

---

## 業 務

---

### 概覽

我們是一家臨床階段生物製藥公司，致力於首創及同類最佳療法的自主發現、開發及商業化。我們專注於滿足腫瘤、免疫及其他治療領域在全球的未決醫療需求。我們的願景是在開發、生產及商業化全球病人可負擔的下一代創新治療性抗體方面，成為全球領先的企業。

我們的業務旨在通過高效及突破性的研發創新來獲得成功。我們相信，全面一體化的內部研發能力對於在中國取得成功至關重要。自成立以來，我們極具遠見地開發出一個端對端平台－康方全方位探索平台（「ACE平台」），涵蓋了全面的藥物發現和開發功能，包括靶點驗證、抗體發現與開發、CMC和符合GMP要求生產。

自我們成立以來近八年中，我們通過自身的ACE平台持續快速地創新及生產高質量的候選藥物，極少依賴外部供應商，取得了驕人的成績並獲得行業廣泛認可，其中包括：

- 我們向默克對外授權使用我們的CTLA-4抗體(AK107)，總代價高達2億美元。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，我們是中國第一家向全球領先製藥公司對外授權使用完全自主研發的單克隆抗體的生物技術公司。
- 我們開發出中國最豐富、最多樣化的創新抗體藥物在研管線之一，涉及20多個藥物開發項目，包括10個處於臨床階段開發的抗體，六個雙特異性抗體（兩個處於臨床階段）及四個獲得FDA的IND批准的抗體。
- 我們已建立重要的合作夥伴關係，包括最近期與中國生物製藥（股份代號：1177）的主要附屬公司正大天晴建立合作夥伴關係以共同開發及商業化我們的PD-1抗體候選藥物(penpulimab (AK105))（「中國生物製藥合作」）。我們相信，本次合作將有助於利用中國生物製藥擁有的強大商業能力（包括由約12,000名專業銷售人員組成的中國最大醫藥銷售團隊之一）來充份實現我們的penpulimab (AK105)的商業價值。此外，中國生物製藥合作規定我們的penpulimab (AK105)是中國生物製藥唯一可用來開發基於PD-1的單一療法或聯合療法的PD-1抗體。

## 業 務

下圖概述截至最後實際可行日期進行中臨床試驗下候選藥物的開發狀態。有關更多資料，請參閱「業務－我們的候選藥物」。

候選藥物	靶點	商業化權利	狀態 (進度最快項目)			預期最早提交新藥申請日期	主要適應症		
			Ia期	Ib期	II期				
腫瘤學	AK104	PD-1/CTLA-4	全球	中國 / 美國 / 澳洲			(II期)	2021年下半年	宮頸癌、肝癌、食管鱗狀細胞瘤、胃癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、晚期實體瘤、外週T細胞淋巴瘤
	Penpulimab (AK105)	PD-1	全球	中國 / 美國 / 澳洲			(II/III期)	2020年中	聯合安羅替尼 / 化療 (鱗狀非小細胞肺癌、非鱗狀非小細胞肺癌、肝癌)、復發或難治性經典型霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、晚期實體瘤
	AK112	PD-1/VEGF	全球	美國 / 澳洲			-	-	晚期實體瘤
免疫學	AK101 <sup>(1)</sup>	IL-12/IL-23	全球	中國 / 美國			-	-	中重度斑塊性銀屑病、中重度潰瘍性結腸炎、系統性紅斑狼瘡
	AK111	IL-17	全球	中國 / 新西蘭			-	-	中重度斑塊性銀屑病、強直性脊柱炎
其他	Ebronicimab (AK102)	PCSK9	全球	中國			-	-	高膽固醇血症、HoFH、HeFH

附註：

(1) IIb期。

### 腫瘤學

腫瘤學是我們專注的治療領域之一。我們處於臨床開發後期階段的產品包括PD-1/CTLA-4雙特異性抗體(AK104)、PD-1抗體(penpulimab (AK105))和PD-1/VEGF雙特異性抗體(AK112)。我們相信，以上候選藥物中的某些有可能成為首創或同類最佳療法，以及成為聯合療法的重要組成部分或重要構成：

- AK104是我們的新型的、潛在首創的PD-1/CTLA-4雙特異性抗體，旨在實現與腫瘤浸潤淋巴細胞(「TIL」)而不是正常外周組織淋巴細胞的優先結合。AK104已顯示出PD-1及CTLA-4單克隆抗體聯合療法的臨床療效，以及PD-1及CTLA-4單克隆抗體聯合療法無法提供的良好安全性。根據我們的初步臨床數據，與根據已公佈數據的納武單抗和伊匹單抗聯合療法相比，在AK104中觀察到與治療相關的不良事件發生率較低(在所有劑量水平下，3級TRAE ≤13.3%)。儘管並非與我們的AK104作頭對頭比較，但在納武單抗與伊匹單抗聯合療法的特定試驗中顯示≥3級TRAE的發生率介乎33%至59%之間。在澳洲進行人類首次Ia/Ib期研究後，AK104現正在中國進行針對多種腫瘤類型的Ib/II期及II期研究。我們已於2019年3月獲得FDA針對評估AK104的IND批准。於2020年1月，我們就一項於美國對2L/3L子宮頸癌患者進行的計劃註冊試驗整體研究設計獲得FDA書面同意，並有可能通過快速審批通道向FDA提交子宮頸癌NDA申請；

## 業 務

- Penpulimab (AK105)是我們差異化的潛在同類最佳的PD-1單克隆抗體，目前根據中國生物製藥合作開發中。由於AK105移除不良的可結晶(Fc)受體介導效用功能，其有別於所有目前市面上銷售的PD-1抗體。這區別讓penpulimab (AK105)目前為止在臨床試驗中展示出強大的療效和安全性。根據我們與中國生物製藥(擁有中國最大的醫藥銷售團隊之一)的合作，penpulimab (AK105)是中國生物製藥唯一可用於開發基於PD-1的單一療法或聯合療法(包括與正大天晴的安羅替尼聯用，安羅替尼是一種經批准用於抗腫瘤血管生成的新型多靶點酪氨酸激酶抑制劑)的PD-1抗體。我們已經在澳洲和中國啟動七項針對penpulimab (AK105)的臨床研究，包括正在中國進行專注於安羅替尼聯合試驗的五項註冊試驗，且預期約於2020年中提交penpulimab (AK105)的NDA。我們已分別於2018年3月及4月獲得FDA針對評估penpulimab (AK105)的兩項IND批准；及
- AK112是我們的潛在首創PD-1/VEGF雙特異性抗體，從結合抗PD-1和抗血管生成療法中得到清晰證據，證明AK112具備有力的科學依據和潛力成為更佳的基於PD-1的下一代療法。AK112正在澳洲進行用於實體瘤治療的I期臨床研究，第一位患者於2019年9月入組。我們已於2019年6月獲得FDA的IND批准，並計劃在美國進行AK112的I期臨床研究。

### 免疫學及其他治療領域

我們自成立之日起已策略性地發展免疫學方面的專業知識，這使我們能夠牢牢佔據中國缺醫少藥及持續增長的自身免疫性疾病市場。目前，以正在研發的下一代單克隆抗體數目計算，我們已經成為中國的領先公司，並擁有中國生物製藥公司中最豐富的針對自身免疫性疾病的創新生物製劑產品管線之一。在此治療領域，我們目前有兩款候選藥物處於臨床階段，一款候選藥物已在澳洲提交IND申請(AK120，為一款IL-4R抗體)，另外一款(AK114，為一款IL-1 beta抗體)處於IND研究階段。我們於本領域的臨床階段候選產品為一款IL-12/IL-23單克隆抗體(AK101)及一款IL-17單克隆抗體(AK111)：

- AK101可能是首個中國本土開發的針對已驗證第二代自身免疫性疾病靶點IL-12/IL-23的單克隆抗體，在療效，安全性和易用性方面均優於第一代靶點腫瘤壞死因子(TNF- $\alpha$ )。這從Stelara(優特克單抗)的空前成功得以證明。Stelara(優特克單抗)是唯一獲批的IL-12/IL-23製劑，於2018年產生全球銷售額52億美元。我們已完成針對中國中重度銀屑病患者的I期和II期臨

## 業 務

床試驗，且目前正在進行IIb期臨床試驗。於2019年10月我們亦已經獲得FDA的IND批准，以評估AK101在美國用於潰瘍性結腸炎(UC)的治療；及

- AK111亦為針對第二代自身免疫性疾病靶點IL-17的單克隆抗體。該靶點因Cosentyx (secukinumab)(IL-17)於2018年錄得全球銷售額28億美元而獲有效驗證。除銀屑病外，我們有可能將AK111的評估範圍擴大至其他適應症，例如強直性脊柱炎(AS)及中軸型脊柱關節炎(axSpA)。我們已完成在新西蘭的AK111的I期臨床試驗。我們還在中國獲得了銀屑病的IND批准，並計劃於2020年上半年招募Ib期試驗的患者。

除了腫瘤學及免疫學，我們還擁有針對其他治療領域的幾種生物製劑。例如，我們根據與東瑞製藥訂立的一項合資協議，發現並正在合作開發ebronucimab (AK102) (PCSK9)，該藥物在心血管治療領域具有強大的商業化能力。我們的ebronucimab (AK102)可能是首個中國本土開發並銷售予中國大量心血管病患者人口的PCSK9抑制劑。目前AK102已在中國進入針對治療純合子家族性高膽固醇血症(HoFH)的II期臨床研究，並會於不久的將來為針對雜合子家族性高膽固醇血症(HeFH)及高脂血症的II期臨床研究招募患者。

我們的ACE平台還具有符合國家藥監局+NMPA、FDA及EMA監管的國際GMP標準的強大內部生產能力。我們於2016年建立了華南地區第一家採用具有中央控制系統的GE FlexFactory技術的生物製劑生產設施，從而使我們可以最短生產週期及較低經營成本來快速擴大生產規模或在各種候選藥物之間切換生產。自此，我們在內部生產七個自主開發的臨床階段抗體候選藥物，用近四年時間打造了優異的生產往績記錄。我們的中山生產設施佔地面積約3,200平方米，現可容納1,700升的生物反應器。據估計，該設施能夠容納總容量3,700升的生物反應器，因為我們正在整合兩個新增的1,000升的生物反應器，以滿足不斷增加的生產需要。此外，我們正在廣州一幅56,573平方米的土地上興建另外一個新生產設施，估計總共可容納40,000升的生物反應器，其中包括土地一期施工中配備的八個2,000升生物反應器，總容量達16,000升，預期於2020年底前完成安裝及投入營運，還包括規劃中的8,000升生物反應器，預期將由我們與東瑞製藥根據合資協議合作安裝。



---

## 業 務

---

我們在業務發展活動中善用我們臨床資產的科研優勢和管理層的關係，以最大化我們產品的商業價值。由我們成功向默克授出許可、通過中國生物製藥合作實施商業化夥伴關係，以及我們與東瑞製藥組建合資企業均能夠體現。

本公司由我們的高級管理團隊領導，彼等擁有豐富的研發和產品商業化經驗，以及良好的往績記錄。我們的高級管理人員有著共同的願景，旨在成為全球生物製藥行業的領導者，並致力於實施我們的全球開發及商業化策略。我們不但肩負開發及商業化全球首創及同類最佳療法的使命，更不斷探索中國以外的臨床開發和商業化機會，旨在於中國及全球範圍內最大化我們產品的治療價值和潛力。

### 我們的優勢

我們的願景是成為一家全球領先的生物製藥公司，旨在發現、開發全球病人可負擔的下一代創新治療性抗體並將其商業化。為此，自2012年成立以來，我們已開發出中國最豐富及最多樣化的抗體藥物管線之一，涵蓋20多個藥物開發項目，包括十個處於臨床階段的開發項目。我們相信，該等發現及開發實力是我們以下優勢的基礎。

#### 潛在的下一代全球首創PD-1/CTLA-4雙特異性腫瘤免疫治療關鍵藥物(AK104)

AK104是一種雙特異性抗體候選藥物，可同時靶向PD-1和CTLA-4。其目前正在中國和澳洲進行多種適應症的Ib/II期及II期臨床試驗。我們現正在美國啟動一項臨床試驗。迄今為止，我們相信AK104的主要優勢在於：

- (1) 通過設計令AK104對表達有PD-1和CTLA-4的腫瘤微環境而非正常外周血具有更高的親和力；
- (2) 在之前接受過大量治療無效的癌症患者的試驗中觀察到強大療效；
- (3) 毒性可能低於PD-1與CTLA-4的聯合療法；及
- (4) 清晰而專注的臨床試驗開發計劃，讓各種適應症獲快速批准及開拓大型市場機遇。

## 業 務

AK104在用於單一療法及聯合療法的初步人體臨床試驗中顯示出令人鼓舞的安全性和療效。我們已經於2019年3月獲得FDA的IND批准，可以開始在美國進行使用AK104作為單一療法用於晚期或轉移性實體瘤的Ib/II期臨床試驗，以及與其他藥物聯用於實體瘤的試驗。

包括PD-1和CTLA-4抗體在內的免疫檢查點抑制劑已經徹底改變了癌症治療方法，而聯合療法使用時已在多個腫瘤類型中顯示出協同功效。然而，聯合療法受到毒性的限制。由於PD-1和CTLA-4主要在腫瘤浸潤淋巴細胞中共同表達，因此AK104被設計成在腫瘤微環境中具有較高親和力同時避免接觸外周血中的T細胞，因而在腫瘤部位保持功效，同時減輕了腫瘤外的毒性。

我們於2017年10月在澳洲開始了AK104針對實體瘤患者的Ia/Ib期臨床試驗，並在中國開始針對各種類型實體瘤患者的單藥療法，以及針對1L胃或胃食管結合食道癌患者與化療(mXELOX)聯合治療的Ib/II期及II期臨床試驗。根據弗若斯特沙利文諮詢公司編製的數據，與使用納武單抗及伊匹單抗的聯合療法相比，AK104初步臨床研究收集的數據證明了其良好的安全性和令人鼓舞的療效。在我們針對AK104的Ib/II期試驗中，7例晚期宮頸癌患者中有2例(28.6%)、7例NSCLC患者中有1例(14.3%)和全部4例胃或食道癌患者表現出客觀緩解(部分緩解)。此外，在我們AK104 Ib/II期臨床試驗的35位患者中，只有17.1%的患者在按每2週6.0毫克／千克的劑量給藥時出現3級以上治療相關不良事件，而安全性數據還顯示AK104可以按每2周最高10.0毫克／千克的劑量安全地給藥予患者。

下表概述截至其各自數據截止日期(i)所有AK104單藥治療人群的不良事件以及(ii)按每2週6毫克／千克劑量水平給藥時的不良事件。

類別	所有劑量水平 (N=90)	每2週 6毫克／千克 (n=59)
任何TRAE	59 (65.6%)	39 (66.1%)
≥ 3級TRAE	12 (13.3%)	7 (11.9%)
任何irAE	28 (31.1%)	20 (33.9%)
≥ 3級irAE	6 (6.7%)	4 (6.8%)
治療相關SAE	13 (14.4%)	7 (11.9%)
TRAE導致停藥	5 (5.6%)	4 (6.8%)

縮寫：irAE=免疫相關不良事件；SAE=嚴重不良事件；TRAE=治療相關不良事件

資料來源：本公司數據

## 業 務

相比之下，即使以較低劑量，納武單抗和伊匹單抗聯合療法已在臨床研究中顯示出相對較高的毒性，這可從下表所載臨床數據中觀察到，因而這可能限制聯合療法的潛在藥效完全發揮。

類別*	Checkmate-214 腎細胞癌 <sup>(1)</sup> (Nivo 3毫克／千克 +Ipi 1毫克／千克)	Checkmate-067 黑色素瘤 <sup>(2)</sup> (Nivo 1毫克／千克 +Ipi 3毫克／千克)	Checkmate-227 <sup>(3)</sup> (每六週 Nivo 3毫克／千克 +Ipi 1毫克／千克)
TRAE	93%	96%	77%
≥3級TRAE	46%	59%	33%
irAE	90%	無報告	無報告
≥3級irAE	27%	無報告	無報告
治療相關SAE	無報告	48.6%	無報告
藥物相關不良事件導致停藥	22%	39%	18%

縮寫：irAE=免疫相關不良事件；SAE=嚴重不良事件；TRAE=治療相關不良事件；RCC=腎細胞癌；Nivo=納武單抗；Ipi=伊匹單抗

資料來源：

- (1) Motzer RJ, NEJM 2015; NICE 2018; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/documents/committeepapers>
- (2) Wolchok, JD, NEJM 2017。
- (3) Solange P, ESMO 2019。

\* 有關納武單抗和伊匹單抗聯合療法安全性數據的更多資料，請參閱「行業概覽」章節。

雖然並非直接比較（頭對頭）的試驗，但我們相信仍然可以從上述比較中得出有意義的見解以支持我們對AK104的設計。

為了把握在中國乃至全球的重要市場機會，我們對AK104開展了多項臨床研究。我們已在中國乃至全球範圍內戰略性地選擇進行單臂註冊試驗，以有條件批准AK104用於前期治療失敗後幾乎沒有或完全沒有有效治療方案的癌症適應症（如宮頸癌）。我們還計劃對高微衛星不穩定性(MSI-H)實體瘤和鼻咽癌(NPC)進行II期試驗，以探索其加快上市審批的潛力。此外，我們正在評估AK104對於主要癌症適應症（例如胃癌、肝細胞癌（「HCC」）和非小細胞肺癌（「NSCLC」）以及對PD-(L)1治療後復發性／難治性疾病（包括肺癌和黑色素瘤）患者的功效。假設正在進行的II期試驗結果是正面的，我們預期將針對一系列癌症適應症進行AK104的全球III期開發。我們還計劃探索AK104作為聯合療法的骨幹藥物的潛力。下表概述我們正在進行的AK104試驗。







## 業 務

### 有望成為首款中國本土開發針對已驗證第二代自身免疫性疾病靶點的單克隆抗體候選藥物(AK101)

AK101有望成為首款中國本土開發並獲批准針對IL-12/IL-23的單克隆抗體候選藥物。AK101的靶點與強生公司的Stelara (優特克單抗) 相同，後者目前是全球銀屑病、銀屑病性關節炎、克羅恩病及UC的主要治療藥物之一。此外，Stelara在紅斑狼瘡臨床試驗中顯示出理想數據。Stelara於2018年的全球銷售額達到52億美元，為2018年全球自身免疫性疾病第四大暢銷藥物。迄今為止，我們已證明AK101的下列優勢：

- (1) 療效與優特克單抗(ustekinumab)相類似或可能更佳；
- (2) 與腫瘤壞死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )製劑相比，具有潛在同類最佳劑量；及
- (3) 在我們迄今為止的試驗中不存在任何SAE，與抗-TNF- $\alpha$ 製劑相比，安全性與眾不同。

由於中國缺乏有效且可負擔的療法，因此銀屑病、系統性紅斑狼瘡和潰瘍性結腸炎等自身免疫性疾病得到的治療不足，但隨著近期海外藥物獲批上市預示龐大的市場潛力，我們預期中國該市場將大幅增長。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，2018年中國銀屑病、狼瘡和UC的發病率分別約為6.6百萬例、1.0百萬例及0.3百萬例。但是，與美國相比，中國對自身免疫性疾病的生物藥療法的市場滲透率和治療依從性仍然較低。我們相信，AK101將能夠滿足對有效和可負擔的自身免疫性疾病療法的巨大需求，並在對此類藥物的需求尚未得到充分滿足的中國市場上佔據較大份額。特別是，與針對其他靶點的生物製劑相比，AK101或能容許使用頻率較低的給藥方案(大約每12週一次)以增強患者的依從性。根據內部和公開的臨床數據，與抗-TNF- $\alpha$ 抑制劑相比，AK101還具有更好的安全性。

我們正在評估AK101在中國治療銀屑病、狼瘡和UC的療效。我們已於2019年5月完成AK101在中國治療銀屑病的I及II期臨床試驗，並開始了IIb期臨床試驗。我們亦預期於2021年上半年就針對銀屑病的III期試驗招募患者並在2022年下半年向國家藥監局提交新藥申請。我們計劃分別在2020年上半年及2020年下半年開始就針對治療UC和SLE的Ib期臨床試驗招募患者。我們已於2019年10月獲得FDA的IND批准，用於以AK101在美國治療UC的臨床試驗。我們計劃尋求全球合作夥伴，以便日後在全球範圍內共同開發AK101。下表概述我們正在進行的AK101試驗。

## 業 務

候選藥物	靶點	商業化權利	單一／聯合療法	適應症	狀態 (狀態圖所示臨床地點)						
					臨床前	新藥申請		Ia期	Ib期	II期	關鍵試驗
						已申請	申請中				
AK101	IL-12/IL-23	全球	單一	中重度斑塊性銀屑病 <sup>(1)</sup>	中國						
			單一	中重度潰瘍性結腸炎	中國						
			單一	系統性紅斑狼瘡	中國						
			單一	中重度潰瘍性結腸炎	美國						

附註：(1) IIb期。

### 潛在首個中國本土開發針對高膽固醇血症的PCSK9抗體(ebronucimab (AK102))

Ebronucimab (AK102)有望成為首款中國本土開發並銷售予中國大量心血管病患者人口的PCSK9候選藥物。Ebronucimab (AK102)正被開發用於治療獲得性和遺傳性高脂血症，包括HoFH、HeFH及同時患有動脈粥樣硬化性心血管疾病的高膽固醇血症患者。與他汀類藥物一起使用或代替他汀類藥物使用時，PCSK9抑制劑(安進的Repatha(依伏庫單抗)及賽諾菲／再生元的Praluent(阿利庫單抗))已證明可顯著降低膽固醇，並降低患者心臟病發作或中風的發病率。Ebronucimab (AK102)的靶點與依伏庫單抗和阿利庫單抗相同。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，Repatha(依伏庫單抗)和Praluent(阿利庫單抗)的全球銷售額從2015年推出時的20百萬美元迅速增長至2018年的858百萬美元，複合年增長率為250.2%。

與依伏庫單抗的公開數據相比，ebronucimab (AK102)表現出更有效地消除患者的低密度脂蛋白膽固的效果。因此，我們認為相對於競爭療法ebronucimab (AK102)的潛在優勢可使其成為在中國治療高脂血症、HoFH、HeFH和高膽固醇血症的市場領導者，從而獲得龐大的患者群體並佔據此領域巨大的市場份額。

根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，中國高膽固醇血症患者從2014年的69.8百萬按4.3%的複合年增長率增加至2018年的82.6百萬，並預計到2023年將進一步增加至99.2百萬及到2030年將達到116.7百萬。此外，截至2018年，中國約38.5%的高膽固醇血症患者對他汀類藥物不耐受。弗若斯特沙利文諮詢公司預計，PCSK9抑制劑的中國市場規模將從2019年的4.5百萬美元增長至2030年的13億美元，而全球市場規模將從2018年的9億美元增長至2030年的106億美元。

我們已經與東瑞製藥訂立合資協議，發現並正在合作開發ebronucimab (AK102)，該藥物在心血管治療領域具有強大的商業化能力。我們已經於2018年11月完成ebronucimab (AK102)針對中國健康志願者的I期劑量遞增臨床試驗。我們分別於2019年5月及12月在中國招募首名患者進行以ebronucimab (AK102)治療HoFH及HeFH

## 業 務

的兩項II期臨床試驗。我們亦計劃於2020年上半年在中國招募首名患者進行一項其他II期臨床試驗，以治療有心血管疾病風險的高脂血症患者。下表概述我們正在進行的ebronucimab (AK102)試驗。

候選藥物	靶點	商業化權利	單一/聯合療法	適應症	狀態 (狀態圖所示臨床地點)						
					臨床前	新藥申請		Ia期	Ib期	II期	關鍵試驗
						已申請	申請中				
Ebronucimab (AK102)	PCSK9	全球	+他汀類/依折麥布	純合子家族性高膽固醇血症	中國						
			+他汀類/依折麥布	雜合子家族性高膽固醇血症	中國						
			+他汀類/依折麥布	高膽固醇血症	中國						

### 通過ACE平台獲默克許可安排認可的強大內部研發實力

我們的ACE平台融合多項專有技術，涵蓋了從藥物開發到生產的全方位和最先進的治療性抗體開發功能。完全整合幾乎所有開發功能使我們能夠進行從發現到CMC到生產的無縫技術轉移。例如，我們的藥物發現團隊會在發現階段即引入CMC標準評估候選藥物的商業可行性，從而可以在候選藥物進入下一個開發階段之前有效地解決任何問題。

我們的抗體發現能力由我們的創新技術驅動，例如我們專有的TETRABODY技術以及我們在晶體學和基於結構的抗體設計及工程方面的專業知識，極大的有助於抗體人源化和優化。除了抗體發現之外，我們的CMC功能還有助於成功建立我們的研發管線。較為重要的一點是，我們的TETRABODY技術解決在開發和生產雙特異性抗體方面CMC面臨的主要挑戰。有關我們的TETRABODY技術平台的更多詳情，請參閱「我們的平台－集成的內部發現及工藝開發－我們的TETRABODY技術」。

作為我們研發平台具有創新實力的證明，於2015年11月，我們將自主發現的CTLA-4單克隆抗體候選藥物AK107的許可授予全球領先的製藥公司默克，該公司對AK107的命名改為MK-1308。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，這項具有開創性的合作是默克第一次，並且至今仍是其唯一一次從一家中國生物製藥公司獲授許可用於其核心業務領域。根據該協議，我們預計將收到總額高達2億美元的預付款以及未來的里程碑付款。2017年7月，默克在美國啟動了一項I期臨床試驗，使用MK-1308和派姆單抗聯合治療1線非小細胞肺癌、2線非小細胞肺癌。截至最後實際可行日期，我們已從默克收到預付款及里程碑付款20百萬美元。

---

## 業 務

---

鑒於我們研發平台具有的效率及生產力，我們已經形成了包括超過20個藥物開發計劃的豐富產品管線，目前有十個候選藥物正在臨床試驗中。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，截至最後實際可行日期，按ClinicalTrials.gov上列出的臨床試驗中創新性單克隆抗體候選藥物的數量計算，我們在中國生物製藥公司中排名第三。

### 符合國際GMP標準並經驗證的生產能力

我們自主開發和生產所有候選藥物，這使我們能夠更好地控制候選藥物的生產過程，從而提高生產效率、降低成本，並使我們能夠有效地管理開發過程和進度。

我們於2016年興建位於中山的生產設施，並根據國家藥監局、FDA和EMA規管的國際GMP標準運行。該設施是華南地區第一家採用GE FlexFactory一次性生物反應器技術的工廠，使我們能夠以最短的交付時間和較低的營運成本快速擴大規模或在不同候選藥物之間進行生產轉換。自2016年起，我們已建立了接近四年成功的往績記錄，生產七種臨床階段的抗體候選藥物。

### 富有遠見、經驗豐富並具有成功往績的管理團隊

我們由一支富有遠見和經驗豐富的管理團隊領導，彼等擁有成功的醫藥研發及商業化往績記錄。我們的高級管理團隊在跨國製藥公司擁有豐富的工作經驗，尤其在抗體發現及開發方面擁有豐富的專業知識，對中國製藥行業和監管環境擁有深入的當地知識，且與領先市場的跨國及國內製藥公司建立良好合作關係，使我們能夠將我們平台及產品組合的商業價值增加至最大限度。

本集團由夏博士領導，彼為富有遠見卓識的重要創始人、董事長、總裁兼首席執行官，是一名備受尊敬的科學家兼企業家，在製藥行業及學術研究方面擁有超過26年經驗。在創辦本集團前，夏博士曾於Crown Bioscience擔任高級領導職務（包括高級副總裁），在建立Crown的業務平台、打造其團隊、制定和實施其策略以及與輝瑞公司共同設立合資企業(Pfizer-Crown Asian Cancer Research Centre)方面發揮了重要作用。該跨國合作具有開創性，開啟了中國抗體候選藥物多國醫藥公司全面本地化開發的先河。在此之前，夏博士曾任PDL BioPharm（後被艾伯維收購）的高級科學家和團隊負責人，亦曾任美國拜耳公司的高級工藝開發科學家。在PDL BioPharm及拜耳公司，夏博士監督治療蛋白及抗體藥物的CMC、工藝開發及生產。夏博士的醫藥職業生涯始於

---

## 業 務

---

Axys Pharmaceuticals (後被Celera Genomics收購)，在該公司的醫藥發現項目中擔任科學及管理職務，監督靶點驗證以至IND研究的廣泛業務活動。夏博士在製藥行業擁有良好往績記錄及豐富經驗，可發揮強而有力的領導能力，這對我們的成功至關重要。

夏博士已在同行評審期刊上發表多篇專著。彼亦為16項已頒發專利及待申請專利的專利權人。多年來，夏博士在多家有影響力的組織擔任重要職務，包括中國生物醫藥技術協會單克隆抗體專業委員會委員、中國僑商投資企業協會第一屆科技創新委員會委員、華人抗體協會顧問委員會委員及Tongxieyi Antibody Talent Club董事。夏博士因其對醫藥行業及商業企業的貢獻獲頒多個獎項及認可，如於2018年6月的「第七屆中國僑界貢獻獎」及於2014年3月獲中國科學技術部頒發的「創新創業人才」。於2015年7月，夏博士及其團隊榮獲國務院僑務辦公室頒發的「重點華人華僑創業團隊」殊榮，並於2018年4月因其作為創新創業團隊帶頭人而獲頒廣東省「珠江人才計劃」獎項。

我們的聯合創始人、高級副總裁兼首席科學官李百勇博士在製藥行業擁有20多年的經驗。他曾與全球著名免疫學家Richard Flavell博士(世界著名的免疫學家耶魯大學免疫學系主任、美國國家科學院成員)進行免疫學領域方面的研究，研究重點為T細胞免疫學領域。李博士先前曾在輝瑞擔任高級科學家兼研究總監逾12年，專注於腫瘤學研究，並領導一系列重要的創新性免疫腫瘤治療項目。

我們的首席財務官席曉捷先生為本公司帶來醫療行業方面的豐富融資及投資經驗，以及廣泛人脈關係。彼在美國及中國擁有超過15年的金融行業從業經驗，包括多家上市公司和私營企業的投資銀行業務和私募股權投資業務。在加入本公司之前，他曾擔任SIN Capital (HK) Limited的董事，專注於中國醫療保健行業的投資，並曾擔任摩根士丹利、瑞信和里昂證券的投資銀行家，在中國從事領先企業的首次公開發售、債務和股權融資以及併購等著名的交易。

我們相信，高級管理團隊的經驗和專業知識對於本公司的持續成功至關重要。



## 業 務

### 我們的策略

我們擬利用我們的ACE平台以在全球創新抗體療法市場的巨大增長潛力中獲益。為了實現該目標，我們計劃執行以下關鍵策略：

#### 以商業化為目的迅速推進我們在研產品的臨床計劃

我們計劃利用我們在臨床研究設計和應對複雜監管系統方面的專業知識，來完成我們候選藥物的臨床試驗，並加快其商業化進程。

我們正在中國、美國和澳洲實施四種核心候選藥物 (AK104 (PD-1/CTLA-4)、penpulimab (AK105) (PD-1)、AK101 (IL-12/IL-23)及ebronucimab (AK102) (PCSK9)) 針對一系列適應症的綜合臨床開發策略。我們的臨床開發策略包括多層次工作，以最大程度地提高核心候選藥物的臨床和商業潛力：

- 快速上市策略：對於AK104 (PD-1/CTLA-4)和penpulimab (AK105) (PD-1)，我們已戰略性地選擇進行臨床試驗，以獲得有條件地批准治療接受過多次前期治療並幾乎或完全沒有有效治療手段的患者的癌症適應症，例如子宮頸癌、高微衛星不穩定性(MSI-H)實體瘤、經典型霍奇金淋巴瘤(cHL)和鼻咽癌(NPC)，以加快監管審批時間表和商業化進程。在此策略下，我們也許能夠約在2020年中提交第一份penpulimab (AK105)的新藥申請，並在2021年下半年提交第一份AK104的新藥申請。

此外，我們計劃向國家藥監局申請ebronucimab (AK102)的孤兒藥資格，AK102是潛在第一個中國本土研發並在中國市場銷售的PCSK9單克隆抗體，並用於治療HoFH。

- 主要適應症：我們亦致力於開發我們的生物製劑 (包括AK104、penpulimab (AK105)及ebronucimab (AK102)) 以針對患者人數眾多的適應症，例如胃癌、HCC、NSCLC及高膽固醇。
- **AK104**：鑒於納武單抗和伊匹單抗聯合療法令人鼓舞的臨床結果及我們在AK104的初步臨床試驗中觀察到良好的療效信號，我們已啟動多項Ib/II期研究，以評估AK104在胃癌、非小細胞肺癌、肝癌中的應用 (包括AK104聯合化療治療1L胃癌及AK104聯合TKI治療1L HCC)。

## 業 務

- **Penpulimab (AK105)**：根據我們的II期初步臨床數據及憑藉我們獨家的中國生物製藥合作，我們已開始penpulimab (AK105)的兩項III期臨床試驗（均與正大天晴的安羅替尼（經批准用於抗腫瘤血管生成的新型多靶點酪氨酸激酶抑制劑）聯合使用），一種用於肝癌的一線治療，另一種用於非鱗狀NSCLC的一線治療。這兩項試驗均為PD-1抗體和安羅替尼的無化療聯合療法的首次及唯一的III期試驗。此外，penpulimab (AK105)正於中國聯合化療用於一線治療鱗狀和非鱗狀NSCLC的III期臨床試驗。
- **Ebronucimab (AK102)**：我們已於2018年11月完成ebronucimab (AK102)針對中國健康志願者的I期劑量遞增臨床試驗。我們分別於2019年5月及12月在中國就治療HoFH及HeFH的兩項II期臨床試驗招募首名患者。我們亦計劃於2020年上半年在中國招募首名患者進行兩項其他II期臨床試驗，以治療有心血管疾病風險的高脂血症患者。

這些主要適應症表明有極大的醫療需求尚未得到滿足，而且市場潛力巨大。

- **醫療需求缺口**：我們策略性投入資源以開發針對醫療需求存在重大缺口的疾病的候選藥物。隨著PD-1抗體成為多種腫瘤類型的治療標準，我們的AK104 (PD-1/CTLA-4雙特異性抗體) 旨在幫助PD-1/PD-L1治療後復發性／難治性癌症患者。我們開發的AK101旨在治療缺乏安全有效治療選擇的自身免疫性疾病，包括銀屑病、狼瘡和UC。
- **聯合療法**：我們繼續探索我們的候選藥物與靶向療法或化學療法組成聯合療法，該等療法與單一療法相比具有更好的臨床效果。尤其是，我們目前正在進行penpulimab (AK105)與正大天晴的安羅替尼聯合對HCC及非鱗狀NSCLC一線治療的臨床試驗，並期望亦藉此評估此不含化療聯合療法對更多癌症適應症的療效。我們還計劃探索AK104作為治療肝細胞癌及胃癌聯合療法的骨幹藥物的潛力。

我們亦計劃利用迄今在開發晚期的核心候選藥物所獲得臨床和監管方面的專業知識，推進我們三個臨床早期階段候選藥物 (AK111 (IL-17)、AK109 (VEGFR-2)和AK112 (PD-1/VEGF) ) 的臨床試驗。

---

## 業 務

---

### 在國際上擴展我們的臨床計劃，尤其是在美國和澳洲

與我們成為全球領先的生物製藥公司的願景一致，我們計劃持續利用並最大化我們擁有著全球開發和商業化權利的豐富管線的價值。我們正在國際上（尤其是在美國和澳洲）實施並計劃進一步擴展我們全面的臨床開發策略。

我們在中國以外的臨床開發工作將能夠為我們未來的獲批准候選藥物拓展潛在市場。我們於中國和澳洲進行持續臨床試驗的同時，亦已在美國取得AK104、penpulimab (AK105)、AK101和AK112的IND批准。

### 繼續尋求增值合作機會，以促進我們的產品開發

繼現有合作安排取得成功之後，我們計劃積極尋求與全球和國內製藥公司的合作機會，包括對外授權及聯合開發機會。此外，我們亦計劃尋求與合作夥伴的具吸引力商業合作機會，以在全球範圍內最大化我們資產的價值。我們相信，該等類型的合作會為我們的產品得以推進和商業化帶來巨大的協同效應。我們亦可能探索與我們產品管線互補的獲授權候選藥物機會。

### 繼續招聘、保留和培養優質人才

我們經驗豐富的領導團隊、出色的往績記錄、具有競爭力的薪酬以及強大的培訓和發展計劃使我們能夠吸引並留住熱衷於在生物製藥行業發展事業的優秀人才。為全面支持我們的持續增長，我們將繼續投資於吸引和留住頂尖人才方面，旨在擴大我們的人才庫，並增強我們在研究臨床開發和商業化等各個方面的能力。

特別是，我們計劃招募更多專門從事創新療法的臨床開發與銷售和市場營銷的人才。我們強大的產品管線乃建立在我們卓越的藥物研發知識基礎之上。為進一步鞏固此競爭優勢，我們計劃繼續增強中國境內外臨床開發團隊的能力，以推進臨床開發工作並支持目標市場的法規事務。此外，我們計劃建立一支內部銷售團隊，專門執行我們的商業化戰略，以期在不久的將來推出新產品。

---

## 業 務

---

### 繼續豐富和推進我們的創新產品管線

利用我們強大的內部研發能力，我們將繼續發現並生成先導化合物以豐富我們的早期開發管線。我們亦計劃在臨床前計劃中進一步提升候選藥物。除了我們的臨床階段候選藥物之外，我們亦在各種治療領域（包括腫瘤學、免疫學等等）開發兩種創新型候選藥物（已提交IND申請）及三種額外創新型IND研究候選藥物，其中包括針對新型或經過驗證的高價值靶點的潛在同類最佳和同類首選創新藥物。

### 繼續擴大符合GMP的合規生產能力

我們計劃從戰略上擴大我們符合GMP的合規生產能力，同時提高生產效率和成本效益，以備一旦獲得批准而需要增強候選藥物的生產能力。為此，我們於2019年7月開始建設廣州工廠。廣州工廠計劃的第一階段將為我們提供至少額外16,000升的生物反應器產能。預計於2020年末或2021年初完成其第一階段的工作後，我們預期我們的廣州工廠將能夠處理生產過程的所有階段，從而創建一個綜合生產中心，該中心將提供生產協同效應並使我們能夠控制生產成本。我們可能會進一步擴大廣州工廠的生產能力，以滿足不斷增長的業務需求。

日後，我們可能亦會探索其他適合以適當成本擴大生產能力的合適地點，以進一步擴大生產能力。

### 在中國建立商業化能力

隨著我們當前產品管線的商業化，我們將擴大我們的商業化和分銷能力。我們擬於未來三年建立內部銷售團隊，該團隊在我們專注的治療領域擁有豐富的經驗。為補足我們的內部銷售團隊，我們亦將探索與中國其他製藥公司的商業化合作夥伴關係。具體而言，我們將尋求與中國製藥行業的知名企業建立合作夥伴關係，使我們能夠使用成熟的分銷渠道、富經驗且規模龐大的銷售團隊以及與相關製藥市場參與者的長期聯繫。在選擇商業化合作夥伴時，我們亦會評估對方在相關治療領域的專業知識及對監管批准程序的熟悉程度。

我們已經與合作夥伴訂立了一系列戰略合作安排，以在候選藥物獲批前增強我們的分銷渠道，包括我們與中國生物製藥的主要附屬公司正大天晴組建合資企業以開發和商業化penpulimab (AK105) (PD-1)，以及我們與東瑞製藥組建合資企業以開發ebronucimab (AK102) (PCSK9)和AK109 (VEGFR-2)。我們擬繼續發展這些合作關係，並利用我們戰略合作夥伴提供的商業化實力和分銷渠道，高效及有效地將我們的產品推向市場。





## 業 務

縮寫：1L=一線；2L=二線；3L=三線；adv.=晚期；Appr.=申請中；AS=強直性脊柱炎；cHL=經典型霍奇金淋巴瘤；combo=聯合療法；Comm.=商業化；Esc=遞增；ESCC=食管鱗狀細胞癌；GC=胃癌；GEJ=胃食管交界處；HCC=肝細胞癌；HeFH=雜合子家族性高膽固醇血症；HoFH=純合子家族性高膽固醇血症；mono=單一療法；NPC=鼻咽癌；NSCLC=非小細胞肺癌；PTCL=外周T細胞淋巴瘤；SLE=系統性紅斑狼瘡；R/R=復發性／難治性；SQ=鱗狀；UC=泌尿上皮癌。

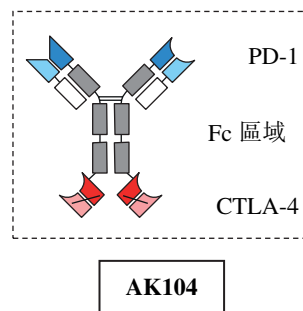
附註：(1)核心產品(粗體及下劃線)包括AK104、penpulimab (AK105)、AK101及ebronucimab (AK102)。我們近期的優先產品(粗體)包括我們的核心產品以及AK111及AK112。(2)於中國的另一個III期臨床試驗中，我們正開發penpulimab (AK105)，並與化療或anlotinib聯合治療非鱗狀NSCLC。(3)Penpulimab (AK105)在中國治療晚期實體瘤的臨床試驗不繼續招募患者。(4)IIb期。

- \* 入選「國家科技重大專項重大新藥創製專項」；
- \*\* 為在中國進行penpulimab (AK105)商業化與正大天晴(中國生物製藥的附屬公司)成立合資企業，擁有50%所有權；
- \*\*\* 為在中國開發ebronucimab (AK102)和AK109與東瑞製藥(東瑞製藥(控股)有限公司的全資附屬公司)成立合資企業，擁有65%所有權。

## 我們的臨床階段產品

### AK104 (PD-1/CTLA-4)

AK104是一種新一代潛在首創人源四聚體雙特異性抗體候選藥物，該藥物基於我們專有的TETRABODY技術。AK104同時靶向兩個經過驗證的免疫檢查點分子：程序性細胞死亡蛋白1(PD-1)及細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4(CTLA-4)。我們設計了AK104，使其可以保留PD-1及CTLA-4單克隆抗體聯合療法的療效，並提升聯合療法的安全性。下圖說明AK104的四聚體結構：



## 業 務

### 作用機理

PD-1及CTLA-4均為在活化T細胞表面表達的免疫檢查點分子。通常，這兩個分子的作用是抑制T細胞介導的免疫應答以阻止免疫系統攻擊體內的健康細胞。然而，在腫瘤微環境中，癌細胞對PD-1及CTLA-4途徑的激活可以幫助癌細胞避免被T細胞殺死。

### *PD-1與CTLA-4抗體聯合療法顯示出協同性抗腫瘤活性但伴有劑量限制毒性*

PD-1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法於近年引起了製藥行業的極大興趣。據報告，相比納武單抗單一療法，在多種癌症類型中，伊匹單抗(CTLA-4)與納武單抗(PD-1)聯合療法可促使受試者ORR大幅改善。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，在其他公司中，Bristol-Myers Squibb正在進行一百多項臨床試驗，以評估在廣泛適應症中PD-1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法，並已在試驗中觀察到該聯合療法具有令人鼓舞的抗腫瘤活性。FDA已批准同時使用納武單抗及伊匹單抗治療晚期黑色素瘤患者，相比僅使用單一療法，表現出可顯著提高受試者的無進展存活期。此外，在令人鼓舞的臨床試驗結果支持下，我們近期已發現對此聯合療法用於更多癌症適應症的上市批准越來越多。例如，Bristol-Myers Squibb的納武單抗與伊匹單抗聯合療法於2018年4月就腎細胞癌(RCC)的一線治療以及於2018年7月就高微衛星不穩定性(MSI-H)或dMMR(有錯配修復缺陷)結直腸癌(CRC)的二線治療獲得FDA批准。

然而，如臨床試驗數據所示，與納武單抗單一療法相比，PD-1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法增加抗腫瘤活性的同時始終伴有大幅增加的劑量限制性治療相關不良事件及毒性。PD-1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法的安全性不理想，在很大程度上限制了其臨床潛力，但為我們設計及開發同時靶向這兩種免疫腫瘤檢查點的抗體候選藥物提供了令人信服的理由，因為這避免了聯合療法看似原有的毒性問題。

我們的目標是保留聯合療法的療效，並同時建立優於聯合療法的安全性。憑藉我們專有的TETRABODY技術及卓越的內部CMC能力，我們設計並生產了AK104，這是一種新型的四價雙特異性抗體，而我們相信其可以實現我們的目標，即使AK104與腫瘤中的淋巴細胞相對於外周淋巴細胞具有更強的親和力，並且將有助於實現想要的PD-1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法的協同療效。

---

## 業 務

---

*PD-1及CTLA-4在腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)中共表達，但不在正常外周組織淋巴細胞中表達*

免疫檢查點分子包括CTLA-4、PD-1、LAG-3、TIM-3及其他多種分子通常在腫瘤特異性T細胞以及慢性感染中的病原體特異性T細胞上共同表達。據報導，表達PD-1的CD8 T細胞(PD-1<sup>+</sup> CD8 T細胞)表現出增殖和產生效用細胞因子的能力降低。已發現包括CTLA-4在內的多個檢查點分子在腫瘤內部的CD8 TILs(PD-1<sup>+</sup>及CTLA-4<sup>+</sup>)中與PD-1共表達。許多期刊出版物報導了PD-1及CTLA-4在腫瘤浸潤淋巴細胞中共表達而不在正常外周組織或外周血淋巴細胞<sup>1</sup>中表達的觀察結果。

*PD-1/CTLA-4雙特異性抗體在腫瘤微環境中表現對淋巴細胞的親和力可能高於在外周位點的親和力*

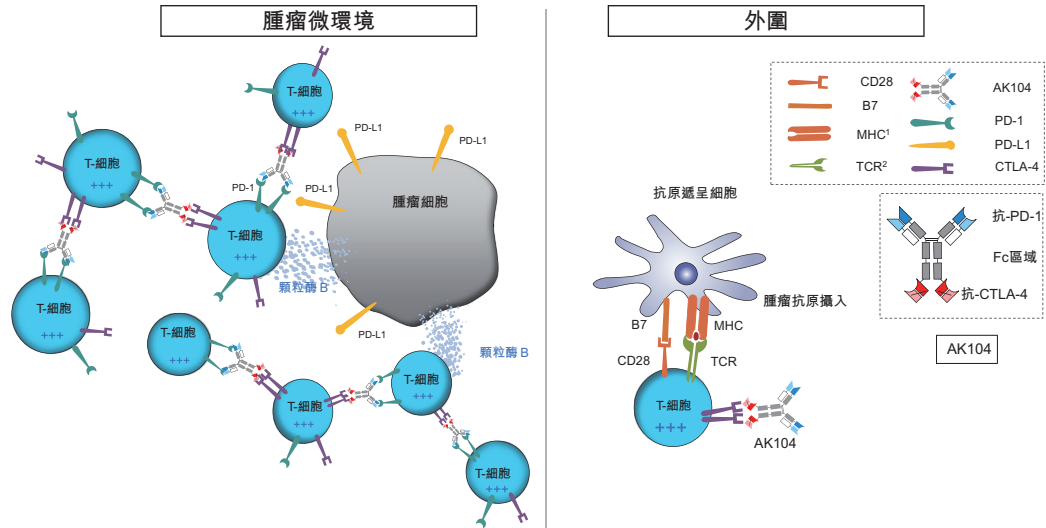
PD-1與CTLA-4聯合療法在具有顯著的抗腫瘤活性同時具有獨特的毒性，可能是由於抗體對TIL及外周位點淋巴細胞無差別的結合親和力所致。如上文所述，已經發現TIL共表達多個檢查點分子，例如PD-1及CTLA-4。我們的四聚體PD-1/CTLA-4雙特異性抗體AK104或只能夠與共表達PD-1及CTLA-4的TIL四價結合，區別於常缺乏檢查點共表達且僅允許二價結合的外周位點淋巴細胞，可能因此更好地粘附在TIL的細胞表面，並對於在腫瘤微環境中的淋巴細胞表現出更高的功能親和力或親合力。

此外，研究表明，在腫瘤微環境中，單獨的PD-1阻斷可導致CTLA-4表達增加，而單獨的CTLA-4阻斷可導致PD-1表達增加。因此，共表達兩個檢查點分子的TIL可能對PD-1或CTLA-4單克隆抗體的單檢查點阻斷有抵抗力，但可以被PD-1/CTLA-4雙特異性抗體(例如我們的AK104)有雙重阻斷。

我們相信，如下圖所示，AK104的這些特性使其可以通過優先雙重阻斷腫瘤微環境中的兩種經過驗證的免疫檢查點分子，來保留PD-1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法中觀察到的療效，同時降低活化T細胞攻擊外周位點健康組織的傾向。

1 例如Ahmadzadeh等；Signal Transduct Target Ther.2017；2:16045。對公開可得的基因組學資源的分析將表達FGF-2的膀胱癌定義為易發生EMT、增殖率低、突變率低且CTLA-4、PD-1和PD-L1高表達的增生性腫瘤。McNiel EA, Tschlis PN。

## 業 務



TIL 通常共同表達多個免疫檢查點分子，包括 PD-1 及 CTLA-4。AK104 為針對 PD-1 和 CTLA-4 的四聚體雙特異性抗體，因此可以更好地粘附在 TIL 的細胞表面，並在腫瘤微環境中顯示更高的功能性親和力或對淋巴細胞的親和力

外周部位的淋巴細胞通常缺乏免疫檢查點分子共同表達，在絕大多數情況下允許二價結合，因此對外周組織中的 T 細胞的結合親和力較低

附註： 1. 主要組織相容性複合體 (MHC) 是一組基因，編碼對獲得性免疫系統識別脊椎動物中的外來分子至關重要的細胞表面蛋白，從而決定了組織相容性。MHC 分子的主要功能是與抗原結合併將其展示在細胞表面上，以被適當的 T 細胞識別。2. T 細胞受體 (TCR) 識別 MHC 分子在抗原呈遞免疫細胞表面顯示的抗原。TCR 與 MHC 表位複合物的結合可導致一個被發送至細胞核的信號以誘導反應。

### 目前的治療方法及局限性

全球及中國批准了若干 PD-(L)1 抗體藥物。該等抗體徹底改變了癌症治療，為難以治療的癌症患者展示了前所未有的臨床效果。然而，根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料及如下表所述，在各種獲批准及／或試驗的實體瘤適應症的所有癌症患者中，相對較小比例的患者對該等獲批准的 PD-(L)1 抗體顯示出有意義的緩解，因此，仍然存在對可以進一步改善患者存活結果的更有效療法的強烈需求。

## 業 務

### 對PD-(L)1/抗體單一療法顯示低緩解率<sup>1</sup>的實體瘤

適應症		NSCLC	SCLC	RCC	HNSCC	UC	HCC	CC	GC
PD-1	納武利尤單抗	19-20%	12%	22%	13%	20%	14%		
	帕博利珠單抗	18%	19%		16-19%	21-29%	17%	14%	13%
PD-L1	阿特朱單抗	14%				15-24%			
	度伐魯單抗	26%				17%			
	阿維魯單抗					13-16%			

附註：

1. 低緩解率主要指緩解率低於22%。結果乃依據FDA的最新標籤及僅列出單一療法的臨床結果。排除輔助療法的結果。結果可能因不同的癌症亞型或臨床試驗而有差別。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

除上面列出的對PD-(L)1單一療法顯示低緩解率的實體瘤類型外，微小衛星體不穩定型結直腸癌、三陰性乳腺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、食管癌及胰腺癌等其他癌症類型亦顯示對PD-(L)1單一療法的緩解率不佳，而這已在默克的Keynote-119試驗及輝瑞的Javelin Ovarian 200試驗等臨床試驗中得到證實。

為解決在PD-(L)1單一療法觀察到的低緩解率，利用納武單抗及伊匹單抗同時靶向PD-1及CTLA-4的聯合療法已被批准，顯示該療法在治療多種類型的癌症方面有顯著療效。然而，這種聯合療法表現出高毒性水平，限制了其可用性。例如，如上文「行業概覽－全球及中國免疫性腫瘤市場－主要免疫性腫瘤療法－聯合療法」中題為「單一療法與聯合療法的總緩解率及嚴重不良反應的比較」的表格所述，據報道，相比納武單抗（PD-1）單一療法，在多種常見癌症類型中，伊匹單抗（CTLA-4）與納武單抗（PD-1）聯合療法可促使受試者的總緩解率大幅改善。



---

## 業 務

---

然而，與納武單抗單一療法相比，PD-1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法增加抗腫瘤活性的同時始終伴有大幅增加的治療相關不良事件。例如，在轉移性皮膚黑色素瘤患者的I期臨床試驗中，該聯合療法導致臨床反應變得頻繁、強烈及持續，而超過40%的患者遭受了嚴重的免疫相關不良事件，因此有必要在隨後進行的II期試驗的建議聯合治療方案中降低伊匹單抗的劑量。尤其是，在這I期試驗中，一個由6名患者組成的接受每兩週給藥一次3毫克／千克的納武單抗和3毫克／千克的伊匹單抗的聯合治療的隊列中，患者出現明顯的臨床緩解，但由於劑量限制毒性而停止治療。此外，食管胃癌患者的另一項臨床試驗的結果顯示，與1毫克／千克伊匹單抗聯合3毫克／千克納武單抗的方案相比，給藥3毫克／千克伊匹單抗聯合1毫克／千克納武單抗的總緩解率和嚴重不良反應發生率更高。

該等結果表明，觀察到的PD-1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法的療效取決於CTLA-4抗體的劑量，但CTLA-4抗體劑量的增加與聯合療法的毒性增高相關。

### ***AK104的潛在優勢***

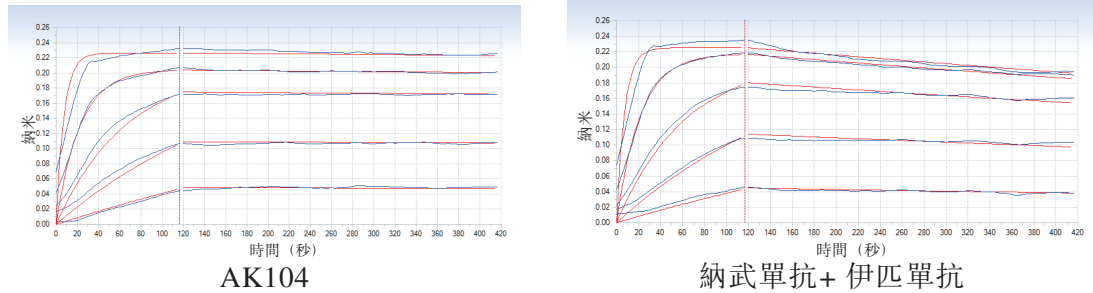
我們的PD-1/CTLA-4雙特異性抗體候選藥物AK104被設計為在腫瘤微環境中的T細胞的結合親和力高於在外周位點的結合親和力，同時相對降低的活化T細胞攻擊外周位點健康組織的傾向。因此，AK104與單藥免疫檢查點抑制劑相比具有潛在的能效優勢，並且已顯示出與已批准的納武單抗和伊匹單抗聯合療法相當的臨床效果。更重要的是，與納武單抗和伊匹單抗的聯合療法相比，AK104已顯示出更有利的臨床安全性。

### ***與PD-1及CTLA-4的更高結合親和力轉化為潛在的增強功效***

結合親和力指兩個分子（例如抗原和抗體）之間的結合相互作用的強度，其通常通過平衡解離常數(KD)來測量和報告。較低的解離常數表示較高的結合親和力。我們進行了試管內研究，以測量及比較PD-1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法及我們的AK104對固定的PD-1及CTLA-4的結合親和力。與以下右圖所示的使用納武單抗及伊匹單抗的聯合療法相比，以下左圖載列不同劑量水平下AK104隨著時間的結合親和力。

## 業 務

如該等圖表所示，AK104與抗原的結合親和力比納武單抗與伊匹單抗的聯合療法與抗原的結合親和力強約一個數量級。

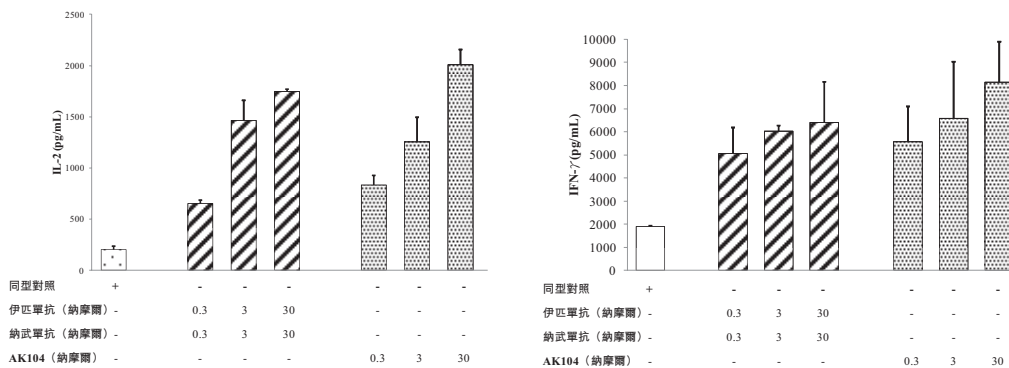


	<b>KD (M)</b>	<b>Kon (1/Ms)</b>	<b>Kdis (1/s)</b>
AK104	1.96E-11	2.68E+06	5.27E-05
納武單抗+ 伊匹單抗	1.91E-10	2.77E+06	5.29E-04

縮寫：KD=解離常數；Kdis=解離速率；Kon=結合速率；M=摩爾(物質的量的單位)；nm=納摩爾或摩爾的十億分之一(10<sup>-9</sup>)

資料來源：本公司數據

我們還測量了AK104的體外藥理活性，並將其與PD-1和CTLA-4單克隆抗體聯合療法的體外藥理活性進行了比較。如分別於左下圖及右下圖所示，在幾乎所有測試的抗體濃度中，AK104誘導的外周血單核細胞(PBMC)的白細胞介素2 (IL-2)和乾擾素-γ (IFN-γ)的分泌強度均高於伊匹單抗與納武單抗聯合療法，表明作為PD-1/CTLA-4雙特異性抗體，我們的AK104可能比PD-1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法顯示出更強的抗腫瘤效果。



縮寫：conc. =濃度；IFN-γ =干擾素γ；IL-2 =白細胞介素-2；L =升；mL =毫升；nM =納摩爾/升；納摩爾 =納摩爾或摩爾的十億分之一(10<sup>-9</sup>)；pg =沙克；nm =納摩爾或摩爾的十億分之一(10<sup>-9</sup>)

資料來源：本公司數據

## 業 務

### 與PD-1和CTLA-4聯合療法一致的良好臨床療效結果 (優於單一療法)

如下表所示，與納武單抗單一療法相比，納武單抗和伊匹單抗聯合療法的研究顯示，在各種腫瘤類型上的總緩解率方面具有優異的臨床療效。這些結果證明PD-1/CTLA-4雙特異性抗體藥物 (例如AK104) 的潛在臨床益處。

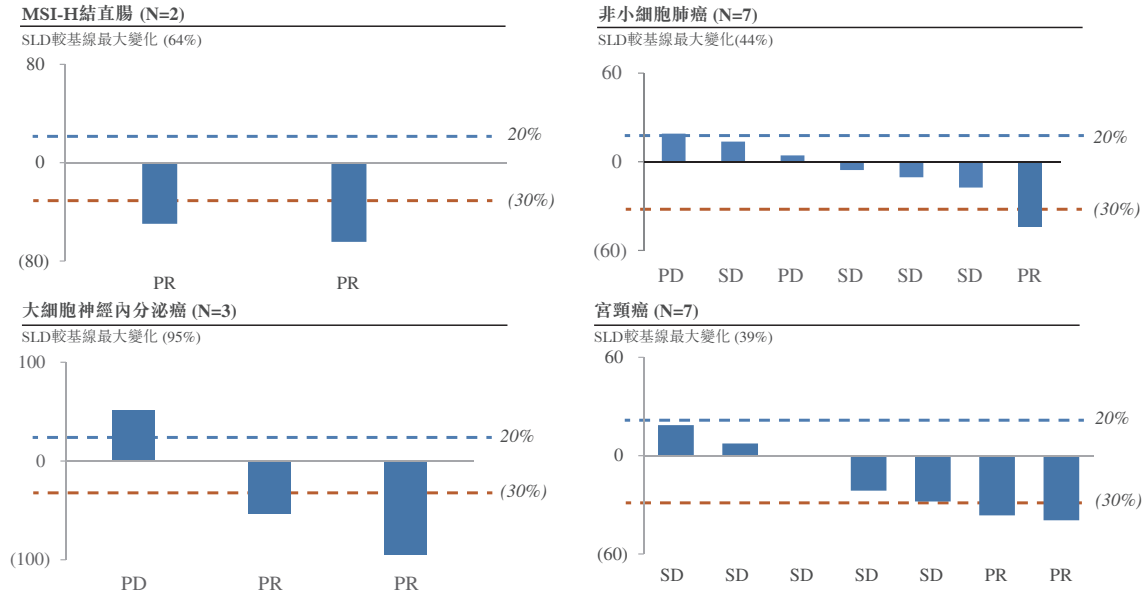
腫瘤類型	總緩解率 (%)	
	納武單抗	納武單抗+伊匹單抗
黑色素瘤 <sup>(1)</sup>	44%	58%
腎細胞癌 <sup>(2)</sup>	22%	40%
非小細胞肺癌 <sup>(3)</sup>	23%	43%
小細胞肺癌 <sup>(4)</sup>	10%	23%
胃癌 / 食管胃結合部腺癌 <sup>(5)</sup>	14%	26%
泌尿上皮癌 <sup>(6)</sup>	24%	39%
高微衛星不穩定性結直腸癌 <sup>(7)</sup>	32%	49%
肝細胞癌 <sup>(8)</sup>	14%	31%

附註：

- (1) Larkin J, NEJM 2015.
- (2) Hammers HJ, JCO 2017; Motzer RJ, NEJM 2015
- (3) Hellmann MD, Lancet Oncol. 2017.
- (4) Antonia SJ, Lancet Oncol. 2016
- (5) Janjigian YY, 2016.
- (6) Sharma P, Lancet Oncol. 2016
- (7) Nivolumab, FDA label.
- (8) ASCO, 2019; BMS press release June 3, 2019

## 業 務

如以下圖表所示，在AK104單一療法的研究中，對於標準PD-(L)1單一療法難治或反應較差的各種腫瘤類型（例如MSI-H結直腸、NSCLC、大細胞神經內分泌癌和宮頸癌），我們也觀察到了良好的療效結果。入組我們AK104研究的患者已接受過標準療法的治療。下圖描述了指定腫瘤類型的所有符合評估的患者的反應。



縮寫：n=截至各個數據截止日期（2019年9月24日及2019年10月14日）入組AK104研究的患者總數；SLD=最長直徑的總和

資料來源：本公司數據

### 臨床安全性優於PD-1和CTLA-4聯合療法

除了良好的療效結果外，我們的臨床研究收集的初步數據亦表明，與PD-1和CTLA-4單克隆抗體聯合療法相比，AK104的安全性更佳。這與我們對AK104的預期一致，即其對腫瘤浸潤淋巴細胞的預期結合親和力高於外周組織中的淋巴細胞，這可以幫助我們保持PD-1和CTLA-4單克隆抗體聯合療法的療效，並同時建立可接受的安全性。

## 業 務

下表總結了截至各個數據截止日期(i)所有AK104單藥治療隊列以及(ii)每兩週選擇6毫克／千克劑量水平用於未來臨床研究的不良事件。

類別	所有劑量水平 (N=90)	每兩週6毫克／ 千克(n=59)
任何TRAE	59 (65.6%)	39 (66.1%)
≥3級TRAE	12 (13.3%)	7 (11.9%)
任何irAE	28 (31.1%)	20 (33.9%)
≥3級irAE	6 (6.7%)	4 (6.8%)
治療相關SAE	13 (14.4%)	7 (11.9%)
治療相關不良事件導致停藥	5 (5.6%)	4 (6.8%)

縮寫：irAE=免疫相關不良事件；SAE=嚴重不良事件；TRAE=治療相關不良事件

資料來源：本公司數據

相較之下，即使在較低劑量下，納武單抗和伊匹單抗聯合療法在臨床研究中顯示出相對較高的毒性，這可從下表所列的臨床數據中觀察到，並且可能限制聯合療法的潛力。

類別	Checkmate-214 RCC <sup>(1)</sup> (Nivo 3毫克／千克 +Ipi 1毫克／千克)	Checkmate-067 黑色素瘤 <sup>(2)</sup> (Nivo 1 毫克／千克+Ipi 3 毫克／千克)	Checkmate-227 <sup>(3)</sup> (每六週Nivo 3 毫克／千克+Ipi 1 毫克／千克)
TRAE	93%	96%	77%
≥3級TRAE	46%	59%	33%
irAE	90%	未報告	未報告
≥3級irAE	27%	未報告	未報告
治療相關SAE	未報告	48.6%	未報告
藥物相關不良事件導致停藥	22%	39%	18%

縮寫：irAE=免疫相關不良事件；SAE=嚴重不良事件；TRAE=治療相關不良事件；RCC=腎細胞癌；Nivo=納武單抗；Ipi=伊匹單抗

資料來源：

- (1) Motzer RJ, NEJM 2015; NICE 2018; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/documents/committee-papers>
- (2) Wolchok, JD, NEJM 2017.
- (3) Solange P, ESMO 2019.

儘管這些並非頭對頭分析，但我們認為仍然可以通過將AK104與納武單抗和伊匹單抗聯合療法進行比較來獲得有價值的見解。如上文所示，與納武單抗和伊匹單抗聯合療法相比，AK104單一療法觀察到的TRAE、irAE、≥3級TRAE和TRAE導致停藥的發生率較低，這顯示AK104更佳的安全性。



## 業 務

### 臨床試驗結果總結

#### AK104 (PD-1/CTLA-4)臨床試驗概述

我們分別在澳洲和中國啟動AK104的兩項臨床試驗。在澳洲，我們於2017年10月完成了Ia/Ib期研究中的首名患者給藥。在中國，我們於2019年1月開始了Ib/II期的研究，並招募患有晚期或轉移性實體瘤及一線胃癌或食道癌的患者。基於此研究所獲得的令人鼓舞數據，我們修訂了該研究的患者招募標準，納入其他癌症類型的患者，包括2L/3L宮頸癌、2L HCC及2L食管鱗狀細胞癌(ESCC)，並將該研究推進到II期。截至2019年9月24日數據截止日期，目前所有上述研究均在進行中，共入組約95名受試者。

於2019年11月9日，我們受邀在馬里蘭州國家海港(National Harbor)腫瘤免疫治療學會第34屆年會(免疫腫瘤學領域最有影響力的學術會議之一)上展示了AK104對晚期實體瘤患者的Ia期研究成果。大會上展示的成果表明AK104對多種癌症有顯著抗癌活性。

#### AK104-101在澳洲的首次人體研究

AK104-101研究是在澳洲進行的首次人體Ia/Ib期研究。以下分析乃基於截至2019年9月24日的數據。

#### 研究目的、設計及進展

主要目的乃評估安全性和耐受性，並釐定在患有晚期或轉移性及難治性／復發性實體瘤的受試者中作為單一藥劑給藥的AK104 (PD-1/CTLA-4)的最大耐受劑量(MTD)／最大給藥劑量(MAD)和II期推薦劑量(RP2D)。

七個隊列受試者分別以每兩週(Q2W)0.2毫克／千克、0.5毫克／千克、1毫克／千克、2毫克／千克、4毫克／千克、6毫克／千克和10毫克／千克包括以靜脈接受AK104。在劑量遞增階段之後，我們執行三個藥效學(PD)確認隊列、6毫克／千克(PD-1/PD-L1初治和PD-1/PD-L1難治性／復發性隊列)和每兩週固定劑量450毫克(PD-1/PD-L1初治)，以進一步確定我們所選的腫瘤類型的受試者的安全性、PK、PD概況和抗腫瘤活性。

截至數據截止日期(2019年9月24日)，該研究共入組55位受試者，其中28位處於劑量遞增隊列，而27位處於藥效學確認隊列(包括450毫克隊列中的9位)。於劑量遞增階段，有七個劑量隊列，劑量水平範圍從每兩週0.2毫克／千克到每兩週10.0毫克／千克。

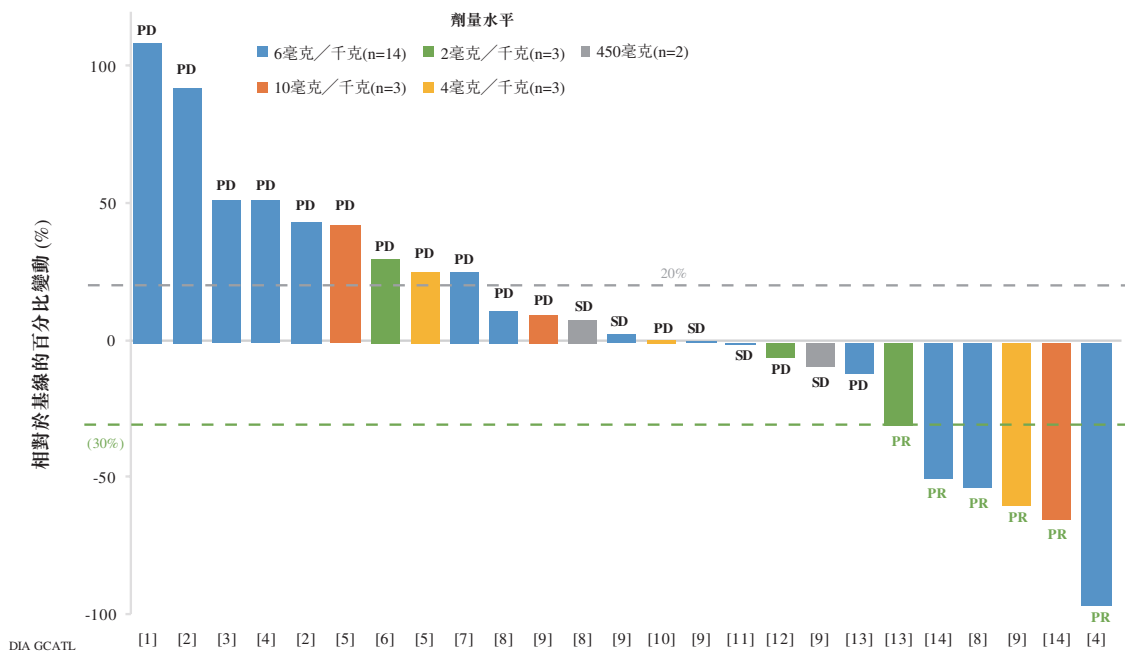
## 業 務

入組的55名受試者的中位年齡為62歲（範圍從31歲到85歲）。該等受試者接受的AK104中位劑量為4劑（範圍從1劑至33劑且仍在進行中）。

### 療效結果

截至數據截止日期，有25位符合評估的受試者，他們接受 $\geq 2$ 毫克／千克劑量水平的AK104 (PD-1/CTLA-4)。符合評估的受試者被定義為具有至少一項基線後腫瘤評估的受試者。初步療效結果顯示，於25名符合評估的受試者中，有6名受試者獲得部分緩解（腫瘤類型包括胃癌、TNBC、間皮瘤以及大細胞神經內分泌癌各一例及兩例MSI-H CRC）。客觀緩解率為24%（包括得確認的緩解），疾病控制率(DCR)為44%。我們在10名受試者(40%)中觀察到靶病變的腫瘤縮小。以下瀑布圖顯示每個符合評估的受試者的靶病變較基線的最佳百分比變化。

給予 $\geq 2$ 毫克／千克的符合評估的PD-(L)1初治病患 (N=25) 組



- [1]: 肉瘤；
- [2]: 小細胞肺癌；
- [3]: 胰腺癌；
- [4]: 大細胞神經內分泌癌；
- [5]: 肉瘤樣癌；

- [6]: 十二指腸癌；
- [7]: 卵巢癌；
- [8]: 三陰性乳腺癌；
- [9]: 間皮瘤；
- [10]: 尿道癌；

- [11]: 腎細胞癌；
- [12]: 直腸癌；
- [13]: 胃癌；
- [14]: MSI-H/dMMR結直腸癌；

縮寫：PD = 病情進展；PR = 部分緩解；SD = 病情穩定。

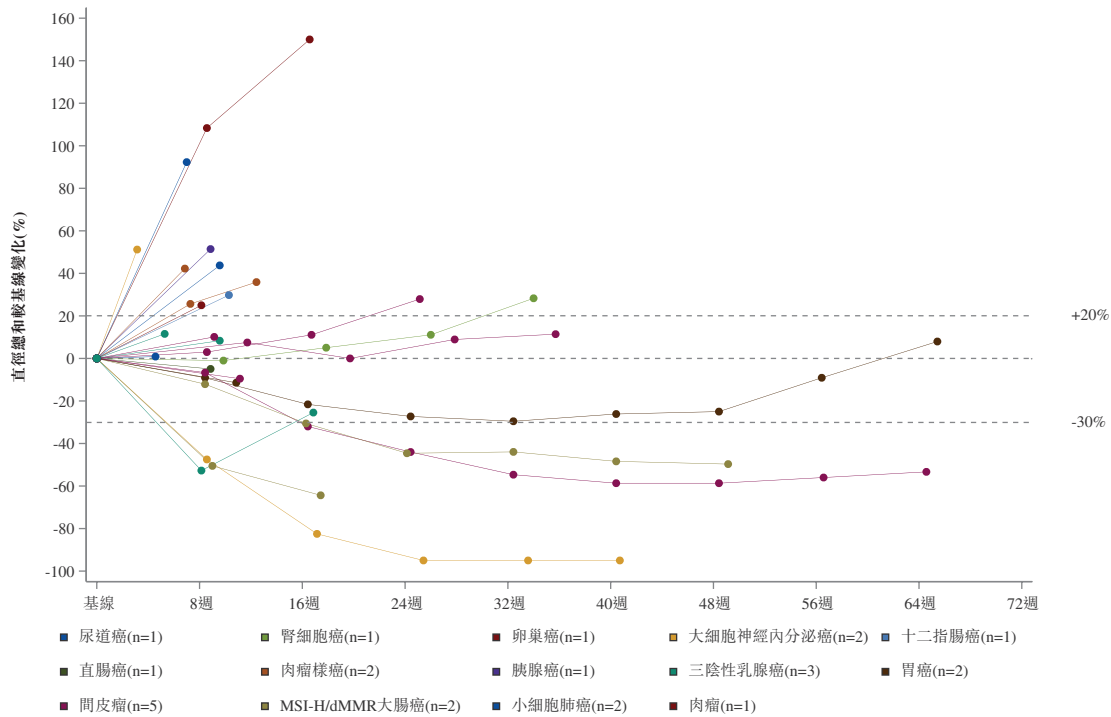
附註：各圖柱所示狀態 (PD、SD、PR) 指總體緩解情況。

資料來源：本公司數據

## 業 務

以下坐標圖顯示給予 $\geq 2$ 毫克／千克劑量水平的AK104的25位符合評估的受試者的顯著持久客觀緩解和疾病穩定性，以靶病變隨時間的基線百分比變化來衡量。

給予 $\geq 2$ 毫克／千克的符合評估的PD-(L)1初治病患 (N=25) 組



資料來源：本公司數據

### 安全性結果

下表總結從截至數據截止日期所有55名受試者及入組可能的RP2D的劑量水平（6毫克／千克或450毫克）左右的受試者中觀察到的TRAE的詳情。

類別	總計 (N=55)	6.0毫克／ 千克(n=24)	10毫克／ 千克(n=6)	450毫克 (n=9)
任何TRAE	35 (63.6%)	15 (62.5%)	4 (66.7%)	5 (55.6%)
≥ 3級TRAE	6 (10.9%)	1 (4.2%)	2 (33.3%)	1 (11.1%)
irAE	19 (34.5%)	11 (45.8%)	2 (33.3%)	2 (22.2%)
≥3級irAE	2 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)
治療相關的嚴重不良事件	8 (14.5%)	2 (8.3%)	3 (50%)	1 (11.1%)
治療相關不良事件導致停藥	3 (5.5%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)

縮寫：irAE=免疫相關不良事件；SAE=嚴重不良事件；TRAE=治療相關的不良事件

## 業 務

資料來源：本公司數據

下表總結截至數據截止日期從所有55名受試者和入組RP2D隊列（每兩週6毫克／千克）的受試者中觀察到的最常見的治療相關不良事件（顯示各類別的治療相關不良事件的總發生率及≥3級各類別的治療相關不良事件的發生率）。

治療相關不良事件	所有受試者(N=55)		6毫克／千克(n=24)	
	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級
皮疹	10 (18.2%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)
輸注反應	10 (18.2%)	3 (5.5%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)
噁心	8 (14.5%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)
疲勞	8 (14.5%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)
瘙癢	5 (9.1%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)
發熱	4 (7.3%)	1 (1.8%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
ALT升高	3 (5.5%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
AST升高	3 (5.5%)	1 (1.8%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
甲狀腺功能亢進	3 (5.5%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
腹瀉	3 (5.5%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
多發性神經病變	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

縮寫：ALT=丙氨酸轉氨酶；AST=天冬氨酸轉氨酶；TRAE=治療相關的不良事件

資料來源：本公司數據

### 結論

AK104 (PD-1/CTLA-4)在患有晚期或轉移性實體瘤的受試者中表現出良好的安全性，且初步療效結果表明，該藥在多種腫瘤類型中均具有令人鼓舞的抗腫瘤活性。我們的安全數據亦表明，AK104可以以高達每兩週10.0毫克／千克的劑量安全地給予人類受試者。早期數據表明，與PD-1和CTLA-4抑制劑的聯合療法相比，AK104可能具有更高的耐受性。

### 於中國的AK104-201的Ib/II期研究

AK104-201研究乃於中國進行的Ib/II期研究。下列分析所使用數據截止日期為2019年10月14日。

---

## 業 務

---

### 研究目的、設計及進展

#### *Ib*期

主要目的乃評估AK104 (PD-1/CTLA-4)作為單一藥物給藥治療患有晚期或轉移性實體瘤的受試者，以及AK104與mXELOX聯合作為一線療法治療患有胃腺癌或食道腺癌的受試者的安全性和耐受性。

患有實體瘤的受試者在兩個隊列中分別以每兩週6毫克／千克和10毫克／千克靜脈注射AK104。患有胃或食道癌的受試者將在3個隊列中分別以每兩週4毫克／千克、6毫克／千克和10毫克／千克靜脈接受AK104聯合mXELOX作為一線療法。

於劑量遞增階段之後，實體瘤受試者將入組兩個劑量擴展隊列，分別為每兩週6毫克／千克和450毫克劑量，每個隊列最多40位受試者，包括在劑量遞增階段接受6毫克／千克的受試者。對於患有胃或食道腺癌的受試者，劑量遞增階段的每個隊列將分別擴大至最多18位受試者（包括納入劑量遞增隊列的受試者），以進一步確定聯合療法的2期推薦劑量(RP2D)。

截至數據截止日期（2019年10月14日），我們以6毫克／千克的劑量水平對35位實體瘤受試者進行劑量遞增和劑量擴展隊列研究。胃／食道腺癌的第一個劑量遞增隊列已完成，且下一個劑量遞增隊列仍在進行中，有6名受試者參與胃或食道腺癌隊列。

入組實體瘤隊列的35名受試者的中位年齡為58歲（範圍從32至68歲）。該等受試者接受的AK104中位劑量為四劑（範圍從1劑至12劑且仍在進行中）。

入組胃或食道腺癌隊列的六名受試者的中位年齡為62歲（範圍從28至72歲）。該等受試者接受的AK104中位劑量為六劑（範圍從2劑至9劑且仍進行中）。

#### *II*期

在選定的實體瘤類型隊列中，主要目的是通過客觀緩解率評估AK104 (PD-1/CTLA-4)單一藥劑給藥的抗腫瘤活性。

在胃或食道腺癌隊列中，主要目的是通過客觀緩解率評估AK104與mXELOX聯合作為一線治療的抗腫瘤療效。



## 業 務

於劑量確認階段(II期)，我們將選擇的患有對一線療法具難治性或復發性的晚期或轉移性實體瘤受試者納入各類腫瘤隊列。

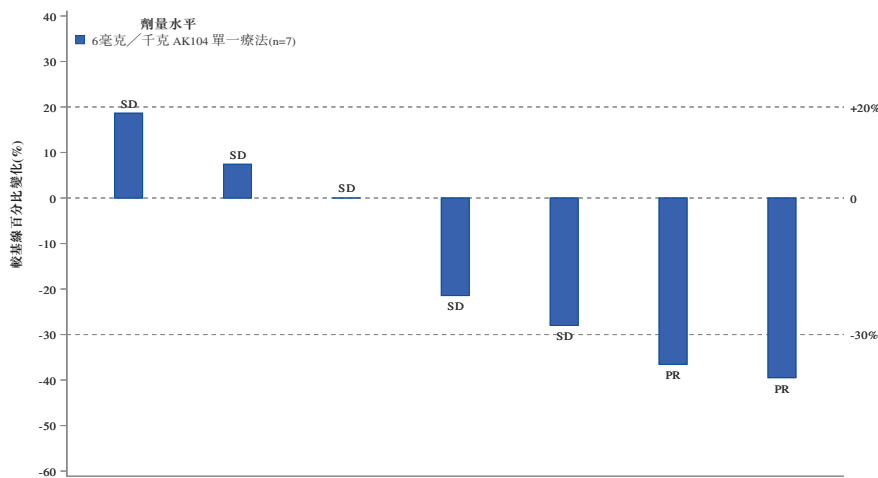
### 療效結果

#### 給予患有實體瘤的受試者每兩週6毫克／千克的AK104 (PD-1/CTLA-4)組群

於給予每兩週6毫克／千克的AK104的實體瘤隊列中，我們分析五位以上符合評估的受試者對不同腫瘤類型的抗腫瘤活性(腫瘤類型包括宮頸癌和NSCLC)。符合評估的受試者被定義為具有至少一項基線後腫瘤評估的受試者。

截至數據截止日期(2019年10月14日)，於七名對標準療法具難治性／復發性的晚期子宮頸癌受試者中，有兩名受試者達到部分緩解(PR)，五名受試者病情穩定(SD)。總緩解率為28.6%(包括得確認的緩解)，疾病控制率(DCR)為100%。如以下瀑布圖所示，我們在四名受試者(57.1%)中觀察到靶病變的腫瘤縮小，包括一名患者的基線水平降低了28%。如以下坐標圖所示，截至數據截止日期，在第6週，七名可評估受試者中有四名只進行一次基線後腫瘤評估，並且仍在治療中。由於跟進期間短，AK104對晚期子宮頸癌的抗腫瘤效果可能被低估。

以下圖表顯示對於每個符合評估的宮頸癌受試者的靶病變相對於基線的最佳百分比變化。



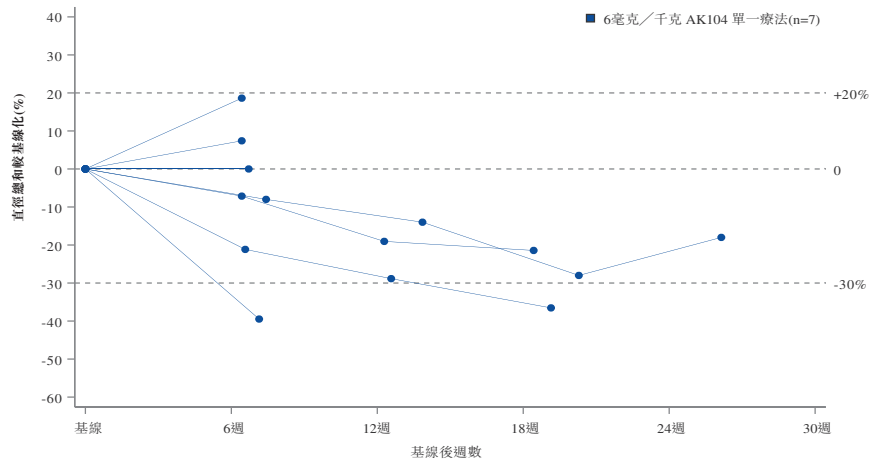
縮寫：PR =部分緩解；SD =病情穩定。

附註：各圖柱所示狀態(SD、PR)指總體緩解情況。

資料來源：本公司數據

## 業 務

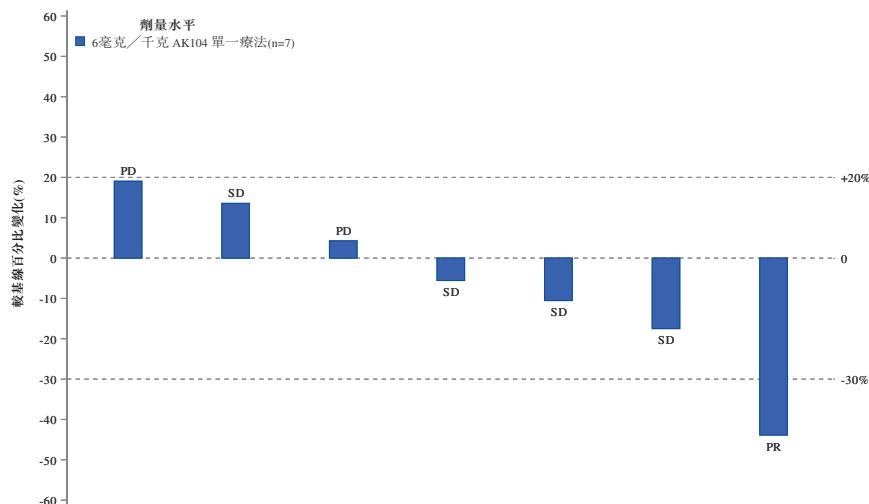
以下列坐標圖顯示7名符合評估的宮頸癌受試者的持久客觀緩解，以靶病變隨時間的基線百分比變化來衡量。



資料來源：本公司數據

在接受標準療法後表現為難治性／復發性的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)的七名受試者中，一名受試者實現部分緩解(PR)，四名受試者病情穩定(SD)。總緩解率為14.3% (包括得確認的緩解)，疾病控制率(DCR)為71.4%。如以下瀑布圖所示，我們在四名受試者(57.1%)中觀察到靶病變的腫瘤縮小。如以下坐標圖所示，截至數據截止日期，大多數符合評估的NSCLC受試者在第6週僅接受一次基線後腫瘤評估，並且仍在接受治療。由於跟進期間短，AK104對晚期NSCLC的抗腫瘤活性可能被低估。

以下瀑布圖顯示對於每個符合評估的NSCLC受試者的靶病變相對於基線的最佳百分比變化。



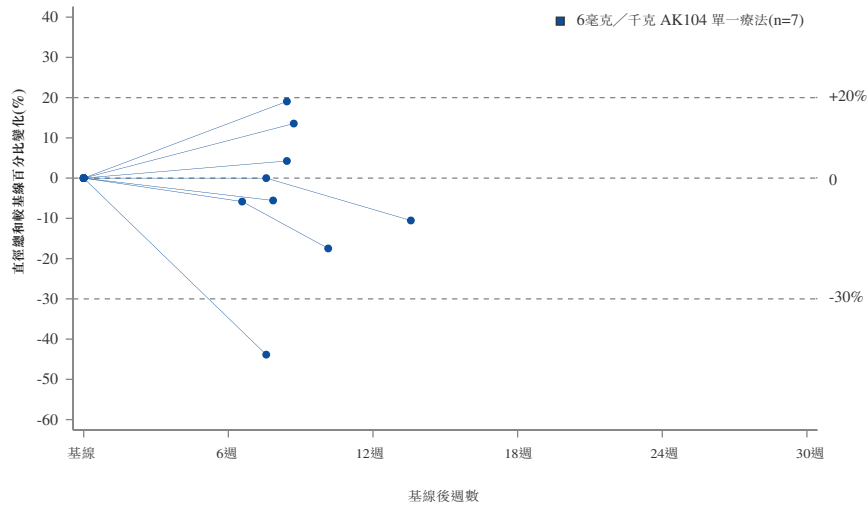
縮寫：PD =病情進展；PR =部分緩解；SD =病情穩定。

附註：各圖柱所示狀態 (PD、SD、PR) 指總體緩解情況。

資料來源：本公司數據

## 業 務

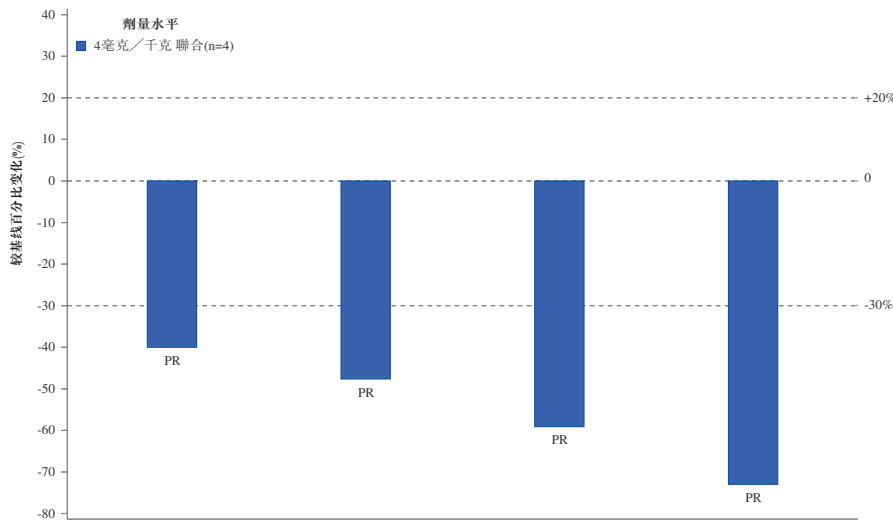
以下坐標圖顯示7名符合評估的NSCLC受試者的反應，以靶病變隨時間的基線百分比變化來衡量。



資料來源：本公司數據

### AK104 (PD-1/CTLA-4)與mXELOX聯合治療胃或食道腺癌受試者

在以每兩週4毫克／千克的劑量水平接受AK104聯合mXELOX作為一線治療胃或食道腺癌的隊列中，四名受試者的療效分析為符合評估，且所有四名受試者均實現部分緩解(PR) (客觀緩解率=100%)。以下瀑布圖顯示對於每個符合評估的胃或食道癌受試者的靶病變相對於基線的最佳百分比變化。



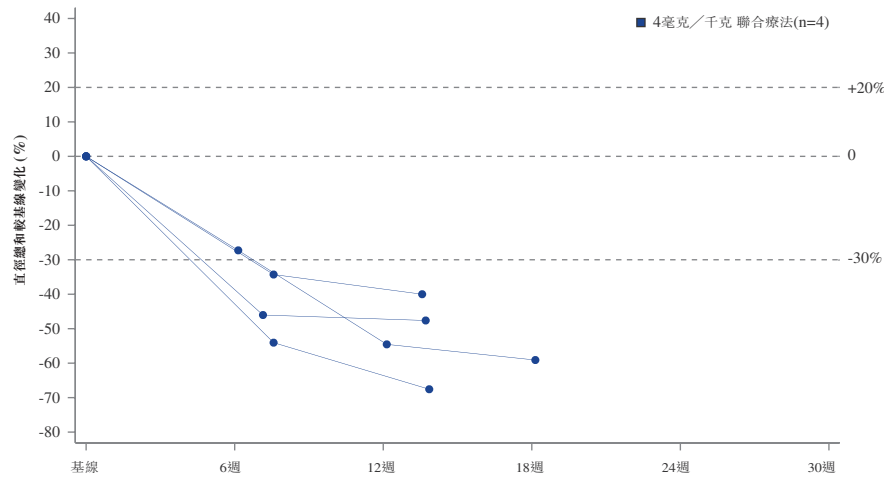
縮寫：PD =病情進展；PR =部分緩解；SD =病情穩定。

附註：各圖柱所示狀態 (PD、SD、PR) 指總體緩解情況。

資料來源：本公司數據

## 業 務

以下坐標圖顯示接受AK104與mXELOX聯合療法的4位符合評估的胃或食道腺癌受試者的反應，以靶病變隨時間的基線百分比變化來衡量。



資料來源：本公司數據

### 安全性結果

給予患有實體瘤的受試者每兩週6毫克／千克的AK104 (PD-1/CTLA-4)

下表總結截至數據截止日期從所有35個受試者中觀察到的TRAE的詳情。

類別	AK104 6毫克／ 千克(N=35)
所有TRAE	24 (68.6%)
≥3級TRAE	6 (17.1%)
irAE	9 (25.7%)
≥3級irAE	4 (11.4%)
治療相關的SAE	5 (14.3%)
治療相關不良事件導致停藥	2 (5.7%)

縮寫：irAE=免疫相關不良事件；SAE=嚴重不良事件；TRAE=治療相關不良事件

資料來源：本公司數據

## 業 務

下表總結截至數據截止日期從所有35個受試者中觀察到的最常見TRAE（顯示各類別TRAE的總發生率及≥3級各類別TRAE的發生率）。

TRAE	AK104 6毫克／千克(N=35)	
	任何級別	≥3級
ALT升高	4 (11.4%)	1 (2.9%)
AST升高	4 (11.4%)	1 (2.9%)
總膽紅素增加	3 (8.6%)	0 (0.0%)
中性粒細胞數下降	3 (8.6%)	0 (0.0%)
血甲狀腺刺激激素升高	2 (5.7%)	0 (0.0%)
無甲狀腺素增加	2 (5.7%)	0 (0.0%)
血小板數減少	3 (8.6%)	1 (2.9%)
蛋白尿存在	2 (5.7%)	0 (0.0%)
白細胞數量減少	4 (11.4%)	0 (0.0%)
發熱	3 (8.6%)	0 (0.0%)
貧血	3 (8.6%)	0 (0.0%)
免疫性血小板減少性紫癜	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血液膽紅素升高	3 (8.6%)	0 (0.0%)
血肌酸磷酸激酶升高	2 (5.7%)	0 (0.0%)
噁心	2 (5.7%)	0 (0.0%)
嘔吐	2 (5.7%)	0 (0.0%)
皮疹	3 (8.6%)	0 (0.0%)
心肌炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
肺部感染	1 (2.9%)	1 (2.9%)
低鉀血症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
肺炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)

縮寫：ALT=丙氨酸轉氨酶；AST=天冬氨酸轉氨酶；TRAE=治療相關不良事件

資料來源：本公司數據

### AK104 (PD-1/CTLA-4)與mXELOX聯合治療胃或食道腺癌受試者

截至數據截止日期，入組胃或食道腺癌隊列且至少接受一劑AK104與mXELOX的聯合療法的六名受試者中，三名受試者(50.0%)出現至少一次任何級別的與AK104相關的TEAE，惟並無觀察到irAE。一名受試者(16.7%)經歷與AK104相關的≥3級TEAE，乃白細胞數量減少和中性粒細胞數量減少。概無觀察到SAE。



---

## 業 務

---

### 結論

AK104 (PD-1/CTLA-4)於患有晚期或轉移性實體瘤的受試者中表現出良好的安全性，並且初步療效結果表明，AK104作為多種腫瘤類型的單一療法或與XELOX聯合作為胃或食道腺癌的一線療法均顯示出令人鼓舞的抗腫瘤效果。初步臨床數據顯示，與PD-1和CTLA-4抑制劑的聯合療法相比，AK104可能具有更高的耐受性。

### 臨床開發計劃

我們正在澳洲、中國和美國進行一項綜合臨床試驗計劃，以AK104 (PD-1/CTLA-4)針對一系列癌症適應症開展研究。

### 快速審批策略

我們已策略性地選擇在中國和全球範圍內進行單臂註冊試驗，以尋求獲有條件批准以AK104 (PD-1/CTLA-4)用於為先前已接受大量治療但幾乎或完全無效的患者治療癌症適應症(如宮頸癌)。我們亦計劃進行高微衛星不穩定性(MSI-H)實體瘤和鼻咽癌(NPC)的II期試驗以探索其獲加速審批的潛力。我們相信，這些戰略選擇將有助於加快AK104的監管審批流程和推出作商業應用。

- 子宮頸癌：鑒於復發性或轉移性子宮頸癌患者的治療選擇有限、納武單抗加伊匹單抗聯合療法治療復發性或轉移性子宮頸癌的結果令人鼓舞(根據2019年ESMO，總緩解率：36.4%)，以及於AK104-201研究中觀察到晚期子宮頸癌早期療效信號，我們已經於中國啟動一項II期註冊試驗，以評估AK104作為單一療法治療2L/3L子宮頸癌的療效。我們已於2019年9月招募該研究中的首名患者。我們預計將在2021年下半年向國家藥監局提交AK104單一療法對此適應症的新藥申請。

此外，於2020年1月，我們就一項於美國對2L/3L子宮頸癌患者進行的計劃註冊試驗整體研究設計獲得FDA書面同意，並有可能通過快速審批通道向FDA提交子宮頸癌NDA申請。派姆單抗(一種PD-1單克隆抗體)基於其在臨床試驗中14.3%的總緩解率獲得FDA加速批准用作治療的PD-L1陽性子宮頸癌。對於在腫瘤浸潤淋巴細胞中觀察到PD-1和CTLA-4共表達的子宮頸癌，與PD-1抗體單藥相比，AK104作為PD-1/CTLA-4雙特異性抗體，有望進一步提高總緩解率。

## 業 務

- 高微衛星不穩定性(MSI-H)實體瘤：PD-1免疫療法的單一療法或與CTLA-4免疫療法的聯合療法已證明其對MSI-H實體瘤有效。納武單抗的單一療法和納武單抗與伊匹單抗的聯合療法已獲FDA批准用於先前經治療的dMMR/MSI-H晚期結直腸癌，而派姆單抗已獲FDA批准用於經先前治療的dMMR/MSI-H晚期實體瘤。鑒於在澳洲進行的AK104-101研究中觀察到對MSI-H結直腸癌的早期療效信號，我們計劃於2020年上半年在中國就以AK104作為單一療法治療≥2L MSI-H實體瘤患者的II期試驗完成第一例患者入組。
- NPC (鼻咽癌)：鼻咽癌 (主要一個主要特徵是世界衛生組織第2和3級亞型) 乃與愛潑斯坦—巴爾病毒感染、淋巴細胞大量浸潤和PD-L1表達增加有關。於一項報導的研究中，先前接受伊匹單抗治療的八位晚期鼻咽癌患者中有六位在接受PD-1抗體後已達到部分緩解。這些患者與先前未使用伊匹單抗的患者相比對隨後的PD-1單一療法的緩解率明顯更高。儘管該亞組分析並非預先確立且仍在探索中，其或會鼓勵在其他臨床試驗中評估PD-1和CTLA-4路徑抑制對治療NPC的作用。在中國，我們計劃於2020年上半年就以AK104作為單一療法治療≥3L NPC患者的II期試驗完成第一例患者入組。

### 主要適應症

我們正在評估以AK104 (PD-1/CTLA-4)用於治療某些最普遍的癌症類型，例如胃癌、肝細胞癌及非小細胞肺癌。PD-1加CTLA-4抗體的聯合治療 (例如納武單抗加伊匹單抗聯合治療) 已證明比PD-1單一療法或使用PD-1抗體的其他聯合療法具有更好的療效。

- 胃癌：根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，2018年中國有40萬名胃癌患者。PD-1抗體無論是作為單一療法或結合化療均無顯示對提高胃癌患者的存活率特別有效。相比而言，納武單抗與伊匹單抗聯合療法已證明具有顯著的抗腫瘤活性，其報告總緩解率為24% (納武單抗單一療法的報告總緩解率則為12%)，然而≥3級嚴重不良事件的發生率亦大幅提高至47% (納武單抗單一療法的≥3級嚴重不良事件的發生率僅為17%)。隨著聯合療法喜人的臨床結果，我們認為胃癌是AK104將為其帶來大量臨床益處的主要癌症適應症之一。我們已開始一項Ib/II期試驗，以評估AK104結合奧沙利鉑和卡培他濱的聯合療法用於治療1L胃或食道腺癌患者，作為我們的AK104-201

## 業 務

試驗的一部分。有關更多資料，請參閱「一 臨床結果總結」。此外，我們計劃於2020年上半年招募Ib/II期試驗中的首名患者，以評估AK104單一療法對治療≥2L胃或食道腺癌的療效。

- **HCC (肝細胞癌)**：根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，2018年中國的HCC總發病人數達到40萬。納武單抗與伊匹單抗聯合療法已證明對HCC具有顯著療效，報告中位總存活期超過20個月，然而納武單抗與伊匹單抗聯合療法的全部潛力因相對較高的毒性而受到限制。為了應對這一巨大的市場機會，我們正在中國進行一項II期試驗，以評估AK104用於治療2L HCC的療效，作為我們AK104-201試驗的一部分，且我們計劃於2020年上半年在中國招募II期試驗的首名患者，以開發AK104聯合酪氨酸激酶抑制劑的聯合療法用於治療1L肝細胞癌。我們預期在不久的將來通過一項全球III期試驗以進一步探索AK104用於治療肝細胞癌的潛力。
- **NSCLC (非小細胞肺癌)**：肺癌在中國所有癌症類型中發病率最高，其中NSCLC約佔肺癌人數的85%。根據報告的臨床數據，納武單抗和伊匹單抗聯合療法已證明對肺癌患者起到積極的抗腫瘤作用。作為同時靶向PD-1和CTLA-4的雙特異性抗體，AK104具有與納武單抗和伊匹單抗聯合療法潛在相若療效，並且具有良好的安全性。在中國，我們於2019年12月就以在AK104作為單一療法治療2L/3L NSCLC患者的Ib/II期臨床試驗(AK104-202)完成第一位患者入組。

### *PD-(L)1復發性／難治性人群*

近年來，PD-1抗體已被用作廣泛腫瘤類型的治療標準，因此PD-1/PD-L1復發性／難治性腫瘤代表了尤其龐大的未滿足醫療需求。由於PD-1和CTLA-4抗體聯合療法在多種腫瘤類型的治療中均顯示出比PD-1免疫療法更好的療效，故我們相信如AK104等PD-1/CTLA-4雙特異性抗體在治療醫療需求存在重大缺口的癌症類型(尤其是PD-1/PD-L1復發性／難治性腫瘤)方面可能具有臨床潛力。

- **PD-(L)1復發性／難治性NSCLC (非小細胞肺癌)**：受到PD-1抗體與CTLA-4抗體聯合療法臨床試驗結果喜人的鼓舞，我們專門設計了針對PD-1/PD-L1復發性／難治性NSCLC的臨床試驗。在中國，我們於2019年12月就以AK104作為單一療法治療2L/3L局部晚期不可切除或轉移性NSCLC患者(包括PD-1/PD-L1初治或PD-1/PD-L1復發性／難治性NSCLC患者)的Ib/II期臨床試驗(AK104-202)完成首例患者入組。

## 業 務

- PD-(L)1復發性／難治性黑色素瘤：與PD-1單一療法相比，CTLA-4與PD-1抗體聯合療法已被證明在臨床上對晚期黑色素瘤患者更有益。為了評估AK104在2L PD-1/PD-L1復發性／難治性黑色素瘤患者中的療效，我們加入這種適應症作為在澳洲進行的Ib期試驗(AK104-101)的選定腫瘤類型之一。在中國，我們於2020年1月就以AK104作為單一療法治療先前接受過治療的晚期黑色素瘤患者(包括PD-(L)1復發性／難治性黑色素瘤患者)的II期臨床試驗完成首例患者入組。

### 全球戰略

假設我們的II期試驗結果仍然是積極的，我們亦預期針對各種癌症適應症進行AK104 (PD-1/CTLA-4)的多中心全球註冊試驗。

2019年3月，我們獲得了FDA的IND批准，在美國啟動以AK104作為單一療法治療實體瘤的Ib/II期臨床試驗以及聯合其他藥物治療實體瘤的試驗。我們正計劃在美國或澳洲進行以AK104作為單一療法治療2L/3L宮頸癌的II期試驗。我們計劃將兩項研究的數據結合起來，包括在美國或澳洲進行的宮頸癌II期研究以及在中國進行的AK104-201研究中的宮頸癌隊列，以向FDA或澳洲藥物管理局(TGA)提交NDA。於2020年1月，我們就一項於美國的對2L/3L子宮頸癌患者進行的計劃註冊試驗整體研究設計獲得FDA書面同意，並有可能通過快速審批通道向FDA提交子宮頸癌NDA申請。

我們已經提交了AK104-101和AK104-201研究當中有關AK104的早期臨床數據，並要求與FDA會晤討論有關以AK104單一療法治療經過標準化療後有進展的晚期子宮內膜癌患者(包括MSI-H子宮內膜癌患者)的加速批准途徑。FDA同意我們可以對晚期子宮內膜癌進行單臂註冊試驗，且在美國和中國研究中心收集的以總緩解率為主要實驗終點的數據可用於支持該適應症的加速批准申請。我們認為，這表明了FDA對AK104加速審批資格的認可。

## 業 務

下表載列我們針對AK104 (PD-1/CTLA-4)的臨床開發計劃的詳情。

適應症	臨床試驗階段	療法類型	(預計)首名患者入組日期 <sup>1</sup>	預計新藥申請提交日期	地點及主管機關
晚期或轉移性實體瘤	Ia/Ib期	Mono	I期：2017年10月 Ib期：2020年上半年	-	澳洲及美國
晚期或轉移性實體瘤*	Ib/II期	Mono	2019年1月	-	中國
1L胃或食道癌*	Ib/II期	Combo (與mXELOX)	2019年1月	-	中國
2L/3L宮頸癌*	II期	Mono	2019年9月	2021年下半年	中國／國家藥監局
2L HCC*	II期	Mono	2019年8月	-	中國
2L ESCC*	II期	Mono	2019年8月	-	中國
2L/3L宮頸癌*	II期	Mono	2020年上半年	2021年下半年	美國／FDA 及澳洲／TGA
1L HCC	II期	Combo (與TKI)	2020年上半年	-	中國
≥3L NPC	II期	Mono	2020年上半年	-	中國
≥2L MSI-H/dMMR solid tumors	II期	Mono	2020年上半年	-	中國
≥2L PTCL	Ib/II期	Mono	2020年上半年	-	中國
2L/3L NSCLC (PD-(L)1 初治或R/R)**	Ib/II期	Mono	2019年12月	-	中國
≥2L melanoma (PD-(L)1 初治或R/R)**	Ib/II期	Mono	2020年1月	-	中國
≥2L GC或GEJ adenocarcinoma**	Ib/II期	Mono	2020年上半年	-	中國
2L/3L TNBC**	Ib/II期	Mono	2020年上半年	-	中國
2L/3L UC**	Ib/II期	Mono	2020年上半年	-	中國

縮寫：1L=一線；2L=二線；3L=三線；combo=聯合療法；dMMR=錯配修復缺陷；ESCC=食管鱗狀細胞癌；GC=胃癌；GEJ=胃食管交界；HCC=肝細胞癌；Mono=單一療法；MSI-H=微衛星不穩定性高；NPC=鼻咽癌；NSCLC=非小細胞肺癌；PTCL=外周T細胞淋巴瘤；R/R=難治性／復發性；TNBC=三陰性乳腺癌；UC=泌尿上皮癌。

附註：(1)指招募或預期招募首名患者的日期。



## 業 務

\* 指1號籃子試驗中評估的適應症。\*\*指2號籃子試驗中評估的適應症。如在這些選定適應症中觀察到良好療效的訊號，我們可將籃子試驗擴大為註冊試驗或啟動III期試驗（當中可包括美國地點）。

### 市場機會與競爭

AK104 (PD-1/CTLA-4)的市場機會集中在兩個不同的癌症組上：

- *PD-(L)1 應答癌症組*。該組由對PD-(L)1抗體單一療法有應答的癌症類型組成。我們預期AK104在某些PD-(L)1應答癌症類型中產生比獲批的PD-(L)1單一療法更好的緩解。目前可獲得的臨床數據表明，中國一些最普遍的癌症（例如肺癌、肝癌、結直腸癌及食道癌）對PD-(L)1抗體有反應。此外，尚有其他癌症類型（例如膀胱癌、黑色素瘤及腎癌）已獲批使用PD-(L)1抗體、已使用其作臨床試驗及可能獲批使用該抗體。
  - 該組亦包括通常對PD-(L)1抗體單一療法有應答，但在該治療後也會復發的癌症類型患者。該等患者顯示AK104在PD-(L)1單一療法後作為額外治療選擇的市場機會。這觀點得到一項已發表研究的支持，在該研究中，晚期黑色素瘤患者經PD-1單一療法而病情有進展後，使用PD-1（納武單抗）與CTLA-4（伊匹單抗）單克隆抗體聯合療法，得出的ORR為21.2%（33名患者中的7名），DCR為33.3%（33名患者中的11名）及一年OS為55%。
- *基於PD-(L)1的聯合療法的應答癌症組*。該組由對PD-(L)1抗體單一療法並未顯示有意義應答的癌症類型組成。然而，其中某些癌症類型，包括胃癌、小細胞肺癌及肉瘤，已顯示對使用納武單抗及伊匹單抗的聯合療法有應答，故我們預期AK104在某些對PD-(L)1應答差的癌症類型中產生更好的應答。

AK104的競爭包括以下類別的療法：

#### *PD-(L)1 抗體單一療法*

目前，中國有六種獲批的PD-1療法及一種獲批的PD-L1療法，包括：Bristol-Myers Squibb的Opdivo（納武單抗），已獲批准用於非小細胞肺癌及HNSCC的二線治療；默克的Keytruda（派姆單抗），已獲批准用於黑色素瘤的二線治療和非小細胞肺癌的一線治療；信達生物的達伯舒（信迪利單抗），已獲批准用於cHL的三線治療；君實

## 業 務

生物的拓益(特瑞普利單抗)，已獲批准用於黑色素瘤的二線治療；恒瑞的艾瑞卡(卡瑞利珠單抗)，已獲批准用於治療cHL；百濟神州的Baizean (Tislelizumab)，已獲批准用於cHL的三線治療；及阿斯利康的Imfinzi (durvalumab)，已獲批准用於NSCLC的二線治療。

除上述適應症外，截至最後實際可行日期，目前涉及上述獲批准的藥物的85項使用PD-1抗體療法治療多種適應症的III期臨床試驗正在進行。

### 靶向PD-(L)1/CTLA-4的聯合療法

目前只有一種獲批准的PD-(L)1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法，即使用Bristol-Myers Squibb的Opdivo (納武單抗)及Yervoy (伊匹單抗)。該聯合療法目前被批准用於三種適應症，即不可切除或轉移性黑色素瘤、腎細胞癌及MSI-H或錯配修復缺陷的轉移性結直腸癌。此外，FDA已向納武單抗和伊匹單抗聯合療法的NDA申請授予優先審評資格，以作為在2020年1月用於NSCLC的一線治療。目前，有四種聯合療法正在進行的關於使用PD-(L)1與CTLA-4單克隆抗體聯合療法治療多種適應症的III期臨床研究，包括12項使用納武單抗及伊匹單抗的臨床研究、一項使用伊匹單抗及默克的派姆單抗的臨床研究及七項使用阿斯利康(AstraZeneca)的durvalumab及tremelimumab的臨床研究。

### 雙特異性PD-(L)1/CTLA-4單一療法

目前尚無獲批准的雙特異性PD-(L)1/CTLA-4單一療法。但是，有五項雙特異性PD-(L)1/CTLA-4單一療法正在進行治療實體瘤的全球臨床試驗(包括我們的AK104、MedImmune的MEDI-5752、Xencor的XmAb-20717、MacroGenics的MGD-019及康寧杰瑞的KN046(PD-L1/CTLA-4))。在該等候選產品中，我們的AK104是首款進入I期及II期臨床試驗的藥物。有關進一步詳情，請參閱本文件「行業概覽—2.全球及中國免疫性腫瘤市場—2.4主要免疫性腫瘤療法」一節。

### 許可、權利及義務

鑒於AK104 (PD-1/CTLA-4)由我們內部發現及開發，因此我們保留開發和商業化AK104的全球權利。

### 重要溝通

我們正與國家藥監局及FDA討論，以基於獲批准的IND啟動一項AK104 (PD-1/CTLA-4)用於治療宮頸癌的註冊試驗。截至最後實際可行日期，我們未收到對我們的臨床開發計劃的反對。

---

## 業 務

---

我們可能無法最終成功研發及推廣AK104。

### penpulimab (AK105) (PD-1)

penpulimab (AK105)是針對PD-1的創新性、潛在同類最佳人源單克隆抗體。penpulimab (AK105)較目前市面上的PD-1抗體具有一些重要差異化特點。首先，與納武單抗及派姆單抗等常規IgG4抗體（仍保留部分效用功能）不同，penpulimab (AK105)的Fc受體和補體介導效用功能通過Fc區工程完全去除。諸多研究表明，效用功能削弱了PD-1抗體的抗腫瘤活性，而我們的penpulimab (AK105)迴避了不必要的效用功能，因而可能提高療效。其二，與納武單抗及派姆單抗相比，penpulimab (AK105)的抗原結合解離速率較慢，使得penpulimab (AK105)的細胞活性優於納武單抗，受體佔位(RO)較納武單抗更完整（派姆單抗沒有相關RO數據報道）。該些特點使得penpulimab (AK105)的生物作用更強，並提升其抗腫瘤活性。

我們正在開發penpulimab (AK105)，供用於結合正大天晴（中國生物製藥的主要附屬公司）的安羅替尼（一種獲批准用於抗腫瘤血管生成的新型多靶點酪氨酸激酶抑制劑）進行聯合療法，作為非鱗狀NSCLC及HCC的一線治療；以及用於結合化療進行聯合療法，作為鱗狀及非鱗狀NSCLC的一線治療。我們亦正在開發penpulimab (AK105)作為治療復發性／難治性經典型霍奇金淋巴瘤和NPC的單一療法。

### 作用機理

PD-1是T細胞表面的一種蛋白質，也是被稱為「免疫檢查點」的蛋白質之一。PD-1的正常功能是，當一個正常細胞表面某些稱為PD-1配體1 (PD-L1) 或PD-1配體2 (PD-L2) 的蛋白質與該細胞結合時，阻止T細胞介導免疫應答攻擊體內的正常細胞。若干癌細胞能表達大量的PD-L1和PD-L2以誘導與T細胞的PD-1結合，從而幫助癌細胞逃避T細胞攻擊。penpulimab (AK105)與PD-1結合，並阻斷其與PD-L1和PD-L2結合，從而阻止T細胞上的PD-1與癌細胞上的PD-L1及PD-L2相結合，使T細胞殺死癌細胞。

我們的penpulimab (AK105)之所以從目前已獲批准的所有PD-1抗體中脫穎而出，在於penpulimab (AK105)對若干Fc受體並沒有潛在有害的結合親和力。許多治療用抗腫瘤免疫球蛋白G(IgG)抗體的Fc部分與效用細胞（如自然殺傷(NK)細胞及巨噬細胞）上的Fc $\gamma$ R受體(Fc $\gamma$ R)的相互作用，被視為對於其治療活性尤為關鍵。這主要是由於Fc $\gamma$ R表達的效用細胞殺死被IgG抗體包裹的腫瘤細胞，該過程稱之為抗體依賴細胞介導的細胞毒性作用(ADCC)或抗體依賴細胞介導的吞噬作用(ADCP)。相反，據報道，PD-1抗體

## 業 務

在其Fc部分能夠結合Fc $\gamma$ R時表現出抗腫瘤活性降低。由於PD-1在表達細胞表面糖蛋白CD8的細胞毒性T細胞(CD8+T細胞)上高度表達，故PD-1抗體結合Fc $\gamma$ R會引起ADCC或ADCP，從而可能會引致殺死被PD-1抗體包裹的CD8+T細胞，並導致PD-1抗體的抗腫瘤活性降低。為避免這種靶向T細胞的ADCC或ADCP並提高PD-1抗體的抗腫瘤活性，我們設計的penpulimab (AK105)可以有效消除Fc $\gamma$ R結合及避免靶向T細胞的ADCC及ADCP。

### 現有抗PD-1療法及局限性

通過對6,700名患者進行的12項臨床試驗(包括6項納武單抗試驗、4項派姆單抗試驗及2項阿特朱單抗試驗)的整合分析，PD-(L)1抗體單一療法對實體瘤的總應答率僅為21.9%<sup>1</sup>。此外，一種抗體藥物的臨床療效取決於若干因素。最重要的因素是抗體有能力以足夠的親和力和持續時間與靶點結合。我們相信，若干目前獲的PD-1抗體有可予提升的生物學特徵，例如結合親和力、抗原解離速率及受體佔位速率。

再者，除在中國獲批治療NSCLC的納武單抗及派姆單抗外，目前於中國獲批的PD-1抗體療法針對發病率較低的適應症(如cHL及黑色素瘤)，而根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，2018年中國這兩種疾病的發病率分別約為4,800例及7,400例。

### 潛在優勢

penpulimab (AK105) (PD-1)具備潛力成為一款區別於以往的PD-1抗體，基於penpulimab (AK105)的設計特點，相比其他被充分研究的PD-1抗體藥物(如納武單抗及派姆單抗)，其生物特性有所提高。我們相信penpulimab (AK105)具有以下競爭優勢：

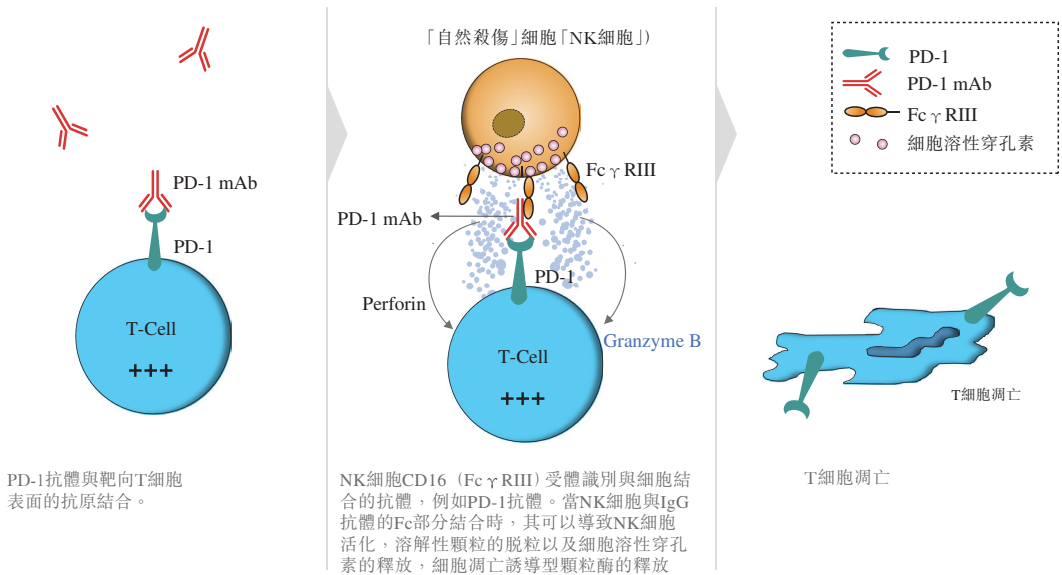
#### 避免Fc受體傳導效用功能影響抗腫瘤免疫細胞功能

如上文所述及下圖左列所載，Fc受體結合活性和ADCC一般會抑制PD-1抗體治療的抗腫瘤療效。然而，penpulimab (AK105) (PD-1)的設計去除Fc受體結合活性，尤其是Fc伽瑪受體(Fc $\gamma$ R)的結合活性。因此，penpulimab (AK105)的抗腫瘤療效有可能高於其他市面上的PD-1抗體療程。如以下第二個圖表所載，相比納武單抗，penpulimab (AK105)表現出其與Fc $\gamma$ R沒有任何結合作用，而納武單抗則表現出Fc $\gamma$ R結合。因此，如以下第三個圖表所載，相比納武單抗，penpulimab (AK105)顯示出更徹底地去除了ADCC作用：

1 Carretero-González A、Lora D、Ghanem I等。抗PD1/PD-L1單克隆抗體治療晚期實體瘤的緩解率分析：隨機臨床試驗[J]的整合分析。Oncotarget, 2018, 9(9):8706。

# 業務

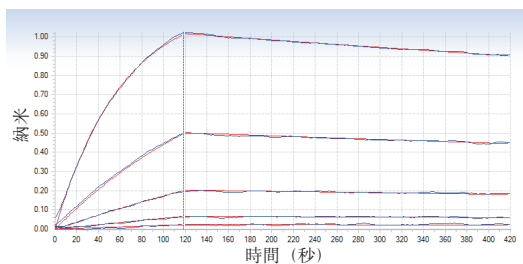
## ADCC作用



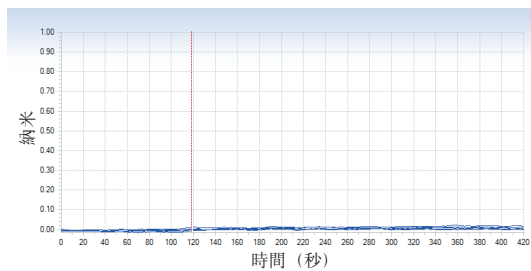
資料來源：本公司數據

## 根據Biacore計量，penpulimab (AK105)不與FcyR1受體結合

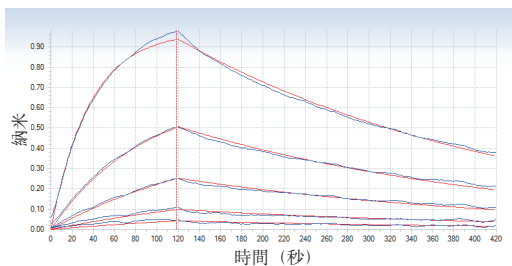
IgG1對照組



AK105 (IgG1)

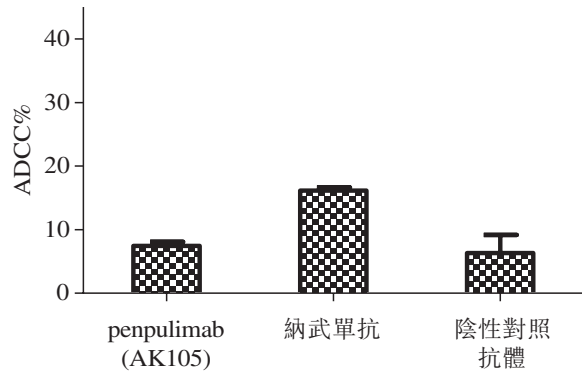


納武單抗(IgG4)



資料來源：本公司數據

## 業 務



資料來源：本公司數據

### 解離速率較慢及受體佔位較好

此外，penpulimab (AK105) (PD-1)顯示出其PD-1抗原解離速率慢於派姆單抗及納武單抗，以致在臨床試驗中表現較好的細胞學活性和較高的受體佔位，因而進一步改善了臨床結果。

抗體在體內作用的一個主要因素是抗體如何與靶點結合，包括抗體與其抗原結合的緊密程度以及抗體保持與抗原結合的時間長度。抗體的結合親和力由兩個相反的因素組成：結合速率，即抗體(penpulimab (AK105))與抗原(PD-1)結合的速率；及解離速率，即抗體釋放抗原的速率。

penpulimab (AK105)的設計旨在降低其自PD-1解離的速率，從而延長其與PD-1結合的時間，以便較納武單抗及派姆單抗更強勁及長久地抑制PD-1信號。下圖顯示派姆單抗、納武單抗及penpulimab (AK105)的動態結合的對照比較：

### penpulimab (AK105)的解離速率慢於派姆單抗及納武單抗

以Biacore計量的PD-1動力學結合

抗體	KD(M)	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)
penpulimab	6.41E-10	9.59E+04	6.14E-05
納武單抗	8.42E-10	4.25E+05	3.58E-04
派姆單抗	1.10E-9	3.41E+05	3.76E-04

縮寫：M=摩爾(物質量的單位)； $K_d$ =解離速率常數； $K_a$ =結合速率常數；KD=平衡解離常數；Ms=毫秒；s=秒。

附註： $K_d$ 較低的抗體的解離速率較慢。

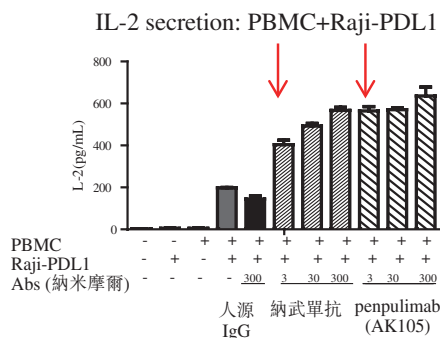
資料來源：本公司數據



## 業 務

結合親和力與結合動力學的改進使penpulimab (AK105)在體外混合淋巴細胞反應中具有更強的活性，而活性是計量人體淋巴細胞識別外部細胞及成為活化的能力的一種方法。淋巴細胞活化的程度是通過誘導細胞因子(如白細胞介素-2(IL-2))來計量。如下圖所示，與納武單抗相比，penpulimab (AK105)能夠更好地誘導IL-2：

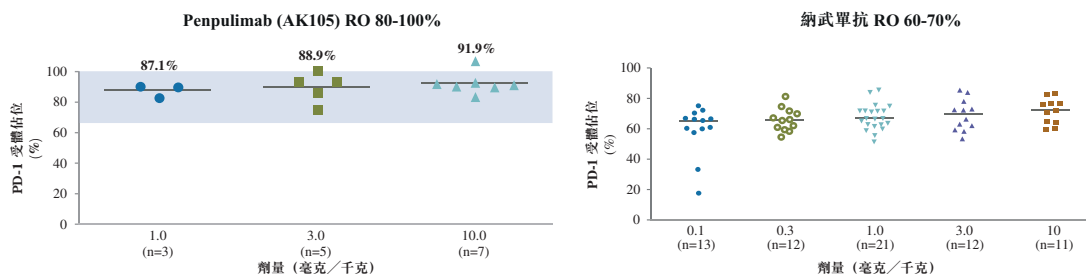
### 在混合淋巴細胞反應細胞因子誘導中，penpulimab (AK105)優於納武單抗



縮寫：IL-2=白細胞介素-2；IgG=免疫球蛋白G；pg=皮克；DC=樹突細胞；PBMC=外週血單核細胞；Abs(nM)=抗體(納米摩爾)。

PD-1抗體通過與T淋巴細胞表面的PD-1結合及阻斷PD-1與癌細胞表面的PD-L1和PD-L2結合而起作用。penpulimab (AK105)受體佔位，即penpulimab (AK105)對細胞表面PD-1的佔位)是對T淋巴細胞表面上受阻斷的PD-1比例的衡量指標，可採用標準流式細胞術方法計量。較長時間的較高受體佔位比例可能會提高臨床療效。在澳洲的臨床劑量遞增試驗中，我們比較了使用penpulimab (AK105)期間和之後患者的PD-1受體佔位情況與公佈的納武單抗受體佔位情況。如下圖左面所示，截至2019年10月18日，在1、3及10毫克/千克的劑量水平下，penpulimab (AK105)在治療週期的整個持續期間內具有80%至100%的受體佔位。相比之下，已公佈數據顯示，在1、3及10毫克/千克的相同劑量水平下，納武單抗在整個治療週期中具有約60%至70%範圍內的受體佔位(如下圖右面所示)：

### 注射單劑量PD-1抗體後患者的受體佔位



資料來源：本公司數據

## 業 務

### 臨床研究中觀察到的抗腫瘤活性令人鼓舞

獲得改善的生物化學性質、更強的受體佔位以及更長時間阻斷在淋巴細胞上的PD-1，不僅使penpulimab (AK105) (PD-1)的臨床前療效更好，而且亦可能為廣泛腫瘤類別的患者帶來更大的臨床裨益。在澳洲進行的Ia期劑量遞增研究中，penpulimab (AK105)在接受過大量前期治療的晚期實體瘤患者中顯示出令人鼓舞的抗腫瘤功效。我們在患有HCC (肝細胞癌)、胰腺癌、膽管癌和神經膠質瘤的患者中觀察到持久的緩解。在中國進行的復發性／難治性經典型霍奇金淋巴瘤(cHL)的I期研究中，我們還觀察到令人鼓舞的療效(5例符合評估的接受過前期治療患者中有3例完全緩解(CR)及有2例部分緩解(PR))。儘管參與HCC研究的患者的跟進期很短(大多數在首次腫瘤評估後獲得跟進)，但penpulimab (AK105)聯合安羅替尼作為HCC的一線治療藥物亦顯示令人鼓舞的抗腫瘤活性(5例PR和11例病情穩定(SD)，包括20例符合評估的患者中有3例持續SD超過24週)。

### 良好的安全性

Penpulimab (AK105) (PD-1)作為單一療法及結合安羅替尼的聯合療法均顯示出良好的安全性。在接受penpulimab (AK105)單一療法治療的70例實體瘤患者中，與免疫相關不良事件(irAE)、≥3級與治療相關不良事件(TRAE)及≥3級irAE的發生率分別為25.7%、7.1%及4.3%，低於在派姆單抗研究中報道的發生率(irAE：29.2%、≥3級TRAE：13.8%及≥3級irAE：9.7%)。在一線晚期HCC研究中，就penpulimab (AK105)與安羅替尼聯合療法，我們觀察到的導致治療中斷的治療後突發不良事件(TEAE)的發生率為11.5%，而在另一項一線晚期HCC研究中的派姆單抗與樂伐替尼聯合療法，我們觀察到導致治療中斷的TEAE發生率則為23.3%。儘管這些不是頭對頭分析的，但我們相信仍然可以從這些比較中得出寶貴的見解。

### 臨床試驗結果總結

#### *penpulimab (AK105) (PD-1)臨床研究概述*

我們已經在澳洲和中國啟動七項臨床研究。在澳洲，我們開展人體首次開放性的Ia/Ib期研究，其中Ib期部分正在進行中。在中國，我們針對鼻咽癌(NPC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、經典型霍奇金淋巴瘤(cHL)及肝細胞癌(HCC)受試者開展六項臨床研究。對NPC和cHL受試者的II期研究為針對這些適應症的關鍵性臨床試驗，且仍在進行中。兩項針對NSCLC受試者的雙盲隨機III期關鍵性臨床實驗亦在進行中，且數據仍未揭盲。此臨床試驗結果摘要不包括該等正在進行的關鍵性臨床實驗的臨床結果摘要，因為我們沒有進行任何計劃的中期分析。

## 業 務

### AK105-101 在澳洲進行的首次人體 Ia/Ib 期研究

AK105-101 研究是在澳洲進行的首次人體 Ia/Ib 期研究。我們基於截至 2019 年 10 月 18 日的數據進行以下分析。

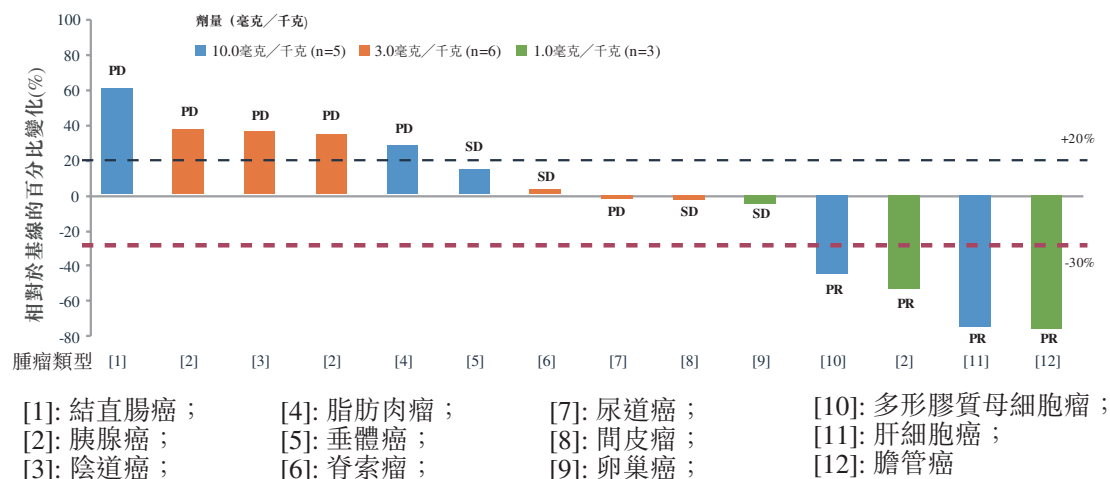
#### 研究目的、設計及進展

主要目的是評估安全性和耐受性，並確定在患有晚期或轉移性實體瘤的受試者（包括復發性或難治性患者）中作為單一給藥的 penpulimab (AK105) (PD-1) 的最大耐受劑量 (MTD) / 最大給藥劑量 (MAD) 和推薦的 II 期劑量 (RP2D)。在劑量遞增階段，受試者在三個隊列中分別以每兩週 1 毫克 / 千克、3 毫克 / 千克和 10 毫克 / 千克靜脈注射 penpulimab (AK105)。在劑量遞增階段之後，我們選擇每兩週 200 毫克 penpulimab (AK105) 的固定劑量用於劑量擴展階段。目前劑量遞增階段已經完成，而劑量擴展階段正在進行中。截至數據截止日期 (2019 年 10 月 18 日)，該研究共招募 70 名受試者，其中 16 名受試者加入劑量遞增隊列，而 54 名受試者加入劑量擴展隊列。

70 名獲招募受試者的中位年齡為 68 歲（範圍從 30 歲至 81 歲）。這些受試者接受的中位劑量數為 4 次（範圍從 1 次至 47 次且仍在進行中）。

#### 療效結果

有 14 位符合評估的受試者進入劑量遞增階段。符合評估的受試者被定義為接受過至少一項基線後腫瘤評估的受試者。在 14 位符合評估受試者中，有 4 位受試者獲得部分緩解 (PR)，有 4 位受試者疾病穩定 (SD)。客觀緩解率為 28.6% 及疾病控制率 (DCR) 為 57.1%。在七名受試者 (50%) 中觀察到靶病變的腫瘤縮小。下面的瀑布圖顯示在 Ia 期研究中每個符合評估的受試者的靶病變相對於基線的最佳百分比變化。



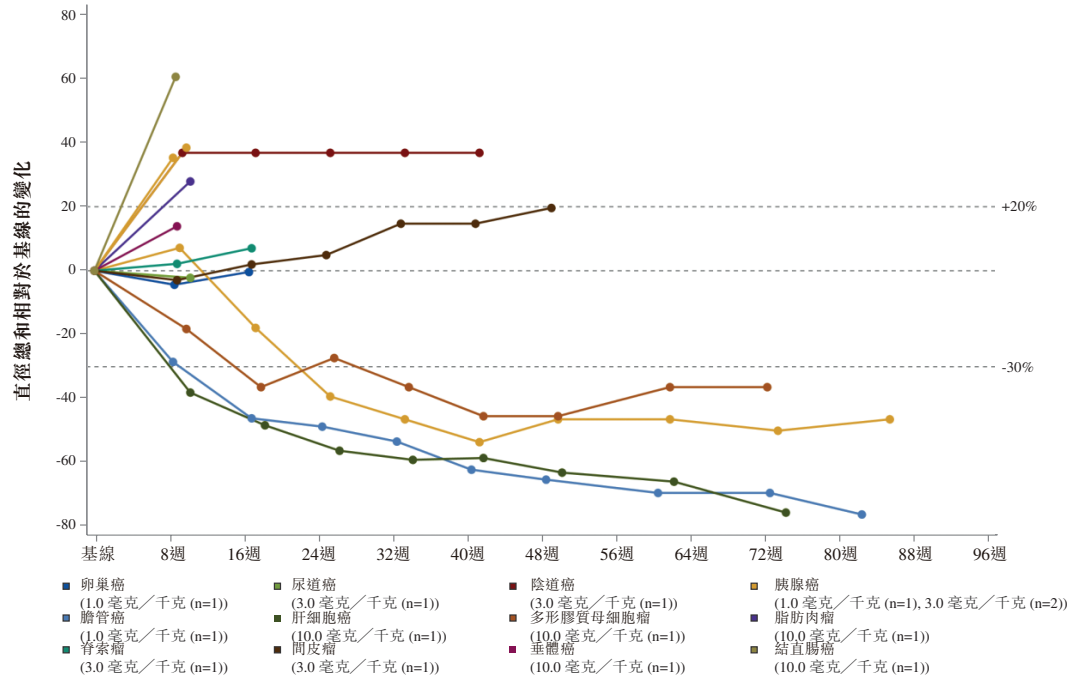
縮寫：PD = 病情進展；PR = 部分緩解；SD = 病情穩定。

附註：各圖柱所示狀態 (PD、SD、PR) 指總體緩解情況。

資料來源：本公司數據

## 業 務

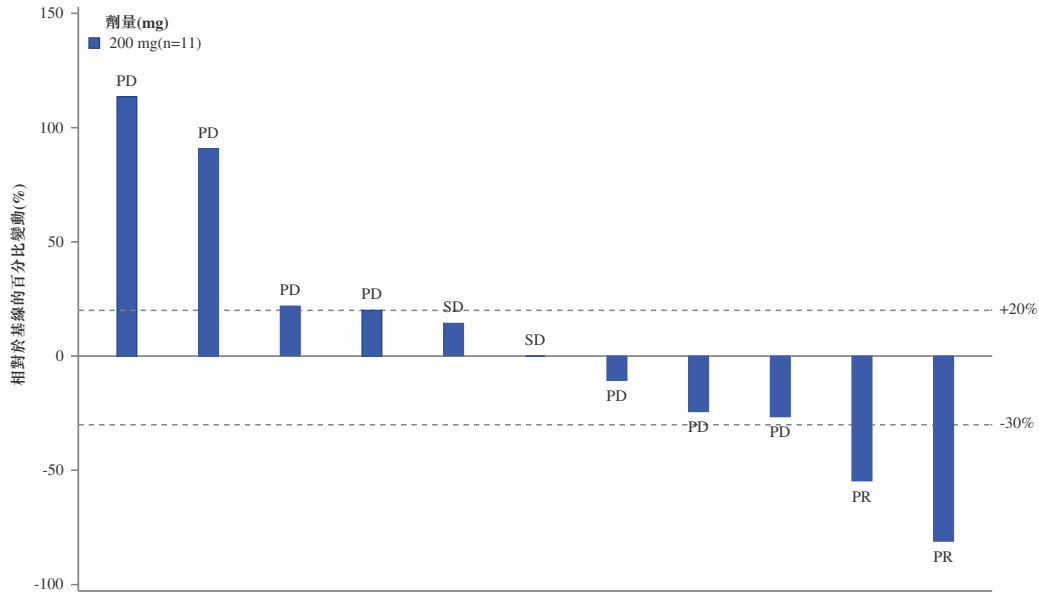
以下蜘蛛圖顯示劑量遞增階段中14位符合評估的受試者的持久客觀緩解和疾病穩定度，以靶病變隨時間相對於基線的百分比變化來計量。



資料來源：本公司數據

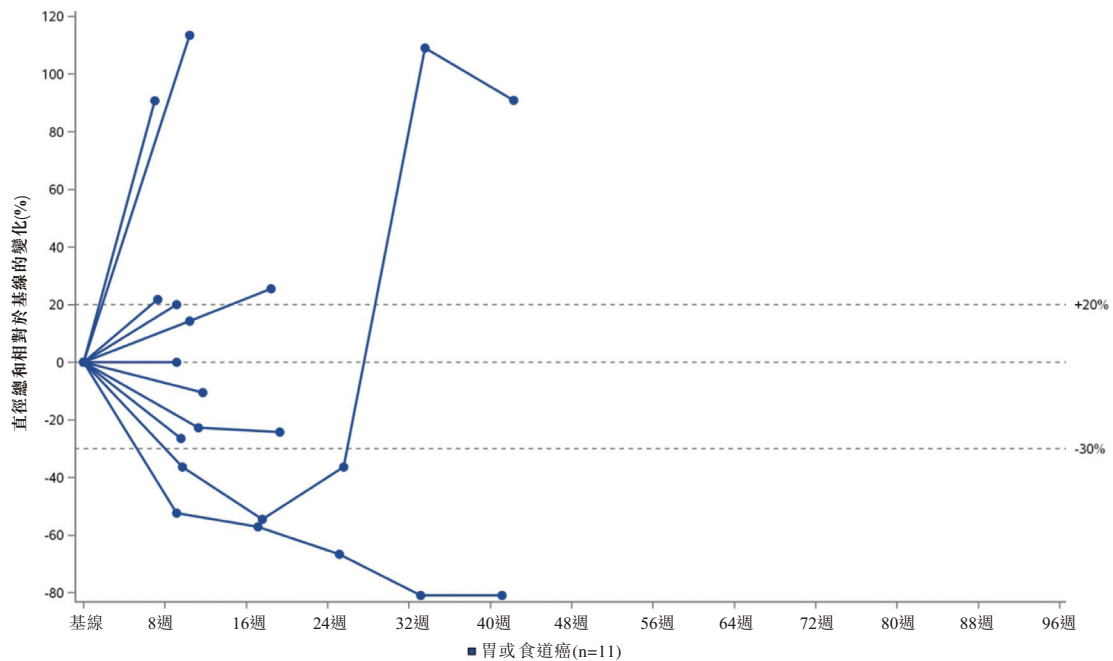
我們進一步分析了有關的各腫瘤類型的抗腫瘤活性。在劑量擴展階段 (Ib期) 招募的11名胃癌或食道癌符合評估的受試者中，兩名受試者獲得PR，兩名受試者獲得SD。ORR為18.2%及DCR為36.4%。在五名受試者(45.5%)中觀察到靶病變的腫瘤縮小。以下瀑布圖顯示了對於每個符合評估的胃癌或食道癌受試者的靶病變相對於基線的最佳百分比變化。

## 業 務



縮寫：PD =病情進展；PR =部分緩解；SD =病情穩定。  
 附註：各圖柱所示狀態 (PD、SD、PR) 指總體緩解情況。  
 資料來源：本公司數據

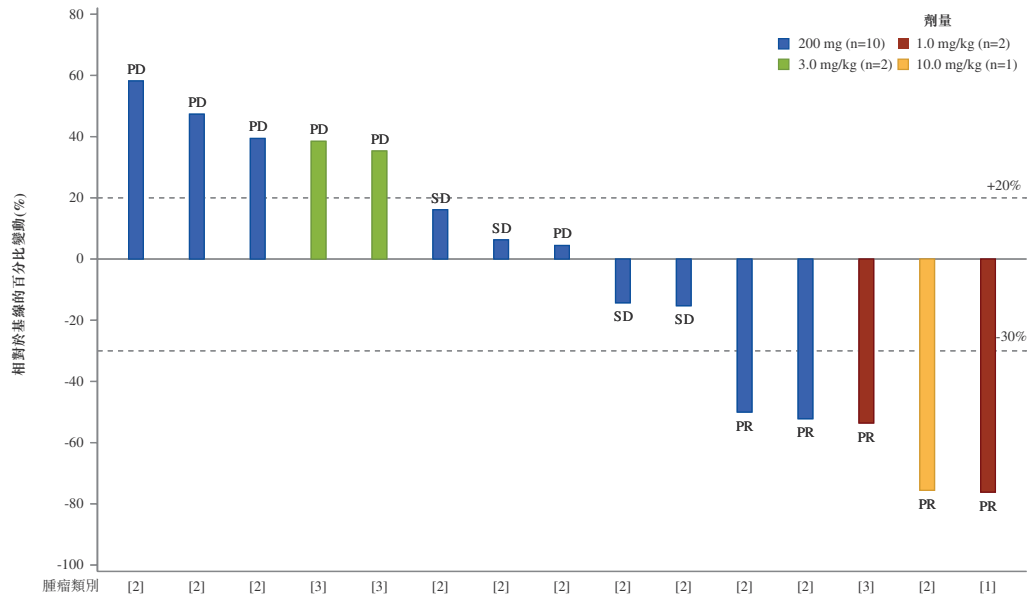
以下蜘蛛圖顯示11名進入劑量擴展期的且符合評估的胃或食道癌受試者的持久客觀緩解及疾病穩定性，以靶病變隨時間相對於基線的百分比變化來計量。



資料來源：本公司數據

## 業 務

在15位符合評估的HCC (n=11)、膽管癌 (n=1) 及胰腺癌 (n=3) 受試者中，有5位受試者獲得了PR (包括3位HCC受試者、1位膽管癌受試者和1位胰腺癌受試者)，4名受試者獲得SD。ORR為33.3%、DCR為60.0%。在七名受試者 (佔50%) 中觀察到靶病變的腫瘤縮小。以下瀑布圖顯示對於每名符合評估的HCC、膽管癌和胰腺癌受試者的靶病變相對於基線的最佳百分比變化。



[1]: 膽管癌；[2]: 肝細胞癌；[3]: 胰腺癌

縮寫：PD =病情進展；PR =部分緩解；SD =病情穩定。

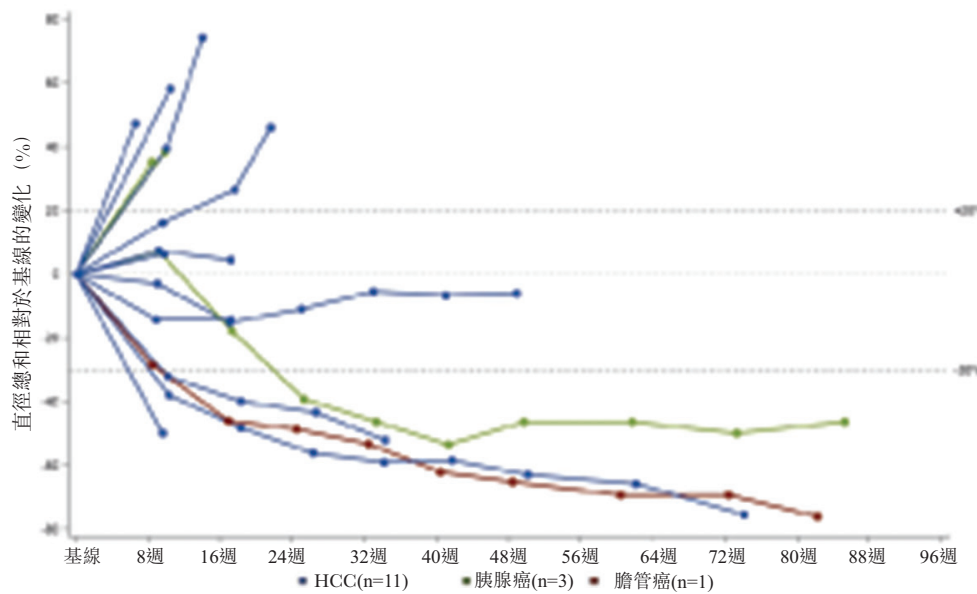
附註：各圖柱所示狀態 (PD、SD、PR) 指總體緩解情況。

資料來源：本公司數據



## 業 務

以下蜘蛛圖顯示15位符合評估的HCC、膽管癌和胰腺癌受試者的持久客觀緩解和病情穩定度，以靶病變隨時間相對於基線的百分比變化來計量。



資料來源：本公司數據

### 安全性結果

下表總結截至數據截止日期從所有70位受試者和參與RP2D隊列（每兩週200毫克）的受試者中觀察到的TRAE的詳情。

類別	總計 (N=70)	每兩週 200毫克 (n=54)
所有TRAE	33 (47.1%)	22 (40.7%)
≥3級TRAE	5 (7.1%)	3 (5.6%)
irAE	18 (25.7%)	10 (18.5%)
≥3級irAE	3 (4.3%)	1 (1.9%)
治療相關的SAE	4 (5.7%)	3 (5.6%)
導致停藥的TRAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)
導致死亡的TRAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)

縮寫：irAE=免疫相關不良事件；SAE=嚴重不良事件；TRAE=治療相關不良事件  
資料來源：本公司數據

## 業 務

下表總結截至數據截止日期（任何 $\geq 5\%$ 級，或任何 $\geq 3$ 級）從所有70位受試者和參與RP2D隊列（200毫克）的受試者中觀察到最常見的TRAE。

TRAE	所有受試者(N=70)		每兩週200毫克(n=54)	
	任何級別	$\geq 3$ 級	任何級別	$\geq 3$ 級
疲勞	7 (10.0%)	0 (0.0%)	7 (13.0%)	0 (0.0%)
甲狀腺功能亢進	5 (7.1%)	0 (0.0%)	2 (3.7%)	0 (0.0%)
糖皮質激素缺乏	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腸梗阻	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
門靜脈血栓形成	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
ALT升高	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
AST升高	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血壓	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)

縮寫：ALT=丙氨酸轉氨酶；AST=天冬氨酸轉氨酶；TRAE=治療相關不良事件

資料來源：本公司數據

### 結論

Penpulimab (AK105) (PD-1)在患有晚期或轉移性實體瘤的受試者中表現出良好的安全性，且初步療效結果表明，該藥在廣泛腫瘤類型中均具有令人鼓舞的抗腫瘤活性。我們的安全性數據亦顯示penpulimab (AK105)在高達每兩週10.0毫克／千克的劑量下可給予受試者安全地使用。

### 以AK105-201治療對患有cHL的受試者的I/II期研究

AK105-201研究是一項在中國進行用於治療患有復發性／難治性cHL的受試者的I/II期單臂關鍵性研究。2019年ASCO摘要演示所用數據的截止日期為2019年2月1日。

### 研究目的、設計及進展

主要目的是以總緩解率來評估在患有復發性／難治性cHL的受試者中作為單一藥物治療的penpulimab (AK105) (PD-1)的抗腫瘤活性，並評估其安全性和耐受性。

符合條件的受試者須滿足在最近接受的自體造血干細胞移植或二線化療後仍出現復發性／難治性CHL惡化。所有參與的受試者將接受每兩週200毫克劑量水平的penpulimab (AK105)單一療法。I期乃安全性導入期，招募六位受試者以評估penpulimab (AK105)在每兩週200毫克劑量下的安全性和耐受性。之後，大約74位受試者將進入II期研究，以確定penpulimab (AK105)的抗腫瘤活性、安全性和耐受性。

---

## 業 務

---

截至數據截止日期，參與I期的6位受試者的中位年齡為26.5歲（範圍從19歲至38歲）。受試者接受penpulimab (AK105)每兩週200毫克的中位劑量為7劑（範圍從3劑至12劑）。

### 療效結果

截至數據截止日期（2019年2月1日），於五位符合評估的預先接受重度治療的受試者中，總緩解率為100%（5/5，三位為完全緩解和兩位為部分緩解）。所有三位受試者在首次腫瘤評估（即第8週）時均達到完全緩解，並在數據截止日期之前的最後一次評估（即第24週）時仍保持完全緩解。其他兩位受試者則於第8週達到部分緩解，並且仍然在持續緩解中。

### 安全性結果

截至數據截止日期，概無報告DLT和SAE。概無報告與免疫有關的2級或更高等級的不良反應。TRAE發生在五位受試者(83%)中，其中一名受試者達到3級(17%)。概無觀察到導致治療中斷或終止的4級或TRAE。最常見的TRAE (≥2位受試者) 為甲狀腺功能減退症 (33%，2/6) 和ALT升高 (33%，2/6)。

### *以AK105-203治療肝細胞癌受試者的Ib/II期研究*

AK105-203研究是一項在中國進行的Ib/II期研究，旨在評估penpulimab (AK105)與安羅替尼聯用作為不可切除的晚期肝細胞癌受試者的一線療法。以下分析所用的數據截止日期為2019年9月30日。

### 研究目的及設計

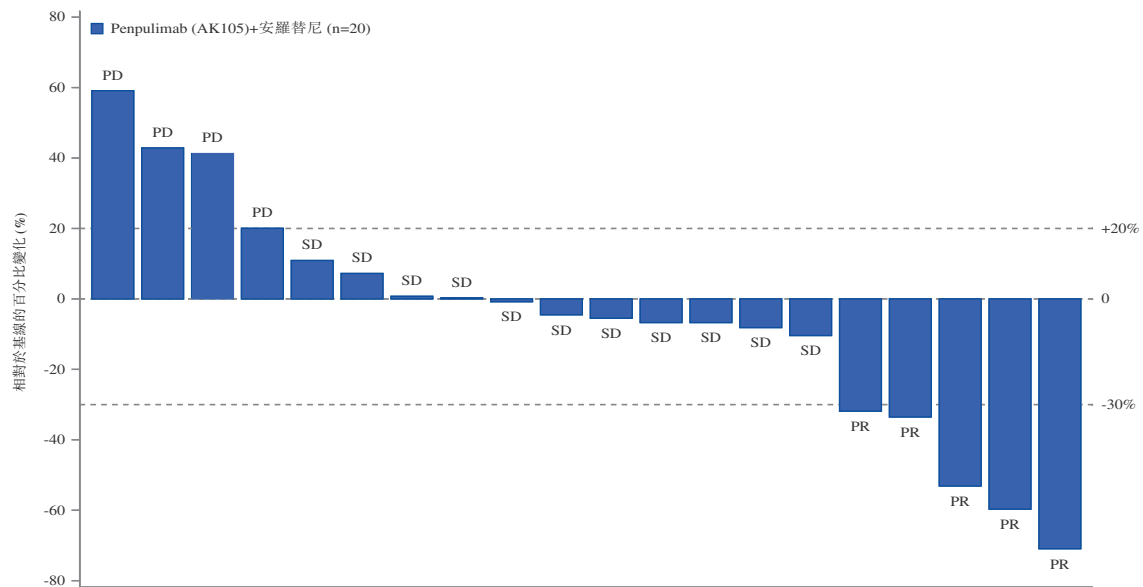
主要目的以總緩解率來評估penpulimab (AK105) (PD-1)與安羅替尼聯用作為患有無法切除的晚期肝細胞癌的受試者的一線療法時penpulimab (AK105)的抗腫瘤活性。符合條件患有無法切除的晚期肝細胞癌的患者將接受penpulimab (AK105) (每三週200毫克)與安羅替尼 (每日一次8毫克，給藥兩週，停藥一週) 聯合治療作為其一線治療。

招募的26位受試者年齡中位數為56歲（範圍：23歲至74歲）。6位受試者(23.1%)為BCLC-B階段，而其他20位受試者(76.9%)為BCLC-C階段。該等受試者接收的劑量的中位數為3劑（範圍：1劑至12劑且仍在進行中）。

## 業 務

### 療效結果

截至數據截止日期(2019年9月30日)，有20位符合評估的受試者接受penpulimab (AK105) (PD-1)聯合安羅替尼作為一線療法。符合評估的受試者指接受過至少有一項基線後腫瘤評估的受試者。如以下坐標圖所示，在20位符合評估的受試者中，有5位受試者達到了部分緩解，11位受試者實現了病情穩定，其中3位受試者病情穩定持續時間超過24週。ORR為25% (包括得確認的緩解)，DCR為80%。有12名受試者(60%)可觀察到目標病灶的腫瘤縮小。由於跟進期間短，penpulimab (AK105)對晚期肝細胞癌的抗腫瘤活性可能被低估。以下瀑布圖顯示了對於每位符合評估的晚期肝細胞癌受試者，其目標病灶相對於基線的最佳百分比變化。



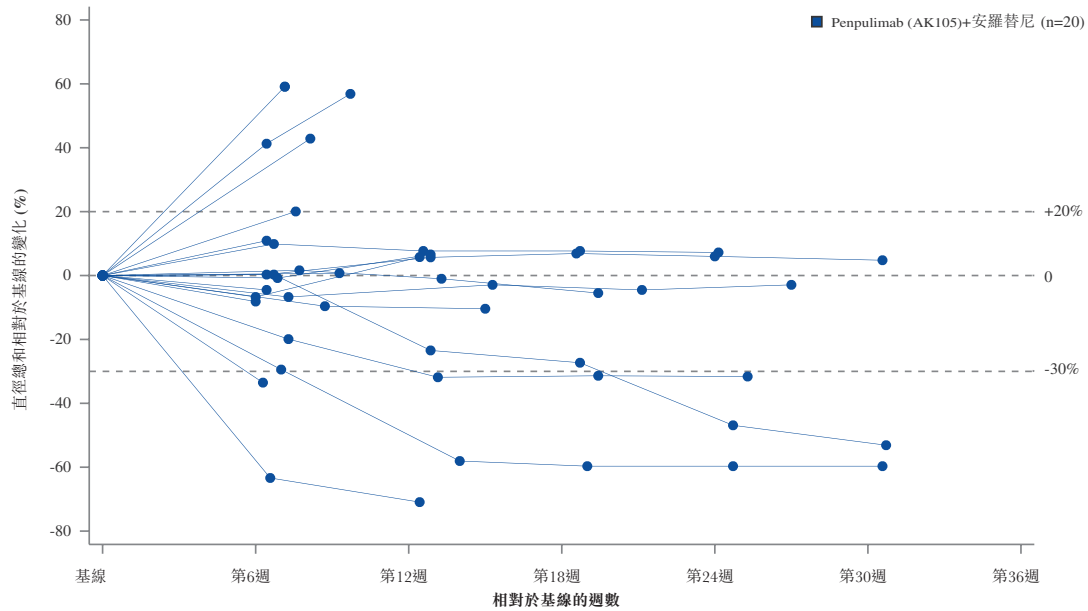
縮寫：PD=病情進展；PR=部分緩解；SD=病情穩定。

附註：各柱狀的狀態(PD、SD、PR)表示總體緩解情況。

資料來源：本公司數據

## 業 務

以下坐標圖顯示了20位符合評估的晚期肝細胞癌受試者隨時間變化其目標病灶相對於基線的以百分比計量的持久客觀緩解及病情穩定率。



資料來源：本公司數據

### 安全性結果

下表總結截至數據截止日期從所有26名受試者中觀察到的治療相關不良事件的詳情。

類別	總計 (N=26)
所有TRAE (與penpulimab (AK105)相關)	18(69.2%)
≥3級TRAE (與penpulimab (AK105)相關)	3(11.5%)
irAE	6(23.1%)
≥3級irAE	2(7.7%)
penpulimab (AK105)相關的SAE	2(7.7%)
導致治療中止的TEAE	3(11.5%)
導致治療中止的TRAE (與penpulimab (AK105)相關)	1(3.8%)

縮寫：irAE=免疫相關不良事件；SAE=嚴重不良事件；TRAE=治療相關不良事件

## 業 務

下表總結了截至數據截止日期從26位受試者中觀察到的與penpulimab (AK105)相關的最常見的治療相關不良事件(顯示每種治療相關不良事件類別的總發生率及每個類別≥3級的治療相關不良事件的發生率)。

治療相關不良事件(與penpulimab (AK105)相關)	所有受試者 (N=26)	
	任何等級	≥3級
天冬氨酸轉氨酶升高	8(30.8%)	0(0.0%)
丙氨酸轉氨酶升高	7(26.9%)	0(0.0%)
結合膽紅素升高	4(15.4%)	0(0.0%)
血膽紅素升高	3(11.5%)	0(0.0%)
血小板數量降低	3(11.5%)	0(0.0%)
γ-谷氨酰基轉移酶升高	2(7.7%)	1(3.8%)
腹部不適	4(15.4%)	1(3.8%)
虛弱	3(11.5%)	0(0.0%)
發熱	3(11.5%)	1(3.8%)
喉部不適	2(7.7%)	0(0.0%)
瘙癢	1(3.8%)	1(3.8%)
黃疸	1(3.8%)	1(3.8%)

資料來源：本公司數據

### 結論

根據初步的臨床數據，penpulimab (AK105) (PD-1)與安羅替尼的聯合療法作為患有不可切除的晚期肝細胞癌的受試者的一線療法，在抗腫瘤活性方面富有前景，展現了良好的安全性水平。

### 臨床開發計劃

我們正在澳洲、中國和美國開展一項綜合的臨床試驗開發計劃，以我們的penpulimab (AK105) (PD-1)針對一系列癌症適應症。



---

## 業 務

---

### 快速上市策略

我們已戰略性地選擇進行單臂(single-arm)關鍵性臨床實驗以有條件地批准penpulimab (AK105) (PD-1)用於治療兩種癌症適應症，包括經典型霍奇金淋巴瘤(cHL)和鼻咽癌(NPC) (該等患者接受大量前期治療後幾乎沒有或沒有有效的治療選擇)。我們相信，該等戰略選擇將有助於加快penpulimab (AK105)的監管審批流程和商業市售。

- cHL (經典型霍奇金淋巴瘤)：隨著國家藥監局的藥品審評中心(CDE)已批准II期關鍵臨床試驗，我們於2019年1月招募II期關鍵臨床試驗中的首名患者，將penpulimab (AK105)作為單一療法治療3L復發性或難治性cHL。我們已完成該研究的招募工作，並預計約在2020年中向國家藥監局提交NDA新藥申請。
- NPC(鼻咽癌)：根據弗若斯特沙利文諮詢公司的數據，NPC在華南地區是一種高發病率的癌症類型。疾病的嚴重程度和當前可用療法的稀缺性凸顯了需要新療法滿足鼻咽癌患者(尤其是轉移性鼻咽癌患者，該等患者在兩種或更多種先前的治療方法(包括含鉑化療)之時或之後惡化)的巨大醫療需求。雖然總體上已經觀察到PD-1抗體具有正面的療效信號，但迄今為止，就鼻咽癌而言尚未有PD-1抗體獲得國家藥監局或FDA的上市批准。根據迄今所觀察到penpulimab (AK105)的初步療效和安全性數據，我們於2019年3月招募II期註冊試驗中的首名患者，以評估penpulimab (AK105)作為3L鼻咽癌患者的單一療法。國家藥監局的藥品審評中心已授予此II期試驗為關鍵臨床試驗，這使我們能夠通過快速審批通道針對此適應症尋求提早註冊(如果在目標患者群體中觀察到有顯著的臨床功效)。我們預計在2020年下半年向國家藥監局提交NDA新藥申請。

### 主要適應症

我們也正在就以penpulimab (AK105) (PD-1)治療某些重大癌症適應症(包括肺癌及肝細胞癌)進行評估。

## 業 務

### 結合安羅替尼的聯合療法

與PD-1抗體和化療的聯合療法相比，在製藥工業中日漸增長的趨勢是開發PD-1抗體來結合靶向療法作聯合療法以引起更高的緩解率並降低毒性。我們正在積極探索使用penpulimab (AK105) (PD-1)和正大天晴(中國生物製藥的主要附屬公司)的安羅替尼的進行聯合療法(安羅替尼是一種靶向療法和一種獲批多靶點酪氨酸激酶抑制劑(TKI)，其靶向多種受體酪氨酸激酶(RTK)，包括血管內皮生長因子受體2型(VEGFR-2)和3型(VEGFR-3))。這聯合療法的早期臨床結果以及PD-1抗體和多靶點酪氨酸激酶抑制劑(例如衛材的lenvatinib(樂伐替尼))的其他聯合療法的臨床結果表明，我們的penpulimab (AK105)和安羅替尼的聯合療法具有潛力較PD-1抗體單一療法達致更好的臨床結果。

如上文「一 臨床試驗結果總結」所披露，我們目前正在評估以penpulimab (AK105)與安羅替尼的聯合療法治療在中國的一個Ib/II期臨床試驗中的1L不可切除或轉移性肝細胞癌。基於我們目前在該II期試驗觀察到的正面結果，我們計劃於2020年上半年在中國招募這HCC聯合療法的III期試驗的首名患者，並預期於2022年下半年提交HCC的NDA。此外，我們亦於2020年1月在中國招募非鱗狀NSCLC聯合療法III期試驗的首名患者，並預期於2022年上半年提交非鱗狀NSCLC的NDA。該等試驗均為PD-1抗體和安羅替尼免化療聯合療法的首次及惟一的一次III期試驗。

觀察到安羅替尼作為單一療法治療廣泛腫瘤類型的可喜結果及以PD-1抗體與多靶點酪氨酸激酶抑制劑(派姆單抗及樂伐替尼)的其他聯合療法的臨床效果後，我們還計劃根據與中國生物製藥合作項目，啟動採用penpulimab (AK105)和安羅替尼聯合療法治療多種癌症適應症的試驗。

### 結合化療的聯合療法

我們早期的臨床試驗展示了penpulimab (AK105) (PD-1)的療效及安全性狀況，以及使用派姆單抗及化療進行聯合療法試驗觀察到令人鼓舞的結果。以此為依託，我們於2018年12月在中國以penpulimab (AK105)聯合化療治療1L鱗狀NSCLC的III期試驗及於2019年7月在1L非鱗狀NSCLC的III期試驗中招募首名患者。完成上述兩項III期研究後，我們預期分別於2021年上半年及2022年上半年向國家藥監局提交NDA。

## 業 務

### 全球戰略

我們正在執行penpulimab (AK105) (PD-1)臨床開發的全球戰略。在美國，我們已分別於2018年3月及4月從FDA取得針對penpulimab (AK105)治療宮頸癌及實體瘤的兩項IND批准，並計劃針對選定的腫瘤類型啟動臨床試驗。

下表列示我們關於penpulimab (AK105) (PD-1)的臨床開發計劃的詳情。

適應症	臨床試驗階段	療法類型	(預計)首名患者日期 <sup>1</sup>	預計新藥申請提交日期	地點及管理機構
晚期實體瘤	Ia/Ib期	Mono	2017年12月	—	澳洲
3L/r cHL	II期	Mono	2019年1月	2020年中	中國/國家藥監局
≥3L NPC	II期	Mono	2019年3月	2020年下半年	中國/國家藥監局
1L HCC	III期	combo (與安羅替尼)	2020年上半年	2022年下半年	中國
1L nsNSCLC (不包括EGFR突變及ALK易位)	III期	combo (penpulimab 加培美曲噻及卡鉑)	2019年7月	2022年上半年	中國/國家藥監局
1L鱗狀NSCLC	III期	combo (與安羅替尼) combo (penpulimab (AK105)/安慰劑 加紫杉醇及卡鉑)	2020年1月 2018年12月	2022年上半年 2021年上半年	中國/國家藥監局

縮寫：1L=一線；2L=二線；3L=三線；ALK = 間變性淋巴瘤激酶；combo= 聯合療法；cHL= 經典型霍奇金淋巴瘤；EGFR = 表皮生長因子受體；HCC=肝細胞癌；Mono=單一療法；NPC= 鼻咽癌；NSCLC = 非小細胞肺癌；nsNSCLC = 非鱗狀非小細胞肺癌；r/r= 復發性或難治性。

附註：(1)指已招募或預期招募首名患者的日期。

## 業 務

### 市場機遇及競爭

我們相信PD-1抗體藥物在中國乃至全球都具有重大的商機，其多種適應症包括NSCLC、HCC、cHL及NPC。

根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，受不良生活方式及污染等眾多因素的影響，估計全球所有癌症的發病率將於2023年達到2040萬例及於2030年達到2410萬例。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，在中國，所有癌症的發病率將於2023年達到490萬例及於2030年達到570萬例。

根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，於2018年獲批准的兩種PD-1抗體（即Opdivo（納武單抗）及Keytruda（派姆單抗））的全球銷售額分別為76億美元及72億美元。於2018年，獲批准的兩種PD-1抗體（即Keytruda（帕博利珠單抗）及Opdivo（納武單抗））和獲批准的三種PD-L1抗體（即Tecentriq（阿特朱單抗）、Bavencio（阿維魯單抗）及Imfinzi（度伐魯單抗））的全球銷售額累計為163億美元，自2014年起按283.5%的複合年增長率增長。隨著PD-1/PD-L1抗體藥物獲准治療的癌症適應症增加及推出包括PD-1/PD-L1抗體在內的聯合療法，預計該類藥物的全球銷售額將於未來十年繼續增長，並將於2030年達到634億美元。有關PD-1/PD-L1抗體藥物市場機遇的更多資料，請參見「行業概覽－2.全球及中國免疫性腫瘤市場－2.4主要免疫性腫瘤療法」。

由於現有競爭藥物和候選藥物的數量眾多而導致該市場競爭激烈，penpulimab（AK105）（PD-1）所屬的腫瘤治療領域競爭激烈。截至最後實際可行日期，中國有六種獲批准的抗PD-1療法及一種獲批准的抗PD-L1療法，包括Bristol-Myers Squibb的Opdivo（納武單抗）、默克的Keytruda（帕博利珠單抗）、信達的達伯舒（信迪利單抗）、君實生物醫藥科技的拓益（特瑞普利單抗）、恒瑞的艾瑞卡（卡瑞利珠單抗）、百濟神州的Baizean（tislelizumab）及阿斯利康的Imfinzi（durvalumab）。有關在中國已獲准上市或處於後期臨床開發的penpulimab（AK105）競爭候選藥物的更多資料，請參閱「行業概覽－2.全球及中國免疫性腫瘤市場－2.5 PD-(L)1及CTLA-4在全球及中國的競爭格局－2.5.1 PD-1抑制劑及PD-L1抑制劑－2.5.1.2中國」。

除上述適應症外，截至最後實際可行日期，目前有85個正在進行的III期試驗，利用PD-1抗體療法治療各種適應症，當中涉及上述已獲批准的藥物。

### 授權、權利及義務

我們已與中國生物製藥的主要附屬公司正大天晴成立一家合資公司，以加快我們對penpulimab（AK105）（PD-1）的開發。正大天晴生產中國生物製藥的大部分腫瘤藥物，並將作為我們於中國的penpulimab（AK105）臨床開發和商業化合作夥伴。該合資公司將為我們提供管道獲得正大天晴強大的商業化能力的渠道，我們相信這將有助我

---

## 業 務

---

們快速有效地推出penpulimab (AK105)。我們會將該合資公司合併入我們本身的財務報表。此外，根據合資協議，我們的penpulimab (AK105)是協議期內的唯一的PD-1抗體乃中國生物製藥可用於開發基於PD-1的單一療法或聯合療法，包括結合正大天晴的安羅替尼（一種經批准用於抗腫瘤血管生成的新型多靶點酪氨酸激酶抑制劑）的聯合療法。

### 重大溝通

截至最後實際可行日期，我們尚未接獲針對我們臨床開發計劃的任何反對。

我們最終可能無法成功開發及營銷PENPULIMAB (AK105)。

### AK101 (IL-12/IL-23)

AK101有望成為於中國待批准的首只國內研發的靶向經驗證自身免疫性疾病靶點IL-12/IL-23的第二代單克隆抗體候選藥物。我們正在評估以AK101治療銀屑病、狼瘡和潰瘍性結腸炎(UC)。我們已完成AK101的I期臨床研究及II期臨床研究。AK101與強生的Stelara (優特克單抗)的靶點相同，後者目前是全球治療銀屑病、銀屑病關節炎及克羅恩病的主要抗體之一，於2018年的全球銷售額達到52億美元，是2018年全球治療自身免疫性疾病的第四大暢銷藥物。

銀屑病、狼瘡和UC等自身免疫性疾病是通常需要長期治療(包括傳統系統性療法(如氨甲蝶呤)及生物療法(如腫瘤壞死因子 $-\alpha$  (TNF- $\alpha$ )及IL-12/IL-23拮抗劑))的慢性免疫介導性疾病。儘管生物療法提供帶有高水平療效而方便的新治療方案，但報道稱這些治療方案(連同傳統系統性療法)使得患者易罹患潛在的不良反應(包括嚴重感染)。特別是，第一代自身免疫性疾病靶點TNF- $\alpha$ 的抑制劑，如Remicade (英利昔單抗)及修美樂(Humira)已知帶有嚴重感染風險，而優特克單抗似乎並不帶有該較高風險。

### 作用機理

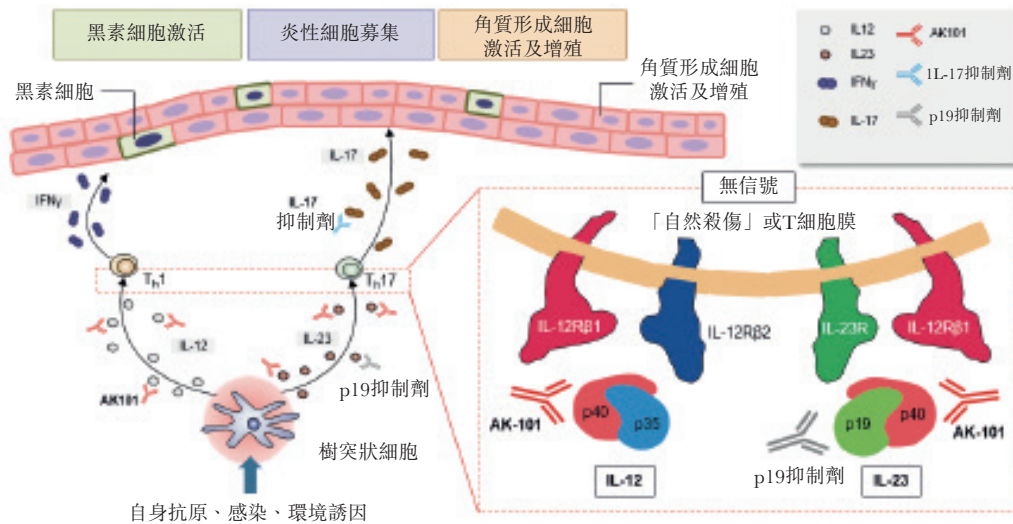
IL-12及IL-23是炎症反應及免疫反應中自然產生的細胞因子。IL-12及IL-23的結構類似，其中這兩種細胞因子的功能和受體結合均需要有共用的亞基p40。IL-12由p40亞基鏈接至一個獨特的p19亞基組成，二者共價鍵相連，IL-23由p19和p40亞基組成。



## 業 務

抗原與樹突細胞結合引起TNF- $\alpha$ 介導的未曾接受治療T細胞活化，從而誘導活化後的T細胞分泌出IL-12和IL-23。IL-12的出現導致T<sub>h</sub>1細胞的增殖，而IL-23則引起T<sub>h</sub>17細胞發育。T<sub>h</sub>17細胞釋放IL-17等促炎性細胞因子，（而T<sub>h</sub>1細胞則釋放干擾素和干擾素 $\alpha$ ，兩者均被視為銀屑病和銀屑病關節炎形成的關鍵細胞因子。

AK101 (IL-12/IL-23)與IL-12和IL-23的p40亞基結合，同時抑制IL-12及IL-23與細胞表面的IL-12 R $\beta$ 1受體的相互作用，導致T<sub>h</sub>1和T<sub>h</sub>17細胞減少。結果，T細胞分泌的IL-17和TNF- $\alpha$ 也隨之減少。由於p40亞基為IL-12及IL-23所共有，故AK101能夠通過IL-12及IL-23各自的受體阻斷信號傳導，如下圖所示。



### 目前的治療及局限性

**銀屑病：**銀屑病是一種加快皮膚細胞生命週期，導致細胞在皮膚表面快速堆積並形成發癢、偶爾引起疼痛的鱗屑和紅色斑塊的皮膚疾病。一些銀屑病患者會形成一種形式的關節炎，稱為銀屑病關節炎。目前中重度銀屑病的治療手段包括光療法和系統免疫調節劑，其中包括靶向T細胞功能及抑制TNF- $\alpha$ （腫瘤壞死因子- $\alpha$ ）活性的生物療法。然而，這些療法並沒有在所有患者中產生有效的臨床反應，且可能與嚴重毒性有關 (Greaves and Weinstein 1995；Griffiths et al. 1995；Chaudhari et al. 2001；Weinberg 2003)，因此極需更安全有效的治療手段。優特克單抗似乎並沒有這種較高



---

## 業 務

---

風險，且自其上市以來獲得了自身免疫市場的大部分市場份額。然而，優特克單抗的皮損面積和嚴重程度指數90 (PASI 90分) (療效的指標) 相對較低。我們希望對優特克單抗的成功加以改良，並且已經通過AK101 (IL-12/IL-23)實現了更大的療效，PASI 90 評分較高。

預計AK101將以每年五次的頻率皮下注射劑給藥，相對於以其他生物藥治療銀屑病須每月或更頻繁給藥，我們認為AK101方便得多。我們預計這種便利性會極大地改善患者依從性。

**UC：**包括UC等炎性腸道疾病是胃腸道的慢性炎症疾病，僅就美國而言約3.1百萬名患者受此病影響。在中國，UC的發病率一直在穩步上升，2018年達到約30萬例。UC以結腸局部的黏膜炎症為特征，其中直腸發病率約為95%，且可能會擴及部分或全部大腸。UC的症狀可有所不同，具體取決於炎症部位和嚴重程度，但一些最常見的症狀為腹瀉、腹部絞痛及直腸出血。炎性腸道疾病的重要治療目標是誘導並維持緩解，同時改善患者的生活質量。在中國，對於UC有效且經濟的治療選擇非常少。目前可供選擇的治療方案在長期療效及副作用方面普遍具有局限性，給藥方案複雜，且經常不能誘導或維持緩解。因此，我們相信，對副作用可控且能進行有效誘導及維持的差異化治療需求仍然殷切。我們希望對優特克單抗進行改良，並認為AK101可能會為患者提供安全性和劑量方面都較現有治療有所改善的炎性腸道疾病有效治療。

**狼瘡：**狼瘡 (包括系統性紅斑狼瘡(SLE)，即最常見的狼瘡) 是指免疫系統攻擊自身組織，導致受損器官大面積炎症和組織損害的自身免疫性疾病。狼瘡可影響關節、皮膚、腦、肺、腎及血管。目前狼瘡無法治愈，但醫學干預和改變生活方式有助於控制該病。治療主要包括抑制免疫系統活性的免疫抑制藥，包括糖基糖皮質類固醇 (如強的松)。治療狼瘡的唯一推出市場生物藥物為於2011年經FDA批准的Benlysta (貝利木單抗)，其藥效及劑量應可進一步改善。

### 潛在優勢

雖然並未進行頭對頭比較分析，但基於PASI75 (銀屑病皮損面積及嚴重程度指數較基線下降至少75%)，AK101 (IL-12/IL-23)在治療中重度銀屑病患者方面與優特克單抗相比具有類似的療效，而基於Stelara的呈報數據按135毫克高劑量高濃度水平所

---

## 業 務

---

得PASI90（銀屑病皮損面積及嚴重程度較基線下降至少90%），AK101在療效數值上似乎優於Stelara（優特克單抗）。AK101的配方（180毫克／毫升）濃於優特克單抗的配方（90毫克／毫升），為增加皮下注射劑量帶來可能，故有望提高療效。

### **臨床試驗結果總結**

#### *AK101 (IL-12/IL-23)臨床研究概述*

於2017年9月，我們取得國家藥監局的IND批准，以在中國進行治療中重度斑塊狀銀屑病的AK101臨床研究。截至最後實際可行日期，我們已經完成在中國進行中重度銀屑病患者的I/II期臨床試驗(AK101-101)。我們已針對中重度銀屑病患者開展IIb期隨機劑量範圍研究，並將針對中國的中重度UC患者開展Ib期研究。

#### *針對中重度銀屑病的AK101-101 I/II期研究*

#### 研究目的及設計

此項研究的主要目的是評估AK101 (IL-12/IL-23)對中重度銀屑病患者的安全性、耐受性和藥代動力學(PK)特徵。

此研究是一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，由兩部分組成：劑量遞增階段(I期)和劑量擴展階段(II期)。共招募24名受試者參加劑量遞增階段，將其隨機分為3個AK101劑量組，分別為45毫克、135毫克及270毫克。共招募72名受試者參加劑量擴展階段，將其隨機分為3個AK101劑量組，分別為45毫克、90毫克及135毫克。

共招募96名中重度銀屑病受試者參加研究，根據隊列分配接受AK101 (n =72) 或安慰劑 (n = 24) 的皮下給藥。AK101組和安慰劑組之間的基線特徵匹配良好。AK101組的基線PASI評分平均值為25.9，而安慰劑組為24.3。銀屑病的平均持續時間為14.9年，而安慰劑組則為14.7年。

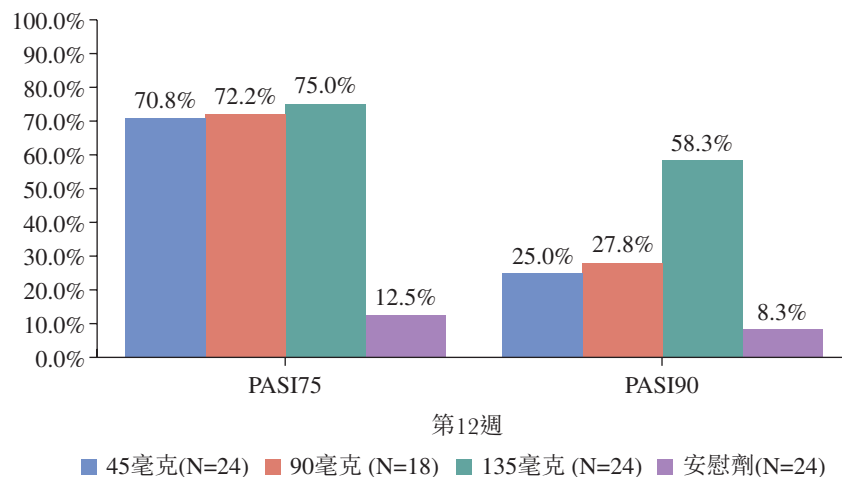
## 業 務

### 療效結果

療效數據表明，從給藥PASI75的患者比例與給藥PASI90的患者比例來看，在第12週不同劑量的AK101 (IL-12/IL-23)組合與安慰劑組之間的差異顯著。

以下柱狀圖概述在第12週給藥PASI75及PASI90的受試者佔為I期及II期部分的研究中給藥AK101的所有受試者的比例。每名受試者在第0週和第4週給藥AK101或接受安慰劑皮下注射。與安慰劑組相比，在第12周AK101組中給藥PASI75的受試者更多 (AK101組按劑量45毫克、90毫克和135毫克為70.8%，72.2%和75.0%，而安慰劑則為12.5%)。在第12週AK101組給藥PASI90的患者比例顯著更高 (AK101按劑量45毫克、90毫克和135毫克為25.0%、27.8%和58.3%，而安慰劑組則為8.3%)。

第12週PASI75及PASI90緩解率

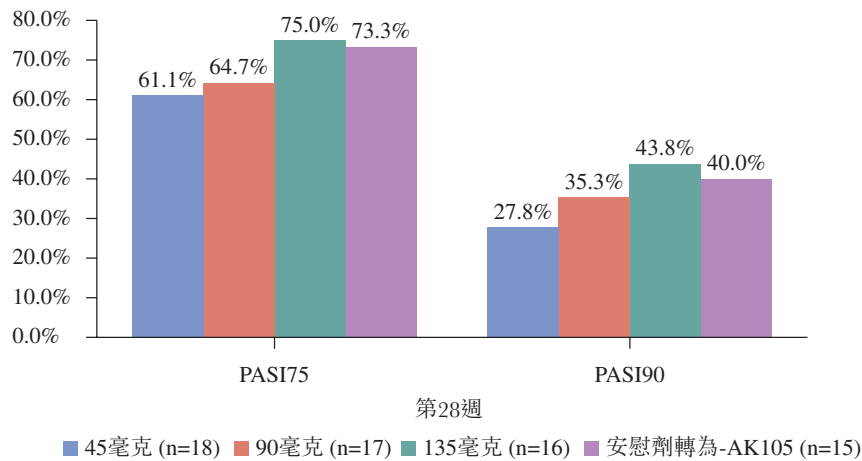


資料來源：本公司數據

第28週的藥效數據於以下柱狀圖顯示。分配入AK101組的受試者在第0、4和16週接受AK101皮下注射。分配入安慰劑組的受試者在第0和4週接受安慰劑皮下注射，然後在第12和16週接受AK101皮下注射。按45毫克、90毫克和135毫克劑量給藥AK101的受試者自上次給藥12週後，普遍可以在第28週維持PASI75和PASI90反應。在安慰劑受試者轉換為AK101的受試者中，自第一次給藥AK101起計12週後達到PASI75和PASI90的受試者的比例分別為73.3%和40.0%，與分配入AK101組的受試者在第12週時PASI評分的提高相一致。

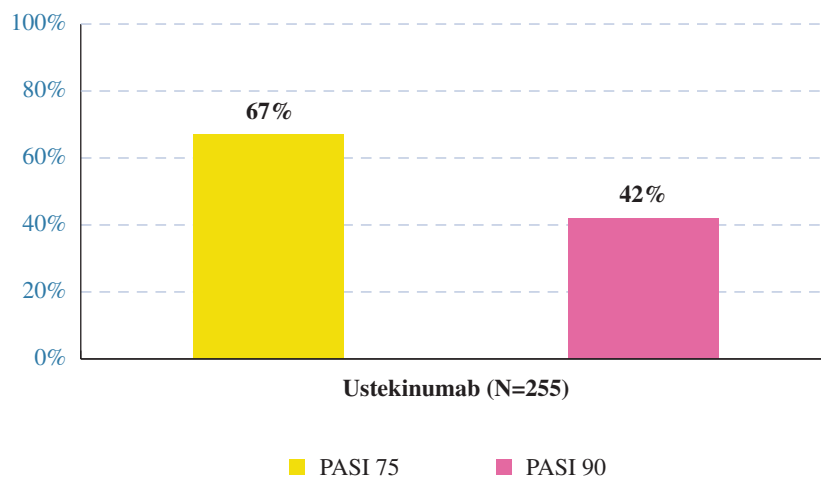
## 業 務

### 第28週PASI75及PASI90緩解率



資料來源：本公司數據

儘管沒有進行頭對頭分析，但從我們的AK101研究中獲得的療效數據與從優特克單抗（靶點與AK101相同的上市產品）的臨床試驗中所收集的療效數據（以PASI75及PASI90緩解表示）基本一致，如下表所示。基於第12週的PASI90反應，高劑量水平的AK101其數值顯示的療效似乎優於ustekinumab（接近45毫克水平）。



資料來源：Leonardi CL, et al. Lancet. 2008; 371:1665-74

## 業 務

### 安全性結果

合共96名中重度銀屑病受試者入組參加研究，根據隊列分配接受AK101 (IL-12/IL-23) (n =72) 或安慰劑 (n = 24) 的皮下給藥。雙盲期間 (分入I期患者的第16週和分入II期患者的第12週) 的不良事件概述於下表。

#### 不良事件總覽(雙盲期間)

	45毫克 (N=24)	90毫克 (N=18)	135毫克 (N=24)	270毫克 (N=6)	AK101 (N=72)	安慰劑 (N=24)
不良事件	23 (95.8)	16 (88.9)	24 (100.0)	6 (100.0)	69 (95.8)	22 (91.7)
任何藥物相關的不良事件	23 (95.8)	16 (88.9)	24 (100.0)	5 (83.3)	68 (94.4)	21 (87.5)
任何嚴重不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
導致停藥的不良事件	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

資料來源：本公司數據

發生在雙盲期間最常見(>10%)與藥物相關的不良事件 (高於安慰劑) 包括：呼吸道感染 (AK101 較安慰劑：50.0%較37.5%)、甘油三酸酯升高 (AK101 較安慰劑：23.6%較20.8%)、腹瀉 (AK101 較安慰劑：20.8%較16.7%)、谷丙轉氨酶(ALT)升高 (AK101 較安慰劑：13.9%較12.5%)、瘙癢 (AK101 較安慰劑：12.5%較無) 和潮熱 (AK101 較安慰劑：11.1%較4.2%)。對於AK101，發生在第12週到第28週的開放標籤期間最常見(>10%)與藥物相關的不良事件是呼吸道感染(29.4%)，這表明AK101具有出色的長期安全性。

就此研究而言，最常見的不良事件是上呼吸道感染 (AK101 較安慰劑：50.0%較37.5%)。疾病控制中心的數據顯示，在整個研究期間，流感的發病率和病毒的檢出率相對較高。流感的症狀包括發燒、咳嗽、喉嚨痛和流鼻涕，與病毒確認之前上呼吸道感染的症狀相似。這可能是在研究中觀察到較高比率的上呼吸道感染率的原因之一。

## 業 務

### 結論

與安慰劑相比，在第12週給藥AK101 (IL-12/IL-23)的受試者在PASI75和PASI90反應方面表現出更大的改善。第12週給藥後，在第28週給藥AK101的受試者通常可以維持PASI75和PASI90反應，這支持每12週給藥AK101的方案。最常見的藥物相關不良事件是呼吸道感染、甘油三酸酯增加、腹瀉、谷丙轉氨酶(ALT)升高、瘙癢和潮熱。AK101的不良事件發生率與安慰劑相似，這表明AK101對於中重度銀屑病的治療屬安全且耐受性良好。

### 臨床開發計劃

我們開發AK101 (IL-12/IL-23)旨在治療包含銀屑病、紅斑狼瘡及UC等具有尚未滿足醫藥需求的自身免疫性疾病。這些疾病的現有生物療法(如腫瘤壞死因子- $\alpha$ 抑制劑)由於療效欠佳及/或易引起嚴重不良反應的原因而不盡人意。就狼瘡而言，目前市面上只有一種獲准的生物醫藥，而該藥物的療效不佳，且毒性強。

從我們的早期臨床試驗結果來看，AK101在治療中重度銀屑病患者方面已經表現出良好的療效和安全特性。我們已於中國完成I及II期試驗，採用AK101作為中重度銀屑病的單一療法，並於2019年12月招募針對中重度銀屑病的IIb期劑量範圍研究中的首名患者，以評估AK101的最佳劑量和方案，將在隨後的III期研究中進一步測試。我們預計於2022年下半年向國家藥監局提交AK101治療中重度銀屑病的新藥申請。

此外，我們計劃於2020年上半年招募治療中重度UC的Ib期臨床試驗中的首名患者，並於2020年下半年啟動AK101治療系統性紅斑狼瘡的Ib期試驗。我們已於2019年10月在FDA取得IND許可，且未來可能在美國啟動以AK101治療UC的Ib期研究。

下表載列我們關於AK101 (IL-12/IL-23)的臨床開發計劃詳情。

適應症	臨床試驗階段	療法類型	(預計)首名患者	預計新藥申請	
			日期 <sup>1</sup>	提交日期	地點及主管機關
中重度UC	Ib期	單一療法	2020年上半年	-	中國
SLE	Ib期	單一療法	2020年下半年	-	中國



## 業 務

適應症	臨床試驗階段	療法類型	(預計)首名患者	預計新藥申請	
			日期 <sup>1</sup>	提交日期	地點及主管機關
中重度斑塊性銀屑病	IIb期	單一療法	2019年12月	-	中國
中重度銀屑病	III期	單一療法	2021年上半年	2022年下半年	中國／國家藥監局

縮寫：SLE=系統性紅斑狼瘡；UC =潰瘍性結腸炎

附註：(1) 指已招募或預期將招募首名患者的日期。

### 市場機遇及競爭

由於中國缺乏有效和經濟的療法，自身免疫性疾病（包括銀屑病、狼瘡、克羅恩病及UC）服務水平低下。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，2018年中國銀屑病、SLE及UC的發病率分別約為6.6百萬例、1.0百萬例及40萬例。然而，與美國相比，中國自身免疫性疾病的生物療法的市場滲透率及治療合規性仍然非常低。

AK101 (IL-12/IL-23)與強生的Stelara (優特克單抗)具有相同的靶標，後者目前是全球範圍內銀屑病、銀屑病關節炎和克羅恩病獲批的主要療法之一，2018年全球銷售額累計52億美元，是2018年全球自身免疫性疾病的第四大暢銷藥物。

於2011年經FDA批准的Benlysta (貝利木單抗)是唯一一批推出市場於狼瘡的生物藥物，其藥效及劑量應可進一步改善。

我們相信，AK101一旦在中國獲得批准，就可很好地滿足對有效和經濟的自身免疫性疾病療法的巨大需求，並佔據此類藥物在中國的很大部分市場。

### 許可、權利及義務

由於AK101 (IL-12/IL-23)為我們內部發現及開發，因此我們擁有AK101全球範圍內開發及商業化的權利。

### 重大溝通

截至最後實際可行日期，我們尚未收到對我們的臨床開發計劃的反對意見。

## 業 務

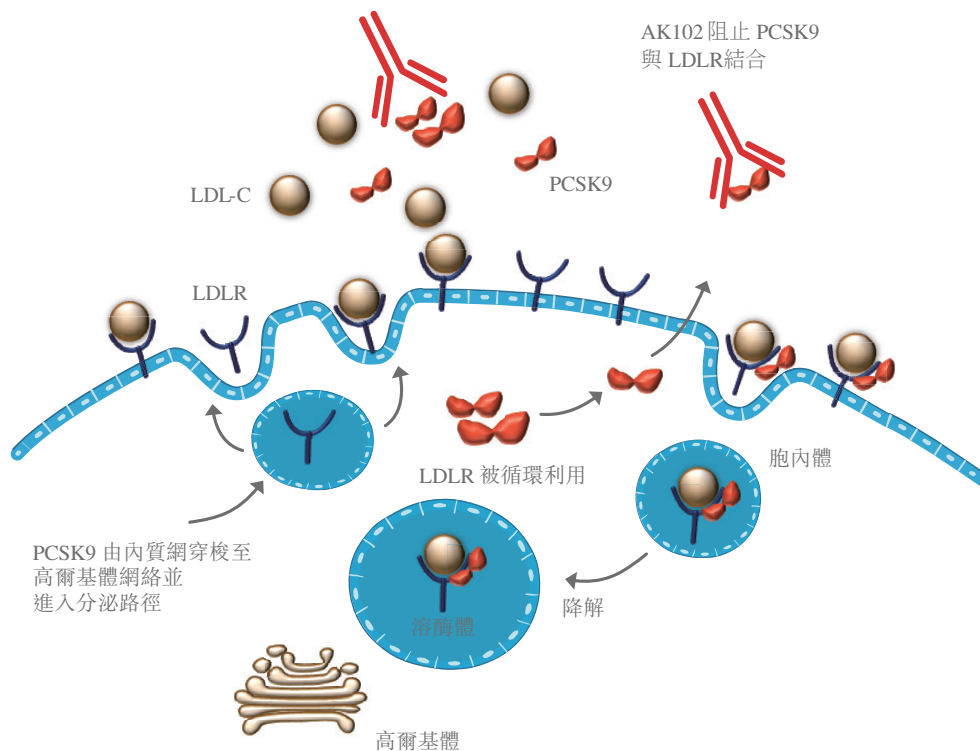
### 我們最終可能無法成功開發及營銷AK101

#### Ebronucimab (AK102) (PCSK9)

Ebronucimab (AK102) (依布洛昔單抗(AK102)) 可能是第一個在中國上市的國內自主研發的PCSK9單克隆抗體。我們正在評估以ebronucimab (AK102)治療高脂血症、HoFH、HeFH及高膽固醇血症的作用。Ebronucimab (AK102)與安進的Repatha (依伏庫單抗) 和賽諾菲／再生元的Praluent (阿利庫單抗) 具有相同的靶點。我們已在中國完成了ebronucimab (AK102)的I期研究，並已完成試驗數據的統計分析。

#### 作用機理

前蛋白轉化酶枯草溶菌素／kexin 9型 (PCSK9)是一種靶向低密度脂蛋白膽固醇受體(LDL-R)的蛋白質，可以降解而降低肝臟清除低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)的能力。PCSK9通過高爾基體網絡進入分泌路徑，且一旦循環便與LDL-R結合而導致LDL-R降解。阻止PCSK9與LDL-R結合可使肝細胞表面的LDL-R從血液中去除了LDL-C。Ebronucimab (AK102) (PCSK9)執行這功能，與PCSK9結合並防止其與LDL-R結合，繼而恢復LDL-R的循環利用並吸收LDL-C，如下圖所示：

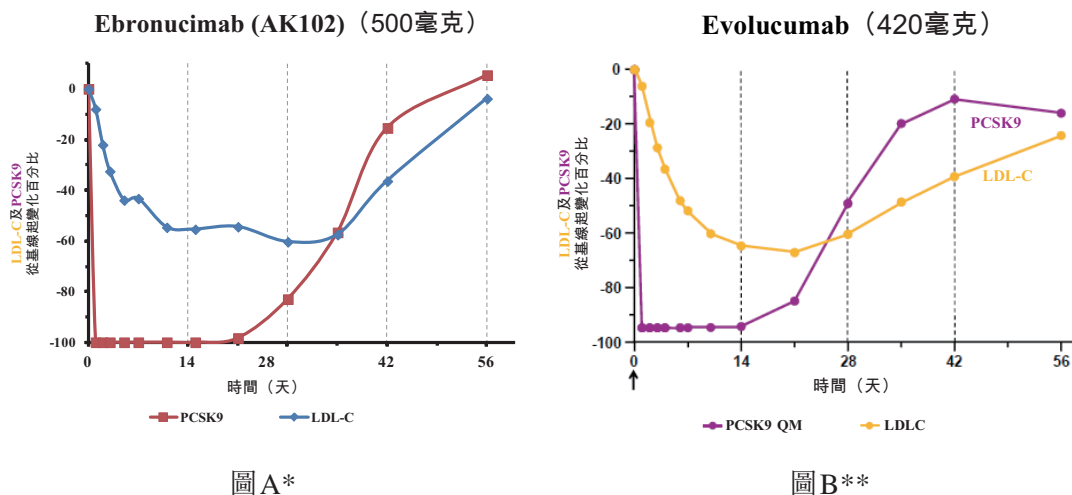


#### 潛在優勢

根據從臨床試驗收集的數據，我們相信ebronucimab (AK102) (PCSK9)與依伏庫單抗相比具有兩個潛在的競爭優勢：(1)對PCSK9的抑制性更強及(2)降低LDL-C方面的持續時間更長。

## 業 務

從ebronucimab (AK102)的I期研究(AK102-101)中收收集數據表明，500毫克劑量水平的ebronucimab (AK102)能更快地降低LDL-C的水平(見下圖A)，且在420毫克的相似劑量水平下，與依伏庫單抗(用藥後10天至28天之間)相比，從基線起(用藥後10天至35天之間)，LDL-C降低50%至60%的持續時間更長(見下圖B)。我們相信，這較長的持續時間可能使ebronucimab (AK102)能夠獲得更合宜的高脂血症治療的劑量方案。儘管這些並非頭對頭分析，但圖A及圖B還說明，與依伏庫單抗相比，500毫克ebronucimab (AK102)能迅速導致幾乎完全抑制PCSK9，而依伏庫單抗治療從未達到這完全性水平。



圖A\*

圖B\*\*

\* Ebronucimab (AK102)數據。

\*\* 內分泌學和代謝學藥物諮詢委員會，安進，2015年6月10日。

資料來源：本公司數據

### 臨床結果總結

#### *ebronucimab (AK102) (PCSK9)臨床研究概述*

我們已於2018年11月完成對健康受試者的ebronucimab (AK102)的I期研究(AK102-101)。我們正在招募患者參加HoFH的一項分為兩部分的II期研究(AK102-202)，並且還針對患有HeFH的患者啟動了一項隨機、雙盲、安慰劑對照的II期研究(AK102-201)。

#### *AK102-101首次人體研究*

AK102-101是一項在中國進行的I期臨床試驗。

## 業 務

### 研究目的、設計及進展

主要目的是評估AK101健康受試者中的安全性和耐受性。次要目的是表徵ebronucimab (AK102) (PCSK9)的藥代動力學和藥效學特徵。

該研究中共納入32名合格受試者。每個劑量組(75毫克、150毫克、300毫克和500毫克)隨機分配8名受試者，ebronucimab (AK102)與安慰劑的人數比例為6:2。在32名受試者中，有24名受試者接受了ebronucimab (AK102)的單次給藥劑量。I期研究的數據庫已於2019年4月鎖定。

### 安全性結果

下表概述為此研究中ebronucimab (AK102) (PCSK9)的安全性數據。如下表所示，ebronucimab (AK102)的耐受性良好。

#### 不良事件總覽

	75毫克 皮下注射 (N=6)	150毫克 皮下注射 (N=6)	300毫克 皮下注射 (N=6)	500毫克 皮下注射 (N=6)	ebronucimab (AK102) (N=24)	安慰劑 (N=8)
所有TEAE(n (%))	5 (83.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (66.7%)	21 (87.5%)	6 (75.0%)
輕度	5 (83.3%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	15 (62.5%)	3 (37.5%)
中度	0 (0.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	5 (20.8%)	3 (37.5%)
嚴重	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
所有SAE(n (%))	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
導致死亡的TEAE(n (%))	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
導致停藥的TEAE(n (%))	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

縮寫：SAE：嚴重不良事件；TEAE：治療後突發不良事件

資料來源：本公司數據

此項研究中，最常見的ebronucimab (AK102)不良事件(>10%)包括C反應蛋白升高(四名受試者)、天冬氨酸轉氨酶(AST)升高(三名受試者)、肌酸磷酸激酶(CPK)升高(八名受試者)及直接膽紅素(DBiL)升高(三名受試者)。研究人員認為該嚴重不良事件與ebronucimab (AK102)無關。下表概述為最常見的治療後突發不良事件。

## 業 務

### 最常見的治療後突發不良事概述(>10%)

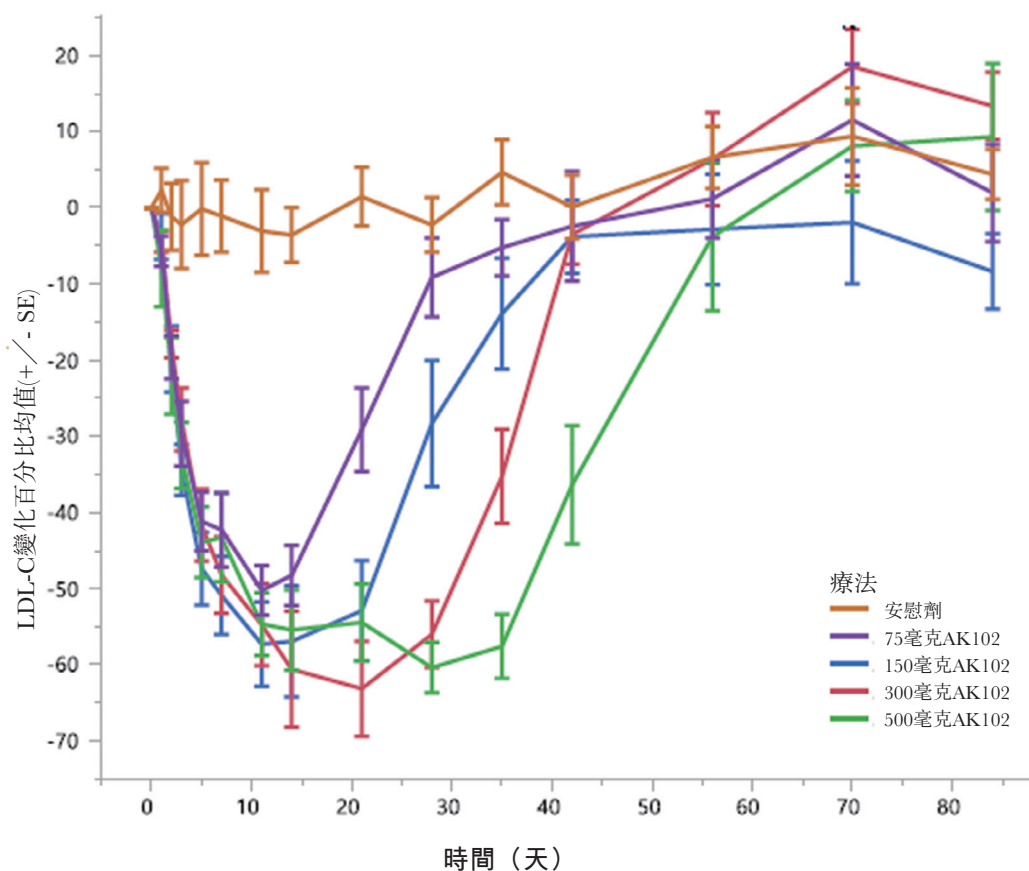
	75毫克 皮下注射 (N=6)	150毫克 皮下注射 (N=6)	300毫克 皮下注射 (N=6)	500毫克 皮下注射 (N=6)	ebronucimab (AK102) (N=24)	安慰劑 (N=8)
CPK升高	2 (33.3%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	8 (33.3%)	1 (12.5%)
C反應蛋白升高	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)
AST升高	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	3 (12.5%)	1 (12.5%)
總膽紅素升高	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)

資料來源：本公司數據

### 療效結果

AK102-101的臨床數據表明，ebronucimab (AK102) (PCSK9)可以降低所有四個劑量組中健康受試者的血脂。在四個劑量水平下，健康受試者的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、總膽固醇(TC)和載脂蛋白B(ApoB)均下降。隨著劑量增加，ebronucimab (AK102)對降低脂質(TC、LDL-C和Apo B)的作用增強。在四個劑量組中，LDL-C相對於基線的平均變化百分比的最大值分別為50.3%、57.7%、65.4%和60.9%。在四個劑量組中，TC相對於基線的平均變化百分比的最大值分別為31.2%、37.7%、46.5%和38.3%。

### ebronucimab (AK102)從基線起LDL-C變化百分比

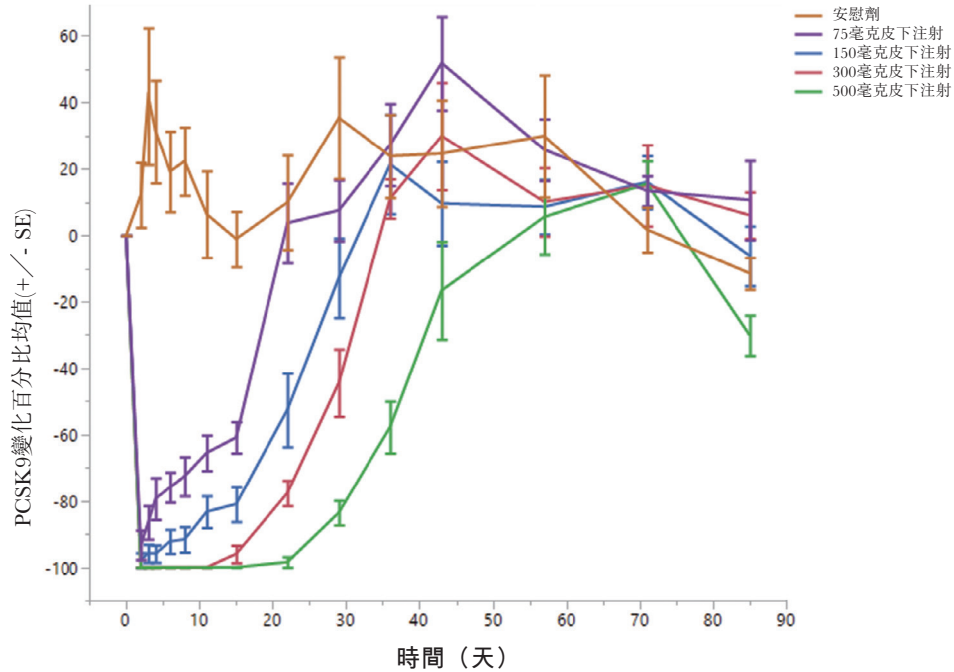


資料來源：本公司數據

## 業 務

單次給藥後約2天，PCSK9濃度達到最大下降。對於四個劑量組，最大平均下降分別為93.3%、97.8%、100%和100%。隨著ebronucimab (AK102)劑量增加，PCSK9抑制作用的時間延長。

**ebronucimab (AK102)從基線起PCSK9變化百分比**



資料來源：本公司數據

### 結論

Ebronucimab (AK102) (PCSK9)表現出穩定的降低膽固醇效用及良好安全性特徵。

### 臨床開發計劃

我們已在中國啟動HoFH患者的II期試驗，並將申請罕用藥資格，並將向國家藥監局申請加快批准ebronucimab (AK102) (PCSK9)用於治療HoFH。用於治療罕見疾病的生物產品可能符合國家藥監局的罕用藥資格。罕用藥的資格具有很多好處，例如更長的獨家銷售期和優惠的稅務待遇，且通常可以促進更快的監管審批。



## 業 務

此外，我們計劃於2020年上半年在中國就具有極高／高的心血管疾病風險的高膽固醇血症的另一項II期試驗招募首名患者。我們亦於2019年12月開始招募HeFH患者II期研究中的首名患者。未來，我們計劃啟動針對這些適應症的III期關鍵試驗，並將尋求國家藥監局批准以ebronucimab (AK102)用於這些適應症。

下表列出了我們關於ebronucimab (AK102) (PCSK9)的臨床開發計劃的詳情。

適應症	臨床 試驗階段	療法類型	(預計)首名 患者日期 <sup>1</sup>	地點
HoFH	II期	ebronucimab (AK102)／ 安慰劑加他汀類及 依折麥布	2019年5月	中國
HeFH	II期	ebronucimab (AK102)／ 安慰劑加他汀類及／ 或依折麥布	2019年12月	中國
高膽固醇血症(有極 高／高的心血管疾病 風險的病人)	II期	ebronucimab (AK102)／ 安慰劑加他汀類及／ 或依折麥布	2020年上半年	中國

附註：

(1) 指已註冊或預期將註冊首名患者的日期。

### 市場機遇及競爭

高膽固醇血症已成為中國一個嚴重的公共健康問題。近年來，由於日益西化的飲食和生活方式以及人口老齡化，高膽固醇血症患者的數量迅速增加。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，中國的高膽固醇血症患者數量以4.3%的複合年增長率增長，從2014年的69.8百萬人增至2018年的82.6百萬人，並預計於2023年進一步增至99.2百萬人，於2030年增至116.7百萬人。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，在全球範圍內，高膽固醇血症患者的數量以1.2%的複合年增長率增長，從2014年的227.7百萬人增至2018年的238.8百萬人，並預計2023年進一步增至256.3百萬人及於2030年增至288.9百萬人。

目前有兩種上市的PCSK9抑制劑，分別是安進的Repatha (依伏庫單抗)和賽諾菲／再生元的Praluent (阿利庫單抗)，兩者均於2015年獲得FDA的初步批准，其後獲得國家藥監局批准並分別於2018年及2019年底在中國上市。根據弗若斯特沙利文諮詢

---

## 業 務

---

公司的資料，這些藥物在2018年的全球銷售額為858百萬美元。自從該等藥物商品化以來，其銷售額已大幅增加。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，安進的Repatha（依伏庫單抗）的銷售額從2015年的10.0百萬美元增長到2018年的550.0百萬美元，而賽諾菲的Praluent（阿利庫單抗）的銷售額從2015年的10.0百萬美元增長至2018年的308.2百萬美元。

根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，預計PCSK9抑制劑在中國的市場規模從2019年的4.5百萬美元增至2023年的149.5百萬美元和2030年的13億美元。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，在全球範圍內，PCSK 9抑制劑的市場規模從2015年的零增長至2018年的9億美元，並預計於2023年增長至52億美元，於2030年增長至106億美元。有關在中國的ebronucimab (AK102)競爭候選藥物的更多詳細資料，請參閱「行業概覽－4. 中國PCSK9抑制劑市場－4.3中國PCSK9抑制劑的競爭格局」。

### 許可、權利及義務

由於ebronucimab (AK102) (PCSK9)為我們內部發現及開發，因此我們擁有ebronucimab (AK102)全球範圍內開發及商業化的權利。我們已經與東瑞製藥就開發ebronucimab (AK102)訂立合資協議。有關詳細資料，請參見「一 與東瑞製藥成立的合資企業」。

### 重大溝通

截至最後實際可行日期，我們尚未收到對我們的臨床開發計劃的反對意見。

### 我們最終可能無法成功開發及營銷ebronucimab (AK102)

#### AK111 (IL-17)

AK111是一種人源化IL-17單克隆抗體，旨在治療銀屑病、強直性脊柱炎(AS)和中軸型脊柱關節炎(axSpA)。與市售的IL-17抗體secukinumab相比，AK111在抗原結合、細胞試驗和動物模型中顯示出相似的活性。AK111符合GLP標準的毒性研究中沒有發現嚴重的毒性觀察結果。

除前一節所述的銀屑病外，強直性脊柱炎是一種主要影響脊柱的關節炎，但也可能累及其他關節。它會引起脊柱關節發炎，從而導致嚴重的慢性疼痛和不適。在更加晚期的情況下，這種炎症會導致關節僵硬－脊柱中新的骨骼形成－導致部分脊柱融合在固定的不動位置。當前，對於AS患者而言，缺乏安全及有效的治療選擇。

鑒於當前情況，仍然存在對更安全有效治療銀屑病和強直性脊柱炎的巨大未滿足需求。最近，有三種IL-17抗體獲准在美國銷售。我們也不斷開發我們的管線資產，以把握自身免疫性疾病治療領域的市場潛力。

## 業 務

### 臨床結果總結

#### AK111 (IL-17) 臨床研究概述

截至最後實際可行日期，我們已在新西蘭完成針對健康受試者的I期研究(AK111-101)。我們正計劃對中國銀屑病患者進行Ib期研究，並預計於2020年上半年招募首名患者。

#### AK111-101 首次人體研究

AK111-101是一項在新西蘭進行針對健康受試者的I期臨床試驗。

#### 研究目的及設計

主要目的是評估遞增劑量的單劑量AK111 (IL-17) 在健康受試者中的安全性和耐受性。共招募44位合資格受試者參加研究。在44名受試者中，有33名受試者接受AK111給藥及11名受試者接受安慰劑。

#### 安全性結果

如下表所示，AK111 (IL-17) 組中共有81.8%的受試者在研究期間經歷了至少一項不良事件，情況與安慰劑組相同。AK111組中與藥物相關的不良事件的總發生率為30.3%，而安慰劑組為45.5%。所有與藥物相關的不良事件強度均較輕。並無發生嚴重不良事件，亦無導致治療終止的不良事件。最常見的不良事件(> 5%)包括頭痛(AK111相較安慰劑：12.1%相較9.1%)、注射部位紅斑(AK111相較安慰劑：6.1%相較0%)和噁心(AK111相較安慰劑：6.1%相較18.2%)。

#### 不良事件總覽

	安慰劑			AK111			總計 (N = 33)	
	(N = 11)	30毫克 (N = 3)	75毫克 (N = 6)	150毫克 (N = 6)	300毫克 (N = 6)	450毫克 (N = 6)		600毫克 (N = 6)
任何TEAE	9 (81.8)	3 (100)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	27 (81.8)
任何TRAE	5 (45.5)	3 (100)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (50.0)	10 (30.3)
按嚴重性劃分的TEAE	9 (81.8)	3 (100)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	27 (81.8)
輕度	7 (63.6)	3 (100)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	23 (69.7)
中度	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (12.1)
嚴重	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
按嚴重性劃分的TRAE	5 (45.5)	3 (100)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (50.0)	10 (30.3)
輕度	5 (45.5)	3 (100)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	8 (24.2)
中度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (6.1)
嚴重	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

縮寫：TEAE：治療後突發不良事件TRAE：治療相關不良事件。

資料來源：本公司數據

## 業 務

### 結論

AK111 (IL-17) 在單劑量皮下給藥至600毫克最大給藥劑量水平下對健康受試者為安全且耐受性良好。

### 臨床開發計劃

我們已經在新西蘭健康志願者中完成了AK111 (IL-17)的I期劑量遞增試驗。在該試驗中，AK111在單劑量皮下給藥至600毫克最大給藥劑量水平下對健康受試者表現出典型的抗體PK和良好的安全性。我們還就評估以AK111治療中國中重度銀屑病患者獲得了臨床新藥批准，並計劃在2020年上半年招募Ib期試驗的首名患者。我們計劃進行進一步臨床研究，以評估以AK111在中國和全球範圍內治療銀屑病、強直性脊柱炎(AS)和中軸型脊柱關節炎(axSpA)的療效和安全性。

下表列出了我們關於AK111 (IL-17)的臨床開發計劃的詳情。

適應症	臨床 試驗階段	療法類型	(預計)首名 患者日期 <sup>1</sup>	位置
中度至重度斑塊狀銀屑病	Ib期	單一療法	2020年上半年	中國
強直性脊柱炎	Ib期	單一療法	2020年下半年	中國

縮寫：AS =強直性脊柱炎

附註：

(1) 指已招募或預期將招募首名患者的日期。

### 許可、權利及義務

由於AK111 (IL-17)乃由我們內部發現和開發，因此我們擁有AK111的開發和商業化的全球權利。

### 重大溝通

截至最後實際可行日期，我們尚未收到對我們的臨床開發計劃的反對意見。

---

## 業 務

---

### 我們最終可能無法成功開發及營銷AK111

#### AK112 (PD-1/VEGF)

AK112是潛在的首創一類PD-1/VEGF雙特異性抗體。AK112採用我們的TETRABODY技術設計，可阻斷PD-1與PD-L1和PD-L2的結合，並阻斷VEGF與VEGF受體的結合，從而抑制腫瘤細胞擴散和腫瘤血管生成。PD-1抗體與VEGF阻斷劑的聯合療法已在腎細胞癌和肝細胞癌中顯示出強大的療效。我們已於澳洲啟動AK112治療實體瘤I期臨床試驗。

除了刺激腫瘤血管生成之外，VEGF還通過腫瘤微環境內的多種機制在腫瘤免疫中起著負面作用。首先，VEGF阻止樹突狀細胞成熟，從而阻止腫瘤抗原呈遞到T細胞。其次，VEGF阻止淋巴細胞從血管滲入腫瘤組織。這些機制抑制了對腫瘤組織的免疫啟動，並減少可以到達腫瘤組織的抗腫瘤淋巴細胞的數量。消除VEGF後可以產生更強的抗腫瘤免疫活性，並與PD-1抗體的療效相輔相成。

腫瘤組織內的VEGF表達與腫瘤浸潤的CD8<sup>+</sup>細胞上PD-1的表達相關 (Voron T, 2015)。針對PD-1和VEGF的雙特異性抗體 (例如AK112) 非常適合在同一隔室內捕獲該兩個靶點。

我們目前正在澳洲進行I期、多中心、開放標籤的研究，以評估AK112對晚期實體瘤成人患者單藥治療的安全性、耐受性、藥代動力學(PK)、免疫原性、藥效學(PD)和抗腫瘤活性。該研究包括一個劑量遞增階段 (Ia期)，以確定AK112作為單一藥劑的最大耐受劑量(MTD)或推薦的II期劑量(RP2D)；以及針對一個患有特定腫瘤類型的受試者的劑量擴展階段 (Ib期)，目的是確定AK112作為單一給藥的MTD或RP2D。這項研究的主要終點是發生不良反應事件(AE)的患者人數和劑量限制毒性(DLT)的患者人數。這項研究的次要終點包括客觀緩解率、疾病控制率(DCR)、無進展存活期(PFS)、整體存活率(OS)、曲線下面積(AUC)、最大觀察濃度(C<sub>max</sub>)，以及最低觀察濃度(C<sub>min</sub>)。

---

## 業 務

---

### 臨床開發計劃

AK112 (PD-1/VEGF)是潛在的首創一類PD-1/VEGF雙特異性抗體。有關PD-1與VEGF阻斷劑聯合療法的已公佈試驗結果顯示，該療法對多種癌症適應症（如腎細胞癌(RCC)和肝細胞癌(HCC)）有強大的療效，並且在臨床試驗中受到的關注日益增多。

我們正在執行AK112臨床開發的全球戰略。於2019年6月，我們已向FDA取得新藥臨床試驗批准，並計劃在美國啟動以AK112治療晚期實體瘤的I期臨床研究。在澳洲，我們已於2019年9月招募晚期實體瘤的I期試驗的首名患者。我們還正計劃在中國提交AK112的新藥臨床試驗申請。

### 許可、權利及義務

由於AK112(PD-1/VEGF)是我們內部發現和開發的，因此我們擁有AK112的開發和商業化的全球權利。

### 重大溝通

截至最後實際可行日期，我們尚未收到對我們的臨床開發計劃的反對意見。

### 我們最終可能無法成功開發及營銷AK112

#### AK109 (VEGFR-2)

AK109是針對VEGFR-2的全人源單克隆IgG1抗體。AK109阻斷VEGF與VEGFR-2的結合，從而抑制VEGF介導的生物路徑（包括血管生成）。我們正在評估這個用作實體瘤治療的在研藥。

禮來的VEGFR-2單克隆抗體Cytamza（雷莫蘆單抗）已被批准用於四種主要的腫瘤適應症（即胃癌、非小細胞肺癌、結直腸癌和肝細胞癌），並且是歐美日唯一獲批的VEGFR-2單克隆抗體。Cytamza／雷莫蘆單抗中國正在進行臨床試驗。禮來2018年年度報告披露了2018年雷莫蘆單抗的總銷售額為821百萬美元，包括來自美國以外地區的530百萬美元，增長了8%；增長的主要原因是美國及其以外地區對胃癌的治療需求增加。

在禮來進行的一次臨床試驗中（REACH-2），雷莫蘆單抗顯著延長了化療失敗的肝細胞癌患者的存活率。值得注意的是，肝癌在中國的發病率很高，因而AK109的市場前景廣闊。



## 業 務

在禮來的另一次臨床試驗中 (RELAY)，雷莫蘆單抗結合厄洛替尼顯著延遲了先前未經治療的轉移性EGFR突變非小細胞肺癌患者的疾病惡化。由於肺癌是中國和其他許多國家癌症致死的主要原因，因此該試驗結果表明VEGFR-2單克隆抗體的市場潛力巨大。

### 臨床開發計劃

我們已從國家藥監局獲得AK109 (VEGFR-2)的新藥臨床試驗批准，並計劃在中國進行Ib期劑量遞增試驗。在劑量遞增試驗之後，我們計劃進行一系列臨床試驗，以評估AK109與我們的AK104 (PD-1/CTLA-4)或我們的penpulimab (AK105) (PD-1)的結合在治療肝癌方面的效用，或與其他靶向療法的結合在治療肺癌方面的效用。

### 許可、權利及義務

由於AK109 (VEGFR-2)乃由我們全自主發現和開發，因此我們擁有AK109的開發和商業化的全球權利。我們已經與東瑞製藥簽訂合資協議，以共同開發AK109。有關詳情，請參見「與東瑞製藥成立的合資企業」。

### 重大溝通

截至最後實際可行日期，我們尚未收到對我們臨床開發計劃的反對意見。

### 我們最終可能無法成功開發和營銷AK109

### 我們處於IND待批及IND研究階段的候選藥物

截至最後實際可行日期，除了我們的臨床階段候選藥物外，我們還在開發一些已提交IND申請的候選藥物及IND研究候選藥物，包括以下所列者：

資產	靶點	單一療法/ 聯合療法	治療領域	商業化權利
AK114	IL-1 beta	單一療法	炎症	全球
AK117 <sup>(1)</sup>	CD47	聯合療法	腫瘤	全球
AK119 <sup>(2)</sup>	CD73	聯合療法	腫瘤	全球
AK120 <sup>(3)</sup>	IL-4R	單一療法	特應性皮炎、哮喘	全球
AK123	PD-1/CD73	單一療法	腫瘤	全球

(1) 已於2020年1月向澳洲TGA提交IND申請。

(2) 入選「重大新藥創製國家科技重大專項」。

(3) 已於2019年12月向澳洲TGA提交IND申請。

---

## 業 務

---

### 我們在發現階段的候選藥物

除了臨床階段和CMC階段的候選藥物外，我們還在開發若干發現階段的候選藥物。這些在研藥均已獲得我們科學委員會的批准，該委員會旨在評審所有進入發現和開發階段以前的項目。我們的藥物發現平台使我們能夠在潛在的核心領域（例如腫瘤學（包括IO）和免疫學／炎症）維持並擴展眾多發現階段候選藥物。這些藥物大多是新穎的靶點，幾乎沒有或沒有可用作概念驗證的臨床數據。

我們預計在接下來的十二個月中將把多種發現階段在研藥推進到CMC階段。展望未来，我們打算每年分別把兩至三種候選藥物推進到CMC階段及臨床階段。

### 合作協議

#### 與默克的合作

2015年11月，我們與默克在免疫腫瘤治療領域達成了合作及許可協議。通過合作及許可協議，我們將全自主發現的CTLA-4單克隆抗體候選藥物AK107的許可權授予默克，而默克隨後將AK107更名為MK-1308。根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，這項開創性的合作是默克在其核心業務領域首次和也是迄今為止唯一一次與中國的一家生物製藥公司進行的引進許可權交易。根據合作及許可協議，我們預計收到總額高達2億美元包含預付款以及未來臨床開發和銷售的里程碑付款。我們保留使用AK107開發雙特異性藥物的權利。根據ClinicalTrials.gov，於2017年7月，默克在美國啟動了一項關於使用MK-1308和派姆單抗聯合療法用於非小細胞肺癌一線治療和小細胞肺癌二線治療的I期臨床試驗（臨床試驗標識符：NCT03179436）。截至最後實際可行日期，我們已收到來自默克總額為2千萬美元的預付款及里程碑付款。

根據合作及許可協議，默克將在商業上做出合理的努力來開發MK-1308並將其商業化。默克將承擔MK-1308的開發、生產和商業化費用。合作及許可協議將一直有效，直到所有付款義務履行為止，除非被其中一方終止。默克可以通過提前90天向我們發出書面通知的方式單方面終止合作及許可協議，並且任何一方都可以出於某種原因終止合作協議，包括另一方的重大違約、破產、重組或清算。如需終止合作協議，則應我們的要求，默克應與我們協商一份許可協議的條款和條件，根據該等條款和條件，默克將向我們授予開發、生產和商業化AK107/MK-1308的許可。

---

## 業 務

---

### 與中國生物製藥成立的合資企業

2019年6月，我們與中國領先生物製藥企業中國生物製藥（股份代號：1177）的主要附屬公司正大天晴簽訂合資協議。中國生物製藥具有強大的商業化實力，包括擁有由約12,000名專業銷售人員組成的中國最大醫藥銷售團隊之一。正大天晴將作為我們penpulimab (AK105) (PD-1)在中國的臨床開發和商業化合作夥伴。

根據合資協議，我們同意提供penpulimab (AK105)的全部權利、所有權和權益以換取合資公司50%權益。正大天晴同意投資現金約為人民幣3.447億元以換取合資公司50%的權益。

根據合資協議，正大天晴將獲得penpulimab (AK105)的獨家銷售和定價權。我們的penpulimab (AK105)是正大天晴與中國生物製藥可用於開發基於PD-1的單一療法或聯合療法的PD-1抗體。此外，我們擁有在中國使用正大天晴的安羅替尼（一種用於抗腫瘤血管生成的多靶點酪氨酸激酶抑制劑）開發聯合療法的獨家權利，其中包括與penpulimab (AK105)聯合治療肝細胞癌(HCC)，該聯合療法目前仍在開發中。我們將合併合資企業的財務，並通過是次努力加快penpulimab (AK105)的研發。該合資企業將承擔與penpulimab (AK105)相關的所有研發和生產成本。

根據合資協議，合資企業董事會將由七名成員組成。我們有權指定合資企業董事會的四名董事，而正大天晴有權指派三名董事。正大天晴將任命董事長。夏博士是合資企業的總經理。

合資協議的期限為20年，可予延長。合資協議在以下情況下可由我們或正大天晴終止，（其中包括）：(i)協議期滿、(ii)相互同意及(iii)在未糾正重大違約、破產或不可抗力的情況下發出書面通知。

### 與東瑞製藥成立的合資企業

2016年12月，我們與東瑞製藥簽訂了合資協議，以開發ebronucimab (AK102) (PCSK9)和AK109 (VEGFR-2)這兩種候選藥物。根據合資協議，我們同意提供ebronucimab (AK102)和AK109的全部權利、所有權和權益，以換取合資企業的65%權益，且東瑞製藥同意投資現金以換取合資企業的35%權益。根據合資協議，東瑞製藥和本公司均擁有優先認購權和共同銷售權。

## 業 務

根據合資企業安排，我們將綜合合資企業的財務，並且我們將通過這種合作夥伴關係帶頭研發ebronucimab (AK102)和AK109。合資企業將承擔與ebronucimab (AK102)和AK109相關的所有研發費用。

合資協議的初始期限為30年，可予延長。合資協議在以下情況下可由雙方任何一方終止：(i)協議期滿或(ii)在未糾正重大違約、破產或不可抗力的情況下發出書面通知。

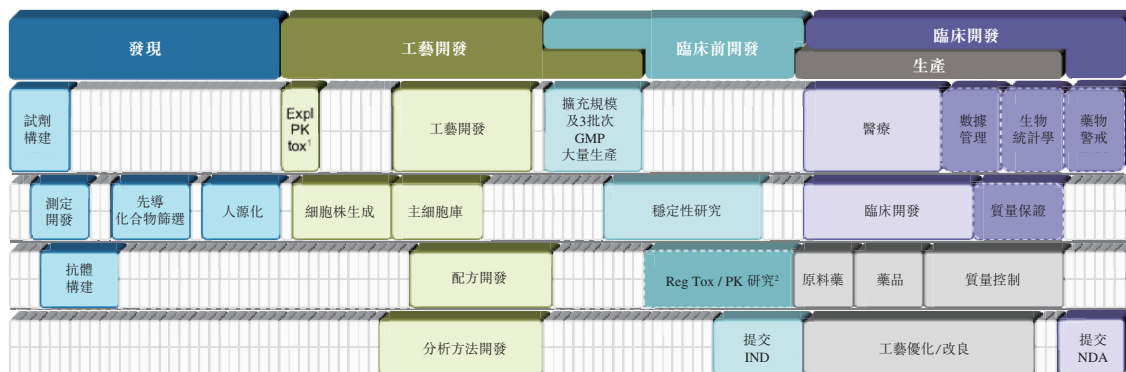
### 中山翠亨合作項目

2019年3月，我們與中山市健康科技產業基地發展有限公司和火炬開發區臨海工業園開發有限公司簽訂了投資協議，以在中山翠亨新區開發四種候選藥物。根據投資協議，當地政府會向就合作項目而將予成立的項目公司提供一定的財政激勵措施，前提是須滿足若干條件，包括完成中山翠亨新區的設施建設。

### 我們的ACE平台

我們相信完全集成的內部研發能力對我們在中國的成功至關重要。

自成立以來，我們極具遠見地開發出一個端對端平台，稱為康方全方位探索平台（「ACE平台」）。我們的ACE平台涵蓋全方位的現代生物藥發現及開發能力和工藝，且誠如下圖所示，有助我們能在極少依賴外部供應商的情況下營運。這些內部能力在組合為五個主要功能：(1)藥物發現、(2)工藝開發、(3)臨床前開發、(4)GMP合規生產及(5)臨床開發。



附註<sup>1</sup>ExpPKTox= 探索性藥代動力學/ 毒理學研究；

<sup>2</sup>RegToxsafety / PK 研究= 探索性藥代動力學/ 毒理學/ 安全性研究

■ : 與合同研究組織共同管理

■ : 外包

其餘 : 完全內部進行

---

## 業 務

---

誠如上圖所示，我們ACE平台的個別功能均已進行個別優化，重點是在候選藥物生命週期中各關鍵節點上建立跨功能集成。我們的ACE平台的跨功能集成可在一隻候選藥物的生命週期中不同職能小組之間在各關鍵節點上的順暢協作，旨提高開發速度和成功的可能性，同時降低開發成本。此外，在當今質量、效率和開發與商業化速度對於成功開發新一代免疫療法至關重要的時代，發現、開發和生產能力的整合為我們提供獨特的優勢。因此，我們關於單特異性抗體和雙特異性抗體的發現和開發平台已經產出了豐富的創新型臨床階段候選藥物，並且我們向默克授出了關於CTLA-4單克隆抗體候選藥物AK107的許可，實乃對此平台的認可。

我們的ACE平台結合我們專有的TETRABODY技術、在晶體學和基於結構的抗體設計及工程方面的專業知識、卓越的內部CMC能力以及在整個藥物開發過程中遵循國際標準。這一切與我們完全集成化的方法相結合，已有助我們持續創新並生產新的候選藥物。

我們為這些個別的功能平台構建了一個高效的操作系統，為我們大量的創新藥物從誕生到開發、生產和商業化奠定堅實的基礎。

### 集成內部發現及工藝開發

我們完全集成化的ACE平台包括一個全方位的內部藥物發現和開發平台，該平台已經開發出處於CMC和臨床開發各個階段的所有候選藥物。我們所有的分子生物學、蛋白質生物化學、抗體工程、細胞生物學、體內建模和開發能力研究均在公司內部進行。

截至最後實際可行日期，我們的團隊包括109名僱員，由資深高級管理人員領導，該等人員擁有在跨國醫藥公司從事靶向療法領域的藥物發現及開發方面的優異往績記錄。

我們的抗體發現和開發能力是由創新技術驅動，並以我們在免疫學、結構生物學和CMC工藝方面的深厚專業知識為指導。我們使用各種抗體發現和工程技術（例如我們專有的TETRABODY技術以及鼠源性抗體的構建、篩選和人源化），以構建新穎的單特異性或雙特異性抗體，評估其潛在療效並最終確定抗體是否可以被進一步開發成治療藥物。此外，我們的發現功能還利用我們在晶體學方面的專業知識，並採用基於結構的抗體工程和設計以優化抗體人源化，從而降低免疫原性，提高抗原結合親和力，



---

## 業 務

---

並且與傳統的抗體設計技術相比，通常可以實現更合理的抗體設計。借助這些技術和專業知識，我們已經能夠有效發現並創製具有全新靶點的新抗體，並提供高質量的候選藥物。

我們內部的細胞株開發(CLD)小組使用最新技術來提供單克隆、單特異性或雙特異性、穩定且具有商業級產量的細胞株。這些細胞株為我們提供材料進行臨床前和臨床研究，以及高效的技術轉移以作商業供應。在內部進行細胞株開發可確保質量、生產進度的靈活性，縮短時間並降低開發成本。在我們的研發總部，我們已經建立了一個高效的系統，從高通量篩選和克隆選擇到開發可複製並可用於商業規模生產的結實細胞株。這些能力實現更快速的臨床新藥提交和批准以及無縫產品供應，這對我們的臨床和商業化成功至關重要。在快速提供高效表達、穩定細胞株方面的能力對於縮短從在研分子提名到新藥臨床申報以及最終可供治療患者的時間表而言至關重要。

我們的工藝開發平台是一個全方位的內部平台，該平台已開發了十幾種臨床在研抗體的生產工藝。我們在內部進行穩定細胞株生成、上游開發、下游開發、分析研究、構建和穩定性研究等所有步驟。

我們典型的藥物發現和開發項目團隊在整個候選藥物開發過程中匯集了本公司內部的相關專家。這包括我們的CMC功能的持續介入，以在早期階段識別候選藥物的特徵，以防這些特徵可能妨礙臨床試驗或阻礙候選藥物的高效生產，從而可以在候選藥物進入下一開發階段之前有效解決有關問題。

我們在中山擁有一棟面積約8,000平方米的研發大樓，用於藥物發現、工藝開發及中試生產用途。

### 我們的TETRABODY技術

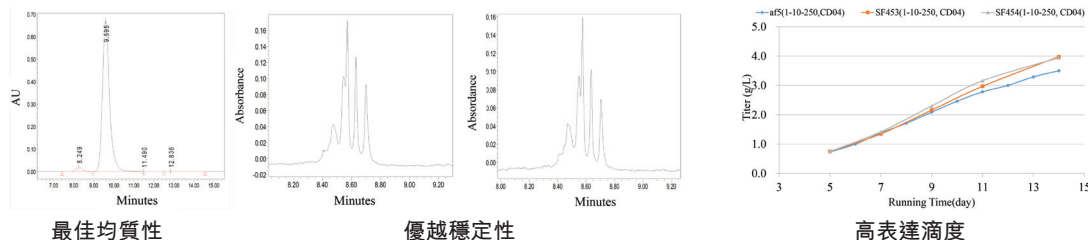
我們已經開發了一個專有的「TETRABODY」技術平台，有助我們克服在開發和生產雙特異性抗體中遇到的三項反復發生的CMC難題，包括由於雙特異性抗體的高分子量導致的低效表達水平、雙特異性抗體的結構異質引起的工藝開發障礙以及由於雙特異性抗體缺乏穩定性而導致的藥物不良性。

我們的TETRABODY技術可通過以下方式幫助我們克服這些CMC難題：(1)優化構建格式及連接序列可實現更高的穩定性和表達水平；(2)對稱的形狀造就均質性和更好的穩定性；及(3)四價設計可提高活性和臨床療效。以下圖表顯示使用我們的TETRABODY技術所開發的雙特異性抗體候選藥物如何克服這些難題並提高商業可行



## 業 務

性和提高成功的可能性。左側的HPLC-SEC圖顯示雙特異性抗體候選藥物達到最佳均質性。中間的cIEF圖顯示雙特異性抗體候選藥物相比參考材料的電荷變化穩定性。最後，右圖顯示實現超過3.5 g/L的高表達滴度。



最佳均質性

優越穩定性

高表達滴度

我們專有的TETRABODY技術所提供治療效用不僅限於PD-1路徑阻斷。基於PD-1作為關鍵免疫檢測點的驗證，並利用我們的專有PD-1抗體（其活性優於市售的類似抗體），我們採用了基於PD-1的雙特異性在研管線策略。借助TETRABODY，我們已經開發出並且將會繼續開發多種基於PD-1的雙特異性抗體候選藥物，這些候選藥物涵蓋了多種多樣的免疫抑制機制，如下圖所示。雙特異性候選藥物也有潛在機會與靶向療法或化療作聯合治療。

### 符合GMP要求生產

從成立伊始，我們就專注於建立旨在達到嚴格國際良好生產規範(GMP)標準的生產設施。我們符合GMP要求的生產設施是根據FDA、EMA和國家藥監局的規章設計和驗證的，並支持從藥物發現到工藝開發、GMP合規試點和商業生產的整個藥物開發過程。我們已經對我們的生產設施進行了日常過程審核、全面年度審核，以評估對行業GMP和質量標準的遵守情況，並且我們已經自主生產了7種臨床階段候選藥物用於臨床試驗。

我們的生產工廠由以下部分組成：

- **GMP試驗工廠：**我們的GMP試驗工廠目前包括我們的第一期生產設施，其中有50L、200L和250L一次性生物反應器。
- **符合FDA/NMPA規範的GMP生產設施：**我們的中山工廠是華南地區第一家使用GE Healthcare FlexFactory™技術的生物製藥工廠，提供中央控制和一次性生物反應器視裡系統。該工廠還可以擴大GMP合規生產規模，並有200升、500升和1,000升一次性生物反應器，總產能達到1,700升。為了擴大這產能，我們正在安裝另外兩個1,000升產能的生物反應器。我們的中

---

## 業 務

---

山工廠還設有一條每小時6,000藥瓶（10mL和2mL藥瓶）的填充／封裝線。該生產工廠還具有用於商業化生產的綜合健全的質量體系。該工廠佔地約3,200平方米。

- *在建廣州商業化生產基地*：該設施正在佔地56,573平方米的土地上建造，可以支撐我們的未來發展，估計合共可安裝最多40,000升產能的生物反應器。在首階段，我們計劃安裝8個2,000升生物反應器、2條用於藥瓶和預填充注射器的填充／封裝線以及一個開發實驗室和試驗工廠，預計年生產能力為200萬個劑量單位（藥瓶及注射器）。我們預期該設施可以作為我們的生物分析中心，提供全面的質量控制和微測試功能。我們計劃投資合共人民幣6億元至人民幣8億元供興建該設施，並預計於2020年底完成興建該設施並開始營運。此亦包括我們預期根據合資協議與東瑞製藥合作計劃安裝的8,000升產能的生物反應器。

生產過程須遵守大量法規，對規管了各項關於規範（其中包括）記錄保存、生產程序和控制、人員、質量控制和質量保證等施行各程序性和文檔性要求。我們的生產設施旨在按照國家藥監局、FDA及EMA規管的GMP標準運行。

### 化學、生產與控制

我們的GMP合規生產能力涵蓋CMC功能，這亦與包括分析研究和認證在內的工藝開發重疊。這些功能中的每一個環節均可無縫地互相協調，而CMC功能則主要支撐我們的生產能力。

我們已經建立了一個全方位的、產品導向平台，該平台可促成藥性評估、高效表達生產細胞株的開發和保存、細胞培養、純化、形成和填充／封裝工藝開發、擴大、分析研究、技術轉移、商業化生產和質量控制。該平台使我們能夠高效地將候選藥物商業化。

### 質量保證／質量控制

質量保證和品質控制：質量保證(QA)和品質控制(QC)職能部門監督我們的設施和產品的質量，以及候選藥物和潛在未來商業產品研發、生產及商業化的質量體系。質量保證和質量控制的任務包括(1)確保在整個生產過程中的質量控制，包括原料藥和

---

## 業 務

---

藥品的規格、原料測試和產品質量評估；(2)在整個業務中建立質量保證體系，包括僱員培訓計劃、各個業務分部和產品生產的審核；及(3)設施和設備的驗證，包括實驗室測試，以此驗證特定的工藝、方法、程序、設備或材料是否正常運行。

### 臨床職能

我們完全集成化平台的臨床職能部門管理臨床試驗，包括臨床試驗設計、實施以及試驗數據的收集和分析。我們的臨床職能部門由臨床開發部門和臨床營運部門組成，截至最後實際可行日期合共有104名成員。我們臨床職能部門的領導擁有在國際大型製藥公司推進臨床試驗的豐富經驗。憑藉內部和外部資源，我們的臨床職能部門取得了較高的臨床效率。自2017年年底開始，我們針對七種創新抗體候選藥物啟動了逾20項臨床試驗。截至最後實際可行日期，我們已擁有三項單臂II期註冊試驗及三項III期試驗。

我們已組建一個擁有全球視野及專長的臨床研發團隊。我們的臨床職能部門已經與澳洲及中國不同地區的多家醫院及具備不同領域專長的主要研究人員訂立了長期合作夥伴關係，因而我們可快速獲得臨床試驗設施及服務。我們認為該等設施的規模及地域多樣化令我們在實施全球大規模臨床試驗方面具有較大優勢，亦令我們能同時進行多項臨床試驗。

我們擁有強大的醫療團隊設計內部各項臨床試驗的醫療指南。我們聘用合同研究組織（「CRO」）及顧問，在我們的監督下管理、開展及支持我們於中國及澳洲的臨床試驗和臨床前研究。我們甄選CRO時會衡量其資質、學術及專業經驗與行業聲譽等多項因素。我們的主要人員擁有臨床試驗個方面的專長，包括醫療、數據管理、生物統計學、藥物警戒及項目管理，能仔細評估CRO的能力及定價，以及監督其執行和實施情況。我們的大部分臨床試驗一直與全球最大的臨床CRO公司之一合作進行。CRO不僅為我們提供進行複雜臨床試驗所需的各種產品及服務，還提供大量資源。借助CRO，我們能優化臨床選址，即時招募患者並有效管理複雜的臨床試驗。我們通常與CRO訂立一份總服務協議，據此，我們就各個臨床前或臨床研究項目執行單獨的工作訂單，或就單個項目與CRO訂立研發合約。我們密切監督該等第三方服務供應商，以確保其為我們執行任務的方式符合我們的協議及適用法律，並保護我們試驗及研究數據的完整性。

---

## 業 務

---

我們相信我們具備實力招募臨床試驗受試者，並能夠開展大型、高質量臨床試驗，將有助使我們可靠有效地生成必要的數據來縮短藥物開發的時間。在我們的CRO和各地域醫院合作夥伴的支持下，我們具有豐富的專門知識和經驗進行招募專門人群進行原本難以招募受試者的臨床試驗。我們在招募和開展涉及多個治療領域的試驗，包括腫瘤學、免疫和其他疾病等領域。

我們的臨床職能部門還領導候選藥物的監管提交流程，其中需要向相關部門提交文件並取得批准，方能展開臨床試驗和商業化。我們對在中國和美國的監管備案方面具有豐富的知識和經驗。

### 商業化

我們自首次臨床試驗開始便一直在發展我們的商業化能力，積極招募銷售和營銷人員並物色合作夥伴。隨著我們當前的候選藥物產品管線進入市場，我們將繼續建立我們的商業化和分銷能力，在最大程度上擴大我們產品的市場覆蓋並加快產品在市場上的接受度。我們的商業化營運由三個主要職能構成：營銷、銷售及醫療事務。一旦候選藥物獲得監管部門批准，我們擬通過我們的內部直銷團隊或分銷公司，並通過與擁有銷售團隊的其他製藥公司建立商業化合作夥伴關係，實現該等候選藥物在中國的商業化。

### 銷售及營銷

我們正在建立內部銷售隊伍，以準備在中國直接銷售我們的若干候選藥物，而我們認為鑒於我們對中國市場的深厚了解，我們有充分條件在中國市場自主營銷候選藥物，亦相信可以因此獲得更多利潤。我們計劃建立一個內部銷售和營銷團隊，覆蓋中國大部分省份和主要城市。目前，我們將銷售和營銷團隊作為醫院聯絡人，幫助主要研究人員熟悉我們候選藥物的差異化優勢及臨床計劃，而我們相信一旦同一候選藥物上市後，此舉對我們日後的銷售推廣至關重要且有益。我們目前正在組建銷售及營銷團隊，為我們第一批將獲准候選藥物的商業銷售做好準備。在建立我們的銷售隊伍時，我們將首先專注於後期核心候選產品各自的首批適應症的商業化。隨著我們的業務發展和開始更多獲批產品以及更多適應症的商業化，我們將繼續建立我們的銷售和營銷團隊。

---

## 業 務

---

我們的銷售和營銷團隊將採用以醫生為導向的學術營銷模型，向醫生和醫院管理人員推廣我們將來獲批的候選藥物，重點是宣傳我們產品在臨床治療方面的與別不同之處。此類營銷工作有望在候選藥物預期獲批准商業化之前的數月開始。我們的銷售代表將專注做好有效的市場覆蓋和滲透，以滿足我們未來獲批准的候選藥物於其各自地區及對其批准適應症的預期需求。

對於某些候選藥物，我們在中國和全球主要製藥公司中物色商業化合作夥伴。具體來說，我們會謀求與製藥行業知名公司建立合作夥伴關係，以分享其既有分銷渠道、全球知名品牌、經驗豐富的銷售隊伍以及與知名醫生和醫院的長期聯繫。在選擇商業化合作夥伴時，我們還會重點關注其在相關治療領域的專門知識及監管方面的知識。

我們已經與多名合作夥伴達成一系列戰略合作，務求加強我們的分銷渠道，以期獲得候選藥物的批准該等戰略合作包括我們與東瑞製藥組成合資企業開發ebronucimab (AK102) (PCSK9)和AK109 (VEGFR-2)，以及我們與正大天晴（中國生物製藥的主要附屬公司）組成合資企業以開發penpulimab (AK105) (PD-1)。值得注意的是，正大天晴擁有廣泛的監管和商業化能力，其中包括擁有中國最大的藥品銷售網絡之一（約12,000名銷售專員），而我們相信這將大大促進我們penpulimab (AK105)的商業化。

### 醫療事務

我們將迅速組建一個醫療事務團隊，成員包括醫務主任及醫療科學聯絡員，主要負責啟動後臨床數據生成及醫療溝通。現時，我們與合作夥伴緊密合作，利用其媒體資源提高我們候選藥物的市場意識及知名度。我們的醫療事務團隊將重點組織學術研討會及會議、贊助研究者領導的臨床試驗、提供學術諮詢服務以及開發合作臨床解決方案。

### 市場准入

我們將聘用醫藥分銷商，並已經開始與這些公司進行討論，以準備我們的候選藥物一旦獲批後進行商業化，並草擬與其合作的條款。我們正開始並打算繼續支持由眾多研究人員主導的臨床試驗，以生成本地臨床數據並積累相關的臨床經驗，這些經驗將支持我們未來獲批產品在臨床上的使用。



---

## 業 務

---

### 客戶

於往績記錄期內，我們的收入主要來自與授出產品許可有關的客戶預付款及里程碑付款。

據董事所知，董事、其各自聯繫人或緊隨[編纂]完成後持有我們已發行股本5%以上的任何股東，概無於往績記錄期內持有我們任何客戶的任何權益。

### 原材料和供應商

當我們啟動開發新的候選藥物時，我們在自身的設施中獨立開發細胞株。我們有一個主細胞庫，在兩個地點有單獨分開的複製本，並從主細胞庫中創造工作細胞庫。

我們向全球各地業內領先且聲譽卓著的生產商和供應商採購用於開發和生產候選藥物的設備。我們定期從多名聲譽良好的第三方供應商購買細胞培養基。我們聘請合同研究組織和諮詢顧問來管理、開展和支持我們在中國的臨床試驗。有關更多詳情，請參閱「我們的平台－臨床開發」。

我們的採購包括原材料、研發服務所需的第三方承包服務、機器和設備以及行政服務。截至2018年12月31日止年度及截至2019年9月30日止九個月，我們向最大供應商支付的採購金額分別約佔我們總採購額的27.5%及14.3%。同期，向我們的五大供應商支付的購買額分別約佔我們總採購額的62.5%及53.0%。於往績記錄期內我們的五大供應商均為獨立第三方。董事、其各自的聯繫人或據董事所知緊隨[編纂]完成後擁有我們已發行股本5%以上的任何股東，概無於往績記錄期內擁有我們任何五大供應商的任何利益。

為了我們的生產活動，我們已經與首選的原材料供應商建立了合作關係，而我們相信這些原材料供應商有足夠能力滿足我們的需求。此外，我們相信市場上有足夠來源可替代該等供應，並已經就這些原材料制定了替代採購策略。



## 業 務

### 獎項及認可

本公司曾獲得眾多獎項，包括就我們開發創新藥的努力獲頒的四個國家級及七個省級研究補助。下表載列本公司獲得的部分關鍵研究補助。

候選藥物	撥款類型	撥款機構	項目名稱	撥款日期	批准撥款金額
AK101 (IL-12/IL-23)	「重大新藥創製」 科技重大專項	國家衛生計生委	針對已驗證 第二代自身免疫 性疾病靶點IL-12/ IL-23的單克隆抗體 (AK101)	2017年 12月28日	人民幣 294萬元
AK112 (PD-1/VEGF)	「重大新藥創製」 科技重大專項	國家衛生計生委	創新免疫檢查 點抗體候選藥物 (AK112)	2017年 12月28日	人民幣 168萬元

下表載列我們自中國的相關機構和組織獲得的以認可我們研發能力的一些重要認證及獎項：

年份	獲獎單位	認可／獎項	鑒定組織
2018年	康方生物	AK104 (PD-1/CTLA-4)作為「2017年 中國醫藥生物技術十大進展」	中國醫藥生物技術 協會和《中國醫藥 生物技術》雜誌
2015年	康方生物	國家技術轉移示範機構	國家科技部
2014年	康方生物	廣東省蛋白質工程及抗體藥物開發 工程實驗室	廣東省發展和改革 局

## 業 務

### 競爭

我們所處的行業競爭激烈並且瞬息萬變。儘管我們相信我們的完全集成化平台、穩健的臨床和臨床前試驗階段的候選藥物產品管線以及經驗豐富的領導團隊為我們提供競爭優勢，但我們也面臨來自眾多不同方面的潛在競爭，這些競爭對手正致力於開發的療法乃針對我們所開發候選藥物治療的相同適應症。這些對手包括主要製藥公司如默克、Bristol-Myers Squibb (百時美施貴寶)、Roche (羅氏)、江蘇恒瑞、齊魯製藥及海正藥業；專業製藥和生物技術公司如百濟神州、信達、君實及復宏漢霖；以及學術機構、政府機關和研究機構。我們成功開發和商業化的任何候選藥物都將會與現有藥物以及未來可能推出的任何新藥物進行競爭。

### 保險

我們認為我們所投購的保險符合市場慣例且對我們的業務而言屬足夠。我們目前持有汽車保險、商業意外保險、臨床試驗責任保險及財產保險。我們並無投購產品責任險。

### 僱員

下表載列截至最後實際可行日期我們按職能劃分的僱員明細：

職能	人數	百分比
研發	107	29.3%
臨床	86	23.6%
生產	92	25.2%
採購	14	3.8%
銷售、一般及行政	66	18.1%
總計	<b>365</b>	<b>100.0%</b>

截至最後實際可行日期，我們在中山有289名僱員，在廣州有35名僱員、在北京有29名僱員及在中國其他地區有10名僱員。

---

## 業 務

---

### 與主要管理及研究人員訂立的僱傭協議

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

我們相信我們與僱員保持良好的工作關係，且我們並無遭遇任何重大的勞資糾紛或在就營運招聘員工方面遇到重大困難。

### 培訓及發展

我們為新僱員提供正式及全面的公司層面和部門層面培訓繼而在職培訓。我們亦不時向僱員提供培訓和發展計劃，以確保彼等了解及遵守我們的各種政策和程序。鑒於我們的重點乃為我們的藥物開發流程營運一個全面集成的平台，故部分培訓一般由不同團隊及部門聯合開展，該等團隊及部門負責不同的職能，但在日常營運中彼此合作或互相支持。

### 僱員福利

我們的薪酬包括薪金、花紅、僱員公積金及社保供款以及其他福利。我們已根據適用法律及法規為僱員作出社會保險基金（包括退休金計劃、醫療保險、工傷保險、失業保險及生育保險）及住房公積金供款。於往績記錄期內，我們未能及時繳納足額社會保險保金供款，但所涉金額並不重大，不會對我們的營運構成任何重大不利影響。截至最後實際可行日期，相關監管機關並無就我們的社保或住房公積金供款施加任何罰款或處罰，我們亦無接獲任何指令規定我們須支付於往績記錄期內產生而未償付的供款金額。我們已就往績記錄期內的不足款項作全數撥備，並將於相關監管機關要求時即時繳付不足金額。除上文所披露者外，截至最後實際可行日期，我們於所有重大方面均遵守中國法律項下適用於我們的各項法定社會保險基金及住房公積金責任。

---

## 業 務

---

### 土地及物業

我們擁有位於中山火炬開發區的主園區，該園區目前容納我們的行政辦事處、我們的GMP試點工廠及我們的中山生產設施。我們的主園區包含1,845平方米的辦公空間。我們的GMP試點工廠佔地面積為306平方米，包括我們的一期生產設施，配備50L、200L及250L一次性生物反應器。我們的中山生產設施佔地面積約3,200平方米，可容納1,700L的生物反應器。除該現有容量外，我們能夠再加入兩個1,000L的生物反應器，此將會把中山生產設施的總容量提升至3,700L。我們是華南地區首個融合GE FlexFactory中央控制系統技術的生物製藥生產設施，使我們的中山設施非常適合作為多產品生產設施，因我們可通過縮短各批之間的清洗及改變用途的時間和增加每年的批量生產週期數，在各種候選藥物之間靈活地擴大生產或轉產。我們的中山設施亦配備一條可每小時處理至多6,000瓶的填充／封裝瓶線，且能夠同時容納10mL及2mL製劑。

除我們在中山的主園區外，我們亦正在廣州興建另外一個生產設施。我們的廣州生產設施正興建於一幅面積為56,573平方米的土地上，估計總共可容納最多合共40,000L容量的生物反應器這包括在該土地上一期施工中配備的八個2,000L生物反應器，總容量達16,000L，預期於2020年年底前完成安裝及投入營運。此外還包括規劃中的8,000L生物反應器容量，預期將由我們與東瑞製藥根據合資協議合作安裝。

未來，我們亦可能物色其他具有經濟前景的場地，以進一步擴展我們的生產能力。

### 知識產權

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

截至最後實際可行日期，我們擁有(i)16項在中國獲授的專利，(ii)1項獲授專利及1項在美國獲批准的專利及(iii)93項待批准的專利申請，包括22項中國專利申請、3項美國專利申請、13項專利合作條約項下的專利申請以及55項在其他司法管轄區與我們的若干候選藥物及技術有關的專利申請。

---

## 業 務

---

截至最後實際可行日期，就我們的四種核心候選藥物（即AK104 (PD-1/CTLA-4)、penpulimab (AK105) (PD-1)、AK101 (IL-12/IL-23)及ebronucimab (AK102) (PCSK9)）而言，我們擁有4項獲授的中國專利、12項待批准的中國專利申請、1項獲批准的美國專利、2項待批准的美國專利申請、3項待批准的PCT申請及30項其他司法管轄區的專利申請。特別是：

- AK104：截至最後實際可行日期，就AK104而言，我們擁有1項獲授的中國專利、3項待批准的中國專利申請以及1項已在美國及其他14個司法管轄區進入國家階段的PCT申請。未計入通過專利期延長或調整或由於提交終止免責聲明而縮短期限所可能獲得的任何延長，預計該項中國專利將於2036年到期。
- Penpulimab (AK105)：截至最後實際可行日期，就penpulimab (AK105)而言，我們擁有1項獲授的中國專利、4項待批准的中國專利申請以及1項已在美國及其他14個司法管轄區進入國家階段的PCT申請。未計入通過專利期延長或調整或由於提交終止免責聲明而縮短期限所可能獲得的任何延長，預計該項中國專利預計將在2036年到期。
- AK101：截至最後實際可行日期，就AK101而言，我們擁有1項獲授的專利及3項待批准的中國專利申請。未計入通過專利期延長或調整或由於提交終止免責聲明而縮短期限所可能獲得的任何延長，預計該項中國專利將於2033年到期。
- Ebronucimab (AK102)：截至最後實際可行日期，就ebronucimab (AK102)而言，我們擁有1項獲授的中國專利、1項獲批准的美國專利、2項待批准的中國專利申請，以及1項已在美國及其他2個司法管轄區進入國家階段的PCT申請。未計入通過專利期延長或調整或由於提交終止免責聲明而縮短期限所可能獲得的任何延長，預計該等中國及美國專利將分別於2035年及2036年到期。

## 業 務

下表概述本公司或合營企業就我們的臨床及臨床前候選藥物所獲授的重大專利及所提交的專利申請的詳情。

產品	專利保護範圍	司法管轄 權區	狀態	申請人	專利到期 <sup>(1)</sup>	康方生物的 市場商業權利
PD-1/CTLA-4 雙特异性抗体、其藥物成 份及用途	針對CDR、輕重鏈可 變區序列和藥物用途	中國	已授出	康方藥業	2036年	中國內地的 所有權利
	針對CDR、輕重鏈可 變區序列和藥物用途	PCT <sup>(2)</sup> (進入國 有化階段)	待批准	康方藥業	2037年	在全球內的 所有權利
PD-1單克隆抗体、其藥物 成份及用途	針對CDR、輕重鏈可 變區序列和藥物用途	中國	已授出	正大天晴 康方	2036年	中國內地的 所有權利
	針對CDR、輕重鏈可 變區優序列和藥物用 途	PCT (進入國 有化階段)	待批准	康方生物	2037年	在全球的 所有權利
一種阻斷白介素-12/p40 功能的單克隆抗體，其 編碼基因和應用	針對抗白介素12 p40抗 體的輕重鏈可變區序 列和藥物用途	中國	已授出	康方生物	2033年	中國內地的 所有權利
抗p40蛋白域抗體及 其用途	針對抗白介素12 p40抗 體的CDR、輕重鏈可 變區序列和藥物用途	中國	待批准	康方生物	2039年	中國內地的 所有權利
PCSK9抗体、其藥物成份 及其用途	針對CDR、輕重鏈可 變區序列和藥物用途	中國	已授出	康融廣東	2035年	中國內地的 所有權利
	針對CDR、輕重鏈可 變區序列和藥物用途	PCT (進入國 有化階段)	待批准	康融廣東	2036年	在全球的 所有權利



## 業 務

產品	專利保護範圍	司法管轄權區	狀態	申請人	專利到期 <sup>(1)</sup>	康方生物的市場商業權利
抗白細胞介素-17A抗體、其藥物成份及其用途	針對CDR、輕重鏈可變區序列和藥物用途	中國	待批准	康方生物	2038年	中國內地的所有權利
	針對CDR、輕重鏈可變區序列和藥物用途	PCT	待批准	康方生物	2039年	在全球的所有權利
PD-1/VEGF-A的雙特異性抗體、其藥物成份及其用途	針對CDR、輕重鏈可變區序列和藥物用途	中國	待批准	康方生物	2038年	中國內地的所有權利
抗IL-1 $\beta$ 的抗體、其藥物成份及其用途	針對CDR、輕重鏈可變區序列和藥物用途	中國	待批准	康方生物	2038年	中國內地的所有權利
一類抗血管內皮生長因子受體VEGFR-2的單克隆抗體及其編碼基因和應用	針對CDR、輕重鏈可變區序列和藥物用途	中國	已授出	康融廣東	2036年	中國內地的所有權利
抗人IL-4RA的抗體及其用途	針對CDR、輕重鏈可變區序列和藥物用途	中國	待批准	康方生物	2038年	中國內地的所有權利
CTLA-4單克隆抗體、其藥物成份及用途	針對CDR、輕重鏈可變區序列和藥物用途	中國	已授出	康方生物	2034年	中國內地的所有權利
	針對CDR、輕重鏈可變區序列和藥物用途	PCT (進入國有化階段)	待批准	康方生物	2035年	在全球的所有權利
抗人p40蛋白域抗體及其用途	針對CDR、輕重鏈可變區序列和適應症	中國	待批准	康方生物	2039年	中國內地的所有權利

## 業 務

產品	專利保護範圍	司法管轄 權區	狀態	申請人	專利到期 <sup>(1)</sup>	康方生物的 市場商業權利
抗CTLA4-抗PD-1雙 特异性抗體	針對CDR、輕重鏈可 變區序列和藥物用途	中國	待批准	康方藥業	2039年	中國內地的 所有權利
抗人IL-4RA的抗體及 其用途	針對CDR、輕重鏈可 變區序列和藥物用途	中國	待批准	康方生物	2039年	中國內地的 所有權利
	針對CDR、輕重鏈可 變區序列和藥物用途	PCT	待批准	康方生物	2039年	在全球的 所有權利

附註：

- (1) 專利到期日乃根據申請現況估計得出。基於現行法律法規，概無專利合資格延期。
- (2) 「PCT」指專利合作條約。

截至最後實際可行日期，我們用於我們在整個藥物研發和生產過程中的各種創新技術（包括與接種、細胞培養、色譜和生物反應器有關的技術）獲授7項中國實用新型專利。此等實用新型專利的期限自提交之日起為期十年，預計將在2023年及之後到期。

單個專利的期限可能因獲授所在的國家不同而各異。在我們提交專利申請的大多數國家（包括中國和美國），獲授專利的期限通常是從在適用國家提出非臨時專利申請的最早申請日期起計為期20年。在美國，於若干情況下，可通過專利期限調整延長專利的期限，專利期限調整准許延長專利期限，以解決美國專利及商標局（「USPTO」）的行政延誤（超出申請過程中專利申請人自身導致的延誤），或倘一項專利因另外一項具有較早到期日的共同擁有的專利而最終被拒絕受理，則專利期限可能會縮短。

此外，對於在美國及歐洲獲授的任何專利，只要我們符合獲得此類專利期限延期的適用要求，我們有權延長專利期限。例如，在美國，我們可以申請將一項專利期限延期最多五年，作為對臨床試驗期間及在1984年藥物價格競爭和專利期恢復法（簡稱哈奇維克斯曼修正案）指導下FDA監管審查程序期間損失的專利期的補償。延期的確切時間取決於我們在臨床研究中花費的時間，以及自FDA獲得新藥申請的批准所需時間；惟專利期限延長的餘下期限不得超過自產品獲批日期起總共14年期限，一項專利

---

## 業 務

---

僅可延期一次，僅聲明覆蓋獲批藥品、其使用方法或生產方法的專利方可延期。在若干其他國外司法管轄權區，也可獲得類似的延期以補償監管方面的延遲。概無保證我們會收到涵蓋在研產品的任何專利的任何專利期限延期，且即使授予專利期限延期，延期的時間也可能少於請求的時間，並且該延期項下的索賠範圍可能不足以保護我們的競爭地位。

專利提供的實際保護因素索償類型及國家不同而各異並取決於多種因素，包括專利類型、其覆蓋範圍、可獲得的任何專利期限延期或調整、在特定國家可獲得的法律補救措施以及專利的效有和可執行性。我們無法保證能就任何我們自有或經授權而待批准專利申請或將來可能提交的任何該等專利申請獲授專利，我們亦不能保證我們的任何自有或獲許可使用的獲授專利或將來可能獲授的任何專利可在商業方面用於保護我們的候選藥物及該等藥物的生產方法。

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

然而，該等協議可能無法為我們的商業秘密及／或機密信息提供足夠保護。該等協議亦可能遭違反，導致我們的商業秘密及／或機密信息被濫用，而我們或無法對於該等違約採取充分補救措施。此外，我們的商業秘密及／或機密信息可能會被第三方知曉或獨立開發或被我們對其披露有關信息的合作夥伴濫用。儘管我們為保護我們的數據及知識產權已採取相關措施，然而未經授權方可能會在未經我們同意的情況下嘗試或成功複製我們產品的某方面內容或獲取並使用我們認為屬專有信息的資料。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及專有信息。



我們亦通過維持我們經營場所的實體安全以及我們信息技術系統的實體及電子安全，竭力維護我們數據及商業秘密的完整性及機密性。儘管我們為保護我們的數據及

---

## 業 務

---

知識產權已採取相關措施，然而未經授權人士可能會嘗試或成功獲取並使用我們認為屬專有信息的資料。有關與我們知識產權有關的風險的概況，請參閱「一 風險因素一 與我們的知識產權有關的風險」。

我們以「康方生物」品牌名稱開展業務。截至最後實際可行日期，我們在中國註冊了六個商標（包括 、AKESOBIO、康方生物、Akesobio Biopharma及 ），並在中國提交了八項商標申請。我們亦是2個域名的註冊擁有人，並且不可撤銷地擁有akesobio.com及akesobiopharma.com兩個域名的授權。

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

截至最後實際可行日期，我們並無捲入有關侵犯任何知識產權而面臨威脅或待決且我們可能成為其中申索人或被告人的任何訴訟，且我們並無收到任何有關的申索通知。

進一步資料，請參閱本文件附錄四「法定及一般資料一有關本公司業務的進一步資料一知識產權」。

### 環境事宜及工作場所安全

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

我們的環境、健康和安全（「EHS」）部門負責監督和執行我們在營運過程中遵守環境、健康和安全的法律法規的情況。這項責任由EHS部門的獨立團隊通過培訓；制定及實施戰略、政策、標準和指標；通過一組協調員傳達環境、健康和安全的政策及程序；對環境、健康和安全的檢查；以及通過組建一支志願現場急救團隊進行事故反應規劃和實施來執行及分擔。

---

## 業 務

---

某些專業的責任領域指定由具有相關專業知識和經驗的主題專家組成的團隊負責。例如，我們的生物安全主題專家負責生物安全培訓、我們的操作符合生物安全相關法律要求的情況、生物安全風險評估及審查我們在發生任何生物安全緊急情況時將採取的糾正措施和預防措施(「CAPA」)。

我們的生產設施不會大量產生除我們生物反應器排出的廢水以外的廢棄物。我們目前並沒有現場污水處理設施。我們的生物反應器所產生廢水由持牌第三方服務提供商運走進行異地處理。

本公司有史以來沒有發生過重大工傷事故。

### 法律訴訟及合規情況

#### 法律訴訟

我們受不時因我們日常業務過程引起的法律訴訟、調查及索賠所規範。我們亦可能提起法律訴訟，以保護我們的知識產權及其他權利。於2019年2月，我們針對四川科倫藥物研究有限公司(「四川科倫」，我們在中國開發人源化抗PD-L1單克隆抗體藥物的合作夥伴之一)及四川科倫藥業股份有限公司(四川科倫的唯一股東)提起違反合同索賠，乃因四川科倫未能根據我們與其訂立的合作協議(「科倫合作協議」)履行其合同義務，按照若干出資安排向我們支付我們於所得款項的應佔部分。在我們的索賠中，我們要求賠償總額約1.8百萬美元。2019年7月，四川科倫提出反索賠，並指稱我們未履行科倫合作協議規定的合同義務。在其反索賠中，四川科倫要求退還我們已收取的人民幣1百萬元及要求賠償總額約人民幣20.2百萬元。截至最後實際可行日期，法院正在審議Sichuan Kelun的反索賠，涉及其初步程序問題，而訴訟尚未進入實質性聽證階段。董事認為上述法律訴訟不會對本公司的業務及營運產生重大不利影響。

除上文所披露者外，本公司或任何董事概非任何重大訴訟、仲裁或行政程序，並且於最後實際可行日期，我們並不知悉有任何未了或針對我們或任何董事提起而構成威脅的重大訴訟、仲裁或行政程序。我們或會不時成為我們日常業務過程中發生的各種法律或行政程序的當事方。

---

## 業 務

---

### 法律合規

截至最後實際可行日期，我們並無發生任何董事相信會個別或整體上對本公司整體造成重大營運或財務影響的不合規事件。

### 許可、執照及其他批文

我們的中國法律顧問已告知，截至最後實際可行日期，我們的中國附屬公司已取得開展經營所需的所有重大執照、許可及批准。

### 風險管理及內部控制

#### 風險管理

我們意識到風險管理對我們業務營運的成功至關重要。我們面臨的主要營運風險包括整體市況及中國和全球生物製藥市場的監管環境變化，我們開發、生產候選藥物並將其商業化的能力以及我們與其他製藥公司競爭的能力。有關對我們所面臨的各種風險及不確定因素的討論見「風險因素」。我們亦面臨各種市場風險。尤其是，我們面臨一般業務過程中產生的信貸、流動資金、利率及貨幣風險。有關該等市場風險的討論見「財務資料－有關市場風險的定量及定性披露」。

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

以下主要準則概述了本集團有關風險管理及內部控制的方法：

- 我們的審核委員會審查及管理與我們的業務營運有關的整體風險，包括：  
(i) 檢討及批准風險管理政策以確保與我們的企業目標一致；(ii) 檢討及批准我們的企業風險承受能力；(iii) 監察與我們業務營運有關的最大風險並由管理層處理相關風險；(iv) 根據我們的企業風險承受能力審查企業風險；及  
(v) 監察並確保於本集團內恰當應用風險管理框架。



---

## 業 務

---

- 我們已指定一名高級管理人員，他將負責(i)制定風險管理政策並審閱本公司的重大風險管理問題；(ii)向本公司相關部門提供風險管理方法方面的指導並監督相關部門執行我們的風險管理政策；及(iii)向我們的審核委員會報告重大風險。
- 本公司相關部門(包括但不限於財務部及人力資源部)負責實施風險管理政策及執行每日風險管理常規。為正式確定本集團的風險管理並設定一套通用的透明度及風險管理績效水平，相關部門會(i)收集涉及其營運或職能的風險信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響其目標的所有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)每年編製風險管理報告供首席執行官審閱；(iv)持續監察與彼等營運或職能有關的主要風險；(v)必要時實施適當的風險應對；及(vi)制定及維持恰當機制以促進風險管理框架的應用。

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

### 內部控制

董事會負責設立內部控制系統並審查其成效。我們已聘請一名獨立內部控制顧問(或內部控制顧問)就本公司及主要營運附屬公司的內部控制執行若干商定程序或內部控制審查，並就本集團實體層面控制及內部控制若干程序的情況報告真實的調查結果，包括財務報告及披露控制、應收賬款管理、採購、應付賬款及付款、固定資產管理、人力資源及工資管理、現金及資金管理、存貨管理、信息系統整體控制、稅項管理、合約管理、保險管理、研發以及無形資產管理。內部控制顧問於2019年2月進行了內部控制審查，於2019年11月及2020年1月作出跟進審查。截至最後實際可行日期，概無有關本集團內部控制的重大未決事項。

---

## 業 務

---

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

- 我們已採納若干與業務營運各個方面有關的措施及程序，諸例如關連方交易、風險管理、保護知識產權、環境保護及職業健康與安全。有關更多資料，請參見「一 知識產權」及「一 環境事宜及工作場所安全」。作為僱員培訓項目的一部分，我們定期向僱員提供有關該等措施及程序的培訓。我們的內部審核部門進行現場審核工作，以監督我們內部控制政策的執行情況，並向我們的管理層和審核委員會報告發現的弱點並及跟進整改行動。
- 董事（負責監察本集團的企業管治）在法律顧問的幫助下亦會定期審閱我們在[編纂]後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們已設立審核委員會，(i)就外部核數師的委任及免職向董事作出推薦建議；及(ii)審閱財務報表並就財務報告提供意見以及監督本集團的內部控制程序。
- 我們已聘請新百利融資有限公司為我們的合規顧問，自[編纂]後首個財政年度結束前就有關上市規則事宜向董事及管理團隊提供意見。預期合規顧問將確保[編纂]後我們根據本文件「未來計劃及[編纂]用途」一節使用融資，並就相關監管機構的規定及時向我們提供支持及意見。
- 我們計劃聘請一間中國律師事務所向我們提供意見，使我們在[編纂]後及時了解中國法律法規。我們將持續安排由外部法律顧問不時（倘必要）及／或任何合適的認證機構提供各種培訓，以令董事、高級管理層及相關僱員及時了解最新的中國法律法規。
- 我們在銷售及市場推廣活動中對銷售人員及分銷商中維持嚴苛的反貪污政策，且我們相信我們將因此而不易受中國政府為糾正醫藥行業腐敗行為所採取日益嚴厲措施的影響。我們亦確保我們的銷售及市場推廣人員遵守適用的推廣及廣告規定，包括推廣有關藥物用於未獲批准用途或患者群體（亦稱為非適應症使用）方面的限制以及行業贊助科教活動方面的限制。