

## 業 務

### 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制劑平台。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生物制劑療法。

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，為潛在突破性的新一代腫瘤免疫特效藥。截至數據截止日期，我們於澳大利亞及中國進行的I期臨床試驗在所有受試者中檢測到3.0 mg/kg或更高劑量水平(RP2D)的KN046，整體DCR為52.0%以及共計22名(45.8%)受試者出現靶病灶收縮。初步結果顯示了對NPC、NSCLC及胰腺癌的早期療效信號以及良好的安全性。我們已經在選定適應症上採用快速／首次進入市場的方法，並計劃在2021年提交BLA用於晚期無法切除／轉移NPC。我們亦已就幾種主要癌症適應症（包括NSCLC、TNBC及ESCC）啟動臨床試驗。
- **KN026** — 新一代抗HER2 BsAb抗體，可以同時結合兩種不同的經臨床驗證的HER2表位，從而產生潛在的優異療效。截至數據截止日期，於我們KN026的中國I期臨床試驗中，DCR為55.6%，且KN026顯示，對之前重度治療的乳腺癌患者具有早期療效信號以及良好的安全性。我們計劃於2020年上半年完成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（包括乳腺癌及GC/GEJ）進行Ia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潛在的應用。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免疫失調的適應症。
- **KN035** — 可能是全球第一種可皮下注射的PD-L1抑制劑，具有安全性、便利性、順應性、適用於不適合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，其目前正在中國進行dMMR/MSI-H實體瘤的II期臨床試驗及BTC的III期關鍵性試驗。

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，四種該等候選物已於該期間提交BLA。我們的團隊亦已在

## 業 務

高影響力的期刊（包括《Cancer Cell》及《Immunity》）上發表了14篇論文。截至最後可行日期，我們與蘇州康寧傑瑞於中國及美國等地共同擁有五項涉及我們的CRIB及CRAM平台的專利。截至同日，我們擁有或共同擁有全球27項與我們的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

我們正在研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）為潛在突破性的新一代腫瘤免疫特效藥。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，已成為包括各種癌症適應症治療標準的成功療法。然而，許多癌症患者對PD-(L)1或CTLA-4的單藥阻斷有有限的反應。根據同一資料來源，迄今為止，一種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，與單一藥劑的單藥療法相比，其緩解率及耐受性療效顯著提升。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，與單一藥劑的單藥療法相比，所匯報的治療相關TEAE明顯更多。該毒性特徵表明存在安全隱患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過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進入主要腫瘤相關微環境中。根據I期臨床試驗可用結果，KN046已具有良好的

## 業 務

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，出現3級或更高級別的治療相關TEAE的受試者僅分別佔參與受試者的17.1% (95% CI、7%至34%) 及14.3% (95% CI、5%至29%)。截至同日，在澳大利亞I期臨床試驗中，有31名 (88.6%)受試者接受3.0 mg/kg或更高劑量水平Q2W (建議II期劑量或RP2D) 的KN046，而在11名治療超過12周的受試者中，僅有1名受試者因治療相關的TEAE而終止治療。截至同日，在中國I期臨床試驗中，有41名(97.6%)受試者接受3.0 mg/kg或更高劑量水平Q2W/Q3W (RP2D)的KN046，而在9名治療超過12周的受試者中，並無受試者因治療相關的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功效。截至數據截止日期，澳大利亞及中國I期臨床試驗中接受KN046的RP2D的受試者中，總體DCR為52.0%，且共有22名 (45.8%)受試者出現靶病灶收縮。我們的KN046在NPC、NSCLC及胰腺受試者身上顯示出早期療效信號。

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的總體IND批准。我們已完成澳大利亞的Ia期臨床試驗，並且正在完成中國的I期臨床試驗劑量遞增研究。於2019年5月，我們在中國針對NSCLC、TNBC及ESCC開始了三項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) 為單特異性抗體。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高表達癌症適應症 (如胃腸道癌、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症範圍解決未獲滿足的藥物需求。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。截至數據截止日期，於我們的KN026中國I期臨床試驗中，DCR為55.6%，並且入組受試者中有七名(77.8%)發生靶病灶收縮。我們的KN026於經過多

## 業 務

次前期治療後顯示出對HER2高表達乳腺癌患者的療效（包括曲妥珠單抗、小分子靶向藥物及研究性ADC候選藥物）。在臨床前期研究中，KN026在不同HER2高表達癌細胞系方面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總體IND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。我們亦於中國進行了HER2過度表達GC/GEJ的II期臨床試驗，並且於美國進行了包括乳腺癌及GC/GEJ在內的HER2過度表達實體瘤的Ia期臨床試驗。

### **臨床前候選藥物**

我們有四種臨床前雙特異性候選藥物，其針對多種途徑以調節腫瘤微環境。我們正處於實施臨床前期研究階段，並計劃於未來兩年內將一個或兩個候選藥物提交IND。

### **其他內部開發候選藥物的強大管線**

除KN046及KN026外，我們亦有兩種具有重要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，因此可導致不必要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疾病，而彼等未得到有效治療，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。考慮到該等適應症為批准的適應症，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症，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引起的免疫紊亂（如嚴重的irAE、GvHD及CRS）的潛在應用。



## 業 務

### **KN035 – 具有近期商業化潛力的皮下PD-L1抑制劑**

我們內部已發明KN035並且目前正在與思路迪對其進行聯合開發。KN035極可能成為全球首創的可皮下注射的PD-L1抑制劑。目前，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，皮下注射具有安全性、便利性、順應性、適用於不適合輸液的患者以及較低的醫療成本等優點。皮下注射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年推出赫賽汀皮下注射劑，僅在推出後四年內，該注射劑便獲得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。

根據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，且有權享有於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受益於潛在重磅藥物的銷售。

### **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制劑平台，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開發及製造一條強大的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蛋白質工程方面擁有深厚的專業知識使我們能夠開發不同結構的蛋白質構件，包括傳統單克隆抗體、sdAb、雙特異性抗體及工程蛋白。憑藉我們的專有CRIB及CRAM平台，我們能設計及評估該等構件的多種組合及在開發早期選擇最佳的候選藥物。因此，我們已成功地從不同的生物制劑結構中開發了四種臨床階段候選藥物，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，這在臨床研究能夠獲得快速反應以增加選擇適應症的靈活性及使臨床開發的效率及效能最大化。

## 業 務

- **工藝開發專業知識。**我們的臨床資產足以證明我們的工藝開發能力，包括異質二聚體抗體及新型及／或複合融合蛋白（如KN019、KN046及KN035）。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，我們與蘇州康寧傑瑞共同擁有五項涵蓋我們的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。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年末完工。我們新設施的設計符合國家藥監局及歐盟／FDA的cGMP的規定，由我們高標準的內部質量系統提供支持。我們已向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平台使我們同一穩定細胞系的多種抗體，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。

### 由經驗豐富的管理層團隊做支撐的有遠見創始人

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制劑。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2018年江蘇創新創業十佳人才之一。徐博士多年來一直從事腫瘤、免疫學及蛋白質化學等前沿研究，於大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，其得以了解最新學術研究及行業發展趨勢。

徐博士由一支擁有廣泛互補技能（涵蓋生物製藥研究、臨床開發及製造等），以及國內外生物科技公司行業經營的高級管理層團隊做支撐。

## 業 務

### 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症開發同時靶向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，我們計劃於2019年第三季度在中國開啟的I期（劑量遞增）臨床試驗的緊密擴張階段，策略性地將重點放在使用*KN046*作為單一療法治療晚期無法切除／轉移性NPC、尿路上皮癌及黑素瘤。患有該等末線適應症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症相比患者規模較小的單臂註冊臨床試驗。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年就該適應症向國家藥監局提交BLA。
  - *主要適應症*。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了用於多種主要癌症適應症的*KN046*，包括但不限於NSCLC、TNBC及ESCC。我們亦將考慮探索無法獲得EGFR或ALK定向治療的適應症。我們啟動了兩項針對非EGFR和非ALK突變的局部晚期無法切除或轉移性NSCLC的II期臨床試驗，包括一項針對PD-(L)1難治性癌症患者。我們還啟動了分別針對局部晚期或轉移性TNBC和局部晚期／復發或轉移性ESCC的Ib/II期臨床試驗及II期臨床試驗。如果該等臨床試驗的初步結果良好，我們可以啟動III期試驗並將該等試驗拓展到美國作為全球性的試驗，但需獲得FDA的IND批准。
  - *聯合療法*。作為潛在的新一代基於免疫腫瘤學的基石藥物，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）組合方面具有顯著潛力。於我們產品管線內，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*」。

## 業 務

- *未滿足醫療需求的適應症*。我們正在積極尋求具有未滿足醫療需求的適應症，例如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症的臨床試驗，我們計劃在中國啟動針對特定亞型的局部晚期無法切除或轉移性軟組織肉瘤的關鍵性試驗。如果初步結果呈正值，我們計劃把此試驗擴展至美國，並形成一個全球性的試驗，但須從FDA獲得IND批准。
- *KN026*。由於HER2高表達癌預期對抗HER2抗體藥物最為敏感，我們計劃在KN026臨床開發計劃中將戰略性地重點放在HER2高表達癌上。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III期臨床試驗，以研究結合化療作為一線治療的KN026。根據KN026-CHN-001試驗及KN026-US-001試驗的臨床數據，我們可能考慮對乳腺癌第三線進行關鍵性試驗或晚期治療。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聯合治療進行II期籃子試驗。研究表明，曲妥珠單抗及帕妥珠單抗聯合治療尿路上皮癌患者的ORR達到33.3%。因此，我們認為KN026/KN046聯合治療有可能提供更好的ORR及DOR，從而可能轉化為進一步改善總生存期獲益，並可使尿路上皮癌無化療的一線治療成為可能。倘觀察到對大多數選取的適應症有良好的功效，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

憑借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。我們正處於實施臨床前期研究階段，並計劃於未來兩年內將一個或兩個候選藥物提交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，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。



---

## 業 務

---

### 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制劑的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訓擴增流程。

我們打算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。

我們腫瘤管線產品的穩健發展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，我們計劃對在中國的產品商業化構思清晰的路線圖。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腫瘤療法。我們計劃組建一隻在製藥業擁有豐富經驗的核心商業化領導團隊，並計劃繼續在未來幾年內增大對預期產品發佈的期望。

## 業 務

### 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。我們採用內部開發及合作的混合策略，開發使用KN046及KN026的聯合療法，並針對不斷增長的聯合療法市場中的商機。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學候選藥物，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 <sup>(1)</sup>	商業化權利	臨床前	劑量遞增 Ia/I期	劑量擴展 Ib/II期 <sup>(2)</sup>	關鍵性 II/III期
KN046*	PD-L1/ CTLA4	實體瘤 <sup>(3)</sup> 、NSCLC、 TNBC、胰腺癌	全球	中國			
				澳大利亞			
KN026	HER2/ HER2	HER2過度表達mBC及 GC/GEJ	全球	中國			
				美國			
KN019	B7	RA、腎移植後 排斥反應	全球	中國			
KN035	PD-L1	BTC、MSI-H或dMMR 實體瘤、HCC、GC	合作開發 <sup>(4)</sup>	中國			
				世界其他地區 <sup>(5)</sup>			
KN052	尚未披露的雙特異性 <sup>(6)</sup>		全球				
KN053			全球				
KN055			全球				
KN058			全球				
			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 = 胃食管結合部癌；HCC = 肝細胞癌；BTC = 膽管癌；RA=類風濕性關節炎；MSI-H=高微衛星不穩定性；dMMR=DNA錯配修復。

\* 指核心產品。

- (1) 我們亦計劃(i)為食管鱗狀細胞癌及軟組織肉瘤開發KN046；及(ii)為胃癌及其他種類的胃腸癌、尿路上皮癌及卵巢癌與KN046結合開發KN026。
- (2) 部分適應症在開展關鍵性臨床試驗前可能不需要進行非關鍵性II期臨床試驗。
- (3) 注重於晚期無法切除轉移性鼻咽癌、尿路上皮癌及黑素瘤。
- (4) 我們內部發明了KN035，且目前正與思路迪對其聯合開發進行臨床試驗。根據相關合作開發協議，收到KN035的BLA批准後，思路迪將負責KN035的全球商業化。我們有權製造並向思路迪供應KN035，並有權享有利潤分成。請參閱「－我們的合作安排－與思路迪訂立合作開發協議」。

## 業 務

- (5) 包括在美國及日本的臨床試驗。
- (6) 由於商業敏感性，我們並未披露與該等腫瘤治療BsAb候選藥物的其他詳情。

### 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過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，許多癌症病人單獨對PD-(L)1或CTLA-4抑制劑的反應有限。PD-1/CTLA-4綜合療法已證明對若干症狀的療效更好。然而，綜合療法涉及安全疑慮且治療範圍較窄。作為雙重阻斷療法，KN046對單藥免疫檢查點抑制劑具有潛在療效優勢。與經過證明的綜合療法相比，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。

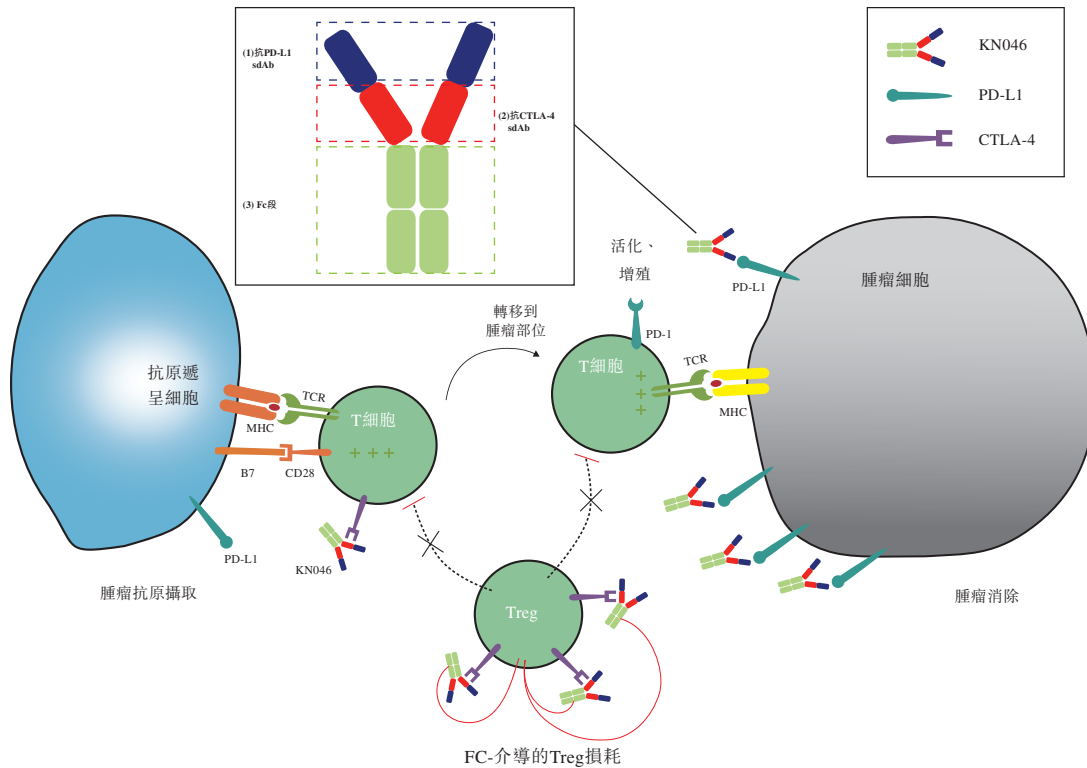
2018年7月，我們已就KN046啟動臨床試驗獲得國家藥監局的整體IND批准。KN046是唯一進入II期臨床試驗的PD-(L)1/CTLA-4候選藥物。我們正於中國、澳大利亞及美國實施一項針對一系列癌症適應症的全面臨床試驗發展計劃，該計劃乃作為單一療法或與其他療法結合，旨在支持KN046在中國及美國針對多個適應症的註冊。截至最後可行日期，我們已於澳大利亞完成Ia期臨床試驗，並正於中國進行I期臨床試驗的劑量遞增研究（Ia期）過程中。我們亦已啟動多項正在進行中的針對多種適應症的II期臨床試驗。

#### 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粘合物對T細胞活性有抑制效果。PD-1的配體PD-L1與PD-1相互作用以於效應期抑制活躍的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，腫瘤細胞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對腫瘤宿者調節性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可促進T細胞活化和增殖、恢

## 業 務

復T細胞免疫應答，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。



如上圖所示，KN046由兩種不同的sdAb及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 (PD-L1 sdAb)和CTLA-4 (抗CTLA-4 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，以進一步改善安全性和功效。

- (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。



## 業 務

- (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阻斷通過互補決定區（CDR）的空間位阻效來阻斷CTLA-4/B7之間的相互結合。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，該功能能破壞表達抗原靶細胞。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。腫瘤宿者調節性T細胞對CTLA-4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的功效。

### 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過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為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（阿斯利康及MedImmune的Imfinzi (durvalumab)、羅氏及基因泰克的特善奇（阿特珠單抗）、Merck KGaA及輝瑞的Bavencio (avelumab))。該等PD-(L)1抑制劑獲批准用於10多種適應症，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的單藥治療或與Opdivo的聯合治療。上述所有免疫檢查點抑制劑在美國獲得批准。

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腫瘤異常的局部晚期或轉移性NSCLC的Opdivo、用於無法切除或轉移性黑素瘤及EGFR/ALK陰性轉移性非鱗狀NSCLC的Keytruda、君實用於無法切除、轉移性惡性黑素瘤的拓益（特瑞普利單抗），以及信達生物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Ailituo（卡瑞利珠單抗）。

## 業 務

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症帶來突破性治療。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藥療法的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藥療法。

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無法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) 聯合療法比單藥療法更有效，其比較結果詳情載列如下。

適應症	臨床研究	樣品量	療法類型	客觀緩解率
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 <sup>(1)</sup>	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

## 業 務

儘管與單一療法相比療效更佳，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「一 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。

適應症	臨床研究	樣品量	劑量	療法類型	安全性特徵		
					治療 – 有關任何級別的 TEAE	3級或以上治療 – 有關TEAE	由於毒性不耐受導致治療中斷
1L轉移性黑素瘤	III期試驗 (NCT01844505)	314	服用四劑1 mg/kg的nivolumab及3 mg/kg Q3W的ipilimumab後，服用3 mg/kg Q3W的nivolumab	聯合療法 (nivolumab及ipilimumab)	96%	59%	40%
		316	3 mg / kg Q 2 W 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	服用四劑3 mg/kg的nivolumab及1 mg/kg Q3W的ipilimumab後，服用3 mg/kg Q2W的nivolumab	聯合療法 (nivolumab及ipilimumab)	73%	32%	13%
		74	3 mg / kg Q 2 W 的 nivolumab	Nivolumab	70%	20%	7%
晚期或轉移性RCC	III期試驗 (NCT02231749)	425	服用四劑3 mg/kg的nivolumab及1 mg/kg Q3W的ipilimumab後，服用3 mg/kg Q2W的nivolumab	聯合療法 (nivolumab及ipilimumab)	93%	46%	22%
		168	0.3、2或10mg/kg Q3W 的nivolumab	Nivolumab <sup>(1)</sup>	73%	11%	7%

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。** 由於安全隱患，經批准的Opdivo與Yervoy聯合療法的劑量(i)為1.0 mg/kg的Opdivo及3.0 mg/kg的Yervoy Q3W服用四劑（不超過12週）用於無法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服用四劑（不超過12週）用於晚期RCC和MSI-H或dMMR轉移性CRC。治療持續使用時間及藥效時長的限制條件限制了聯合療法的有效性。

## 業 務

### 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與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	安全性特徵		
		任何級別治療的相關TEAE	3級或以上級別治療的相關TEAE	因毒性不耐受而終止治療
			% (n/N)	
I期(N=35)	澳大利亞	65.7% (95% CI、48%至81%)	17.1% (95% CI、7%至34%)	8.6%
Ia期(N=42)	中國	78.6% (95% CI、63%至90%)	14.3% (95% CI、5%至29%)	4.8%

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的濃度在健康組織可能誘導的毒性。



## 業 務

- **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間的增加而加重。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前景良好的功效。下表載列在I期臨床試驗觀察到的有關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				治療週期12週及以上的患者			
		受試患者 (N1)	治療終止		治療中	受試患者 (N2)	治療終止		治療中
			因毒性 不耐受 <sup>(1)</sup>	非因毒性 不耐受 <sup>(1)</sup>			因毒性 不耐受 <sup>(1)</sup>	非因毒性 不耐受 <sup>(1)</sup>	
			n1 (% <sup>(2)</sup> )			n2 (% <sup>(3)</sup> )			
I期 (N=35)	澳大利亞	35	2 (5.7%)	14 (40.0%)	19 (54.3%)	11	1 (9.1%)	3 (27.3%)	7 (63.6%)
Ia期 (N=42)	中國	42	2 (4.8%)	14 (33.3%)	26 (61.9%)	9	0 (0.0%)	1 (11.1%)	8 (88.9%)

(1) 毒性不耐受指治療相關的TEAE。

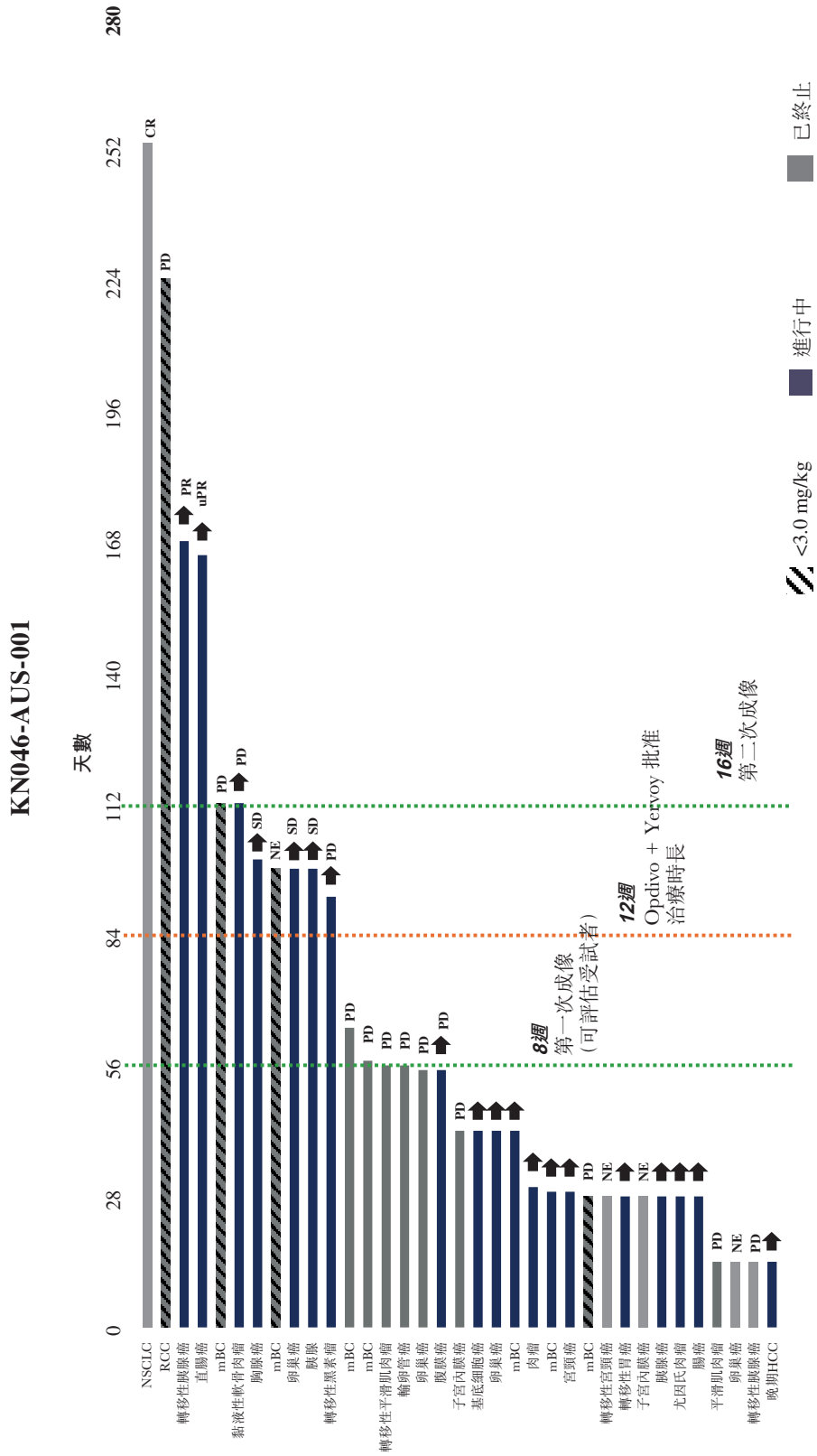
(2) 指n1除以N1。

(3) 指n2除以N2。

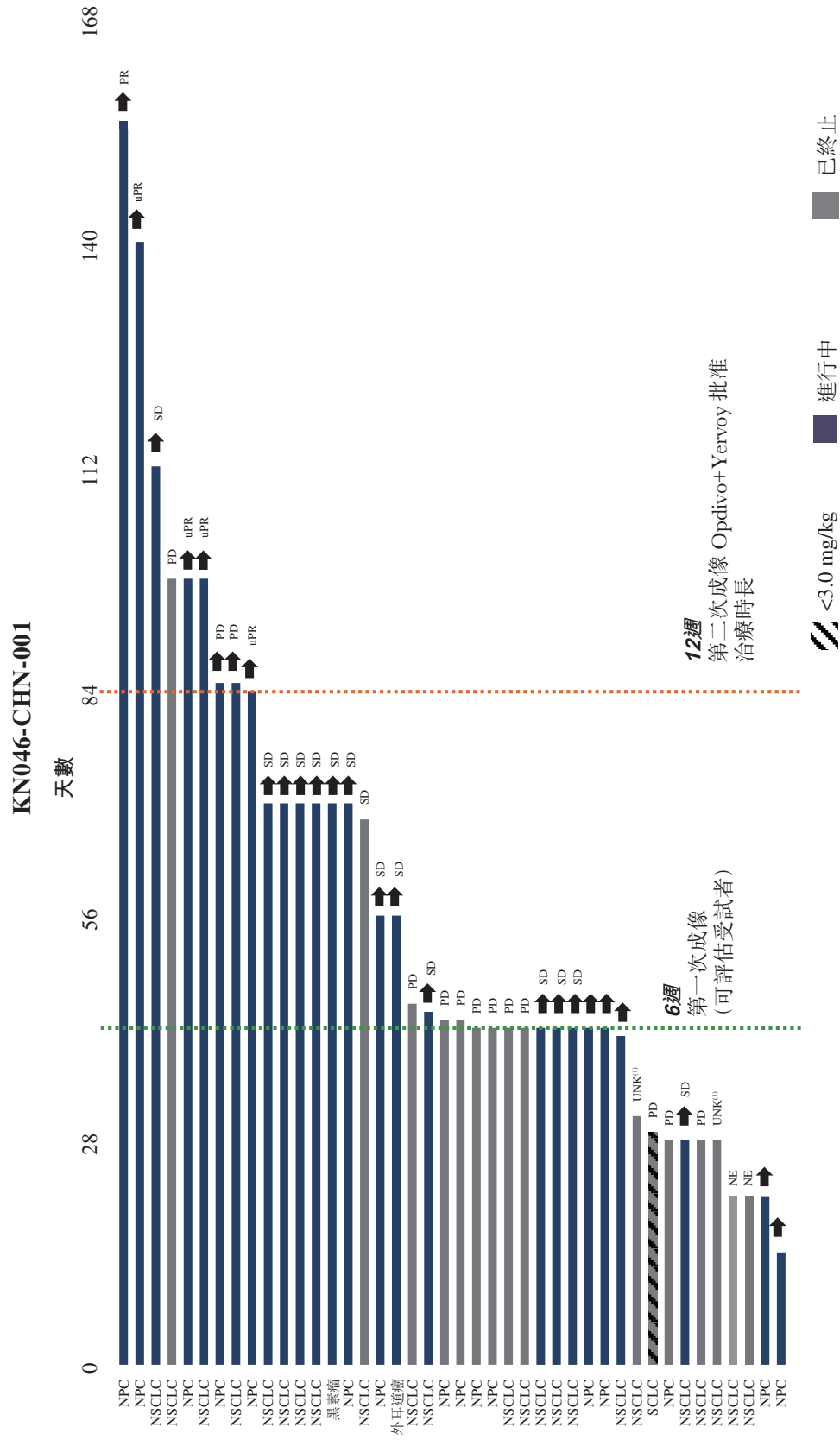
資料來源：內部臨床試驗數據

## 業 務

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



業 務



縮略語：CR=完全緩解；uPR=未確認部分緩解；SD=疾病穩定；PD=疾病進展；NE=未知；UNK=不可評估；NSCLC=非小細胞肺癌；RCC=腎細胞癌；mBC = 轉移性乳腺癌；HCC = 肝細胞癌；PR=鼻咽喉癌；NPC=小細胞肺癌。

(1) 該兩名受試者的病情穩定。然而，根據協議，該兩名受試者被分類為未知狀態。

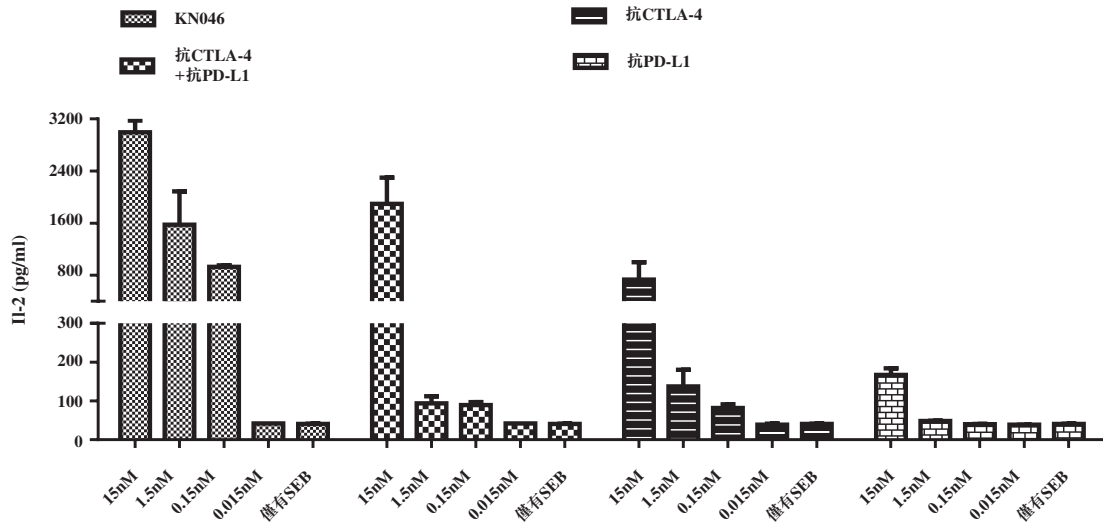
資料來源：內部臨床試驗數據

## 業 務

### 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)並激發促炎性細胞因子(如IL-2)的全身釋放。在該研究中，人體PBMC及SEB在0.015nM至15nM區間的各种濃度中與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單特異性對照實驗組、與KN046的相同PD-L1結合部分共同培養五天形成抗PD-L1單特異性對照實驗組及兩種單特異性對照實驗組合。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引起SEB介導的IL-2分泌。在相同的濃度下，與對照實驗組相比，KN046在實驗中誘導更高的IL-2分泌水平，而這可能轉化成更好的療效。下圖顯示KN046較各個對照實驗組在誘導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



## 業 務

### 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期劑量擴大研究兩部分。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獎勵。此外，澳大利亞的種族多樣性人群使我們能夠對白種人與中國人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。於2019年2月完成KN046-AUS-001試驗Ia期研究之後，我們在澳大利亞開展了Ib期研究。此外，我們於2018年12月在中國（我們的主要目標市場之一）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的臨床試驗進度。我們目前正於中國進行劑量遞增研究。於2019年4月，我們已啟動KN046-CHN-001試驗劑量擴大研究。

#### 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，包括多次遞增Ia期劑量遞增研究及Ib期劑量擴展研究。Ia期研究已於2019年2月完成，登記在冊13名受試者。Ib期研究仍在進行中。截至數據截止日期，22名受試者參與Ib期研究，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MTD、BED及RP2D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該等藥物的藥代動力學特性。

*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期劑量擴展研究在Ia期研究預計之後進行，根據Ia期研究結果，確定劑量水平為3.0 mg/kg及5.0 mg/kg Q2W。計劃試驗組（包括劑量遞增研究及劑量擴展研究）分為1.0 mg/kg、3.0 mg/kg及5.0 mg/kg，受試者最多30人，而接受10.0 mg/kg的試驗組為3至6名受試者。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。

## 業 務

安全性。截至數據截止日期，共35名受試者參與安全性數據分析，包括分別參與Ia期研究及Ib期研究的13名及22名受試者。結果顯示，KN046在所有隊列中顯示了良好的安全性。目前KN046-AUS-001試驗的安全性數據顯示，在(i)其針對轉移性黑素瘤的III期登記臨床實驗(NCT01844505)；及(ii)其針對晚期或轉移性RCC的III期登記臨床實驗(NCT02231749)中，與KN046治療相關的3級或更高級別的TEAE的發病率在數字上低於獲批准Opdivo與Yervoy結合療法，發病率分別為59%及46%。考量該等發病率時，應結合其自非頭對頭臨床試驗中得出的事實。

截至數據截止日期，19名受試者仍在接受研究治療。共有16名受試者已終止治療，包括：

- 九名因疾病惡化而終止治療的受試者；
- 兩名因與治療相關的TEAE而終止治療的受試者（受試者在治療終止後不久康復）；
- 三名因其他理由而終止治療的受試者，研究人員認為最好改變治療方式；
- 一名因與治療無關的TEAE（三級心包壓塞）而終止治療的受試者；及
- 一例與治療無關的死亡。

KN046的暴露時間中間值為六週，介乎二週至36週。在5.0 mg/kg Q2W隊列中觀察到一例DLT。DLT為3級治療相關肝功能異常，無膽紅素升高，患者於兩週內痊癒。14名受試者被納入5.0 mg/kg Q2W隊列，而最大耐受劑量並未達到5.0 mg/kg。3.0 mg/kg及5.0 mg/kg Q2W被確定為生物有效劑量及II期推薦劑量。

## 業 務

截至數據截止日期，35名受試者中的23名(65.7%)已出現各級治療相關的TEAE，6名(17.1%)受試者已出現3級或更高級別的治療相關的TEAE。七名(20.0%)受試者已出現治療相關的SAE，15名(42.9%)受試者已出現irAE，其中5名為3級或以上。截至數據截止日期，參與KN046-AUS-001試驗的全部35名受試者中觀察到的TEAE詳情概述於下表。

TEAE類別 <sup>(1)</sup>	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	5.0 mg/kg	合計
	Q2W (N=1)	Q2W (N=3)	Q2W (N=17)	Q2W (N=14)	
	<i>n (%)</i>				
所有TEAE	1 (100%)	3 (100%)	16 (94.1%)	14 (100%)	34 (97.1%)
3級及以上TEAE	0	2 (66.7%)	6 (35.3%)	7 (50.0%)	15 (42.9%)
治療相關的TEAE	1 (100%)	2 (66.7%)	12 (70.6%)	8 (57.1%)	23 (65.7%)
3級及以上治療相關的TEAE	0	2 (66.7%)	2 (11.8%)	2 (14.3%)	6 (17.1%)
SAE <sup>(2)</sup>	0	1 (33.3%)	7 (41.2%)	8 (57.1%)	16 (45.7%)
治療相關的SAE <sup>(3)</sup>	0	1 (33.3%)	3 (17.6%)	3 (21.4%)	7 (20.0%)
IrAE	0	2 (66.7%)	8 (47.1%)	5 (35.7%)	15 (42.9%)
3級及以上irAE	0	2 (66.7%)	1 (5.9%)	2 (14.3%)	5 (14.3%)
導致永久性終止治療的TEAE	0	1 (33.3%)	0	2 (14.3%)	3 (8.6%)
導致永久性終止治療的 治療相關TEAE <sup>(4)</sup>	0	1 (33.3%)	0	1 (7.1%)	2 (5.7%)
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) 最常發生的SAE(n≥2)包括腹痛(n=2, 5.7%)、腹瀉(n=2, 5.7%)、輸液相關反應(n=2, 5.7%)及發熱(n=2, 5.7%)。

(3) 包括輸液相關反應(n=2, 5.7%)、關節炎(n=1, 2.9%)、肝功能異常(n=1, 2.9%)、免疫介導性小腸結腸炎(n=1, 2.9%)、肺炎(n=1, 2.9%)及過敏(n=1, 2.9%)。

(4) 包括兩名患有3級免疫相關肝功能異常的受試者，彼等停止治療後不久便完全康復。

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KN046-AUS-001試驗最常發生的治療相關TEAE（所有級別≥10%，或任何≥3級）。

按首選語的 治療相關TEAE <sup>(1)</sup>	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=14)		合計 (N=35)	
	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上
	<i>n (%)</i>									
關節痛	0	0	1 (33.3%)	0	3 (17.6%)	0	1 (7.1%)	0	5 (14.3%)	0
輸液相關反應	0	0	0	0	4 (23.5%)	0	1 (7.1%)	0	5 (14.3%)	0
肝功能異常	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (5.7%)	2 (5.7%)
下腹痛	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
關節炎	0	0	0	0	2 (11.8%)	1 (5.9%)	0	0	2 (5.7%)	1 (2.9%)
免疫介導性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
肺炎	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)

(1) 《監管活動醫學詞典》首選語。

治療相關的TEAE發生在23名患者身上，其中六名為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並未發生在劑量依賴性上，且治療相關的TEAE的數量及嚴重性並未隨劑量加大而加劇。



## 業 務

下表概述截至數據截止日期KN046-AUS-001試驗中的irAE（所有級別≥5%，或任何≥3級）。

按系統器官分類及 首選語的irAE <sup>(1)</sup>	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=14)		合計 (N=35)	
	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上
	<i>n (%)</i>									
任何	0	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	8 (47.1%)	1 (5.9%)	5 (35.7%)	2 (14.3%)	15 (42.9%)	5 (14.3%)
皮膚及皮下組織疾病	0	0	0	0	5 (29.4%)	0	1 (7.1%)	0	6 (17.1%)	0
瘙癢	0	0	0	0	2 (11.8%)	0	0	0	2 (5.7%)	0
胃腸系統疾病	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (5.9%)	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)	4 (11.4%)	2 (5.7%)
下腹痛	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
免疫介導性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
損傷、中毒及手術										
併發症	0	0	0	0	3 (17.6%)	0	1 (7.1%)	0	4 (11.4%)	0
輸液相關反應	0	0	0	0	3 (17.6%)	0	1 (7.1%)	0	4 (11.4%)	0
檢查	0	0	0	0	2 (11.8%)	0	2 (14.3%)	0	4 (11.4%)	0
轉氨酶升高	0	0	0	0	1 (5.9%)	0	2 (14.3%)	0	3 (8.6%)	0
肌肉骨骼及結締組織										
疾病	0	0	1 (33.3%)	0	2 (11.8%)	1 (5.9%)	1 (7.1%)	0	4 (11.4%)	1 (2.9%)
關節痛	0	0	1 (33.3%)	0	1 (5.9%)	0	1 (7.1%)	0	3 (8.6%)	0
關節炎	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
內分泌疾病	0	0	1 (33.3%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	2 (5.7%)	0
甲狀腺機能亢進	0	0	1 (33.3%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	2 (5.7%)	0
肝膽系統疾病	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	1 (7.1%)	0	2 (5.7%)	2 (5.7%)
肝功能異常	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (5.7%)	2 (5.7%)

(1) 《監管活動醫學詞典》系統器官分類和首選語。

irAE發生在15名患者身上，其中五名為3級或以上。皮膚及皮下組織疾病是最常見的irAE。irAE並未發生在劑量依賴性上，且irAE的數量及嚴重性並未隨劑量加大而加劇。

## 業 務

功效。總體而言，參與本次研究的所有受試者在之前的標準護理療法中均告失敗。截至數據截止日期，有19名可評估受試者。初步療效結果顯示，在19名可評估受試者中，一名受試者出現已確認CR，一名出現已確認PR，一名出現未確認的PR，三名出現SD。可評估受試者指於基線時有可測量的疾病且於截至數據截止日期至少完成一次基線後腫瘤評估的患者。截至數據截止日期，可評估受試者中有八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16名受招募受試者被排除在外。

下表概述KN046-AUS-001試驗功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	合計	≥3.0 mg/kg <sup>(1)</sup>
	Q2W (N=1)	Q2W (N=2)	Q2W (N=11)	Q2W (N=5)		Q2W (N=16)
	<i>n (%)</i>					
已確認CR	0	0	1 (9.1%)	0	1 (5.3%)	1 (6.3%)
未確認CR	0	0	0	0	0	0
已確認PR	0	0	0	1 (20.0%)	1 (5.3%)	1 (6.3%)
未確認PR	0	0	0	1 (20.0%)	1 (5.3%)	1 (6.3%)
SD	0	0	3 (27.3%)	0	3 (15.8%)	3 (18.8%)
PD	1 (100%)	2 (100%)	7 (63.6%)	3 (60.0%)	13 (68.4%)	10 (62.5%)
CR <sup>(2)</sup> +PR <sup>(2)</sup>	0	0	1 (9.1%)	2 (40.0%)	3 (15.8%)	3 (18.8%)
DCR (CR <sup>(2)</sup> +PR <sup>(2)</sup> +SD)	0	0	4 (36.4%)	2 (40.0%)	6 (31.6%)	6 (37.5%)
靶病灶縮減	0	0	5 (45.5%)	3 (60.0%)	8 (42.1%)	8 (50.0%)

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) 3.0 mg/kg及5.0 mg/kg Q2W被確定為生物有效劑量及II期推薦劑量。

(2) 包括已確認及未確認反應。

資料來源：內部臨床試驗數據

業 務

下表載列截至數據截止日期，19名待評估受試者於接受前期治療在不同掃描下的整體最佳療效及線條數目的詳情。

患者編號	反應類別 (截至數據 截止日期)	治療 (天數)	患者治療 是否結束 (是/否)	在各腫瘤評估週期靶病灶相對於基線的變化(%)					主要腫瘤部位 / 癌症適應症類型	試驗組	前期治療 線條數目
				1	2	3	4	5			
1	CR <sup>(1)</sup>	253	是	CR (100%)	CR (100%)	CR (100%)	CR (100%)	CR (100%)	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1
2	PD <sup>(2)</sup>	56	是	PR (56%)	-	-	-	-	輸卵管癌	3.0 mg/kg Q2W	4
3	PR <sup>(3)</sup>	168	否	SD (3%)	SD (12%)	PR (32%)	PR (41%)	-	轉移性胰腺癌	5.0 mg/kg Q2W	2
4	uPR <sup>(4)</sup>	165	否	SD (4%)	PR (35%)	-	-	-	直腸癌	5.0 mg/kg Q2W	3
5	SD	98	否	SD (27%)	-	-	-	-	胰腺癌	3.0 mg/kg Q2W	3
6	SD	100	否	SD (24%)	-	-	-	-	胸腺癌	3.0 mg/kg Q2W	1
7	PD <sup>(5)</sup>	55	是	SD (8%)	-	-	-	-	卵巢癌	5.0 mg/kg Q2W	3
8	SD	98	否	SD (6%)	-	-	-	-	卵巢癌	3.0 mg/kg Q2W	2
9	PD	28	是	PD (21%)	-	-	-	-	mBC	0.3 mg/kg Q2W	2
10	PD	56	是	PD (22%)	-	-	-	-	轉移性平滑肌肉瘤	3.0 mg/kg Q2W	2
11	PD	64	是	PD (28%)	-	-	-	-	mBC	3.0 mg/kg Q2W	4
12	PD	112	否	PD (30%)	-	-	-	-	黏液性軟骨肉瘤	3.0 mg/kg Q2W	0
13	PD	224	是	PD (32%)	SD (32%)	SD (32%)	SD (32%)	-	RCC	1.0 mg/kg Q2W	2
14	PD	55	否	PD (37%)	-	-	-	-	腹膜癌	3.0 mg/kg Q2W	4
15	PD	92	否	PD (38%)	-	-	-	-	轉移性黑色素瘤	3.0 mg/kg Q2W	2
16	PD	42	是	PD (46%)	-	-	-	-	子宮內膜癌	5.0 mg/kg Q2W	1
17	PD	14	是	PD (46%)	-	-	-	-	平滑肌肉瘤	5.0 mg/kg Q2W	1
18	PD	57	是	PD (73%)	-	-	-	-	mBC	3.0 mg/kg Q2W	3
19	PD	112	是	PD (92%)	PD (146%)	-	-	-	mBC	1.0 mg/kg Q2W	2

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；RCC=腎細胞癌；mBC = 轉移性乳腺癌。

- (1) 該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，受試者在第六評估週期中因產生新病灶而出現PD並不再參與研究治療。
- (2) 該受試者在第一次腫瘤評估中被觀察到靶病灶減少，但受試者出現新病灶並被確認為PD。
- (3) 經過四個評估週期，該受試者在被觀察到兩次SD及兩次PR後被確認為PR。
- (4) 在第二次評估中被觀察到PR且待於隨後的評估週期中確認療效。
- (5) 儘管靶病灶因非靶病灶出現明確進展而減少，該受試者仍處於PD。

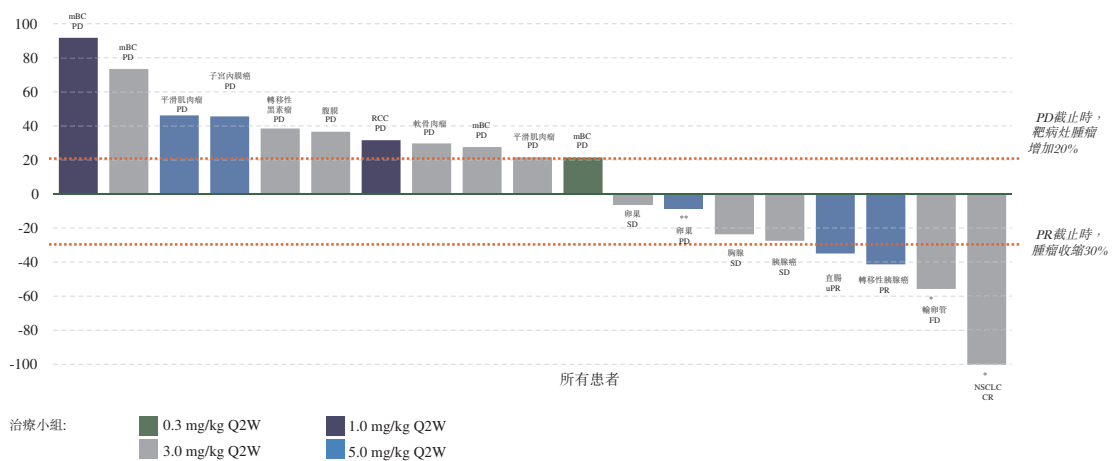
## 業 務

從上表得出的主要結果為通過多次掃描評估，已於較長治療期間內觀察到包括接受兩次或以上的前治療方法的多名受試者的持續抗腫瘤效果，具體而言：

- 3.0 mg/kg試驗組中的一名NSCLC受試者出現已確認的完全緩解。受試者於253日的治療期間通過五次掃描以表明完全緩解；
- 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具有早期功效信號，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達24週，目前仍在治療中）出現確認的部分緩解；及(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達24週，目前仍在治療中）出現未確認的部分緩解；
- 三名受試者出現疾病穩定，包括一名胰腺癌受試者、一名胸腺癌受試者及一名卵巢癌受試者，彼等均來自3.0 mg/kg Q2W試驗組。基於第一次評估，所有三個受試者均診斷出靶病灶大小顯著減小；及
- 一名治療時間（224天）為第二長的RCC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SD對靶病灶的控制。

以下瀑布圖顯示接受KN046的19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測量）。

腫瘤靶病灶自基線收縮(%)



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。

- (1) 指新病灶。
- (2) 指非靶病灶的明顯進展。

資料來源：內部臨床試驗數據

## 業 務

*藥代動力學特性*。截至數據截止日期，在KN046-AUS-001試驗的23名受試者中，於注射首60或90分鐘後的藥代動力學特性與KN046的劑量比例已得到表徵。結果顯示了一個良好的藥代動力學特性，以支持Q2W或Q3W的時間表。在3.0 mg/kg及5.0 mg/kg試驗組中，KN046的平均半衰期約為七至九日。在1.0 mg/kg至5.0 mg/kg的較高劑量水平下顯示出線性藥代動力學特性。

*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症的隊列擴大研究。劑量遞增研究於2018年12月開始。截至數據截止日期，42名受試者參加劑量遞增研究，並已於每次治療至少接受一劑KN046。於2019年7月，我們計劃開始劑量擴大研究。

*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推薦II期劑量，以制定能使KN046實現最佳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的藥代動力學特性。本項劑量遞增研究本質上是一項橋接研究，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、耐受性及藥代動力學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作為所選適應症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的藥代動力學特性。

*研究設計*。劑量遞增研究採用一項經改良的毒性概率區間設計。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毫克的固定劑量Q3W接受KN046靜脈注射。

劑量擴展研究預計緊隨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。計劃總共分為六個試驗組以評估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，且該設計允許根據可用的臨床數據不時擴大適應症。

## 業 務

安全性及耐受性乃透過監測TEAE予以評估。對實體腫瘤的腫瘤評估乃依據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全部42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，26名受試者繼續接受研究治療。合共16名受試者已終止治療，包括：

- (i) 13名受試者由於病情惡化已終止治療；
- (ii) 兩名受試者（終止治療後不久康復的相關受試者）由於治療相關TEAE已終止治療；及
- (iii) 一例為來自300 mg Q3W試驗組的晚期NSCLC受試者由於大量胸腔積液達到基線造成的死亡及有心臟病史。研究者無法確定死亡原因；但是，該例死亡根據臨床試驗方案以治療相關TEAE報告。

KN046的曝光中值時長為六週（處於二至22週不等的範圍）。概無受試者經歷DLT。最大耐受劑量亦未達到5.0 mg/kg。3.0 mg/kg Q2W的更高劑量水平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，42名受試者中的33名(78.6%)已出現各級別的治療相關TEAE及六名(14.3%)受試者已出現3級或更高級別的治療相關TEAE。3名(7.1%)受試者出現治療相關SAE。13名(31.0%)受試者已出現irAE，其中兩名為3級。從全部42名受試者中觀察到的TEAE詳情概述於下表：

TEAE類別 <sup>(1)</sup>	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=3)	Q3W (N=5)	Q3W (N=3)	
	<i>n (%)</i>					
所有TEAE	1 (100%)	30 (100%)	3 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	42 (100%)
3級及以上TEAE	1 (100%)	10 (33.3%)	0	1 (20.0%)	1 (33.3%)	13 (31.0%)
治療相關的TEAE	1 (100%)	24 (80.0%)	2 (66.7%)	5 (100%)	1 (33.3%)	33 (78.6%)
3級及以上治療相關的TEAE	0	5 (16.7%)	0	1 (20.0%)	0	6 (14.3%)
SAE <sup>(2)</sup>	1 (100%)	5 (16.7%)	0	0	2 (66.7%)	8 (19.0%)
治療相關的SAE <sup>(3)</sup>	0	2 (6.7%)	0	0	1 (33.3%)	3 (7.1%)
IrAE	0	12 (40.0%)	0	1 (20.0%)	0	13 (31.0%)
3級及以上irAE	0	2 (6.7%)	0	0	0	2 (4.8%)



## 業 務

TEAE類別 <sup>(1)</sup>	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	5.0 mg/kg	5.0 mg/kg	300.0 mg	合計 (N=42)
	Q2W (N=1)	Q2W (N=30)	Q2W (N=3)	Q3W (N=5)	Q3W (N=3)	
	<i>n (%)</i>					
導致永久性終止治療的TEAE	0	2 (6.7%)	1 (33.3%)	0	0	3 (7.1%)
導致永久性終止治療的 治療相關TEAE	0	1 (3.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (4.8%)
導致死亡的治療相關TEAE	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (2.4%)

(1) 根據美國國家癌症研究所《不良反應通用術語標準》5.0版報告。

(2) 包括死亡(n=2, 4.8%) (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, 4.8%)、傳染(n=1, 2.4%)、骨痛(n=1, 2.4%)、呼吸急促(n=1, 2.4%)、咳血(n=1, 2.4%)、皮疹(n=1, 2.4%)、發燒(n=1, 2.4%)及血痔(n=1, 2.4%)。

(3) 三名受試者經歷五次治療相關SAE，包括皮疹(n=1, 2.4%)、輸液相關反應(n=3, 7.1%)及一例死亡(n=1, 2.4%) (參見附註2)。

資料來源：內部臨床試驗數據

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

治療相關TEAE 優先術語 <sup>(1)</sup>	1.0 mg/kg		3.0 mg/kg		5.0 mg/kg		5.0 mg/kg		300.0 mg		合計 (N=42)	
	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上
	<i>n (%)</i>											
皮疹	0	0	9 (30.0%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0	0	9 (21.4%)	2 (4.8%)
丙氨酸轉氨酶 升高	0	0	5 (16.7%)	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (33.3%)	0	7 (16.7%)	0
疲乏	0	0	5 (16.7%)	1 (33.3%)	0	0	2 (40.0%)	0	0	0	7 (16.7%)	0
天冬氨酸轉氨酶 升高	0	0	3 (10.0%)	0	0	0	2 (40.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0	6 (14.3%)	1 (2.4%)
輸液相關反應	0	0	4 (13.3%)	2 (6.7%)	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	5 (11.9%)	2 (4.8%)
瘙癢	0	0	5 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	5 (11.9%)	0
過敏	0	0	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	3 (7.1%)	1 (2.4%)
低鈉血症	0	0	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	1 (2.4%)
貧血	0	0	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	1 (2.4%)

(1) 根據《監管活動醫學詞典》首選語。

## 業 務

下表概述截至數據截止日期KN046-CHN-001試驗中的irAE。

按首選語的 治療相關TEAE <sup>(1)</sup>	1.0 mg/kg Q2W (N=1)		3.0 mg/kg Q2W (N=30)		5.0 mg/kg Q2W (N=3)		5.0 mg/kg Q3W (N=5)		300.0 mg Q3W (N=3)		合計 (N=42)	
	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上	所有 級別	3級及 以上
	<i>n</i> (%)											
任何	0	0	12 (40.0%)	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	13 (31.0%)	0
皮膚及皮下												
組織疾病	0	0	9 (30.0%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0	0	9 (21.4%)	2 (6.7%)
皮疹	0	0	6 (20.0%)	2 (6.7%)	0	0	0	0	0	0	6 (14.3%)	2 (6.7%)
瘙癢	0	0	5 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	5 (11.9%)	0
全身性瘙癢	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0
肌肉骨骼及												
結締組織疾病	0	0	2 (6.7%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	0
關節酸痛	0	0	2 (6.7%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	0
關節發熱	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0
內分泌疾病	0	0	2 (6.7%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	0
甲狀腺機能亢進	0	0	2 (6.7%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	0
一般疾病及												
用藥部位狀況	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	2 (4.8%)	0
疲勞	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	2 (4.8%)	0
檢查	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0
轉氨酶升高	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	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，在劑量遞增研究的KN046-CHN-001試驗中均未發現以劑量依賴的方式發生治療相關TEAE及irAE。

功效。所有參加KN046-CHN-001試驗的受試者均未曾達到護理治療的標準。截至數據截止日期，有35名可評估受試者。初步功效分析顯示，在35名可評價受試者，一名已確認部分緩解，四名未確認部分緩解以及15名已病情穩定。未能達到首次基線後腫瘤評估的七名受試者未包括在內。截至數據截止日期，可評價受試者中有21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試驗功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	合計	≥3.0 mg/kg
	Q2W (N=1)	Q2W (N=29)	Q2W (N=3)	Q3W (N=2)		Q2W/Q3W <sup>(1)</sup> (N=34)
	<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	1 (3.4%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
未確認PR	0	4 (13.8%)	0	0	4 (11.4%)	4 (11.8%)
SD	0	11 (37.9%)	2 (66.7%)	2 (100%)	15 (42.9%)	15 (44.1%)
PD	1 (100%)	11 (37.9%)	1 (33.3%)	0	13 (37.1%)	12 (35.3%)
未知 <sup>(2)</sup>	0	2 (6.9%)	0	0	2 (5.7%)	2 (5.9%)
CR <sup>(3)</sup> +PR <sup>(3)</sup>	0	5 (17.2%)	0	0	5 (14.3%)	5 (14.7%)
DCR (CR <sup>(3)</sup> +PR <sup>(3)</sup> +SD)	0	16 (55.2%)	2 (66.7%)	2 (100%)	20 (57.1%)	20 (58.8%)
靶病灶收縮 <sup>(4)</sup>	0	11 (40.7%)	1 (33.3%)	2 (100%)	14 (42.4%)	14 (43.8%)

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) 3.0 mg/kg Q2W/Q3W的更高劑量水平被確定為II期推薦劑量。
- (2) 兩名SD受試者在一線治療後六週內進行首次腫瘤評估，根據協議，這兩名患者被分類為未知狀態。
- (3) 包括已確認及未確認的反應。
- (4) 兩名未知受試者不在靶病灶收縮的計算範圍內。不包括兩名接受於六個星期內進行的第一次基線後腫瘤評估的受試者。該兩名受試者的病情穩定。然而，根據協議，該兩名受試者被分類為未知狀態。

資料來源：內部臨床試驗數據

業 務

下表進一步載列截至數據截止日期，35名待評估受試者於接受治療前在不同掃描下的整體最佳療效及線條數目的詳情。

患者編號 <sup>(1)</sup>	反應類別 (截至數據 截止日期)	療程 (天數)	患者治療 是否結束 (是/否)	在各腫瘤評估週期靶病灶相對於基線的變化(%)			癌症適應症類型/ 主要腫瘤部位	試驗組	治療前 線條數目
				1	2	3			
1	PR	154	否	SD	PR	PR	NPC	3.0 mg/kg Q2W	3
2	nPR	140	否	SD	SD	PR	NPC	3.0 mg/kg Q2W	1
3	nPR	84	否	PR	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	2
4	nPR	98	否	SD	PR	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	3
5	nPR	98	否	SD	PR	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	1
6	SD	70	否	SD	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	1
7	SD	70	否	SD	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1
8	SD	42	否	SD	-	-	NSCLC	5.0 mg/kg Q3W	2
9	SD	70	否	SD	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	6
10	SD	44	否	SD	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	2
11	SD	28	否	SD	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	2
12 <sup>(2)</sup>	PD	98	是	SD <sup>(2)</sup>	SD	SD	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1
13	SD	112	否	SD	SD	-	NSCLC	5.0 mg/kg Q2W	2
14	SD	42	否	SD	-	-	NSCLC	5.0 mg/kg Q3W	6
15	SD	68	是	SD	SD	2%	NSCLC	5.0 mg/kg Q2W	1
16	SD	70	否	SD	-	-	黑色素瘤	3.0 mg/kg Q2W	4
17	SD	70	否	SD	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1
18	SD	70	否	SD	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	3
19	SD	42	否	SD	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1
20	SD	56	否	SD	-	-	外耳道癌	3.0 mg/kg Q2W	0
21 <sup>(3)</sup>	PD	42	是	SD	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1
22 <sup>(4)</sup>	PD	45	是	SD	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	2
23 <sup>(4)</sup>	PD	28	是	SD	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	4

## 業 務

患者編號 <sup>(1)</sup>	反應類別 (截至數據 截止日期)	療程 (天數)	患者治療 是否結束 (是/否)	在各腫瘤評估週期靶病灶相對於基線的變化(%)			癌症適應症類型/ 主要腫瘤部位	試驗組	治療前 線條數目
				1	2	3			
24 <sup>(2)</sup>	PD	85	否	SD	SD	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	5
25 <sup>(2)</sup>	PD	43	是	SD	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	2
26	SD	56	否	SD	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	6
27 <sup>(2)</sup>	PD	42	是	SD	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	4
28 <sup>(2)</sup>	PD	42	是	SD	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	2
29	PD	28	是	PD	-	-	NSCLC	3.0 mg/kg Q2W	1
30	PD	85	否	PD	SD	18%	NPC	3.0 mg/kg Q2W	3
31	PD	43	是	PD	-	-	NPC	5.0 mg/kg Q2W	4
32	PD	42	是	PD	-	-	NPC	3.0 mg/kg Q2W	7
33	PD	29	是	PD	-	-	SCLC	1.0 mg/kg Q2W	2

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。

- (1) 未列出在六週內進行首次基線後腫瘤評估的2名受試者。該兩名受試者病情穩定。然而，根據治療方案，該兩名受試者被歸類為未知狀態。
- (2) 該名受試者於第一次評估的反應歸類為未知（基於首次評估後四週內的掃描，靶病灶及非靶病灶均觀測為SD，並無生成新病灶）。儘管對靶病灶的隨後兩次掃描均觀測為SD，該名受試者仍因生成新病灶而歸類為PD。
- (3) 因生成新病灶而歸類為PD。
- (4) 因生成新病灶及非靶病灶的明確進展而歸類為PD。

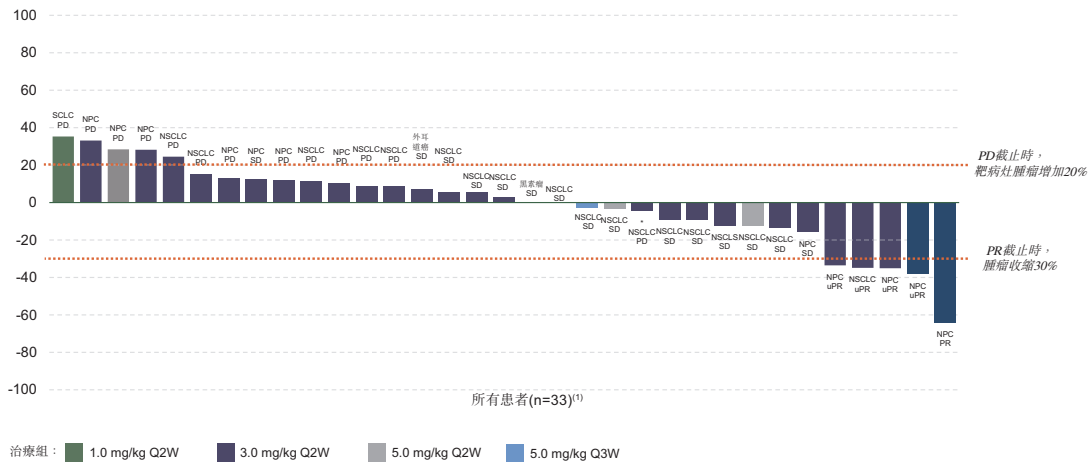
## 業 務

以下概述上表得出的主要結果：

- 已確認PR發生於3.0 mg/kg Q2W試驗組的NPC受試者，該等受試者先前已接受三輪治療，並在為期154天的治療週期內通過三次掃描進行評估；
- 四個未確認的PR發生於3.0 mg/kg Q2W試驗組的三名NPC受試者及3.0 mg/kg Q2W試驗組的一名NSCLC受試者（具有初步SD趨勢並產生了抗腫瘤反應）；
- 截至數據截止日期，我們合共擁有15個SD，其中4個發生於5.0 mg/kg Q2W/Q3W試驗組的NSCLC受試者，及11個發生於3.0 mg/kg Q2W試驗組的受試者（包括7名NSCLC受試者、2名NPC受試者、1名黑色素瘤受試者及1名外耳道癌受試者）；及
- 已完成第二次掃描的其他受試者均顯現出SD趨勢。

以下瀑布圖顯示基於截至數據截止日期的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35名可評估受試者的整體最佳療效。

腫瘤靶病灶自基線收縮(%)



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；NSCLC=非小細胞肺癌；NPC=鼻咽癌；SCLC=小細胞肺癌。

\* 指新病灶。

- (1) 不包括兩名接受於六個星期內進行的第一次基線後腫瘤評估的受試者。該兩名受試者的病情穩定。然而，根據協議，該兩名受試者被分類為未知狀態。

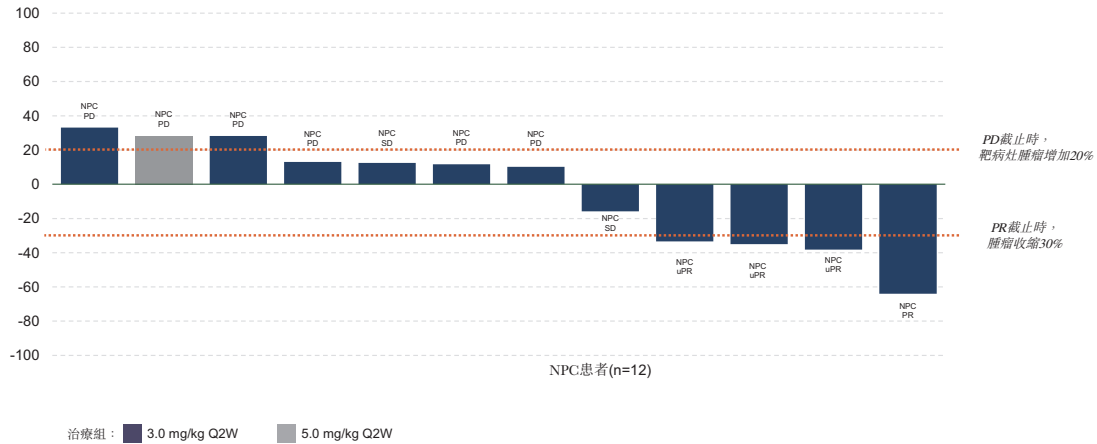
資料來源：內部臨床試驗數據

基於可獲得的功效數據，我們觀察到KN046對NPC受試者及NSCLC受試者的早期功效信號。以下瀑布圖顯示12名可評估的NPC受試者及20名可接受KN046的可評估的NSCLC受試者的最佳反應，根據於數據截止日期基於CT/MRI掃描的靶病灶相對於基線的變化百分比計量。

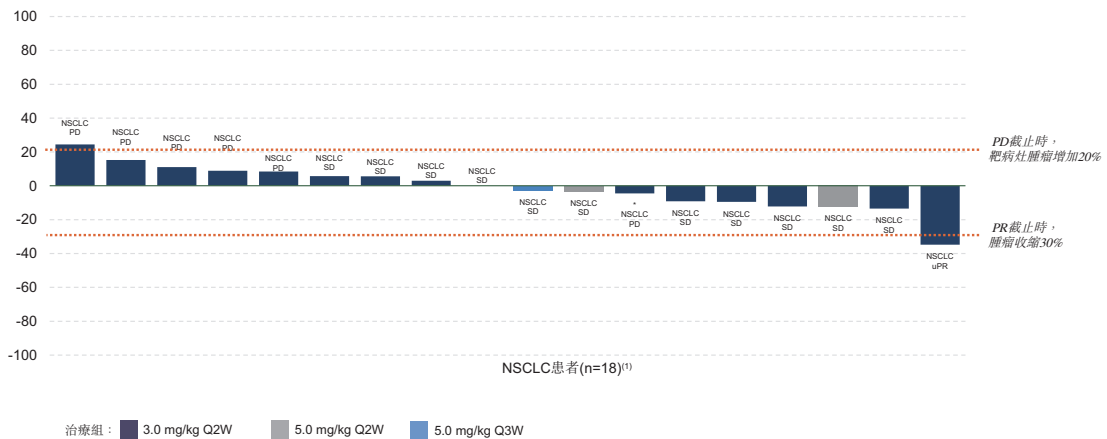


## 業 務

### 腫瘤靶病灶自基線收縮(%)



### 腫瘤靶病灶自基線收縮(%)



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；NSCLC=非小細胞肺癌；NPC=鼻咽癌。

\* 指新病灶。

(1) 不包括兩名接受於六個星期內進行的第一次基線後腫瘤評估的受試者。該兩名受試者的病情穩定。然而，根據協議，該兩名受試者被分類為未知狀態。

資料來源：內部臨床試驗數據

**藥代動力學特性。**在輸注首個90分鐘之後進行的藥代動力學研究及KN046的劑量比例已在來自Ia期臨床試驗的29名受試者中進行描述。KN046在3.0 mg/kg Q2W試驗組及5.0 mg/kg Q2W試驗組中的平均半衰期約為六天。KN046-CHN-001試驗與KN046-AUS-001試驗劑量遞增研究獲得的一段時間內的初步濃度及第一次給藥間隔的清除近乎相似。

**結論。**KN046顯示出良好的安全性及前景良好，有初步的抗腫瘤功效結果（尤其是針對NPC受試者）。KN046於藥物安全性、耐受性及藥代動力學方面（觀察KN046-CHN-001試驗與KN046-AUS-001試驗劑量遞增研究）對種族因素並不敏感。

### 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KN046一系列癌症適應症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症的治療藥物。下表載列我們的KN046臨床開發計劃的詳情。

業 務

試驗編號	適應症	臨床試驗		主要目的 / 終點	次要目的 / 終點	計劃規模	(預期) 試驗 開始日期 <sup>(1)</sup>	預期試驗 完成日期 <sup>(2)</sup>	預期 BLA日期	狀態	地點及 主管當局	當前 護理標準
		階段	療法類型									
KN046-AUS-001 <sup>(3)</sup>	轉移性或局部晚期實體腫瘤	單一療法(mono)	確定最大耐受劑量、生物有效劑量及II期推薦劑量	評估初步抗腫瘤活性及描述藥代動力學特性	約45	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) <sup>(4)</sup>	實體瘤或血液惡性腫瘤	單一療法(mono)	確定最大耐受劑量、生物有效劑量及II期推薦劑量	評估初步抗腫瘤活性及描述藥代動力學特性	約55	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) <sup>(4)</sup>	≥ 2L 無法切除 / 轉移性NPC <sup>(4)</sup>	單一療法(mono)	根據RECIST 1.1版，確定整體最佳療效(BOR)及緩解持續時間(DOR)	評估TEAE、PK參數；抗藥物抗體(ADA)；生物指標及藥效參數組合	約30	2019年第三季度	2021年第三季度	2021年第三季度	規劃階段	中國 / 國家藥監局	不可用	
	≥ 2L 無法切除 / 轉移性UC <sup>(4)</sup>				約30	2020年第一季	2021年第三季	2022年第一季			不可用	
	≥ 2L 無法切除 / 轉移性黑色素瘤 <sup>(4)</sup>				約30	2020年第一季	2021年第三季	2022年第一季			Pembrolizumab和JS001	
	≥ 2L 廣泛期小細胞肺癌				約30至60	2020年第一季	2021年第三季	2022年第一季			拓撲替康	

## 業 務

試驗編號	適應症	臨床試驗 階段	療劑類型	主要目的 / 終點	次要目的 / 終點	計劃規模	(預期) 試驗 開始日期 <sup>(1)</sup>	預期試驗 完成日期 <sup>(2)</sup>	預期 BLA日期	狀態	地點及 主管當局	當前 護理標準
KN046-201 <sup>(5)</sup>	2L局部晚期無法切除 或轉移性非小細 胞肺癌，不包括 EGFR/ALK突變 (初治或難治性 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120	2019年5月	2020年第三季	2023年第一季	已啟動	中國 / 國家藥監 局(尚擴展 至全球性試 驗，則為美 國 / FDA)	化療 (chemo)
KN046-202 <sup>(6)</sup>	1L局部晚期無法切除 或轉移性非小細 胞肺癌，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年第三季	2020年第二季	2023年第一季	規劃階段	中國 / 國家藥監 局	化療 (chemo)
KN046-203 <sup>(7)</sup>	1L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	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	已啟動	中國 / 國家藥監 局	化療 (chemo)
KN046-204 <sup>(8)</sup>	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	已啟動	中國 / 國家藥監 局	不可用

業務

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 <sup>(1)</sup>	預期試驗完成日期 <sup>(2)</sup>	預期BLA日期	狀態	地點及主管當局	當前護理標準
KN046-205 <sup>(9)</sup>	≥2L胰腺癌	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	25	2020年第一季	2021年第三季	不適用	規劃階段	中國/國家藥監局	化療(chemo)
KN046-301 <sup>(10)</sup>	≥2L局部晚期不可切除或轉移性軟組織肉瘤 <sup>(10)</sup>	關鍵性試驗	單一療法(mono)	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《常見不良事件評價標準(CTCAE) 5.0版》確定TEAE、PK參數	規劃階段	2020年第四季	2022年第三季	2022年第四季	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。

- (1) 指第一名患者入組的日期。
- (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，則我們須經FDA的IND批准，或將為此適應症啟動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，則我們須經FDA的IND批准，或將為此適應症啟動III期臨床試驗並將試驗範圍從美國擴展到全球。
- (7) 一項多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。倘試驗數據為陽性，則我們須經FDA的IND批准，或將為此適應症啟動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，則我們須經FDA的IND批准，或將為此適應症啟動III期臨床試驗並將試驗範圍從美國擴展到全球。
- (9) 一項多中心、開放標籤、單臂臨床試驗。
- (10) 包括最多六個子類型，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。倘試驗數據為陽性，則我們須經FDA的IND批准，或將為此適應症啟動III期臨床試驗並將試驗範圍從美國擴展到全球。

## 業 務

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劑量遞增研究試驗，主要用於評估以下試驗的安全性及確定其最大耐受劑量、生物有效劑量及推薦II期劑量。有關初步臨床效果，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／首次上市的方法之適應症

根據快速／首次上市的方法，在KN046-CHN-001試驗的劑量擴展期中，我們計劃戰略性關注不可切除／轉移性鼻咽癌、尿路上皮癌及黑素瘤。具有此類適用症的晚期患者治療選擇有限，與主要適應症的患者樣本量相比，該等適應症的單臂臨床試驗需要較小的患者樣本量。考慮到在KN046-CHN-001試驗中觀察到的早期療效信號，我們計劃首先推進NPC測試。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)－功效」。我們預計於2021年向國家藥監局提出此適應症的BLA。

### 主要適應症

為挖掘KN046的市場潛力，我們正為幾種主要癌症適應症（包括晚期NSCLC、三陰乳腺癌、食管鱗狀細胞癌及胰腺癌）戰略性開發KN046。我們亦計劃挖掘不適用於EGFR或ALK定向治療的適應症。

- *局部晚期無法切除或轉移性NSCLC (EGFR突變及ALK易位除外)*。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85%。在NSCLC患者中，約有80%被診斷為局部晚期無法切除或轉移性NSCLC。在中國及美國，目前NSCLC的一線護理標準為化療及貝伐單抗，且二線護理標準療法為nivolumab。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三陰乳腺癌。三陰乳腺癌目前的治療標準為化療，且5年的整體存活率約為58%。

## 業 務

- *晚期／復發性或轉移性食管鱗狀細胞癌*。逾90%的食管癌患者在病理上被診斷為食管鱗狀細胞癌，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。儘管有化療及放療的聯合治療，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－臨床試驗發展計劃」。

### 未能滿足醫療需求的適應症

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5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更後期階段。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PD-(L)1/CTLA-4雙特異性單克隆抗體在某些癌症適應症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5月31日，中國及美國分別有兩種及四種PD-(L)1/CTLA-4的候選聯合療法處於臨床試驗III期或更後期階段。下表載列截至2019年5月31日可能與我們KN046競爭的主要藥物及候選藥物的詳情。



## 業 務

### PD-(L)1/CTLA-4 BsAb 候選藥物

候選藥物名稱	公司	免疫檢查點	適應症	臨床階段	首次發佈日期
中國					
KN046	Alphamab	PD-L1/CTLA-4	NSCLC	II期	2019年1月
			ESCC	II期	2019年5月
			TNBC	Ib/II期 (結合化療)	2019年4月
			實體瘤	I期	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	Ib/II期 (結合化療)	2018年12月
IBI318	信達	PD-1/PD-L1	惡性腫瘤	I期	2019年3月
美國					
MEDI5752	阿斯利康	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抑制劑的聯合療法候選藥物 (III期或晚期)

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

## 業 務

候選藥物名稱	公司	免疫檢查點	適應症	臨床階段	首次發佈日期
Durvalumab/Tremelimumab	阿斯利康/ MedImmune	PD-L1/CTLA-4	NSCLC	III期	2015年1月
			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5月31日）

較已批准的聯合療法及ipilimumab作為一部分的候選聯合療法而言，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，IgG2抗CTLA-4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PD-L1/CTLA-4雙特異性單克隆抗體候選藥物以及唯一進入多種應症II期臨床試驗的PD-(L)1及CTLA-4雙特異性單克隆抗體候選藥物。

### 重要溝通及後續措施

於2018年7月，我們獲國家藥監局總體IND批准就KN046啟動臨床試驗。我們已向國家藥監局的藥品審評中心諮詢了我們Ia期臨床試驗的研究安全性和劑量設計、我們Ia期臨床試驗的初步安全性和藥代動力學數據及我們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。**

---

## 業 務

---

### 抗HER2 BsAb候選藥物 – KN026

#### 概覽

我們的KN026是靶向為HER2的兩個不同結構域的雙特異性抗體候選藥物。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信號療法為羅氏赫賽汀（曲妥珠單抗）聯合羅氏帕羅嘉（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症有限且對HER2低表達及HER2中表達癌症無效。

我們就KN026於2018年3月獲國家藥監局整體IND批准，並於2018年10月獲得FDA的IND批准。我們目前在中國開展Ia期臨床試驗，並計劃於2019年及2020年進行多項臨床試驗，用KN026治療不同的癌症適應症。請參閱「一 臨床試驗開發計劃」。

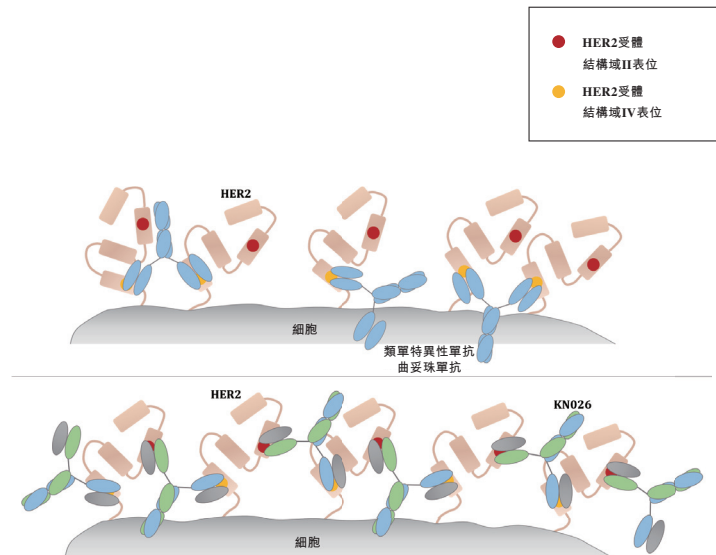
#### 作用機制

HER2是人表皮生長因子受體(HER)家族的成員。HER2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的表達水平：

- *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。兩種不同且互補HER2相關的信號通路的雙重阻斷的結合結果，我們認為可以誘導對HER2過度表達的協同抑制活性，並降低抗藥性及復發的可能性；

## 業 務

- 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)增強抗體對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高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。請參閱下述「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的抗體藥物，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以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中的小分子毒素的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。

## 業 務

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HER2高表達乳腺癌及HER2高表達轉移性GC/GEJ的全球唯一獲批准抗體。幾十年來，它一直是全球最暢銷的腫瘤藥物之一。帕妥珠單抗被批准(i)作為HER2高表達轉移性乳腺癌的曲妥珠單抗加化療聯合治療的一部分，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。該等組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，並已證明曲妥珠單抗作為單一療法的治療功效有所改善。憑藉比曲妥珠單抗更優的療效，曲妥珠單抗、帕妥珠單抗及採用多西紫杉醇化療的聯合治療已成為美國HER2高表達轉移性乳腺癌的一線護理標準療法。在曲妥珠單抗的III期試驗(NCT:00567190)中，曲妥珠單抗、帕妥珠單抗及採用多西紫杉醇化療的聯合療法的平均總生存獲益為56.5個月、PFS為18.5個月及客觀緩解率為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%的客觀緩解率。在兩種抗體藥物出現後，乳腺癌和轉移性GC/GEJ的治療效果，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症，如結腸直腸癌、尿路上皮癌、卵巢癌和膽囊癌。此外，大約66%的乳腺癌及超過24%的胃癌及胃食管結合部癌表現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候選藥物。

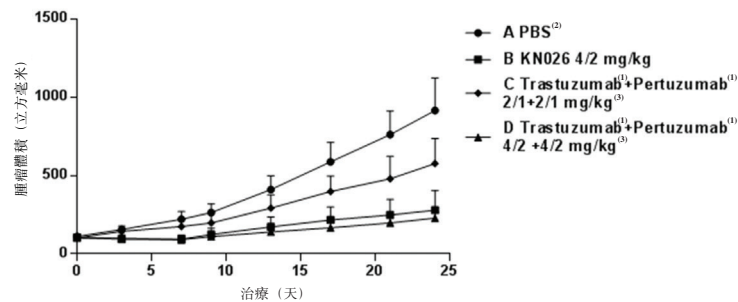
### **KN026的潛在優勢**

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：

- *HER2高表達乳腺癌的功效，此前HER2靶向治療失敗。*根據中國Ia期臨床研究的初步療效結果，KN026已經在以往接受過至少一次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Ia期臨床研究的數據截止日期，我們有一名未確認PR的受試者，一名先前已接受二線HER2靶向治療的SD受試者，以及三名先前已接受三至七線高強度HER2靶向治療的SD受試者，表明我們的KN026經過多次先前治療後對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）及一種試驗用ADC候選藥物。請參閱「－臨床結果摘要－中國Ia期臨床試驗(KN026-CHN-001(a))－功效」。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。

## 業 務

- 較曲妥珠單抗加帕妥珠單抗對HER2高表達癌症的效力更佳
  - 在針對HER2高NSCLC的體內研究中。在移植到小鼠中的人體HER2高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一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)相當於以總摩爾質量計的總劑量水平為4.0/2.0 mg/kg一劑量水平的組合物腫瘤生長抑制劑比率為兩倍高劑量水平（曲妥珠單抗4.0/2.0 mg/kg及帕妥珠單抗4.0/2.0 mg/kg）。請參閱「－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。



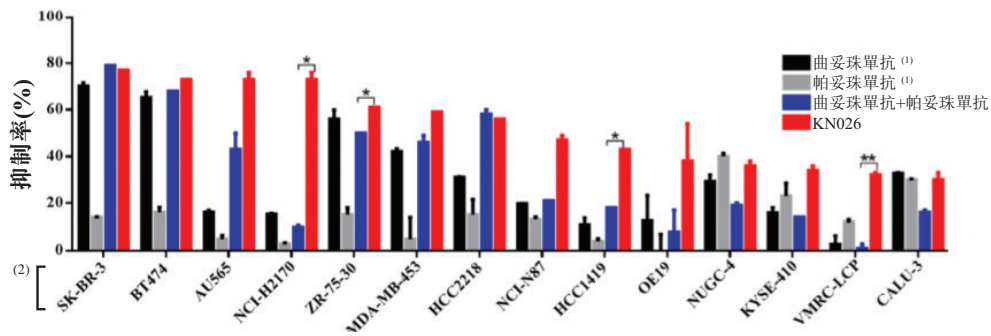
- (1) 曲妥珠單抗是購自羅氏的赫賽汀。帕妥珠單抗為由我們內部生產的帕羅嘉的生物類似物。
- (2) 接受PBS的小組為陰性對照組。
- (3) 曲妥珠單抗加帕妥珠單抗組合以兩種劑量水平給予，包括(i) 2.0/1.0 mg/kg及2.0/1.0 mg/kg（相當於KN026，按總摩爾質量計為4.0/2.0 mg/kg）；及(ii) 4.0/2.0 mg/kg及4.0/2.0 mg/kg（比以KN026高兩倍，劑量水平為4.0/2.0 mg/kg，以總摩爾質量計）。每個劑量水平的第一個數量是第一劑量，每個劑量水平的第二個數量是第一劑量後的維持劑量。第一劑量具有加倍劑量的維持劑量，以便在初始階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

資料來源：內部臨床試驗數據



## 業 務

- 在針對不同HER2高癌症的體外研究中。在一組14種HER2高癌細胞系的體外細胞活力研究中，我們的KN026 (i)在所有14種HER2高細胞系中顯著表現出比曲妥珠單抗加帕妥珠單抗組合相似的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種細胞系表現出比曲妥珠單抗或帕妥珠單抗可比較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)。

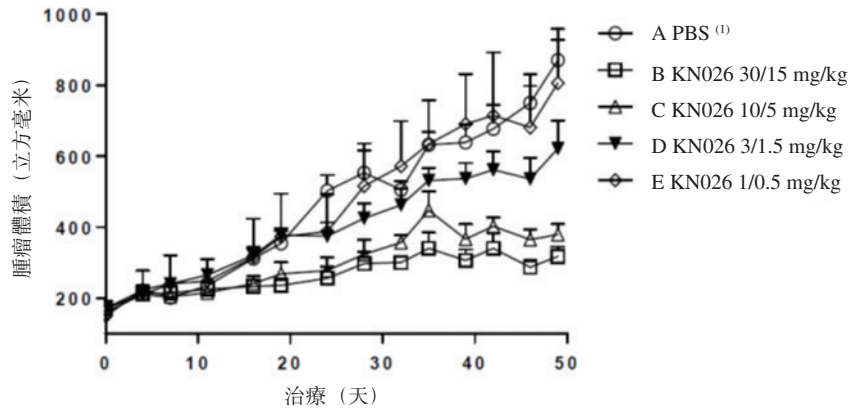
\*\* 體現極為顯著的統計學差異(P<0.01)。

- (1) 曲妥珠單抗是購自羅氏的赫賽汀。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。一種新型異質二聚體Fc的結構基礎，用於雙特异性抗體的生產。Oncotarget 2017, 8(31): 51037。數字對像識別號：<http://www.alphamabonc.com/uploads/2018/10/091612103465.pdf>

## 業 務

- 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已顯示出對HER2低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「一臨床前期研究－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及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的每種藥劑的組合療法等於藥物濃度水平為4.0/2.0 mg/kg的KN026。總摩爾質量為4.0/2.0 mg/kg的每種藥劑的組合療法等於藥物濃度水平為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2.0/1.0 mg/kg加2.0/1.0 mg/kg聯合顯示出更好的腫瘤生長抑制作用。請參閱「一KN026的潛在優勢－較曲妥珠單抗加帕妥珠單抗對HER2高癌症的效力更佳－在針對HER2高NSCLC的體內研究中」。

## 業 務

### 針對HER2低表達細胞系的異種移植腫瘤模型

本研究的目的是使用HER2低表達水平的NSCLC NCI-H522細胞系確定我們的KN026在異種移植腫瘤模型中的抗腫瘤活性。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。當移植瘤平均體積達到約170立方毫米，該等荷瘤小鼠隨機分為五組，每組六隻。四組腹腔內注射KN026為30.0/15.0 mg/kg、10.0/5.0 mg/kg、3.0/1.5 mg/kg、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 $1 \times 10^4$ 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6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細胞系為胃癌細胞系；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細胞系中表現出比曲妥珠單抗加帕妥珠單抗組合可比較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種細胞系表現出比曲妥珠單抗或帕妥珠單抗可比較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高癌症的效力更佳－ 在針對不同HER2高癌症的體外研究中」。

## 業 務

### 臨床結果摘要

#### 中國Ia期臨床試驗(KN026-CHN-001(a))

我們正在中國進行以我們的KN026為單藥、首次用於人體的非盲I期臨床試驗(KN026-CHN-001)，該試驗包括劑量遞增Ia期研究(KN026-CHN-001(a))及隨後進行的劑量擴大Ib期研究(KN026-CHN-001(b))。Ia期研究於2018年9月啟動並在對(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。截至數據截止日期，11名受試者參與KN026-CHN-001(a)研究並就每次治療至少接受一劑KN026。截至最後可行日期，KN026-CHN-001(a)研究的登記正在進行中。完成KN026-CHN-001(a)研究後，我們計劃啟動對HER2高表達局部晚期或轉移性乳腺癌或GC/GEJ患者(以往至少已有一種基於曲妥珠單抗的治療方案失敗)的KN026-CHN-001(b)研究。

*研究目的。* KN026-CHN-001(a)臨床試驗的目的是在中國借患HER2高表達的局部晚期或轉移性乳腺癌及GC/GEJ的成人受試者評估KN026單藥治療的安全性、耐受性及藥代動力學。KN026-CHN-001(a)研究的主要目的是評估安全性、耐受性並確定MTD及RP2D。KN026-CHN-001(a)研究的次要目的是描繪藥代動力學特性並評估我們的KN026單藥治療的初步療效。

*研究設計。* KN026-CHN-001(a)劑量遞增研究採用經典的「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。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。* 截至數據截止日期，已登記KN026-CHN-001(a)研究的全部11名受試者均患有乳腺癌且被納入安全性數據分析。5名受試者仍處於研究治療中。6名受試者因疾病進展已停止治療。KN026暴露時長的中位數為8週，介乎3週至33週。沒有受試者出現過DLT。

## 業 務

截至數據截止日期，11名受試者中的八名(72.7%)已出現治療相關的TEAE。且尚無3級或更高級別的TEAE發生。一名(9.1%)受試者出現了一起治療相關的SAE。尚無任何患者出現導致終止治療或死亡的TEAE。下表概述自全部11名受試者觀察到的TEAE詳情。

TEAE類別 <sup>(1)</sup>	5.0 mg/kg	10.0 mg/kg	20.0 mg/kg	30.0 mg/kg	合計(N=11)
	QW (N=3)	QW (N=3)	Q2W (N=3)	Q3W (N=2)	
	<i>n (%)</i>				
全部TEAE	3 (100%)	2 (66.7%)	3 (100%)	0	8 (72.7%)
TEAE，級別≥3	0	0	0	0	0
治療相關TEAE	3 (100%)	2 (66.7%)	3 (100%)	0	8 (72.7%)
治療相關TEAE，級別≥3	0	0	0	0	0
SAE	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)
治療相關的SAE <sup>(2)</sup>	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)
導致永久性終止治療的TEAE	0	0	0	0	0
導致永久性終止治療的治療相關TEAE	0	0	0	0	0
導致死亡的TEAE	0	0	0	0	0
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版報告。

(2) 唯一嚴重的TEAE為2級間質性肺炎，發生於20.0 mg/kg Q2W隊列的受試者。受試者在中斷治療兩週之後恢復，而KN026的治療於恢復後繼續。

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KN026-CHN-001(a)試驗中最常見與治療相關的TEAE (所有級別≥10%，無TEAE級別≥3)。

與治療相關的TEAE首選語 <sup>(1)</sup>	5.0 mg/kg	10.0 mg/kg	20.0 mg/kg	30.0 mg/kg	合計(N=11)
	QW (N=3)	QW (N=3)	Q2W (N=3)	Q3W (N=2)	
<i>n (%)</i>					
發燒	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (100%)	0	5 (45.5%)
流感綜合征	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	4 (36.4%)
低鉀血症	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0	3 (27.3%)
心電圖T波異常	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	3 (27.3%)
血肌酐偏高	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	3 (27.3%)
蛋白尿	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (18.2%)
腹瀉	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (18.2%)
咳嗽	0	0	2 (66.7%)	0	2 (18.2%)

(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

功效。所有11名已入組KN026-CHN-001(a)研究的受試者均為已接受過先前治療 (包括赫賽汀) 的乳腺癌患者。截至數據截止日期，九名受試者為可評估受試者，且初步功效分析顯示一名可評估受試者為未確診PR，四名為SD。三名可評估受試者繼續接受研究治療。兩名參與30 mg/kg Q3W的受試者未通過一次基線後腫瘤評估，被排除在外。下表概述截至數據截止日期KN026-CHN-001(a)研究功效分析的整體最佳療效。

反應 <sup>(1)</sup>	5.0 mg/kg	10.0 mg/kg	20.0 mg/kg	合計 (N=9)
	QW (N=3)	QW (N=3)	Q2W (N=3)	
<i>n (%)</i>				
已確認CR	0	0	0	0
未確認CR	0	0	0	0
已確認PR	0	0	0	0
未確認PR	0	0	1 (33.3%)	1 (11.1%)
SD	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	4 (44.4%)
PD	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (44.4%)
CR <sup>(1)</sup> +PR <sup>(1)</sup>	0	0	1 (33.3%)	1 (11.1%)
DCR (CR <sup>(1)</sup> +PR <sup>(1)</sup> +SD)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	5 (55.6%)
靶病灶收縮	2 (66.7%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	7 (77.8%)

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。

資料來源：內部臨床試驗數據



業 務

患者編號	反應類別 (截至數據 截止日期)	療程 (天數)	患者治療 是否結束 (是/否)	在各腫瘤評估週期靶病灶相對於基線的變化(%)				試驗組	HER2靶向 治療前 線條數目 <sup>(1)</sup>	治療前線條 數目(包括 化療方案)
				1	2	3	4			
1	uPR	56	否	PR (100%)	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	2	3
2	SD	86	否	SD (23%)	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	6	6
3	PD <sup>(2)</sup>	84	是	SD <sup>(2)</sup> (23%)	PD	44%	-	5.0 mg/kg Q1W	11	14
4	SD	130	是	SD (2%)	SD (14%)	PD	28%	5.0 mg/kg Q1W	3	4
5	PD <sup>(3)</sup>	42	是	SD (13%)	-	-	-	10.0 mg/kg Q1W	2	2
6	SD	126	是	SD (1%)	SD (7%)	SD (1%)	-	10.0 mg/kg Q1W	2	3
7	SD	231	否	SD (1%)	SD	SD <sup>(4)</sup> 13%	SD 12%	5.0 mg/kg Q1W	7	7
8	PD	42	是	PD 22%	-	-	-	20.0 mg/kg Q2W	3	6
9	PD	42	是	PD 27%	-	-	-	10.0 mg/kg Q1W	12	15

縮略語：uPR = 未確認部分反應；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展。

- HER2 靶向治療包括妥珠單抗、拉帕替尼、HER2 ADC 及吡咯替尼。
- SD 乃基於治療後40天的初次評估作出且根據臨床試驗方案被分類為未知狀態。患者隨後發展為非靶病灶的明確進展並出現PD。
- 由於非靶區病變的明確進展和新病變的發展，該受試者雖然靶區病變減少，但仍有PD。
- 該受試者在第三個評估週期出現新病變。

資料來源：內部臨床試驗數據

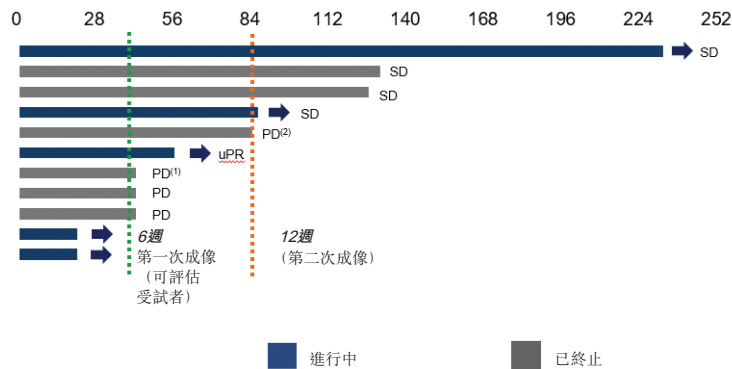
## 業 務

所有受招募且可評估的受試者均已接受HER2靶向療法的多線先前治療。主要結果為：

- 未確認PR的乳腺癌患者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；及
- 在四名SD乳腺癌患者中，我們有一名先前已接受二線HER2靶向治療的SD受試者，以及三名先前已接受三至七線高強度HER2靶向治療的SD受試者。

下列泳道圖說明截至數據截止日期中國I(a)期臨床試驗中所有已入組受試者的治療時長及整體最佳療效。

### KN026-CHN-001(a)



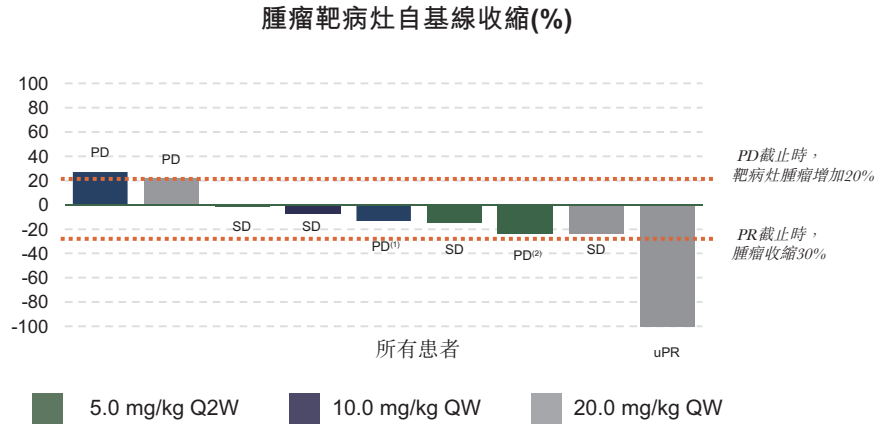
(1) 因新病灶及非靶病灶的明確進展而分類為PD。

(2) SD乃基於治療後40天的首次評估。隨後，患者發展為非靶病灶的明確進展，並患有PD。

資料來源：內部臨床試驗數據

## 業 務

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的九名乳腺癌患者的整體最佳療效。



縮略語：PR = 部分緩解；SD = 病情穩定；PD = 病情進展；uPR = 未確認部分緩解。

- (1) 因新病灶及非靶病灶的明顯進展而被分類為PD。
- (2) SD乃基於治療後40天的第一次評估。患者隨後出現非靶病灶的明顯進展並擁有PD。

資料來源：內部臨床試驗數據

**藥代動力學特性。**於第一劑KN026後，對藥代動力學特性進行評估。截至數據截止日期，藥代動力學描述中共包括九名受試者。有關結果顯示了一個良好的藥代動力學特性，以支持Q2W的劑量時間表。KN026的峰濃度與AUC<sub>0-t</sub>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六日。KN026的平均血清與時間比特性於所有劑量時類似，表明KN026動力學並無劑量依賴性。

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至104 ug/mL，且高於建議的臨床劑量水平時，47.4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(a)研究的初步結果中，KN026在HER2高表達局部晚期乳腺癌患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。

業 務

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症，旨在支持於中國及美國註冊KN026為多種HER2過度表達適應症的治療藥物。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	適應症	計劃試驗階段	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 <sup>(1)</sup>	預期試驗完成日期 <sup>(2)</sup>	預期BLA日期	狀態	位置及主管部門	當前護理標準
KN026-CHN-001(a) <sup>(3)</sup>	HER2高表達局 部晚期或轉 移性乳腺癌及 GC(GEJ)	Ia期	單一療法	評估安全性、耐 受性並確定 MTD及RP2D	描述藥代動力學 特性，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	化療加曲妥珠單抗
KN026-CHN-001(b) <sup>(3)</sup>	HER2高表達局 部晚期乳腺癌 及GC(GEJ) (至少一次 HER2靶向治 療後進展)	Ib期	單一療法			約12至24	2019年6月	2020年 第二季度	不適用	啟動	中國 / 國家 藥監局	化療加曲妥珠單抗

業 務

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	計劃規模	(預期) 試驗開始日期 <sup>(1)</sup>	預期試驗完成日期 <sup>(2)</sup>	預期BLA日期	狀態	位置及主管部門	當前護理標準
KN026-US-001 <sup>(4)</sup>	HER2過度表達實體瘤包括局部晚期或轉移性乳腺癌或GC/GEJ	I期	單一療法	評估安全性、耐受性並確定MTD及RP2D	描述藥代動力學特性，並評估其初步療效	約72至84	2019年6月	2021年第三季度	不適用	正在進行	美國 / FDA	乳腺癌採用曲妥珠單抗、帕妥珠單抗及化療；GC採用曲妥珠單抗加化療
KN026-CHN-201 <sup>(5)</sup>	2L HER2過度表達GC/GEJ	II期	單一療法	根據RECIST 1.1版的BOR及DOR	評估TEAE、藥代動力學參數及ADA	約40	2019年6月	2021年第三季度	不適用	正在進行	中國 / 國家藥監局	不可用
KN026-CHN-301 <sup>(6)</sup>	1L HER2高表達轉移性乳腺癌	III期	聯合療法 (化療)	PFS	評估總體存活率、BOR、TEAE、藥代動力學參數及ADA	尚不可用	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 <sup>(7)</sup>	≥2L HER2高表達尿路上皮癌	II期	聯合療法 (結合KN046)	根據RECIST 1.1版的BOR及DOR	評估TEAE、藥代動力學參數及ADA	尚不可用	2020年第三季度	2022年第二季度	2022年第四季度	規劃階段	中國 / 國家藥監局	不可用
	≥2L HER2高表達卵巢癌											
	≥2L HER2高表達不可切除局部晚期或轉移性GC											
	≥2L HER2陽性非GC胃腸道癌											

## 業 務

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) 指第一名患者入組的日期。
- (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、開放標籤及單臂臨床試驗。
- (4) 多中心、開放標籤及單臂臨床試驗。根據KN026-CHN-001 試驗及KN026-US-001 試驗的臨床數據，我們正在探索開展對乳腺癌三線或晚期治療進行關鍵性試驗的可能性。
- (5) 多中心、開放標籤及單臂臨床試驗。
- (6) 多中心、隨機化及積極對照臨床試驗。
- (7) 多中心、開放標籤及單臂臨床試驗。倘觀察到對大多數選取的適應症有良好的功效，我們計劃將籃子試驗擴大為關鍵性試驗。



## 業 務

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這兩種已證實在短期發展內對抗HER2抗體藥物敏感的主要適應症：

- **轉移性乳腺癌**。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年存活率從25%到35%不等。

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道癌、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症有良好的功效，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5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MB301及Zymework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。唯一批准的HER2/HER2雙重阻斷治療為曲妥珠單抗、帕妥珠單抗和化療聯合療法，並較曲妥珠單抗結合化療表現了更佳的治療功效。曲妥珠單抗加帕妥珠單抗和化療聯合療法在美國獲准用於HER2高表達轉移性乳腺癌並作為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於輔助治療HER2高表達早期乳腺癌，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。有關經批准的抗HER2單特異性抗體的詳情，請參閱「—當前的抗HER2抗體藥物及局限性」。亦有大量抗HER2單特異性抗體候選藥物正處臨床試驗或晚期，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5月31日可能與我們的KN026在中國及美國存在競爭的抗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	適應症	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 BAT	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	羅氏	HER2/CD3	實體瘤	I期	2018年2月

## 業 務

### 抗HER2單特異性抗體候選藥物<sup>(3)</sup> (III期或晚期)

候選藥物名稱	公司	靶點	適應症	臨床階段	首次 發佈日期
<b>中國</b>					
帕羅嘉 (帕妥珠單抗) / 曲妥珠單抗 <sup>(1)</sup>	羅氏	HER2/HER2	HER2陽性GC	III期	2014年4月
			HER2陽性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 <sup>(2)</sup>		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
<b>美國</b>					
帕羅嘉 (帕妥珠單抗) / 曲妥珠單抗 <sup>(1)</sup>	羅氏	HER2/HER2	HER2高表達乳腺癌	III期	2007年12月
			HER2陽性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5月31日）

在臨床前期研究中，與曲妥珠單抗及帕妥珠單抗聯合相比，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的整體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症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

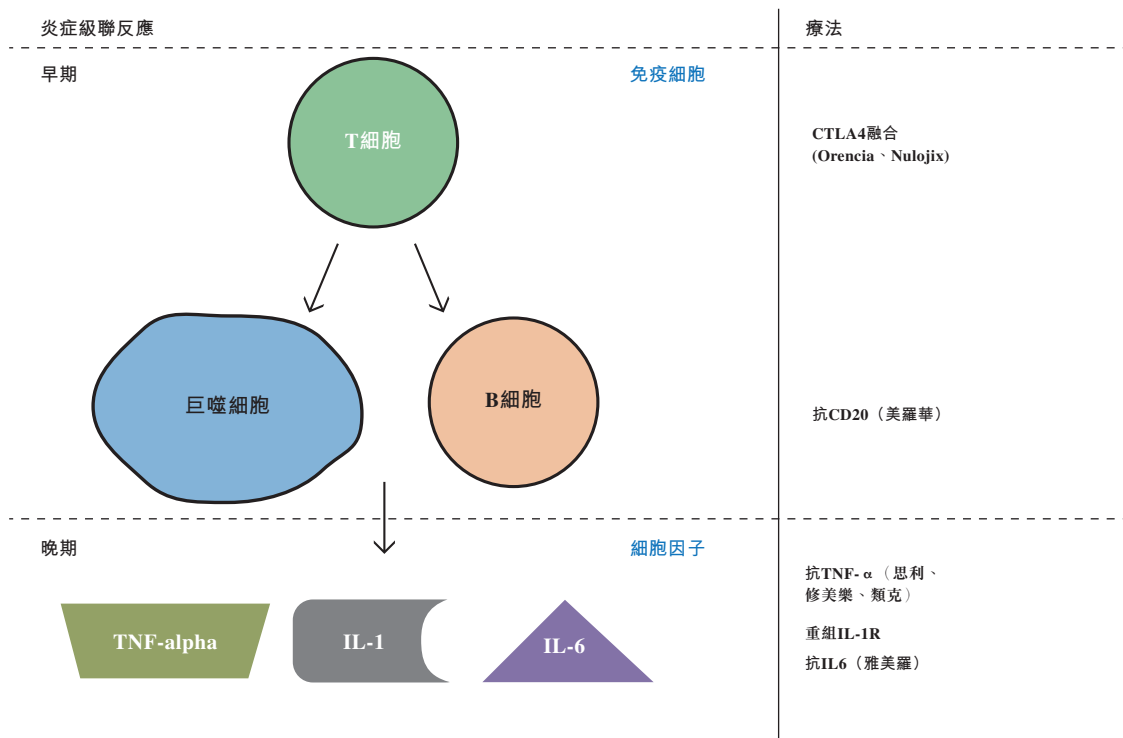
我們正在開發一種基於CTLA-4的免疫抑制劑融合蛋白候選藥物KN019。由於KN019在T細胞活化早期階段起作用，因此可能導致不必要的免疫反應的整體有效性下調。全球範圍內唯一獲批准的兩種CTLA-4-Fc融合蛋白為Nulojix（貝拉西普）及Orencia（阿巴西普）。Orencia獲批准用於RA、特發性關節炎及銀屑病關節炎，其2018年的全球銷售額為27億美元。Nulojix為Orencia改良版本，其具有更高效能並獲批准用

## 業 務

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症。

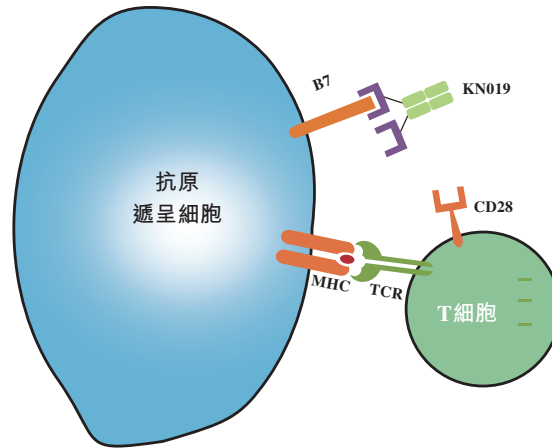
### 作用機制

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，可以防止其對正常細胞的攻擊。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。



## 業 務

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方面勝過CD28。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。



### KN019的定位

以腫瘤生物制劑為重點，我們打算開發我們的KN019作為腫瘤治療尤其是免疫腫瘤治療的支持療法。腫瘤治療可能誘發的免疫疾病，如嚴重的irAE、GvHD及CRS，但倘不適當控制，彼等可能會危及生命。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，因此可導致有效整體下調不需要的免疫應答。KN019特異性地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的適應症，如RA和預防腎移植後排斥反應；及(ii)長期腫瘤治療引起免疫失調。更具體而言，我們擬將KN019藥物發展成為一種腫瘤支持性治療藥物，以治療腫瘤治療誘發的免疫紊亂，如嚴重的irAE、GvHD及CRS。

## 業 務

### 中國目前KN019適應症療法

#### *TNF- $\alpha$ 抑制劑難治性RA*

在全球市場，各類生物制劑可被以前使用TNF- $\alpha$  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）、阿那白滯素（IL-1抑制劑）。其有不同的作用機制，沒有進行頭對頭的比較。在中國，目前只有雅美羅被批准用於治療TNF- $\alpha$  難治性RA。

#### *腎移植後排斥反應的適應症*

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紊亂。

#### *TNF- $\alpha$ 抑制劑難治性RA*

KN019是Orencia的改進版，由BMS開發用於治療TNF- $\alpha$  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症*

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功效。



## 業 務

### *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（包括藥物動力學、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療法中具有糖基化位點，並且糖基化位點被不同聚糖的複雜混合物佔據。我們採用的酶促法從每種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。

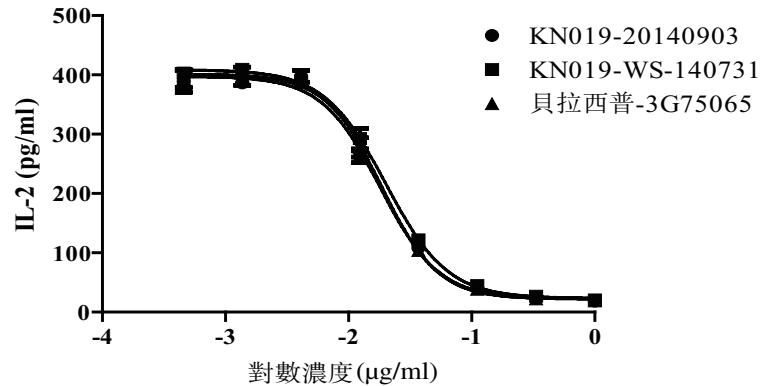
#### *抑制IL-2的分泌*

*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細胞在平底板中在抗人CD3存在下預孵育。將兩批KN019和一批濃度不同的貝拉西普及Raji細胞加入到Jurkat T細胞中。於24小時後測定IL-2分泌水準，並透過EC<sub>50</sub>評估IL-2的抑制活性。

## 業 務

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

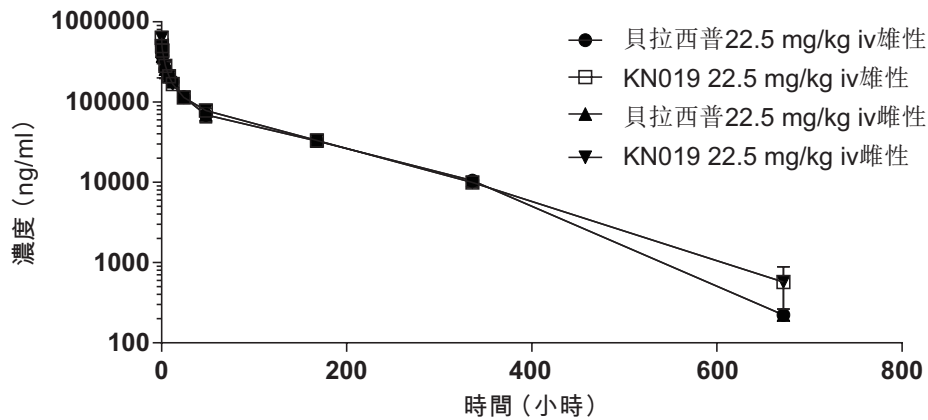
### 藥代動力學特性

研究目的。本研究目的為確定KN019與貝拉西普的藥代動力學特性的相似度。

研究設計。本研究包含四組食蟹猴，各組有三名雌性及三名雄性。一組接收22.5 mg/kg單劑量的KN019，另一組收取相同單劑量的貝拉西普。於用量後45日內不同時間點採血。

## 業 務

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藥代動力學特性高度相似，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、耐受性和藥代動力學特性。

研究設計。I期臨床試驗是雙盲、安慰劑對照劑量遞增研究。受試者被隨機分為KN019組和安慰劑對照組，比例約為4:1。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的單次靜脈注射。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。

## 業 務

安全性。結果顯示在單次靜脈輸注後，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名登記受試者中有27名（五組）接受了KN019注射，七名受試者被分到安慰劑對照組。沒有觀察到輸注相關反應或嚴重感染事件。9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 <sup>(1)</sup>	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>						
全部不良事件	0	2 (66.7%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	9 (33.3%)	1 (14.3%)
不良事件，級別≥3	0	0	0	0	0	0	0
藥物相關不良事件 <sup>(2)</sup>	0	2 (66.7%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	9 (33.3%)	1 (14.3%)
藥物相關不良事件，級別≥3	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《國家癌症研究所不良事件通用術語標準》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這種結合是最佳的。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。

**藥代動力學特性。**在2.0 mg/kg至20.0 mg/kg之間的劑量水平中觀察到線性藥代動力學，表明KN019的藥代動力學特性屬劑量成比例性。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藥代動力學特性，並顯示出良好的藥理作用。

業 務

臨床試驗發展計劃

下表載列我們於中國的KN019目標適應症（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	適應症	計劃試驗階段	療法類型	主要目標 / 終點	次要目標 / 終點	計劃規模	(預計) 試驗 啟動日期 <sup>(1)</sup>	(預計) 試驗 完成日期 <sup>(2)</sup>	預計 BLA日期	狀態	護理標準
KN019-001 <sup>(3)</sup>	不適用	I期	單一療法(mono)， 靜脈制劑	安全性及 耐受性	評估藥代動力 學及免疫原 性	27	2017年12月	2019年1月	不適用	已完成	不適用
KN019-201 <sup>(4)</sup>	RA (針對TNF- $\alpha$ 抑制劑無反應 者)	II期	單一療法(mono)， 靜脈制劑	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、藥代 動力學、免 疫原性、安 全性及耐受 性	141	2019年8月	2021年8月	不適用	規劃階段	糖皮質激素、TNF- $\alpha$ 抑制劑
KN019-002 <sup>(5)</sup>	不適用	生物利用度研究	單一療法(mono)， 靜脈制劑	藥代動力學	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	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) 指第一名患者入組的日期。
- (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、開放性、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的給藥從靜脈制劑轉換為皮下制劑。

## 業 務

我們計劃登記我們的KN019用於RA及腎移植後排斥反應，就RA適應症而言，從營銷角度來看，我們的KN019將主要針對TNF- $\alpha$ 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藥代動力學特性。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8月透過靜脈注射開始在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，皮下制劑比靜脈注射更方便，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的靜脈制劑轉換成皮下制劑，從而為其後的試驗做好準備，用於RA治療及腎移植後排斥反應，其仍處於規劃階段。

### 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	適應症	配方
KN019	Alphamab	I期 (已完成)	2018年1月	RA <sup>(1)</sup> 、 腎移植後排斥反應	靜脈注射/ 皮下注射 <sup>(2)</sup>
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- $\alpha$ 抑制劑無效的RA患者。

(2) 皮下制劑將應用於KN019 III期臨床試驗。

資料來源：國家藥監局；灼識諮詢報告(2019年5月31日)

關於RA適應症，我們預期與阿巴西普相比，我們的KN019具有與貝拉西普相同的優勢。BMS進行了一項試驗研究，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適應症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。



## 業 務

### RA適應症

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，其適應症包括TNF- $\alpha$ 難治性RA。該等藥物及候選藥物按其目標區分，每個目標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。尚無針對這些藥物進行頭對頭比較研究。下表載列截至2019年5月31日經批准的藥物及候選藥物的資料。

#### 經批准用於中國TNF- $\alpha$ 抑制劑難治性RA的生物制劑

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

#### 用於中國TNF- $\alpha$ 抑制劑難治性RA(III期或更後期)的候選生物制劑

候選藥物名稱	公司	靶點	開發階段	配方	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	羅氏	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(2019年5月31日)

### 腎移植後排斥反應的適應症

除RA外，我們打算研究KN019對腎移植後排斥反應的適應症。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症或處於註冊過程。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」。

## 業 務

### 重大溝通事項及後續步驟

我們分別於2017年6月及2017年9月獲得了國家藥監局對腎移植後排斥反應及RA的KN019的兩個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。

### PD-L1 sdAb候選藥物 – KN035

#### 概覽

我們發明KN035且目前正在與思路迪聯合開發KN035。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症，包括中國的dMMR/MSI-H實體瘤的II期臨床試驗及BTC的III期關鍵性試驗。

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「－ 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必要免疫反應。

#### 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抑制劑分別是羅氏的特善奇（阿特殊單抗）、Merck KGaA與輝瑞的Bavencio (avelumab) 及阿斯利康與

## 業 務

MedImmune的Imfinzi (durvalumab)。截至相同日期，中國有五種獲批准的抗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「－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，靜脈制劑對患者並不方便，因為該治療需要頻繁輸液服務，治療期限較長。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制劑。另外，大分子靜脈制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。

由於制劑開發存在困難，皮下制劑目前不適用於PD-(L)1抑制劑。就皮下制劑而言，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抑制劑的濃度理想中應超過150.0 mg/mL，這存在技術困難。此外，大分子藥物的皮下制劑一般會造成生物利用度相對較低。

### ***KN035的優勢***

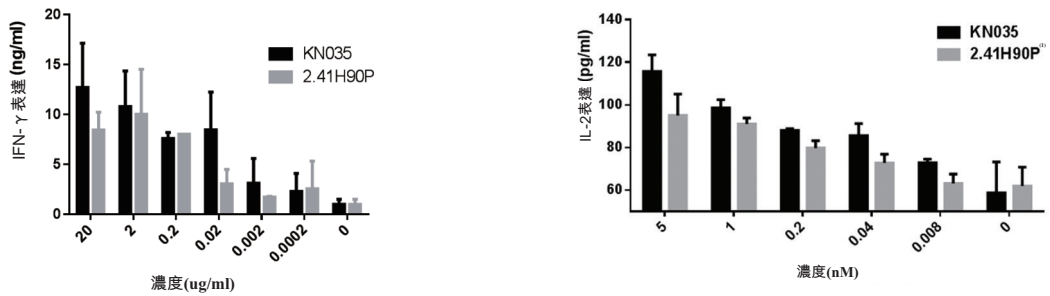
得益於sdAb形式，KN035的分子量比完整抗體低一半，並且穩定性更佳及可溶性較高，使得該藥物可開發出適合皮下注射的高濃度制劑注射形式。因此，相比獲批准的PD-(L)1抑制劑，KN035具有以下潛在優勢：

- *患者依從性更佳、更便利。*皮下制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人、接受高強度化療導致靜脈收縮的患者，以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。其與靜脈制劑不同的藥代動力學特性可能降低患者風險。

## 業 務

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：

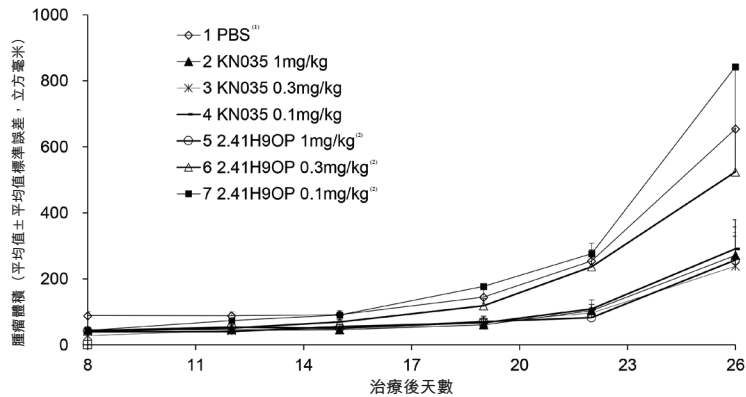
- **更強的T細胞激活效果。**T細胞激活水平可通過IFN- $\gamma$ 及IL-2的分泌水平測量。高分泌水平通常與更強的T細胞激活有關。在臨床前期研究中，KN035對IFN- $\gamma$ 及IL-2分泌的刺激效果比durvalumab更好。請參閱「一 臨床前期研究－ $^{89}\text{Zr}$ -KN035於荷瘤小鼠的腫瘤靶向及生物學分佈」。下圖說明在KN035與durvalumab刺激下的IFN- $\gamma$ 及IL-2分泌水平。



- (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)

- **更強的抗腫瘤功效。**我們分別以0.1 mg/kg、0.3 mg/kg及1.0 mg/kg劑量水平在小鼠中腹膜內注射KN035及durvalumab。如下圖所示，與0.3 mg/kg及0.1 mg/kg的durvalumab相比，KN035顯示出更強的腫瘤生長抑制作用。



- (1) 對照組僅給予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)

## 業 務

- **更快的腫瘤滲透。**在荷瘤裸鼠內注射KN035及durvalumab後，直至注射後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大幅高於durvalumab，該結果可轉化為KN035的生物學分佈可能更佳。請參閱「— 臨床前期研究 — <sup>89</sup>Zr-KN035於荷瘤小鼠的腫瘤靶向及生物學分佈」。

### 臨床前期研究

#### <sup>89</sup>Zr-KN035於荷瘤小鼠的腫瘤靶向及生物學分佈

該研究旨在調查<sup>89</sup>Zr-KN035及<sup>89</sup>Zr-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<sup>89</sup>Zr-KN035(10.0 mg/kg)至已轉移小鼠。於注射後的多個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<sup>89</sup>Zr — 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<sup>89</sup>Zr-KN035及<sup>89</sup>Zr-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的安全性及功效，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年年會上公佈。基於ASCO年會呈列的數據(「ASCO呈列數據」)，截至2019年5月1日，有17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向晚期實體瘤受試者皮下注射KN035單藥的安全性、耐受性及最大耐受劑量。次要目的是評估藥代動力學特性、免疫原性及抗腫瘤活性。

## 業 務

**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。通過監測TEAE評估安全性及耐受性。基於RECIST 1.1版進行腫瘤評估。

**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。大多數受試者先前接受了兩次或以上全身腫瘤治療。根據ASCO呈列數據，16名受試者由於病情進展(n=15)或撤銷同意(n=1)而終止治療。所有已登記受試者均出現TEAE。13名受試者(76.5%)出現治療相關的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 <sup>(1)</sup>	n (%) (N=17)
不良事件	100%
任何TEAE	17 (100%)
3級及以上TEAE	7 (41.2%)
治療相關的TEAE <sup>(2)</sup>	13 (76.5%)
3級及以上治療相關的TEAE <sup>(3)</sup>	1 (5.9%)
SAE	3 (17.6%)
治療相關的SAE	0
IrAE	1 (5.9%)
3級及以上IrAE <sup>(3)</sup>	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%）包括丙氨酸氨基轉移酶升高（n=6，35.3%），天門冬氨酸轉氨酶升高（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



## 業 務

功效。根據ASCO呈列數據，17名受試者中有15名為被納入功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已登記受試者不包括在內。

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。

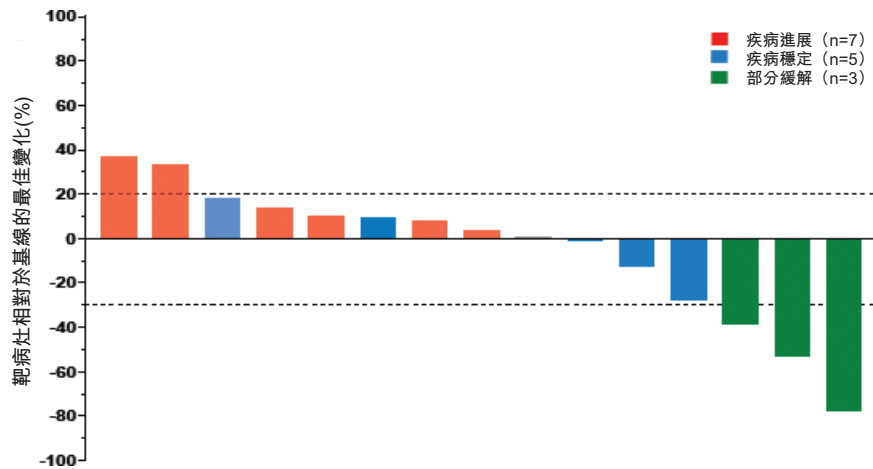
反應	0.1 mg/kg (N=1)	0.3 mg/kg (N=2)	1.0 mg/kg (N=3)	2.5 mg/kg (N=3)	5.0 mg/kg (N=3)	10.0 mg/kg (N=3)	合計 (N=15)
	<i>n (%)</i>						
CR	0	0	0	0	0	0	0
PR	0	0	0	1	1	1	3(20.0%)
SD	0	0	2	2	1	0	5(33.3%)
PD	1	2	1	0	1	2	7(46.7%)
CR+PR	0	0	0	1	1	1	3(20.0%)
DCR (CR+PR+SD)	0	0	2	3	2	1	8(53.3%)

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

## 業 務

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（靶病灶相對於基線的變化百分比測量）。



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。次要目的是描繪藥代動力學特性、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。通過監測TEAE評估安全性及耐受性。基於RECIST 1.1版進行腫瘤評估。

## 業 務

**安全性。**根據ESMO呈列數據，於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的暴露時間介於6週至32週，中位數為9週。截至同一日期，兩名受試者(11.1%)仍在接受研究，11名受試者由於病情進展而終止治療，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名已登記受試者均出現TEAE。治療相關的3級或以上TEAE包括天冬氨酸氨基轉氨酶升高(10.5%)、丙氨酸氨基轉氨酶升高(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。

**功效。**根據ESMO呈列數據，18名受試者中有17名為被納入功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已登記受試者不包括在內。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) n (%)	每週 0.03 mg/kg (N=1) n (%)	每週 0.1 mg/kg (N=1) n (%)	每週 0.3 mg/kg (N=3) n (%)	每週 1.0 mg/kg (N=3) n (%)	每週 2.5 mg/kg (N=3) n (%)	每週 5.0 mg/kg (N=3) n (%)	每週 10.0 mg/kg (N=3) n (%)	合計 (N=18) n (%)
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

## 業 務

**藥代動力學特性。**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、療效及藥代動力學數據已在2019年6月舉行的美國臨床腫瘤學會(ASCO) 2019年年會上展示。根據ASCO年會中呈列的數據(「日本試驗ASCO呈列數據」)，截至2019年5月5日，有26名受試者已加入該試驗。

**研究目的。**I期臨床試驗的主要目的是評估單藥KN035對於先前接受過治療的日本晚期實體瘤受試者的安全性及耐受性。次要目的是描繪藥代動力學特性、確定最大耐受劑量及評估抗腫瘤活性。

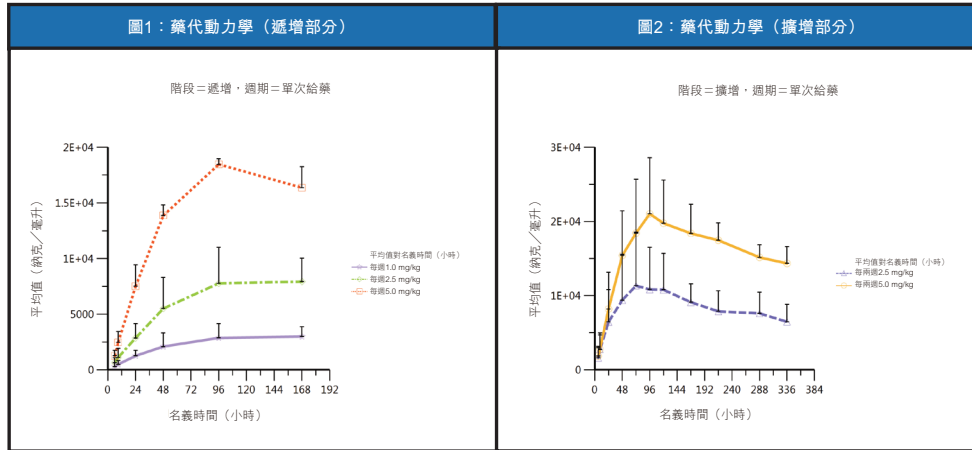
**研究設計。**I期試驗包括多劑量遞增階段及之後的劑量擴大階段。受試者分為五組，分別按1.0 mg/kg、2.5 mg/kg及5.0 mg/kg QW以及2.5 mg/kg及5.0 mg/kg Q2W的劑量，接受KN035皮下注射。QW劑量時間表採用傳統的「3+3」設計。對於Q2W的劑量時間表，每組有六名患者。通過根據CTCAE 4.0版本監測TEAE評估安全性及耐受性。基於RECIST 1.1版進行腫瘤評估。在第一週期(28天)的第一劑後進行藥代動力學完全採樣，在後續週期給藥前及峰濃度左右採集藥代動力學稀疏樣本。

**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。截至相同日期，三名受試者仍在接受研究治療。21名受試者由於病情進展而終止治療及兩名受試者因出現TEAE而終止治療。所有參與試驗的受試者均出現TEAE，17名受試者(65.4%)出現治療相關的TEAE，僅呈報一例治療相關的3級TEAE(腦梗死)。未出現治療相關的4級或5級TEAE。共有四例SAE，且兩例為治療相關的SAE。尚無DLT報告。

**功效。**根據日本試驗ASCO呈列數據，26名受試者中有九名為被納入功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已登記受試者不包括在內。

## 業 務

**藥代動力學特性。**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， $T_{max}$ 在96至168小時內多有變化。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， $T_{max}$ 在96至120小時內多有變化。初步藥代動力學建議延長半衰期，以支持不太頻繁的給藥計劃。



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良好前景的抗腫瘤活性。

### 臨床試驗開發計劃

我們針對中國、美國、日本及其他國家的多種戰略選取的適應症與思路迪在廣泛的開發計劃上展開合作，以幫助中國及其他國家的多種適應症進行監管申請。思路迪根據我們的合作開發協議開展該等臨床試驗，包括(i) KN035作為晚期實體瘤及HCC一線單一療法的中國I期臨床試驗；(ii) KN035作為胃癌化療一線療法的中國II期探索性臨床試驗；(iii) KN035作為BTC化療一線療法的中國III期臨床試驗；(iv) KN035作為MSI-H結直腸癌及dMMR非結直腸癌二線或晚期單一療法的中國II期臨床試驗；(v) KN035作為局部晚期或轉移性實體瘤單一療法的美國I期臨床試驗；及(vi) KN035作為晚期實體瘤單一療法的日本I期臨床試驗。

## 業 務

### 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。截至相同日期，在中國有五種PD-1抑制劑獲批准，但尚未提供任何PD-L1抑制劑。截至2019年5月31日，有20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5月31日在中國及美國已獲批准的PD-(L)1抑制劑詳情。

商標名稱（通用名）	公司	免疫檢 查點	適應症 數量	適應症	治療線	批准日期
<b>中國</b>						
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	無法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	無法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
<b>美國</b>						
Opdivo (nivolumab)	BMS	PD-1	9	無法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	無法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

商標名稱 (通用名)	公司	免疫檢 查點	適應症 數量	適應症	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
				無法切除或轉移性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食管 胃交界腺癌	≥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	佐藥	2019年2月
				晚期RCC	1L (結合 阿西替尼)	2019年4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)	羅氏/ 基因泰克	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
				晚期小細胞肺癌	1L (結合化療 (chemo))	2019年3月
Bavencio (avelumab)	Merck KGaA/ 輝瑞	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3月
Imfinzi (durvalumab)	阿斯利康/ MedImmune	PD-L1	2	局部晚期或轉移性尿路上皮癌	2L	2017年5月
				無法切除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5月31日)



## 業 務

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並提高患者覆蓋率。此外，對於dMMR/MSI-H實體瘤的適應症，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及日本藥品與醫療器械管理局的腫瘤治療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

2016年2月，我們就KN035與思路迪訂立合作開發協議。

根據合作開發協議，我們同意與思路迪共同擁有根據PCT申請及其多個國家階段申請（包括中國及美國的申請），其中涵蓋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研究及臨床前期研究，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，我們將免費提供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。

## 業 務

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，該預付款已於最後可行日期支付予我們，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的所有權根據特定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%，且基於思路迪按照合作開發協議達成的共識而對成本的控制表現，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，或者(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

2019年1月，我們與廣東東陽光簽訂一項合作協議（「廣東東陽光協議」），共同研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（即廣東東陽光的CT-053（一種臨床階段的抗腫瘤小分子候選藥物）和我們的KN046）在中國合作進行開發、製造和商業化用於人肝細胞癌的抗腫瘤聯合治療。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）以就抗腫瘤聯合療法的發展、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。在II期臨床試驗之前，廣東東陽光通常負責所有研發。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。

## 業 務

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臨管備案及商業化。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費用分配確定。

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

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2018年3月及2019年3月簽署的補充協議（「**非獨家許可協議**」））。2018年3月，蘇州康寧傑瑞與蘇州丁孚同時訂立一項專利實施及許可協議（連同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，以供研究、開發、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就CTLA-4人源化抗體專利向蘇州丁孚聯合授予非獨家、免專利費許可，以研究、開發、生產及商業化DF003/CTLA-4雙特異性抗體藥物。該協議將於每項專利到期之日終止。

## 業 務

根據專利實施及許可協議，我們向蘇州丁孚授予一項CRIB平台的非獨家專利許可，以供研究、開發、生產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，蘇州丁孚將就銷售淨額向我們支付較小個位數的專利費。倘蘇州丁孚銷售或轉讓該等產品予非全資附屬公司，蘇州丁孚將向我們支付低雙位數比例的銷售對價。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同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「一 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54名成員，其中約85.2%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含有兩項職責（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3月31日止三個月，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25.7百萬元。我們預計，我們的研發費用將隨著未來業務的增長而增加。

## 業 務

### 專有平台及專業知識

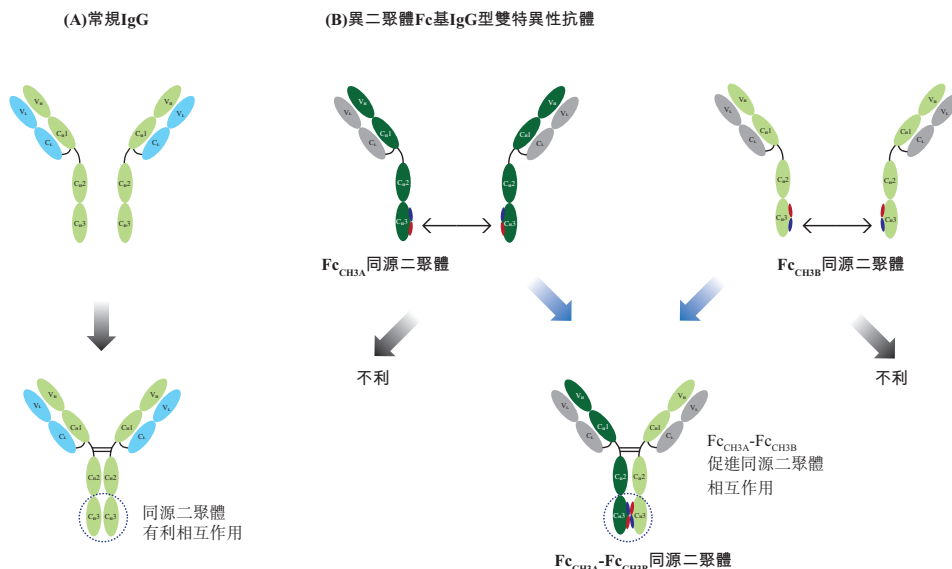
憑藉我們專有的蛋白質工程平台和結構導向分子建模專業知識，我們可開發適用的單抗和具有雙特異性、三特異性和四特異性的融合蛋白。我們計劃繼續利用這些平台及專業知識擴展我們生物制劑管線及開發新候選藥物，我們認為這將是對多種癌症類型的護理標準的重大改進。

#### CRIB平台（電荷排斥改善雙特異性平台）

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平台是異二聚體Fc基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功效。大多數異二聚體Fc基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段的雙特異性抗體格式通常具有更短的體內半衰期，失去介導的能力效應功能，可能會影響藥物的製造。為了最大限度地減少這些問題，CRIB平台允許抗體保留Fc段及其理想生物特性，以便穩定地配製抗體，按照方便的時間表給藥，並且具有通過多種行動機制殺死腫瘤的能力。

如下圖A所示，單特異性單抗通過Fc段內的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平台產生的雙特異性抗體可以同時結合兩種不同的抗原。





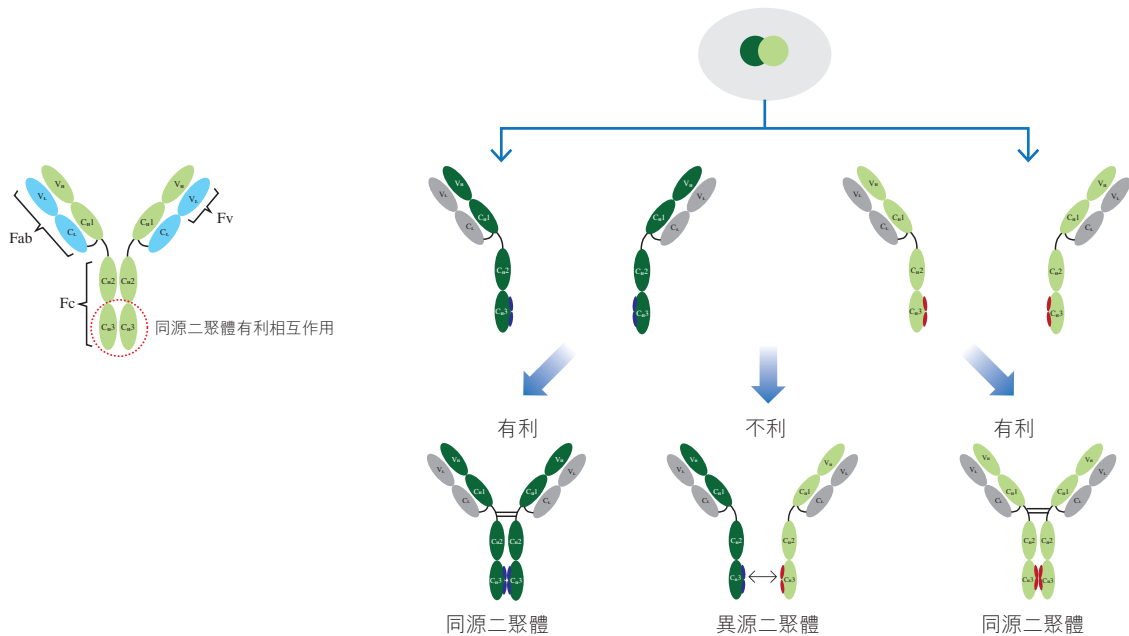
## 業 務

這些設計使我們的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異性技術之一。

KN026使用CRIB平台開發。

### CRAM平台（電荷排斥誘導抗體混合平台）

已證明不同抗體的組合比單一療法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同源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。



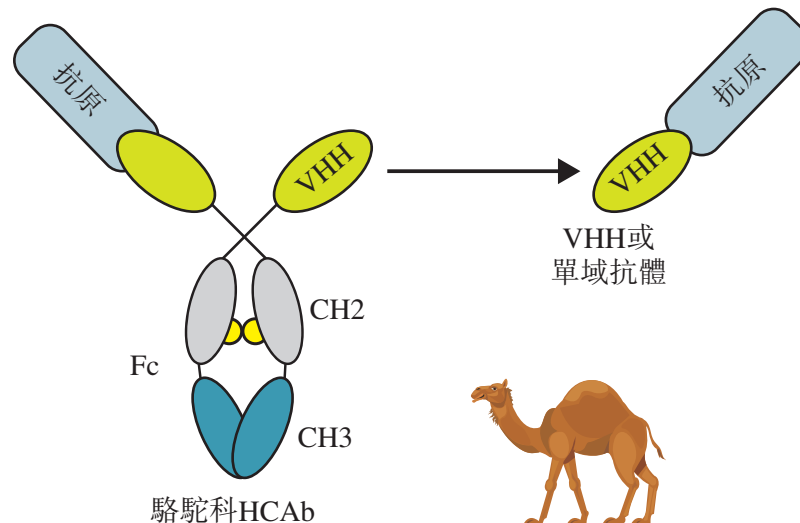
共表達時，這些經過修改的抗體與Fc二聚體上的改變電荷極性形成同源二聚體，其完全保留了每種組分的功能。由於被設計為排斥相互作用，不必要異二聚體的形成減少。

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。

## 業 務

### 單域抗體用作替代支架

sdAb具有全功能抗原結合能力，分子量僅為12-15 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。

我們根據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。

我們與我們的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，我們可能與我們的CRO簽訂主服務協議，以及就各研究簽訂獨立工作訂單範圍，設立具體詳細的工作方法、程序、標準及大事記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）。



## 業 務

這些協議和工作訂單範圍的主要條款總結如下：

- *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還款時間表進行。
- *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。

## 商業化

我們準備在中國建立我們自身的商業化團隊。在我們進入預推出我們的KN046的一年前導期，我們計劃開始招聘具備大量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，我們計劃擴大團隊以幫助開展市場研究及患者分析、品牌構建及意見領袖培養及增強公眾對創新腫瘤療法的意識。我們計劃擴張我們的商業化團隊以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地區。我們擬繼續擴大我們的團隊以適應我們預期於接下來幾年將推出的產品。

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／退出及直接銷售／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

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平方米的場所，放置我們的製造及研發設施。請參閱「物業」及「關連交易－不獲豁免持續關連交易－物業及設備租賃協議」。該製造設施配備兩條1,000L生產線。我們亦正在蘇州市建造我們自有的製造及研發場所，其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

---

## 業 務

---

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，我們在租賃製造場所生產的KN035臨床試驗供應品包括彼等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場所生產KN035並在適當時候逐步轉至我們的自有場所。倘獲批准，我們計劃在自有場所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：

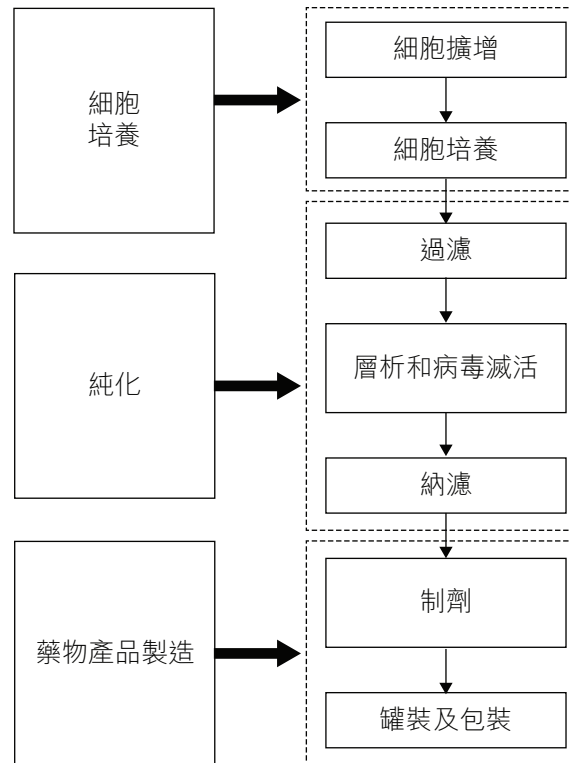
- **工藝開發**。我們的工藝開發涉及優化細胞培養、蛋白純化及藥物配方，以確保以成本效益的方式交付穩定優質的產品。
- **技術轉移**。我們將試點規模藥物生產內開發的技術轉移至工業規模生產的過程。技術的轉移對確保我們生產過程的穩定性至關重要。
- **工藝驗證**。在開發製造工藝的過程中，我們擬對相關工藝進行驗證，以確保工業規模生產將在各批次中產生穩定的質量。

我們的CMC活動還包括確保產品的一致性和最終通過原材料質量控制測試的產品質量。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「— 質量管理」。

## 業 務

### 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。

- *細胞擴增*。我們解凍細胞並從搖瓶中轉移到較大的容器（如生物反應器）中，以增加種子細胞培養物生產所需的活細胞數。
- *細胞培養*。我們培養細胞以生產靶蛋白。

### 純化

純化通常分為三個步驟，需要七至十日。

- *過濾*。通過過濾去除雜質以進一步處理細胞培養物。
- *層析和病毒滅活*。通過多步層析去除雜質。通過改變pH、溫度和其他條件使病毒失活。

---

## 業 務

---

- **納濾**。通過納米級孔徑在納濾膜上過濾及去除所有大小的病毒。

### 藥物產品製造

藥物產品製造階段通常分為兩個步驟。

- **制劑**。使用預定的制劑製備藥物。部分制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實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、地理位置毗鄰以及跟蹤記錄），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質量的運營。我們的質量控制主要關注原材料質量、製造過程和製成品。

截至最後可行日期，我們的質量管理團隊由38名成員組成，並由楊少偉先生領導，他在世界及中國的製藥公司擁有逾20年的經驗。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

## 業 務

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用於我們研發活動的其他輔助材料。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。我們通常以採購訂單為基準訂購原材料，且並不簽訂長期專門能力或最低供應安排。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提供商，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提供商。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「－ 原材料」。關於CRO，請參閱「－ 研發－ CRO」。

截至2017年及2018年12月31日止年度，我們的五大供應商的採購額分別為人民幣15.3百萬元及人民幣27.5百萬元，分別佔我們採購總額的41.6%及45.6%。我們最大供應商的採購額分別為人民幣5.1百萬元及人民幣8.2百萬元，分別佔我們總購買金額的14.0%及13.6%。於往績記錄期間，據董事所知，董事、其聯繫人或任何股東均不擁有超過我們已發行股本5%的任何股份，並且我們的五大供應商均無任何權益。

## 業 務

### 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。我們的製造工廠設有一個倉庫。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，我們與蘇州康寧傑瑞共同擁有涉及我們的CRIB及CRAM平台的五項專利，其中兩項於中國獲授予以及一項於美國獲授予以。截至同日，我們於全球擁有或共同擁有27項與我們候選藥物及技術平台相關的專利申請。於該27項專利申請中，五項在中國，三項在美國，兩項為PCT申請，且預計將於中國及美國進入國家階段，我們認為該等申請於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發展及商業化。請參閱「一 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以第三方持有的兩項專利，該專利目前預期於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。

業 務

產品／平台	專利編號	專利名稱	申請人／擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請時間
KN046	PCT/CN2019/089980	二聚物及其用途	江蘇康寧保瑞	涉及KN046分子、製備方法 及於癌症治療中的使 用	PCT	待實質性審查	所有權	2019年6月4日
	PCT/CN2019/086821	二聚物及其用途	江蘇康寧保瑞	涉及KN046分子、製備方 法及於癌症治療中的使 用	PCT	待實質性審查	所有權	2019年5月14日



業 務

產品／平台	專利編號	專利名稱	申請人／擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請時間								
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	實質性審查	所有權	2015年1月8日								
									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

業 務

產品／平台	專利編號	專利名稱	申請人／擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請時間
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，且僅限於腫瘤領域	2016年8月1日
	US157748438	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，且僅限於腫瘤領域	2016年8月1日

業 務

產品／平台	專利編號	專利名稱	申請人／擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請時間
CRIB	CN2011104591007	基於電荷網絡的異二聚體Fc改造方法及異二聚體蛋白的製備方法	江蘇康寧保瑞、蘇州康寧保瑞	涉及一種經修改的雙特異性抗體、該等抗體的製備方法 (包括KN026的Fc)	中國	已授予	與蘇州康寧保瑞共同擁有；腫瘤領域的專有權利	2011年12月31日
	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；腫瘤領域的專有權利	2015年12月16日

業 務

產品／平台	專利編號	專利名稱	申請人／擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請時間
	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	涉及一種經修改的雙特異性抗體、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；腫瘤領域的專利	2016年12月16日
	US16/062405	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異性抗體、該等抗體的製備方法 (包括KN026的Fc)	美國	待實質性審查	與蘇州康寧保瑞共同擁有；腫瘤領域的專利	2016年12月16日

業 務

產品／平台	專利編號	專利名稱	申請人／擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請時間
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	涉及單細胞系內同二聚體蛋白的製備方法	中國	已授予	與蘇州康寧保瑞共同擁有；腫瘤治療領域的專有權利	2013年7月25日
	US14/416817	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	涉及單細胞系內同二聚體蛋白的製備方法	美國	已授予	與蘇州康寧保瑞共同擁有；腫瘤治療領域的專有權利	2013年7月25日

業 務

產品／平台	專利編號	專利名稱	申請人／擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	康寧傑瑞生物製藥之權利	專利申請時間
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	蘇州康寧傑瑞	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KN046的抗PD-L1結構域和部分KN035	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
	CN2016800310151	針對程序性死亡配體(PD-L1)的單域抗體及其衍生物	蘇州康寧傑瑞	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

業 務

產品／平台	專利編號	專利名稱	申請人／擁有人	專利保護範圍	管轄權	專利狀態	之權利	專利申請時間
KN046 (其中包括)	CN2016103325907	針對CTLA4的單域抗體及其衍 生蛋白	蘇州康寧保瑞、張喜 田、張欣	針對抗CTLA4 VHH序列 及CDR；於癌症和傳染 病治療中的使用；覆蓋 KN046的抗CTLA-4域	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5月19日
	PCT/CN2017/085038	針對CTLA4的單域抗體及其衍 生蛋白	蘇州康寧保瑞、張喜 田、張欣	針對抗CTLA4 VHH序列 及CDR；於癌症和傳染 病治療中的使用；覆蓋 KN046的抗CTLA-4域	PCT			2017年5月19日



## 業 務

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，一項專利的期限在部分情況下可通過調整專利期予以延長，以計及USPTO於起訴過程中超過專利申請人自身延誤的行政延誤，或倘若一項專利在後期由於屆滿日期較早的共有專利而最終被放棄，則專利期可能縮短。

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。在若干其他國外司法管轄區，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。截止最後可行日期，我們在香港擁有一個商標，在中國擁有五個商標。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。截至同日，我們亦已在中國提交兩項商標申請。我們還擁有三個域名。詳情請參閱本文件「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員工和第三方保密協議的組合來保護我們的知識產權。這些協議規定，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須簽訂協議，這些協議通常要求他們將其受僱於我們期間的創意、發展、發現和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。

## 業 務

### 僱員

截至最後可行日期，我們共有180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	9
研發	54
審計及內部控制	4
製造	36
採購倉庫	8
質量管理	38
營運	<u>31</u>
合計	<u><u>180</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。我們僱員的薪酬待遇包括薪酬和獎金，這些薪酬和獎金通常由彼等的資格、行業經驗、職位和業績決定。我們按照中國法律法規的要求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，我們並無任何重大勞資糾紛或罷工可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。

### 保險

我們根據中國法律法規要求以及我們對運營需求和行業慣例的評估投保。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。

## 業 務

### 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。我們的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有重大影響的執照、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地塊面積為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期規劃總建築面積為53,867平方米，預計於2019年末完工。

獨立物業估值師仲量聯行出具的物業估值報告（載於本文件附錄三）列明我們截至2019年4月30日的自有土地及在該等土地上進行的在建工程。據仲量聯行評估，截至2019年4月30日，我們的自有物業權益約為人民幣169.9百萬元。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3,683.16平方米的六項物業，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
中國江蘇省蘇州市蘇州工業園區 若水路388號G310室	辦公場所	784	2019年5月1日至 2020年4月30日
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4層及5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，所有六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。

## 業 務

### 環境保護、職業健康和 safety

我們受中國環境保護和職業健康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，我們遵守中國相關的環境及職業健康及安全法律法規，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必須具備相關資格，並在工作時佩戴合適的安全裝備。

### 獎項和認可

下表列出我們於往績記錄期間獲得的主要獎項及認可。

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

---

## 業 務

---

### 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訴訟。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、仲裁或行政訴訟。

誠如我們的中國法律顧問所告知，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。