

## 概覽、優勢及策略

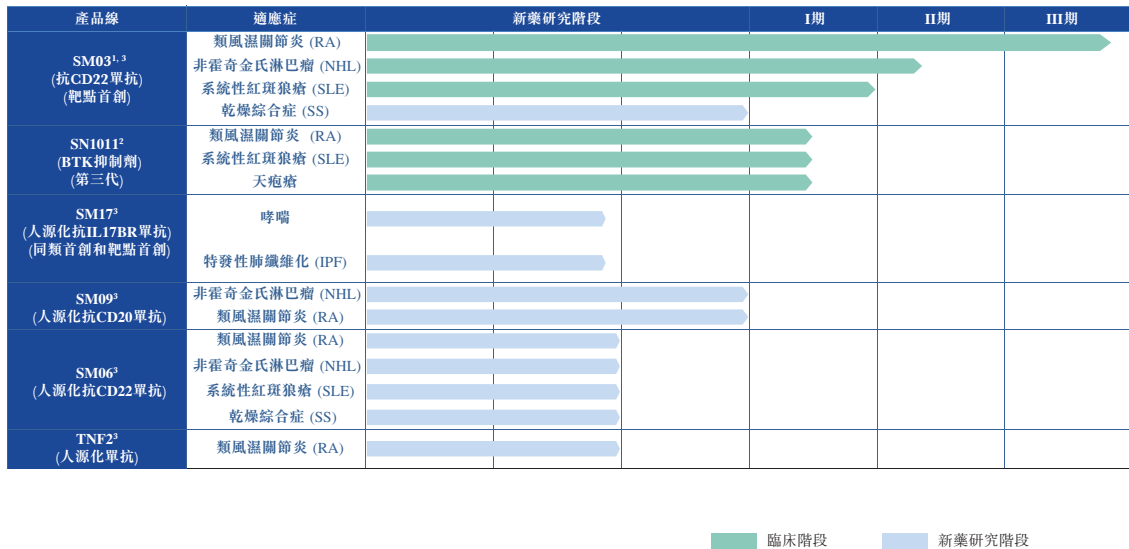
### 概覽

我們是專門研究、發展、製造及商業化免疫性疾病療法的香港生物製藥公司，主要研製以單克隆抗體為基礎的生物藥。憑藉在香港的研發能力及在中國的製造能力，我們致力成為開發創新藥以填補未滿足醫療需求的全球領先生物製藥公司。自成立以來，我們專注研發工作，並已建立相輔相成的豐富在研藥物管線，包括以單克隆抗體為基礎的生物制劑和新化學實體(NCE)，可治療多種免疫性疾病適應症。我們的旗艦產品SM03是全球同類靶點中首個治療類風濕關節炎的潛在單抗藥物，並對其他免疫性疾病具有潛在療效。我們的管理層團隊由科研及商業管理經驗豐富的人員組成，在其領導下，我們建立了一個綜合整個產業鏈元素的業務模式，涵蓋研發、臨床試驗及生產。在此業務模式下，我們利用在新藥研發、臨床發展及內部生產能力方面的經驗證的實力，達成多項臨床試驗及後續商品化過程。我們的願景是成為免疫性疾病創新療法的全球領先者。

作為大中華地區的行業先鋒，我們已建立並持續擴展我們的產品組合。截至最後實際可行日期，我們的產品組合包括兩項處於不同臨床試驗階段用於治療多種免疫性疾病的在研藥物及四項處於新藥研究階段的在研藥物。這些在研藥物的目標在於治療類風濕關節炎(「RA」)、系統性紅斑狼瘡(「SLE」)、哮喘、天皰瘡、乾燥綜合症(「SS」)及其他免疫性疾病。其中，我們內部從頭開始研發的旗艦產品SM03具有潛力成為全球首項用以治療類風濕關節炎的抗CD22(即在B細胞獨家發現的新抗原)單克隆抗體，並對其他免疫性疾病具有潛在療效。SM03目前在中國處於類風濕關節炎III期臨床試驗，我們計劃於二零一九年底前完成受試患者的招募。此外，我們已完成SM03治療非霍奇金氏淋巴瘤及系統性紅斑狼瘡的I期臨床試驗，並計劃於二零二零年在中國啟動針對系統性紅斑狼瘡的II期臨床試驗。SM03用於治療乾燥綜合症，目前正處於新藥研究階段。SN1011是我們的第三代共價可逆布魯頓酪氨酸激酶(「BTK」)抑制劑，用於治療類風濕關節炎、系統性紅斑狼瘡及天皰瘡，在長期用藥方面具備更高選擇性及更卓越療效及安全性，目前在澳洲處於I期臨床試驗，我們預計於二零一九年底前完成I期臨床試驗，截至最後實際可行日期，已有16名受試者分兩組完成給藥。SM17處於新藥研究階段，開發用於治療哮喘及罕見疾病特發性肺纖維化(「IPF」)。我們擬於二零二一年第一季度前進行人體臨床試驗。我們的產品屬策略性定製，為患者提供多項治療選擇。我們所有產品均相輔相成以達到慢性疾病管理之目標。

我們通過不同的作用機理研發多種在研藥物以治療免疫性疾病，尤其是類風濕關節炎及系統性紅斑狼瘡。我們在持續專注於研發單克隆抗體生物藥的同時，亦尋求以小分子新化學實體對現有的在研產品進行補充及多元化，為各類適應症、疾病進展階段及發病機制向患者提供更多治療方案的選擇。

下圖概述截至最後實際可行日期我們各項在研藥物的研究與發展狀況。



附註：

- 1) 我們的核心產品SM03正處於RA、NHL及SLE各個臨床階段。SM03的IND批准現由深圳龍瑞藥業有限公司代為持有。有關我們與龍瑞關係的詳情，請參閱「我們與龍瑞的關係」。
- 2) 我們的NCE在研藥物現在澳洲處於I期臨床試驗階段。
- 3) 為在研生物製劑。

我們的在研藥物組合囊括整個免疫領域，我們相信這將促使我們能為患者提供覆蓋整個領域適應症的全面治療方案。我們相信，我們在免疫領域方面的投入、經驗及成就，已加快和提升了發現及發展多種免疫性疾病新型療法的進程和行業標準。因此，我們在發現免疫性疾病新的治療方式方面，已積累豐富經驗，藉此我們得以更好地取得免疫性疾病市場的大部分市場份額。我們相信對免疫性疾病的專門化策略及集中專注，使我們與其他行業參與者有效區別。透過對免疫性疾病創新療法的專門研究，我們致力鞏固在此領域的領先地位，從而對研發同類靶點首創或同類首創在研藥物方面與我們構成競爭的行業參與者設置更高的准入門檻。隨著在研產品系列多元化及不斷擴展，我們相信已佔據有利地位，可成為發展免疫性疾病療法的行業領先者。

我們的在研產品享有樂觀的市場前景。根據弗若斯特沙利文的資料，自身免疫性疾病（包括類風濕關節炎、系統性紅斑狼瘡、乾燥綜合症及天皰瘡）的全球市場規模於二零一八年達到1,137億美元，並預期將於二零三零年達到1,913億美元。由於中國市場上可選擇的治療方案大多基於TNF- $\alpha$ ，因此其他選擇有限，中國自身免疫性疾病的市場格局與全球市場截然不同。於二零一八年，中國自身免疫性疾病市場規模達到人民幣134億元。鑒於診斷率上升加上龐大的未滿足醫療需求，中國自身免疫性疾病市場預期將於二零三零年前達到人民幣1,330億元。由於生物藥將取代NCE成為自身免疫性疾病的主要治療方案，故治療自身免疫性疾病的生物藥極具前景。隨著此趨勢，自身免疫性疾病的全球生物藥市場規模於二零一八年達到745億美元，並預期將於二零三

零年達到1,429億美元。直到最近幾年，由於診斷率低及缺乏治療選擇，自身免疫性疾病的中國生物藥市場仍然供應不足。自身免疫性疾病的中國生物藥市場規模於二零一八年達到人民幣25億元，並預計將於二零一八年至二零二零年按複合年增長率34.6%進一步擴張，並於二零二零年達到人民幣878億元。強勁的增長幅度由疾病診斷率增加、研發投資增加及有利的政府政策所帶動。因此，弗若斯特沙利文預計，到二零二零年，生物藥將佔中國自身免疫性疾病療法市場66.0%的市場份額，而二零一八年的市場份額則為18.5%。根據弗若斯特沙利文的資料，治療其他自身免疫性疾病（包括過敏性哮喘及特發性肺纖維化）的生物藥市場，目前供應不足，擁有增長潛力。隨著中國的患者人數及未滿足市場需求不斷增加，治療其他免疫性疾病的生物藥在未來將持續增長。有關我們在研產品前景的行業資料，請參閱「行業概覽－免疫疾病市場」。

我們的在研產品系列由我們既有的全方位平台支持，該平台綜合整個產業鏈的內部能力，如我們強大而獨立的靶點識別、在研藥物開發、臨床前研究、臨床試驗、臨床生產、質量控制及質量保證、監管批准及直至商業化階段的商業規模化生產，以及發現及發展在研藥物的所有其他程序。我們相信此等全面的能力，在大中華地區僅有少數優質生物製藥公司方可比擬。我們的平台提供受專利保護的科技及專有知識，讓我們可深入了解藥物的發現及發展過程。誠如我們的潛在同類靶點首創及同類首創在研藥物所證明，我們有能力識別新靶點、發展創新藥物，並透過臨床驗證實施研發計劃。儘管我們主要專注於內部從頭開始的發展，我們的平台亦可將處於不同發展階段的外部在研藥物納入我們的在研產品系列以提早達到商品化階段。

我們經實證的研發實力亦促成我們與信譽昭著的公司和學術機構進行合作。LifeArc乃一間位於英國的醫療研究慈善組織，委聘本公司共同研發其人源單克隆抗體以對抗在ILC2細胞內發現的受體IL17BR（我們其後將其命名為SM17），以認可我們在研發及臨床開發方面的成就。SM17最初由Andrew N.J.McKenzie博士（英國皇家學會會員）在分子生物學MRC實驗室研發，而我們獲LifeArc委託進一步研發SM17，進行臨床試驗並將其進行商品化。McKenzie博士亦為我們科學顧問委員會的成員。我們除與商界合作，香港及中國內地許多知名大學亦聯絡我們進行聯合研究計劃及出版學術刊物，足以體現我們的研發成就。這些聯合努力讓我們繼續在此領域屹立於科技發展的前沿。

我們在海南省海口市擁有生產基地。我們亦在江蘇省蘇州市興建商業化規模的生產設施，此乃我們商業化計劃的一部分。根據弗若斯特沙利文的資料，中國的生物製藥行業近年來經歷了重大的監管變化，並預計在可見未來變得更具競爭性。這些變化包括隨着患者意識的提高，對生物製藥產品的需求上升，以及生物製藥產品的平均價格下降。我們相信由於擁有自有產能，讓我們能利用上述趨勢產生的機遇。我們能夠有效管理成本、質量控制及保證、數據安全及生產過程的其他方面，從而解決因監管規定不斷改變及競爭格局愈趨激烈在商品化過程中遇到的挑戰。



本公司由梁博士創立，梁博士乃極受尊崇的科學家，在分子免疫學及治療用單克隆抗體的領域擁有三十年經驗。梁博士亦為務實的企業家，成功應用科學原理進行商品化過程。彼首先提出、發展及實踐的功能人源化概念，是我們研發過程中具關鍵作用的新型抗體再造工程方法。梁博士亦為首位成功發展人源化CD22單克隆抗體的科學家。作為大中華地區少數在生物製藥行業各個環節富有經驗的企業家之一，包括識別新靶點、藥物發現、臨床前研究、臨床開發及製藥方面，梁博士的遠見卓識及領導才能，對我們的成功至為重要。

作為位於香港的少數生物製藥公司之一，我們受惠於香港政府致力提倡及促進生物科技行業的政策，包括生物製藥公司的政策。我們利用香港科學園的資源及基礎設施以進一步推動我們的發展。

我們相信，我們佔據有利地位，可通過我們的競爭優勢、現有能力及策略規劃捕捉重大的全球機遇。

### 我們的競爭優勢

我們相信以下競爭優勢是我們達致成功的因素。

**我們接近商業化的在研藥物SM03經臨床驗證為治療類風濕關節炎及對其他免疫性疾病具有潛在療效的同類靶點中首創的抗CD22單克隆抗體藥物。**

我們的旗艦在研藥物SM03是我們在開發免疫性疾病革新療法方面取得卓越成就的證明。SM03是B細胞限制性抗原CD22特有的一種特異單克隆抗體，專為治療類風濕關節炎(RA)以及系統性紅斑狼瘡(SLE)及乾燥綜合症(SS)等其他免疫性疾病而開發。截至最後實際可行日期，我們是全球少數成功開發針對CD22的治療型裸單克隆抗體的生物製藥公司之一，為當中唯一一家來自大中華地區的公司。迄今為止，SM03是全球首款及唯一一款用於治療類風濕關節炎的臨床階段抗CD22單克隆抗體藥物。除我們對SM03的知識產權保護外，我們能夠通過我們的研發工作制定QC專項標準，包含市場上未有提供的CD22專有靶點細胞系列，以提高我們潛在競爭對手的准入門檻。我們計劃於二零二零年下半年向NMPA提交SM03的NDA。

SM03是潛在同類靶點中首創在研藥物，有別於用作治療RA的常規生物製劑，如以TNF- $\alpha$ 、IL6、IL17及CD20為靶向的單克隆抗體。類風濕關節炎(RA)的常規治療集中於中和可溶性炎性因子／細胞因子或消除引起類風濕關節炎(RA)症狀的B細胞。根據弗若斯特沙利文的資料，最多40%的患者對上述可溶性因子的中和沒有反應，而最初對這些因子起反應的患者最終會對類似的治療產生耐藥效果。B細胞靶向被證實是使用該等可溶性因子治療的無反應患者和難治型患者的替代治療方式。雖然CD22和CD20僅在B細胞上表達，但靶向不同抗原的單克隆抗體具有不同的生物學結果。抗CD20單克隆抗體可完全消除外周B細胞，伴隨著B細胞調節功能的喪失，導致嚴重的副作用；而SM03通過不同的作用機制抑制B細胞活性，但不會消除B細胞群。該特徵導致減輕自身免疫，同時維持免疫調節功能。這些結果在北京協和醫學院領導的II期臨床試驗中得到證實，與市售靶向TNF- $\alpha$ 和CD20抗原的單克隆抗體的公開臨床數據相比，該試驗證實了SM03對類風濕關節炎(RA)的功效和優異的安全性。

我們相信SM03作為現有治療方法的補充或替代性療法，商品化後將滿足長期未滿足的醫療需求並可推進類風濕關節炎(RA)的治療。該等有利的比較結果可能會為在類風濕關節炎(RA)治療方面採用SM03的商業前景帶來支持，並使我們能夠部署體現SM03的商業潛力。由於SM03可能首先在中國商品化，我們相信其可佔據類風濕關節炎(RA)市場的重大份額。根據弗若斯特沙利文的資料，二零一八年，中國有590萬人被診斷患有類風濕關節炎(RA)，預期到二零二三年患者人數將達到610萬人。目前，中國類風濕關節炎(RA)生物藥物市場以TNF- $\alpha$ 為主。中國市場引入進口藥物及國內生物仿製藥以及患者對類風濕關節炎(RA)的認識加深，令到類風濕關節炎(RA)療法的可及性及可負擔性提高。因此，根據弗若斯特沙利文的資料，預計到二零三零年，中國類風濕關節炎(RA)治療市場將由二零一八年的人民幣115億元增至人民幣833億元。基於SM03的療效水平及安全性，我們認為SM03不只將佔據對常規療法並無反應或對該等療法產生抗藥性的患者群市場，而且將亦佔據常規療法現有市場份額的一大部分。

憑藉我們能夠成功開發SM03用作治療類風濕關節炎(RA)的療法，我們亦正積極開發將SM03用作治療其他適應症。例如，我們已完成SM03治療系統性紅斑狼瘡及非霍奇金氏淋巴瘤的I期臨床試驗，並正在中國進行SM03治療非霍奇金氏淋巴瘤的II期臨床試驗。

我們預期，我們成功開發SM03使我們能夠準備好通過引入其他產品，在其他免疫領域取得重大進展。

**我們是大中華地區少數擁有發展完備的全方位平台的生物製藥公司之一。**

我們是大中華地區少數具備全面能力的生物製藥公司之一。我們已建立具有產業鏈佈局的平台，標準化及系統地監控研發、臨床試驗及製造過程。該綜合平台將所有行業功能集結成為一體，當中包括靶向識別、在研藥物開發、臨床前研究、臨床試驗、臨床生產、質量監控及質量保證、監管審批及商業規模生產以至商品化階段。由於預期SM03的商品化，我們建立我們的銷售及營銷團隊，且計劃將商品化流程整合到我們的平台。

我們的研發體系、臨床試驗管理體系及生產系統構成一個全方位平台。該平台讓我們的(1)研發團隊能夠評估在研藥物的科學價值；(2)臨床試驗管理團隊能夠開發在研藥物，以實現其治療潛力及監察監管事務；及(3)生產團隊能夠進行大規模生產。通過該平台，我們對基礎生物科學、在研藥物開發、技術吸收及程序優化同樣重視。我們相信，我們的產業鏈佈局及我們所具備的能力使我們能夠從其他行業參與者中脫穎而出，使我們在同業中具有競爭優勢。通過進行內部研發及積極主導臨床試驗，梁博士與我們的專家團隊能夠指揮及監督整個開發過程，以確保我們的臨床研究及生產的科學性和完整性得到驗證。我們不會依賴CMO進行生產，讓我們能夠有效地管理質量控制流程、生產規模及生產成本。最重要的是我們自行獨立開發我們的在研藥物，無需與外部各方分享我們的知識產權，因此，與依賴第三方完成其開發階段的公司相比，我們較為不易受到資料外洩及流程不確定的影響。

我們核心體系的詳情如下：

**研發體系：**我們的研發體系讓我們能夠擁有全過程開發能力，並將識別和開發在研新藥的整個過程整合，當中包括研發方向的初步指引、通過基本及轉譯研究進行目標驗證及確認、抗體篩選及功能鑒定、抗體人源化、生物活性測定開發、構建細胞系、由生物反應器生產到抗體純化及配製的生物加工、過程開發及臨床前研究的實驗設計。以下專有技術及自行開發的方法是證明我們具備卓越研發能力，使我們從同業中脫穎而出的例證：

- **創新的研究能力：**我們創新的研究能力賦予我們能夠評估抗體或NCE的開發潛力以及其與我們產品開發策略的相容性。除促進我們的在研新藥的開發外，其亦使我們能夠成功將來自業務合作夥伴的SM17及SN1011融入我們的平台進行進一步開發。
- **蛋白質及細胞系構建技術：**我們擁有十分嫺熟的分子生物學及細胞系構建技術，開發出改造抗原及抗體的新方法。我們亦會利用該等技術來設計表達抗體開發中的難以純化抗原的細胞系、或產生抗獨特型抗體及設計表達細胞表面的抗獨特型抗體碎塊的細胞系，供用於對我們的新抗體進行臨床評估及質量監控。
- **功能性人源化：**梁博士開發了這種抗體框架重塑技術，用於將鼠科動物單株抗體人源化。與傳統的CDR移植技術比較，我們的專有方法更有可能降低抗體的免疫原性，從而在不會降低所產生抗體的親和力的情況下通過減少或消除重塑抗體的回復突變鼠科動物殘基的需要，提高抗體的耐受性及接受性。
- **細胞系開發技術：**該項先進技術專為構建抗體及建立細胞庫而設計。我們具備必要的專業知識及功能，通過多輪生物反應器生產及擴大生產規模的DOE實驗生成高產細胞系及優化生產流程，確保生產過程穩健。

**臨床試驗管理體系：**我們臨床試驗管理團隊經驗非常豐富，與我們的監管事務團隊緊密合作，共同安排及展開我們的臨床試驗。我們的臨床團隊草擬臨床試驗協議、監督委託研究機構執行我們的臨床計劃及分析臨床數據，以確保臨床試驗的整體真實性。此外，我們的臨床團隊亦參與臨床前研發階段，以評估在研藥物的開發潛力及評估其進行臨床試驗是否合適。作為我們臨床試驗管理體系的一部分，我們的監管事務團隊經驗豐富，熟悉藥品審批流程不同階段的監管規定，包括由中國國家藥品監督管理局、美國食品藥品監督管理局、歐洲藥物管理局及澳洲政府藥物管理局等不同政府機構發出的指引。



**生產系統：**我們在海口市設有符合生產質量管理規範(GMP)標準的生產廠房，生產能力達到1,200升，包括兩台100升及兩台500升的不銹鋼生物反應器。海口生產基地的生產能力足以滿足我們的臨床及初步營銷需要。我們亦在蘇州興建另一個生產基地以擴大產能，為SM03及產品系列中的其他在研藥物的商品化做好準備。我們預期於二零二一年底前完成蘇州生產基地的建設。我們的蘇州生產基地按計劃佔地約7,000平方米以建造生產區，總生產能力為6,000升。我們了解蘇州獨墅湖高等教育區擬向我們出讓約43,333平方米土地，我們計劃利用我們自本次全球發售收取的所得款項淨額購買該土地並建立我們的中國總部、研發中心及第二個生產基地。有關我們向蘇州獨墅湖高等教育區購買土地的更多詳情，請參閱「未來計劃及所得款項用途」。我們在蘇州的生產區將配備先進設備。例如，我們將安裝定製Sartorius不銹鋼生物反應器及Bosch灌裝機，此乃抗體生產所需的兩大類設備。

該生產基地建成後，我們相信我們的內部製造能力將能夠滿足我們的臨床試驗及商業生產需求。經考慮質量、成本、可管理性、可擴充性及控制，我們的設施及設備的設計及製造均符合國際慣例，並且支持我們的長期戰略計劃。例如，我們的設施預計將配備三台2,000升的不銹鋼生物反應器，而非使用拋棄式一次性使用生物反應器。儘管初始投資金額較高且安裝前置時間較長，但我們認為使用不銹鋼生物反應器的長期效益很多，例如，從長遠來看，可變成本較低、減少對一次性使用生物反應器供應商的依賴及供應中斷的風險降低以及可擴大產量。蘇州生產基地的整個製造過程的流程及控制旨在遵守最新的cGMP要求，以便我們的生產能夠符合全球各地的不同藥品監管機構(如中國國家藥品監督管理局、美國食品藥品監督管理局、歐洲藥物管理局及澳洲政府藥物管理局)的臨床及營銷審批要求。

我們相信，憑藉我們的全方位平台及內部能力，我們已為充分把握市場機遇做好準備。我們將繼續利用我們的平台及能力，旨在開發出一系列首創的一流靶點藥物治療免疫性疾病，鞏固我們作為研發驅動型生物製藥公司的地位，增強我們在中國及全球的競爭優勢。

**我們擁有不斷擴大的用於治療免疫性疾病的在研藥物組合，瞄標增長潛力大的市場。**

截至最後實際可行日期，我們已建立由六種在研藥物組成的產品管線。我們的在研藥物組合針對大部分醫療需求未得到滿足的各種免疫性疾病及潛在市場範圍。我們的在研藥物通常彼此之間不會相互競爭，亦有相互補足作用，並形成治療免疫性疾病的完整藥物組合。我們的在研藥物組合是以單克隆抗體為基礎的生物藥及小分子新化學實體的組合。我們的目標是能夠在探索日後的在研藥物的同時，保持這種雙管齊下的方法，以確保我們的藥物組合具備足夠的多樣性及覆蓋層面。

我們的在研藥物組合包含範圍廣泛的免疫適應症在內。除SM03外，我們亦確定以下藥物為我們的主要產品。

- **SN1011:** SN1011是我們的第三代可逆共價BTK抑制劑，其設計在治療類風濕關節炎、天皰瘡及系統性紅斑狼瘡長期用藥方面具備更高選擇性及更卓越療效。由於傳統BTK抑制劑受作用機理的制約，其因靶點親和力不足及缺乏選擇性而被證實不適合用於治療慢性疾病，且大多數被當作治療腫瘤的藥物。SN1011是通過合理藥物設計方法開發的第三代可逆共價新化學實體，其中新化學實體賦有有利於長期使用BTK抑制劑的特質。SN1011選擇性地抑制B細胞活性，並且顯示能夠有效抑制CIA（膠原誘導性關節炎）及CAIA（膠原抗體誘導性關節炎）鼠型關節炎及鼠型MRL/lpr狼瘡的炎症反應。SN1011現在澳洲開始進行免疫性疾病的I期臨床試驗。截至最後實際可行日期，已有16名受試者分兩組完成給藥。
- **SM17:** SM17的潛在首款標靶抗體展示了對多種適應症可能具有的療效，當中包括哮喘及IPF（特發性肺纖維化）。SM17母源抗體的施用可以顯著減少氣道中性白細胞增多及抑制鼻病毒加劇哮喘模型中的氣道嗜酸性粒細胞和淋巴細胞反應。在博來霉素誘導IPF模型中，該抗體亦顯著減少肺膠原沉積。此外，該抗體抑制ILC2s中炎症因子的釋放，此乃引發哮喘和IPF成因。這種獨特的機制使SM17有別於其他目前獲批准靶向ILC2s下游途徑的哮喘治療性抗體。SM17的臨床前數據和獨特的作用機制使我們相信SM17可能比其他獲批准的生物製劑對哮喘治療有更廣泛和更有利的作用。我們目前正通過我們的全方位平台生成及收集必要數據，準備提交IND。我們預期SM17將於二零二一年首季進入臨床試驗階段。

我們專注於開發治療廣泛的免疫性疾病的療法。作為該項工作的一部分，我們精心選擇靶點，以確保通過不同渠道的不同作用機制達到治療效果，從而涵蓋廣泛的免疫功能紊亂。已知B細胞通過多種免疫相互作用和細胞因子分泌調節免疫系統；而SM03則與CD22相互作用，恢復其對自體組織的免疫耐受，從而減輕RA、SLE及SS的症狀，並具有治療其他免疫功能紊亂的潛力。BTK抑制劑的作用是抑制一組不同的分子參與一個獨立的信號傳導通路，以達到類似的治療效果。這兩種分子在處理異質性患者群體時相輔相成，其中無應答者及對一個靶點（如CD22）產生耐藥性者可以另一靶點（如BTK）替代，反之亦然。臨床證據表明，BTK抑制劑對一種罕見的免疫性疾病——尋常型天皰瘡有效，而抗CD22抗體顯示對小鼠阿爾茨海默病有效；證明不同的靶點能擴大可治療疾病適應症的範圍。另一方面，SM17靶向免疫系統中完全不同的細胞分子。SM17與已知可引發哮喘的ILC2（2型先天淋巴細胞）表面表達的受體IL17BR相互作用。該抗體不僅能影響哮喘的治療反應，而且具有治療多種免疫性疾病的潛力，如潰瘍性結腸炎及IPF。由於針對多個靶點的獨特作用機制，我們的產品為患者形成了一個非競爭性、互為補充的治療方案組合。



預期中國免疫性疾病市場將迅速增長。由於中國人口龐大加上免疫性疾病發病率不斷上升，因此對創新療法存在巨大的未滿足需求。隨著醫藥行業的資本投資金額不斷上升及政府推出有利行業的政策，免疫性疾病療法的發展及改進將推動中國市場增長。根據弗若斯特沙利文的資料，受到研發投資的增加及生物製劑治療的進步所推動，發展成熟的全球免疫性疾病治療市場將實現穩定增長。在我們在研藥物的先進特性及最佳市場預測兩者相結合的情況下，我們認為，我們的在研藥物商品化後便可爭奪重大市場份額。有關我們在研藥物的前景的資料，請參閱「行業概覽－醫藥市場概覽」。

**我們經驗豐富且凝聚力強大的管理團隊由我們的創辦人領導，發揮卓越的領導力及為我們提供指引。**

我們由經驗豐富的科學家及醫藥高管團隊領導。我們的管理團隊具備整個產業鏈的互補專業知識，當中包括藥物發現、過程開發、臨床開發、跨轄區監管合規、生產、商品化及融資等方面的專業知識。

我們的創辦人梁博士亦兼任首席執行官一職。梁博士在分子免疫學及單克隆抗體開發領域擁有豐富經驗。在梁博士領導下開發的單克隆抗體已在美國、歐洲及中國進入不同的臨床階段。梁博士是全球首名引入、發展及實現功能性人源化概念的科學家，這對於我們的臨床開發過程至關重要。梁博士在CD22靶點方面擁有超過25年研究經驗，並且是首位成功發展人源化CD22單克隆抗體的科學家。梁博士取得香港中文大學的免疫藥理學哲學碩士學位及牛津大學的分子生物學博士學位。梁博士於一九九二年在耶魯大學完成博士後研究。

除了其深厚科學背景外，梁博士亦是一位務實的企業家，對整個產業鏈有著深入認識，我們相信這點非其他人所能夠輕易效仿。梁博士對行業抱有的願景成為本公司發展的推動力，梁博士具備的全面專業知識使其能夠監督及指導本公司業務發展的各個方面。梁博士各方面的廣博專業知識源於其豐富經驗。在成為一名企業家及成立本公司之前，梁博士曾在一家上市製藥公司獲擢升，並擔任生物研究部門的執行主管。在返回香港後，梁博士曾任香港生物科技研究院院長。

我們的核心管理團隊由頂尖大學的畢業生組成，具有在國際及國內企業及醫療機構任職的豐富工作經驗。我們的研發團隊主要由擁有豐富研究經驗的碩士及博士學位持有人組成。我們相信，我們研發團隊成員之間的互相補足技能，能夠在研發、臨床試驗及商品化方面建立競爭優勢，這對於本公司的業務發展至關重要。我們的核心團隊成員由梁博士精心挑選，務求建立由意氣相投的成員組成的融洽團隊。於往績記錄期，該核心團隊的離職率一直較低。

除了內部領導外，本公司的諮詢委員會聘請世界知名專家（截至最後實際可行日期包括劍橋大學的Andrew N.J.McKenzie博士及麻省理工大學的Chen Jianzhu教授）擔任顧問，為我們提供戰略指導及科學驗證。我們相信，諮詢委員會在就科學方法及產品開發的方向提供中立公正的意見方面起著關鍵作用。

我們相信梁博士及執行團隊是本公司的支柱，並將利用免疫性疾病專業知識到業務管理方面的互相補足技能及行業願景，帶領本公司取得更大的成就。

### 我們的策略

我們相信以下策略將對本公司的發展作出貢獻。

#### *迅速推進旗艦產品SM03走向商品化*

我們計劃迅速推進SM03的開發。我們預期於二零一九年底前完成SM03類風濕關節炎治療III期臨床試驗的患者招募，並計劃於二零二零年下半年向國家藥品監督管理局提交我們的新藥申請(NDA)。我們亦計劃通過在澳洲進行橋接臨床研究來開始SM03的全球開發，其後按計劃在美國進行臨床試驗。除努力將SM03開發成為治療類風濕關節炎的藥物外，我們亦將會推進用於治療非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、系統性紅斑狼瘡(SLE)及乾燥綜合症(SS)的SM03臨床試驗，以擴大SM03在填補未滿足醫療需求時的醫藥用途。

為籌備將我們的產品商品化，我們現正組建一隊由營銷、銷售及管理專家組成的專業團隊。預期我們負責商業化的高級管理人員將於二零一九年底前就任。我們的目標是組建一個全服務營銷團隊，以有效地推廣產品。我們為推出SM03制定明確藍圖，並成立強大的銷售及營銷團隊以支援SM03進行商品化。通過推出SM03及預期日後獲得認可，我們計劃利用我們關於免疫性疾病的戰略重點及SM03是潛在全球同類靶點首創單克隆抗體藥物優勢，組建一隊世界級的商務團隊，專門負責免疫性疾病藥物的推廣及銷售，從而為我們其他在研藥物日後進行商品化開創先例及成功框架。我們預期能夠從SM03的商品化中獲得寶貴經驗，並利用有關經驗來進行未來產品的商品化。

#### *我們現有產品管線的進一步發展*

我們已建立了一個精心設計的產品管線，以提供全面的免疫性疾病治療選擇。除了SM03之外，SN1011及SM17亦具有與SM03互補，成為治療各種免疫性疾病的創新藥物的潛力。我們期望能夠藉著開發該等在研藥物來實現產品協同效應，從而通過產品差異化來提高競爭力。我們擬分配大量人力及財務資源來加快產品管線進行商品化的進程。

SN1011目前正在澳洲進行I期臨床試驗。截至最後實際可行日期，已有16名受試者分兩組完成給藥。我們將加快其臨床試驗速度，以簡化其開發程序。與此同時，我們正向國家藥品監督管理局提交新藥臨床研究申請(IND)，以在中國啟動SN1011的臨床試驗。我們預期於二零一九年底前完成在澳洲進行的I期臨床試驗。我們亦將會繼續進行SM17的臨床前研究。我們對SM17進行的研究已產生適合數據，我們對SM17進行臨床試驗及商品化開發方面的潛力持樂觀態度。我們將繼續利用我們的研發及生產能力來增強產品管線中的其他在研藥物。

**利用我們的研發能力，繼續發現及開發用於治療免疫性疾病的新型藥物**

除我們目前的在研藥物組合外，我們將繼續專注於發現及開發用於治療免疫性疾病的新型藥物，這使我們與同業之間存在著差別。我們將利用我們的全方位平台（包括其所包含的專有技術），繼續追蹤及探索適合開發免疫性疾病藥物的新目標。為推動這項工作，我們亦將會分配大量資源來優化我們的全方位平台，以保持我們在技術及內部能力方面的競爭優勢，並使我們的在研藥物組合更豐富。此外，我們將通過引入及整合各種小分子新化學實體來令產品組合多元化，從而擴大產品組合。

**擴大生產規模來支援產品商品化**

由於預計我們的產品管線不斷增長及臨床試驗進度不斷推進，我們計劃在現時在建設施以外擴大蘇州生產基地的規模，以提高我們的生產能力。我們正在建設我們達到的商業規模的生產基地，並在蘇州安裝三條2,000升不銹鋼生物反應器生產線，以為推出SM03做好準備，並且可能會進一步擴大其生產能力來滿足我們的長期商品化需求。我們相信，提高生產能力將能夠增附我們在該領域的競爭優勢，並且鞏固我們作為一家發展成熟的生物製藥公司的地位。

**憑藉我們作為香港生物製藥公司的地位，強化我們的全球業務**

我們計劃憑藉我們作為少數香港生物製藥公司之一的地位，建立及加強發展我們的全球業務。我們受益於香港的眾多固有優勢，例如歷史悠久的普通法制度促進培養企業家精神及保障知識產權、通過廣泛使用英語與全球各界建立聯繫、擁有一個世界級的金融體系，以及匯聚大量科研及金融人才。該等優勢有助增加我們對潛在投資者及合作夥伴的全球吸引力，例如LifeArc及蘇州信諾維醫藥科技有限公司（「蘇州信諾維」）。迄今為止，我們是少數受益於該等優勢的生物製藥公司之一，我們有意充分利用該等優勢來進一步加強我們的業務，擴大在美國、歐洲及其他主要司法權區的業務經營。

## 我們的產品管線

我們擁有一條包含六種在研藥物，專注於免疫性疾病的產品管線。下表載列截至最後實際可行日期我們在研藥物的研發進展及臨床試驗：

產品線	適應症	新藥研究階段	I期	II期	III期
SM03 <sup>1,3</sup> (抗CD22單抗) (靶點首創)	類風濕關節炎 (RA)	[進度條]			
	非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)	[進度條]			
	系統性紅斑狼瘡 (SLE)	[進度條]			
	乾燥綜合症 (SS)	[進度條]			
SN1011 <sup>2</sup> (BTK抑制劑) (第三代)	類風濕關節炎 (RA)	[進度條]			
	系統性紅斑狼瘡 (SLE)	[進度條]			
	天疱瘡	[進度條]			
SM17 <sup>2</sup> (人源化抗IL17BR單抗) (同類首創和靶點首創)	哮喘	[進度條]			
	特發性肺纖維化 (IPF)	[進度條]			
SM09 <sup>3</sup> (人源化抗CD20單抗)	非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)	[進度條]			
	類風濕關節炎 (RA)	[進度條]			
SM06 <sup>3</sup> (人源化抗CD22單抗)	類風濕關節炎 (RA)	[進度條]			
	非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)	[進度條]			
	系統性紅斑狼瘡 (SLE)	[進度條]			
	乾燥綜合症 (SS)	[進度條]			
TNF2 <sup>3</sup> (人源化單抗)	類風濕關節炎 (RA)	[進度條]			

■ 臨床階段      ■ 新藥研究階段

附註：

- 1) 我們的核心產品。
- 2) 我們的NCE在研藥物現在澳洲處於I期臨床試驗階段。
- 3) 為在研生物製劑。

## 我們的旗艦產品SM03

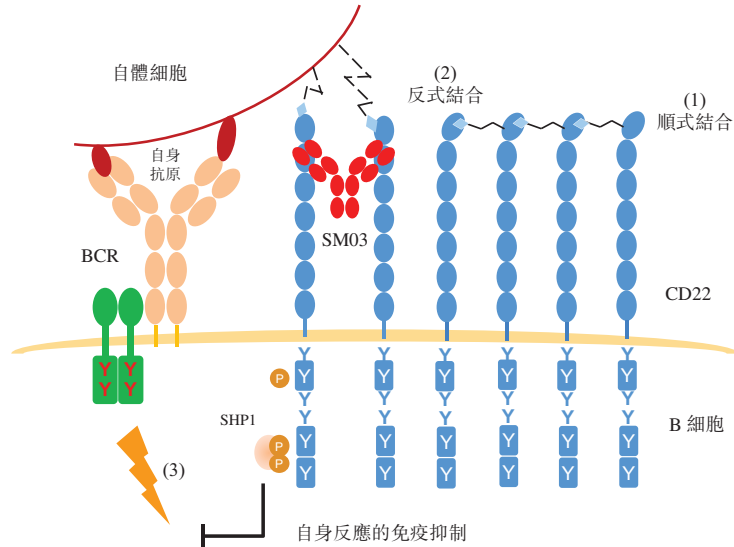
我們自主開發的SM03為就治療類風濕關節炎及有機會治療其他免疫性疾病(如系統性紅斑狼瘡、乾燥綜合症及非霍奇金氏淋巴瘤)而開發的潛在同類靶點首創抗CD22單克隆抗體藥物。SM03使用與目前市面存在的療法截然不同的全新作用機理。作為一種嵌合單抗，SM03並不利用我們的框架修補技術進行抗體人源化。用於治療類風濕關節炎的SM03目前在中國處於III期臨床試驗階段，我們預期其將成為我們首個可商品化的在研藥物。

### 作用機理

SM03是一種重組免疫球蛋白IgG1單克隆抗體，其能夠選擇性地靶向及結合B細胞受體(BCR)的聯合受體CD22。CD22是在成熟的記憶B細胞上發現的細胞表面抗原，但在造血幹細胞、幼淋巴細胞或漿細胞表面不表達。CD22的生物機理複雜，其維持基線水平的B細胞抑制，令體液免疫處於受控狀態。由於CD22是受B細胞限制的抗原，故於治療因B細胞失調引致的自身免疫疾病(如類風濕關節炎及血液惡性腫瘤)時以CD22為靶點。



SM03是一種新型B細胞調節因子，其能夠在一個特定表位上結合CD22以誘導CD22與BCR的共定位。如下圖所示，此CD22從(1)順式結合到(2)反式結合共定位促進CD22對BCR介導信號的抑制功能，從而(3)調節B細胞活性。內吞及胞吞等機制令B細胞表面喪失BCR蛋白可能會進一步干擾BCR激活。



資料來源：弗若斯特沙利文報告

在體外，SM03已顯示能夠抑制B淋巴細胞系生長、引起細胞凋亡及適度依賴抗體的細胞毒性(ADCC)。SM03在體內會適度減少一些外周B細胞的耗竭。

近期研究表明，抗CD22抗體或可透過抑制促炎症性IL-6及腫瘤壞死因子生成，從而調節調節性白細胞介素及促炎症細胞因子平衡。B細胞過度強有力及細胞因子生成發生改變在類風濕關節炎、系統性紅斑狼瘡及乾燥綜合症等自身免疫疾病形成的過程中起重要作用。因此，在該等情況下，以CD22介導B細胞信號為靶向具有較強理據。

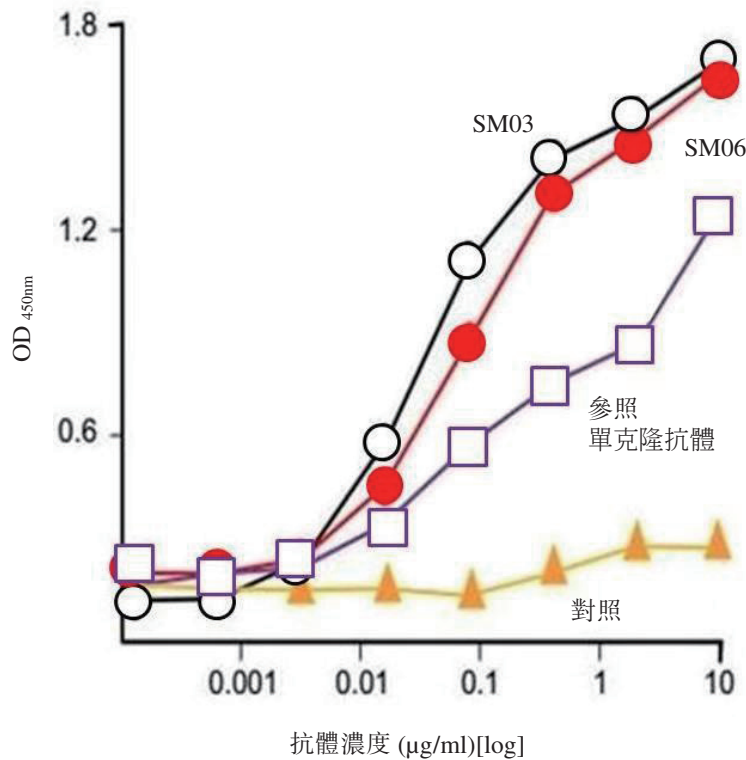
以下有關SM03的親和力、內吞及細胞毒性的描述、數據及數字進一步闡述SM03的作用機制並增強對SM03的作用機制的理解。

### SM03親和力

已就抗CD22的人源化單克隆抗體EPZ治療SLE進行試驗，但未達到主要臨床療效終點。由重組CD22的外部來源以BIAcore方法評估SM03，SM03對人源CD22的親和力為0.8 nM，與參照物單克隆抗體EPZ相比，親和力高近10倍，單克隆抗體EPZ的親和力據報告為7.6 nM(美國專利2015/0239974A1)。根據UCB S.A.發佈的新聞，EPZ的EMBODY 3期臨床計劃包括兩項相同研究，即EMBODY 1及EMBODY 2。EMBODY 1及EMBODY 2乃為期48週的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。在各項研究中，患者(EMBODY 1：n= 786；EMBODY 2：n=788)在四個為期12週的治療週期內接受安慰劑或2,400毫克的EPZ治療，連續四週每週給藥600毫克或連續四週每兩週給藥1,200毫克。所有患者在試驗開始時會服用糖皮質激素，除EPZ或安慰劑外，同時會根據其標準療法方案提供免疫抑制劑及抗瘡疾療法。根據綜合反應指數基於BILAG的

狼瘡綜合評價指數(BILAG-based Combined Lupus Assessment) (BICLA)，研究的主要終點是在第48週時符合治療反應標準的患者比例。UCB S.A.宣佈，兩項針對EPZ治療系統性紅斑狼瘡(SLE)的EMBODY III期臨床研究均未達到其在兩項研究中按兩種計量服用的主要臨床療效終點。除接受標準療法外還接受EPZ患者的治療反應在統計數據上並未顯著高於除接受標準療法外還接受安慰劑患者的治療反應。為確認與EPZ有關的公開結果之間的比較，我們根據公開序列構建與EPZ相當的初始單克隆抗體。對Raji細胞進行直接結合流血細胞計數研究以比較SM03、其人源化版本SM06及EPZ的親和力。

SM03的序列完全不同於EPZ的序列。如下圖所示，EPZ的親和力至少比SM03和SM06低一個數量級。控制組單克隆抗體是特定用於TNF- $\alpha$ 的不相關抗體，並無顯示對Raji細胞的結合性親和力。該結果與我們自身用BIAcore方法對SM03進行的試驗與參照性單克隆抗體的已公佈數據進行的親和力比較一致。除對人源CD22的親和力低得多外，EPZ與CD22表位結合的方式也完全不同。SM03結合CD22的表位劃分，為針對人源CD22抗原的不連續構象表位而各異。SM03對人源CD22的高親和力及特異性表位結合可能會干擾CD22的順式配體結合，影響CD22與BCR的共定位。該等特徵對於誘發B細胞免疫抑制被認為屬重要。另一方面，EPZ與二區基部及三區的一部分結合時，親和力較低，令其在誘發免疫抑制效果時不夠有效。

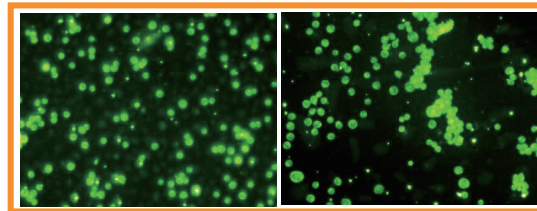


SM03及參照抗體的親和力比較研究

如上圖所示，SM03以高特異性及高親和力（以BIAcore測定表面Kd為0.8 nM）結合CD22表達人體Burkitt氏淋巴瘤細胞系。SM03與CD22特有表位結合的較高親和力對誘發免疫抑制至關重要。

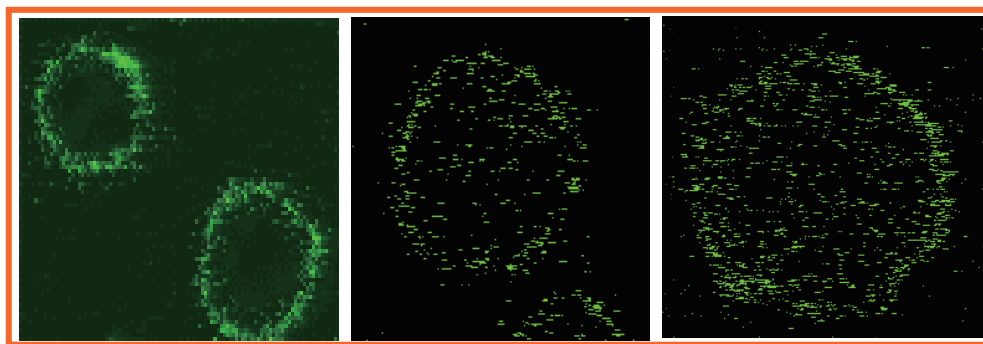
### SM03內吞

如相差螢光顯微鏡顯示，以SM03培養細胞系後，人源CD22在人體Burkitt's淋巴瘤細胞系Raji及Daudi表面過度表達。受約束SM03在Raji細胞的分佈採用共焦螢光顯微鏡進行觀察。於培養後第10分鐘，超過50%的表面受約束SM03發生內吞；內吞SM03於培養後第20分鐘在細胞表面循環出現，乃由於表面強度較第10分鐘時間點有所增加，如下圖所示。抗體內吞被認為可導致誘發免疫應答的表面分子減少。



Daudi

Raji



0分鐘

10分鐘

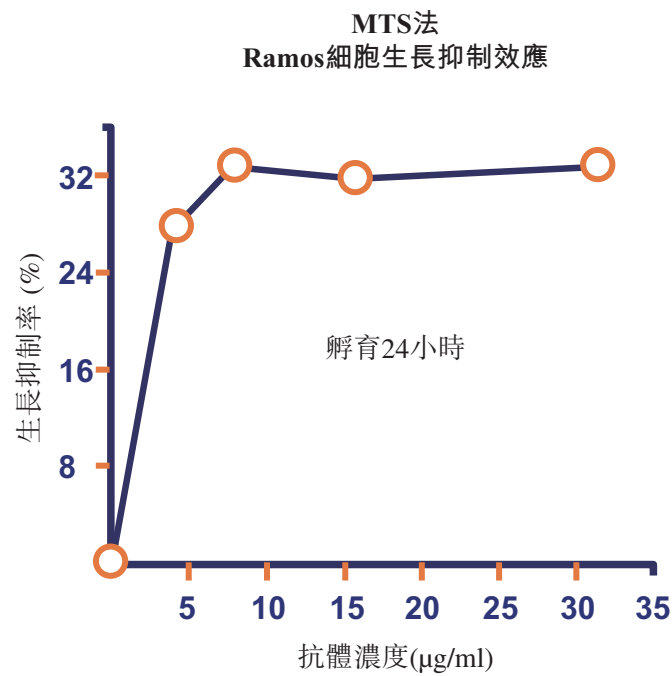
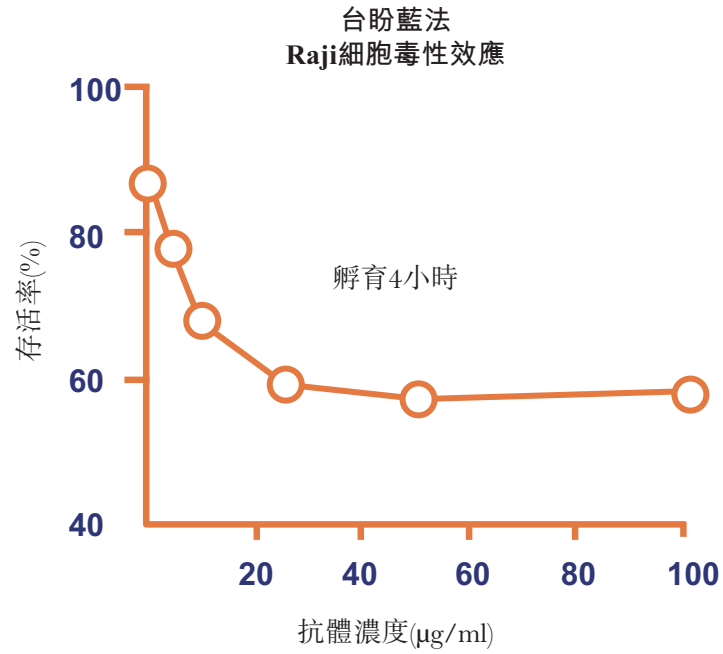
20分鐘

### SM03內吞

圖片顯示於第0分鐘、第10分鐘及第20分鐘SM03發生內吞。此順序顯示透過SM03結合誘發的CD22逐步內吞，這可產生使免疫應答降低的其他重要免疫分子。

### SM03細胞毒性

固化SM03會對人體Burkitt's淋巴瘤細胞產生細胞毒性。不同濃度的SM03添加到96孔微量板孔中，透過附著在塑性表面實現抗體固化。Raji或Ramos淋巴瘤細胞系添加到含有固化抗體的孔中。在37℃下培養4或24小時後，利用台盼藍拒染試驗及MTS試驗評估固化SM03所誘發的細胞死亡及生長抑制百分比。兩項試驗均顯示，超交聯SM03(透過抗體固化)在誘發過度表達CD22 Burkitt's淋巴瘤細胞系的細胞死亡或生長抑制方面有效。



如上圖所示，SM03根據台盼藍拒染試驗評估於孵育4小時時能有效誘發Raji細胞死亡及根據MTS試驗評估於孵育24小時時能有效抑制Ramos細胞增長。



臨床前研究

為符合就SM03向中國國家藥品監督管理局取得IND批准的監管規定，我們的高級管理層帶領一支具備免疫學、藥理學及毒理學相關經驗的內部團隊開展以下臨床前研究及監管工作，以提出CD22靶向治療免疫性疾病的可能性。我們於二零零三年十一月開展SM03的臨床前研究。我們的臨床前工作包括：(1)在動物模型中設計及評估療效；(2)劑量選擇；(3)毒性評估；(4) PK及PD研究；(5) CMC編撰；(6)編製及修訂IND資料集；(7)現場檢查；(8)提交登記樣本；及(9) IND前會議準備及IND答辯。

非臨床開發項目包括一系列安全藥理學研究、PK及毒理學研究。這些研究通過使用符合國家藥品監督管理局指南以及國際指南（如美國食藥監管局和歐洲藥物管理局的指南）的靜脈給藥進行。由於SM03僅與人類及靈長類動物CD22發生結合，恒河猴或食蟹猴等靈長類動物被認為是評估PK、PD及非臨床安全性的最相關研究對象。對於毒理學項目，在食蟹猴中對多種劑量方案進行了評估。

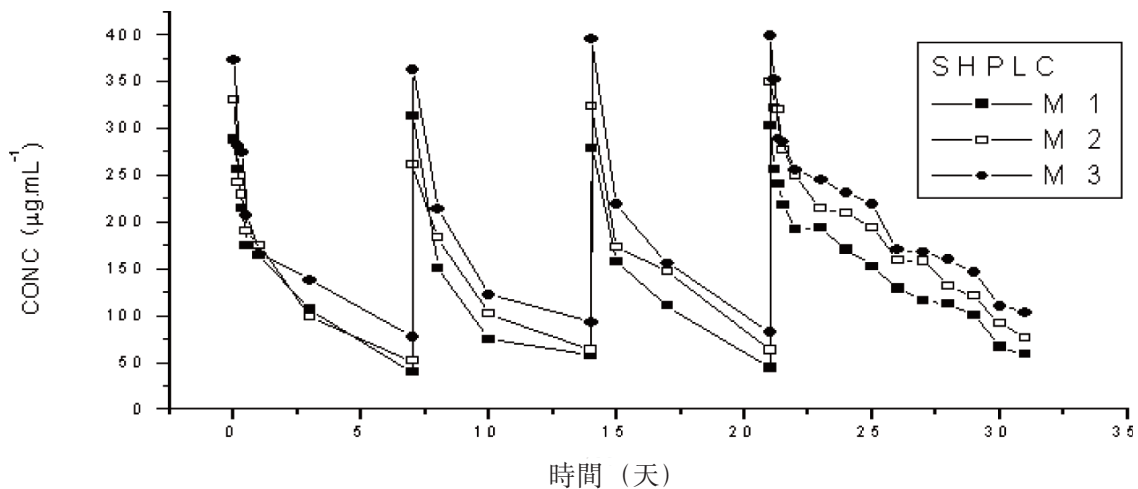
PD及PK結果

下圖顯示上述臨床前研究的PD及PK結果。

SM03的不同劑量對食蟹猴的外周CD22+ B細胞的清除效應

集團	抗SM03抗體給藥後CD22+細胞的百分比		
	1天後	7天後	14天後
Solvent Control Group	3.53 ± 1.96	10.43 ± 1.80	14.88 ± 0.24
25 MK.	0.06 ± 0.02	0.79 ± 0.43	0.37 ± 0.21
75 MK.	0.02 ± 0.01	1.03 ± 0.34	0.25 ± 0.08
225 MK.	0.05 ± 0.04	0.79 ± 0.32	0.34 ± 0.33

多次給藥後SM03在食蟹猴的PK情況



基於我們的臨床前研究及毒理學，PD及PK結果於以上表格及圖表中顯示，我們得出以下結論：

- SM03並不識別、結合或促進任何正常人體組織的破壞(含有成熟B細胞的組織除外)。
- SM03為人源IgG1/kappa同型。其在靈長類動物體內的分佈和代謝與其他報告的具有相同IgG1/kappa同型的抗體相似，但特異性分佈於含有CD22+細胞的器官和組織除外。
- SM03在猴子體內的半衰期較長，從六天到八天不等，這是人源IgG1/kappa同型抗體的典型特徵。SM03的平均C<sub>max</sub>及平均AUC隨著劑量的增加而逐漸增加。分佈容積與血容量近似相等。SM03的半衰期較長，可能是由於通過FcRn受體循環所致，而FcRn受體被認為是維持內源性IgG1抗體血液水平的主要機制。
- 在持續16週單劑量或每週重複給藥的毒理學研究中，SM03無毒且被認為劑量在25至225毫克／千克範圍內對猴子是安全的。在重複劑量研究中，猴子對SM03並無明顯的排斥反應。整體而言，SM03在猴子體內的耐受性良好，無明顯副作用。
- 向猴子注射單劑量SM03後，外周CD22+ B細胞減少。正常的B細胞池最終在停止SM03給藥後的第52天被重建。重建可能發生在未受影響的造血幹細胞和缺乏CD22表達的前體B細胞中。

## 臨床試驗

我們分別於二零零六年八月、二零零八年三月及二零零八年十二月取得NHL、SLE及RA的新藥申請批准。自我們取得NHL首次新藥申請批准前，我們繼續研究SM03以治療其他適應症。於取得該等新藥申請批准後，我們根據NMPA頒佈的指引向所有參與醫院及研究機構的GCP中心及倫理委員會取得臨床試驗批准。我們分別於二零零七年一月、二零一一年八月及二零一二年八月開始NHL、SLE及RA的臨床試驗。由於財務及人力資源的限制，我們於觀察有前景的臨床效果後主要專注於治療RA的SM03的開發。RA市場亦為全球及中國市場治療三種適應症的最大市場。

截至最後實際可行日期，我們已完成四個臨床試驗，在中國仍有兩個有關RA、NHL及SLE的SM03臨床試驗進行中。我們的SM03的臨床試驗符合NMPA的GCP規定。在這些臨床試驗中，SM03作為單一療法或結合背景標準療法被用以評估其安全性、耐受性、PK及臨床活動性。在中國，活動性RA、SLE患者與復發侵襲性和惰性低度或濾泡性NHL患者參與該等臨床試驗。根據NMPA的規則及規定，健康志願者及患者均准許參加I期臨床試驗以研究在研藥物的安全性。由於活動性患者的PK水平可能有別於健康志願者的PK水平且更易反映療效，我們選擇招募活動性患者。截至二零一八年十二月三十一日，在六項臨床試驗中，已有365名成年患者接受SM03輸液。SM03與背景甲氨蝶呤聯用治療活動性RA療效顯著，可降低疾病活動度、改善臨床症狀體征

及改善機體功能。與經批准利妥昔單抗及英夫利昔單抗等已公佈臨床數據的靜脈滴注單克隆抗體相比，SM03在輸液相關反應、嚴重不良事件、嚴重感染及惡性腫瘤方面具有更好的安全性。此外，SM03靜脈滴注耐受性良好，對NHL及SLE具有明顯的臨床活動性。我們就RA、SLE及NHL分別進行的臨床試驗概述如下。作為一種創新的在研藥物，國家藥品監督管理局並無要求SM03包括直接比較臨床數據。

## 1. RA

### *I期 (二零一二年八月至二零一四年八月)*

I期RA臨床試驗(CTR20131127)：I期臨床試驗是一項開放性、單中心的研究，目的在於評估以甲氨蝶呤為背景的活動性RA患者使用SM03的安全性及PK情況。八名患者每兩週接受兩劑600毫克輸液，共12週。平均血清半衰期為16天，分佈容積與血容量近似。即使在12週後也能檢測到SM03殘留。I期SLE臨床試驗已為SM03招募29名患者並被視為足以為SM03提供I期安全數據。為RA招募8名患者旨在獲得額外的安全性及有意義的PK數據。主要研究概念(如RA註冊研究的樣本量及劑量方案)已提交予中國藥品評審中心(CDE)及主要研究者進行審核。CDE審核員及主要研究者並無對RA註冊研究提出任何疑慮或反對意見。

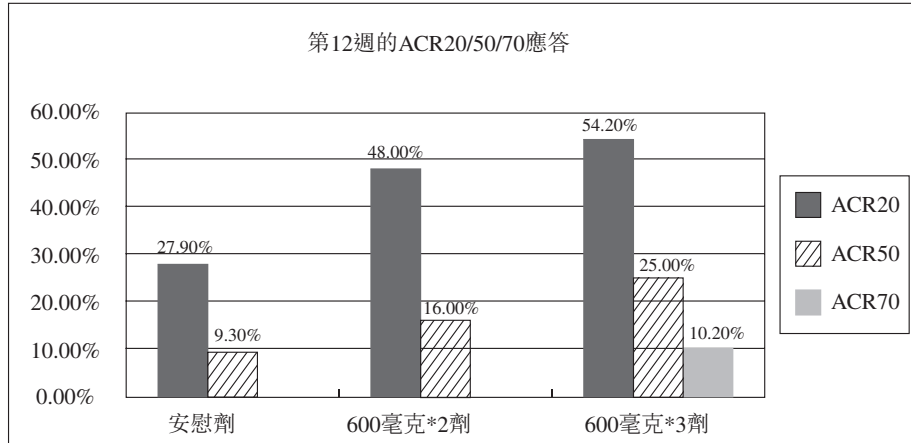
在接受治療的中度至重度活動性RA患者中，四例對美國風濕病學會(ACR)有應答，及對歐洲風濕病聯盟(EULAR)有良好適度的應答。基於該等結果，我們可以確定，SM03耐受性良好，且對RA具有明顯的臨床活動性。

### *II期 (二零一四年十二月至二零一六年十一月)*

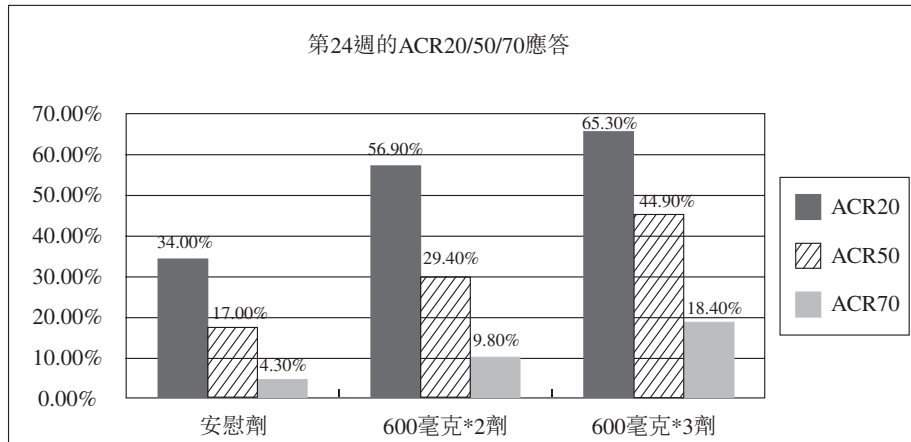
II期RA臨床試驗設計(CTR20140856)：II期臨床試驗是一項隨機研究，目的在於評估SM03與安慰劑相比對中度至重度活動性RA患者的療效及安全性。在這項雙盲研究中，對甲氨蝶呤反應不足的活動性RA患者隨機(1:1:1)分為高劑量組別(接受SM03 600毫克\*6)、低劑量組別(接受600毫克\*4及安慰劑\*2)以及控制組別(接受安慰劑\*6)。該三個組別在第0、2、4週及第12、14、16週接受SM03(N=104)或安慰劑(N=52)與甲氨蝶呤聯用治療。療效終點包括ACR20、ACR50及ACR70應答率、28個關節的疾病活動度評分(DAS28)及EULAR應答率。同時亦評估患者報告的結果、安全性及免疫原性結果。對於SM03，ACR20應答率是根據國際標準展示臨床試驗療效的主要終點；除ACR20應答率外，ACR50及ACR70應答率僅供參考。

臨床試驗結果：在第12週，我們觀察到了顯著的ACR20應答率。在第24週，SM03治療組的ACR20應答率顯著高於安慰劑組（65.3%與56.9%及34%相比）；SM03治療組的ACR50應答率（44.9%與29.4%及17%相比）及ACR70應答率亦較高（18.4%與9.8%及4.3%相比）。與安慰劑組相比，SM03治療組的DAS28評分由基線至第24週的下降幅度更大（-1.65與-1.38及-0.70相比）。SM03治療組第24週的EULAR應答率高於安慰劑組（75.5%與70.6%及40.4%相比）。下圖顯示我們在II期臨床試驗中觀察到的結果：

(A)



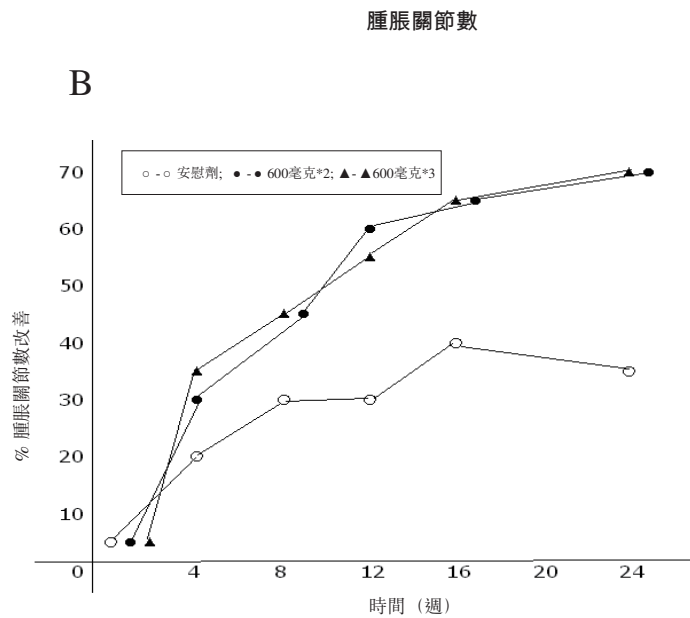
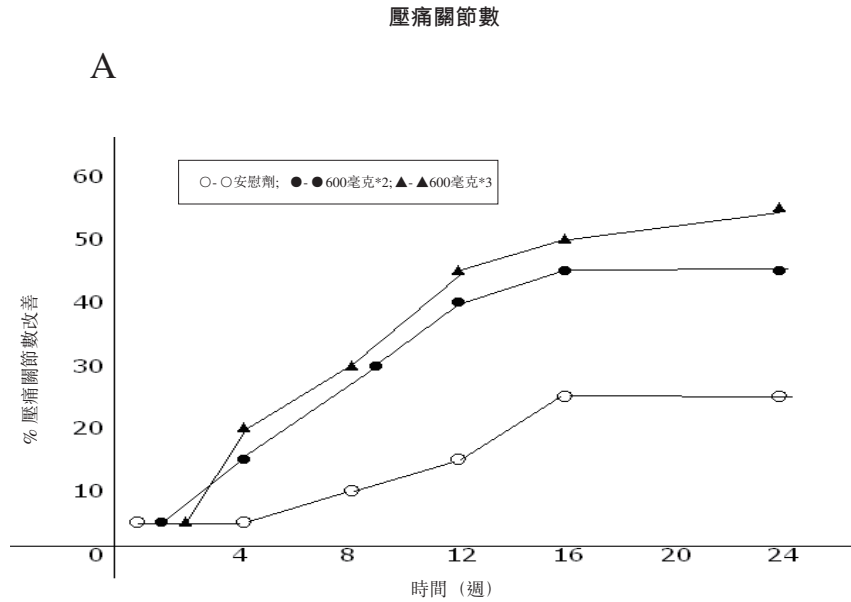
(B)



於12及24週的ACR應答率



下圖顯示壓痛關節數及腫脹關節數的改善，以顯示實際裨益。正如所觀察到的情況，與安慰劑組相比，患者報告壓痛關節數及腫脹關節數的改善較為顯著。



**壓痛關節數及腫脹關節數結果**

根據以上數據，治療RA的二期臨床試驗與其主要終點(ACR 20)匹配，其由其次要終點 (ACR 50及ACR 70) 進一步證實。低劑量組與高劑量組的結果顯示對安慰劑組在統計數據上的重大改善。

下表顯示SM03的免疫原性(以人抗嵌合抗體(HACA)應答表示)。

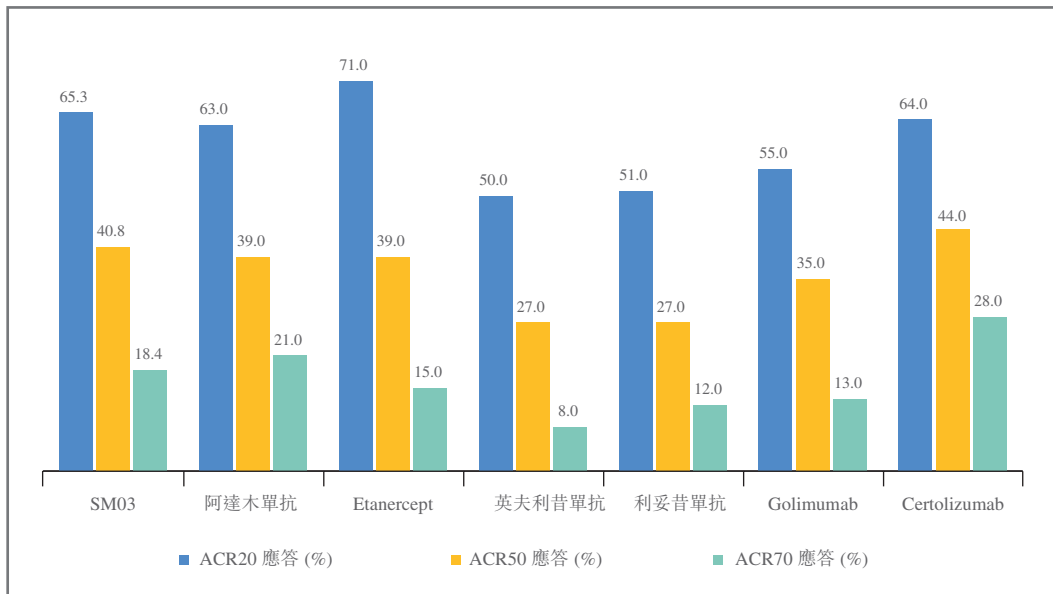
**SM03的免疫原性數據**

組別	HACA呈陽性 人數(佔比)	HACA呈陰性 人數(佔比)	分析患者人數
SM03治療組.....	5(6.41%)*	73(93.59%)	78
控制組.....	0(0%)	38(100%)	38

根據觀察結果，我們得出結論，SM03的免疫原性發生率較低及與大多數已上市人源化抗體處於同等水平，以及HACA的存在與ACR應答沒有關係。

下圖為SM03與市場現有藥品的療效及安全性比較。誠如圖表所示，當在ACR20、ACR50及ACR70終點下進行評估時，SM03表現出與市場上可獲得藥物相似的療效模式，且同時能較英夫利昔單抗及阿達木單抗維持更高的安全特性(Etanercept、Golimumab及Certolizumab的安全特性資料現時不可查閱)。

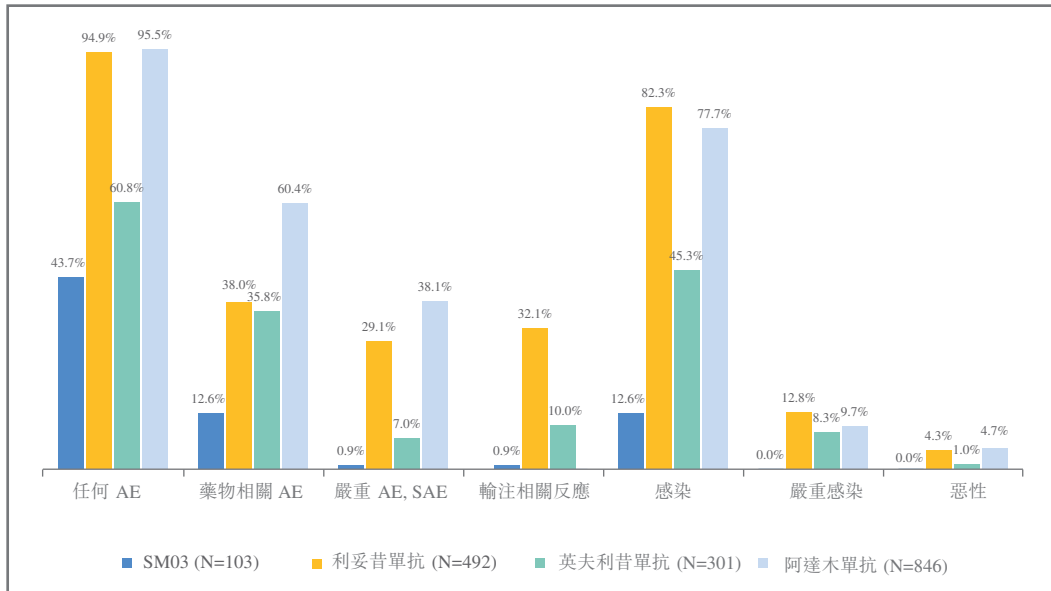
**SM03與市場現有藥品的療效比較  
(非基於直接比較研究)**



資料來源：阿達木單抗、Etanercept、英夫利昔單抗、利妥昔單抗、Golimumab及Certolizumab產品的醫療說明

療效比較乃根據向公眾提供的歷史數據而非直接比較研究的結果生成。SM03及已上市藥品的臨床試驗設計及招募標準可能不同。此外，用於對比已上市藥品的SM03數據乃基於II期臨床試驗結果及未必代表正在進行中的針對治療RA的III期臨床試驗最終結果。SM03最終可能不會產生較該等已上市藥品更好的RA治療效果。

SM03與利妥昔單抗／英夫利昔單抗／阿達木單抗的安全性比較  
(非基於直接比較研究)



資料來源：Rituximab Clinical Summary Report，文件編號：WA17045，01/08/2012；Remsima Assessment Report, Pivotal Phase III Study CT-13 3.1 EMA/CHMP/589317/2013；Adalimumab DE020 OLE (5 year) Clinical Study Report, R&D/06/370

III期 (二零一七年十二月至進行中)

III期RA臨床試驗(CTR20170914)：III期RA臨床試驗是一項多中心隨機雙盲安慰劑對照平行組研究，以確認活動性RA的臨床療效和長期安全性。主要療效終點為ACR20。臨床試驗計劃招募510名患者。該關鍵的III期RCT自二零一八年初開始進行。於III期臨床試驗啟動前，我們針對主要療效終點、患者招募人數、治療持續時間、統計數據和其他要素諮詢NMPA臨床評審員的方案設計。該方案已在醫學／生物統計學家和參與醫院中得到廣泛討論、評估和同意。截至二零一九年八月的數據截止日期，已招募逾270名患者。SM03耐受性良好，且大多數不良事件是輕度或中度等級。最常發生的不良事件是輕度呼吸道感染和實驗值偏差或異常。北京協和醫院擔任正進行的III期臨床試驗的獨立主要研究機構。

2. 非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)

I期 (二零零七年一月至二零零八年十二月)

I期非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)臨床試驗(SM03-NHL-I-V3.3)：I期非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)臨床試驗是一項單中心劑量遞增研究，以檢測SM03在復發進展性及惰性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)患者中的安全性、療效及藥代動力學。合共21名患者在六週內服用SM03。彼等的安全性及臨床反應得以觀察及評估(主要在濾泡性淋巴瘤當中)。我們觀察到，在服用SM03後，患者的循環B細胞迅速且適度地減少，而對T細胞或免疫球蛋白水平並無顯著影響。觀察到的血清半衰期為六至八天。我們可得出結論，SM03每週輸注高達480毫克／平方米具有良好的耐受性且具有臨床活性。

II期 (二零一二年七月至進行中)

IIa期非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)臨床試驗(CTR20131130)：IIa期NHL臨床試驗是一項多中心、開放性研究，旨在評估SM03單一療法在難治型復發性惰性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)患者中的安全性及療效。合共15名可評估患者(其中14名患者處於Ann-Arbor III或IV期)每週輸注360毫克/平方米或480毫克/平方米劑量的SM03，最多輸注八劑。大多數觀察到的TEAE為CTC 1級或2級，絕大多數為實驗室測試的異常/偏差。我們IIa期臨床試驗的主要目標為尋找SM03的最佳劑量，我們得出結論，SM03輸注在360毫克/平方米及480毫克/平方米的劑量下具有良好的耐受性。我們目前正就IIa期臨床結果的審閱諮詢關鍵意見領袖並就IIb期臨床試驗方案尋求彼等的意見。由於我們的戰略重心是免疫性疾病，我們並無於近期啟動SM03用於NHL的IIb期臨床試驗的即時計劃。

3. 系統性紅斑狼瘡

I期 (二零一一年七月至二零一四年八月)

I期系統性紅斑狼瘡臨床試驗(CTR20130117)：I期系統性紅斑狼瘡臨床試驗是一項開放、劑量遞增、多中心研究，旨在評估SM03在活性系統性紅斑狼瘡患者中的安全性、療效及藥代動力學。合共29名患者每週分四次輸注240毫克/平方米、600毫克/平方米或900毫克/平方米劑量的SM03。SM03在系統性紅斑狼瘡中具有15至18天的長血清半衰期，其分佈量與血容量相似。SM03的C<sub>max</sub>及AUC隨著劑量增加而增加。於12週結束時，可在治療的患者中檢測到殘留物SM03(微克每毫升)。在15名中度至重度強有力的系統性紅斑狼瘡患者中，四名患者在12週時主要在皮膚黏膜或血液科具有顯著的疾病活性(SLEDAI)減少(≥4分)。根據該等結果，我們得出結論，SM03具有良好的耐受性，並且在240毫克/平方米、600毫克/平方米或900毫克/平方米的劑量下顯示出針對系統性紅斑狼瘡的臨床活性。

目前我們正為II期臨床試驗制定方案中。

SM03的安全性結果概要

截至最後實際可行日期，SM03的監管審查或批准程序未發生重大不利變化。下表概述對SM03的AE觀察：

AE	適應症及患者人數(%)			
	I/II期 非霍奇金氏 淋巴瘤(NHL) (n=36)	I期 系統性 紅斑狼瘡 (n=29)	I/II期 類風濕 關節炎 (n=112)	III期 類風濕 關節炎 (n=136)
任何AE.....	24 (68)	14 (48.3)	45 (47.3)	49 (36)
治療相關AE.....	5 (13.9)	6 (20.7)	13 (12.6)	11 (8.1)
嚴重AE、SAE.....	3 (8.3)	1 (3.4)	1 (0.9)	4 (2.8)
治療相關SAE.....	-	-	0 (0)	1 (0.7)
輸注相關反應.....	-	-	1 (0.9)	1 (0.7)

我們在RA、SLE及NHL患者參與的臨床試驗中對SM03的安全性及耐受性進行了評估。大多數不良事件(AE)的嚴重程度屬輕度及中度。臨床試驗中最常(<10%)被通報的不良事件為感染及侵染，包括上呼吸道感染及泌尿道感染。其他不良事件包括白血球增多症或白血球減少症、轉氨酶指數升高、尿白血球、發熱及出現皮疹。嚴重不良事件(SAE)及輸注反應罕見，並無死亡、過敏反應、嚴重感染、惡性腫瘤病例通報，與現時市場上可獲得的治療性單克隆抗體的安全數據比較，證明了SM03的優先安全性。



NHL、SLE及RA最常見的AE詳情如下：

*NHL臨床試驗中的AE*：最常見的AE為發熱、白細胞及中性粒細胞減少，以及轉氨酶升高。其它AE包括疲乏、頭暈、瘙癢、多汗、血小板減少、血紅蛋白降低、凝血因數異常、乳酸脫氫酶升高、肌酐升高、尿白細胞或紅細胞及腫瘤進展。

*SLE臨床試驗中的AE*：最常見的AE為感染、發熱、轉氨酶升高、中性粒細胞及血小板減少、尿蛋白、IgG升高、凝血酶時間延長。

*RA臨床試驗中的AE*：最常見的AE為感染及侵染。其它AE包括發熱、白細胞及淋巴細胞減少或增多、尿細胞陽性、轉氨酶異常、頭暈頭疼、胸悶、心悸、輸液反應及月經紊亂。

### 針對SM03的監管程序及後續步驟

我們分別於二零零六年八月、二零零八年三月及二零零八年十二月就非霍奇金氏淋巴瘤、系統性紅斑狼瘡及類風濕關節炎取得SM03的IND批准。董事確認，自我們取得IND批准後，與NMPA的溝通主要包括：

- 二零一四年二月，我們與NMPA就I期床試驗結果以及II期和III期臨床試驗設計進行了溝通，包括樣本量、主要終點、統計數據和其他要素。
- 二零一七年二月，我們與NMPA就II期臨床試驗數據和結果以及III期臨床試驗設計進行了溝通，包括樣本量、每組受試者比例、主要療效終點、安慰劑組、安全性終點、最小樣本量和主要終點統計數據。NMPA並無就II期臨床試驗結果或III期臨床試驗設計提出任何疑慮。
- 二零一七年十月，我們從中華人民共和國科技技術部中國人類遺傳資源管理辦公室獲得了III期臨床試驗的批准，並於二零一七年十二月完成了NMPA/CDE臨床試驗的線上登記。

我們將繼續推進針對RA、NHL和SLE的SM03臨床試驗。我們預計在二零二零年下半年向NMPA提交我們針對類風濕關節炎的SM03 NDA。我們亦積極開發用於治療乾燥綜合症的SM03，以將其推進至臨床試驗。

### 市場機遇及競爭

有關SM03競爭格局的資料，請參閱「行業概覽－免疫性疾病市場分析」。

*我們可能無法最終成功開發及銷售SM03。*

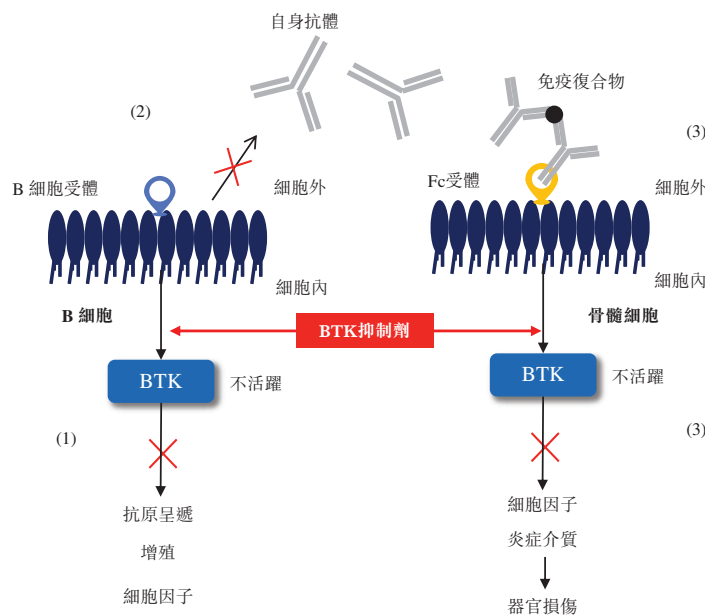
我們的主要產品

SN1011

SN1011是第三代Bruton氏酪氨酸激酶抑制劑，其旨在治療類風濕關節炎、系統性紅斑狼瘡、天皰瘡及其他免疫性疾病長期用藥方面具備更高選擇性及更卓越療效。SN1011與市場現有的類似BTK抑制劑（如Ibrutinib）相比，其在選擇性及親和性方面均有優勢。SN1011通過共價可逆模式與BTK活性位點結合，與市場上其他通過共價可逆模式結合的BTK抑制劑有所不同。有另一種處於臨床試驗的第三代共價可逆BTK抑制劑，但SN1011在BTK活性抑制方面顯示出較高的親和性及選擇性（例如與其他非B細胞酪氨酸激酶的交叉反應性最小）。其在不同的體外及體內測定中表現出複合及所需的性質。SN1011結合因其共價性質產生的高親和性確保了強大的BTK抑制作用，可逆共價結合讓抑制劑在大約六小時內從BTK活性位點脫離，避免了對BTK過長抑制導致不良副作用及毒性。更重要的是，SN1011通過合理的藥物結構設計，對結構類似的非BTK酪氨酸激酶展現出極低或沒有交叉反應性，從而賦予該分子對BTK的高選擇性。交叉反應性及不可逆共價結合是導致市場上及臨床試驗中大多數BTK抑制劑被觀察到高毒性的主要因素。因此，經我們的臨床前結果證實，SN1011是一種有效的BTK抑制劑，耐受性好且適合長期用於治療B細胞相關的自身免疫疾病，例如類風濕關節炎、天皰瘡及系統性紅斑狼瘡。

作用機制

當B細胞通過B細胞受體受到刺激，級聯事件導致布魯頓酪氨酸激酶（BTK）活化。BTK活化可導致(1)B細胞抗原提呈、B細胞增殖及不同細胞因子釋放，及(2)自身抗體獨立產生，(3)對抗某些抗原的免疫複合物會通過Fc-受體觸發骨髓細胞，導致BTK活化，(4)細胞因子及其他炎症介質釋放，造成器官損傷。SN1011抑制BTK活化，阻止導致器官損傷的級聯事件。SN1011被設計成具有一個識別化學結構，該結構將有選擇性及非共價地嵌入BTK結合部位的結構；一個為匹配BTK活性部位上的Cys481而定位的化學結構將與抑制劑形成一個不穩定的二硫鍵。二硫鍵的化學性質被設計為不穩定，以經過約六小時的結合後進行分離，這可以讓BTK抑制劑從BTK活性部位分離，從而證明其共價可逆性。下圖說明SN1011的作用機制。



資料來源：弗若斯特沙利文報告

## 臨床前研究

## 1. 藥理學

SN1011以可逆的共價方式與BTK激酶的強有力位點結合，表現出對BTK的高度抑製作用及對其他非BTK激酶的優異選擇性。SN1011被證明可顯著抑制IgM誘發的淋巴瘤細胞的磷酸化水平。與第一代不可逆共價BTK抑制劑形成鮮明對比的是，在藥物洗脫條件下，SN1011對IgM誘發的磷酸化抑制隨時間推移逐漸減弱。此外，SN1011亦抑制其他BTK相關的信號傳導途徑，例如鈣信號以及與CD69及CD86相關的信號增強，以及釋放IgM誘發的炎症細胞因子。

在細胞水平上，SN1011在體外抑制原代B細胞的繁殖，而對T細胞繁殖並無任何影響。SN1011以劑量依賴性方式有效減緩膠原蛋白誘發的小鼠關節炎模型(mCIA)中的疾病進展並降低膠原蛋白抗體誘發的小鼠關節炎模型(mCAIA)中的疾病發生率。儘管對hERG具有一定的抑製作用，但SN1011對小獵犬的心血管系統以及SD大鼠的呼吸系統及中樞神經系統並無明顯的影響，並且被認為是安全的。

## 2. 毒理學

毒理學研究表明，大鼠及小獵犬的SN1011單劑量給藥之最大耐受劑量分別為500毫克／千克及1000毫克／千克。大鼠28天試驗的NOAEL為100毫克／千克／天。小獵犬28天試驗的NOAEL為30毫克／千克／天。

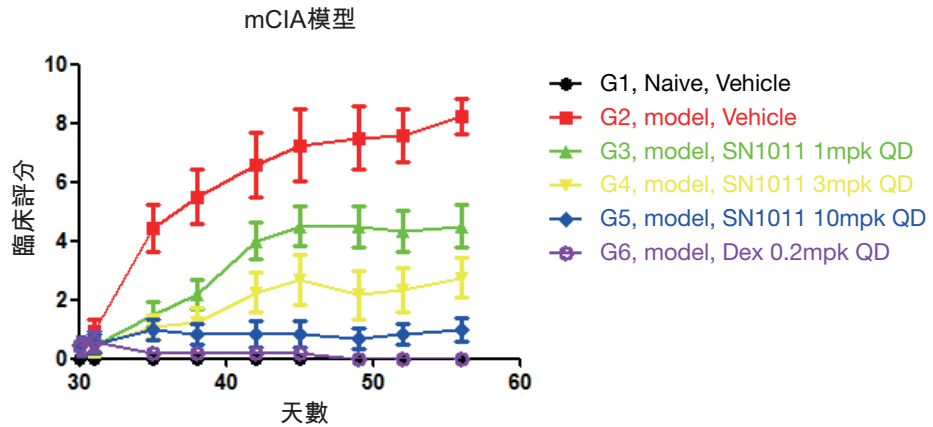
## 3. 選擇性

SN1011顯示出對BTK的高親和力，IC<sub>50</sub>顯著低於已上市的Ibrutinib (IC<sub>50</sub> 1對1.5nM)，這表明抑制BTK活性的效力更高。SN1011對BTK具有高選擇性，但對其他非BTK激酶不具有選擇性。當表達為IC<sub>50</sub>時，SN1011與這些非BTK激酶（例如Lck、SRC、Lyn、EGFR、ITK和JAK3）的非特异性結合比Ibrutinib的低數百倍以至數千倍。SN1011對BTK的高選擇性對於確保其長期用於治療慢性疾病的安全性是重要的。這與毒性數據一致，當中SN1011在劑量高達100 mpK的大鼠和狗中被證實具有良好的耐受性，

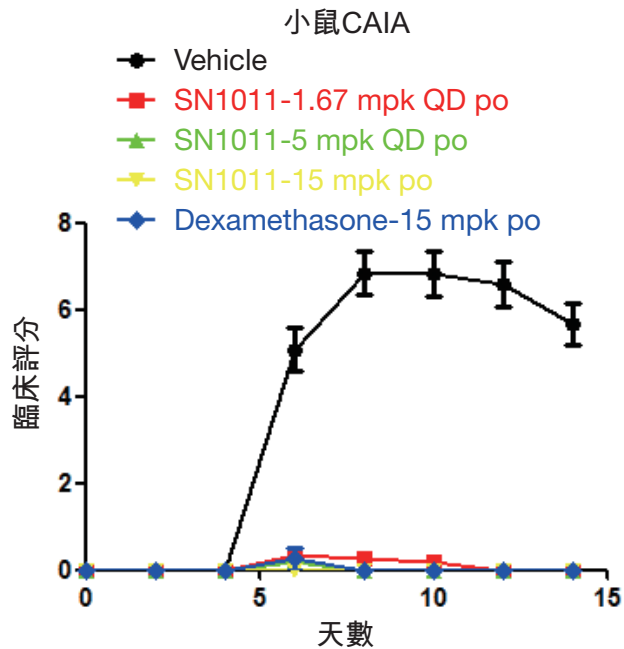
NCE	IC <sub>50</sub> , nM	激酶 IC <sub>50</sub> /BTK IC <sub>50</sub> , 選擇性							
		BTK	Lck	SRC	Lyn	EGFR	ITK	TEC	JAK3
SN1011	1		3668倍	4853倍	1125倍	714倍	5178倍	6倍	>10000倍
Ibrutinib	1.5		4倍	17倍	17倍	4倍	3倍	5倍	21倍

4. 動物模型：

RA的CIA模型：SN1011以劑量－反應方式證實了小鼠CIA模型中針對RA的功效，以及在1毫克／千克時有效抑制炎症反應的症狀。

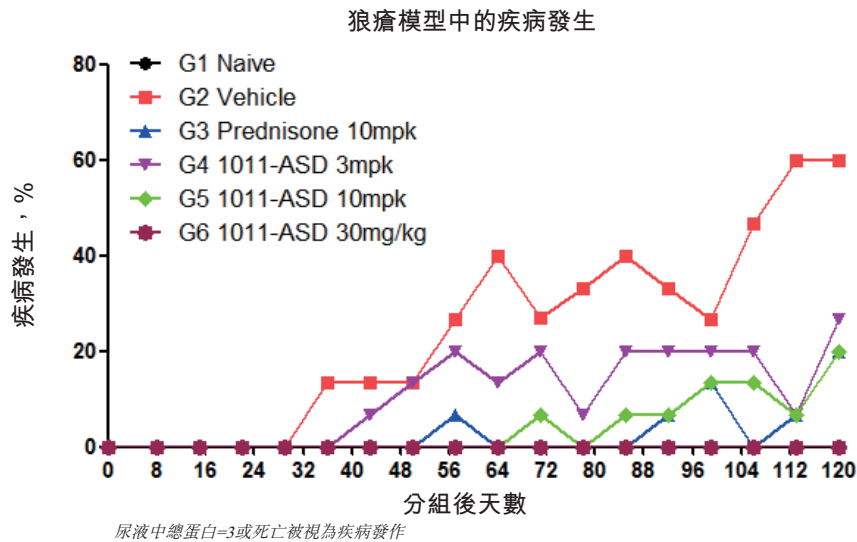


在用於RA的小鼠CAIA模型中，低至1.67毫克／千克的劑量的SN1011在長達14天內有效抑制炎症反應。





小鼠MRL/lpr狼瘡模型：SN1011以劑量依賴性方式有效抑制MRL/lpr小鼠模型中的疾病發生。



### 針對SN1011的後續步驟

我們已完成對SN1011的所有非臨床研究，並已於澳洲就SN1011進入臨床階段。截至最後實際可行日期，已有16名受試者分兩組完成給藥。具體安排及計劃如下：

- 二零一九年年底在澳洲完成健康受試者的I期FIH給藥研究，以於二零二零年中前取得最終研究報告。
- 二零二零年下半年開始自身免疫性疾病患者的跨國II期POC研究。
- 二零一九年第四季度在中國提出國家藥品監督管理局IND及二零二零年第一季度開始I期臨床試驗。該臨床試驗擬作為一項能夠使中國臨床試驗加入全球POC II期臨床試驗的橋樑研究。

我們亦與中國、美國及歐洲的監管機構進行協商，以獲取罕見疾病的標示狀態，在有條件批准下進行SN1011的II期臨床試驗。

### 市場機遇及競爭

有關SN1011競爭格局的資料，請參閱「行業概覽－免疫性疾病市場分析」。

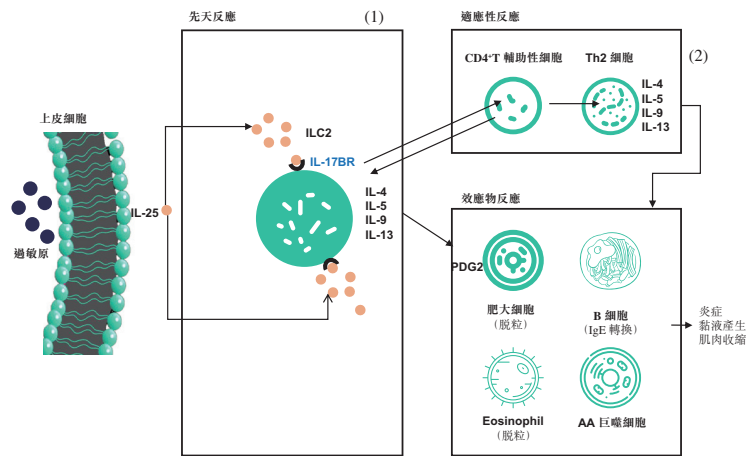
我們可能無法最終成功開發及銷售SN1011。

SM17

SM17的母源抗體的最初開發，旨在通過阻斷IL25到2型先天性淋巴細胞(ILC2)上表達的受體IL17BR來治療嗜酸性粒細胞性哮喘。該抗體對IL17BR具有特異性，發現其在哮喘患者的活檢組織中顯著升高。當在基於小鼠的卵清蛋白(OVA)誘導的過敏性哮喘模型中進行評估時，該抗體與IL17BR的結合阻斷了受體信號傳導，這增強了對氣道阻力的保護並且顯著減少了細胞向肺部的浸潤和抗原特異性IgE的血清水平。LifeArc使用其專有的人源化技術進一步人源化該潛在一流和首次目標抗體。後來發現該抗體具有其他治療潛力，包括II型潰瘍性結腸炎和特發性肺纖維化(IPF)。在後一種情況下，該抗體被證實顯著降低了患有博來黴素誘導的肺纖維化的小鼠中的肺部膠原。抗體誘導的肺部膠原減少的水平與使用pirfenidone治療的小鼠中所達到的水平相當。

作用機制

IL17B受體 (IL17BR受體) 在先天性淋巴樣細胞(ILC2s)上表達，其在2型免疫應答的起始中起重要作用，並且最近發現與從先天性免疫轉變為適應性免疫的複雜作用有關。(1)ILC2s提供了2型細胞因子 (IL-4、-5、-9及-13) 的關鍵來源，(2)繼而刺激導致炎症、黏液產生和肌肉收縮的效應物反應。由於IL17BR受體位於導致2型反應的通路的上游，因此預測其抑制具有治療效果，可減輕疾病表型，例如過敏性哮喘、潰瘍性結腸炎(UC)和IPF。SM17與ILC2細胞上的IL17BR受體結合將阻止受體與IL-25結合，隨後IL25將阻止IL-4、IL-5等下游細胞因子 (引起哮喘症狀的已知因素) 的生成。下圖列示了SM17的作用機制。



資料來源：弗若斯特沙利文報告

### **SM17的後續步驟**

我們正在通過內部的IND備案平台生成和收集必要的數據。我們目前正在生產高表達的生產細胞並為SM17的完整特性進行準備。在細胞庫建立後，我們將進一步建立生物反應器生產參數，優化純化和配製，並最終確定SM17的物理化學性質和QC分析。然後，我們將進行臨床前研究，以測試其效力、安全性、PK/PD和其他監管要求，以符合主要司法權區的監管機構的政策。在提交IND之前，我們計劃與這些司法權區內的相關監管機構進行IND前會議。我們擬於二零二一年第一季度前進行人體臨床試驗。

### **市場機遇及競爭**

有關SM17競爭格局的資料，請參閱「行業概覽－免疫性疾病市場分析」。

**我們可能無法最終成功開發及銷售SM17。**

### **其他在研藥物**

除了我們的旗艦產品SM03及兩種主要產品外，我們有三項處於不同新藥研究階段的在研藥物。

- **SM06**：SM06是使用我們專有的框架修補技術進行人源化的第二代抗CD22抗體。SM06是SM03的人源化變體，作用機制與SM03相同；被認為是一種免疫原性更弱、更類人的抗體，副作用更少。我們認為SM06將更適用於治療RA、SLE及其他免疫性疾病等須長期用藥的疾病。人源化SM06在人體Burkitt氏淋巴瘤細胞系中保持對CD22的原特異性及親和力，並能誘導細胞內化和生物學反應。此外，由於其細胞內化特性及高度人性化，SM06是一種可開發作為ADC（抗體藥物偶聯物）產品用於治療免疫性疾病以及B細胞惡性腫瘤的理想在研藥物。SM06不會與SM03競爭，因為其乃作為生命週期延伸的備份產品而開發。嵌合抗體可能因長期使用形成HACA應答而產生耐藥性；因此，人源化抗體通常是在第一代嵌合抗體難以治療患者的情況下作為第二代備份產品而開發，以延長使用的生命週期。與其嵌合變體相比，人源化抗體為非競爭產品。例如，英夫利昔單抗是一種靶向TNF- $\alpha$ 用於治療各種免疫性疾病的嵌合抗體；戈利木單抗是作為類似適應症的第二代人源化抗TNF- $\alpha$ 抗體而開發。英夫利昔單抗及戈利木單抗現均已上市，用於治療免疫性疾病。SM03及SM06遵循相同的概念，但我們並不認為SM06上市後將與SM03競爭。

我們目前正進行SM06優化生產，並預期於五年內完成臨床前研究。一旦我們將SM03商業化，我們將進而委聘NMPA為SM06進行臨床試驗。

- SM09：SM09是一種由框架修補、人源化的抗CD20抗體，其目標抗原表位不同於其他經市場批准的抗CD20抗體，如利妥昔單抗、奧濱尤妥珠單抗 (obinutuzumab)及奧法木單抗(ofatumumab)。SM09與高親和力的CD20結合，通過ADCC、CDC及細胞雕亡等機制誘導Raji、Ramos及Daudi等多種Burkitt氏淋巴瘤細胞系細胞死亡。SM09綁定在CD20+淋巴瘤細胞株表面將促進C1q綁定在細胞表面，導致一連串會造成細胞死亡的補體活化事件。同時，SM09的Fc部分會幫助將細胞毒性T細胞吸引至綁定淋巴瘤的抗體，同時清除淋巴瘤細胞。下表顯示我們臨床前研究的主要PD研究及PK結果：

**SM09主要PD數據**

	利妥昔單抗	奧法木單抗	SM09
<b>母源</b>	<b>2B8</b>	<b>2F2</b>	<b>1F5</b>
<b>Ig類型</b>	嵌合IgG1	全人源化IgG1	人源化IgG1
<b>目標</b>	CD20	CD20	CD20
<b>表位</b>	大循環164-186	大循環+ 小循環 (AGIYAPI)	大循環167-184
<b>體外有效性</b>			
**親和力(Kd)	~ 8nM	~ 5nM	~ 4nM
ADCC	+	+	+
*CDC	+++ (第一類)	+++ (第一類)	+++ (第一類)
細胞雕亡	+/-	-	+
組織交叉反應	淋巴濾泡	淋巴濾泡	淋巴濾泡
<b>體內有效性</b>			
動物	食蟹猴	食蟹猴	食蟹猴+獼猴
清除B細胞	外周血+淋巴	外周血+淋巴	外周血+淋巴

\* Beers SA et al.Semin Hematol.2010, 47(2):107-114

\*\* Rituxan full prescribing information.1997

Teeling JL,et al.Blood 2004;104:1793-800

Timmerman P et al.The Open Vaccine Journal, 2009 2,56-57

**SM09 PK數據**

劑量 (毫克/千克)	AUClast, 劑*微克 /毫升	Cmax, 微克/毫升	T1/2z天	CL 毫升/ 劑/千克	Vz 毫升 /千克
<b>單劑 (一次/週*1)</b>					
10	189	152.2	1.9	50	137
30	879	602.3	3.6	30	150
100	1184	1028.7	2.4	82	270
<b>多劑 (一次/週*4)</b>					
30 (第4次)	965	586	3.0	54	249

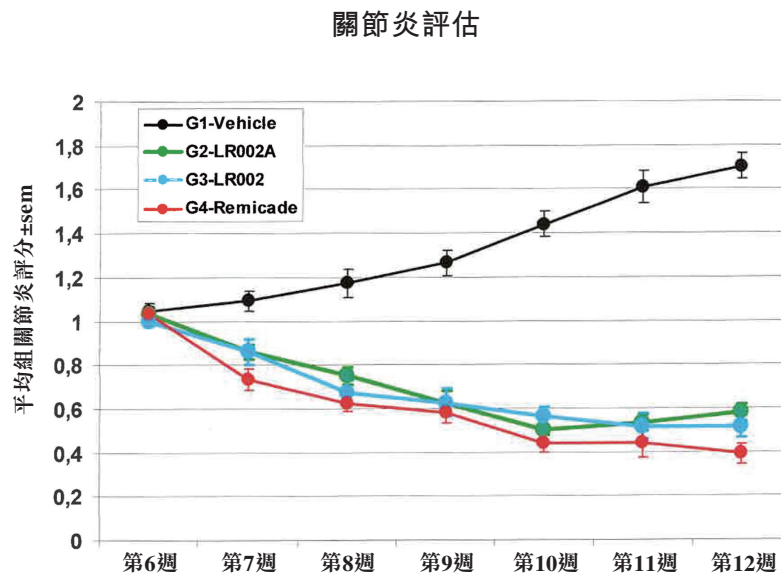
AUC/Cmax比例通常按劑量增加(1:4:6)



根據臨床前研究，我們得出結論，持續8週按25及50毫克／千克劑量對食蟹猴進行SM09給藥顯示外周CD20+細胞急劇消耗，而停止SM09給藥後循環CD20+細胞數逐漸恢復正常。幾乎所有在SM09的CMC部分中所需試驗、流程、結果及報告均可用於IND申請。SM09可能為治療NHL、RA及其他血液系統腫瘤的在研藥物。

- TNF2：TNF2是英夫利昔單抗的人源化變體。該抗體利用與英夫利昔單抗相似的親和力及特異性阻止TNF- $\alpha$ 綁定其受體，有效地抑制TNF- $\alpha$ 誘導L929細胞死亡，為鼠成纖維細胞系。在一項對英夫利昔單抗與TNF2直接比較的研究中，兩種抗體在轉基因小鼠Tg197的關節炎評分上都有提高，證實兩種抗體的功能具有相似性及可比性。

下圖顯示英夫利昔單抗的直接研究結果：



該圖顯示治療對試驗性Tg197小鼠的關節炎評分的影響。到第12週，每兩週一次治療組的平均疾病嚴重程度評分如下：(G1)載體鹽水緩衝液= 1.70，(G2)hN009（圖中標記為LR002A）為30毫克／千克= 0.58，(G3)N009（圖中標記為LR002）為30毫克／千克= 0.51，(G4)英夫利昔單抗為30毫克／千克= 0.39。第6週的對照組小鼠得分為1.09。欄表示平均值的標準誤差。

生產細胞系、細胞庫及生產過程均已建立。預期該種抗體的免疫原性較差，長期使用更安全。我們目前正通過我們的全方位平台生成及收集必要數據，準備提交IND。我們預期TNF2將於二零二一年進入臨床試驗階段。

## 全方位平台

我們已創建一個具有產業鏈佈局的全方位平台，以標準化及系統地監控研發、臨床試驗及製造過程。我們的平台將所有行業功能集結成為一體，當中包括靶向識別、在研藥物開發、臨床前研究、臨床試驗、臨床生產、質量監控及質量保證、監管審批及商業規模生產以至商品化階段合而為一。

我們的全方位平台由三個核心系統組成：研發系統、臨床試驗系統及生產系統。

## 研發系統

### 我們的研發團隊

我們致力成為治療免疫性疾病創新療法的全球領先者。尤其是，我們的研發能力以及識別及開發新靶點及療法的能力是我們目前及未來成功的基礎。我們在研發項目上投入大量資金，旨在建立及維護一個全方位平台。我們專注於在免疫疾病廣闊及日益增長的治療領域開發在研藥物。

我們的研發活動由在分子生物學及免疫學領域具有豐富經驗的科學家團隊及在生物製藥行業具有深厚專業知識的管理團隊執行。特別是，我們的創始人兼首席執行官梁博士監管我們的研發工作。梁博士在分子免疫學領域及mAb類生物製劑開發方面具有豐富的經驗，為我們研發平台的發展做出貢獻。舉例而言，梁博士研發的一種新型抗體再造法－功能性人源化，已成功納入我們的平台，對我們在研藥物的開發起到不可或缺的作用。

我們的研發團隊擁有從藥物研發至IND階段的全方位能力。我們的內部團隊通過靶點確認、轉化研究、功能檢測、抗體人源化、安全性及有效性檢測等主要活動推進臨床前研究。我們相信，我們的研發團隊會使我們實現為全球患者開發及商業化創新免疫療法的長期目標。截至最後實際可行日期，我們擁有一支由30名上游研發人員組成的團隊。

於二零一七年、二零一八年及截至二零一九年四月三十日止四個月，我們的研發開支分別為人民幣32.6百萬元、人民幣47.3百萬元及人民幣20.2百萬元。於往績記錄期，歸屬於SM03的研發開支總額為人民幣97.9百萬元。同期，我們亦錄得進行SM03臨床試驗的CRO開支合共人民幣21.8百萬元。

### 我們的研發過程

我們相信，在大中華地區僅有少數行業競爭對手可以與我們全面的研發過程媲美。下圖明示新在研藥物研發的關鍵步驟：

- **發現。**我們的內部研究團隊負責靶點的識別及在研藥物的選擇及設計。憑藉在目標在研藥物研究及藥物可行性分析方面的經驗，我們監測免疫疾病行業正在研發的在研藥物，並識別及選擇具有藥物活性及市場潛力的分子。

- **臨床前開發**。我們設計臨床前研究來研究(其中包括)在研藥物的有效性、安全性及藥代動力學。倘臨床前研究已完成並進行評估,我們會申請IND批准,以保證進一步研究。
- **CMC開發**。我們制定與流程開發及控制、特性、規格及穩定性有關的指引。所有該等指引均符合監管要求,旨在證明在研藥物的質量及其製造過程符合足夠高的標準。
- **臨床試驗**。在CMC開發的同時,我們的研發團隊設計臨床試驗,以研究在研藥物對患者的影響。根據臨床試驗數據,我們會考慮提交一份NDA以在研藥物商業化。我們通常預計臨床試驗過程需耗時六至八年,而創新藥物的NDA過程最長需耗時18個月,惟監管部門可予提早審批。截至最後實際可行日期,我們正在進行四個臨床試驗並完成四個臨床試驗,這證明了我們可高效並順利進行多項臨床試驗的能力。

### **我們的研發中心**

我們在香港總部設立研發中心。我們的研發中心位於香港科學園,研究中心受惠於園區內基礎設施及先進設備,以為我們的整體研發工作提供支援。我們的研發中心擁有研究、工藝開發、分析實驗室以及臨床前及臨床試驗設施,配備先進的設備及機械,如BioLogic DuoFlow Pathfinder 80系統及Cellometer全自動T4細胞計數儀。

### **我們的專利技術**

我們的研發系統包括四個關鍵的專有技術組成部分:(1)創新的研究能力;(2)蛋白質及細胞系構建技術;(3)功能性人源化;及(4)細胞系構建。該平台能在在研藥物生命週期的關鍵里程碑之間實現平穩過渡,從而加快開發過程,提高成功的可能性,同時降低開發成本。我們認為這四個組成成分對我們的在研藥物的研發至關重要:

- **創新的研究能力**:我們不斷探索符合我們發展策略的新的研究方向,利用我們創新的研究技術使我們能夠評估及驗證靶點或抗體進一步開發的可行性。除了指導SM03的開發,我們目前正在探索針對治療癌症及老年性黃斑變性(AMD)的新靶點的新抗體。我們的創新研究技術使我們能夠評估抗體或NCE的開發潛力,並與我們的產品開發策略保持總體一致性。例如,該能力使我們成功地將蘇州信諾維的SN1011及LifeArc的SM17融入我們的平台及產品線。

- 蛋白質及細胞系構建技術：我們擁有十分嫻熟的分子生物學及細胞系構建技術，開發出利用我們的產品及細胞系構建技術改造抗原及抗體的新方法，以促進我們具有預先設定特點的在研藥物的開發。我們亦利用該等技術來設計表達抗體開發中的難以純化抗原的細胞系、或產生抗獨特型抗體及設計表達表面的抗獨特型抗體碎塊的細胞系，供用於對我們的新抗體進行臨床評估及質量監控。
- 功能性人源化技術：功能性人源化是梁博士開發的抗體框架再造技術，用於將鼠科動物單株抗體人源化。傳統的抗體框架再造技術在大多數情況下需要將結構氨基酸從小鼠體內重新引入人源化抗體中，該過程稱為回復突變，以維持其結合親和力。然而，回復突變增加了新增免疫原性的可能性，從而降低了人類免疫系統對抗體的耐受性。我們的專有方法在不降低合成抗體親和力的情況下通過減輕或消除再造抗體的回復突變鼠科動物殘基的需要。因此，與傳統的人源化方法相比，我們的功能性人源化法降低抗體的免疫原性的幾率更高，從而提高抗體對人體免疫系統的耐受水平及接受能力。
- 細胞系構建技術：我們擁有為再造抗體及建立細胞庫產生生產細胞系的技能，並具備必要的專業知識及功能，通過多輪生物反應器生產及擴大生產規模的DOE實驗優化生產，以確保在典型的製藥利潤率下實現穩健的生產。

我們的平台亦包括一個有效的集成該等個別功能的操作系統，為指導我們的創新在研藥物從開始到商業化的發展奠定結構框架及基礎。透過內部及合作研究，我們不斷尋找與我們的開發重點相一致的新的研究方向，並使我們能夠驗證或評估靶點或抗體作為在研產品進一步開發的可行性。其亦使我們能夠評估抗體或NCE是否能開發成與我們產品開發策略相稱的產品，從而使我們將SN1011與SM17分別納入我們與LifeArc及蘇州信諾維共同開發的平台。

### 臨床試驗管理系統

我們的內部臨床試驗團隊設計、執行、收集及分析我們的臨床試驗數據。該臨床試驗團隊由七名具有臨床開發經驗的員工組成。我們相信，我們臨床試驗團隊的全球經驗及當地專業知識使我們能夠在中國及全球範圍內開展成功的臨床試驗。截至最後實際可行日期，我們已就SM03在中國獲得五項IND批准及在澳洲完成兩組I期臨床試驗中16名受試者給藥，並針對多種免疫性疾病實施七項臨床試驗。



我們的每個臨床試驗項目均由項目負責人領導，彼在我們整個團隊的協助下(i)制定臨床開發計劃；(ii)設計試驗方案；(iii)監督試驗執行；及(iv)準備NDA備案。我們採用臨床試驗設計來提高藥物開發過程的效率，並可能加速我們在研藥物的審批。為盡可能提高試驗效率並加快整個過程，我們戰略性地選擇試驗地點，來優化試驗速度及成本效益。我們相信我們臨床試驗項目的規模及地理多樣性為我們實施大規模臨床試驗提供顯著優勢，同時亦讓我們能夠同時進行多項臨床試驗。此外，臨床團隊將參與早期研發階段，以確定在研藥物在臨床階段成功治療某一特定適應症的可能性，為我們的研發平台確定及評估在研產品做出貢獻。

我們通過維持強有力的質量控制措施，努力實現卓越的臨床試驗。我們在內部執行臨床開發策略制定及方案設計等核心功能，並對臨床試驗管理的主要功能進行控制及監督。我們已實施標準化指標，以監控關鍵定性及定量指標。我們亦進行實地考察，以監督現場啟動、患者招募及數據質量監控。我們亦聘請第三方諮詢人員進行臨床試驗審核。通過內部數據審查(包括醫療審查、文件審查及監測報告審查)進一步評估數據質量。

我們受益於中國大量可參加我們臨床試驗的患者。通過利用該巨大的臨床目標群開展大規模臨床試驗，我們能夠通過可靠、高效地生成必要數據來縮短藥物開發的研製週期。我們能夠招募專門人群進行其他難以招募的臨床試驗。我們亦擁有專業知識及經驗為涉及多種適應症的臨床試驗招募患者及進行該等試驗。除我們在中國內地的臨床試驗工作外，我們亦在澳洲進行臨床試驗以開發新產品或作為橋接研究，為向FDA及全球其他藥物監管機構申請我們的新藥進入美國及其他主要國際市場作準備。

我們的臨床試驗團隊亦包括一個負責管理我們在研藥物監管提交流程的團隊。我們的監管事務團隊經驗豐富，精通藥物審批流程不同階段的監管要求，符合中國國家藥品監督管理局、美國FDA、歐洲EMA及澳洲TGA等不同政府機構的指導原則。該團隊定期與研發、生產、質量保證、質量控制及臨床試驗部門進行互動，以確保成品的所有方案、流程、數據及質量符合國家藥品監督管理局、FDA、EMA及TGA的監管要求。於往績記錄期，我們的監管事務團隊成功獲得五項涵蓋RA、SLE及NHL的SM03的IND，參與三項I期研究，並將SM03推進至III期研究。此外，該團隊亦促進SN1011在澳洲進入I期臨床試驗。

我們委聘業內領先的CRO來管理、開展及支持我們在中國的臨床試驗，並補充我們的內部臨床試驗團隊。為提供最大的靈活性及最高的效率，我們將非核心臨床開發活動的日常實行外包予CRO。我們根據多項因素選擇CRO，包括其在免疫學領域的質素、聲譽及研究經驗。除CRO所提供服務及產品的範圍、深度及質量外，我們側重於CRO促進最佳選址、及時招募患者及有效開展複雜臨床試驗的能力。我們目前與北京海金格醫藥科技股份有限公司(「北京海金格」，其為中國的CRO)合作。根據公開資料，北京海金格已與中國400多家醫療機構建立合作關係。北京海金格在二零一九年中國醫療衛生產業發展會議上獲評為中國CRO二十強之一。



一般而言，我們與CRO就每項臨床試驗或服務訂立單獨的協議。於往績記錄期，參與我們臨床試驗的CRO為獨立第三方。與主要CRO訂立的服務協議的主要條款概述如下：

- *服務*。CRO按照服務協議中訂明的我們設計的方案實施及管理臨床試驗。
- *期限*。CRO須在規定的時限內完成臨床試驗。
- *付款*。我們須根據雙方協定的付款時間表向CRO付款。
- *知識產權*。我們擁有臨床試驗產生的知識產權。
- *風險分配*。一方應就其過失或重大疏忽造成的損失向另一方提供彌償保證。倘研究因無法解決的技術難題或因訂約方無法控制的情況而失敗，則雙方應磋商該失敗所導致損失的分配。

我們與臨床中心的臨床醫生進行溝通，分析及詮釋臨床數據，更重要的是，為不同階段的試驗設計臨床方案。我們指派內部員工監督主要臨床活動（如患者資格審查、醫療數據審查及SAE審查）的CRO，以確保該等CRO的表現遵守我們的方案及適用法律，從而保障我們臨床試驗數據的完整性及真實性。我們的內部員工與CRO會面，通過跟進臨床進展及解決潛在問題及風險來評估CRO的表現。

## 生產系統

截至最後實際可行日期，我們於海口生產基地進行製造活動，製造的在研藥品用於臨床前研究、臨床試驗及進一步大規模生產。我們亦於江蘇蘇州建設另一處生產基地，建成後，我們的產能將進一步提升，商業化需求將得到滿足。我們的各項製造流程均於內部實施及處理，故我們並不依賴CMO來滿足製造需求。

## 海口生產基地

海口生產基地位於海南省海口市，作業區總面積約4,526平方米。我們於二零一五年七月十七日獲海口生產基地的藥品生產許可證。

海口生產基地的產能為1,200升，包括兩條500升的不鏽鋼生物反應器線及兩條100升的不鏽鋼生物反應器線。工廠的作業區包括一處潔淨區（用於加工）、一處CNC區（用於進行支持活動）、雜物間、質量控制實驗室、倉庫及行政辦公室數處。潔淨區分成三個套間（即上游流程套間、下游流程套間及灌裝與封裝套間）。上游流程套間用於培養基製備、細胞培養及生物反應器運營。該等活動於C類（第100000類）條件下進行。下游流程套間用於提取抗體及其後於C類條件下提純。灌裝與封裝套間設有A類區及B類區兩大區域供進行無菌操作，抗體最後於此完成灌裝及裝瓶。製造工藝流程、潔淨室佈局及供熱、通風與空氣調解系統的設計均根據國家藥品監督管理局於二零一零年頒佈的現行GMP規定及政府規管無菌及病毒控制的適用政策。

質量控制實驗室擁有各種測試設施及儀器，支持GMP及藥典規定的各項質量控制措施。化學實驗室配備多種靈敏度高、精確度高的先進儀器，用於檢測產品中的微量雜質。微生物實驗室乃為監控微生物及有關毒素而設。我們定期維護、校準、驗證設施及設備，並令其合格，確保產品的安全及療效。為符合數據完整性規定，我們搭建及驗證有關測試儀器及生產設備。

### 蘇州生產基地

蘇州生產基地位於江蘇省蘇州市蘇州工業園，在按照cGMP進行建設中。蘇州生產基地一期計劃產能為6,000升，包括三台2000升不鏽鋼生物反應器，佔生產區約7,000平方米。除了我們現有的在建設外，我們了解蘇州獨墅湖高等教育區擬向我們出讓約43,333平方米土地，我們計劃在該地塊上建立我們的中國總部、研發中心及第二座生產基地。我們預期於二零二一年底前完成蘇州生產基地的建設。

按計劃，該生產基地會配備先進的設備。我們設施及設備的設計及構造符合國際慣例，滿足長期戰略規劃並考量質量、成本、可管理性、可擴展性、控制等因素。例如，該基地配備三台2,000升不鏽鋼生物反應器而非其他中國同行常用的一次性生物反應器。與經典的不鏽鋼容器相比，一次性使用生物反應器初始資本投入相對較低且安裝的前置時間更短。然而，我們認為使用不鏽鋼生物反應器於長期財務及運營方面具有重大優勢。首先，一次性生物反應器雖看似更經濟，但從長遠計，其持續製造的可變成本實則可能會超過不鏽鋼生物反應器的成本。其次，不鏽鋼生物反應器可最高擴容至數萬升，我們能夠靈活擴大生產規模滿足市場需求。反之，一次性生物反應器通常設有規模限制，用戶或無法根據市場波動擴大生產規模。再次，一次性生物反應器用戶須使用可區分的一次性容器，更易受供貨暫停及價格波動影響。用戶一旦安裝一次性生物反應器，其運營將完全依賴供應商獲取一次性容器。此外，全球的監管機構均對聚合物與一次性生物反應器所用培養基間的兼容性表示關注。一次性生物反應

器的接觸期相對較長且溫度相對較高，聚合物可能會釋放有毒物質到發酵液及藥品中，此乃重大安全問題。因此，一次性容器用戶需進行大量研究及驗證工作，方能杜絕有關安全風險。

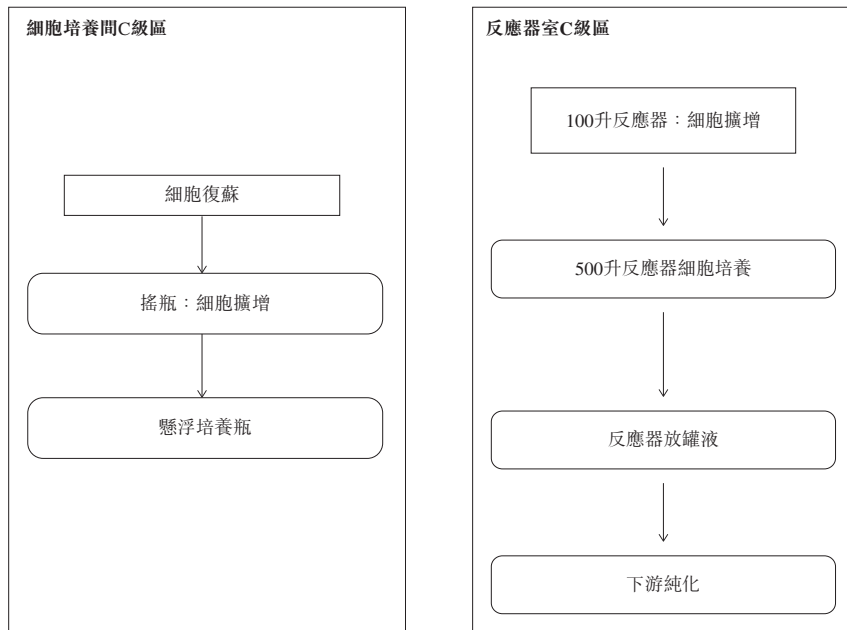
有關我們製造設備折舊率的詳情，請參閱本招股章程附錄一所載會計師報告附註2.4。

製造活動受大量法規的限制。有關法規設有多種程序及文件規定，相關規定涉及(其中包括)記錄保存、製造流程及控制措施、人員、質量控制及質量保證。為了能根據GMP規定於中國及根據cGMP規定於全球運營，我們計劃設計製造流程。我們計劃獲取國家藥品監督管理局頒發的藥品製造許可證。

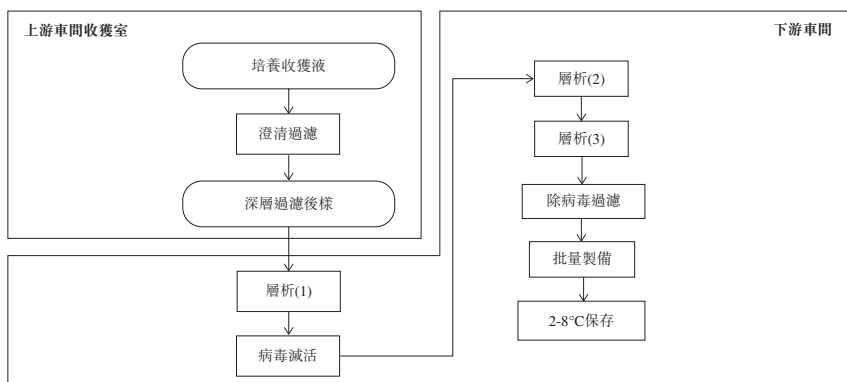
**既定製造流程**

下圖概述我們的製造流程：

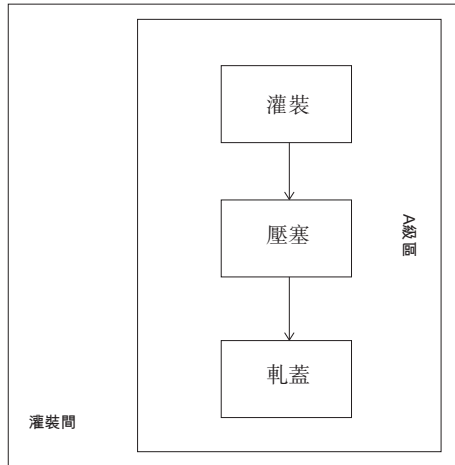
**上游工藝流程**



**下游純化流程**



灌裝及包裝流程



我們的製造流程包括既定標準的細胞培養、下游純化、配製及灌裝流程。不同細胞系及抗體種類特徵各異，需要對流程狀況進行精確調整。我們投入大量資源、知識、時間及努力，建立及優化適合我們內部產品獨特特性的完整流程。確保生產基地及設備、運作程序、質量體系、流程組織的設計符合GMP及cGMP的規定需要集中智力投入。技術生產流程如下：

- (1) 製備培養基及緩衝液：訓練有素的操作員使用校準的稱重設備在稱重區為每種配方的原料稱重。原料被傳送至製備區，裝入培養袋，進行混合，並溶解成血原性溶液。溶液使用前會進行測試，確保符合規定的質量。
- (2) 細胞培養：生產細胞系從工作細胞庫中取出。細胞在培養基中生長，通過幾輪培養使培養量擴大以產生足夠數量的細胞群。細胞培養在植入生物反應器前須進行測試，以確保符合規定的質量及無菌要求。
- (3) 生物反應器中培養：具有所需濃度及活性的細胞培養液首先導入100升不鏽鋼生物反應器，進行進一步擴增，以支持最終500升培養所需的細胞群。細胞最終注入最大培養量為500升的生產用不鏽鋼生物反應器。細胞使用內部參數及條件進行培養，有關參數及條件經設定可盡量擴大抗體產出率。培養條件由精密的生物反應器電腦系統密切監察及控制。

- (4) 下游純化：當500升生物反應器培養達到所確定的終點，會對培養基進行收穫及淨化，清除細胞殘渣及其他不可溶解的物質，其後方會進入進一步純化流程。目標抗體純化時經歷多層層析步驟，包括運用親和色譜法及離子交換色譜法。純化條件由精密的色譜電腦系統密切監察及控制。運用經驗證的具有正交作用機制的病毒清除步驟以確保成功去除病毒。高純度抗體進一步加工成原料藥，進行測試以確保符合所需的質量規格，方可發佈，用於加工為製成品。
- (5) 灌裝及包裝：訓練有素的操作員使用經驗證的程序將抗體主體進一步加工為最終藥物。經最終配製後，對抗體藥溶液進行過濾以去除任何微生物及顆粒。對包裝材料進行清潔及殺菌以去除微生物、毒素或微粒物質等可能的污染物。其後對無菌抗體溶液進行配藥並在受控制的無菌環境下使用灌裝及軋蓋機器封裝在最終封閉系統內。在裝盒及貼標籤之前，會對灌裝產品的包裝完整度及溶液澄清度進行檢查。品質管理部會對最終產品進行測試，以確保其符合規定的質量及無菌，並檢查標籤資料是否準確，方才允許發佈。

## 與第三方合作

除分配大量資源以增強我們的在研產品系列及研發能力外，我們亦與香港及全球知名組織及頂尖大學建立戰略合作夥伴關係，以探索聯合研究及聯合開發機會，加速我們的研發過程及使我們的在研產品系列多元化。

## 與LifeArc合作

於二零一九年一月十日，我們與LifeArc訂立協議（「**LifeArc協議**」），內容有關在所有領域（「**領域**」，定義見LifeArc協議）及全球各地（「**地區**」，定義見LifeArc協議）開發及商業化抗IL17BR抗體（我們隨後將其命名為SM17）。LifeArc是一家總部位於英國的醫療研究慈善組織，其宗旨為開拓新方法，將偉大科學轉化造福更多患者。LifeArc專注於在早期階段鑒別在研藥物，並尋求通過其專家團隊及專利技術提升該等在研藥物的價值。根據公開資料，LifeArc為學術、生物技術及醫藥組織及慈善機構提供知識產權鑒定、技術開發、早期藥物發現及抗體人源化服務，旨在將有前景的醫療研究發展成切實可行的患者治療方法。

根據公開資料，LifeArc與United Kingdom Research and Innovation（「**UKRI**」，為根據二零一七年英國高等教育及研究法案(Higher Education and Research Act)成立的組織，向合資格機構及業務實體提供研究及創新資金）一道開發了與抗IL17BR抗體有關的若干知識產權。LifeArc已就開發抗IL17BR抗體提交若干專利申請，並已獲得若干專利，如LifeArc協議所載（「**專利**」）。UKRI將其擁有的專利權利獨家授予LifeArc。



以下概述LifeArc協議的主要條款：

### 獨家性

LifeArc向我們授出專利獨家權利，於協議指定的領域及地區開發、生產及銷售抗IL17BR。

LifeArc就其本身及UKRI保留在全球範圍內指定領域非獨家、不可撤銷、免特許權使用費使用專利的權利，用於LifeArc及UKRI自身內部非由商業資金資助的研發用途，連同根據非商業合作協議向彼等合作方轉授許可的權利。

### 商業化

根據LifeArc協議，我們將於全部地區（定義見協議）勤勉開發及商業化抗IL17BR抗體，包括取得上市及銷售抗IL17BR抗體所需的所有及任何監管批准及為LifeArc及我們本身的利益盡量擴大銷售額。我們將根據LifeArc協議所載里程碑日期建立生產細胞線，啟動臨床前毒性研究，及提交首個IND申請。

### 付款及費用

我們已向LifeArc支付250,000美元的首期款並同意根據以下里程碑時間表支付7.5百萬美元的三筆里程碑付款（「合作開發費」）。

開發里程碑事件	待支付的款項
批准適合任何適應症的領域內的首次IND申請 .....	500,000美元
開啓首次IIb期臨床試驗 .....	2,000,000美元
向市場首次批准 .....	5,000,000美元

除合作開發費外，我們將所有日後銷售淨額的3.5%注入LifeArc。

### 年期

LifeArc協議項下授予的權利將按國家基準直至以下日期（以較遲者為準）一直有效：(i)所有專利在相關國家或地區已放棄專利權或獲准失效或屆滿或被拒絕或被撤銷而無進一步上訴權利之日；(ii)抗IL17BR抗體在指定地區的相關國家或地區的監管排他性屆滿之日；及(iii)抗IL17BR抗體於各國家首次商業銷售的第10個週年日。

### 與蘇州信諾維合作

於二零一九年三月三十日，我們就BTK抑制劑（我們其後命名為SN1011）在免疫疾病相關適應症方面的技術及應用（「藥物項目」）與蘇州信諾維訂立合作協議（「蘇州信諾維協議」）。根據公開資料，蘇州信諾維致力於以更快的速度為患者生產先進藥品。

蘇州信諾維旨在開發及推廣先進的治療方法以解決世界各地的疑難雜症。根據該協議，我們將與蘇州信諾維聯合開發BTK抑制劑，竭力使該在研藥物實現商業化。有關蘇州信諾維的背景及股權的更多資料，請參閱「關連交易－關連人士」及「董事及高級管理層－高級管理層擁有其權益的公司的資料」。

以下概述蘇州信諾維協議的主要條款：

### **轉讓安排**

蘇州信諾維同意將其於藥物項目的全部權益轉讓予我們。

蘇州信諾維授權我們於信諾維協議年期內就BTK抑制劑的開發免費使用其專有技術。

### **工作範圍**

蘇州信諾維將繼續參與並完成所有臨床前研究，完成臨床前備案及參與設計臨床方案、監管溝通及聘請CRO協助臨床試驗及提供諮詢支持，以獲得藥物批准及商業化。

### **開發活動**

我們將全權負責完成BTK抑制劑的臨床試驗，並承擔所產生的成本。

### **付款及費用**

我們將於二零二零年一月三十一日前支付分期費用人民幣40百萬元，並支付合共人民幣100百萬元的四筆里程碑付款，以獲得產品批准（「合作開發費」）。有關合作開發費的資料，請參閱「關連交易－上市前進行的一次性的交易－(1) BTK轉讓及合作協議的標的轉讓」。

除合作開發費外，我們亦同意與蘇州信諾維收益分成的安排，當中我們將會向蘇州信諾維支付銷售總額的一定百分比。有關更多資料，請參閱「關連交易－潛在不獲豁免持續關連交易－(3)BTK轉讓及合作協議項下收入分成安排」。

### **知識產權**

我們將擁有與藥物項目及BTK抑制劑有關及其項下開發的所有知識產權。

### **與學術機構合作**

我們及我們的創立人亦與香港頂級大學（即香港中文大學及香港大學）合作。最近，梁博士與香港中文大學就治療肝癌的一種抗體研究相關的研究項目向香港政府遞

交提案。我們亦支持Stephanie Ma博士及香港大學開發一種抗體用於肝癌診斷、預後及治療的研究方案。我們認為我們與該等機構的合作是加強我們研發實力的一種切實可行途徑。我們與當地大學的長期穩固關係亦確保我們可利用先進研究方法及最新設施。我們致力於創新及科學發展，而該等合夥及合作機遇令我們的努力更進一步。

### 我們與龍瑞的關係

我們就核心產品SM03從國家藥品監督管理局接獲五項IND批准，該等批准現時由深圳龍瑞藥業有限公司（「龍瑞」）代為並以其名義持有。龍瑞於二零零三年四月成立，為我們於中國的全資附屬公司，乃作為我們的試驗工廠，用於滿足臨床前初步生產需要。我們以龍瑞名義提交SM03的IND申請。我們於二零零八年及二零零九年分別向當時股東Morningside Capital的兩家附屬公司（「購買人」）出售龍瑞75%股權及餘下25%股權。當時，試驗工廠的生產規模已無法再滿足我們臨床試驗的生產需求，而購買人正需要試驗工廠補充業務運營。購買人為一名投資各行各業高科技企業的機構投資者，亦屬於我們第一批投資者。購買人在其收購龍瑞後分別於二零一三年三月二十二日及二零一三年四月二日出售其於本公司的全部股權。截至二零一三年四月二日，我們不再與購買人、其附屬公司或其董事或高級職員有聯屬關係。

我們試圖將IND批准轉回深圳賽樂敏，但獲中國監管機構告知，在我們接獲SM03的新藥證書之前，有關轉讓無法完成，即使並無任何一方質疑我們對此五項IND批准的權利。據我們的中國法律顧問告知，中國法律法規當時或目前並無關於臨床試驗期間轉讓IND批准的相關法規及程序，故我們於出售龍瑞全部股權之時或現時無法完成向指定中國實體轉讓該等IND批准。然而，並無法律或法規要求臨床試驗必須由IND持有人進行，因此，我們獲准為SM03進行臨床試驗。

於二零一一年九月，我們與龍瑞簽立轉讓協議（「二零一一年協議」），無償將五項IND批准的全部所有權權益轉予我們。在二零一一年協議中，龍瑞承認五項IND批准均為我們獨立開發的成果且與SM03有關的任何權利均屬於我們。因此，我們並未向龍瑞支付對價；我們因此理由而未根據二零一一年協議向龍瑞支付代價。作為安排的一部分，龍瑞同意繼續代為持有該等批准。龍瑞亦同意配合我們全力完成臨床試驗及與SM03有關的附屬工作。此外，我們根據二零一一年協議享有的權利將於SM03獲NDA批准後於監管機構登記。根據二零一一年協議，五項IND批准以及轉讓五項IND批准的擁有權所產生或與之相關的所有費用及開支（包括稅項），均由我們承擔，故此並不依賴龍瑞的財務資源。

於二零一九年二月，我們與龍瑞簽立補充轉讓協議，將二零一一年協議項下的權利轉予深圳賽樂敏。尤其是，龍瑞進一步同意並證實我們將以深圳賽樂敏的名義提交SM03的新藥申請。龍瑞其後於二零一九年六月發出宣告式聲明，證實我們對IND批准及其項下相關權利的所有權。

截至最後實際可行日期，購買人保留龍瑞的所有權權益，而龍瑞則作為研發企業繼續研發抗體及先進生物藥物。雖然現時並無關於我們對此五項IND批准所有權的任何爭議，但我們無法向閣下保證日後不會因與龍瑞的安排而產生任何爭議。此外，於此五項IND批准在相關機關妥善登記前，我們無法向閣下保證龍瑞的業務運營（包括債項或破產）不會導致任何與此五項NDA批准有關的爭議。為緩減與龍瑞持有我們的IND批准有關的該等風險，龍瑞承諾以合理努力維持其正常業務經營過程，根據二零一一年協議條款遵守中國法律。龍瑞進一步同意不會利用IND批准作為有抵押資產取得任何貸款或融資。截至最後實際可行日期，中國法律顧問並無發現任何行政處罰的記錄、信貸風險、經營異常的官方記錄、清盤計劃或會影響龍瑞經營或導致其取消認證或解散的任何事項。因此，我們認為龍瑞擁有穩健財務能力以履行二零一一年協議（經修訂）的責任。

根據中國法律顧問的意見，中國現行法律法規並無新藥申請必須由IND批准持有人提交的規定，而基於SM03的IND是以龍瑞的名義持有，因此深圳賽樂敏可以提交SM03的NDA。我們的中國法律顧問認為，截至最後實際可行日期，彼並無預見龍瑞轉讓新藥證書予我們指定的中國附屬公司存在任何實質性問題（一旦獲批），惟本集團及龍瑞須遵守《藥品註冊管理辦法》、《藥品技術轉讓註冊管理規定》及其他相關中國法律法規。我們與龍瑞的安排並不影響或引致任何針對我們開發及推進SM03所用專利而提出的索賠。

## 採購

### 採購體系

我們於海口建立集中採購體系。製造部門確定需採購的材料及具體質量要求。採購團隊負責於採購前分析及比較質量與價格。

根據我們的內部政策，採購團隊根據質量、價格及便利性的綜合評估情況篩選供應商，這可確保採購決策機制透明。我們亦對供應商進行現場審計。

### 供應商

我們主要從供應商及服務提供商採購原材料及CRO服務。於二零一七年、二零一八年及截至二零一九年止四個月，我們的五大供應商（包括服務提供商）分別佔我們採購總額的48.7%、59.9%及59.9%，我們的最大供應商分別佔我們採購總額的22.6%、32.8%及27.3%。於往績記錄期。我們的前五大供應商均為獨立第三方。於往績記錄期，據董事所知，概無擁有我們已發行股本5%以上的董事、彼等的聯繫人或我們的股東於任何前五大供應商中擁有任何權益。於往績記錄期，概無供應商亦乃我們的主要客戶。我們根據標準操作程序監控供應品質量。我們在製造前對原材料進行抽樣檢查。

## 業 務

下表載列於往績記錄期各年／期間的前五大供應商：

截至二零一七年十二月三十一日止年度

	採購額	所購 產品／服務	供應商與 本公司建立 關係的時長	供應商 提供的信貸期	付款 方式	供應商的主要業務	佔採購 總額百分比
	(人民幣千元)						
供應商A . . . . .	5,000	廠房及設備 租賃	二零一六年－至今	無信貸期(每年 支付)	電匯	製藥	22.6
供應商B . . . . .	2,264	細胞培養基 補充劑	二零一七年－至今	30天	電匯	提供生化產品 相關材料及 服務	10.2
供應商C . . . . .	1,966	一次性無菌 耗材	二零一四年－至今	無信貸期	電匯	提供醫療器械	8.9
供應商D . . . . .	889	膜濾器輔材	二零一五年－至今	無信貸期(里程 碑付款)	電匯	科研及技術服 務	4.0
供應商E . . . . .	664	房屋租賃	二零零七年－至今	無信貸期(預付)	電匯	科技園管理	3.0

截至二零一八年十二月三十一日止年度

	採購額	所購 產品／服務	供應商與 本公司建立 關係的時長	供應商提供 的信貸期	付款方式	供應商的主要業務	佔採購 總額百分比
	(人民幣千元)						
供應商A . . . . .	14,588	臨床備案、 技術、數 據管理及 其他服務	二零一六年－至今	無信貸期(里程 碑付款)	電匯	提供CRO服務	32.8
供應商B . . . . .	5,000	廠房及設備 租賃	二零一六年－至今	無信貸期(每年 付款)	電匯	製藥	11.2
供應商C . . . . .	3,414	一次性無菌 耗材	二零一四年－至今	無信貸期(里程 碑付款)	電匯	提供醫療器械	7.7
供應商D . . . . .	2,527	細胞培養基 補充劑	二零一七年－至今	30天	電匯	提供生化產品 相關材料及服 務	5.7
供應商E . . . . .	1,098	房屋租賃	二零零七年－至今	無信貸期(預付)	電匯	科技園管理	2.5



## 業 務

截至二零一九年四月三十日止四個月

	採購額 (人民幣千元)	所購 產品/服務	供應商與	供應商提供 的信貸期	付款方式	供應商的 主要業務	佔採購 總額百分比
			本公司建立 關係的時長				
供應商A .....	7,188	臨床備案、 技術、數 據管理及 其他服務	二零一六年-至今	無信貸期(里程 碑付款)	電匯	提供CRO服務	27.3
供應商B .....	2,716	法律服務	二零一九年-至今	無信貸期(里程 碑付款)	電匯	提供法律服務	10.3
供應商C .....	2,394	細胞培養基 補充劑	二零一七年-至今	30天	電匯	提供生化產品 相關材料及 服務	9.1
供應商D .....	1,772	翻修項目	二零一八年-至今	30天	電匯	提供翻修服務	6.8
供應商E .....	1,689	合作開發	二零一九年-至今	7天	電匯	研發在研產品	6.4

我們可於市面上獲取價格及質量類似的可行替代品滿足供應需求，故並不依賴任何現有供應商。根據我們的內部政策，我們依據供應商基本資料及實地探訪結果(倘必要)的綜合評審情況挑選及評估供應商。

倘一般或標準化供應品無法滿足規定質量或數量要求，我們亦或會採購定制供應品。生產及交付定制供應品耗時可能更長，且定制供應品的另行替代渠道可能更少。

我們依據具體情況與供應商訂立供應協議而非與彼等訂立具約束力的長期供應協議。視情況而定的採購方式令我們能根據工藝發展以及原材料及其他供應品的需求保持靈活。我們通常分期付款。

### 存貨管理

我們已部署金蝶系統管理存貨。我們的存貨主要包括原材料、製成品及樣品以及臨床用的設備。我們的原材料存貨通常維持在足以支撐六個月生產需求的水平。我們已建立存貨管理標準運營程序及存貨管理體系，監控倉儲流程的各個階段。所有材料及產品均根據各自的存儲要求、屬性、用途及批號存儲於倉庫不同區域。我們特別注意材料及產品敏感的溫度及濕度水平，確保存貨質量。倉庫工作人員負責檢查材料、產品及倉庫安全以及定期清潔倉庫。

## 質量控制

我們的質量控制部門由質量保證與質量控制團隊組成，負責確保高質量標準。我們擁有全面的質量控制體系，該體系配有嚴格的製造政策。此外，質量控制體系的作用是確保我們遵守生產質量管理規範、標籤要求及其他適用法律法規。我們亦根據質量管理體系與政策的有關準則及程序，進行正式風險評估及解釋合理性。截至最後實際可行日期，我們的質量控制及質量保證團隊由20名僱員組成。

- 質量保證團隊負責現場檢查及原材料管理；
- 質量控制團隊已根據GMP規定及適用法規建立綜合質量控制體系。其負責原材料、半成品、成品及生產設施的質量檢驗，並根據檢驗結果出具報告。

## 原材料質量控制

我們僅向認可的供應商採購原材料。所有認可的供應商均由我們的採購團隊選擇，該團隊會進行基本信息檢查，並可對供應商在研人員進行現場質量審核，以確保他們符合相關要求。我們亦審查供應商的表現。

## 生產中的質量控制

根據我們的內部政策，我們在生產過程中進行定期檢查，以監控及調整程序，確保產品符合相關質量標準。我們根據質量標準收集產品樣本並進行樣本試驗測試。質量問題報告予我們的高級管理層並由其檢討。

## 成品的質量控制

我們已就將進行商業化以作未來植入的產品制定質量控制程序。按計劃，各批成品在我們向客戶交付前將由我們的質量控制團隊進行最終檢查。

## 競爭

生物製藥行業及新藥開發競爭激烈且日新月異。儘管我們相信我們的全方位平台、在研藥物管線和我們經驗豐富的領導團隊為我們提供了明顯的競爭優勢，但我們仍面臨現有在研藥物的競爭，且在我們未來可能尋求開發或商業化的任何在研藥物方面將面臨全球的製藥和生物技術公司的競爭。潛在競爭者亦包括進行研究、尋求專利保護及就研究、開發、生產及商業化建立合作安排的學術機構、政府部門及其他公營及私營研究機構。

目前有許多大型製藥及生物技術公司在市場上營銷及銷售藥物，或者正在尋求開發用於治療免疫性疾病的藥物。這些競爭性藥物中的一些基於與我們的方法相同或相似的科學方法，而其他藥物則基於完全不同的方法。我們成功開發及商業化的任何在研藥物都將與現有藥物及未來可能出現的新藥競爭。

目前正在或未來可能與我們競爭的許多公司在研發、製造、臨床前測試、臨床試驗操作、獲得監管機構批准及在市場上推廣獲批藥物方面擁有比我們更雄厚的財務資源及專業知識。製藥及生物技術行業的併購可能導致更多的資源集中在少數競爭對手中。較小公司及其他早期階段的公司亦可能成為我們的重要競爭對手，特別是通過與大型及成熟公司訂立合作安排。該等競爭對手亦在以下方面與我們競爭：招募及挽留合資格科研及管理人員、建立臨床試驗地點、臨床試驗患者登記以及獲取我們計劃的補充或必要技術。我們的競爭主要基於我們的產品線、先進的全產業鏈平台、經驗豐富且高度凝聚的管理團隊以及對未滿足的醫療需求的回應。

### 商業化

我們相信，商業運營的規模及精細度對我們的業務至關重要。我們正制定銷售及營銷計劃，並建立內部團隊領導我們在研藥物的商業化。我們負責商業化的高級管理層團隊將於二零一九年年底前就位。我們計劃於二零二一年前打造一支由約100名僱員組成的商業化團隊。我們期望在未來兩年內推出我們的產品。按照計劃，我們的商業化團隊將覆蓋中國大部分省市，支持我們在研藥物的未來商業化。我們將委聘銷售、營銷及其他支持團隊，開始落實我們的銷售及營銷策略，初步專注於SM03的商業化。

我們的商業化團隊預計將包括以下團隊：

- 我們的營銷團隊將主要負責產品定位、市場戰略及營銷活動計劃。
- 我們的銷售團隊將主要負責根據相關獲批准的適應症銷售產品。我們的銷售代表將在各自的負責區域工作，以確保充分的市場覆蓋，提高市場滲透率，並滿足我們未來獲批的在研藥物的預期需求。
- 我們的政府事務團隊將主要負責制定及實施產品渠道戰略以及與監管機構和醫院溝通，包括就醫療保險覆蓋範圍與政府機構談判。
- 我們的產品醫療團隊將主要負責與醫療專家溝通和培訓。

## 知識產權

知識產權對我們的成功至關重要。我們未來的商業成功部分取決於我們獲得及維持與我們業務相關且商業上重要的技術、發明及專有技術的專利和其他知識產權以及專有保護、捍衛及實施我們的專利、保護我們商業秘密的機密性、在不侵犯、挪用或以其他方式侵犯第三方有效及可實施知識產權的情況下運作的能力。

我們在研藥物及其使用方法的專有性質及保護是我們開發及商業化創新藥物戰略的重要組成部分。我們已在中國境內外獲得知識產權，並可能尋求額外專利以保障未來創新。我們依靠專利、商標、商業秘密以及僱員及第三方保密協議相結合來保護知識產權。

截至最後實際可行日期，我們已在中國獲得六項發明專利，在美國獲得五項發明專利，在新加坡獲得一項發明專利，在印度獲得一項發明專利，在日本獲得一項發明專利及在歐洲獲得一項發明專利。我們在美國有兩項待批專利申請。為籌備日後作出國際專利申請，我們亦就SM03在中國提出PCT專利申請存案。

## 註冊專利

截至最後實際可行日期，我們已註冊以下我們認為對我們業務屬重大或可能屬重大的專利：

編號	專利名稱	註冊地點	專利權人	專利號	申請日期	屆滿時間
1.	框架修補免疫球蛋白	美國	Skytech Technology <sup>(1)</sup>	US7321026B2	二零零一年 六月二十七日	二零二一年 六月
2.	一種低免疫原性的基因改造免疫球蛋白及其應用	中國	梁博士 <sup>(1)</sup>	ZL01144894.6	二零零一年 十二月二十九日	二零二一年 十二月
3.	通過框架修補降低免疫球蛋白的免疫原性	美國	Skytech Technology <sup>(1)</sup>	US7338659B2	二零零二年 六月十日	二零二二年 六月
		新加坡	梁博士 <sup>(1)</sup>	101356 WO 03/02607	二零零二年 六月十日	二零二二年 六月
		日本	梁博士 <sup>(1)</sup>	4314404	二零零二年 六月十日	二零二二年 六月
		歐洲	梁博士 <sup>(1)</sup>	1442061	二零零一年 六月二十七日	二零二二年 六月
		印度	梁博士 <sup>(1)</sup>	208332	二零零二年 六月十日	二零二二年 六月
4.	抗人非何傑金淋巴瘤嵌合抗體及其衍生物與應用	中國	本公司	ZL03123054.7	二零零三年 四月二十九日	二零二三年 四月
5.	功能人源化抗人CD20抗體及其應用	中國	本公司	ZL200610160713.X	二零零六年 十一月二十九日	二零二六年 十一月

## 業 務

編號	專利名稱	註冊地點	專利權人	專利號	申請日期	屆滿時間
6.	通過框架修補降低 抗人CD20抗體的 免疫原性	美國	Skytech Technology <sup>(1)</sup>	US7491514B2	二零零七年 十二月五日	二零二一年 六月
7.	框架修補抗CD20抗 體	美國	Skytech Technology <sup>(1)</sup>	US7495081B2	二零零七年 十二月五日	二零二一年 六月
8.	互補決定區(CDRs) 功能人源化	中國	本公司	ZL200880024788.2	二零零八年 五月十六日	二零二八年 五月
9.	針對人CD22抗體的 抗獨特型抗體及 其應用	中國	本公司	ZL201210286457.4	二零一二年 八月十三日	二零三二年 八月
		美國	本公司	US9371396B2	二零一三年 六月十六日	二零三三年 六月
10.	一種從細胞培養上 清中分離純化抗 體的方法	中國	本公司	ZL201310433861.4	二零一三年 九月二十二日	二零三三年 九月

附註：

- (1) 於二零一九年二月十二日，本公司就專利轉讓與Skytech Technology訂立協議，據此（其中包括）Skytech Technology將其於相關司法權區的專利無償轉讓予我們。

### 現正申請註冊的專利

編號	專利名稱	註冊地點	申請人	申請編號	申請日期
1.	施用抗人CD22抗體的方法	美國	本公司	62/747,581	二零一八年十月十八日
2.	通過破壞SIGLEC型抗原的 順式－配體結合來調節自 身免疫的方法	美國	本公司	62/775,631	二零一八年十二月五日
3.	通過破壞SIGLEC型抗原的 順式－配體結合來調節自 身免疫的方法	中國	本公司	PCT/ CN2019/111882	二零一九年十月十八日



**SM03**。我們就SM03持有兩項中國發明專利(其有效期分別至二零二三年及二零三三年)及一項美國發明專利(其有效期至二零三三年)(分別為上表所列第4及9項專利)。我們認為,第4項專利(抗人非何傑金淋巴瘤嵌合抗體及其衍生物與應用)過期不會對我們開發旗艦產品的能力造成任何重大不利影響或對之有影響。除該特定專利外,SM03還受其他專利的長期保護。根據我們的中國法律顧問的意見,該專利的到期並不意味生物類似藥將能夠與SM03競爭。根據國家食品藥品監督管理總局於二零一五年二月發布的《生物類似藥研發與評價技術指導原則(試行)》,生物類似藥的申請及申報程序與NDA相同。因此,我們的中國法律顧問認為,即使SM03的有關專利於二零二三年屆滿,生物類似藥的申請程序仍然很複雜,是競爭對手准入的高壁壘。此外,第4項專利過期並不表示我們的競爭對手可以使用該專有資料;這項先進的技術對我們的競爭對手而言本身就是一個要克服的高門檻。例如,Humira的核心氨基酸序列專利於二零一六年屆滿;然而,其RA適應症的專利有效地延遲生物類似藥的推出。我們就SM03在美國有兩項待批專利申請,而倘獲批准,預計將於二零三八年到期。為籌備日後作出國際專利申請,我們亦就SM03在中國提出PCT專利申請存案(於上表中列為現正申請註冊的專利)。

**SM09**。我們持有一項有效期至二零二六年的中國發明專利(上表所列第5項專利)。我們亦持有SM09的兩項美國發明專利,其有效期至二零二一年(上表中的第6及7項專利)。

我們以「SinoMab」(「中國抗體」)品牌開展業務。截至最後實際可行日期,我們已在香港獲授三項商標,同時在申請另外三項商標。我們已在中國獲授15項商標。我們亦有sinomab.com作為註冊域名。

有關在研藥物專利組合的詳情,請參閱本招股章程附錄四「法定及一般資料—B.有關我們業務的進一步資料—2.本集團的知識產權」。有關我們專利權到期的風險,請參閱「風險因素—與我們的知識產權有關的風險」。

我們亦依賴商業秘密、專有技術及持續技術創新來發展及維持我們產品的競爭地位。我們通常要求主要管理層及關鍵技術人員為我們的商業秘密保密。整體而言,我們與主要管理層及關鍵技術人員簽訂的相關協議規定,個人在受僱期間形成的所有技術均為我們的專屬知識產權。

截至最後實際可行日期,我們並無捲入任何重大知識產權糾紛,亦無在香港或中國執行我們的知識產權方面遇到重大困難。

## 獎項及認可

我們的研究項目因SM03開發及我們在業內的成就而被中國科學技術部認定為十二五和十三五重大新藥創製專項之一。

我們於二零一九年六月在蘇州工業園區第十三屆科技領軍人才重大領軍項目中被評為「重大領軍項目」。

## 土地及物業

### 租賃物業

截至最後實際可行日期，我們於深圳、香港、海口及蘇州租賃六項物業，總建築面積約為7,694.3平方米。我們相信，我們目前的設施足以滿足我們的近期需要，並可以商業上合理的條款取得額外空間以滿足我們的未來需要。我們預計於到期時重續我們的租賃不會遇到過多困難。

下表載列截至最後實際可行日期我們租賃物業的概要：

位置	物業類型	地址	建築面積 概約(平方米)	租賃期限	屆滿日期
香港	辦公室及實驗室	香港 新界 白石角 香港科學園 第三期 15W大樓 303、305、306 及307單元	656.1	36個月	二零二一年十月十四日
香港	倉庫	香港 新界 火炭 禾香街1-7號 華威工業大廈14樓B室	4.3	13個月	二零二零年四月三十日
海口	宿舍	中國 海南 海口 秀英區 和諧路紫園 D區9B402	88.0	36個月	二零二一年五月二十日
海口	辦公室、 實驗室及工廠	中國 海南海口 秀英區 南海大道 192號 海藥工業園	4,526.4	84個月	二零二五年十二月三十一日
蘇州	生產	中國 江蘇 蘇州 蘇州工業園 桑田街 218號 23號樓301單元	2,353.0	39個月	二零二二年八月二十三日
深圳	廠房設施	中國 廣東 深圳 南山區 高新中一道10號 深圳高新區生物孵化器 基地 1號樓 301室	66.5	12個月	二零二零年七月三十一日

截至最後實際可行日期，尚未向相關監管機構完成租賃協議的租賃登記。根據中國法律，不登記租賃協議將不會影響該等租賃協議的有效性，惟相關當地房屋管理機構可能要求我們在規定時間內完成登記，且我們可能會因延遲辦理相關登記而受到每項租賃人民幣1,000元至人民幣10,000元不等的處罰。詳情請參閱「風險因素－與我們經營有關的風險－我們的部分物業有法律瑕疵」。截至最後實際可行日期，我們並無受到因未登記租賃協議而產生的任何處罰。

根據中國相關法律及法規，倘因出租人的過失造成租賃協議無效，承租人有權提出索償。倘我們繼續租用該等物業的能力因第三方反對而受到影響，則我們可根據中國相關法律及法規尋出租人作出彌償。

截至二零一九年四月三十日，我們持有或租賃物業的賬面值概無達到我們綜合總資產的15%或以上。因此，根據上市規則第五章及香港法例第32L章公司（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》第38(1)條有關該條例附表三第34(2)段的規定（其中規定就本集團的所有土地或樓宇權益出具估值報告）。

## 僱員

截至最後實際可行日期，我們共有109名僱員，其中五名位於深圳、80名位於海口、五名位於蘇州及19名位於香港。我們僱員中20名持有碩士或以上學位。我們主要通過校園面試、招聘會和招聘網站招募研發人員。我們亦通過招聘網站和在線發佈在本地為中國業務進行招聘。下表載列截至最後實際可行日期按職能劃分的僱員情況：

職能	僱員人數	%
研發 .....	30	27.5
製造 .....	37	33.9
質量保證／質量控制 .....	20	18.3
管理及行政 .....	22	20.2
<b>總計 .....</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

## 高級管理團隊

梁博士，為我們的創辦人，亦擔任首席執行官。彼乃務實型創業家，擁有全行業鏈廣泛的知識，實屬無人能及。梁博士的行業遠見推動本公司增長，且其具備全能經驗及專業知識，能夠監督及指引我們開發的各個方面。

強靜先生，為我們的總裁，負責我們的策略規劃及投資。強先生在藥品及醫療相關研究及投資領域擁有逾九年經驗。

華劍平先生，為我們的首席財務官，負責我們的整體財務管理及運營、融資及投資活動。華先生在財務及投資領域擁有逾14年經驗。

陳剛先生，為我們的首席醫療官，負責臨床研發整體管理，包括臨床開發、運營及監管事務。陳先生在醫療科學及臨床研究領域擁有逾17年經驗。

有關我們董事及高級管理層的履歷詳情，請參閱本招股章程「董事及高級管理層」。

我們相信自身成功在很大程度上取決於僱員提供如一、優質及可靠的服務。詳情請參閱「風險因素－與我們經營有關的風險－我們未來的成功取決於我們挽留關鍵管理人員及研發專家以及吸引、培訓、挽留及激勵合資格人員的能力」。我們根據多種因素招聘僱員，包括工作經驗及教育背景。

#### **與主要管理層及研究人員的僱傭協議**

我們已與主要管理層及研究人員簽訂標準保密和僱傭協議。與我們主要人員簽訂的合約通常包括一項標準的非競爭協議，禁止僱員於在職期間及離職後12至36個月內與我們直接或間接競爭。僱員亦確認，作為其僱傭合約的一部分，轉讓其於工作期間的發明和發現。有關與主要管理層的保密及僱傭協議條款的進一步詳情，請參閱本招股章程「董事及高級管理層」。

#### **培訓及發展**

為保持員工品質、知識和技能水平，我們為僱員提供年度培訓課程及提供新員工入職培訓和技術培訓，然後進行在職培訓。我們亦不時向僱員提供培訓和發展計劃，以確保彼等了解並遵守我們的各種政策和程序。

#### **僱員福利**

我們與僱員訂立個人僱傭合約，當中涵蓋工資、福利及終止理由等事項。我們制定的僱員薪酬待遇一般包括薪酬、花紅及津貼。我們的薪酬計劃旨在根據僱員的表現為僱員提供報酬。我們亦根據適用法規及內部政策為僱員提供福利，包括醫療、住房補貼、養老金、工傷保險和其他雜項福利。

根據適用中國法律，我們為僱員作出社會保險基金（包括養老金計劃、醫療保險、工傷保險、失業保險和生育保險）和住房公積金供款。截至最後實際可行日期，我們已在所有重大方面遵守中國法律下適用於我們的所有法定社會保障基金及住房公積金責任。

我們相信，我們的僱員薪酬及其他激勵措施、工作環境和僱員發展機會有助於建立良好的僱員關係。截至最後實際可行日期，我們並無設立工會。於往績記錄期，我們並無經歷任何已經或可能對我們的業務營運造成重大不利影響的罷工或重大勞資糾紛。

## 保險

我們維持若干僱員意外保險、健康保險及機動車輛保險。根據中國法律及法規，我們無須且並未就我們的業務營運購買任何保險（例如業務中斷保險或用以抵銷因我們出售的產品而可能產生的索償或責任的產品責任保險）。董事認為我們的現有保險範圍對我們的現時營運屬足夠，且與中國行業慣例一致。有關我們現時保險範圍相關風險的進一步詳情，請參閱本招股章程「風險因素－與我們經營有關的風險－我們的保險保障範圍有限，超出我們保險範圍的任何索賠可能會導致我們承擔大量費用並分散資源」。於往績記錄期，我們並無發生任何重大工業事故。

與行業慣例一致，我們亦於香港投購若干類型的保險，包括僱員意外保險、健康保險及機動車輛保險。

## 牌照及許可證

我們須接受定期審查、檢查及審計，且須就我們於中國的業務營運取得或續期必要的許可證、牌照及證書。我們的中國法律顧問告知我們，截至最後實際可行日期，我們已向有關政府機關取得對我們於中國的業務營運屬重大的所有必需的牌照、批文及許可證。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、許可證及牌照方面並無遇到任何重大困難，且我們目前預計該等證書、許可證及牌照在到期後（如適用）辦理續期時亦無任何重大困難。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並未因有關維持及續期我們的重大證書、許可證及牌照的任何不合規行為而受到相關政府機關的處罰。

下表載列與我們的業務營運有關的重要牌照、許可證及證書詳情（有關一般業務要求者除外），包括其各自的目的、頒發機關及屆滿日期：

牌照／許可證／證書	持有人	適用範圍	頒發機關	頒發日期	屆滿日期
藥品生產許可證	海南賽樂敏	治療性生物 製品生產	海南食藥監局	二零一五年 七月十七日	二零二零年 七月十六日

有關我們業務所需牌照、許可證及證書的進一步詳情，請參閱本招股章程「監管概覽」。



## 法律訴訟及合規

我們可能不時於日常業務過程中涉及各種法律或行政訴訟。我們並未涉及亦不知悉我們正面臨任何我們的董事認為可能會對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的法律、仲裁或行政訴訟的威脅，並且也未出現我們的董事認為可能會對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的任何不合規事件。截至最後實際可行日期，本公司、我們的董事或高級管理人員均未涉及任何重大訴訟、仲裁或行政訴訟。

根據我們的中國法律顧問的意見，於往績記錄期及截至最後實際可行日期，我們已遵守對我們的業務營運屬重大的相關中國法律及行政法規。

## 過往法律訴訟

於二零零六年，我們、Skytech Technology及梁博士共同作為原告（「原告」）在特拉華州衡平法院（「法院」）針對Immunomedics, Inc.（「Immunomedics」，作為被告）提起法律訴訟。訴訟中原告尋求法院作出命令，命令彼等並無義務將在美國專利及商標局（「USPTO」）註冊的有關框架修補的專利（「相關專利」）轉讓予梁博士的前僱主Immunomedics。Immunomedics聲稱框架修補乃由梁博士於擔任其僱員時開發。

原告在針對Immunomedics提起的訴訟中取得勝訴，惟Immunomedics獲判1美元的名義賠償金及若干法律費用。法院判決：(i)梁博士並無義務將相關專利申請轉讓予Immunomedics，並授予原告一項禁令，要求Immunomedics撤回轉讓梁博士專利的義務通知，且不會根據其對相關專利申請所聲稱的所有權或其中權利而提起任何專利權利訴訟；(ii)梁博士並未盜用商業機密或違反其股票期權所附帶的誠信及公平交易隱含契約，梁博士、Skytech Technology或本公司亦未進行不正當競爭；(iii)梁博士通過遞交一份涉及梁博士在Immunomedics所做工作的專利申請而違反不競爭協議，因此判予Immunomedics 1美元的名義賠償金；(iv)Immunomedics有權獲得與違反不競爭協議特別有關的律師費；及(v)在所有其他方面，雙方均須自行承擔費用。法院於二零零九年七月十四日就此頒佈最終命令及判決。

在法院頒佈的判決意見書（「判決意見書」）中，雖然裁決總體上有利於原告，其亦提述梁博士在相關專利申請中納入一系列據稱顯示實驗結果的數據－「預見性數據」（依原告所述）的事件－及其於二零零四年指示其下屬將其實驗結果日期定為截至二零零一年的事件（「事件」）。事件記錄由梁博士自願提供。根據判決意見書，由於上述原因，法院僅考慮了梁博士的證詞，該證詞亦經其他記錄證據有力證實，而法院亦就梁博士的可信度作出若干評論，即主審法官評論，梁博士並不坦誠，因主審法官認為梁

博士編造不存在的實驗室結果，以促成他的專利申請，並指示其下屬倒填測試結果日期，以支持他的專利申請。根據梁博士在申請相關專利之前聘請的美國專利律師的建議，向USPTO申請專利可使用預見性數據，且不影響其有效性。梁博士已確認(1)彼於申請相關專利前知悉上述使用預見性數據的許可。由於梁博士彼時完整撰寫專利申請的經驗不足，因此在文件中錯誤地使用動詞時態，從而導致預見性數據在申請中錯誤呈列。根據梁博士所確認，相關專利的申請為梁博士首份撰寫的專利申請，彼於提交相關專利的申請前，並無參與聯同任何第三方撰寫任何專利申請，原因為彼僅以科學家的身份受僱於前任僱主，並無負責編製任何專利申請。梁博士在二零零七年前後的訴訟前，收到來自Immunomedics載有關於在該申請中動詞時態使用的指控文件，其後，梁博士意識到首次專利申請中所用的動詞時態可能出錯，該等錯誤隨後經修訂，而USPTO於二零零八年三月批准了經修訂的相關專利；(2)相關實驗的目的是檢驗二零零一年先前預測和使用的預見性數據是否得到實際實驗的支持。由於該實驗證實了二零零一年預測的預見性數據，為方便起見及將其與相應的預見性數據聯繫起來，記錄在日誌的內容列為二零零一年，這僅供內部參考，而日誌中包含該等事宜並非供外部使用亦未擬供外部使用或支持相關專利的申請。此外，由於訴訟的重點與相關專利的合法所有權有關，而法院的判決有利於原告，且所作評論並未構成法律訴訟裁決的一部分，梁博士認為，原告很難對該等評論提出上訴，而且對勝訴提出上訴顯然不符合彼等的商業利益。

## 健康、安全及環境保護

### 健康及職業安全

我們致力為僱員提供安全的工作環境。我們須遵守有關健康和職業安全的各項中國法律法規。我們採取並維持一系列規則、標準操作程序及措施，以維護僱員健康和安全的環境，包括有關空氣、水和其他介質的排放；廢水的產生和處理；過程安全管理；有害物質的處理、使用、儲存、處理和處置；工人健康和安全管理；第三方安全管理；應急計劃和響應；和產品監管的管理系統和程序。我們具有特定職責(包括操作若干設備)的僱員須具備相關資格，並在作業時佩戴適當的安全裝備。我們定期對我們的生產設施進行安全檢查。

截至最後實際可行日期，我們在營運過程中並無發生任何重大意外事故，且董事並不知悉有關健康及職業安全的人身或財產損失索賠。

## 環境保護

我們力求以環保的方式運營設施。我們須遵守中國的國家和地方環境法律及法規。在研發及生產過程中，我們必須遵守有關監管實驗室程序以及有害材料及廢物裝卸、使用、儲存、處理及處置的中國法律及法規。此外，在項目施工開始之前，須由具備資質的機構就相關項目編製一份環境影響研究報告，以供政府當局批准，當中應說明擬開展的建設項目可能對環境產生的影響，以及防止或減輕影響的措施。在提出新的建設項目計劃時，我們會對生產過程中涉及的環境問題進行全面的分析和測試。有關我們須遵守的中國環境法律法規的詳情，請參閱本招股章程「監管概覽－與我們業務相關其他法律及法規－環境保護」。

我們的業務營運涉及使用有害物質，包括化學品及生物材料。我們的業務營運亦產生有害廢物。我們與第三方訂約，以處置該等材料及廢物。

於往績記錄期及截至最後實際可行日期，我們已遵守中國的相關環境法律及法規，且我們並無因嚴重違反健康、安全或環境法規而受到任何罰款或其他處罰。

## 風險管理及內部控制

我們在各方面採取並執行全面的風險管理及內部控制政策，以實現有效且高效的運營、可靠的財務報告及遵守適用的法律及法規。我們相信我們制定的制度對我們的業務運營而言屬適當。

## 風險管理

我們在業務運營中面臨各種風險，我們相信風險管理對我們的成功至關重要。有關詳情，請參閱「風險因素－與我們經營有關的風險」。我們亦面臨於正常業務過程中產生的信貸、流動性及貨幣風險。有關該等市場風險的討論，請參閱「財務資料－有關市場風險的定量及定性披露」。

董事監察我們風險管理政策的執行。管理層識別的風險將基於可能性及影響進行分析，且將由我們進行適當跟進以及紓緩和糾正，並向董事報告。

為監察上市後我們風險管理政策及企業管治措施的持續執行情況，我們已採納或將繼續採納（其中包括）以下風險管理措施：

- 董事將監察及管理與我們的業務營運有關的整體風險，包括：(i) 檢討及批准風險管理政策，確保與我們的業務策略一致；(ii) 檢討及批准我們的企業風險承受能力；(iii) 監察與我們業務營運有關的最大風險並由管理層處理相關風險；(iv) 根據我們的企業風險承受能力審視企業風險；及(v) 監察並確保於本公司內部恰當應用風險管理政策。

- 我們的首席財務官華先生負責(i)制訂及更新風險管理政策及目標；(ii)檢討及批准本公司的主要風險管理事項；(iii)頒佈風險管理措施；(iv)向本公司的相關部門提供風險管理方法指引；(v)審閱相關部門有關主要風險的報告並提供反饋；(vi)監督相關部門實施風險管理措施的情況；(vii)確保本公司內部設置適當的架構、流程及職能；及(viii)向董事呈報重大風險。
- 我們計劃採取多項政策以確保遵守上市規則，包括但不限於與風險管理、關連交易及信息披露有關的方面。
- 本公司相關部門(包括財務部及人力資源部)負責實施風險管理政策及執行日常風險管理常規。為正式確定本公司的風險管理並設定一套通用的透明制度及風險管理績效水平，相關部門將(i)收集涉及彼等營運或職能的風險的信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響彼等目標的所有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)每年編製風險管理報告供首席執行官審閱；(iv)持續監察與彼等營運或職能有關的主要風險；(v)必要時實施適當的風險應對；及(vi)制定及維持恰當機制，促進風險管理政策的應用。

我們認為，董事及高級管理層成員在就風險管理提供良好企業管治監督方面擁有必要知識及經驗。

#### 數據可靠性管理

我們採用「數據可靠性管理規程」，以確保記錄的數據的準確性及可靠性。其設有計算機化系統，可進行全面的數據追蹤，在此基礎上，所有數據修改、修改人、修改時間及原因都會被記錄。在收集到有關數據時，我們的員工須直接從速創建正式的數據記錄，並確保有關數據在進行下個程序前不被修改或刪除。我們的員工不得先非正式記錄任何數據再然後正式記錄有關數據。此外，數據及記錄保存應通過數據加密保護記錄不被修改或丟失(不論有意或無意)。此外，為確保數據的準確性，應清楚記述數據來源，並應對有關數據進行核實。各個部門須定期對記錄的數據進行審查，以確保數據的任何異常均被上報、記錄及調查。

#### 知識產權風險管理

遵守適用的中國及海外法律及法規，尤其是規管保護知識產權及防止因發佈潛在非法內容及知識產權侵權而承擔責任的法律及法規，是我們風險管理的主要關注領域。

我們的主要知識產權申請及備案規章及程序載列如下：

- 除非另有指明，我們的研發活動或我們聘請的第三方產生的所有用於IND申請的知識產權均歸我們所有；
- 我們知識產權的申請及備案須填寫內部統一的表格；
- 我們知識產權方面的相關文件須在我們的處所保存及存置；
- 在知識產權開發階段，我們的研發部門須編製一份可行性研究，以評估開發中知識產權相關的潛在事宜，如產品的商業可行性及所需的必要批准；
- 可行性研究須經我們的首席執行官審批；
- 我們的首席執行官亦須審閱月度研發報告，以監控知識產權開發進展；
- 我們的藥物註冊部門負責IND批准的備案、維護及更新；及
- 我們的藥物註冊部門監督執行過程以取得必要的備案、批准或許可證。

我們已實施其他措施，包括以下各項：

- 我們的首席執行官須聘請合資格律師進行專利申請，並須向律師提供有關專利申請的相關資料；
- 我們的首席執行官須聘請中介機構申請註冊商標。首席執行官須編製並向中介機構提供向政府主管部門申請註冊商標要使用的註冊材料；
- 我們已在中國及香港註冊圖形商標、中英文商標；首席執行官助理負責有關商標的申請及維護；及
- 我們聘請中介機構保護我們的商標不受侵犯，而首席執行官助理每月與中介機構進行溝通，以監控我們商標的使用情況。

## 內部控制

董事會有責任確保本公司維持健全有效的內部控制系統。我們已聘請一名內部控制顧問（「**內部控制顧問**」）就本公司及主要經營附屬公司於二零一八年三月一日至二零一九年二月二十八日期間的內部控制在財務報告及披露控制、企業水平控制、信息系統控制管理及我們業務的其他程序等若干方面執行若干商定程序（「**內部控制審查**」）。內部控制顧問於二零一九年四月執行內部控制審查及於二零一九年六月執行跟蹤審查。截至最後實際可行日期，概無發現任何重大內部控制問題。經考慮我們採取的補救措施後，董事認為我們的內部控制系統對我們目前的業務營運而言充足及有效。



於往績記錄期，我們定期檢討及加強內部控制系統。下文概述我們已經實施或計劃實施的內部控制政策、措施及程序：

- 我們已採納與業務營運各個方面有關的各種措施及程序，例如保護知識產權、環境保護及職業健康與安全。有關更多資料，請參閱「知識產權」及「健康、安全及環境保護」。作為僱員培訓計劃的一部分，我們向僱員提供有關該等措施及程序的定期培訓。我們亦不斷監督該等措施及程序的執行情況。
- 董事（負責監察本公司企業管治）在法律顧問的協助下亦會定期審查我們在上市後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們計劃於上市時或之後設立審核委員會，其(i)就外部核數師的委任及免職向董事作出推薦建議；及(ii)審閱財務報表並就財務報告提供意見以及監督本集團的內部控制程序。
- 我們計劃定期向高級管理層及僱員提供反腐敗及反賄賂合規培訓，以加強彼等對適用法律及法規的了解及遵守情況。
- 我們計劃定期向董事、高級管理層及相關僱員提供有關中國相關法律及法規的持續培訓計劃及最新資料，旨在主動識別與任何潛在不合規有關的任何疑慮及問題。
- 我們擬於取得在研藥物上市批准後在銷售及市場推廣活動中的銷售人員及經銷商中維持嚴苛的反貪污政策。我們亦將確保我們的銷售及市場推廣人員遵守適用的推廣及廣告規定，包括推廣有關藥物用於未獲批准用途或患者群體方面的限制以及行業贊助科教活動方面的限制。

於往績記錄期內及直至最後實際可行日期，據董事所深知，其並不知悉任何對本公司有重大影響、涉及我們的員工的貪污行為或其他不當行為的過往事件，並相信我們在所有重大方面遵守本招股章程「監管概覽」一節所披露的法律及法規。我們還將繼續實施和執行適當的內部控制程序，以確保持續遵守所有適用的法律和法規，包括防止我們的員工或分支機構作出任何貪污、賄賂、健康欺詐和濫用或不當行為以及其他不合規的情況。