

現有臨床數據表明，中國的若干最常見癌症（如肺癌、胃癌、肝癌、直腸癌及食道癌）對PD-1/PD-L1類藥物均有反應。考慮到對PD-1/PD-L1類藥物亦有反應的其他癌症類型（如膀胱癌、黑素瘤及腎癌），2017年在中國上述八種癌症的年發病總人數約為300萬人。

根據弗若斯特沙利文報告，在中國僅兩種PD-1抗體已獲批准上市：百時美施貴寶的Opdivo（納武單抗）乃由NMPA於2018年6月15日批准，用於治療先前曾進行順鉑化療且不存在EGFR或ALK基因組腫瘤異常的成年患者的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌；及默克的Keytruda（派姆單抗）乃由NMPA於2018年7月26日批准用於治療第一線主要治療失敗後的成年患者的不可切除或轉移性黑素瘤；尚無PD-L1抗體在中國獲批准。藥審中心於2018年2月發佈了有關提交PD-1/PD-L1候選藥物NDA的要求的指導意見，尤其是有關無治療標準的難治性／復發性晚期癌症的單臂試驗數據。於

業 務

提交NDA前須召開NDA前會議，有關PD-1/PD-L1療法的NDA機動審察將獲接納。除我們外，若干公司亦擁有用於首批適應症的抗PD-1候選藥物（該等藥物的NDA處於NMPA審核中），包括恒瑞的SHR-1210（卡瑞利珠單抗）、君實的JS-001及CStone的CS1001。在中國有幾種處於後期臨床開發階段的抗PD-1/PD-L1候選藥物，包括羅氏的Tecentriq（阿特朱單抗）、百濟神州的BGB-A317、康寧傑瑞/思路迪的KN035、阿斯利康／MedImmune的Imfinzi（度伐魯單抗）及默克集團／輝瑞的Bavencio（阿維魯單抗）。根據弗若斯特沙利文報告，預計中國PD-1/PD-L1抗體的市場規模將於2030年增加至人民幣984億元。

根據弗若斯特沙利文報告，於2017年Opdivo（納武單抗）及Keytruda（派姆單抗）的全球銷售額分別為58億美元及38億美元。於2017年，已獲批准的兩種PD-1抗體（Keytruda及Opdivo）及已獲批准的三種PD-L1抗體（Tecentriq、Bavencio及Imfinzi）的全球銷售額合共為101億美元，自2014年起按複合年增長率412.2%增長。隨著PD-1/PD-L1抗體藥物獲准治療的癌症適應症的增加及包括PD-1/PD-L1抗體在內的聯合療法的推出，預計該類藥物的銷售額於未來十年將繼續增長，並於2030年將達到789億美元。有關PD-1/PD-L1抗體藥物市場機會的更多資料，請參見「行業概覽－PD-1及PD-L1抗體市場概況」。

由於現有競爭藥物和候選藥物的數量眾多，市場競爭日趨激烈，信迪利單抗（IBI-308）所屬的腫瘤治療領域的競爭非常激烈。下表載列IBI-308與其在中國已獲准上市或處於後期臨床試驗階段的競爭候選藥物之間的比較：

信迪利單抗（IBI-308）與其在中國獲批或處在後期試驗階段的競爭候選藥物之間的比較

通用（品牌） 名稱/ 藥品代碼	公司	在中國申報 狀態	日期*	作用機理	主要／擬定適應症	零售價格 （人民幣元）	NRDL/ PRDL
信迪利單抗 （IBI-308）	Innovent	已提交NDA	2018年 4月19日	抗PD-1	R/r霍奇金淋巴瘤	不適用	不適用
納武單抗 （Opdivo）	百時美施貴寶	已投放市場	2018年 6月15日	抗PD-1	局部晚期或轉移性非 小細胞肺癌	9,260/100毫克、 4,591/40毫克	無
派姆單抗 （Keytruda） ⁽¹⁾	默克	已投放市場	2018年 7月26日	抗PD-1	局部晚期或轉移性黑 素瘤	17,918/100毫克	無
卡瑞利珠單抗 （SHR-1210）	恒瑞	已提交NDA	2018年 4月23日	抗PD-1	典型性霍奇金淋巴瘤	不適用	不適用
JS-001	君實	已提交NDA	2018年 3月20日	抗PD-1	無法切除的局部進展 或轉移性黑素瘤	不適用	不適用
Tislelizumab （BGB-A317）	百濟神州	已提交NDA	2018年 9月6日	抗PD-1	典型性霍奇金淋巴瘤	不適用	不適用

資料來源：弗若斯特沙利文

業 務

簡稱：NRDL=中國國家醫保藥品目錄；PRDL=省級醫保藥品目錄；「No」指儘管該藥物已上市，但並無列入NRDL或PRDL內；「N.A.」，就零售價格而言指不可用，而就NRDL/PRDL而言指不適用，此乃由於該候選藥物尚未上市。

- * 就上市產品而言，其指NMPA批准日期；就臨段產品而言，其指首次公示臨床試驗信息的日期；就已提交NDA及待NDA結果的產品而言，其指提交NDA的日期。
- (1) 默克已公開宣佈出台Keytruda患者援助計劃並有權隨時終止該計劃，該計劃向經證明處於財務困境的若干適應症患者提供一段時間的免費Keytruda。

現有PD-1療法及局限性

對於以前無法治癒的癌症患者來說，免疫療法已成為挽救生命的療法。若干類型的癌症對免疫療法特別敏感，即抗體與免疫檢查點蛋白結合，並在結合過程中刺激免疫系統攻擊癌細胞。在患有黑素瘤、霍奇金氏病及默克細胞癌的患者中，大多數患者已顯示出採用該等新療法治療獲得實質性的臨床療效。

兩種PD-1抗體（即派姆單抗及納武單抗）已在中國境外獲准用於治療若干類型的癌症：包括黑素瘤、非小細胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、胃癌、高度微衛星不穩定性(MSI-H)癌症、頭頸癌、尿路上皮癌、MSI-H/dMMR結直腸癌、肝癌、腎癌、膀胱癌、宮頸癌及原發性縱隔大B細胞淋巴瘤。一種PD-1抗體（即納武單抗）已在中國獲批准用於治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。此外，三種PD-L1單克隆抗體（即阿特朱單抗、阿維魯單抗及度伐魯單抗）已獲FDA批准用於治療若干類型的癌症：轉移性非小細胞肺癌、局部晚期或轉移性尿路上皮癌及轉移性默克細胞癌。遺憾的是，少於20%的癌症患者對此等已獲批准的PD-1或PD-L1抗體療法產生有臨床意義的反應。

抗體藥物的臨床療效取決於若干因素。最重要的因素是抗體以足夠的強度及持續時間與靶點結合的能力。目前已獲批准抗PD-1的抗體派姆單抗及納武單抗具有可被增強的生物學特性，如結合親和力及結合靶點的持續時間。

優勢

信迪利單抗（IBI-308）有望成為全球同類中最佳PD-1抗體，基於信迪利單抗中設計的特點，與其他被充分研究的PD-1抗體藥物（如派姆單抗及納武單抗）相比，其生物特性有所改善。我們相信信迪利單抗具有以下潛在的競爭優勢：

對PD-1具有更高的結合親和力

抗體在體內作用的主要動因是抗體如何與靶點結合，包括抗體與其抗原結合的緊密程度以及抗體與抗原結合的時間。

業 務

體外研究表明信迪利單抗對PD-1的結合親和力比派姆單抗及納武單抗的結合親和力分別高出約10倍及50倍。較高的結合親和力令信迪利單抗能更緊密地與淋巴細胞上的PD-1結合，並可以與腫瘤細胞上的PD-L1和PD-L2的結合進行更有效的對抗。下表顯示信迪利單抗、派姆單抗及納武單抗的體外平衡結合特徵。較低的解離常數(K_d)顯示較高的結合親和力。

信迪利單抗(ABI-308)對人源PD-1的結合親和力高於派姆單抗及納武單抗

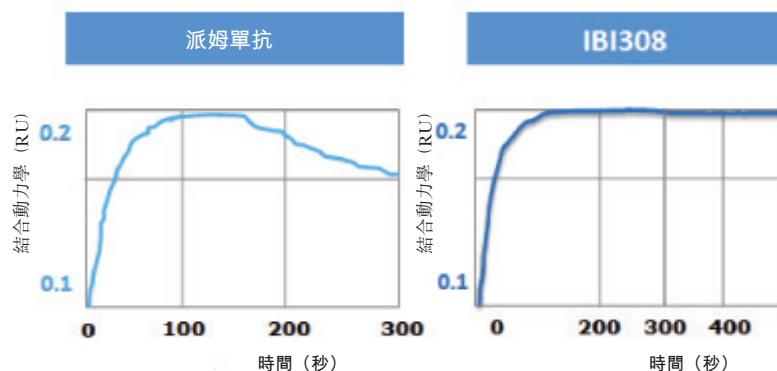
單抗	K_d hPD-1 (10^{-11} M)
ABI308	1.20
派姆單抗	13.0
納武單抗	64.0

簡稱：M = 摩爾 (物質數量的單位)； K_d = 解離常數；hPD-1 = 人源PD-1。

PD-1的延長結合

抗體的結合親和力由兩個相反的因素組成：結合速率，即抗體 (信迪利單抗) 與抗原(PD-1)結合的速率；及解離速率，即抗體釋放抗原的速率。派姆單抗具有相對較快的解離速率，因此，在與淋巴細胞上的PD-1結合後，派姆單抗可從PD-1解離，使淋巴細胞的PD-1自由結合腫瘤細胞上的PD-L1或PD-L2。改造信迪利單抗以降低其自PD-1的解離速率，從而延長其與PD-1結合的持續時間，以對PD-1信號產生比派姆單抗更加強勁及長久的抑制作用。下圖顯示派姆單抗及信迪利單抗的結合動力學的對照比較。

信迪利單抗(ABI-308)的解離速率低於派姆單抗

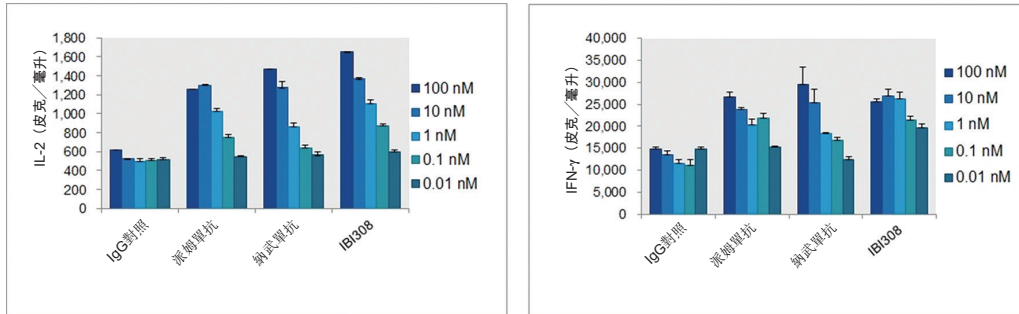


簡稱：RU = 共振單位。

業 務

結合親和力和結合動力學的改進導致信迪利單抗在體外混合淋巴細胞反應中具有更強大的活性度，其為一種測量人體淋巴細胞識別外部細胞及獲激活的能力的方法。通過誘導細胞因子（如干擾素- γ 及白細胞介素-2(IL-2)）來測量淋巴細胞激活的程度。如下圖所示，與納武單抗或派姆單抗相比，信迪利單抗能夠更好地誘導IL-2及干擾素- γ 。

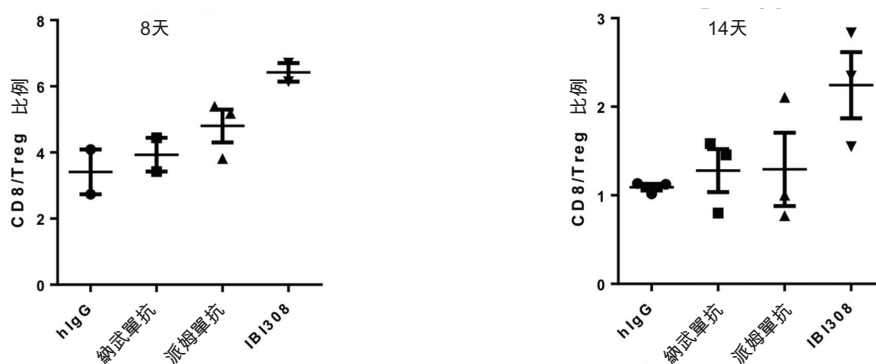
在混合淋巴細胞反應細胞因子誘導中，信迪利單抗優於納武單抗及派姆單抗



簡稱：IL-2 = 白細胞介素-2；IFN- γ = 干擾素- γ ；IgG = 免疫球蛋白G。

在另一項實驗室研究中，將信迪利單抗改變人類異種移植過程中腫瘤浸潤性T淋巴細胞(TIL)類型的能力直接與派姆單抗和納武單抗進行比較。在腫瘤中阻斷PD-1作用的最接近的量度是CD8/T_{reg}，此乃細胞毒性T淋巴細胞(CD8)與T_{reg}淋巴細胞的比值。雖然每個PD-1抗體提高了CD8/T_{reg}淋巴細胞的比例，但在等效劑量水平下，信迪利單抗導致更穩健的變化，如下圖所示。該CD8/T_{reg}比例提高是腫瘤內免疫狀態的有益改變。

癌症的同基因小鼠模型中的腫瘤浸潤淋巴細胞

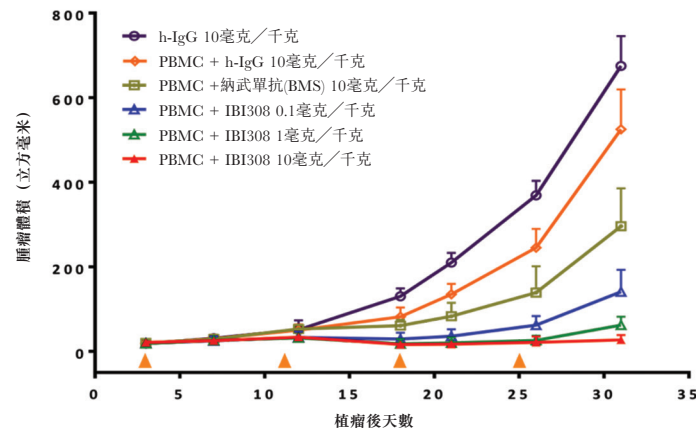


簡稱：T_{reg} = 調節性T細胞；h-IgG = 人源免疫球蛋白G。

業 務

由PD-1阻斷誘導的免疫狀態改善的另一項測量是動物模型中腫瘤縮小。在我們的案例中，我們使用H292人源化Winn小鼠模型進行了小鼠研究。如下圖所示，就注射人源非小細胞肺癌細胞的免疫受損小鼠的腫瘤縮小程度而言，顯示信迪利單抗比納武單抗有效100倍。值得注意的是，在10毫克／千克的最高劑量水平（為納武單抗的標準劑量水平）下，使用信迪利單抗治療使腫瘤完全消退。

Winn模型證明了信迪利單抗基於免疫的功效

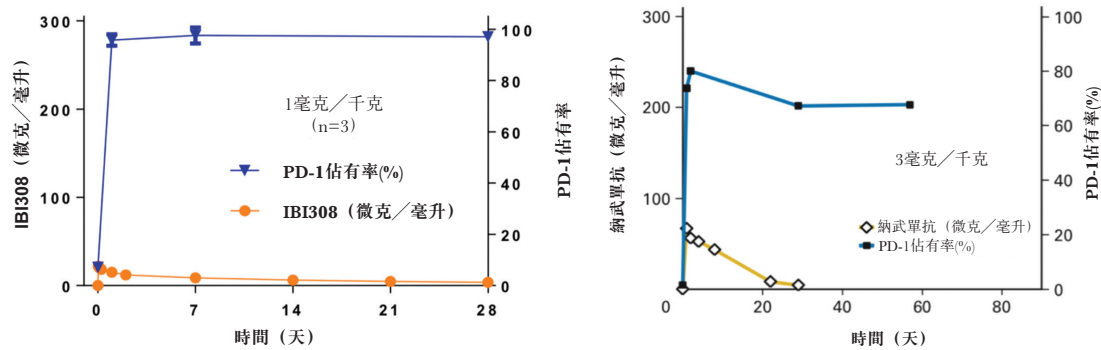


簡稱：h-IgG = 人源免疫球蛋白G；PBMC = 外周血單個核細胞。

PD-1抗體通過與T淋巴細胞表面的PD-1結合及阻斷PD-1與癌細胞表面的PD-L1和PD-L2的結合而起作用。PD-1抗體與PD-1的結合稱為受體佔用，是T淋巴細胞表面上阻斷的PD-1分數的量度，此乃可通過採用標準流式細胞術方法測量。較長時間被佔用的受體比例較高可能會帶來更好的臨床效果。我們比較了使用信迪利單抗期間和之後患者PD-1受體佔用情況與公佈的納武單抗受體佔用情況。如以下左圖所示，在3毫克／千克的劑量水平下，信迪利單抗在治療週期的整個持續期間內具有高於95%的受體佔位。相比之下，所公佈的數據顯示，在3毫克／千克的相同劑量水平下，納武單抗（在圖中以其前稱MDX-1106表示）在整個治療週期中具有的75%至80%範圍內的受體佔位（如以下右圖所示）。

業 務

注射單劑量抗PD-1抗體後患者的受體佔位

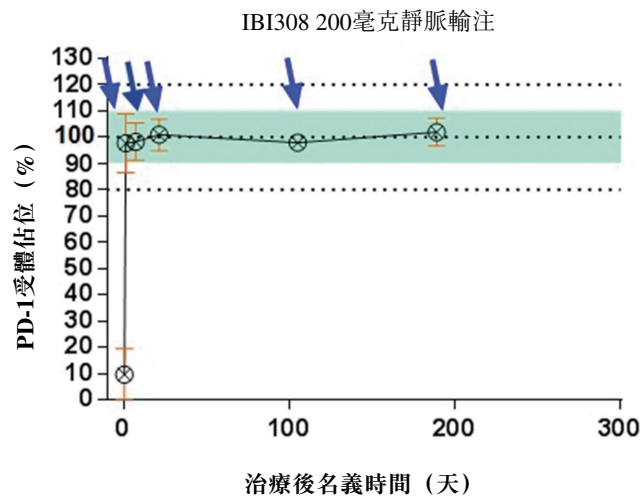


附註：MDX-1106為納武單抗的前稱。

納武單抗(MDX-1106)數據來源：Julie R. et al. JCO 2010: 3167-3174。

除達到更高水平的PD-1受體佔位外，信迪利單抗亦被證明能夠長時間保持該水平。事實上，在按200毫克固定劑量多週期使用信迪利單抗的霍奇金淋巴瘤患者中，外周血淋巴細胞中的PD-1受體佔位至少在180天內高於95%（如下圖所示）。

對患者多次給藥信迪利單抗後的PD-1受體佔位



簡稱：PD-1 RO = PD-1受體佔位；IV = 靜脈輸注。

具有與派姆單抗一致的安全特性，且無發生意外不良事件

時間更長且更強大的受體佔位可延長患者淋巴細胞中的PD-1阻斷，並可能提高療效。一個值得關注的問題是，更好的PD-1阻斷可能導致患者出現不良事件的頻率和強度更高。幸運的是，信迪利單抗似乎並無出現此類情況。截至最後可行日期，466名患

業 務

者採用信迪利單抗治療，我們臨床研究的結果（儘管沒有進行頭對頭的比較）表明信迪利單抗的安全特性與派姆單抗的安全特性相似，並無發生意外不良事件。在大多數該等臨床研究中，信迪利單抗的劑量水平及給藥頻率與派姆單抗相同，即每三週靜脈給藥200毫克固定劑量。如下表所示，在我們從正在371名患者中進行的試驗中收集的所有類別的不良事件中，信迪利單抗的不良事件發生頻率在數值上低於派姆單抗安全性參考數據庫中報告的不良事件發生頻率。

信迪利單抗安全性數據庫（371名患者）中的不良事件與 派姆單抗安全性數據庫中的不良事件比較。

信迪利單抗安全性數據庫中的不良事件

指標	信迪利單抗 N=371
不良事件(AE)	88.1%
治療中突發不良事件(TEAE)	85.2%
與IBI308相關的TEAE(TRAЕ)	80.9%
≥3級TEAE	24.3%
≥3級治療相關AE(TRAЕ)	21.8%
治療期間的嚴重不良事件(SAE)	17.3%
藥物相關的SAE	6.5%
AE引起的永久退出	6.2%

派姆單抗安全性數據庫中的不良事件

指標	派姆單抗 N=2799*
不良事件(AE)	97.4%
治療中突發不良事件(TEAE)	97.4%
藥物相關的TEAE(TRAЕ)	73.7%
≥3級TEAE	45.5%
≥3級治療相關AE(TRAЕ)	13.8%
治療期間的嚴重不良事件(SAE)	37.2%
藥物相關的SAE	10.0%
AE引起的永久退出	11.9%

- * 派姆單抗的參比安全性數據庫的匯總數據。派姆單抗安全特性目前基於來自KEYNOTE-001及KEYNOTE-010研究的1,232名非小細胞肺癌患者和來自KEYNOTE-001、KEYNOTE-002及KEYNOTE-006研究的1,567名黑素瘤患者（合計2,799名患者）釐定。

業 務

在臨床研究中觀察到功效

獲得改善的生物化學性質、更強的受體佔位以及PD-1在淋巴細胞上的更長時間阻斷，不僅導致信迪利單抗的臨床前腫瘤療效更強大，而且亦可能使患者臨床受益更廣泛。雖然不存在各種PD-1抗體的頭對頭臨床試驗比較，但信迪利單抗、納武單抗和派姆單抗均已完成復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤的2期試驗。信迪利單抗在這一患者群體中顯示出強大的臨床療效。根據獨立放射學審查委員會的判斷，在我們的註冊試驗中，接受信迪利單抗治療的96名患者中的79.2%的病情得到最佳整體客觀緩解（第24週數據），17.7%的患者的病情得到完全緩解（第15週數據），疾病控制率為97.9%（第24週數據）。我們信迪利單抗註冊試驗的功效結果概述於下表。

使用信迪利單抗治療復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤後24週的功效分析

參數	患者，N (%)	
	IRRC審核	研究員審核
CR	17 (17.7%)	17 (17.7%)
PR	59 (61.5%)	60 (62.5%)
SD	18 (18.8%)	19 (19.8%)
PD	2 (2.1%)	0 (0%)
ORR (CR+PR) (95%CI)	79.2% (69.7-86.8%)	80.2% (70.8-87.6%)
DCR (CR+PR+SD) (95%CI)	97.9% (92.7-99.7)	100% (96.2-100%)

簡稱：N =受試患者數目（96名患者）；IRRC =獨立放射學審查委員會；IWG 2007 =2007年國際工作組；CR =完全緩解率；PR =部分緩解率；SD =病情穩定；PD =病情進展；ORR =客觀緩解率；DCR =疾病控制率；CI =置信區間。

附註：24週的緩解情況測試不包括PET掃描。因此，在該時間點無法評估IWG完全緩解情況，且該表中的完全緩解率為第15週數據。部分緩解情況在24週有所改善，是由於四名病情穩定的患者的病情得到部分緩解。因此，客觀緩解率提高至79.2%。

如下表所示，採用信迪利單抗治療獲得的該等重要的臨床參數在數字上與用納武單抗或派姆單抗治療獲得的結果類似。儘管患者群體均為復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤患者，然而各地區的治療標準並不相同。Brentuximab vedotin並未在中國供應，而自體幹細胞移植在中國並沒有在美國及歐盟普及。此外，各項研究的緩解情況測試的時序亦不相同。

業 務

納武單抗及派姆單抗在復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤中的功效分析

參數	納武單抗 ¹ ASCT+BV (N=80)	派姆單抗 ²				
		A組： ASCT+BV (N=69)	B組： BV (N=81)	C組： ASCT (N=60)	總計 (N=210)	
IWG 2007 標準	CR	7 (8.8%)	15 (21.7%)	20 (24.7%)	12 (20.0%)	47 (22.4%)
	PR	46 (57.5%)	36 (52.2%)	32 (39.5%)	30 (50.0%)	98 (46.7%)
	SD	18 (22.5%)	11 (15.9%)	10 (12.3%)	10 (16.7%)	31 (14.8%)
	PD	6 (7.5%)	5 (7.2%)	17 (21.0%)	8 (13.3%)	30 (14.3%)
	不可測定	3 (3.8%)	2 (2.9%)	2 (2.5%)	0	4 (1.9%)
	ORR (CR+PR)	66.3%	73.9%	65.2%	70.0%	69.1%
	DCR (CR+PR+SD)	88.8%	89.8%	76.5%	86.7%	83.9%

簡稱：IWG 2007 =2007年國際工作組；ASCT =自體幹細胞移植；BV = brentuximab vedotin；CR =完全緩解率；PR =部分緩解率；SD =病情穩定；PD =病情進展；ORR =客觀緩解率；DCR =疾病控制率。

1. Younes et al, Lancet Oncol., 17(9) 1283-94, 2016。「最佳整體緩解情況被定義為在首次給藥日期與根據2007年國際工作組標準開始客觀記錄病情進展的日期（或後續治療日期，以最先發生者為準）之間記錄的最佳緩解認證。」
2. Chen et al, JCO., 35(19) 2125-2132, 2017。「ORR被定義為在研究期間的任何時間使用RRC標準17獲得CR或部分緩解的患者比例。最佳整體緩解情況被定義為在首次給藥與首次記錄的PD之間的期間內的最佳ORR，而在身故或在沒有PD的情況下則為後續治療前進行最後一次功效評估。」

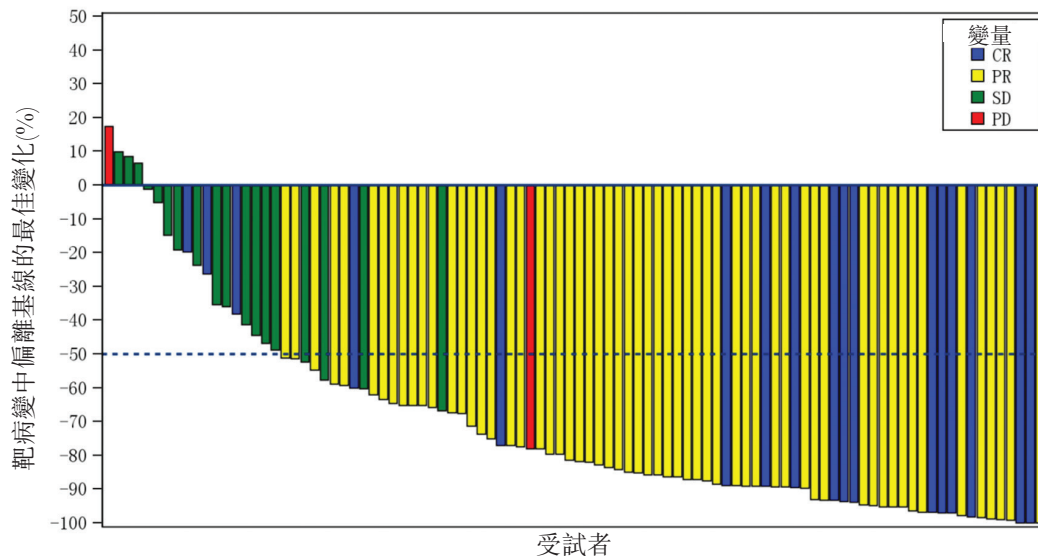
註冊試驗結果概況

我們已在中國完成一項多中心、單臂、非盲的註冊試驗，以評估信迪利單抗對96名復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤患者有效性及安全性，這是在中國針對該適應症進行的最大型臨床研究。主要終點為客觀緩解率(ORR)及次要終點為完全緩解率(CR)。試驗緩解數據乃經獨立放射學審查委員會(IRRC)根據IWG2007標準進行評估並驗證。在完成以每三週200毫克劑量水平給藥信迪利單抗治療15週後，通過PET掃描對患者進行評估。經獨立放射學審查委員會驗證，就該試驗中的患者而言，最佳整體緩解率為79.2%（第24週數據），最佳完全緩解率為17.7%（第15週數據）及疾病控制率為97.9%（第24週數據）。

業 務

下圖列示96名患者各自的最佳客觀緩解情況，乃以CT掃描及PET掃描為基礎，按靶病變中偏離基線的百分比來計量。根據IWG 2007（2007年國際工作組）評估霍奇金淋巴瘤客觀緩解情況的標準，根據腫瘤大小不能完全解析但PET掃描呈陰性（藍色條）的患者屬於完全緩解。

復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤患者的最佳緩解情況



簡稱：CR =完全緩解；PR =部分緩解；SD =病情穩定；PD =病情進展。

信迪利單抗的安全特性與PD-1特異性抗體的預期安全特性一致，例如納武單抗及派姆單抗並不涉及皮膚毛細血管瘤等副作用。在96名患者中，每名患者至少出現一種治療中突發的不良事件(TEAE)，其中92.7%被調查人員評估為與治療相關。大多數TEAE屬1至2級，17.7%TEAE屬3至4級，沒有發生過5級TEAE。最常見的治療相關的不良事件(AE)為發熱，在該研究中有40.6%的患者受影響。在14.6%的患者所報告的任何原因引起的嚴重AE(SAE)中，最常見的AE包括肺炎(3.1%)、肺部感染(2.1%)、感染性肺炎(2.1%)、上呼吸道感染(2.1%)及注射相關反應(2.1%)。11名患者發生治療相關SAE(11.5%)。96名患者中有三名發生因不良事件而導致永久性治療中止，包括一名2級肺炎患者，一名4級肝功能障礙患者及一名3級肺炎和4級血小板減少患者。96名患者中有52名報告免疫相關的不良事件(irAE)，包括甲狀腺功能減退(19.8%)、血清促甲狀腺素偏高(16.7%)及遊離甲狀腺素偏低(11.5%)。三名患者出現3級以上irAE，其中一名患者為3級丙氨酸氨基轉移酶偏高、一名患者為4級肝功能障礙及一名患者為3級肺炎和3級血小板減少。免疫性肺炎為一種PD-1特異性不良事件。在該研究中並無觀察到死亡且異常或意外的安全性信號，這些是與PD-1類藥物無關的信號。

業 務

本次試驗中從96名患者觀察到的不良事件乃於下表概述。

指標	信迪利單抗
數量	N=96
不良事件 (AE)	97.9%
治療中突發的不良事件 (TEAE)	97.9%
≥3級TEAE	16.7%
與藥物相關的TEAE	96.9%
≥3級與藥物相關的TEAE	15.6%
導致治療終止的TEAE	3.1%
臨界TEAE	80.2%
嚴重不良事件 (SAE)	11.5%
與藥物相關的SAE	8.3%
導致死亡的AE	0

本研究的初步結果於2018年5月16日在美國臨床腫瘤學協會(ASCO)官方網站上公佈。本研究的最新及最終成果於2018年6月4日在2018年ASCO芝加哥年會上的海報專場發佈(摘要編號7536)。

我們於2017年12月1日就用於治療復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤的信迪利單抗提交原始NDA，該NDA於2017年12月7日獲NMPA受理。根據NMPA轄下的藥品審評中心於2018年2月發佈的新指南，我們於2018年4月3日就用於治療復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤的信迪利單抗重新提交了NDA，該NDA於2018年4月16日獲NMPA受理。我們成為獲得NMPA受理的PD-1／PD-L1產品NDA的首批公司之一，並於2018年4月23日被納入優先審評程序。我們自提交NDA以來未曾與NMPA進行重大溝通，故我們概不知悉NMPA審查信迪利單抗NDA所引致的任何重大關注事項。因此，預期復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤為將獲批上市的信迪利單抗治療的首個癌症適應症。

臨床開發計劃

自於2016年10月開始臨床試驗以來直至最後可行日期，我們已對466名患者使用信迪利單抗進行治療。基於該等試驗，我們認為信迪利單抗在多個腫瘤類型中表現出抗腫瘤活性，並具有可接受的安全特性。除我們在中國完成的用於評估信迪利單抗用於復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤患者的註冊試驗外，我們正在中國和美國實施一項廣泛的開發計劃，針對一系列癌症適應症，包括有關信迪利單抗(既作為單一療法，也作為聯合療法的一部分)的若干註冊試驗，旨在支持我們在中國和全球就多種適應症進行的監管提交。

業 務

下圖顯示我們目前在臨床試驗中評估信迪利單抗的適應症：

適應症	單一／聯合療法 (其他組成部分)	狀況					
		IND (獲受理)	1期		2期	3期	NDA (已提交)
			1a期	1b期			
中國							
r/r經典霍奇金淋巴瘤	單一療法						●
2L鱗狀NSCLC	單一療法					◐	
1L非鱗狀NSCLC	聯合療法 (培美曲塞及鉑)			◐			
1L鱗狀NSCLC	聯合療法 (吉西他濱及順鉑)			◐			
2L NSCLC	單一療法			◐			
2L ESCC	單一療法				◐		
r/r NK/T細胞淋巴瘤	單一療法				◐		
1L/2L黑素瘤	單一療法			◐			
難治性胃腸癌	單一療法			◐			
1L胃癌	聯合療法 (卡培他濱及奧沙利鉑)			◐			
難治性實體瘤	單一療法		◐				
1L非鱗狀NSCLC	聯合療法 (培美曲塞及鉑)					◐	
1L鱗狀NSCLC	聯合療法 (吉西他濱及鉑)					◐	
EGFR+TKI耐藥性NSCLC	聯合療法 (IBI-305)					◐	
1L肝細胞癌	聯合療法 (IBI-305)					◐	
1L胃癌	聯合療法 (卡培他濱及奧沙利鉑)					◐	
1L食道癌	聯合療法 (紫杉醇及順鉑)					◐	
美國							
實體瘤	單一療法		◐				
晚期子宮內膜癌	單一療法		◐				

附註：

1. 簡稱：r/r = 復發／難治；2L = 二線；1L = 一線；NK/T細胞淋巴瘤 = 自然殺手/T細胞淋巴瘤；ESCC = 食管鱗狀細胞癌；NSCLC = 非小細胞肺癌；EGFR = 表皮生長因子受體；TKI = 酪氨酸激酶抑制劑。
2. 符號：● = 已完成；◐ = 進行中；◑ = 將於下個季度內啟動。
3. 若干適應症可能不需要在提交NDA前完成本圖所示的每項臨床試驗。

中國

我們已在中國進行了多中心1a期（劑量遞增）研究，以評估在無可用標準療法的情況下，信迪利單抗作為單一療法治療癌症患者的安全性及療效。我們招募了12名患者並研究了四種Q3W劑量：1毫克／千克、3毫克／千克、200毫克固定劑量及10毫克／千克。我們觀察到四種藥物相關SAE，但未觀察到劑量限制性毒性。三名患者仍在治療中，我們已觀察到兩種部分反應(PR)。基於該研究結果，我們選擇200毫克固定劑量用於進一步研究。

業 務

非小細胞肺癌

我們已在中國針對晚期或轉移性鱗狀非小細胞肺癌患者進行信迪利單抗的一項多中心3期臨床試驗（作為二線單一療法）。該試驗被設計為對比信迪利單抗與採用多西他賽的標準化療的優越性試驗。截至2018年6月7日，我們已在34個試驗地點招募了115名患者，並計劃在該試驗中招募266名患者。該試驗的主要終點是總生存期。

我們正在中國進行多中心1b期（劑量擴大）研究，以評估在200毫克Q3W劑量水平下信迪利單抗聯合培美曲塞及鉑治療一線非鱗狀非小細胞肺癌患者的安全性及療效。截至2018年6月28日，我們招募了21名患者，超出了我們於4個試驗地點計劃招募20名患者的受試患者數目。截至該相同日期，根據在21名患者中至少進行一次放射學評估的19名患者數據，該組合的總體緩解率（ORR）為68.4%。該研究亦表明信迪利單抗的安全特性與PD-1特異性抗體的預期安全特性一致。根據該項1b期研究的結果，我們已著手在中國開展一項隨機、雙盲、多中心3期研究，以評估信迪利單抗聯合培美曲塞及鉑類化療治療一線非鱗狀非小細胞肺癌患者的安全性及療效。該項3期研究的主要終點是無進展生存期。我們計劃在該項3期研究中招募378名患者。

我們正在中國進行1b期（劑量擴大）研究，以評估在每三週200毫克固定劑量水平下信迪利單抗聯合吉西他濱及順鉑治療一線鱗狀非小細胞肺癌患者的安全性及療效。該試驗的終點是劑量限制性毒性、腫瘤反應以及臨床和實驗室不良事件。截至2018年6月7日，我們在2個試驗地點招募了13名患者，計劃招募20名患者。該研究表明信迪利單抗的安全特性與PD-1特異性抗體的預期安全特性一致。根據該項研究的結果，我們計劃在中國就同一聯合療法啟動一項隨機3期臨床試驗。

我們已在中國啟動多中心1b期（劑量擴大）研究，以評估在200毫克Q3W劑量水平下信迪利單抗作為單一療法治療二線非小細胞肺癌患者的安全性及療效。於2018年6月7日數據截止日期，我們已完成患者招募，在6個試驗地點共招募了37名患者，超過了計劃招募20名患者的受試患者數目。

食道癌

我們已在中國就信迪利單抗作為晚期或轉移性食管鱗狀細胞癌患者的二線單一療法啟動了多中心2期臨床試驗，該試驗被設計為對比信迪利單抗與採用紫杉醇或伊立替康的標準化療的優越性試驗。截至2018年6月7日，我們在26個試驗地點招募了139名患者，並計劃在本次試驗的35個地點共招募180名患者。該試驗的主要終點是總生存期。

業 務

NK/T細胞淋巴瘤

我們在中國啟動了一項多中心、單臂2期研究，以評估採用信迪利單抗治療復發／難治性結外NK/T細胞淋巴瘤(ENKTL)患者的療效和安全性，從而評估信迪利單抗治療ENKTL患者的緩解情況。每三週對患者用藥200毫克。於2018年6月7日數據截止日期，我們在6個地點招募28名患者，並計劃在本次試驗共招募60名患者。該試驗的主要終點是客觀緩解率。

黑素瘤

我們正在中國進行多中心1b期(劑量擴大)研究，以評估在200毫克Q3W劑量水平下信迪利單抗作為治療出現局部晚期、已復發或已轉移情況黑素瘤患者的單一療法的安全性和療效。該試驗的終點是劑量限制性毒性、腫瘤反應以及臨床和實驗室不良事件。於2018年6月7日數據截止日期，我們完成患者招募，招募了22名患者，超過了計劃招募20名患者的受試患者數目。

胃腸癌

我們正在中國進行多中心1b期(劑量擴大)研究，以評估在200毫克Q3W劑量水平下信迪利單抗作為治療難治性胃腸癌患者的單一療法的安全性及療效。該試驗的終點是劑量限制性毒性、腫瘤反應以及臨床和實驗室不良事件。於2018年6月7日數據截止日期，我們完成患者招募，在4個試驗地點招募了87名患者，超過了計劃招募50名患者的受試患者數目。

胃癌

我們正在中國進行多中心1b期(劑量擴大)研究，以評估在200毫克Q3W劑量水平下信迪利單抗聯合卡培他濱(Xeloda)及奧沙利鉑(Eloxatin)治療一線胃癌患者的安全性及療效。該試驗的終點是劑量限制性毒性、腫瘤反應以及臨床和實驗室不良事件。於2018年6月7日數據截止日期，我們已招募4名患者，計劃招募20名患者，並開放一個試驗地點。

美國

我們已開始向FDA尋求信迪利單抗的上市授權。FDA於2018年1月批准我們就信迪利單抗提交的IND申請，基於在中國進行的試驗的臨床前數據和臨床數據，我們無需在美國進行劑量探索1期研究。我們計劃在美國啟動一項多中心1b/2期臨床試驗，對60名實體瘤患者進行臨床試驗，這些患者沒有接受過標準的公認療法。該研究將調查與PD-1阻斷反應相關的腫瘤突變負荷的作用。第二個同期群研究將調查20名晚期子宮內膜癌患者的臨床反應，這些患者沒有接受過公認療法。

業 務

許可、權利及義務

我們通過與Adimab合作共同發現了信迪利單抗，詳見下文「— 合作協議 — 與Adimab合作」。我們將根據下文「— 合作協議 — 與禮來合作」中所述的獨家授權及合作協議，與禮來在中國共同推廣信迪利單抗。

我們可能無法最終成功研發及推廣信迪利單抗。

我們的3期候選生物類似藥

生物類似藥是與獲批准品牌參比產品相似的生物藥物。與仿製藥不同，生物類似藥與其參比產品並不相同且在某些方面有微小差異。中國的生物類似藥指導原則採用側重於涉及證實結構相似性和功能對等的循序漸進的發展方法，但尚未提供足夠的詳細說明作為能夠明確遵守的整體指引及標準。因此，我們已參閱並基本遵循美國FDA對生物類似藥採用的技術標準及指導原則，我們認為NMPA可能會效仿在中國對生物類似藥實施監管審批措施。有鑒於此，我們認為我們已實施上述標準並高於生物類似藥指導原則規定的標準。例如，根據生物類似藥指導原則，有關證實候選生物類似藥與其參比產品的生物等效性臨床研究數據的標準可以放寬至臨床前研究的結果已證明足夠相似，以及臨床藥理學研究的結果表明臨床確認研究的終點相似。根據美國FDA的生物類似藥監管途徑及生物製品許可申請規定，無法獲得該等寬鬆的標準。我們並未選擇亦不預期利用該等寬鬆的標準來評估臨床確認研究的適用終點。此外，儘管生物類似藥指導原則並無規定該等早期試驗，由於美國FDA的生物類似藥監管途徑及生物製品許可申請規定有此要求，故我們主動就下文所述若干候選生物類似藥進行1期臨床試驗。生物類似藥臨床開發項目的目標為驗證與參比產品的類似性，基於(1)對製造過程各階段功能和結構表徵分析研究，(2)臨床前動物研究，(3)臨床藥代動力學研究(人體藥代動力學／藥效學等效性研究)，及(4)代表性適應症的驗證性比較樞紐臨床研究，評估安全性、療效和免疫原性。與該方法一致，我們將我們的綜合平台應用於生物類似藥開發的以下四個關鍵步驟，該等步驟旨在為我們的候選生物類似藥提供分析、臨床前及臨床基準以確立生物相似性及支持監管審批：

第1步：CMC及分析表徵。候選生物類似藥的氨基酸序列須與其參比產品的氨基酸序列精確匹配。我們通過酶消化法及肽圖譜使用液相色譜－質譜／質譜(LC-MS/MS)驗證了所有候選生物類似藥的氨基酸序列。我們為我們的候選生物類似藥建立了

業 務

主細胞庫及工作細胞庫，並根據ICH指南論證其質量及穩定性。我們開發、擴大及實施在我們GMP設施中製造候選生物類似藥的流程，以確保所製造產品適用於臨床試驗。

一旦候選生物類似藥製造完畢，我們使用多種分析表徵技術及體外研究，將我們的候選生物類似藥與其參比產品進行比較，以確保我們的候選生物類似藥更密切地匹配參比產品的一級結構、更高次序結構、產品純度及雜質、電荷及聚糖異質性、生物活性、Fc功能及其他一般屬性，且該等比較結果可預測在PK、PD、療效、安全性及免疫原性方面我們候選生物類似藥與其參比產品之間的臨床相關差異。該等技術及研究包括但不限於差示掃描量熱法(DSC)、陽離子交換色譜法(CEX-HPLC)、具有熒光檢測的高效液相色譜法(UHPLC-FLD)、尺寸排阻色譜法(SEC-HPLC)及毛細管電泳十二烷基硫酸鈉(CE-SDS)、細胞瘤效力、ELISA結合效能及生物膜干涉技術(BLI)。

*第2步：臨床前研究。*於我們證明體外生物相似性後，我們於進行人類臨床試驗前，使用預定劑量及給藥途徑將我們的候選生物類似藥與相關動物模型中的參比產品進行比較，此乃由於來自該等研究的PK、PD及安全性觀察可能預示人類臨床試驗經驗。一般而言，在相關動物模型中需要兩項研究以提供足夠的臨床前理論來推進臨床藥理學研究。

*第3步：臨床藥理學研究。*一項基本的監管要求是在足夠數量的人類受試者中完成臨床研究，將我們的候選生物類似藥與其參比產品進行直接比較以確立PK/PD相似性。生物等效性一般通過以下三個界定參數來測量：

- C_{max} ：最高測定血清濃度；
- AUC_{0-t} ：從第一個測量時間點(0)到最後一個測量時間點(t)的濃度－時間曲線下的面積；及
- AUC_{0-inf} ：從第一個測量時間點(0)外推至無限距的濃度－時間曲線下的面積。

曲線下面積是一種用於計量於給定時段內患者體內的藥量的方法。為計算曲線下面積，我們按時間繪製藥物在血清或血漿中的濃度圖，從給藥時開始至收集最後一個時間點(AUC_{0-t})或當血清或血漿濃度將低於檢測水平或零(AUC_{0-inf})時結束，然後計算該曲線下的面積。為被視作具有生物等效性，就各個參數而言，候選生物類似藥與參比產品的比率須在80%至125%之間，相同匹配度為100%。

業 務

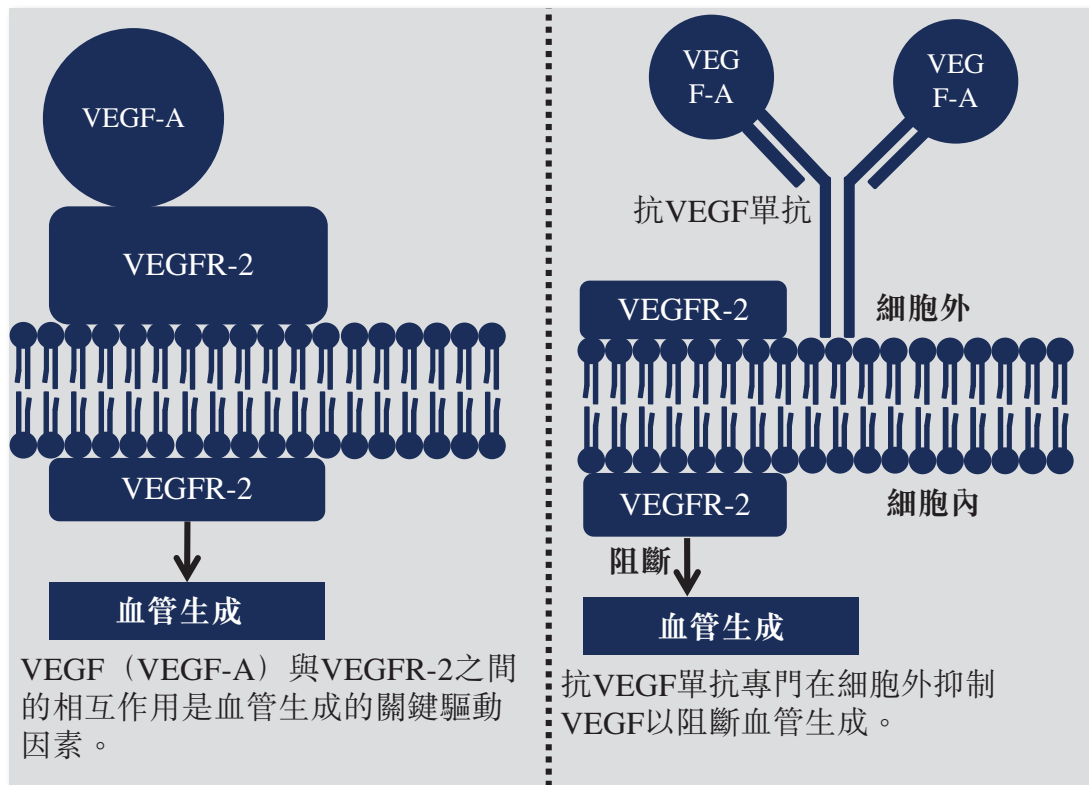
第4步：臨床驗證研究。支持候選生物類似藥的監管批准的最後一步為在參比產品已獲批准的治療適應症中進行的單一3期驗證安全性及療效研究。本研究目的為證明兩種分子在安全性及療效方面的生物相似性。試驗終點包括考慮因素，如受試者人數、統計學意義、置信度區間及累計安全性數據庫規模。我們目前沒有關於我們的候選生物類似藥產品的安全性數據，因為我們的臨床確認研究為仍在進行中的雙盲試驗。只有在這些試驗結束後，安全數據才會被「揭盲」並被清理及可用。

IBI-305是貝伐珠單抗的候選生物類似藥產品，在中國以商標名阿瓦斯汀出售。

作用機理

貝伐珠單抗是通過抑制血管內皮生長因子A(VEGF-A)降低血管生長（該生長被稱為血管生成）的重組全人源單克隆抗體。VEGF-A是刺激血管生成的蛋白質，而血管生成促進若干固體組織（包括實體瘤）的生長。

如下圖所示，VEGF-A可與VEGFR-2結合 激活血管生成的下游途徑。抗-VEGF單克隆抗體（如貝伐珠單抗）可與VEGF（包括VEGF-A）結合，從而阻斷血管生成途徑抑制實體瘤的生長。



資料來源：弗若斯特沙利文分析

業 務

市場機遇及競爭

非小細胞肺癌是肺癌的一個亞群。根據弗若斯特沙利文報告，在中國，非小細胞肺癌患者從2013年的60萬人增至2017年的70萬人，複合年增長率為3.5%，預計2022年將達到80萬人，2017年至2022年的複合年增長率為2.7%，2030年將達到110萬人，2023年至2030年的複合年增長率為3.1%。

阿瓦斯汀是銷量最佳的抗VEGF單克隆抗體藥物。根據弗若斯特沙利文報告，阿瓦斯汀於2017年的全球銷售額為68億美元，且於2018年估計仍將接近70億美元。

貝伐珠單抗已在中國獲准用於治療晚期復發／難治性非小細胞肺癌及轉移性CRC，並已被納入國家報銷藥物清單。根據弗若斯特沙利文報告，貝伐珠單抗於2017年的中國銷售額為人民幣17億元，預計2022年將達到人民幣88億元，2030年將達到人民幣166億元。亦有另外一種貝伐珠單抗候選生物類似藥的NDA已提交予NMPA。除我們的IBI-305外，中國目前另有7種貝伐珠單抗候選生物類似藥正進行3期臨床試驗。

由於現有競爭藥物和候選藥物的數量眾多，市場競爭日趨激烈，IBI-305所屬的腫瘤治療領域的競爭日趨激烈。下表載列IBI-305與其在中國已獲准上市或處於後期臨床試驗階段的競爭候選藥物之間的比較：

IBI-305與其在中國獲批或處在後期試驗階段的競爭候選藥物之間的比較

通用(品牌) 名稱/ 藥品代碼	公司	在中國 申報狀態	日期*	作用機理	主要／擬定適應症	零售價格 (人民幣元)	NRDL/ PRDL ⁽¹⁾
IBI-305	Innovent	3期	2016年11月17日	抗VEGF	R/r非小細胞肺癌及轉移性CRC	不適用	不適用
貝伐珠單抗 (阿瓦斯汀)	羅氏	已投放市場	2010年2月26日	抗VEGF	轉移性CRC晚期r/r 非小細胞肺癌	1,998/100 毫克	乙類
HLX04	復宏漢霖	3期	2018年3月18日	抗VEGF	轉移性CRC	不適用	不適用
QL1101	齊魯	已提交NDA	2018年8月15日	抗VEGF	非小細胞肺癌	不適用	不適用
GB222	嘉和	3期	2017年12月15日	抗VEGF	非小細胞肺癌	不適用	不適用
MIL60	北京天廣實	3期	2017年8月4日	抗VEGF	A/R非鱗狀細胞非小細胞肺癌	不適用	不適用
LY01008	山東博安	3期	2018年1月28日	抗VEGF	非小細胞肺癌	不適用	不適用
BP102	恒瑞	3期	2018年3月27日	抗VEGF	非鱗狀細胞非小細胞肺癌	不適用	不適用
TAB008	東曜藥業	3期	2017年5月17日	抗VEGF	A/R非鱗狀細胞非小細胞肺癌	不適用	不適用
BAT1706	百奧泰生物科技	3期	2017年10月31日	抗VEGF	非鱗狀非小細胞肺癌	不適用	不適用

資料來源：弗若斯特沙利文

業 務

簡稱：NRDL=中國國家醫保藥品目錄；PRDL=省級醫保藥品目錄；

「N.A.」，就零售價格而言指不可用，而就NRDL/PRDL而言指不適用，此乃由於該候選藥物尚未上市。

* 就上市產品而言，其指NMPA批准日期；就臨床階段產品而言，其指首次公示臨床試驗信息的日期；就已提交NDA及尚等待NDA結果的產品而言，其指提交NDA的日期。

- (1) 貝伐珠單抗乃包含在NRDL乙類列表中。由於貝伐珠單抗乃透過價格談判進入NRDL乙類列表，各省市根據《關於將36種藥品納入國家基本醫療保險、工傷保險和生育保險藥品目錄乙類範圍的通知》而更新其PRDL時，其將自動添加至PRDL中。於2018年8月9日，8個省市（包括黑龍江、上海、河南、吉林、江西、山東、江蘇及遼寧）近期更新了其PRDL，將貝伐珠單抗列為乙類藥物。

當前的開發狀況和數據

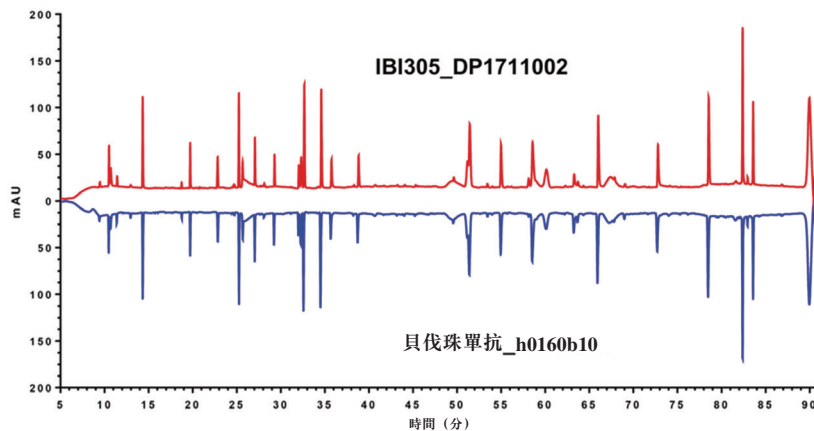
第1步：CMC及分析表徵

我們開發、製造並表徵一個主細胞庫，並根據ICH指南證明其質量及穩定性。我們還完成開發穩定可控的IBI-305生產流程，並通過綜合研究證明原料藥和藥品的穩定性符合臨床研究的要求。

我們已完成IBI-305與參比藥物阿瓦斯汀對比的廣泛分析表徵及體外研究。

我們已按照NMPA法規下生物類似藥路徑規定，通過Lys-C肽圖譜證實IBI-305的氨基酸序列與參比產品阿瓦斯汀相同。下圖顯示IBI-305與阿瓦斯汀相比的肽指紋圖譜。IBI-305及阿瓦斯汀通過內切蛋白酶Lys-C降解片段化，並通過液相色譜－質譜／質譜(LC-MS/MS)分離肽。該技術為蛋白質創建了肽片段指紋。如該等指紋相同，則可推斷兩種蛋白質具有相同的氨基酸一級結構。

IBI-305的肽指紋與貝伐珠單抗（阿瓦斯汀）高度相似

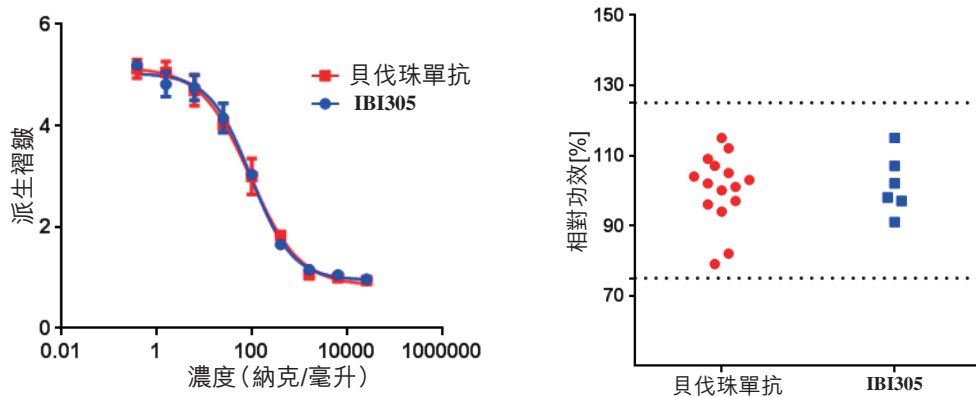


簡稱：mAU = mAnson單位（酶活性的測量單位）

業 務

基於細胞的效價測定表明IBI-305及阿瓦斯汀具有相似的體外效力。如以下左圖所示，當IBI-305及阿瓦斯汀的濃度不斷遞增及在報告基因測試中孵育時，該兩種抗體均以相同的效力阻斷該報告基因的VEGF誘導活化。以下右圖顯示多批IBI-305及阿瓦斯汀具有相似的效力。

基於細胞的效價測定顯示IBI-305與阿瓦斯汀的效力具有相似性

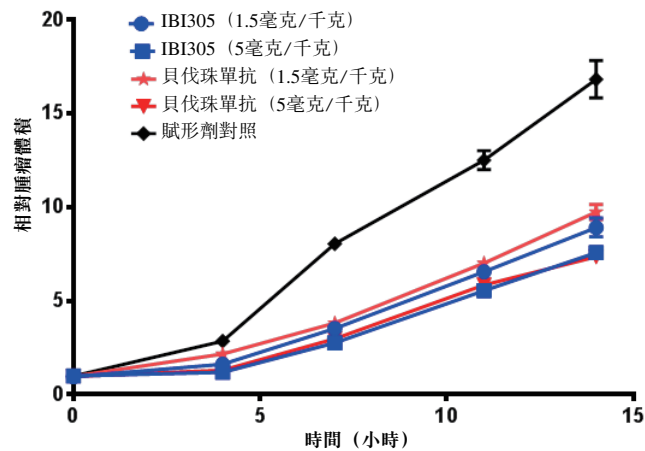


步驟2：臨床前研究

我們對IBI-305進行了全面的臨床前研究，結果表明IBI-305具有與阿瓦斯汀相似的功效、毒性和PK/PD特徵。

下圖表明，在1.5毫克/千克和5毫克/千克劑量水平下，IBI-305給藥動物和阿瓦斯汀給藥動物之間的相對腫瘤體積沒有統計差異。該等結果表明IBI-305與阿瓦斯汀之間抑瘤效果的相似性。

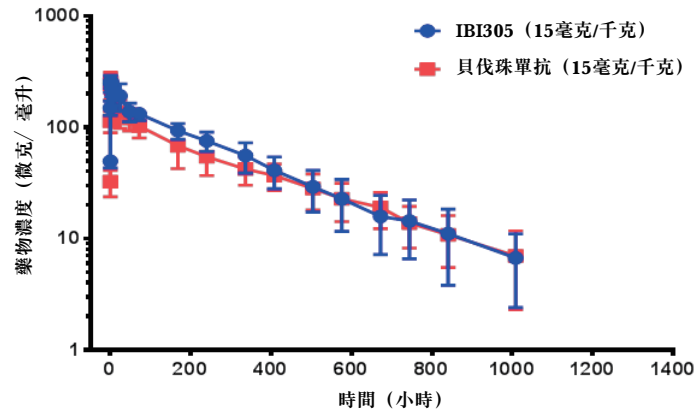
IBI-305與貝伐珠單抗的抗腫瘤功效相似



業 務

IBI-305與阿瓦斯汀之間PK特徵高度相似。誠如下圖所示，在整個研究的相同時間點，IBI-305給藥動物和阿瓦斯汀給藥動物之間的藥物濃度並無統計差異。該等結果表明IBI-305與阿瓦斯汀之間PK特徵的相似性。

對食蟹猴分別給藥IBI-305和阿瓦斯汀的PK特徵高度相似



我們對食蟹猴進行了另外的毒理學研究以確定相較於阿瓦斯汀，IBI-305可能發生的有害抗體應答或其他毒性作用。我們發現IBI-305與阿瓦斯汀之間在可能有害的抗體應答或其他毒性方面並無差異。

第3步：臨床藥理學研究

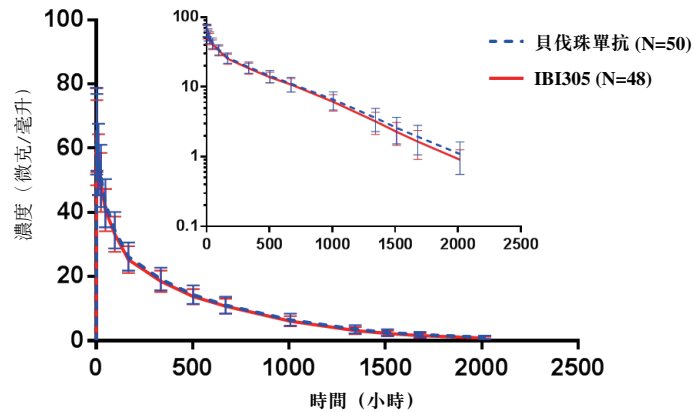
基於在CMC和臨床前研究中與參比產品的相似性，根據生物類似藥監管發展路徑，我們的IBI-305 IND申請已於2016年5月獲NMPA批准。自此，我們在中國完成了一項隨機雙盲平行對照臨床試驗，以評估相較於100名健康志願者使用的阿瓦斯汀，IBI-305單一劑量3毫克／千克的PK/PD、安全性、耐受性和免疫原性。與貝伐珠單抗(阿瓦斯汀)類似，有關IBI-305的研究中未觀察到嚴重不良事件。IBI-305及貝伐珠單抗(阿瓦斯汀)在3毫克／千克劑量水平下具有相似的AUC_{0-inf} (血漿曲線下至時間無限遠處的外推總面積)及AUC_{0-t} (血漿濃度－時間曲線下的面積)以及C_{max} (給藥後藥物在身體測試區域達到的峰值血清濃度)的主要終點、t_{1/2} (半衰期)、藥物清除率及分佈容積。對於AUC_{0-inf}及AUC_{0-t}，IBI-305與貝伐珠單抗(阿瓦斯汀)的比率的90%置信區間(90%CI)完全包含在80%至125%內，驗證了IBI-305與貝伐珠單抗(阿瓦斯汀)之間的生物等效性。如下圖所示，PK曲線圖顯示在正常志願者中單次劑量給藥後，IBI-305及貝伐珠單抗(阿瓦斯汀)的曲線大量重疊至2,000小時。

在該研究中，我們並無發現IBI-305的意外不良事件。來自旨在確立生物等效性的該等小型及短期臨床藥理學研究的安全性數據不可用、不具代表性或不屬重大。有

業 務

用或重大的安全性數據集僅來自第4步的大型及漫長的臨床確認研究。

IBI-305及貝伐珠單抗（阿瓦斯汀）在正常志願者中的PK特徵表現為生物等效性



附註：插圖是PK數據的對數轉換，以更好地說明抗體濃度的較低範圍。

第4步：臨床驗證研究

我們正在中國進行一項隨機、雙盲、多中心的3期研究，以評估IBI-305聯合化療相比貝伐珠單抗聯合化療治療晚期或復發性非鱗狀非小細胞肺癌（非鱗狀非小細胞肺癌）患者的療效、安全性和免疫原性。該研究將436名患者按1:1比率隨機分配到兩個治療組。該研究的主要終點是客觀緩解率。於2018年6月7日，我們開放42個試驗地點並完成患者招募。我們共招募了450名患者（超出我們計劃招募的436名患者）。根據我們對該試驗進展及初步臨床觀察進行的內部檢討，我們預計將完成該試驗，及將在有關數據成功證明瞭生物相似性的情況下與NMPA舉行NDA前會議，並於2019年第一季度向NMPA提交NDA。

在該試驗中，我們並無發現IBI-305的意外不良事件。該試驗的總體安全性數據無法於本[編纂]日期披露，此乃由於該試驗為雙盲及尚未揭盲，且該試驗數據庫尚未鎖定。預計該試驗數據庫將於2018年10月30日鎖定。對該臨時試驗數據的盲法分析表明，IBI-305的安全性與阿瓦斯汀的安全性報告一致。我們預計IBI-305的安全性數據將於2019年第一季度可供披露，且我們將通過在聯交所刊發公告的方式即時披露有關數據。

業 務

參比藥物的不良反應

根據阿瓦斯汀的處方信息，接受阿瓦斯汀作為單一藥物或與化療聯合使用率>10%的患者中觀察到的最常見的不良反應為鼻出血、頭痛、高血壓、鼻炎、蛋白尿、味覺改變、皮膚乾燥、直腸出血、流淚病、背痛及剝脫性皮炎。在臨床研究中，由於不良反應，阿瓦斯汀在8%至22%的患者中停用。

阿瓦斯汀的安全性被評估為422例無法切除的非小細胞肺癌患者的一線治療，該等患者在主動控制、開放標籤及多中心試驗中接受至少一劑阿瓦斯汀。僅收集3至5級非血液學及4至5級血液學不良反應。與單獨接受化療的患者相比，接受阿瓦斯汀紫杉醇及卡鉑治療的患者發生3至5級非血液學及4至5級血液學不良反應發生率更高(≥2%)，為中性粒細胞減少症(27%對17%)、疲勞(16%對13%)、高血壓(8%對0.7%)、無中性粒細胞減少症感染(7%對3%)、靜脈血栓栓塞(5%對3%)、發熱性中性粒細胞減少症(5%對2%)、肺炎／肺部浸潤(5%對3%)、3級或4級中性粒細胞減少症感染(4%對2%)、低鈉血症(4%對1%)、頭痛(3%對1%)及蛋白尿(3%對0%)。

許可、權利及義務

我們自蘇州康寧傑瑞生物科技有限公司(或康寧傑瑞)獲得表達IBI-305的CHO細胞株。我們目前在IBI-305方面對康寧傑瑞並無負有進一步的重大金錢債務。

我們可能無法最終成功研發及推廣**IBI-305**。

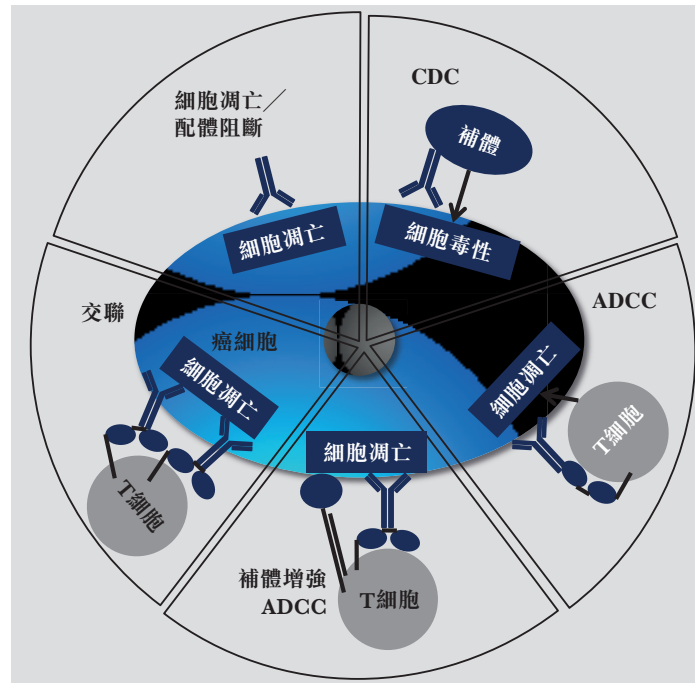
IBI-301是利妥昔單抗的候選生物類似藥產品，在中國以商標名美羅華及在國外以商標名美羅華／Rituxan出售。

作用機理

利妥昔單抗是一種重組嵌合單克隆抗體，其可與在免疫系統B細胞上廣泛表達的細胞表面蛋白CD20結合。利妥昔單抗介導抗體依賴的細胞毒作用和補體依賴的細胞毒作用，並誘導CD20陽性細胞的細胞程序性死亡或凋亡。該等活動導致消除體內B細胞(包括癌細胞)。

業 務

抗CD20單抗的作用機制



資料來源：FDA、弗若斯特沙利文分析

附註：

CD20單抗能夠通過幾種方式誘導殺傷腫瘤。

- CD20單抗的直接結合引發多個CD20分子的交聯，從而通過誘導非經典細胞凋亡致使細胞死亡；
- 補體的激活導致補體依賴性細胞毒性；
- 通過免疫效應細胞上表達的FcγR識別經調理腫瘤細胞引發抗體依賴性細胞介導的細胞毒性；
- FcγR可僅用作交聯平台，從而增強腫瘤細胞中的抗原信號；
- Ab-啟動的補體激活產生補體切割片段的沉積，其可在稱為補體增強ADCC的過程中通過補體受體識別來增強腫瘤殺傷。

市場機遇及競爭

利妥昔單抗最初由羅氏和Genentech研發，並於1997年首次獲准上市銷售。其被用於治療非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病、類風濕性關節炎、肉芽腫性血管炎、特發性血小板減少性紫癜、尋常型天庖瘡及重症肌無力。根據弗若斯特沙利文報告，Rituxan於2017年的全球銷售額達到75億美元。

根據弗若斯特沙利文報告，2017年中國新發81,800例非霍奇金淋巴瘤病，預計於2022年其發病率將增加至90,100人。該等患者目前僅能選擇有限的治療方案。美羅

業 務

華已在中國獲准用於治療非霍奇金淋巴瘤，並已列入2017年國家報銷藥物清單。除我們的IBI-301外，中國目前另有一種利妥昔單抗候選生物類似藥的NDA處於NMPA審核中，另有兩種利妥昔單抗候選生物類似藥正進行3期臨床試驗。

由於現有競爭藥物和候選藥物的數量眾多，市場競爭日趨激烈，IBI-301所屬的腫瘤治療領域的競爭非常激烈。下表載列IBI-301與其在中國已獲准上市或處於後期臨床試驗階段的競爭候選藥物之間的比較：

IBI-301與其在中國獲批或處在後期試驗階段的競爭候選藥物之間的比較

通用(品牌) 名稱/藥品代碼	公司	在中國 申報狀態	日期*	作用機理	主要/擬定適應症	零售價格(人 民幣元)	NRDL/ PRDL ⁽¹⁾
IBI-301	Innovent	3期	2016年11月6日	抗CD20	非霍奇金淋巴瘤、慢性 淋巴細胞白血病、類 風濕性關節炎	不適用	不適用
利妥昔單抗(MabThera/ Rituxan)	羅氏	已投放市場	2000年3月15日	抗CD20	R/r濾泡性中央淋巴瘤、 CD20陽性彌漫大B細 胞淋巴瘤	2,418/100毫克 8,290/500毫克	乙類
HXL01	復宏漢霖	已提交NDA	2017年12月11日	抗CD20	彌漫大B細胞淋巴瘤	不適用	不適用
SCT400	神州細胞	3期	2016年6月6日	抗CD20	CD20陽性彌漫大B細胞 淋巴瘤	不適用	不適用
阿托珠單抗(Gazyva)	羅氏	3期	2014年12月30日	抗CD20	非霍奇金淋巴瘤	不適用	不適用

資料來源：弗若斯特沙利文

簡稱：NRDL=中國國家醫保藥品目錄；PRDL=省級醫保藥品目錄；

「N.A.」，就零售價格而言指不可用，而就NRDL/PRDL而言指不適用，此乃由於該候選藥物尚未上市。

* 就上市產品而言，其指NMPA批准日期；就臨床階段產品而言，其指臨床試驗信息的首次公示日期；就已提交NDA及尚等待NDA結果的產品而言，其指提交NDA的日期。

(1) 利妥昔單抗乃包含在NRDL乙類列表中。由於利妥昔單抗乃透過價格談判進入NRDL乙類列表，各省市根據《關於將36種藥品納入國家基本醫療保險、工傷保險和生育保險藥品目錄乙類範圍的通知》而更新其PRDL時，其將自動添加至PRDL中。於2018年8月9日，8個省市(包括黑龍江、上海、河南、吉林、江西、山東、江蘇及遼寧)近期更新了其PRDL，將利妥昔單抗列為乙類藥物。

業 務

當前的開發狀況和數據

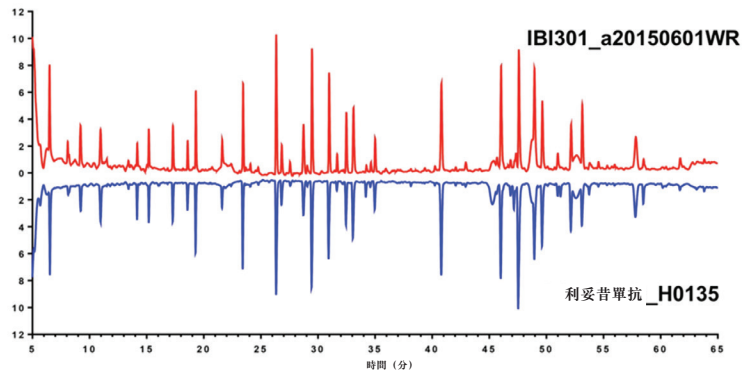
第1步：CMC及分析表徵

我們開發、製造並表徵一個主細胞庫，並根據ICH指南證明其質量及穩定性。我們還完成開發穩定可控的IBI-301生產流程，並通過綜合研究證明原料藥和藥品的穩定性符合臨床研究的要求。

我們已完成IBI-301與Rituxan對比的廣泛分析表徵及體外研究。

我們已按照NMPA法規下生物類似藥路徑所規定，通過Lys-C肽圖譜驗證IBI-301的氨基酸序列與參比產品（美羅華／Rituxan）相同。下圖顯示IBI-301與Rituxan相比的肽指紋圖譜。IBI-301及Rituxan通過內切蛋白酶Lys-C降解片段化，並通過液相色譜－質譜／質譜(LC-MS/MS)分離肽。該技術為蛋白質創建了肽片段指紋。如該等指紋相同，則可推斷兩種蛋白具有相同的氨基酸一級結構。

IBI-301的肽指紋與Rituxan高度相似

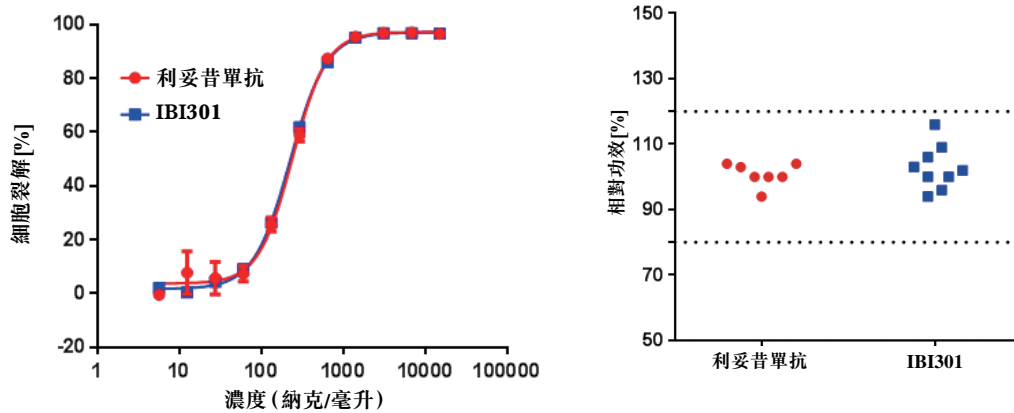


簡稱：mAU = mAnson單位（酶活性的測量單位）

業 務

利妥昔單抗的一個主要作用機理是補體依賴性細胞毒性(CDC)。根據CDC的準確測量進行的基於細胞的效價測定證明了IBI-301和Rituxan之間的等效體外功效。如以下左圖所示，當該兩種抗體的濃度不斷遞增及在報告基因測試中孵育時，通過細胞裂解所測定的CDC活性相同。以下右圖顯示多批IBI-301及利妥昔單抗(美羅華/Rituxan)具有相似的效力。

基於細胞的效價測定顯示IBI301與Rituxan的效力具有相似性

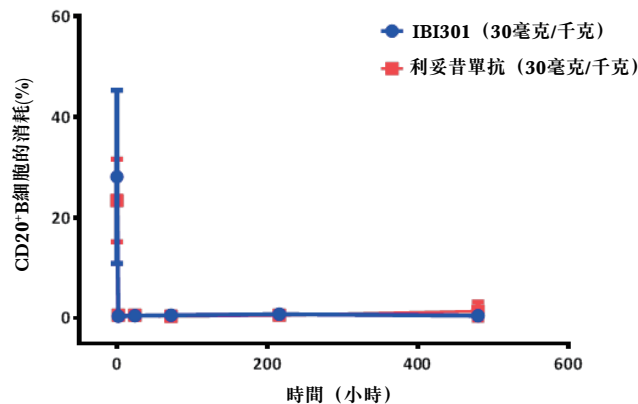


第2步：臨床前研究

我們對IBI-301進行了全面的臨床前研究，結果表明IBI-301具有與Rituxan相似的功效、毒性和PK/PD特徵。

下圖列示在按30毫克/千克單次劑量給藥後IBI-301及利妥昔單抗(美羅華/Rituxan)均可有效地完成及持續消耗小猴外周循環中的CD20陽性B細胞。該等結果表明IBI-301和利妥昔單抗(美羅華/Rituxan)在功效方面的相似性。

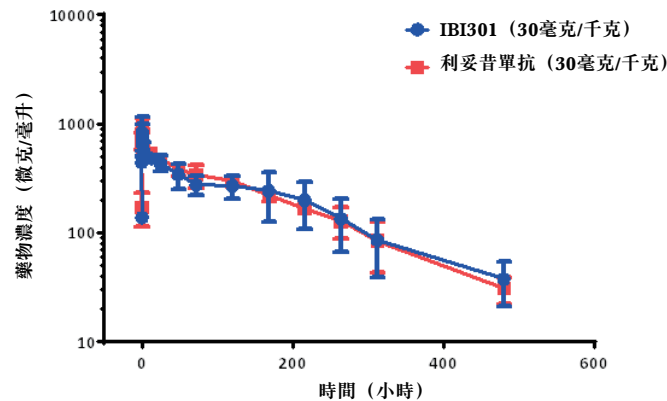
對食蟹猴分別給藥IBI-301和Rituxan的PD相似性



業 務

我們的研究結果亦證明IBI-301與利妥昔單抗（美羅華／Rituxan）之間PK特徵的相似性。如下圖所示，在整個研究的相同時間點，IBI-301給藥動物和利妥昔單抗（美羅華／Rituxan）給藥動物之間的藥物濃度並無統計差異。該等結果表明IBI-301與利妥昔單抗（美羅華／Rituxan）之間PK特徵中的相似性。

對食蟹猴分別給藥IBI-301與利妥昔單抗（美羅華／Rituxan）的PK特徵相似性



第3步：臨床藥理學研究

基於在CMC和臨床前研究中與參比產品的相似性，根據生物類似藥監管發展路徑，我們的IBI-301 IND申請已於2014年9月獲NMPA批准。我們正在進行一項多中心臨床試驗，評估對於在前期治療後獲得完全緩解或不確定完全緩解的CD20陽性B細胞淋巴瘤患者而言IBI-301的PK/PD、安全性、耐受性及免疫原性。此項研究的主要終點是AUC_{0-inf}（從零到無窮大的曲線下面積，這是血漿中藥物濃度對時間的散點圖中的界限取定積分）及AUC_{0-t}。截至2018年6月7日，在15個試驗地點招募了160名患者參加該試驗及該等患者中的127名已完成試驗程序。我們預計將於2019年第二季度完成該臨床藥理學研究。

在該研究中，我們並無發現IBI-301的意外不良事件。來自旨在確立生物等效性的該等小型及短期臨床藥理學研究的安全性數據不可用、不具代表性或不屬重大。有用或重大的安全性數據集僅來自第4步的大型及漫長的臨床確認研究。

第4步：臨床驗證研究

我們正在中國進行一項隨機、雙盲、多中心3期試驗，以評估對於結合標準化療治療一線瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)的患者而言IBI-301的能效、PK/PD、安全性及免疫原性。該試驗的主要終點是客觀緩解率。於2018年9月14日，我們開放51個試驗

業 務

地點並完成患者招募。我們在該試驗中共招募了420名患者，超出我們計劃招募的400名患者。根據對該試驗進展的內部檢討及初步臨床觀察，倘數據證明生物相似性，我們預計於2019年第四季度完成該試驗及與NMPA舉行NDA前會議並向其提交NDA。

在該試驗中，我們並無發現IBI-301的意外不良事件。該試驗的總體安全性數據無法於本[編纂]日期披露，此乃由於該試驗為雙盲及仍在進行中。我們未曾在該臨床試驗計劃的匯總數據中碰到與Rituxan的安全性報告具有任何重大不一致的情況。我們預計該安全性數據將待該試驗完成後於2019年第三季度可供披露，且我們將通過在聯交所刊發公告的方式即時披露有關數據。

對參考藥物的不良反應

根據Rituxan的處方資料，在非霍奇金淋巴瘤患者的臨床試驗中觀察到的最常見不良反應（發生率 $\geq 25\%$ ）為輸液反應、發熱、淋巴細胞減少、寒戰，感染及虛弱。大多數非霍奇金淋巴瘤患者於首次Rituxan輸液期內發生輸液反應，包括發燒、寒戰/僵硬、噁心、瘙癢、血管性水腫、低血壓、頭痛、支氣管痙攣、蕁麻疹、皮疹、嘔吐、肌痛、頭暈或高血壓。

輸液反應的發生率於首次輸液期內最高（77%），並隨著後續輸液次數增加而降低。在單臂研究中，不到5%的非霍奇金淋巴瘤患者發生嚴重感染，包括敗血症。感染的整體發生率為31%（細菌19%、病毒10%、未知6%、真菌1%）。在DLBCL患者中，接受Rituxan藥物治療的患者較頻繁發生病毒感染。在接受Rituxan單一療法的非霍奇金淋巴瘤患者中，48%的患者報告了NCI-CTC 3級及4級血細胞減少症。該等症狀包括淋巴細胞減少（40%）、中性粒細胞減少（6%）、白細胞減少（4%）、貧血（3%）及血小板減少（2%）。淋巴細胞減少的中位持續時間為14天（介乎1-588天），而中性粒細胞減少症的中位持續時間為13天（介乎2-116天）。於單臂研究期間，於接受Rituxan治療後單次出現短暫性再生障礙性貧血（純紅細胞再生障礙）及發生兩次溶血性貧血。在單一療法研究中，70%至80%的非霍奇金淋巴瘤患者發生Rituxan誘導的B細胞耗竭。14%的該等患者出現IgM及IgG血清水平下降。

業 務

許可、權利及義務

我們與Medicilon訂約以取得表達IBI-301的CHO細胞株。我們就IBI-301對Medicilon並無負有重大的進一步金錢及技術義務。我們將根據下文「合作協議－與禮來合作」所述的獨家授權及合作協議與禮來在中國共同推廣IBI-301。

我們可能無法最終成功研發及推廣IBI-301。

IBI-303是阿達木單抗的候選生物類似藥產品，在中國以商標名修美樂出售。

作用機理

阿達木單抗是一種全人源單克隆抗體，可以與稱為腫瘤壞死因子 α (TNF- α)的蛋白質結合。如下圖所示，TNF- α 刺激炎症反應、調節先天免疫，並在調節針對細胞內細菌及若干病毒感染的Th1免疫應答中發揮重要作用。失調的TNF- α 亦會導致多種病理情況，包括各種自身免疫疾病及炎症疾病。採用阿達木單抗治療可抑制TNF- α 的作用並減少因該等疾病。

通過失調TNF- α 誘導疾病的途徑



資料來源：美國放射學會、弗若斯特沙利文分析

市場機遇及競爭

阿達木單抗已獲EMA及FDA批准於常規療法效力不足時用於治療類風濕性關節炎、幼年特發性關節炎、銀屑病關節炎、強直性脊柱炎、克羅恩病、潰瘍性結腸炎及

業 務

銀屑病。於2017年阿達木單抗的全球銷售額超過189億美元。根據弗若斯特沙利文報告，中國類風濕性關節炎的發病率從2013年的570萬人增加至2017年的580萬人，預計將進一步增加至2022年的600萬人及2030年的620萬人。根據弗若斯特沙利文報告，中國強直性脊柱炎的發病率從2013年的370萬人增加至2017年的380萬人，預計將進一步增加至2022年的390萬人及2030年的410萬人。

NMPA批准阿達木單抗（由AbbVie以商標名修美樂出售）和戈利木單抗（由Johnson & Johnson以商標名Simponi出售）在中國用於治療類風濕性關節炎、強直性脊柱炎及銀屑病。Simponi亦被批准在中國用於治療潰瘍性結腸炎。亦有另外兩種阿達木單抗候選生物類似藥的NDA已提交予NMPA。除我們的IBI-303外，中國目前另有兩種阿達木單抗候選生物類似藥正進行3期臨床試驗。

由於現有競爭藥物和候選藥物的數量眾多，市場競爭日趨激烈，IBI-303所屬的自身免疫治療領域的競爭非常激烈。下表載列IBI-303與其在中國已獲准上市或處於後期臨床試驗階段的競爭候選藥物之間的比較：

IBI-303與其在中國獲批或處在後期試驗階段的競爭候選藥物之間的比較

通用(品牌)名稱/ 藥品代碼	公司	在中國申報狀態	日期*	作用機理	主要/擬定適應症	零售價格 (人民幣元)	NRDL/ PRDL
IBI-303	Innovent	3期	2016年9月22日	抗TNF α	類風濕性關節炎、幼年特發性關節炎、銀屑病關節炎、強直性脊柱炎、克羅恩病、潰瘍性結腸炎及銀屑病	不適用	不適用
阿達木單抗 (修美樂)	艾伯維	已投放市場	2010年2月26日	抗TNF	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、銀屑病	7,600/40毫克	無
戈利木單抗 (Simponi)	強生	已投放市場	2017年12月28日	抗TNF	類風濕性關節炎、銀屑病關節炎、強直性脊柱炎、潰瘍性結腸炎	5,180/50毫克	無
HLX03	復宏漢霖	3期	2017年11月27日	抗TNF α	中重度斑塊狀銀屑病	不適用	不適用
UBP1211	Jiangsu Union	3期	2017年5月27日	抗TNF α	類風濕性關節炎	不適用	不適用
BAT1406	百奧泰生物科技	已提交NDA	2018年8月27日	抗TNF α	強直性脊柱炎	不適用	不適用
HS016	浙江海正	已提交NDA	2018年9月14日	抗TNF α	強直性脊柱炎	不適用	不適用

資料來源：弗若斯特沙利文

簡稱：NRDL=中國國家醫保藥品目錄；PRDL=省級醫保藥品目錄；

「No」指儘管該藥物已上市，但並無列入NRDL或PRDL內；

業 務

「N.A.」，就零售價格而言指不可用，而就NRDL/PRDL而言指不適用，此乃由於該候選藥物尚未上市。

* 就上市產品而言，其指NMPA批准日期；就臨床階段產品而言，其指臨床試驗信息的首次公示日期；就已提交NDA及尚等待NDA結果的產品而言，其指提交NDA的日期。

當前的開發狀況和數據

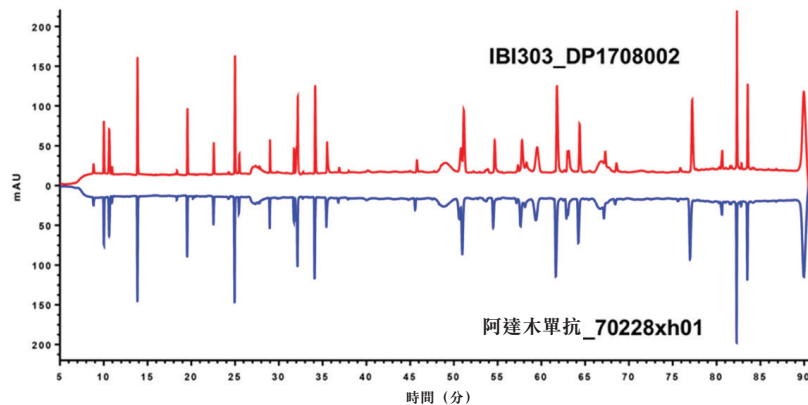
第1步：CMC及分析表徵

我們開發、製造並表徵一個主細胞庫，並根據ICH指南證明其質量及穩定性。我們還完成開發穩定可控的IBI-303生產流程，並通過綜合研究證明原料藥和藥品的穩定性符合臨床研究的要求。

我們已完成IBI-303與參比藥物修美樂對比的廣泛分析表徵及體外研究。

我們已按照NMPA法規下生物類似藥路徑所規定，通過Lys-C肽圖譜驗證IBI-303的氨基酸序列與參比產品修美樂相同。下圖顯示IBI-303與修美樂（阿達木單抗）相比的肽指紋圖譜。IBI-303及阿達木單抗通過內切蛋白酶Lys-C降解片段化，並通過液相色譜－質譜／質譜(LC-MS/MS)分離肽。該技術為蛋白質創建了肽片段指紋。如該等指紋相同，則可推斷兩種蛋白具有相同的氨基酸一級結構。

IBI-303的肽指紋與修美樂高度相似

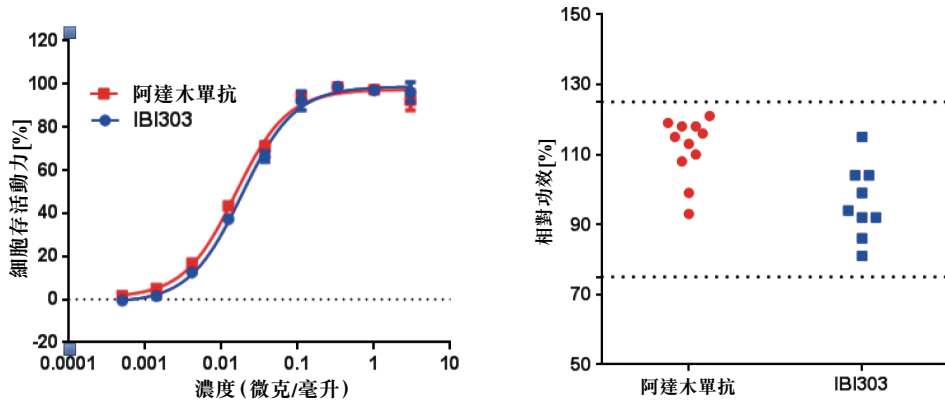


簡稱：mAU = mAnson單位（酶活性的測量單位）

基於細胞的效價測定表明IBI-303與修美樂具有相似的體外效力。如以下左圖所示，當IBI-303及修美樂的濃度不斷遞增及在報告基因測試中孵育時，該兩種抗體以相同的效力（通過TNF- α 依賴性細胞株的存活力測定）中和TNF- α 。以下右圖顯示多批IBI-303與修美樂具有相似的效力。

業 務

基於細胞的效價測定顯示IBI-303與修美樂的效力具有相似性

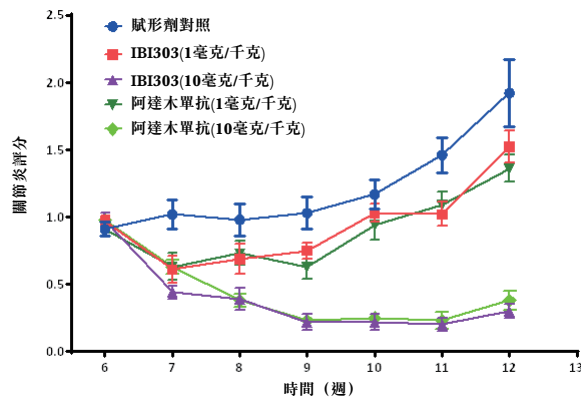


第2步：臨床前研究

我們對具有類風濕性關節炎症狀的小鼠給藥IBI-303進行了全面的臨床前研究，結果表明IBI-303具有與修美樂相似的功效、毒性及PK/PD特徵。

如下圖所示，從我們研究中產生的關節炎評分曲線顯示IBI-303與修美樂在兩種不同劑量水平下的功效相似性。

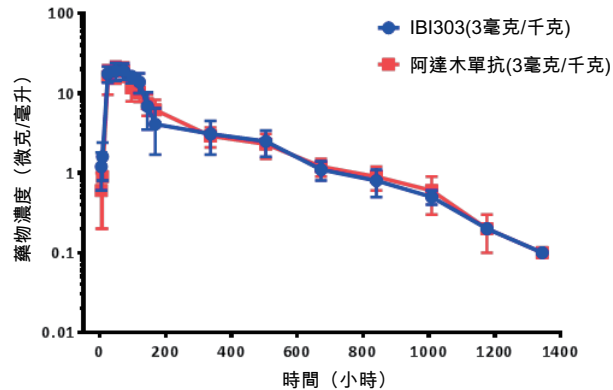
IBI-303與阿達木單抗（修美樂）在具有類風濕性關節炎症狀的人源TNF- α 依賴性小鼠模型中的功效高度相似



我們亦對食蟹猴進行了另一項研究，以表徵和比較IBI-303與修美樂的PK特徵。如下圖所示，在整個研究的相同時間點，IBI-303給藥動物和修美樂給藥動物之間的藥物濃度並無統計差異。該等結果表明IBI-303與修美樂之間PK特徵中的相似性。

業 務

IBI-303與阿達木單抗（修美樂）在對食蟹猴單劑量給藥後PK特徵高度相似



第3步：臨床藥理學研究

基於在CMC和臨床前研究中與參比產品的相似性，根據生物類似藥監管發展路徑，我們的IBI-303 IND申請已於2015年12月獲NMPA批准。我們已在中國基本完成一項隨機雙盲臨床試驗，以評估對於183名健康志願者而言，相比採用修美樂，IBI-303的生物等效性、藥代動力學、安全性和免疫原性。該研究的主要終點是 C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及 AUC_{0-t} 。

針對所有試驗受試者的研究程序已經完成。我們正在分析試驗數據，預計在2018年下半年完成試驗數據的分析，之後將在學術會議或其他適當論壇上報告結果。

在該研究中，我們並無發現IBI-303的意外不良事件。來自旨在確立生物等效性的該等小型及短期臨床藥理學研究的安全性數據不可用、不具代表性或不屬重大。有用或重大的安全性數據集僅來自第4步的大型及漫長的臨床確認研究。

第4步：臨床驗證研究

我們正在中國進行一項隨機、雙盲、多中心3期臨床試驗，以評估對比修美樂，對患有活動性強直性脊柱炎的成人患者而言，在40毫克SC Q2W劑量水平下IBI-303的安全性、功效及免疫原性，這些成人患者對一種或多種非類固醇消炎藥應答不足或不耐受。截至2018年6月7日，我們已完成招募438名患者參加試驗，超過了我們計劃招募的400名患者。該研究的主要終點是ASAS-20（強直性脊柱炎反應評估20），其為評估強直性脊柱炎患者反應時打分的標準工具。

業 務

我們已於2018年9月10日與NMPA進行NDA前會議，根據我們對該試驗進展進行的內部檢討，我們預計將於2018年下半年完成該試驗，在該數據確立了IBI-303與修美樂之間的生物相似性的情況下於2019年第一季度向NMPA提交NDA。

在該試驗中，我們並無發現IBI-303的意外不良事件。該試驗的總體安全性數據無法於本[編纂]日期披露，此乃由於該試驗為雙盲及尚未揭盲，且該試驗數據庫僅於最近鎖定。對該臨時試驗數據的盲法分析表明，IBI-303的安全性與修美樂的安全性報告一致。我們預計該安全性數據將於2018年第四季度可供披露，且我們將通過在聯交所刊發公告的方式即時披露有關數據。

參比藥物的不良反應

根據修美樂的處方信息，修美樂最常見的不良反應為注射部位反應。在安慰劑對照試驗中，20%接受修美樂治療的患者出現注射部位反應（紅斑及／或瘙癢、出血、疼痛或腫脹），而接受安慰劑的患者為14%。大多數注射部位反應被描述為輕度，通常不需要停藥。

在類風濕性關節炎（RA）患者的雙盲、安慰劑對照部分研究中因不良反應而停止治療的患者比例對於接受修美樂治療的患者為7%，而接受安慰劑治療的患者為4%。在這些RA研究中導致停用修美樂的最常見不良反應為臨床眩光反應（0.7%）、皮疹（0.3%）及肺炎（0.3%）。

在修美樂靶向適應症（如RA和強直性脊柱炎）的成人患者的39項全球修美樂臨床試驗的對照部分中，7,973名修美樂治療患者的嚴重感染率為每100患者年4.3例，而4,848名對照治療患者為每100患者年2.9例。觀察到的嚴重感染包括肺炎、化膿性關節炎、假體和術後感染、丹毒、蜂窩織炎、憩室炎及腎盂腎炎。

許可、權利及義務

我們自Aragen生物技術公司獲得IBI-303細胞株的獨家授權。除支付30,000美元的批准階段性付款的義務外，我們對Aragen生物技術公司沒有進一步義務。我們有權在全球範圍內對外授權IBI-303，但於最後可行日期並未如此行事。

業 務

我們可能無法最終成功研發及推廣**IBI-303**。

我們的1期創新候選藥物

IBI-306

IBI-306是一種全人源單克隆抗體候選藥物，我們正在評估其對於治療高脂血症的療效，高脂血症的特徵為血液中含有高水平的脂類物質（包括脂肪酸、膽固醇和甘油三酯）。

作用機理

IBI-306可與被稱為前蛋白轉化酶枯草溶菌素9 (PCSK9) 的蛋白質結合，阻止其與低密度脂蛋白膽固醇受體 (LDL-R) 相互作用，並恢復LDL-R的循環和低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 的攝取。此作用機理將IBI-306定位為高脂血症的潛在重要療法，特別是針對膽固醇超高的患者。

市場機遇及競爭

目前，高膽固醇血症已成為中國社會的一個嚴重問題。由於不健康的飲食及生活方式以及人口老齡化，近年來高膽固醇血症患者迅速增多。根據弗若斯特沙利文報告，中國的高膽固醇血症患者人數按4.4%的複合年增長率從2013年的6,680萬人增至2017年的7,930萬人，預計於2022年及2030年將分別進一步增至9,590萬人及1.105億人。

FDA已批准兩種抗PCSK9抗體，包括依伏庫單抗（由安進以Repatha商標名出售）及阿利庫單抗（由賽諾菲以商標名Praluent出售）。該等藥物已在治療高血脂方面取得重大進展，且2017年該等藥物在全球範圍內的總銷售額為490百萬美元。

業 務

目前，Repatha（依伏庫單抗）是唯一在中國銷售的PCSK抑制劑，該藥物於2018年8月獲NMPA批准治療高膽固醇血症。除我們之外，中國另有三種其他抗PCSK9候選藥物處於臨床開發階段，包括君實的JS002、安進的Repatha（依伏庫單抗）及賽諾菲的Praluent（阿利庫單抗）。下表載列上述在中國處於臨床開發階段的抗PCSK9候選藥物資料：

通用名稱/ 單抗類別	品牌名稱/ 藥品代碼	製造商	在中國狀態	日期*	適應症
依伏庫單抗 (全人源抗PCSK-9 單抗)	AMG145	安進	已投放市場	2018年 8月8日	高膽固醇血症
阿利庫單抗 (全人源抗PCSK-9 單抗)	SAR236553	Sanofi-aventis	3期 3期	2016年 7月6日 2016年 2月25日	高膽固醇血症 急性冠脈綜合症
人源化抗 PCSK-9單抗	JS002	上海君實生物醫藥 科技股份有限公司	1期	2017年 11月17日	高膽固醇血症

資料來源：弗若斯特沙利文

* 對於已投放市場的產品，其指NMPA批准日期；對於處於臨床階段的產品，其指臨床試驗信息的首次公示日期。

目前的治療及局限性

獲批的抗PCSK9藥物阿利庫單抗（由賽諾菲以商標名Praluent出售）及依伏庫單抗（由安進以商標名Repatha出售）在其對PCSK9的結合親和力方面有局限性。抗體在患者體內產生有益作用的能力取決於其阻斷靶蛋白的能力。阻斷靶蛋白取決於多個因素，包括抗體對靶點的結合親和力、抗體在體內的分佈及抗體結合靶點的持續時間。我們相信，與依伏庫單抗及阿利庫單抗的結合親和力相比，IBI-306對PCSK9具有更高的結合親和力，可以較低劑量強度在患者體內進行更持久的反應，從而使IBI-306可以較低劑量水平帶來更多的臨床益處，同時在相同劑量水平為患者帶來方便（更短且不頻繁）的給藥方案及給藥的劑量水平更低。相比之下，阿利庫單抗及依伏庫單抗需要每月進行2至3次單獨的單劑量注射，注射時間由40秒至9分鐘不等（視產品而定）。

潛在優勢

根據最初的臨床前數據，我們認為與獲批准的抗PCSK9藥物阿利庫單抗和依伏庫單抗相比，IBI-306具有以下潛在的競爭優勢：

對人源PCSK9的更高親和力

我們開展了體外研究，以將IBI-306對人源PCSK9的平衡結合親和力與阿利庫單抗及依伏庫單抗作比較，結果顯示IBI-306的平衡結合親合力比阿利庫單抗及依伏庫單

業 務

抗高。下表列示PCSK9抗體片段的平衡結合親和力，並列示3種PCSK9抗體的Fab片段對人源PCSK9的結合親和力。人源PCSK9固定於Meso Scale Discovery平皿上，並通過電化學發光檢測各種抗體與平皿的結合。解離常數 K_d 是以摩爾(M)單位計量的未結合至結合抗體與PCSK9複合物的比率。該數字越小，則抗體結合親和力越高。在該項研究中，IBI-306與PCSK9的結合比依伏庫單抗高約4倍，比阿利庫單抗高17倍。我們相信，IBI-306對其靶點的更高結合親和力將促致以更低劑量水平帶來更多臨床益處，並為高脂血症的治療帶來更方便的給藥方案。

IBI306對人源PCSK9具有更高的結合親和力

抗體名稱	PCSK9 Fab K_d (10^{-12} M)
IBI306	4.2
阿利庫單抗	72
依伏庫單抗	16

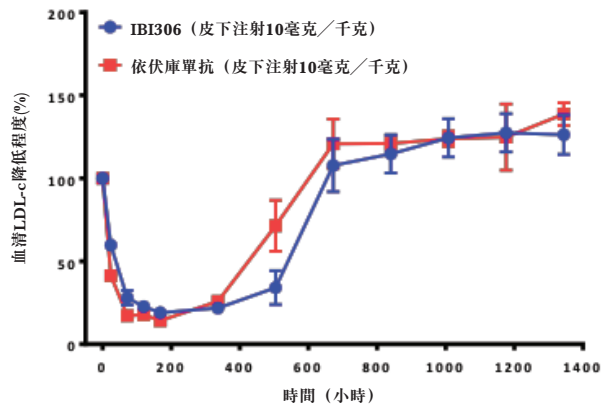
簡稱：Fab=抗原結合片段； K_d =解離常數。

更持久地降低LDL-C

小猴研究的結果顯示IBI-306降低了LDL-C的水平，且在相同劑量水平下比依伏庫單抗（從給藥後24小時直到336小時）擁有更持久的血清LDL-C降低持續時間（從給藥後24小時直到504小時）。下圖列示IBI-306與依伏庫單抗相比的LDL-C降低情況。正常小猴給予單次10毫克／千克劑量的IBI-306或依伏庫單抗。主要從500小時的時間點來看，IBI-306具有持久的LDL-C降低持續時間。我們相信，更長的持續時間令我們可以為高脂血症的治療帶來更方便（不頻繁）的給藥方案（6週以上的給藥）。

業 務

對小猴單次給藥後，IBI306比依伏庫單抗能更持久降低LDL-C



簡稱：LDL-C=低密度脂蛋白膽固醇。

臨床開發計劃

我們的IBI-306 IND申請已於2017年9月獲NMPA批准。我們正在中國進行一項隨機、雙盲、安慰劑對照、單中心1期臨床試驗，評估對健康成人單次遞增劑量給藥IBI-306的安全性、耐受性、藥代動力學、藥效學和免疫原性。遞增劑量設計包括六個劑量水平同期群：25毫克、75毫克、150毫克、300毫克、450毫克和600毫克。在進入下一劑量之前，將審查來自先前同期群的所有受試者在給藥後長達14天的耐受性和安全性數據。每名受試者的研究總時間為12週。第一名受試者於2017年11月招募。如果該試驗獲得成功，我們預計2019年將在中國推進IBI-306進入2期及3期臨床試驗。

許可、權利及義務

我們有權在中國、香港及澳門研發、製造和商業化IBI-306。根據我們與Adimab的合作協議，我們從Adimab獲得IBI-306的原始DNA序列。有關我們就IBI-306的權利及義務的詳情，請參閱下文「— 合作協議 — 與Adimab合作」。

業 務

我們可能無法最終成功開發及推廣**IBI-306**。

IBI-310

IBI-310是一種全人源單克隆抗CTLA-4抗體候選藥物，我們正在評估在中國該藥物作為單一療法及可能結合抗PD-1單克隆抗體（包括信迪利單抗）治療各種癌症的效果。IBI-310具有與伊匹單抗（以商標名Yervoy銷售）相同的DNA序列。伊匹單抗尚未獲批在中國上市，我們正在根據NMPA條例按新型藥物途徑開發IBI-310。我們已開發出用於IBI-310的專有細胞株。

作用機理

IBI-310專門以細胞毒性T細胞相關蛋白4(CTLA-4)免疫檢查點為靶點，可在PD-1 / PD-L1途徑下以單獨途徑抑制T細胞對癌細胞的免疫應答。IBI-310與CTLA-4結合以清除阻礙並重新激活免疫應答。

市場機遇及競爭

Yervoy已在美國獲批作為黑素瘤和腎細胞癌的單一療法及聯合療法的一部分。Yervoy在中國仍處於臨床開發中。

根據弗若斯特沙利文報告，2017年，Yervoy在全球範圍的銷售額達12億美元。CTLA-4是許多疾病的重要途徑。BMS正在美國就Yervoy作為單一療法及結合其他療法（如納武單抗）的聯合療法進行多項臨床試驗。

業 務

黑素瘤主要是由強烈的紫外線照射所引致。相比北美或歐洲，該疾病在中國的發病率較低。同時，根據弗若斯特沙利文報告，自2013年至2017年，中國黑素瘤患者人數由7,500人增至8,500人，預計2022年及2030年將分別增至9,600人及12,100人。除我們的產品外，在中國亦有處於臨床開發階段的其他三種抗CTLA-4候選藥物。下表載列上述在中國處於臨床開發階段的抗CTLA-4候選藥物資料：

通用名稱	藥品代碼	公司	在中國狀態	日期*	適應症
伊匹單抗	BMS-734016	BMS	3期	2015年10月23日	晚期黑素瘤
			3期	2014年3月13日	SCLC
			1期	2015年10月21日	晚期R/R鼻咽癌、 黑素瘤、非小細胞肺 癌
			1期、3期	2018年3月20日	與納武單抗聯合治療局 部性腎細胞癌等
曲美木單抗	-	阿斯利康	3期	2018年4月27日	4期非小細胞肺癌
			3期	2018年5月8日	4期小細胞肺癌
			1期	2017年6月8日	不可切除的肝細胞癌
			3期	2017年1月22日	晚期或轉移性非小細胞 肺癌
			1期、2期、 3期	2017年2月21日	與度伐魯單抗聯合 治療晚期尿路上 皮癌等
Belatacept	KN019	蘇州康寧傑瑞 生物科技 有限公司	1期	2018年1月8日	類風濕性關節炎

資料來源：弗若斯特沙利文

* 指首次發佈臨床試驗資料的日期。

臨床開發計劃

於2018年2月，我們IBI-310的IND申請獲NMPA批准。我們計劃在中國進行一項單中心、非盲、1期的研究，以評估IBI-310作為單一療法及結合信迪利單抗的聯合療法在患有晚期實體瘤的患者體內的安全性、耐受性、藥代動力學、藥效學及免疫原性。

許可、權利及義務

我們擁有IBI-310的所有權利，且截至最後可行日期我們並無將IBI-310轉授予任何第三方。

業 務

我們可能無法最終成功開發及推廣IBI-310。

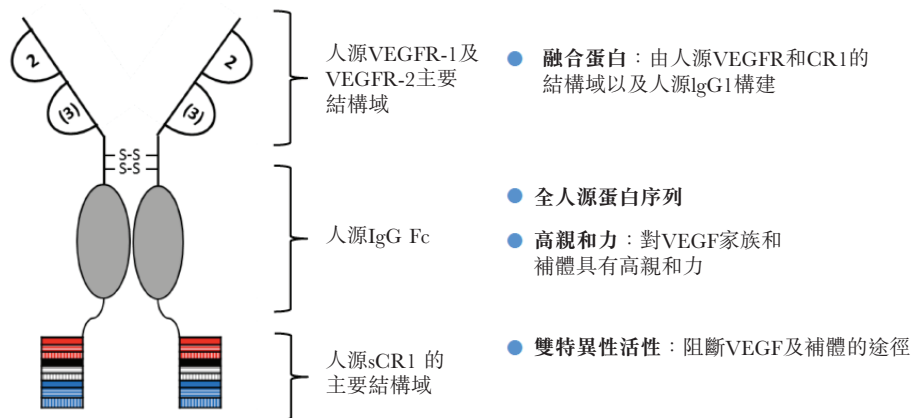
IBI-302

IBI-302是我們正在研發用於治療眼部疾病（包括一類年齡相關性黃斑變性（AMD），稱為濕性AMD）的一種全人源雙特異性抗體候選藥物。

作用機理

IBI-302是一種雙特異性融合蛋白，採用來自VEGFR-1及VEGFR-2的VEGF結合結構域和稱為sCR1的補體結合結構域（可溶性補體受體1型）設計而成。該兩個結合結構域通過人源免疫球蛋白Fc段連接，如下圖所示。IBI-302結合並抑制VEGF和補體蛋白的作用，激活作為免疫炎症過程一部分的補體級聯反應。補體的不受控制激活和VEGF上調在AMD中起到基礎作用。濕性AMD的病因被認為是補體蛋白，而不是VEGF。

IBI-302的結構及特徵



市場機會及競爭

AMD是一種視網膜異常血管增生疾病。濕性AMD，晚期AMD出現「濕」的症狀，是導致發達國家50歲以上人群嚴重視力下降和失明的主要原因。如不治療，與濕性AMD相關的血管生長和滲漏可能最終導致失明。患有濕性AMD的大多數患者的受影響眼睛會於被診斷患有該疾病後約兩年內出現嚴重的視力下降。根據於2004年在「眼科學」雜誌上發表的一項研究結果，美國約有120萬人患有濕性AMD。根據AMD Alliance International（一家專注於AMD知曉率的非營利組織）的估計和人口普查增長數據，我們估計美國每年新增約293,000例濕性AMD病例。由於發生濕性AMD的風險

業 務

隨著年齡增長而增加，因此，我們預計人口總體老齡化將導致美國和全球各地的濕性AMD病例數量大幅增加。根據弗若斯特沙利文報告，2017年中國的濕性AMD發病率為340萬例，預計於2022年及2030年將分別達到400萬例及480萬例。我們認為治療濕性AMD存在顯著的商業需求。

雷珠單抗（由諾華以商標名Lucentis銷售）、康柏西普（由成都康弘以商標名Langmu銷售）及阿柏西普（由拜耳以商標名Eylea銷售）已在中國獲准用於治療濕性AMD，且雷珠單抗及康柏西普已被納入國家醫保藥品目錄。

目前對濕性AMD的生物治療包括雷珠單抗、阿柏西普及康柏西普。根據弗若斯特沙利文報告，康柏西普於2017年在中國實現銷售額人民幣6.17億元。除我們的產品外，在中國亦有處於臨床開發階段的其他四種治療濕性AMD的候選生物藥物。下表載列上述在中國處於臨床開發階段的治療濕性AMD的候選生物藥物資料：

通用名稱/ 單抗類別	品牌名稱/ 藥品代碼	公司	在中國狀態	日期*	適應症
雷珠單抗	Lucentis	諾華	已上市	2011年12月31日	濕性AMD
阿柏西普	Eylea	拜耳	已上市	2018年2月2日	濕性AMD
康柏西普	Langmu	成都康弘生物科技有 限公司	已上市	2013年11月27日	濕性AMD、 脈絡膜新生血管
VEGFR-Fc 蛋白	HB002.1M	華博生物醫藥 技術(上海) 有限公司	1期	2018年1月2日	濕性AMD
人源化抗VEGF 單抗	QL1205	齊魯製藥 有限公司	1期	2018年2月5日	濕性AMD
人源化抗VEGF 單抗	JY028	北京東方百泰 生物科技 有限公司	1期	2018年7月2日	濕性AMD
人源化抗VEGF 單抗	TK001	江蘇泰康生物 醫藥有限公司	1期	2017年6月16日	濕性AMD

資料來源：弗若斯特沙利文

* 對於已上市的产品，其指NMPA批准日期；對於處於臨床階段的產品，其指臨床試驗信息的首次公示日期。

業 務

目前的治療及局限性

當前治療濕性AMD的標準療法是通過玻璃體內注射抗VEGF藥物（作為獨立療法）進行給藥。在中國獲准用於治療濕性AMD的抗VEGF藥物包括Lucentis、Langmu及Eylea。此外，Lucentis和Eylea在美國獲准用於治療濕性AMD，而阿瓦斯汀亦被用作治療這種疾病的標識外藥物。

根據美國眼科學會的報告，抗VEGF抑制劑的使用可能會降低濕性AMD導致失明的幾率，理論上可以在兩年內將失明率降低高達70%。然而，來自最初用常規抗VEGF抑制劑治療的人群的長期隨訪研究表明，三分之二的患者在七年後喪失大部分視力。

優勢

我們認為IBI-302具有以下潛在的競爭優勢：

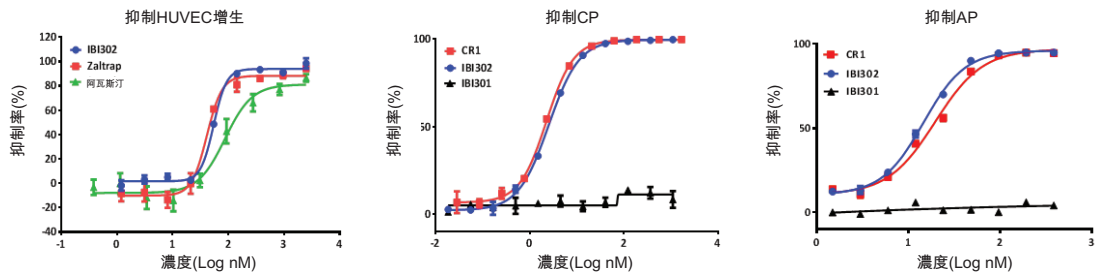
抑制導致濕性AMD的兩種途徑

所有目前已批准的抗VEGF抗體藥物均為單特异性抗體，或只能緩解濕性AMD的症狀，而未必能觸及疾病的根本原因。相比之下，IBI-302靶向VEGF和補體蛋白，因此，除了緩解症狀外，IBI-302還有可能治癒該疾病。此外，我們相信IBI-302亦有可能滿足治療若干其他眼部疾病適應症（例如乾性AMD）的醫療需求缺口，乾性AMD的病因也被認為是補體蛋白。此外，我們認為IBI-302的雙特异性使其能夠通過單一療法實現相若的臨床結果，而採用阻斷相同兩個靶點的聯合療法則需進行兩次單獨治療（兩次玻璃體注射）。

業 務

我們已完成有關將IBI-302與抗VEGF阻斷劑（阿柏西普(Zaltrap)和貝伐珠單抗(阿瓦斯汀)）及補體受體1(CR1)的基於細胞的生物活性進行比較的體外研究。該等研究的結果如下圖所示。該等研究證明了IBI-302的基於細胞的生物活性的兩個方面。在下圖的左圖中，顯示了IBI-302抑制VEGF誘導人臍靜脈內皮細胞增生的能力。VEGF結合誘導的抗增生作用與VEGF受體活化肽Zaltrap相似，並且作用大於阿瓦斯汀（VEGF抗體）。在下圖的中圖和右圖中，顯示了IBI-302阻斷經典補體途徑和旁路補體途徑的能力。IBI-302阻斷補體級聯誘導的紅細胞破壞的效力與天然補體受體1(CR1)的效力相當。在該等研究中使用IBI-301（抗CD20抗體）作為陰性對照證明不相關的免疫球蛋白不會阻斷紅細胞破壞。

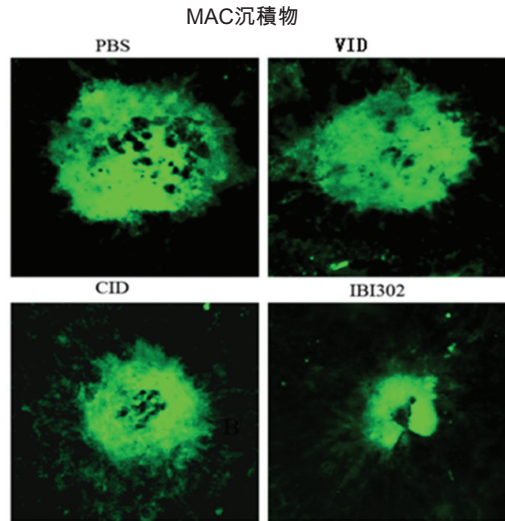
IBI-302基於細胞的活性與標準藥品相比較



我們亦通過小鼠脈絡膜新血管生成模型（小鼠CNV模型）評估IBI-302。脈絡膜新生血管(CNV)是對布魯赫膜（視網膜中層）的特異性損傷的非特異性應答，並且在病理學上是導致濕性和乾性AMD的病因。該研究結果表明，IBI-302比VEGF抑制結構域(VID)和補體抑制結構域(CID)各自在阻斷小鼠CNV和降低VEGF濃度和補體蛋白濃度方面更有療效。該等結果表明VID和CID的加性效應，並證明IBI-302能夠阻斷補體和眼內血管生成（血管生長）途徑。

業 務

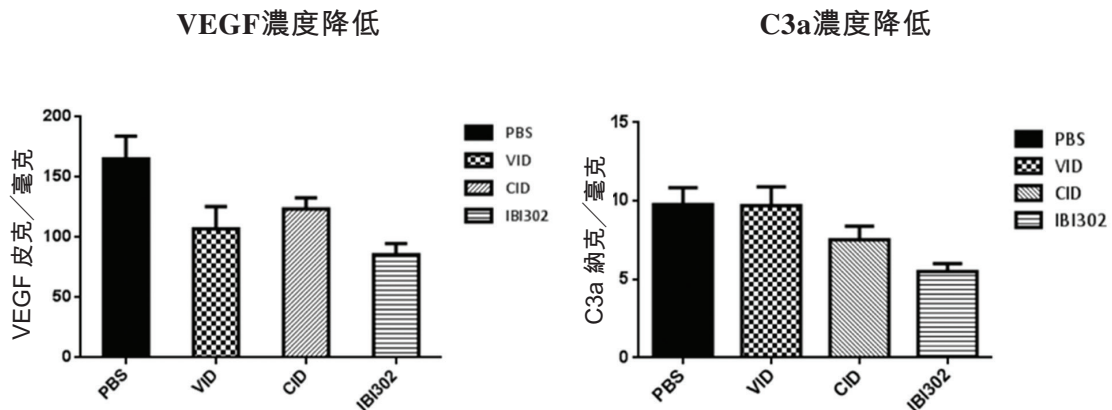
在下圖中，綠色熒光圓形損傷表示由於補體系統的激光誘導激活而在小鼠的視網膜中形成的MAC（膜攻擊複合物），而與單獨用VID或CID治療相比或與用作對照的PBS（磷酸鹽緩衝鹽水）治療相比，用IBI-302治療能更顯著地降低MAC的尺寸，表明功效更強。



簡稱：MAC = 膜攻擊複合物；PBS = 磷酸鹽緩衝鹽水；
VID = VEGF抑制結構域；CID = 補體抑制結構域。

下圖顯示，在使用小鼠CNV模型的另一研究中，IBI-302降低了VEGF的濃度和C3a（稱為補體成分3的補體蛋白系統的一部分）的濃度，其程度大於PBS、VID和CID。

IBI-302可大幅降低眼內的VEGF和補體蛋白濃度



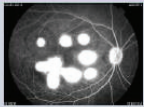
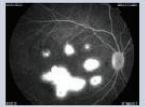
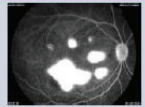
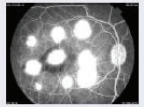
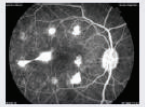
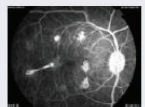
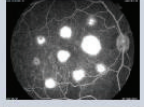
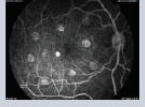
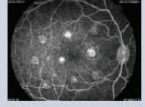
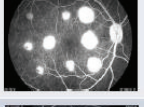
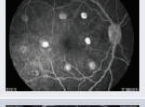

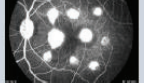
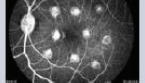
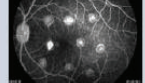
簡稱：PBS = 磷酸鹽緩衝鹽水；VID = VEGF抑制結構域；CID = 補體抑制結構域；
C3a = 由補體成分3的分裂形成的補體肽。

業 務

在較低劑量水平下，較貝伐珠單抗具有更好的療效

我們採用恒河猴脈絡膜新生血管(CNV)模型評估IBI-302的療效。基於該研究(如下圖所示)，在0.25毫克／眼劑量水平下的IBI-302顯示比1.25毫克／眼劑量水平下的貝伐珠單抗具有更好的療效。在該研究中，猴子的視網膜被激光損壞。通過激活補體級聯和內皮細胞增生使視網膜作出應答，誘導炎症、血管生成和蛋白水解。該等反應在以上視網膜照片中顯示為白色圓形損傷。通過眼內注射IBI-302或貝伐珠單抗(VEGF抗體)治療猴子可降低CNV，而IBI-302比貝伐珠單抗更有效阻斷激光誘導的CNV。

IBI-302在恒河猴CNV模型中的療效

組別	給藥前	14天	28天
對照物			
貝伐珠單抗 (1.25毫克/眼)			
IBI302 (0.25毫克/眼)			
IBI302 (0.5毫克/眼)			
IBI302 (1.25毫克/眼)			

臨床開發計劃

我們的IBI-302 IND申請已於2016年12月獲NMPA批准。我們計劃在中國開展多中心1期臨床試驗，以評估在IBI-302用於治療濕性AMD患者時的安全性、耐受性、藥代動力學、藥效學和免疫原性。我們預計於2019年開始及完成該試驗。

許可、權利及義務

我們有權在全球範圍內開發、製造和商業化IBI-302。我們根據與圓祥生命科技有限公司(前稱ProtevoBio Inc.)的獨家授權協議自圓祥生命科技有限公司獲得IBI-302細胞株的授權(如下文「合作協議—來自Protevo的獨家授權」中所述)。

業 務

我們可能無法最終成功研發及推廣IBI-302。

我們處於IND階段的候選藥物

截至最後可行日期，我們有三種處於IND階段的候選藥物：

IBI-307

IBI-307是我們正在開發的用於治療與癌症轉移相關的骨質疏鬆症和溶骨性骨病變的全人源單克隆抗體候選藥物。IBI-307與RANKL (RANK配體) 結合，RANKL是一種控制破骨細胞活化和存活的激素，而破骨細胞是重塑骨骼的細胞。通過阻斷RANKL的活性，骨吸收受到抑制，從而導致骨骼更強壯和密度更高。根據弗若斯特沙利文報告，獲准的RANKL抑制劑包括安進的狄迪諾塞麥（以商標名Prolia及XGEVA出售），該等抑制劑於2017年的全球銷售額為35億美元；相比之下，目前尚無RANKL抑制劑獲准在中國上市。我們於2017年11月向NMPA提交了IBI-307的IND申請並於2018年6月15日獲得批准。

IBI-101

IBI-101是我們正在開發的用於治療癌症和乙型肝炎的全人源單克隆抗體候選藥物。IBI-101與OX40結合並刺激OX40，這應會加強腫瘤特異性T細胞的存活及活化。目前尚無OX40抑制劑在全球範圍內獲批准。我們於2018年1月向NMPA提交了IBI-101的IND申請並於2018年6月15日獲得批准。我們亦計劃在2018年向FDA提交IBI-101的IND申請。

IBI-188

IBI-188是我們正在研發用於治療癌症的一種全人源單克隆抗體候選藥物。IBI-188與CD47結合，後者為向巨噬細胞發出「不要吃我」信號的表面蛋白。癌細胞經常表達CD47及通過此舉避免被巨噬細胞消滅。我們的臨床前數據顯示IBI-188能夠有效地抑制腫瘤生長。我們將於2018年6月就IBI-188向NMPA提出IND申請，並於2018年8月22日獲批准。我們亦計劃於2018年就IBI-188向FDA提交IND申請。根據弗若斯特沙利文的資料，儘管多間公司正在臨床前研究及臨床試驗中研發靶向CD47的候選藥物，目前尚無已獲批准的抗CD47療法。例如，總部位於加利福尼亞州的Forty Seven, Inc.正在評估其抗CD47抗體候選藥物在五種正在進行的單一療法1期及聯合療法1b/2期試驗中對實體瘤、白血病或淋巴瘤患者的療效。

業 務

我們的臨床前候選藥物

除臨床階段候選藥物外，我們還在開發七種臨床前階段候選藥物。該等候選藥物中的每一種均已獲得我們科學委員會批准，該委員會審查了科研方案進入發現及開發階段前的所有建議。我們的藥物發現平台使我們能夠在腫瘤、眼科、心血管疾病及自身免疫性疾病等潛在重要領域保持並擴展強大的臨床前階段藥品管線。我們認為我們有機會將我們的信迪利單抗 (IBI-308) 與我們管線中的其他臨床階段及臨床前候選藥物結合用於靶向多免疫腫瘤檢查點。

於最後可行日期我們有七種創新型臨床前候選藥物，其中包括兩種單特異性抗體候選藥物（並無針對相同靶點的競爭性抗體已在世界任何地區獲得上市批准），亦包括五種雙特異性抗體候選藥物。我們預期將於未來12個月推動三種臨床前候選藥物進入臨床階段。

單特異性抗體

IBI-110

IBI-110是我們正在研發用於治療癌症的一種全人源單克隆抗體候選藥物。IBI-110與LAG-3結合，後者為在T細胞、NK細胞、B細胞及漿細胞樣樹突細胞表面上表達的免疫檢查點。LAG-3與主要組織相容性複合體II類 (MHC II類) 抗原結合，抑制T細胞的增殖、激活及穩態。LAG-3被認為可驅動細胞毒性T細胞的耐受性及免疫衰竭。使用IBI-110阻斷LAG-3與MHC II類抗原的結合應會恢復腫瘤浸潤T細胞的活性，逆轉T細胞衰竭及驅動T細胞活化。我們的臨床前動物研究數據顯示，當與抗PD-1抗體組合時，IBI-110具有良好的體內抗腫瘤療效。

IBI-939

IBI-939是我們正在研發用於治療癌症的一種全人源單克隆抗體候選藥物。IBI-939與TIGIT結合。TIGIT為在與癌細胞或樹突狀細胞上表達的CD155結合後能夠抑制免疫功能的T細胞及NK細胞表面上表達的受體。IBI-939與TIGIT結合並阻斷其與CD155的相互作用，從而增強免疫活化。

雙特異性抗體

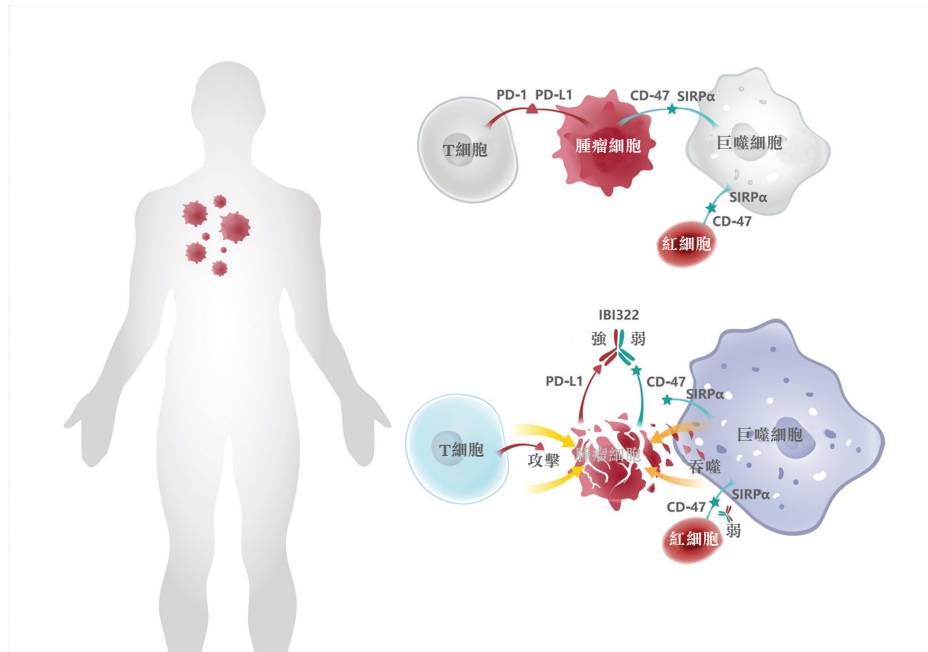
IBI-322

IBI-322是我們正在研發用於治療癌症的一種抗CD47/PD-L1雙特異性抗體。IBI-322同時抑制CD47與SIRP α 的結合以及PD-L1與PD-1的結合。我們的臨床前研究顯示，IBI-322能夠有效誘導吞噬腫瘤細胞及刺激T細胞活化。抗CD47抗體有攻擊正常細

業 務

胞的傾向。然而，IBI-322分子優先分佈於PD-L1陽性腫瘤細胞，從而降低與單特異性抗CD47抗體相關的該種靶點的潛在副作用。我們的臨床前數據顯示IBI-322比單特異性抗CD47抗體具有更良好的體內功效、腫瘤富集分佈以及更高的安全性。

下圖顯示IBI-322作為一種含有結合位點CD47及不同結合位點PD-L1的雙特異性抗體具有雙重作用，即刺激巨噬細胞及阻斷PD-1 T細胞檢查點。巨噬細胞是吞噬細胞，即「吃其他細胞及病原體」的細胞。CD47是許多正常細胞表面上的一種蛋白質，其向巨噬細胞發出「不要吃我」信號。與CD47相互作用的巨噬細胞表面上的信號蛋白是SIRP α 。腫瘤通常表達高水平的CD47以抑制巨噬細胞的吞噬作用。此外，腫瘤經常表達高水平的PD-L1，即一種在T細胞表面上與檢查點受體PD-1結合的蛋白質。該結合關閉了T細胞殺死表達腫瘤細胞的PD-L1的能力。如下圖頂部所示，表達PD-L1及CD47的腫瘤細胞能夠阻斷正常殺死腫瘤細胞的兩種不同途徑。正常紅細胞亦表達CD47，因此抗CD47抗體的高效價結合會引起巨噬細胞攝取紅細胞。紅細胞的吞噬作用會引起嚴重貧血。IBI-322對CD47具有微調的親和力及具有PD-L1結合組分，僅靶向表達PD-L1及CD47的腫瘤細胞。IBI-322的雙特異性及親和力的仔細調整使得抗體能夠排除並不表達PD-L1的紅細胞。



基於Yoji Murata, Takenori Kotani, Hiroshi Ohnishi and Takashi Matozaki. “The CD47-SIRP α signalling system: its physiological roles and therapeutic application.” J. Biochem. 2014 Jun; 155(6):335-344. Published online 2014 Mar 12. doi:10.1093/jb/mvu017; Francisco, Loise M., Peter T. Sage and Arlene H. Sharpe. “The PD-1 Pathway in Tolerance and Autoimmunity.” Immunological Reviews 236 (2010): 219-242. PMC. Web. 1 Aug. 2018.

業 務

IBI-318

IBI-318是一種結合了信迪利單抗的抗PD-1結合骨架的雙特異性抗體。我們正在與禮來合作研發該抗體以用於治療癌症。其同時與PD-1及一個未披露靶點結合。

IBI-319

IBI-319是一種結合了信迪利單抗的抗PD-1結合主鏈的雙特異性抗體。我們正在與禮來合作研發該抗體以用於治療癌症。其同時與PD-1及一個未披露靶點結合。

IBI-315

IBI-315是一種結合了信迪利單抗的抗PD-1結合主鏈的雙特異性抗體。我們正在與韓美合作研發該抗體以用於治療癌症。其同時與HER2及PD-1結合。

IBI-323

IBI-323是我們正在研發用於治療癌症的一種抗LAG-3/PD-L1雙特異性抗體。IBI-323同時抑制LAG-3與MHC II類的結合以及PD-L1與PD-1的結合。IBI-323亦有潛力通過將PD-L1陽性腫瘤細胞連接到LAG-3陽性T細胞來進一步增強T細胞的特異性殺傷活性。我們的臨床前數據顯示IBI-323的體外療效及體內療效均優於抗LAG-3單特異性抗體與抗PD-L1單特異性抗體的聯合療法。

下表載列我們的PD-L1候選藥物與其在中國獲批或處於3期或更後期臨床試驗階段的競爭候選藥物之間的比較：

通用(品牌) 名稱/藥品代碼	公司	在中國 申報狀態	日期*	作用機理	主要/擬定適應症	零售價格 (人民幣元)	NRDL/ PRDL
IBI-322	Innovent	臨床前	不適用	抗PD-L1/CD47	PDL1/CD47共表達腫瘤， M1巨噬細胞特徵性腫瘤	不適用	不適用
IBI-323	Innovent	臨床前	不適用	抗LAG-3/PD-L1	具有「熱腫瘤」細胞表型的 PDL1+腫瘤	不適用	不適用
阿特珠單抗	羅氏	3期	2018年 7月2日	抗PD-L1	晚期或轉移性NSCLC 腎細胞癌NSCLC 晚期或轉移性尿道癌 肌肉浸潤性尿道癌	不適用	不適用

業 務

通用(品牌) 名稱/藥品代碼	公司	在中國 申報狀態	日期*	作用機理	主要/擬定適應症	零售價格 (人民幣元)	NRDL/ PRDL
度伐魯單抗	阿斯利康	3期	2017年 1月19日	抗PD-L1	NSCLC	不適用	不適用
KN035	康寧保瑞	3期	2018年 4月9日	抗PD-L1	MSI-H/dMMR CRC胃癌膽管癌	不適用	不適用
Avelumab	默克集團 /輝瑞	3期	2018年 6月25日	抗PD-L1	HNSCC	不適用	不適用

資料來源：弗若斯特沙利文

附註：

縮寫：NRDL = 國家醫保藥品目錄；PRDL = 省級醫保藥品目錄；

「No」 指儘管該藥物已上市，但並無列入NRDL或PRDL內。

「N.A.」 就零售價格而言指不可用，而就NRDL/PRDL而言指不適用，此乃由於該候選藥物尚未上市。

* 就上市產品而言，其指NMPA批准日期；就臨床階段產品而言，其指臨床試驗信息的首次公示日期；就已提交NDA及尚等待NDA結果的產品而言，其指提交NDA的日期。

合作協議

與禮來合作

自2015年3月開始，我們與禮來就多種產品的開發及商業化訂立若干協議。我們目前與禮來參與的各項合作概述如下：

中國獨家授權及合作協議以及IBI-301及PD-1的共同研發協議（統稱「禮來中國協議」）

於2015年3月訂立的禮來中國協議規管(1)我們的Rituxan生物類似藥IBI-301，及(2)我們的PD-1單克隆抗體信迪利單抗（IBI-308）（統稱「中國產品」）在中華人民共和國（「中國」）（僅就本節「合作協議－與禮來合作」而言，包括香港及澳門但不包括台灣）的開發及商業化活動。

業 務

根據禮來中國協議，我們須採取合理商業措施就若干適應症開發各種中國產品，直至其每種產品均獲得監管部門的批准，或我們真誠確定，無法透過合理商業途徑取得各個產品的監管批准。我們負責開發獨特的細胞株來表達及製造每一種中國產品，而禮來負責協助我們進行該等工作。作為該項工作的一部分，我們負擔開發細胞株的成本。該等成本包括禮來按我們的要求提供的援助成本，據此，我們將就禮來僱員於該等活動上花費的時間向禮來付款，惟須受若干上限規限。關於IBI-301的開發，我們負擔與在中國開發IBI-301相關的開發成本。關於信迪利單抗的開發，我們負擔在中國提交IND申請所需花費的成本。此後，我們與禮來等額分攤信迪利單抗開發成本，而信迪利單抗是中國產品中唯一適用於議定臨床適應症後訂立成本分攤安排的候選藥物。在實際操作中，由各方設立的聯合指導委員會每年審批一次信迪利單抗開發成本預算，並每季度對該預算進行審查。分攤的開發成本取決於批准的預算，通常包括原材料及第三方承包商成本等直接成本以及員工成本、折舊及攤銷、電力及公用設施成本以及分攤的研發支持費用等間接成本。本公司定期向禮來結付分攤信迪利單抗開發成本的一半金額。

我們負責根據禮來中國協議執行的所有監管活動，包括有關就中國產品在中國獲得監管批准所需提交的資料及標籤內容的策略。禮來須配合我們的監管工作。

我們將根據有關協議條款與禮來在中國共同推廣IBI-301及信迪利單抗(ABI-308)。我們將平等分享有關商業化IBI-301及信迪利單抗(ABI-308)淨銷售額與開支之間的差額(倘該差額為正則為利潤，倘為負則為虧損)。根據該協議，開支指任何一方或其聯屬人士就相關產品產生的商業化成本及製造成本，而淨銷售額指禮來或其任何子許可方就在中國銷售相關產品而向無關連第三方銷售的總額(不包括任何非終端用戶子許可方)，減去產品銷售價格的總發票額的任何扣減或禮來或其任何子許可方就其在中國銷售產品以任何其他方式直接支付或所產生的若干扣減。淨銷售額將根據禮來(包括其聯屬人士及子許可方)按公認會計原則或類似會計原則所存置的賬簿及記錄而釐定。禮來將使用其當時的標準程序及方法釐定淨銷售額。

我們負責向禮來諮詢根據禮來中國協議為禮來生產及供應中國產品。該責任包括支付有關生產所需的任何資金成本。供應協議，包括禮來將向我們支付的適用供應價格，必須於中國產品在中國的預計監管批准前至少18個月進行談判。我們正在與禮來就該供應協議協商談判。

業 務

根據該協議，禮來於2015年6月26日向我們支付36,000,000美元的不可退還前期付款，作為其享有協議下的權利及義務的代價，該款項與上文所述分攤的信迪利單抗開發成本分開支付。在該筆前期付款中，5,000,000美元為我們與Adimab合作須由禮來向Adimab支付的款項，有關詳情概述於下文「一與Adimab的合作協議」。除分佔IBI-301及上述信迪利單抗商業化的損益外，倘信迪利單抗(ABI-308)達到若干淨銷售目標，我們將有權獲得總計高達75,000,000美元的階段付款。

根據禮來中國協議，我們與禮來成立聯合督導委員會，雙方代表數相同，負責協調及監查中國產品的開發及商業化活動以及決策，包括定期審批須由我們與禮來等額分攤的信迪利單抗開發成本預算。然而，倘聯合督導委員會不能就決議達成一致，我們對中國產品的開發擁有最終決策權。任何一方均無權單方面最終決定削減中國產品開發計劃或增加信迪利單抗(ABI-308)開發活動。在監管機構批准中國產品後，禮來擁有商業化決策的最終決策權。禮來在行使該決策權時須使用其商業合理努力。倘禮來選擇在監管部門批准後不將中國產品商業化，則該商業化權利將歸還予我們，而我們預期此將不會對我們的業務造成任何重大不利影響。

有關我們與第三方合作的風險，請見「風險因素－與我們對第三方的倚賴有關的風險」一節。

於該等中國產品的開發及商業化過程中，我們與禮來均維持對各自背景知識產權的擁有權。我們將擁有與(i)中國產品及(ii)中國產品的獨特細胞株相關的所有已產生知識產權。我們向禮來授出若干專利、專有技術及監管批准下的一項獨家授權（附有轉授的權利），以在中國商業化中國產品。我們控制根據禮來中國協議開發的與IBI-301及信迪利單抗相關的專利的整個申請及執行過程。我們保留開發、製造並共同推廣中國產品的權利。我們亦就禮來在中國商業化中國產品向禮來提供我們若干商標的非獨家授權。我們同樣獲得禮來商標的非獨家授權，並有權就我們可能將中國產品商業化轉授該權力。

禮來中國協議的初始年期按逐個產品及區域基準持續直至在一個區域內進行一款中國產品的首次商業銷售後第15年，而禮來中國協議其後會自動續期一年，除非禮來至少在初始年期結束前180天前或當前的續期結束前發出書面通知，表示不願在中國將

業 務

該中國產品進一步商業化。除若干慣常終止權利（例如就另一方的未經補救的重大違約或另一方破產而行使的終止權利）外，禮來有權全權決定終止禮來中國協議，惟須提前180天發出書面通知。

除若干有限的例外情況外，在禮來中國協議的初始年期內任何一方均不得在中國將靶向與中國產品相同的抗原的任何單克隆抗體或此類抗體的片段進行商業化。我們授予禮來優先選擇權可在中國境外的司法管轄權區獨家商業化IBI-301，惟在該等司法管轄權區，若未經重大額外臨床開發，則IBI-301的任何未來監管批准和相關備案將不足以支持任何相關司法管轄權區的監管批准備案。倘我們收到第三方就上述者發出的要約，我們必須以書面形式告知禮來該要約，而禮來將在收到此通知後45天內行使其優先選擇權。我們亦授予禮來與上述者有關的首次談判權，禮來可以在收到我們有意與第三方訂立條款清單或商務談判的書面通知後45天內行使該權利。

中國獨家授權及合作協議增補資料

於2015年10月，我們與禮來訂立禮來中國協議增補資料（「禮來中國增補資料」），據此，雙方同意促使開發三種額外候選藥物，包括雙特異性PD-1單克隆抗體（「雙特異性PD-1產品」，包括IBI-318及IBI-319）。

根據禮來中國增補資料，我們與禮來須共同合作開發雙特異性PD-1產品。禮來負責開發有關各類潛在雙特異性PD-1產品的臨床前數據資料，並授權我們在中國開發禮來首選候選藥物，包括IBI-318及IBI-319。倘我們決定開發禮來的首選雙特異性PD-1候選產品，禮來會向我們授出與雙特異性PD-1產品相關的若干禮來專利及專有技術以及禮來於我們與禮來共同擁有的若干專利及發明中的權利的獨家授權（連同在若干條件下的轉授權），以開發、生產及商業化任何在中國使用的首選雙特異性PD-1產品。於在中國完成首選雙特異性PD-1產品的1期臨床試驗後，我們必須提供所有1期最終數據供禮來進行評估及審核，而禮來將有權選擇在中國開發及商業化首選雙特異性PD-1產品。除非禮來行使該權利，否則我們將負責有關該產品開發、生產及商業化的所有成本及決策。此外，倘我們尋求第三方合作夥伴進行有關商業化，我們授予禮來優先談判權，以在中國商業化雙特異性PD-1產品。

倘我們決定開發及商業化禮來的首選雙特異性PD-1候選產品，我們將結欠禮來總計高達37,000,000美元的階段付款，並將結欠禮來佔淨銷售額的某個中低個位數百分比

業 務

的授權費。如「一與Adimab合作」所述，我們亦將單獨負責就該首選雙特異性PD-1產品的淨銷售額支付結欠Adimab的若干授權費。

倘我們決定不開發禮來在中國的首選候選藥物，禮來可能會開發該首選雙特異性PD-1產品。在此情況下，我們將向禮來授出與該等首選雙特異性PD-1產品有關的我們若干專利、專有技術以及共同擁有的專利及發明的獨家授權，以在中國開發及商業化可用於任何用途的該種產品。禮來將結欠我們的開發階段付款共計21,000,000美元，及按淨銷售額計的授權費。在此情況下，禮來將負責向Adimab支付上述授權費。

倘我們選擇在中國開發一種禮來首選的雙特異性PD-1候選產品，而禮來選擇參與我們的開發及商業化工作，則各方將向對方授出與該首選雙特異性PD-1產品有關的專利、專有技術、共同專利及共同發明的其他權利，以在中國開發、生產及商業化該產品。雙方其後將平均分攤開發成本及收入。倘禮來選擇參與，其可(i)就每種雙特異性PD-1產品向我們支付前期費用25,000,000美元或(ii)就每種雙特異性PD-1產品向我們支付前期費用15,000,000美元及最多47,500,000美元的階段付款。

雙方議定，只要有關中國雙特異性PD-1產品的禮來中國協議及禮來中國增補資料生效，或我們並無選擇就禮來在中國的首選候選藥物而行使我們的開發權，任何一方在一段時間內均不會於中國開發與雙特異性PD-1產品靶向相同受體的PD-1雙特異性抗體。

中國境外PD-1獨家授權及中國境外PD-1授權協議（統稱「禮來中國除外協議」）

於2015年3月訂立的禮來中國除外協議規管在中國以外的世界其他地區就信迪利單抗開發細胞株及禮來就雙特異性PD-1產品（「中國除外雙特異性PD-1產品」）（統稱「中國除外PD-1產品」）開發細胞株。該協議於2015年7月、2015年10月、2017年12月及最近一次於2018年6月進行修訂。

根據禮來中國除外協議（經修訂），禮來全面負責自費在中國以外的世界其他地區開展有關中國除外雙特異性PD-1產品的開發、監管、生產及商業化活動。禮來亦負責開發用於表達中國除外PD-1產品的細胞株。

於2017年12月，根據我們與禮來訂立的函件協議，禮來選擇不開發信迪利單抗作為禮來中國除外協議下中國境外的單一療法。信迪利單抗（作為中國境外單一療法）的開發和商業化權利現在屬於我們。禮來保留有限權利，可結合禮來或其聯屬人士控制

業 務

的一種或多種活性藥物成分開發信迪利單抗（「禮來PD-1複合產品」），直至我們與第三方就在中國境外開發信迪利單抗訂立協議。倘我們在禮來已經開始就禮來PD-1複合產品進行患者給藥後與第三方訂立協議，則禮來將繼續擁有任何禮來PD-1複合產品的開發權。倘我們與第三方合作在中國境外開發信迪利單抗，禮來將有權自我們根據我們所處的開發及商業化階段就該第三方合作自該第三方收取的任何酬金中收取一定百分比的款項。倘我們自行在中國境外開發信迪利單抗作為單一療法，禮來將有權獲得監管及商業階段付款，以及佔淨銷售額一定百分比的商業授權費。

作為禮來中國除外協議的一部分，我們於2015年6月29日收到20,000,000美元的前期付款，並可視乎年銷售額賺取佔雙特異性PD-1產品淨銷售額的一個較高個位數百分比的授權費。

根據禮來中國除外協議，我們向禮來授出與信迪利單抗相關的我們的專利及專有技術的獨家授權，以在中國境外開發、生產及商業化信迪利單抗。我們亦向禮來授出我們若干專利及專有技術的非獨家授權以開發及生產並向其授出有關專利及專有技術的獨家授權以商業化禮來根據禮來中國除外協議選擇自我們獲取授權的中國除外雙特異性PD-1產品。倘禮來根據禮來中國除外協議下未選擇的PD-1抗體商業化中國除外雙特異性PD-1產品，其結欠我們的階段付款將為以上所列款項的50%，而授權費將為佔淨銷售額中低個位數百分比的金額（視乎年度銷售額）。

各方仍為其各自知識產權的唯一及獨家擁有人。我們將擁有我們就禮來中國除外協議下的活動所開發的所有發明及知識產權，而禮來將擁有其在中國除外雙特異性PD-1產品的開發、生產或商業化過程中開發或就禮來中國除外協議另行開發的所有發明及知識產權。雙方將共同擁有彼等共同創造或付諸實踐的發明，以及根據協議制定的所有開發及商業化專有技術。禮來控制與中國除外雙特異性PD-1產品相關的專利的整個申請及執行過程，同時必須考慮我們有關任何申請措施的建議及意見並須就任何強制執行措施獲得我們的批准（不得無理由拒絕）。

禮來中國除外協議的年期按國家基準持續，直至(i)授權專利在該國家的最後批准到期，(ii)在該國家覆蓋中國除外雙特異性PD-1產品的數據保護期到期，及(iii)在該國

業 務

家首次商業銷售中國除外雙特異性PD-1產品後12年內（以較後時間為準）。除若干慣常終止權利（例如就另一方的未經補償重大違約或另一方破產而行使的終止權利）外，禮來有權全權決定終止禮來中國除外協議，惟須提前180天發出書面通知。

與Adimab合作

自2013年7月開始及經多次修訂（包括最近於2017年9月修訂），我們與Adimab, LLC（「Adimab」）訂立合作協議（「2013年Adimab協議」），據此，我們同意就共同發現及優化針對多個靶點的抗體進行項目合作。該合作始於一項靶向PD-1（包括信迪利單抗）抗體的共同發現及優化項目，我們在合作中負責制定生產該等抗體的流程，並在中國、香港及台灣將該等抗體商業化為醫藥產品。我們通過該合作與Adimab共同發現了信迪利單抗。隨著時間的推移，我們已將合作的範圍及數量擴大至包括靶向PCSK9（IBI-306）及OX40（IBI-101）及其他靶點的抗體的發現、優化及開發。

根據2013年Adimab協議，Adimab主要負責有關Adimab向我們交付的個別抗體（「Adimab產品」）的發現及優化工作。在我們的管線候選藥物中，Adimab產品當前包括信迪利單抗、IBI-306、IBI-101、IBI-318及IBI-319。我們主要負責(i)開發任何Adimab產品，包括進行臨床前工作及臨床試驗，(ii)生產任何Adimab產品，包括在中國、香港及台灣進行流程制定、放大試驗及配方，以及(iii)商業化Adimab產品，包括世界各地的相關規管活動（IBI-306除外），我們對IBI-306的商業化責任僅涉及中國、香港及台灣。Adimab可能通過合作夥伴負責將IBI-306在世界其他地區商業化，包括進行IBI-306商業化所需的監管活動。我們擁有優先談判權，可在全球範圍內供應任何Adimab產品以供開發和商業化。然而，倘我們與Adimab在三個月的談判期後無法就某種Adimab產品的臨床或商業供應達成供應協議，Adimab可能與第三方達成此類協議以生產該種Adimab產品，或選擇自行在中國、香港和台灣以外地區生產該種Adimab產品。倘Adimab選擇自行或通過第三方生產Adimab產品，我們同意向Adimab或有關第三方轉讓由我們控制的必要且專用於生產該Adimab產品的所有專有技術（惟相關的工作細胞庫除外），費用由Adimab承擔。

根據2013年Adimab協議，我們與Adimab成立了一個由各方委派相同人數代表組成的聯合督導委員會，負責協調及監督有關Adimab產品的全球開發、生產及商業化策略。倘雙方無法解決糾紛，我們對在中國、香港及台灣開發、生產及商業化Adimab產品擁有最終決策權。Adimab對在世界其他地區開發、生產及商業化Adimab產品擁有最終決策權。

業 務

我們及Adimab各自擁有我們先前已有的所有知識產權。不論發明者身份，在根據2013年Adimab協議執行活動時創造或付諸實踐的任何發明均將由雙方共同擁有。我們向Adimab授出我們知識產權的全球性、可轉授、非獨家授權，以發現Adimab產品。我們亦向Adimab授出我們專利及共同發明下的一項全球性、須付授權費、可轉授、非獨家授權，以供Adimab開發、生產及商品化Adimab產品。Adimab同樣向我們授出Adimab專利及共同發明下的一項全球性、須付授權費、可轉授、非獨家授權，以供開發、生產及商業化Adimab產品。

根據2013年Adimab協議，Adimab授予我們一項Adimab的PD-1相關專利的非獨家、全球性、須付授權費、可轉授授權，以開發、生產及商業化PD-1產品。有關我們已與禮來達成合作關係的若干PD-1產品（包括信迪利單抗）的更全面詳情，載述於「一與禮來合作」。根據Adimab、禮來與我們之間的關係，我們訂立一項轉授協議，以便禮來將可直接向Adimab支付若干款項，而非通過我們間接向Adimab作出有關付款。根據我們與禮來的合作，Adimab向我們和禮來收取階段付款共計15,000,000美元。該等付款包括一筆由禮來向Adimab支付的5,000,000美元付款，一筆由我們於2017年12月27日向Adimab支付的5,000,000美元付款，以及另一筆由我們在2018年2月1日向Adimab支付的5,000,000美元付款。Adimab亦有權根據雙特異性PD-1產品（包括IBI-318及IBI-319）的開發情況向禮來收取額外階段付款，且按2013年Adimab協議所涵蓋PD-1產品的年銷售額計，將有權向禮來收取佔中國國內淨銷售額的某個較低個位數百分比的授權費及佔中國境外淨銷售額的某個中間個位數百分比的授權費。Adimab將獲得雙特異性PD-1產品授權費付款50%的可減免。

根據2013年Adimab協議，我們控制在中國、香港及台灣進行的與Adimab產品相關的授權專利的申請及執行，而Adimab控制在中國、香港及台灣以外的所有司法管轄權區進行的與Adimab產品相關的授權專利的申請及執行。

2013年Adimab協議將按逐一國家及逐個產品基準持續，直至(i)在某一國家涉及Adimab產品的授權專利的最後批准到期，及(ii)在該國家首次商業銷售Adimab產品後12年內（以較後時間為準）。除另一方可就未補救重大違約行為行使終止權外，倘(a)並無Adimab產品進入臨床試驗階段，(b)並無Adimab產品正在開發中，及(c)未進行開發並非因為一方為尋求終止協議而違約所導致，則任何一方在2022年9月之後可在提前六個月向另一方發出書面通知後隨時終止2013年Adimab協議。

自2016年1月起，我們與Adimab訂立一項額外合作協議（經修訂，「2016年Adimab協議」），據此，Adimab將發現針對我們所選靶點的新抗體（包括OX40）（統稱

業 務

「2016年Adimab產品」)。根據2016年Adimab協議，我們向Adimab授出我們專利及專有技術下的一項非獨家、不可轉授授權，以便Adimab可開展其發現工作。

我們保留2016年Adimab協議下開發及商業化Adimab在其研究中發現的任何2016年Adimab產品的選擇權。於我們按逐個產品基準行使該選擇權後，Adimab將向我們轉讓所選2016年Adimab產品的全部擁有權及該等產品所涉及的專利。Adimab亦將根據Adimab的知識產權向我們授出一項全球性、須付授權費的可轉授授權，以供開發、生產及銷售該等所選2016年Adimab產品。為換取該等權利，我們於2016年3月22日向Adimab支付前期付款500,000美元。我們亦同意就Adimab公司僱員研究2016年Adimab產品所花費的時間向Adimab作出補償。Adimab將就各2016年Adimab產品收取總金額最多達1,400,000美元的臨床前階段付款。Adimab亦將就於不同國家或地區達成不同階段成就收取與OX40(ABI-101)相關的臨床階段付款(介乎1,000,000美元至5,000,000美元)。就其他2016年Adimab產品而言，Adimab將就於全球任何地方完成的工作(包括於中國完成的工作)收取上述階段付款。Adimab亦有資格收取佔有關各2016年Adimab產品的全球淨銷售額較低個位數百分比的授權費。

對於我們已行使選擇權的OX40產品(ABI-101)，我們同意於2017年10月31日向Adimab支付前期付款750,000美元。我們亦同意作出階段付款合共高達9,500,000美元。Adimab亦有資格收取佔OX40產品銷售額較低個位數百分比的授權費。

根據2016年Adimab協議，我們及Adimab各自擁有我們先前已有的所有知識產權。除有關Adimab發現技術的發明外，在根據該協議執行活動時創造或付諸實踐的任何發明均將歸屬發明方。由Adimab創造及擁有的發明須受我們的選擇權規限，我們可以通過有關選擇權獲得該等發明的擁有權或授權。

根據2016年Adimab協議，除若干有限的例外情況外，我們不得研發或商業化任何與2016年Adimab產品相關的抗體或任何改良或衍生形式的此類抗體或任何與上述者相關的產品，惟經2016年Adimab協議允許者除外。

我們控制涉及2016年Adimab產品的所有專利的整個申請過程。倘我們行使於2016年Adimab協議下的選擇權，我們必須通過商業上合理的方式在美國、日本及歐洲就至少一種所選擇的2016年Adimab產品申請專利。在行使選擇權前後，Adimab將有權審查和說明涉及2016年Adimab產品的任何專利的整個申請過程。倘我們並無行使選擇權，則所有已提交的相關專利必須立即放棄而不予公佈。

業 務

2016年Adimab協議將持續(i)直至最後到期研究計劃結束時(倘我們並無行使我們的選擇權);或(ii)倘我們行使我們的選擇權，則按照逐一國家及逐個產品基準直至(a)於該國獲授的專利最後到期以及(b)在該國首次商業銷售2016年Adimab產品後12年內(以較後者為準)。任何一方均可在另一方發生未補救重大違約行為後終止2016年Adimab協議。

與韓美合作

於2017年3月，我們與北京韓美藥品有限公司訂立一項合作協議，以開發及商業化一種抗HER2/PD-1雙特異性抗體IBI-315。北京韓美藥品有限公司為Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd.的附屬公司。

根據該合作協議，訂約方同意共同參與開發IBI-315。韓美將牽頭在中國境外進行初始產品開發及創新，以及後續的產品開發。我們將牽頭在中國進行產品開發及開發全球性生產流程。於開發及商業化IBI-315時，訂約方將分攤開發及商業化開支以及分享利潤。

於開發及商業化IBI-315過程中，各方維持對自身背景知識產權，以及任何一方根據合作協議對知識產權所作改進的擁有權。合作協議任何一方開發的知識產權(並非僅一方經改進的知識產權)由雙方共同平等擁有。一方向另一方提供該方知識產權及共同知識產權的合作獨家(與另一方)繳足、免授權費授權，惟以在開發IBI-315過程中根據合作協議執行所需者為限。

根據合作協議，任何一方均無義務支付任何前期付款、階段付款或授權費，且於往績記錄期間本公司並無根據合作協議作出或收取任何款項。

來自Protevo的獨家授權

於2012年6月，我們與台灣的圓祥生命科技股份有限公司(前稱ProtevoBio, Inc. (「Protevo」))訂立協議(「Protevo協議」)，據此，Protevo向我們授出若干Protevo專利、專利申請及專有技術的獨家全球性授權，以開發、生產及商業化含一種雙特異性抗補體/VEGF蛋白ACVP1及其變異體(「ACVP1產品」)的生物藥品。根據Protevo協議，我們有權轉授Protevo授出的授權，惟我們必須事先向Protevo發出通知，告知我們

業 務

訂立轉授協議的意向以及就有關建議轉授協議進行討論及評論的時機。我們必須通過商業上合理的努力在中國開發ACVP1產品，就ACVP1產品獲取監管批准，生產ACVP1產品及將其商業化。我們目前開發的ACVP1產品是IBI-302。於在中國取得監管批准及成功推出ACVP1產品後，我們必須通過商業上合理的努力在針對僅在中國獲得監管批准的ACVP1產品授出上市監管批准的國家取得監管批准或物色一名轉授方在該等其他國家開發或商業化ACVP1產品。我們並無違反就IBI-302採取商業合理努力的契諾，且IBI-302的開發並無遭遇任何重大阻礙。

為換取該等權利，我們向Protevo支付前期付款250,000美元。我們亦向Protevo支付250,000美元的階段付款，用於驗證ACVP1體外及體內的活性，及500,000美元的階段付款，用於在中國提交ACVP1產品的IND申請，並可能在日後於中國就一種ACVP1產品結欠總額高達3,500,000美元的以下階段付款。此等階段付款為：500,000美元用於在中國開展2期臨床試驗，1,000,000美元用於在中國開展3期臨床試驗，以及2,000,000美元用於ACVP1產品的商業化推出。我們亦同意向Protevo支付在中國或任何上述其他國家賺取的淨銷售額低個位數百分比的授權費。就世界其他地區的銷售而言，我們同意向Protevo支付我們收取的任何轉授收入的30%，以抵銷因轉授而產生的中國除外開發成本。此外，我們亦同意向Protevo支付我們收取的轉授授權費的30%，惟須遵守涉及產品有效申索或自專利的2011年優先權日七年內待決的申索問題的專利申請規定。

我們的平台

我們已創建一個集抗體候選藥物的發現、開發、生產及商業化為一體的全面集成平台，適用於腫瘤、眼科、自身免疫及代謝疾病領域。我們全面集成的平台，使得不同職能團隊在候選藥物生命週期中各關鍵環節之間的無縫合作成為可能，從而提高開發速度和成功可能性，同時降低開發成本。此外，我們的平台通過了開發信迪利單抗及管線中其他生物類似藥的壓力測試，同時要求各職能部門完善各自的流程、方法及合作技能。

在自成立以來的較短期間內，我們已成功積累成為一家全面集成生物藥物平台公司所需的所有必要能力。該等能力分佈在四個主要功能平台：藥物發現及臨床前開發、CMC及生產、臨床開發及商業化。我們已優化該等單獨功能平台，且已在候選藥物生命週期的關鍵點建立跨功能集成方面投入更多精力。根據弗若斯特沙利文的資料，中國潛在創新候選生物藥物的研發開支在發現及臨床前開發階段一般介乎人民幣100百萬元至人民幣150百萬元不等，及在臨床開發階段一般介乎人民幣250百萬元至人民幣350百萬元不等。此外，我們已為該等單獨職能平台建立了一個高效的運營系統，從而為形成貫穿發現、生產及商業化強大的創新藥物管線奠定了堅實的基礎。

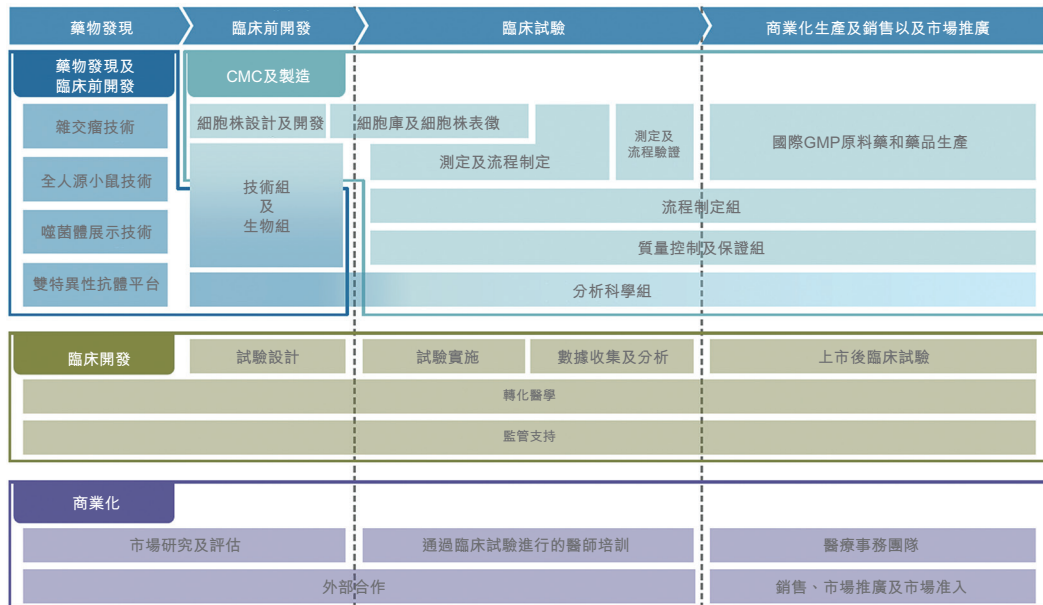
業 務

我們的全面集成平台能夠應對有關工程抗體的常見挑戰，涉及設計針對免疫原性的安全措施、確保產品穩定性的生產流程、進行純度及產量的放大試驗。

- 免疫原性：我們的平台發現並開發全人源抗體，以最大限度降低免疫原性。在發現階段，本公司獨立或與其合作夥伴合作，利用人類DNA序列設計抗體分子以降低免疫原性風險，並檢查歷史蛋白數據庫的氨基酸序列，消除已知的免疫原性風險。此外，本公司設計的抗體具有一系列所需的特性，如高靶點結合親和力、理想的Fc功能及較高的產品質量，進而可以在相對較低的劑量及給藥頻率下產生臨床效果，進一步降低免疫原性風險。對於抗PD-1產品信迪利單抗，本公司從早期發現階段即開始了解其潛在的作用機理，並在整個開發過程中檢驗其設計的產品特性。例如，本公司在臨床研究期間密切監測免疫原性，確保產品安全性及功效。本公司使用信迪利單抗治療復發／難治性經典霍奇金淋巴瘤的臨床試驗結果驗證了本公司對信迪利單抗的設計，觀察到的免疫原性低於1%。
- 確保產品穩定性的生產流程：當每種抗體候選藥物通過從發現到開發到生產的一體化平台的每個環節時，本公司會密切監控抗體的設計關鍵質量屬性，從而確認安全性及功效。本公司採用最先進的分析技術確保整個生產過程中產品質量的一致性，因為與本公司的設計出現任何偏離均會導致所需的接觸時間及輸注頻率、治療費用及患者生命質量出現偏差。
- 進行純度及產量的放大試驗：本公司在生產過程中遵守全球標準，並在某些方面甚至超越有關標準。例如，從毒理學研究到臨床生產再到商業生產，本公司利用其質量控制系統控制原料的進料。隨著生產方面放大試驗的進行，本公司利用集成平台密切監控並確保產品產量及質量（包括純度及雜質）的一致性、產品相關異質性及其他一般性質。本公司不僅使用受控原料供應方法幫助確保產品質量的一致性，而且亦採用一系列表徵方法確保包括Fc功能在內的產品質量的可比性。此外，本公司進行風險分析並採取質量源於設計(QbD)的方針，在其生產過程中應用控制策略，包括放大試驗。

業 務

下圖列示我們全面集成平台的四個主要功能。



藥物發現及臨床前開發

我們的全面集成平台在該方面專注於新候選藥物的發現及臨床前開發。我們已發現12種當前處於不同開發階段的候選藥物，包括三種由我們自行發現的藥物（即IBI-307、IBI-322及IBI-323），及其他九種與我們的合作夥伴合作發現的藥物（即信迪利單抗、IBI-306、IBI-101、IBI-188、IBI-110、IBI-939、IBI-318、IBI-319及IBI-315）。

我們使用各種抗體發現和工程技術（無論是獨自還是與第三方合作），生成新型單特異性或雙特異性抗體，評估其潛在功效並最終確定該等抗體是否可以進一步開發為治療劑。我們用來生成單特異性抗體或開發雙特異性抗體的四種主要方法總結如下：

- **雜交瘤技術**：我們首先通過用注射靶抗原的免疫小鼠生成小鼠抗體。然後，我們通過稱為人源化的過程將小鼠抗體轉化為具有模擬人抗體特徵的抗體。
- **全人源化小鼠**：我們從人抗體發現平台（包括Trianni, Inc.及Harbour Antibodies）的第三方開發商獲得具有人免疫系統的小鼠。該等小鼠品系可用於發現潛在人類單克隆抗體候選藥物。關於我們用於發現候選藥物的小鼠品系的更多資料，請參閱「一 原材料及供應商」。
- **噬菌體展示**：我們使用蛋白質靶點從我們自有的專有人類合成抗體庫（也稱為噬菌體文庫）篩選單克隆抗體。該過程稱為噬菌體展示。

業 務

- **雙特異性抗體平台**：我們與禮來、韓美及岸邁等第三方開發商合作，通過開發兩種不同的單克隆抗體並將該等抗體組合成單個分子來生成雙特異性抗體。關於我們與禮來和韓美分別合作開發新型雙特異性抗體的更多資料，請參閱「— 合作協議 — 與禮來合作」及「— 合作協議 — 與韓美合作」。

通常，我們的藥物發現及開發項目團隊會在候選藥物開發過程中將全公司的相關專家匯聚在一起（倘需要）。此乃包括持續參與我們的CMC職能，在早期階段識別可能妨礙候選藥物臨床試驗或阻礙候選藥物高效製造的性徵，令有關問題可在候選藥物進入開發下一階段前得到有效解決。為確保高效合作，我們的項目團隊由下文所述各小組委派一名主管進行聯合管理。

- **技術組**：技術組在確定候選抗體藥物的靶點後處理藥物發現及開發步驟，包括基因工程、候選藥物的預配方研究及最初生理反應以及化學性徵。我們的技術組通過不懈努力發現可結合兩個靶點的雙特異性抗體，該發現屬於免疫腫瘤研究的前沿領域。
- **生物組**：生物組識別疾病及藥物靶點並從化學及生理學角度研究候選藥物的各項功能（包括進行抗體與靶點相互作用的生化及生理學分析）。

於最後可行日期，我們的藥物發現職能部門由擁有藥物發現及開發經驗的核心管理團隊領導及包括47名僱員，其中14名成員持有博士學位，及28名成員持有碩士學位。技術組的成員通常擁有生化、蛋白質工程及建模背景。生物組的成員通常擁有免疫學及體內藥理學背景。

CMC及製造

我們全面集成平台的此方面覆蓋包括工藝開發及分析科學在內的CMC職能。該等職能中的每一項均與另一項無縫協作，同時該小組亦支持我們的製造能力。

基於質量源於設計(QbD)的理念，我們已建立一個完整、以產品為導向的平台，以促進成藥性評估、高表達生產細胞株的開發、細胞培養、純化、配方及填充／整理工藝的開發及擴展、分析開發、技術轉讓、商業生產及質量控制。該平台使我們有能力將候選藥物高效及有效地推向商業化。此外，我們已建立國際標準商業生物藥生產設施。

業 務

CMC能力包括以下職能。

- **工藝開發組**：工藝開發組專注於開發適用於臨床及商業生產的全面工業製造流程，該流程既可以使藥物生產具成本效益，亦可以加快藥物生產的速度。該小組已開發出高度專業技術，以應對高效製造我們開發的新型及複雜蛋白質候選藥物所面臨的特定固有挑戰。
- **分析科學組**：分析科學組實施以科學驅動、以臨床及商業化生產為導向的方針，以在每種候選藥物的生命週期內開發及應用經典及最先進的分析技術及工具。該團隊支持我們全面集成平台的所有其他職能（尤其是藥物開發、工藝開發及質量控制職能）並與之密切合作。該小組的工作包括：
 - 對每種候選藥物主要質量特性的早期評估，確定其有望開發為一種穩定及具成本效益的新藥（亦稱作藥用性）；
 - 對蛋白質結構及作用機理的全面透徹研究與分析；及
 - 從開發到全面生產、質量控制及藥物釋放等環節所實施的策略來評估產品生產，以進行IND及NDA申請。
- **質量控制和保證組**：質量控制和保證組監督我們設施及產品的質量，以及研發、生產及商業化候選藥物及未來潛在商品所採用的質量系統。該小組的工作包括：
 - 確保整個生產過程中的質量控制，包括原料藥及藥品規格、測試原材料以及產品質量評估；
 - 在整個業務流程中設立質量保證系統，包括僱員培訓計劃、各個業務分部的審計及產品生產；及
 - 設施及設備核驗，包括進行實驗室試驗以驗證某一流程、方法、程序、設備或重要工作是否妥切。

業 務

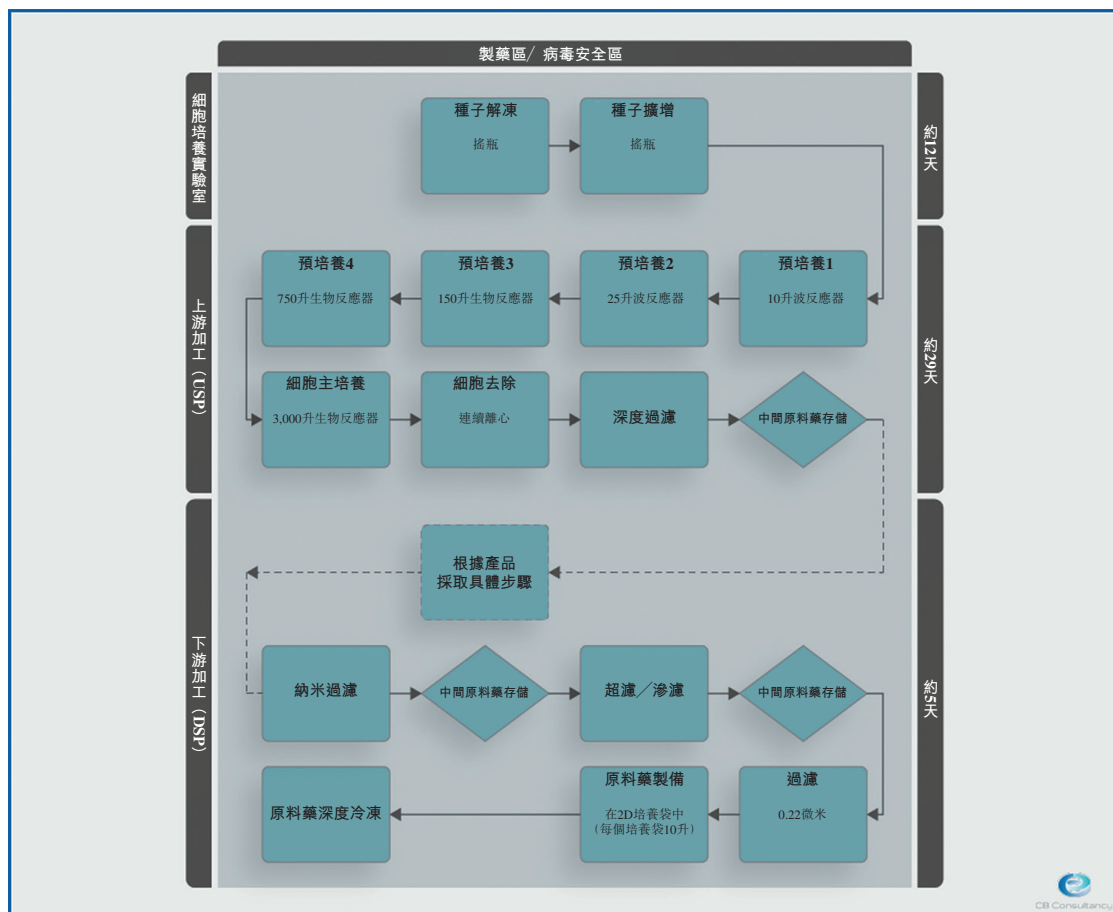
我們的CMC和生產能力是通過下文所概述的若干關鍵技術和流程實現。

- *細胞株設計與開發*：這是藥物開發的核心過程，一旦確定候選生物藥物，我們培養宿主細胞以產生治療性蛋白質。細胞株是從單個細胞中遺傳生成的細胞群，含有相同基因組成，從而產生相同的蛋白質。細胞株的生成率決定了細胞株的生產成本，而細胞株的質量決定了相關生物藥物的質量。我們利用專有技術構建了最先進的細胞株開發平台。我們使用第三方細胞株進行細胞株設計和開發，並正在開發我們自己的專有細胞株。截至最後可行日期，我們已就藥物開發目的開發了超過20種細胞株。
- *細胞庫及細胞株特徵*：細胞株經定義並發育後，細胞株會被製作成一系列細胞庫，細胞庫由足夠數量的儲存在液氮中的細胞瓶組成。製作細胞庫的過程為細胞庫建設過程。細胞庫根據監管指導進行測試及記錄特徵，以確保預期生成候選生物藥物的有關細胞庫純淨、無微生物或支原體污染，並且未受病毒污染。
- *測定及工藝開發*：這是在建立細胞庫後，我們開發可大規模生產候選生物藥物，並隨著時間推移產生一致結果的生產流程的過程。該流程涉及多個基本步驟。由於蛋白質通常不穩定，我們測試並開發含穩定劑的緩衝溶液（稱為製劑），並將蛋白質與製劑結合起來，以穩定臨床使用的蛋白質。此外，一旦生成候選生物藥物，我們會就候選藥物開發並進行多項測定，以確保其安全、有效及各生產批次一致。
- *測定和工藝驗證*：生產工藝及相關測定方法一經設定後，我們會對其進行驗證，以確保每次產品的生產及測試都能產生一致的結果。此流程稱為測定和工藝驗證。

業 務

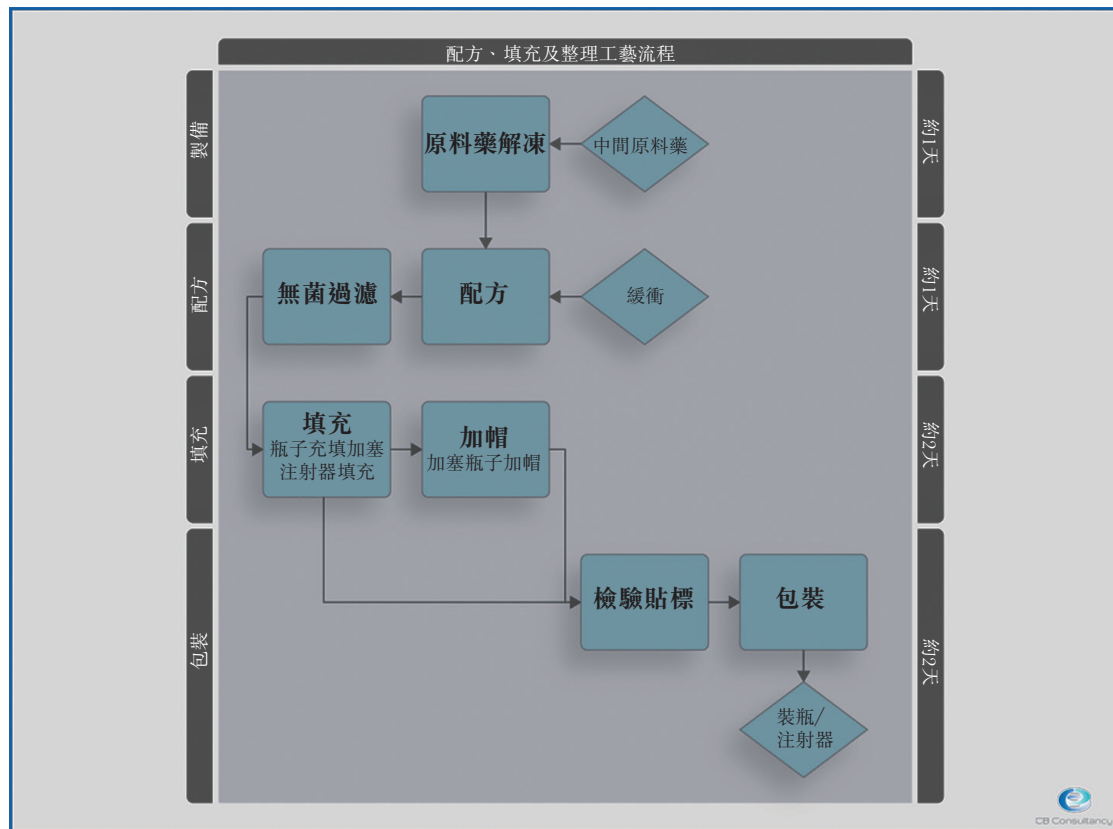
- 原料藥及藥品生產：在生產工藝及相關測定獲得驗證後，該等工藝及測定方法將在大規模生產設施被用於生產我們供臨床試驗及未來商業化的候選藥物。我們的生產能力包括原料藥及藥品生產，涵蓋了上游細胞培養及下游純化、配方、無菌灌裝及包裝。單一使用技術已在我們的原料藥生產中使用。大型不銹鋼生物反應器設施正在建設中。

下圖列示生產我們單克隆抗體的基本流程。該流程的某些方面視所生產的特異性單克隆抗體而異。



業 務

下圖列示配方以及填充／整理工藝的基本流程。



我們在蘇州主園區運作我們的生產設施，該等設施的設計符合中國及國際製藥標準。從設立之初，我們一直專注於建造及營運旨在符合嚴格的國際藥品生產質量管理規範(GMP)的生產設施。我們已在日常過程中對生產設施進行全面檢查以評估符合行業GMP及質量合規標準的情況。

- **生產樓宇1**：我們的生產樓宇1的佔地面積為21,579.52平方米，目前容納第一階段生產設施（三套1,000升的一次性生物反應器）。該等設施生產我們用於臨床試驗的藥物。我們預期現有設施將能夠支持我們最先推出兩種產品（即信迪利單抗及視乎監管審核程序的速度而定，IBI-303或IBI-305）直至2020年的商業生產需求。

業 務

- **生產樓宇1的擴建：**我們已開始第2期生產設施的建設，該設施亦將位於生產樓宇1內。完工後，該等設施將配置六套3,000升的不鏽鋼生物反應器，使我們的總產能達到21,000升。該擴建將為我們提供支持商業生產以及臨床試驗的額外產能。該等設施預計於2019年下半年投入運營，而我們預期該等設施會提供足夠產能以支持至少五年的業務增長需求。
- **生產樓宇2：**我們的生產樓宇2有額外24,330.12平方米的樓面面積可供我們日後業務發展所用。我們計劃於需要時在該樓宇內安裝四套15,000升的不鏽鋼生物反應器。

製造業受到多項法規制約，這些法規對（其中包括）記錄保存、生產過程和控制、人員、質量控制和質量保證等均有各種程序和文件管理要求。我們的生產設施根據cGMP規定所設計運行並預期會取得相關認證。我們持有NMPA所頒發的藥品生產許可證，並根據該證書營運我們的生產設施。

臨床開發

我們的全面集成平台的臨床開發職能負責管理臨床試驗，包括臨床試驗設計、實施和試驗數據收集及分析在內。截至最後可行日期，我們設計並實施超過12項臨床研究。

我們的臨床開發職能與位於中國不同地區的眾多醫院和主要研究機構建立了長期合作關係，為我們提供隨時可用的臨床試驗設施和服務。我們相信該等設施的規模和地理多樣性為我們進行大規模臨床試驗提供了顯著的優勢，並使我們能夠同時進行多項臨床試驗。

我們利用受託研究機構及顧問在中國和美國管理、執行和支持我們的臨床試驗和臨床前研究。我們在挑選受託研究機構時會考慮多個因素，諸如彼等的資質、學術及專業經驗以及行業聲譽等。受託研究機構為我們提供了一系列複雜臨床試驗所需的產品和服務。除所提供的服務和產品的範圍、深度和質量外，我們還高度重視我們的受託研究機構是否具備進行最佳選址、及時招募患者和有效開展複雜臨床試驗的能力。我們通常會與受託研究機構訂立主服務協議，並就每個臨床前或臨床研究項目再簽訂單獨的工作訂單，或我們與受託研究機構就單個項目訂立研發合約。我們監督該等第三方服務提供商，以確保彼等以符合我們的協議及適用法律的方式履行對我們的職責，並保護我們的試驗及研究所產生的數據的真實性。

業 務

我們通常與受託研究機構訂立協議的主要條款概述如下：

- **服務。**受託研究機構向我們提供與協議或工作訂單中規定的與臨床前或臨床研究項目相關的服務。
- **期限。**受託研究機構須在規定時間內完成臨床前或臨床研究項目。
- **付款。**我們須按照訂約方同意的付款時間表向受託研究機構付款。
- **知識產權。**我們擁有來自臨床前或臨床研究項目的所有知識產權。
- **風險分攤。**各訂約方應就因其過錯或重大過失造成的損失向另一方作出彌償。倘由於無法解決的技術困難或因無法控制的情況而導致研究失敗，則各訂約方應就如何分攤由該失敗造成的損失進行談判。

我們相信我們在招募臨床試驗參與者方面的實力以及我們開展大量、高質量臨床試驗的能力，使我們能夠通過可靠高效地生成必要的數據，從而縮短我們的藥物開發時限。在我們的受託研究機構遍佈各地的醫院合作夥伴的支持下，我們能夠招募專門人群進行一般難以招募到患者的臨床試驗。我們在招募和開展涉及多種治療領域（包括腫瘤、眼科以及自身免疫性及代謝性疾病）的試驗方面擁有專業知識和經驗。

臨床開發職能亦負責管理我們候選藥物的監管提交過程；在臨床試驗和商業化開始之前，需要向相關部門提交申請並獲得批准。臨床開發職能通過起草申報檔案，處理監管問題並對我們的候選藥物進行GMP準備情況評估來編製和管理監管備案。我們在中國和美國的監管備案方面擁有豐富的知識和經驗。

臨床開發職能亦包含醫學轉化功能，可為我們的臨床試驗製作生物標誌及診斷。

我們的臨床開發職能由我們的首席科學官Kerry Blanchard先生（醫學博士、哲學博士）領導。Blanchard博士從印第安納大學獲得化學理學士、生物化學博士及醫學博士學位。彼在布萊根婦女醫院、達納法伯癌症中心及哈佛醫學院完成了內科醫學住院醫生和血液學及腫瘤學研究員課程。Blanchard博士曾擔任禮來中國的China Medicines Development Unit及外部創新高級副總裁，在領先藥物發現及藥物開發方面擁有逾18年經驗。我們的臨床開發職能部門的主要管理成員在候選藥物臨床開發方面擁有扎實的專業知識，截至最後可行日期共有98名成員，其中8名成員持有博士學位及35名成員持有碩士學位。該職能的領導成員通常具有跨國生物技術及製藥公司的廣泛臨床開發經驗。

業 務

商業化

我們平台的此方面涵蓋市場推廣、銷售、醫療事務及市場准入。我們擬將信迪利單抗及其他候選藥物在中國進行商業化（倘獲得批准），並建立直銷團隊。目前我們正在建立及預期將於我們獲准在中國營銷信迪利單抗時擁有一支由250人組成的商業化團隊。預期到信迪利單抗的市場需求有所增加及於我們的第一種候選生物類似藥在中國進行商業化前，我們計劃將該商業化團隊擴大一倍，增至500人。

- **營銷及銷售。**我們正在擴大我們的銷售及營銷團隊，以覆蓋中國的大部分省市。於最後可行日期，我們的營銷領導團隊設有營銷負責人及三名營銷主管。我們的銷售領導團隊亦設有兩名銷售負責人及八名地區銷售主管。為籌備我們的首批獲准候選藥物的商業化銷售，我們正在擴大銷售及營銷團隊規模，我們的目標是於2018年第三季度末擁有所有營銷人員及一線銷售經理，並於2018年年底建成一支較大規模的銷售及營銷團隊。

我們的銷售及營銷團隊通過採用面向醫師的營銷模式向醫師及院長推廣我們日後獲批准的候選藥物，並側重於推廣我們產品的差異化臨床結果。此類營銷工作通常於預期候選藥物商業化將獲批准之前幾個月開始。

我們的銷售代表將專注於有效的市場覆蓋範圍及滲透情況，以滿足未來各地區對我們獲准候選藥物及其獲准適應症的預期需求。目前我們正在建立銷售團隊，其將致力於將我們用於其各自首批獲准適應症的後期核心產品商業化。隨著我們開發並開始商業化更多獲准產品及用於更多適應症的產品，我們將繼續擴大專職銷售團隊。

- **醫療事務。**我們亦快速建立由醫療經理及醫學聯絡人組成的醫療事務團隊，彼等主要負責發佈後臨床數據生成及醫療溝通。我們的醫療事務及營銷人員通過組織學術研討會及會議，贊助由研究人員主導的臨床試驗，提供學術諮詢服務及開發協作臨床解決方案，提高我們的品牌意識及認知度。
- **市場准入。**我們的市場准入團隊負責渠道及大客戶管理、保險、報銷及患者協助。我們已與醫師、院長及腫瘤領域的領先專家建立了穩固的關係。

業 務

我們的首席商務官劉敏先生領導我們的銷售、營銷和市場准入業務。劉先生之前為羅氏全球腫瘤特許經營領導團隊的成員以及羅氏在中國的兩個腫瘤事業部門的其中一個的副總裁兼主管。彼領導的部門負責用於治療肺癌、胃腸癌和血液病的產品營銷及銷售工作。作為我們的商務總監，劉先生得到了在醫藥行業擁有豐富商業經驗的主要商業領導成員的支持。我們為我們的銷售團隊提供內部教育和培訓，以提高彼等的銷售技巧和效率，確保彼等為我們的現有客戶及潛在客戶提供有關我們候選產品及未來產品的全面信息。

為進一步鞏固我們的競爭地位，我們將利用與禮來在中國就信迪利單抗及IBI-301訂立的聯合推廣及聯名安排並藉助禮來對中國市場的深入了解。我們亦預期從禮來在中國的商業化團隊及其在中國的制度關係中受益。

我們目前正在資助大量由研發人員主導的臨床試驗以產生國內臨床數據並積累相關臨床經驗，此乃會支持我們未來獲批准產品的臨床使用。我們正在建造基礎設施，此乃將令我們能夠採用集中式信息技術將來自各種渠道的市場信息整合到一個統一的系統中，以提高我們市場數據收集和分析的效率和有效性。

客戶

於往績記錄期間，我們的全部收入均來自向一家中國生物製藥公司授權及提供研發服務。截至2016年12月31日止年度，我們並無錄得任何收入。截至2017年12月31日止年度，我們已就向彼等授出專利技術以及就我們已終止開發為管線候選產品的早期候選藥物提供製造及驗證服務與該公司簽訂了協議，並從該等活動中產生收入。我們向客戶授權的候選藥物是一種抗VEGF融合蛋白，用於治療年齡相關性黃斑變性(AMD)及腫瘤。我們在極早的臨床前階段停止開發該候選藥物，因為當時我們意識到該候選藥物的商業可行性相對低於我們的其他管線候選藥物（如IBI-302）。於最後可行日期，該候選藥物仍處於臨床前階段。

截至最後可行日期，據董事所知，概無董事或任何股東於緊隨[編纂]完成後擁有超過5%的已發行股本（惟未考慮行使[編纂]的情況），彼等各自的任何聯繫人亦無在我們的客戶中擁有任何權益。

業 務

原材料及供應商

當我們開始進行新候選藥物的發現和開發時，我們通過獨立或與第三方合作的方式開發細胞株。我們維持一個主細胞庫並在兩個不同地點進行備份，並從主細胞庫產生工作細胞庫。

我們從第三方的人源抗體發現平台開發機構（包括Trianni, Inc.及Harbour Antibodies）授權獲得轉基因小鼠。該等品種小鼠已人源化，因此可表達人源蛋白，可用於發現針對人類炎症性疾病、癌症及其他靶點的潛在人類單抗候選藥物。

我們向全球業界領先、信譽卓越的製造商和供應商採購用於開發和生產我們候選藥物的設備。

我們定期向多家知名第三方供應商購買細胞培養基。我們收到細胞培養基後會進行測試以確保質量穩定。對於若干候選藥物，我們已開發並使用我們自有的專屬細胞培養基，並對該等細胞培養基的配方進行了優化。

我們利用委託研究機構及顧問在中國和美國管理、執行和支持我們的臨床試驗和臨床前研究。進一步詳情請參閱「－我們的平台－臨床開發」。

截至2016年及2017年12月31日止兩個年度，自我們的五大供應商的採購額合共分別佔我們總採購額的32.8%及39.2%（包括增值稅），而自我們最大供應商的採購額則分別佔我們總採購額的11.8%及13.1%（包括增值稅）。採購包括就研發目的而採購的原材料、第三方承包服務、機器及設備以及行政服務。於往績記錄期間，我們所有五大供應商均為獨立第三方。據董事所知，我們的董事、彼等各自聯繫人或截至最後可行日期擁有超過我們已發行股本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。

我們已與我們製造活動所需原材料的優先供應商建立關係，並認為彼等有足夠產能可滿足我們的需求。此外，我們認為目前有足夠可替代供應資源，且我們已制訂該等原材料的可替代採購策略。該等策略將於2018年年底執行，我們將根據供應連續性風險評估與該等替代資源建立必要的關係。我們目前向與之訂立長期供應合約的供應商訂購約70%的原材料及服務，我們按採購訂單訂購其餘的原材料及服務且並無訂立長期專用產能或最低供應安排。

業 務

獎項及認可

我們的領導人俞德超博士是中國生物製藥專家，發明了世界上首款基於溶瘤病毒的免疫治療藥物安柯瑞(Oncorine)，並共同發明及主導開發了首款創新型全人源抗體類治療藥物康柏西普(Conbercept)，且該產品已獲准在中國上市。俞博士為60多項已發佈專利及專利申請的發明人，曾發表50多篇SCI科學論文及專著。彼於2014年被評為「中國十大創新人物」、2015年被評為「中國年度安永企業家獎」、2016年被評為「江蘇省傑出企業家」。於2017年，俞博士被評為「2016年度科技創新人物」、「2017中國醫藥經濟年度人物」及「2017中國生命科學年度最具影響力人物」。於2018年，俞博士榮獲「第七屆中國僑界貢獻獎一等獎」。

俞博士目前擔任華人抗體協會董事會主席；全國生化檢測標準化技術委員會副主任委員；中國醫藥創新促進會藥物研發專業委員會副主任委員；中國免疫學會腫瘤免疫與腫瘤生物治療專業委員會副主任委員；中國醫藥生物技術協會常務理事；中國醫藥生物技術協會基因治療協會專業委員會常務委員；中國醫藥生物技術協會精準醫療專業委員會常務委員及中國抗癌協會腫瘤生物治療專業委員會委員。

本公司曾獲得多項中國國家、省級及地方部門撥付的研究補助，用於創新藥物開發工作，其中包括兩項補助撥款用於開發我們的信迪利單抗和IBI-301候選藥物，該兩種候選藥物已於2014年獲得中華人民共和國國家衛生和計劃生育委員會重大新藥創製辦批准。下表載列本公司獲得的主要研究補助撥款摘要。

業 務

管線候選藥物	撥款類型	撥款機構	項目名稱	撥款日期	批准撥款金額
IBI-301	2014年國家重大新藥創製專項	國家衛生計生委重大新藥創製科技重大專項實施管理辦公室	重組人－鼠嵌合抗CD20單克隆抗體臨床研究	2014年 6月12日	人民幣 5.28百萬元
信迪利單抗 (IBI-308)	2014年國家重大新藥創製專項	國家衛生計生委重大新藥創製科技重大專項實施管理辦公室	抗PD-1全人源單克隆抗體研製	2014年 6月12日	人民幣 3.49百萬元
IBI-310/IBI-101	2017年國家重點研發計劃－精準醫學研究重點專項	國家衛生計生委醫藥衛生科技發展研究中心	修飾型抗體治療藥物研發與治療標準化	2017年 10月18日	人民幣 3.51百萬元

我們的研發實力獲得認可，2015年被中國醫藥生物技術協會評為「中國醫藥與生物技術十大進展」企業之一。2016年6月，本公司入選國家「十二五」科技創新成就展，我們的成就得到國家領導人的認可。為表彰我們在創新藥物開發方面所取得的成就，本公司受邀參加2015年6月在華盛頓特區國務院舉行的第六屆美中創新對話並發表演講。我們被科學技術部火炬高技術產業中心選入「2017中國獨角獸企業榜單」。我們的成就獲得人民日報及華爾街日報高度關注並經由中央電視台報導。

業 務

競爭

我們的行業競爭激烈，並且正在迅速發生重大變化。儘管我們信任我們的全面集成平台、我們處於臨床和臨床前試驗階段的候選藥物構成的強大產品管線以及我們經驗豐富的領導團隊為我們帶來的競爭優勢，但我們面臨來自諸多不同來源的潛在競爭，彼等致力於開發針對與我們開發的候選藥物所治療的相同症狀的療法。該等競爭對手包括默克、百時美施貴寶、羅氏、江蘇恒瑞、齊魯製藥及海正藥業等主要製藥公司、百濟神州、君實及復宏漢霖等專業製藥和生物技術公司、學術機構，政府機構和研究機構。任何我們成功開發和商業化的候選藥物都將與現有藥物以及將來可能推出的任何新藥進行競爭。

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足夠。我們的主要保單覆蓋因事故或自然災害造成的財產損失、運輸過程中的產品損壞以及臨床試驗中的不良事件。我們並無投購產品責任險或主要人員險。

僱員

下表載列於最後可行日期按職能劃分的僱員明細：

職能	人數	佔總人數百分比(%)
研發	252	49.4
製造	183	35.9
銷售、一般及行政	75	14.7
總計	510	100.0

截至最後可行日期，我們在蘇州有448名僱員及在上海有62名僱員。

與主要管理及研究人員訂立的僱傭協議

我們與主要管理及研究人員訂立標準保密及僱傭協議。與主要人員簽訂的合約通常包括一項標準的不競爭協議，該協議禁止僱員在其受僱期間並且在其終止受僱後至少兩年內直接或間接與我們進行競爭。該等合約通常亦包括關於僱員在其受僱過程中就發明及發現成果轉讓作出的承諾。有關與主要管理人員訂立的保密及僱傭協議條款的進一步詳情，請參閱本[編纂]「董事及高級管理層」一節。

業 務

我們的若干中國附屬公司已成立工會，且我們的僱員可自願加入相關工會。我們認為，我們與僱員保持良好的工作關係，我們並無遭遇任何重大的勞資糾紛或在就營運招聘員工方面面臨重大困難。

培訓及發展

我們為新僱員提供正式及全面的公司層面和部門層面培訓，其通常需兩天時間，而隨後進行的在職培訓則耗時約兩個月。我們亦不時向僱員提供培訓和發展計劃，以確保彼等了解及遵守我們的各種政策和程序。鑑於我們的重點是為我們的藥物開發流程運營一個全面整合的平台，若干培訓由不同團隊及部門聯合提供，該等團隊及部門負責不同的職能，但在日常運營中彼此合作或相互支持。

僱員福利

我們的僱員薪酬包括薪金、花紅、僱員公積金及社會保險供款以及其他福利付款。根據中國適用法律，我們為僱員的社保基金（包括養老金計劃、醫療保險、工傷保險、失業保險及生育保險）及住房公積金作出供款。截至最後可行日期，我們已根據中國法律在所有重大方面遵守適用於我們的所有法定社保基金及住房公積金義務。

土地及物業

我們於2015年在蘇州工業園區購置71,104.49平方米土地，於其上建造主園區。該基地包括生產、研究、行政及配套樓宇，總佔地面積達81,779.98平方米。其中包括佔地面積45,909.64平方米的生產設施及佔地面積35,870.34平方米的實驗室、配套樓宇及辦公室，部分面積留作未來擴建用途。我們的主園區亦包括動物實驗室、水處理設施、儲存藥物和化學品的倉庫，以及為僱員提供的食堂及其他設施。以下是蘇州主園區的圖片。

業 務



在主園區建成之前，我們仍在蘇州租用2,425平方米的辦公空間，且我們會繼續將該空間用於研究及行政管理職能。相關租賃協議規定租期於2018年11月到期。我們亦在上海租賃1,893.88平方米的辦公空間作行政管理用途。相關租賃協議規定租期於2023年1月到期。

知識產權

知識產權對我們業務的成功至關重要。我們未來的商業成功部分取決於我們能否獲得及維持在商業上對我們業務屬重要的技術、發明及專有技術的專利及其他知識產權以及所有權保護，維護及實施我們的專利，保護我們商業秘密的機密性，並在不侵害、侵佔或以任何其他方式侵犯第三方有效可執行的知識產權的情況下運營。

截至最後可行日期，我們就若干候選藥物及技術在中國擁有17項獲授專利並提交31項專利申請、在美國擁有1項獲授專利並提交4項專利申請及在世界其他地區擁有11項獲授專利並提交39項專利申請。該等專利申請包括專利合作條約（或PCT）下的15項待批准國際專利申請。我們已分別在不同司法管轄權區（包括歐盟）提交其中的五項全國性申請，且我們計劃在美國及其他司法管轄權區提交另外10項全國性申請以及其他優先PCT申請。我們亦就該等候選藥物及技術以及其他候選藥物及技術尋求額外專利保護。截至最後可行日期，就我們處於臨床試驗的四種核心候選藥物而言，我們擁有（其中包括）一項已獲授的中國專利及兩項待授的中國專利申請、一項待授的美國專利申請及四項待授的PCT申請。截至最後可行日期，我們的四種核心候選藥物及其他三種臨床階段候選藥物的專利組合概述如下：

信迪利單抗(ICI-308)。我們針對信迪利單抗擁有一項待授的中國專利申請，一項待授的美國專利申請，四項待授的PCT申請以及其他司法管轄權區的相關專利申請，

業 務

而信迪利單抗為抗PD-1的全人源單克隆抗體，用於治療癌症。預計就目前待授的中國專利申請及待授的美國專利申請可能獲授的任何專利將於2036年8月到期，不包括任何專利期限調整。我們計劃貫徹在若干國家監管條款規定下准許的營銷專有權期限。

IBI-305。我們針對IBI-305擁有一項待授的中國專利申請。IBI-305是我們就貝伐珠單抗研發的候選生物類似藥產品，用於治療癌症。預計就目前待授的中國專利申請可能獲授的任何專利將於2034年12月到期。

IBI-301。我們與湖北大學共同擁有針對IBI-301的一項獲授中國專利，而IBI-301是我們的利妥昔單抗的候選生物類似藥產品。預期該獲授的中國專利將於2034年2月到期。

IBI-303。我們擁有針對IBI-303的一項獲授中國專利，而IBI-303是我們的阿達木單抗的候選生物類似藥產品。預期該獲授的中國專利將於2033年11月到期。

IBI-302。我們擁有針對IBI-302的一項獲授中國專利、一項已獲授權通知的中國專利申請、兩項待授的美國專利申請、兩項待授的PCT申請以及其他司法管轄權區的相應專利申請，而IBI-302是用於治療濕性AMD及實體瘤的雙特異性候選抗體藥物。此外，我們與圓祥生命科技有限公司共同擁有針對IBI-302的一項獲授美國專利、一項待授的美國專利申請、一項待授的中國專利申請、一項待授的PCT申請以及其他司法管轄權區的相應專利申請。就目前待授的中國專利申請和美國專利申請可能獲授的任何專利預計將於2032年4月至2035年12月期間到期，不包括任何專利期限調整。我們計劃尋求在若干國家監管條款規定下准許的營銷專有權期限。

IBI-306。我們針對IBI-306擁有兩項待授的中國專利申請及一項待授的PCT申請，而IBI-306是我們用於治療高脂血症的全人源單克隆抗體候選藥物。預計就目前待授的中國專利申請可能獲授的兩項專利將分別於2036年12月及2038年5月到期，惟不包括任何專利期限調整。

IBI-310。我們針對IBI-310擁有兩項待授的中國專利申請，而IBI-310是我們的全人源單克隆抗體候選藥物，可結合抗PD-1單克隆抗體（包括信迪利單抗）治療各種癌症。預計就目前待授的中國專利申請可能獲授的任何專利將於2035年11月至2037年3月期間到期，惟不包括任何專利期限調整。

業 務

下表概述本公司就其四大核心產品及三種1期創新候選藥物所擁有或與其合作者分享的已獲授專利及已提交專利申請的詳情：

我們核心候選藥物及1期創新候選藥物的中國及美國專利及專利申請概要

產品	專利保護範圍	司法管轄權區	狀態	專利到期	信達的市場／商業化權利	營銷專有權期限	專利續期／延期的資格
信迪利單抗	針對結構及其用途	美國；中國	辦理中	2036年8月	全球所有權利，惟須受限於禮來在中國、香港及澳門的共同推廣權	12年（美國）； 不適用（中國）	不適用 不適用
	針對製劑及其用途	PCT（將於美國及中國作出的國家階段備案）	辦理中	2037年7月			
IBI-305	針對製劑及其用途	中國	辦理中	2034年12月	全球所有權利	不適用	不適用
IBI-301	針對抗體檢測方法	中國	已授出	2034年2月	全球所有權利，惟須受限於禮來在中國、香港及澳門的共同推廣權	不適用	不適用
IBI-303	針對製劑及其用途	中國	已授出	2033年11月	全球所有權利	不適用	不適用
IBI-306	針對結構及其用途	PCT（將於美國及中國作出的全國性階段備案）	辦理中	2037年12月	中國、香港及澳門的所有權利	12年（美國）； 不適用（中國） 不適用	不適用
	針對製劑及其用途	中國	辦理中	2038年5月			
IBI-310	針對製劑及其用途	中國	辦理中	2037年3月	全球所有權利	不適用	不適用
IBI-302	針對結構及其用途	美國；中國	已授出（美國）； 辦理中（中國）	2032年11月	全球所有權利	12年（美國）； 不適用（中國）	美國專利 9,988,611號 （申請編號： US14/362,109） 的期限在35U. S.C154 (b)下延長或調整 100天。
	針對製劑及其用途	美國；中國	辦理中（美國）； 已授出（中國）	2035年9月（美國） 2034年9月（中國）			不適用

簡稱：PCT = 專利合作條約

截至最後可行日期，我們就用於我們在整個藥物研發和製造過程中的各種創新技術（包括與接種、細胞培養、色譜和生物反應器有關的技術）擁有11項獲授中國實用新型專利。此等實用新型專利的期限自提交之日起為期10年，預計將在2025年11月及之後到期。

業 務

單個專利的期限可能因獲授所在的國家不同而不同。在我們提交專利申請的大多數國家（包括中國和美國），獲授專利的期限通常是從在適用國家提出非臨時專利申請的最早申請日期起計為期20年。在美國，在若干情況下，可通過專利期限調整延長專利期限，專利期限調整准許延長專利期限，以解決美國專利及商標局（或USPTO）的行政延誤（超出申請過程中專利申請人自身導致的延誤），或倘一項專利因具有較早到期日的共同擁有的專利而最終被拒絕受理，則專利期限可能會縮短。

此外，對於在美國及歐洲獲授的任何專利，只要我們符合獲得此類專利期限延期的適用要求，我們有權延長專利期限。例如，在美國，我們可以申請將一項專利期限延期長達五年，作為對臨床試驗期間及1984年藥物價格競爭和專利期恢復法（簡稱哈奇維克斯曼修正案）下FDA監管審查程序期間損失的專利期限的補償。延期的確切時間取決於我們在臨床研究中花費的時間，以及自FDA獲得NDA的批准所需時間；惟專利期限延長的餘下期限不得超過自產品獲批日期起總共14年期限，一項專利僅可延期一次，僅聲明覆蓋獲批藥品、其使用方法或製造方法的專利方可延期。在若干其他國外司法管轄權區，也可獲得類似的延期作為對監管延期的補償。

專利提供的實際保護因素索償類型及國家不同而不同並取決於多種因素，包括專利類型、其覆蓋範圍、可獲得的任何專利期限延期或調整、在特定國家可獲得的法律補救措施以及專利的有效性和可執行性。我們無法保證能就任何我們自有或經授權而待授專利申請或將來可能提交的任何該等專利申請獲授專利，我們亦不能保證我們的任何自有或經授權獲授專利或將來可能獲授的任何專利可在商業方面用於保護我們候選藥品及該等藥品的製造方法。

在若干情況下，我們可能會倚賴商業秘密及／或機密信息來保護我們技術的各個方面。我們力求保護我們的專有技術和程序，部分通過與諮詢顧問、科學顧問及承包商訂立保密協議及與僱員訂立發明轉讓協議。我們與高級管理層及研發團隊的若干主要成員以及可獲取有關我們業務的商業秘密或機密信息的其他僱員訂立了保密協議和不競爭協議。我們過去聘用每位僱員的標準僱傭合約中載有一項轉讓條款，根據該條款，我們擁有該僱員在工作過程中取得的所有發明、技術、專有技術及商業秘密的所有權利。

該等協議可能無法為我們的商業秘密及／或機密信息提供足夠保護。該等協議亦可能遭違反，導致濫用我們的商業秘密及／或機密信息，而我們無法對於該等違約採取充分補救措施。此外，我們的商業秘密及／或機密信息可能會被第三方知曉或獨

業 務

立開發或被我們對其披露有關信息的合作夥伴濫用。儘管我們為保護我們的數據及知識產權已採取相關措施，然而未經授權方可能會在未經我們同意的情況下嘗試或成功複製我們產品的某方面內容或獲取並使用我們認為屬專有信息的資料。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及專有信息。

我們亦通過維持我們物業的實體安全以及我們信息技術系統的實體及電子安全，竭力維護我們數據及商業秘密的完整性及機密性。儘管我們為保護我們的數據及知識產權已採取相關措施，然而未經授權方可能會嘗試或成功獲取並使用我們認為屬專有信息的資料。有關與我們知識產權有關的風險的概況，請參閱「一 風險因素 — 與我們的業務有關的風險 — 與我們的知識產權有關的風險」。

我們以「信達」品牌名稱開展業務。截至最後可行日期，我們在中國註冊了19個商標並在中國提交了87份商標申請，及在其他司法管轄權區提交了八份商標申請。我們亦是五個域名的註冊擁有人，並且不可撤銷地擁有四個域名的授權。

我們與製藥公司和其他行業參與者訂立合作協議並建立其他關係，以充分利用我們的知識產權並獲得其他方的知識產權。請參閱「一 合作協議」。

截至最後可行日期，我們並無捲入任何有關我們可能成為申索人或被告人的任何可能受到威脅或待決的侵犯知識產權申索中且並無收到有關通知。

有關進一步資料，請參閱本[編纂]附錄四 — 「法定及一般資料 — 有關我們業務的進一步資料 — 知識產權」。

環境事宜及工作場所安全

我們努力在運營我們的設施過程中保護環境及我們的僱員、患者和社區的健康和安全。我們已編製在全公司範圍內使用的環境、健康及安全手冊，實施相關政策和標準操作程序，其中包括有關廢氣，廢水和其他介質排放；廢水的產生和處理；工藝安全管理；有害物質的處理、使用、儲存、處理及處置；工人健康及安全要求；第三方安全管理；應急規劃及應對措施；以及產品管理的管理系統及程序。

我們的環境、健康和 safety(EHS)部門負責監督和執行我們在運營過程中遵守環境、健康和 safety 法律法規的情況。這項責任由EHS部門的獨立團隊通過培訓；制定及

業 務

實施戰略、政策、標準和指標；通過一組協調員傳達環境、健康和安全管理及程序；環境、健康和安全管理檢查；及通過組建一支志願現場急救團隊進行事故響應規劃和實施來執行及分擔。我們亦根據需要邀請禮來的顧問幫助我們建立、維護和改進我們的EHS系統。

責任的某些專業領域指定由具有相關專業知識和經驗的主題專家組成的團隊負責。例如，我們的生物安全主題專家負責生物安全培訓、我們的操作符合生物安全相關法律要求的情況、生物安全風險評估及檢討我們在發生任何生物安全緊急情況時將採取的糾正措施和預防措施(CAPA)。我們還聘請了禮來的主題專家擔任環境、健康和安全管理顧問。

我們的生產設施不會產生除我們生物反應器排出的廢水以外的大量廢品。我們在我們的生物廢物處理設施中用高溫處理生物反應器排出的廢水，以便廢水在排入城市污水系統之前在我們的中央廢水處理設施中連同其他廢水一同處理。我們排放的廢水由水表計量，水表連接到當地環境局，允許遠程監測廢水的排放情況。

本公司有史以來沒有發生過重大的工傷事故。

法律訴訟及合規情況

我們目前並非任何實際或構成威脅的重大法律或行政訴訟的當事方。我們致力於遵守適用於我們業務的法律和法規的最高標準。然而，我們可能會不時面臨在日常業務過程中產生的各種法律或行政索償和訴訟。

許可、執照及其他批文

截至最後可行日期，我們已自有關部門取得對我們營運屬重要的所有必要執照、批文及許可。

信達生物製藥(蘇州)有限公司持有由江蘇省食品藥品監督管理局頒發的藥品生產許可證，有效期至2020年12月31日。信達生物製藥(蘇州)有限公司還持有由蘇州工業園區國土環保局頒發的若干特定污染物排放許可證，有效期至2020年3月15日。

風險管理及內部控制

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生物制劑市場的監管環境的變化、我們開發、製造及推廣

業 務

候選藥物的能力以及我們與其他生物藥製藥公司競爭的能力。有關對我們所面臨的各種風險及不確定因素的討論見「風險因素」。我們亦面臨各種市場風險。尤其是，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見「財務資料－有關市場風險的定量及定性披露」。

我們已採納一套綜合風險管理政策，訂明風險管理框架，以按持續基準識別、評估、鑑定及監察與我們的戰略目標有關的主要風險。我們的審核委員會及董事最終監督風險管理政策的實施。管理層識別出的風險將根據可能性及影響進行分析，由本集團妥善跟進、降低風險及改正，並向董事報告。

以下主要準則概述了本集團有關風險管理及內部控制的方法：

- 我們的審核委員會將審查及管理與我們的業務營運有關的整體風險，包括：(i)檢討及批准風險管理政策，確保與我們的企業目標一致；(ii)檢討及批准我們的企業風險承受能力；(iii)監察與我們業務營運有關的最大風險並由管理層處理相關風險；(iv)根據我們的企業風險承受能力檢討企業風險；及(v)監察並確保於本集團內恰當應用風險管理框架。
- 我們的財務總監奚浩先生負責：(i)制訂及更新風險管理政策及目標；(ii)審閱及批准本公司的主要風險管理事項；(iii)頒佈風險管理措施；(iv)向本公司的相關部門提供風險管理方法指引；(v)審閱相關部門有關主要風險的報告並提供反饋；(vi)監督相關部門實施風險管理措施的情況；(vii)確保本集團內部設置適當的架構、流程及職能；及(viii)向審核委員會會呈報重大風險。
- 本公司相關部門（包括但不限於財務部、法務部及人力資源部）負責實施風險管理政策及執行每日風險管理常規。為正式確定本集團的風險管理並設定一套通用的透明度及風險管理績效水平，相關部門將(i)搜集涉及彼等營運或職能的風險的信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響彼等目標的所有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)每年編製風險管理報告供首席執行官審閱；(iv)持續監察與彼等營運或職能有關的主要風險；(v)必要時實施適當的風險應對；及(vi)制定及維持恰當機制，促進風險管理框架的應用。

業 務

我們認為，董事及高級管理層成員擁有就風險管理及內部控制提供良好企業管治監督的必要知識及經驗。

內部控制

董事會負責設立內部控制系統並檢討其成效。我們已聘請一名獨立內部控制顧問或內部控制顧問，就本公司及主要營運附屬公司的內部控制執行若干商定程序或內部控制審查，並就若干程序本集團的整體控制及內部控制報告真實的調查結果，包括財務報告及披露控制、應收賬款管理、採購、應付賬款及付款、固定資產管理、人力資源及工資管理、現金及資金管理、存貨管理、資訊系統整體控制、稅項管理、合約管理、保險管理、研發及無形資產管理。內部控制顧問於2018年4月進行了內部控制審查，於2018年5月作了跟進審查。截至最後可行日期，概無有關本集團內部控制的重大未決事項。

於往績記錄期間，我們定期檢討及加強內部控制系統。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：

- 我們已採納若干與業務營運各個方面有關的措施及程序，諸如關連方交易、風險管理、保護知識產權、環境保護及職業健康與安全。有關更多信息，參見「一知識產權」及「一環境事宜及工作場所安全」。作為僱員培訓項目的一部分，我們定期向僱員提供有關該等措施及程序的培訓。我們的內部審核部門進行現場審核工作，以監督我們內部控制政策的執行情況，並向我們的管理層和審核委員會報告發現的弱點及跟進整改行動。
- 負責監察本集團企業管治的董事在法律顧問的幫助下亦會定期審閱我們在[編纂]後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們已設立審核委員會，其(i)就外部核數師的委任及免職向董事作出推薦

業 務

建議；及(ii)審閱財務報表並就財務報告提供意見以及監督本集團的內部控制程序。

- 我們已聘請國泰君安融資有限公司為我們的合規顧問，自[編纂]後首個財政年度結束前就有關上市規則事宜向董事及管理團隊提供意見。預期合規顧問將確保[編纂]後我們根據本[編纂]「未來計劃及[編纂]用途」一節使用融資，並就相關監管機構的規定及時向我們提供支持及意見。
- 我們計劃聘請一間中國律師事務所向我們提供意見，使我們在[編纂]後及時了解中國法律法規。我們將持續安排由外部法律顧問不時（倘必要）及／或任何合適的認證機構提供的各種培訓，以令董事、高級管理層及相關僱員及時了解最新的中國法律法規。
- 我們在銷售及市場推廣活動中的銷售人員及經銷商中維持嚴苛的反貪污政策，且因此相信我們將不易受中國政府為糾正醫藥行業貪污行為而採取日益嚴厲措施的影響。我們亦確保我們的銷售及市場推廣人員遵守適用的推廣及廣告規定，包括推廣有關藥物用於未獲批准用途或患者群體（亦稱為適應症外使用）方面的限制以及行業贊助科教活動方面的限制。