

概覽

我們是一家中國領先的臨床階段生物製藥公司，在雙特異性及蛋白質工程方面擁有全面整合的專有生物製劑平台。我們的使命是通過運用我們特有的藥物發現及開發能力，為全球患者提供世界一流的創新治療用生物製劑。我們認為我們特有的藥物發現及開發能力可通過我們強大的研發往績記錄得到證明，並得到我們專有技術、平台及專業知識的支持。

我們高度差異化的內部管線包括：

- **KN046** — 一種BsAb免疫檢查點抑制劑，同時靶向兩個臨床驗證的免疫檢查點PD-L1及CTLA-4，為具有潛在突破性的新一代腫瘤免疫重磅藥物。截至數據截止日期，於澳大利亞及中國進行的I期臨床試驗在所有接受5.0 mg/kg Q2W (II期推薦劑量)的KN046可評價受試者中，DCR分別為77.8%及69.2%，且分別有10名(55.6%)及4名(30.8%)受試者出現靶病灶收縮。該等受試者普遍連一級護理標準都未能達到。I期臨床試驗的結果顯示了對NPC (尤其是PD-L1高表達受試者)及胃腸癌(包括胰腺癌)良好的安全性及初期療效信號。我們已對選定適應証採用快速/首次進入市場法，並計劃在2021年就三期或晚期不可切除/轉移性NPC在中國提交有關KN046的首次BLA。我們亦正就幾種主要癌症適應証(包括NSCLC、TNBC及ESCC)進行臨床試驗。截至數據截止日期，在中國對二期或晚期NSCLC受試者(均未通過一線化療)進行的II期臨床試驗中，DCR為85.7%及ORR為28.6%。截至同日，在就KN046(作為一線療法)聯合化療對中國一線TNBC受試者進行的II期臨床試驗中，三名可評價受試者均實現疾病控制，且ORR為66.7%。該等初步結果表明KN046(尤其是結合化療的聯合療法)對該兩種適應証的療效可觀。
- **KN026** — 新一代抗HER2 BsAb，可以同時結合兩種不同的經臨床驗證的HER2表位，從而產生潛在的卓越療效。截至2019年9月20日，於KN026在中國的I期臨床試驗中，KN026已對之前重度治療的乳腺癌患者顯示出初期療效信號以及良好的安全性。在該試驗中，整體DCR及ORR分別為71.4%及28.6%，共有19名(90.5%)可評價受試者出現靶病灶收縮。在所有接受20.0 mg/kg Q2W或30.0 mg/kg Q3W (II期推薦劑量)的KN026可評價受試者中，DCR為80.0%及ORR為40.0%，且有93.3%的受試者出現靶病灶收縮。我們計劃於2020年上半年在中國完成HER2高表達乳腺癌及GC/GEJ的Ib期試驗。我們亦正在中國就HER2過度表達的GC/GEJ進行II期臨床試驗，以及於美國就HER2過度表達的實體瘤(包括但不限於乳腺癌及GC/GEJ)進行I期臨床試驗。

- **KN019** – 一種基於CTLA-4的免疫抑制劑融合蛋白，在自身免疫性疾病及腫瘤治療引起的免疫失調中具有臨床驗證的作用機制及潛在的廣泛應用。我們日後計劃在2019年第四季度開始RA的II期試驗，並拓展到腫瘤治療引起的免疫失調適應証。
- **KN035** – 可能是全球第一種可皮下注射的PD-L1抑制劑，具有安全、便利性、順應性、適用於不適合靜脈輸液的患者以及較低的醫療成本等優點。KN035由我們發明並與思路迪聯合開發，目前正在中國進行dMMR/MSI-H實體瘤的II期關鍵性臨床試驗及BTC的III期關鍵性試驗。預計將於2020年底前就dMMR/MSI-H實體瘤提交KN035的首次BLA。

我們擁有一支強大的研發團隊，由我們的創始人徐博士（一名多產科學家，自2011年起，其已為逾100項專利及專利申請作出貢獻）領導。截至最後可行日期，我們的團隊推動了許多生物類似物候選藥物的CMC流程。於中國自2017年以來已提交BLA的合共11種生物類似物中，四種該等候選藥物已於該期間提交BLA。我們的團隊亦在頗具影響力的期刊（包括*Cancer Cell*及*Immunity*）上發表了14篇論文。截至最後可行日期，我們於中國擁有一項涉及KN026的專利、於澳大利亞與思路迪共同擁有一項涉及KN035的專利且於中國及美國等地與蘇州康寧傑瑞共同擁有五項涉及我們CRIB及CRAM平台的專利。截至同日，我們於全球範圍內擁有或共同擁有23項與我們候選藥物及技術平台相關的專利申請。

我們內部研發及製造能力的深度及廣度通過以下各項得到證明：(i)可開發各種形式的蛋白質構建組塊（包括sdAb及改造蛋白）的結構導向蛋白質改造能力；(ii)分別針對雙特異性及抗體混合物的專有CRIB及CRAM平台；及(iii)通過設計與建設符合國家藥監局及歐盟／FDA的cGMP標準且預期產能超過30,000L的新設施來進一步加強的最先進製造能力。

競爭優勢

具有巨大潛力的新一代內部開發雙特異性抗體候選藥物

我們正在開發若干新一代處於臨床及臨床前階段的雙特異性抗體候選藥物。

KN046 – BsAb免疫檢查點抑制劑

我們的KN046（一種BsAb免疫檢查點抑制劑）為具有潛在突破性的新一代腫瘤免疫重磅藥物。於2018年，免疫檢查點抑制劑的全球銷售額達到207億美元。根據灼識諮詢報告，迄今為止，市場上所有的免疫檢查點抑制劑均為針對PD-1、PD-L1或CTLA-4的單特異性抗體，已成為囊括多種癌症適應証治療標準的成功療法。然而，許多癌症患者對PD-(L)1或CTLA-4的單藥阻斷的反應有限。根據同一資料來源，迄今為止，一

種抗PD-1/CTLA-4聯合療法已獲批准用於治療黑素瘤、腎癌及結腸直腸癌，與單一藥劑的單一療法相比，其緩解率及耐受性療效顯著改善。然而，由於雙重阻斷的免疫系統過度激活，該聯合療法亦被發現毒性增強。在針對黑素瘤、腎癌及結腸直腸癌的聯合療法註冊試驗中，與單一藥劑的單一療法相比，所匯報治療相關TEAE的發生率明顯更高。該毒性特徵表明存在安全問題進而導致治療範圍狹窄。就聯合療法而言，每種藥劑的批准劑量最高為3.0 mg/kg（並存使用的最長給藥期為12週）。

我們的KN046可能成為全球首個同時針對兩個經臨床驗證的免疫檢查點PD-L1及CTLA-4的BsAb。為減少雙重阻斷的毒性，我們製造靶向給藥的KN046，指引KN046主要進入腫瘤相關微環境中。根據我們的I期臨床試驗可用結果，KN046已具有良好的安全性。截至數據截止日期，在澳大利亞及中國的I期臨床試驗中，據報道，在接受5.0 mg/kg Q2W（II期推薦劑量）的KN046受試者中，出現3級或以上治療相關TEAE的受試者分別佔入組受試者的20.7%（95% CI，8.0%至39.7%）及4.5%（95% CI，0.1%至22.8%）。截至同日，在澳大利亞I期臨床試驗中，有29名（54.7%）受試者接受II期推薦劑量的KN046，其中於23名在該試驗中治療時長至少達12週的受試者中，有一名受試者因治療相關TEAE而終止治療。截至同日，在中國I期臨床試驗中，有22名（33.9%）受試者接受II期推薦劑量的KN046，其中於26名在該試驗中治療時長至少達12週的受試者中，無受試者因治療相關TEAE而終止治療。該等初步結果表明治療範圍較寬。我們認為較寬的治療範圍能夠有助於增強與更高及更長的藥效時長相關的療效。截至數據截止日期，在澳大利亞及中國I期臨床試驗中接受5.0 mg/kg Q2W（II期推薦劑量）的KN046所有可評價受試者中，DCR分別為77.8%及69.2%，且分別有10名（55.6%）及4名（30.8%）受試者出現靶病灶收縮。該等受試者普遍連一級護理標準都未能達到。I期臨床試驗的結果顯示了對NPC（尤其是PD-L1高表達受試者）及胃腸癌（包括胰腺癌）良好的安全性及早期療效信號。截至數據截止日期，在中國對二期或晚期NSCLC受試者（均未通過一線化療）進行的II期臨床試驗中，DCR為85.7%及ORR為28.6%。截至同日，在就KN046（作為一線療法）聯合化療對中國一線TNBC受試者進行的II期臨床試驗中，三名可評價受試者均實現疾病控制，且ORR為66.7%。該等初步結果表明KN046（尤其是結合化療的聯合療法）對該兩種適應證的療效可觀。

鑒於KN046較現有免疫檢查點抑制劑擁有良好的安全性及潛在的卓越療效，我們相信KN046具有巨大潛力。於2018年7月，我們收到國家藥監局對KN046的傘式IND批准。我們已於澳大利亞及中國完成Ia期劑量遞增研究，現正在進行Ib期劑量擴展研究。截至最後可行日期，我們正在中國針對NSCLC、TNBC及ESCC進行四項II期臨床試驗。

KN026 – BsAb抗HER2抗體

KN026 (一種BsAb抗HER2抗體) 可能為全球新一代HER2靶向療法。根據灼識諮詢報告，迄今為止，市場上兩種最常使用的抗HER2單抗 (即曲妥珠單抗及帕妥珠單抗) 為單特异性抗體。根據同一資料來源，於2018年，該等藥物的全球銷售總額達到99億美元，其中曲妥珠單抗佔71.6%。該等抗體藥物的出現極大地提升對HER2高表達乳腺癌及GC/GEJ患者的療效。然而，目前抗HER2抗體療法尚未涵蓋許多其他主要HER2高表達癌症適應証 (如胃腸癌、尿路上皮癌及卵巢癌的若干子類別)，這表明存在大量未滿足的醫療需求。此外，大量患有乳腺癌、GC/GEJ或其他類型癌症且HER2低中表達的患者亦無法使用目前的抗HER2抗體療法。

我們預期KN026將能夠以其卓越的療效及更廣泛的適應証範圍解決未獲滿足的醫療需求。KN026為一種BsAb，可同時結合兩種不同的經臨床驗證的HER2表位，導致(i)雙重阻斷HER2相關信號通路；(ii)增強與HER2受體的結合；(iii)減少細胞表面的HER2蛋白；及(iv)增強對腫瘤的殺傷效果。該等結合作用機制有可能使KN026表現出卓越的腫瘤抑制作用。截至2019年9月20日，於我們的KN026中國I期臨床試驗中，整體DCR及ORR分別為71.4%及28.6%，共有19名(90.5%)可評價受試者出現靶病灶收縮。在所有接受20.0 mg/kg Q2W或30.0 mg/kg Q3W (II期推薦劑量) 的KN026可評價受試者中，DCR為80.0%及ORR為40.0%，且有93.3%的受試者出現靶病灶收縮。我們的KN026於經過多次既往治療 (包括曲妥珠單抗、小分子靶向藥物及研究性ADC候選藥物) 後顯示出對HER2高表達乳腺癌患者的療效。在臨床前期研究中，KN026在不同HER2高表達癌症細胞系中較曲妥珠單抗結合帕妥珠單抗表現出更好的腫瘤抑制作用。KN026亦顯示出對HER2低表達癌症細胞系的腫瘤抑制活性。

我們分別於2018年3月及2018年10月獲得了國家藥監局的傘式IND批准及FDA的IND批准。我們目前正在中國進行針對HER2高表達乳腺癌和GC/GEJ的KN026的I期臨床試驗，初步結果顯示具有良好的安全性及具有早期療效信號。我們亦正於中國進行HER2過度表達GC/GEJ的II期臨床試驗，並於美國進行包括 (但不限於) 乳腺癌及GC/GEJ在內的HER2過度表達實體瘤的I期臨床試驗。

臨床前候選藥物

我們有四種臨床前雙特异性候選藥物，其通過多種途徑調節腫瘤微環境。我們正處於結束臨床前期研究階段，並計劃於未來兩年內就一種或兩種候選藥物提交IND。

其他內部開發候選藥物的強大管線

除KN046及KN026外，我們亦有兩種具有巨大商業潛力的候選藥物。

KN019 – 基於CTLA-4的免疫抑制融合蛋白

我們正在開發KN019，其為一種基於CTLA-4的免疫抑制融合蛋白候選藥物。KN019在T細胞活化的早期階段起作用，因此可導致不良免疫反應的整體有效性下調。腫瘤治療可能誘發免疫功能紊亂，如嚴重的irAE、GvHD及CRS，倘治療不當可能會危及生命。KN019有可能成為該等病症的治療選擇，並成為腫瘤治療的支持療法。灼識諮詢估計，在中國約100,000名患者正在遭受前述免疫功能紊亂，而未得到有效治療，表明需求明顯未得到滿足的具吸引力的市場。

中國並未批准CTLA-4-Fc融合蛋白。就全球而言，CTLA-4-Fc融合蛋白的免疫抑制效果已得到Nulojix（貝拉西普）和Orencia（阿巴西普）的證明。Orencia獲准用於RA、特發性關節炎和銀屑病關節炎，於2018年全球銷售額為27億美元。Nulojix是Orencia具有更高效能的改進版本，獲准用於腎移植後排斥反應。考慮到該等適應証為批准的適應証，且我們的KN019與貝拉西普具有相同的氨基酸序列，我們正專注於將RA和腎移植後排斥反應作為近期臨床開發的適應証，我們預計此舉將加快KN019的註冊過程並在不久的將來產生潛在的商業利益。該近期重點任務亦使我們率先驗證我們的融合蛋白分子，有助於擴大在腫瘤治療誘發的免疫功能紊亂（如嚴重的irAE、GvHD及CRS）方面的潛在應用。

KN035 – 具有近期商業化潛力的皮下PD-L1抑制劑

我們自主發明了KN035，目前正與思路迪對其進行聯合開發。KN035可能成為全球首創的可皮下注射的PD-L1抑制劑。迄今為止，所有獲批的PD-(L)1抑制劑均為靜脈內給藥，需要頻繁地接受輸液服務，增加了輸液相關反應的風險，以及可能不適用於血管通路受限的患者。與靜脈內給藥相比，皮下注射具有安全、便利性、順應性、適用於不適合靜脈輸液的患者以及較低的醫療成本等優點。皮下製劑的成功已由多款藥物產品證明。例如，根據灼識諮詢報告，歐洲於2013年推出赫賽汀皮下製劑，僅在推出後四年內，該製劑便獲得50%的歐洲市場份額。根據灼識諮詢報告，我們認為，我們的KN035在中國的PD-(L)1抑制劑市場中具有巨大潛力，預計在2030年前規模將達104億美元。

由於我們與思路迪的合作夥伴關係，我們有權為思路迪製造並向其供應KN035，且有權分佔於KN035商業化後的全球銷售所得利潤。截至最後可行日期，KN035正在進行後期臨床開發。我們相信，我們的KN035合作夥伴關係使我們有能力在不作出重大投資的情況下於短期內從一種潛在重磅藥物的銷售中受益。

全面整合支持藥物發現、開發及製造的平台

我們已建立全面整合的生物製劑平台，涵蓋藥物發現及開發的全過程，我們認為，這使我們能夠利用下述主要優勢發現、開發及製造一條強大且具有商業可行性的產品管線：

- **發現及臨床開發的研究能力。**我們由徐博士領導的內部研發團隊在結構導向蛋白質改造方面擁有深厚的專業知識使我們能夠開發各種形式的蛋白質構建組塊，包括傳統單克隆抗體、sdAb、雙特異性抗體及改造蛋白。憑藉我們的專有CRIB及CRAM平台，我們能設計及評估該等構建組塊的多種組合及在開發早期選擇最佳的候選藥物。因此，我們已成功地開發了四種擁有多種生物製劑格式的臨床階段候選藥物，即雙特異性的KN026、基於sdAb的KN046及KN035以及基於融合蛋白的KN019。我們強大的內部臨床開發團隊使我們能夠根據更適用信號驅動工序的設計主導及控制臨床試驗過程，這在臨床研究期間能夠獲得快速反應以增加選擇適應証的靈活性及使臨床開發的效率最大化。
- **工藝開發專業知識。**我們的臨床資產（包括異二聚體抗體及新型及／或複合融合蛋白（如KN019、KN046及KN035））足以證明我們的工藝開發能力。彼等的CMC流程穩定性已在大規模的多批次生產中得以證明。截至最後可行日期，我們於中國擁有一項涉及KN026的專利、於澳大利亞與思路迪共同擁有一項涉及KN035的專利且與蘇州康寧傑瑞共同擁有五項涉及我們CRIB及CRAM平台的專利。
- **製造能力。**我們目前供應2x1,000L生產線的臨床開發，該等生產線的設計及設立符合國家藥監局及FDA的適用監管規定以及GMP標準。我們有尚在建設中的先進製造設施，預計產能逾30,000L。該等設施I期擁有4,000L (2x2,000L)的產能，預計將於2019年底完工。我們新製造設施的設計符合國家藥監局及歐盟／FDA的cGMP的規定，由我們全面的內部質量管理系統提供支持。我們已為大型生產配備先進技術平台、CMC流程及技術知識。例如，我們的CRAM平台使我們能在同一穩定細胞系中生產多種抗體，這相較於獨立的抗體製造流程節省我們的成本及減少耗時。

經驗豐富的管理層團隊為有遠見創始人提供支持

本公司乃由我們的創始人徐博士創建，其目標在於為全球癌症患者開發世界一流的創新治療用生物製劑。於創建本集團之前，徐博士曾在多家跨國生物製藥公司（包

括EMD Serono Research Institute Inc. (現為Merck KGaA的一部分) 及Biogen IDEC Inc.) 擔任高級科學家及研究員。自2011年起，其亦為逾100項專利及專利申請作出貢獻。在徐博士的領導下，截至最後可行日期，我們的研發團隊推動了許多生物類似物候選藥物的CMC流程。於中國自2017年以來已提交BLA的合共11種生物類似物中，四種該等候選藥物已於該期間提交BLA。

於2018年，鑒於其取得的成就，徐博士被評為江蘇省2018年度十大科技創新創業人物之一。徐博士多年來一直從事腫瘤學、免疫學及蛋白質化學等前沿研究，於頗具影響力的刊物中發表了14篇研究論文。目前，徐博士亦擔任中國科學院上海藥物研究所及中國東南大學生命科學與技術學院的兼職教授，使其得以了解最新學術研究及行業發展趨勢。

徐博士由一支在生物製藥行業擁有廣泛互補技能(涵蓋研究、臨床開發及製造等)的高級管理層團隊提供支持。我們的高級管理層團隊在國內外生物科技公司擁有廣泛的行業經驗，並為許多特效腫瘤藥物的研發作出貢獻，例如Merck的Keytruda (pembrolizumab)及Roche的赫賽汀(曲妥珠單抗)。

業務策略

快速推進產品線的臨床開發

我們計劃為我們的產品線推進以下臨床開發計劃：

- *KN046*。我們計劃針對各種癌症適應証開發同時靶向PD-L1及CTLA-4的*KN046*。基於可用的臨床結果及我們對競爭格局及患者人群的分析，我們實施以下臨床開發計劃：
 - *快速／首次進入市場的策略*。根據快速／首次進入市場法，我們於2019年7月在中國啟動劑量擴展的I期臨床試驗，戰略性重點放在使用*KN046*作為單一療法治療晚期不可切除／轉移性NPC、尿路上皮癌及黑素瘤。患有該等晚期適應証的患者對現有療法的選擇有限，使我們能夠進行較主要適應証相比患者規模小得多的單臂註冊試驗。考慮到在中國的I期臨床試驗中觀察到早期療效信號，我們計劃首先推進NPC試驗。我們預計將於2021年就該適應証向國家藥監局提交*KN046*的首次BLA。
 - *主要適應証*。為了探索免疫檢查點抑制劑的巨大市場潛力，我們計劃策略性地開發用於多種主要癌症適應証的*KN046*，包括但不限於

NSCLC、TNBC及ESCC。我們在進行兩項針對非EGFR和非ALK突變的局部晚期不可切除或轉移性NSCLC的II期臨床試驗，其中一項針對PD-(L)1難治性癌症患者。我們亦在進行針對局部晚期或轉移性TNBC的Ib/II期臨床試驗和針對局部晚期／復發或轉移性ESCC的II期臨床試驗。鑒於NSCLC和TNBC受試者顯示的初步具有前景的療效，我們可能會啟動III期試驗並將該等試驗拓展到美國作為全球性的試驗，惟須自FDA獲得IND批准。

- **聯合療法。**作為潛在的新一代免疫腫瘤學基石藥物，我們認為KN046在與其他癌症療法（例如化療、小分子靶向藥物、多種TKI藥物及其他免疫檢查點抑制劑）聯合運用方面具有顯著潛力。使用聯合療法可提高療效、克服耐藥性及盡可能地降低副作用。於我們自有產品管線內，我們計劃開展結合KN026進行四個晚期HER2高表達癌症的籃子試驗，以提高管線產品的緩解率及將其市場價值最大化，請參閱下文「－KN026」。
- **未滿足醫療需求的適應証。**我們正在積極尋求具有未滿足醫療需求的適應証，例如抗PD-(L)1難治性癌症及軟組織肉瘤。考慮到患者數量龐大且全球僅有少數針對該適應証的臨床試驗正在進行，我們計劃在中國啟動針對特定亞型的局部晚期不可切除或轉移性軟組織肉瘤的關鍵性試驗。如果初步結果良好，我們計劃把此試驗擴展至美國，並形成一個全球性的試驗，惟須自FDA獲得IND批准。
- **KN026。**由於HER2高表達癌症預期對抗HER2抗體藥物最為敏感，我們計劃在KN026臨床開發計劃中戰略性地將重點放在HER2高表達癌症上。我們計劃於2020年第二季度開始一項針對HER2高表達轉移性乳腺癌的關鍵性III期臨床試驗，以研究KN026（作為一線治療）聯合化療的效果。根據KN026-CHN-001試驗及KN026-US-001試驗的臨床數據，我們可能會考慮對乳腺癌三期或晚期治療進行關鍵性試驗。除乳腺癌之外，還存在若干與HER2過度表達密切相關且目前抗HER2抗體藥物尚未開發的其他癌症類型。我們計劃在中國對HER2高表達胃癌及其他胃腸癌以及尿路上皮癌及卵巢癌採用KN026/KN046聯合療法進行II期籃子試驗。研究表明，曲妥珠單抗及帕妥珠單抗聯合療法在尿路上皮癌患者中的ORR達到33.3%。因此，我們認為KN026/KN046聯合療法有可能提供更好的ORR及DOR，從而可能轉化為進一步改善的總生存獲益，並可使尿路上皮癌無化療的一線療法成為可能。倘觀察到對大多數選取的適應証有良好的療效信號，我們計劃將籃子試驗擴大為關鍵性試驗。

推進臨床前及開發計劃

憑藉我們強大的內部研發能力，我們計劃進一步推進我們的四種雙特異性免疫腫瘤候選藥物的臨床前計劃。我們正處於結束臨床前期研究階段，並計劃於未來兩年內就一種或兩種候選藥物提交IND。此外，我們以基於免疫腫瘤學的雙特異性及多特異性藥物為側重點，計劃利用我們的技術平台來發現、驗證以及選擇靶向及先導化合物，以豐富我們的早期管線。

繼續加強我們的製造能力

我們計劃繼續優化我們的製造工藝及技術，以提高產品質量及控制成本。尤其是，我們正在開發我們的內部細胞培養基，我們相信這將以符合成本效益的方式確保符合我們特定生產要求的質量和及時供應。此外，我們正在探索不同藥物製劑的CMC開發，以改善患者在施用我們的藥物時的體驗及便利性。在準備向新設施轉移並擴大生產期間，我們亦計劃進一步發展我們的培養擴增流程。

我們計劃逐步將我們的製造活動從目前的租賃設施轉移到自有設施，並向內部轉移以前外包給中國CMO的流程。於美國，我們計劃繼續與業界領先且聲譽良好的CMO合作，以提高成本效益並降低我們的監管合規成本。

持續吸引、培訓及留住人才以進一步拓展我們的能力

為支持我們的持續增長，我們計劃建立人才庫及在營運的多個方面（包括財務、業務發展、生產、法律及一般行政支持，尤其是研究、臨床開發及商業化）增強我們的能力。

我們穩健的腫瘤管線產品建立在我們在發現及開發腫瘤免疫藥物方面擁有的傑出專業知識基礎上。為加強我們的競爭優勢，我們計劃繼續提升臨床研發團隊的能力及在中國境外逐步擴大地域覆蓋範圍以推進關鍵性試驗及為取得目標市場的監管批准提供支持。

隨著候選藥物臨床試驗的推進，我們計劃為在中國的產品商業化構思路線圖。我們計劃建立高度專業及高效的腫瘤商業化團隊以在我們的目標市場推出產品及創新的癌症療法。我們計劃組建一支在製藥業擁有豐富經驗的核心商業化領導團隊，並於2021年建立一支約100人的商業化團隊。我們亦正對商業合作夥伴作出評估選擇，以加速商業擴展並最大限度地發揮我們的資產在美國市場的市場潛力。

尋求價值最大化合作契機

我們積極尋求戰略合作契機以使我們全球專利資產的商業價值最大化。我們採用混合策略開發聯合療法，包括內部開發KN046與KN026的聯合療法及與第三方合作瞄準不斷增長的聯合療法市場中的商機。我們計劃通過考慮提高療效的科學依據、建議聯合的安全性及耐受性、潛在的市場商機、競爭藥物以及聯合開發的成本等多項因素，選擇聯合療法的候選藥物。迄今為止，我們已與廣東東陽光訂立合作協議，共同開發我們的KN046及其CT-053（一種臨床階段的抗腫瘤小分子候選藥物）的聯合療法，用於治療HCC。請參閱「我們的合作安排」。於美國及其他地區，我們通過密切關注行業發展及競爭格局，選擇具有強大協同效應的戰略合作夥伴，積極探索合作契機，使候選藥物價值最大化。

我們的產品管線

概覽

截至最後可行日期，我們的產品管線共有八種腫瘤候選藥物，其中四種處於臨床階段。下表概述了我們的產品管線。

候選藥物	靶點	主要適應症 ⁽¹⁾	治療用生物製劑類別	商業權利	狀態 ⁽²⁾				預期首次BLA提交	
					臨床前 ⁽³⁾	劑量遞增 Ia/Ib期	劑量擴展 Ib/II期	關鍵性 II/III期		NCT編號
KN046*	PD-L1/CTLA4	實體瘤 ⁽⁴⁾ 、NSCLC、TNBC、胃癌(GI cancer) (包括胰腺癌)	第1類	全球 ⁽⁴⁾	中國(國家藥監局) ⁽⁵⁾		Ib/II期		NCT03838848 NCT03872791 NCT03925870 NCT04054531	2021年第三季度
					澳大利亞(TGA) ⁽⁶⁾		Ib期		NCT03529526	
KN026	HER2/HER2	HER2過度表達mBC及GC/GEJ	第1類	全球 ⁽⁴⁾	中國(國家藥監局) ⁽⁵⁾		II期		NCT03925974	2022年第四季度
					美國(FDA) ⁽⁶⁾	I期			NCT03847168	
KN019	B7	RA、腎移植後排斥反應	第7類	全球 ⁽⁴⁾	中國(國家藥監局) ⁽⁵⁾		II期(準備啟動)		NCT04038970	計劃階段
KN035	PD-L1	BTC、MSI-H或dMMR實體瘤、HCC、GC	第1類	合作開發 ⁽⁷⁾	中國(國家藥監局) ⁽⁵⁾			II/III期	NCT03478488 NCT03667170	於2020年年底前
					世界其他地區 ⁽⁸⁾				NCT02827968 NCT03248843	
KN052				全球						
KN053		尚未披露的雙特異性 ⁽¹¹⁾		全球						不可用
KN055				全球						
KN058				全球						

縮略語：NSCLC = 非小細胞肺癌；TNBC = 三陰乳腺癌；mBC = 轉移性乳腺癌；GC = 胃癌；GEJ = 食管結腸部癌；HCC = 肝細胞癌；BTC = 膽道癌；RA = 類風濕性關節炎；MSI-H = 高微衛星不穩定性；dMMR = DNA錯配修復；GI cancer = 胃腸癌。

* 指核心產品。

** 指正在進行的最先進臨床試驗。

- 我們亦計劃(i)開發用於食管鱗狀細胞癌的KN046；及(ii)結合KN046開發用於胃癌及其他種類的胃腸癌、尿路上皮癌及卵巢癌的KN026。
- 四種臨床前雙特異性候選藥物中，兩種處於初步臨床前期研究階段，兩種處於先導化合物優化階段。
- KN046的Ib期研究針對各種類型的實體瘤，並注重於晚期不可切除轉移性鼻咽癌、尿路上皮癌及黑色素瘤。根據灼識諮詢報告，須注意的是該等適應證並非中國的主要癌症適應證，其癌症發病率均相對較低，且在中國癌症總人口中佔一小部分。請參閱「行業概覽－中美腫瘤藥物市場概覽」。我們計劃在2021年就NPC在中國提交有關KN046的首次BLA。
- 截至最後可行日期，尚無授權合作夥伴／合作者。
- 我們自主發明了KN035，且目前正與思路迪對其聯合開發以進行臨床試驗。根據合作開發協議，獲得KN035的BLA批准後，思路迪將負責KN035的全球商業化。我們有權製造及向思路迪供應

- KN035，並享有利潤分成。請參閱「－我們的合作安排－與思路迪訂立合作開發協議」。
- (6) 我們所有的臨床階段候選藥物均獲得國家藥監局的傘式IND批准。部分適應証在中國關鍵性II/III期臨床試驗開展前可能不需要進行非關鍵性II期臨床試驗。根據我們的經驗，我們候選藥物的比較研究需求乃基於具體案例的實際情況及與國家藥監局的溝通而定。
 - (7) 我們進行中國Ia期臨床試驗作為橋接研究以利用我們的澳大利亞臨床試驗數據。
 - (8) 除I期臨床試驗外，我們預期不會在澳大利亞就KN046開展任何其他臨床試驗或進行任何註冊備案。
 - (9) 於2018年10月，KN026獲得FDA的IND批准。我們可使用中國的臨床試驗數據支持美國的臨床試驗，或於未在美國進行非關鍵性II期臨床試驗的情況下，啟動部分適應証的關鍵性II/III期臨床試驗。
 - (10) 正在美國及日本進行I期臨床試驗。於2016年11月及2017年5月，KN035分別獲得美國FDA及日本獨立行政法人醫藥品醫療器械綜合機構的IND批准。思路迪負責根據合作開發協議進行臨床試驗及註冊備案。
 - (11) 由於商業敏感性，我們並未披露有關該等腫瘤治療BsAb候選藥物的其他詳情。

抗PD-L1/CTLA-4 BsAb候選藥物－KN046

概覽

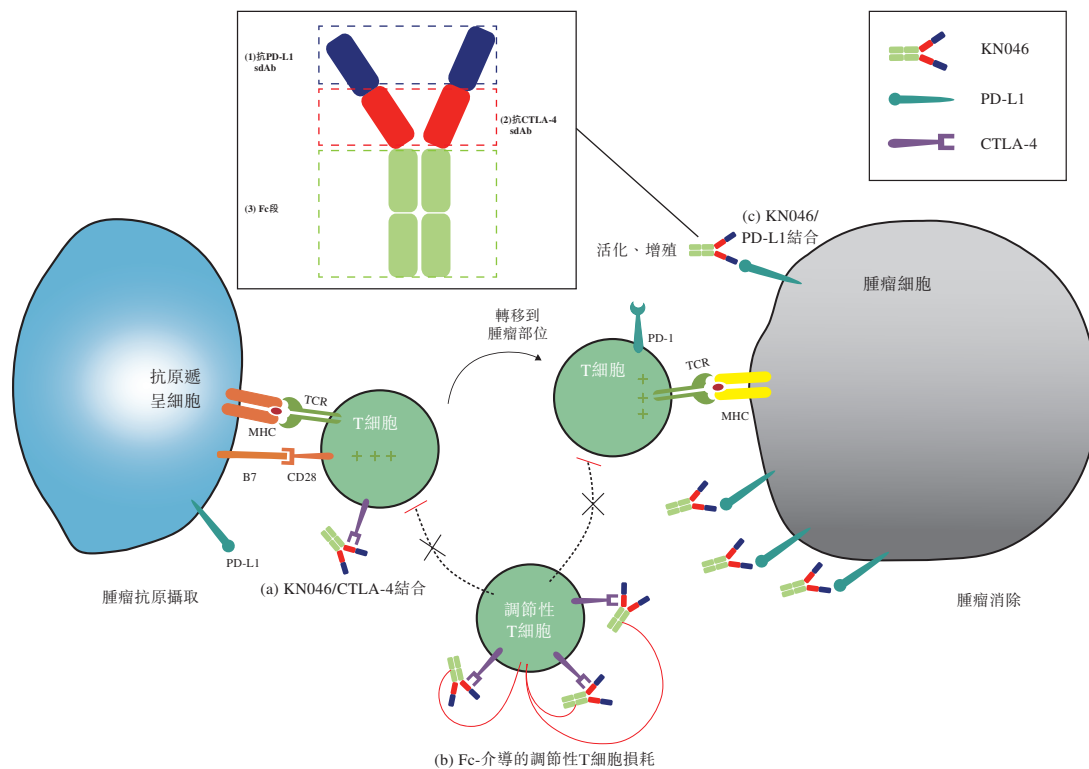
我們的KN046可能成為全球首個同時針對兩個經臨床驗證的免疫檢查點PD-L1及CTLA-4的BsAb。迄今為止，市場上所有針對CTLA-4及PD-(L)1的免疫檢查點抑制劑均為單特異性抗體。然而，許多癌症患者單獨對PD-(L)1或CTLA-4抑制劑的反應有限。抗PD-1/CTLA-4聯合療法已獲批准，其對若干適應証的療效更好。然而，聯合療法存在安全問題且治療範圍較窄。作為雙重阻斷療法，KN046較單藥免疫檢查點抑制劑具有潛在療效優勢。與經批准的聯合療法相比，KN046可能擁有良好的安全性和廣泛的治療範圍，其可能使劑量更高且藥效時長更長。

2018年7月，我們已就KN046啟動臨床試驗獲得國家藥監局的傘式IND批准。KN046是唯一進入II期臨床試驗的抗PD-(L)1/CTLA-4候選藥物。我們正於中國、澳大利亞及美國實施一項針對一系列癌症適應証的全面臨床試驗開發計劃，該計劃乃作為單一療法或與其他療法結合，旨在支持KN046在中國及美國針對多種適應証的註冊。我們已於澳大利亞及中國完成Ia期劑量遞增研究，現正在進行Ib期劑量擴展研究。我們於2019年10月完成於澳大利亞I期臨床試驗的受試者招募。我們亦在進行多項正在進行中的針對多種適應証的II期臨床試驗。

作用機制

KN046是一種可同時靶向兩個不同的免疫檢查點（即PD-L1和CTLA-4）的BsAb候選藥物。CTLA-4於免疫反應開始階段早期作用於主要位於淋巴結的活性T細胞。於開始階段，倘其T細胞受體確認並與MHC複合體上的抗原結合及其CD28協同刺激分子受體與抗原遞呈細胞上的B7配體結合，T細胞將變得活躍。CTLA-4對B7配體具較高親和

性且超過CD28對結合B7配體的親和性，而CTLA-4/B7結合對T細胞活化有抑制效果。PD-1的配體PD-L1與PD-1相互作用以於之後的效應期抑制活躍的T細胞。於效應期，活性T細胞轉移到腫瘤部位殺死惡性細胞。然而，腫瘤或旁臨抗原遞呈細胞可能通過誘導抑制細胞內信號增強PD-L1並阻礙T細胞功能。此外，CTLA-4對腫瘤宿主調節性T細胞的組成型過度表達對T細胞抑制功能十分重要。通過利用PD-L1和CTLA-4在下調時間、相應的信號傳導機制方面的差異，我們認為，KN046可在腫瘤相關微環境中促進T細胞活化和增殖、恢復T細胞免疫反應，並減少調節性T細胞介導的免疫抑制。這將帶來潛在的協同效應，而會導致更強及更持久的抗腫瘤反應。下圖表明我們KN046的作用機制。



- (a) CTLA-4/B7結合對T細胞活化有抑制作用。KN046的抗CTLA-4 sdAb與CTLA-4結合預期將增強T細胞的活化和增殖。
- (b) CTLA-4對腫瘤宿主調節性T細胞的組成型過度表達促進T細胞抑制功能。KN046的抗CTLA-4 sdAb與CTLA-4結合預期將減少腫瘤相關微環境中調節性T細胞介導的免疫抑制。
- (c) PD-L1與PD-1相互作用，抑制活化的T細胞。腫瘤上調PD-L1，並阻礙T細胞功能。KN046的抗PD-L1 sdAb與PD-L1結合預期將恢復腫瘤相關微環境中的T細胞免疫反應。

如上圖所示，KN046由兩種不同的sdAb及一個Fc段組成。sdAb分子量小、穩定性高，具有完整的抗原結合能力。KN046的兩種sdAb分別與PD-L1 (抗PD-L1 sdAb) 和CTLA-4 (抗CTLA-4 IgG1 sdAb) 結合，有望達到雙重阻斷效果。除CTLA-4阻斷和

PD-L1阻斷的協同作用機制外，我們在研製KN046時採用了以下設計，以進一步改善其安全性和療效。

- (1) **靶向給藥。**CTLA-4阻斷不僅可以增強腫瘤相關部位的T細胞活化，而且有時也可以增強健康組織中的T細胞活化，從而引起靶向腫瘤外毒性。PD-(L)1/CTLA-4雙重阻斷可能會因免疫系統過度激活而加重毒性。為了降低此種毒性，我們設計KN046使抗PD-L1 sdAb能夠支配人體內的藥物分佈以實現靶向給藥，豐富腫瘤相關微環境中的KN046，減少不必要的藥物與健康組織的相互作用。請參閱「—KN046的潛在優勢—毒性低」。由於PD-L1的高表達通常與腫瘤相關微環境密切相關，我們認為，我們的創新設計會導致KN046在腫瘤相關微環境而不是在健康組織中富集並將抗CTLA-4的阻斷效果限制於該等微環境中，從而防止健康組織中T細胞的過度活化並降低毒性。
- (2) **不同的CTLA-4結合表位。**與其他可直接結合CTLA-4和B7配體的界面以抑制其相互作用的CTLA-4抑制劑不同，我們KN046的抗CTLA-4 sdAb主要結合界面外部並通過阻斷互補決定區(CDR)的空間位阻來阻斷CTLA-4/B7配體之間的相互作用。這種結合表位的差異可能會提升安全性。
- (3) **保留Fc-介導的效應功能。**抗體的Fc段通過Fc-介導的效應功能募集免疫細胞並誘發免疫反應，該功能能破壞抗原表達靶細胞。我們的KN046為免疫細胞介導的抗腫瘤活性保留完整的Fc功能。CTLA-4對腫瘤宿主抑制調節性T細胞的過度表達已被發現，我們認為，保留的Fc功能可在腫瘤相關微環境中耗竭調節性T細胞並進一步提高我們的KN046的療效。

當前療法及局限性

PD-1、PD-L1及CTLA-4是腫瘤免疫療法的三種經臨床驗證的免疫檢查點。迄今為止，市場上所有免疫檢查點抑制劑均為單特异性，並且全球範圍內並無獲批准的靶向PD-1/PD-L1通路及CTLA-4檢查點的BsAb。

截至最後可行日期，中國以外的市場上有六種獲批准的PD-(L)1抑制劑，包括三種PD-1抑制劑 (BMS的Opdivo (nivolumab)、Merck的Keytruda (pembrolizumab)及Sanofi S.A.及Regeneron Pharmaceuticals, Inc.的Libtayo (cemiplimab))，以及三種PD-L1抑制劑 (AstraZeneca及MedImmune的Imfinzi (durvalumab)、Roche及Genentech的特善奇 (阿特珠單抗)、Merck KGaA及Pfizer的Bavencio (avelumab))。該等PD-(L)1抑制劑獲批准用於10多種適應証，包括NSCLC、SCLC、黑素瘤、尿路上皮癌及胃癌。此外，Yervoy (ipilimumab)是世界範圍內唯一上市的CTLA-4抑制劑。Yervoy獲批准作為黑素瘤、RCC和MSI-H或dMMR轉移性CRC的單一療法或與Opdivo的聯合療法的一部分。上述所有免疫檢查點抑制劑均在美國獲得批准。

在中國，截至最後可行日期，概無CTLA-4或PD-L1抑制劑已獲批准。自2018年下半年起有五種PD-1抑制劑在中國獲得批准，包括用於不存在EGFR或ALK腫瘤畸變的局部晚期或轉移性NSCLC的Opdivo、用於不可切除或轉移性黑素瘤及EGFR/ALK陰性轉移性非鱗狀NSCLC的Keytruda、君實用於不可切除、轉移性惡性黑素瘤的拓益（特瑞普利單抗），以及信達用於難治性霍奇金淋巴瘤的Tyvyt（信迪利單抗）及恒瑞用於該疾病的艾立妥（卡瑞利珠單抗）。

免疫檢查點抑制劑的推出為先前缺乏有效療法的若干癌症適應証帶來突破性治療。根據灼識諮詢報告，於2018年，免疫檢查點抑制劑的全球銷售額達207億美元。然而，許多癌症患者對作為單一療法的PD-(L)1或CTLA-4抑制劑的反應有限。研究表明，在所有的癌症患者中，只有不到20%的患者對該等獲批准的PD-1或PD-L1抑制劑（作為單一療法）具有臨床上有意義的反應，且僅Yervoy獲批准作為黑素瘤的一種單一療法。

作為一項PD-1及CTLA-4的雙重阻斷療法，Opdivo與Yervoy的聯合因其更好的療效而獲得了市場份額。聯合療法已在美國獲批准，但尚未在中國獲批准。迄今為止，該雙重阻斷療法已獲准用於治療患有不可切除或轉移性黑素瘤、中度風險或低風險晚期RCC以及MSI-H或dMMR轉移性CRC的患者。大量臨床研究表明，於不同類型癌症中，nivolumab（PD-1抑制劑）與ipilimumab（CTLA-4抑制劑）聯合療法比各藥劑的單一療法更有效，其比較結果詳情載列如下。

適應証	臨床研究	樣品量	療法類型	ORR
1L轉移性黑素瘤	III期試驗 (NCT01844505)	314	聯合療法 (nivolumab及 ipilimumab)	50%
		316	Nivolumab	40%
		315	Ipilimumab	14%
MSI-H/dMMR 轉移性CRC	II期試驗 (NCT02060188)	119	聯合療法 (nivolumab及 ipilimumab)	49%
		74	Nivolumab	32%
晚期或轉移性RCC	III期試驗 (NCT02231749)	425	聯合療法 (nivolumab及 ipilimumab)	42%
	II期試驗 (NCT01354431)	168	Nivolumab ⁽¹⁾	20%至22%

縮略語：CRC=結腸直腸癌；RCC=腎細胞癌；ORR=客觀緩解率；1L=一線；MSI-H=高微衛星不穩定性；dMMR=DNA錯配修復。

(1) 非頭對頭研究。

資料來源：灼識諮詢報告

儘管與單一療法相比療效更佳，但Opdivo與Yervoy的聯合療法具有以下局限性：

- **安全問題。** 雙重阻斷療法比單藥阻斷毒性更大。請參閱「— 作用機制 — (1) 靶向給藥」。下表載列聯合療法的選定臨床安全結果。

適應証	臨床研究	樣品量	劑量	療法類型	批准劑量水平的安全性特徵		
					任何級別的治疗相關 TEAE	3級或以上治疗相關 TEAE	因毒性不耐受而終止治療
1L轉移性黑素瘤	III期試驗 (NCT01844505)	314	輸注四劑1 mg/kg的nivolumab及3 mg/kg Q3W的ipilimumab後，輸注3 mg/kg Q3W的nivolumab	聯合療法 (nivolumab及ipilimumab)	96%	59%	40%
		316	3 mg/kg Q2W的nivolumab	Nivolumab	86%	22%	13%
		315	四劑3 mg/kg Q3W的ipilimumab	Ipilimumab	86%	28%	15%
MSI-H/dMMR轉移性CRC	II期試驗 (NCT02060188)	119	輸注四劑3 mg/kg的nivolumab及1 mg/kg Q3W的ipilimumab後，輸注3 mg/kg Q2W的nivolumab	聯合療法 (nivolumab及ipilimumab)	73%	32%	13%
		74	3 mg/kg Q2W的nivolumab	Nivolumab	70%	20%	7%
晚期或轉移性RCC	III期試驗 (NCT02231749)	425	輸注四劑3 mg/kg的nivolumab及1 mg/kg Q3W的ipilimumab後，輸注3 mg/kg Q2W的nivolumab	聯合療法 (nivolumab及ipilimumab)	93%	46%	22%
		II期試驗 (NCT01354431)	168	0.3、2或10 mg/kg Q3W的nivolumab	Nivolumab ⁽¹⁾	73%	11%

縮略語：CRC=結腸直腸癌；RCC=腎細胞癌；1L=一線；MSI-H=高微衛星不穩定性；dMMR=DNA錯配修復。

(1) 非頭對頭研究。

資料來源：灼識諮詢報告

- **狹窄的治療範圍。** 由於安全問題，經批准的Opdivo與Yervoy聯合療法的劑量為(i) 1.0 mg/kg的Opdivo及3.0 mg/kg的Yervoy Q3W輸注四劑（不超過12週）用於不可切除或轉移性黑素瘤，及(ii) 3.0 mg/kg的Opdivo及1.0 mg/kg的Yervoy Q3W輸注四劑（不超過12週）用於晚期RCC和MSI-H或dMMR轉移性CRC。治療時長及藥效時長的限制條件限制了聯合療法的有效性。

KN046的潛在優勢

作為一種雙重阻斷療法，KN046比單一藥物免疫檢查點抑制劑具有潛在療效優勢，類似於已批准的聯合療法。與Opdivo及Yervoy聯合療法相比，我們的KN046具有以下潛在優勢：

- **毒性低。**為了解決聯合療法的毒性問題，我們的KN046被設計為對PD-L1的結合親和力比其對CTLA-4的結合親和力高至少20倍。該設計使KN046的抗PD-L1 sdAb在藥物分佈中佔據主導地位，並具有降低靶向腫瘤外毒性的潛力。請參閱「—作用機制—(1)靶向給藥」。下表概述截至數據截止日期我們5.0 mg/kg Q2W (II期推薦劑量) 的KN046在澳大利亞和中國的I期臨床試驗中的安全性特徵相關主要結果。

臨床試驗	地點	5.0 mg/kg Q2W (II期推薦劑量) 的安全性特徵		
		任何級別的治疗相關TEAE	3級或以上 治疗相關TEAE % (n/N)	因毒性不耐受而終止治療
I期(N=29) ⁽¹⁾⁽²⁾	澳大利亞	62.1% (95% CI, 42.3%至79.3%)	20.7% (95% CI, 8.0%至39.7%)	6.9%
I期(N=22) ⁽¹⁾⁽³⁾	中國	77.3% (95% CI, 54.7%至92.2%)	4.5% (95% CI, 0.1%至22.8%)	13.6%

(1) 表示接受KN046 (II期推薦劑量) 的入組受試者人數。

(2) 在KN046-AUS-001試驗中，II期推薦劑量試驗組中KN046暴露的中位持續時間為八週，介乎兩週至44週，且13名(44.8%)被招募進II期推薦劑量試驗組的受試者進行了至少為期12週的治療。

(3) 在KN046-CHN-001試驗中，II期推薦劑量試驗組中KN046暴露的中位持續時間為六週，介乎兩週至28週，且一名(4.5%)被招募進II期推薦劑量試驗組的受試者進行了至少為期12週的治療。

資料來源：內部臨床試驗數據

請參閱「—臨床結果摘要—I期臨床試驗—澳大利亞I期臨床試驗(KN046-AUS-001)—安全性」及「—臨床結果摘要—I期臨床試驗—中國I期臨床試驗(KN046-CHN-001)—安全性」。此外，我們觀察到KN046在低藥物濃度水平下藥物清除速度加快。這表明健康組織中我們的候選藥物的快速清除，其亦降低了KN046的濃度在健康組織中可能導致的毒性。

- **廣泛的治療範圍。**截至數據截止日期，澳大利亞及中國I期臨床試驗的初步結果顯示藥物的不耐受性並未因治療時長的增加而加重。該等結果表明我們的KN046廣泛的治療範圍，由於更高及更長的藥效時長，其轉化為潛在的具有良好前景的療效。截至數據截止日期，於澳大利亞進行的I期臨床試驗中，23名(43.4%)入組受試者的治療時長至少達12週，且23名受試者中僅有一名因治療相關TEAE而終止治療。截至同日，於中國進行的I期臨床試驗中，26名(40.0%)入組受試者的治療時長至少達12週，且26名受試者中並無受試者因治療相關TEAE而終止治療。下表載列在I期臨床試驗中觀察到的有關KN046的治療範圍的資料。

		所有劑量水平							
臨床試驗	地點	所有期間				治療時長12週及以上的患者			
		入組患者 (N1)	治療終止		治療中	入組患者 (N2)	治療終止		治療中
			因毒性 不耐受 ⁽¹⁾	非因毒性 不耐受 ⁽¹⁾			因毒性 不耐受 ⁽¹⁾	非因毒性 不耐受 ⁽¹⁾	
			n1 (% ⁽²⁾)				n2 (% ⁽³⁾)		
I期 (N=53)	澳大利亞	53	5 (9.4%)	23 (43.4%)	25 (47.2%)	23	1 (4.4%)	5 (21.7%)	17 (73.9%)
I期 (N=65)	中國	65	6 (9.2%)	25 (38.5%)	34 (52.3%)	26	0 (0)	7 (26.9%)	19 (73.1%)

(1) 毒性不耐受指治療相關TEAE。

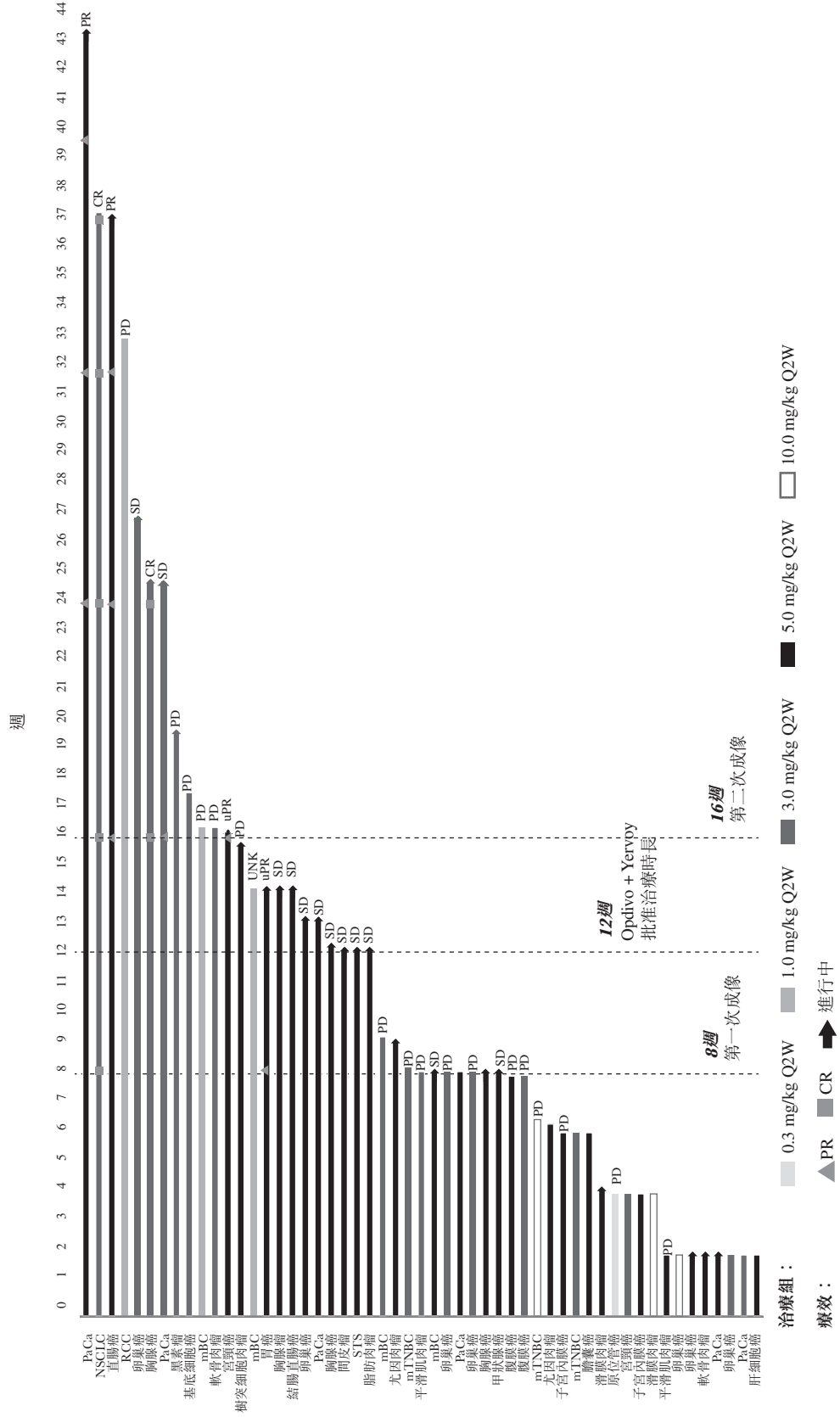
(2) 指n1除以N1。

(3) 指n2除以N2。

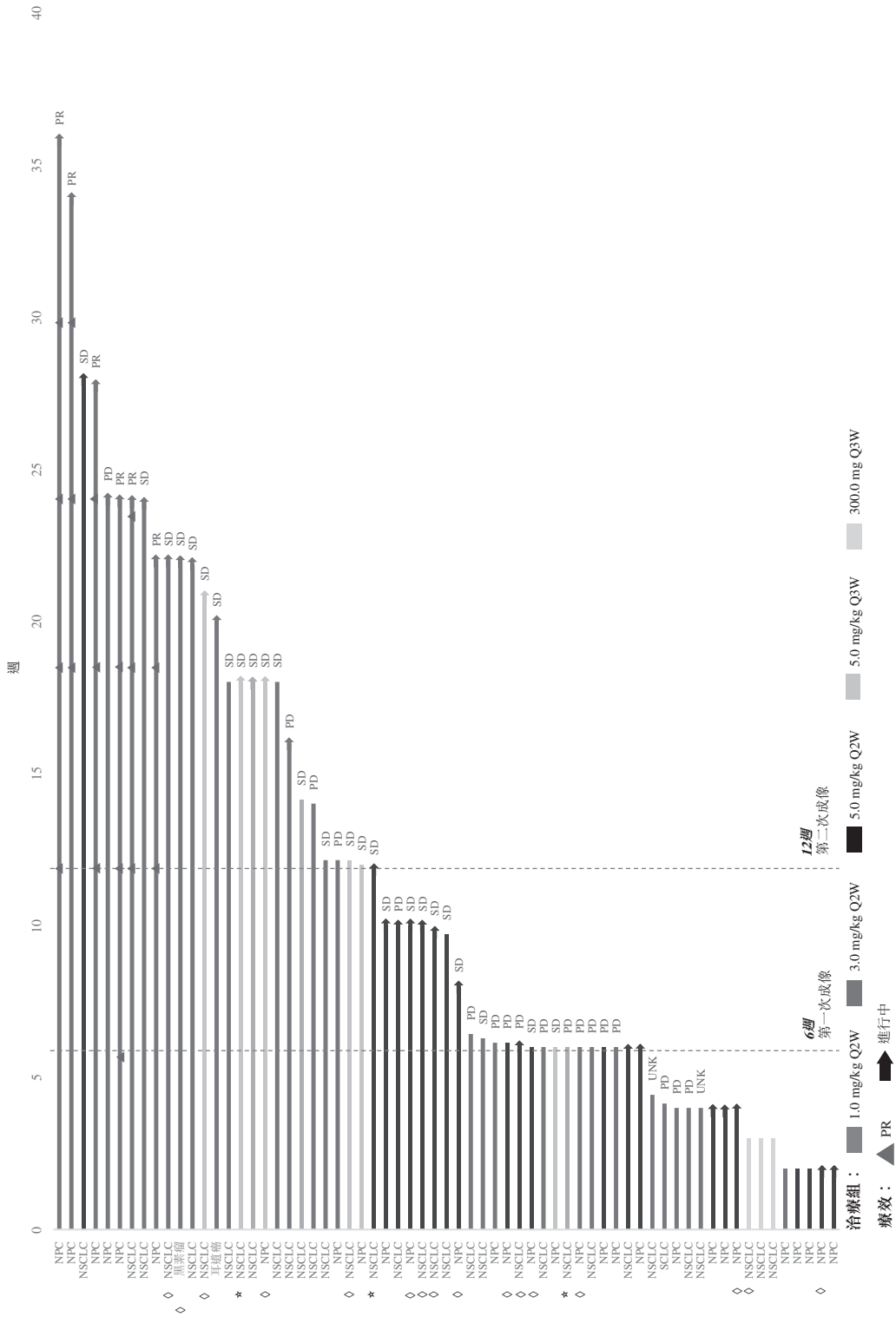
資料來源：內部臨床試驗數據

下列泳道圖說明截至數據截止日期在澳大利亞及中國的I期臨床試驗中全體入組受試者的治療時長及整體最佳療效。

KN046-AUS-001



KN046-CHN-001 (2)(3)



縮略語：CR=完全緩解；PR=部分緩解；uPR=未確認部分緩解；SD=疾病穩定；PD=疾病進展；NE=不可評價；UNK=未知；NSCLC=非小細胞肺癌；RCC=腎細胞癌；mBC = 轉移性乳腺癌；STS=軟組織肉瘤；mTNBC=轉移性三陰乳腺癌；PaCa=胰腺癌；NPC=鼻咽癌；SCLC=小細胞肺癌。

◇ 既往抗PD-1治療失敗。

☆ 既往抗OX40治療失敗。

(1) 該兩名受試者為SD。然而，根據試驗方案，該兩名受試者被分類為未知狀態。

(2) 入組的NSCLC受試者並不排除EGFR突變和ALK易位的患者。

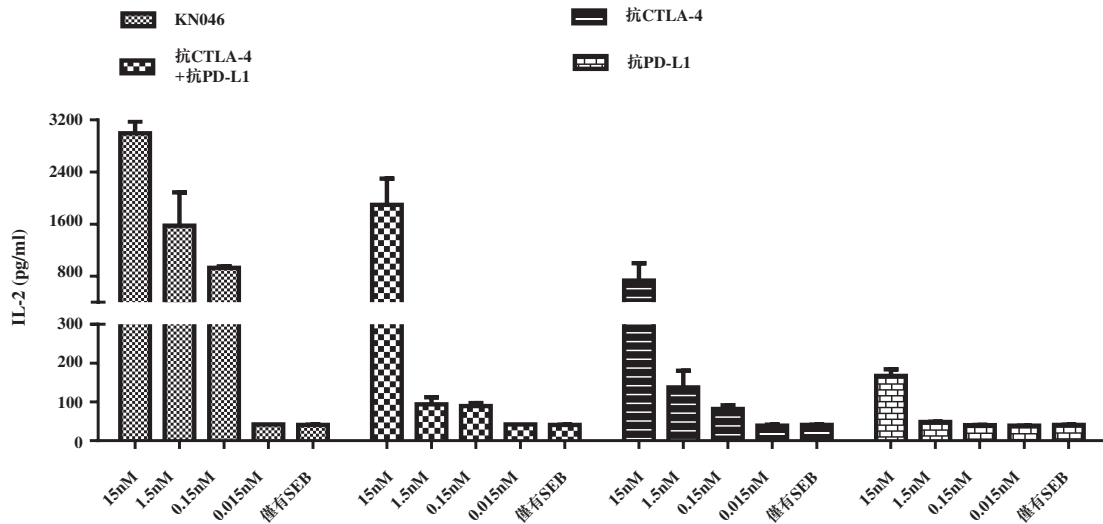
(3) 65名入組受試者中有19名(29.2%)在既往免疫檢查點抑制劑治療中失敗。

資料來源：內部臨床試驗數據

臨床前期研究

T細胞刺激測定的協同作用(SEB-PBMC)

此項研究的目的是在於研究我們KN046對T細胞活化產生的協同作用。葡萄球菌腸毒素B(SEB)是一種超級抗原，其可激活外周血單個核細胞(PBMC)並觸發促炎性細胞因子(如IL-2)的全身性釋放。在該研究中，人體PBMC及SEB在0.015nM至15nM區間各種濃度中與KN046共同培養五天，與KN046的相同CTLA-4結合部分共同培養五天形成抗CTLA-4單特異性對照、與KN046的相同PD-L1結合部分共同培養五天形成抗PD-L1單特異性對照及兩種單特異性對照組合。IL-2的分泌水平用於評估本測定中T細胞的活化。該研究顯示我們的KN046能夠以劑量依賴性方式誘導SEB介導的IL-2分泌。在相同的濃度下，與對照組相比，KN046誘導更高的IL-2分泌水平，而這可能轉化成更好的療效。下圖顯示KN046較各個對照組而言在誘導IL-2分泌方面更強。



* nM是指添加藥物的濃度，相當於每升納摩爾單位(即nmol/L)。

資料來源：國家藥監局的IND申請文件

臨床結果摘要

I期臨床試驗

我們正在澳大利亞就KN046進行一項I期臨床試驗(KN046-AUS-001)，該試驗被細分為Ia期劑量遞增研究及Ib期劑量擴展研究兩部分。我們在澳大利亞進行臨床試驗，因其對於臨床試驗具快速及有效的監管途徑及具吸引力的政府稅收優惠。此外，澳大利

亞的種族多樣性人群使我們能夠在白種人與中國人之間進行一項早期的種族敏感性分析，並且我們可利用澳大利亞的數據，以支持及加快我們於中國及美國的臨床開發。我們於2018年6月啟動KN046-AUS-001試驗並於2019年10月完成該試驗的受試者招募。我們目前在澳大利亞進行Ib期研究。此外，我們於2018年12月在中國開始了I期臨床試驗(KN046-CHN-001)劑量遞增研究。該劑量遞增期是橋接研究，利用來自澳大利亞的試驗數據加快中國（我們的主要目標市場之一）的臨床試驗進度。我們已完成KN046-CHN-001試驗的劑量遞增研究，並已於2019年7月在中國開始劑量擴展研究。

澳大利亞I期臨床試驗(KN046-AUS-001)

KN046-AUS-001是一項於澳大利亞進行的開放標籤I期臨床試驗，包括多次上升Ia期劑量遞增研究及Ib期劑量擴展研究。於2019年2月，我們總結了3 mg/kg及5 mg/kg Q2W試驗組的劑量遞增，釐定5.0 mg/kg Q2W試驗組為II期推薦劑量及生物有效劑量。我們之後按II期推薦劑量開始Ib期研究。同時，我們繼續在10 mg/kg Q2W試驗組進行劑量遞增研究，以確定KN046的最大耐受劑量。Ia期研究已完成，而Ib期研究正在進行中。截至數據截止日期，53名受試者參與該I期臨床試驗，並已於每個療程接受至少一劑KN046。

研究目的。 I期臨床試驗的主要目標是將KN046的最大耐受劑量或生物有效劑量及／或II期推薦劑量確定為注入患有轉移性或局部晚期實體瘤的受試者的單一藥劑。次要目標是評估KN046的初步抗腫瘤活性及描繪KN046的PK特徵。

研究設計。 Ia期劑量遞增研究採用傳統的「3+3」設計，根據DLT的發生率，各劑量水平最多治療3至6名受試者。受試者被分為0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、3.0 mg/kg、5.0 mg/kg及10.0 mg/kg Q2W五個試驗組接受KN046靜脈注射。Ib期劑量擴展研究將基於Ia期研究的結果進行，劑量水平釐定為3.0 mg/kg Q2W及5.0 mg/kg Q2W。1.0 mg/kg、3.0 mg/kg及5.0 mg/kg試驗組（包括劑量遞增研究及劑量擴展研究）的計劃規模最多為30名受試者，而10.0 mg/kg試驗組的計劃規模為3至6名受試者。安全性及耐受性評估將通過監測TEAE進行。腫瘤評估將根據RECIST 1.1版進行。

安全性。 截至數據截止日期，共53名受試者參與安全性數據分析，包括分別入組Ia期研究及Ib期研究的16名及37名受試者。結果顯示，KN046在所有試驗組中顯示了良好的安全性。KN046-AUS-001試驗的可用安全性數據顯示，在(i)其針對轉移性黑素瘤的III期登記臨床試驗(NCT01844505)；及(ii)其針對晚期或轉移性RCC的III期登記臨床試驗(NCT02231749)中，3級或以上KN046相關TEAE的發病率在數字上低於獲批准Opdivo與Yervoy聯合療法，發病率分別為59%及46%。考量該等發病率時，應結合其並非自頭對頭研究得出的事實。

截至數據截止日期，25名受試者仍在接受研究治療。共有28名受試者已終止治療，包括：

- 15名因疾病惡化而終止治療的受試者；
- 三名撤回我們先前已獲得的臨床試驗許可的受試者；
- 五名因與治療無關的TEAE而終止治療的受試者，其中包括一例死亡；及
- 五名因六項治療相關TEAE而終止治療的受試者，其中包括兩例3級免疫相關肝功能異常、一例2級丙氨酸轉氨酶升高、一例3級關節炎、一例3級天冬氨酸轉氨酶升高及一例3級結腸炎。該等受試者於停止治療後完全康復。

KN046暴露的中位持續時間為八週，介乎兩週至44週。我們在三名受試者中觀察到四例DLT反應，包括(i) 5.0 mg/kg Q2W試驗組中一名受試者出現3級治療相關肝功能異常但無膽紅素升高；及(ii) 10.0 mg/kg Q2W試驗組中一名受試者出現3級瘙癢性紅色斑丘疹，及一名受試者出現3級天冬氨酸轉氨酶升高及3級關節炎。相關受試者均於三週內康復。17名、29名及3名受試者分別入組3.0 mg/kg Q2W試驗組、5.0 mg/kg Q2W試驗組及10.0 mg/kg Q2W試驗組。最大耐受劑量達到5.0 mg/kg。5.0 mg/kg Q2W被確定為生物有效劑量及II期推薦劑量。

截至數據截止日期，53名受試者中的37名(69.8%)已出現各級治療相關TEAE，15名(28.3%)受試者已出現3級或以上治療相關TEAE。13名(24.5%)受試者已出現治療相關SAE及24名(45.3%)受試者已出現irAE，其中11名(20.8%)為3級或以上。截至數據截止日期，入組KN046-AUS-001試驗的全部53名受試者中觀察到的TEAE詳情概述於下表。

TEAE類別 ⁽¹⁾	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	5.0 mg/kg	10.0 mg/kg	合計
	Q2W (N=1)	Q2W (N=3)	Q2W (N=17)	Q2W (N=29)	Q2W (N=3)	
	<i>n (%)</i>					
所有TEAE	1 (100%)	3 (100%)	17 (100%)	27 (93.1%)	3 (100%)	51 (96.2%)
3級或以上TEAE	0	2 (66.7%)	13 (76.5%)	14 (48.3%)	3 (100%)	32 (60.4%)
治療相關TEAE	1 (100%)	2 (66.7%)	13 (76.5%)	18 (62.1%)	3 (100%)	37 (69.8%)
3級或以上治療相關TEAE	0	2 (66.7%)	4 (23.5%)	6 (20.7%)	3 (100%)	15 (28.3%)
SAE ⁽²⁾	0	1 (33.3%)	11 (64.7%)	14 (48.3%)	2 (66.7%)	28 (52.8%)
治療相關SAE ⁽³⁾	0	1 (33.3%)	4 (23.5%)	6 (20.7%)	2 (66.7%)	13 (24.5%)

業 務

TEAE類別 ⁽¹⁾	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	5.0 mg/kg	10.0 mg/kg	合計 (N=53)
	Q2W (N=1)	Q2W (N=3)	Q2W (N=17)	Q2W (N=29)	Q2W (N=3)	
<i>n (%)</i>						
irAE	0	2 (66.7%)	9 (52.9%)	10 (34.5%)	3 (100%)	24 (45.3%)
3級或以上irAE	0	1 (33.3%)	3 (17.6%)	4 (13.8%)	3 (100%)	11 (20.8%)
導致永久性終止治療的TEAE	0	1 (33.3%)	2 (11.8%)	6 (20.7%)	1 (33.3%)	10 (18.9%)
導致永久性終止治療的 治療相關TEAE	0	1 (33.3%)	1 (5.9%)	2 (6.9%)	1 (33.3%)	5 (9.4%)
導致死亡的治療相關TEAE	0	0	0	0	0	0

- (1) 根據美國國家癌症研究所《不良反應通用術語標準》4.03版呈報。
- (2) 最常發生的SAE (n≥2)包括輸液相關反應(n=3, 5.7%)、關節炎(n=2, 3.8%)、腹瀉(n=2, 3.8%)、下呼吸道感染(n=2, 3.8%)、肺炎(n=2, 3.8%)、肺栓塞(n=2, 3.8%)及發熱(n=2, 3.8%)。
- (3) 包括輸液相關反應(n=3, 5.7%)、關節炎(n=2, 3.8%)、肝功能異常(n=1, 1.9%)、免疫介導性小腸結腸炎(n=1, 1.9%)、過敏(n=1, 1.9%)、腎上腺功能不全(n=1, 1.9%)、結腸炎(n=1, 1.9%)、肝炎(n=1, 1.9%)、肌痛(n=1, 1.9%)、肌炎(n=1, 1.9%)、皮疹瘙癢(n=1, 1.9%)及胃炎(n=1, 1.9%)。

資料來源：內部臨床試驗數據

下表概述截至數據截止日期基於臨床試驗數據的KN046-AUS-001試驗中最常發生的治療相關TEAE（所有級別≥10%，或任何級別≥3）。

按首選語劃分的 治療相關TEAE ⁽¹⁾	0.3 mg/kg		1.0 mg/kg		3.0 mg/kg		5.0 mg/kg		10.0 mg/kg		合計 (N=53)	
	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上
<i>n (%)</i>												
關節痛	0	0 1 (33.3%)	0	4 (23.5%)	0	2 (6.9%)	0	0	0	7 (13.2%)	0	
輸液相關反應	0	0	0	4 (23.5%)	0	2 (6.9%)	1 (3.4%)	0	0	6 (11.3%)	1 (1.9%)	
疲勞	0	0	0	0	0	4 (13.8%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	5 (9.4%)	1 (1.9%)	
瘙癢	0	0	0	3 (17.6%)	1 (5.9%)	2 (6.9%)	0	0	0	5 (9.4%)	1 (1.9%)	
丙氨酸轉氨酶升高	0	0	0	1 (5.9%)	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	2 (66.7%)	0	4 (7.5%)	1 (1.9%)	
關節炎	0	0	0	2 (11.8%)	1 (5.9%)	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (7.5%)	2 (3.8%)	
肝功能異常	0	0 1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	2 (3.8%)	2 (3.8%)	

業 務

	0.3 mg/kg		1.0 mg/kg		3.0 mg/kg		5.0 mg/kg		10.0 mg/kg		合計	
	Q2W (N=1)		Q2W (N=3)		Q2W (N=17)		Q2W (N=29)		Q2W (N=3)		(N=53)	
按首選語劃分的 治療相關TEAE ⁽¹⁾	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上
<i>n (%)</i>												
皮疹瘙癢	0	0	0	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)
下腹痛	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
免疫介導性小腸 結腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
天冬氨酸轉氨酶升高	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (5.7%)	1 (1.9%)
腎上腺功能不全	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
結腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
胃食管反流病	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
肌炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)

(1) 《監管活動醫學詞典》首選語。

治療相關TEAE發生在37名患者身上，其中15名為3級或以上。最常發生的治療相關TEAE包括關節痛及輸液相關反應。治療相關TEAE並非以劑量依賴性方式發生，且治療相關TEAE的數量及嚴重性並未因II期推薦劑量或更低劑量水平的劑量遞增而加劇。

下表概述截至數據截止日期基於臨床試驗數據的KN046-AUS-001試驗中的irAE（所有級別≥5%，或任何級別≥3）。

	0.3 mg/kg		1.0 mg/kg		3.0 mg/kg		5.0 mg/kg		10.0 mg/kg		合計	
	Q2W (N=1)		Q2W (N=3)		Q2W (N=17)		Q2W (N=29)		Q2W (N=3)		(N=53)	
按系統器官分類和 首選語劃分的irAE ⁽¹⁾	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上
<i>n (%)</i>												
任何	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	9 (52.9%)	3 (17.6%)	10 (34.5%)	4 (13.8%)	3 (100%)	3 (100%)	24 (45.3%)	11 (20.8%)
皮膚及皮下組織類疾病	0	0	0	0	4 (23.5%)	0	3 (10.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	8 (15.1%)	1 (1.9%)
瘙癢	0	0	0	0	3 (17.6%)	0	1 (3.4%)	0	0	0	4 (7.5%)	0
皮疹瘙癢	0	0	0	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)
肌肉骨骼及結締組織疾病	0	0	1 (33.3%)	0	3 (17.6%)	1 (5.9%)	2 (6.9%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	8 (15.1%)	2 (3.8%)
關節痛	0	0	1 (33.3%)	0	2 (11.8%)	0	1 (3.4%)	0	0	0	4 (7.5%)	0
關節炎	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (5.7%)	2 (3.8%)
肌痛	0	0	0	0	1 (5.9%)	0	1 (3.4%)	0	1 (33.3%)	0	3 (5.7%)	0

業 務

	0.3 mg/kg Q2W (N=1)		1.0 mg/kg Q2W (N=3)		3.0 mg/kg Q2W (N=17)		5.0 mg/kg Q2W (N=29)		10.0 mg/kg Q2W (N=3)		合計 (N=53)	
	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上
	<i>n</i> (%)											
檢查	0	0	0	0	2 (11.8%)	0	4 (13.8%)	1 (3.4%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	7 (13.2%)	2 (3.8%)
轉氨酶升高	0	0	0	0	1 (5.9%)	0	3 (10.3%)	0	0	0	4 (7.5%)	0
丙氨酸轉氨酶升高	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	1 (33.3%)	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)
血乳酸脫氫酶升高	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
胃腸系統疾病	0	0	1 (33.3%)	0	3 (17.6%)	1 (5.9%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	0	0	6 (11.3%)	3 (5.7%)
結腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
胃炎	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
胃食管反流病	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
免疫介導性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
內分泌疾病	0	0	1 (33.3%)	0	3 (17.6%)	1 (5.9%)	0	0	0	0	4 (7.5%)	1 (1.9%)
腎上腺功能不全	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
肝膽系統疾病	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (5.9%)	0	2 (6.9%)	1 (3.4%)	0	0	4 (7.5%)	2 (3.8%)
肝功能異常	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	2 (3.8%)	2 (3.8%)
一般疾病及給藥部位狀況	0	0	0	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)
疲勞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
腎臟及泌尿系統疾病	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
腎損傷	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)

(1) 《監管活動醫學詞典》系統器官分類和首選語。

irAE發生在24名患者身上，其中11名為3級或以上。皮膚及皮下組織類疾病以及肌肉骨骼及結締組織疾病是最常見的irAE。irAE並非以劑量依賴性方式發生，且irAE的數量及嚴重性並未因II期推薦劑量或更低劑量水平的劑量遞增而加劇。

療效。總體而言，入組本次研究的所有受試者在之前的標準護理治療中均告失敗。截至數據截止日期，有35名可評價受試者。療效結果顯示，在35名可評價受試者中，兩名受試者出現已確認CR，兩名出現已確認PR，兩名出現未確認PR，12名出現SD。可評價受試者指於基線時有可測量的疾病且截至數據截止日期完成至少一次基線後腫瘤評估的患者。截至數據截止日期，可評價受試者中有20名繼續接受研究治療。截至數據截止日期，未能達到首次基線後腫瘤評估的18名入組受試者被排除在外。

業 務

下表概述KN046-AUS-001試驗療效分析的整體最佳療效。

反應	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	5.0 mg/kg	10.0 mg/kg	合計
	Q2W (N=1)	Q2W (N=2)	Q2W (N=13)	Q2W ⁽¹⁾ (N=18)	Q2W (N=1)	
	<i>n (%)</i>					
已確認CR	0	0	2 (15.4%)	0	0	2 (5.7%)
未確認CR	0	0	0	0	0	0
已確認PR	0	0	0	2 (11.1%)	0	2 (5.7%)
未確認PR	0	0	0	2 (11.1%)	0	2 (5.7%)
SD	0	0	2 (15.4%)	10 (55.6%)	0	12 (34.3%)
PD	1 (100%)	2 (100%)	9 (69.2%)	4 (22.2%)	1 (100%)	17 (48.6%)
CR ⁽²⁾ +PR ⁽²⁾	0	0	2 (15.4%)	4 (22.2%)	0	6 (17.1%)
DCR (CR ⁽²⁾ +PR ⁽²⁾ +SD ⁽³⁾)	0	0	4 (30.8%)	14 (77.8%)	0	18 (51.4%)
靶病灶收縮	0	0	5 (38.5%)	10 (55.6%)	0	15 (42.9%)

縮略語：CR = 完全緩解；PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；DCR = 疾病控制率。

(1) 5.0 mg/kg Q2W被確定為II期推薦劑量。

(2) 包括已確認及未確認反應。

(3) 持續至少六週。

資料來源：內部臨床試驗數據

下表進一步載列截至數據截止日期，35名可評價受試者基於臨床試驗數據的於接受既往治療下的整體最佳療效及線數詳情。

患者編號	反應類別 (截至數據截止日期)	軀病灶相對 於基線的 變化(%)	治療時長 (天數)	患者治療 是否結束 (是/否)	在各個評估週期時病灶相對於基線的變化(%)						既往治療線數	既往治療 被重點劑 劑治療		
					1	2	3	4	5	6				
1 ⁽¹⁾	CR	(100%)	253	是	CR (100%)	CR (100%)	CR (100%)	CR (100%)	CR (100%)	PD (100%)	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1	-
2 ⁽²⁾	CR	(100%)	168	否	SD (24%)	CR (100%)	CR (100%)	-	-	-	肺癌	3.0 mg/kg Q2W	1	-
3 ⁽³⁾	PR	(87%)	252	否	SD 4%	PR (87%)	PR (87%)	PR (78%)	-	-	直腸癌	5.0 mg/kg Q2W	3	-
4 ⁽⁴⁾	PD	(56%)	56	是	PR (56%)	-	-	-	-	-	卵巢癌	3.0 mg/kg Q2W	4	-
5 ⁽⁵⁾	uPR	(50%)	98	否	PR (50%)	-	-	-	-	-	胃癌	5.0 mg/kg Q2W	3	-
6 ⁽⁶⁾	uPR	(49%)	111	否	SD (19%)	PR (49%)	-	-	-	-	宮頸癌	5.0 mg/kg Q2W	1	-
7 ⁽⁶⁾	PR	(41%)	308	否	SD 3%	SD (12%)	PR (32%)	PR (41%)	PR (38%)	-	肺癌	5.0 mg/kg Q2W	2	-
8	SD	(36%)	168	否	SD (27%)	PR (36%)	PR (36%)	-	-	-	肺癌	3.0 mg/kg Q2W	3	-
9	SD	(29%)	85	否	SD (29%)	-	-	-	-	-	肺癌	5.0 mg/kg Q2W	1	-
10	SD	(29%)	84	否	SD (29%)	-	-	-	-	-	間皮瘤	5.0 mg/kg Q2W	0	-
11	SD	(13%)	91	否	SD (13%)	-	-	-	-	-	卵巢癌	5.0 mg/kg Q2W	4	-
12	SD	(9%)	91	否	SD (9%)	-	-	-	-	-	肺癌	5.0 mg/kg Q2W	0	-
13 ⁽⁷⁾	PD	(8%)	55	是	SD (8%)	-	-	-	-	-	囊腺癌	5.0 mg/kg Q2W	2	-
14	SD	(8%)	183	否	SD (6%)	SD (8%)	-	-	-	-	卵巢癌	3.0 mg/kg Q2W	2	-
15	SD	(1%)	98	否	SD (1%)	-	-	-	-	-	結腸直腸癌	5.0 mg/kg Q2W	1	-
16	SD	2%	84	否	SD 2%	-	-	-	-	-	脂肪肉瘤	5.0 mg/kg Q2W	3	-
17	SD	3%	56	否	SD 3%	-	-	-	-	-	甲狀腺癌	5.0 mg/kg Q2W	1	-
18	SD	4%	56	否	SD 4%	-	-	-	-	-	乳腺癌	5.0 mg/kg Q2W	3	-
19	SD	5%	98	否	SD 5%	-	-	-	-	-	肺癌	5.0 mg/kg Q2W	1	-
20	SD	5%	84	否	SD 5%	-	-	-	-	-	軟組織肉瘤	5.0 mg/kg Q2W	1	-
21	PD	21%	28	是	PD 21%	-	-	-	-	-	乳腺癌	0.3 mg/kg Q2W	2	-
22	PD	22%	56	是	PD 22%	PD 22%	-	-	-	-	平滑肌肉瘤	3.0 mg/kg Q2W	2	-
23	PD	28%	64	是	PD 28%	-	-	-	-	-	乳腺癌	3.0 mg/kg Q2W	3	CD40/PD-1

患者編號	反應類別 (截至數據 截止日期)	靶病灶相對 於基線的 變化(%)	治療時長 (天數)	患者治療 是否結束 (是/否)	在各個評估週期靶病灶相對於基線的變化(%)						試驗組	既往治療線數	既往免疫 檢查點抑制 劑治療			
					1	2	3	4	5	6						
24	PD	30%	112	是	PD	30%	PD	67%	PD	67%	-	-	軟骨肉瘤	3.0 mg/kg Q2W	0	-
25	PD	31%	108	否	PD	31%	SD	17%	-	-	-	-	髓系細胞肉瘤	5.0 mg/kg Q2W	4	-
26	PD	32%	224	是	PD	32%	SD	32%	SD	32%	-	-	腎細胞癌	1.0 mg/kg Q2W	2	PD-1
27	PD	33%	120	否	PD	33%	PD	67%	-	-	-	-	基底細胞癌	3.0 mg/kg Q2W	1	-
28	PD	37%	55	是	PD	37%	-	-	-	-	-	-	纖維瘤	3.0 mg/kg Q2W	4	-
29	PD	38%	134	否	PD	38%	PD	77%	PD	100%	-	-	黑色素瘤	3.0 mg/kg Q2W	2	PD-1
30	PD	46%	42	是	PD	46%	-	-	-	-	-	-	子宮內膜癌	5.0 mg/kg Q2W	1	-
31	PD	46%	14	是	PD	46%	-	-	-	-	-	-	平滑肌肉瘤	5.0 mg/kg Q2W	1	-
32	PD	63%	56	是	PD	63%	-	-	-	-	-	-	卵巢癌	3.0 mg/kg Q2W	6	-
33	PD	73%	57	是	PD	73%	-	-	-	-	-	-	乳腺癌	3.0 mg/kg Q2W	2	-
34	PD	92%	112	是	PD	92%	PD	146%	-	-	-	-	乳腺癌	1.0 mg/kg Q2W	2	-
35	PD	102%	45	是	PD	102%	-	-	-	-	-	-	乳腺癌	10.0 mg/kg Q2W	3	-

縮略語：CR = 完全緩解；PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；uPR = 未確認部分緩解；NSCLC = 非小細胞肺癌；mBC = 轉移性乳腺癌；PD-1 = 抗PD-1治療；CD40 = 抗CD40治療。

(1) 該名受試者被歸類為已確認CR，五個評估週期內靶病灶相對於基線減少了100%。然而，截至數據截止日期，該名受試者在第六次評估中因產生新病灶而出現PD，並不再參與研究治療。

(2) 該名受試者根據EDC標準被歸類為完全緩解，因此儘管被放射纖維掩蓋，靶病灶在隨後的兩次掃描中仍無法檢測。

(3) 經過四個評估週期，該名受試者在被觀察到一次SD及三次PR後出現已確認PR。

(4) 該名受試者在第一次腫瘤評估中被觀察到靶病灶減少，但該名受試者出現新病灶並被確認為PD。

(5) 該名受試者獲得至少一次PR且被歸類為未確認PR。

(6) 經過五個評估週期，該名受試者在被觀察到兩次SD及三次PR後出現已確認PR。

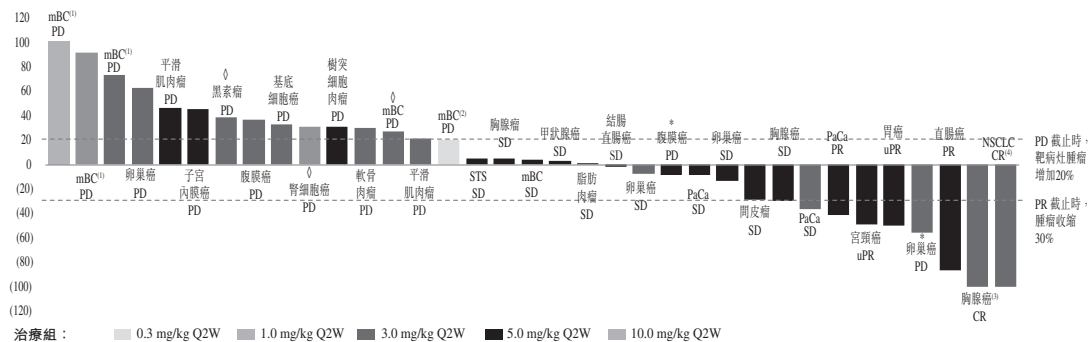
(7) 儘管靶病灶減少，該名受試者仍因非靶病灶出現明確進展而出現PD。

從上表得出的主要結果為於較長治療時長內通過多次掃描評估，在多名受試者（包括接受兩次或以上既往治療的受試者）中觀察到持續抗腫瘤效果。具體而言：

- 3.0 mg/kg Q2W試驗組中的一名NSCLC受試者及一名胸腺癌受試者出現兩次已確認CR。NSCLC受試者於36週的治療時長內通過五次掃描出現CR，胸腺癌受試者於24週的治療時長內在通過三次掃描發現一次SD及兩次CR後出現一次已確認CR；
- 不同適應証（包括胰腺癌及直腸癌）的受試者中出現四次PR（包括兩次已確認PR及兩次未確認PR）。儘管研究表明，胰腺癌及直腸癌對PD-(L)1抑制劑並無正向反應，但KN046-AUS-001試驗的初步結果已表明其對這兩種癌症及其他癌症具有早期療效信號，包括(i) 5.0 mg/kg Q2W試驗組中的一名轉移性胰腺癌受試者（截至數據截止日期已接受治療約44週，目前仍在治療中）出現一次已確認PR；(ii) 5.0 mg/kg Q2W試驗組中的一名直腸癌受試者（截至數據截止日期已接受治療約36週，目前仍在治療中）出現一次已確認PR；(iii) 5.0 mg/kg Q2W試驗組中的一名胃癌受試者（截至數據截止日期已接受治療約14週，目前仍在治療中）出現一次未確認PR；及(iv) 5.0 mg/kg Q2W試驗組中的一名宮頸癌受試者（截至數據截止日期已接受治療約16週，目前仍在治療中）出現一次未確認PR；
- 12名受試者出現SD，包括基於第一次評估，七名受試者均診斷出靶病灶大小顯著減小；及
- 治療時長最長（24至44週）的七名受試者中的六名靶病灶均有縮小，反應類別包括兩次已確認CR、兩次已確認PR、兩次SD及一次PD。最後一名為RCC受試者，治療時長（32週）為第四長。該名受試者於第一次評估後分類為PD，但通過隨後的三次掃描表明了靶病灶得到控制，出現SD。

以下瀑布圖顯示接受KN046的35名可評價受試者的整體最佳療效（按基於CT/MRI掃描，靶病灶相對於基線的變化百分比計量）。

腫瘤靶病灶相對於基線收縮(%)



縮略語：PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；uPR = 未確認部分緩解；mBC = 轉移性乳腺癌；PaCa = 胰腺癌。

* 指新病灶或非靶病灶的明確進展。

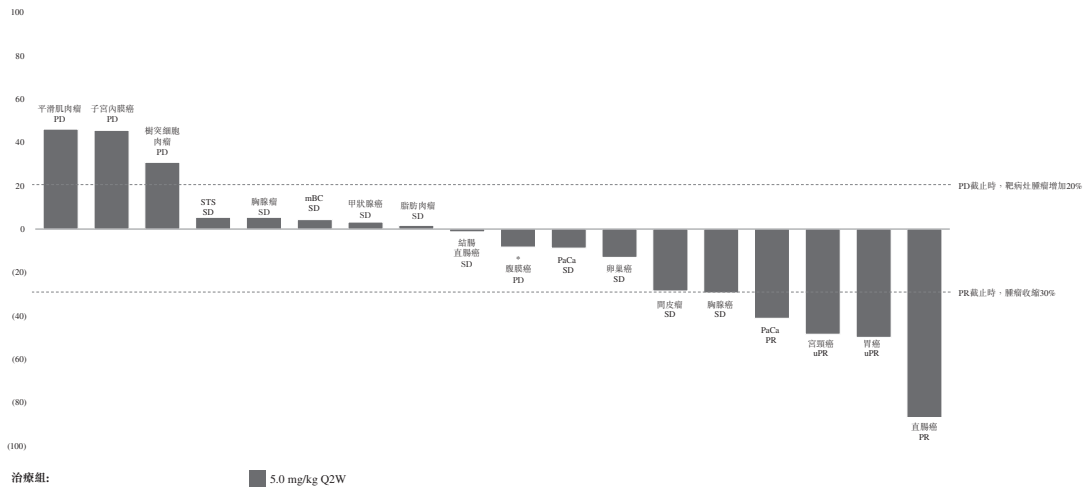
◇ 既往抗PD-1治療失敗。

- (1) 均屬TNBC。
- (2) 激素受體陽性mBC。
- (3) 根據EDC標準，該名受試者被歸類為完全緩解，因此儘管被放射纖維病掩蓋，靶病灶在隨後的兩次掃描中仍無法檢測。
- (4) 該名受試者在36週（253日）的治療時長內通過五次掃描顯示CR。

資料來源：內部臨床試驗數據

KN046-AUS-001試驗釐定的II期推薦劑量為5.0 mg/kg Q2W。在II期推薦劑量試驗組的18名可評價受試者中，DCR為77.8%，10名(55.6%)受試者出現靶病灶收縮。以下瀑布圖顯示接受KN046 II期推薦劑量的18名可評價受試者的整體最佳療效（按基於CT/MRI掃描，靶病灶相對於基線的變化百分比計量）。

腫瘤靶病灶相對於基線收縮 (%)

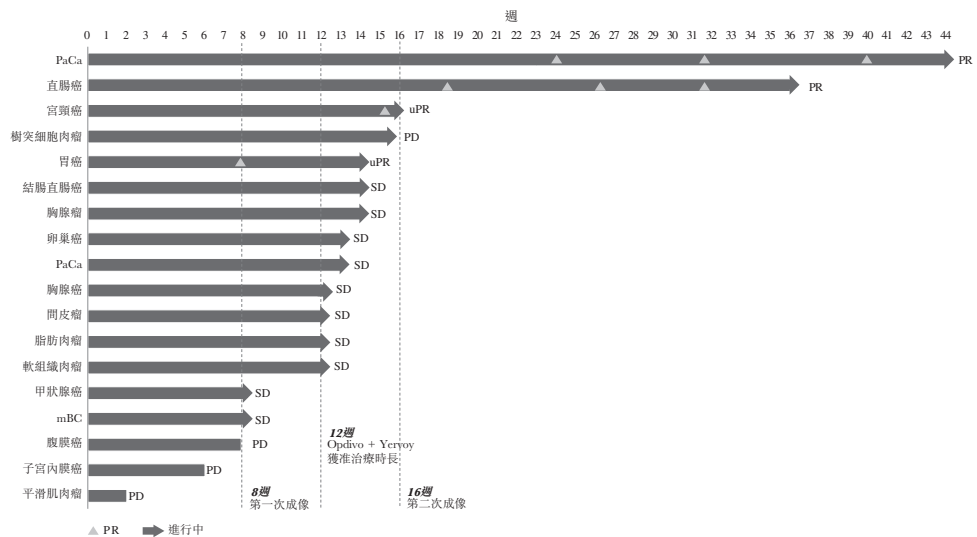


縮略語：PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；uPR = 未確認部分緩解；mBC = 轉移性乳腺癌；STIS = 軟組織肉瘤；PaCa = 胰腺癌。

* 指新病灶。

資料來源：內部臨床試驗數據

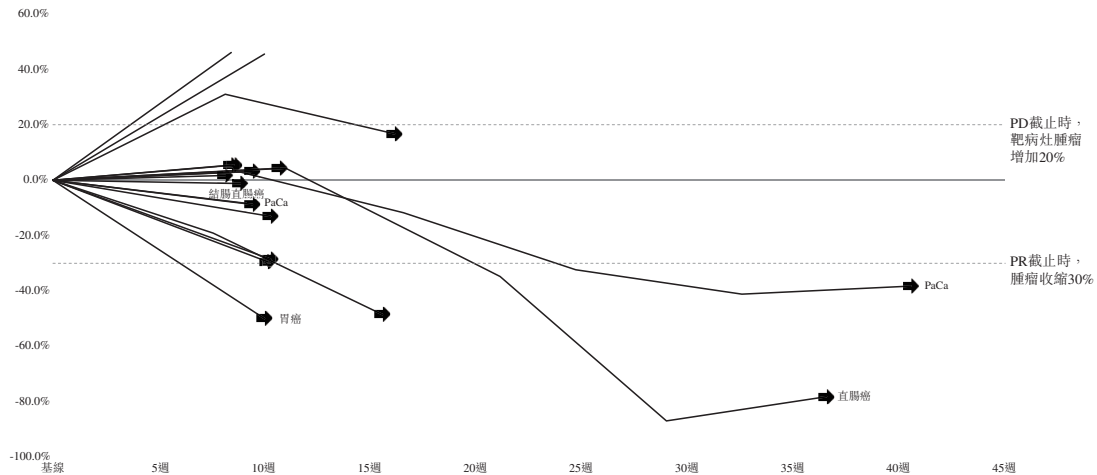
截至數據截止日期，5.0 mg/kg Q2W (II期推薦劑量) 試驗組的療效結果顯示出KN046廣泛的治療範圍。該試驗組中18名可評價受試者中的13名接受治療至少12週且仍在治療中，包括兩次PR、兩次uPR及八次SD。下列泳道圖說明截至數據截止日期在II期推薦劑量試驗組中可評價受試者的治療時長及整體最佳療效。



縮略語：PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；uPR = 未確認部分緩解；mBC = 轉移性乳腺癌；PaCa = 胰腺癌。

資料來源：內部臨床試驗數據

下列蜘蛛圖顯示截至數據截止日期接受KN046 II期推薦劑量的18名可評價受試者於治療期間靶病灶的變化情況。如蜘蛛圖所示，兩名已確認PR（一名胰腺癌受試者及一名直腸癌受試者）及兩名未確認PR（一名胃癌受試者及一名宮頸癌受試者）就治療時長而言居受試者前五，表明治療期間療效信號改善。



PK特徵。截至數據截止日期，在KN046-AUS-001試驗的40名受試者中，於注射首60或90分鐘後的PK特徵與KN046的比例化劑量反應關係已得到表徵。結果顯示了一個良好的PK特徵，以支持Q2W或Q3W的時間表。在3.0 mg/kg試驗組及5.0 mg/kg試驗組中，KN046的平均半衰期約為七日。在1.0 mg/kg至10.0 mg/kg的較高劑量水平下顯示出線性PK。

結論。我們的KN046在晚期實體瘤受試者中表現出良好的安全性且初步療效結果顯示出具有前景良好的抗腫瘤活性。

中國I期臨床試驗(KN046-CHN-001)

我們正在中國進行一項開放標籤I期臨床試驗(KN046-CHN-001)，該試驗包括劑量遞增研究，隨後是多個實體瘤及血液惡性腫瘤適應證的試驗組擴展研究。劑量遞增研究於2018年12月開始。截至數據截止日期，65名受試者參加劑量遞增研究，且每次治療至少接受一劑KN046。於2019年7月，我們開始劑量擴展研究。

研究目的。劑量遞增研究的主要目的是確定最大耐受劑量及／或II期推薦劑量，以制定能使KN046實現更好安全性及療效的劑量方案。劑量遞增研究的次要目的是評估KN046的初步抗腫瘤活性及描繪KN046的PK特徵。本項劑量遞增研究是一項橋接研

究，旨在證明我們的KN046在KN046-CHN-001試驗的劑量遞增研究及KN046-AUS-001試驗Ia期研究中觀察到的藥物安全性、耐受性及PK方面對種族因素並不敏感。劑量遞增研究旨在使KN046-AUS-001試驗Ia期研究的數據得以與中國人口銜接，此舉將支持我們擬在中國進行的KN046後續臨床試驗。

劑量擴展研究的主要目的是確定KN046作為所選適應証的單一療法的臨床活性。次要目的是確認在劑量遞增研究期間觀察到的安全性，並描繪KN046的PK特徵。

*研究設計。*劑量遞增研究採用一項經改良的毒性概率期間設計。受試者分為五組，分別按1.0 mg/kg、3.0 mg/kg及5.0 mg/kg Q2W以及5.0 mg/kg及300.0 mg的固定劑量Q3W接受KN046靜脈注射。

劑量擴展研究預計將於劑量遞增研究之後進行。基於劑量遞增研究的結果，劑量水平釐定為3.0 mg/kg及5.0 mg/kg Q2W或Q3W。計劃分多個試驗組評估KN046的療效、安全性及預測性生物標誌物，包括但不限於(i)不可切除／轉移性黑素瘤的二線治療或後線治療；(ii)不可切除／轉移性NPC的二線治療或後線治療；(iii)不可切除／轉移性尿路上皮癌的二線治療；及(iv)廣泛期小細胞肺癌的二線治療。我們已採用一種適應設計，該設計允許根據可用的臨床數據不時擴大適應証。

安全性及耐受性評估將通過監測TEAE進行。對實體瘤的腫瘤評估將根據RECIST 1.1版進行。根據Lugano 2014進行淋巴瘤的腫瘤評估。

*安全性。*截至數據截止日期，參加劑量遞增研究的65名受試者均納入安全性數據分析。結果表明我們的KN046安全性良好，且該安全性結果與KN046-AUS-001試驗並無重大差異。

截至數據截止日期，34名受試者繼續接受研究治療。合共31名受試者已終止治療，包括：

- 20名受試者由於疾病惡化已終止治療；
- 一名受試者由於無法跟進已終止治療；
- 兩名受試者由於臨床惡化已終止治療，其中包括一名研究人員認為最好停止治療的受試者及一名因臨床症狀惡化而終止治療的受試者。該等惡化案例並非治療相關案例；
- 兩名受試者由於治療無關TEAE已終止治療；及

- 六名受試者由於治療相關TEAE已終止治療，其中(i)四名出現輸液相關反應，其中兩名為3級；(ii)一名出現3級過敏；及(iii)一名死亡，為來自300 mg Q3W試驗組的一名晚期NSCLC受試者由於大量胸腔積液達到基線及有心臟病史造成的死亡。研究人員無法確定死亡原因；但是，該例死亡根據臨床試驗方案以治療相關TEAE報告。

KN046暴露的中位持續時間約為十週（介乎兩週至36週）。概無受試者經歷DLT反應。最大耐受劑量未達到5.0 mg/kg。5.0 mg/kg Q2W被確定為II期推薦劑量。

截至數據截止日期，65名受試者中的55名(84.6%)已出現各級別的治療相關TEAE及九名(13.9%)受試者已出現3級或以上治療相關TEAE。四名(6.2%)受試者出現治療相關SAE。32名(49.2%)受試者已出現irAE，其中兩名(3.1%)為3級。從全部65名受試者中觀察到的TEAE詳情概述於下表。

TEAE類別 ⁽¹⁾	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	5.0 mg/kg	5.0 mg/kg	300.0 mg	合計
	Q2W (N=1)	Q2W (N=30)	Q2W (N=22)	Q3W (N=6)	Q3W (N=6)	
	<i>n (%)</i>					
所有TEAE	1 (100%)	30 (100%)	21 (95.5%)	6 (100%)	6 (100%)	64 (98.5%)
3級或以上TEAE	1 (100%)	12 (40.0%)	3 (13.6%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	21 (32.3%)
治療相關TEAE	1 (100%)	27 (90.0%)	17 (77.3%)	6 (100%)	4 (66.7%)	55 (84.6%)
3級或以上治療相關TEAE	0	6 (20.0%)	1 (4.5%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	9 (13.9%)
SAE ⁽²⁾	1 (100%)	7 (23.3%)	2 (9.1%)	0	4 (66.7%)	14 (21.5%)
治療相關的SAE ⁽³⁾	0	3 (10.0%)	0	0	1 (16.7%)	4 (6.2%)
irAE	0	18 (60.0%)	9 (40.9%)	5 (83.3%)	0	32 (49.2%)
3級或以上irAE	0	2 (6.7%)	0	0	0	2 (3.1%)
導致永久性終止治療的TEAE	0	2 (6.7%)	3 (13.6%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	8 (12.3%)
導致永久性終止治療的 治療相關TEAE	0	2 (6.7%)	3 (13.6%)	0	1 (16.7%)	6 (9.2%)
導致死亡的治療相關TEAE	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (1.5%)

(1) 根據美國國家癌症研究所《不良反應通用術語標準》5.0版呈報。

(2) 14名受試者出現17次SAE，包括死亡(n=2, 3.1%)（包括研究人員無法確定死因並根據臨床設計方案報告為治療相關TEAE的一例死亡，以及經研究人員認定與治療無關的一例死亡）、輸液相關反應(n=2, 3.1%)、感染(n=1, 1.5%)、骨痛(n=1, 1.5%)、呼吸急促(n=1, 1.5%)、咳血(n=1, 1.5%)、皮疹(n=1, 1.5%)、發燒(n=1, 1.5%)、血痔(n=1, 1.5%)、肝功能不全(n=1, 1.5%)、急性呼吸窘迫綜合征(n=1, 1.5%)、免疫介導性肺炎(n=1, 1.5%)、腦水腫(n=1, 1.5%)、心臟驟停(n=1, 1.5%)及胸腔積液(n=1, 1.5%)。

(3) 四名受試者經歷六次治療相關SAE，包括皮疹(n=1, 1.5%)、輸液相關反應(n=2, 3.1%，一名受試者經歷兩次)、免疫介導性肺炎(n=1, 1.5%)及一例死亡(n=1, 1.5%)（請參閱附註2）。

資料來源：內部臨床試驗數據

業 務

下表概述截至數據截止日期基於臨床試驗數據的KN046-CHN-001試驗中最常見的治療相關TEAE（所有級別≥10%或任何級別≥3）。

按首選語劃分的 治療相關TEAE ⁽¹⁾	1.0 mg/kg Q2W (N=1)		3.0 mg/kg Q2W (N=30)		5.0 mg/kg Q2W (N=22)		5.0 mg/kg Q3W (N=6)		300.0 mg Q3W (N=6)		合計 (N=65)	
	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上
	<i>n (%)</i>											
皮疹	0	0 13 (43.3%)	2 (6.7%)	7 (31.8%)	0 3 (50.0%)	0	0	0 23 (35.4%)	2 (3.1%)			
瘙癢	0	0 9 (30.0%)	0	6 (27.3%)	0 3 (50.0%)	0	1 (16.7%)	0 19 (29.2%)	0			
丙氨酸轉氨酶 升高	0	0 9 (30.0%)	0	1 (4.5%)	0 1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0 12 (18.5%)	0			
輸液相關反應	0	0 6 (20.0%)	2 (6.7%)	4 (18.2%)	1 (4.5%)	2 (33.3%)	0	0	0 12 (18.5%)	3 (4.6%)		
疲勞	0	0 7 (23.3%)	0	1 (4.5%)	0 3 (50.0%)	0	0	0 11 (16.9%)	0			
天冬氨酸轉氨酶 升高	0	0 6 (20.0%)	0	1 (4.5%)	0 2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 10 (15.4%)	1 (1.5%)			
低鈉血症	0	0 3 (10.0%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0 3 (4.6%)	2 (3.1%)			
貧血	0	0 2 (6.7%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0 2 (3.1%)	1 (1.5%)			
過敏	0	0 1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0 1 (1.5%)	1 (1.5%)			
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0 1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	

(1) 根據《監管活動醫學詞典》首選語。

下表概述截至數據截止日期基於臨床試驗數據的KN046-CHN-001試驗中的irAE (所有級別≥5%，或任何級別≥3)。

按系統器官分類和 首選語劃分的irAE ⁽¹⁾	1.0 mg/kg Q2W (N=1)		3.0 mg/kg Q2W (N=30)		5.0 mg/kg Q2W (N=22)		5.0 mg/kg Q3W (N=6)		300.0 mg Q3W (N=6)		合計 (N=65)	
	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上
	<i>n (%)</i>											
任何	0	0	18 (60.0%)	2 (6.7%)	9 (40.9%)	0	5 (83.3%)	0	0	0	32 (49.2%)	2 (3.1%)
皮膚及皮下												
組織類疾病	0	0	15 (50.0%)	2 (6.7%)	8 (36.4%)	0	3 (50.0%)	0	0	0	26 (40.0%)	2 (3.1%)
皮疹	0	0	12 (40.0%)	2 (6.7%)	6 (27.3%)	0	3 (50.0%)	0	0	0	21 (32.3%)	2 (3.1%)
瘙癢	0	0	8 (26.7%)	0	6 (27.3%)	0	2 (33.3%)	0	0	0	16 (24.6%)	0
一般疾病及												
給藥部位狀況	0	0	3 (10.0%)	0	0	0	2 (33.3%)	0	0	0	5 (7.7%)	0
疲勞	0	0	3 (10.0%)	0	0	0	2 (33.3%)	0	0	0	5 (7.7%)	0

(1) 根據《監管活動醫學詞典》系統器官分類和首選語。

與KN046-AUS-001試驗結果相似，在KN046-CHN-001試驗的劑量遞增研究中均未發現以劑量依賴的方式發生治療相關TEAE及irAE。

療效。總體而言，入組KN046-CHN-001試驗的受試者在之前的標準護理治療中均告失敗。截至數據截止日期，有50名可評價受試者。療效分析顯示，在50名可評價受試者中，六名出現已確認PR，26名出現SD。未能達到首次基線後腫瘤評估的15名入組受試者未包括在內。截至數據截止日期，可評價受試者中有27名受試者繼續接受研究治療。

業 務

下表概述截至數據截止日期KN046-CHN-001試驗療效分析的整體最佳療效。

反應	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	5.0 mg/kg	5.0 mg/kg	300.0 mg	合計
	Q2W (N=1)	Q2W (N=27)	Q2W ⁽¹⁾ (N=13)	Q3W (N=6)	Q3W (N=3)	
	<i>n (%)</i>					
已確認CR	0	0	0	0	0	0
未確認CR	0	0	0	0	0	0
已確認PR	0	6 (22.2%)	0	0	0	6 (12.0%)
未確認PR	0	0	0	0	0	0
SD	0	9 (33.3%)	9 (69.2%)	6 (100%)	2 (66.7%)	26 (52.0%)
PD	1 (100%)	12 (44.4%)	4 (30.8%)	0	1 (33.3%)	18 (36.0%)
CR ⁽²⁾ +PR ⁽²⁾	0	6 (22.2%)	0	0	0	6 (12.0%)
DCR (CR ⁽²⁾ +PR ⁽²⁾ +SD ⁽³⁾)	0	15 (55.6%)	9 (69.2%)	6 (100%)	2 (66.7%)	32 (64.0%)
靶病灶收縮	0	12 (44.4%)	4 (30.8%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)	20 (40.0%)

縮略語：CR = 完全緩解；PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；DCR = 疾病控制率。

(1) 5.0 mg/kg Q2W被確定為II期推薦劑量。

(2) 包括已確認及未確認的反應。

(3) 持續至少六週。

資料來源：內部臨床試驗數據

下表進一步載列截至數據截止日期，50名可評價受試者於接受既往治療時在不同掃描下的整體最佳療效及線數詳情。

患者編號 ⁽¹⁾	反應類別 (截至數據截止日期)	靶病灶 相對於基線 的變化(%)	患者治療 是否結束 (是/否)	在各種腫瘤評估週期靶病灶相對於基線的變化(%)						既往適應症 類型/主要 腫瘤部位	試驗組	既往 治療線數	既往免疫 檢查點 抑制劑治療				
				1	2	3	4	5	6								
1	PR	(70%)	否	SD	(24%)	PR	(58%)	PR	(64%)	PR	(70%)	-	-	3	3.0 mg/kg Q2W	NPC	-
2	PR	(58%)	否	PR	(35%)	PR	(51%)	PR	(58%)	-	-	-	-	1	3.0 mg/kg Q2W	NPC	-
3	PR	(54%)	否	SD	(16%)	PR	(43%)	PR	(54%)	-	-	-	-	1	3.0 mg/kg Q2W	NPC	-
4	PR	(49%)	否	SD	(17%)	PR	(35%)	PR	(44%)	PR	(49%)	-	-	2	3.0 mg/kg Q2W	NSCLC	-
5	PR	(38%)	否	SD	(27%)	PR	(27%)	PR	(38%)	PR	(33%)	-	-	1	3.0 mg/kg Q2W	NPC	-
6	PR	(36%)	否	SD	(26%)	PR	(33%)	PR	(35%)	PR	(36%)	-	-	1	3.0 mg/kg Q2W	NPC	-
7	SD ⁽⁶⁾	(23%)	否	SD	(23%)	-	-	-	-	-	-	-	-	4	5.0 mg/kg Q2W	NSCLC	OX40
8	SD	(13%)	是	SD	(13%)	PD	8%	PD	25%	-	-	-	-	1	3.0 mg/kg Q2W	NSCLC	-
9	SD	(12%)	否	SD	(12%)	SD	(8%)	-	-	-	-	-	-	2	5.0 mg/kg Q3W	NSCLC	OX40
10	SD	(12%)	否	SD	(12%)	SD	(8%)	SD	(7%)	-	-	-	-	4	3.0 mg/kg Q2W	NSCLC	PD-1
11	SD	(12%)	否	SD	6%	SD	(12%)	-	-	-	-	-	-	2	300.0 mg Q3W	NSCLC	-
12	SD	(9%)	是	SD	(9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3.0 mg/kg Q2W	NSCLC	-
13	SD	(9%)	否	SD	(9%)	SD	(8%)	-	-	-	-	-	-	5	5.0 mg/kg Q3W	NPC	PD-1
14 ⁽²⁾	SD	(9%)	是	SD	(9%)	SD	18%	-	-	-	-	-	-	1	3.0 mg/kg Q2W	NSCLC	-
15	SD	(8%)	否	SD	4%	SD	(3%)	SD	(1%)	SD	(8%)	-	-	2	5.0 mg/kg Q2W	NSCLC	-
16	SD	(6%)	否	SD	(6%)	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5.0 mg/kg Q2W	NPC	PD-1
17 ⁽³⁾	PD	(5%)	是	SD	4%	SD	(5%)	SD	3%	SD	-	-	-	1	3.0 mg/kg Q2W	NSCLC	-
18	SD	(3%)	否	SD	(3%)	SD	(0%)	SD	(0%)	SD	-	-	-	6	5.0 mg/kg Q3W	NSCLC	PD-1
19	SD ⁽⁶⁾	(2%)	是	SD	(2%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5.0 mg/kg Q2W	NPC	PD-1
20	SD	(1%)	否	SD	0%	SD	(1%)	SD	2%	SD	-	-	-	3	3.0 mg/kg Q2W	黑素瘤	PD-1
21	SD	0%	是	SD	0%	SD	2%	-	-	-	-	-	-	1	5.0 mg/kg Q2W	NSCLC	-
22 ⁽⁴⁾	PD	0%	否	SD	0%	SD	(2%)	SD	0%	SD	-	-	-	3	3.0 mg/kg Q2W	NSCLC	-
23	SD	1%	否	SD	1%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5.0 mg/kg Q2W	NPC	-
24 ⁽⁴⁾	PD	2%	否	SD	2%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5.0 mg/kg Q2W	NSCLC	-

業務

患者編號 ⁽¹⁾	反應類別 (截至數據截止日期)	靶病灶 相對於基線 的變化(%)	治療時長 (天數)	患者治療 是否結束 (是/否)	在各種評估週期靶病灶相對於基線的變化(%)						病症適應症 類型/主要 腫瘤部位	試驗組	既往 治療線數	既往免疫 檢查點 抑制劑治療		
					1	2	3	4	5	6						
25	SD	3%	168	否	SD	3%	SD	15%	-	-	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1	-
26	SD	5%	84	是	SD	5%	SD	19%	-	-	-	-	NPC	5.0 mg/kg Q3W	3	-
27	SD	6%	126	是	SD	6%	SD	10%	-	-	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	3	-
28	SD	6%	153	否	SD	6%	SD	13%	-	-	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1	-
29	SD ⁽⁶⁾	6%	69	否	SD	6%	-	-	-	-	-	-	NSCLC	5.0 mg/kg Q2W	3	PD-1
30	SD	7%	70	否	SD	7%	-	-	-	-	-	-	NPC	5.0 mg/kg Q2W	3	PD-1
31	SD	7%	140	否	SD	7%	SD	12%	18%	-	-	-	外耳道癌	3.0 mg/kg Q2W	0	-
32	PD	8%	42	是	SD	8%	-	-	-	-	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1	-
33 ⁽⁵⁾	PD	9%	45	是	SD	9%	-	-	-	-	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	2	-
34	SD	9%	42	是	SD	9%	-	-	-	-	-	-	NPC	5.0 mg/kg Q3W	2	-
35 ⁽⁵⁾	PD	10%	28	是	SD	10%	-	-	-	-	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	2	-
36 ⁽⁴⁾	PD	10%	42	是	SD	10%	-	-	-	-	-	-	NSCLC	300.0 mg Q3W	4	OX40
37 ⁽⁴⁾	PD	12%	43	是	SD	12%	-	-	-	-	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	1	-
38	PD	12%	85	是	SD	12%	PD	41%	-	-	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	3	PD-1
39 ⁽⁴⁾	PD	13%	42	是	SD	13%	-	-	-	-	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	3	PD-1
40	SD	14%	70	否	SD	14%	-	-	-	-	-	-	NSCLC	5.0 mg/kg Q2W	2	PD-1
41 ⁽⁴⁾	PD	15%	42	是	SD	15%	-	-	-	-	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	2	-
42	SD	18%	99	否	SD	18%	PD	26%	-	-	-	-	NSCLC	300.0 mg Q3W	1	-
43	SD	19%	85	是	SD	19%	PD	26%	-	-	-	-	NSCLC	5.0 mg/kg Q3W	5	PD-1
44	PD	24%	28	是	PD	24%	-	-	-	-	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1	-
45	PD	28%	169	否	PD	28%	SD	18%	21%	PD	26%	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	1	-
46	PD	28%	43	是	PD	28%	-	-	-	-	-	-	NPC	5.0 mg/kg Q2W	2	PD-1
47	PD	33%	42	是	PD	33%	-	-	-	-	-	-	NPC	5.0 mg/kg Q2W	2	-
48	PD	33%	42	是	PD	33%	-	-	-	-	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	4	-
49	PD	35%	29	是	PD	35%	-	-	-	-	-	-	SCLC	1.0 mg/kg Q2W	2	-
50	PD	36%	43	否	PD	36%	-	-	-	-	-	-	NSCLC	5.0 mg/kg Q2W	2	PD-1

縮略語：PR = 部分緩解；uPR = 未確認部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；NSCLC=非小細胞肺癌；NPC=鼻咽癌；SCLC=小細胞肺癌；PD-1=抗PD-1治療；OX40=抗OX40治療。

- (1) 未列出在六週內進行首次基線後腫瘤評估的兩名受試者。該兩名受試者出現SD。然而，根據試驗方案，該兩名受試者被分類為未知狀態。
- (2) 儘管因生成新病灶，於第二次評估期間的時間點療效實際為PD，靶病灶及整體療效均被歸類為SD。
- (3) 該名受試者於第一次評估的反應被歸類為未知（基於首次評估後四週內的掃描，靶病灶及非靶病灶均觀測到SD，並無生成新病灶）。儘管在對靶病灶的隨後兩次掃描中觀測到SD，該名受試者仍因生成新病灶而被歸類為PD。
- (4) 儘管於靶病灶中觀測到SD，仍因生成新病灶而被歸類為PD。
- (5) 因生成新病灶及非靶病灶有明確進展而被歸類為PD。
- (6) 於第41天評估（按公差±3天成像）。

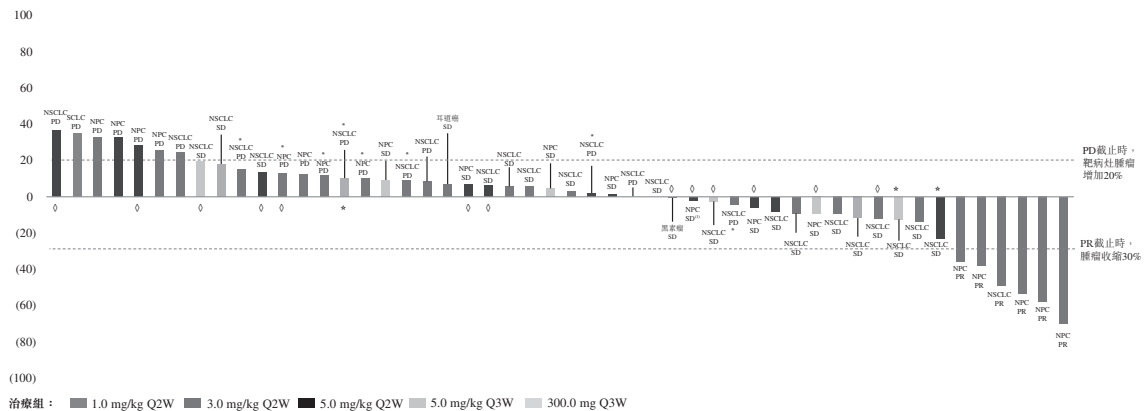
資料來源：內部臨床試驗數據

以下概述上表得出的主要結果：

- 觀察到六例已確認PR，包括五名NPC受試者及一名NSCLC受試者。所有該等受試者均來自3.0 mg/kg Q2W試驗組，經過三至五個評估週期，治療時長為22至36週；
- 截至數據截止日期，我們共有26名受試者出現SD，包括17名NSCLC受試者、七名NPC受試者、一名黑素瘤受試者及一名外耳道癌受試者；及
- 在既往免疫檢查點抑制劑治療（包括PD-1或OX40抑制劑）失敗的16名受試者中，12名受試者已被歸類為SD，其中包括七名NSCLC受試者、四名NPC受試者及一名黑素瘤受試者。

以下瀑布圖顯示截至數據截止日期基於CT/MRI掃描，按靶病灶相對於基線的變動百分比計量的接受KN046的50名可評價受試者的整體最佳療效。

腫瘤靶病灶相對於基線收縮(%)⁽²⁾⁽³⁾



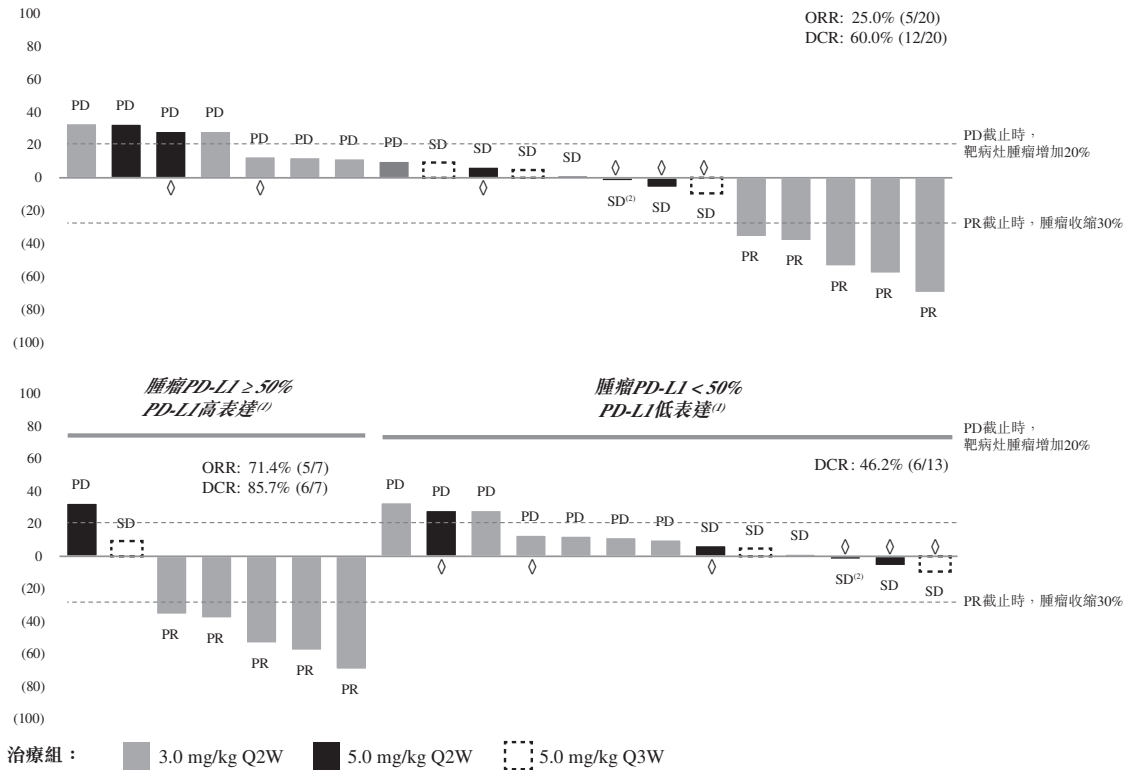
縮略語：PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；uPR = 未確認部分緩解；NSCLC=非小細胞肺癌；NPC=鼻咽癌；SCLC=小細胞肺癌。

- * 指新病灶或非靶病灶的明確進展。
 - ◇ 既往抗PD-1治療失敗。
 - ☆ 既往抗OX40治療失敗。
- (1) 於第41天評估（按公差±3天成像）。
 - (2) NSCLC受試者招募不排除EGFR突變及ALK易位的受試者。
 - (3) 50名可評價受試者中的16名(32.0%)既往免疫檢查點抑制劑治療失敗。

資料來源：內部臨床試驗數據

基於可獲得的療效數據，我們觀察到KN046對NPC的早期療效信號。截至數據截止日期，我們有20名可評價NPC受試者，儘管所有該等受試者過往治療線至少失敗一次（包括六名PD-L1抑制劑治療失敗的受試者），我們的DCR為60.0%，ORR為25.0%。在未接受過抗PD-(L)1治療的可評價NPC受試者中，DCR為57.1%，ORR為35.7%。以下瀑布圖顯示截至數據截止日期基於CT/MRI掃描，按靶病灶相對於基線的變化百分比計量的接受KN046的可評價NPC受試者的最佳反應。

腫瘤靶病灶相對於基線收縮(%)



縮略語：PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；uPR = 未確認部分緩解；NPC=鼻咽癌。

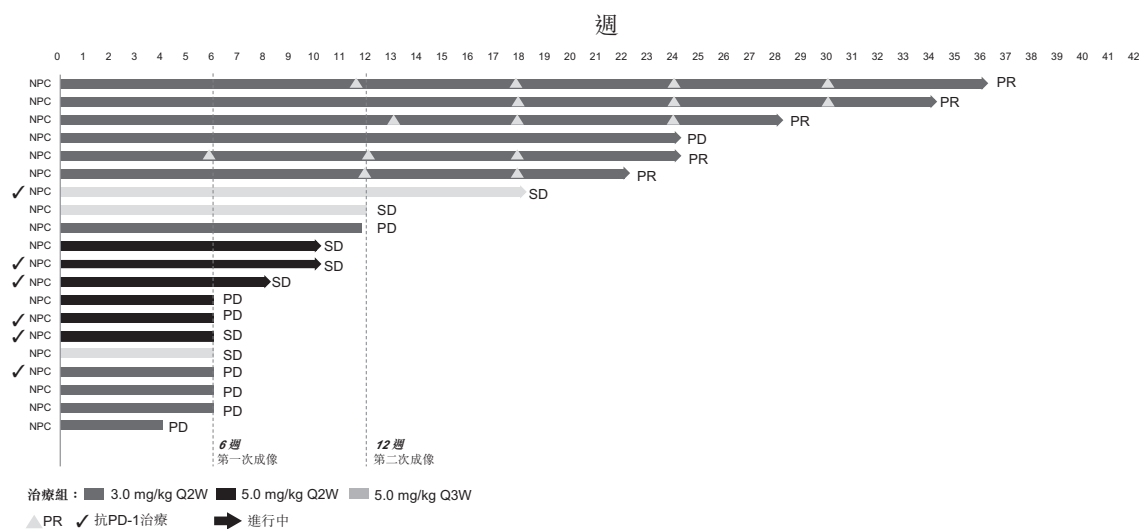
◇ 既往抗PD-1治療失敗。

- (1) PD-L1表達水平用腫瘤比例評分(或TPS，即腫瘤部位呈現任何強度部分或完整膜染色的活瘤細胞百分比)釐定。倘TPS低於50%，則受試者被認為PD-L1低表達，倘TPS為50%或高於50%，則受試者被認為PD-L1高表達。
- (2) 於第41天評估(按公差±3天成像)。

資料來源：內部臨床試驗數據

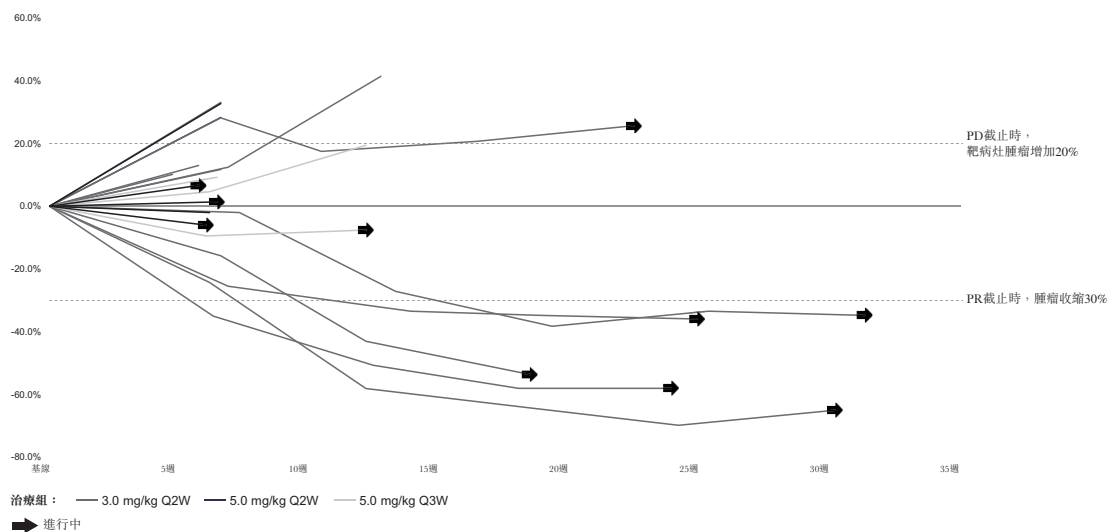
該瀑布圖(以PD-L1表達水平分組)顯示出PD-L1為強勁的預測性生物標誌物。已發現腫瘤減少與PD-L1過度表達之間有著很強的關聯，PD-L1高表達受試者顯示出較PD-L1低表達受試者可能更佳的療效。20名可評價NPC受試者中的七名顯示PD-L1高表達，其中五名受試者出現PR，DCR及ORR分別為85.7%及71.4%。七名受試者均未接受過抗PD-(L)1治療。在其他13名PD-L1低表達的可評價NPC受試者中，DCR為46.2%。一般認為PD-L1低表達受試者須高劑量水平方可取得更佳療效及更好的疾病控制效果。

所有20名可評價NPC受試者均接受了3.0 mg/kg或者更高劑量水平Q2W/Q3W的KN046，而九名受試者治療時長至少達12週。在該九名受試者中，五名出現已確認PR，兩名出現SD。以下泳道圖顯示截至數據截止日期20名可評價NPC受試者的治療時長及整體最佳療效。



縮略語：PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；uPR = 未確認部分緩解；NPC = 鼻咽癌。
資料來源：內部臨床試驗數據

以下蜘蛛圖表顯示截至數據截止日期20名可評價NPC受試者在治療期間的靶病灶變化。



資料來源：內部臨床試驗數據

PK特徵。在輸注首個90分鐘之後進行的PK研究及KN046的比例化劑量反應關係已在Ia期臨床試驗的58名受試者中進行描述。KN046在5.0 mg/kg Q2W試驗組中的平均半衰期約為七天。在KN046-CHN-001試驗與KN046-AUS-001試驗劑量遞增研究中獲得的一段時間內的初步濃度與第一次給藥間隔的藥物清除率相似。

結論。KN046顯示出良好的安全性及前景良好的初步抗腫瘤療效結果（尤其是針對NPC受試者）。KN046於藥物安全性、耐受性及PK方面（在KN046-CHN-001試驗與KN046-AUS-001試驗劑量遞增研究中觀察得出）對種族因素並不敏感。

II期臨床試驗

中國NSCLC II期臨床試驗(KN046-201)

KN046-201是KN046於中國進行的一項持續多中心、開放標籤、單臂II期臨床試驗，作為一種二線或後期單一療法或TKI聯合療法的一部分運用於患有局部晚期不可切除或轉移性NSCLC但無EGFR或ALK突變的患者。截至數據截止日期，23名受試者參與此項試驗，其中22名受試者已於每個療程接受至少一劑KN046。

研究目的。KN046-201的主要目標是評估KN046的抗腫瘤活性，次要目標是評估KN046的安全性及耐受性。主要終點是根據RECIST 1.1版評估的ORR及DOR。次要終點主要包括評估TEAE、PK參數、ADA以及生物標誌物與藥效參數的組合。

研究設計。KN046-201試驗設計為四組，按順序進行。首兩組將招募一線化療失敗及從未接受過PD-(L)1抑制劑治療的受試者，此兩組的受試者將分別按3.0 mg/kg Q2W及5.0 mg/kg Q2W接受KN046作為一種單一療法。第三組將招募一線化療失敗及PD-(L)1抑制劑前線治療表現難治或頑固的受試者。最後一組將招募患有EGFR突變NSCLC的受試者。最後兩組的KN046給藥方案及時間表除根據其他KN046研究數據釐定外，亦將根據首兩組的安全性及療效結果釐定。安全性及耐受性評估將主要通過監測TEAE進行。腫瘤評估將根據RECIST 1.1版進行。

安全性。截至數據截止日期，參與KN046-201試驗的全部22名受試者均參與安全性數據分析，其中20名受試者仍在接受研究治療，兩名受試者因患者依從性及疾病進展不佳而終止治療。所有受試者被納入3.0 mg/kg Q2W試驗組。結果顯示，其具有良好的安全性及耐受性且與I期臨床試驗中觀察到的安全性一致。KN046暴露的中位持續時間約為八週（介乎兩週至19週）。

截至數據截止日期，22名受試者中的16名(72.7%)已出現各級治療相關TEAE，兩名(9.1%)受試者已出現3級或以上治療相關TEAE。四名(18.2%)受試者已出現治療相關SAE，七名(31.8%)受試者已出現irAE，其中無受試者為3級。從全部22名受試者中觀察到的TEAE詳情概述於下表。

TEAE類別 ⁽¹⁾	合計(N=22) n (%)
所有TEAE	19 (86.4%)
3級或以上TEAE	2 (9.1%)
治療相關TEAE ⁽²⁾	16 (72.7%)
3級或以上治療相關TEAE ⁽³⁾	2 (9.1%)
SAE	5 (22.7%)
治療相關SAE ⁽⁴⁾	4 (18.2%)
irAE ⁽⁵⁾	7 (31.8%)
3級或以上irAE	0
導致永久性終止治療的TEAE	1(4.5%)
導致永久性終止治療的治療相關TEAE	0
導致死亡的治療相關TEAE	0

(1) 根據美國國家癌症研究所《不良反應通用術語標準》4.03版呈報。

(2) 最常發生的治療相關TEAE (n≥2)包括輸液相關反應(n=3, 13.6%)、發燒(n=2, 9.1%)、乏力(n=3, 13.6%)、肝功能異常(n=2, 9.1%)、高血糖(n=2, 9.1%)、關節酸痛(n=2, 9.1%)、貧血(n=3, 13.6%)、丙氨酸轉氨酶升高(n=2, 9.1%)及皮疹(n=2, 9.1%)。

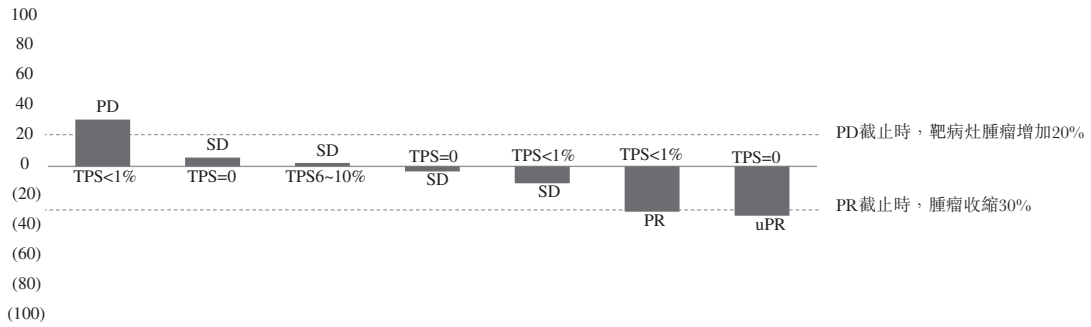
(3) 包括肺部感染(n=1, 4.5%)及淋巴管炎(n=1, 4.5%)。

(4) 包括乏力(n=1, 4.5%)、自身免疫性肝炎(n=1, 4.5%)、肺部感染(n=1, 4.5%)及淋巴管炎(n=1, 4.5%)。

(5) 七名受試者出現九種irAE，包括發燒(n=1, 4.5%)、關節酸痛(n=1, 4.5%)、肌緊張(n=1, 4.5%)、甲狀腺機能亢進(n=1, 4.5%)、咀嚼疾病(n=1, 4.5%)、面痛(n=1, 4.5%)、皮疹(n=2, 9.1%)及自身免疫性肝炎(n=1, 4.5%)。

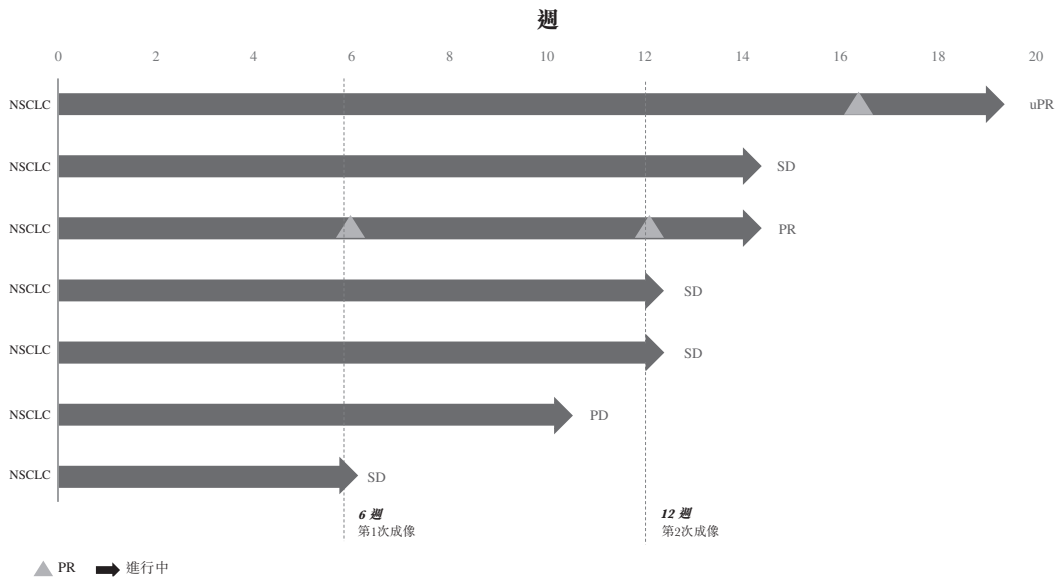
療效。所有受試者均納入3.0 mg/kg Q2W試驗組。截至數據截止日期，有七名可評價受試者。初步療效結果顯示，在七名可評價受試者中，一名出現已確認PR，一名出現未確認PR，四名出現SD。截至同日，DCR為85.7%，ORR為28.6%。以下瀑布圖顯示於3.0 mg/kg Q2W試驗組接受KN046的七名可評價受試者的整體最佳療效（按基於CT/MRI掃描，靶病灶相對於基線的變化百分比計量）。

腫瘤靶病灶相對於基線收縮(%)



縮略語：PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=疾病進展；uPR=未確認部分緩解；TPS=腫瘤比例評分。
資料來源：內部臨床試驗數據

截至數據截止日期，所有七名可評價NSCLC受試者仍在治療中，五名受試者治療時長至少達12週。以下泳道圖顯示截至數據截止日期七名可評價NSCLC受試者的治療時長及整體最佳療效。



縮略語：PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=疾病進展；uPR=未確認部分緩解。
資料來源：內部臨床試驗數據

結論。於NSCLC受試者中，我們的KN046表現出良好的安全性及初步療效，顯示出具有前景的抗腫瘤活性。

中國TNBC Ib/II期臨床試驗(KN046-203)

KN046-203是KN046於中國進行的一項持續多中心、開放標籤、單臂Ib/II期臨床試驗，KN046作為一線療法聯合化療或二線單一療法運用於患有局部晚期或轉移性TNBC的患者。截至數據截止日期，18名受試者參與此項試驗，並已於每個療程接受至少一劑KN046。

研究設計。 KN046-203試驗包含兩個部分，二線單一療法評估及一線聯合療法評估。就二線單一療法評估而言，系統性化療前線治療至少失敗一次的受試者將列入3 mg/kg Q2W及5 mg/kg Q2W兩個試驗組。就聯合療法評估的KN046而言，從未接受過系統性治療的受試者將列入3 mg/kg Q2W及5 mg/kg Q2W兩個試驗組。安全性及耐受性評估將主要通過監測TEAE進行。腫瘤評估將根據RECIST 1.1版進行。

安全性。 截至數據截止日期，參與KN046-203試驗的全部18名受試者均參與安全性數據分析，包括參與單一療法評估的14名受試者（3 mg/kg Q2W試驗組九名及5 mg/kg Q2W試驗組五名）及參與聯合療法評估3 mg/kg Q2W試驗組的四名受試者。結果顯示，其具有良好的安全性及耐受性且與I期臨床試驗中觀察到的安全性一致。KN046暴露的中位持續時間為五週（介乎兩週至14週）。

截至數據截止日期，18名受試者中的九名(50%)已出現各級治療相關TEAE，三名(16.7%)受試者已出現3級或以上治療相關TEAE。兩名(11.1%)受試者已出現治療相關SAE，1名(5.6%)受試者已出現二級irAE。從全部18名受試者中觀察到的TEAE詳情概述於下表。

TEAE類別 ⁽¹⁾	合計(N=18) n (%)
所有TEAE	10 (55.6%)
3級或以上TEAE	5 (27.8%)
治療相關TEAE ⁽²⁾	9 (50%)
3級或以上治療相關TEAE ⁽³⁾	3 (16.7%)

TEAE類別 ⁽¹⁾	合計(N=18) n (%)
SAE	3 (16.7%)
治療相關SAE ⁽⁴⁾	2 (11.1%)
3級或以上SAE	2 (11.1%)
3級或以上治療相關SAE	1 (5.6%)
irAE ⁽⁵⁾	1 (5.6%)
3級或以上irAE	0
導致永久性終止治療的TEAE	2 (11.1%)
導致永久性終止治療的治療相關TEAE	0
導致死亡的治療相關TEAE	0

- (1) 根據美國國家癌症研究所《不良反應通用術語標準》5.0版呈報。
- (2) 最常發生的治療相關TEAE (n≥2)包括天冬氨酸轉氨酶升高及腹瀉 (每種n=3, 16.7%)、白細胞計數下降、發熱、寒戰、嘔吐、脫髮、血小板計數下降及嗜中性細胞絕對計數下降 (每種n=2, 11.1%)。
- (3) 三名受試者出現七次3級或以上治療相關TEAE，包括白細胞計數下降、天冬氨酸轉氨酶升高、嗜中性細胞絕對計數下降、低鉀血症、疲勞及混亂狀態 (每種n=1, 5.6%)。
- (4) 包括血小板計數下降、輸液相關反應及混亂狀態 (每種n=1, 5.6%)。
- (5) 包括一次血小板計數下降。

資料來源：內部臨床試驗數據

療效。截至數據截止日期，單一療法治療組有五名可評價受試者，其中兩名出現SD，DCR為40.0%。截至同日，聯合療法治療組有三名可評價受試者正在進行治療，其中兩名出現未確認PR（一名受試者在經第一次評估及約10.4週的治療時長後，靶病灶相對於基線減少了100%，另一名受試者在經第一次評估及約10週的治療時長後，靶病灶相對於基線減少了51%）及一名出現SD（在經第一次評估及約11.9週的治療時長後，靶病灶相對於基線減少了23%）。截至同日，聯合療法治療組的三名可評價受試者均實現疾病控制，ORR為66.7%。

結論。在TNBC受試者中，我們的KN046表現出良好的安全性及初步療效，顯示出具有前景的抗腫瘤活性。

臨床試驗開發計劃

我們正於中國、澳大利亞及美國實施一項針對我們的KN046一系列癌症適應証的全面臨床試驗開發計劃（包括作為單一療法及與其他療法相結合），旨在支持KN046在中國及美國註冊為多種適應証的治療藥物。下表載列我們的KN046臨床開發計劃的詳情。

試驗編號	適應症	臨床試驗階段	療法類型	主要目的 / 終點	次要目的 / 終點	計劃規模	(預期) 試驗開始日期 ⁽¹⁾	預期試驗完成日期 ⁽²⁾	預期BLA提交日期	狀態	地點及主管當局	當前護理標準
KN046-AUS-001 ⁽³⁾	轉移性或局部晚期實體瘤 I 期	單一療法(mono)	確定最大耐受劑量或生物有效劑量及 / 或 II 期推薦劑量	評估初步抗腫瘤活性及描述 PK 特徵	2018年6月	2020年2月	不適用	已完成 Ia 期、Ib 期正在進行	澳大利亞 / TGA	不適用		
KN046-CHN-001(a) ⁽⁴⁾	實體瘤或血液惡性腫瘤 劑量遞增	單一療法(mono)	確定最大耐受劑量及 / 或 II 期推薦劑量	評估初步抗腫瘤活性及描述 PK 特徵	2018年12月	2019年7月	不適用	正在進行	中國 / 國家藥監局	不適用		
KN046-CHN-001(b) ⁽⁴⁾	≥ 3L 不可切除 / 轉移性 NPC ⁽⁴⁾	劑量擴展 單一療法(mono)	根據 RECIST 1.1 版, 確定整體最佳療效(BOR) 及 DOR	評估 TEAE、PK 參數; 抗藥物抗體(ADA); 生物指標及藥效參數組合	2019年第三季度	2021年第一季	2021年第三季度	規劃階段	中國 / 國家藥監局	不可用		
	≥ 2L 不可切除 / 轉移性 UC ⁽⁴⁾				2020年第一季	2021年第三季	2022年第一季			不可用		
	≥ 2L 不可切除 / 轉移性 黑色素瘤 ⁽⁴⁾				2020年第一季	2021年第二季	2022年第一季			Pembrolizumab 和 JS001		
	≥ 2L 廣泛期 SCLC				2020年第一季	2021年第三季	2022年第一季			拓撲替康		

試驗編號	適應証	臨床試驗 階段	療法類型	主要目的 / 終點	次要目的 / 終點	計劃規模	(預期) 試驗 開始日期 ⁽¹⁾	預期試驗 完成日期 ⁽²⁾	預期 BLA提交日期	狀態	地點及 主管當局	當前 護理標準
KN046-201 ⁽⁵⁾	≥ 2L局部晚期不可切除或轉移性NSCLC, 不包括EGFR/ALK突變(初治或難治性抗PD-(L)1)	II期	單一療法(mono)或聯合療法(combo)(多種TKI)	根據RECIST 1.1版, 確定ORR及DOR	評估TEAE、PK參數、ADA、生物指標及藥效參數組合	約60至最多約160	2019年9月	2020年第三季	2023年第一季	正在進行	中國 / 國家藥監局(尚擴展至全球性試驗, 則為美國 / FDA)	化療(chemo)或僅PD-1抑制劑
KN046-202 ⁽⁶⁾	1L局部晚期不可切除或轉移性NSCLC, 不包括EGFR/ALK突變	II期	聯合療法(combo)(化療(chemo))	根據RECIST 1.1版, 確定ORR及DOR	評估TEAE、PK參數、ADA、生物指標及藥效參數組合	約50	2019年9月	2020年第二季	2023年第一季	正在進行	中國 / 國家藥監局	化療(chemo)結合PD-(L)1抑制劑
KN046-203 ⁽⁷⁾	1L局部晚期或轉移性TNBC ----- 2L局部晚期或轉移性TNBC	Ib/II期	聯合療法(combo)(化療(chemo)或化療(chemo)加VEGFR)單一療法(mono)	根據RECIST 1.1版, 確定ORR及DOR	評估TEAE、PK參數、ADA、生物指標及藥效參數組合	約50	2019年5月	2020年第三季	2023年第一季	正在進行	中國 / 國家藥監局	化療(chemo)
KN046-204 ⁽⁸⁾	2L局部晚期 / 復發性或轉移性ESCC	II期	單一療法(mono)	根據RECIST 1.1版, 確定ORR及DOR	評估TEAE、PK參數、ADA、生物指標及藥效參數組合	約30	2019年5月	2020年第三季	2023年第一季	正在進行	中國 / 國家藥監局	不可用

試驗編號	適應証	臨床試驗階段	療法類型	主要目的 / 終點	次要目的 / 終點	計劃規模	(預期) 試驗開始日期 ⁽¹⁾	預期試驗完成日期 ⁽²⁾	預期BLA提交日期 ⁽³⁾	狀態	地點及主管當局	當前護理標準
KN046-205 ⁽⁹⁾	>2L胰腺癌	II期	單一療法(mono)	根據RECIST 1.1版, 確定ORR及DOR	根據RECIST 1.1版, 確定ORR及DOR	25 ADA、生物指標及藥效參數組合	2020年 第一季度	2021年 第三季度	不適用	規劃階段	中國/國家藥監局	化療 (chemo)
KN046-210 ⁽¹⁰⁾	>2L局部晚期不可切除或轉移性軟組織肉瘤 ⁽¹⁰⁾	探索性試驗	單一療法(mono)	根據RECIST 1.1版, 確定ORR及DOR	根據RECIST 1.1版, 確定ORR及DOR	評估6個月及12個月時的CBR、DCR、PFS及整體存活率, 根據《不良反應通用備用標準》5.0版確定TEAE、PK參數	2020年 第四季度	2022年 第三季度	2022年 第四季度	規劃階段	中國/國家藥監局	化療 (chemo) 及TKI

縮略語：1L = 一線；2L = 二線；mono = 單一療法；combo = 聯合療法；chemo = 化療；NPC = 鼻咽癌；UC = 尿路上皮癌；TNBC = 三陰乳腺癌；VEGFR = 血管內皮生長因子受體；NSCLC = 非小細胞肺癌；TKI = 酪氨酸激酶抑制劑；ESCC = 食管鱗狀細胞癌；EGFR = 表皮生長因子受體；ALK = 間變性淋巴瘤激酶。

* 我們亦使用實體瘤免疫反應標準(i)評估免疫相關ORR、iDCR及iPFS作為除主要及次要療效終點外的探索性療效終點；及(ii)允許已確認PD及未確認PD的反應類別，並為基於初始RECIST 1.1版後的PD提供治療指導。

- (1) 指首個患者入組的日期。
- (2) 指最後一名患者最後一次就診的日期。
- (3) 一項多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。
- (4) KN046-CHN-001試驗的兩部分，該試驗為一項多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。
- (5) 一項多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。倘試驗數據為陽性，則我們須獲得FDA的IND批准，或將為此適應証啟動III期臨床試驗並將試驗範圍從美國擴展到全球。
- (6) 一項多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。倘試驗數據為陽性，則我們須獲得FDA的IND批准，或將為此適應証啟動III期臨床試驗並將試驗範圍從美國擴展到全球。截至最後可行日期，我們於此次試驗中招募了21名受試者。
- (7) 一項多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。倘試驗數據為陽性，則我們須獲得FDA的IND批准，或將為此適應証啟動III期臨床試驗並將試驗範圍從美國擴展到全球。
- (8) 一項多中心、開放標籤、單臂試驗。倘試驗數據為陽性，則我們須獲得FDA的IND批准，或將為此適應証啟動III期臨床試驗並將試驗範圍從美國擴展到全球。截至最後可行日期，我們於此次試驗中招募了17名受試者。
- (9) 一項多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。
- (10) 我們計劃就軟組織肉瘤的最多六個子類型（即未分化多形性肉瘤、脂肪肉瘤、肺泡狀軟組織肉瘤、平滑肌肉瘤、卡波西肉瘤及軟骨肉瘤）開展探索性臨床試驗。

我們正針對實體瘤或血液惡性腫瘤進行KN046-AUS-001試驗及KN046-CHN-001試驗的劑量遞增研究，主要用於評估以下試驗的安全性及確定其II期推薦劑量。有關初步臨床結果，請參閱「－臨床結果摘要－I期臨床試驗－澳大利亞I期臨床試驗(KN046-AUS-001)」及「－臨床結果摘要－I期臨床試驗－中國I期臨床試驗(KN046-CHN-001)」。

根據快速／首次進入市場法之適應証

根據快速／首次進入市場法，在KN046-CHN-001試驗的劑量擴展期中，我們計劃戰略性關注晚期不可切除／轉移性NPC、尿路上皮癌及黑素瘤。儘管根據灼識諮詢報告，較主要癌症適應証而言，該等適應証的癌症發病率相對較低，且佔中國癌症總人口的較小部分，但患有該等適應証的晚期患者對現有療法的選擇有限，使我們能夠進行較主要適應証相比患者規模較小的單臂註冊試驗。考慮到在KN046-CHN-001試驗中觀察到的早期療效信號，且並無PD-(L)1抑制劑獲批准用於該適應証，我們計劃首先推進三期或晚期NPC試驗。請參閱「－臨床結果摘要－I期臨床試驗－中國I期臨床試驗(KN046-CHN-001)－療效」。我們預計於2021年就該適應証向國家藥監局提交KN046的首次BLA。

主要適應証

為挖掘KN046的市場潛力，我們正為幾種主要癌症適應証（包括晚期NSCLC、TNBC、ESCC及胰腺癌）戰略性開發KN046。

- *局部晚期不可切除或轉移性NSCLC*。肺癌是中國發病率最高的癌症，預計未來十年仍是最普遍的癌症類型。NSCLC約佔肺癌患者的80%至85%。在NSCLC患者中，約有80%被診斷為局部晚期不可切除或轉移性NSCLC。在中國及美國，目前NSCLC的一級護理標準為化療結合PD-(L)1抑制劑，二級護理標準為僅化療或PD-1抑制劑。儘管免疫檢查點抑制劑可以顯著提高NSCLC患者的整體存活率約5%至20%，仍有大量需求未得以滿足。
- *局部晚期或轉移性TNBC*。乳腺癌是中國最常見的癌症類型之一。乳腺癌患者首次確診時，約有15%至20%的中國患者被確診為TNBC。TNBC目前的護理標準為化療，且早期TNBC 5年的整體存活率約為58%，局部晚期不可切除或轉移性TNBC的整體存活時間僅為10個月。

- *晚期／復發性或轉移性ESCC*。逾90%的食管癌患者在病理上被診斷為ESCC，且大部分患者因復發後而未能存活，五年的存活率約為15%至25%。
- *胰腺癌*。胰腺癌是中國最常見的癌症之一，且被視為全球最致命的腫瘤之一。儘管有化療加放療的聯合療法，其五年的總存活率仍低於8%。

與KN026聯合使用

我們計劃通過KN046與KN026的聯合療法對GC/GEJ、尿路上皮癌及卵巢癌進行臨床試驗，我們認為這可能將提高我們管線產品的反應率及實現市場價值最大化。請參閱「－抗HER2 BsAb候選藥物－KN026－臨床試驗開發計劃」。

未能滿足醫療需求的適應証

軟組織肉瘤有多種子類別。約有10%的患者在診斷時可被探測到軟組織肉瘤的轉移性病變。此外，25%的長有肉瘤的患者在原發性腫瘤的有效治療後患有轉移性疾病。

競爭

迄今為止，市場上尚無經批准的以PD-(L)1及CTLA-4為靶點的BsAb。截至2019年8月31日，中國和美國共計有六種以兩種不同免疫檢查點為靶點的BsAb候選藥物處於臨床試驗或後期階段。目前大多數獲批准及臨床階段的免疫檢查點抑制劑以PD-1、PD-L1及CTLA-4為靶點，屬單特異性抗體，但對聯合療法的研究已表明，在某些類型的癌症中，PD-(L)1及CTLA-4檢查點雙重阻斷均比每種單一阻斷藥劑能引起更強的抗腫瘤反應。這表明抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb在某些癌症適應証方面的療效可能優於單特異性抑制劑。唯一獲批准用於誘導PD-(L)1及CTLA-4雙重阻斷的療法是Opdivo加Yervoy聯合療法，其在中國尚未獲得批准。請參閱「－當前療法及局限性」及「行業概覽－中國及美國免疫檢查點抑制劑市場概覽」。此外，截至2019年8月31日，中國及美國分別有兩種及四種抗PD-(L)1/CTLA-4聯合療法候選藥物處於III期臨床試驗或後期階段。下表載列截至2019年8月31日可能與我們KN046競爭的主要候選藥物的詳情。

業 務

抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb候選藥物

候選藥物名稱	公司	免疫檢查點	適應証	臨床階段	首次發佈日期
<u>中國</u>					
KN046	Alphamab	PD-L1/CTLA-4	NSCLC	II期	2019年1月
				II期 (結合化療)	2019年6月
				ESCC	2019年5月
				TNBC	2019年4月
				實體瘤	2018年11月
AK104	中山康方生物醫藥有限公司	PD-1/CTLA-4	實體瘤	Ib/II期	2018年12月
				GC/GEJ	2018年12月
IBI-318	信達	PD-1/PD-L1	惡性腫瘤	I期	2019年3月
<u>美國</u>					
MEDI5752	AstraZeneca	PD-1/CTLA-4	實體瘤	I期 (單一療法或結合化療)	2018年5月
XmAb20717	Xencor, Inc.	PD-1/CTLA-4	實體瘤	I期	2018年5月
MGD019	MacroGenics, Inc.	PD-1/CTLA-4	實體瘤	I期	2018年12月

PD-(L)1及CTLA-4抑制劑聯合療法候選藥物 (III期或後期)

候選藥物名稱	公司	免疫檢查點	適應証	臨床階段	首次發佈日期
<u>中國</u>					
Nivolumab/ Ipilimumab	BMS	PD-1/CTLA-4	GC/GEJ	III期	2017年5月
				SCLC	2017年7月
				胸膜間皮瘤	2017年9月
				ESCC	2018年2月
				RCC	2018年3月
				UC	2018年6月
				NSCLC	2017年4月
Durvalumab/ Tremelimumab	AstraZeneca/ MedImmune	PD-L1/CTLA-4	NSCLC	III期	2017年1月
				SCLC	2018年5月
				HCC	2018年6月
<u>美國</u>					
Nivolumab/ Ipilimumab	BMS	PD-1/CTLA-4	膠質母細胞瘤	III期	2014年1月
				RCC	2014年10月
				黑素瘤	2015年3月
				NSCLC	2015年8月
				HNSCC	2016年8月
				GC/GEJ	2016年10月
				胸膜間皮瘤	2016年10月
				UC	2017年3月
				食管癌	2017年6月
CRC	2019年7月				

業 務

候選藥物名稱	公司	免疫檢查點	適應証	臨床階段	首次發佈日期
Durvalumab/	AstraZeneca/	PD-L1/CTLA-4	NSCLC	III期	2015年1月
Tremelimumab	MedImmune		HNSCC	III期	2015年9月
			UC	III期	2015年11月
			SCLC	III期	2017年3月
			實體瘤	III期	2017年4月
			HCC	III期	2017年10月
Pembrolizumab/ Ipilimumab	Merck	PD-1/CTLA-4	NSCLC	III期	2017年12月
Cemiplimab/ Ipilimumab	Regeneron Pharmaceuticals, Inc./Sanofi S.A.	PD-1/CTLA-4	NSCLC	III期	2018年3月

縮略語：NSCLC=非小細胞肺癌；SCLC=小細胞肺癌；ESCC=食管鱗狀細胞癌；TNBC=三陰乳腺癌；GC=胃癌；GEJ=胃食管結合部癌；UC=尿路上皮癌；RCC=腎細胞癌；HNSCC=頭頸部鱗狀細胞癌；HCC=肝細胞癌；NSCLC=非小細胞肺癌。

資料來源：國家藥監局；FDA；灼識諮詢報告（截至2019年8月31日）

較已批准的聯合療法及ipilimumab作為一部分的聯合療法候選藥物而言，我們的KN046具有潛在的良好安全性及廣泛的治療範圍，可允許更高及更長的藥效時長。若干聯合療法候選藥物選擇tremelimumab，一種IgG2抗CTLA-4抗體，相比較IgG1抗體（如我們的KN046）Fc效應功能弱化。我們的KN046是唯一的抗PD-L1/CTLA-4 BsAb候選藥物以及唯一進入多種適應証II期臨床試驗的抗PD-(L)1及CTLA-4 BsAb候選藥物。除選擇在中國擁有較大患者人口規模的主要癌症適應証（與具競爭性的BsAb及聯合療法候選藥物類似）外，我們亦已選擇若干較主要癌症適應証而言癌症發病率相對較低且佔中國癌症總人口較小部分的少數適應証。

重要溝通及後續措施

於2018年3月，Alphamab Australia就於澳大利亞啟動KN046臨床試驗獲得TGA的IND批准。於2018年7月，江蘇康寧傑瑞就於中國啟動KN046臨床試驗獲國家藥監局傘式IND批准。我們已向國家藥品監督管理局藥品審評中心諮詢了我們Ia期臨床試驗的安全性研究和劑量設計、我們Ia期臨床試驗的初步安全性和PK數據及我們II期臨床試驗的療效研究和劑量設計。藥品審評中心對我們Ia期試驗的初步臨床結果並無疑慮。截至最後可行日期，我們並未收到反對我們開展II期臨床試驗的意見。

最終我們或會無法成功開發並營銷KN046。

抗HER2 BsAb候選藥物 – KN026

概覽

我們的KN026是靶向HER2兩個不同結構域的BsAb。HER2的過度表達被觀察到為腫瘤（包括乳腺癌）形成及惡化的主要因素。目前，世界上並無獲批准的抗HER2 BsAb。唯一獲批准的雙重阻斷HER2信號療法Roche赫賽汀（曲妥珠單抗）聯合Roche帕羅嘉（帕妥珠單抗）及化療。儘管這種聯合療法對HER2高表達癌症呈現出療效，但其可治療的癌症適應証有限且對HER2低表達及HER2中表達癌症無效。

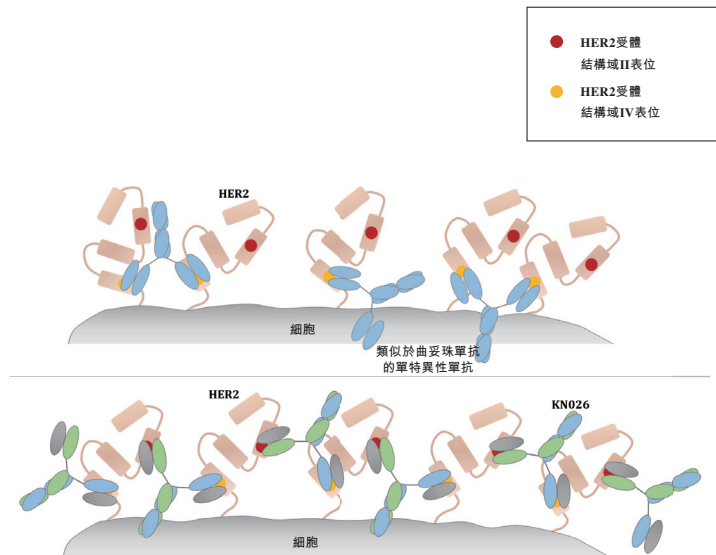
我們就KN026於2018年3月獲國家藥監局傘式IND批准，並於2018年10月獲得FDA的IND批准。我們目前在中國就HER2高表達乳腺癌或GC/GEJ開展I期臨床試驗。我們亦正於中國就二期HER2過度表達GC/GEJ開展II期臨床試驗及於美國就HER2過度表達實體瘤（包括但不限於乳腺癌及GC/GEJ）開展I期臨床試驗。我們計劃於2019年及2020年進行多項臨床試驗，用KN026治療不同的癌症適應証。請參閱「一 臨床試驗開發計劃」。

作用機制

HER2是人表皮生長因子受體(HER)家族的一員。HER家族與多個信號分子相互作用，並促進細胞增殖。HER2受體的二聚化引發多種信號通路，導致細胞不受控制的過度生長及腫瘤的發生。KN026通過下列機制抑制HER2的表達：

- *雙重阻斷併行HER2相關的信號通路。* KN026結合兩種不同的HER2受體表位，該兩種表位已經赫賽汀及帕羅嘉聯合療法臨床驗證。該結合使得兩種不同且互補HER2相關的信號通路受到雙重阻斷，我們認為其可以誘發對HER2過度表達的協同抑制活性，並可能降低抗藥性及復發的可能性；

- 增強多個HER2受體結合。結合雙特異性抗體可以連接細胞表面的多個HER2受體，促使HER2受體聚集，從而可(i)增強與HER2受體的結合，強化抑制能力；(ii)誘導HER2受體內化以減少細胞表面的HER2蛋白，從而削弱HER2信號；及(iii)增加抗體於腫瘤細胞表面的黏著量。下圖說明了由於HER2聚集，單特異性抗HER2抗體及我們的KN026在HER2結合活性的差異；



* 我們的KN026結合HER2受體結構域II與結構域IV，而如曲妥珠單抗或帕妥珠單抗等單特異性抗體均分別僅與HER2受體結構域IV或結構域II結合。比較KN026與單特異性抗體的結合模式，表明(i)在HER2受體的相同密度中，更多的KN026與細胞表面結合；(ii) KN026能夠連接HER2受體共同形成聚集。

- 具有完整的效應功能的基於Fc的BsAb。我們的KN026保留完整的Fc-介導的效應功能，這對於募集免疫細胞來破壞HER2過度表達靶細胞至關重要。此外，附著於腫瘤細胞的KN026增加使得效應功能對腫瘤的殺傷力提升。

我們認為由於在臨床前和臨床研究中表現出潛在的優勢，該等機制的結合可使我們的KN026可能成為下一代HER2靶向療法。請參閱下文「抗HER2 BsAb候選藥物 – KN026 – KN026的潛在優勢」。

當前的抗HER2抗體藥物及局限性

迄今為止，全球尚無獲批准的抗HER2 BsAb。根據灼識諮詢報告，在全球市場上有三種獲批准的抗HER2抗體藥物，包括兩種單特異性抗體（即曲妥珠單抗（主要以商品名赫賽汀銷售）及帕妥珠單抗（以商品名帕羅嘉銷售且僅獲批准與曲妥珠單抗一併使用）及一種將曲妥珠單抗通過化學接頭連接到化療DM1的ADC，即T-DM1（以商品名Kadcyla銷售）。然而，就ADC而言，這種ADC中的小分子毒素使得其安全特性與其他抗體藥物不同，因此我們認為其不是KN026潛在的競爭對手。該等療法均在美國獲得批准，曲妥珠單抗及帕妥珠單抗在中國獲得批准。

曲妥珠單抗是獲批准用於聯合及／或單獨治療的唯一抗體，也是全球唯一獲批准用於治療HER2高表達乳腺癌及HER2高表達轉移性GC/GEJ的抗體。幾十年來，其一直是全球暢銷的腫瘤藥物。帕妥珠單抗獲批准(i)作為HER2高表達轉移性乳腺癌的曲妥珠單抗加化療聯合療法的一部分，或(ii)作為美國HER2高表達早期乳腺癌的新輔助／輔助治療，其中只有輔助治療在中國獲得批准。該等聯合療法成功地驗證了曲妥珠單抗和帕妥珠單抗的雙重阻斷機制，並已證明其療效較曲妥珠單抗作為單一療法有所改善。憑藉比曲妥珠單抗更優的療效，曲妥珠單抗、帕妥珠單抗加採用多西他賽化療的聯合療法已成為美國HER2高表達轉移性乳腺癌的一級護理標準療法。在曲妥珠單抗的III期試驗(NCT:00567190)中，曲妥珠單抗、帕妥珠單抗加採用多西他賽化療的聯合療法的平均總生存獲益為56.5個月、PFS為18.5個月及ORR為80.2%，優於曲妥珠單抗聯合化療誘導的40.8個月的總生存獲益、12.4個月的PFS及69.3%的ORR。在該兩種抗體藥物出現後，對乳腺癌和轉移性GC/GEJ患者的療效，尤其是其總生存獲益顯著改善。

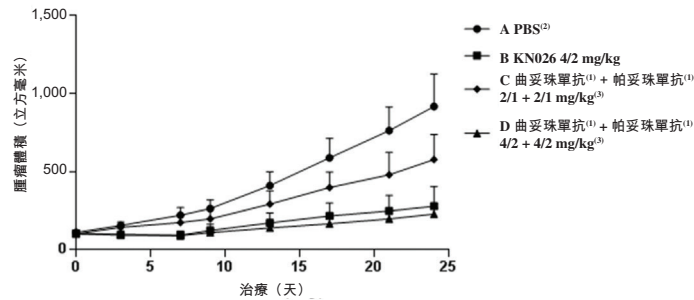
儘管目前的抗體藥物具有臨床益處，但是其僅被批准用於HER2高表達乳腺癌和轉移性GC/GEJ，且未獲批准用於與HER2過高表達密切相關的多種其他主要癌症適應証，如結腸直腸癌、尿路上皮癌、卵巢癌和膽囊癌。此外，約66%的乳腺癌及超過24%的GC/GEJ表現HER2的低至中等水平，且據信其他癌症類型也表現HER2的不同水平，包括低至中等水平。所有該等HER2低或中等癌症患者都不符合目前的抗HER2抗體療法，而該等患者有可能受益於我們的KN026。

KN026的潛在優勢

與目前的抗HER2抗體藥物相比，據我們的臨床和臨床前期研究觀察所得，我們認為我們的KN026具有以下潛在優勢：

- 對既往HER2靶向治療失敗的HER2高表達乳腺癌的療效。根據中國I期臨床研究的初步療效結果，KN026已經在既往接受過至少一次HER2靶向治療的乳腺癌患者中顯示出有意義的臨床益處。截至2019年9月20日（即I期臨床研究的數據截止日期），我們有六名先前已接受一至四線HER2靶向治療的PR受試者（一名已確認及五名未確認），五名先前已接受一至二線HER2靶向治療的SD受試者，以及四名先前已接受三至六線高強度HER2靶向治療的SD受試者，表明我們的KN026經過多次既往治療後對HER2高表達乳腺癌患者有效，包括曲妥珠單抗、兩種小分子靶向藥物（即拉帕替尼及吡咯替尼）及一種研究性ADC候選藥物。請參閱「－臨床結果摘要－中國I期臨床試驗(KN026-CHN-001)－療效」。我們的臨床前期研究亦顯示了KN026對曲妥珠單抗耐藥癌細胞系的療效。

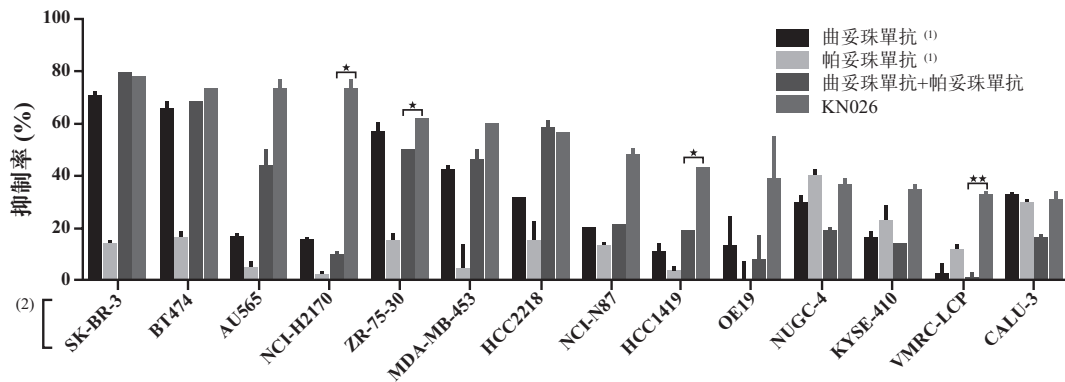
- 較曲妥珠單抗加帕妥珠單抗對HER2高表達癌症的效力更佳
 - 針對HER2高表達NSCLC的體內研究。在移植到小鼠中的人體HER2高表達NSCLC Calu-3細胞中KN026及曲妥珠單抗加帕妥珠單抗組合中的每一種體內研究中，結果顯示，KN026誘導(i)在以總摩爾質量計的相同藥物濃度下，相對於曲妥珠單抗加帕妥珠單抗組合，在4.0/2.0 mg/kg劑量水平下的腫瘤生長抑制率更高（曲妥珠單抗為2.0/1.0 mg/kg，帕妥珠單抗為2.0/1.0 mg/kg）；及(ii)以總摩爾質量計，在4.0/2.0 mg/kg劑量水平下的腫瘤生長抑制率與兩倍高劑量水平（曲妥珠單抗為4.0/2.0 mg/kg及帕妥珠單抗為4.0/2.0 mg/kg）的組合比率相當。請參閱「一臨床前期研究－針對HER2高表達細胞系的異種移植腫瘤模型」。下圖列示NSCLC細胞系中注射KN026及曲妥珠單抗加帕妥珠單抗組合後腫瘤體積的變化。



- (1) 曲妥珠單抗是購自Roche的赫賽汀。帕妥珠單抗為由我們內部生產的帕羅嘉的生物類似物。
- (2) 接受PBS的小組為陰性對照組。
- (3) 曲妥珠單抗加帕妥珠單抗組合以兩種劑量水平給予，包括(i) 2.0/1.0 mg/kg及2.0/1.0 mg/kg（相當於KN026，按總摩爾質量計為4.0/2.0 mg/kg）；及(ii) 4.0/2.0 mg/kg及4.0/2.0 mg/kg（比KN026高兩倍，按總摩爾質量計，劑量水平為4.0/2.0 mg/kg）。每個劑量水平的第一個數量是第一劑量，每個劑量水平的第二個數量是第一劑量後的維持劑量。第一劑量為維持劑量的雙倍，以便在初始階段達到高藥物濃度。

資料來源：內部臨床試驗數據

- 針對不同HER2高表達癌症的體外研究。在一組14種HER2高表達癌症細胞系的體外細胞活力研究中，我們的KN026 (i)在所有14種HER2高表達細胞系中表現出與曲妥珠單抗加帕妥珠單抗組合相當或更強的腫瘤生長抑制作用，包括兩種乳腺癌細胞系和兩種肺癌細胞系的顯著差異；及(ii)在所有14種細胞系中表現出與曲妥珠單抗或帕妥珠單抗相當或更強的腫瘤生長抑制作用。請參閱「一臨床前期研究－HER2過度表達癌症的細胞增殖試驗」。下圖說明了體外研究中針對14種細胞系的腫瘤生長抑制率。



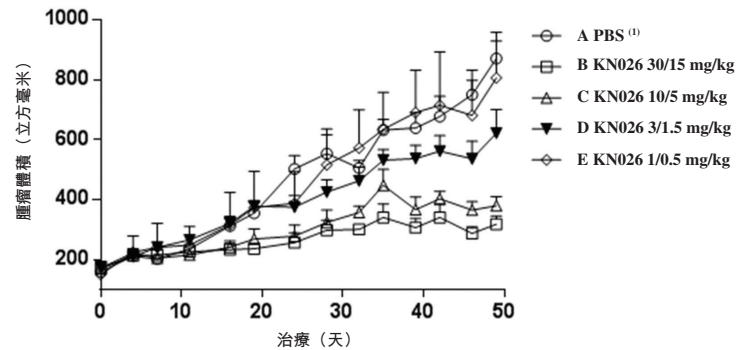
* 體現顯著的統計學差異(P<0.05)。

** 體現極為顯著的統計學差異(P<0.01)。

- (1) 曲妥珠單抗是購自Roche的赫賽汀。帕妥珠單抗為由我們內部生產的帕羅嘉的生物類似物。
- (2) SK-BR-3細胞系、BT474細胞系、AU565細胞系、ZR-75-30細胞系、MDA-MB-453細胞系、HCC2218細胞系及HCC1419細胞系均為乳腺癌細胞系；NCI-H2170細胞系、VMRC-LCP細胞系及CALU-3細胞系均為肺癌細胞系；NCI-N87細胞系及NUGC-4細胞系均為胃癌細胞系；KYSE-410細胞系及OE19細胞系為食管癌細胞系。

資料來源： Wei H、Cai H、Jin Y等。一種新型異二聚體Fc的結構基礎，用於雙特異性抗體的生產。Oncotarget 2017, 8(31): 51037。數字對象識別號：
<http://www.alphamabonc.com/uploads/2018/10/091612103465.pdf>

- 對HER2低表達肺癌的抑制活性。對於具有低或中等表達水平的HER2癌症，我們的KN026顯示出對HER2低表達NSCLC NCI-H522細胞系的劑量依賴性腫瘤生長抑制。該研究表明，在第24天至第49天期間，30.0/15.0 mg/kg和10.0/5.0 mg/kg的KN026顯著降低腫瘤體積。請參閱「—臨床前期研究—針對HER2低表達細胞系的異種移植腫瘤模型」。下圖說明了對NSCLC NCI-H522細胞系的腫瘤生長的劑量依賴性抑制作用。



(1) 接受PBS的組為陰性對照組。
資料來源：內部臨床試驗數據

臨床前期研究

針對HER2高表達細胞系的異種移植腫瘤模型

本研究的目的是比較我們的KN026與曲妥珠單抗加帕妥珠單抗組合在使用NSCLC Calu-3細胞系的異種移植腫瘤模型中的腫瘤生長抑制作用。為啟動腫瘤異種移植，24隻小鼠皮下注射HER2高表達NSCLC Calu-3細胞。當異種移植腫瘤平均體積達到約100立方毫米，該等荷瘤小鼠被隨機分為四組，每組六隻。一個接受PBS的陰性對照組，其他三組接受腹腔注射4.0/2.0 mg/kg我們的KN026、2.0/1.0 mg/kg曲妥珠單抗結合2.0/1.0 mg/kg帕妥珠單抗或4.0/2.0 mg/kg曲妥珠單抗結合4.0/2.0 mg/kg帕妥珠單抗。按總摩爾質量計，2.0/1.0 mg/kg的每種藥劑的聯合療法等於劑量水平為4.0/2.0 mg/kg的KN026。按總摩爾質量計，4.0/2.0 mg/kg的每種藥劑的聯合療法等於劑量水平為4.0/2.0 mg/kg KN026的兩倍。接受KN026治療組及聯合治療組（4.0/2.0 mg/kg加4.0/2.0 mg/kg）小鼠的腫瘤體積顯著減小。KN026在4.0/2.0 mg/kg劑量水平下比在2.0/1.0 mg/kg加2.0/1.0 mg/kg聯合下顯示出更好的腫瘤生長抑制作用。請參閱「—KN026的潛在優勢—較曲妥珠單抗加帕妥珠單抗對HER2高表達癌症的效力更佳—針對HER2高表達NSCLC的體內研究」。

針對HER2低表達細胞系的異種移植腫瘤模型

本研究的目的是在異種移植腫瘤模型中使用表達低水平HER2的NSCLC NCI-H522細胞系確定KN026的抗腫瘤活性。對30只雄性小鼠皮下接種NCI-H522腫瘤細胞，由此建立腫瘤模型。當異種移植腫瘤平均體積達到約170立方毫米，該等荷瘤小鼠被隨機分為五組，每組六隻。四組接受腹腔內注射KN026 30.0/15.0 mg/kg、10.0/5.0 mg/kg、3.0/1.5 mg/kg及1.0/0.5 mg/kg，每週一次，共八次。一組給予PBS作為陰性對照組。結果表明我們的KN026對HER2低表達NSCLC NCI-H522腫瘤生長具有劑量依賴性抑制作用。請參閱「－ KN026的潛在優勢－ 對HER2低表達肺癌的抑制活性」。

HER2過度表達癌症的細胞增殖試驗

本研究的目的是評估我們的KN026在各種HER2高表達細胞系中對不同癌症的抗腫瘤活性。將14種呈指數增長的細胞以每孔 1×10^4 個細胞的密度接種於96孔板中。四小時後，在不同濃度下加入KN026、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗及曲妥珠單抗加帕妥珠單抗組合。治療六天後，用細胞活力檢測法測定細胞活力，用SpectraMax M5酶標儀測定強度。計算原始值以評估抗體的增殖抑制率。14個細胞系中，SK-BE-3細胞系、BT474細胞系、AU565細胞系、ZR-75-30細胞系、MDA-MB-453細胞系、HCC2218細胞系及HCC1419細胞系為乳腺癌細胞系；NCI-H2170細胞系、VMRC-LCP細胞系及CALU-3細胞系為肺癌細胞系；NCI-N87細胞系及NUGC-4細胞系為GC細胞系；以及KYSE-410細胞系及OE19細胞系為食管癌細胞系。結果表明，我們的KN026：(i)在所有14種HER2細胞系中表現出與曲妥珠單抗加帕妥珠單抗組合相當或更強的腫瘤抑制作用，包括對兩種乳腺癌細胞系和兩種肺癌細胞系更強的抑制作用，體現顯著的統計學差異；及(ii)在所有14種細胞系表現出與曲妥珠單抗或帕妥珠單抗相當或更強的腫瘤生長抑制作用。請參閱「－ KN026的潛在優勢－ 較曲妥珠單抗加帕妥珠單抗對HER2高表達癌症的效力更佳－ 針對不同HER2高表達癌症的體外研究」。

臨床結果摘要

中國I期臨床試驗(KN026-CHN-001)

我們正在中國進行以我們的KN026為單藥、首次用於人體的開放標籤I期臨床試驗，該試驗包括劑量遞增Ia期研究及劑量擴展Ib期研究。I期研究於2018年9月啟動並在對接受至少一次既往HER2靶向療法後初治或進展治療的(i)HER2高表達；(ii)局部晚期或轉移性；及(iii)乳腺癌或GC/GEJ的成人受試者進行。截至2019年9月20日，32名受試者參與KN026-CHN-001試驗並就每次治療至少接受一劑KN026。截至最後可行日期，Ia期研究的登記已經完成且Ib期研究的登記正在進行中。

研究目的。 KN026-CHN-001臨床試驗的目的是在中國通過患HER2高表達局部晚期或轉移性乳腺癌及GC/GEJ的成人受試者評估KN026單一療法的安全性、耐受性及PK。主要目的是評估安全性、耐受性並確定最大耐受劑量及／或II期推薦劑量。次要目的是描繪PK特徵並評估我們的KN026單一療法的初步療效。

研究設計。 Ia期劑量遞增研究採用傳統的「3+3」設計。受試者將分為四個試驗組（包括5.0 mg/kg及10.0 mg/kg QW、20.0 mg/kg Q2W及30.0 mg/kg Q2W或Q3W）接受KN026。Ib期劑量擴展研究將基於Ia期研究確定的II期推薦劑量進行，該劑量為20 mg/kg Q2W及30 mg/kg Q3W。通過監測TEAE來評估安全性及耐受性。腫瘤評估依據RECIST 1.1版進行。

安全性。 截至2019年9月20日，已登記KN026-CHN-001試驗的全部32名受試者均患有乳腺癌且被納入安全性數據分析。23名受試者仍處於研究治療中。九名受試者已終止治療，包括八名因疾病進展及一名因治療相關TEAE而終止治療（一名患有3級室性心律失常）。KN026暴露的中位持續時間為八週，介乎兩週至46週。受試者均無出現DLT。

截至2019年9月20日，32名受試者中的26名(81.3%)已出現治療相關TEAE。三名(9.4%)受試者出現3級或更高級別的TEAE。三名(9.4%)受試者出現了治療相關的SAE。一名(3.1%)受試者出現一起導致終止治療的TEAE。下表概述自全部32名受試者觀察到的TEAE詳情。

業 務

TEAE類別 ⁽¹⁾	5.0 mg/kg QW (N=3)		10.0 mg/kg QW (N=3)		20.0 mg/kg Q2W (N=23)		30.0 mg/kg Q3W (N=3)		合計(N=32)	
	<i>n (%)</i>									
所有TEAE	3 (100%)		2 (66.7%)		20 (87.0%)		2 (66.7%)		27 (84.4%)	
3級或以上TEAE	0		0		3 (13.0%)		0		3 (9.4%)	
治療相關TEAE	3 (100%)		2 (66.7%)		19 (82.6%)		2 (66.7%)		26 (81.3%)	
3級或以上治療相關TEAE	0		0		2 (8.7%)		0		2 (6.3%)	
SAE	0		0		3 (13.0%)		0		3 (9.4%)	
治療相關SAE ⁽²⁾	0		0		3 (13.0%)		0		3 (9.4%)	
導致永久性終止治療的TEAE	0		0		1 (4.3%)		0		1 (3.1%)	
導致永久性終止治療的治療相關TEAE	0		0		1 (4.3%)		0		1 (3.1%)	
導致死亡的治療相關TEAE	0		0		0		0		0	

(1) 根據美國國家癌症研究所《不良反應通用術語標準》4.03版呈報。

(2) 包括分別發生於20.0 mg/kg Q2W試驗組三名受試者中的一例2級間質性肺炎、一例3級室性心律失常及一例3級轉氨酶升高。

資料來源：內部臨床試驗數據

下表概述截至2019年9月20日KN026-CHN-001試驗中最常見的治療相關TEAE（所有級別≥10%，或任何級別≥3）。

按首選語劃分的 治療相關TEAE ⁽¹⁾	5.0 mg/kg QW(N=3)		10.0 mg/kg QW(N=3)		20.0 mg/kg Q2W(N=23)		30.0 mg/kg Q3W(N=2)		合計 (N=32)	
	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上
<i>n (%)</i>										
發燒	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	7 (30.4%)	0	1 (33.3%)	0	10 (31.3%)	0
腹瀉	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	2 (8.7%)	0	1 (33.3%)	0	5 (15.6%)	0
天冬氨酸轉氨酶升高	0	0	0	0	4 (17.4%)	0	1 (33.3%)	0	5 (15.6%)	0
丙氨酸轉氨酶升高	0	0	0	0	4 (17.4%)	0	0	0	4 (12.5%)	0
低鉀血症	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	0	1 (4.3%)	0	0	0	4 (12.5%)	0
血肌酐偏高	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	0	1 (4.3%)	0	0	0	4 (12.5%)	0
室性心律失常	0	0	0	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0	0	1 (3.1%)	1 (3.1%)
轉氨酶升高	0	0	0	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0	0	1 (3.1%)	1 (3.1%)

(1) 根據《監管活動醫學詞典》首選語。

資料來源：內部臨床試驗數據

療效。所有32名已入組該KN026-CHN-001試驗的受試者均為已接受過既往治療（包括赫賽汀）的乳腺癌患者。截至2019年9月20日，21名受試者為可評價受試者，且初步療效分析顯示一名可評價受試者出現已確認PR，五名出現未確認PR，九名出現SD。13名可評價受試者繼續接受研究治療。11名受試者未通過一次基線後腫瘤評估，被排除在外。下表概述截至2019年9月20日KN026-CHN-001試驗療效分析的整體最佳療效。

反應	5.0 mg/kg	10.0 mg/kg	20.0 mg/kg	30.0 mg/kg	合計(N=21)	20.0 mg/kg Q2W及 30.0 mg/kg Q3W (N=15)
	QW (N=3)	QW (N=3)	Q2W (N=12)	Q3W (N=3)		Q3W (N=15)
	<i>n (%)</i>					
已確認CR	0	0	0	0	0	0
未確認CR	0	0	0	0	0	0
已確認PR	0	0	1 (8.3%)	0	1 (4.8%)	1 (6.7%)
未確認PR	0	0	3 (25.0%)	2 (66.7%)	5 (23.8%)	5 (33.3%)
SD	2 (66.7%)	1 (33.3%)	5 (41.7%)	1 (33.3%)	9 (42.9%)	6 (40.0%)
PD	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (25.0%)	0	6 (28.6%)	3 (20.0%)
CR ⁽¹⁾ +PR ⁽¹⁾	0	0	4 (33.3%)	2 (66.7%)	6 (28.6%)	6 (40.0%)
DCR (CR ⁽¹⁾ +PR ⁽¹⁾ +SD ⁽²⁾)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	9 (75.0%)	3 (100%)	15 (71.4%)	12 (80.0%)
靶病灶收縮	3 (100%)	2 (66.7%)	11 (91.7%)	3 (100%)	19 (90.5%)	14 (93.3%)

縮略語：CR =完全緩解；PR =部分緩解；SD =疾病穩定；PD =疾病進展；DCR =疾病控制率。

- (1) 包括已確認及未確認的反應。
- (2) 持續至少六週。

資料來源：內部臨床試驗數據

業務

下表進一步載列截至2019年9月20日，21名可評價受試者所接受既往治療在不同掃描下的整體最佳療效及線數詳情。

患者編號	反應類別 (截至2019年 9月20日)	靶病灶 相對於基線 的變化(%)	患者治療 是否結束 (是/否)	治療時長 (天數)	在各腫瘤評估週期靶病灶相對於基線的變化(%)					試驗組	既往HER2 靶向治療 線數 ⁽¹⁾	既往治療 線數 (包括 化療方案)
					1	2	3	4	5			
					PR (100%)	PR (100%)	PR (100%)	-	-			
1	PR	(100%)	否	168	PR (100%)	PR (100%)	PR (100%)	-	-	20.0 mg/kg Q2W	2	3
2	uPR	(61%)	否	105	SD	PR (61%)	-	-	-	30.0 mg/kg Q3W	2	2
3	uPR	(37%)	否	56	PR	-	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	1	1
4	uPR	(35%)	否	105	SD	PR (21%)	-	-	-	30.0 mg/kg Q3W	2	5
5	uPR	(33%)	否	56	PR	-	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	4	4
6	uPR	(32%)	否	84	PR	-	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	2	4
7	SD	(26%)	否	105	SD	SD (19%)	-	-	-	30.0 mg/kg Q3W	2	4
8	SD	(25%)	否	84	SD	-	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	2	3
9	SD	(24%)	否	56	SD	-	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	1	1
10	SD	(23%)	是	170	SD	SD (23%)	SD (19%)	PD ⁽²⁾	7%	20.0 mg/kg Q2W	6	6
11	PD	(23%)	是	84	SD	PD ⁽²⁾	11%	-	-	5.0 mg/kg QW	11	14
12	SD	(21%)	否	69	SD	-	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	2	2
13	SD	(14%)	是	130	SD	SD (14%)	PD ⁽²⁾	10%	-	5.0 mg/kg QW	3	4
14	PD ⁽⁵⁾	(13%)	是	42	SD	-	-	-	-	10.0 mg/kg QW	2	2
15	PD	(12%)	否	84	SD	PD (12%)	59%	-	-	20.0 mg/kg Q2W	3	3
16	SD	(7%)	是	126	SD	SD (1%)	SD ⁽⁴⁾	(1%)	-	10.0 mg/kg QW	2	3
17	PD	(5%)	是	42	PD	-	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	3	3
18	SD	(5%)	否	56	SD	-	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	4	4
19	SD	(1%)	否	323	SD	SD (1%)	SD	13%	SD	5.0 mg/kg QW	6	7
20	PD	22%	是	42	PD	-	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	3	6
21	PD	27%	是	42	PD	-	-	-	-	10.0 mg/kg QW	12	15

縮略語：PR = 部分緩解；uPR = 未確認部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展。

(1) HER2 靶向治療包括曲妥珠單抗、拉帕替尼、HER2 ADC 及吡咯替尼。

(2) 根據RECIST 1.1 版，以研究時的最小總和為參照，靶病灶被視為PD。然而，所顯示的靶病灶縮減%為與初始腫瘤基線比較的結果。

(3) 由於非靶病灶的明確進展和新病灶的形成，該受試者雖然靶病灶減少，但仍有PD。

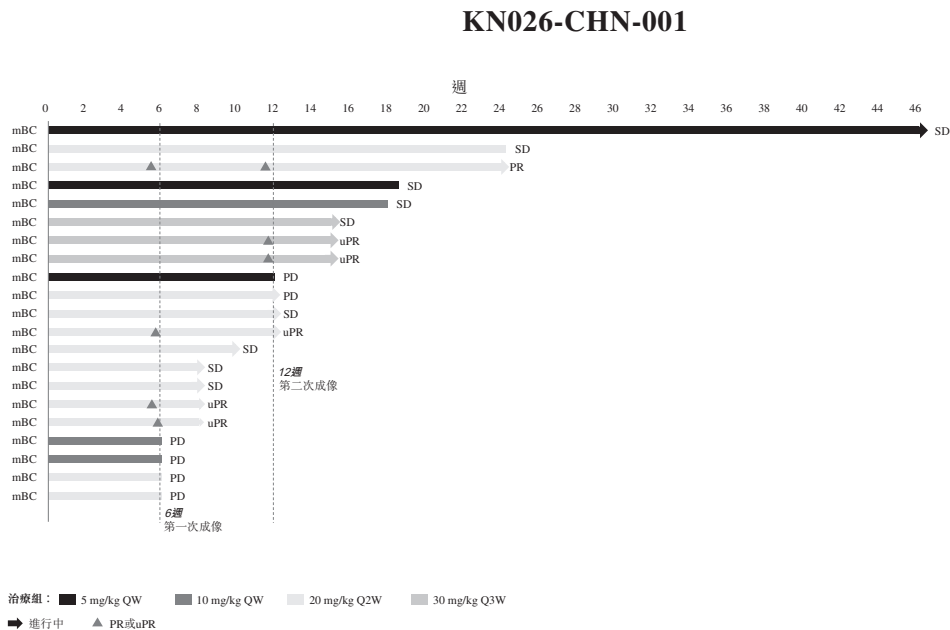
(4) 該受試者在第三個評估週期出現新病灶。

資料來源：內部臨床試驗數據

所有入組且可評價的受試者均已接受HER2靶向療法的多線既往治療。主要結果包括：

- 一名已確認PR的乳腺癌患者既往使用赫賽汀進行一線治療及使用拉帕替尼進行二線治療失敗；
- 五名受試者達到未確認PR，其中兩名受試者通過兩次掃描被評估為出現腫瘤縮小情況改善的趨勢；及
- 在九名SD乳腺癌患者中，我們有一名先前已接受一線HER2靶向治療的SD受試者、四名先前已接受二線HER2靶向治療的SD受試者及四名先前已接受三至六線高強度HER2靶向治療的SD受試者。

於21名可評價受試者中，12名受試者的治療時長至少達12週，其中八名受試者仍處於研究治療階段。下列泳道圖闡明截至2019年9月20日中國I期臨床試驗中所有入組受試者的治療時長及整體最佳療效。

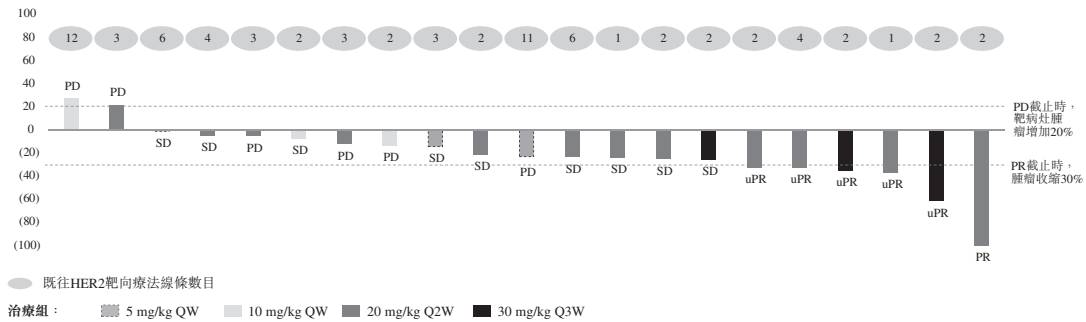


縮略語：PR = 部分緩解；uPR = 未確認部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展。

資料來源：內部臨床試驗數據

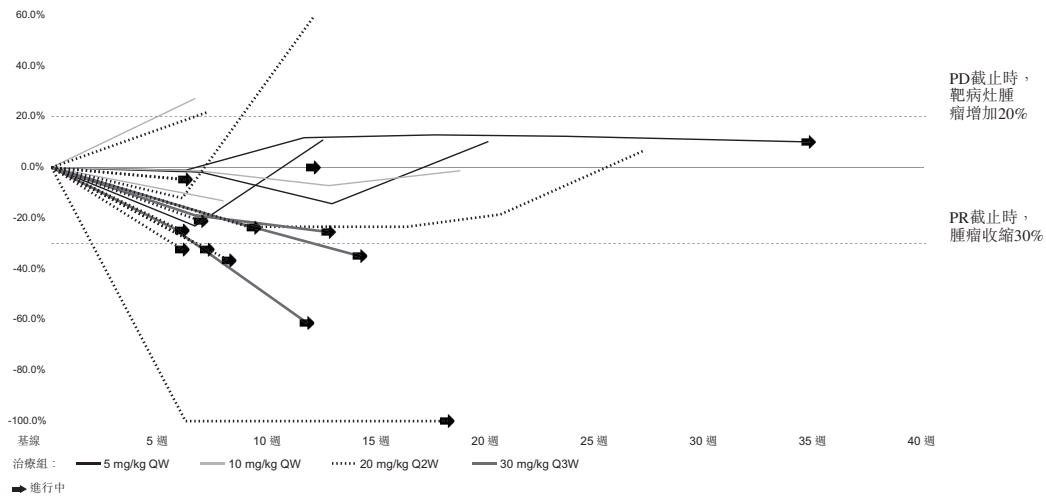
於21名可評價受試者中，接受20.0 mg/kg Q2W或30.0 mg/kg Q3W (II期推薦劑量) 的15名受試者中有14名觀察到腫瘤縮小。以下瀑布圖顯示基於CT/MRI掃描按靶病灶相對於基線的變動百分比計量的接受KN026的21名乳腺癌患者的整體最佳療效。

腫瘤靶病灶相對於基線收縮(%)



縮略語：PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；uPR = 未確認部分緩解。
資料來源：內部臨床試驗數據

以下蜘蛛圖顯示截至2019年9月20日接受KN026的21名可評價受試者於治療期間的靶病灶變化。蜘蛛圖顯示隨著治療週期變長，部分受試者腫瘤有明顯的控制趨勢。



縮略語：PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；uPR = 未確認部分緩解。
資料來源：內部臨床試驗數據

PK特徵。於第一劑KN026後，對PK特徵進行評估。截至2019年9月20日，PK描述中共包括11名受試者。KN026的平均峰濃度與AUC_{0-t}隨著劑量水平的增長而約呈線性增長。不同劑量之間的分配量及清除量相似。KN026的平均半衰期約為四日至九日。

谷濃度為藥物於下一劑給藥前達到的最低濃度，應於下一劑給藥前測量，以避免給藥過量。於第22天，KN026的谷濃度大大超過了建議的曲妥珠單抗臨床劑量水平的穩態血清谷濃度。於第22天，KN026的平均谷濃度於5.0 mg/kg及10.0 mg/kg時為57 ug/ml至104 ug/ml，且高於建議的臨床劑量水平時，47.4 ug/ml至66.1 ug/ml的曲妥珠單抗的穩態谷濃度水平。

結論。在KN026-CHN-001試驗的初步結果中，KN026在HER2高表達局部晚期乳腺癌受試者中表現出良好的安全特性，且初步療效結果顯示出前景良好的抗腫瘤活性。

臨床試驗開發計劃

我們正於中國及美國就我們的KN026（包括作為單一療法及與其他療法聯合治療）實施一項全面的臨床試驗開發計劃，該計劃針對一系列HER2過度表達的癌症適應證，旨在支持於中國及美國註冊KN026為多種HER2過度表達適應證的治療藥物。下表載列關於我們的KN026臨床試驗開發計劃之詳情。

試驗編號	適應證	計劃試驗階段	療法類型	主要目的/終點	次要目的/終點	計畫規模	(預期) 試驗開始日期 ⁽¹⁾	預期試驗完成日期 ⁽²⁾	預期BLA提交日期	狀態	位置及主管部門	當前護理標準
KN026-CHN-001(a) ⁽³⁾	HER2高表達局部晚期或轉移性乳腺癌及GC/GEJ	Ia期	單一療法 (mono)	評估安全性、耐受性並確定最大耐受劑量及II期推薦劑量	描述PK特徵，並評估其初步療效	約12至24	2018年9月	2019年第四季度	不適用	正在進行	中國/國家藥監局	化康加曲妥珠單抗
KN026-CHN-001(b) ⁽³⁾	HER2高表達局部晚期乳腺癌及GC/GEJ (接受至少一次既往HER2靶向療法後進展)	Ib期	單一療法 (mono)			約12至24	2019年6月	2020年第二季度	不適用	正在進行	中國/國家藥監局	化康加曲妥珠單抗

試驗編號	適應症	計劃試驗階段	療法類型	主要目的/終點	次要目的/終點	計畫規模	(預期) 試驗開始日期 ⁽¹⁾	預期試驗完成日期 ⁽²⁾	預期BLA提交日期	狀態	位置及主管部門	當前護理標準
KN026-US-001 ⁽⁴⁾	HER2過度表達實體瘤，包括但不限於局部晚期或轉移性乳癌或GC/GEI	I期	單一療法 (mono)	評估安全性、耐受性並確定最大耐受劑量及II期推薦劑量	描述PK特徵，並評估其初步療效	約72至84	2019年6月	2021年第二季度	不適用	正在進行	美國/FDA	乳腺癌用曲妥珠單抗、帕妥珠單抗及化療；GC採用曲妥珠單抗加化療
KN026-CHN-202 ⁽⁵⁾	2L HER2過度表達GC/GEI	II期	單一療法 (mono)	根據RECIST 1.1版的BOR及DOR	評估TEAE、PK參數及ADA	約40	2019年6月	2021年第二季度	不適用	正在進行	中國/國家藥監局	不可得
KN026-CHN-301 ⁽⁶⁾	1L HER2高表達轉移性乳癌	III期	聯合療法 (combo) (結合化療 (chemo))	PFS	評估總體存活率、BOR、TEAE、PK參數及ADA	尚不可得	2020年第二季度	2023年第四季度	2024年第二季度	規劃階段	中國/國家藥監局	化療加曲妥珠單抗
KN026-CHN-004 ⁽⁷⁾	≥2L HER2高表達尿路上皮癌 ----- ≥2L HER2高表達卵巢癌 ----- ≥2L HER2高表達局部晚期不可切除或轉移性GC ----- ≥2L HER2高表達非GC胃腸癌	II期	聯合療法 (combo) (結合KN046)	根據RECIST 1.1版的BOR及DOR	評估TEAE、PK參數及ADA	尚不可得	2020年第二季度	2022年第二季度	2022年第四季度	規劃階段	中國/國家藥監局	不可得

縮略語：1L=一線；2L=二線；mono=單一療法；combo=聯合療法；chemo = 化療；GC=胃癌；GEJ=胃食管結合部癌。

- (1) 指首名患者入組的日期。
- (2) 指患者最後一次就診的日期。
- (3) KN026-CHN-001 試驗的兩部分，為多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。
- (4) 多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。根據KN026-CHN-001 試驗及KN026-US-001 試驗的臨床數據，我們正在探索對乳腺癌三期或晚期治療開展關鍵性試驗的可能性。截至最後可行日期，我們於此次試驗中招募了六名受試者。
- (5) 多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。截至最後可行日期，我們於此次試驗中招募了七名受試者。
- (6) 多中心、隨機化及積極對照臨床試驗。
- (7) 多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。倘觀察到對大多數選取的適應証有良好的療效信號，我們計劃將籃子試驗擴大為關鍵性試驗。

因預計HER2高表達癌症對抗HER2抗體藥物最敏感，我們計劃在KN026臨床開發計劃中戰略性地針對HER2高表達癌症。此外，考慮到臨床前期研究中我們的KN026對HER2低表達癌症展現出來的效力，我們亦計劃探索KN026對低等表達水平至中等表達水平的癌症的效力。我們已選擇乳腺癌及GC/GEJ，該兩者已被證實在短期發展內其主要適應証對抗HER2抗體藥物敏感：

- **轉移性乳腺癌(mBC)**。在中國，約40%的乳腺癌為轉移性的，而曲妥珠單抗、帕妥珠單抗和化療的聯合療法作為美國一級護理標準，在中國尚未獲得批准。
- **胃癌／胃食管結合部癌(GC/GEJ)**。GC/GEJ為中國最常見的癌症之一，此類癌症的5年存活率介乎25%至35%。

我們計劃採用KN026及KN046的聯合療法治療HER2高表達胃癌及其他胃腸癌、尿路上皮癌及卵巢癌（一組在中國盛行的癌症），預期將進一步提高反應率及將我們管線產品的市場價值最大化。此外，研究表明，曲妥珠單抗加帕妥珠單抗聯合療法治療尿路上皮癌患者的ORR達33.3%。因此，我們認為KN026/KN046聯合治療尿路上皮癌的ORR及DOR可能更佳，可能轉化為進一步改善的總生存獲益且可實現無化療的一線治療。倘觀察到對大多數選取的適應証有良好的療效信號，我們計劃將籃子試驗擴大為關鍵性試驗。

競爭

迄今為止，全球市場上並無已批准的抗HER2 BsAb。截至2019年8月31日，在中國及美國分別有三種及七種抗HER2 BsAb候選藥物在進行臨床試驗。該等BsAb候選藥物中合共有三種具有HER2/HER2雙重阻斷，包括我們的KN026、Mabwork的MBS301及Zymeworks的ZW25。

迄今為止，市場上兩種最常使用的抗HER2單抗為曲妥珠單抗及帕妥珠單抗。唯一獲批准的HER2/HER2雙重阻斷療法為曲妥珠單抗、帕妥珠單抗和化療聯合療法，並已證明其療效較曲妥珠單抗結合化療有所改善。曲妥珠單抗、帕妥珠單抗和化療聯合療法在美國獲准用於治療HER2高表達轉移性乳腺癌及用作HER2高表達早期乳腺癌的新輔助／輔助治療。該聯合療法在中國僅獲准用作HER2高表達早期乳腺癌的輔助或新輔助治療，且目前正在進行HER2高表達轉移性乳腺癌治療的III期臨床試驗。有關獲批准的抗HER2單特异性抗體的詳情，請參閱「一當前的抗HER2抗體藥物及局限性」。亦有大量抗HER2單特异性抗體候選藥物處於臨床試驗或後期階段，包括若干中國及美國的曲妥珠單抗及帕妥珠單抗生物類似物候選藥物。

業 務

下表載列截至2019年8月31日可能與我們的KN026在中國及美國構成競爭的抗HER2 BsAb候選藥物及主要晚期單特異性抗體候選藥物之詳情。

抗HER2 BsAb候選藥物

候選藥物 名稱	公司	靶點	適應証	臨床階段	首次 發佈日期
中國					
KN026	Alphamab	HER2/HER2	HER2過度表達GC/GEJ	II期	2019年5月
			HER2高表達乳腺癌、GC/GEJ	I期	2018年8月
MBS301	北京天廣實生物技術股份有限公司	HER2/HER2	HER2高表達乳腺癌、GC	I期	2019年3月
M802	武漢友芝友生物製藥有限公司	HER2/CD3	HER2高表達實體瘤	I期	2018年7月
美國					
ZW25	Zymeworks	HER2/HER2	HER2高表達GEJ	II期	2019年4月
			HER2高表達癌症	I期	2016年9月
KN026	Alphamab	HER2/HER2	HER2高表達乳腺癌、GC/GEJ	I期	2019年2月
MCLA-128	Merus	HER2/HR3	乳腺癌	II期 (結合曲妥珠單抗)	2017年10月
HER2 BATs	Merck	HER2/CD3	乳腺癌	I/II期 (結合 pembrolizumab)	2016年9月
PRS-343	Pieris Pharmaceuticals	HER2/CD137	HER2高表達乳腺癌、GC、 膀胱癌、實體瘤	I期 (結合阿特珠單抗)	2018年8月
			HER2高表達乳腺癌、GC、 膀胱癌、實體瘤	I期	2017年11月
GBR 1302	Glenmark Pharmaceuticals, Ltd	HER2/CD3	乳腺癌	I/II期	2019年6月
			HER2高表達實體瘤	I期	2016年7月
BTRC4017A	Roche	HER2/CD3	實體瘤	I期	2018年2月

抗HER2單特異性抗體候選藥物⁽³⁾ (III期或後期)

候選藥物名稱	公司	靶點	適應証	臨床階段	首次 發佈日期
中國					
帕羅嘉 (帕妥珠單抗) / 曲妥珠單抗 ⁽¹⁾	Roche	HER2/HER2	HER2高表達GC	III期	2014年4月
			HER2高表達GC/GEJ	III期	2014年4月
			HER2高表達乳腺癌	III期	2015年3月
赫賽汀 (曲妥珠單抗) / 帕妥珠單抗 ⁽²⁾		HER2/HER2	HER2高表達乳腺癌	III期	2016年2月
帕羅嘉 (帕妥珠單抗)		HER2	HER2高表達乳腺癌	III期	2015年1月
美國					
帕羅嘉 (帕妥珠單抗) / 曲妥珠單抗 ⁽¹⁾	Roche	HER2/HER2	HER2高表達乳腺癌	III期	2007年12月
			HER2高表達GC/GEJ	III期	2013年1月
MGAH22 (瑪格妥昔單抗)	MacroGenics, Inc.	HER2	HER2高表達乳腺癌	III期	2015年7月

縮略語：GC = 胃癌；GEJ = 胃食管結合部癌。

- (1) 包括帕羅嘉結合任何通用名為曲妥珠單抗的藥物的試驗。
- (2) 包括赫賽汀結合任何通用名為帕妥珠單抗的藥物的試驗。
- (3) 本表不包括曲妥珠單抗或帕妥珠單抗的生物類似物候選藥物。

資料來源：FDA；國家藥監局；灼識諮詢報告（截至2019年8月31日）

在臨床前期研究中，與曲妥珠單抗結合帕妥珠單抗相比，我們的KN026已證實對HER2高表達癌症有更好的療效。請參閱「— KN026的潛在優勢 — 較曲妥珠單抗加帕妥珠單抗對HER2高表達癌症的效力更佳」。此外，我們的KN026已在除乳腺癌及GC/GEJ外的其他HER2過度表達癌症中顯示出療效。

重大溝通事項及後續步驟

我們分別於2018年3月及2018年10月自國家藥監局獲得KN026的傘式IND批准及自FDA獲得IND批准。我們計劃於2019年及2020年針對不同癌症適應証進行一系列臨床試驗。迄今為止，該等機構均尚未就KN026的開發提出任何異議或重大疑問。

CTLA-4融合蛋白候選藥物 — KN019

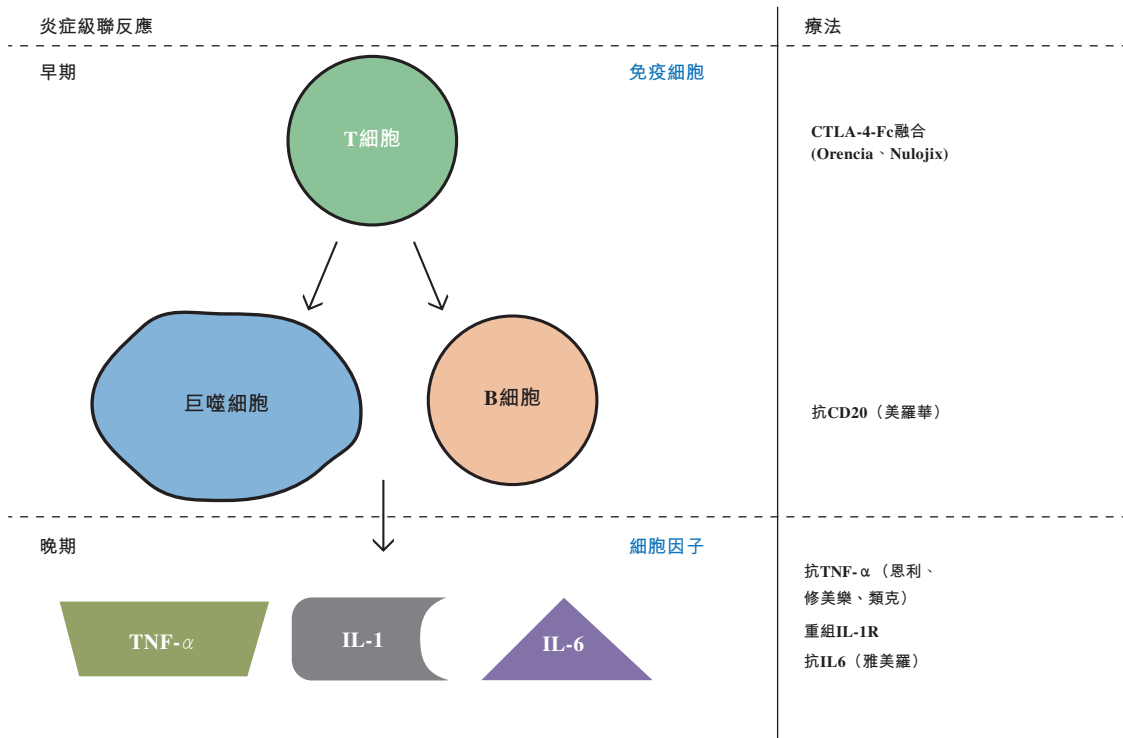
概覽

我們正在開發一種基於CTLA-4的免疫抑制劑融合蛋白候選藥物KN019。由於KN019在T細胞活化早期階段起作用，因此可能會使不良免疫反應得到有效整體下調。全球範圍內唯一獲批准的兩種CTLA-4-Fc融合蛋白為Nulojix（貝拉西普）及Orencia（阿巴西普）。Orencia獲批准用於RA、特發性關節炎及銀屑病關節炎，其2018年的全球銷

售額為27億美元。Nulojix為Orencia改良版本，其具有更高效能並獲批准用於腎移植後排斥反應。我們的KN019具有與貝拉西普相同的氨基酸序列。貝拉西普尚未獲准於中國上市，且根據國家藥監局法規，我們計劃於新藥通路下開發KN019。考慮到KN019的免疫抑制特性，其在自身免疫性疾病和腫瘤治療引起的免疫失調方面具有潛在的廣泛應用前景。我們日後計劃在2019年8月開始RA的II期試驗，並拓展到腫瘤治療引起的免疫失調的適應証。

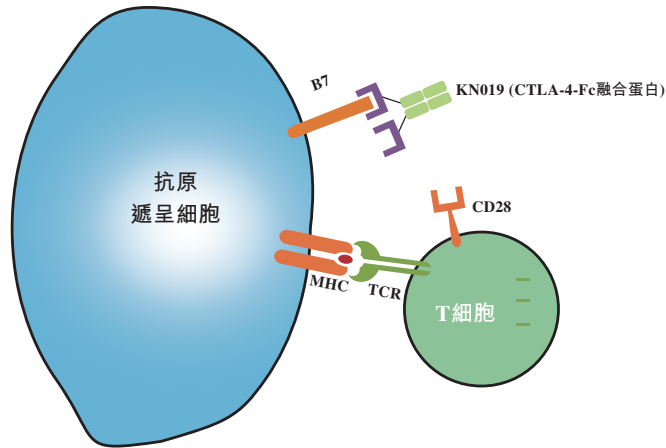
作用機制

免疫抑制藥物是一類抑制或降低人體免疫系統強度的藥物，可以防止免疫系統對正常細胞的攻擊。免疫抑制能夠通過消耗免疫細胞、轉移免疫細胞流量或阻斷免疫應答途徑來實現。T細胞作為免疫細胞的主要類型，影響免疫應答過程的上游。下圖說明激活及維持免疫應答的不同的主要淋巴細胞及信號。



資料來源：灼識諮詢報告

我們的KN019是CTLA-4-Fc融合蛋白，是通過阻斷T細胞應答途徑的生物免疫抑制劑。免疫應答的刺激需要通過APC上的B7與T細胞上的CD28的結合來參與信號傳導。CTLA-4在結合B7方面可與CD28抗衡。B7受體與CTLA-4的結合產生對T細胞的抑制信號。KN019阻斷B7受體與CD28的特異性相互作用，從而防止過度激活免疫系統。下圖說明我們的KN019作為免疫抑制劑的作用機制。



* CTLA-4在結合B7方面可與CD28抗衡。B7受體與CTLA-4結合可抑制T細胞活化。KN019作為CTLA-4-Fc融合蛋白，與B7結合可防止免疫系統過度活化。

KN019的定位

以腫瘤生物製劑為重點，我們擬將KN019開發成一種腫瘤治療尤其是腫瘤免疫治療的支持療法。腫瘤治療可能誘發免疫疾病（如嚴重的irAE、GvHD及CRS），倘不適當處理，可能會危及生命。KN019，作為一種CTLA-4-Fc融合蛋白，可消除T細胞共刺激，可作為處理該等情況的一種選擇。與在免疫應答晚期起作用的若干免疫抑制藥物相比，KN019在T細胞活化早期階段起作用，因此可能會使不良免疫反應得到有效整體下調。KN019明確逆轉由免疫檢查點抑制激活的CTLA-4途徑，因此我們認為其具有降低脫靶副作用並獲得有效的免疫抑制的潛力。

BMS的Orencia（阿巴西普）及Nulojix（貝拉西普）是世界範圍內唯一獲批准的兩種作為T細胞免疫抑制藥物的CTLA-4-Fc融合蛋白。目前，Nulojix（貝拉西普）獲批准用於預防接受腎移植的成人器官排斥，而Orencia（阿巴西普）獲批准用於RA、特發性關節炎及銀屑病關節炎。我們的KN019具有與Nulojix相同的氨基酸序列，Nulojix為具有更高效能的Orencia改良版本。因此，鑒於KN019的免疫抑制特性，我們計劃制定一種雙管齊下的臨床策略，專注於(i)近期RA的適應証，如RA和預防腎移植後排斥反應；及(ii)長期腫瘤治療引起的免疫失調。更具體而言，我們擬將KN019藥物發展成爲一種腫瘤支持性治療藥物，以治療腫瘤治療誘發的免疫失調，如嚴重的irAE、GvHD及CRS。

中國目前KN019適應証療法

TNF- α 抑制劑難治性RA

在全球市場，各類生物製劑可被以前使用TNF- α 抑制劑治療的RA患者使用，包括Orencia（阿巴西普，CTLA-4-Fc融合蛋白）、雅美羅（IL-6抑制劑）、美羅華（CD20抑制劑）及阿那白滯素（IL-1抑制劑）。其有不同的作用機制，沒有進行頭對頭比較研究。在中國，目前只有雅美羅被批准用於治療TNF- α 難治性RA。

腎移植後排斥反應的適應証

中國目前用於抑制腎移植後排斥反應的主要治療方法為鈣調磷酸酶抑制劑藥物，如環孢素方案。然而，由於長期使用引起的副作用，基於鈣調磷酸酶抑制劑的方案可能無法長期充分保留移植腎的功能。

KN019的優勢

KN019在T細胞活化早期階段起作用，並能夠有效整體下調T細胞介導的免疫反應。與影響多種免疫細胞並產生各種不良反應的廣譜免疫抑制劑不同，KN019專門抑制免疫檢查點抑制劑所激活的CD28-B7途徑，從而藉助有限脫靶效應抵消免疫檢查點抑制劑引起的不良免疫失調。

TNF- α 抑制劑難治性RA

KN019是Orencia的改進版，由BMS開發用於治療TNF- α 抑制劑難治性RA的CTLA-4融合蛋白。與IL-6抑制劑相比，我們認為KN019可能具有更好的療效，因為與僅抑制IL-6下游信號傳導的IL-6抑制劑不同，KN019於RA的致病級聯反應的早期階段抑制T細胞活化。

預防腎移植後排斥反應的適應証

在美國，貝拉西普已獲批准用於腎移植後排斥反應的治療。BMS的一項研究表明，接受貝拉西普治療的患者比接受環孢素治療的患者具有顯著更高的長期生存率和移植物存活率。鑒於KN019與貝拉西普高度相似，我們認為KN019可達到與貝拉西普相當的安全性及療效。

CMC及分析表徵

我們的KN019與BMS的Nulojix（貝拉西普）具有相同的氨基酸序列。KN019是一種採用複雜糖基化工藝製造的CTLA-4-Fc融合蛋白候選藥物。貝拉西普的若干重要特性（包括藥代動力學、免疫原性及穩定性）與蛋白質的翻譯後結構密切相關。因此，我們進行了廣泛分析，以確認KN019和Nulojix在物理化學及生物學特性方面的可比性，包括以下分析。

氨基酸結構

氨基酸序列及二硫鍵是蛋白質的核心結構，其是證明生物相似性的一個基本方面。我們已進行肽圖分析，以比較KN019及貝拉西普（每次三批）的氨基酸序列及二硫鍵。高度相似的光譜圖表明，KN019與貝拉西普有相同的氨基酸序列及二硫鍵。

翻譯後修飾

蛋白質糖基化是一種直接影響蛋白質功能的翻譯後修飾過程。聚糖的存在可以改變結構（蛋白質折疊或酶的可接近性）或直接起作用。KN019在CTLA-4結構域和Fc段中具有糖基化位點，並且糖基化位點被不同聚糖的複雜混合物佔據。我們採用酶促法從每種KN019及貝拉西普（每次三批）中釋放出聚糖混合物。就聚糖的類型和含量而言，三批KN019顯示出與三批貝拉西普相似的模式。

臨床前期研究

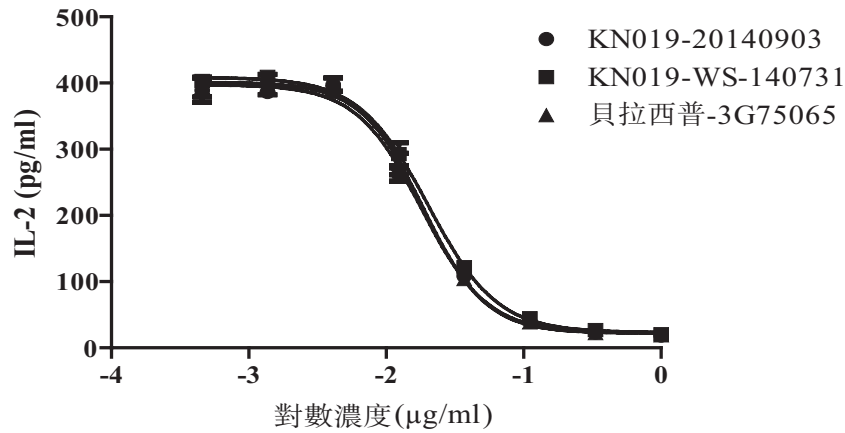
我們對KN019進行了全面的臨床前期研究，結果表明KN019在生物活性及PK方面與Nulojix高度相似。

抑制IL-2的分泌

研究目的。 本研究的目的是比較KN019及貝拉西普對Jurkat T細胞／Raji細胞混合淋巴細胞反應中T細胞活化的抑制作用。

研究設計。 CTLA-4與B7結合抑制原代T細胞生長因子IL-2的增殖和積累。Jurkat T細胞在平板中抗人CD3存在下預孵育。將兩批KN019和一批濃度不同的貝拉西普及濃度固定的Raji細胞加入到Jurkat T細胞中。於24小時後測定IL-2分泌水平，並按EC₅₀評估IL-2的抑制活性。

結果。KN019和貝拉西普都具有劑量依賴性的IL-2分泌抑制作用。KN019的抑制作用與貝拉西普的抑制作用相當。下圖顯示注射KN019和貝拉西普後IL-2的水平。



(1) KN019-20140903及KN019-WS-140731是我們內部生產的兩批KN019。貝拉西普是從BMS購買的Nulojix。

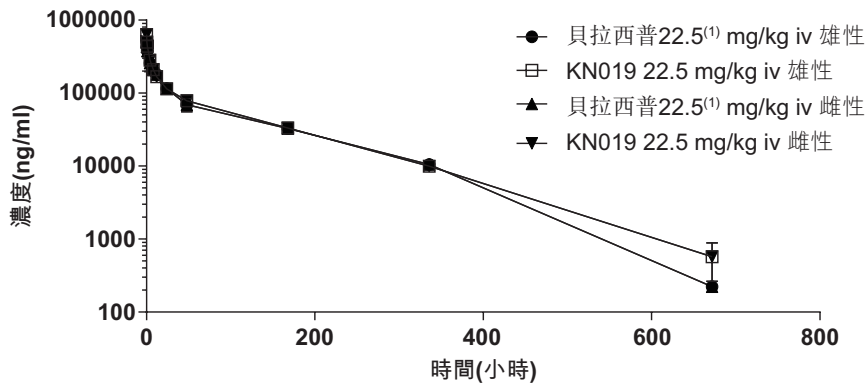
資料來源：國家藥監局的IND申請文件

PK特徵

研究目的。本研究目的為確定KN019與貝拉西普的PK特徵的相似度。

研究設計。本研究包含四組食蟹猴，各組有三隻雌猴及三隻雄猴。一組接受22.5 mg/kg單劑量的KN019，另一組接受相同單劑量貝拉西普。於用量後45日內不同時間點採血。

結果。KN019及貝拉西普在食蟹猴的臨床前期研究中在相同劑量水平下的PK特徵高度相似，且無性別差異。下圖列示，在接受22.5 mg/kg的單劑量給藥後，在對雌性及雄性食蟹猴的研究中，KN019及貝拉西普於同一時間點的藥物濃度無明顯差異。



(1) 貝拉西普為從BMS購買的Nulojix。

資料來源：國家藥監局的IND申請文件

臨床結果摘要

I期臨床試驗結果(KN019-001)

於2019年1月，我們在中國健康受試者中完成KN019作為單藥的I期臨床試驗(KN019-001)。

研究目的。I期臨床試驗的目的是評估KN019在健康受試者中的安全性、耐受性和PK特徵。

研究設計。I期臨床試驗是雙盲、安慰劑對照劑量遞增研究。受試者以約4:1的比例被隨機分為KN019組和安慰劑對照組。KN019組按五組(包括0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、5.0 mg/kg、10.0 mg/kg及20.0 mg/kg)接受了KN019的單次靜脈輸液。安慰劑對照組未接受任何藥物注射。通過監測TEAE來評估安全性。

安全性。結果顯示在單次靜脈輸液後，KN019在健康受試者中通常是安全且耐受良好的，並且未觀察到不良事件數量與劑量遞增之間存在關係。KN019-001試驗中的34名入組受試者中有27名(五組)接受了KN019注射，七名受試者被分到安慰劑對照組。並無觀察到輸液相關反應或嚴重感染事件。九名受試者經歷了17種與藥物相關的不良事件，其中所有受試者均為1級。最常見的藥物相關不良事件為咳嗽、尿中白細胞陽性及頭疼。並未報告嚴重不良事件。概無導致受試者退出研究的不良事件。在I期臨床試驗中從接受KN019的所有27名受試者觀察到的不良事件的詳情總結在下表中。

不良事件類別 ⁽¹⁾	KN019分組					合計 (N=27)	安慰劑組 (N=7)
	0.5 mg/kg (N=2)	2.0 mg/kg (N=3)	5.0 mg/kg (N=8)	10.0 mg/kg (N=8)	20.0 mg/kg (N=6)		
	<i>n (%)</i>						
所有不良事件	0	2 (66.7%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	9 (33.3%)	1 (14.3%)
3級或以上不良事件	0	0	0	0	0	0	0
藥物相關不良事件 ⁽²⁾	0	2 (66.7%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	9 (33.3%)	1 (14.3%)
3級或以上藥物相關不良事件	0	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0	0	0
藥物相關SAE	0	0	0	0	0	0	0
引致死亡的藥物相關不良事件	0	0	0	0	0	0	0

(1) 根據美國國家癌症研究所《不良反應通用術語標準》4.03版報告。

(2) 藥物相關最常見的不良事件(≥10%)是呼吸道、胸椎及縱隔疾病(n = 3, 11.1%)，包括咳嗽、咳痰及鼻塞。

資料來源：內部臨床試驗數據

PK/PD分析。本試驗分析受體佔有率，以了解KN019如何與B7結合，以及在何種劑量水平下該種結合是最佳的。結果表明，B7的結合抑制為50%（帶有約0.7 µg/ml的KN019）。此外，B7的最大佔有率達到約70 µg/ml的KN019。PK/PD分析支持Q4W給藥方案。

PK特徵。在2.0 mg/kg至20.0 mg/kg之間的劑量水平中觀察到線性PK，表明KN019的PK特徵屬劑量成比例性。較低的血清抗體濃度下概無靶向介導藥物處置的特徵及證據。

結論。我們的KN019在健康受試者的I期臨床試驗中顯示出良好的安全性和PK特徵，並顯示出良好的藥理作用。

臨床試驗開發計劃

下表載列我們於中國的KN019目標適應証 (RA及腎移植後排斥反應) 的臨床試驗開發計劃的詳細信息。

試驗編號	適應証	計劃試驗階段	療法類型	主要目標 / 終點		次要目標 / 終點	計畫規模	(預計) 試驗 啟動日期 ⁽¹⁾	(預計) 試驗 完成日期 ⁽²⁾	預期 BLA 提交日期	狀態	護理標準
				安全性及 耐受性	評估PK及免疫 原性							
KN019-001 ⁽³⁾	不適用	I期	單一療法(mono), 靜脈製劑	安全性及 耐受性	評估PK及免疫 原性	27	2017年12月	2019年1月	不適用	不適用	已完成	不適用
KN019-201 ⁽⁴⁾	RA (針對TNF- α 抑制劑無反應者)	II期	單一療法(mono), 靜脈製劑	美國風濕病學 會(ACR)標 準 (評估關 節炎藥物療 效的規範標 準) 24週	評估ACR標 準、HAQ- DI、DAS28- CRP、PK、 免疫原性、 安全性及耐 受性	141	2019年 第四季度	2021年8月	不適用	不適用	準備啟動	糖皮質激素、TNF- α 抑制劑
KN019-002 ⁽⁵⁾	不適用	生物利用度研究	單一療法(mono), 靜脈及 皮下製劑	PK	評估安全性及 耐受性, 及 免疫原性	32	2020年 第一季度	2020年 第三季度	不適用	不適用	規劃階段	不適用

縮略語：mono = 單一療法；HAQ-DI = 健康評估問卷 - 殘疾指數；DAS28-CRP = 疾病活動評分28 - 關節計數C反應蛋白。

- (1) 指首個患者入組的日期。
- (2) 指患者最後一次就診的日期。
- (3) 一項針對健康受試者的雙盲、安慰劑對照劑量遞增試驗。
- (4) 一項多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。
- (5) 一項針對健康受試者的生物利用度研究，以將KN019的給藥從靜脈製劑轉換為皮下製劑。

我們計劃註冊我們的KN019用於RA及腎移植後排斥反應。就RA適應証而言，從營銷角度來看，我們的KN019將主要針對TNF- α 難治性患者。請參閱「— KN019的定位」。

我們已在中國完成KN019-001試驗。KN019在該試驗中表現出良好的安全性及PK特徵。請參閱「— 臨床結果摘要 — I期臨床試驗結果(KN019-001)」。我們計劃於2019年第四季度透過靜脈輸液開始在RA患者中開展II期臨床試驗(KN019-201)。由於RA為慢性自身免疫性疾病，長期治療方案中，對RA患者而言，皮下注射給藥比靜脈注射更方便，且能提升患者依從性及藥物經濟學益處。於進行該II期試驗的同時，我們計劃於2020年第一季度在健康受試者中進行生物利用度研究(KN019-002)，以將KN019的靜脈製劑轉換成皮下製劑，從而為其後用於RA治療及腎移植後排斥反應的試驗做好準備，有關試驗仍處於規劃階段。

競爭

中國還沒有已批准的針對自身免疫性疾病的CTLA-4-Fc融合蛋白。目前，KN019及阿巴西普是國內僅有的兩種正在註冊的CTLA-4-Fc融合蛋白候選藥物。下表載列該等兩種候選藥物的詳細信息。

名稱	開發商	開發階段	現階段 開始日期	適應証	注射途徑
KN019	Alphamab	I期 (已完成)	2018年1月	RA ⁽¹⁾ 、 腎移植後排斥反應	靜脈注射/ 皮下注射 ⁽²⁾
阿巴西普	江蘇先聲藥業有限公司 /BMS	BLA	2018年7月	RA	皮下注射

(1) 主要關注對TNF- α 抑制劑不足效的RA患者。

(2) 皮下製劑將應用於KN019 III期臨床試驗。

資料來源：國家藥監局；灼識諮詢報告（截至2019年8月31日）

關於RA適應証，我們預期與阿巴西普相比，KN019具有與貝拉西普相同的優勢。BMS進行了一項試驗研究以評估多劑量阿巴西普和貝拉西普對RA受試者的安全性、初步臨床活性和免疫原性。研究結果顯示，與阿巴西普相比，貝拉西普對RA適應証具有更高的療效及安全性，尤其於相對較低劑量情況下。KN019具有與貝拉西普相當的潛在療效及安全性，與阿巴西普相比，可能具有類似的優勢。

RA適應証

除阿巴西普外，亦有許多正在開發的已批准的藥物或候選藥物，其適應証包括TNF- α 難治性RA。該等藥物及候選藥物按其靶點區分，每個靶點代表特定的作用機制及具有解決特定RA患者組別的潛在優勢。目前尚無針對該等藥物進行任何頭對頭比較研究。下表載列截至2019年8月31日該等經批准的藥物及候選藥物的資料。

經批准用於中國TNF- α 抑制劑難治性RA的生物製劑

商品名(通用名)	公司	靶點	注射途徑	批准日期
雅美羅(托珠單抗)	Roche	IL-6	靜脈注射	2013年3月

用於中國TNF- α 抑制劑難治性RA的候選生物製劑(III期或後期)

候選藥物名稱	公司	靶點	開發階段	注射途徑	首次發佈日期
阿巴西普	江蘇先聲藥業有限公司/BMS	B7	BLA	皮下注射	2018年7月
RC18	榮昌生物製藥(煙台)有限公司	BLyS/APRIL	III期	皮下注射	2016年11月
托珠單抗	Roche	IL-6	III期	皮下注射	2017年3月
SM03	深圳龍瑞藥業有限公司	CD22	III期	靜脈注射	2017年12月
HLX01	上海復宏漢林生物技術股份有限公司	CD20	III期	靜脈注射	2018年8月
BAT1806	百奧泰生物製藥股份有限公司	IL-6	III期	靜脈注射	2019年2月
CMAB806	金宇生物技術股份有限公司	IL-6	III期	靜脈注射	2019年4月
rhIL-1Ra	長春生物製品研究所 有限責任公司	IL-1	III期	靜脈注射	2019年4月
LZM008	Livzon Biologics, Ltd.	IL-6	III期	靜脈注射	2019年5月

資料來源：國家藥監局；灼識諮詢報告(截至2019年8月31日)

腎移植後排斥反應的適應証

除RA外，我們打算研究KN019對腎移植後排斥反應的適應証。除KN019外，中國尚無其他T細胞抑制劑CTLA-4融合蛋白獲批准用於該適應証或處於註冊過程。與目前的主要治療方法鈣調磷酸酶抑制劑藥物相比，我們預期KN019可能潛在擁有更好的安全性及療效。請參閱「—KN019的優勢」。

重大溝通事項及後續步驟

我們分別於2017年6月及2017年9月就用於治療腎移植後排斥反應及RA的KN019獲得了國家藥監局的兩項IND批准。我們正在執行一項全面的臨床試驗開發計劃。迄今為止，國家藥監局尚未就KN019提出任何異議或重大疑問。

抗PD-L1 sdAb候選藥物 – KN035

概覽

我們發明了KN035，目前正與思路迪對其進行聯合開發。KN035可能是全球首款皮下注射的PD-L1抑制劑。KN035經評估為一種單一療法，在中國及海外眾多臨床試驗中可能與其他療法結合用於一系列適應証，包括中國的dMMR/MSI-H實體瘤的II期關鍵性臨床試驗及BTC的III期關鍵性試驗。預計將於2020年底前就dMMR/MSI-H實體瘤提交KN035的首次BLA。

根據我們與思路迪的合作夥伴關係，思路迪負責KN035的臨床試驗。我們有權為思路迪製造並向其供應KN035，且有權分享KN035商業化後的全球銷售所得利潤。請參閱「－我們的合作安排－與思路迪訂立合作開發協議」。

作用機制

KN035與PD-L1結合，阻止其與PD-1結合。有關PD-1/PD-L1途徑及其阻斷功能的詳情，請參閱「－抗PD-L1/CTLA-4 BsAb候選藥物 – KN046 – 作用機制」。

KN035是一種由sdAb和Fc段組成的單特異性抗體。由於sdAb的形式使然，KN035的分子量是完整抗體分子量的一半，這使其具有增強的穿透性，同時具有完整的抗原結合能力。因此，我們認為KN035是設計和生產多功能抗體（如BsAb）的理想構建模塊。請參閱「－研發－專有平台及專業知識－單域抗體用作替代支架」。此外，Fc介導的效應功能在KN035中削弱，以限制其接觸免疫系統並避免意外的不良免疫反應。

現有藥物與限制

截至最後可行日期，全球市場上共有六種抗PD-(L)1的免疫檢查點抑制劑，其中三種靶向PD-1，三種靶向PD-L1。六種均為單特異性抗體。這三種PD-1抑制劑分別是BMS的Opdivo (nivolumab)、Merck的Keytruda (pembrolizumab)以及Sanofi S.A.及Regeneron Pharmaceuticals, Inc.的Libtayo (cemiplimab)。這三種PD-L1抑制劑分別

是Roche的特善奇(阿特殊單抗)、Merck KGaA與Pfizer的Bavencio (avelumab)及AstraZeneca與MedImmune的Imfinzi (durvalumab)。截至同日，中國有五種獲批准的PD-(L)1抑制劑，即BMS的Opdivo、Merck的Keytruda、君實的特瑞普利單抗、信達的Tyvyt(信迪利單抗)及恒瑞的卡瑞利珠單抗。詳情請參閱「一抗PD-L1/CTLA-4 BsAb候選藥物－KN046－現有藥物與限制」及「行業概覽－中國及美國免疫檢查點抑制劑市場概覽－中國和美國PD-(L)1抑制劑市場概覽－競爭格局」。

所有該等PD-(L)1抑制劑均需靜脈給藥。然而，靜脈製劑對患者並不方便，因為該治療需要頻繁輸液服務。此外，若干癌症患者可能由於長期多次藥物治療導致的血管通路受限而無法使用靜脈製劑。另外，大分子靜脈製劑會導致高血漿藥物濃度，雖然持續時間短，仍會增加輸液相關反應的風險。

由於製劑開發存在困難，皮下製劑目前不適用於PD-(L)1抑制劑。就皮下製劑而言，每次的注射量一般不到2毫升，否則患者會存在吸收問題，並需要輔助用藥。為實現安全的皮下給藥，PD-(L)1抑制劑的濃度理想情況下應超過150.0 mg/ml，這存在技術困難。此外，大分子藥物的皮下製劑一般會造成生物利用度相對較低。

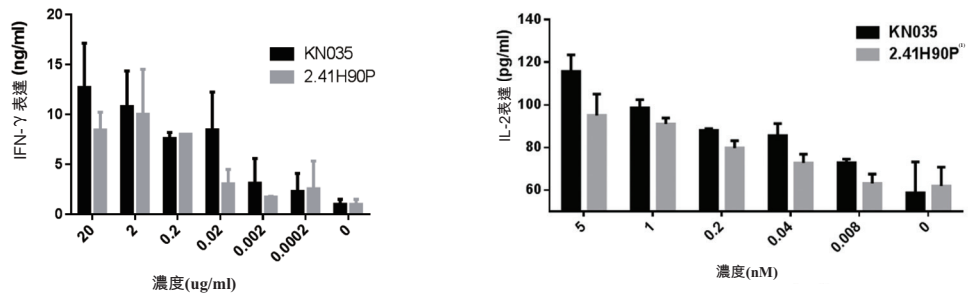
KN035的優勢

得益於sdAb形式，KN035的分子量是完整抗體分子量的一半，並且穩定性更佳及可溶性較高，使得該藥物可開發出適合皮下注射的高濃度製劑注射形式。因此，相比獲批准的PD-(L)1抑制劑，KN035具有以下潛在優勢：

- *患者依從性更佳、更便利。*皮下製劑的給藥速度更快並且可自我注射，對長期護理患者而言更便利，且患者對治療方案的依從性更佳；
- *患者覆蓋面更廣。*KN035可用於無法使用靜脈注射的患者，如更易發生靜脈液體過量導致併發症的老年患者、接受高強度化療導致靜脈收縮的患者及接受放射療法後短時間內不適合靜脈給藥的NSCLC/ESCC患者；及
- *相對穩定的血漿藥物濃度。*由於皮下給藥的性質，KN035的血漿藥物濃度相對穩定且並無太大波動。其與靜脈製劑不同的PK特徵可能降低患者風險。

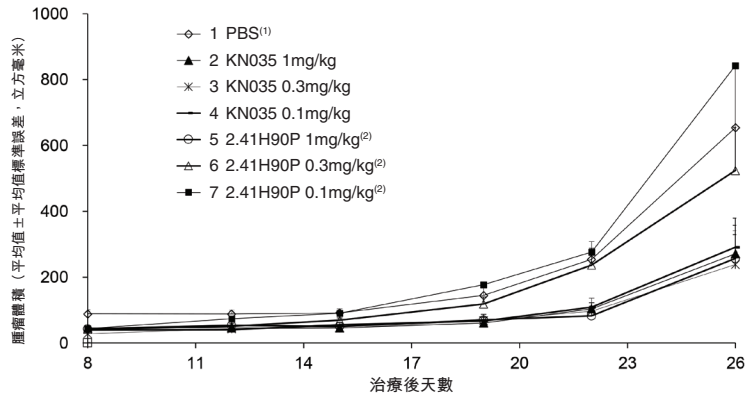
此外，在臨床前期研究中，我們對比了KN035與當時唯一獲批准的PD-L1抑制劑durvalumab，KN035顯示出以下潛在優勢：

- 更強的T細胞激活效果。T細胞激活水平可通過IFN- γ 及IL-2的分泌水平測量。高分泌水平通常與更強的T細胞激活有關。在臨床前期研究中，KN035對IFN- γ 及IL-2分泌的刺激效果比durvalumab更好。請參閱「—臨床前期研究—⁸⁹Zr-KN035於荷瘤小鼠的腫瘤靶向及生物學分佈」。下圖說明在KN035與durvalumab刺激下的IFN- γ 及IL-2分泌水平。



- (1) 2.41H90P為內部生產的durvalumab，其氨基酸序列與MedImmune的Imfinzi (durvalumab)相同，並採用2.14H9方法克隆。
資料來源：KN035研究者手冊 (4.0版)

- 更強的抗腫瘤療效。我們分別以0.1 mg/kg、0.3 mg/kg及1.0 mg/kg劑量水平向小鼠腹膜內注射KN035及durvalumab。如下圖所示，與0.3 mg/kg及0.1 mg/kg的durvalumab相比，我們的KN035候選藥物顯示出更強的腫瘤生長抑制作用。



- (1) 僅給予對照組PBS。
- (2) 2.41H90P為內部生產的durvalumab，其氨基酸序列與MedImmune的Imfinzi (durvalumab)相同，並採用2.14H9方法克隆。
資料來源：KN035研究者手冊 (4.0版)

- *更快的腫瘤滲透*。在荷瘤裸鼠內注射KN035及durvalumab後，注射後52小時內，KN035組的腫瘤放射性信號始終高於durvalumab組。KN035組在1小時及2.5小時的腫瘤放射性信號在統計性上顯著高於durvalumab，反映出KN035的生物學分佈可能更佳。請參閱「— 臨床前期研究 — ⁸⁹Zr-KN035於荷瘤小鼠的腫瘤靶向及生物學分佈」。

臨床前期研究

⁸⁹Zr-KN035於荷瘤小鼠的腫瘤靶向及生物學分佈

該研究旨在調查⁸⁹Zr-KN035及⁸⁹Zr-durvalumab於黑素瘤移植小鼠模型的體內生物學分佈。對小鼠皮下接種A375-hPD-L1。腫瘤尺寸大於100立方毫米時，經由尾部靜脈注射⁸⁹Zr-KN035 (10.0 mg/kg)至已轉移小鼠。於注射後的不同時間點對小鼠進行全身CT/MRI掃描，分析掃描數據並用該數據計算小鼠的每個研究區域(ROI)的放射材料吸收值。被視作ROI的區域為腫瘤、心臟、肝臟、腎臟、大腦及其他器官，同時調查⁸⁹Zr-標記durvalumab的分佈，與KN035作對比。Durvalumab的注射量為18.4 mg/kg，與KN035的摩爾量相同。結果顯示注射⁸⁹Zr-KN035及⁸⁹Zr-durvalumab後，腫瘤對放射材料的吸收值增加。在1至52小時的所有測量時間點，KN035組的放射信號高於durvalumab組，信號於1至2.5小時差異顯著。請參閱「— KN035的優勢 — 更快的腫瘤滲透」。我們亦已進行其他臨床前期研究以評估KN035的安全性及療效，且KN035顯示出與durvalumab相若的結果。

臨床結果摘要

中國I期劑量遞增臨床試驗

一項關於KN035的開放標籤、單臂I期劑量遞增臨床試驗已於中國完成。該試驗的安全性及療效數據已在2019年6月舉行的美國臨床腫瘤學會(ASCO) 2019年年會上呈列。根據ASCO年會上呈列的數據(「ASCO呈列數據」)，截至2019年5月1日，已有17名受試者加入該試驗。

研究目的。I期劑量遞增臨床試驗的主要目的是評估向晚期實體瘤受試者皮下注射KN035單藥的安全性、耐受性特徵及最大耐受劑量。次要目的是評估PK特徵、免疫原性及抗腫瘤活性。

研究設計。該試驗採用經改良的「3+3」設計，DLT評估期為28天。受試者分為六組，按0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、2.5 mg/kg、5.0 mg/kg及10.0 mg/kg QW的劑量，接受KN035皮下注射。一名患者在無治療相關2級不良事件的情況下被安排進入0.1 mg/kg及0.3 mg/kg試驗組。從1.0 mg/kg試驗組開始，遵循傳統的「3+3」設計。安全性及耐受性評估將通過監測TEAE進行。腫瘤評估將根據RECIST 1.1版進行。

安全性。根據ASCO呈列數據，截至2019年5月1日，我們就全部六種劑量水平招募17名受試者。大多數受試者既往接受過兩次或以上全身腫瘤治療。根據ASCO呈列數據，16名受試者由於疾病進展(n=15)或撤銷同意(n=1)而終止治療。所有入組受試者均出現TEAE。13名(76.5%)受試者出現治療相關TEAE。三名(17.6%)受試者出現嚴重TEAE，雖然該等TEAE均未確定為與治療相關。一例TEAE導致三名受試者終止治療，但亦經確定為與治療無關。無DLT的報告，且未達到最大耐受劑量。下表概述從參加I期劑量遞增研究的17名受試者中觀察到的TEAE的詳情。

TEAE類別 ⁽¹⁾	n (%) (N=17)
不良事件	17 (100%)
任何TEAE	17 (100%)
3級或以上TEAE	7 (41.2%)
治療相關TEAE ⁽²⁾	13 (76.5%)
3級或以上治療相關TEAE ⁽³⁾	1 (5.9%)
SAE	3 (17.6%)
治療相關SAE	0
irAE	1 (5.9%)
3級或以上irAE ⁽³⁾	1 (5.9%)
導致永久性終止治療的TEAE	1 (5.9%)
導致永久性終止治療的治療相關TEAE	0
導致死亡的TEAE	0
導致死亡的治療相關TEAE	0

(1) 根據美國國家癌症研究所《不良反應通用術語標準》4.03版報告。

(2) 最常見的治療相關TEAE (所有級別≥10%) 包括丙氨酸轉氨酶升高(n=6, 35.3%)、天冬氨酸轉氨酶升高(n=6, 35.3%)、皮炎/皮疹(n=3, 17.6%)、血膽紅素升高(n=3, 17.6%)、注射部位反應(n=2, 11.8%)。

(3) 0.3 mg/kg試驗組中出現免疫相關皮炎。該受試者在停用研究藥物後完全恢復。

資料來源：首次對中國晚期實體瘤患者皮下注射新型融合抗PD-L1抗體KN035的I期研究，美國臨床腫瘤學會(ASCO) 2019年年會第252號海報第2608號摘要

療效。根據ASCO呈列數據，17名受試者中有15名為被納入療效分析組的可評價患者。三名受試者出現已確認PR，包括2.5 mg/kg組中的一名RCC受試者、5.0 mg/kg組中的一名肝內膽管細胞癌受試者及10.0 mg/kg組中的一名BTC受試者。此外，五名受試者達到SD。根據ASCO呈列數據，所有15名受試者已完成至少一次基線後腫瘤評估。兩名未達到首次基線後腫瘤評估的入組受試者不包括在內。

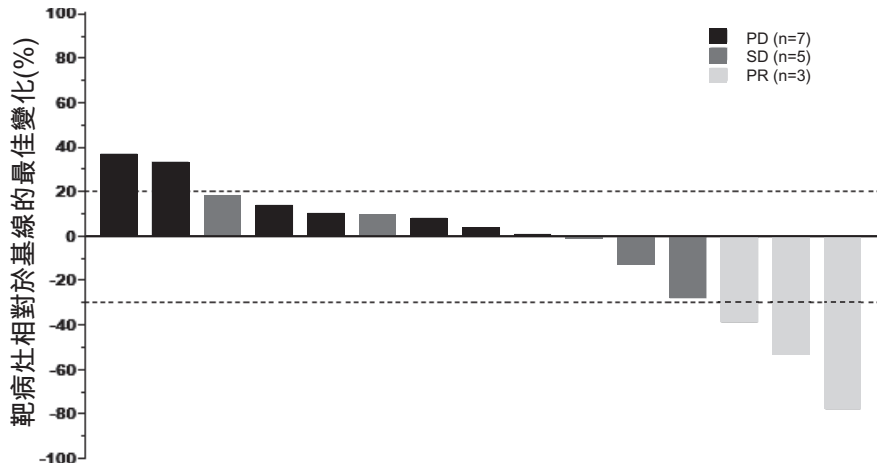
下表概述根據ASCO呈列數據，該試驗的療效分析中的整體最佳療效。

療效	0.1 mg/kg (N=1)	0.3 mg/kg (N=2)	1.0 mg/kg (N=3)	2.5 mg/kg (N=3)	5.0 mg/kg (N=3)	10.0 mg/kg (N=3)	合計 (N=15)
	<i>n (%)</i>						
CR	0	0	0	0	0	0	0
PR	0	0	0	1	1	1	3 (20.0%)
SD	0	0	2	2	1	0	5 (33.3%)
PD	1	2	1	0	1	2	7 (46.7%)
CR+PR	0	0	0	1	1	1	3 (20.0%)
DCR (CR+PR+SD)	0	0	2	3	2	1	8 (53.3%)

縮略語：CR=完全緩解；PR=部分緩解；SD=疾病穩定；PD=疾病進展；DCR=疾病控制率。

資料來源：首次對中國晚期實體瘤患者皮下注射新型融合抗PD-L1抗體KN035的I期研究，美國臨床腫瘤學會(ASCO) 2019年年會

以下瀑布圖顯示接受KN035的15名可評價受試者的整體最佳療效（按靶病灶相對於基線的變化百分比計量）。



縮略語：PD = 疾病進展；SD = 疾病穩定；PR = 部分緩解。

資料來源：首次對中國晚期實體瘤患者皮下注射新型融合抗PD-L1抗體KN035的I期研究，美國臨床腫瘤學會(ASCO) 2019年年會

結論。根據ASCO呈列數據，KN035於患有晚期惡性腫瘤的患者中展現出可耐受的安全性及初步療效。基於該等結果，我們相信，KN035的進一步臨床開發得到保證。

美國I期劑量遞增臨床試驗

一項關於KN035的開放標籤、單臂I期劑量遞增臨床試驗已於美國完成。該試驗的安全性及療效數據已在2018年10月舉行的歐洲腫瘤內科學會(ESMO) 2018年年會上公佈。基於ESMO中呈列的數據(「ESMO呈列數據」)，截至2018年7月5日，有18名受試者已加入該試驗。

研究目的。I期劑量遞增臨床試驗的主要目的是評估及描繪單藥KN035在局部晚期或轉移性實體瘤受試者中的耐受性及安全性。次要目的是描繪PK特徵、確定最大耐受劑量及評估抗腫瘤活性。

研究設計。該試驗採用經改良的「3+3」設計，DLT評估期為28天。受試者分為八組，按0.01 mg/kg、0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、2.5 mg/kg、5.0 mg/kg及10.0 mg/kg QW的劑量，接受KN035皮下注射。一名患者在無治療相關2級不良事件的情況下進入0.01 mg/kg、0.03 mg/kg及0.1 mg/kg試驗組。從0.3 mg/kg試驗組開始，遵循傳統的「3+3」設計。安全性及耐受性評估將通過監測TEAE進行。腫瘤評估將根據RECIST 1.1版進行。

安全性。根據ESMO呈列數據，截至2018年7月5日，我們已招募18名患有各種類型實體瘤的受試者，進行所有八個劑量水平的研究。KN035暴露的中位持續時間為9週（介乎6週至32週）。截至同日，兩名受試者(11.1%)仍在接受研究，11名受試者由於疾病進展而終止治療，三名受試者由於出現TEAE而終止治療，及兩名受試者由於研究者認為不能獲得更多臨床益處或其他原因終止治療。所有18名入組受試者均出現TEAE。治療相關的3級或以上TEAE包括天冬氨酸轉氨酶升高(10.5%)、丙氨酸轉氨酶升高(10.5%)及淋巴細胞減少(10.5%)。未觀察到DLT，且已達到計劃的10.0 mg/kg的最大劑量。

療效。根據ESMO呈列數據，18名受試者中有17名為被納入療效分析組的可評價患者。兩名受試者出現已確認PR，包括0.3 mg/kg QW試驗組中的一名NSCLC受試者（反應持續9個月）及2.5 mg/kg QW試驗組中的一名MSI-H前列腺癌受試者（反應持續10個月）。此外，五名受試者達到SD。根據ESMO呈列數據，所有17名可評價受試者已完成一次基線後腫瘤評估。一名未能達到首次基線後腫瘤評估的入組受試者不包括在內。根據ESMO呈列數據，下表概述該試驗的療效分析中的整體最佳療效。

	每週 0.01 mg/kg (N=1)	每週 0.03 mg/kg (N=1)	每週 0.1 mg/kg (N=1)	每週 0.3 mg/kg (N=3)	每週 1.0 mg/kg (N=3)	每週 2.5 mg/kg (N=3)	每週 5.0 mg/kg (N=3)	每週 10.0 mg/kg (N=3)	合計 (N=18)
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
CR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	2 (11.1)
SD	0	1 (100)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (27.8)
PD	1 (100)	0	1 (100)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	9 (50.0)
NE	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (5.6)
CR+PR	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	2 (11.1)
DCR: (CR+PR+SD)	0	1 (100)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (38.9)

縮略語：CR = 完全緩解；PR = 部分緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；NE = 不可評價；DCR = 疾病控制率。

資料來源：對美國晚期實體瘤患者皮下注射新型融合抗PD-L1抗體KN035的I期研究，歐洲腫瘤內科學會(ESMO) 2018年年會

PK特徵。該研究表明，施用KN035具有劑量依賴性且於所有八個劑量水平成比例增加。KN035的平均半衰期($t_{1/2}$)約為200小時。

結論。根據ESMO呈列數據，KN035於患有晚期實體瘤的受試者中表現出良好的安全性，且初步療效結果顯示抗腫瘤活性令人鼓舞。

日本I期臨床試驗

KN035的開放標籤I期臨床試驗目前正在日本進行。該試驗截至2019年5月5日的安全性、療效及PK數據已在2019年6月舉行的美國臨床腫瘤學會(ASCO) 2019年年會上呈列。根據ASCO年會上呈列的數據(「日本試驗ASCO呈列數據」)，截至2019年5月5日，已有26名受試者加入該試驗。

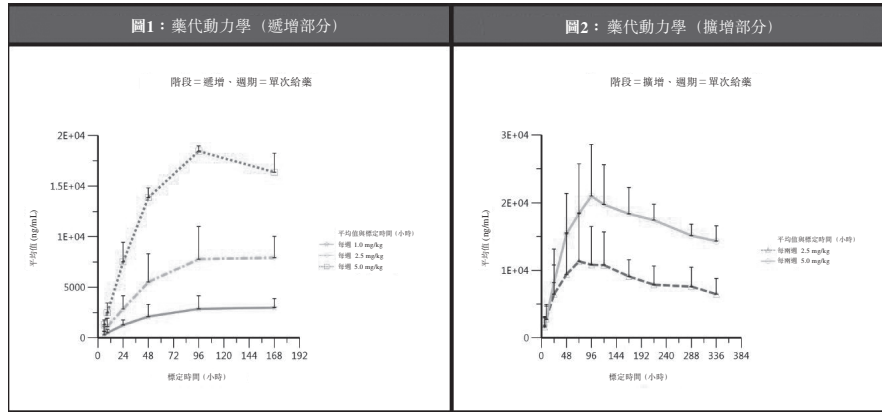
研究目的。I期臨床試驗的主要目的是評估單藥KN035在先前接受過治療的日本晚期實體瘤受試者中的安全性及耐受性。次要目的是描繪PK特徵、確定最大耐受劑量及評估抗腫瘤活性。

研究設計。I期試驗包括多劑量遞增階段及之後的劑量擴大階段。受試者分為五個試驗組，分別按1.0 mg/kg、2.5 mg/kg及5.0 mg/kg QW以及2.5 mg/kg及5.0 mg/kg Q2W的劑量接受KN035皮下注射。QW劑量時間表採用傳統的「3+3」設計。對於Q2W的劑量時間表，每組有六名患者。安全性及耐受性評估將通過根據《不良反應通用術語標準》4.0版監測TEAE進行。腫瘤評估將根據RECIST 1.1版進行。在第一週期(28天)的第一劑後進行PK完全採樣，在後續週期給藥前及峰濃度左右採集PK稀疏樣本。

安全性。根據日本試驗ASCO呈列數據，截至2019年5月5日，我們就全部五個劑量水平招募26名受試者。未達到最大耐受劑量。截至同日，三名受試者仍在接受研究治療。21名受試者由於疾病進展而終止治療及兩名受試者因出現TEAE而終止治療。所有入組受試者均出現TEAE，17名受試者(65.4%)出現治療相關TEAE，僅呈報一例3級治療相關TEAE(腦梗死)。未出現4級或5級治療相關TEAE。共有四例SAE，其中兩例為治療相關的SAE。尚無DLT報告。

療效。根據日本試驗ASCO呈列數據，26名受試者中有九名為被納入療效分析組的可評價患者。兩名受試者出現已確認PR及受試者出現未確認PR。其他五名可評價受試者達到SD。17名未能達到首次基線後腫瘤評估的入組受試者不包括在內。

PK特徵。在劑量遞增階段，施用KN035具有劑量依賴性，且成比例增加。如以下圖1所示，單次給藥後，峰時間為96至168小時不等。在劑量擴增階段，施用KN035具有劑量依賴性，且成比例增加。如以下圖2所示，單次給藥後，峰時間為96至120小時不等。初步PK建議延長半衰期，以支持不太頻繁的給藥時間表。



資料來源：首次對日本晚期實體瘤患者皮下注射新型融合抗PD-L1抗體KN035的I期研究及藥代動力學研究，美國臨床腫瘤學會(ASCO) 2019年年會

結論。KN035於晚期惡性腫瘤患者中表現出良好的安全性，且初步療效結果顯示出具有前景良好的抗腫瘤活性。

臨床試驗開發計劃

我們針對多種在中國、美國、日本及其他國家戰略選取的適應證與思路迪在廣泛開發計劃上展開合作，以幫助中國及其他國家就多種適應證進行監管申請。根據合作開發協議，思路迪負責KN035的臨床試驗及商業化。思路迪基於其商業化策略領導制定KN035的臨床試驗計劃及選擇非中國司法管轄區，包括美國及日本。日本及美國為ICH的成員國。就一般規則要求的一致性而言，預計於ICH成員國內進行的跨區域臨床試驗的經營成本較低。此外，日本及中國進行的臨床試驗受試者為東亞民族，因此一個國家的臨床試驗數據可用於支持另一國家的臨床試驗並加速另一國家的臨床開發進程。思路迪開展的臨床試驗包括：(i)在中國就KN035（作為一線單一療法）對晚期實體瘤及HCC進行的I期臨床試驗；(ii)在中國就KN035（作為一線療法）聯合化療對胃癌進行的II期探索性臨床試驗；(iii)在中國就KN035（作為一線療法）聯合化療對BTC進行的III期臨床試驗；(iv)在中國就KN035（作為二線或後期單一療法）對MSI-H結腸直腸癌及dMMR非結腸直腸癌進行的II期關鍵性臨床試驗；(v)在美國就KN035（作為單一療法）對局部晚期或轉移性實體瘤進行的I期臨床試驗；及(vi)在日本就KN035（作為單一療法）對晚期實體瘤進行的I期臨床試驗。預計將於2020年底前就dMMR/MSI-H實體瘤提交KN035的首次BLA。

競爭

截至最後可行日期，全球（中國境外）市場上共有六種PD-(L)1抑制劑，其中三種靶向PD-1，三種靶向PD-L1。截至同日，在中國有五種PD-1抑制劑獲批准，但尚不可獲得任何PD-L1抑制劑。截至2019年8月31日，有21種PD-(L)1候選抑制劑在國家藥監局註冊，其中兩種處於BLA階段，十種處於III期臨床試驗中。截至同日，在美國有八種PD-(L)1候選抑制劑處於III期臨床試驗中。下表載列截至2019年8月31日在中國及美國已獲批准的PD-(L)1抑制劑詳情。

商品名 (通用名)	公司	免疫檢 查點	適應証 數量	適應証	治療線	批准日期
<u>中國</u>						
Opdivo (nivolumab)	BMS	PD-1	1	EGFR/ALK陰性局部晚期 或轉移性NSCLC	2L	2018年6月
Keytruda (pembrolizumab)	Merck	PD-1	2	不可切除或轉移性黑素瘤 EGFR/ALK陰性轉移性 非鱗狀非小細胞肺癌	2L 1L (結合 化療 (chemo))	2018年6月 2019年3月
拓益 (特瑞普利單抗)	君實	PD-1	1	不可切除、轉移性惡性黑素瘤	≥2L	2018年12月
Tyvyt (信迪利單抗)	信達	PD-1	1	難治性霍奇金淋巴瘤	3L	2018年12月
艾立妥 (卡瑞利珠單抗)	恒瑞	PD-1	1	難治性霍奇金淋巴瘤	3L	2019年5月
<u>美國</u>						
Opdivo (nivolumab)	BMS	PD-1	9	不可切除或轉移性黑素瘤 轉移性非小細胞肺癌 晚期腎細胞癌 經典型霍奇金淋巴瘤 復發性或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌 局部晚期或轉移性尿路上皮癌 MSI-H或dMMR轉移性結腸直腸癌 肝細胞癌 轉移性小細胞肺癌	2L 2L 2L ≥3L 2L 2L 2L 2L 3L	2014年12月 2015年10月 2015年11月 2016年5月 2016年11月 2017年2月 2017年8月 2017年9月 2018年8月
Keytruda (pembrolizumab)	Merck	PD-1	13	不可切除或轉移性黑素瘤 轉移性NSCLC 復發性或轉移性HNSCC 難治性cHL	1L 1L (單一療法 (mono)或 結合化療 (chemo)) 1L ≥3L	2014年9月 2015年10月 2016年8月 2017年3月

業 務

商品名 (通用名)	公司	免疫檢 查點	適應証 數量	適應証	治療線	批准日期
				局部晚期或轉移性尿路上皮癌	2L	2017年5月
				不可切除或轉移性MSI-H或dMMR 實體瘤或結腸直腸癌	≥3L	2017年5月
				復發性局部晚期或轉移性胃或 胃食管結合部腺癌	≥3L	2017年9月
				難治性PMBCL	3L	2018年6月
				復發性或轉移性宮頸癌	1L	2018年6月
				肝細胞癌	2L	2018年11月
				局部晚期或轉移性默克爾細胞癌	1L	2018年12月
				輔助治療伴有淋巴結轉移的黑素瘤	輔助	2019年2月
				晚期RCC	1L (結合 阿西替尼)	2019年4月
				轉移性SCLC	>2L	2019年6月
				復發性局部晚期或轉移性鱗狀 細胞癌 (食管癌)	>2L	2019年7月
Libtayo (cemiplimab)	Regeneron Pharmaceuticals, Inc./Sanofi S.A.	PD-1	1	局部晚期或轉移性CSCC	2L	2018年9月
特善奇 (阿特珠單抗)	Roche/Genentech	PD-L1	5	局部晚期或轉移性尿路上皮癌	2L	2016年5月
				轉移性非小細胞肺癌	2L	2016年10月
				EGFR/ALK陰性轉移性非鱗狀非 小細胞肺癌	1L (結合 貝伐單抗)	2018年12月
				局部晚期或轉移性三陰乳腺癌	1L (結合化療 (chemo))	2019年3月
				廣泛期小細胞肺癌	1L (結合化療 (chemo))	2019年3月
Bavencio (avelumab)	Merck KGaA/ Pfizer	PD-L1	3	轉移性默克爾細胞癌	2L	2017年3月
				局部晚期或轉移性尿路上皮癌	2L	2017年5月
				晚期腎細胞癌	1L (結合化療 (chemo))	2019年5月
Imfinzi (durvalumab)	AstraZeneca/ MedImmune	PD-L1	2	局部晚期或轉移性尿路上皮癌	2L	2017年5月
				不可切除III期非小細胞肺癌	2L	2018年2月

縮略語：1L=一線；2L=二線；3L=三線；mono=單一療法；chemo=化療；NSCLC=非小細胞肺癌；RCC=腎細胞癌；EGFR=表皮生長因子受體；ALK=間變性淋巴瘤激酶；MSI-H=高微衛星不穩定性；dMMR=DNA錯配修復；CSCC=鱗狀細胞癌；PMBCL=原發性縱隔大B細胞淋巴瘤；cHL=經典型霍奇金淋巴瘤；HNSCC=頭頸部鱗狀細胞癌。

資料來源：國家藥監局；FDA；灼識諮詢報告（截至2019年8月31日）

在中國的所有已批准PD-(L)1抑制劑或候選藥物中，KN035是唯一可以皮下給藥的藥物，這是一種於患者而言更便捷的給藥形式，能夠提高患者的依從性及患者覆蓋率。此外，對於dMMR/MSI-H實體瘤的適應証，KN035可能是第一種在中國獲批准的泛癌PD-L1抑制劑。我們認為，KN035可能是第一種在中國獲批准用於治療BTC的PD-(L)1抑制劑。

重大溝通

KN035分別於2016年12月、2016年11月及2017年5月獲得國家藥監局、FDA及日本獨立行政法人醫藥品醫療器械綜合機構的腫瘤治療IND批准。在準備相關IND文件時，我們正就與有關部門對KN035的溝通事宜與思路迪協作，尚未與有關部門進行重大溝通。迄今為止，該等部門並未就KN035的開發提出任何異議或重大關切。

我們的合作安排

與思路迪訂立合作開發協議

於2016年2月，我們就KN035與思路迪訂立初始合作開發協議。

根據合作開發協議，我們同意與思路迪共同擁有PCT申請及其多個國家階段申請（包括在中國及美國的申請）項下涵蓋KN035分子的專利權（「**專利權**」）。思路迪對專利權的所有權利益限於腫瘤治療，且僅可用於KN035或使用KN035作為一種成分的藥物（不包括BsAb、多功能抗體、融合蛋白及其他衍生抗體）。

根據合作開發協議，我們負責（其中包括）自費完成CMC研究、臨床前期研究及製造用於臨床試驗的KN035樣品，而思路迪負責（其中包括）自費設計、執行及監控臨床試驗以及試驗數據、審查登記備案及執行KN035的全球商業化。思路迪有權獲得新藥證書，並擁有KN035的全球獨家商業化權利。我們共同編寫IND文件，並預期將共同編寫KN035的BLA文件。我們有權申請並獲得GMP證書以製造KN035。我們有權製造及向思路迪供應KN035。於臨床階段，我們將免費供應KN035藥物樣品。於KN035進入商業化階段後，我們將按成本加價基準向思路迪供應KN035。

根據合作開發協議，我們有資格獲得人民幣10百萬元的預付款，截至最後可行日期，該預付款已支付予我們且於我們的綜合資產負債表中確認為合約負債。請參閱「財務資料－綜合財務狀況表若干項目描述－合約負債」。我們於KN035的所有權根據若干里程碑的完成情況予以調整。於簽訂合作開發協議並取得預付款後，我們擁有KN035 90%的權益，而思路迪擁有KN035餘下10%的權益。於KN035獲得國家藥監局或FDA腫瘤治療批准後，我們將有權獲得KN035 49%的權益，而思路迪將擁有KN035 51%權益。於KN035獲批准及商業化後，我們將有權獲得KN035在中國銷售稅前利潤的49%，且根據合作開發協議，基於思路迪的成本控制表現，稅前利潤分配將於雙方之間進一步調整。我們不會承擔KN035商業化造成的經營虧損（如有）。

合作開發協議可於下列情況下終止：(i)如果其中一訂約方違反協議，(ii)如果由於不可抗力而無法履行合作開發協議下的責任，或(iii)當事方未能履行與知識產權相關的義務。

與廣東東陽光的合作協議

於2019年1月，我們與廣東東陽光簽訂一份合作協議（「**廣東東陽光協議**」），共同開發一種抗腫瘤聯合療法（「**抗腫瘤聯合療法**」）。根據廣東東陽光協議，雙方同意基於兩種候選藥物（即由廣東東陽光擁有的CT-053（一種臨床階段的抗腫瘤小分子候選藥物）和由我們擁有的KN046）在中國合作開發、製造和商業化用於人HCC的抗腫瘤聯合療法。根據廣東東陽光協議，我們與廣東東陽光建立一個聯合指導委員會（雙方人數相同）以就全球抗腫瘤聯合療法的開發、商品化及製造進行合作、監督及決策。

合作包括兩個階段。第一階段由廣東東陽光協議生效之日起並持續至抗腫瘤聯合療法I期臨床試驗的完成日期止。第二階段自第一階段後起至抗腫瘤聯合療法獲得任何BLA批准後15年止。根據廣東東陽光協議，雙方於第一階段負責聯合申請IND批准、制定臨床計劃和開展抗腫瘤聯合療法的I期臨床試驗。廣東東陽光主要負責II期臨床試驗之前的所有研發。II期和III期臨床試驗的合作方式將取決於當時可用的臨床結果，而雙方之間的II期和III期臨床試驗的研發的責任分配將由補充協議確定。

根據廣東東陽光協議，雙方共同負責抗腫瘤聯合療法的註冊監管備案及商業化。商業化階段銷售收入的分配將根據抗腫瘤聯合療法臨床試驗期間所產生的研發開支分配確定。

此外，各方負責自費提供各自的藥物，且各方僅可將另一方的藥物用於開發抗腫瘤聯合療法。來自I期臨床試驗的信息和數據（包括藥物安全性數據）將由廣東東陽光擁有，並且我們將能夠免費訪問此類信息和數據。I期後的信息和數據（包括藥物安全性數據）的所有權將由補充協議確定。各方擁有其候選藥物的知識產權的所有權。倘該療法獲批准，雙方將共同擁有獲得抗腫瘤聯合療法許可的權利。

雙方均無須根據該協議支付預付款、里程碑付款或特許權使用費。於往績記錄期間，我們並無根據廣東東陽光協議作出或收到任何付款。

本協議的有效期為廣東東陽光協議生效之日起並將於抗腫瘤聯合療法BLA獲批准後十五年終止。廣東東陽光協議可以(i)經雙方同意，(ii)發生重大違約或破產，或(iii)發生不可抗力事件後終止。

與蘇州丁孚訂立非獨家許可協議

蘇州丁孚主要從事免疫治療抗體藥物的研發，於其成立時，蘇州康寧傑瑞及獨立第三方Fu Yang-Xin先生分別持有其70%及30%的權益。於其於2016年9月增加註冊資本後，蘇州丁孚由蘇州康寧傑瑞、薛傳校先生、張喜田先生及Fu Yang-Xin先生分別持有37%、16.5%、16.5%及15%的權益。自2016年9月起，徐博士亦根據僱員激勵計劃作為蘇州丁孚若干僱員的代名人並代表該等僱員持有蘇州丁孚15%的股權，隨後於2018年9月轉讓予張喜田先生。該轉讓及蘇州丁孚股東之間的其他股本權益轉讓完成後，其對價經參考其他潛在第三方買家擬定的價格釐定，蘇州丁孚由張喜田先生及薛傳校先生（均為蘇州康寧傑瑞的天使投資者）各自持有50%的權益。蘇州丁孚的產品管線擁有單克隆抗體、融合蛋白及診斷試劑等逾15種候選藥物。截至2018年12月31日止年度，蘇州丁孚的未經審核收入約為人民幣5.6百萬元，虧損淨額約為人民幣27.5百萬元。截至2018年12月31日，其未經審核資產總額約為人民幣9.4百萬元，資產淨值約為人民幣8.8百萬元。徐博士及劉陽女士曾在蘇州丁孚擔任若干職位。詳情請參閱「董事及高級管理層－董事會－執行董事」。

於2016年4月，蘇州康寧傑瑞與蘇州丁孚訂立非獨家許可協議（連同於2018年3月及2019年3月簽署的補充協議（「非獨家許可協議」）。於2018年3月，蘇州康寧傑瑞與蘇州丁孚亦訂立一份專利實施及許可協議（連同於2019年2月簽署的補充協議（「專利實施及許可協議」）。根據分別於2019年3月及2019年2月訂立的補充協議，我們成為非獨家許可協議以及專利實施及許可協議的一方。

根據非獨家許可協議，蘇州丁孚已向我們授予DF004全人抗體專利的非獨家免專利費許可，以供研發、製造及商業化DF004/PD-L1雙特異性抗體藥物及DF004/CTLA-4雙特異性抗體藥物。蘇州康寧傑瑞與我們向蘇州丁孚聯合授予CTLA-4人源化抗體專利的非獨家免專利費許可，以供研發、製造及商業化DF003/CTLA-4雙特異性抗體藥物。該協議將於各項專利到期之日終止。

根據專利實施及許可協議，我們就CRIB平台向蘇州丁孚授予一項非獨家專利許可，以供研發、製造及商業化用於腫瘤治療的腫瘤靶向細胞因子藥物。倘蘇州丁孚根據專利實施及許可協議將其開發的任何產品商業化，蘇州丁孚將向我們支付相等於銷售淨額低單位數百分比的金額。倘蘇州丁孚銷售及轉讓該等產品予非全資附屬公司，蘇州丁孚將向我們支付相等於銷售對價低單位數百分比的金額。倘蘇州丁孚將該等產品作為出資注入另一家公司，蘇州丁孚將向我們支付等於該類產品估值的低單位數百分比的金額。該協議將於專利到期之日終止。

研發

研發對於我們的發展而言至關重要。我們致力於建立一個領先的創新研發平台。我們通過內部研發團隊開展研發活動，及不時聘用CRO來支持我們的研發活動。詳情請參閱「－研發－CRO」。我們的研發部門分為三個團隊，即臨床開發團隊、藥物發現團隊和監管團隊，並由徐博士領導。截至最後可行日期，我們的研發團隊擁有68名成員，其中約89.7%的成員擁有生命科學與醫療保健相關領域學士或以上學位。

我們的臨床開發團隊有兩項職責（即醫療及臨床運營），並主要負責臨床開發策略、方案設計及研究執行。藥物發現團隊專注於藥物發現及臨床前期研究。憑藉藥物發現團隊的經驗及專業知識，迄今為止，我們成功研發出四種候選藥物並獲得IND批

准。此外，我們目前正在開展四項臨床前計劃，以研發針對腫瘤治療的雙特異性抗體。我們認為，該等候選藥物將幫助我們探索更多療法及補充我們的創新型治療抗體管線。在藥物開發階段的初期，我們的藥物發現團隊將與CMC團隊密切合作，以更好地開發候選藥物的特性使流程開發順利進行並盡可能減少製造過程中的潛在問題。監管團隊主要負責監管策略、管理監管備案文件及與監管機構溝通及解決其提出的問題。

截至2017年及2018年12月31日止年度以及截至2019年6月30日止六個月，我們的研發開支總額分別為人民幣53.2百萬元、人民幣65.6百萬元及人民幣55.8百萬元。我們預計，我們的研發開支將隨著未來業務的增長而增加。

專有平台及專業知識

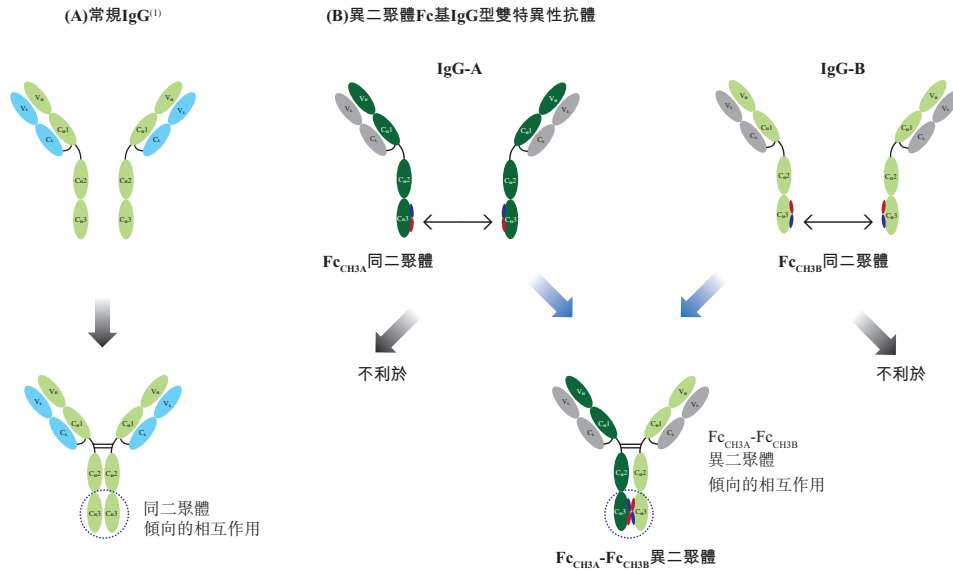
我們注重發展基於抗體的腫瘤療法相關技術與平台及相關專業知識。憑藉我們專有的蛋白質工程平台和結構導向分子建模專業知識，我們可開發適用的單抗和具有雙特異性、三特異性和四特異性的融合蛋白。我們計劃繼續利用該等平台及專業知識擴展我們生物製劑管線及開發新候選藥物，我們認為這將是對多種癌症類型的護理標準的重大改進。

CRIB平台（電荷排斥誘導雙特異性平台）

大多數現有單抗是具有相同表位的兩個功能結合位點的單特異性分子。然而，許多癌症是多因素的，並且具有單一特異性的單抗可能無法有效阻斷導致腫瘤細胞存活的其他分子途徑。CRIB平台是基於Fc的異二聚體BsAb工程平台。正在開發的具有受體及／或配體雙重靶向的雙特異性單抗，其能夠同時阻斷多個已識別信號傳導途徑，從而誘導先前用單特異性單抗無法獲得的生物學效應並增加腫瘤特異性靶向和療效。大多數基於Fc的異二聚體BsAb平台主要專注於增加異二聚體，而我們的平台能增加異二聚體及阻止同二聚體的形成。

Fc段對於抗體藥物而言至關重要。沒有Fc段的BsAb格式通常具有更短的體內半衰期，失去效應功能介導能力，可能會影響藥物的製造。為了最大限度地減少該等問題，CRIB平台允許抗體保留Fc段及其理想生物物理特性，使抗體得以按方便的給藥方案設定劑量及穩定配製，並能夠通過多種作用機制殺死腫瘤。

如下圖A所示，單特異性單抗通過Fc段內同源二聚化相互作用組成兩條相同的重鏈。如圖B所示，我們的CRIB平台利用Fc鏈對稱變異以修改殘基側鏈間的電荷及疏水作用及空間位阻，將兩條不同的重鏈組合在一起，同時嚴重不利於相同重鏈之間的同源二聚化。因此，CRIB平台產生的BsAb可以同時結合兩種不同的抗原。我們的KN026乃使用CRIB平台開發。



- (1) 常規IgG形式抗體由兩條重鏈和輕鏈組成。每條重鏈包含一個可變區(V_H)、一個恒定區(C_{H1})及兩個恒定區(C_{H2}和C_{H3})。每條輕鏈包含一個可變區(V_L)及一個恒定區(C_L)。

業 務

該等設計使我們的CRIB平台成為少數能夠保持全長抗體特性並進行行業規模製造優化的雙特异性技術之一。下表載列預期會與我們的管線產品構成競爭的臨床驗證候選藥物基於Fc的BsAb平台的詳情。

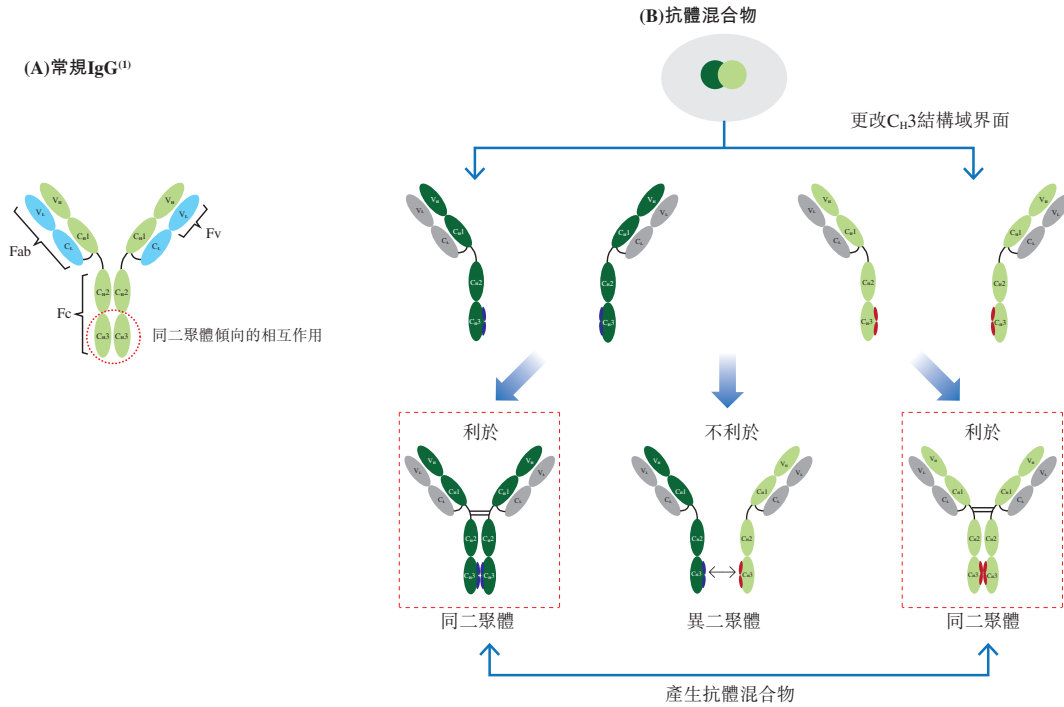
開發商	平台	候選格式	候選藥物代表性		
			體內半衰期	生成物 ⁽¹⁾	臨床驗證
Glenmark Pharmaceuticals, Ltd	BEAT	Fc異二聚體	中期／長期	GBR 1302	I/II期
MacroGenics, Inc.	DART/DART-Fc	雙親和力重新靶向 (DART)/DART – Fc	中期／長期	MGD019	I期
Merus	Biclonics	Fc異二聚體	中期／長期	MCLA-128	II期
Roche	CrossMAbs/ DutaMabs	Fc異二聚體 (重鏈/ 輕鏈CrossMAb)	中期／長期	BTRC4017A	I期
Xencor, Inc.	XmAb	Fc異二聚體	中期／長期	XmAb20717	I期
Zymeworks	Azymetric	Fc異二聚體	中期／長期	ZW25	I/II期
武漢友芝友生物製藥有限公司	YBODY	Fc異二聚體	中期／長期	M802	I期

(1) 於臨床開發中，每個平台至少有兩種候選藥物生成物。候選藥物代表性生成物指一種於腫瘤適應證方面預期可與我們管線產品競爭的藥物。在任何所列平台下，並無接近／處於商業化階段的候選藥物。

資料來源：灼識諮詢報告

CRAM平台 (電荷排斥誘導混合抗體平台)

經證明，與單一療法相比，不同抗體的組合能夠更有效地治療某些疾病。在單細胞系中，抗體混合物的共表達是降低抗體開發和製造過程中的複雜性的關鍵。向細胞中添加多個輕鏈和重鏈可導致產生錯配異二聚體副產物。如下圖所示，為了解決這個問題，在我們的CRAM平台中，我們通過改變若干電荷對來修改Fc段的CH3結構域界面，以產生有利於Fc同二聚體形成並且不利於Fc異二聚體形成的靜電相互作用，以防止異二聚體雜質的形成。



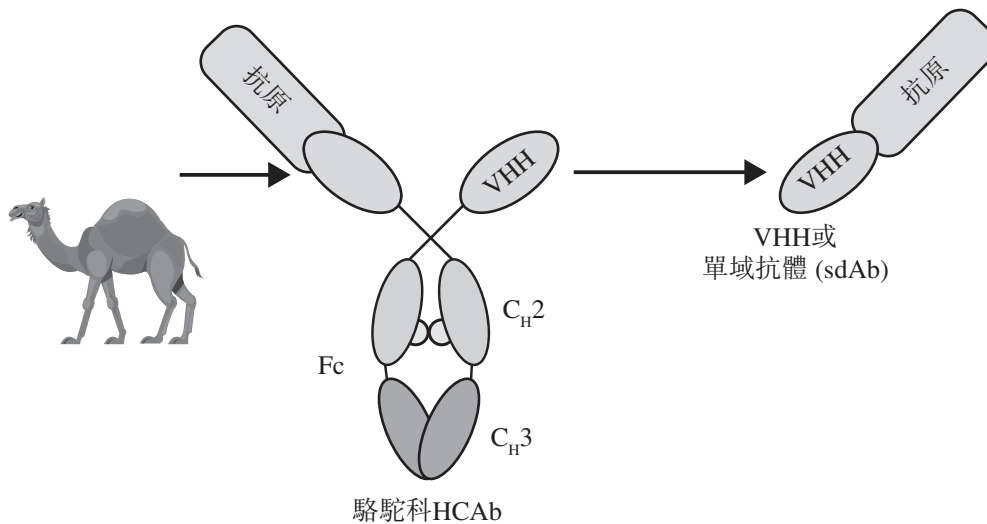
- (1) 常規IgG形式抗體由兩條重鏈和輕鏈組成。每條重鏈包含一個可變區(V_H)、一個恒定區(C_{H1})及兩個恒定區(C_{H2}和C_{H3})。每條輕鏈包含一個可變區(V_L)及一個恒定區(C_L)。

共表達時，該等經過修改的抗體與Fc二聚體上的改變電荷極性形成同二聚體，其完全保留了每種組分的功能。由於被設計為排斥相互作用，不必要異二聚體的形成減少。

CRAM平台允許使用單一流線型工藝生產多種單抗，並在各種單抗組分之間實現可調節的預定比率，從而可能降低製造和監管障礙。我們共同擁有CRAM平台在中國、美國及日本的專利。根據灼識諮詢報告，目前在我們的主要目標市場中國及美國，並無與我們的CRAM平台構成競爭的平台。在歐洲聯盟，Symphogen A/S的Sympress™平台（支持單抗混合物）形成了主要針對mCRC的三期備好腫瘤候選藥物(Sym004)。

單域抗體用作替代支架

在駱駝科中發現重鏈抗體(HCAb)。如下圖所示，駱駝科HCAb的抗原結合能力完全在其重鏈可變區(VHH)，即sdAb。完整抗體的分子量為150至160 kDa，而駱駝科HCAb的分子量為80至90 kDa。sdAb具有全功能抗原結合能力，分子量僅為12至15 kDa。



與Fab區及scFv相比，sdAb體積更小，且密實結構穩定。該等特性使sdAb成為多功能生物製劑的理想構建單元，具有雙特異性、三特異性或四特異性。

我們基於sdAb開發出KN046及KN035。KN046由兩個融合在一起的不同靶向sdAb組成。這使其具有含四個小分子量結合部分的穩定對稱結構。KN035是一種新型融合蛋白，由Fc段和sdAb組成。KN035小的尺寸使其適合應用於皮下製劑。

CRO

在往績記錄期間，根據行業慣例，我們委聘獨立第三方CRO於臨床前期研究及臨床試驗中提供若干服務。該等服務主要包括在我們的臨床試驗中開展實驗室試驗及統計分析、進行數據收集及受試者監控，以及根據我們的研究設計開展屬時間及勞動密集型工作且我們認為並不要求我們研發人員的專業知識的若干研究。

我們與CRO保持穩定的關係，並且我們根據各種因素選擇CRO，包括其質量、能力、相關領域的聲譽和研究經驗。鑒於所需服務類型，我們可能與CRO簽訂總服務協議，以及就各研究或試驗簽訂獨立工作訂單範圍，設立具體詳細的工作方法、程序、標準及時間表以進一步確保結果的質量。我們可能要求定期會議、報告以及數據及分析審閱（如須）。

該等協議及工作訂單範圍的主要條款概述如下：

- *服務*。CRO向我們提供協議或工作訂單中訂明的與臨床前期研究及臨床試驗有關的服務。
- *期限*。CRO須以項目為基準且在規定的期限內完成臨床前或臨床研究。
- *付款*。付款乃根據雙方協商的付款時間表進行。
- *知識產權*。由CRO進行的臨床前期研究和臨床試驗產生的知識產權歸我們所有。

於往績記錄期間，CRO開支為我們研發開支中第三方訂約成本的主要組成部分，而我們的大部分CRO開支均源於我們的核心產品KN046、KN026、KN019及KN035。

商業化

我們計劃在中國建立我們自身的商業化團隊，重心初步放在晚期候選藥物。我們計劃於2020年下半年建立一支致力於醫療事宜及政府事宜的人員團隊為即將於2021年推出KN046作準備。我們的醫療事宜及政府事宜人員將主要負責醫療及KOL教育、加強對創新腫瘤療法的認知及與政府部門就保險、補償及藥物定價進行溝通。在我們進入試產我們KN046的階段前，我們有一年的交付週期，我們計劃開始招聘具備豐富行業知識及生物製藥推廣技術（尤其在腫瘤領域）的團隊領導者及銷售和營銷人員。於預推出期間，我們計劃開展市場調研及患者分析、品牌構建以及公共教育。於2021年，我們預計我們的商業化團隊將擁有約100名成員。於推出KN046後，我們計劃進一步擴大我們的團隊以積極尋求來自第三方付款人及政府報銷項目的保險及補償機會，從而支持KN046的持續商業運作及即將推出的KN026。我們預計我們的團隊將覆蓋中國的主要省市，尤其是經濟相對發達及可支配收入水平較高的省市。我們打算繼續擴大我們的團隊以期推出更多的產品及額外獲批適應証。

我們亦正對合作夥伴作出評估選擇，以加快商業擴張並最大限度發揮我們的資產在美國市場的市場潛力。我們計劃設定綜合評選標準尋找合作夥伴，有關標準主要包括於腫瘤藥物及靶向適應証方面擁有豐富經驗、擁有極好的商業夥伴往績記錄、有利

商業條款及認可我們管線產品的前景及承擔的商業化團隊。對於我們在美國市場的第一款產品，我們預計主要利用合作夥伴的專業知識、業務網絡及經驗豐富的團隊來加快商業擴張及增加市場覆蓋率。同時，我們計劃逐步提升自身的海外商業化能力並建立我們自己的團隊以商業化在美國市場的後續管線產品。

早在構建我們臨床計劃時，我們便將商業化相關因素納入考慮，如目標患者人群、競爭藥物及市場准入。憑藉我們的市場分析，我們計劃通過考慮定價、市場准入／報銷及直接銷售／分銷渠道，於預推出時或預推出之前為各臨近商業化產品開發銷售及營銷策略。

製造

製造設施

迄今為止，我們尚未開始製造商業產品。我們目前從蘇州康寧傑瑞租用一處2,235平方米的設施，放置我們的製造及研發設施。請參閱「一物業」及「關連交易－一次性關連交易－物業及設備租賃安排」。該製造設施配備兩條1,000L生產線，該等生產線的設計及設立符合國家藥監局及FDA的監管規定以及GMP標準。我們亦正在蘇州市建造我們自有的製造及研發設施以符合國家藥監局和歐盟／FDA的cGMP的規定，預期產能超過30,000L。新設施的I期工程預計於2019年底完工，商業產能為4,000L (2x2,000L)，規劃建築面積為53,867平方米。於往績記錄期間，我們在租賃製造設施生產KN035臨床試驗供應品，包括用於關鍵性試驗的產品。因此，我們計劃於未來幾年繼續在該設施內製造KN035並在適當時候逐步轉至我們的自有設施。倘KN035獲批准，我們計劃在自有設施內進行其他管線產品的商業生產。

CMC

我們的CMC活動主要包括以下方面：

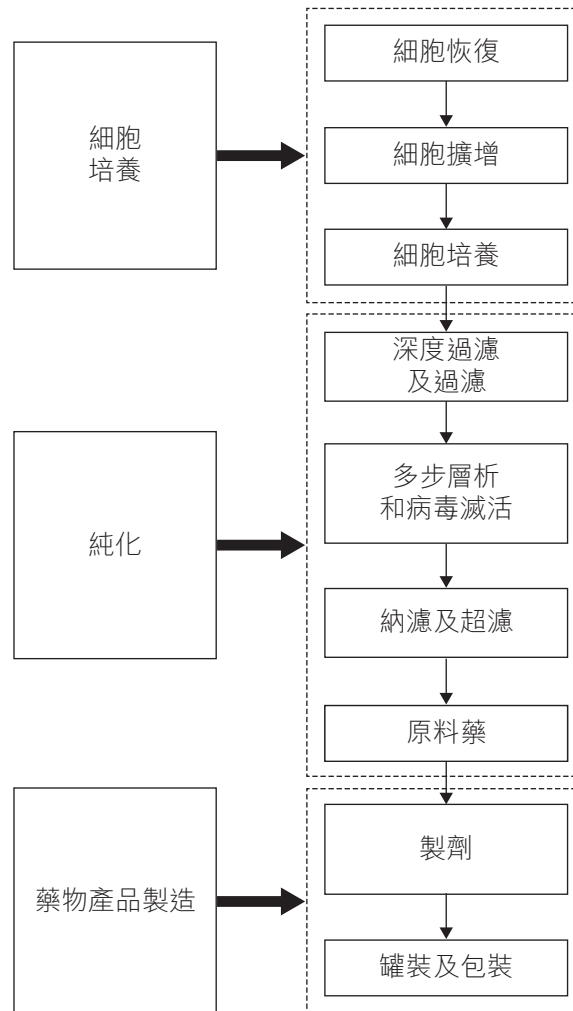
- **工藝開發。**我們的工藝開發涉及優化細胞培養、蛋白純化及藥物配方，以確保以成本效益的方式交付穩定優質的產品。
- **技術轉移。**我們將試點規模藥物生產內開發的技術轉移至工業規模生產的過程。技術的轉移對確保我們製造工藝的穩定性而言至關重要。
- **工藝驗證。**在開發製造工藝的過程中，我們擬對相關工藝進行驗證，以確保工業規模生產將在各批次中產生穩定的質量。

我們的CMC活動亦涉及透過原材料及最終產品質量控制測試確保每一批次所生產產品的一致性與質量。我們亦驗證質量控制中使用的方法，以確保質量控制結果的準確性，並且我們能夠檢測出生產缺陷。我們亦已建立質量保證系統，以監督並確保製造活動符合監管機構制定的GMP標準。請參閱「一 質量管理」。

製造過程

儘管我們的臨床階段候選藥物具有不同的生物製劑格式（包括sdAb、BsAb及融合蛋白），但所有該等生物製劑均為Fc基，其結構類似於原生的人類抗體格式，因此其通常可利用相同的抗體製造過程。

我們的製造過程分為三個階段，即細胞培養階段、純化階段及藥物產品製造階段，載列如下。



細胞培養

細胞培養階段分為細胞擴增及細胞培養，通常需要35日。

- *細胞恢復*。在零下130 °C 或更低溫度下冷藏保存的細胞的復甦。
- *細胞擴增*。我們解凍細胞並將種子細胞培養從搖瓶中轉移到較大的容器（如生物反應器）中，以增加生產所需的活細胞數量。
- *細胞培養*。我們培養細胞以生產靶蛋白。

純化

純化階段通常分為三個步驟，需要七至十日。

- *深度過濾及過濾*。通過深度過濾及過濾去除細胞及細胞雜質以進一步處理細胞培養物。深度過濾主要從培養液中去除細胞，過濾主要去除較小的細胞雜質並在收穫期間控制生物負荷。
- *多步層析和病毒滅活*。通過多步層析去除雜質。憑藉我們的蛋白質工程專業知識及平台，我們的BsAb候選藥物配製穩定，因此我們BsAb候選藥物的一般層析步驟與sdAb及常規單抗類似。通過改變pH、溫度和其他條件使病毒失活。
- *納濾及超濾*。通過納米級孔徑在納濾膜上過濾及去除所有大小的病毒。對於需要相對高濃度抗體溶液的產品，納濾後使用超濾達到最終想要的產品濃度。我們的大多數候選產品都需要超濾。
- *原料藥*。生成原料藥用於最終產品的製造。

藥物產品製造

藥物產品製造階段通常分為兩個步驟。

- *製劑*。使用預定的製劑製備藥物。部分製劑可能需要添加緩衝溶液。
- *罐裝及包裝*。最終產品將進行無菌過濾、灌注、壓塞、封蓋、檢查、貼標籤及包裝。

CMO

於往績記錄期間，我們將候選藥物的若干製造活動外包予於中國及美國精選獲行業認可的獨立第三方CMO。該等外包於比內部製造更高效及於我們尋求降低臨床試驗的監管合規成本時產生。經計及諸多因素（如製造能力及資格、地理位置毗鄰以及往績記錄），我們選擇CMO。為監控及評估CMO的服務，我們每年進行現場審核，以確保CMO全面符合相關監管要求。我們審查CMO製造的每批產品的製造記錄。

我們與若干CMO簽訂工作聲明(SOW)協議，其中載列有關下訂單、付款時間表、監管合規要求、交付驗收、不合格產品補救措施、保密性、知識產權及終止的條款。根據SOW協議，我們提交詳細規定每批產品的交付品類型、單價、數量及要求的生產／交付日期的採購訂單。我們有權對未能符合規格及cGMP的產品要求補救措施。

質量管理

我們認為質量控制及質量保證至關重要，並通過全面的質量管理體系努力確保我們的運營質量。我們的質量控制主要關注原材料質量、製造過程和製成品。

我們的質量管理團隊建立了一套全面的質量控制及質量保證程序，以監督我們的製造過程符合相關監管要求及內部質量要求。我們選擇合資格的原材料供應商，並按照一套嚴格的標準招募製造及質量管理人員。我們對設施及設備進行定期驗證，從而確保我們的過程、方法、程序及設備正常運轉。我們就過程控制及發佈測試制定了一系列預定規範，並審查與製造相關的文件（包括批次記錄及質量控制測試結果）以確保符合規範。對於關鍵程序參數及關鍵質量屬性，我們密切監視結果並由不同人員進行兩輪檢查。我們亦監視製造環境，尤其是對微生物及特定的溫度與濕度等特殊要求。此外，我們專注於設計、建造及運營製造設施，從而符合適用監管要求及嚴格的GMP標準。請參閱「製造－製造設施」。為符合我們目標市場已設立及最新的GMP標準，我們密切關注中國及美國cGMP的最新更新，並在必要時相應地更新我們的內部程序。

截至最後可行日期，我們的質量管理團隊由40名成員組成，並由楊少偉先生領導，其在全球及中國的製藥公司擁有逾20年的質量管理經驗。我們的質量管理團隊分為四個團隊，即質量保證、質量控制、質量合規和質量驗證。我們的質量保證團隊

負責製造過程中的質量監督，包括確保原材料、在製品和最終產品符合質量標準和要求，維護和審查製造記錄，調查偏離質量標準的情況以及實施補救和預防措施。我們的質量控制團隊負責領導全部材料及產品的控制和測試活動。我們的質量合規團隊主要負責確保我們的質量管理體系符合適用的法律法規，了解質量和合規事宜的最新變化，並審查與製造相關的文件。我們的質量合規團隊亦對原材料及包裝材料供應商進行評估和定期審核。我們的質量驗證團隊主要負責確保我們的校準和驗證程序得以實施，並符合GMP要求和遵守適用的法律法規。

原材料

於往績記錄期間，我們主要採購了細胞培養基、層析樹脂、原材料、輔料、包裝材料、納濾及超濾膜、生物反應器及一次性生物工藝袋以及其他輔助材料以用於研發活動。我們的大部分原材料均具有廣泛來源，且我們能夠自眾多供應商處購買該等原材料。我們與我們的製造活動的首選原材料供應商建立了關係，我們認為其有足夠的能力以滿足我們的需求。我們通常按採購訂單訂購原材料，且不會簽訂長期指定產量或最低量的供應安排。我們的信貸期通常為30天至60天。

供應商

於往績記錄期間，我們的主要供應商主要包括機械及設備供應商以及我們新設施的建築服務供應商，以及我們臨床試驗及臨床前期研究的原材料供應商及第三方服務供應商。我們與我們的主要供應商保持了約二至三年的穩定業務關係。就我們新設施相關機械設備及建築服務的採購而言，我們通常按照付款時間表結算款項。關於原材料採購，請參閱「一 原材料」。關於CRO，請參閱「一 研發 – CRO」。

截至2017年及2018年12月31日止年度以及截至2019年6月30日止六個月，我們自五大供應商的採購額分別為人民幣15.3百萬元、人民幣27.5百萬元及人民幣22.5百萬元，分別佔我們採購總額的41.7%、45.6%及43.5%。同期我們自最大供應商的採購額分別為人民幣5.1百萬元、人民幣8.2百萬元及人民幣7.4百萬元，分別佔我們採購總額的14.0%、13.6%及14.3%。於往績記錄期間，據董事所知，概無董事、其聯繫人或任何擁有超過5%的已發行股本的股東於我們五大供應商中任何一家擁有任何權益。

庫存管理

我們的庫存包括原材料。我們通常維持原材料的庫存水平以支持一個月的生產需求。我們已建立一個庫存管理系統，用於監控倉儲過程的每個階段。我們的製造設施設有一個倉庫。倉庫人員負責原材料的檢驗、儲存和分配。原材料根據其儲存條件要求、性質、用途和批號分別存放在倉庫的不同區域。

知識產權

我們認識到知識產權對我們業務的重要性，並致力於知識產權的發展和保護。目前，中國及美國為我們的主要目標市場。截至最後可行日期，我們於中國擁有一項涉及KN026的專利、於澳大利亞與思路迪共同擁有一項涉及KN035的專利且與蘇州康寧傑瑞共同擁有五項涉及我們CRIB及CRAM平台的專利，其中兩項獲授於中國，一項獲授於美國。截至同日，我們於全球範圍內擁有或共同擁有23項與我們候選藥物及技術平台相關的專利申請。於該23項專利申請中，四項位於中國，三項位於美國，而有兩項為PCT申請，預計將於中國及美國進入國家階段，我們認為其將對我們的業務而言屬重大。此外，截至最後可行日期，若干專利申請處於由蘇州康寧傑瑞轉讓予我們的過程中。我們亦獲得蘇州康寧傑瑞的兩項中國專利申請及兩項PCT申請的獨家許可，用於我們若干候選藥物的開發及商業化。請參閱「關連交易－獲豁免持續關連交易－專利許可安排」。

我們擁有、共同擁有涉及KN046、KN026及KN035以及CRIB及CRAM平台的專利及／或專利申請或已獲該等專利及／或專利申請的許可。KN019目前涉及於中國授予第三方持有的兩項專利，目前預期於2021年到期。我們計劃在該等專利到期後將KN019商業化（倘獲批准）。有關風險，請參閱「風險因素－與知識產權有關的風險－知識產權及其他法律法規可予變更，這可能會降低我們知識產權的價值及損害我們候選藥物的知識產權保護」。

下表概述與我們管線候選藥物及技術平台相關的重大專利及專利申請的詳情。

產品/平台	專利編號	專利名稱 ⁽¹⁾	申請人/擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請日期	授權日	到期日
KN046	PCT/CN2019/089980	二聚體及其用途	江蘇康寧保萊	涉及KN046分子、製備方法及於 癌症治療中的使用	PCT	申請中	所有權	2019年6月4日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽³⁾
	PCT/CN2019/086821	二聚體及其用途	江蘇康寧保萊	涉及KN046分子、製備方法及於 癌症治療中的使用	PCT	申請中	所有權	2019年5月14日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽³⁾

產品/平台	專利編號	專利名稱 ⁽¹⁾	申請人/擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請日期	授權日	到期日
KN026	CN2015100080458	具有共同輕鏈的雙特異性 抗體或抗體混合物	江蘇康寧保瑞	涉及KN026分子、製備方法及於 HER2高表達腫瘤治療中的使 用	中國	授權	所有權	2015年1月8日	2019年10月15日	2035年1月
	CN2016800051674	具有共同輕鏈的雙特異性 抗體或抗體混合物	江蘇康寧保瑞	涉及KN026分子、製備方法及於 HER2高表達腫瘤治療中的使 用	中國	實質性審查	所有權	2016年1月8日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽³⁾
	US15541921	具有共同輕鏈的雙特異性 抗體或抗體混合物	江蘇康寧保瑞	涉及KN026分子、製備方法及於 HER2高表達腫瘤治療中的使 用	美國	實質性審查	所有權	2016年1月8日	N/A ⁽⁴⁾	N/A

產品/平台	專利編號	專利名稱 ⁽¹⁾	申請人/擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請日期	授權日	到期日
KN035	CN201680031072X	針對程序性死亡配體(PD-L1)的單域抗體及其衍生蛋白	江蘇康寧保瑞、思路迪	涉及KN035分子及於癌症治療中的使用	中國	實質性審查	與思路迪共同擁有，且僅限於腫瘤治療領域	2016年8月1日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽²⁾
	US15748438	針對程序性死亡配體(PD-L1)的單域抗體及其衍生蛋白	江蘇康寧保瑞、思路迪	涉及KN035分子及於癌症治療中的使用	美國	發佈	與思路迪共同擁有，且僅限於腫瘤治療領域	2016年8月1日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽²⁾

產品/平台	專利編號	專利名稱 ⁽¹⁾	申請人/擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請日期	授權日	到期日
CRIB	CN2011104591007	基於電荷網絡的異二聚體	江蘇康寧保瑞、蘇州康寧保瑞	涉及一種經修改的雙特异性抗體，該等抗體的製備方法(包括KN026的Fc)	中國	授權	與蘇州康寧保瑞共同擁有；腫瘤治療領域的專有權	2011年12月31日	2015年2月	2031年12月
		FC改造方法及異二聚體蛋白的製備方法	蘇州康寧保瑞							
	CN2015109389950	基於CH3結構域的異二聚體分子，其製備方法及用途	蘇州康寧保瑞、江蘇康寧保瑞	涉及一種經修改的雙特异性抗體，該等抗體的製備方法	中國	實質性審查	與蘇州康寧保瑞共同擁有；腫瘤治療領域的專有權	2015年12月16日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽³⁾

產品/平台	專利編號	專利名稱 ⁽¹⁾	申請人/擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請日期	授權日	到期日
	CN2016800732863	基於CH3結構域的異二聚體分子、其製備方法及用途	蘇州康寧保瑞、江蘇康寧保瑞	涉及一種經修改的變異性抗體，該等抗體的製備方法(包括KN026的Fc)	中國	實質性審查	與蘇州康寧保瑞共同擁有；腫瘤治療領域的專有權	2016年12月16日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽²⁾
	US16062405	基於CH3結構域的異二聚體分子、其製備方法及用途	蘇州康寧保瑞、江蘇康寧保瑞	涉及一種經修改的變異性抗體，該等抗體的製備方法(包括KN026的Fc)	美國	實質性審查	與蘇州康寧保瑞共同擁有；腫瘤治療領域的專有權	2016年12月16日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽²⁾

產品/平台	專利編號	專利名稱 ⁽¹⁾	申請人/擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請日期	授權日	到期日 ⁽²⁾
CRAM	CN2013103137637	利用電荷排斥作用製備同二聚體蛋白混合物的方法	蘇州康寧保瑞、江蘇康寧保瑞	涉及單細胞系同二聚體蛋白的製備方法	中國	授權	與蘇州康寧保瑞共同擁有；腫瘤治療領域的專有權	2013年7月25日	2015年3月	2033年7月
	US14416817	利用電荷排斥作用製備同二聚體蛋白混合物的方法	蘇州康寧保瑞、江蘇康寧保瑞	涉及單細胞系同二聚體蛋白的製備方法	美國	授權	與蘇州康寧保瑞共同擁有；腫瘤治療領域的專有權	2013年7月25日	2017年7月	2034年1月

產品/平台	專利編號	專利名稱 ⁽¹⁾	申請人/擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請日期	授權日	到期日
KN035	PCT/CN2016/092679	針對程序性死亡配體(PD-L1)的單域抗體及其衍生物	蘇州康寧保瑞	針對抗PD-L1 VHH序列以及CDR；於癌症、傳染病和慢性炎症疾病治療中的使用；覆蓋	PCT	發佈	在腫瘤治療領域進行開發及商業化的獨家許可	2016年8月1日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽²⁾
	CN2016800310151	針對程序性死亡配體(PD-L1)的單域抗體及其衍生物	蘇州康寧保瑞	KN046的抗PD-L1結構域和部 分KN035	中國	實質性審查	在腫瘤治療領域進行開發及商業化的獨家許可	2016年8月1日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽²⁾

產品/平台	專利編號	專利名稱 ⁽¹⁾	申請人/擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請日期	授權日	到期日
KN046	CN2016103325907	針對CTLA4的單域抗體及其衍生物	蘇州康寧保瑞、張喜田、張欣 ⁽³⁾	針對一組抗CTLA4 VHH序列及CDR；於癌症和傳染病治療中的使用；覆蓋任何獨特異性抗體，BsAb或融合蛋白使用的有向群中的任何抗CTLA-4 VHH序列或CDR；包括KN046	中國	處於實質性審查階段；待分配給審查員	在腫瘤治療領域進行開發及商業化的獨家許可	2016年5月19日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽²⁾
	PCT/CN2017/085038	針對CTLA4的單域抗體及其衍生物	蘇州康寧保瑞、張喜田、張欣 ⁽³⁾	針對一組抗CTLA4 VHH序列及CDR；於癌症和傳染病治療中的使用；覆蓋任何獨特異性抗體，BsAb或融合蛋白使用的有向群中的任何抗CTLA-4 VHH序列或CDR；包括KN046	PCT	已在中美等國提交國家階段的申請	在腫瘤治療領域進行開發及商業化的獨家許可；全球	2017年5月19日	N/A ⁽⁴⁾	N/A ⁽²⁾

縮略語：N/A=不適用

- (1) 由徐博士及受僱提供服務而對該發明做出貢獻的人士發明。概無發明人士對相關專利權享有所有權。
- (2) 在獲授該等專利後，專利屆滿日期將為自專利申請日期起20年。
- (3) 張欣女士是張喜田先生的女兒。自2015年10月至2018年3月，蘇州康寧傑瑞與張喜田先生、張欣女士及由張欣女士控制的中國公司訂立一系列協議，據此（其中包括），蘇州康寧傑瑞、張喜田先生及張欣女士共同提交專利申請並協定(i)張喜田先生及張欣女士僅擁有就單一抗CTLA-4單特異性抗體的研發、生產及商業化（其應用了該專利申請所指抗CTLA-4 VHH序列組中的特定序列）而自行或以對外許可的形式使用該專利申請及該專利申請項下所授出任何專利的專有權。請參閱上文所載「專利保護範圍」；及(ii)除上述特定抗CTLA-4單特異性抗體外，蘇州康寧傑瑞擁有就任何BsAb、融合蛋白及任何其他單特異性抗體的研發、生產及商業化而自行或以對外許可的形式使用該專利申請及該專利的專有權。因此，蘇州康寧傑瑞及該兩名個人的專有權已就非重疊產品的開發及商業化訂約劃分專利申請中的專利權。根據灼識諮詢的資料，這種做法在製藥行業屬常見。由於蘇州康寧傑瑞及該兩名個人的專利權已於有關協議下明確劃定，而我們於開發KN046時僅使用了蘇州康寧傑瑞於腫瘤治療領域就專利申請而向江蘇康寧傑瑞獨家許可的專利權，故中國法律顧問認為，張喜田先生及張欣女士就KN046的專利申請概無任何研發、應用、製造或商業化的專利權利或權益。
- (4) 於最後可行日期，該等專利尚未授出。

個別專利期可能因取得專利所處國家而異。在我們已提交專利申請的多數國家(包括中國及美國)，授予的專利期一般為該專利於相關國家所依據的最早非臨時專利申請提交日期起計20年。在美國，一項專利的期限在若干情況下可通過調整專利期予以延長。就調整專利期而言，倘USPTO的行政延誤時間超過專利申請人在申請過程中自身延誤的時間，則專利期予以延長；而倘一項專利因屆滿日期較早的一項共有專利而最終被拒絕受理，則專利期可予縮短。

此外，在美國，我們可申請將專利期至多延長五年，以補償《1984年藥品價格競爭與專利期補償法案》(稱作《哈奇－韋克斯曼修正案》)項下的臨床試驗及FDA監管審核流程中損失的專利期。確切的延長期限取決於我們在臨床研究以及從FDA取得BLA批准的所用時間。但專利期延期不得將一項專利的剩餘期限延長至自產品批准日期起合共14年以上，每項藥物僅可對一項專利延期，且只有涵蓋獲批准藥物、其使用方法或製造方法的專利要求可予延期。在若干其他外國司法管轄區，亦存在補償監管延誤的類似延期。

我們以品牌名「康寧傑瑞」開展業務。截至最後可行日期，我們在香港擁有一個商標，在中國擁有七個商標。我們已與蘇州康寧傑瑞達成協議，據此，蘇州康寧傑瑞將成為我們兩個中國商標的共同擁有人。我們亦擁有三個域名。詳情請參閱本招股章程「附錄五－法定及一般資料－B.有關我們業務的其他資料－2.知識產權」。

我們依靠專利、商標和商業秘密以及僱員及第三方保密協議的組合來保護我們的知識產權。該等協議規定，在個人與我們建立關係的過程中開發或個人獲悉的所有機密信息應予以保密，除特殊情況外，不得向第三方披露。此外，我們的風險管理政策規定，我們所有關鍵的科技人員已簽訂協議，該等協議通常要求彼等將其受僱於我們期間的創意、發展、發現及發明披露並轉讓給我們。

截至最後可行日期，我們並無牽涉任何有關我們可能成為索償人或答辯人的任何可能受到威脅或懸而未決的知識產權方面的法律程序，亦未收到有關侵犯該等知識產權的任何索賠通知。

僱員

截至最後可行日期，我們共有220名僱員。下表按職能列出我們截至最後可行日期的僱員。

	<u>僱員人數</u>
管理	10
研發	68
審計及內部控制	4
製造	64
採購倉庫	11
質量管理	40
營運	<u>23</u>
合計	<u><u>220</u></u>

我們通過招聘網站、招聘員、內部推薦和招聘會招聘僱員。我們為商業化團隊的僱員提供新僱員培訓以及專業和合規培訓計劃。

我們與僱員訂立僱傭合約，涵蓋工資、福利及解僱理由等事宜。僱員的薪酬待遇包括薪金和獎金，該等薪金和獎金通常由彼等的資質、行業經驗、職位和業績決定。我們按照中國法律法規的規定為僱員繳納社會保險金和住房公積金。

截至最後可行日期，我們尚未成立工會。於往績記錄期間及截至最後可行日期，我們並無任何可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的重大勞資糾紛或罷工。

保險

我們根據中國法律法規要求以及我們對運營需求的評估和行業慣例投保。我們就新設施投保。根據中國的行業慣例，我們選擇不購買特定類型的保險，例如業務中斷保險或關鍵人員保險。董事認為，我們現有的保險範圍足以涵蓋我們目前的業務，並符合中國的行業慣例。

執照和許可證

我們需要接受定期檢查、檢驗和審核，並且需要維護或更新我們業務所需的許可證、執照和證書。中國法律顧問已告知我們，截至最後可行日期，我們已從有關政府部門獲得所有對我們在中國業務營運屬重要的執照、批准及許可。

物業

自有物業

我們的總部位於江蘇省蘇州市。截至最後可行日期，我們於中國擁有一幅面積為50,001.45平方米的地塊的土地使用權，我們正在該土地上建造將作為我們的製造及研發設施的樓宇。我們新設施的I期規劃建築面積為53,867平方米，預計於2019年底完工。

獨立物業估值師仲量聯行出具的物業估值報告（載於本招股章程附錄三）列明我們截至2019年10月31日的自有土地及在該等土地上進行的在建工程詳情。據仲量聯行評估，截至2019年10月31日，我們的自有物業權益約為人民幣230.6百萬元。地塊被抵押作為銀行借款的抵押品。詳情請參閱「財務資料－債務」。據中國法律顧問告知，在上述抵押的規限下，我們有權在房地產權證指明的使用範圍與期限內佔用及使用該地塊。

租賃物業

截至最後可行日期，我們已租賃總建築面積約2,899.16平方米的五項物業，其中一項乃從蘇州康寧傑瑞租賃。下表載列我們截至最後可行日期的租賃物業詳情。

地址	用途	建築面積 (平方米)	租賃期限
中國上海市浦東新區 商城路800號721室	辦公場所	55.5	2018年6月26日至 2020年6月25日

業 務

地址	用途	建築面積 (平方米)	租賃期限
中國上海市浦東新區 商城路800號722室	辦公場所	144.53	2018年6月26日至 2020年6月25日
中國上海市浦東新區 商城路800號618室	辦公場所	216.13	2019年2月14日至 2021年2月13日
中國北京市朝陽區 西大望路63號院50棟 地下1層200室A22	辦公場所	248	2019年1月28日至 2021年2月27日
中國江蘇省蘇州市星湖街218號 生物納米園C23樓四層及五層	製造及研發	2,235	2019年6月1日至 2021年12月31日

我們在與所有出租人訂立租賃協議前，已要求其提供必要文件及有效的業權證明書，且我們不會就存在業權缺陷的物業訂立租賃協議。截至最後可行日期，該五份租賃協議均未在有關機構登記。中國法律顧問認為，未登記租賃協議不會影響租賃協議的有效性，但有關地方住房管理機構可要求我們在規定時間內完成登記，我們可能須就延誤登記的每項該等租賃物業繳納人民幣1,000元至人民幣10,000元的罰款。

環境保護、職業健康與安全

我們受中國環境保護及職業健康與安全法律法規的約束。然而，由於我們於往績記錄期間並未開始製造，故此期間我們並未產生重大環保費用。於往績記錄期間及截至最後可行日期，我們遵守中國相關環境及職業健康與安全法律法規，且我們並無任何對我們同一時期的業務、財務狀況或經營業績有重大不利影響的事件或投訴。

我們努力為僱員提供安全的工作環境。我們已實施工作安全守則，列出安全措施、事故預防和事故報告。我們負責製造和質量控制及保證的僱員須具備相關資格，並在工作時佩戴合適的安全裝備。

獎項和認可

下表載列我們於往績記錄期間獲得的主要獎項及認可概要。

獎項／認可	授予日期	授予機構
2019年度生物醫藥最佳投資案例獎	2019年4月	浩悅資本
2018年度蘇州市獨角獸培育企業	2018年10月18日	蘇州市人民政府辦公室
2018未來醫療100強－中國醫藥榜 TOP100	2018年12月	蛋殼研究院
2017年度最具投資價值醫療健康企業	2017年	中國醫療諮詢

合規和法律程序

在日常業務過程中，我們可能會不時涉及法律程序。於往績記錄期間及截至最後可行日期，我們及董事均未涉及任何可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的訴訟、仲裁或行政程序。截至最後可行日期，我們並不知悉任何可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的針對我們或董事的待決或潛在的訴訟、仲裁或行政程序。

據中國法律顧問告知，於往績記錄期間及截至最後可行日期，我們已在所有重大方面遵守相關中國法律法規。