

業 務

概覽

我們是一家中國領先的生物製藥公司，旨在為全球患者提供質高價優的創新藥物。我們是首家根據現行中國有關生物類似藥評價及上市審批的法規《生物類似藥指導原則》，就單克隆抗體生物類似藥自國家藥監局取得新藥藥證申請批准的生物製藥公司，且亦為中國首家商業化推出生物類似藥產品的生物製藥公司。

自二零一零年成立以來，我們已建立且持續拓展全面的生物類似藥及生物創新藥產品管線。於最後實際可行日期，除我們已商業化推出的生物類似藥產品（即HLX01 漢利康）外，我們在管線中自主開發20種以上候選生物藥及多種腫瘤免疫聯合療法，其中(i)兩種候選單抗獲國家藥監局接納新藥藥證申請，包括一種候選單抗獲歐洲藥品管理局接納營銷授權申請，(ii)兩種候選單抗正在進行3期臨床試驗及六種候選單抗正在進行1/2期臨床試驗，以及兩種腫瘤免疫聯合療法正在進行3期臨床試驗及(iii)已在不同司法權區取得31項新藥臨床試驗申請批准。

我們的聯合創始人Scott Shi-Kau Liu博士和Wei-Dong Jiang博士均在治療藥物開發方面擁有約25年的實踐經驗。他們曾在頂級國際生物製藥公司擔任研發、生產及質量管理等方面的領導職務。在聯合創始人的鼓舞下，我們組建一支優秀的專家團隊，彼此緊密合作，共同實現我們的願景。

作為一家總部位於上海的綜合一體化生物製藥公司，我們高效及創新的自主核心能力貫穿整個生物製劑產業價值鏈，使我們在眾多中國生物技術公司中脫穎而出，具體包括：

- 高效的一體化全球研發平台 三處研發中心分別位於上海、台北和加州，於二零一九年三月三十一日擁有239名由行業資深人士率領的研發人員。
- 全球藥證註冊及臨床開發能力 目前已在六個不同司法權區同時進行11項臨床試驗，並擁有超過100名臨床及醫學事務人員。
- 健全的質量管理系統 為我們產品的全球上市批准及商業化奠定基礎。
- 大規模且具成本效益的生產基地 位於上海，擁有14,000升的產能，採用高效的一次性生產技術。
- 強大的全球商業化能力 通過我們迅速壯大的市場團隊及與全球知名製藥企業的商業化合作，共同覆蓋全球多個市場。

業 務

通過我們高效及創新的自主核心能力，我們已針對腫瘤及自身免疫疾病商業化一款產品並建立了一個多元化的、領先的、高質量的產品管線，包括：

(1) 單抗生物類似藥產品及預期可在近期實現商業化的臨床後期候選單抗生物類似藥

- **HLX01 (漢利康)**。利妥昔單抗注射液，為美羅華生物類似藥。HLX01 (漢利康) 於二零一九年二月二十二日就非霍奇金淋巴瘤(「**NHL**」)適應症自國家藥監局取得新藥藥證申請批准，成為中國首款根據《生物類似藥指導原則》獲批並以商業形式推出的生物類似藥。**HLX01 (漢利康)首次處方已於二零一九年五月十六日開出，而我們於二零一九年五月開始進行HLX01 (漢利康)的商業化銷售。**國家藥典委員會已批准HLX01 (漢利康)在中國使用「利妥昔單抗注射液」作為通用名，其已被列入國家醫保目錄及國家基本藥物目錄。我們亦正就HLX01用於類風濕關節炎(「**RA**」)適應症在中國進行3期臨床試驗；
- **HLX02**。赫賽汀(曲妥珠單抗)生物類似藥，其為首個於中國開發且在中國、波蘭、烏克蘭及菲律賓開展全球3期臨床試驗的生物類似藥；我們於二零一八年六月完成3期臨床試驗受試者入組。我們已於二零一九年四月就HER2陽性早期乳腺癌(「**eBC**」)、轉移性乳腺癌(「**mBC**」)及轉移性胃癌(「**mGE**」)適應症獲國家藥監局接納新藥藥證申請，並現正進行優先審評。我們的商業化合作夥伴Accord向歐洲藥品管理局提交營銷授權申請，其於二零一九年六月獲接納。根據弗若斯特沙利文報告，HLX02有潛力成為在歐盟推出的首個由中國公司開發的單抗生物類似藥。曲妥珠單抗已被列入國家醫保目錄及國家基本藥物目錄；
- **HLX03**。修美樂(阿達木單抗)生物類似藥，其已在中國完成3期臨床試驗。我們已於二零一九年一月就斑塊狀銀屑病(「**PS**」)、類風濕關節炎及強直性脊柱炎(「**AS**」)適應症獲國家藥監局接納新藥藥證申請，其現正進行優先審評；及
- **HLX04**。安維汀(貝伐珠單抗)生物類似藥，於二零一八年第二季度在中國進入3期臨床試驗。我們計劃於二零二零年就轉移性結直腸癌(「**mCRC**」)及非鱗狀非小細胞肺癌(「**nsNSCLC**」)適應症提交新藥藥證申請。貝伐珠單抗已被列入國家醫保目錄。我們亦計劃進一步就聯合腫瘤免疫療法擴展其適應症。

根據弗若斯特沙利文報告，二零二零年，我們三種接近商業化的候選生物類似藥連同HLX01 (漢利康)在中國的預計總市場規模將達到人民幣167億元。此外，我們的部分候選藥物獲准納入國家醫保目錄及國家基本藥物目錄，這將進一步提高市場滲透率及來自中國政府資助的基層醫療機構的需求。

業 務

(2) 全面的生物創新藥管線，推動長期增長

於最後實際可行日期，我們的候選生物創新藥(已進入1期及／或1b/2期臨床試驗)包括HLX06(一種新型VEGFR2抑制劑)、HLX07(一種EGFR抑制劑)、HLX10(一種新型PD-1抑制劑)、HLX20(一種新型PD-L1抑制劑)及HLX22(一種新型HER2抑制劑)。

此外，我們的其他候選生物創新藥管線包括HLX55(一種cMET抑制劑)、HLX09(一種CTLA-4抑制劑)、HLX23(一種CD73抑制劑)、HLX53(一種TIGIT抑制劑)及HLX24(一種CD47抑制劑)。

(3) 多元化的基於自有產品的聯合療法組合，把握未來腫瘤免疫機遇

我們已制定聯合療法策略，根據該策略，我們利用我們全面的、以腫瘤為核心的產品管線為開發腫瘤免疫聯合療法奠定了堅實的基礎，包括：

- HLX04(一種安維汀生物類似藥)+HLX10(一種新型PD-1抑制劑)。一種針對nsNSCLC及HCC的腫瘤免疫聯合療法，我們正分別籌備3期及2期臨床試驗。
- HLX07(一種EGFR抑制劑)+HLX10。一種針對SCCHN的腫瘤免疫聯合療法，已完成臨床前研究。我們的新藥臨床試驗申請已獲國家藥監局接納。
- HLX10 + 化療。一種針對mESCC、sqNSCLC及SCLC的腫瘤免疫聯合療法，其已開展針對mESCC及sqNSCLC適應症的3期臨床試驗，並預期於不久將來開展針對SCLC適應症的3期臨床試驗。

我們以最高成本效益的方式建立上述強大產品管線。於二零一七年、二零一八年及截至二零一九年三月三十一日止三個月，我們的整體研發開支(包括資本化及費用化研發成本及開支)分別為人民幣637.1百萬元、人民幣972.5百萬元及人民幣225.4百萬元，我們相信，此可反映我們對實現高效率及生產力的重視。

我們的優勢

具有吸引力的商業模式：兼備近期可實現性及長期增長性

根據弗若斯特沙利文報告，過去二十年來，單抗藥物的發展已使生物製劑行業發生了根本性的改變。按二零一八年的銷售收益計，全球生物製劑行業市場規模已達到2,618億美元。於二零一九年六月三十日，在美國已推出97種單抗產品及在中國已推出35種單抗產品，於最後實際可行日期，我們正自主開發超過20種候選單抗藥物。

業 務

我們的商業化產品 HLX01 (漢利康) 為首款根據《生物類似藥指導原則》批准上市的單抗生物類似藥。我們的管線包括多種處於臨床後期的候選生物類似藥。在我們強大的生產及商業化實力的支持下，這些生物類似藥的上市將為我們帶來近期的商業化可實現性，且隨著其他處於較早臨床階段的候選生物類似藥研發進度的持續推進，及我們迅速擴大生物類似藥管線的自主研發能力，商業化可實現性將得到進一步增強。

我們綜合一體化的研發平台及高素質團隊亦自主開發出一個多元化、創新的單抗及腫瘤免疫聯合療法管線，這將成為我們長期增長的持續推動力。

我們由上海、台北和加州研發中心形成的一體化平台，徐匯基地的 14,000 升產能及我們依託內部資源和全球合作夥伴形成的強大商業化實力，共同奠定了我們的成就和市場領先地位。這些資源將持續為我們帶來戰略靈活性及競爭力，使我們得以保持在中國生物製劑市場的前沿並實現持續增長。

高效的一體化全球研發平台，開發出強大的產品管線

我們是一家以研發為驅動和導向的生物製藥公司，已經建立了高效的一體化全球研發平台，主要設施分佈於上海、台北及加州。我們擁有強大自主研發能力及全流程開發能力的全球研發平台，使我們能夠完全掌握從發現、產程開發、生產至產品上市後的臨床跟進等藥物開發的全過程。

我們三個研發中心密切合作，以確保高產出及具有成本效益的研發過程。我們的台北及加州研發中心主要負責早期研發，使我們能夠快速了解單抗領域的最新發展及尖端技術，並得以引進廣大的生物科技人才儲備。我們的上海研發中心主要負責研發後期階段，例如產程及製劑開發，讓我們能夠受益於 (i) 上海充足的卓越人材及中國豐富的臨床試驗資源，以及 (ii) 與我們的徐匯基地相鄰的優勢，我們擬於該基地以商業規模生產我們已獲批的產品。

我們相信，研發的成功源自我們團隊的經驗及能力，以及大家共同致力於為實現我們「為全球患者提供質高價優的創新藥物」的願景而付出的不懈努力。截至二零一九年三月三十一日，我們組成了一支 239 名資深研發僱員的團隊，其中大部分在免疫學、生物化工、製藥工程或其他相關領域擁有博士或同等學位。我們許多研發人員擁有全球大型製藥公司的豐富工作經驗，專注於按照國際標準開發生物藥物。

業 務

以我們強大的人才儲備和綜合一體化研發平台為支撐，我們已開發並不斷擴大全面的產品管線，擁有多種處於臨床後期的候選生物製劑及生物創新藥，並擁有多種具有重大潛力的PD-1/PD-L1腫瘤免疫聯合療法。於最後實際可行日期，除我們已商業化推出的生物類似藥產品(即HLX01漢利康)外，我們在管線中自主開發20種以上候選生物藥及多種腫瘤免疫聯合療法，其中(i)二種候選單抗獲國家藥監局接納新藥藥證申請，包括一種候選單抗獲歐洲藥品管理局接納營銷授權申請，(ii)二種候選單抗正在進行3期臨床試驗及六種候選單抗正在進行1/2期臨床試驗，以及兩種腫瘤免疫聯合療法正在進行3期臨床試驗，及(iii)我們的產品管線已在不同司法權區取得31項新藥臨床試驗申請批准。

具有加強成本效益和健全質量管理體系的大規模生產能力

我們在上海有一個運營中的生產基地，即徐匯基地。徐匯基地已取得上海市食品藥品監督管理局頒發的《藥品生產許可證》，總面積約11,000平方米。徐匯基地設有兩條獨立生產線(包括六個2,000升及四個500升(合共14,000升)的一次性生物反應器)，及配套純化設備。我們目前正在上海建設第二個生產基地，即松江基地。

我們是在國內使用一次性技術的先驅，尤其是一次性生物反應器。根據弗若斯特沙利文報告，一次性生物反應器將一般減少高達50%資本開支以及25%至30%的生產成本，亦能省去每次生產週期後的清洗及消毒環節，這將減少每批次的生產時間並降低污染的風險。

我們已建立了一套健全的質量管理體系，符合美國、歐盟及中國相關監管機構設定的質量標準，為我們的產品在多個司法權區及地區的商業化奠定基礎。於二零一九年三月，我們就HLX01(漢利康)取得GMP證書，認證其已符合GMP標準。我們的質量管理體系覆蓋從研發到物料管理、產品生產、質量控制、產品供應鏈管理及特別是產品上市後跟踪的整個產品週期。在具備大量藥品質量管理經驗並在海外接受培訓的專家團隊的管理下，我們的徐匯基地及配套的質量管理體系已通過多項由歐盟質量授權人以及我們的國際商業合作夥伴(如Accord及Cipla)進行的實地核查及/或審計，每次核查均遵循嚴格標準。截至二零一九年三月三十一日，我們的全球質量運營部門(負責我們的質量保證和質量控制事務)共有125名僱員，相當於我們整個生產部門人數的約80%，由此反映我們對質量控制基礎設施及職能的堅定承諾和投入。我們相信對質量管理所展現出的承諾令我們可在中國市場脫穎而出，而我們亦計劃繼續堅守此承諾，建立出在質量及可靠性方面的市場聲譽。

業 務

強大的全球商業化能力

作為我們國內商業化進程的一部分，我們與復星醫藥集團訂立商業合作協議。根據合作協議，我們預期在以下方面得益於復星醫藥：(i) 在日新月異的中國醫藥行業深耕數十年積累的經驗與本領，(ii) 優秀的市場准入能力，為產品組合提供全面覆蓋及(iii) 廣泛的銷售網絡，貫穿各層級市場，全國範圍深入滲透。我們相信，該合作將為我們未來的商業化建立堅實的基礎。

我們已建立了行業經驗豐富的專職市場團隊，並計劃在短期內擴充該團隊。通過在多數設於頂級醫療機構的超過 100 個臨床研究中心所積累的逾五年的臨床試驗經驗，我們已建立了廣泛的關鍵意見領袖及醫生網絡，以籌備我們產品商業化。我們亦已設立由中國一流專家與關鍵意見領袖組成的臨床開發顧問委員會以及由美國一流專家組成的科學顧問理事會。該兩個諮詢委員會為我們提供臨床試驗設計和產品及目標選擇的專業意見，以及來自領先的醫療機構和尖端科學研究人員的前沿見解。張文傑先生為一名行業資深人士及市場專家，已加入我們擔任我們的高級副總裁、首席商業運營官及首席戰略官，負責監督我們的銷售及營銷，並設立內部銷售團隊以執行我們的商業計劃。

在全球商業化佈局方面，我們已有多次在產品獲批上市前，與全球領先的醫藥公司達成戰略商業化合作的成功經驗，相信此舉讓我們能夠透過合作夥伴既有的能力和資源迅速佔有市場份額。例如，為於海外推廣及分銷 HLX02，我們在歐洲、MENA 及獨聯體超過 70 個司法權區及地區與 Accord 合作，於澳洲、紐西蘭、哥倫比亞及馬來西亞與 Cipla 攜手，以及在香港和澳門與雅各臣藥業結成夥伴。

遠見卓識的聯合創始人及領導團隊

我們的聯合創始人 LIU 博士及 JIANG 博士是生物醫藥行業的資深科學家，自二零一零年創辦本公司以來，他們不忘初心，堅持做對的事，做難的事，做需要時間積累的事。堅持不懈，滿腔熱情，旨在為全球患者提供質高價優的創新藥物。

LIU 博士在生物製藥研發、製造及質量控制以及業務發展、企業管理方面擁有約 25 年經驗。在創辦本公司之前，彼曾在多家領先的跨國製藥公司擔任高級職位，包括 Amgen 質量分析試驗室總監、Bristol-Myers Squibb 生物製劑質量控制部副總監及 United Biomedical 研發副總裁。

業 務

JIANG 博士擁有約 25 年的生物製藥開發及生產經驗，在抗體及蛋白質工程方面擁有極高的造詣。在共同創辦本公司之前，曾在多家全球知名製藥公司擔任高級研究員及總監職位，包括於 VasGene Therapeutics 及禮來的下屬公司 Applied Molecular Evolution 任職。

在 LIU 博士及 JIANG 博士的領導，以及他們的遠見及雄心的鼓舞下並受到我們專注高效執行、以科學為導向、務實及精英的企業文化所吸引，我們匯聚了一支由志同道合的高水平人才組成的團隊。截至二零一九年三月三十一日，我們的核心團隊包括 79 名行業專家，其中近 67% 擁有 10 年以上的相關行業經驗，超過 62% 擁有海外工作經歷，於領先跨國製藥公司藥物開發、CMC、工廠設計、藥品生產管理、質量與合規、臨床開發、監管事宜、商業化及財務等方面累積了深厚的功底。

我們的策略

我們的願景是為全球患者提供創新及可負擔的藥物，成為全球最受信任及景仰的生物製藥公司之一，為實現這一願景，我們計劃實施以下策略：

進一步鞏固我們在生物類似藥持續開發方面的領導地位，並把握先發優勢

我們的 HLX01 (漢利康) 為首款於中國開發並根據《生物類似藥指導原則》獲得監管批准並開始商業化銷售的單抗生物類似藥，這不僅為我們確立市場地位提供重要的先發優勢，同時亦為我們摸索監管途徑及商業化過程積累了寶貴的經驗。我們計劃運用此等經驗，迅速有效推進我們其他候選生物類似藥(包括我們處於即將商業化階段的核心產品)的開發。

我們已就 HLX02 及 HLX03 在中國提交新藥藥證申請，二者目前正由國家藥監局進行優先審評，我們亦計劃於短期內就 HLX04 在中國提交新藥藥證申請。此外，我們的商業化合作夥伴 Accord 已就 HLX02 於歐盟提交營銷授權申請。我們計劃運用我們的大規模生產能力，快速將該等候選產品商業化，以充分發揮我們在中國生物類似藥市場的領導地位，建立潛在先發優勢，並產生支持我們日後營運的穩定收益，包括支持其他候選產品的研發。

業 務

考慮到生物類似藥開發較創新藥物的風險相對較低，且市場潛力更為清晰，同時考慮到我們在中國生物類似藥行業豐富的行業經驗，隨著重磅藥的主要專利即將到期，我們將繼續利用我們強大的技術實力及專業知識開發新的生物類似藥，這將進一步建立和豐富我們的產品組合，並帶來長期增長機會。我們相信，我們將能夠複製HLX01（漢利康）的商業化成功，用於開發新的候選生物類似藥。我們亦計劃將我們的候選藥物推向其他對醫療產品存在巨大未滿足需求的新興市場，如南美、東歐及東南亞。

利用我們強大而全面的生物藥物管線及成熟的單抗開發平台，開發以腫瘤免疫聯合療法為主的創新產品組合

獲益於我們生物類似藥的商業化，並利用我們全面的技術平台和自主研發能力，我們計劃繼續推進候選生物創新藥的開發，並通過開展及推進新項目，包括創新生物製劑及腫瘤免疫聯合療法的臨床研究，積極擴大我們的產品管線。

我們計劃快速開發腫瘤免疫聯合療法，為患者提供經改進的治療解決方案。如下圖所示，我們已開發一項廣泛產品組合，橫跨全部三類聯合療法的靶點，包括腫瘤特異性靶點、血管生成靶點及腫瘤免疫靶點。我們可有策略及高效地開發涵蓋各種適應症的多種腫瘤免疫聯合療法。我們亦計劃使用我們候選藥物（包括PD-1/PD-L1單抗）作為骨架，聯合其他單抗、化療、放射療法或癌症疫苗，探索其他此類潛在療法。

腫瘤特異性靶點	血管生成靶點	腫瘤免疫靶點
CD20、HER2、EGFR、cMET、 CD27、Claudin 18.2等 我們產品管線中候選藥物 數量 ≥ 10	VEGF、VEGFR2等 我們產品管線中候選藥物 數量 ≥ 3	PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、 LAG3、GPC3、TIGIT、OX40等 我們產品管線中候選藥物 數量 ≥ 8

業 務

在維持高質量標準的同時擴大產能及提高成本效益

隨着 HLX01 (漢利康) 進行商業化並預料即將推出更多產品 (包括我們即將商業化的核心產品)，我們計劃增加對生產基地的投資，以優化生產流程，擴大我們的產能並提高成本效益。

特別是，由於我們不斷擴大我們的商業化藥物組合，我們正在建設第二個生產基地，即松江基地，以大幅提升我們的整體產能。於松江基地完工後，我們預期我們的產能將可同時滿足我們所有候選藥物的生產需求。

此外，我們通過專注於自主開發連續流技術實現進一步的成本效益，我們預期，該技術將使我們能夠大幅降低單位生產成本及減少液體和固體廢物污染，同時還可大幅提高生產力。

隨著我們連續流技術的發展和擴大，我們相信我們是中國為數不多的有實力並可靈活開發及商業化有效及可負擔的腫瘤免疫聯合療法的生物製藥公司之一。

同時，我們的生產基地將會繼續嚴格遵循高質量標準並尋求美國食品藥品管理局及歐洲藥品管理局等國際監管機構的認證。

通過內部銷售及市場團隊及合作夥伴提升商業化能力

為進一步擴大我們的市場影響力，我們已建立一支擁有豐富行業經驗及市場洞察力的市場團隊。展望未來，我們計劃壯大該團隊，專注於醫學科學溝通及市場准入能力。我們正在設立一支銷售團隊在中國獨立執行商業化計劃。我們相信，此內部實力將會與我們和復星醫藥等全球合作夥伴緊密的關係形成互補。

我們計劃與更多國際合作夥伴訂立戰略性合作協議，例如我們與 Accord、Cipla、Biosidus 及雅各臣藥業訂立協議將業務拓展至更多的國際市場，特別是我們認為對價格合理的生物製劑有龐大未滿足醫療需求的國際市場，例如，中國的臨床試驗數據符合資格提交作為監管批准申請過程一部分的東南亞國家。

業 務

選擇性地進行戰略合作，以擴大我們的全球版圖

我們打算繼續研究、評估及選擇性地尋求與其他生物製藥公司、產品及產品許可有關的策略合作機會，以豐富產品組合和擴大全球版圖。例如，我們自AbClon取得HLX22的許可並已行使全球擴大許可的選擇權。雖然我們計劃繼續主要依靠我們的自身能力，但我們還將繼續尋求外部的技術及資產以擴大我們的平台及管線，從而不斷取得成功。

我們的產品

於最後實際可行日期，除我們已商業化推出的生物類似藥產品(即HLX01 漢利康)外，我們在管線中自主開發20種以上候選生物藥及多種腫瘤免疫聯合療法，其中(i)兩種候選單抗獲國家藥監局接納新藥藥證申請，包括一種候選單抗獲歐洲藥品管理局接納營銷授權申請，(ii)兩種候選單抗正在進行3期臨床試驗及六種候選單抗正在進行1/2期臨床試驗，以及兩種腫瘤免疫聯合療法正在進行3期臨床試驗及(iii)已在不同司法權區取得31項新藥臨床試驗申請批准。我們開發中的候選藥物包括生物類似藥、生物創新藥及腫瘤免疫聯合療法。該等腫瘤免疫聯合療法由我們認為有可能與我們的免疫治療抗體(包括產品組合中的PD-1、PD-L1 抗體及其他腫瘤免疫靶點藥物)聯合用藥的候選藥物組成，以解決國內外的藥物需求缺口。

業 務

下表概述截至最後實際可行日期的產品及候選藥物管線：

產品 (參照號)	靶點	適應症	商業化 權利	合作夥伴(地區)	臨床前	新藥臨床 試驗申請	1期	2期 ⁽²⁾	3期	提交新藥 藥證申請	獲批新藥 藥證申請 ⁽¹⁾
HLX01 (美羅華)	CD20	NHL ⁽⁹⁾	全球	中國 (南美)							
HLX02 (赫賽汀)	HER2	BC/mGC ⁽⁹⁾	全球	歐洲、MENA、獨聯體 ⁽¹⁰⁾ (亞太及南美 ⁽¹¹⁾) (香港及澳門)							
HLX03 (修美樂)	TNF-α	PS/RA/AS ⁽⁹⁾	全球	中國							
HLX04 (安維汀)	VEGF	mCRC/nsNSCLC ⁽⁹⁾	全球								
HLX05 (艾必妥) ⁽¹⁰⁾	EGFR	mCRC/SCCHN (不包括中國)	全球	中國							
HLX12 (Cyramza)	VEGFR2	實體瘤 ⁽¹¹⁾	全球								
HLX11 (Perjeta)	HER2	BC	全球								
HLX14 (Xgeva)	RANK 配體	實體瘤	全球								
HLX13 (Yervoy)	CTLA-4	實體瘤	全球								
HLX15 (Darzalex)	CD-38	多發性骨髓瘤	全球								
HLX01	CD20	RA ⁽¹²⁾	全球								
HLX04	VEGF	wAMD/DR ⁽¹²⁾	全球								
HLX07 ⁽¹⁴⁾	EGFR	實體瘤	全球								
HLX06	VEGFR2	實體瘤	全球								
HLX10 ⁽¹⁴⁾	PD-1	實體瘤	全球								
HLX20	PD-L1	實體瘤	全球								
HLX22	HER2	BC/GC	全球								
HLX55	cMET	實體瘤	亞洲 ⁽¹⁵⁾								
HLX56	DR	實體瘤	大中華區								
HLX09	CTLA-4	實體瘤	全球								
HLX23	CD73	實體瘤	全球								
HLX24	CD47	實體瘤	全球								
HLX26	LAG3	實體瘤	全球								
HLX59	CD27	實體瘤	全球								
HLX51	OX40	實體瘤	全球								
HLX52	TIM-3	實體瘤	全球								
HLX53	TIGIT	實體瘤	全球								
HLX58	Claudin 18.2	實體瘤	全球								
HLX63	GPC3	實體瘤	全球								
HLX04 ⁽¹⁴⁾ + HLX10	VEGF + PD-1	nsNSCLC	全球								
HLX04 ⁽¹⁴⁾ + HLX10	VEGF + PD-1	HCC	全球								
HLX07 + HLX10	EGFR + PD-1	SCCHN	全球								
HLX10 ⁽¹⁴⁾ + 化療	PD-1	mESCC	全球								
		sqNSCLC	全球								
		SCLC	全球								

核心產品

附註：

- (1) HLX01 (漢利康) 為我們核心產品之一。我們於二零一九年二月為HLX01 (漢利康) 取得新藥藥證申請批准並於二零一九年五月開始商業化銷售。

業 務

- (2) 生物類似藥毋須進行2期臨床試驗。進一步詳情請參閱「我們的生物類似藥組合」。
- (3) HLX01的3期臨床試驗專注於治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤，此乃非霍奇金淋巴瘤的最常見亞型。由於HLX01的參照藥美羅華在中國獲批准用於治療三種非霍奇金淋巴瘤亞型(即瀰漫性大B細胞淋巴瘤、復發性或難治性濾泡中心淋巴瘤及先前未接受治療的CD20陽性III-IV期濾泡性淋巴瘤)，HLX01亦就全部三種適應症獲得批准。
- (4) 阿根廷、巴拉圭、烏拉圭及玻利維亞。
- (5) HLX02的3期臨床試驗專注於治療HER2陽性轉移性乳腺癌。由於HLX02的參照藥赫賽汀在中國獲批准用於治療HER2陽性早期乳腺癌、HER2陽性轉移性乳腺癌及HER2陽性轉移性胃癌，因此我們就HLX02的新藥藥證申請尋求針對HLX02全部三種適應症的批准。我們的商業化合作夥伴 Accord 就該三種適應症及胃食管交界處腺癌向歐洲藥品管理局提交營銷授權申請。HLX02的3期臨床試驗已完成受試者入組。儘管HLX02仍在進行3期臨床試驗，但我們的HLX02新藥藥證申請已於二零一九年四月獲國家藥監局接納，目前正進行優先審評。
- (6) 歐洲、中東－北非及獨聯體超過70個司法權區及地區。
- (7) 澳洲、紐西蘭、哥倫比亞及馬來西亞。
- (8) HLX03的3期臨床試驗專注於治療斑塊狀銀屑病。由於HLX03的參照藥修美樂在中國獲批准用於治療斑塊狀銀屑病、類風濕關節炎及強直性脊柱炎，我們已針對全部三種適應症為HLX03提交新藥藥證申請。我們已完成HLX03的3期臨床試驗。我們的HLX03新藥藥證申請已於二零一九年一月獲國家藥監局接納，目前正進行優先審評。
- (9) HLX04的3期臨床試驗專注於治療轉移性結直腸癌。由於HLX04的參照藥安維汀在中國獲批准用於治療轉移性結直腸癌及不可切除、局部晚期、復發性或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌，我們計劃在HLX04新藥藥證申請中包括針對全部兩種適應症的申請。
- (10) 對外授權予上海景澤。進一步詳情請參閱「許可安排－與上海景澤訂立的許可協議」。
- (11) 包括晚期胃癌或胃食管結合部腺癌、轉移性非小細胞肺癌及轉移性結直腸癌。
- (12) 被視為生物創新藥產品，原因是在中國原研藥物尚未就相關適應症獲得批准。進一步詳情請參閱「我們的生物創新藥－概覽」。
- (13) 大中華區及東南亞、中亞及南亞的部分國家。
- (14) 我們認為HLX07、HLX10、HLX04 + HLX10聯合療法及HLX10 + 化療聯合療法並非我們的核心產品，原因是(i)HLX07、HLX10及HLX04 + HLX10聯合療法的1期臨床試驗的數據尚未公佈；及(ii) HLX10 + 化療(並不需要1期臨床試驗)的3期臨床試驗數據尚未公佈。我們亦正在開發HLX10用於治療乙型肝炎病毒。

我們的生物類似藥組合

概覽

生物類似藥是指與另一家公司所開發及生產的參照藥近乎相同的生物醫藥製品。生物類似藥開發企業因無法獲得原研藥的分子克隆(或用於構建重組DNA分子以生產生物分子的一組分子生物學試驗方法)、原始細胞庫、生產工藝及有效藥物成分詳情，故須獨立於原研藥產品開發藥物。一般而言，開發過程中需要對候選生物類似藥進行臨床研發，以證明儘管輔料可能存在細微差別，但其在有效性、安全性及免疫原性等方面與有關監管機構(包括國家藥監局、美國食品藥品管理局及歐洲藥品管理局)已批准的參照藥具有高度相似性。候選藥必須經過監管審批流程(就國家藥監局、美國食品藥品管理局及歐洲藥品管理局而言，專門針對生物類似藥採用)，方可獲得商業化批准。有關國家藥監局審批流程的進一步詳情，請參閱「監管概覽－有關臨床試驗和藥品註冊的規定」。

業 務

在獲批且參照藥主要專利到期後，生物類似藥方可進行商業化。為與原研藥進行競爭，生物類似藥的定價通常相對更可負擔，使生物類似藥有潛力獲得更大範圍的普及性，尤其是在參照藥的獲取途徑受高昂價格或其他經濟障礙所限的市場。在歐盟，自二零零五年以來已經有了生物類似藥的監管路徑，生物類似藥(包括單抗類生物類似藥)顯示出了與原研藥爭奪市場份額及擴大患者獲取途徑的強大潛力。

我們預計中國將是我們所有候選生物類似藥的核心市場。政府機構已發佈多份指導原則鼓勵生物類似藥研發，包括《生物類似藥指導原則》，為新的候選生物類似藥的藥證註冊審評建立了監管框架。一般而言，國家藥監局要求生物類似藥在適應症、用藥指導和安全性信息方面須與參照藥一致。此外，生物類似藥批准路徑是基於科學目標而建立的，即證明生物類似藥的安全性和有效性與參照藥相比較時，在臨床上並無有意義的差異，而創新藥物批准路徑的科學目的則為全面探索醫療策略或治療方案是否對人類安全有效。基於該原則，由於已釐定參照藥可保證安全性及療效的適當劑量，故生物類似藥一般無需進行2期臨床試驗。《生物類似藥指導原則》允許生物類似藥申辦方可同時開展不同階段的臨床試驗，而根據中國法規，藥物開發商無需在開始後續階段之前完成臨床試驗的前期階段。一經獲得有關特定適應症的新藥臨床試驗申請批准，開發商可酌情選擇開展後期試驗，例如，在未完成1期臨床試驗時開展3期或1b期。在我們的研發活動中，我們在完成HLX03的1期臨床試驗前即展開3期臨床試驗。我們相信該方法可以加快我們的研發流程，並有助於我們的產品更快速獲得批准和商業化。更多詳情請參閱「風險因素－與我們候選藥物開發、臨床試驗及監管批准有關的風險－臨床開發過程漫長且耗資不菲，且無法保證結果」。

此外，根據《生物類似藥指導原則》，若候選藥物的臨床類似性已在對比研究中獲證實，中國的監管機構可考慮允許外推至參照藥獲批的其他適應症。為獲得該資格，每項適應症的治療作用機制及靶點應相同，並擁有同樣的臨床相關發病機制及受體。該類似性應以對比臨床研究的方式證實，且外推適應症的安全性及免疫原性應被充分評估。此外，臨床適應症是否適合外推應參照產品特性逐項評估，亦存在必須審慎考慮外推適宜性的情況，例如對不同合併疾病人群及對不同推薦劑量人群。我們目前正對我們的生物類似藥核心產品尋求適應症外推。

下文各自詳述的商業化或及臨床後期生物類似藥包括：HLX01（漢利康）、HLX02、HLX03及HLX04。

業 務

HLX01 (用於治療非霍奇金淋巴瘤)

概覽

我們已開發 HLX01 (漢利康) 為美羅華的生物類似藥，名稱為重組人鼠嵌合抗 CD20 單克隆抗體注射液，其為我們首個商業化單克隆抗體藥物產品。HLX01 (漢利康) 已獲國家藥典委員會授權在中國使用利妥昔單抗注射液的通用名。利妥昔已納入於二零一九年八月二十日頒佈的最新版國家醫保目錄。利妥昔單抗是一種批准用於治療非霍奇金淋巴瘤 (最常見的是瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤亞型) 以及用於治療中度至重度類風濕關節炎的單克隆抗體藥物。我們於二零一八年五月完成 3 期臨床試驗。根據從 3 期臨床試驗收集及分析的數據，我們得出結論，試驗在主要及次要終點均達到了生物等效性。我們於二零一九年二月二十二日自國家藥監局獲得 HLX01 (漢利康) 的監管批准。HLX01 (漢利康) 的首次處方已於二零一九年五月十六日發出，而我們於二零一九年五月開始 HLX01 (漢利康) 的商業化銷售。

目前，我們正在同時進行 HLX01 類風濕關節炎適應症的 3 期臨床試驗。有關 HLX01 類風濕關節炎適應症的開發、該適應症目前的治療方法及潛在市場機遇的進一步詳情，請參閱「我們的生物創新藥—HLX01 (用於類風濕關節炎)」。由於我們已進入 3 期臨床試驗且參照藥未獲批用作類風濕關節炎適應症，我們將用於類風濕關節炎適應症的 HLX01 視為生物創新型核心產品。

在尋求海外機會前，我們首先在中國推出 HLX01 (漢利康)，因為中國對可負擔的非霍奇金淋巴瘤治療存在龐大且不斷增長的需求。根據弗若斯特沙利文報告，二零一八年，中國符合條件的非霍奇金淋巴瘤患者中僅有約 25% 能夠負擔現有的一線治療 (包括 HLX01 (漢利康) 的參照藥美羅華)，同時中國新增非霍奇金淋巴瘤病例數預計將由二零一八年的約 88,100 例增長至二零二三年的約 99,400 例。

我們已於二零一五年九月與復星醫藥產業發展就 HLX01 (漢利康) 訂立一份協議 (「HLX01 協議」) (經修訂)，就 HLX01 (漢利康) 建立清晰的在中國商業化的策略，如利用復星醫藥的市場准入能力、全國性的銷售及市場網絡快速大規模商業化 HLX01 (漢利康)。我們相信，HLX01 (漢利康) 作為中國首個根據《生物類似藥指導原則》獲得上市批准的生物類似藥，將對中國患者乃至整個國家都具有重大意義。另外我們已就 HLX01 (漢利康) 於阿根廷、巴拉圭、烏拉圭及玻利維亞的商業化與 Biosidus 訂立了授權許可協議。

業 務

參照藥的背景

利妥昔單抗是一種由 IDEC 製藥公司和基因泰克公司原研的人鼠嵌合抗 CD20 單克隆抗體。其最初於一九九七年獲美國食品藥品管理局批准，商品名為 Rituxan，隨後於一九九八年獲得歐洲藥品管理局批准，商品名為美羅華，用於治療非霍奇金淋巴瘤。美羅華於二零零一年在中國上市。利妥昔單抗於二零一七年獲納入國家醫保目錄並在二零一八年獲納入國家基本藥物目錄。

根據審批的司法權區的不同，利妥昔單抗可被列入多種適應症的一線或二線治療方案之中，包括非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病、類風濕關節炎、肉芽腫性多血管炎、顯微鏡下多脈管炎及中重度尋常型天皰瘡。在中國，美羅華僅獲批准用於治療三種非霍奇金淋巴瘤：CD20 陽性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、復發性或難治性濾泡中心淋巴瘤（按國際工作分類為 B 細胞非霍奇金淋巴瘤的 B、C 及 D 亞型）及先前未經治療的 CD20 陽性 III-IV 期濾泡性淋巴瘤。

利妥昔單抗的主要專利雖然在大部分地區已到期，包括歐洲的主要專利已於二零一三年到期、美國的主要專利已於二零一六年到期，但該藥品銷售量仍繼續保持高位，在全球被不同醫藥公司廣泛分銷。在中國，美羅華由羅氏進行分銷。根據羅氏的年報，二零一八年，美羅華/Rituxan 的全球銷售額為 68 億瑞士法郎（約 67 億美元），而根據弗若斯特沙利文報告，在中國的銷售額達人民幣 25 億元。利妥昔單抗聯合化療方案 CHOP（由化療藥物環磷醯胺、阿黴素、長春新城及強的松組成）被廣泛視為治療瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤一線的標準治療。據我們對現有候選藥物管線的了解，利妥昔單抗在可預見的將來很可能繼續是上述非霍奇金淋巴瘤適應症的標準一線治療核心藥物。

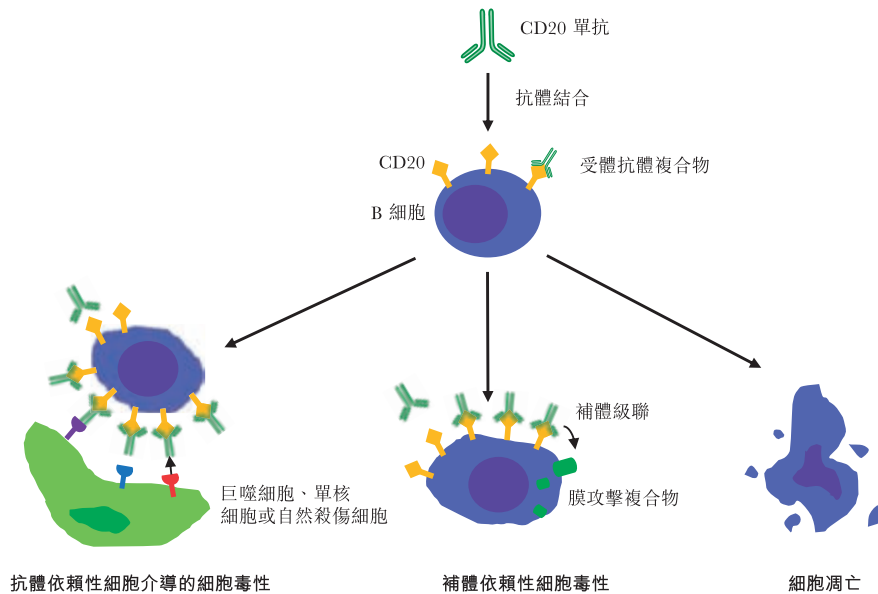
作用機理

利妥昔單抗是一種人鼠嵌合抗 CD20 單克隆抗體，由擁有鼠源性輕鏈及重鏈可變區和人 kappa 及 gamma-1 恒定區的 IgG1 kappa 免疫球蛋白組成。利妥昔單抗與 CD20 相結合（CD20 是一種在免疫系統前體 B 細胞及成熟 B 細胞的表面都廣泛表達的蛋白質）。非霍奇金淋巴瘤等癌症可能源於 B 細胞及其前體惡變。

雖然關於利妥昔單抗的研究出版物報告了幾種作用機理解釋，但一般而言，利妥昔單抗的作用機理是與 B 細胞表面的 CD20 相結合及通過細胞凋亡、直接生長抑制、補體依賴性細胞毒性（「CDC」）及抗體依賴性細胞毒性（「ADCC」）啟動免疫應答，最終通過清除 B 細胞而降低 B 細胞活性。特別是，利妥昔單抗與 B 細胞 CD20 蛋白結合引發 B 細胞蛋白（包括 CD20 自身）分化，增強了 B 細胞在自然殺傷細胞（「NK 細胞」）介導 ADCC 的治療作用。與沒

業 務

有利妥昔單抗治療的殺傷率相比，利妥昔單抗與B細胞表面上的CD20蛋白結合形成共軛結構，使NK細胞對這種惡性B細胞具有顯著更高的殺傷率。



非霍奇金淋巴瘤的現有療法

治療先前未經治療的CD20陽性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤的一個主要亞型)的常見一線治療方法是利妥昔單抗聯合CHOP(「**R-CHOP**」)。該R-CHOP方案通常在每個化療週期的首日給藥，治療八個週期。典型副作用包括化療誘發的噁心、出血性膀胱炎、脫髮及中性粒細胞減少。

非霍奇金淋巴瘤治療的潛在市場機遇及競爭

B細胞非霍奇金淋巴瘤中超過95%的癌細胞表達CD20，B細胞淋巴瘤約佔非霍奇金淋巴瘤的85%。根據弗若斯特沙利文報告，瀰漫性大B細胞淋巴瘤是中國最常見的非霍奇金淋巴瘤亞型，佔整體非霍奇金淋巴瘤患者約46%及B細胞非霍奇金淋巴瘤患者約54%。B細胞的異常活動亦可能導致類風濕關節炎等自身免疫疾病。

根據弗若斯特沙利文報告，中國新增非霍奇金淋巴瘤病例數預計將由二零一八年的約88,100例增長至二零二零年的約115,900例。雖然R-CHOP方案在瀰漫性大B細胞淋巴瘤治療的有效性和安全性方面廣受好評，但其可獲得性受到價格因素所限制。根據國家醫保目錄，於二零一八年，美羅華在中國的售價為每10毫升或100毫克/每瓶人民幣2,294元及每50毫升或500毫克/每瓶人民幣7,866元，對大多數中國患者來說經濟上難以負擔。由於美羅華目前在中國沒有競爭對手或替代品，同時中國治療不足的非霍奇金淋巴瘤患者人數龐大，我們認為HLX01(漢利康)作為可負擔的美羅華生物類似藥擁有巨大的市場機遇。

業 務

此外，利妥昔單抗用於治療非霍奇金淋巴瘤自二零一七年起被納入國家醫保目錄及於二零一八年被納入國家基本藥物目錄，將提高其在中國用於治療非霍奇金淋巴瘤適應症的市場知名度及滲透率，這將有利於我們營銷HLX01（漢利康）。然而，雖然利妥昔單抗的可獲得性將持續提升，但供需之間仍將存在巨大的缺口。例如，即使於其獲納入國家醫保目錄之後，省與省之間及城市與城市之間患者可獲得的報銷比例各異，較富裕省份及城市對患者自費使用利妥昔單抗的報銷比例明顯較高。因此，儘管被全面納入國家醫保目錄，欠發達地區的患者仍很可能繼續面臨使用利妥昔單抗治療的經濟障礙。隨著更多的醫療從業人員及患者熟悉利妥昔單抗，我們相信他們也將越來越熟悉HLX01（漢利康）作為更可負擔的利妥昔單抗填補供需缺口。

我們預計HLX01（漢利康）的競爭對手主要包括參照藥美羅華及已在全球其他地區上市或目前正在開發中的其他美羅華生物類似藥。根據弗若斯特沙利文報告，在中國，我們預期HLX01（漢利康）的主要競爭對手包括神州細胞、信達生物、浙江海正／北京天廣實、嘉和生物藥業、Hualan Bio及正大天晴。我們的美羅華生物類似藥產品率先取得商業化銷售，並將因此獲得明顯的先發優勢。有關進一步詳情，請參閱「行業概覽－競爭格局」。

HLX01（漢利康）的競爭力主要為憑藉我們作為首個生物類似藥取得新藥藥證申請批准並於中國商業化推出的先發優勢、地區可獲得性及我們高效質控聲譽下的產品質量。此外，利妥昔單抗於二零一八年十一月獲納入國家基本藥物目錄將進一步提高其市場滲透率及來自受中國政府資助的基層醫療衛生機構的需求。同時我們預期具有生產成本及供應可靠性方面的競爭力，鑒於我們預計有能力根據GMP質量標準大規模生產HLX01（漢利康），同時採取合理的成本控制措施（包括透過運用及開發具成本效益的技術，例如我們已就HLX01（漢利康）的生產實施的一次性技術、自主細胞培養基及高表達生產細胞株技術）。根據弗若斯特沙利文報告，除CMO及新興生物技術公司外，這種具成本效益的技術（特別是一次性生物反應器）在中國生物製劑製造行業並不常用。中國生物製劑生產的工業化落後於許多發達國家。因此，傳統的不銹鋼生物反應器在中國仍然較常用於大規模生產生物製劑，而一次性生物反應器則主要用於小規模生物製劑生產作臨床試驗。然而，由於一次性生物反應器在美國等發達國家已被證明於大規模生產生物製劑方面具有成本效益，因此預計一次性生物反應器在中國的總體滲透率日後將會提高。

業 務

此外，與許多競爭對手不同，我們在內部進行藥物研發及藥物生產的絕大部分流程，對每個流程進行端對端控制，使我們能夠最大限度地降低外包成本。我們亦預期可憑藉我們的大量生產能力及在適當時候進行生產的眾多管線藥物(假設我們可為其獲得監管批准)實現經濟規模。我們相信，與依賴第三方生產商滿足其生產需求的競爭對手相比，我們將能夠利用該等項優勢實現更低的生產成本。

臨床開發歷史及結果概要

於最後實際可行日期，我們已完成針對非霍奇金淋巴瘤適應症的HLX01的3期臨床試驗。基於收集及分析的數據，我們得出結論，HLX01的3期臨床試驗在主要及次要終點均達到了H-CHOP與R-CHOP之間的生物等效性。

HLX01用於非霍奇金淋巴瘤適應症的臨床開發歷程

下圖概述用於治療非霍奇金淋巴瘤的HLX01開發時間軸：



3期臨床試驗

研究設計。3期臨床試驗是一項多中心、隨機、雙盲、平行研究，旨在對照HLX01+CHOP (「**H-CHOP**」) 與R-CHOP對先前未經治療的CD20陽性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者的有效性和安全性。3期臨床試驗於二零一八年五月完成，入組受試者約400人(分為每組約200名受試者的兩個研究組)，分佈在中國36家醫院。每個試驗組每三週接受一劑375 mg/m²的H-CHOP或R-CHOP注射，共計六個治療週期。受試條件是須診斷為CD20陽性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(最普遍的非霍奇金淋巴瘤亞型)，並可接受一線治療。

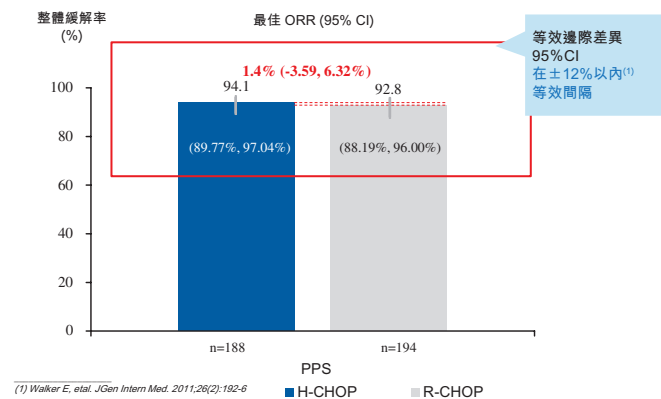


業 務

主要終點是客觀緩解率(「**ORR**」)。

次要終點包括：(i) 完全緩解(「**CR**」)率；(ii) 一年緩解持續時間(「**DoR**」)；(iii) 一年無事件生存率(「**EFS**」)；(iv) 一年無進展生存率(「**PFS**」)；(v) 一年總體生存率(「**OS**」)；(vi) 一年無病生存率(「**DFS**」)及(vii) 藥效動力學(「**PD**」)參數。

有效性。根據主要終點發現，基於每個符合方案集(「**PPS**」)，**H-CHOP**及**R-CHOP**表現出相似的最佳ORR分別為94.1%及92.8%，具有1.4%的等效邊際差異，95%置信區間(「**CI**」)為-3.6%至6.3%， p 值 = 0.608。下圖載列更詳盡的ORR結果：



次要終點發現結果載列如下：

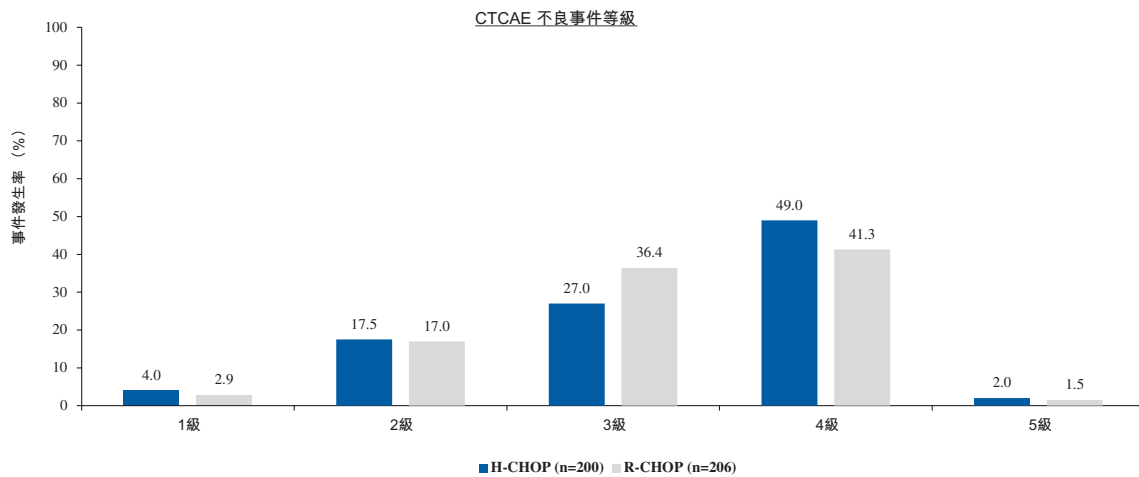
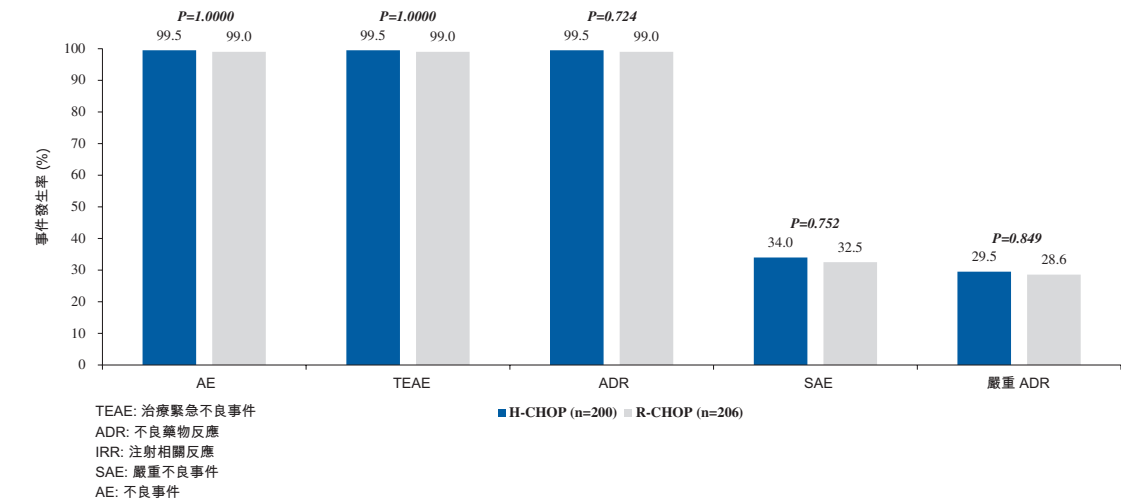
參數	H-CHOP	R-CHOP	p 值
CR.....	46.8%	52.1%	0.231
EFS	55.4%	64.5%	0.125
PFS	75.0%	80.1%	0.534
OS.....	91.8%	92.4%	0.661
DFS.....	77.4%	83.0%	0.462

H-CHOP與**R-CHOP**的DoR在統計學上並無顯著差異。

安全性。**H-CHOP**組及**R-CHOP**組之間的不良事件(「**AE**」)、不良藥物反應(「**ADR**」)，嚴重不良事件(「**SAE**」)、嚴重不良藥物反應、導致死亡的不良事件及導致治療終止的不良事件或不良藥物反應的發生率在統計學上並無顯著差異。**H-CHOP**組及**R-CHOP**組不良反

業 務

應的整體發生率分別為 99.5% 及 99.0%，嚴重不良反應的發生率分別為 29.5% 及 28.6%，不良事件主要包括 I 級及 II 級不良事件(包括瘙癢、皮疹、噁心等注射相關反應)。試驗過程中沒有發生治療後死亡或其他嚴重不良事件。下圖載列更詳盡的安全性發現：

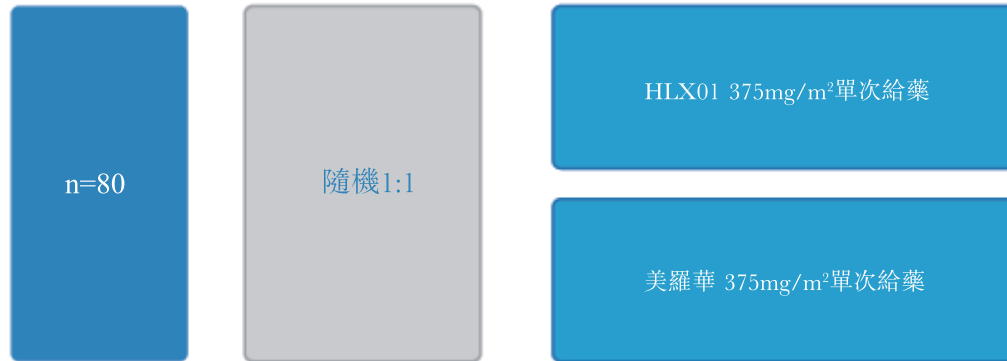


免疫原性。就抗藥抗體(「ADA」)生成(其可能影響藥代動力學(「PK」)及臨床有效性)而言，免疫原性試驗結果在統計學上並無顯著差異($P>0.05$)。

業 務

1b 期臨床試驗

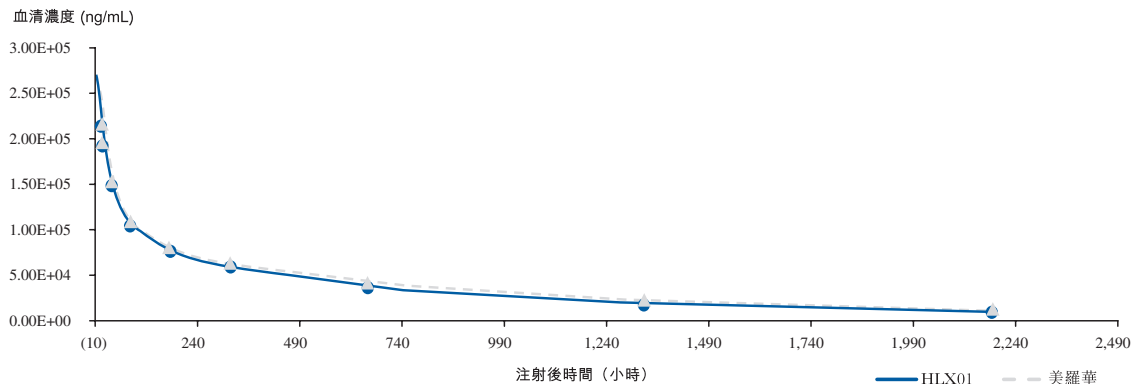
研究設計。1b 期臨床試驗為多中心、隨機、雙盲、平行對照研究，評估 HLX01 比較美羅華在已達到 CR 或完全緩解不確定（「CRu」）的 CD20 陽性 B 細胞淋巴瘤患者中的 PK、PD 及安全性。1b 期臨床試驗於二零一七年三月完成，入組受試者約 80 人（每個試驗組約 40 人），接受單劑 375 mg/m² 的 HLX01 或美羅華。



主要終點為第 0 天至第 91 天血清濃度時間曲線（「AUC」）下面積（「AUC_{0-91D}」）。

次要終點包括在第 1 週、第 2 週、第 4 週、第 8 週、第 13 週以及無限時間的 AUC（分別為「AUC_{0-1wk}」、「AUC_{0-2wk}」、「AUC_{0-4wk}」、「AUC_{0-8wk}」、「AUC_{0-13wk}」及「AUC_{0-inf}」）、觀察最高血藥濃度「C_{max}」、PD 參數（每個時間點受試者外周血中 CD19 陽性 B 細胞耗竭水平）及 ADA 檢測。

PD/PK。單次注射 HLX01 或美羅華後，兩個研究組均表現出 CD19 陽性 / CD20 陽性 B 細胞計數下降並保持 95% 以上的耗竭長達 91 天。下圖載列更詳盡的 AUC 發現：

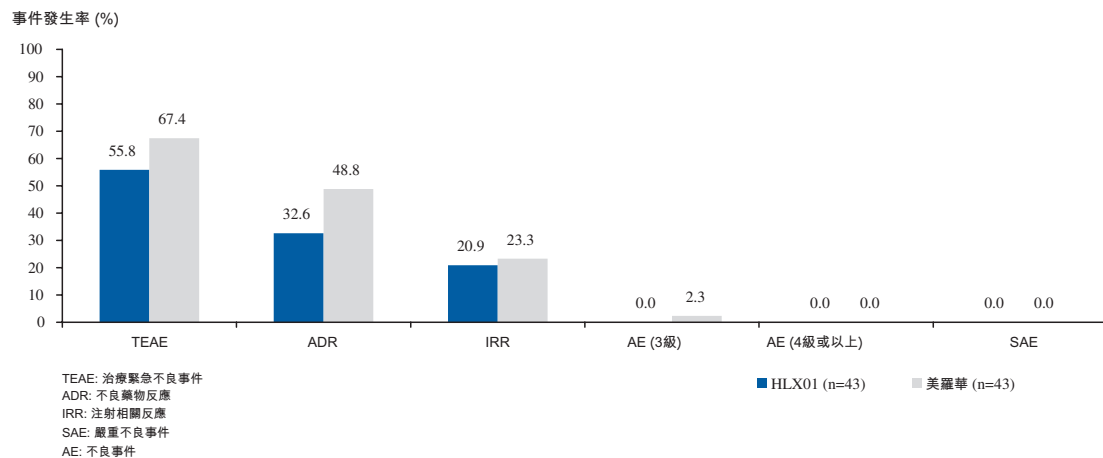


業 務

兩個試驗組在 AUC_{0-91D} 方面亦建立了同等的PK特徵，即如 AUC_{0-91D} 測試對照比率的90% 置信區間(「CI」)處於預先界定的80-125% 等效性邊際範圍內，則已達到PK 等效性。下表載列更詳盡的結果：

參數	幾何平均值		幾何比率	90% CI
	HLX01	美羅華	(HLX01/美羅華)	(HLX01/美羅華)
AUC_{0-91D} ($\times 10^5$ h*ng/mL)	637.93	711.90	89.61%	80.56%-99.67%

安全性。HLX01 與美羅華的不良事件的發生率和嚴重程度在統計學上並無顯著差異。本研究中不良反應的整體發生率為44.2%，HLX01 組為37.2%，美羅華組為51.2%。HLX01 及美羅華組於治療後的治療緊急不良事件(「TEAE」)發生率分別為55.8% 及67.4%。注射相關反應是兩組中最常見的不良反應。注射相關反應的發生率分別為20.9% 及23.3%。HLX01 與美羅華的不良藥物反應(「ADR」)發生率分別為32.6% 及48.8%。在美羅華組中，一名受試者由於注射相關反應(「IRR」)(I級頭皮瘙癢及皮疹)而停止使用該藥物，兩名受試者出現導致暫停用藥的不良反應(一名出現II級鼻塞、咳嗽及皮疹；另一名出現II級皮疹)。HLX01 組中沒有受試者因注射相關反應而暫停用藥或停止使用藥物。兩組中的受試者出現的ADR 主要為I級及II級。HLX01 組的兩名受試者出現III級不良反應，均為中性粒白細胞計數減少。美羅華組的兩名受試者出現III級不良反應，包括白血球細胞計數減少及發熱性中性粒細胞減少。此外，研究期間並無發生治療後死亡、藥物相關感染及嚴重不良事件。下圖載列更詳盡的安全性結果：



免疫原性。免疫原性試驗結果亦顯示統計學上並無顯著差異 ($p > 0.05$)。

業 務

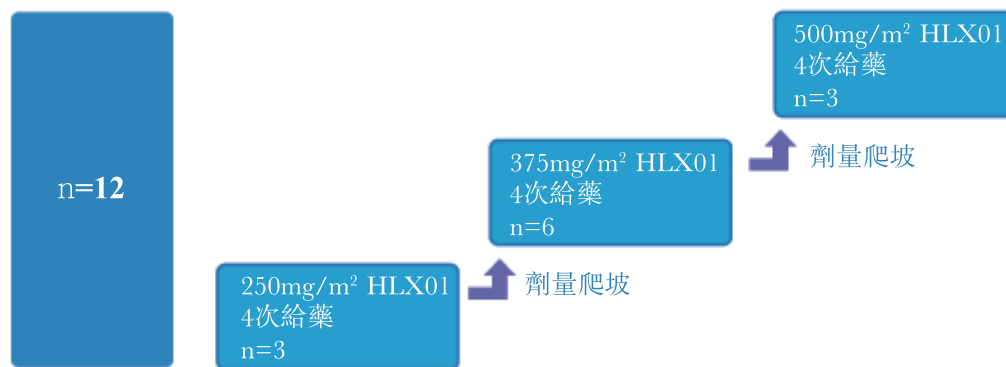
1a 期臨床試驗

根據 1a 期臨床數據，HLX01 的整體耐受性良好，且不論是單劑量還是多劑量，不良事件均可控。

研究設計。1a 期臨床試驗為多中心、開放式、劑量爬坡研究，評估 HLX01 對先前接受過治療的 CD20 陽性 B 細胞淋巴瘤患者的安全性、耐受性及 PK/PD。1a 期臨床試驗於二零一六年十一月完成，入組受試者 12 人，每名受試者通過靜脈注射的方式接受 HLX01 三種可能劑量中一劑：

- (i) A 組 (三名受試者)，各接受每劑 250 mg/m²；
- (ii) B 組 (六名受試者)，各接受每劑 375 mg/m²；及
- (iii) C 組 (三名受試者)，各接受每劑 500 mg/m²。

B 組為目標劑量，而 A 組及 C 組是為進行劑量爬坡研究準備。



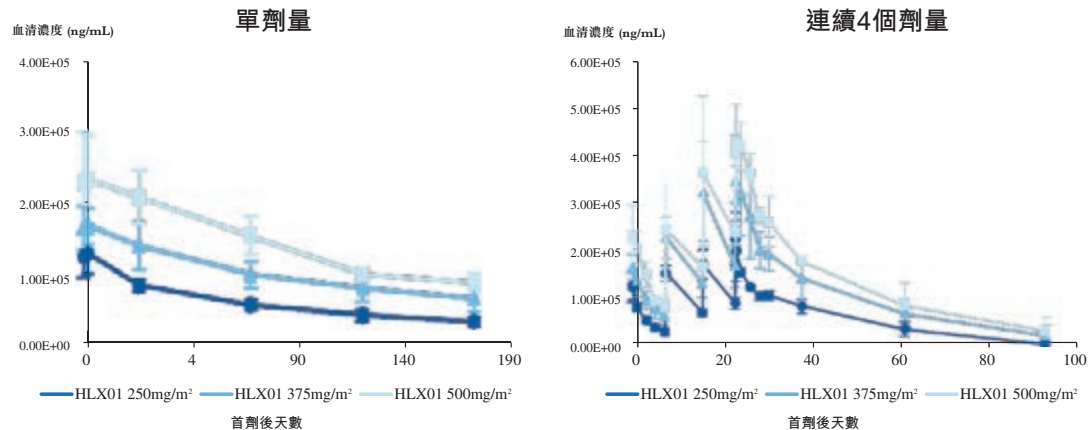
主要終點為單次給藥劑量爬坡的安全耐受性 (包括發生 DLT 及不良事件)。

次要終點為包括：(i) 多劑量的安全性及耐受性指標 (包括身體檢查、不良事件、不良反應、嚴重不良事件及實驗室檢查)；(ii) PK 參數，包括 AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及 CL；(iii) PD 分析 (IgG 和 IgM 的血清免疫球蛋白水平及外周血中 CD19 和 CD20 陽性 B 細胞及 CD4 和 CD8 陽性 T 細胞計數)；(iv) ADA 檢測；及 (v) 根據第 60 日靶樣腫瘤病變的 CT 掃描並參考實體瘤療效評價標準 (「RECIST」) 1.1 標準評估的主要有效性。

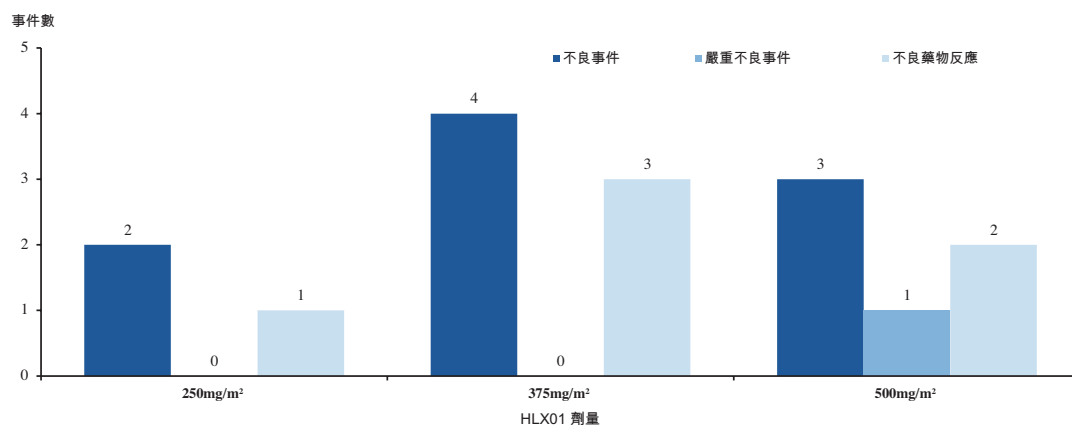
業 務

有效性。根據RECIST 1.1測定，在七名有靶樣病變的受試者中觀察到HLX01初步的有效性(兩名表現出部分緩解，五名表現出病情穩定)。

PK/PD。在給予單劑或多劑250 mg/m²、375 mg/m²，及500 mg/m² HLX01後，AUC_{0-t}及C_{max}在每個劑量普遍呈線性增加。此外，PD結果顯示CD20陽性及CD19陽性B細胞均減少，與美羅華最初的報告一致。在各劑量組多次給藥後，HLX01的峰值濃度及系統濃度明顯高於單次給藥後的濃度，表明藥物在一定程度上累積。下圖載列更詳盡的結果：



安全性。在進行單劑量研究期間，一名250mg/m²組中的受試者出現依據不良事件通用術語標準(「CTCAE」)的II級不良事件，但未導致中止用藥或死亡。在進行多劑量研究期間，12名受試者中有九名出現不良事件，其中兩名出現嚴重不良事件(CTCAE III級事件)。其中一名受試者還出現一例與研究藥物無關的嚴重不良事件。研究表明，HLX01在CD20陽性B細胞淋巴瘤患者身上的耐受性及安全性可控。下圖載列更詳盡的安全性結果：



免疫原性。在注射HLX01後90天內並無受試者測試ADA呈陽性。

業 務

臨床前研究

我們已就上述試驗取得良好的臨床前測試結果，整體而言與美羅華沒有重大的差別。我們最初於二零一零年四月開始研發HLX01。臨床前測試及研究包括HLX01在Raji細胞內的生物學功能體外測試；及HLX01在食蟹猴的PK及毒理學影響體內測試。提交新藥臨床試驗申請前，我們就HLX01的質量特性與參照藥美羅華亦進行了大量頭對頭對比，並獲得了支持生物等效性的滿意結果。

重要溝通

我們於二零一九年二月二十二日自國家藥監局取得新藥藥證申請批准以開始HLX01的上市及商業化。在取得有關批准前，我們：

- (i) 於二零一七年九月自上海市藥監局取得HLX01的生產許可，允許我們在獲得國家藥監局監管批准及GMP證書後於徐匯基地開始HLX01的商業化生產；
- (ii) 於二零一七年十月就美羅華在中國獲批准的相同非霍奇金淋巴瘤亞型適應症(即瀰漫性大B細胞淋巴瘤、復發性或難治性濾泡中心淋巴瘤及先前未經治療的CD20陽性III-IV期濾泡性淋巴瘤)向國家藥監局提交新藥藥證申請；
- (iii) 於二零一七年十二月從國家藥典委員會取得「利妥昔單抗注射液」通用名；及
- (iv) 於二零一八年一月自藥品審評中心(「藥品審評中心」)取得HLX01新藥藥證申請的優先技術審評資格。

於二零一八年五月完成3期臨床試驗後，我們收集、分析及提交試驗的相關結果，以進一步支持以上申請。

為籌備提交HLX01的新藥藥證申請，我們曾通過電子郵件及於二零一七年六月十五日舉行的會議與藥品審評中心進行多輪溝通，在溝通中，我們報告了HLX01—非霍奇金淋巴瘤的3期臨床試驗結果。藥品審評中心確認，我們就HLX01—非霍奇金淋巴瘤的新藥藥證申請提交的數據符合相關規定。

業 務

除上述者外，我們並無與國家藥監局或藥品審評中心就HLX01進行過任何重大監管溝通，亦不知悉國家藥監局或藥品審評中心對HLX01有任何重大顧慮。於最後實際可行日期，HLX01的新藥藥證申請批准並無出現重大不利變動。

有關我們就HLX01已註冊、管理、申請或擬申請的知識產權的詳情，請參閱「*知識產權*」。

合作安排及商業化計劃

為在中國商業化HLX01（漢利康），我們根據HLX01協議與控股股東復星醫藥產業發展（為復星醫藥的全資附屬公司）合作。我們認為，作為一家處於臨床階段的生物製藥公司，我們目前的銷售及市場能力有限且將資源投入至銷售及市場產生的成本效益相對較低，復星醫藥集團的資源、市場准入、全國性的銷售及市場網絡，包括在省級及地方政府層面成功的藥物報銷談判的往績對我們成功商業化HLX01（漢利康）十分重要。我們的營銷工作初步專注於三甲醫院，然後提升我們在二三線城市中小型醫院醫生及其他醫療從業人員中的產品及品牌知名度。根據HLX01協議的條款：

- (i) 我們負責在中國進行所有研發活動、提交監管審批文件、完成臨床試驗以及在中國生產及供應HLX01（漢利康）產品；
- (ii) 復星醫藥產業發展擁有在中國推廣及商業化HLX01（漢利康）的獨家權利；
- (iii) 復星醫藥產業發展將於HLX01協議簽立後悉數報銷我們就HLX01產生的臨床試驗支出（如下文所述）；及
- (iv) 我們與復星醫藥產業發展將平分(50-50)HLX01（漢利康）在中國銷售的所有淨利潤。見「*關連交易— C. 不獲豁免持續關連交易— 1. HLX01協議及HLX03協議下的合作安排*」；

就上文(iii)而言，基於HLX01協議的簽立時間，復星醫藥產業發展報銷所有HLX01非霍奇金淋巴瘤適應症的3期臨床試驗及所有HLX01類風濕關節炎適應症的臨床試驗的費用。該安排並不適用於我們與獨立合作夥伴的合作協議，因為HLX01協議的地域範圍是中國，且我們負責進行HLX01在中國的研發及為商業化取得監管批准。相反，我們與獨立業務合作夥伴的合作協議的地域範圍為海外市場，我們不負責在該等司法權區的研發及上市

業 務

批准，惟 HLX02 的歐洲藥品管理局批准除外。因此，該等獨立業務合作夥伴不負責我們在中國產生的臨床試驗開支。本公司確認，與復星醫藥產業發展的臨床試驗開支報銷安排符合行業慣例。

我們過去一直並仍然負責非霍奇金淋巴瘤臨床試驗的全部 3 期前臨床試驗開支及在開發 HLX01 過程中產生的全部非臨床試驗研發開支，其中包括與以下各項有關的開支：(i) 抗體候選藥物的發現及特性分析，(ii) 開發合適的生物、物理化學及分析方法／檢測以評估抗體候選藥物，(iii) 構建及鑒別細胞株，(iv) 臨床前研究，(v) 製劑開發，(vi) 開發及優化大規模生產工藝，(vii) 為臨床試驗生產原料藥及原液，(viii) 取得相關第三方知識產權（「知識產權」）許可、提交及執行我們的自主知識產權及 (ix) 取得監管批准的開支。倘我們未能自銷售 HLX01（漢利康）產生足夠收益，我們將無法收回全部有關開支甚至完全無法收回有關開支。此外，我們還有廣泛的其他生物類似藥及生物創新藥管線，該等藥物的研發（包括臨床試驗）需要大量資本投資。於二零一七年、二零一八年及截至二零一九年三月三十一日止三個月，我們的整體研發支出（包括資本化及費用化研發成本及開支）分別為人民幣 637.1 百萬元、人民幣 972.5 百萬元及人民幣 225.4 百萬元。隨著我們繼續擴大我們的候選藥物管線及進一步投入資源推進現有候選藥物的開發及審批階段，若我們未能成功商業化該等候選藥物，我們的研發支出及無法收回有關支出的風險可能會繼續增加。有關進一步詳情，請參閱「風險因素－與我們的經營有關的風險－我們投入大量資源進行研發，以開發、改進或採用新技術及方法，但我們可能無法取得成功」。

在二零一九年二月取得 HLX01（漢利康）上市批准後，我們開始商業化生產 HLX01（漢利康）並初步開始在中國進行分銷。二零一九年五月，我們開始向我們的商業化合作夥伴交付 HLX01（漢利康）製成品作銷售。鑒於我們的徐匯基地擁有八個生物反應器，總產能為 14,000 升，而經計及我們對 HLX01（漢利康）預期市場需求的分析及預測後，我們相信，HLX01（漢利康）目前的產能足以應對我們在中國的初始商業化方案。有關徐匯基地及松江基地使用的技術的進一步詳情，請參閱「－生產」。

隨著 HLX01（漢利康）根據《生物類似藥指導原則》正式成為首款獲批的單抗類生物類似藥，我們目前已準備就緒，以把握先發優勢並滲透目標市場。於中國，我們已與復星醫藥實行及展開周全的商業化戰略，同時利用雙方的深厚專業知識，共同發展及維護 HLX01（漢利康）的市場戰略及財務規劃。尤其是，我們負責監管事務、製造及供應鏈管理、藥品安

業 務

全監視、醫療事務以及新適應症開發及推斷。同時，復星醫藥透過其於製藥行業中深入廣泛的網絡，並憑藉一隊由200名資深銷售人員組成的專職及專業銷售團隊、高效的市場行銷能力、分銷管理、就上市後監測(如適當)對4期臨床試驗的執行能力以及廣泛的市場准入，擁有資源將HLX01(漢利康)帶給廣大患者群。有關進一步詳情，請參閱「商業化、銷售及市場」。

我們已於中國開始商業化銷售HLX01(漢利康)，我們擬將市場拓展至其他我們認為對可負擔的美羅華生物類似藥擁有大量需求的新興市場。我們特別計劃開拓及評估東南亞、南美以及其他我們發現存在市場需求的新興市場的商機。我們擬申請在有關地區商業化HLX01的監管批准、臻選當地知名的合作夥伴並與之訂立許可及商業化協議。

為此，於二零一八年五月，我們與Biosidus訂立許可及商業化協議，據此，Biosidus在阿根廷、巴拉圭、烏拉圭及玻利維亞擁有HLX01的獨家許可及商業化權利，而於HLX01在該等國家取得監管批准及其年度總銷售額達到一定金額時，我們則有權收取里程碑款項。Biosidus負責就在該等國家商業化HLX01取得監管批准。根據與Biosidus訂立的獨立生產與供應協議，我們亦負責生產及向Biosidus供應HLX01產品。我們根據協議將向Biosidus提供HLX01的供應價將為(a)淨銷售價格的50%或(b)適用的預定底價(以較高者為準)。

隨著更多美羅華生物類似藥進入市場以及其引致的其他發展，我們將持續監察市場價格，並從而可能調整我們HLX01(漢利康)的定價(如適當)。例如，儘管國家醫保目錄於二零一八年將利妥昔單抗的全國價格定為每10毫升/100毫克/每瓶人民幣2,294元，而HLX01(漢利康)將受益於國家醫保目錄下利妥昔單抗的報銷機會，但於計及如HLX01(漢利康)的預期需求、潛在競爭對手定價、監管規定以及美羅華的可負擔性及可取得性等多個因素後，我們於若干省份將每瓶HLX01(漢利康)的價格降低至人民幣1,398元，且我們預期於二零一九年年底將有關降價擴大至其他省份。較低的價格將使我們能夠擴大HLX01(漢利康)的可得性，惠及有經濟困難的患者。

我們最終未必能成功商業出售HLX01。

HLX02

概覽

我們開發HLX02作為赫賽汀生物類似藥，名為注射用重組抗人表皮生長因子受體2(「HER2」)人源化單克隆抗體。赫賽汀(通用名稱為曲妥珠單抗)主要用於治療HER2陽性(「HER2陽性」)早期乳腺癌及轉移性乳腺癌，以及轉移性胃癌。我們於二零一一年五月開始研發HLX02，於最後實際可行日期已提交HLX02的新藥藥證申請及營銷授權申請。根據

業 務

弗若斯特沙利文報告，HLX02是首款在中國開發並同時在全球多個地區(即亞洲的中國及菲律賓，歐洲的波蘭及烏克蘭)進行3期臨床試驗的生物類似藥。為讓HLX02獲得歐洲藥品管理局的審批資格，我們的臨床研究須包括來自歐盟市售的參照藥。為符合該要求，我們在HLX02的臨床試驗中使用歐盟市售赫賽汀(「歐盟赫賽汀」)作為參照藥。我們亦在波蘭的臨床中心入組歐盟公民，便於歐洲藥品管理局基於受試者群體的種族組成對研究結果的任何潛在差異進行評估。作為單項跨國研究，我們以與各司法權區相關機構商定的相同臨床試驗標準進行3期臨床試驗。在評估HLX02的上市申請的過程中，上述機構將在研究完成後審閱從所有司法權區獲得的整套資料。我們已於二零一九年四月就HLX02獲國家藥監局接納新藥藥證申請，用於治療HER2陽性早期乳腺癌、HER2陽性轉移性乳腺癌及HER2陽性轉移性胃癌，即赫賽汀在中國獲批准的相同適應症。我們就HLX02的新藥藥證申請現正由國家藥監局進行優先審評。我們的商業化合作夥伴Accord就HER2陽性早期乳腺癌、HER2陽性轉移性乳腺癌、HER2陽性轉移性胃癌及胃食管交界處腺癌(「GEJ」)提交的營銷授權申請於二零一九年六月獲歐洲藥品管理局接納。根據弗若斯特沙利文報告，基於目前的開發時間表，我們認為HLX02有潛力成為在歐盟推出的首款中國開發的單抗生物類似藥。

由於赫賽汀在全球均屬昂貴藥物，我們計劃將HLX02作為赫賽汀的可負擔替代藥物進行商業化。我們已在多個司法權區就許可及商業化HLX02訂立協議，包括(i)與Accord訂立協議，涉及歐洲、中東-北非及獨聯體的70多個司法權區及地區；(ii)與雅各臣藥業訂立協議，涉及香港和澳門，以及擁有優先談判權的若干東南亞戰略性市場及(iii)與Cipla訂立協議，涉及澳洲、紐西蘭、哥倫比亞及馬來西亞。

參照藥的背景

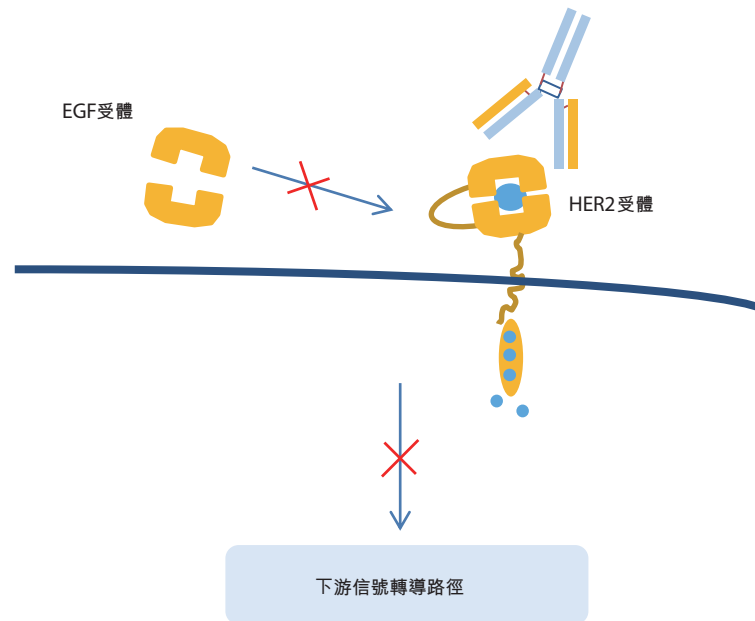
赫賽汀(通用名稱為曲妥珠單抗)由基因泰克公司研發。其最初於一九九八年取得美國食品藥品管理局批准。赫賽汀於二零零二年在中國上市。曲妥珠單抗主要以單藥或連同其他化療藥物透過靜脈滴注或以單藥透過皮下注射給藥，用作維持治療。赫賽汀在全球的大多數主要專利已到期，包括於二零一四年在歐洲已到期。在美國的主要專利將於二零一九年到期。赫賽汀仍由羅氏廣泛分銷，並列於世衛組織基本藥物目錄。曲妥珠單抗分別於二零一七年及二零一八年獲准納入國家醫保目錄及國家基本藥物目錄。根據羅氏二零一八年年報，二零一八年，赫賽汀的全球銷售額達到69億瑞士法郎(約69億美元)，而根據弗若斯特沙利文報告，中國銷售額為人民幣32億元。根據羅氏二零一九年的半年度報告，曲妥珠單抗被廣泛視為HER2陽性乳腺癌一線治療的標準治療。就我們所知，與二零一八年同期相比，赫賽汀於中國的銷售於二零一九年上半年增長144%。曲妥珠單抗於在可預見的未來很可能仍將是其臨床應用中的一線治療的治療標準核心藥物。

視乎司法權區而定，赫賽汀批准的適應症可包括HER2過度表達乳腺癌(不論為早期或轉移性)及HER2過度表達的轉移性胃癌或胃食管交界處腺癌。在中國，赫賽汀獲批准用於HER2陽性早期乳腺癌、HER2陽性轉移性乳腺癌及HER2陽性轉移性胃癌的輔助治療。

業 務

作用機理

HER2 信號路徑過度表達時會加速細胞生長超出其正常限制，亦可抑制通常使細胞分裂受控制的增長檢查點的活性。曲妥珠單抗通過針對過度表達 HER2 蛋白及結合 HER2 受體而減緩細胞增長。曲妥珠單抗亦有助於激活若干酶抑制劑，此等酶抑制劑可以阻止或減緩細胞生長，從而起到抑制腫瘤的作用。曲妥珠單抗的細胞結合活性亦具有 ADCC 作用。



現有療法

根據弗若斯特沙利文報告，HER2 檢測通常在乳腺癌或胃癌患者中進行，以評估預後及釐定曲妥珠單抗療法的適宜性，因為曲妥珠單抗通常僅對 HER2 蛋白被放大或過度表達 (即 HER2 陽性) 的癌症有效，佔乳腺癌約 20% 至 30% 及胃癌約 12%。

轉移性乳腺癌：HER2 陽性轉移性乳腺癌患者通常接受曲妥珠單抗與化療聯合療法。曲妥珠單抗療法經證明會提高總體生存率及無病生存率，因此被廣泛推薦用於 HER2 陽性乳腺癌的一線治療。

早期乳腺癌：早期乳腺癌的治療通常涉及聯合採用手術、放療、化療、激素療法及／或靶向療法。不論是手術前還是手術後，治療 HER2 陽性早期乳腺癌的典型標準治療是曲妥珠單抗聯合化療。

業 務

轉移性胃癌：相較於轉移性乳腺癌，使用曲妥珠單抗治療轉移性胃癌是較近期的療法，其於二零一零年獲美國食品藥品管理局批准，並普遍用於治療不能進行手術的局部晚期或轉移性HER2陽性胃癌患者。對於該類患者，使用曲妥珠單抗被證明較並無接受治療能實現較高ORR及較長的PFS中位數。

曲妥珠單抗治療的常見副作用包括流感症狀、噁心及腹瀉。使用曲妥珠單抗的罕見而嚴重的併發症為心臟毒性，包括充血性心力衰竭（「CHF」）及左心室射血分數（「LVEF」）下降。因此，HER2過度表達患者通常需要沒有嚴重先天性心臟病以符合資格進行曲妥珠單抗治療，且患者在治療過程中定期進行心臟檢查。此外，曲妥珠單抗耐藥性在患者中實屬常見。儘管有該等限制，曲妥珠單抗仍被廣泛用作HER2陽性早期乳腺癌、HER2陽性轉移性乳腺癌及HER2陽性轉移性胃癌的主要治療方案。

潛在市場機遇及競爭

不論是用於治療早期乳腺癌、轉移性乳腺癌還是轉移性胃癌，赫賽汀在全球都屬昂貴藥物。於二零一八年，根據國家醫保目錄，在中國單瓶440毫克（20毫升）赫賽汀的價格約為人民幣7,270元，而根據弗若斯特沙利文報告，在美國相同劑量的價格介乎約4,500美元至5,100美元，而在歐盟，赫賽汀則以單劑量150毫克出售，價格介乎500美元至700美元。

由於赫賽汀的費用高昂，使用的患者仍然有限。根據弗若斯特沙利文報告，於二零一八年中國僅有約25%符合條件患者能夠負擔赫賽汀的費用。同時，預計中國新增乳腺癌病例將由二零一八年的約320,700例增至二零二零年的約373,200例，預計同年全球新增乳腺癌病例將由約2,088,800例增至2,634,500例。對於胃癌，預計中國新增病例將由二零一八年的442,300例增至二零二零年的613,800例，預計同期全球新增病例將由1,033,700例增至1,412,200例。鑒於治療不足的患者人數龐大，我們認為HLX02作為可負擔的赫賽汀生物類似藥存在巨大的市場機遇。

由於意識到上述市場機遇，加上赫賽汀的大部分主要專利已到期，多家非中國公司已開發或正在開發赫賽汀生物類似藥。已獲批准的赫賽汀生物類似藥包括Ogivri（由Mylan GmbH與Biocon開發，於二零一七年十二月在美國獲批准）及Ontruzant（由Samsung Bioepis開發，於二零一七年十一月在歐盟獲批准）。根據弗若斯特沙利文報告，在中國，我們預期當前競爭對手包括三生國健（已就其相關候選藥物提交新藥藥證申請）以及嘉和生物藥業、安科生物工程、浙江海正及正大天晴（彼等候選藥物均已進入3期臨床試驗）。

業 務

此外，隨著曲妥珠單抗於二零一七年獲准納入國家醫保目錄及於二零一八年十一月獲准納入國家基本藥物目錄，用於治療HER2陽性轉移性乳腺癌、輔助治療HER2陽性早期乳腺癌及治療轉移性胃癌，曲妥珠單抗於中國的可獲得性將會擴大，市場知名度及滲透率將隨之提升，而我們認為這將對我們有利。具體而言，儘管曲妥珠單抗越來越普及，但其供需仍將存在重大缺口。由於越來越多的醫生及患者開始熟知曲妥珠單抗，我們相信彼等亦會對HLX02作為更可負擔的曲妥珠單抗加深了解，從而填補供需缺口。

我們計劃主要憑藉我們的先發優勢、地區可獲得性及我們高效質控聲譽下的產品質量與其他赫賽汀生物類似藥進行競爭。我們亦預期在定價及供應可靠性方面具競爭力，原因是我們預計有能力根據國際GMP質量標準大規模生產HLX02，同時採取合理成本控制措施(包括透過運用及開發具成本效益的技術，如我們已就HLX01(漢利康)的商業規模生產實施並擬於取得監管批准後就HLX02的未來商業化生產實施的一次性技術、自主細胞培養基及高表達細胞株構建技術)。儘管一名競爭對手已先於我們就其重組人源化抗HER2單克隆抗體候選藥物向國家藥監局提交新藥藥證申請，我們相信我們仍處於有利位置在中國獲得整體的先發優勢，原因為我們根據《生物類似藥指導原則》就HLX02進行了頭對頭臨床試驗，以及我們根據上文所述質量標準，有能力快速進行HLX02大規模生產，加上我們有能力借助復星醫藥的市場准入資源滲透中國多個主要市場。我們相信，該等因素亦將可令我們在中國多個地區建立HLX02為首款上市赫賽汀生物類似藥的地位，從而令我們可借此捕捉赫賽汀生物類似藥的重大市場份額。此外，由於我們正在全球(包括中國、菲律賓、波蘭及烏克蘭)根據國際藥物臨床試驗質量管理規範(「GCP」)及藥品生產質量管理規範(「GMP」)標準進行3期臨床試驗，我們相信HLX02將較其他新興市場開發的赫賽汀生物類似藥享有更高的品質保證及聲譽。

臨床開發歷史及結果概要

我們於二零一八年六月完成了HLX02用於轉移性乳腺癌適應症3期臨床試驗的受試者招募。

HLX02用於乳腺癌的臨床開發歷程

HLX02目前正在進行國際、多中心的3期臨床試驗，並已完成1期臨床試驗。根據1期第一部分臨床試驗收集及分析的數據，我們得出結論，(i)HLX02 PK特性與劑量呈正相關；(ii)不同劑量的HLX02均顯示出良好的耐受性。

業 務

根據1期第二部分臨床試驗收集及分析的數據，我們得出結論，(i)HLX02與赫賽汀在PK特性方面達到生物等效性；(ii)HLX02顯示出與赫賽汀可比的安全性；且(iii)在所有治療組中，ADA均為陰性。

下圖概述用於治療轉移性乳腺癌／轉移性胃癌的HLX02的開發時間軸：



3期臨床試驗

研究設計。HLX02-乳腺癌3期臨床試驗為一項多國、多中心、隨機、雙盲的研究，旨在比較HLX02與歐盟赫賽汀分別聯合多西他賽治療復發性或未經治療的並存在至少一處可測量的靶病變的HER2陽性轉移性乳腺癌患者的有效性、安全性及免疫原性，入組受試者約608人(每個研究組各有約304名受試者)，89個臨床中心分佈於中國(57個)、烏克蘭(23個)、菲律賓(7個)及波蘭(2個)。

各研究組接受HLX02或赫賽汀給藥，負荷劑量為8mg/kg，其後每三週給藥一次，維持劑量為6mg/kg，試驗期最長12個月或直至發生各類參與終止事件為止，如病情惡化、過量毒性及死亡。化療劑多西他賽聯合用藥每劑75mg/m²。



主要終點為ORR24，計算為從首次評估直至第24週具有CR或PR的最佳緩解患者比例。

次要終點包括：(i)根據CIR第6週、第12週、第18週及第24週的ORR；(ii) DoR；(iii) DCR；(iv) CBR；(v)直至12個月的PFS；及(vi)第12個月、24個月及36個月的OS。

安全性及有效性：於最後實際可行日期，用於治療轉移性乳腺癌適應症的全球3期臨床試驗仍在進行，故尚無有效性及安全性結果。

業 務

1 期臨床試驗

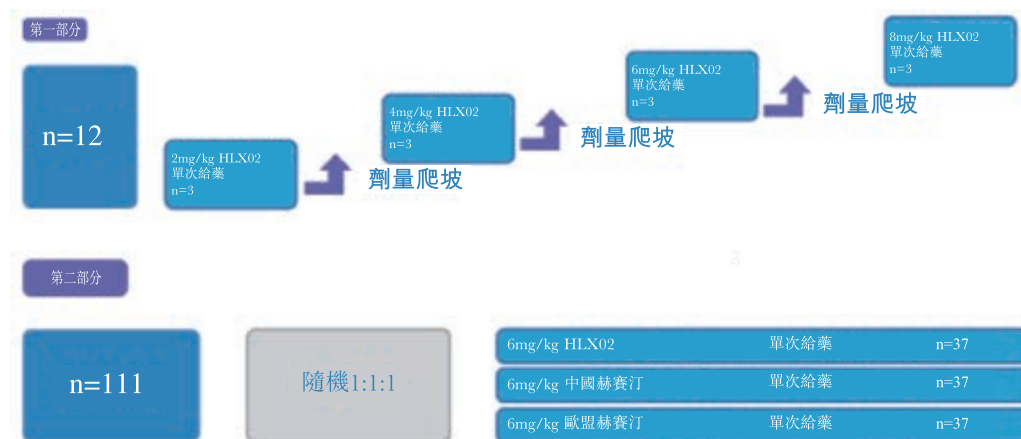
根據 1 期第一部分臨床試驗收集及分析的數據，我們得出結論，(i)HLX02 PK 特性與劑量呈正相關；(ii)不同劑量的 HLX02 均顯示良好的耐受性。

根據 1 期第二部分臨床試驗收集及分析的數據，我們得出結論，(i)HLX02 與赫賽汀在 PK 特性方面達到生物等效性；(ii)HLX02 顯示出與赫賽汀可比的安全性；且 (iii) 在所有試驗組中，ADA 均為陰性。

研究設計。HLX02 的 1 期臨床試驗包括兩個部分：

第一部分：此為開放、劑量爬坡研究，旨在評估四種不同劑量的 HLX02 的安全性、耐受性、PK 及免疫原性。我們招募了 12 名中國健康男士接受 2、4、6 或 8mg/kg HLX02 單次注射，每個劑量組有三名受試者。每個劑量組接受七天安全狀況監測。最高劑量組的所有受試患者的安全監測均完成後，則 1 期研究進入第二部分。

第二部分：此為一項多中心、隨機、雙盲的研究，旨在比較中國健康男士接受 6mg/kg 的 HLX02、中國銷售的赫賽汀（「中國赫賽汀」）及歐盟赫賽汀後的 PK 概況、安全性及免疫原性。我們招募了 111 名受試者，分為三組，其中 37 名、37 名及 37 名受試者分別被指定接受 6mg/kg 的單劑 HLX02、歐盟赫賽汀和中國赫賽汀。



1 期研究的主要終點是 AUC_{0-inf} 。

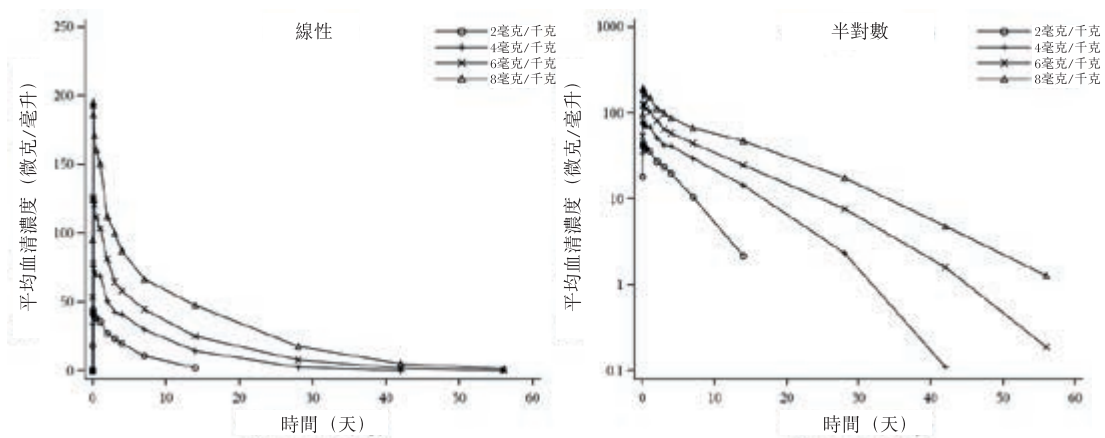
次要 PK 終點包括觀察 (i) 從零點時間到最後濃度可量化時間點的 AUC（「 AUC_{0-last} 」）；(ii) 從零點時間到最後測量時間的 AUC（不論是否可量化）（「 AUC_{all} 」）；(iii) C_{max} ；(iv) 達到 C_{max} 所需的時間（「 t_{max} 」）；(v) 終端階段分佈容積（「 V_z 」）及 (vi) 終端速率常數的個別估計（「 λ_z 」）；(vii) 最終半衰期（「 $t_{1/2}$ 」）；(viii) 機體總清除率（「 CL 」）；及 (ix) 從零點時間至無窮大時間點外推的 AUC 佔整個 AUC 的百分比（「 $\% AUC_{extrap}$ 」）。

業 務

安全性終點包括(i)不良事件及嚴重不良事件及(ii)基於生命體徵、身體檢查及臨床試驗的觀察。

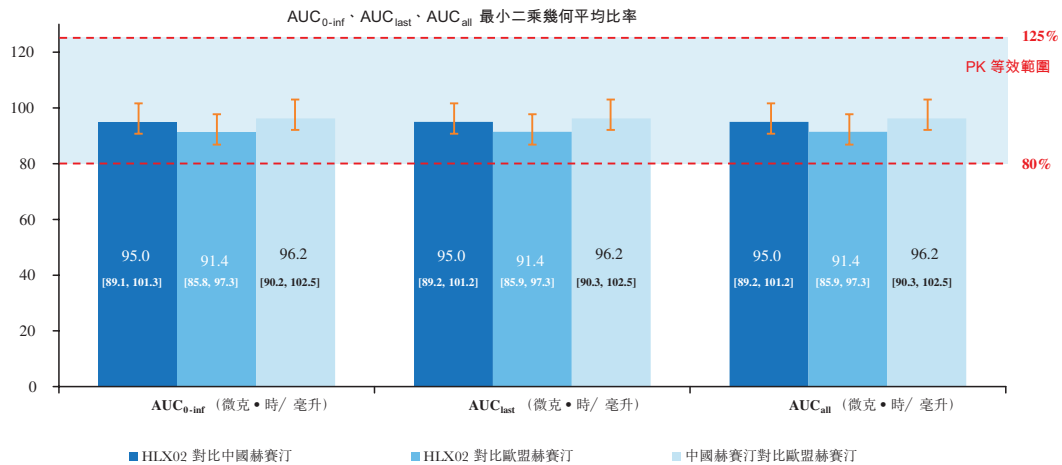
▲
免疫原性亦根據ADA陽性結果及中和抗體(「NAb」)陽性結果的發生率進行評估。

PK：1期臨床試驗結果顯示出HLX02、歐盟赫賽汀及中國赫賽汀的**PK**生物等效性。在研究的第一部分，經過2、4、6及8mg/kg的單劑HLX02給藥後， AUC_{0-inf} 顯示出了隨着每一劑的線性增加。就2mg/kg、4mg/kg、6mg/kg及8mg/kg劑量而言， AUC_{0-inf} 的平均值±標準差分別為 $4,940 \pm 819.6$ 、 $13,760 \pm 254.4$ 、 $23,760 \pm 2,834$ 及 $41,070 \pm 9,494$ 微克·時/毫升。下圖列示按不同劑量劃分的平均血清濃度隨時間的觀察結果：



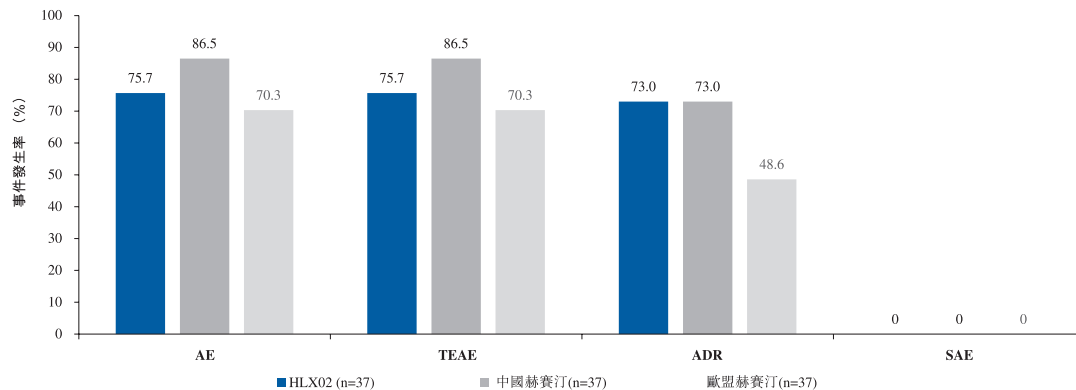
業 務

在研究的第二部分，37名、37名及37名受試者分別接受了HLX02、歐盟赫賽汀及中國赫賽汀給藥。HLX02與歐盟赫賽汀、HLX02與中國赫賽汀，以及中國赫賽汀與歐盟赫賽汀的AUC_{0-inf} (90% CI)幾何平均比率的初步結果分別為0.914、0.950及0.962，平均值的90% CI全在80%-125%的預設等值範圍之內，進一步詳情載列於下圖：



安全性：在研究的第一部分，共報告八例不良事件，全部為治療誘發不良事件（「TEAE」），其中七例為不良藥物反應。最常報告的不良事件為穀丙轉氨酶升高、嗜睡及頭暈，每種發生兩例。未發生嚴重不良事件、退出治療或死亡的情況。

在研究的第二部分，三個治療組的安全性結果具有可比性，且在統計學上並無顯著差異。在HLX02、中國赫賽汀及歐盟赫賽汀組別中，分別報告28例、29例及26例中輕度不良事件(程度低於CTCAE III級不良事件)。中國赫賽汀組發生三例CTCAE III級不良事件，而HLX02及歐盟赫賽汀組別並無報告該級別的不良事件。任何組別均並無報告更高級別的CTCAE不良事件、死亡或嚴重不良事件，亦無受試者因TEAE而終止治療。下圖載列更詳盡的安全性結果。



免疫原性。在研究的第二部分，所有三個治療組別的ADA結果均為陰性。

業 務

HLX02 適應症外推至早期乳腺癌及轉移性胃癌

除轉移性乳腺癌外，我們亦計劃向監管機構申請用於治療HER2過度表達的早期乳腺癌及轉移性胃癌適應症。我們已於二零一四年五月向國家藥監局提交新藥臨床試驗申請，於二零一六年一月獲准開始臨床試驗。不過，根據《生物類似藥指導原則》，如果在對照研究中證明了臨床類似性，則可以考慮外推至參照藥的其他適應症。假設我們的HLX02臨床試驗取得了關於轉移性乳腺癌適應症理想的生物相似性及安全性結論，預期我們可將HLX02的適應症外推至早期乳腺癌及轉移性胃癌，而毋須重新進行完整的臨床試驗。由於HLX02的參照藥赫賽汀在中國獲批准用於治療HER2陽性早期乳腺癌、HER2陽性轉移性乳腺癌及HER2陽性轉移性胃癌，就轉移性乳腺癌適應症進行3期臨床試驗有助我們在HLX02新藥藥證申請中包括針對全部三種適應症的申請。

臨床前研究

我們取得良好的臨床前測試結果，整體而言與赫賽汀沒有重大的差別。

我們於二零一一年五月開始研發HLX02。臨床前測試及研究包括體外研究(對比HLX02與赫賽汀對人乳腺癌及胃癌細胞的抑制作用)及體內動物研究(HLX02對人源腫瘤異移植小鼠的抗腫瘤療效)，以及食蟹獼猴的PK及毒理學研究。

重要溝通及後續步驟

我們繼續就轉移性乳腺癌適應症進行3期臨床試驗，為取得監管批准，我們會進行評估並向有關監管部門提交相關試驗研究結果。我們已於二零一九年四月獲國家藥監局接納新藥藥證申請，並現正進行優先審評。我們就赫賽汀在中國獲批准的相同適應症(即HER2陽性早期乳腺癌、HER2陽性轉移性乳腺癌及HER2陽性轉移性胃癌)為HLX02尋求新藥藥證申請批准。我們的商業化合作夥伴Accord就該三個適應症及GEJ提交的營銷授權申請已於二零一九年六月獲歐洲藥品管理局接納。

為了申請取得監管批准以在歐盟商業化HLX02，於二零一六年五月十七日，我們就擬針對HLX02開展的臨床前及臨床研究設計向歐洲藥品管理局提交了意見請求書。歐洲藥品管理局考慮了我們的問題及相關支持材料後，於二零一六年七月二十一日回覆了我們。在回覆中，歐洲藥品管理局基本批准了我們的方案並按照適用的歐盟指引及風險管理指引提出了加強我們研究設計若干方面的建議。我們接受了歐洲藥品管理局的建議，且在將有關建議納入我們的HLX02研究設計(如適用者)方面，我們並無任何重大困難。

此外，為籌備HLX02的3期臨床試驗，我們於二零一六年六月二十九日與藥品審評中心安排了一次會議，在會上，我們將我們的試驗設計交給藥品審評中心並徵求其反饋意見。藥品審評中心並未提出任何重大意見。

業 務

除上述者外，我們並未與國家藥監局或藥品審評中心就HLX02進行過任何重大監管溝通，亦不知悉國家藥監局或藥品審評中心對我們持續開發HLX02有任何重大顧慮。

有關我們就HLX02已註冊、管理、申請或擬申請的知識產權的詳情，請參閱「知識產權」。

合作安排及商業化計劃

若我們順利取得HLX02的監管批准，我們準備首先為在中國的銷售開始HLX02的商業化生產。我們亦已委聘國際合作夥伴在多個境外地區盡可能尋求相關當地監管批准將HLX02商業化。我們預期在自有工廠生產HLX02。考慮到HLX01（漢利康）的生產需求，我們認為我們的設施擁有充足產能以生產HLX02的商業數量。視乎市場需求，我們可能指定一名備用第三方生產商（如需）以確保向所有合作夥伴提供持續的供應。有關徐匯基地所用技術及有關在建中的松江基地的擴張計劃的進一步詳情，請參閱「生產」。

張文傑先生於製藥行業擁有超過25年的商業運營經驗，負責HLX02的商業化計劃，包括組建專業的自有市場及銷售團隊。鑒於曲妥珠單抗已納入國家醫保目錄及國家基本藥物目錄，我們將就HLX02市場及銷售的未來報銷協商與復星醫藥的市場准入團隊合作。

對於海外司法權區，我們準備挖掘那些大多數患者難以使用及負擔曲妥珠單抗的市場。為此，我們已與多個合作夥伴（包括Accord、Cipla及雅各臣藥業）訂立許可及商業化協議。鑒於我們作為生物製藥公司當前的市場和銷售能力，我們相信我們將大大受益於合作夥伴在各自地區的強大市場和銷售專業知識及銷售網絡，以便成功於中國境外進行HLX02的商業化，包括香港、澳門、馬來西亞、澳洲、紐西蘭、哥倫比亞，以及歐洲、中東—北非及獨聯體70多個司法權區及地區。

與Accord的夥伴關係方面，我們於二零一八年六月所訂立相關協議的主要條款如下：

- (i) 我們負責在中國及歐洲進行所有研發活動、編製監管文件、完成正在進行的3期臨床試驗以及為相關地區生產及供應HLX02產品；
- (ii) 經當地監管批准後，Accord在歐洲、中東—北非及獨聯體的70多個司法權區及地區擁有HLX02的獨家商業權利（包括進口、銷售、分銷及其他商業化活動）；

業 務

- (iii) Accord在HLX02成功取得歐洲藥品管理局發出的監管批准及上市許可(為此我們須成功完成3期臨床試驗)等若干事件發生後應支付8百萬美元的預付款及里程碑付款；及
- (iv) HLX02於相關司法權區及地區商業化後，我們將有權獲得商業銷售里程碑付款，並根據所供應產品淨銷售額的兩位數百分比分成。

與雅各臣藥業的夥伴關係方面，我們已於二零一七年十二月與其訂立相關協議，主要條款如下：

- (i) 我們負責開展所有研發活動，進行臨床前及臨床研究，提交監管申請，並於取得中國及歐盟監管部門的監管批准後向雅各臣藥業供應HLX02；
- (ii) 雅各臣藥業擁有在香港及澳門推廣、分銷及銷售HLX02的獨家權利；
- (iii) 雅各臣藥業在與我們訂立關於HLX02在東南亞若干戰略性市場商業化的正式協議方面擁有優先商洽權；
- (iv) 雅各臣藥業將分三期向我們作出不可退還的誠意付款，即(a) HLX02協議簽立日期起計30天內；(b)於國家藥監局或任何其他主管部門批准我們開始商業生產HLX02後，我們與雅各臣藥業簽立正式協議之日起計30天內；及(c)取得香港衛生署關於HLX02的批准之日起計30天內；及
- (v) 若我們與雅各臣藥業就東南亞若干戰略性市場上的HLX02產品訂立正式協議，則視為雅各臣藥業同意向我們支付許可費，金額參考當時的市場價格(扣除合理的商業利潤)釐定，詳情將載於正式協議。

此外，我們於二零一八年六月與Cipla訂立許可及商業化協議，據此，Cipla將在澳洲、紐西蘭、哥倫比亞及馬來西亞享有HLX02的獨家許可及商業化權利，包括在該等司法權區取得HLX02的監管批准。Cipla負責在該等國家取得HLX02商業化的監管批准，而Cipla須承擔當地監管機關要求的任何其他研發活動(如開展其他臨床試驗)的成本。根據與Cipla另外訂立的生產與供應協議，我們亦負責生產HLX02產品，而Cipla將向我們採購HLX02產品以進行市場分銷。

業 務

我們最終未必能成功開發及商業化 HLX02。

HLX03

概覽

我們開發 HLX03 作為修美樂的生物類似藥，名稱為重組抗腫瘤壞死因子 α (「TNF- α 」) 全人源單克隆抗體注射液。修美樂(通用名為阿達木單抗)主要用於治療類風濕關節炎、強直性脊柱炎、斑塊狀銀屑病及克羅恩氏病。我們於二零一二年一月開始開發 HLX03，並已收到類風濕關節炎及斑塊狀銀屑病適應症的新藥臨床試驗申請批准，其中斑塊狀銀屑病適應症已完成 3 期臨床試驗。我們已於二零一九年一月獲國家藥監局接納新藥藥證申請，用於治療斑塊狀銀屑病、類風濕關節炎及強直性脊柱炎，即所有修美樂在中國獲批准的相同適應症。HLX03 現正由國家藥監局就上市批准進行優先審評。由於治療費用高昂，中國有大量類風濕關節炎、斑塊狀銀屑病及強直性脊柱炎患者無法獲得修美樂以進行治療，我們計劃在中國主要將 HLX03 作為修美樂的一種可負擔的替代藥品進行商業化。

參照藥的背景

阿達木單抗最初由 BASF (現為 Abbott) 進行開發，最初於二零零二年獲美國食品藥品管理局批准用於治療類風濕關節炎，且主要以修美樂品牌名稱進行銷售。修美樂隨後於二零零五年獲美國食品藥品管理局批准用於治療斑塊狀銀屑病。在中國，修美樂於二零一零年上市。阿達木單抗通常通過皮下注射給藥。阿達木單抗的核心專利已到期或將於不久的將來到期，在美國於二零一八年到期、在中國於二零一七年到期及在歐盟於二零一八年到期。阿達木單抗主要由 AbbVie 以修美樂品牌名稱進行分銷。根據弗若斯特沙利文報告，二零一八年，修美樂為全球銷量最高的藥品之一，全球銷售額達 205 億美元，而中國的銷售額僅為人民幣 4 億元。

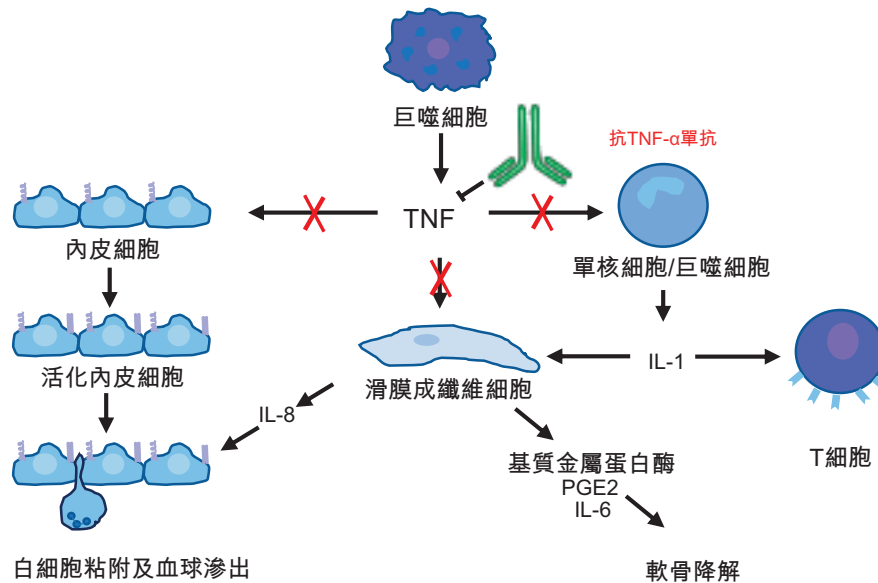
視乎司法權區，阿達木單抗的批准適應症可包括類風濕關節炎、斑塊狀銀屑病、幼年特發性關節炎、強直性脊柱炎、成人及兒童克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、化膿性汗腺炎及／或葡萄膜炎。在中國，阿達木單抗已獲批准用於類風濕關節炎、斑塊狀銀屑病及強直性脊柱炎。

作用機理

阿達木單抗是一種免疫抑制劑，通過與 TNF- α 結合起作用，抑制由 TNF- α 傳達的炎症反應。TNF- α 是一種通過與細胞的 TNF 受體(包括表達於大多數組織細胞上的 TNF 受體 1 及表達於免疫系統細胞上的 TNF 受體 2) 結合來調節免疫反應的細胞信號蛋白。由於部分

業 務

免疫系統試圖中和疾病，這種結合反過來引起炎症反應，如發燒、細胞壞死及精神萎靡。通過與TNF- α 相結合，阿達木單抗抑制TNF- α 活化T細胞的能力，有效中和TNF- α 生物活性並誘導TNF表達細胞的細胞凋亡。



現有療法

斑塊狀銀屑病：倘其他全身性治療劑被受限或禁止使用，可使用阿達木單抗治療斑塊狀銀屑病。經證明，使用阿達木單抗可減少斑塊狀銀屑病引起的炎症(通常表現為皮膚病變)並改善患者發病處的身體機能。用阿達木單抗治療斑塊狀銀屑病一般持續16週，從最初的高劑量注射開始，之後降低劑量以維持療效。

類風濕關節炎：阿達木單抗通常可單獨或與甲氨蝶呤等抗風濕劑聯用，用於治療中度至重度類風濕關節炎。經證明，使用阿達木單抗可減輕與類風濕關節炎相關的疼痛及炎症(主要影響關節)並改善患者發病處的身體機能。治療通常包括在16週內進行10次皮下注射，復發時可能須維持治療或再次進行治療。

強直性脊柱炎：阿達木單抗通常用於強直性脊柱炎患者，通過研究表明，使用阿達木單抗可以顯著減輕強直性脊柱炎患者的疼痛及其他症狀。此外，阿達木單抗治療顯示令強直性脊柱炎患者的身體機能大幅提升，因而帶來更高的生活質量。

業 務

與阿達木單抗有關的最常見不良事件是注射部位反應及免疫系統功能減弱。鑒於TNF- α 在調節免疫系統的核心作用及阿達木單抗作為一般性TNF抑制劑(在並無靶細胞特異性的情況下)，使用(尤其是長期使用)阿達木單抗的患者將更容易感染各種病毒、細菌及真菌，包括先前潛伏的再激活感染(如結核)。阿達木單抗的罕見副作用包括淋巴瘤及實體瘤、嚴重肝損傷、中樞神經系統脫髓鞘疾病及心力衰竭。患者亦可能對阿達木單抗過敏，若治療前沒有進行恰當評估，則可能出現過敏反應及其他嚴重反應。

潛在市場機遇及競爭

根據弗若斯特沙利文報告，儘管修美樂按收益計為全球銷量最高的生物藥品之一，但二零一八年中國的銷售額僅佔全球銷售的約0.2%。然而，中國的類風濕關節炎、斑塊狀銀屑病及強直性脊柱炎患者合計佔全球此類病例的約9.0%，一定程度上反映了修美樂在中國使用的高昂成本。根據弗若斯特沙利文報告，二零一八年，就單次注射修美樂的價格約為人民幣7,600元(40毫克/瓶)。目前中國國內亦無獲批准的生物類似藥。此外，類風濕關節炎、斑塊狀銀屑病及強直性脊柱炎為經常出現反復症狀及患者舊病復發的慢性疾病，這需要患者在很長一段時間內定期進行治療，進一步增加了經濟負擔。根據弗若斯特沙利文報告，二零一八年，約0.2%的中國類風濕關節炎、斑塊狀銀屑病及強直性脊柱炎患者能夠負擔修美樂治療。因此，我們認為價格合理的修美樂生物類似藥在中國擁有巨大的市場機遇。

全球眾多企業已經或正在開發修美樂生物類似藥。獲批准的修美樂生物類似藥包括Amgen開發的Amjevita、Boehringer-Ingelheim開發的Cyltezo及Sandoz開發的Hyrimoz，它們分別於二零一六年九月、二零一七年八月及二零一八年十月獲美國食品藥品管理局批准。Amjevita及Cyltezo連同Amgen的Solymbic及Samsung Bioepis的Imraldi也已獲歐洲藥品管理局批准。在中國，我們目前預計主要競爭對手包括百奧泰、浙江海正及信達生物製藥(均已為其各自的候選藥物提交了新藥藥證申請)，以及江蘇眾合生物及東寶藥業(正在為其各自的候選藥物進行3期臨床試驗)。

我們憑藉生產成本的優勢及可靠的藥品供應與其他修美樂生物類似藥競爭，我們預計有能力對HLX03按照國際GMP質量標準進行量產，並且保持良好的成本控制能力(包括使用及開發具成本效益的技術，如我們已就HLX01(漢利康)的商業規模生產實施並擬於獲得監管批准後就HLX03的未來商業化生產實施的一次性技術、自主細胞培養基及高表達生產細胞株技術)。

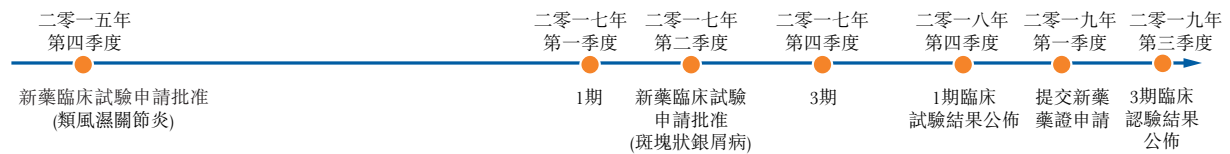
業 務

臨床開發歷史及結果概要

於最後實際可行日期，我們已就斑塊狀銀屑病適應症完成 HLX03 的 3 期臨床試驗。根據收集及分析的數據，我們得出結論，3 期臨床試驗已在主要及次要終點方面達到生物等效性，且 HLX03 與參照藥的安全性及免疫原性特徵可比。

HLX03 用於斑塊狀銀屑病的臨床開發歷程

下圖概述 HLX03 用於斑塊狀銀屑病的開發時間軸：



3 期臨床試驗

研究設計。有關斑塊狀銀屑病適應症的 HLX03 產品 3 期臨床試驗設計為多中心、隨機、雙盲、陽性藥平行對照試驗，旨在比較 HLX03 與修美樂治療斑塊狀銀屑病的有效性及安全性。試驗共入組 216 名受試者，每組有 108 名，分佈在中國 33 個臨床中心。每名受試者按以下 48 週治療時間表隨機分配來進行 HLX03 或修美樂的皮下注射：(i) 第一週第一天進行一次 80 毫克的注射；(ii) 第二週第一天進行一次 40 毫克的注射；及 (iii) 之後的每兩週進行一次 40 毫克的注射。治療期之後是四週的隨訪期，包括第 50 週的療效評估及第 52 週的安全性評估。



主要終點包括第 16 週銀屑病面積嚴重程度指數 (「PASI」) 的好轉率。

業 務

次要終點包括(i)第4週、8週、12週、16週、20週、32週及50週的PASI好轉率達到75%的受試者比例(「**PASI75**」)；(ii)第4週、8週、12週、20週、32週及50週的PASI好轉率；(iii)清除或接近清除斑塊狀銀屑病症狀的受試者比例(分別為「**PGA = 0**」或「**PGA = 1**」)；及(iv)第4週、8週、12週、16週、20週、32週及50週的皮膚生活質量指數(「**DLQI**」)變動。

有效性。鑒於95% CI處於預先設定的-15%至15%邊際範圍內，HLX03及修美樂研究組在全分析組(「**FAS**」)及PPS方面達到同等的PASI。下表載列有關研究結果的進一步詳情：

數據組	HLX03		修美樂		平均差異 (95% CI)
	最少二乘 平均值(SE)	95% CI	最少二乘 平均值(SE)	95% CI	
FAS.....	83.48 (2.82)	(77.94, 89.03)	82.02(2.84)	(76.43, 87.61)	1.46 (-3.86, 6.79)
PPS.....	85.14 (2.24)	(80.72, 89.56)	84.50 (2.22)	(80.13, 88.87)	0.64 (-3.34, 4.62)

安全性。兩個研究組之間的不良事件、不良藥物反應、嚴重不良事件、導致死亡的不良事件及導致治療終止的不良事件發生率在統計學上並無顯著差異。HLX03研究組及修美樂研究組不良藥物反應的整體發生率分別為51.91%及56.92%，而嚴重不良事件的發生率分別為5.34%及6.92%。

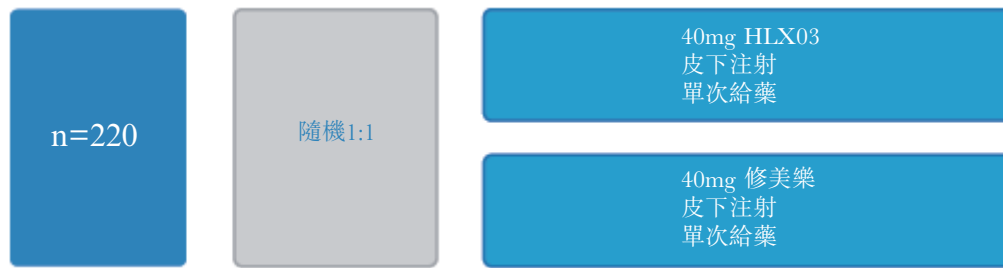
1期臨床試驗

我們已完成HLX03的1期臨床試驗。根據收集及分析的數據，我們得出結論，1期臨床試驗已在PK特徵方面達到生物等效性，且HLX03與參照藥的安全性及免疫原性特徵可比。

研究設計：HLX03的1期臨床試驗設計為單中心、隨機、雙盲、對照試驗，重點評估在中國健康男性受試者中單次皮下注射40毫克/瓶HLX03與修美樂的PK、安全性、耐受性及免疫原性。1期臨床試驗已完成入組並已於二零一八年十一月完成試驗結果分析。試驗最初入組了約148名受試者，每組有74名，隨後根據%CL的中期數據分析結果增至約每組110名、共約220名受試者。

業 務

主要終點包括 C_{max} 及 AUC_{0-t} 。



次要終點包括觀察 AUC_{0-inf} 、 $t_{1/2}$ 、達到峰值的時間(「 T_{max} 」)、CL及表觀分佈容積(「 V_d 」)。

研究的安全性終點包括不良事件及嚴重不良事件以及基於生命體徵、身體檢查及臨床檢測等的觀察。免疫原性亦根據ADA陽性結果及NAb陽性結果的發生率進行評估。

有效性。鑒於90% CI處於預先設定的80-125%等效性邊際範圍內，HLX03及修美樂研究組在 C_{max} 及 AUC_{0-t} 方面達到同等的PK特徵。下表載列有關研究結果的進一步詳情：

參數	幾何平均值		幾何比率	90% CI
	HLX03	修美樂	HLX03/ 修美樂	HLX03/ 修美樂
C_{max} (微克/毫升).....	3.31	3.23	102.22	96.20-108.61
AUC_{0-t} (微克·時/毫升)	1,823.32	1,724.59	105.72	97.07-115.15

安全性。兩個研究組的安全性結果相似，在統計學上並無顯著差異。在HLX03組中，79名受試者出現至少一項TEAE，而修美樂組中70名受試者出現至少一項TEAE。其中HLX03組有四名受試者出現CTCAE 4.03 III級或IV級不良事件，而修美樂組有六名受試者出現上述不良事件。

HLX03的適應症外推至類風濕關節炎及強直性脊柱炎

除斑塊狀銀屑病外，我們亦已向監管機構申請批准用於類風濕關節炎及強直性脊柱炎的治療。我們於二零一三年八月就類風濕關節炎適應症向國家藥監局提交新藥臨床試驗申請，並於二零一五年十二月獲得批准，開始進行臨床試驗。我們還沒有就強直性脊柱炎適應症提交新藥臨床試驗申請。然而，根據《生物類似藥指導原則》，如臨床類似性在比較研究中獲得證實，可考慮外推至參照產品的其他適應症。基於我們已獲得有關斑塊狀銀屑病適應症的HLX03臨床試驗的理想PK、療效及安全性結果，我們預期能夠外推HLX03適應症至類風濕關節炎及強直性脊柱炎適應症，而毋須重新進行全程臨床試驗。由於HLX03的參照藥修美樂在中國獲批准用於治療斑塊狀銀屑病、類風濕關節炎及強直性脊柱炎，就斑塊狀銀屑病適應症完成的3期臨床試驗有助我們在HLX03新藥藥證申請中包括針對全部三種適應症的申請。

業 務

臨床前研究

我們取得了理想的 CMC 質量及非臨床試驗結果，整體上與修美樂並無重大差異。

我們於二零一二年一月根據歐洲藥品管理局生物類似藥發展指引開始研發 HLX03，並進行初步藥物探索、藥理學及毒理學研究以及臨床前及臨床開發計劃。臨床前測試及研究包括：

- HLX03 所有品質屬性與修美樂的頭對頭比較；
- 對比 HLX03 與修美樂在人體組織樣本上的生物功能及交叉反應方面的體外測試；及
- 基於轉基因小鼠模型及食蟹猴模型對比 HLX03 與修美樂在包括有關 PK、PD、單劑量及多劑量毒理學、有效性及免疫原性方面的動物體內測試。

重要溝通及後續步驟

我們已就斑塊狀銀屑病適應症完成 HLX03 的 3 期臨床試驗。我們已於二零一九年一月獲國家藥監局接納新藥藥證申請，並現正進行優先審評。我們期望獲得監管批准，以在二零二零年初開始商業化。我們針對修美樂在中國獲批准的相同適應症（即斑塊狀銀屑病、類風濕關節炎及強直性脊柱炎），就我們的 HLX03 進行新藥藥證申請。

自提交 HLX03 的新藥藥證申請以來，我們未與國家藥監局或藥品審評中心進行任何重大監管溝通，我們亦不知悉國家藥監局或藥品審評中心對我們正在進行的 HLX03 研發有任何重大顧慮。

有關我們已就 HLX03 註冊、管有、申請或擬申請的知識產權的詳情，請參閱「知識產權」。

合作安排及商業化計劃

為在中國商業化 HLX03，我們根據於二零一七年九月訂立的 HLX03 協議（經修訂）與復星醫藥的全資附屬公司江蘇萬邦開展合作。我們認為，江蘇萬邦在這方面的強大專業技能及銷售網絡將幫助我們在中國成功商業化 HLX03。根據 HLX03 協議的條款：

- (i) 我們負責進行所有研發活動、提交監管審批文件、完成中國正在進行的臨床試驗及在中國生產和供應 HLX03 產品；
- (ii) 江蘇萬邦有在中國推廣和商業化生產 HLX03 的獨家權利；

業 務

- (iii) 簽署HLX03協議後，江蘇萬邦將償付我們就HLX03產生的臨床試驗開支（如下文所述）；及
- (iv) 我們與江蘇萬邦將平分(50-50)在中國銷售HLX03所得的全部淨利潤。見「關連交易— C. 不獲豁免持續關連交易— 1. HLX01協議及HLX03協議下的合作安排」。

就上文(iii)而言，基於HLX03協議的簽署時間，江蘇萬邦將報銷所有HLX03臨床試驗開支。因此，在臨床試驗開支報銷安排的合理性、我們對該安排作為行業慣例的看法以及我們在開發及商業化HLX03的過程中仍須承擔的潛在財務風險是相似的。進一步詳情請參閱「—HLX01—合作安排及商業化計劃」。

倘若我們成功取得HLX03的監管批准，我們計劃開始商業化生產HLX03，並在中國銷售。有關徐匯基地使用的技術的進一步詳情，請參閱「—生產」。

就HLX03在中國的營銷策略，我們將與江蘇萬邦合作，而江蘇萬邦將按照HLX03協議推出、推廣、分銷及銷售HLX03。我們的營銷重點主要針對中國的醫院及專科診所。

我們最終未必能成功開發及商業化HLX03。

HLX04

概覽

我們正在開發HLX04作為安維汀的生物類似藥，名為重組抗VEGF人源化單克隆抗體。安維汀(通用名為貝伐珠單抗)主要用於治療轉移性結直腸癌及非鱗狀非小細胞肺癌。我們於二零一二年一月開始開發HLX04，並正進行轉移性結直腸癌適應症的3期臨床試驗。我們預計於二零二零年向國家藥監局提交新藥藥證申請，用於治療轉移性結直腸癌及不可切除、局部晚期、復發性或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌，即安維汀在中國獲批准的相同適應症。中國有大量未能接受治療的轉移性結直腸癌及非鱗狀非小細胞肺癌患者，因此，我們計劃主要在中國將HLX04作為安維汀的一種可負擔的替代藥品進行商業化。

我們亦正開發HLX04 + HLX10作為我們的主要腫瘤免疫聯合療法之一。於最後實際可行日期，我們正在中國為非鱗狀非小細胞肺癌適應症籌備3期臨床試驗及為HCC適應症籌備2期臨床試驗。進一步詳情請參閱「—腫瘤免疫聯合療法—HLX04 + HLX10」。除腫瘤免

業 務

疫聯合療法自身的優勢外，其亦將有助於提高及維持HLX04的銷售。二零一八年十二月，美國食品藥品管理局批准了羅氏的一項聯合療法，即Tecentriq（一種PD-L1抑制劑）與安維汀（貝伐珠單抗）及化療藥劑紫杉醇與卡鉑聯用於無EGFR或ALK基因組腫瘤畸變的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌的一線治療。

此外，我們已就濕性年齡相關黃斑變性及糖尿病性視網膜病變適應症提交新藥臨床試驗申請。有關開發HLX04用於濕性年齡相關黃斑變性及糖尿病性視網膜病變適應症的進一步詳情以及該等適應症的現有療法及潛在市場機遇，請參閱「我們的產品－我們的生物創新藥物－HLX04」。

參照藥的背景

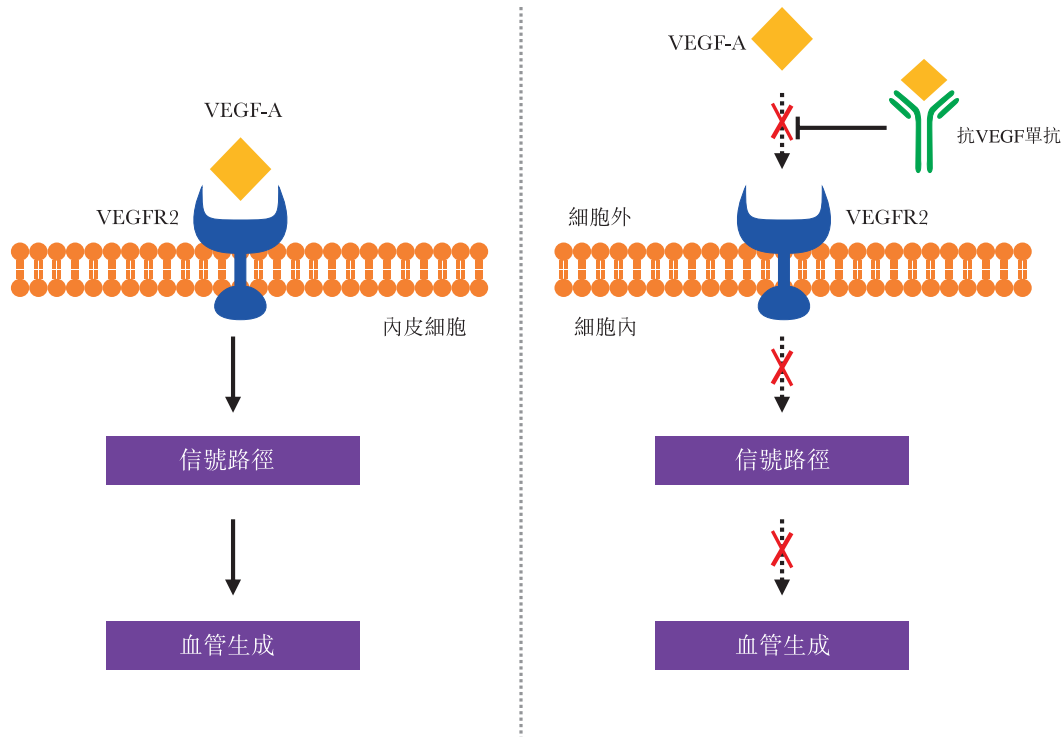
貝伐珠單抗由基因泰克公司開發，最初於二零零四年以品牌名稱安維汀獲美國食品藥品管理局批准用於治療轉移性結直腸癌，並於二零零六年獲批准用於治療非鱗狀非小細胞肺癌。在中國，安維汀於二零一零年上市。貝伐珠單抗通常通過靜脈注射給藥。目前，貝伐珠單抗的主要專利已到期或將於不久的將來到期，包括在歐盟於二零一三年到期、在美國於二零一六年到期及在中國於二零一八年到期。安維汀由羅氏在全球進行分銷並被列入世界衛生組織基本藥物標準清單。根據羅氏的二零一八年年報，安維汀於二零一八年的全球銷售額達68億瑞士法郎（約67億美元），而根據弗若斯特沙利文報告，中國的銷售額則為人民幣32億元。根據羅氏二零一九年的半年度報告，與二零一八年同期相比，安維汀在中國的銷售額於二零一九年上半年增長61%。貝伐珠單抗於二零一七年獲准納入國家醫保目錄。

視乎司法權區，安維汀的批准適應症可包括轉移性結直腸癌、非鱗狀非小細胞肺癌（不可切除、局部晚期、復發性或轉移性）、成人復發性膠質母細胞瘤、轉移性腎細胞癌、宮頸癌（持續性、復發性或轉移性）及上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。在中國，安維汀獲批准用於治療轉移性結直腸癌及不可切除、局部晚期、復發性或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌。

作用機理

貝伐珠單抗阻斷血管內皮生長因子A（「VEGF-A」，一種刺激各種細胞血管生成的生長因子蛋白，因而被認為是血管生長的高效誘導劑）。雖然血管生成乃人體正常癒合及維持機能的一部分，但是VEGF-A亦會刺激癌症中的血管生成，促進腫瘤生長。腫瘤細胞釋放各種帶VEGF受體的促血管生成因子，與VEGF-A相結合。VEGF靶向治療（如貝伐珠單抗）通過多種潛在機制發揮其作用，包括(i)抑制新血管生長；(ii)促進新形成的腫瘤血管系統消退；(iii)改變血管功能及腫瘤血流；及(iv)直接作用於腫瘤細胞。

業 務



現有療法

貝伐珠單抗的劑量及治療方案因適應症而異。

轉移性結直腸癌：作為轉移性結直腸癌的一線及二線療法，當靜脈注射貝伐珠單抗聯合5-氟尿嘧啶為基礎的化療(bolus-IFL：伊立替康、亞葉酸鈣及氟尿嘧啶)給藥時，推薦劑量為每兩週5mg/kg，或聯合使用氟嘧啶－伊立替康或氟嘧啶－奧沙利鉑為基礎的化療，劑量為每兩週5mg/kg或每三週7.5mg/kg。貝伐珠單抗亦用於轉移性結直腸癌的二線療法，推薦劑量為每兩週靜脈注射10mg/kg，並聯合使用FOLFOX4(亞葉酸鈣、氟尿嘧啶(「**5-氟尿嘧啶**」)及奧沙利鉑)。任一情況下，貝伐珠單抗治療均已顯示可提高整體預期壽命。

非鱗狀非小細胞肺癌：作為不可切除、局部晚期、復發性或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌的一線療法，貝伐珠單抗被用於聯合卡鉑及紫杉醇每三週靜脈注射15mg/kg給藥。

在整個研究中，服用安維汀的患者出現的最常見不良反應(發生率超過10%)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、流淚增多、疼痛及剝脫性皮炎。由於貝伐珠單抗抑制血管生長，而血管生長為人體癒合傷口及形成側枝循環的必要部份，使用貝伐珠單抗可能會干擾該等正常功能並在患有嚴重出血或近期患有咯血病的患者中使現有病症惡化。因此，我們已對潛在患者進行貝伐珠單抗治療的適用性進行密切評估。

業 務

潛在市場機遇及競爭

儘管貝伐珠單抗在治療轉移性結直腸癌及非鱗狀非小細胞肺癌方面具有顯著價值，但由於其費用高昂而導致市場佔有及使用率有限。例如，根據國家醫保目錄，二零一八年，在中國，每支100毫克(4毫升)安維汀的價格為人民幣1,934元。雖然貝伐珠單抗或會使患者延長幾個月壽命，但由於貝伐珠單抗主要用於治療晚期癌症，適用患者的長期預後診斷往往較差。同時，轉移性結直腸癌及非鱗狀非小細胞肺癌的發病率仍然很高，而貝伐珠單抗的滲透率仍較低，尤其是在新興市場。根據弗若斯特沙利文報告，中國新增的轉移性結直腸癌病例預計將由二零一八年的約145,100起增至二零二零年的約170,100起，新增的非鱗狀非小細胞肺癌病例預計於二零一八年至二零二零年間將由約737,400起增至約1,041,700起。

於二零一七年，貝伐珠單抗被納入國家醫保目錄，使其市場知名度及滲透率提高，我們認為這將有利於我們推廣HLX04。雖然安維汀的可獲得性不斷提升，我們預期仍將會繼續存在巨大供需缺口。隨着越來越多的醫療從業者及患者熟知貝伐珠單抗，我們認為他們亦將越來越熟知HLX04作為更可負擔的貝伐珠單抗，以填補供需缺口。

鑒於上述原因，我們認為，可負擔的安維汀生物類似藥將有巨大市場機遇。迄今為止，Amgen所開發的安維汀生物類似藥Mvasi已於二零一七年九月獲美國食品藥品管理局批准，並於二零一八年一月獲歐洲藥品管理局批准。在中國，我們目前預期主要競爭對手包括信達生物及齊魯製藥，其各自的候選藥物已遞交新藥藥證申請，而嘉和生物藥業、北京天廣實生物技術、山東博安生物技術、恒瑞、東曜藥業、百奧泰、正大天晴、華蘭基因工程、神州細胞及安科生物工程各自的候選藥物均已進入3期臨床試驗。此外，根據弗若斯特沙利文報告，中國還有數家其他生物科技公司正在研發安維汀生物類似藥(處於較早臨床階段)，故中國市場的競爭可能日趨激烈。

我們計劃主要憑藉我們的產品質量、生產成本效益及供應可靠性與其他貝伐珠單抗開發商進行競爭，我們預計可以在符合國際GMP質量標準同時大規模生產HLX04，同時保持良好的成本控制(包括透過運用及開發具成本效益的技術，如我們已就HLX01(漢利康)的商業規模生產實施並擬於獲得監管批准後就HLX04的未來商業化生產實施的一次性技術、自主細胞培養基及高表達細胞株構建技術)。我們亦計劃通過成為首家擁有轉移性結直腸癌3期臨床數據的安維汀生物類似藥開發商來突出HLX04的產品優勢，我們的中國競爭對手主要進行非鱗狀非小細胞肺癌適應症的3期臨床試驗。我們認為，相較並無有關數據支持的其他安維汀生物類似藥，這將令HLX04在治療轉移性結直腸癌方面能夠贏得更高的市場認

業 務

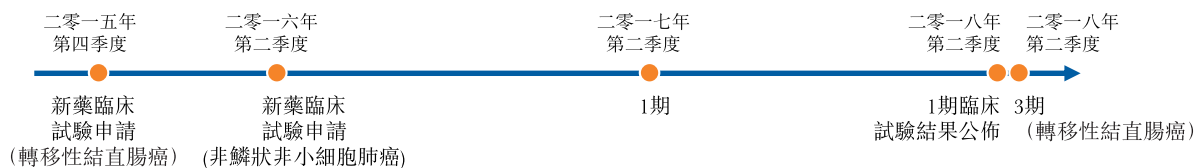
可度。此外，我們認為安維汀生物類似藥於治療轉移性結直腸癌方面相比治療非鱗狀非小細胞肺癌具有更好的長期前景，因為近年來非鱗狀非小細胞肺癌的新療法已獲批准，其效果優於貝伐珠單抗，包括PD-1抑制劑Opdivo及Keytruda。為此，我們亦已開始獨立開發PD-1/PD-L1抑制劑，包括HLX10及HLX20。有關進一步詳情，請參閱「我們的生物創新藥」。

臨床開發歷史及結果概要

於最後實際可行日期，我們正在進行用於轉移性結直腸癌適應症的HLX04 3期臨床試驗。我們已於二零一八年四月完成HLX04的1期臨床試驗。根據收集及分析的數據，我們得出結論，HLX04安全，且1期臨床試驗證明HLX04與參照藥在PK特徵方面的生物等效性。

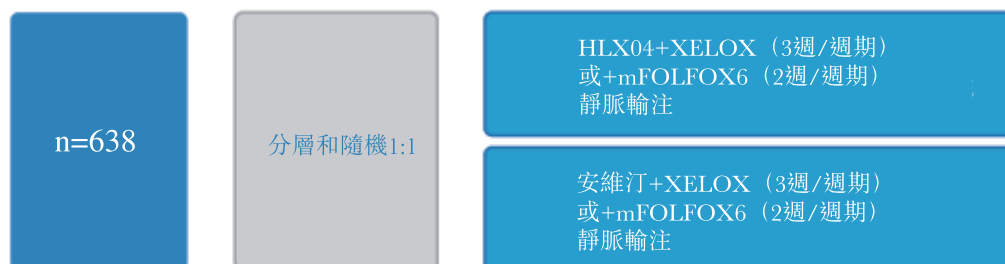
HLX04用於轉移性結直腸癌的臨床開發歷程

下圖概述用於治療轉移性結直腸癌的HLX04的開發時間軸：



3期臨床試驗

研究設計。HLX04有關轉移性結直腸癌適應症的3期臨床試驗設計為多中心、隨機、雙盲、平行對照研究，以比較HLX04及安維汀分別與化療藥物XELOX（口服卡培他濱和奧沙利鉑或mFOLFOX6（5-氟尿嘧啶加亞葉酸鈣和奧沙利鉑）聯合使用作為轉移性結直腸癌患者的一線治療的有效性、安全性及免疫原性。3期臨床試驗計劃入組約638名受試者，每組319名，分佈在中國約60家臨床中心。我們預計於二零二零年完成試驗。一個組別接受HLX04與XELOX（HLX04的劑量為7.5mg/kg）或與mFOLFOX6（HLX04的劑量為5mg/kg）的聯合治療，而另外一個組別則接受安維汀與XELOX（安維汀的劑量為7.5mg/kg）或mFOLFOX6（安維汀的劑量為5mg/kg）的聯合治療。



主要終點包括衡量第36週時的無進展生存率(PFS率)（「**PFSR**_{36w}」）。

業 務

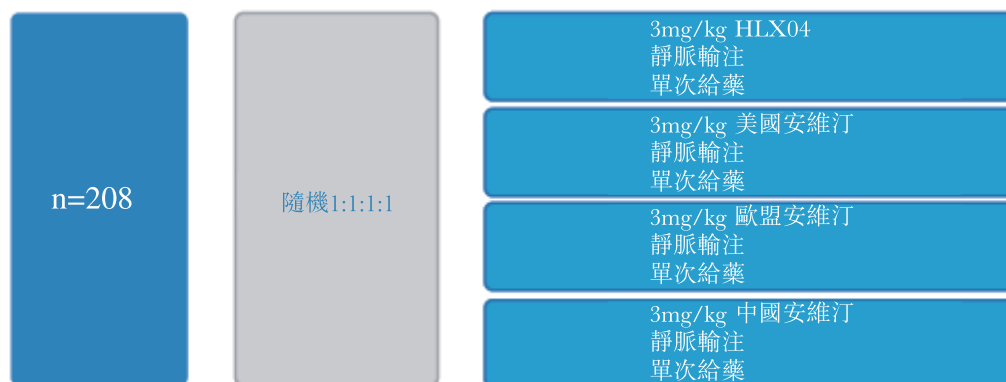
次要終點包括評估(i)至第48週的BORR，(ii)第6週、12週、18週、24週、30週、36週、42週及48週的ORR，(iii)至第54週的OS率，(iv)達到緩解的時間(「TTR」)及(v)DoR。

安全性及有效性。於最後實際可行日期，轉移性結直腸癌的3期臨床試驗仍在進行；目前無法獲得有效性及安全性數據。

1期臨床試驗

我們已於二零一八年四月完成HLX04的1期臨床試驗。根據收集及分析的數據，我們得出結論，HLX04安全，且1期臨床試驗證明HLX04與參照藥在PK特徵方面的生物等效性。

研究設計。1期臨床試驗為多中心、隨機、雙盲、四臂平行研究，以比較HLX04、在美國銷售的安維汀(「美國安維汀」)、在歐盟銷售的安維汀(「歐盟安維汀」)及在中國銷售的安維汀(「中國安維汀」)在健康中國男性的PK、安全性及免疫原性。我們加入歐盟安維汀作為參照藥，以讓HLX04的研究結果符合潛在的歐洲藥品管理局審批資格，同時還加入美國安維汀作為參照藥，以讓我們HLX04 + HLX10腫瘤免疫聯合療法符合潛在的美國食品藥品管理局審批資格。我們合共入組208名受試者，其中201名受試者接受單次劑量3mg/kg的HLX04、美國安維汀、歐盟安維汀或中國安維汀。輸注後隨訪最多99天。

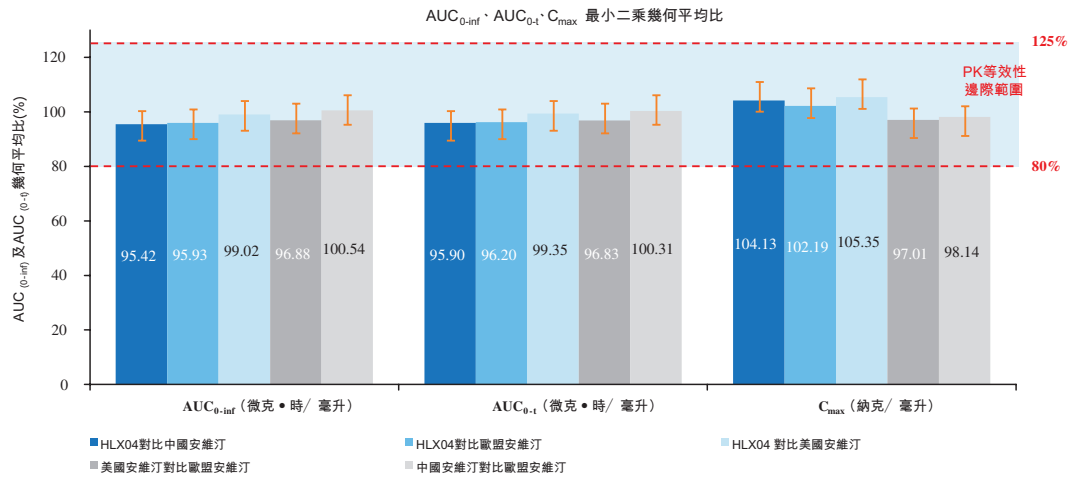


主要終點包括 AUC_{0-inf} 及 AUC_{0-t} 。

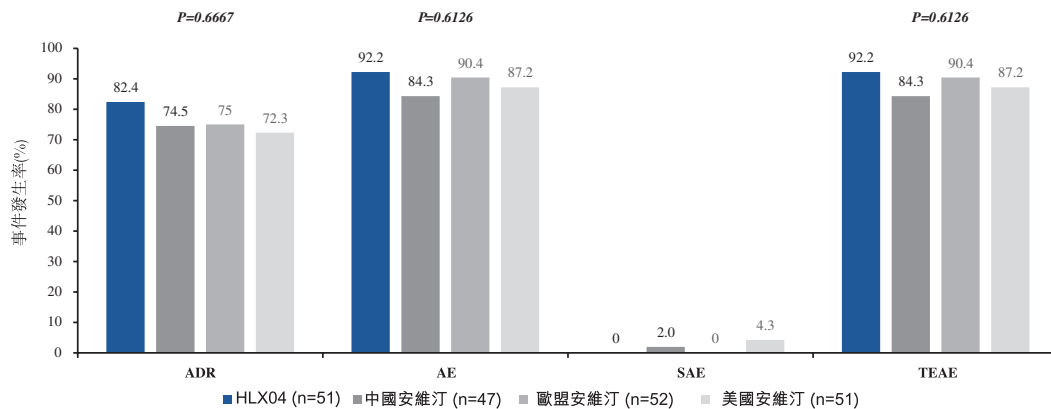
次要終點包括 C_{max} ；TEAE 及 SAE、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 λ_z 、CL； V_{ss} 、 V_z 以及 ADA 檢測。

業 務

PK：1期臨床試驗表明HLX04及全部三種不同市售地來源的安維汀之間存在四方PK生物等效性。具體而言，各組別的AUC_{0-inf}、AUC_{0-t}及C_{max}率90% CI處於80%至125%等效性邊際範圍內，更多詳情載於下文。



安全性。HLX04與全部三種來源的安維汀的安全性狀況並無統計顯著差異。只觀察到一項在歐盟安維汀組中的4級藥物相關不良事件。未觀察到5級不良事件。下圖詳細列示安全性結果。



免疫原性。四個治療組別中的ADA檢測均為陰性。

業 務

HLX04的適應症外推至非鱗狀非小細胞肺癌

除轉移性結直腸癌外，我們亦已申請用於非鱗狀非小細胞肺癌適應症的監管批准。我們最初於二零一五年七月向國家藥監局提交新藥臨床試驗申請，並於二零一六年五月獲批准可開始臨床試驗。然而，根據《生物類似藥指導原則》，如臨床相似性在比較研究中獲得證實，可考慮外推至參照藥的其他適應症。若我們就HLX04針對轉移性結直腸癌的臨床試驗取得有利的生物等效性及安全性結果，我們預計能將HLX04的適應症外推至非鱗狀非小細胞肺癌適應症，而無需進行全程臨床試驗。

臨床前研究

我們已取得有利的臨床前試驗結果，總體而言與安維汀相比並無重大差異。

我們於二零一二年一月根據歐洲藥品管理局關於生物類似藥發展的指引開始研發HLX04，我們進行了初步藥物探索、藥理及毒理研究以及臨床前及臨床開發計劃。臨床前測試及研究包括：

- HLX04所有質量特性與安維汀的頭對頭對比；
- 就比較HLX04及安維汀對異種移植人類腫瘤細胞小鼠的抗腫瘤作用進行體內研究；及
- 就比較HLX04及安維汀用於食蟹猴的PK/PD、安全性藥理、急性毒性、慢性毒性、免疫原性、免疫毒理、紅細胞溶解及耐藥性進行體內研究。

重要溝通及後續步驟

我們擬繼續進行針對轉移性結直腸癌適應症的3期臨床試驗，並將在之後評估及向相關監管部門提交1期及3期臨床試驗的研究結果，以取得監管批准。我們計劃於二零二零年向國家藥監局提交新藥藥證申請，並預計於二零二一年取得監管批文開始商業化。我們預計，我們HLX04的新藥藥證申請將針對安維汀在中國獲批准的相同適應症(即轉移性結直腸癌及不可切除、局部晚期、復發性或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌)尋求批准。

為準備HLX04的3期臨床試驗，我們分別在二零一七年六月十四日、二零一八年一月四日及二零一八年一月三十一日舉行的會議上與藥品審評中心進行了三輪溝通。在該等會議中，藥品審評中心審查了我們的試驗設計，提醒我們相關的風險，並認可我們已實施若干有效的控制方法來解決潛在風險。基於與藥品審評中心的該等溝通，我們已完成我們的試驗設計，該設計已獲藥品審評中心接受。

業 務

除上文所述者外，我們並無就HLX04與國家藥監局或藥品審評中心進行任何重要監管溝通，我們亦不知悉國家藥監局或藥品審評中心對我們持續開發HLX04的任何重大疑慮。

有關我們已就HLX04註冊、管有、申請或擬申請的知識產權的詳情，請參閱「[知識產權](#)」。

合作安排及商業化計劃

若我們就HLX04順利取得監管批准，我們擬在我們的自有生產基地開始HLX04的商業化生產，以在中國進行銷售。有關徐匯基地所用技術及在建中的松江基地擴建計劃的進一步詳情，請參閱「[生產](#)」。

我們的營銷活動將主要以中國各地的醫院及專科診所為目標。我們亦將探索向海外市場擴大供應HLX04的可能性，並著重覆蓋有大量患者人口難以獲得安維汀及其生物類似藥的國家。為了在該等國家商業化銷售HLX04，我們計劃在適當時候選取聲譽良好的當地合作夥伴，與之訂立許可及商業化協議。請參閱「[商業化、銷售及市場](#)」。

我們最終未必能成功開發及商業化HLX04。

其他候選生物類似藥

除上述核心產品外，我們的管線中有多個處於較早開發階段的其他候選生物類似藥抗體，包括下列各項：

- HLX12：一種Cynamza（雷莫蘆單抗）生物類似藥。Cynamza由禮來銷售，是一種抗VEGFR2藥物，用於治療晚期胃癌、胃食管交界處腺癌、轉移性非小細胞肺癌及轉移性結直腸癌。我們已開始HLX12的1期臨床試驗。我們亦正開發HLX06作為VEGFR2抑制劑，但我們計劃申請用於與HLX12不同的疾病適應症，我們相信這可將HLX06與HLX12間產生潛在競爭的可能性減至最低。進一步詳情請參閱「[我們的生物創新藥—HLX06](#)」。此外，由於HLX06正按生物創新藥的標準開發，其可能會面對較長時間的監管審批，且開發成本可能更為高昂。透過同時開發HLX12，我們更可能可以更快的時間在市場上推出VEGFR2產品。
- HLX11：一種Perjeta（帕妥珠單抗）生物類似藥。Perjeta由羅氏銷售，是一種與曲妥珠單抗及多西他賽聯用的抗HER2藥物，用於治療HER2陽性早期乳腺癌及轉移性乳腺癌。儘管我們亦正開發HLX02作為HER2陽性抑制劑，但我們預期按結

業 務

合HER2內不同次靶點的基準區分HLX11，與其原研藥物赫賽汀及Perjeta與對方區分的方式相同。不同次靶點可能導致在施用時產生不同的療效，因此赫賽汀及Perjeta可於聯合治療中同時施用以進一步加強療效。此外，對赫賽汀沒有應答的患者可能會對Perjeta治療出現應答，反之亦然。因此，我們並不預期HLX02與HLX11間會出現重大競爭。此外，我們亦正開發HLX22作為新型HER2抑制劑，並同樣因同一原因期望其可增強我們的HER2抑制劑組合，而非互相競爭。進一步詳情請參閱「我們的生物創新藥—HLX22」。

- **HLX14**：一種Xgeva（地諾單抗）生物類似藥。Xgeva由Amgen銷售，通過結合並抑制核因子kappa B受體活化因子配體激活劑（「**RANK配體**」）而發揮作用，從而治療與骨頭相關的疾病。HLX14目前正在進行臨床前研究。
- **HLX13**：一種Yervoy（易普利單抗）生物類似藥。Yervoy由Bristol-Myers Squibb銷售，是一種抗CTLA-4藥物，用於治療實體瘤。HLX13目前正進行臨床前研究。
- **HLX15**：一種Darzalex（達雷木單抗）生物類似藥。Darzalex由強生銷售，是一種抗CD38藥物，用於治療多發性骨髓瘤。HLX15目前正進行臨床前研究。

此外，我們於二零一六年八月提交艾必妥（西妥昔單抗）的生物類似藥HLX05用於轉移性結直腸癌適應症的新藥臨床試驗申請，並於二零一六年九月提交其用於頭頸部鱗狀細胞癌適應症的新藥臨床試驗申請。於二零一六年七月，我們訂立了一份許可協議。根據該協議，我們授予上海景澤在中國開發及商業化HLX05的獨家權利。詳情請參閱「許可安排—與上海景澤的許可協議」。由於對外授權，我們認為HLX05並非我們候選藥物管線的一部分。

我們的生物創新藥

概覽

除生物類似藥外，我們亦擁有生物創新藥管線。根據國家藥監局頒佈的《藥品註冊管理辦法》，在中國，被分類為新藥的產品可獲得行政及知識產權保護。為獲得該資格，生物藥物必須屬於下述某個類別：(i)並無在世界其他地方上市的新藥，或在中國以外其他司法權區就若干適應症獲批准的原研藥的生物類似藥（「**生物創新藥**」）；或(ii)在現有藥物的有效性及／或安全性方面有所改良的生物藥（「**生物改良藥**」）。行政及專利保護期限視類別而定。新藥須經受嚴格的監管審查程序，據此，候選產品必須提供臨床及非臨床數據證明其良好的有效性及安全性結果以令監管機構滿意。針對之前未在中國獲批准的適應症生物改良藥

業 務

及生物類似藥，須經過與生物類似藥大致相同的監管批准程序，但生物改良藥必須在有效性及／或安全性方面與參照藥相比具有一定程度的優越性。

HLX07

概覽

我們正在開發HLX07，它是一種重組抗表皮生長因子受體(「EGFR」)人源化單克隆抗體，為西妥昔單抗的生物改良藥。西妥昔單抗主要用於治療轉移性結直腸癌及局部晚期頭頸癌，包括頭頸部鱗狀細胞癌(「SCCHN」)。我們於二零一四年一月開始開發HLX07，且正在中國大陸進行1b/2期臨床試驗，並在台灣進行1a期臨床試驗。我們相信，作為生物改良藥，因HLX07為人源化單克隆抗體而非人鼠嵌合抗體(如西妥昔單抗)，HLX07在安全性方面將優於西妥昔單抗。我們旨在憑藉此優勢並以使HLX07比西妥昔單抗更可負擔為目標，以成功實現HLX07的商業化。倘我們獲得監管批准，我們計劃首先在中國推出HLX07，因為中國有大量因費用昂貴而無法接受西妥昔單抗治療的轉移性結直腸癌及頭頸部鱗狀細胞癌患者。

西妥昔單抗的背景

西妥昔單抗由Yeda Research and Development Company Ltd開發。該藥物於二零零四年首次獲美國食品藥品管理局批准用於治療轉移性結直腸癌，並於二零零六年獲批用於治療頭頸部鱗狀細胞癌，西妥昔單抗通常不建議用於治療KRAS突變的轉移性結直腸癌。西妥昔單抗於二零零六年在中國大陸獲國家藥監局批准。

在不同的司法權區，西妥昔單抗獲批的適應症可包括局部晚期頭頸部鱗狀細胞癌、復發性局部或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌、接受鉑類療法後進展的復發性或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，以及KRAS野生型及EGFR過度表達的轉移性結直腸癌。在中國，西妥昔單抗僅獲批用於治療KRAS野生型及EGFR過度表達的轉移性結直腸癌。西妥昔單抗通常以靜脈輸注的方式給藥。

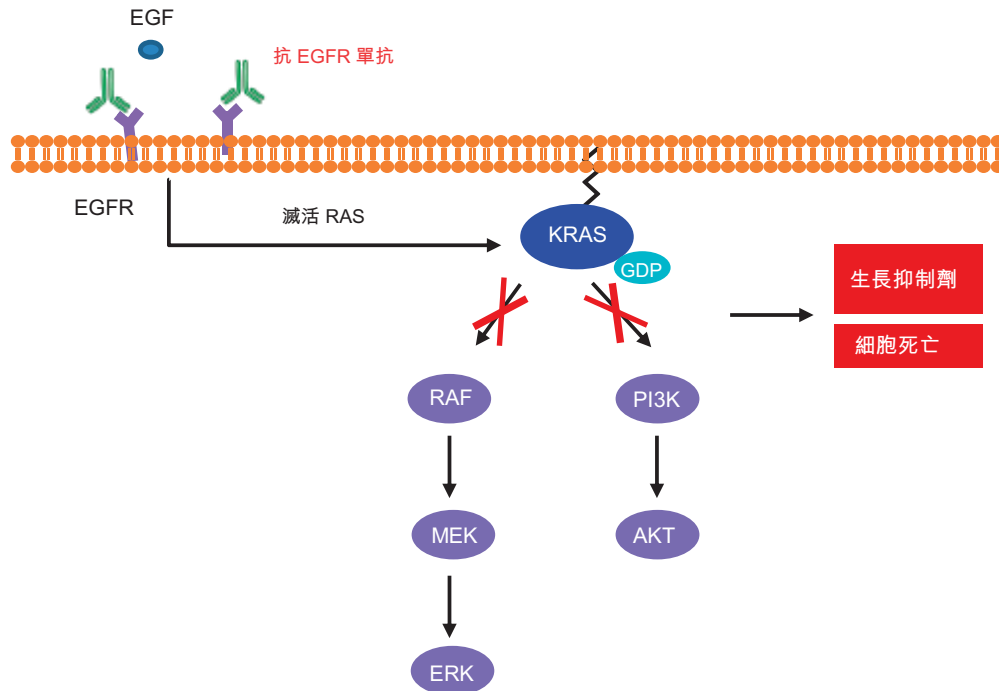
艾必妥由Bristol-Myers Squibb於美國及加拿大分銷，在其他大多數國家則由Merck KGaA分銷。根據弗若斯特沙利文報告，二零一八年西妥昔單抗的全球銷售額為15.0億美元，在中國的銷售額為人民幣5.0億元。

作用機理

HLX07通過與EGFR的胞外區結合發揮作用，EGFR受體於正常細胞及癌細胞上均可表達，在許多結直腸癌細胞中表達尤其顯著。在正常細胞中，EGFR與(其中包括)轉化生長因子 α (「TGF $_{-}\alpha$ 」)結合，TGF $_{-}\alpha$ 可激活細胞增殖、分化及生長的信號通路。癌細胞通過EGFR的過度表達利用該通路，導致TGF $_{-}\alpha$ 的持續活化及細胞不受控制的增殖。據報告，

業 務

EGFR的表達與腫瘤生長、化療耐藥性及更差的預後效果有相關性。EGFR在啟動信號轉導方面發揮着重要作用，截斷該通路的治療方法可削弱腫瘤細胞增殖能力。通過與EGFR結合，HLX07可抑制TGF- α 激活機制及削弱癌細胞擴散的能力。



現有療法

轉移性結直腸癌：在出現EGFR過度表達及KRAS野生型的轉移性結直腸癌患者中，西妥昔單抗獲批准與FOLFIRI (依立替康、5-氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸) 聯合用於一線療法，與依立替康聯合用於二線療法 (針對伊立替康化療難以治癒的患者)。西妥昔單抗亦獲批准作為單一藥劑用於那些使用奧沙利鉑化療及伊立替康化療失敗或對伊立替康不耐受的患者。

頭頸部鱗狀細胞癌：西妥昔單抗獲批准與放射療法聯合用於局部晚期頭頸部鱗狀細胞癌，與5-氟尿嘧啶鉑類療法聯合用於復發性局部或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，及在接受鉑類療法後進展的復發性或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌。

由於西妥昔單抗 (及其他EGFR抑制劑) 對沒有出現過度表達的EGFR或KRAS基因突變的腫瘤並未顯示出有效性，因此對EGFR過度表達或KRAS突變的篩查通常在確定適當療程之前進行，以剔除對西妥昔單抗沒有應答而可能適合其他治療方案的患者。有KRAS突變的轉移性結直腸癌患者可採用安維汀治療，我們正在開發的HLX04正是安維汀的生物類似藥。詳情請參閱「我們的生物類似藥組合-HLX04」。

業 務

西妥昔單抗最常見的副作用是：皮膚不良反應(包括皮疹、瘙癢和指甲變化)、頭痛、腹瀉和感染。

潛在市場機遇及競爭

一般而言，EGFR 抑制劑(如西妥昔單抗)的市場價格較高，部分原因是此類藥物為相對較新的單克隆抗體藥物。根據弗若斯特沙利文報告，二零一八年，在美國及中國針對轉移性結直腸癌的西妥昔單抗療法費用分別為約每年120,000美元及約人民幣272,240元，而在美國及中國針對SCCHN的西妥昔單抗療法費用分別為約每年80,000美元及約人民幣389,500元，大多數患者無法負擔。二零一八年十月，價格談判後，中國針對轉移性結直腸癌患者的西妥昔單抗療法費用約為每年人民幣85,988元，而針對頭頸部鱗狀細胞癌患者的西妥昔單抗療法費用約為每年人民幣123,025元。然而，轉移性結直腸癌及頭頸部鱗狀細胞癌的發病率居高不下。二零一八年，西妥昔單抗被納入中國國家醫保目錄，每瓶100毫克(20毫升)定價為人民幣1,295元。根據弗若斯特沙利文報告，二零一八年，中國有約145,100個轉移性結直腸癌新增病例及123,300個頭頸部鱗狀細胞癌新增病例，新增患者同比增長率分別為2.6%及2.2%。基於觀察到的發病率，大多數該等患者預計會出現EGFR的過度表達及野生型的KRAS。

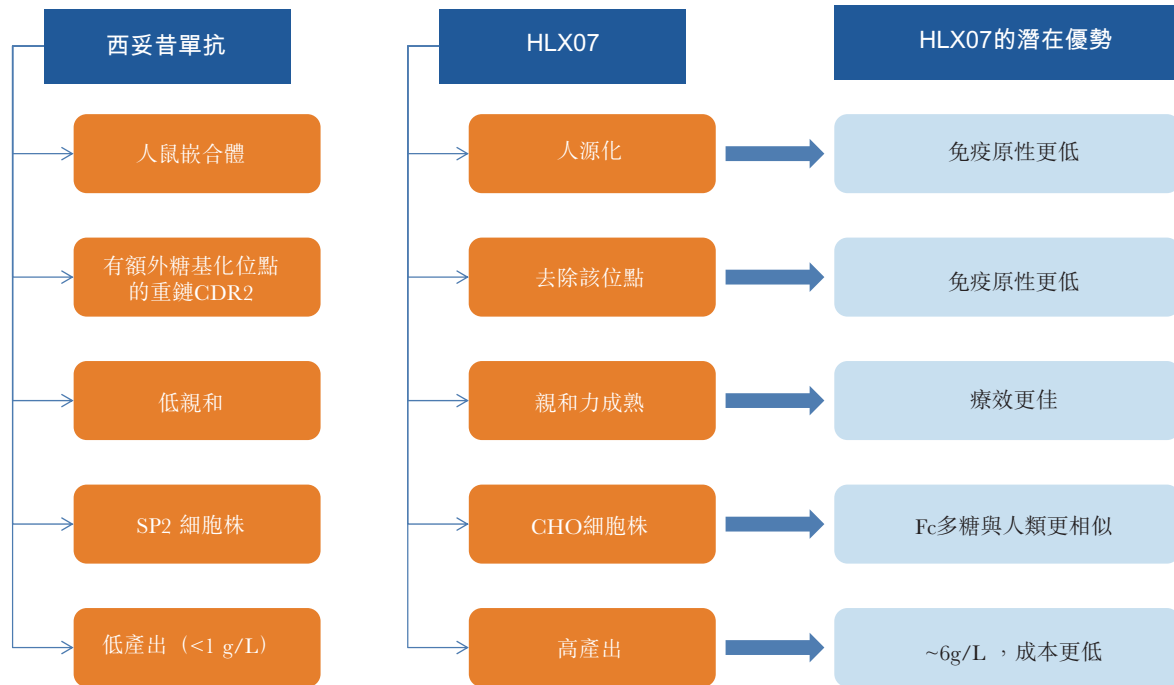
鑒於EGFR抑制劑的重大市場商機，全球有多種西妥昔單抗生物類似藥正在研發中，但尚無任何一種該類藥物在任何司法權區獲批准商業化。在中國，科倫藥業及Sinomabtech在開發西妥昔單抗生物類似藥，二者正在進行3期臨床試驗。此外，在若干市場有售但總體分銷廣度不及西妥昔單抗的其他抗EGFR單克隆抗體藥物包括結合FOLFOX療法的Amgen的帕尼單抗(商品名為維克替比，於二零零六年獲美國食品藥品管理局批准用於EGFR表達轉移性結直腸癌)，以及分子免疫學中心開發並由多家公司分銷的尼妥珠單抗(在美國及歐盟獲批准用於神經膠質瘤以及在中國、印度及若干其他國家獲批准用於頭頸部鱗狀細胞癌)。

我們計劃主要憑藉HLX07作為西妥昔單抗生物改良藥的臨床優勢，與西妥昔單抗及其他EGFR抑制劑展開競爭(詳情見下文)。此外，我們預計能夠通過利用我們大規模生產HLX07的預期能力相對於其他市場參與者為HLX07進行有競爭力的定價，同時保持合理的成本控制措施，我們認為這將使我們以較低成本大量供應HLX07，從而使我們能夠建立據點並爭奪HLX07的市場份額。我們預計HLX07獲批准商業化生產時松江基地已開始投入運營。

業 務

HLX07作為西妥昔單抗生物改良藥的潛在優勢

下圖基於我們的藥物設計及臨床前研究獲得的初步結果列示HLX07與西妥昔單抗之間的關鍵不同之處，而我們認為這些不同之處將確立HLX07為生物改良藥：



臨床開發歷史及結果概要

於最後實際可行日期，我們分別於中國大陸及台灣進行HLX07的1b/2期及1a期臨床試驗。

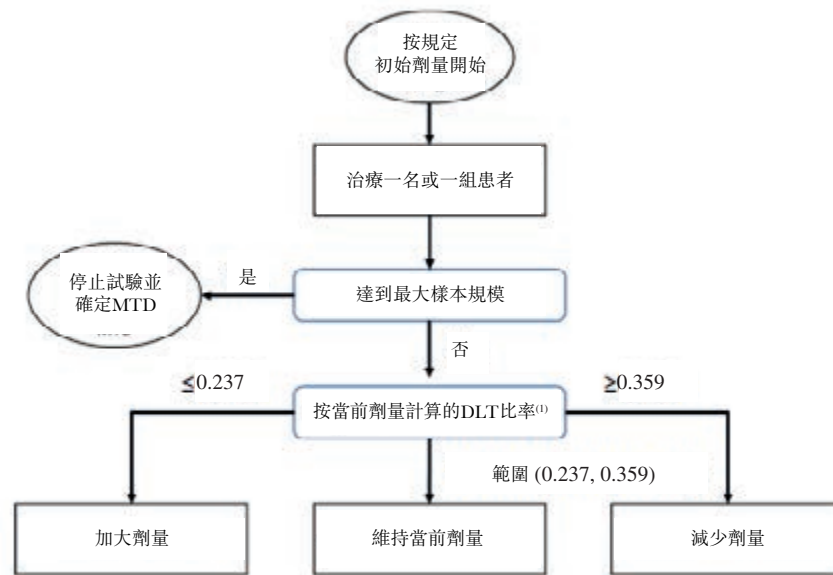
HLX07的臨床開發

1b/2期臨床試驗

研究設計。HLX07的1b/2期臨床試驗為一項開放式、基於Bayesian最優間隔時間（「BOIN」）設計的適應劑量爬坡研究，將HLX07聯合不同化療方案（即(i) 1000mg/m²的吉西他濱 + 75mg/m²的順鉑，(ii) 80mg/m²的紫杉醇+卡鉑(AUC₀₋₂₄≧2)及(iii) mFOLFOX6 方案：85mg/m²的奧沙利鉑、400mg/m²的亞葉酸鈣及5-氟尿嘧啶(初始劑量為400mg/m²，其後為2,400mg/m²)使用，探索在患有轉移性或復發性晚期實體瘤受試者身上的安全性、耐受性、PK及有效性。我們計劃招募最多90名受試者，聯合化療接受400mg、600mg或800mg

業 務

的HLX07治療。受試者使用的初始劑量為最低劑量水平，即每劑400mg。下圖詳細說明該遞增流程：



附註：

(1) $DLT \text{ 比率} = \frac{\text{按當前劑量出現 DLT 的患者總數}}{\text{按當前劑量治療的患者總數}}$

主要終點為 (i) HLX07 與不同化療方案聯合使用的 DLT 發生率以及其與 HLX07 的相關性；及 (ii) HLX07 與不同化療方案聯合使用的 MTD。

次要終點包括 (i) 不良事件的發生率及類型，有臨床意義的實驗室指標異常、心電圖變化及生命體徵；及 (ii) HLX07 聯合治療的初步療效 (包括 ORR、DCR、DoR、PFS 和 OS)。

安全性及有效性。於最後實際可行日期，HLX07 的 1b/2 期臨床試驗仍在進行，因此暫時無法獲得有效性及安全性結果。

1a 期臨床試驗

研究設計。HLX07 的 1a 期臨床試驗為一項多中心開放式、3+3 劑量爬坡研究，目的是研究安全性、耐受性及確定劑量限制性毒性 (「DLT」)、最大耐受量 (「MTD」) 及 HLX07 在患有晚期實體瘤患者身上推薦的臨床 2 期劑量。我們已完成受試者招募，共計 16 名受試者。每名受試者每週接受一次 HLX07 的輸注，劑量為 50 毫克、100 毫克、200 毫克、400 毫克、600 毫克或 800 毫克，輸注時間為兩小時，直至疾病惡化。受試者將接受每週檢測以評估是否存在任何潛在不良反應，另外在用於治療用途的首次輸注後每八週進行一次造影成像研究。

業 務

主要終點包括 TEAE。

次要終點包括 C_{max} 、 C_{min} 、AUC、 $T_{1/2}$ 、清除率、穩態分佈容積 (V_{ss})、穩態血清濃度 (C_{ss})、ORR 及 ADA 存在量。

安全性及有效性。於最後實際可行日期，HLX07 的 1a 期臨床試驗仍在進行，因此暫時無法獲得有效性及安全性結果。

臨床前研究

我們於二零一四年一月開始研發 HLX07。臨床前測試及研究包括：

- 比較 HLX07 PD 抑制作用的體外研究；及
- HLX07 在人類腫瘤異種移植小鼠上與西妥昔單抗相比的有效性、PK/PD、安全性及免疫原性體內研究。

我們已就上述各項研究取得有利的臨床測試結果。具體而言，我們的體外及體內 PD 研究顯示，HLX07 的腫瘤抑制能力比西妥昔單抗更強。基於該等結果，我們就 HLX07 針對實體瘤適應症向國家藥監局、美國食品藥品管理局及食藥署提交新藥臨床試驗申請，並於二零一六年九月、二零一六年九月及二零一六年六月分別獲得批准。

合作安排及商業化計劃

若我們就 HLX07 順利取得監管批准，我們將開始商業化生產 HLX07，以初步實現在中國銷售。另外我們也可能探索向其他海外市場擴大 HLX07 供應的可能性，尤其是有大量患者難以獲得西妥昔單抗及其他 EGFR 抑制劑的國家。為了在該等國家商業化銷售 HLX07，我們計劃物色當地聲譽良好的合作夥伴，並與之訂立許可及商業化協議。

HLX06

概覽及作用機理

我們正在開發 HLX06，其為血管內皮生長因子受體 2 (**VEGFR2**) 抑制劑，用於治療實體瘤。我們已獲得在美國、中國大陸及台灣開發 HLX06 的新藥臨床試驗申請批准，且於最後實際可行日期，我們已在台灣開始 1 期臨床試驗。

業 務

HLX06以VEGFR2(一種刺激血管生成的信號蛋白)為靶點，並通過與其結合進行作用。VEGFR2通常介導VEGF於血管生成中的下游產生效應。由於某些腫瘤細胞釋放促血管生成因子與VEGF受體作為其增殖活性的一部分，通過阻斷VEGFR2傳導信號而不影響VEGF結合，HLX06有助於通過VEGF通路抑制腫瘤生長。通過與VEGFR2免疫球蛋白結構域5-7結合，以VEGFR2信號為靶點，HLX06充當VEGFR2拮抗劑。

潛在市場機遇及競爭

由於VEGFR2抑制劑是一種相對較新的腫瘤藥物，我們認為其具有尚未開發的重大治療市場機遇，尤其對能夠以可負擔的價格提供該等藥物的先行者而言更是如此。目前市場上的抗VEGFR2藥物包括禮來的雷莫盧單抗(以Cyramza品牌出售)及恒瑞的阿帕替尼。根據弗若斯特沙利文報告，於二零一八年，Cyramza的全球銷售額約為821百萬美元，而阿帕替尼於中國的銷售額約為人民幣1,741.2百萬元。

雷莫盧單抗主要用於某些胃癌、胃食管連接部腺癌、非小細胞肺癌及轉移性結直腸癌的二線治療。雷莫盧單抗分別於二零一四年及二零一五年在美國及歐洲初步獲得批准，目前正在中國進行胃癌適應症的3期臨床試驗。我們亦正就Cyramza獲批准的若干適應症開發HLX12作為Cyramza的生物類似藥，但計劃申請用於與HLX06不同的疾病適應症，以盡量減低其彼此之間的潛在競爭。阿帕替尼於二零一五年在中國獲批為胃癌的三線治療，並於二零一七年被納入國家醫保目錄。阿帕替尼亦正在中國進行進一步的臨床試驗，以拓展至更早期的治療階段應用，並將其適應症擴展至其他類型的癌症。此外，科倫藥業正在中國開發雷莫盧單抗生物類似藥，亦處於臨床前開發階段。

我們預計，該等產品及其他公司可能開發的VEGFR2抑制劑會成為HLX06的主要競爭對手。我們預計HLX06將憑藉其與VEGFR2的高度親和性及相比Cyramza可與VEGFR2不同區域結合的特點，與其他VEGFR2抑制劑進行競爭。

臨床及臨床前研究

於最後實際可行日期，我們正在台灣進行HLX06的1期臨床試驗，預計將於二零二零年完成。該試驗設計為一項開放式、適應劑量爬坡臨床試驗，採用經改進加速滴定設計(「ATD」)2A及BOIN設計，最多將有30名有轉移性或復發性實體瘤且標準治療無效的患者入組，分佈在台灣兩個臨床中心。

主要終點包括不良事件及最大耐受量。

次要終點包括不同測試組的 C_{max} 、 C_{min} 、 AUC_{0-tau} 、 $T_{1/2}$ 、CL、不同組群的穩態分佈容積(「Vss」)、ADA、DCR、ORR及DoR存在量和百分比。

業 務

截至最後實際可行日期，該項研究仍正在進行，因此其有效性及安全性數據尚無法獲得。

臨床前研究表明與安慰劑相比表現出顯著的腫瘤抑制作用，同時較高劑量不會對受試者的健康產生不利影響。詳細研究包括：

- 體外評估HLX06對人類體內皮細胞的影響，觀察到HLX06可抑制此類細胞的增殖；及
- 以不同劑量向經人類腫瘤細胞異種移植的小鼠施用HLX06時的體內有效性及安全性評估。

合作安排及商業化計劃

假設我們成功獲得HLX06的監管批准，我們計劃就初步在中國銷售開始HLX06的商業化生產，並將HLX06拓展至大多數患者較難獲取VEGFR2抑制劑的市場。為了在該等國家實現HLX06的商業化，我們計劃適時物色當地聲譽良好的合作夥伴，並與之訂立許可及商業化協議。請參閱「商業化、銷售及市場」。

HLX10

概覽

我們正在開發HLX10，作為重組抗PD-1人源化單克隆抗體，旨在治療各類實體瘤和血液腫瘤。我們於二零一四年初開始開發HLX10。我們分別於二零一七年九月、二零一七年十二月及二零一八年三月在美國、台灣及中國大陸獲得新藥臨床試驗申請批准。我們已在中國大陸啟動HLX10單藥療法的2期臨床試驗。我們計劃將HLX10作為價格合理的抗腫瘤生物藥進行商業化，為持續增長的癌症患者人群服務，特別是在中國等新興市場，有效和優質的癌症治療方式需求仍未被滿足。此外，HLX10與化療、放療或我們包括HLX04和HLX07在內的其他若干候選單抗藥物聯用時表現出顯著療效。因此，我們亦計劃申請監管批准，將這些聯合療法推向上市，用於治療各種適應症。我們正對我們的HLX04 + HLX10聯合療法為nsNSCLC適應症籌備3期臨床試驗及為HCC適應症籌備2期臨床試驗，並已獲國家藥監局接納我們HLX07 + HLX10聯合療法的新藥臨床試驗申請。進一步詳情請參閱「腫瘤免疫聯合療法」。

此外，我們亦正在開發HLX10用於治療乙型肝炎病毒（「乙肝病毒」）。我們獲得食藥署的新藥臨床試驗申請批准，在台灣開展針對乙肝病毒適應症的2期臨床試驗。

業 務

PD-1/PD-L1 腫瘤免疫療法的背景

HLX10 為免疫檢查點抑制劑。免疫檢查點抑制劑代表治療癌症的一種新方法。化學療法及大多數靶向藥物通過干預關鍵腫瘤信號、細胞生長或細胞分裂以減低腫瘤細胞增殖或使細胞死亡，而免疫檢查點抑制劑則用於恢復患者自身在癌變過程中減弱的抗腫瘤免疫反應。

除 HLX10 外，我們還在開發 HLX20 作為免疫檢查點抑制劑。進一步詳情請參閱「*HLX20*」。

現有 PD-1/PD-L1 療法

以阻斷程序性死亡蛋白-1 (「**PD-1**」) 受體和程序性細胞死亡蛋白配體-1 (「**PD-L1**」) 抑制通路的單克隆抗體為例的癌症免疫治療方案在近年來對癌症患者的治療產生了重大影響。PD-1/PD-L1 靶向腫瘤免疫療法在各類癌症中均顯示了良好的臨床抗腫瘤活性，包括用於黑色素瘤、腎細胞癌 (「**RCC**」) 等實體瘤及血液惡性腫瘤以及先前被認為無免疫應答的腫瘤，特別是非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃癌、肝細胞肝癌 (「**HCC**」)、結直腸癌、膀胱癌及霍奇金淋巴瘤，可實現多年持續應答。

雖然免疫檢查點抑制劑在多類惡性疾病中成功實現持續應答，但它僅對每種腫瘤的一小部分患者有效。因此，多種腫瘤免疫聯合療法已被開發出或正在被開發，使免疫檢查點抑制劑能不受特定腫瘤類型限制並有更大概率有效治療具有特定免疫生物學特點的惡性疾病。PD-L1 表達被建議用於預測抗 PD-1/PD-L1 抗體療法的應答。

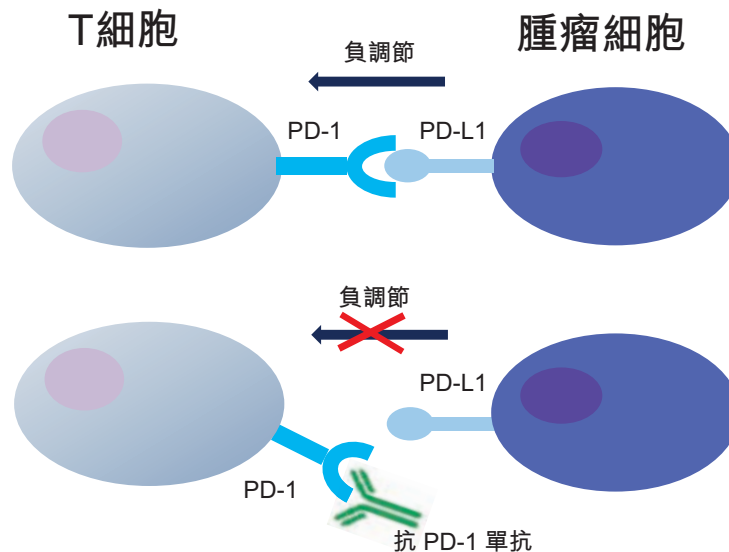
競爭

美國食品藥品管理局已批准多個抗 PD-1 或 PD-L1 抗體藥物，包括默克公司的 Keytruda (派姆單抗)、Bristol-Myers Squibb 的 Opdivo (納武單抗)、羅氏的 Tecentriq (阿特朱單抗)、AstraZeneca 的 Imfinzi (度伐單抗)、輝瑞公司的 Bavencio (阿維魯單抗) 及雷傑納榮製藥公司的 Libtayo (cemiplimab)。若干 PD-1 或 PD-L1 抗體藥物正處於臨床開發階段，如諾華公司的 PDR-001、Tesarco 的 TSR042 及輝瑞公司的 PF-06801591。在中國，獲批的 PD-1/PD-L1 單抗藥物包括進口納武單抗和派姆單抗以及上海君實生物醫藥、信達生物及恒瑞的 PD-1 抑制劑 (其分別於二零一八年十二月、二零一八年十二月及二零一九年五月獲得國家藥監局批准)。百濟神州已就其 PD-1 候選藥物向國家藥監局提交了新藥藥證申請。

業 務

作用機理

細胞毒性T淋巴細胞(「CTL」)為人類提供了一套對抗癌症的重要自我防禦機制，它在人體中巡視，並根據與正常細胞不同的免疫原性特徵識別癌細胞，進而通過注射有毒蛋白質殺死癌細胞。T淋巴細胞通過多種內置機制來防止損傷正常細胞，其中一種是T淋巴細胞表面表達的PD-1受體蛋白。PD-1配體(PD-L1和PD-L2)是能夠與PD-1結合的重要信號蛋白。而HLX10是一種阻止PD-L1與PD-1受體相互作用的PD-1抑制劑。正常情況下，PD-L1與PD-1受體結合會激活T淋巴細胞內的抑制信號，並消除其細胞毒性作用。多類癌細胞可劫持正常存在於健康細胞中的PD-L1表達系統。通過表達PD-L1，癌細胞可以保護自己不被CTL殺死。而HLX10通過抑制這種免疫抑制相互作用，防止癌細胞逃避免疫系統，從而刺激和增殖CD4陽性T細胞和分泌細胞因子IL-2以提高免疫反應。



潛在市場機遇及競爭

雖然PD-1/PD-L1抑制劑是一類相對較新的腫瘤藥物，但已經成為許多惡性腫瘤的常見治療方法，包括黑色素瘤、非小細胞肺癌、頭頸癌、膀胱癌和腎癌。一個巨大且不斷增長的市場正因此逐漸形成。許多PD-1/PD-L1抑制劑已獲美國等若干司法權區批准。根據弗若斯特沙利文報告，二零一八年全球Opdivo和Keytruda(分別為納武單抗和派姆單抗)銷售額分別達到76億美元及72億美元。進一步詳情請參閱「行業概覽—其他治療領域概覽」。

業 務

不過，儘管PD-1/PD-L1抑制劑已顯示良好的患者療效和臨床結果，他們通常也價格不菲。如果沒有醫療保險，大多數患者，特別是發展中國家的患者，將難以負擔這種治療。

因此，迫切需要創新但可負擔的新型PD-1/PD-L1抑制劑來解決患者使用此類藥物的高成本問題及減輕政府保險計劃的壓力，這也將帶來重大的市場機遇。尤其是中國這類大型新興市場，納武單抗和派姆單抗是迄今唯一獲得監管批准的PD-1/PD-L1抑制劑。上文「[PD-1/PD-L1 腫瘤免疫療法的背景－競爭](#)」所述國際醫藥公司開發的一些其他PD-1/PD-L1抑制劑目前正在中國進行3期臨床試驗。在中國生物醫藥公司中，正在開發PD-1/PD-L1抑制劑的公司包括君實、信達生物和恒瑞，均已在中國取得新藥藥證申請批准，而百濟神州已於中國提交新藥藥證申請。我們預期上述及其他公司日後可能開發的其他PD-1/PD-L1抑制劑將成為HLX10的主要競爭產品。我們計劃主要依託我們的聯合療法策略與上述其他藥物競爭，我們相信此舉將有助我們增加整體應答患者庫並透過加深應答以提高療效。我們計劃利用我們全面的候選藥物管線，有策略並高效地為多種不同適應症的大量潛在患者開發多種免疫腫瘤療法。

臨床開發歷史及結果概要

於最後實際可行日期，我們已就HLX10開展針對實體瘤適應症的2期臨床試驗。

HLX10 臨床開發

2期臨床試驗

研究設計。2期臨床試驗設計為一項單臂、多中心研究，以評估HLX10單藥療法用於治療對標準治療無反應的不可切除或轉移性高微衛星不穩定性或錯配修復缺陷實體瘤。

主要終點包括獨立影像評估委員會根據RECIST 1.1評估的ORR。

次要終點包括研究人員根據RECIST 1.1評估的ORR、獨立影像評估委員會根據iRECIST評估的ORR、獨立影像評估委員會根據RECIST 1.1及iRECIST評估的6個月OS率、OS、6個月PFS率及PFS，以及研究人員根據RECIST 1.1及DoR評估的PFS。

安全及有效性。於最後實際可行日期，HLX10的2期臨床試驗仍在進行；目前無法獲得有效性及安全性數據。

業 務

1a 期臨床試驗

研究設計。HLX10的1a期臨床試驗是開放式、BOIN適應劑量爬坡研究，旨在確定HLX10在標準療法難治的轉移性或復發性實體瘤患者中的安全性及最大耐受量(「MTD」)。根據BOIN 2.4的安全性和毒性邊界參數設置得出DLT的範圍在0.253至0.344之間(最高和最低毒性概率分別設定為目標毒性率的70%和130%)。研究包括共四個劑量組(0.3、1、3及10mg/kg)，每個劑量組三名可評估受試者，根據觀察到的毒性程度決定提升或降低劑量。當觀察到的DLT率小於0.253時，下一組的劑量水平可能會上升到下一個較高水平；如DLT率高於0.344，則可能會下降。如觀察到的DLT率在0.253至0.344之間，下一組使用相同劑量水平。

主要終點包括MTD及發生不良事件的患者人數及百分比。

次要終點包括：(i) C_{max} 和 C_{min} 、(ii) AUC_{0-tau} 、(iii) $T_{1/2}$ 、(iv)清除率、(v) V_{ss} 、(vi) ADA檢測、(vii)疾病控制率、(viii) ORR、(ix) DoR、(x) PD-1在人類T細胞上的受體佔有率及(xi)潛在預測及診斷生物標誌物。

安全性及有效性。於最後實際可行日期，HLX10的1a期臨床試驗仍在進行，因此無法獲得有效性及安全性結果。

臨床前研究

我們最初於二零一四年一月開展HLX10的研發。臨床前試驗及研究包括(i)顯示HLX10具有與活化T細胞的PD-1受體結合、阻止PD-L1/PD-L2觸發免疫抑制、刺激和促進CD4陽性T細胞增殖以及促進細胞因子IL-2分泌的作用的體外研究及(ii)在人類結直腸癌和非小細胞肺癌異種移植細胞小鼠中具有顯著的抑制PD-L1受體作用且安全性良好的HLX10 PD體內研究。

合作安排及商業化計劃

若我們就HLX10順利取得監管批准，我們將首先在中國大陸開始HLX10的商業化生產及銷售。同時我們計劃在美國、台灣等海外市場以及認可在美國、中國大陸及／或台灣進行的臨床研究結果的新興市場取得HLX10的監管批准，我們亦會專注擴大HLX10的供應至有大量患者難以獲得PD-1/PD-L1抑制劑的市場。為了在該等國家商業化HLX10，我們計劃在適當時候物色聲譽良好的物色合作夥伴，並與之訂立許可及商業化協議。請參閱「商業化、銷售及市場」。

業 務

HLX20

概覽及作用機理

HLX20為PD-L1抑制劑。我們於二零一八年七月在中國獲得新藥臨床試驗申請批准開發HLX20，並於二零一八年五月在澳洲完成開始臨床試驗所需的備案。於最後實際可行日期，我們已在澳洲開展1期臨床試驗。

HLX20通過結合PD-L1生效，阻止PD-L1與PD-1的免疫抑制相互作用。由於某些癌細胞可利用這種相互作用來逃脫免疫反應，因此HLX20的PD-L1抑制功能可用於防止這種逃脫機制。

潛在市場機遇及競爭

與PD-1抑制劑相似，PD-L1抑制劑已顯示出優異的患者療效及臨床結果，但通常非常昂貴，這為能夠提供質高價優的藥物的公司帶來市場機遇。有關進一步詳情，請參閱「*HLX10*」。市場上的PD-L1抑制劑包括AstraZeneca的度伐單抗、Merck KGaA的阿維魯單抗及羅氏的阿特朱單抗，上述藥物均已在美國及歐盟獲批准用於各種癌症適應症，且正在中國進行3期臨床試驗。在中國生物製藥公司中，正在開發的PD-L1抑制劑包括百濟神州及恒瑞，兩者均已在中國進入3期臨床試驗。

我們預計，隨著時間推移，其他公司可能開發的其他PD-L1抑制劑會成為HLX20的主要競爭對手。我們預計HLX20將主要基於HLX20作用機理的潛在雙特异性成份及我們可能以PD-L1為主幹探索開發的潛在聯合療法策略與其他PD-L1抑制劑進行競爭。

臨床及臨床前研究

於最後實際可行日期，我們已在澳洲開展HLX20的1期臨床試驗，我們預計有關試驗將於二零二零年上半年完成。該試驗設計為一項開放式、劑量爬坡、的首次人體內研究，針對患有轉移性或復發性實體瘤且經標準療法治療無效的患者中採用BOIN設計，最多將有30名受試者入組，分佈在澳洲最多六個臨床基地。主要終點包括發生不良事件的受試者數量及比例，以及HLX20的MTD。次要終點包括 C_{max} 、 C_{min} 、 AUC_{0-tau} 、 $T_{1/2}$ 、CL、 V_{ss} 、ADA檢測、DCR、ORR、TTR、DoR、BOR、PFS、PD-L1在人類T細胞上的受體佔有率及潛在預測及診斷生物標誌物。

臨床前研究包括參考組織交叉反應、PK/PD、安全藥理學、急性毒性、慢性毒性、溶血、應激性及免疫原性在體外及體內模型的有效性與安全性評估。

合作安排及商業化計劃

假設我們成功獲得HLX20的監管批准，我們計劃最初在中國開始HLX20的商業化生產以進行銷售，亦有可能探索機會向有大量患者難以獲得PD-L1抑制劑的其他市場供應HLX20。

業 務

HLX01 (用於類風濕關節炎)

除非霍奇金淋巴瘤適應症之外，我們還同時開發用於治療類風濕關節炎適應症的HLX01。由於HLX01的原研藥美羅華未獲批准在中國用於類風濕關節炎適應症，HLX01將成為在中國治療類風濕關節炎的生物創新藥。有關利妥昔單抗、HLX01的作用機制以及我們就HLX01的合作及商業化計劃與安排的進一步詳情，請參閱「我們的生物類似藥組合—HLX01 (用於治療非霍奇金淋巴瘤)」。

類風濕關節炎的現有療法

類風濕關節炎一般用改善病情的抗風濕類藥物(「DMARD」)治療，其中最常用的藥物是免疫系統抑制劑甲氨蝶呤。甲氨蝶呤用於緩解疼痛、減少疾病活動、降低關節損傷及提高整體機能水平。根據弗若斯特沙利文報告，甲氨蝶呤有時結合利妥昔單抗(「R+M」)使用，因為研究表明，同時使用這兩種藥物比單獨使用甲氨蝶呤能更有效地改善類風濕關節炎症狀，顯著降低所有ACR反應。然而，R+M亦與較高風險的傳染病(如肺結核)相關，因此聯合治療一般僅推薦給單獨使用甲氨蝶呤時類風濕關節炎症狀並未改善的患者。

類風濕關節炎治療的潛在市場機遇及競爭

治療類風濕關節炎的R+M方案在功效方面通常被廣泛認可。然而，由於利妥昔單抗未獲批准在中國用於類風濕關節炎適應症，儘管迫切需要，中國患者仍無法使用R+M。根據弗若斯特沙利文報告，二零一八年中國約有5.9百萬人患有類風濕關節炎，該數字預計到二零二零年將增至約6.4百萬人。此外，由於美羅華成本高昂，即使美羅華在中國可用於類風濕關節炎治療，中國患者仍將面臨重大的財務壓力。

鑒於該等情況，我們認為HLX01用於類風濕關節炎治療在中國擁有巨大的市場機遇。此外，如同美羅華，我們的HLX01僅需每星期注射一次，持續兩星期，每六至九個月重複一次，而其他目前在中國獲准用作類風濕關節炎治療的生物藥通常須每二至四週注射一次。鑒於中國醫療保健資源稀缺，尤其是在農村地區，我們認為易於用藥及整體成本較低的HLX01具備巨大市場潛力及競爭優勢。此外，由於我們的目標是將HLX01定位為可負擔的美羅華生物類似藥，我們亦打算尋求機會將HLX01的供應擴展至獲批准司法權區內的海外類風濕關節炎患者。

臨床發展歷史及結果概要

於最後實際可行日期，我們就在類風濕關節炎適應症對HLX01進行3期臨床試驗，並已完成1/2期臨床試驗。基於所收集及分析的數據，我們得出結論，1/2期臨床試驗於PK方面取得生物等效性，而HLX01的PD、安全性、療效及免疫原性相當於參照藥。

業 務

HLX01 用於類風濕關節炎的臨床開發歷程

下圖概述用於治療類風濕關節炎適應症的HLX01的開發時間軸：



3期臨床試驗

研究設計。HLX01類風濕關節炎適應症的3期臨床試驗評估HLX01與安慰劑相比同甲氨蝶呤一起服用的情況下在患有中度至重度類風濕關節炎且在單獨使用甲氨蝶呤治療下未完全緩解的受試者身上的有效性及安全性。3期臨床試驗預計將於二零二零年完成，設計為多中心、隨機及雙盲試驗。我們計劃在HLX01組招募178名受試者及在安慰劑組招收89名受試者，試驗將分佈在中國約30個臨床中心。

每組最初接受HLX01或安慰劑療程，且兩組從第24週開始接受HLX01療程。每個療程包括兩次HLX01或安慰劑靜脈輸注（間隔兩週給藥），每劑量為1,000毫克。所有受試者在24週後進行主要療效終點評估，然後開始另外24週的有效性與安全性後續評估期。研究調查員認為，在第16週及20週對治療並無反應的受試者（以關節壓痛數及關節腫脹數較基線提高不足20%確定）將從第20週開始接受搶救治療，而在第40週及44週對治療並無反應的受試者將退出研究以尋求其他治療方案。



業 務

主要研究終點是於第24週達到至少ACR20（指類風濕關節炎症狀至少改善20%）的受試者比例。

次要終點包括：(i)於第12、24、36及48週的ACR20、ACR50或ACR70（其分別指類風濕關節炎症狀改善20%、50%及70%），(ii)於第12、24、36及48週的健康評估問卷殘疾指數（「**HAQ-DI**」），(iii)於第12、24、36及48週的C反應蛋白（「**CRP**」）28個關節疾病活動評分（「**DAS28-CRP**」），(iv)於第12、24、36及48週的紅細胞沉降率（「**ESR**」）28個關節疾病活動評分（「**DAS28 ESR**」），(v)於第12、24、36及48週DAS28-CRP ≤ 2.6及DAS28-ESR ≤ 2.6的患者比例，(vi)於第12、24、36及48週DAS28-CRP ≤ 3.2及DAS28-ESR ≤ 3.2的患者比例，及(vii)於第12、24、36及48週的100mm PtAAP-VAS變動。

安全性及有效性：於最後實際可行日期，類風濕關節炎的3期臨床試驗仍在進行，因此尚未獲得有效性及安全性結果。

1/2期臨床試驗

研究設計：HLX01類風濕關節炎適應症的1/2期臨床試驗評估其與在歐盟銷售的美羅華（「**歐盟美羅華**」）相比在患有中度至重度類風濕關節炎且對治療DMARD表現出不完全反應的患者身上的PK/PD、有效性及安全性。我們納入歐盟美羅華的目的是令HLX01-類風濕關節炎的研究結果可以用於潛在的歐洲藥品管理局批准。該試驗設計為多階段、多中心、隨機雙盲臨床試驗，分佈在中國14個臨床中心。我們入組兩組受試者，每組97名，合共194名。每組接受1,000mg的HLX01或歐盟美羅華，通過靜脈輸注給藥。受試者在試驗第1天及第15天接受劑量，在第24週進行初步評估。此後，需要後續治療的受試者按照臨床實踐標準接受治療。所有受試者亦接受為期28週的安全性追蹤。



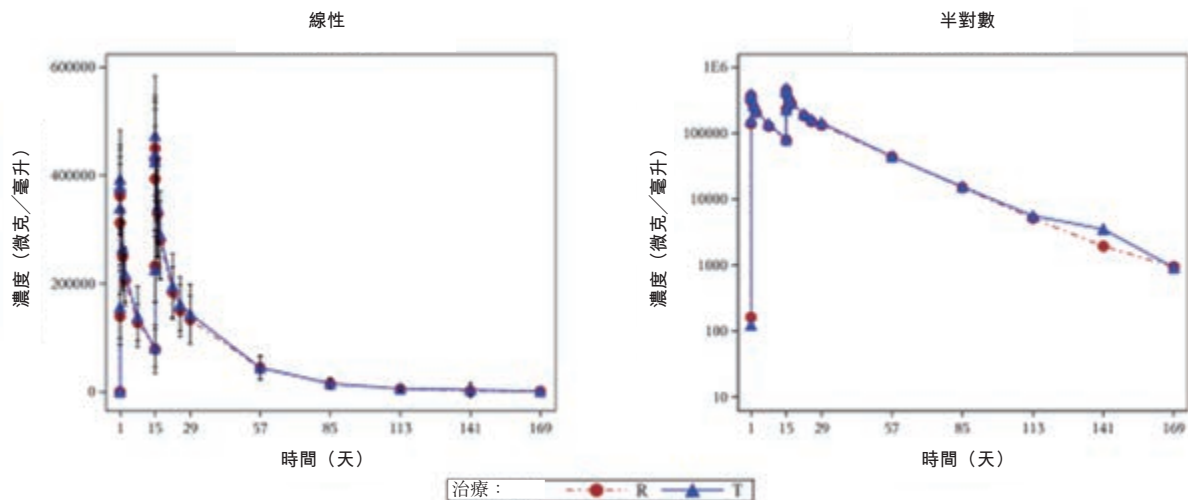
主要終點包括首次及第二次輸注的 AUC_{0-inf} 。

業 務

次要終點包括：

- (i) 次要PK終點包括(a)二次注射至一定時間 t 的AUC ($\lceil \text{AUC}_{(15-t)} \rceil$)，(b)首次注射後的AUC ($\lceil \text{AUC}_{(0-14)} \rceil$)，(c)首次注射後 C_{\max} ($\lceil \text{C}_{\max(0-14)} \rceil$)，(d)二次注射後 C_{\max} ($\lceil \text{C}_{\max(15-t)} \rceil$)，(e)首次注射 ($\lceil t_{\max 1} \rceil$)及二次注射 ($\lceil t_{\max 2} \rceil$)後 t_{\max} ，(f)二次注射後終末半衰期 ($\lceil t_{1/2} \rceil$)，(g)二次注射後 V_z ，(h)二次注射後 λ_z ，(i) MRT，(j)二次注射後CL及(k)二次注射後谷濃度 ($\lceil \text{C}_{\min} \rceil$)；及
- (ii) 從基線到第12週及第24週的PD終點，包括(a) CRP及ESR的變動，(b)類風濕因子的變動，(c)抗環瓜氨酸蛋白抗體的變動，(d) CD19陽性B細胞的絕對值變動及(e)外周血中表達CD20陽性及CD22陽性B細胞的CD19陽性細胞絕對值變動(除第12週及第24週外，還包括第24小時、第1週及第4週)。

PK：誠如下圖所載， $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 的90% CI介於預設80-125%等效性界值內：



業 務

安全性：HLX01 與歐盟美羅華治療組之間的安全性並無統計上的差異。HLX01 組及歐盟美羅華組的合計不良事件發生率分別為 92.9% 及 90.8%，而合計嚴重不良事件發生率分別為 10.2% 及 12.2%。下表載列有關安全性發現的更多資料：

不良事件類別	HLX01 (n=98)	美羅華 (n=98)	整體 (n=196)	p 值
不良事件	91 (92.9%)	89 (90.8%)	180 (91.8%)	0.6018
TEAE	90 (91.8%)	89 (90.8%)	179 (91.3%)	0.7997
不良反應	71 (72.4%)	74 (75.5%)	145 (74.0%)	0.6253
治療緊急 ADR	71 (72.4%)	74 (75.5%)	145 (74.0%)	0.6253
SAE	10 (10.2%)	12 (12.2%)	22 (11.2%)	0.6509
嚴重 ADR	3 (3.1%)	8 (8.2%)	11 (5.6%)	0.1207
受試者死亡	0	0	0	不適用
CTCAE 級別 ≥ 3 不良事件	12 (12.2%)	12 (12.2%)	24 (12.2%)	>0.9999
CTCAE 級別 ≥ 3 ADR	6 (6.1%)	7 (7.1%)	13 (6.6%)	0.7741
不良事件引致退出治療	3 (3.1%)	3 (3.1%)	6 (3.1%)	>0.9999
ADR 引致退出治療	1 (1.0%)	3 (3.1%)	4 (2.0%)	0.6211
輸注反應	12 (12.2%)	18 (18.4%)	30 (15.3%)	0.2339

免疫原性：HLX01 與歐盟美羅華治療組之間的免疫原性並無統計上的差異 (p>0.05)。

有關我們開發 HLX01 的臨床前背景的進一步詳情，請參閱「[我們的生物類似藥組合 - HLX01 \(用於治療非霍奇金淋巴瘤\)](#)」。

重要溝通及後續步驟

為籌備提交 HLX01-類風濕關節炎的新藥藥證申請，我們曾通過電子郵件及二零一七年九月九日舉行的會議與藥品審評中心進行多輪溝通。在溝通中，我們徵詢藥品審評中心對 HLX01-類風濕關節炎試驗設計的意見。藥品審評中心對 HLX01-類風濕關節炎的試驗設計提出一些建議，我們在納入這些適用建議方面，並無任何重大困難。

有關 HLX01 商業化的步驟的進一步詳情，請參閱「[我們的生物類似藥組合 - HLX01 \(用於治療非霍奇金淋巴瘤\)](#)」。

HLX04 (用於濕性年齡相關黃斑變性及糖尿病性視網膜病變)

除轉移性結直腸癌及非鱗狀非小細胞肺癌適應症外，我們同時將 HLX04 作為創新藥開發，用於濕性年齡相關黃斑變性及糖尿病性視網膜病變適應症。我們已就 HLX04 用於濕性年齡相關黃斑變性及糖尿病性視網膜病變適應症取得新藥臨床試驗申請批准。進一步詳情請參閱「[我們的生物類似藥組合 - HLX04](#)」。

業 務

濕性年齡相關黃斑變性及糖尿病性視網膜病變的現有療法包括適時將抗 VEGF 藥物(例如雷珠單抗，為基因泰克公司及 Novartis 以 Lucentis 品牌銷售的貝伐珠單抗的衍生物)經玻璃體注入眼睛來治療等。在中國，抗 VEGF 藥物 Conbercept 亦獲批准用作濕性年齡相關黃斑變性治療。由於 Lucentis 的優惠定價策略以及中國的老齡人口龐大，安維汀生物類似藥開發商擁有巨大的市場機遇。根據弗若斯特沙利文報告，單次注射雷珠單抗的費用約為 844 美元(約人民幣 5,700 元)，並需要每月用藥。同時，二零一八年，中國的濕性年齡相關黃斑變性及糖尿病性視網膜病變患者分別約為 3.5 百萬名及 29.7 百萬名，患者人數同比分別增加約 0.1 百萬名及 1.6 百萬名。

HLX22

我們正在開發 HLX22 (一種新型 HER2 抑制劑)，以單獨使用或與我們的部分其他候選藥物聯合使用，包括 HLX02 及 HLX10。我們計劃在臨床試驗中優先考慮 HLX22 的乳腺癌及胃癌適應症。基於迄今為止進行的臨床前研究，我們相信我們能夠通過不同靶向的抗原結合位點，區分 HLX22 與其他 HER2 抑制劑，如赫賽汀(曲妥珠單抗)及 Perjeta (帕妥珠單抗)，我們正分別開發 HLX02 及 HLX11 作為其生物類似藥。有關進一步詳情，請分別參閱「HLX02」及「其他候選生物類似藥」。因此，我們並不預期 HLX22 會於 HER2 抑制劑市場與 HLX02 或 HLX11 競爭。此外，我們的初步臨床前研究表示 HLX22 與赫賽汀聯用可產生協同效應，在腫瘤模型中(用於胃癌)與曲妥珠單抗單藥治療、Perjeta (帕妥珠單抗)(由羅氏開發的抗 HER2 藥物)單藥治療及曲妥珠單抗聯合帕妥珠單抗相比，顯示出更好的治療效果。於最後實際可行日期，我們已於中國開始 HLX22 的 1 期臨床試驗。

我們根據二零一六年十月簽署的一份協議自 AbClon 取得 HLX22 的引進許可。我們已於二零一八年十月行使 HLX22 選擇權，將該協議下的許可範圍擴大到全球許可。更多詳情請參閱「許可安排—與 AbClon 訂立的獨家許可協議」。

1 期臨床試驗

研究設計。HLX22 的 1 期臨床試驗是開放式、BOIN 適應劑量爬坡研究，旨在評估 HLX22 在轉移性實體瘤患者中的安全性及 MTD。研究包括 4 個劑量組(1、3、10 及 25 mg/kg)，根據觀察到的毒性程度及安全性數據決定提升或降低劑量。我們計劃招募約 30 名受試者。主要終點包括計量不良事件及 HLX22 的 MTD。

HLX55

我們正在開發 HLX55 (一種酪氨酸蛋白激酶(「cMET」)抑制劑)，以單獨或連同若干其他候選藥(包括 HLX06)使用。我們計劃在臨床試驗中將 HLX55 優先用於胃癌及惡性膠質瘤適應症。我們已就 HLX55 提交新藥臨床試驗申請。

業 務

cMET 通路被認為在若干癌症的惡化中扮演重要角色，包括激活腫瘤生長、血管生成及癌細胞轉移的關鍵通路。HLX55 旨在通過下調 cMET 抑制細胞增生、運動性及腫瘤細胞的入侵能力。

我們根據於二零一六年十月簽署的一份協議自 Kolltan Pharmaceuticals, Inc. (「**Kolltan**」，現為 Celldex 的一部分) 取得 HLX55 的引進許可。更多詳情請參閱「一許可安排—與 Kolltan 訂立的獨家許可協議」。

HLX56

我們正在研發標靶死亡受體的 HLX56。死亡受體靶向藥物的潛在適應症包括實體瘤(如轉移性結直腸癌及肺癌)以及血液惡性腫瘤。

死亡受體為 TNF 相關凋亡誘導配體(「**TRAIL**」或 Apo2 配體)的受體，為 TNF 超家族的成員，且 TRAIL 與死亡受體結合可激活細胞凋亡途徑(包括殺死易感細胞)。

我們根據於二零一八年二月簽署的一份協議自 Galaxy Biotech LLC (「**Galaxy Biotech**」) 取得 HLX56 的引進許可。進一步詳情，請參閱「一許可安排—與 Galaxy Biotech 訂立的許可及選擇權協議」。

其他生物創新藥

處於臨床前研究的其他創新抗體候選藥物包括：

- HLX09，我們擬開發作為治療實體瘤的 CTLA-4 抑制劑。
- HLX23，我們擬開發作為治療實體瘤的分化簇 73 (「**CD73**」) 抑制劑。
- HLX24，我們擬開發作為治療實體瘤的分化簇 47 (「**CD47**」) 抑制劑。
- HLX26，我們擬開發作為治療實體瘤的 LAG3 抑制劑。
- HLX59，我們擬開發作為治療實體瘤的分化簇 27 (「**CD27**」) 抑制劑。
- HLX51，我們擬開發作為治療實體瘤的 OX40 抑制劑。

業 務

- HLX52，我們擬開發作為治療實體瘤的TIM-3抑制劑。
- HLX53，我們擬開發作為治療實體瘤的TIGIT抑制劑。
- HLX58，我們擬開發作為治療實體瘤的Claudin 18.2抑制劑。
- HLX63，我們擬開發作為治療實體瘤的GPC3抑制劑。

腫瘤免疫聯合療法

在開發我們產品的過程中，我們已發現若干候選藥物，我們相信其擁有與其他治療方案聯用的巨大潛力。因此，我們已制定聯合療法策略，即我們計劃首先開發用於腫瘤免疫單藥療法的PD-1/PD-L1抑制劑，然後將PD-1/PD-L1抑制劑作為骨架與特定通路的化療、放療或靶向治療聯用。

腫瘤免疫聯合療法的背景

概覽

雖然PD-1通路抑制劑作為治療多種惡性腫瘤的單藥療法在臨床上抗腫瘤療效顯著，但僅限於迄今為止研究的大多數腫瘤類別中的小部分受試者，許多癌症(包括乳腺癌、結腸癌及前列腺癌等常見瘤種)的應答率僅為20%或以下。雖然檢測生物標誌物(例如腫瘤及/或免疫細胞上的PD-L1表達、突變/新抗原負荷及炎症基因標籤)可能增加響應單藥療法的受試者群體，但是聯合療法可加強免疫檢查點抑制劑的抗腫瘤活性。初步證據已證明免疫治療單克隆抗體與其他具有協同作用機理的方案結合可進一步加強免疫療法的臨床獲益。

PD-1/PD-L1抑制劑作為多種癌症的單藥療法經證實的抗腫瘤活性加上其有利的毒理特徵為其用作免疫聯合療法骨架提供了強大的理論支持。雖然近年來其他癌症免疫療法藥物的臨床前及臨床研究速度大幅加快，但PD-1通路抑制劑廣泛的單藥活性及耐受性迄今仍無可比擬。就我們所知，並無其他可用或處於較後期開發階段的化合物能夠就此目的代替PD-1通路抑制劑。

業 務

新證據表明免疫檢查點阻斷主要作用於免疫系統已經識別的腫瘤(由預先存在的CD8陽性T細胞浸潤表現)。一般而言，缺乏自發腫瘤產生的免疫反應可能是因為腫瘤抗原與自身抗原的區別不夠充分而對免疫系統「隱形」；或者，腫瘤細胞內在致癌通道可以積極地破壞如β-catenin通路的抗腫瘤免疫反應。有潛力將「非T細胞炎症性」腫瘤轉變為T細胞炎症性腫瘤的途徑包括協同刺激療法(即放療及化療)、靶向治療(例如抗VEGF、抗VEGFR及抗EGFR通路)的刺激。上述途徑尤其對抗PD-1/PD-L1單藥療法低應答的腫瘤類別有效。

與化療或放療聯用

化療引起的癌細胞死亡能夠促進腫瘤抗原的表達，除直接刺激免疫應答並抑制免疫抑制因子外還可潛在啟動腫瘤特異性T細胞。因此，化療具有將非炎症性腫瘤轉變為炎症性腫瘤的潛力，故可能與PD-1/PD-L1抑制劑產生協同效應，尤其是在對化療敏感的非炎症性腫瘤中。放療除了具有類似免疫佐劑的效應外，亦會促進腫瘤抗原的釋放或表達，促進免疫反應。

與疫苗聯用

雖然部分患者對檢查點阻斷的反應良好，但眾多患者反應欠佳，極需其他形式的治療。儘管癌症疫苗一直在被研究，但對已確診的惡性腫瘤患者接種疫苗仍未能取得成功。不過，近年來，針對癌症治療的多種疫苗形式正被大力開發，特別是針對黑色素瘤。研究表明靶向受試者特異性腫瘤突變的疫苗較靶向未突變蛋白質的疫苗可能更具價值。靶向腫瘤免疫規避機制的疫苗與其他療法聯用這一領域的進一步發展可能會提高疫苗誘導的T細胞在免疫抑制腫瘤微環境中成功發揮作用的能力。

與單克隆抗體及小分子抑制劑聯用

由於其促進癌細胞生長及免疫抑制的作用，腫瘤血管的生成是腫瘤與對該特定腫瘤作出免疫反應之間的重要環節。VEGF在多個水平調節抗腫瘤免疫，其中包括促進及擴大抑制免疫細胞亞群、抑制樹突狀細胞成熟、抑制T細胞反應以及橫穿腫瘤內皮的免疫細胞轉移。

業 務

二零一八年十二月，美國食品藥品管理局批准了羅氏的一項免疫腫瘤聯合療法，即 Tecentriq (一種 PD-L1 抑制劑) 與安維汀 (貝伐珠單抗) 及化療藥劑 (紫杉醇與卡鉑) 聯用於無 EGFR 或 ALK 基因組腫瘤畸變的非小細胞肺癌一線治療。該批准基於 IMpower 150 的 3 期臨床試驗作出，該研究證明該聯合療法治療的總體存活時間與安維汀加化療相比有顯著改善 (總體存活時間中位數分別為 19.2 個月及 14.7 個月；風險比率 (hazard ratio) 為 0.78)。

HLX04 + HLX10

於最後實際可行日期，我們已收到國家藥監局關於開展 HLX04 + HLX10 聯合療法臨床試驗的新藥臨床試驗申請批准。於最後實際可行日期，我們正分別為 nsNSCLC 及 HCC 適應症籌備 3 期臨床試驗及 2 期臨床試驗。

3 期臨床試驗 (針對 nsNSCLC 適應症)

研究設計。3 期臨床試驗包括兩部分。第一部分為開放式、單臂、非隨機方式進行的安全性導入試驗，以評估 HLX10 + HLX04 + pemetrexed + 卡鉑聯合療法用於 nsNSCLC 一線治療的安全性及耐受性。第二部分為一項三臂、隨機、雙盲、多中心臨床試驗，以評估 HLX04 + HLX10 + pemetrexed + 卡鉑聯合療法與 HLX10 + pemetrexed + 卡鉑聯合療法相比的安全性及有效性。我們計劃招募約 640 名受試者 (當中第一部分招募 6 至 12 名受試者，第二部分招募 630 名受試者)。

第一部分的主要終點將包括安全性及耐受性。第二部分的主要終點將包括 PFS (IRRC 評估)。

第一部分的次要終點將包括 AE 及 SAE、OS、PFS (研究者評估)、ORR (IRRC 及研究者評估)、DoR (IRRC 及研究者評估)、PK (HLX10 及 HLX04 在血清中的濃度)、ADA、腫瘤組織的 PD-L1 表達/MSI/TMB 與療效的關係及生活品質評估。第二部分的次要終點將包括 OS、PFS (研究者評估)、ORR (IRRC 及研究者評估)、DoR (IRRC 及研究者評估)、AE、SAE、PK (HLX10 及 HLX04 在血清中的濃度)、ADA、腫瘤組織的 PD-L1 表達/MSI/TMB 與療效的關係及生活品質評估。

2 期臨床試驗 (針對 HCC 適應症)

研究設計。2 期臨床試驗為多階段、單臂、開放式的臨床試驗，以評估 HLX10 + HLX04 聯合療法用於 HCC 二線治療的安全性及有效性。我們計劃招募約 150 名受試者。

主要終點將包括 ORR (IRRC 評估) 及安全性指標。

次要終點包括 ORR (研究者評估)、12 個月存活率、PFS、DoR 及應答時間。

業 務

1期臨床試驗

研究設計。1期為一項開放式臨床試驗，主要評估HLX04 + HLX10聯合療法在治療晚期實體瘤的安全性及耐受性。我們計劃招收24至30名受試者。

主要終點將包括MTD及DLT。

次要終點將包括(i)HLX04及HLX10的PK指標，包括(a)一次用藥後的AUC_{0-t}及C_{max}及(b)多次用藥後的AUC_{0-14d}、C_{max}及SS；(ii)ADA、ORR、DCR、DoR、PFS及OS；及(iii)有效性相關生物標記，包括PD-L1、MSI/dMMR、TMB、VEGF-A及IL-8。

HLX10 + 化療(順鉑+5-氟尿嘧啶)

於最後實際可行日期，我們已於中國開展針對晚期mESCC的3期臨床試驗。

研究設計。3期臨床試驗為一項平行、隨機、雙盲、多中心臨床試驗，以評估HLX10 + 順鉑 + 5-氟尿嘧啶用於PD-L1表達陽性晚期轉移性ESCC一線治療的安全性及有效性。我們計劃招募約489名受試者。

主要終點包括PFS (IRRC評估)。

次要終點包括OS、PFS (研究者評估)、ORR、腫瘤組織PD-L1表達與療效的關係、DoR、AE、SAE、HLX10血清濃度、ADA、MSI/TMB與療效的關係，以及生活品質評估。

HLX10 + 化療(卡鉑+Nab-紫杉醇)

於最後實際可行日期，我們已國際性地開展針對晚期sqNSCLC的3期臨床試驗。

研究設計。3期臨床試驗為一項平行、隨機、雙盲、國際性多中心臨床試驗，以評估HLX10 + 卡鉑 + Nab-紫杉醇用於晚期sqNSCLC一線治療的安全性及有效性。我們計劃於全球招募約360名受試者，其中於中國招募至少約240名受試者。

業 務

主要終點包括PFS (IRRC 評估)。

次要終點包括OS、PFS (研究者評估)、ORR、腫瘤組織的PD-L1 表達與療效的關係、DoR、AE 及SAE 發生率、HLX10 血清濃度、ADA、MSI/TMB 與療效的關係及生活品質評估。

HLX10 + 化療(卡鉑+ 依托泊苷)

於最後實際可行日期，我們即將在不久的將來國際性地開展針對擴散期SCLC的3期臨床試驗。

研究設計。3期臨床試驗為一項平行、隨機、雙盲、國際性多中心臨床試驗，以評估HLX10 + 卡鉑+ 依托泊苷用於先前未經治療的擴散期SCLC的安全性及有效性。我們計劃招募約489名受試者，其中於中國招募至少303名受試者。

主要終點將包括PFS (IRRC 評估)。

次要終點將包括OS、PFS (研究者評估)、ORR、DoR、AE、SAE、HLX10 血清濃度、ADA、腫瘤組織的PD-L1 表達 /MSI/TMB 與療效的關係及生活品質評估。

HLX07 + HLX10

我們已完成HLX07+HLX10聯合療法的臨床前研究，國家藥監局已接納我們的新藥臨床試驗申請以進行臨床試驗。

知識產權

作為一家生物藥研發公司，我們敏銳地意識到建立及保護知識產權的重要性。我們的業務依賴於開發新一代創新的生物製劑及其他技術，並且我們積極地於中國及其他若干司法權區尋求對知識產權及專有技術的保護。我們已在不同司法權區為我們的候選藥物提交多項專利申請，並預期將通過專利、商標、商業秘密及其他知識產權以及員工與第三方的保密協議，來保護我們的知識產權。

業 務

截至最後實際可行日期，我們已獲得以下與我們的生物類似藥（包括我們的核心產品）有關的專利：

相關產品	專利名稱	專利持有人	專利編號	註冊司法權區	申請日期	到期日
HLX01、 HLX02、 HLX03及 HLX04	用於CHO細胞DNA殘留檢測的試劑盒及其使用方法	本公司	ZL201110066745.4	中國	二零一一年 三月十八日	二零三一年 三月十七日
HLX01、 HLX02、 HLX03及 HLX04	探針法檢測CHO細胞DNA含量的方法	本公司	ZL201110099204.1	中國	二零一一年 四月二十日	二零三一年 四月十九日

於最後實際可行日期，我們的核心產品並無任何待決專利申請。

於最後實際可行日期，我們已經遞交以下與我們其他產品有關的專利申請，於有關日期均為待決：

相關產品	專利名稱	專利持有人	註冊司法權區	專利編號	申請日期	預計到期日 (如獲授)
HLX06	抗血管內皮細胞生長因子受體2 (VEGFR2) 抗體	台灣漢霖	中國、美國、 歐盟、加拿大、 澳洲、 印度、南非、 巴西、俄羅斯、 日本、韓國	PCT/ US2016/040183	二零一六年 六月二十九日	二零三六年 六月二十九日
HLX07	抗表皮生長因子受體 (EGFR) 抗體	台灣漢霖	中國、美國、 歐盟、澳洲、 日本、韓國	PCT/ US2015/033402	二零一五年 五月二十九日	二零三五年 五月二十九日
	抗表皮生長因子受體 (EGFR) 抗體	台灣漢霖	台灣	TW104117520	二零一五年 五月二十九日	二零三五年 五月二十九日
HLX10	抗PD-1抗體	本公司	中國、美國、 歐盟、加拿大、 澳洲、印度、 南非、巴西、 俄羅斯、日本、 韓國、泰國、 馬來西亞、 菲律賓、印尼	PCT/ US2017/050851	二零一七年 九月九日	二零三七年 九月九日
	抗PD-1抗體	本公司	台灣	TW106131824	二零一七年 九月十五日	二零三七年 九月十五日

業 務

相關產品	專利名稱	專利持有人	註冊司法權區	專利編號	申請日期	預計到期日 (如獲授)
HLX20	抗PD-L1抗體及變體	本公司	中國、美國、 歐盟、加拿大、 澳洲、印度、 南非、巴西、 俄羅斯、日本、 韓國	PCT/ US2017/056689	二零一七年 十月十四日	二零三七年 十月十四日
	抗PD-L1抗體及變體	本公司	台灣	TW106137352	二零一七年 十月三十日	二零三七年 十月三十日

有關詳情，請參閱「附錄六—法定及一般資料—有關業務的進一步資料—知識產權」。

我們亦透過與顧問、業務合作夥伴及承包商簽訂保密協議尋求保護我們的自有技術及工藝。我們與高級管理層以及研發團隊的若干核心成員以及其他可以獲知商業機密或保密專有信息的關鍵員工簽訂保密協議及不競爭協議。我們標準的僱傭合同包含一項轉讓條款，根據該條款，我們擁有在僱員僱傭期間獲得的所有發明、技術、知識訣竅及商業機密的所有權利。然而，儘管已採取措施以保護我們的知識產權，第三方仍可能會未經授權獲取我們的保密信息及商業機密。更多詳情請參閱「風險因素—與知識產權有關的風險」。

研發

概覽

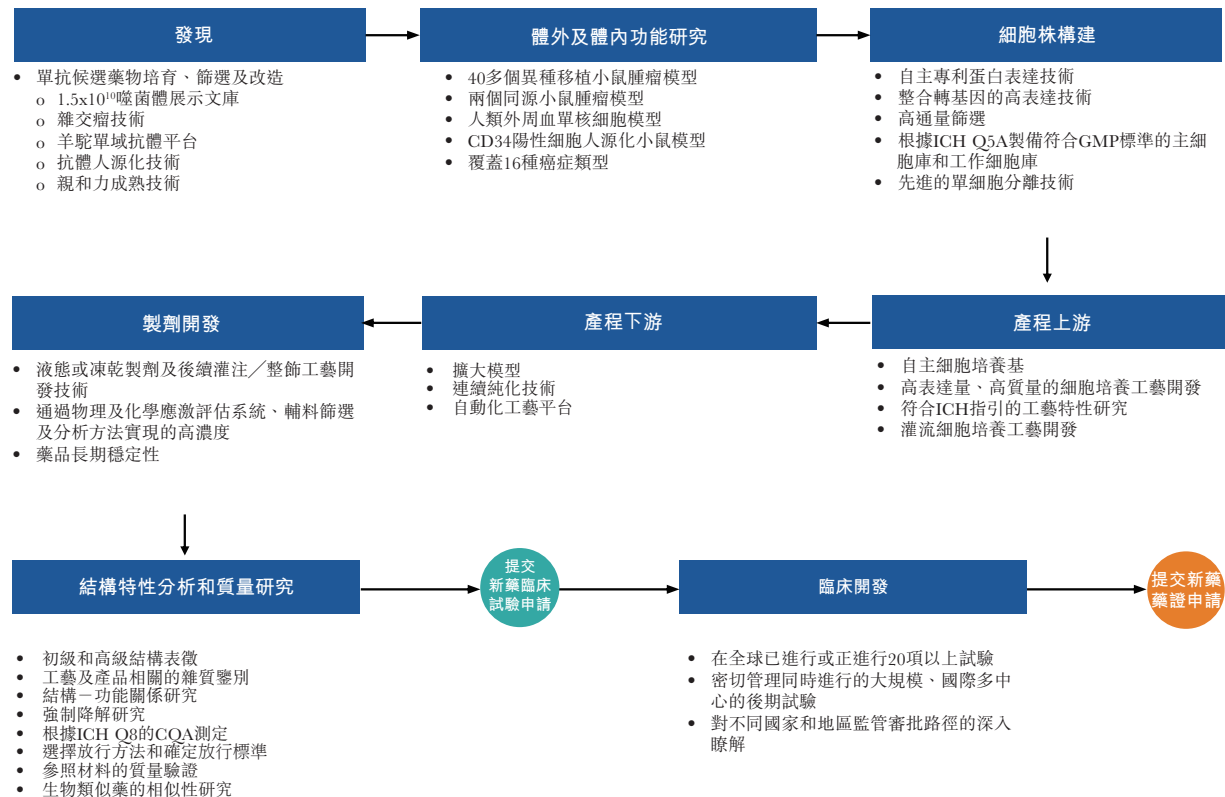
我們是中國研發單抗藥物的領導者。憑藉一體化平台，我們在抗體藥物的發現、開發、生產及商業化方面均表現出色，主要專注於腫瘤及其他高發性疾病(如自身免疫性疾病)。我們在抗體研發的各個階段都積累了豐富的經驗及專業知識，使我們能夠在多個司法管轄區域內有效地開展抗體產品的研發，涵蓋候選藥物培育到後期GMP生產。於最後實際可行日期，我們已成功開發10多種臨床試驗階段單抗候選藥物及多種臨床前階段單抗候選藥物。於二零一九年三月三十一日，我們的研發團隊由我們的聯合創始人兼首席科學官JIANG博士領導，由239名經驗豐富的人員組成。

我們的全球研發平台以及全面的自主研發能力使我們成為中國為數不多的能夠進行覆蓋整個產品開發流程(由早期候選產品篩選到最終新藥藥證申請備案及批准)研發的生物製藥公司之一。我們自主獨立開發了所有核心候選藥物，並在整個過程中擁有專有技術。

業 務

作為研發與商業化之間的橋樑，CMC職能確立了可執行質量管理的實際定性及定量方法，並有效將藥物發現轉化為實際生產。由於生物藥物的開發及審批均依重程序，故CMC職能對開發生物製劑藥物尤其重要。CMC與質量管理和製造職能並行運行，協助按照符合監管及商業化要求的質量標準協助交付產品。

下圖載列我們研發過程及平台的組成部分：



由我們的分析及生物分析方法開發平台支持

截至二零一七年及二零一八年十二月三十一日止年度以及截至二零一八年及二零一九年三月三十一日止期間，我們的研發開支總額(資本化及費用化研發成本及費用總和)分別為人民幣637.1百萬元、人民幣972.5百萬元、人民幣111.1百萬元及人民幣225.4百萬元，其中，我們確認的研發費用分別為人民幣257.1百萬元、人民幣365.4百萬元、人民幣49.2百萬元及人民幣100.1百萬元。我們預期研發成本將隨著未來業務的增長而增加。

我們的研發實力及成就已獲得各利益相關方(包括中國政府)的廣泛認可。我們已獲得多項政府補助以鼓勵我們對於候選管線藥物的持續開發。於二零一七年及二零一八年十二月三十一日以及二零一九年三月三十一日，我們在遞延收入項下分別有政府補助人民幣33.7百萬元、人民幣38.1百萬元及人民幣37.5百萬元。

業 務

發現

我們的研發過程始於發現新的候選藥物。我們的藥物發現團隊專注於識別及驗證能夠通過調節一個或多個特定蛋白質靶點治癒或延緩疾病發展的潛在治療分子，該等生物分子通常在特定新陳代謝或信號通路中扮演關鍵角色。我們亦密切關注全球製藥及生物技術公司正在開發的產品，從而發現具有藥物活性及高市場潛力的分子結構。

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科學家團隊領導。許多團隊成員均擁有於領先製藥公司工作的相關經歷。

單抗候選藥物培育、篩選及改造

我們發現理想的蛋白質靶點後，將啟動候選藥物培育及篩選過程，利用我們的專屬 1.5×10^{10} 噬菌體展示庫，使用蛋白質靶點從該庫中篩選出全人源抗體，或使用靶蛋白對小鼠進行免疫，通過將B細胞與骨髓瘤細胞融合而產生小鼠抗體，從而形成雜交瘤。

我們亦已建立從羊駝免疫生成單域抗體的先進平台。這類抗體具備分子小、穩定性高及開發雙特異性分子可行性較高的優勢。我們的平台可以優化免疫、篩選、人源化及親和力成熟的抗體培育流程。

在克隆出通過雜交瘤產生的小鼠單抗進行編碼的cDNA (互補脫氧核糖核酸)後，我們使用人源化技術修改有關小鼠單抗的蛋白質序列，以獲得與人體自然產生的抗體相似的理想特性。然後我們利用噬菌體展示庫(在所有互補性決定區域(「CDR」)內包含不同的個體突變)對抗體克隆進行篩選，實施抗體親和力成熟技術。這使我們能夠識別更高親和度的抗體，從而可潛在地增強體外活性及減少體內劑量。

我們能夠設計及開發雙特異抗體，這種基因工程抗體能結合兩個不同蛋白靶點或表位並以獨特的治療特性改善藥物療效。我們已建立一個雙特異抗體工程平台，通過生成結合不同作用方式的先導分子而產生雙特異抗體來治療複雜疾病。我們亦已建立了抗體藥物偶聯物(「ADC」)平台，其將藥物毒素與腫瘤目標抗體連接，以產生較單抗更有效的腫瘤殺傷療法。此外，我們的單抗工程技術亦充分利用改良中國倉鼠卵巢(「CHO」)細胞株，我們利用其透過糖酵素突變改進Fc區域功能)。

業 務

體外及體內功能研究

我們的研發團隊開發了一系列體外功能檢測及體內動物模型，通過候選單抗的培育、篩選及改造過程來檢測先導候選單抗。我們採用一系列優化的方法，分析候選抗體的親和力、活動性及表位等結合位點，對於重組蛋白，我們採用表面等離子共振的方法及／或對於細胞膜受體，我們採用流式細胞儀的方法。我們基於細胞的檢測旨在評估先導候選藥物的功能，並涵蓋了廣泛的機制，包括腫瘤細胞殺傷檢測、免疫細胞毒性檢測、細胞因子釋放檢測以及針對不同免疫細胞類型的各種活性檢測。

我們主要使用各種小鼠模型來測試候選單抗的療效。在模型中給藥後，我們在不同的時間點收集數據以支持PK及PD分析。我們建立了40多個異種移植小鼠腫瘤模型，以及2個同源小鼠腫瘤模型，共涵蓋16種癌症類型(包括但不限於乳腺癌、結腸癌、肺癌、肝癌及頭頸癌)。我們亦開發了人類外周血單核細胞模型及CD34陽性細胞人源化小鼠模型，用於開發聯合療法方面的腫瘤免疫學研究。

細胞株構建

於體外及體內研究後，生產抗體候選藥物需要優質的細胞株，細胞株的質量直接影響生產成本及最終產品的質量。我們正透過結合不同體系的優點開發及採用高產細胞株，以達致更有效的篩選細胞株構建，包括CHO宿主細胞、先進的染色質平台技術及谷氨酰胺合成酶細胞株。我們通過合成及克隆抗體基因到哺乳動物表達載體中構建細胞株，然後將其轉染到CHO懸浮宿主細胞中。我們亦利用專有的蛋白表達技術，以保證整合轉基因的穩定及高水準表達。通過維持轉錄活躍的開放染色質環境，多個質粒可以共同轉染到單個宿主細胞。然後，我們採用高通量篩選來識別抗體表達水準、質量及穩定性最高的細胞株。透過上述產程實現高產細胞表達，連同下文「產程開發-產程上游」所描述的自主細胞培養基開發及採用，乃我們整體研發流程中成本控制措施及效率的主要範疇。

主細胞庫及工作細胞庫根據GMP標準製備，並根據人用藥品技術要求國際協調理事會(「ICH」)關於來源於人類或動物細胞株的生物技術產品病毒安全性評價的Q5A指引及美國、歐盟和中國藥典指引進行測試及鑒定。

業 務

就細胞株構建而言，我們採用的細胞株篩選及開發技術平台能有效識別具有高生產率、高質量及穩定的個體細胞株。我們通過使用先進的單細胞分離技術保證克隆性，經96孔微孔板全孔雙系統成像進一步驗證。單細胞分離技術的應用顯著提升了細胞株開發的效率。

產程開發

產程開發包括產程上游及產程下游。

產程上游

就產程上游而言，我們已經製備了我們的自主細胞培養基，進行細胞培養工藝開發與特性研究，為抗體非臨床、臨床及商業化生產提供細胞培養生產工藝。我們使用我們的產程上游開發平台有效地篩選細胞培養基、優化種子培養擴增及促進分批式開發，並加快早期產程開發。我們的培養基是我們自主開發的且擁有自主知識產權。採用我們自有的培養基提高了生產能力及抗體質量，同時通過降低外包成本降低單位生產成本。我們估計與自外部供應商採購通用培養基相比，此可實現每單位約60%的成本降低，同時令抗體的表達水平較通用的商業培養基高出約三倍。就細胞培養流程開發及特性化，我們優化了非臨床及臨床開發過程中的多個細胞培養參數(如種子培養及生物反應器操作)，以改善產程開發的生產力、質量及穩定性。

在各候選藥物開發的較後階段，我們會研究及界定所有關鍵流程參數，以確保所有關鍵質量參數(「CQA」)符合ICH Q8指引。我們進行細胞培養流程特性研究並界定關鍵流程參數範圍以確保流程及產品質量。此外，除上述傳統分批補料培養流程外，我們已開發灌注細胞培養工藝，能顯著提高細胞密度與單位體積抗體產量，從而降低單位生產成本以及我們對於生產基地的資本投入要求。此外，在灌注細胞培養程式中，多個CQA(如電荷變化及寡糖圖譜)亦能夠得到顯著改善。

產程下游

就產程下游而言，我們已建立一個綜合產程開發平台，促進在兼顧速度與質量的前提下高效開發多種候選藥物。我們的產程下游及純化技術平台採用先進的連續流生產技術，與傳統的分批模式純化流程相比，具有顯著的生產效率優勢，以謹慎加快產程開發的初期階段。一般而言，連續流生產是用於不間斷地製造、生產或加工材料的流動生產方法。一

業 務

且第一個中間產品離開前一個操作單位，即可以啟動連續流生產過程中的每個步驟，從而允許並行操作的級聯鏈接過程。連續流生產技術包括但不限於自動化、流程控制、產程分析技術、連續層析、膜層析及單程切向流過濾。

我們正持續對該平台進行自主開發，以確保我們在中國生物製藥行業的優勢地位。由於連續流生產令我們能夠在毋須作出過高設備及場地投資的情況下即可實現生產效率的提高，我們亦尋求不斷提高連續流生產技術(而非傳統分批純化操作)的使用，以精簡生產流程及提高效率。根據弗若斯特沙利文報告，與傳統批量生產相比，連續流生產：(i)至少快30%；(ii)主要透過減少緩沖液消耗及重用樹脂令生產成本減少最少40%；及(iii)生產力增加最少40%。我們已完成連續流生產的概念驗證性試驗室規模的試驗，結果及前景良好，且我們計劃於二零一九年下半年前進一步對該過程進行試驗性規模的驗證。我們亦實施自動化系統控制及嵌入流程分析法，以提高藥品質量及降低人工及耗材成本。

製劑開發

我們的製劑開發平台使我們能夠高效開發高濃度單抗製劑，進而有助於開發皮下注射用單抗及提高臨床給藥的便利性。我們利用製劑技術平台在臨床前研究階段進行可開發性研究、pH／緩衝劑篩選及輔料篩選。於後期階段中，我們進行液體或凍乾粉灌注／整飾流程的產程開發及特性化研究，確定關鍵工藝參數的範圍，以確保產品質量。我們通常能夠在較短時間內有效自主完成該等流程。為實現高表達量分子製備，我們的製劑開發平台亦將物理及化學應力評估系統、分析方法及輔料篩選納入開發過程。

結構特性分析與質量研究

我們已開發各種先進及正交分析方法以闡明單抗結構以及單抗的分析可比性及相似性。該等研究包括初級及高級結構的特性分析及評估、純度、異質性／雜質、物理化學及生物學性質。我們應用上述特性分析的結果來評估該等單抗的產品質量屬性(「PQA」)及其安全特性。我們亦進行強制降解研究及結構功能研究，以評估應激狀態下的相關結構組

業 務

成部分及PQA，以及其與主峰或組成部分相比的相應生物活性及生物功能，以確定結構－功能關係。CQA乃根據ICH Q8及質量目標產品資料按產品的作用機理通過PQA安全性及有效性測試及檢查確定。最後，我們就研究參考標準製備及鑑定在穩定過程中製造的原料藥，並隨附有關方法及特性分析的文件。

分析及生物分析方法確立

我們利用分析及生物分析方法確立流程及平台支持我們所有研發流程。

分析方法技術平台

如上文的步驟所述，我們每種單抗的整體工藝均經嚴密檢查及調整，以進行質量監控和流程開發，且我們正在開發評估CQA的先進技術及方法，以確保我們候選藥物的質量、安全性及有效性。

我們亦按照ICH Q5E指引進行對照分析，以證明工藝不同的產品之間的可比性以及按照中國、歐盟和美國的生物類似藥監管指引進行生物類似藥與參照單抗之間的相似性分析。為此，我們正在開發多項歸因檢測技術，採用先進的正交液相色譜－質譜（「LC-MS」）方法篩選及測定生物類似藥及創新單抗的CQA。除LC-MS方法外，我們亦正在開發氣相色譜－質譜方法及多溶劑萃取模型（用於測定可萃取物及可浸出物）以及分步毒理評估流程（用於評估可識別的可萃取物及可浸出物）。

我們亦按照ICH Q5E採用廣泛的成熟方法對源自不同流程的產品進行對照研究，以對照結構、純度、物化性質、生物活性及免疫特徵、產品及過程相關雜質以及穩定性的對照分析證實產品質量的一致性，包括應激狀態下的強制降解趨勢及機制。

此外，我們根據全面的分析對生物類似藥及參照單抗進行分析類似性研究。除上文「結構特性分析與質量研究」所述可比性研究中針對選定生物類似藥及參照產品進行的廣泛特性化分析外，我們在分析中亦遵守生物類似藥監管指引內多項其他既有原則，包括對照原則、一致性原則、綜合分析類似性評估原則及分步法原則。

業 務

生物分析及免疫原性分析平台

我們利用我們的生物分析平台進行PK、PD及生物標誌物分析，以及免疫原性評估。通用測定分析循環藥物濃度，我們進行臨床前藥理學及毒理學研究的給藥動物的PK評估。該平台技術具物種獨立性。我們亦採用專為單克隆抗體聯合療法設計的基於免疫分析的多路分析，以此同時分析多種抗體藥物的藥物濃度。

我們用於PD標誌物及生物標誌物分析的分析平台採用多種技術，包括免疫測定、流式細胞儀、聚合酶鏈反應、新一代測序技術及免疫組化法，以分析生物標誌物的不同性質。就免疫原性評估而言，我們採用一系列方法連同專門設計的樣本預處理步驟，識別具有足夠耐藥性及特異性的耐藥抗體並隨後界定其特性，包括中和抗體測定。

臨床開發

我們從有關監管機構收到新藥臨床試驗申請批准後，方可開始人體臨床試驗。我們嚴格管控所有臨床試驗階段，包括臨床試驗設計、實施、所用候選藥物樣品的自主生產以及試驗數據的收集及分析。於最後實際可行日期，我們在不同司法權區已設計及實施或正在實施超過15項臨床試驗，展現出我們高效及成功同時進行大量臨床試驗(包括多項臨床後期試驗)的能力。為實現這個目標，我們已投入大量資源，於二零一九年三月三十一日擁有138名臨床醫學事務僱員，其中許多擁有豐富的臨床試驗知識及實踐經驗。

我們根據特定司法權區是否有潛在商機、該司法權區的監管環境及能加入臨床試驗的受試者及我們的長期營銷策略等多項因素釐定臨床試驗的地點。

我們已經制定明確且具針對性的臨床試驗戰略，以確保我們能夠戰略性選擇差異性的臨床試驗適應症、促進臨床入組程序及控制相關成本並聚焦不同地區的生物藥物市場，迅速開發並向市場推出我們的候選藥物。於最後實際可行日期，我們在六個不同司法權區(中國大陸、台灣、菲律賓、烏克蘭、波蘭及澳洲)同時進行處於多個臨床試驗階段的八種候選

業 務

產品及兩個腫瘤免疫聯合療法的 12 項臨床試驗。我們的國內有雄厚的臨床試驗的合作夥伴網絡可使我們發展該能力。我們的臨床開發團隊已與中國各地多家醫院及醫學界人士開展長期合作，以為我們提供現成的臨床試驗中心及服務。我們相信，這些中心的規模及地域多元化為我們進行大規模臨床試驗提供了顯著優勢，並使我們能夠同時進行多項臨床試驗。

合同開發組織

我們自主開展大部分研發工作，但亦委聘獨立第三方合同開發組織向我們提供複雜臨床前研究及臨床試驗所需的各類技術及服務。我們與多名聲譽卓著的合同開發組織維持長期合作關係。我們基於多種因素甄選合同開發組織，包括其質量、聲譽及研究經驗。

我們會對合同開發組織進行監察，確保其按照我們的協定標準及行業標準履行義務，保障試驗及研究所得數據的完整性。

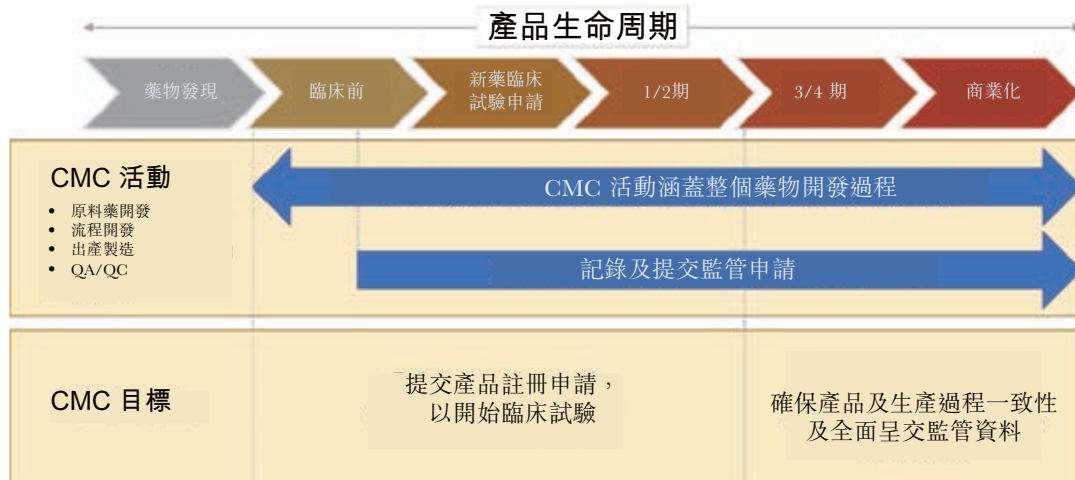
與合同開發組織的典型協議條款如下：

- **服務**：合同開發組織在協議或工作訂單指定的若干階段提供與臨床前研究或臨床試驗有關的服務。
- **期限**：合同開發組織須按協定期限完成工作。
- **付款**：我們須按照各方協定的付款計劃向合同開發組織作出付款。
- **知識產權**：來自臨床試驗的所有知識產權均歸我們所有。
- **GCP 合規**：我們要求我們的合同開發組織按照國際 GCP 標準進行臨床試驗。通常，我們要求實施我們臨床試驗的合同開發組織人員持有 GCP 認證或擁有 GCP 培訓經驗。

業 務

化學、製造及控制

新藥臨床試驗申請後，隨著開發過程進入人體臨床試驗，藥物發現的重心逐漸轉移至藥物質量。控制藥物成分質量的方法來自上文研發過程所述的多個職能。該等方法的控制及記錄稱為 CMC，其詳情會定期更新並上報有關監管部門。



我們 CMC 團隊的結構是一個項目管理部，並與研發、質量管理、製造及監管事務團隊密切合作。每個項目主管均被指派管理及協調若干產品的 CMC 活動，以確保隨著開發從初期階段進行至商業化階段，責任的清晰分配及具有極強可追溯性的無縫過渡。

CMC 團隊由擁有全球生物製藥公司豐富經驗的行業專家組成。團隊中約 70% 的成員擁有博士學位，平均擁有超過 10 年的相關工作經驗。我們的 CMC 團隊同時管理 10 個臨床階段候選產品，且隨著我們推進更多候選產品的臨床開發及擴大我們的產品管線，我們計劃進一步擴大此方面的實力。

生產

於最後實際可行日期，我們已在上海建成一個生產單克隆抗體產品的基地，即徐匯基地，且我們正在建設第二座生產基地，即松江基地。

業 務

我們的徐匯基地位於上海漕河涇新興技術開發區，佔地面積約11,000平方米。徐匯基地有六台2,000升一次性生物反應器及四台500升一次性生物反應器。我們可於不同生物反應器同時生產同一產品，而此乃生物醫藥製造業(特別是抗體生產)的常見做法。各生物反應器使用相同的操作及控制系統，且各生物反應器於啟動前須經過同一套設備及過程驗證程序。此有助確保我們的產品根據同一質量生產，即使有關生產於多個生物反應器平行進行。由於此統一的硬件及流程，我們並不預期不同生物反應器間生產質量的生產一致性會出現任何重大問題，或生產成本有任何重大增加。由於我們提高HLX01(漢利康)的產量，我們相信我們將可透過更大的經濟規模實現生產成本效益。

我們自復星醫藥的同系附屬公司上海克隆生物高技術有限公司(「克隆高技術」)租賃徐匯基地的相關土地使用權及樓宇，但我們擁有基地內絕大部分的廠房及設備。有關我們租賃安排條款的詳情請參閱「土地及物業」及有關向克隆高技術支付的租金金額請參閱本招股章程附錄一會計師報告附註37(b)。基於我們的聯營性及我們與克隆高技術發展及保持良好工作關係的往績，我們並不預期會於需要時就不時重續該租賃遭遇任何重大困難。

於二零一九年三月三十一日，我們共有155名從事生產的人員，其中98名負責3期臨床及最終商業生產。此外，在我們的239名研發員工中，42名負責新藥臨床試驗申請以及1期及2期臨床試驗的中試試產。同時，我們亦有一個由20人組成的技術服務團隊，負責技術轉讓、流程優化、生產支持及技術問題的解決，以及由34人組成的工程團隊，負責環境、健康及安全、工程採購、資產設備購買、廠房及設備維護及調試。由於人才團隊的建立是我們的關鍵成功因素之一，我們已制定培訓及發展計劃，以優化我們的生產團隊，滿足我們的商業化及發展需求。我們進一步計劃通過企業資源規劃系統(例如我們計劃在整個運營中使用的SAP軟件)將我們的運營系統數字化，以提高生產周轉。

為了滿足我們管線中候選藥物的預期需求，我們計劃大幅擴增產能，在上海建立第二個生產基地(即松江基地)，目前處於建設階段。我們在松江基地的設計中包含徐匯基地使用及將會採用的大致相同的生產設備、技術及工藝。我們預期松江基地於全面投入運營後能夠支持未來的全球商業需求。

業 務

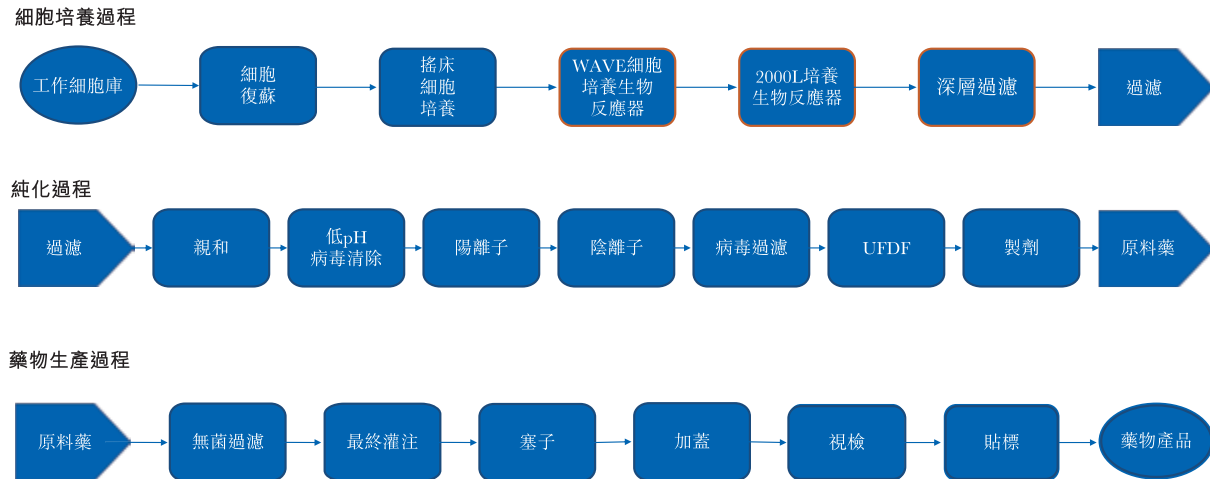
我們從國際知名製藥設備供應商採購各種先進的生產相關設備。我們在生產過程中採用一次性技術，例如配備血清、培養基及緩衝液等的一次性生物反應器及過濾系統。我們認為，與傳統的不銹鋼生物反應器相比，一次性生物反應器具備停工短、清洗及消毒工作量少、交叉污染的風險極低、靈活方便以及可根據市場需求調整組合等多項優點。該等優點主要歸功於一次性生物反應器的設計，其通常設有包裹在更永久結構內的塑料一次性袋，與使用更複雜培養容器的常規生物反應器形成對比。根據弗若斯特沙利文報告，一次性生物反應器已於製藥行業發展成熟的美國廣泛使用，滲透率超過80%。於中國，生物製劑的工業化落後於許多發達國家，一次性生物反應器亦類似地被CMO廣泛使用，但於生物製藥公司(如我們)間的滲透仍整體較低，因大部分該等公司均向第三方CMO外包其生產。傳統的不銹鋼生物反應器在中國仍然較常用於大規模生產生物製劑，而一次性生物反應器則主要用於臨床試驗的小規模生物製劑生產。然而，由於一次性生物反應器在美國等發達國家已被證明於大規模生產生物製劑方面具有成本效益，因此預計一次性生物反應器在中國的總體滲透率日後將會提高。

除了運營效率外，一次性技術亦使我們在資本投資和生產成本方面節省了大量資金。根據弗若斯特沙利文報告，一次性生物反應器整體可將資本支出降低多達50%，生產成本降低多達25%至30%，同時避免了每個週期過後的清洗及消毒，從而可降低每批次的生產時間及污染風險。相反地，一次性生物反應器與傳統的不銹鋼生物反應器相比可擴展性較低，大部分主流型號的一次性生物反應器產能限於2,000升。一次性生物反應器的其他限制包括：(i)僅適合用於哺乳動物細胞培育，但不適用於細菌或酵母培育；(ii)不能存放高溫液體；(iii)更高的穿刺風險；及(iv)更高的處理成本。我們在徐匯基地採用了該等一次性技術及工藝，而除了採取行業標準的分批進料工藝外，我們還計劃採用新的連續流生產技術，以進一步節約成本。一般而言，連續流生產是用於不間斷地製造、生產或加工材料的流動生產方法。一旦第一個中間產品離開前一個操作單位，即可以啟動連續流生產過程中的每個步驟，從而允許並行操作的級聯鏈接過程。連續流生產技術包括但不限於自動化、流程控制、產程分析技術、連續層析、膜層析及單程切向流過濾。根據弗若斯特沙利文報告，與傳統批量生產相比，連續流生產：(i)至少快30%；(ii)主要透過減少緩沖液消耗及重用樹脂令生產成本減少最少40%；及(iii)生產力增加最少40%。我們已完成連續流生產的概念驗證性試驗室規模的試驗，結果及前景良好，且我們計劃繼續進一步對該過程進行試驗性規模的驗證。

業 務

生產過程

下圖概述我們的整體生產過程：



我們的生產運營團隊與質量保證及質量控制、供應鏈管理等職能團隊密切合作，以按照所制定的一整套 GMP 標準作業流程生產可靠、安全的優質產品。

我們付出的努力和取得的進步使我們達到或超過全球監管要求及法規，包括但不限於美國食品藥品管理局、歐洲藥品管理局、食藥署及國家藥監局的製造要求。例如，我們的徐匯基地及附設的質量管理系統已通過多項由外部專家、上海市食品藥品監督管理局、歐盟醫藥產品合資格人士（「合資格人士」）以及與我們合作許可及商業化我們產品的國際合作夥伴（如 Accord 及 Cipla）進行的實地勘察及／或審計，而有關各個情況均按照嚴格標準進行。於二零一九年三月，我們自國家藥監局取得 GMP 證書，認證我們就 HLX01（漢利康）符合中國 GMP 規定，有效期至二零二四年。然而，生產過程並非候選生物類似藥新藥藥證申請批准的一部分，而是參照有效性及安全性結果專注於對原研藥的生物等效性。

質量管理系統

我們已建立質量管理體系，涵蓋從產品研發到材料管理、產品製造、質量控制、產品供應管理及產品上市後監督的整個產品生命週期。我們相信，有效及高效的質量管理體系對於 (i) 確保我們候選藥物的臨床前研究及臨床試驗結果準確、可靠；(ii) 促成有利的監管審查及批准；及 (iii) 於商業活動後就藥物取得有利市場認可至關重要。我們的質量管理體系

業 務

透過管理變動控制、差異及投訴處理、糾正措施及預防措施(「CAPA」)、召回準備及藥物警戒等一系列流程來確保產品質量及監管合規。由於質量管理為本公司核心價值及我們擬發展的競爭地位的主要支柱，故我們對質量上的違規採取零容忍政策。

我們的全球質量運營部門負責經營我們的質量保證及質量控制職能，於截至二零一九年三月三十一日由125名僱員組成。其組織架構包括質量保證、質量控制及驗證部門。我們的人員配備反映出我們對質量保證及控制職能的堅定承諾。該部門人數於二零一九年三月三十一日為我們生產部員工總數的約81%。該部門大部分人員於質量控制試驗室中工作，該試驗室面積約1,000平方米並基本實現了分析儀器化，該等儀器能夠支持我們於1期臨床試驗至商業生產期間使用的蛋白質產品生產所需的檢測的各個方面。該部門人員大部分至少持有質量保證及控制相關領域大專學歷，而管理團隊人員擁有全球知名製藥及生物醫藥技術公司的工作經驗。我們相信對質量管理所展現出的承諾令我們可在中國市場脫穎而出，而我們亦計劃繼續堅守此承諾，建立出在質量及可靠性方面的市場聲譽。

我們亦致力於不斷改進質量體系，每年於技術諮詢、質量管理、軟件採購及員工培訓投資約人民幣2百萬元。我們的質量團隊定期召開會議，審查質量政策、監管更新及質量問題。更重要的問題會上報予相關部門負責人及首席執行官。我們亦委聘外部顧問審核我們的質量管理體系並進行差距分析，以不斷完善質量管理體系。迄今為止，我們並無遇到任何對我們的業務或營運有任何重大影響的重大質量問題。

合同生產組織

近年我們主要在中國大陸自行生產臨床試驗產品，同時我們亦根據地方法律及法規的要求聘請CMO為我們在台灣的臨床試驗生產少量產品。我們計劃於不久的將來在其他候選藥物進入臨床試驗階段時，使用少量額外CMO進行若干候選藥物的臨床試驗。我們與CMO合作大約三年。根據我們與CMO訂立的協議，我們為CMO提供原材料，彼等根據GMP以及我們的要求生產我們臨床試驗所需的生物類似藥或生物創新藥產品。未來，隨著我們開始將管線中的候選藥物商業化，我們擬在徐匯基地(及未來在松江基地)自行生產所有藥物以供商業化使用。然而，視我們產品的市場需求而定，我們可能在必要時考慮將過量生產需求外包予CMO。

業 務

許可安排

我們已簽訂協議以引進及對外授權我們候選藥物組合中的若干產品。該等協議包括：

與上海景澤訂立的許可協議

我們於二零一六年七月與上海景澤訂立許可協議(經修訂)，據此我們向上海景澤授予在中國獨家開發及商業化我們的候選藥物HLX05的權利。HLX05是一款針對EGFR的艾必妥生物類似藥。我們決定將HLX05對外許可，以(i)分配更多資源研發HLX07(同為EGFR抑制劑，但有潛質成為西妥昔單抗生物改良藥)；及(ii)減少HLX05及HLX07在EGFR市場中的潛在內部競爭。

根據協議，我們同意將所有新藥臨床試驗申請文件及相關數據轉讓予上海景澤，供其在中国開始臨床試驗並進行商業化。上海景澤同意按照協議所載里程碑向我們作出階段性付款，包括結直腸癌適應症及頭頸癌適應症1期臨床試驗的患者招募以及取得國家藥監局的HLX05中國上市批准。上海景澤亦將支付兩筆相等於HLX05在中國達到的淨銷售收益總額的低個位數百分比的特許權使用費。上海景澤有責任與我們共享在臨床試驗中產生的所有臨床數據和其他相關知識產權，而我們承諾在上海景澤生產HLX05時為其提供不超過特定時間的技術支持及協助。根據與上海景澤的單獨供應協議，倘上海景澤指定我們為供應商，我們將負責向上海景澤供應HLX05樣品，以進行臨床試驗。

與Galaxy Biotech訂立的許可及選擇權協議

我們於二零一八年二月與Galaxy Biotech訂立許可及選擇權協議，據此Galaxy Biotech授予我們在大中華地區開發及商業化其單克隆抗體D114(即我們開發的HLX56)的獨家許可。作為授出許可權的代價，Galaxy Biotech向我們轉讓技術知識時，我們向其支付首筆不可退還款項500,000美元。另外，我們須根據HLX56開發過程中達到的里程碑向Galaxy Biotech作出階段性付款，以及在若干情況下作出一次性付款。一旦HLX56成功商業化，且我們開始產生銷售收益，我們須根據有關產品在大中華地區內外的淨銷售的個位數百分比向Galaxy Biotech支付特許權使用費。倘Galaxy Biotech決定將開發及商業化HLX56的權利再授權予第三方，Galaxy Biotech同意將相關再授權獲得收益的一部分支付予我們。

業 務

於最初選擇權行使期(即完成HLX56 1期臨床試驗後30天)，我們能夠行使一項選擇權來擴大協議授予的特許，以包括大中華地區以外的其他司法權區(「**Galaxy Biotech 選擇權**」)，我們可於該等司法權區自行或透過合同開發組織開發及商業化HLX56。倘我們向Galaxy Biotech支付一筆費用，我們能將選擇權行使期延長至完成HLX56 2期臨床試驗後的30天，但最後截止日期不超過協議日期起計六年。倘我們不行使Galaxy Biotech選擇權，Galaxy Biotech有權在大中華地區以外的司法權區其後自行開發及商業化HLX56。

與AbClon訂立的獨家許可協議

我們於二零一六年十月與AbClon訂立獨家許可協議，據此AbClon授予我們在大中華地區獨家開發及商業化其自主抗體AC101(即我們正在開發的HLX22)的許可。作為許可權的代價，我們已向AbClon支付兩筆各500,000美元的付款，並須在完成協議所規定的若干里程碑後作出金額不超過15.5百萬美元的進一步里程碑付款。此外，我們亦須根據HLX22的年度淨銷售額的個位數百分比支付特許權使用費。

我們可選擇書面通知AbClon並支付選擇權行使費將協議授予的許可擴大為全球許可(「**HLX22 選擇權**」)。我們已於二零一八年十一月行使HLX22選擇權，並將分兩筆向AbClon支付總額為10百萬美元的款項。

AbClon承諾自協議日期起計30天內將其與HLX22有關的技術及專有知識轉讓予我們，而我們承諾自行承擔開發HLX22的費用，並自技術轉讓完成後盡力在36個月內提交新藥臨床試驗申請。AbClon負責在協議涵蓋的所有司法權區內編製、申請及審查與HLX22相關的任何專利。

與Kolltan訂立的獨家許可協議

我們於二零一六年十月與Kolltan訂立獨家許可協議，據此Kolltan授予我們在亞洲多個地區(包括大中華地區以及東南亞、中亞及南亞若干國家)(「**HLX55 司法權區**」)獨家開發及商業化其專有IgG2單克隆抗體KTN0216(即我們正在開發的HLX55)的許可。我們及Kolltan亦擁有在任何其他司法權區開發及商業化HLX55的優先談判權。

業 務

作為此許可權的代價，我們已向 Kolltan 支付首付款，並將 (i) 於實現若干發展及監管批准里程碑時；(ii) 於實現若干銷售里程碑時；及 (iii) 按照已取得年度淨銷售額的個位數百分比支付特許權使用費時作出進一步付款。特許權使用費須支付至以下時間(以較晚者為準) (a) HLX55 專利於相關 HLX55 司法權區到期；或 (b) HLX55 於相關 HLX55 司法權區開始商業化起 10 年。

我們負責於各 HLX55 司法權區提交新藥臨床試驗申請及 BLA (如適用)，以及負責所有開發及商業化行為的稅費及開支。我們亦有權享有就 KTN0216 開發的所有不同的衍生物的專利權。

商業化、銷售及市場

在中國，一種新藥在獲得國家藥監局的生產及上市批准後會進入商業化階段，主要涉及三個方面：(i) 獲得醫院渠道准入資格；(ii) 建立向客戶交付產品的分銷商網絡；及 (iii) 在中國納入醫保。

我們的銷售及市場策略

我們的商業化策略基於我們為全球患者提供質高價優的創新藥物的願景。我們擬憑藉內部的銷售及市場團隊以及復星醫藥成熟的商業化資源，在中國迅速推出及市場化我們的藥品。與此同時，我們計劃憑藉我們全球合作夥伴的商業化能力及營銷網絡在世界多個地區銷售我們的產品。

中國市場

隨著 HLX01 (漢利康) 開始商業銷售及預計我們的其他候選藥物將於未來取得監管批文，我們擬自建專業的商業化團隊，涵蓋市場、銷售及市場准入。我們已建立一支具豐富行業經驗和市場洞察力的市場團隊，亦計劃建立一個專門銷售團隊，在中國獨立執行我們的商業化計劃。我們相信，這將加強我們實施專注於抗腫瘤的銷售策略，令我們的品牌價值、市場份額及醫院覆蓋最大化。鑒於《處方管理辦法》規定的採購限制，醫院特別是我們生物類似藥產品的營銷重點，有關辦法規定醫院不得採購兩種以上相同通用名稱的藥物。這實際上意味著對於每種類似藥，醫院只會採購原藥及一種生物類似藥。因此，生物類似藥開發商中的成功先驅可在捕捉及保留市場份額方面享有顯著優勢。更多詳情請參閱「風險因素－我們的若干生物類似藥核心產品於開發方面的先進程度不及我們的競爭對手所開發的對等候選生物類似藥，可導致我們的競爭對手憑其產品取得重要的先驅優勢」。

業 務

同時，我們擬利用復星醫藥作為中國領先製藥公司的地位，進一步增強我們商業經營。我們已與復星醫藥訂立商業合作協議以制訂HLX01（漢利康）和HLX03產品的明確商業化策略。根據有關合作安排，我們預期在以下方面得益於復星醫藥(i)在日新月異的中國醫藥行業深耕數十年積累的經驗與本領；(ii)優秀的市場准入能力，為產品組合提供全面覆蓋；及(iii)廣泛的銷售網絡，貫穿各層級市場，全國範圍深入滲透。我們相信，該等合作將為我們未來的商業化建立堅實的基礎。

通過在多數設於頂級醫療機構的超過100個的臨床研究地點，我們積累了超過六年的臨床試驗經驗，並已建立廣泛的關鍵意見領袖及醫生人脈網絡，為我們產品的商業化作出準備。

隨著HLX01（漢利康）根據《生物類似藥指導原則》正式成為首項獲批的單抗類生物類似藥，我們目前已準備就緒，以把握先發優勢並滲透目標市場。於中國，我們已與復星醫藥實行及展開周全的商業化戰略，同時利用雙方的深厚專業知識，共同發展及維護HLX01（漢利康）的市場戰略及財務規劃。尤其是，我們負責監管事務、製造及供應鏈管理、藥品安全監視、醫療事務以及新適應症開發及推斷。同時，復星醫藥透過其於製藥行業中深入廣泛的網絡，擁有資源打造一隊由200名資深銷售人員組成的專門化及專業銷售團隊，並憑藉高效的市場行銷能力、分銷管理、就上市後監測（如適當）對4期臨床試驗的執行能力以及廣泛的市場准入，將HLX01（漢利康）帶給廣大患者群。

海外市場

在全球商業化佈局方面，我們具有多次在產品獲批上市前與全球領先的醫藥公司建立戰略商業化合作的成功經驗，相信此舉讓我們能夠透過合作夥伴既有的能力和資源迅速佔有市場份額。例如，為於海外推廣及分銷HLX02，我們在歐洲、MENA及獨聯體超過70個司法權區及地區與Accord合作，於澳洲、紐西蘭、哥倫比亞及馬來西亞則與Cipla携手工作，以及在香港和澳門與雅各臣藥業結成夥伴。

我們的銷售及市場團隊

張文傑先生已加入我們擔任我們的高級副總裁、首席商業運營官及首席戰略官，負責監督我們的銷售及營銷。張先生於製藥行業擁有超過25年的商業運營經驗。於加入我們前，張先生曾擔任安進中國的總經理以及安進日本及亞太區的執行總監，期間彼協助安進成功在中國推出其首款產品。彼亦擔任上海羅氏製藥有限公司副總裁，負責監督羅氏腫瘤產品（如安維汀、美羅華及特羅凱）的銷售及營銷。此外，張先生負責羅氏腫瘤特許經營市

業 務

場及組合管理。此外，彼於二零零六年至二零一零年擔任拜耳先靈醫藥腫瘤及特藥業務部負責人，並於二零一零年擔任亞太區相同業務部負責人。張先生從HLX02開始負責我們目前及未來藥品的商業化及戰略規劃以及建立內部銷售團隊。

我們預期將通過我們的自有銷售及市場部門，同時利用控股股東復星醫藥以及其他第三方合作夥伴的資源及銷售網絡進行產品營銷。我們的銷售及市場活動包括：

- 定期參與行業會議及論壇，以推廣我們的產品、培養吸引潛在客戶及關鍵意見領袖；
- 組織研討會及邀請生物製劑(包括生物類似藥)行業學者及關鍵意見領袖，分享業內最新發展情況及推廣我們的產品；
- 成立顧問委員會與主要醫生進行學術互動，促進有關我們產品的臨床經驗及數據的積累，我們相信這將進一步增強我們的競爭優勢；
- 與目標主要醫生交流以此與合同開發組織、醫院及主要研究者合作及進行臨床試驗，並與醫生及其他醫療從業人員分享我們最新的產品開發成果。

我們的市場團隊現由市場分析團隊及產品管理團隊組成。我們亦正在組建市場准入團隊。該等團隊的現有及預期職能包括：

- (i) 市場分析團隊－負責我們管線中候選產品的市場數據分析、關鍵意見領袖互動、定價策略及市場預測分析。
- (ii) 產品管理團隊－負責與國內外商業合作夥伴的合作以在不同司法權區推廣及銷售我們的產品，包括就競爭格局及銷售預測進行市場研究及分析、潛在合作夥伴分析、銷售監控及支持。
- (iii) 市場准入團隊－將領導及參與與政府相關機構及醫院的磋商，以促使我們的產品被列入採購目錄，獲得醫院認可及報銷。

我們的銷售團隊將負責客戶關係管理、有效市場覆蓋及滲透，以滿足未來獲批准的候選藥物在各自相關區域針對相關適應症的預期需求。由於我們預計在未來幾年推出多種生

業 務

物製劑產品，我們將進一步擴充我們的銷售團隊以支持不斷增多的推廣活動。我們的銷售團隊將與市場准入團隊緊密合作，盡可能擴大醫院及市場滲透。

我們的市場團隊於二零一四年成立，且我們正於最後實際可行日期建立銷售團隊。此外，我們計劃就我們初始產品於中國的商業化更廣泛地利用復星醫藥的商業化資源，特別是其醫院網絡和市場接觸能力。於將來，隨著我們發展及擴大我們的市場及銷售團隊，其職能可能會與復星醫藥提供的商業化資源更為交疊，其時我們或會考慮減少我們對復星醫藥有關資源的利用，並更多地依靠我們的內部團隊。

商業化合作夥伴

我們選擇商業化合作夥伴時會根據他們的資質、聲譽、市場覆蓋範圍及銷售經驗決定。為向市場營銷及銷售我們的產品，商業化合作夥伴必須擁有營業執照及其他相關牌照和許可證。我們亦希望商業化合作夥伴能夠在指定司法權區維持廣泛的醫院覆蓋範圍，並且能夠安全及時地將我們的產品交付予所覆蓋的醫院。

於最後實際可行日期，我們已(i)就HLX01與復星醫藥產業發展及Biosidus；(ii)就HLX02與Accord、Cipla及雅各臣藥業；及(iii)就HLX03與江蘇萬邦訂立生產及供應協議。除復星醫藥產業發展與江蘇萬邦外，各商業化合作伙伴均為本集團的獨立第三方。該等協議的主要條款包括以下各項：

- 協議載列商業化合作夥伴與我們之間的買賣雙方關係；
- 協議的初始期限為10至15年，經雙方同意可再續簽一至五年；
- 於初始期限內，商業化合作夥伴於協議中載列的相關地理區域享有獨家產品銷售權，並同意不銷售任何競爭產品；
- 於初始期限內，我們是商業化合作夥伴相關產品的獨家供應商。然而，我們與商業化合作夥伴或會同意在若干情況下根據適當的技術轉讓條款指定一名備用製造商；
- 採購量應基於商業化合作夥伴提前提交的產品預測。並無強制最低採購額；
- 產品定價一般根據基準供應價格加上與商業化合作夥伴協定的百分比加價釐定；

業 務

- 我們提供的付款期限一般為 60 至 120 天。向國際合作夥伴的付款將以電匯方式以美元支付；
- 我們與我們的商業化合作夥伴同意保留採購訂單及定價計算記錄，並將其提供予各方進行核查及年度審計；
- 我們一般不要求我們的商業化合作夥伴保證最低庫存或向我們提交定期庫存報告或下游銷售信息；
- 我們與我們的商業化合作夥伴同意遵守所有相關法律法規，包括任何適用的通知及報告責任；及
- 我們與我們的商業化合作夥伴擁有慣常的終止權利，包括透過書面通知或由特定違約或不履約事件觸發。

由於我們將不斷根據產品的推出及商業化開發銷售網絡，我們預期與新商業化合作夥伴訂立協議的條款與上文所載內容基本一致。

癌症突變檢測

由於我們開發的藥物(以及我們正開發生物類似藥的參照藥)通常須針對產生相互作用的特定靶點方會生效，若干類型的癌症患者(如乳腺癌患者)於可接受治療前測試基因突變尤為重要。常見的臨床試驗包括免疫組化法、熒光原位雜交、顯色原位雜交、南方吸漬法、流式細胞儀及聚合酶鏈反應。該等測試用於識別突變，例如我們若干候選產品的靶點 CD20 及 HER2。該等測試十分成熟且在醫生間廣泛用於診斷各種癌症突變。因此，作為生物製藥公司，我們目前並無計劃開發我們自有的診斷測試，但我們計劃密切關注最新的分子診斷技術以改進我們的研發及商業策略，並就我們的晚期候選藥物於癌症突變檢測領域尋求合作夥伴。

定價

我們認為，最佳定價策略是發展及保持長期競爭力的關鍵。作為我們可負擔創新策略的一部分，我們旨在在研究、開發及生產各過程精心控制成本，並將對我們產品的需求、競爭對手定價、監管規定以及相較原研藥的可負擔性及可及性等一系列因素納入考慮。

隨著更多美羅華生物類似藥進入市場以及其引致的其他發展，我們將持續監察市場價格，並從而可能調整我們 HLX01 (漢利康) 的定價(如適當)。例如，儘管國家醫保目錄於二零一八年將利妥昔單抗的全國價格定為每 10 毫升 / 100 毫克 / 每瓶人民幣 2,294 元，而 HLX01 (漢利康) 將受益於國家醫保目錄下利妥昔單抗的報銷機會，但於計及如 HLX01 (漢

業 務

利康)的預期需求、潛在競爭對手定價、監管規定以及美羅華的可負擔性及可取得性等多個因素後，我們於若干省份將每瓶HLX01(漢利康)的價格降低至人民幣1,398元，且我們預期於二零一九年年底將有關降價擴大至其他省份。較低的價格將使我們能夠擴大HLX01(漢利康)的可得性，惠及有經濟困難的患者。

客戶

於往績記錄期，我們並無產生任何產品銷售收益。我們的收益主要來自授出許可及提供服務。隨著開始於中國商業銷售HLX01(漢利康)，我們於二零一九年五月開始自HLX01(漢利康)的銷售產生收益。

於二零一七年、二零一八年及截至二零一九年三月三十一日止三個月，我們的五大客戶各自貢獻我們各期總收入的100.0%、100.0%及100%，同期最大客戶分別貢獻我們總收益的57.6%、49.8%及89.5%。其中一名最大客戶為復星醫藥的全資附屬公司復星醫藥產業發展。除該名客戶外，於二零一七年、二零一八年及截至二零一九年三月三十一日止三個月，我們的董事或就董事所知的聯繫人或擁有我們已發行股本5%以上的任何股東概無於任何五大客戶中擁有權益。

我們預期一旦我們的候選藥物完成3期臨床試驗並獲得國家藥監局批准，我們會推廣並銷售我們未來的藥物予醫院及其他醫療機構。更多詳情請參閱「*商業化、銷售及市場*」。

原材料及供應商

原材料及存貨管理

我們於候選藥物生產過程中使用的主要原材料包括試劑、細胞培養基、層析樹脂、輔料、包裝材料及耗材，如一次性生物反應器及配液準備袋。我們制定細胞培養基的製劑，並委托製造商按照我們的製劑生產該等培養基。相對購買現成的培養基，由外包供應商按合同基準生產使我們能夠降低成本，這是我們實現可負擔創新成本控制措施的核心。

我們採用全面的庫存管理系統監控倉儲及至生產各個階段的處理流程。我們在徐匯基地營運一個原材料倉庫，配有全職人員負責檢查、儲存及分配該等供應品。此倉庫可滿足不同的倉儲條件，例如溫度和濕度。我們根據標準操作程序監控供應材料的質量，並在原材料用於試生產前進行抽檢。

業 務

我們一般於該倉庫保有一定的原材料庫存，以支持生產需求。考慮到供應商製造產品、進行質量測試及安排產品運輸予我們所需的時間(以及所需的任何海關批准)，以及我們於到貨時對產品進行內部檢查及測試所需時間，我們通常提前三到六個月下訂單。我們相信我們所需的原材料可以從多家知名供應商處獲得，而我們一般不依賴於任何特定的供應商。

供應鏈管理及主要供應商

我們的供應鏈管理部門由四個團隊組成：(i)業務規劃團隊，負責我們的供需計劃、制定物質生產安排及原材料計劃；(ii)採購團隊，負責採購臨床前研究及臨床試驗所需的設備及材料；(iii)供應鏈運營團隊，負責原材料的進口、運輸及倉儲；(iv)供應鏈優化團隊，負責優化供應鏈運營及管理。於二零一九年三月三十一日，我們的供應鏈管理部門有20名員工，而我們預期員工人數會隨著我們的業務擴展而增長。

我們的採購團隊主要負責採購原材料、消耗品、補充材料及用於研發候選藥物的任何對照標準，而試驗室設備則由其他部門單獨購買。我們遵循一套標準操作程序實行直接或間接採購。對於直接採購，我們直接從GMP認證供應商數據庫中選擇的供應商購買。對於間接採購，我們進行招標程序來選擇代理或中間商之後進行購買。除使用材料之外，我們在臨床試驗及生產中亦需要各種服務，包括物流及運輸、倉儲及冷鏈存儲。我們目前主要從中國最大的幾家醫藥分銷公司獲取物流服務。

在選擇供應商時，我們重點選取具有優秀質量控制措施及出色合規記錄的知名製造商，同時亦考慮物流等成本因素。我們過往主要依靠來自知名國際品牌的進口供應，包括向美國製造商採購我們大部分細胞株及培養基。展望未來，我們或會考慮與擁有良好產品記錄並符合我們質量保證要求的中國企業合作。

於二零一七年、二零一八年及截至二零一九年三月三十一日止三個月，我們的五大供應商分別貢獻總採購額的36.0%、27.6%及29.4%，而最大供應商分別貢獻同期總採購額的10.6%、6.7%及7.8%。於往績記錄期，我們所有五大供應商均為本集團的獨立第三方，而我們的董事或就董事所知的聯繫人或擁有我們已發行股本5%以上的任何股東概無於任何五大供應商中擁有權益。

業 務

我們於二零一八年的最大供應商是為我們提供與我們的臨床前研究及臨床試驗有關服務的合同開發組織。有關我們與合同開發組織達成的協議的一般條款更多詳情，請參閱「一研發－合同開發組織」。我們於二零一七年最大的供應商主要提供用於我們臨床試驗的原研藥。我們於往績記錄期的其他主要供應商包括一次性生物反應器袋、輔料及填料等供應商。我們與該等供應商簽有供應協議，當中載列我們合作的主要條款，包括定價條款、供應週期詳情及質量保證條款，我們相信該等條款與行業標準一致。我們相信我們所選擇的供應商在產品及／或服務質量及質量控制規定方面市場聲譽極佳。展望未來，我們或考慮鞏固供應商基礎，並與少數大型跨國供應商訂立長期供應安排。

僱員

於二零一九年三月三十一日，我們有779名全職員工。由於我們所從事行業的技術要求高，我們的員工由眾多在生物製藥行業擁有深厚經驗的高質素科學家及專家組成。我們的員工大多數受過高等教育，當中許多人持有海外院校高級學歷。下表載列按教育水平劃分的僱員明細：

教育水平	僱員人數
博士或同等學歷	79
碩士或同等學歷	258
學士或同等學歷	338
其他	104
總計	779

我們擁有博士或同等學歷的僱員具有生物科技、生物學、化學、化學工程或其他相關領域背景。於二零一九年三月三十一日，我們的核心團隊由79名行業專家組成，近67%以上擁有10年以上相關行業經驗，超過62%有海外工作經歷。彼等曾任職於大型跨國醫藥公司，帶來了豐富的技術及項目執行知識。我們的許多關鍵研發及管理人員亦擁有工商管理碩士學位。強大的人才儲備使我們能有效地開展藥物發現及研發，成功執行我們提供可負擔創新型藥的戰略。

業 務

下表載列於二零一九年三月三十一日按職能劃分於所有司法權區的僱員明細：

職能	僱員人數
管理及行政	103
研發	239
質量及技術支持	144
生產	155
臨床醫學事務	138
總計	779

在成為我們全職員工前，我們絕大多數員工要進行三到六個月的實地培訓。我們的培訓側重於操作技能、合規性及生產流程。我們強調在職培訓是我們員工持續不變的目標。所有員工每年也會參加有關專注於最新的技術發展及最新監管規定的正式培訓。

招聘及維持一支才華橫溢的專業人才團隊是我們的關鍵戰略及長期側重點之一。我們主要透過招聘網站、內部推薦及大學與行業會議的招聘會招聘員工。我們一般不會就我們的招聘需求聘請招聘代理。我們的候選人選拔過程注重才能、良好的技術能力、學術表現及專業經驗、誠信及職業道德、對醫療及藥物研究行業的投入及與我們的企業文化是否合適等因素。我們與員工訂立個人僱傭合同，其上載列薪金、獎金、終止條件及保密條款。與我們研發人員簽訂的僱傭合同一般亦包含不競爭條款。我們亦為員工提供福利，作為其薪酬方案的一部分，而我們認為此符合行業標準。例如，我們的中國僱員有權享受《中華人民共和國社會保險法》規定的社會保險，包括養老保險、基本醫療保險、生育保險、工傷保險、失業保險及住房公積金。為在人才市場保持競爭力，我們亦採納股份激勵計劃來激勵我們的員工。有關更多詳情，請參閱「附錄六－法定及一般資料」。

展望未來，我們計劃根據我們的發展進度加大招聘。特別是，隨著我們繼續推進候選藥物的開發、將該等候選藥物商業化以進行上市及銷售、擴大我們的產品線及提高我們的生產能力(尤其是松江基地，我們預計其將顯著提升我們的產能)，我們將須招聘及保有越來越多合資格的員工。鑒於我們行業中對優秀人才的激烈競爭，我們計劃相應地擴大招聘資源及拓展行業範圍。更多詳情請參閱「風險因素－與我們的經營有關的風險－我們的成功有賴於我們吸引、培訓、激勵及挽留技術精湛的科研人員及其他技術人員的能力」。

業 務

於最後實際可行日期，我們並無成立工會。於往績記錄期，我們並未發生任何罷工、停工、勞資糾紛或其他對我們的業務及營運造成重大不利影響的事件。

競爭及競爭格局

地區及全球生物藥以及醫藥行業整體競爭激烈，知名跨國公司、強大的本土企業及處於產品商業化之前階段的公司(如我們)數量眾多。我們許多潛在的競爭對手可能擁有豐富的資源及顯著的品牌知名度，並可能深植於若干市場分部(無論是按地理區域或是按藥物類型劃分)。

對於我們的候選生物類似藥，我們預期主要基於我們能否以較低成本生產與相關原研藥具有類似品質及療效的藥物展開競爭。對於原研或創新的候選藥物，我們預期主要基於我們識別及解決新的或尚未滿足的治療需求的能力(無論是由於普遍缺乏現有藥物抑或由於在若干區域市場這些藥物無法獲得或價格無法承受，在後者情況下，以可承擔的價格提供此類候選藥物亦是一個關鍵的競爭因素)來競爭。我們相信，這兩種候選藥物在中國及國外都具有重要的未開發市場機遇。與此同時，我們預計將面臨來自國內及國際製藥公司的激烈競爭。儘管如此，我們預期我們的主要競爭對手將為中國及專注於生產參照藥可能無法獲得、無法負擔或沒有上市的其他地區醫藥技術公司。

業 務

下表載列根據弗若斯特沙利文報告，我們核心產品(正進行3期臨床試驗或處於更後階段)的主要競爭對手概要：

參照藥(通用名稱, 公司)	主要單抗 專利屆滿日期	適應症	建議劑量	一般頻率	於最後實際可行日期 中國參照藥 的每瓶成本	主要候選藥物 (藥物開發商) ⁽¹⁾	於二零一九年 三月三十一日 的監管備案/ 開發階段	相關備案/批准日期 ⁽²⁾
美羅華(利妥昔單抗, 羅氏) ⁽³⁾	中國: 二零一三年 美國: 二零一六年 歐盟: 二零一三年	非霍奇金淋巴瘤	初期及其後 375 mg/m ²	每星期一次	每100毫克 人民幣2,294元	HLX01(漢利康)(復宏漢霖)	新藥藥證 申請獲批准	二零一九年二月
					每500毫克 人民幣7,866元	SCT400(神州細胞)	3期	二零一六年六月
						IBI301(信達生物)	已提交新藥藥證 申請	二零一九年六月
						Chimeric抗CD20單抗(浙江海正藥業 及北京天廣實)	3期	二零一八年七月
						GB241(嘉和生物藥業)	3期	二零一八年十一月
						TQB2303(正大天晴)	3期	二零一八年十二月
						HL03(Hualan Bio)	3期	二零一九年四月
		類風濕關節炎 ⁽⁴⁾	初期及其後 1,000毫克	每星期一次, 持續2星期, 每6至9個月 重複一次		HLX01(漢利康)(復宏漢霖)	3期	二零一八年六月
赫賽汀(曲妥珠單抗, 羅氏) ⁽³⁾	中國: 二零一八年 美國: 二零一九年 歐盟: 二零一四年	乳腺癌	初期4 mg/kg 其後2 mg/kg	每星期一次	每440毫克 人民幣7,270元	HLX02(復宏漢霖)	新藥藥證 申請獲接納	二零一九年四月
						曲妥珠單抗生物類似藥 (安徽安科生物工程)	3期	二零一九年五月
						GB221(嘉和生物藥業)	3期	二零一六年九月
						HS022(浙江海正)	3期	二零一八年四月
						CMAB-302 (三生國健)	已提交新藥藥證 申請	二零一八年九月
						TQ-B211(正大天晴)	3期	二零一八年十月

業 務

參照藥(通用名稱, 公司)	主要單抗 專利屆滿日期	適應症	建議劑量	一般頻率	於最後實際可行日期 中國參照藥 的每瓶成本	主要候選藥物 (藥物開發商) ⁽¹⁾	於二零一九年 三月三十一日 的監管檔案/ 開發階段	相關檔案/批准日期 ⁽²⁾
修美樂(阿達木單抗, 艾伯維)	中國: 二零一七年 美國: 二零一六年 歐盟: 二零一八年	轉移性胃癌 斑塊狀銀屑病 類風濕關節炎	初期8 mg/kg 其後6 mg/kg 初期80毫克 其後40毫克 初期及其後 40毫克	每3星期一次 每2星期一次 每2星期一次	每40毫克 人民幣7,593元 ^(a)	HILX02(復宏漢霖) HILX03(復宏漢霖) DB101(東實藥業) HLX03(復宏漢霖)	1期 ⁽⁵⁾ 新藥藥證 申請獲接納 3期 1期	二零一五年十二月 二零一九年一月 二零一九年二月 二零一六年十二月
安維汀(貝伐珠單抗, 羅氏) ⁽³⁾	中國: 二零一八年 美國: 二零一七年 歐盟: 二零一八年	轉移性結直腸癌 非鱗狀非小細胞 肺癌	初期及其後 5 mg/kg 初期及其後 15 mg/kg	每2星期一次 每3星期一次	每100毫克 人民幣1,934元	UBP1211(江蘇眾合生物) BAT1406(百奧泰) HS016(浙江海正) IBI303(信達生物) HLX04(復宏漢霖) HLX04(復宏漢霖)	3期 已提交新藥藥證 申請 已提交新藥藥證 申請 已提交新藥藥證 申請 3期	二零一七年五月 二零一八年八月 二零一八年九月 二零一八年十一月 二零一八年三月
						IBI305(信達生物製藥) TAB008(東曜藥業) MIL60(北京天廣實) BAT1706(百奧泰) GB222(嘉和生物藥業) LY01008(山東博安生物技術)	已提交新藥藥證 申請 3期 3期 3期 3期 3期	二零一九年一月 二零一七年五月 二零一七年八月 二零一七年十月 二零一七年十二月 二零一八年一月

業 務

參照藥(通用名稱, 公司)	主要單抗 專利屆滿日期	適應症	建議劑量	一般瘧疾	於最後實際可行日期 中國參照藥 的每瓶成本	主要候選藥物 (藥物開發商) ⁽¹⁾	於二零一九年 三月三十一日 的監管備案/ 開發階段	相關備案/批准日期 ⁽²⁾
						BP102 (上海恒瑞醫藥)	3期	二零一八年三月
						QL1101 (齊魯製藥)	已提交新藥藥證 申請	二零一八年八月
						TQ-B2302 (正大天晴)	3期	二零一八年七月
						WBP-264 (華蘭基因工程)	3期	二零一八年八月
						SCT510 (神州細胞)	3期	二零一八年十二月
						AK-3008 (安徽安科生物工程)	3期	二零一九年四月

附註：

- (1) 由於臨床開發固有的不確定因素，上表僅包括已進入3期臨床試驗階段的中國競爭對手。由於預期中國將成為我們首先推出核心產品的主要市場，我們一般將其他中國生物製藥公司視為主要競爭對手。此外，倘各參照藥已在中國就相關適應症獲批准上市，則該等藥物亦被視為主要競爭對手。
- (2) 表示公開披露相關狀態的日期。
- (3) 已納入國家醫保目錄。利妥昔單抗、曲妥珠單抗及貝伐單抗各自在國家醫保目錄下的報銷百分比介乎70%至90%，視乎省份而定。
- (4) 美羅華在中國尚未獲准用作類風濕關節炎適應症。
- (5) 符合潛在適應症擴展的資格。進一步詳情請參閱「業務－我們的生物創新藥」。
- (6) 於若干省份，二零一九年修美樂的價格下降至每40毫克人民幣3,160元。

業 務

獎項及認可

我們曾獲得多項獎勵及認可，反映了我們受到的廣泛好評及卓越的行業成就。下表載列近期我們獲得的主要獎項及認可：

年份	獎項或認可	頒發機構
二零一六年	高新技術企業	上海市科學技術委員會 上海市財政局、 上海市國家稅務局及 上海市地方稅務局
二零一七年	中國最佳生物工藝卓越獎	IMAPAC
二零一七年	創新單抗開發前沿技術創新獎	IMAPAC
二零一七年	二零一七年中國醫藥 健康明日之星	德勤·關黃陳方會計師行
二零一八年	二零一七年亞洲 年度生物科技企業	Annual BioPharma Industry Awards
二零一八年	中國生物醫藥 一次性生產技術工藝創新獎	IMAPAC
二零一八年	中國最具潛力企業	安永
二零一八年	中國最具投資價值企業50強	Venture 50
二零一八年	未來之星	中國企業家
二零一九年	中國最具創新力企業	福布斯中國
二零一九年	卓越生物醫藥企業	《中國融資》

土地及物業

於二零一九年三月三十一日，我們並無任何房地產。我們在中國大陸、台灣及美國租賃房地產，主要作為我們的研發設施、辦公室及生產基地。於二零一九年三月三十一日，我們在中國大陸、台灣及美國分別租賃合共35,290平方米、1,618平方米及16,489平方英尺的物業。我們的租約的主要條款一般如下：(i) 租期為一至五年；(ii) 固定年租，通常需要提

業 務

前支付；(iii)我們一般獲准進行該等物業的租賃裝修，相關費用由我們承擔；(iv)租約可在雙方同意下續簽；及(v)任何一方可在若干慣常條件下以通知形式並支付終止費而提前終止租約。於最後實際可行日期，我們於中國所租賃物業的租賃協議均尚未完成向有關監管部門辦理租賃登記，但中國法律顧問表示，未辦理登記並不影響有關租賃協議的有效性。進一步詳情請參閱「風險因素－與我們的經營有關的風險－我們可能因未登記中國租賃協議而面臨處罰」。

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，本招股章程獲豁免遵守公司(清盤及雜項條文)條例附表三第342(1)(b)條的規定(該條規定須就我們所有於土地或樓宇的權益編製估值報告)，理由為於二零一九年三月三十一日，我們並無任何單一物業的賬面值佔我們總資產的15%或以上。

保險

我們相信，我們投購的保險符合我們經營所在司法權區的行業慣例，如財產及業務中斷保險、死亡或工傷保險及與使用我們的生物製劑有關的產品責任保險。然而，我們的保險可能不足以涵蓋對產品責任或我們固定資產損壞的所有索償。進一步詳情，請參閱「風險因素－與我們的經營有關的風險－我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的索償均可能導致我們付出高昂代價及資源分散」。

內部控制及風險管理

我們已制訂一系列內控政策、流程及計劃，用以合理地保證有效及高效的運營、可靠的財務報告及遵循適用法律法規。我們的審核委員會及財務部主要負責監督內部控制政策、流程及財務報告制度的實施以及任何缺陷的整改。有關我們審核委員會經驗及資格的更多詳情，請參閱「董事、監事及高級管理層」。為增強內部控制，我們於二零一八年委聘一名第三方內部控制顧問就本公司及我們的附屬公司的內部控制執行若干制定流程。於最後實際可行日期，概無有關我們內部控制制度的重大待決事宜。

我們已採取多項內部控制政策、措施及程序，以支持我們的有效運營、可靠的財務報告及遵守適用法律法規的目標。該等政策、措施及程序包括但不限於我們的採購及支付管理政策、合同管理政策、研發項目管理政策、存貨及資產管理政策、財務及會計手冊、批

業 務

准矩陣政策、質量及生產管理政策、成本管理政策及風險管理政策。該等政策、措施及程序亦旨在確保我們及我們的醫生、研究人員、銷售人員及其他員工在與合同開發組織及合同生產組織來往、銷售及營銷、藥物研究及開發以及與患者及客戶接觸時遵守反賄賂、反腐敗及制裁法律。

環境、工作場所健康及安全事宜

我們受到營運所在司法權區的環境保護及職業健康與安全法律法規的規限。我們已制定內部政策及制度，旨在確保我們遵守該等要求。於往績記錄期，我們於二零一七年、二零一八年及截至二零一九年三月三十一日止三個月用於遵守適用的環境及工作場所健康及安全法律法規的總成本分別為人民幣0.9百萬元、人民幣1.1百萬元及人民幣0.1百萬港元。隨著我們的候選藥物在獲得監管部門批准後進入商業化生產階段，我們預期此類成本將會增加。

在環境保護方面，我們意識到我們的環保義務，並積極尋求在可行的情況下實施環保技術及解決方案。例如，我們根據適用的法律法規，委聘符合資格的第三方為我們所有的研發及生產活動妥當處理有害廢物。我們亦有專門的團隊負責監督我們對環境、健康及安全相關法規及政策的遵守情況，並監督我們相關內控措施的實施，例如：(i) 在我們的設施採取適當的安全措施並實施最佳操作流程；(ii) 對員工進行定期安全意識培訓；(iii) 定期檢查我們的設施，以識別及消除任何潛在的安全隱患；(iv) 採用適當的流程處理任何有害廢物；(v) 貫徹記錄制度及處理我們設施內發生的意外；及(vi) 委聘符合資格的第三方開展定期環保合規監督工作。

我們亦強調為員工及臨床試驗參與者提供安全的工作環境。我們將安全實踐、事故預防及事故報告的工作安全指引納入我們員工培訓及上崗流程的核心，並確保臨床試驗受試者在招募時及在必要時持續知悉安全事宜。此外，我們會定期對臨床試驗場所、試驗室及生產基地進行安全檢查。

我們於營運過程中並無發生任何與環境、健康及安全有關的重大事故。

業 務

牌照、許可證及批准

我們須就於各司法權區的業務營運取得及重續若干牌照、許可證及批准。有關更多資料，請參閱「監管概覽」。本公司持有上海市食品藥品監督管理局頒發的《藥品生產許可證》，有效期至二零二零年十二月三十一日。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們已取得對我們的營運而言有重大影響的所有必需的牌照、許可證及批准，且所有該等牌照、許可證及批准均處於其各自有效期內。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們在續期該等證書、許可證及牌照方面未遇任何重大困難，且目前我們預期於到期重續時(如適用)不會存在任何重大困難。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並未因任何與維持及重續我們的重要牌照、許可證及批准有關的不合規行為而受到有關政府機關處罰。

法律及監管事宜

我們於日常業務過程中或不時牽涉法律訴訟。於最後實際可行日期，我們並無發起任何可能對我們財務狀況或經營業績造成重大不利影響的訴訟或仲裁程序，亦無任何待決或針對我們或我們董事的此類訴訟或仲裁程序。

於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並無發生任何董事認為會個別或共同對我們的財務狀況或經營業績造成重大不利影響的不合規事件。