

業 務

概覽

我們是中國一家臨床階段新藥開發商，專注於自主研發潛在同類首創及同類最佳癌症藥物及其他AR相關疾病藥物。我們的主要在研藥物普克魯胺是一款潛在同類最佳藥物，正在中國進行針對mCRPC的III期臨床試驗，在美國進行II期臨床試驗以及針對乳腺癌的臨床試驗。我們的使命是成為創新療法研究、開發及商品化的全球領導者，專注於大量未獲滿足的醫療需求的適應症，尤其AR相關的範疇。

我們的在研藥物組合用於治療市場潛力大的主要癌症類型及其他AR相關疾病。根據弗若斯特沙利文報告，就2014年至2018年新病例的增長率而言，前列腺癌是中國主要癌症類型中增長第二快的癌症，而乳腺癌是2018年全球女性最常見的癌症類型。根據弗若斯特沙利文報告，於2018年，在中國雄激素性脫髮（一種AR相關疾病）的30歲至70歲男性患者超過92.8百萬人，而在美國30歲至70歲的男性患者總數超過31.1百萬人。

截至最後實際可行日期，我們已開發出五種在研藥物，包括五種已在中國、美國及／或中國台灣取得開始臨床試驗批准的臨床階段在研藥物。該等臨床階段在研藥物包括一種III期小分子在研藥物、一種II期小分子在研藥物、一種II期單克隆抗體在研藥物、一種I期mTOR抑制劑在研藥物及一種hedgehog信號轉導途徑抑制劑（我們已於2020年2月獲得IND批准）如下：

- **普克魯胺 (GT0918)**：普克魯胺為我們的主要在研藥物，正在中國進行mCRPC III期臨床試驗，計劃於2020年提交NDA。普克魯胺亦正在美國進行mCRPC II期臨床試驗。普克魯胺是用於治療mCRPC的潛在同類最佳小分子AR拮抗劑，乃基於經精心研究的AR機制，並具有向下調節AR表達的創新化學結構。除就mCRPC進行臨床試驗外，我們在中國就普克魯胺目前正與Exemestane、Letrozole及Fulvestrant作聯合治療進行Ic期臨床試驗。我們預期於隨後的臨床試驗中重點關注轉移性乳腺癌患者庫中的AR +患者。
- **福瑞他恩 (KX-826)**：目前正在中國進行福瑞他恩針對雄激素性脫髮的II期臨床試驗，預計於2020年下半年招募首批患者。KX-826雄激素性脫髮Ib期臨床試驗亦正於美國進行，於2020年1月開始招募首批患者及我們預期於2020年完成該等試驗。福瑞他恩是我們正在利用自身抗雄激素相關科學知識開發作局部皮膚科用途的潛在同類首創小分子AR拮抗劑。現有的雄激素性脫髮治療方法存在副作用或其他局限性，我們認為該等因素可能會限制雄激素性脫髮治療方案的市場規模及增長。特別是，雄激素性脫髮的主要藥物Finasteride具有已知的不良性副作用，我們認為這對於大量患者在選擇治療主要屬美容的病症方面一直是一大顧慮。福瑞他恩是一種正在開發的局部治療方法，以局部阻止雄激素介導信號傳遞，而非有系統地降低雄激素水平，並且其代謝產物在體內顯著降低AR激

業 務

動劑活性，因而限制其副作用。我們相信福瑞他恩有可能重新定義雄激素性脫髮藥物的市場格局。

- *ALK-1 (GT90001)*：ALK-1正在中國台灣進行轉移性HCC Nivolumab（一種PD-1）聯合療法II期臨床試驗，是我們自輝瑞取得獨家全球許可的潛在同類首創抗體。我們預期在全球為ALK-1開展MRCT，並已就單一療法及聯合療法從CDE取得ALK-1的MRCT受理通知書。
- *迪拓賽替(GT0486)*：迪拓賽替於中國正就轉移性實體瘤處於I期臨床試驗。迪拓賽替是抑制mTORC1及mTORC2的第二代mTOR抑制劑，與僅抑制mTORC1的第一代mTOR抑制劑相比，具有更大的治療優勢。截至最後實際可行日期，全球尚無mTORC1/mTORC2雙重抑制劑獲批上市。我們認為，迪拓賽替有潛力成為首創mTORC1/mTORC2雙重抑制劑，可滿足尚未滿足的重大醫療需求。
- *Hedgehog/SMO抑制劑(GT1708F)*：GT1708F為一種hedgehog信號轉導途徑抑制劑。我們現研發主要用於治療白血病及BCC的GT1708F。我們已於2020年2月就GT1708F獲得國家藥監局的IND批准及我們預期於2020年第三季度開始招募患者。

除了五種臨床階段在研藥物外，我們還有多個處於發現階段的項目。我們建立了豐富且風險平衡的管線，以支持2021年開始的後續產品發佈。

業 務

下圖載列我們在研藥物的概況及其各自的機制、適應症及開發進展：

在研藥物	目標/機制	適應症 ⁽¹⁾	國家/地區	臨床前	IND備案 (已提交)(已受理)	I期	II期	III期	NDA
		mCRPC	中國	預期於2020年提交NDA申請 ^Δ					
		聯合阿比特龍作為治療mCRPC的聯合療法	中國	預期於2021年完成II期臨床試驗					
		聯合PARP抑制劑作為治療mCRPC的聯合療法	中國	Δ					
		聯合PD-1作為治療mCRPC的聯合療法	中國	Δ					
普克魯胺 (GT0918) (核心產品)	第二代AR 拮抗劑	mCRPC	美國	預期於2020年完成II期臨床試驗					
		轉移性乳癌*	中國						
		聯合Exemestane、Letrozole及Fulvestrant 作為治療轉移性乳癌的聯合療法*	中國						
		TNBC*	美國	Δ					
		雄激素性脫髮*	中國	預期於2020年完成II期臨床試驗					
福瑞他恩 (KX-826) (核心產品)	AR拮抗劑 (外用)	雄激素性脫髮*	美國	預期於2020年完成II期臨床試驗					
		尋常性痤瘡*	中國/美國						
ALK-1 (GT90001) ⁽³⁾	血管生成抑制劑	聯合PD-1作為治療轉移性HCC的聯合療法*	中國/台灣						
		肝癌* (單一療法或聯合療法)	全球MRCT						
迪拓賽昔 (GT0486)	mTOR多激酶抑制劑	轉移性實體瘤*	中國						
		白血病及BCC	中國						
GT1708F ⁽⁴⁾	Hedgehog/ SMO抑制劑	白血病及BCC	美國						
		前列腺癌及AR相關疾病							
		血癌							
		多種癌症							

附註：

- 除非註明為聯合療法，否則適用該適應症的療法指單一療法。除了我們目前正在中國開發以普克魯胺與阿比特龍聯合治療mCRPC的一線療法在研產品外，我們現有開發中的所有其他在研藥物均用作晚期治療（癌症適應症）。
 - 我們擬根據中期分析結果申請加快NDA，同時我們的III期臨床試驗正在進行。
 - 在輝瑞已分別在美國及意大利以及韓國及日本完成我們ALK-1作為晚期實體瘤（包括HCC）單一療法的兩項I期臨床試驗後，我們於2018年2月自輝瑞取得獨家全球許可開發及商業化ALK-1抗體。
 - 我們於2016年12月與蘇州雲軒醫藥科技有限公司訂立技術轉讓協議，以開發及商業化GT1708F。
 - 我們於2019年1月根據一份有關開發及商業化c-Myc抑制劑的技術轉讓協議從北京大學取得所有資料、數據及技術知識。
- * 指相關適應症的潛在同類首創在研藥物。
^Δ 我們已就相關適應症獲得IND批准。
[^] 我們已就單一療法及聯合療法從CDE取得ALK-1的MRCT受理通知書，預期接獲CDE批准後可繞過I期臨床試驗。

業 務

我們已建立一個綜合研發平台，以配合我們的藥物開發計劃。我們的研發計劃由資深科學家領導，他們在美國積累了數十年的藥物研發及創業經驗，共同為我們提供涵蓋小分子、生物製劑、化合物設計及商品化的綜合專業知識。我們的共同創辦人童博士及郭博士均被認定為有關企業家及創新人才的「千人計劃」的國家特聘專家。

我們已就普克魯胺在中國取得mCRPC相關NDA的情況制訂全面的商業化計劃。我們預期在蘇州自有的生產設施將於2020年第三季度可進行GMP生產，其後我們會逐漸將普克魯胺的生產從CMO轉移至自有的生產設施。我們亦已委聘嚴明明先生擔任銷售副總裁以領導我們的銷售及營銷團隊，彼於中國營銷前列腺癌藥物方面擁有豐富經驗，並開始招募一支預期由超過100名人員組成的銷售及營銷團隊。此外，我們相信僅需接受很少的額外產品教育即可獲得領先腫瘤學家的普遍臨床認可及實現市場滲透，因為第二代AR拮抗劑經過充分研究。普克魯胺為創新第二代AR拮抗劑，乃基於經精心研究的AR機制。

我們的優勢

風險平衡且豐富的在研藥物管線，聚焦擁有巨大市場潛力的主要癌症類型及其他AR相關疾病

我們持有風險平衡且豐富的在研藥物管線，包括五種臨床階段在研藥物。我們通過專注於尋求增量但顯著改善現有治療方案的同類最佳藥物，以及尋求顯著擴大目標適應症潛在市場的同類首創創新藥物來平衡我們產品組合中的風險。我們的臨床階段在研藥物包括一種III期小分子在研藥物、一種II期小分子在研藥物、一種II期單克隆抗體在研藥物、一種I期mTOR抑制劑在研藥物及一種已獲IND批准的信號轉導途徑抑制劑的在研藥物如下：

- **普克魯胺 (GT0918)**：普克魯胺是一種潛在同類最佳小分子藥物，與美國及其他司法權區獲批准藥物一樣具有經精心研究的AR機制及驗證靶點。
- **福瑞他恩 (KX-826)**：KX-826是潛在同類首創小分子AR拮抗劑藥物，我們相信其有可能重新定義雄激素性脫髮藥物的市場格局。現有的雄激素性脫髮治療方法存在副作用或其他局限性，我們認為這導致醫療需求明顯未得到滿足。
- **ALK-1 (GT90001)**：ALK-1是用於與其他PD-1結合治療各種實體瘤方面具有未開發潛力的同類首創抗體。
- **迪拓賽替 (GT0486)**：迪拓賽替是潛在同類首創第二代mTOR抑制劑，與第一代抑制劑相比，它同時抑制mTORC1及mTORC2，具有更大的治療優勢。

業 務

- *Hedgehog/SMO抑制劑(GT1708F)*：GT1708F為一種Hedgehog信號轉導途徑抑制劑。我們現研發主要用於治療白血病及BCC的GT1708F。

為了平衡我們在研藥物的風險回報潛力，我們在策略上專注於將我們的AR相關專長應用於為具有較大市場規模及發展潛力的適應症開發藥物，包括主要癌症類型。根據弗若斯特沙利文報告，全球前列腺癌及乳腺癌的總市場規模由2014年的248億美元增至2018年的386億美元，複合年增長率為11.7%，而在全球該等癌症類型的治療方案仍然有限。根據弗若斯特沙利文報告，2014年至2018年前列腺癌在新病例方面的百分比增長率在中國主要癌症類型中排名第二，並在全球十大癌症類型中最高。根據弗若斯特沙利文報告，於2018年，乳腺癌是全球女性最常見癌症類別。除專注於主要的癌症治療外，我們還將與AR相關的專業知識應用在其他未獲滿足的醫療需求領域，例如，通過開發福瑞他恩治療雄激素性脫髮症。根據弗若斯特沙利文報告，於2018年，中國30歲至70歲雄激素性脫髮的男性患者超過92.8百萬人，而在美國30歲至70歲雄激素性脫髮的男性患者總數超過31.1百萬人。

我們相信，我們風險平衡且豐富的在研藥物管線以及我們戰略性專注的適用症，為我們提供了一個能夠充分把握中國及美國的巨大市場潛力的強大平台。我們也相信，我們的在研藥物的創新品質使我們能夠靈活地將我們的在研藥物作為聯合療法，進而為我們提供另外一個能夠最大化我們的在研藥物管道的市場前景的渠道。

潛在的mCRPC同類最佳AR拮抗劑，構成AR相關癌症的潛在聯合療法的支柱

我們的主要在研藥物普克魯胺是第二代AR拮抗劑，目前正在中國進行mCRPC III期臨床試驗，計劃於2020年提交NDA。普克魯胺亦在美國進行mCRPC II期臨床試驗，預期於2020年完成。普克魯胺的臨床前及臨床研究分別於2011年及2017年獲認定為「重大新藥創制」科技重大專項。

根據弗若斯特沙利文報告，前列腺癌是一種診斷不足的疾病及中國增長最快的癌症之一，2014年至2018年新病例百分比增長率為10.4%，在中國十大癌症類型中排名第二。根據弗若斯特沙利文報告，大多數接受雄激素剝奪治療的前列腺癌患者最終會在接受治療後中位數18至24個月內病情惡化並發展成CRPC，而絕大多數CRPC會發展成mCRPC。根據弗若斯特沙利文報告，在患者人數不斷增加、國內藥物定價優勢、醫療保險報銷覆蓋範圍擴大、推出創新藥以滿足中國未獲滿足的前列腺癌醫療需求的帶動下，未來十年內中國前列腺癌藥物市場預計會顯著增長。

業 務

AR拮抗劑已成為治療前列腺癌的最重要手段之一。AR拮抗劑是一類經精心研究的藥物，而第二代AR拮抗劑恩扎盧胺是全球治療前列腺癌的一線藥物之一。普克魯胺是一種創新型第二代AR拮抗劑，乃基於經精心研究的AR機制。普克魯胺獨有的雙重作用機制不僅能夠有效地抑制雄激素與AR結合，並且能夠降低AR表達的生物學作用，進而降低癌細胞產生的頻率。我們臨床研究的結果顯示，普克魯胺對恩扎盧胺及阿比特龍治療失敗的患者具有潛在療效。根據我們現有的臨床數據，參與臨床試驗的超過600名普克魯胺用藥者並無癲癇發作情況，這證實普克魯胺的安全性更優，而鑒於其雙重作用機制及化學性質可向下調節AR表達，我們相信普克魯胺是用於治療mCRPC的潛在同類最佳藥物。

隨著進口藥恩扎盧胺於2019年11月在中國獲NDA批准用於治療mCRPC，我們相信普克魯胺已準備就緒成為中國獲批上市用於治療mCRPC的首款國內自主開發的第二代AR拮抗劑，這將讓我們可應對一個龐大且滲透空間巨大的市場。

聯合療法具有不同的作用機制，可提升功效及效益，是癌症治療領域頗具潛力的治療策略。AR拮抗劑能夠直接調節AR表達，因此經常用作AR相關疾病聯合療法的骨幹藥物。現有臨床數據顯示，普克魯胺對減少體內藥物暴露的若干酶類無誘導作用，故我們相信普克魯胺已準備就緒成為首選骨幹在研藥物。為了最大限度地發揮普克魯胺的潛力，我們考慮採用完善的藥物，以及我們自身及他方的在研藥物進行聯合治療。我們正在中國以阿比特龍為一線治療就普克魯胺聯合治療mCRPC進行III期臨床試驗。我們已在中國取得普克魯胺分別與PARP抑制劑及PD-1聯合治療mCRPC的臨床試驗批准。我們預期於2020年底前開展普克魯胺及PARP抑制劑聯合療法的臨床試驗，而我們現正評估聯合療法中將採用PD-1藥物的不同選項。

我們通過研究開發普克魯胺積累了大量關於AR的生物學數據和知識，進而增強了我們開發下一代AR降解劑的專業知識和能力。AR降解劑被認為是AR抑制劑（例如普克魯胺）的天然進化，並且有可能成為前列腺癌的新一代治療方案。我們用於治療前列腺癌及其他AR相關疾病的AR降解劑的開發工作正處於發現階段。

利用我們在AR相關研究方面的專業知識將普克魯胺的適應症擴展到乳腺癌

我們在抗雄激素領域積累的科學知識亦使我們能夠將普克魯胺的潛在適應症擴展到轉移性乳腺癌。我們在中國正在就與Exemestane、Letrozole及Fulvestrant作聯合治療進行Ic期臨床試驗。我們預期於隨後的臨床試驗中重點關注轉移性乳腺癌患者庫中的AR+患者。我們擬基於中國臨床試驗的結果制定在美國開展普克魯胺TNBC臨床試驗的策略。

業 務

根據弗若斯特沙利文報告，乳腺癌為2018年全球女性最常見的癌症類型。新乳腺癌患者人數在中國及美國於2014年至2018年亦分別以1.8%及3.4%的複合年增長率增長。我們認為，作為AR拮抗劑的普克魯胺與其他現有的乳腺癌治療方案有所不同，後者大多集中針對通常集中於雌激素受體(ER)相關的預後指標、孕激素受體(PR)及HER2。根據弗若斯特沙利文報告，約77%的乳腺癌患者為AR+，而現時對該等患者的治療結果並不理想。大量證據來源顯示，AR是乳腺癌的重要預後指標，而相較現有治療選項而言，AR拮抗劑是AR+乳腺癌雄激素治療的較佳選項。我們認為，針對AR的藥物(尤其第二代AR拮抗劑)將為轉移性乳腺癌治療提供新的作用機制，尤其是在聯合療法中與基於其他作用機制的藥物聯合用藥。我們認為普克魯安日後可能成為治療乳腺癌的同類首創藥物，並有潛力應對全球未獲滿足的龐大醫療需求。

擴大在研藥物以創造治療其他AR相關疾病(如雄激素性脫髮及尋常痤瘡)的新的市場機遇

我們能夠利用我們在普克魯胺開發過程中積累的AR相關科學知識，擴大我們的在研藥物並創造腫瘤科以外治療領域的新的市場機會。例如，我們正在開發的福瑞他恩為局部給藥AR拮抗劑及雄激素性脫髮、尋常痤瘡的其他潛在適應症的II期潛在同類首創藥物。我們分別於2018年4月及2018年6月在中國及美國取得福瑞他恩雄激素性脫髮適用症IND批准。我們於2019年7月在中國召開有關開展福瑞他恩針對雄激素性脫髮的II期臨床試驗的會議，並預計於2020年下半年招募首批患者。我們正於美國進行福瑞他恩針對雄激素性脫髮的Ib期臨床試驗，於2020年1月開始招募首批患者及我們預計將於2020年完成該等試驗。

根據弗若斯特沙利文報告，於2018年，中國30歲至70歲雄激素性脫髮的男性患者超過92.8百萬人，而在美國30歲至70歲雄激素性脫髮的男性患者總數超過31.1百萬人。當雄激素的存在抑制了頭髮在頭皮上的生長時，即發生雄激素性脫髮；因此，阻斷雄激素信號通路的AR拮抗劑具有治療雄激素性脫髮的潛力，以及由於雄性激素濃度過高而出現的其他病症如尋常痤瘡。

我們相信福瑞他恩有可能重新定義雄激素性脫髮藥物的市場潛力。目前，中國及其他地區雄激素性脫髮的主要治療方法是米諾地爾及非那雄胺，每種方法都有局限性，我們認為這導致針對雄激素性脫髮的治療的醫療需求明顯未得到滿足。根據弗若斯特沙利文報告，米諾地爾缺乏明確的機理證據。非那雄胺是一種口服5- α -還原酶II型抑制劑，具有不良的性副作用，包括性慾減退、勃起功能障礙及射精障礙，在臨床研究中第一年的發病率分別為1.8%、1.3%及1.2%。根據弗若斯特沙利文報告，非那雄胺的不良性副作用對於大量患者在選擇治療主要屬美容的病症方面一直是一大顧慮。福瑞他恩是為局部給藥而設的AR拮抗劑，直接作用於頭皮靶向治療部位。福瑞他恩的開發旨在通過與標靶組織中的雄激素與AR結合互相競爭，並非有系統降低雄激素水平，從而局部阻止雄激素介導信號傳遞。此外，基於截至最實際可行日期的藥理學研究和臨床試驗數據，福瑞他恩並無導致不良性

業 務

副作用。因此，我們認為福瑞他恩有可能吸引遠比現有治療方案更多的雄激素性脫髮患者，並重新定義雄激素性脫髮藥物的市場格局，具有進入其他AR相關疾病包括尋常痤瘡)市場的額外潛力。根據弗若斯特沙利文報告，截至2018年12月31日，中國及美國分別有118.9百萬及31.3百萬名10至25歲的患者患有尋常痤瘡。

一體化研發平台連同經驗豐富的科學家團隊，使我們能夠確保整個藥物開發流程優質高效

我們已建立一體化研發平台，從藥物發現至臨床試驗，一直支持我們的藥物開發項目。我們進行自主實驗室研究發現及選擇新化合物作為我們的潛在在研藥物，我們主要應用內部研發資源管理藥物開發流程，以確保流程滿足我們內部的質量標準。

通過開發普克魯胺及福瑞他恩，我們已在AR相關技術領域積累大量專業知識，並已開發領先的AR技術平台。相信我們已在AR信號通路、分子設計和PK/PD建模領域積累行業領先的專業知識。我們利用自身的AR技術平台成功地在中國將普克魯胺推進至III期臨床試驗，將普克魯胺的適應症擴大至轉移性乳腺癌，並已開發將福瑞他恩用於雄激素性脫髮及尋常痤瘡。

我們的研發工作由資深科學家領導，包括童博士，由其他九名海歸科學家支持，這些科學家在美國累積數十年醫藥研發及創業經驗，共同為我們提供涵蓋小分子、生物製劑、化合物設計及商業化領域的綜合專業知識。我們得益於我們科學家團隊的領導，彼等擁有一全球製藥巨頭參與藥物發現及開發流程的豐富經驗以及在海外生物科技公司的創業知識。行業經驗與創業知識相結合有助我們成功開發多元化的在研藥物組合。

我們的研發能力及藥物開發工作亦由許多擔任我們高級顧問的知名專家提供支持。該等專家包括Liang Tong博士(哥倫比亞大學終身教授兼生物科學系主任，專門從事蛋白質結構及功能研究)。Liang Tong博士深入參與我們藥物開發計劃的關鍵步驟，以於整個藥物開發過程中提供有價值指引及專業意見。

我們透過一體化研發平台自主開發在研藥物的能力，由我們與其他製藥公司之間透過許可安排展開的合作為補充。我們持有輝瑞有關開發和商業化ALK-1的全球獨家許可。我們的ALK-1是一款可能成為首款用於治療多種實體瘤的ALK-1靶點全人源單克隆抗體治療藥物的潛在同類首創藥物。輝瑞已在美國與意大利以及韓國與日本完成兩項ALK-1單藥治療晚期實體瘤(包括HCC)的I期臨床試驗。我們預期在全球進行ALK-1的MRCT，並已開始在中國台灣進行ALK-1與Nivolumab(一種PD-1)聯合用於治療轉移性HCC的II期臨床試驗。根據弗若斯特沙利文報告，中國是2018年全球肝癌患者人數最多的國家。

業 務

完善的商業化計劃推進快速上市及近期銷售轉換

我們擁有完善的普克魯胺（須取得NDA批准）商業化計劃，包括製造以及內部營銷及銷售的初始靈活性。我們正在興建自有製造設備生產普克魯胺進行商業銷售。然而，為確保普克魯胺獲NDA批准後快速上市，我們自國家藥監局取得MAH批准，使我們得以在自有製造設施完工前委聘CMO進行普克魯胺的商業生產。我們在江蘇省率先就臨床階段新藥試行MAH制度。我們已就臨床目的委聘一名CMO製造普克魯胺，並計劃繼續根據MAH批准委聘CMO，直至我們的自有製造設施於2020年第三季度達致GMP為止，這使我們可在普克魯胺獲NDA批准後靈活快速地啟動製藥流程。

營銷及銷售方面，我們相信我們在快速上市及後續市場滲透方面具備同等優勢。在中國銷售前列腺癌藥物方面具有豐富經驗的嚴明明先生加入本集團，擔任銷售副總裁，領導我們的銷售和營銷團隊。嚴明明先生亦具有在中國一家大型製藥公司建立一支全新銷售團隊的第一手經驗，我們相信此將有助於我們高效及有效地建立本身的銷售及營銷職能。我們相信僅需接受很少的額外產品教育即可獲得領先腫瘤學家的普遍臨床認可及實現市場滲透，因為第二代AR拮抗劑經過充分研究。普克魯胺為創新第二代AR拮抗劑，乃基於經精心研究的AR機制。

此外，我們在中國進行的普克魯胺臨床試驗已覆蓋48家擁有前列腺癌專家的醫院的患者，我們相信這已為我們的推出前市場培育奠定穩固基礎。進行普克魯胺臨床試驗的首席PI也是有影響力的關鍵意見領袖，定期在各類學術會議、研討會及座談會上與其他醫生及參與者交流意見或臨床試驗結果。我們相信，該等關鍵意見領袖對普克魯胺的意見將有助於在中國著名腫瘤學家中推動對普克魯胺的臨床接受，並加快其市場滲透。

我們相信管理層團隊的經驗將共同使我們處於執行我們商業化計劃的有利位置，相信會推進我們主要在研藥物普克魯胺的快速上市及近期銷售轉換，惟須取得NDA批准。

我們的策略

我們以成為全球創新療法研究、開發及商業化的領軍企業為使命，專注於醫療需求未獲滿足的適應症，尤其是AR相關領域。為此，我們計劃近期實施以下策略：

加速推進中國普克魯胺臨床開發、監管批准及商業推出進程

我們已在中國啟動普克魯胺mCRPC適用症III期臨床試驗，預期將於2020年前獲得中期分析結果，我們據此預期於2020年申請加快NDA。我們於2015年獲國家藥監局批准在中國進行mCRPC的普克魯胺I期至III期臨床試驗，而普克魯胺被歸類為重大專項項目及重大專項審批藥物。

業 務

我們預期我們位於蘇州的自有生產設施將於2020年第三季度準備好進行GMP生產，其後我們會逐步將普克魯胺的生產由CMO轉移至自有生產設施。我們亦已於2019年5月與浙江平湖市政府訂立一份協議，預期將在浙江平湖購買一塊面積為60畝的土地，用於修建普克魯胺及福瑞他恩相關API的製造設施。我們預期將於2020年年底或2021年第一季度開始建造我們於平湖的自有生產設施，且我們預期我們位於平湖的生產設施將於2023年第三季度準備好進行GMP生產，將主要用作生產普克魯胺及福瑞他恩。我們預期將建立一支具備豐富行業經驗的內部製造團隊，由在製藥行業擁有逾13年質量管理及項目管理經驗的生產部負責人領導。我們相信我們的生產準備計劃，加上我們的MAH批准，將使我們享有靈活性在普克魯胺獲NDA批准後迅速開始藥物生產。

此外，我們預期組建一支具有豐富行業經驗及可接觸相關治療領域最具影響力的KOL的內部銷售團隊。在中國銷售前列腺癌藥物（包括阿比特龍）方面具有豐富經驗的嚴明明先生加入本集團，擔任銷售副總裁，領導我們的銷售和營銷團隊。嚴明明先生亦具有在中國一家大型製藥公司建立一支全新銷售團隊的第一手經驗，我們相信此將有助於我們高效及有效地建立本身的銷售及營銷職能。我們已開始招募一支預期由約100名人員組成的銷售及營銷團隊。我們還計劃按需要擴大內部註冊團隊，以有效推進普克魯胺的NDA。截至2019年12月31日，我們的註冊部門有4名專職人員。

戰略性地推進普克魯胺在美國的臨床開發及擴展其適應症

我們計劃在美國戰略性地推進普克魯胺的臨床開發，作為使用阿比特龍或恩扎盧胺治療失敗的mCRPC患者的第二線單藥治療。我們亦計劃首先在中國開發普克魯胺與PARP抑制劑及PD-1抑制劑聯合療法，並可能在美國開發其他聯合療法。此外，除了我們正在中國進行針對轉移性乳癌的臨床試驗外，我們亦計劃在美國進行普克魯胺針對TNBC的臨床試驗。我們擬採用聯合療法初步將普克魯胺適應症擴展至前列腺癌及乳癌一線治療。我們亦擬將普克魯胺的適應症擴展至其他類型的AR相關癌症。恩扎盧胺成功將其適應症從最初於2012年批准的mCRPC擴展至其他類型的前列腺癌，並正在進行卵巢癌、肝癌、膀胱癌及涎腺導管癌的臨床試驗。我們認為普克魯胺有可能同樣擴展其適應症。我們亦相信，我們的抗雄激素相關科學知識將有助於我們抓住適應症擴展的機會。我們在美國的普克魯胺商業化計劃旨在與全球領先的製藥公司及當地分銷合作夥伴就銷售及營銷進行戰略合作。

我們可能進一步擴大我們普克魯胺臨床試驗在其他主要市場的地理覆蓋範圍。

業 務

繼續在中國及美國進行福瑞他恩的臨床開發

我們計劃利用我們在AR相關研究方面的專長，繼續在中國及美國進行福瑞他恩針對雄激素性脫髮的臨床開發。我們於2019年7月在中國召開有關開展福瑞他恩針對雄激素性脫髮的II期臨床試驗的會議，並預計於2020年下半年招募首批患者。我們亦正於美國進行福瑞他恩針對雄激素性脫髮的Ib期臨床試驗，於2020年1月開始招募首批患者及我們預計於2020年完成該等試驗。此外，我們亦正在開發一種治療尋常痤瘡的福瑞他恩凝膠配方。我們預計利用福瑞他恩針對雄激素性脫髮的臨床試驗中的PK及安全性數據，我們認為這將有助於加快針對尋常痤瘡的臨床試驗。我們相信，福瑞他恩具有龐大潛力重新定義雄激素性脫髮藥物市場格局及開拓AR相關尋常痤瘡市場。

繼續進行ALK-1的臨床開發作為單藥療法及聯合療法，並增加我們對生物製劑研發的關注

我們打算利用輝瑞的全球許可開發我們的ALK-1作為潛在的同類首創藥物，在配合多種抑制劑的聯合治療中有各種可能應用，用於治療各類實體瘤。

我們已開始在中國台灣進行對我們的ALK-1作為配合Nivolumab（一種PD-1）轉移性HCC聯合療法的II期臨床試驗，以尋求加快ALK-1的初始上市速度。我們已就單一療法及聯合療法從CDE取得ALK-1的MRCT受理通知書，並將根據ALK-1與Nivolumab（一種PD-1）聯合療法於中國台灣的臨床試驗結果，確定ALK-1的MRCT的策略。我們可能會尋求機會進行ALK-1與PD-1的其他聯合治療的臨床試驗。此外，輝瑞已分別在美國及意大利以及韓國及日本對我們的ALK-1作為單藥治療完成兩項晚期實體瘤（包括HCC）的I期臨床試驗，這使我們有充分能力進入更多市場。

我們亦計劃利用我們的生物製劑研發人員的專業知識來提升我們的生物製劑研發能力。我們亦與中國及美國的多家生物科技公司進行討論，以尋找生物製劑研發方面的潛在合作機會。

提升我們的專有研發能力，推動開發潛在同類首創及同類最佳藥物開發，特別是利用我們的PROTAC技術平台

我們已建立一個綜合的研發平台，並計劃繼續投資先進的實驗室設施，提升我們的研發基礎設施，以支持我們的藥物開發計劃。我們計劃聘請及留住有才能的科學家及研發人員，提供與行業領軍者合作的廣泛機會，建立充分的基礎設施支持，提供有競爭力的薪酬待遇，實施僱員激勵計劃以使其長期利益與本集團發展等活動保持一致。由於我們繼續開發PROTAC等新的在研藥物和技術，故我們的一體化研發平台和經驗豐富的研究人員有助於我們的藥物開發計劃，對我們未來的研發工作至關重要。PROTAC是一個新型藥物發現技術平台，用於靶向及／或降解不可成藥及癌基因突變體驅動因子，從而驅動對靶向療法的抗性。我們目前正在採用PROTAC技術，旨在為全球未滿足醫療需求的癌症患者開發AR降級藥和其他降級藥。於2020年3月，我們自國家知識產權局收到其PROTAC專利申請的收訖單據。

業 務

我們相信，我們對研發基礎設施及人才的持續投入將有助於我們推進臨床階段在研藥物的臨床開發，以及我們現有及未來在研藥物的臨床前開發。

通過許可引進、對外許可及合作機會探索與全球製藥公司的潛在戰略合作

我們獲得輝瑞的獨家全球許可開發及商業化ALK-1，我們擬通過許可引進、對外許可及合作的方式探索與全球製藥公司進行戰略合作的其他機會，以支持我們的藥物開發計劃及在研藥物商業化。我們相信，我們與輝瑞的關係足以證明我們強大的業務發展及研發實力，同時為我們開拓日後與其他跨國製藥公司的潛在合作打下基礎。我們計劃在藥物開發過程的各個方面尋求合作機會，包括臨床前技術、臨床聯合療法及商業化。例如，我們擬尋求與全球製藥公司開發聯合療法的合作機會。我們亦打算尋求在雄激素相關治療領域的戰略合作機會，以利用我們在該領域的專業知識及豐富經驗。

我們在研藥物的產品管線

我們的臨床階段在研藥物

我們的核心產品 – 普克魯胺(GT0918)(mCRPC)

普克魯胺是小分子二代AR拮抗劑。我們目前開發普克魯胺用於治療mCRPC及AR+轉移性乳腺癌。

普克魯胺用於治療前列腺癌及AR+乳腺癌的臨床前及臨床研究分別於2011年及2017年獲認定為「重大新藥創制」科技重大專項。

我們於2010年4月開始普克魯胺的臨床前研究。我們於2015年獲國家藥監局批准在中國進行普克魯胺的mCRPC I期至III期臨床試驗，而普克魯胺被分類為重大專項及重大新藥，需經過特別審核程序。我們分別於2016年及2017年完成普克魯胺的mCRPC I期及II期臨床試驗，並於2018年5月在中國開始普克魯胺的mCRPC III期臨床試驗。

我們正在美國進行普克魯胺的mCRPC II期臨床試驗。

我們於2018年獲CDE批准就我們的普克魯胺與阿比特龍聯合用藥作為治療mCRPC的一線聯合療法進行III期臨床試驗，且正於中國進行普克魯胺配合阿比特龍聯合療法III期臨床試驗。

業 務

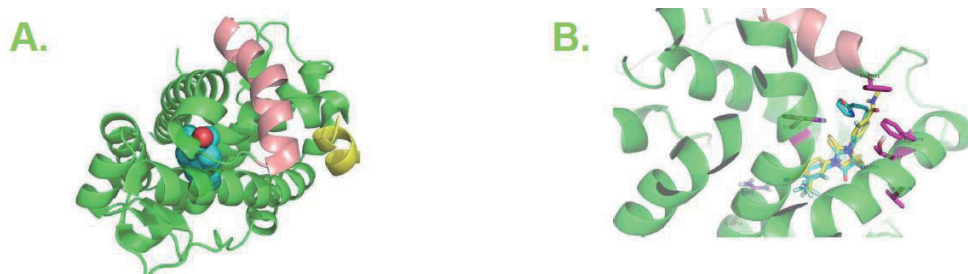
作用機制

AR的再激活在前列腺癌生長中，尤其是在CRPC的進展中起到關鍵作用。累積的數據已經證明AR的再激活乃由AR擴增，AR濃度過高及AR配體結合結構域（「LBD」）中的突變以及AR剪接變體引起。AR再激活亦驅動對AR靶向療法的抗性，包括第一代和第二代AR拮抗劑，例如比卡魯胺和恩扎盧胺。

已經發現通過普克魯胺的新型AR結合姿勢透過克服AR再激活可抑制雄激素與AR結合，並誘導mCRPC患者的AR表達下降。普克魯胺與AR LBD結合口袋結合，其結構將AR helix 12推離，導致AR helix 12與AR LBD口袋之間的相互作用減少，並增加對AR LBD的結合力。這與其他AR阻滯劑如恩扎盧胺形成獨特而顯著的差異。

此外，普克魯胺可以顯著抑制雄激素誘導的野生型AR反激活，並且還阻斷了針對AR靶向治療產生的測試突變體AR的轉錄活性，包括將恩扎盧胺和Apalutamide從拮抗劑轉化為激動劑活性的AR F877L突變。

下圖展示基於計算機建模的普克魯胺與AR LBD結合的作用機制：



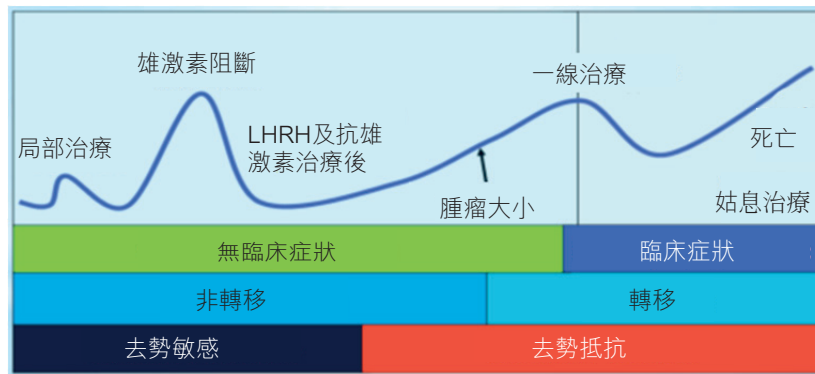
資料來源：本公司

在圖A中，AR激動構象helix 12在salmon中標記，co-regulator peptide以黃色標記。圖B展示普克魯胺與AR LBD的結合，其與AR helix 12 (via3-(噁唑-2-基)丙基)產生額外的疏水相互作用，增強了結合力並將AR helix 12從AR LBD推開。

業 務

目前的治療方法及局限性

下圖列示前列腺癌不同階段目前通常所採用的治療方法：



資料來源：摘錄自Higano C, et al. In: Figg WD, et all. Drug Management of Prostate Cancer: 2010。

目前針對mCRPC的治療手段按藥物作用機制大致分為以下四種：(i)抗微管類藥物，如多西他賽及卡巴他賽；(ii)CYP17A酶不可逆抑制劑，如阿比特龍；(iii)AR抑制劑，如恩扎盧胺；及(iv)放射治療，如Xofigo。

多西他賽主要通過抑制微管動態聚合與分裂而起作用。多西他賽是一種化療藥物，副作用比較嚴重，包括過敏反應、骨髓抑制、消化道反應、液體瀦留及血管性水腫、心血管毒性、乏力及淚溢等。

醋酸阿比特龍阻斷睪丸、腎上腺及前列腺的雄激素合成。阿比特龍必須與類固醇（如強的松）聯合用藥，因此不適合於不推薦使用類固醇的患者。此外，研究表明，體力狀況差的患者採用阿比特龍治療，總體生存率更低，因此，阿比特龍應在患者體力狀況下降之前較早地開始使用。

恩扎盧胺是第二代AR信號傳導抑制劑，阻斷雄激素結合AR並防止配體受體複合物的核移位和共激活劑募集。臨床表明，恩扎盧胺存在的中樞神經系統副作用是誘發癲癇。此外，恩扎盧胺最終會產生耐藥性。

Xofigo（鐳223二氯化物），一種發射 α 粒子的藥物，是一種放射治療藥物，僅獲美國FDA批准用於治療骨轉移mCRPC，可能不適用於治療內臟轉移的mCRPC患者。

除上述當前的療法外，還有針對選擇性的PARP 1/2抑制劑靶向治療的開發中在研藥物，該等藥物亦可作用於BRCA1及BRCA2突變。Olaparib是一種聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑。它選擇性結合並抑制PARP，抑制PARP介導的單鏈DNA斷裂修復。美國FDA已批准Olaparib (Lynparza) 用於復發性細胞BRCA突變的卵巢癌以及gBRCAm及HER2-轉移性乳腺癌，但尚未批准將其用於治療mCRPC患者。Olaparib對具有同源重組修

業 務

復基因突變 (HRRm) 且先前使用新的激素抗癌劑 (第二代抗雄激素劑) 治療失敗的mCRPC男性患者可能有效。

臨床結果概要

截至最後實際可行日期，我們正(i)在中國進行普克魯胺的mCRPC單一療法臨床III期試驗；(ii)在中國進行普克魯胺聯合阿比特龍作為治療mCRPC的聯合療法的III期臨床試驗；及(iii)在美國進行普克魯胺的mCRPC單一療法臨床II期試驗。

正在中國進行的III期臨床試驗 (mCRPC單一療法)。

我們基於針對mCRPC的普克魯胺的II期臨床試驗的中期分析結果，於2018年1月開始與國家藥監局就普克魯胺的III期臨床試驗進行溝通。我們於2018年4月自國家藥監局獲得III期臨床試驗設計批准，並於2018年5月開始對普克魯胺進行mCRPC的III期臨床試驗。我們開展了多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，評估普克魯胺對阿比特龍及多西他賽治療失敗的mCRPC患者的安全性和有效性。我們於2018年9月開始招募患者，並預計於2020年中前後完成。

III期臨床試驗的主要目的是評估對rPFS及總生存時間(「OS」)的影響、安全性以及生物標誌物的發現與普克魯胺藥片(與安慰劑相比)在阿比特龍及多西他賽治療失敗的mCRPC患者中治療mCRPC療效之間的關係，可為普克魯胺藥片的NDA提供關鍵的臨床基礎。我們預計將從全國38個地點招募約294名符合標準的患者，並按2:1的比例將彼等隨機分配到試驗組及對照組。試驗組及對照組的患者人數分別為196名及98名。試驗組及對照組的患者每天分別接受普克魯胺或安慰劑治療。於對照組中使用安慰劑合乎道德，因為目前尚無對阿比特龍及多西他賽治療失敗的患者可用的有效治療方法，並且我們已於涉及的全部38個地點的臨床試驗獲得道德批准。就試驗組患者而言，由於在中國的II期臨床試驗的療效結果證明，劑量為每日200毫克(餐後服用)普克魯胺顯示明顯療效，故普克魯胺的劑量目前固定為200毫克(餐後服用)。200毫克(餐後服用)劑量水平的選擇乃基於(i)中國I期臨床試驗得出的結論，即在禁食狀態下口服400mg具有良好的耐受性；及(ii)我們的II期臨床試驗得出的結論，即200 mg劑量組具有明顯的療效，而300mg劑量組並未達到明顯更好的療效。與正在美國進行的II期臨床試驗(在禁食狀態下選擇400毫克劑量水平)相比，由於中國受試者單次口服普克魯胺的藥代動力學研究顯示，與餐前服用相比，餐後服用普克魯胺的體內劑量顯著增加(就AUC_{0-t}而言高1.7倍)，故餐後服用所需的劑量水平將大幅降低。每個治療週期為28天，直至受試者首次出現病情惡化、無法忍受的不良事件或撤回同意。在試驗過程中發生不耐受的毒性反應時，可以進行劑量調整；倘調整劑量後反應仍未緩解，則將終止用測試藥物治療。我們已取得全部38個中心臨床試驗的道德批准，而患者並無可供使用的任何其他同類藥物。

截至2020年4月24日，我們已就此臨床試驗在中國招募275名患者，預計其餘患者的招募將於2020年中左右完成。由於使用阿比特龍及多西他賽治療失敗的mCRPC患者的rPFS

業 務

及OS相對較短，因此我們預計於2020年上半年完成的rPFS事件的收集、分析及總結。我們預計於獲得III期臨床試驗的中期分析結果後，向國家藥監局提交正式的NDA，以將普克魯胺藥片商業化。

正在中國進行的III期臨床試驗（聯合阿比特龍的mCRPC聯合療法）。

我們已開展多中心、隨機、雙盲III期臨床試驗，評估與阿比特龍作為mCRPC一線治療的單一療法相比，普克魯胺與阿比特龍聯合療法的療效及安全性。普克魯胺聯合療法的III期臨床試驗基於普克魯胺針對晚期mCRPC患者單一療法的III期臨床試驗的經驗。聯合療法用於為新診斷的mCRPC患者提供更好的臨床治療，從而使普克魯胺參與前列腺癌臨床策略的整個疾病管理過程。全國共有38個醫療中心參與試驗。第一階段及第二階段的患者招募分別於2019年4月及8月開始，預計第二階段所有患者的招募將於2020年第四季度完成。

III期臨床試驗分為兩個階段。在第一階段確定普克魯胺與阿比特龍聯合療法的安全性及耐受性，並將選擇安全且可耐受的劑量進入第二階段以進一步評估與阿比特龍單一療法用於mCRPC一線治療相比，普克魯胺與阿比特龍聯合療法對mCRPC的療效及安全性。

第一階段採用多中心（涉及六個中心）、開放、單臂設計及並行招募六名mCRPC患者。患者按計劃接受400毫克的普克魯胺（餐前口服給藥）聯合1000毫克的阿比特龍（餐前口服給藥）。由於普克魯胺的藥代動力學研究顯示，與餐前服用相比，餐後服用普克魯胺的體內劑量顯著增加（就AUC_{0-t}而言高1.7倍），以及阿比特龍的用藥指示要求在禁食狀態下服藥，為令患者更加願意遵從指示及確保體內普克魯胺劑量充足，聯合治療方案的主旨為餐前同時服用兩種藥物，並將普克魯胺的劑量設置為400毫克／天，而單一療法試驗為200 mg／天。自首次給藥後28天內會觀察到聯合療法的安全性及耐受性。倘該等六名患者概無患有DLT或僅一名患有DLT，將為第二階段選擇劑量。倘該等六名患者中有兩名或以上患有DLT，則會就300毫克的普克魯胺及1000毫克的阿比特龍另外並行招募六名mCRPC患者。普克魯胺及阿比特龍劑量的降低會用於探討患者可以耐受的普克魯胺及阿比特龍的最大劑量。普克魯胺及阿比特龍的最低可接受劑量分別為300毫克及750毫克（均用於餐前口服給藥），否則會放棄臨床計劃的第二階段。

第二階段用於評估rPFS，其他藥效學指標及與mCRPC一線治療中的阿比特龍單一療法相比，普克魯胺與阿比特龍聯合療法的安全性。第二階段亦將基於群體藥動學分析方法評估普克魯胺與阿比特龍的藥代動力學特徵，以探索普克魯胺與阿比特龍之間的藥物相互作用，並評估生物標誌物發現水平與療效之間的關係。第二階段採用多中心、隨機及雙盲設計。根據計劃，總共將招募588名mCRPC患者，並按1:1比例將彼等隨機分配至相應的治療組，每組294名患者。第二階段採用交互式Web響應系統(IWRS)進行塊隨機化。分層因素包括是否有內臟轉移、激素敏感期是否使用細胞毒性藥物（如多西他賽）進行全身治療以

業 務

及Gleason評分（Gleason評分低於8分、Gleason評分等於或高於8分或沒有Gleason評分）。每個治療週期為28天，直至受試者首次出現病情惡化、無法忍受的不良事件或撤回同意。

第一階段的首名患者於2019年4月30日招募。2019年6月27日，對400毫克普克魯胺（餐前口服給藥）及1000毫克阿比特龍（餐前口服給藥）聯合療法的安全性評價在六名患者中完成，且患者中未觀察到DLT。安全監督委員會會議於2019年7月10日舉行，同意結束聯合療法臨床試驗的第一階段並進入第二階段。

第二階段的首名患者於2019年8月1日招募。於2020年4月24日，就III期臨床試驗第二階段招募合共252名患者。預計合共588名患者的招募將於2020年第四季度完成，且III期臨床試驗的結果將於2021年上半年獲得以就治療mCRPC的普克魯胺與阿比特龍聯合療法向國家藥監局正式提交NDA。

正在美國進行的II期臨床試驗（mCRPC單一療法）。

我們於2019年6月在美國開始進行針對mCRPC的普克魯胺的II期臨床試驗。我們開展多中心、開放標籤的隨機研究，評估普克魯胺對阿比特龍或恩扎盧胺治療失敗的mCRPC患者的安全性和耐受性。

所有患者在6個月的初始治療期內基於美國I期臨床試驗的結論，在禁食狀態下被隨機分為每天一次口服400毫克或500毫克的普克魯胺，並在禁食狀態下繼續使用指定劑量的普克魯胺治療，直至疾病有進展或出現無法忍受的不良事件或患者撤回同意。隨後將進行為期四週的治療後期，研究結束後將進行研究結束訪問。

在整個研究期間，會通過三種方法評估疾病進展。每月測量患者的PSA惡化，以及每12週通過CT掃描的放射學上惡化或／及通過放射性核素骨掃描的骨惡化。

我們預計在美國的10個研究中心招募60名患者（兩個治療組，每組30名患者）。治療組1中的30名患者（15名恩扎盧胺治療失敗，15名阿比特龍治療失敗）每天將服用400毫克普克魯胺，治療組2的30名患者（15名恩扎盧胺治療失敗，15名阿比特龍治療失敗）每天將服用500毫克普克魯胺。於2020年4月24日，美國II期臨床試驗的治療組1及治療組2已分別招募28名及27名患者。我們的目標是於2020年底前在美國完成我們正在進行的普克魯胺與mCRPC聯合治療使用阿比特龍或恩扎盧胺治療失敗的患者的II期臨床試驗。

中國II期臨床試驗概要（mCRPC單一療法）。

II期臨床試驗為就治療mCRPC評估普克魯胺藥片的開放、隨機及多中心臨床研究，涉及全國17個地點。患者招募於2017年7月6日開始，並於2018年5月11日完成。

業 務

- **研究設計。** II期臨床試驗計劃招募105名符合所有入選標準且不符合任何排除標準的患者。所有患者按計劃將透過中心隨機按1:1:1的比例分配至100毫克/天劑量組、200毫克/天劑量組及300毫克/天劑量組。兩個或以上研究中心將被指定為藥代動力學分析中心，且105名患者中的九名將招募至藥動學研究。該等患者亦將按1:1:1的比例分配至三個劑量組。已實際招募108名患者，包括100毫克/天劑量組中的37名患者、200毫克/天劑量組中的35名患者及300毫克/天劑量組中的36名患者。98名患者滿足符合方案集(PPS)，包括100毫克/天劑量組中的33名患者、200毫克/天劑量組中的33名患者及300毫克/天劑量組中的32名患者，彼等均為在含多西他賽的標準化療方案中失敗或無法忍受或不願接受標準化療治療的mCRPC患者。目標是發現III期臨床試驗的適當劑量。

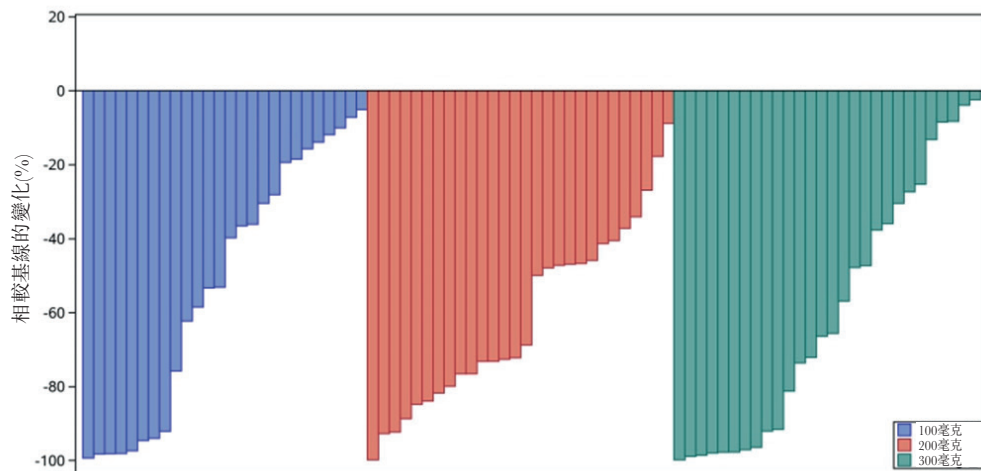
試驗採用餐後口服普克魯胺給藥，此乃基於另一項有關食物對普克魯胺影響的臨床試驗的結果。患者每天一次按與其劑量組相對應的劑量接受口服普克魯胺藥片。II期臨床試驗包括篩選期(最多28天)、治療期(每個治療週期28天)及安全性隨訪期(最後一次給藥後28天)。於治療期間，患者每天一次按與其劑量組相對應的劑量接受口服普克魯胺藥片，直至不再按照前列腺癌第3工作組(「PCWG3」)所建議從臨床受益(「NLCB」)或患者無法忍受測試藥物，否則測試藥物治療將持續六個治療週期。患者接受六個治療週期後，研究人員已評估並確認患者的獲益大於風險，且患者可以自願進入延長的藥物治療期，直至PCWG3所建議的NLCB，或患者無法忍受測試藥物。

- **安全性。** 於II期臨床試驗中，普克魯胺的整體安全性良好。於II期臨床試驗中，75.0%的患者發生與普克魯胺相關的AE，其中13.0%的患者發生與普克魯胺相關的3級或以上AE，4.6%的患者發生SAE(100毫克/天劑量組的37名患者中有1人(2.7%)，200毫克/天劑量組的35名患者中有2人(5.7%)，300毫克/天劑量組的36名患者中有2人(5.6%)；200毫克/天劑量組和300毫克/天劑量組的SAE發生率略高於100毫克/天劑量組。五例SAE分別是嘔吐、貧血、疲勞、低鉀血症和肺部感染。8.3%的患者發生與普克魯胺相關的AE而導致終止試驗用藥，2.8%的患者發生與普克魯胺相關的AE而導致退出臨床試驗，並無可能與普克魯胺相關的AE導致患者死亡。患者與普克魯胺相關的AE的嚴重程度大多為輕度或中度。與普克魯胺相關的AE的發生率為10%或以上，主要包括疲勞、貧血、天冬氨酸轉氨酶升高、谷丙轉氨酶升高、食欲下降、白細胞數減少和蛋白尿。臨床試驗並無誘發癲癇。各種AE的發生率一般呈劑量依賴性。
- **藥代動力學。** 普克魯胺片劑單次口服給藥後，三個劑量組(100毫克/天、200毫克/天和300毫克/天)的峰值濃度時間(「 t_{max} 」)中位數為3小時， C_{max} 的幾何均值(GCV%)為5010(6.7%)、10700(24.2%)及14900(20.2%) ng/mL。三個劑量組的平均消除半衰期($t_{1/2}$)的均值為37.2小時至61.9小時。三個劑量組 AUC_{0-t}

業 務

幾何均值(GCV%)分別為58,200 (15.0%)、141,000 (25.6%)及196,000 (12.8%) h*ng/mL，隨劑量增加。普克魯胺片劑連續口服給藥28天後，三個劑量組(100毫克/天、200毫克/天和300毫克/天)的 t_{max} 中位數分別為4.00小時、2.00小時和4.00小時。 C_{max} 的幾何均值(GCV%)分別為16,500 (1.9%)、48,400 (66.1%)及81,100 (38.3%) ng/mL。三個劑量組的 AUC_{0-t} 幾何均值(GCV%)分別為306,000 (8.6%)、995,000 (86.0%)及1,690,000 (39.7%) h*ng/mL。三個劑量組的實際蓄積率(AR_AUC_{0-24})均值分別為5.27、7.80及8.81，表明多劑量GT0918在體內有蓄積傾向。在100-300毫克的劑量範圍內，普克魯胺片劑用藥後，GT0918及其代謝物GT0955於第1天和第28天的 AUC_{0-t} 及 C_{max} 暴露隨劑量增加。

- 療效。108名mCRPC患者的平均年齡為70.0歲。95名患者(88.0%)經初步診斷患有IV期前列腺癌，69.4%患者的Gleason評分為8分或以上。大部分病例經患者初步診斷已發生遠端轉移。所有患者均曾接受內分泌去勢治療。在完整分析集(FAS)中，研究期間PSA最大降幅超過50%的患者比例為41.9% (105名患者中的44人)，其中100毫克/天、200毫克/天及300毫克/天劑量組分別為35.1% (37名患者中的13人)、45.5% (33名患者中的15人)及45.7% (35名患者中的16人)。



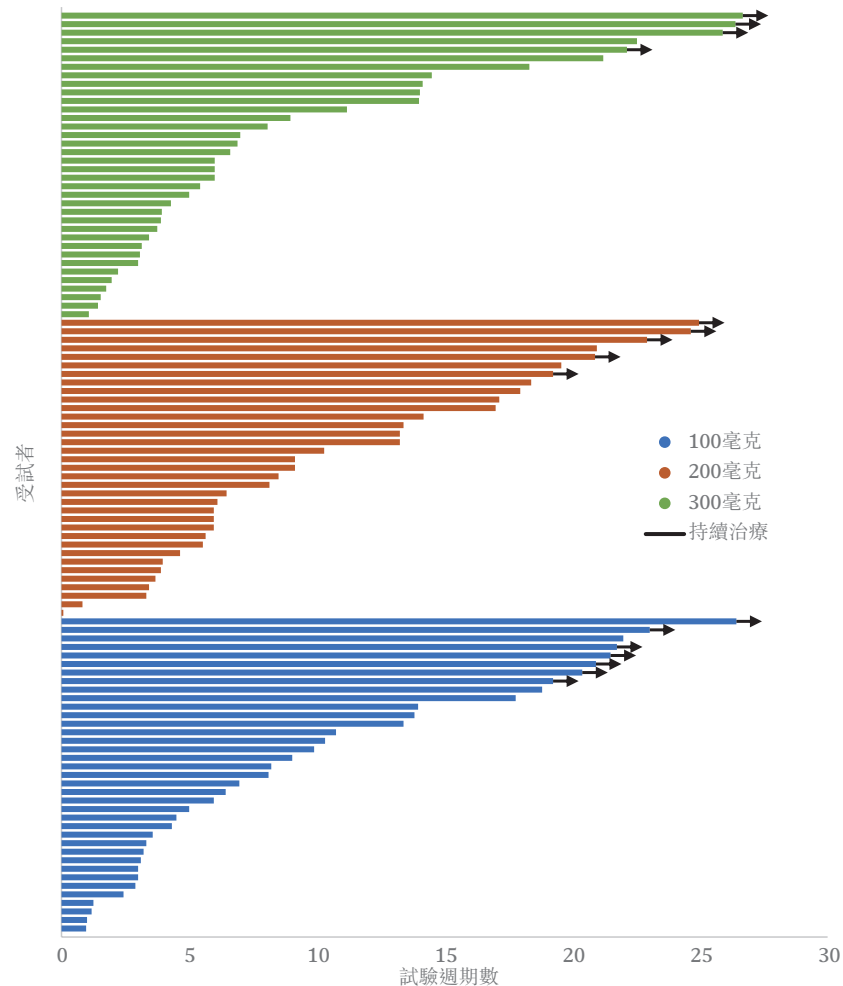
資料來源：本公司

獨立審查委員會已根據RECIST 1.1指引評估療效。II期臨床試驗的19名患者有靶向病變，其中100毫克劑量組5人，200毫克劑量組9人，300毫克劑量組5人。根據19名患者的放射影像整體療效評估結果，有3例(15.8%)部分應答，12例(63.2%)病情穩定，4例(21.1%)病情進展。整體應答率(「ORR」)為15.8% (19名患者中的3人)，疾病控制率(「DCR」)為78.9% (19名患者中的15人)。100毫克、200毫克及300毫克劑量組的ORR分別為20.0% (5名患者中的1人)、22.2% (9名患者中的2人)及0 (5名患者中的0人)。100毫克、200毫克及300毫克劑量

業 務

組的DCR分別為80.0% (5名患者中的4人)、88.9% (9名患者中的8人) 及60% (5名患者中的3人)。

在FAS中，52.8%的患者 (108名患者中的57人) 進入延長期或捐贈期，其中100毫克／天、200毫克／天和300毫克／天劑量組分別為48.6% (37名患者中的18人)、62.9% (35名患者中的22人) 及47.2% (36名患者中的17人)。截至2019年11月25日，16名進入延長期的患者仍在服藥。具體用藥時間如下圖所示。截至2019年11月25日，患者用藥週期最長為28個治療週期。



資料來源：本公司

由於試驗設計不同，此次II期臨床試驗取得的療效數據不能與市場上獲批准的AR拮抗劑或其他mCRPC藥物直接進行比較。

- **結論。** II期臨床試驗初步證明普克魯胺對mCRPC患者具有抗腫瘤作用，而AE大多為輕度，一般具有劑量依賴性，整體安全性良好及無誘發癲癇。後續臨床試驗可進一步觀察普克魯胺在200毫克／天 (餐後口服) 或以上劑量組中對晚期

業 務

mCRPC患者的療效和安全性。基於整體安全性及療效的考慮，中國III期臨床試驗的推薦劑量為200毫克／天（餐後口服）。

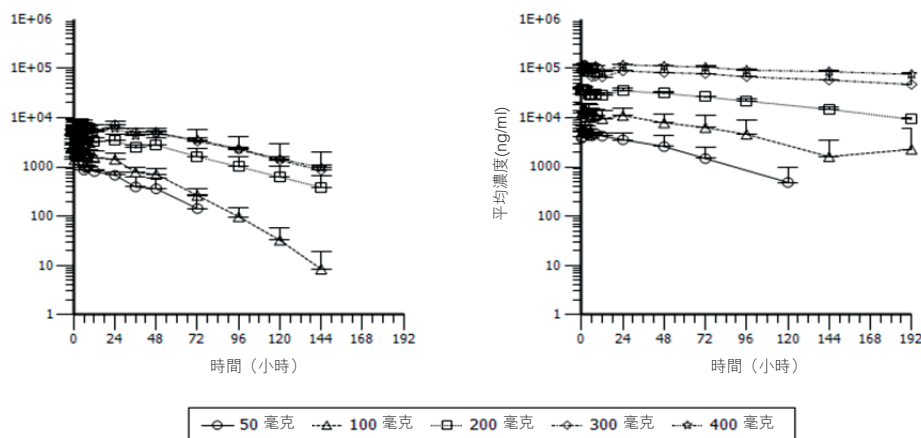
中國I期臨床試驗概要（mCRPC單一療法）。

- **研究設計。**我們進行單中心、開放、非對照、單次口服和連續口服劑量遞增I期臨床試驗。I期臨床試驗的目的是評估普克魯胺對晚期mCRPC患者的安全性、耐受性、藥代動力學、藥效學以及初步療效。

有五個劑量遞增組，分別為50毫克／天劑量組、100毫克／天劑量組、200毫克／天劑量組、300毫克／天劑量組及400毫克／天劑量組。普克魯胺在隔夜禁食後口服給藥。測試的遞增原則採用3+3設計，該設計以三名患者為一組，其中第一組以起始劑量治療（根據動物毒理學數據推斷屬安全），隨後的組別按預先確定的劑量水平增加劑量進行治療。研究對象為晚期mCRPC患者。14名受試者完成28天的多次給藥劑量遞增測試的第一週期。14名受試者當中，50毫克／天劑量組中有2名，100毫克／天劑量組、200毫克／天劑量組、300毫克／天劑量組和400毫克／天劑量組各有3名受試者。

- **安全性。**於I期臨床試驗中，劑量增至400毫克。在各劑量組中均未觀察到DLT，亦未有達到最大耐受劑量。發生的不良反應為1級，包括在400毫克組中有1個高膽固醇血症、1個高甘油三酯血症及1個疲勞案例，在50毫克組有1個貧血案例。而在100毫克、200毫克及300毫克組中則並無不良反應。
- **藥代動力學。**藥代動力學結果顯示，普克魯胺暴露於人體內的程度隨劑量由50毫克增至300毫克而增加，當劑量達到300毫克至400毫克時藥物暴露趨於飽和。藥物顯示從100毫克組至200毫克組出現延遲消退的趨勢，並被認為是低清除化合物。

下圖載列普克魯胺於人體內不同劑量水平時的暴露程度：



資料來源：本公司

業 務

- **療效。**根據成像的初步觀察，完成三個多次給藥劑量遞增測試的全部12名患者成像時與第三週期結束時的基線相比，均無靶樣病變及非靶樣病變的跡象。完成六週期多次給藥劑量遞增測試的兩名患者均顯示與基線相比，成像中的靶樣病變和非靶樣病變並無惡化。在多次給藥劑量遞增測試的第三週期結束時，12名患者中有八名（100毫克組中的2名、200毫克組中的2名、300毫克組中的1名及400毫克組中的3名）的最低PSA水平較基線相比降低。
- **結論。**劑量遞增結果顯示普克魯胺在晚期mCRPC患者中具有良好的安全性和耐受性。普克魯胺在長期治療中按每天400毫克仍保持良好耐受性，並未觀察到有MTD。基於單次及多次給藥劑量遞增測試的藥代動力學結果，普克魯胺在患者中表現出良好的藥物暴露及消除，並且達到預期的每天一次給藥。200毫克組中的兩名患者在完成多次給藥劑量遞增測試的六個週期後並無疾病惡化，結合成像結果，證明普克魯胺對晚期mCRPC患者具初步療效。

美國I期臨床試驗概要 (mCRPC單一療法)。

- **研究設計。**我們在美國就mCRPC的普克魯胺的I期臨床試驗進行單中心、開放標籤劑量遞增試驗和單次口服和連續口服給藥的藥代動力學研究。I期臨床試驗的目的是鑑定DLT並評估普克魯胺在mCRPC患者中的安全性、耐受性和藥代動力學，該等患者在美國的標準護理和實驗性治療方面取得進展。

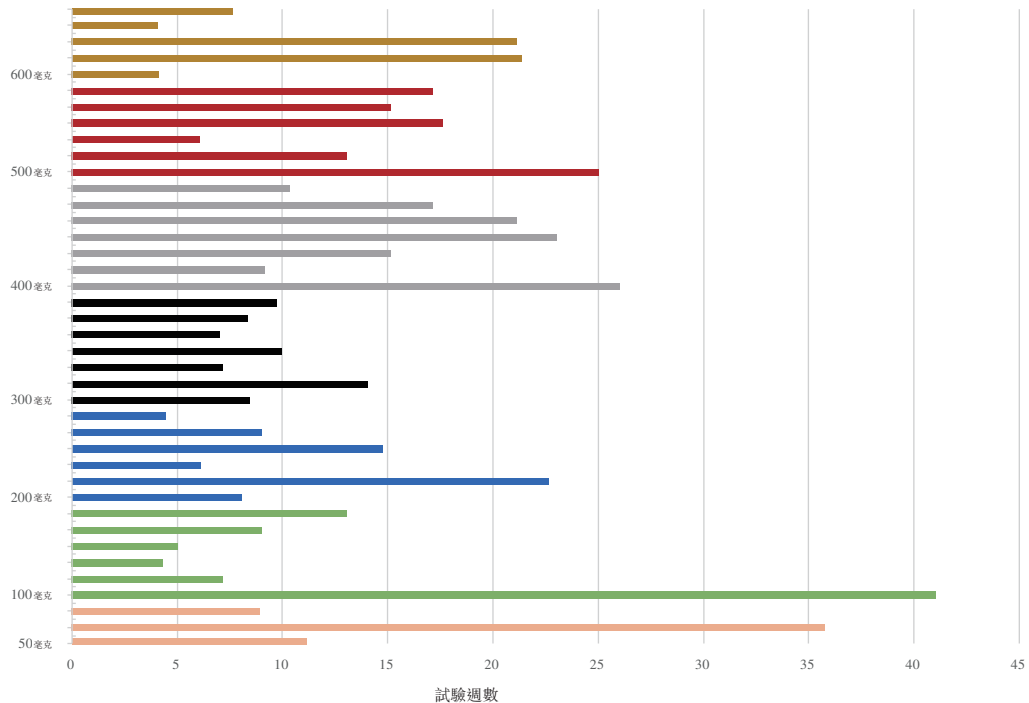
劑量遞增階段的起始劑量組每天口服50毫克，每天一次給予禁食狀態的三名患者。劑量遞增階段的下一劑量組是每次口服100毫克，每天一次給予禁食狀態的六名患者，並遞增至以下劑量水平 – 200毫克、300毫克、400毫克、500毫克和600毫克，每個組總共至少有五名患者。共有40名患者接受普克魯胺治療，分為7個劑量水平：每天50毫克 (n = 3)、100毫克 (n = 6)、200毫克 (n = 6)、300毫克 (n = 7)、400毫克 (n = 7)、500毫克 (n = 6) 和600毫克 (n = 5)。

在劑量遞增階段，所有患者在禁食狀態下每天口服普克魯胺，連續28天，然後進行至少7天的藥物動力學分析。此後患者繼續服用普克魯胺，直到首次出現疾病惡化、無法忍受的不良事件或撤回同意。

- **安全性。**在I期臨床試驗中，劑量遞增達到600毫克並且沒有鑑定出與普克魯胺相關的DLT。不良反應包括疲勞、噁心、頭暈、食慾不振、背痛、熱潮紅、高膽固醇血症、貧血和便秘。報告出現與普克魯胺無關的兩次3級疲勞事件和一次4級肌酸激酶事件。

業 務

- 療效。多線治療中所有患者均取得進展，包括但不限於比卡魯胺、阿比特龍、恩扎盧胺、多西他賽、卡巴他賽、Radium 223、Sipuleucel T及Pembrolizumab。下圖列示用藥劑量介乎50毫克至600毫克的40名患者的治療持續時間：



資料來源：本公司

- 結論。數據顯示，在長期治療中於禁食狀態下口服普克魯胺，每天一次，上至600毫克劑量組均表現出良好的耐受度，且未觀察到MTD。根據美國的I期研究臨床結果，建議進行擴大／II期研究，進一步評估400毫克和500毫克兩種劑量的普克魯胺對於合格mCRPC受試者而言的安全性和耐受性。

市場機遇及競爭

下表載列普克魯胺與可能與之競爭而目前正在中國進行mCRPC臨床試驗的其他AR拮抗劑在研藥物或NDA獲批准用於mCRPC的AR拮抗劑的概要：

藥物名稱	公司	狀況	里程碑 (首次發佈日期)	作用機制
普克魯胺 (單一療法)	蘇州開拓	III期	2018年7月2日	一種獨特的雙重作用機制，不僅抑制AR，而且具有向下調節AR表達的生物學作用
普克魯胺 (與阿比特龍 聯用的聯合 療法)	蘇州開拓	III期	2018年12月20日	

業 務

藥物名稱	公司	狀況	里程碑 (首次發佈日期)	作用機制
恩扎盧胺	輝瑞/Astellas	NDA獲批准	2019年11月18日	阻斷雄激素結合其受體並防止配體受體複合物的核移位和共激活劑募集
HC-1119	Haisco	III期	2019年3月1日	恩扎盧胺的一種氫化形式，機制仍然相同，區別在於代謝下降及藥代動力學特徵增強，因此療效更佳
SHR-3680 (聯合 Fluzaparib治療)	Hengrui	II期	2019年4月4日	搶先與標靶組織中的AR結合，既能防止雄激素誘導受體激活，又有
SHR-3680 (單藥治療)	Hengrui	I/II期	2016年2月2日	助於形成無法轉移至核的非活性複合物
Apalutamide	強生	I期	2018年6月5日	直接與AR配體結合域結合，抑制AR核轉位，抑制DNA結合，並阻礙AR介導轉錄

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

下表載列普克魯胺與可能與之競爭而目前正在美國進行mCRPC臨床試驗的其他AR拮抗劑在研藥物或NDA獲批准用於mCRPC的AR拮抗劑的概要：

藥物名稱	公司	狀況	里程碑 (首次發佈日期)	作用機制
普克魯胺	蘇州開拓	II期	2019年4月2日	一種獨特的雙重作用機制，不僅抑制AR，而且具有向下調節AR表達的生物學作用
恩扎盧胺	輝瑞/Astellas	NDA獲批准	2012年8月31日	阻斷雄激素結合其受體並防止配體受體複合物的核移位和共激活劑募集
Apalutamide +阿比特龍及 強的松	Aragon/強生	III期	2014年10月6日	直接與AR配體結合域結合，抑制AR核轉位，抑制DNA結合，並阻礙AR介導轉錄
Darolutamide	拜耳/Orion	I/II期	2011年3月17日	搶先抑制雄激素結合、AR核轉位及AR介導轉錄
TRC253	Tracon/強生	I/IIa期	2016年12月9日	TRC253是多種AR突變的泛抑制劑，其中包括F876L突變，該突變令配體結合域發生改變，導致對當前AR抑制劑產生抗藥性

業 務

藥物名稱	公司	狀況	里程碑 (首次發佈日期)	作用機制
TAS3681	Taiho	I期	2015年10月2日	TAS3681抑制AR剪接變異體或c-Myc表達誘導產生的配體獨立AR激活，以克服當前AR拮抗劑的耐藥問題
ONC1-0013B	Avionco	I期	2017年3月8日	ONC1-0013B抑制DHT激發PSA表達及前列腺癌細胞增殖，並防止雄激素與AR配體結合域結合、雄激素激發AR核轉位及共激活複合物的形成

資料來源：弗若斯特沙利文報告

Nilutamide、氟他胺和比卡魯胺均屬於第一代AR拮抗劑，其中毒副作用低的比卡魯胺是最佳的第一代AR拮抗劑，它可以在初始階段有效治療前列腺癌患者，但會在一或兩年內失去藥效。CRPC患者對比卡魯胺的抗藥性源於癌細胞增加了AR的表達或者受體基因突變，產生了對AR拮抗劑的阻拒作用。更重要的是，與恩扎盧胺及其他第二代AR拮抗劑相比，比卡魯胺作為AR拮抗劑的特異性較弱，其對CRPC細胞中的雄激素受體有一定激活受體作用，因此其對AR不再是充分有效的拮抗劑，這就是為什麼比卡魯胺在治療早期前列腺癌方面發揮重要作用而在治療晚期CRPC方面療效有限的原因。對腫瘤細胞的AR沒有激活作用因而保持純粹的拮抗劑活性是第一代和第二代AR拮抗劑的主要區別所在。

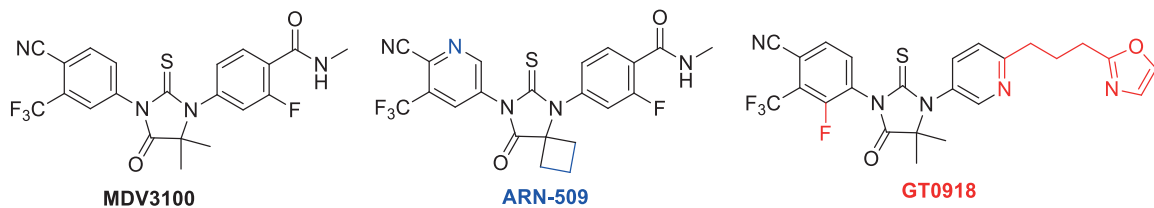
普克魯胺屬第二代AR拮抗劑，具有全新化學結構。與以比卡魯胺為代表的其他第二代AR拮抗藥物相比較，普克魯胺(GT0918)的化學結構變化很大。普克魯胺的化學結構有幾處改變，從而改善了分子溶解度和動力學性質，避免藥物過度蓄積，進而可能消除恩扎盧胺在臨床上顯露的中樞神經副作用(即消除癲癇發作)。這些改變與於2018年在美國已獲批准的AR拮抗劑Apalutamide的開發方向一致，但是普克魯胺與恩扎盧胺在化學結構上的差異性遠大於Apalutamide與恩扎盧胺的結構區別。

此外，普克魯胺也具有可以誘導AR表達的下調的機制。因此，普克魯胺和恩扎盧胺相比較，由於化學結構和機理的差異，已經不是簡單意義上的「me-too」化合物。

業 務

根據我們進行的公開體外生化研究，普克魯胺(GT0918)及恩扎盧胺(MDV3100)的AR結合方面的 IC_{50} 分別為 3.2×10^{-8} 及 $1.1 \times 10^{-7} M$ ，而普克魯胺(GT0918)及恩扎盧胺(MDV3100)的AR結合方面的 K_i 值分別為 1.4×10^{-8} 及 $.9 \times 10^{-8} M$ ，顯示普克魯胺結合AR蛋白質的活性較恩扎盧胺活性高出3.4倍，使普克魯胺能夠在抑制雄激素與其受體結合方面更為有效。前列腺癌C4-2B（一種指示骨轉移的成骨細胞株）細胞模型的蛋白質印跡測試（一種通常用於檢測抗體及可用於檢測PSA的測試）結果顯示，普克魯胺及恩扎盧胺的AR蛋白質降級百分比分別為68%及9.6%，顯示普克魯胺較恩扎盧胺更有效將AR蛋白質表達降級。此外，我們亦以前列腺癌細胞LNAaP動物模型進行普克魯胺臨床前療效研究。免疫組織化學結果顯示，普克魯胺較載體組大幅降低腫瘤中的AR表達。

下圖列示恩扎盧胺(MDV3100)、Apalutamide (ARN-509)和普克魯胺(GT0918)的化學結構差異。



資料來源：恩扎盧胺及Apalutamide的藥品說明書

我們認為，普克魯胺可能會成為mCRPC的同類最佳二代AR拮抗劑，優點如下：

- **獨特的雙重作用機制。**不僅能夠有效地抑制AR，還顯示出下調AR表達的生物學作用。
- **與恩扎盧胺相比，AR拮抗劑的結合親和力較高，但沒有AR激動劑活性。**
- **不會誘發癲癇。**接受臨床試驗的超過600名普克魯胺使用者並無發生誘發癲癇事件。
- **適合作聯合療法。**體外肝細胞代謝酶試驗證實，普克魯胺對酶CYP1A2、CYP2B6及CYP3A4無誘導作用，而Apalutamide是CYP3A4及CYP2B6的強效誘導劑。臨床試驗亦證實，Apalutamide可顯著提升CYP3A4和CYP2B6的活性，並減少體內藥物暴露。阿比特龍主要通過CYP3A4代謝，因此，普克魯胺與阿比特龍作為聯合療法在安全性及療效方面具有優勢。

恩扎盧胺在美國獲得批准用於(i)化療後的晚期mCRPC(2012年8月)；(ii)mCRPC(2018年7月)；及(iii)轉移性去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)(2019年12月)。恩扎盧胺亦於2019年11月在中國獲得治療mCRPC的批准。

業 務

下表載列恩扎盧胺已公開臨床試驗的關鍵療效數據概要：

臨床試驗	適應症	控制組	實驗藥物		死亡風險 下降	實驗藥物		放射學進展 或死亡風險 下降	實驗藥物		轉移或死亡 風險下降
			OS (月)	控制組OS (月)		rPFS (月)	控制組 rPFS		無轉移存 活期(MFS) (月)	控制組 MFS (月)	
AFFIRM	化療後的 mCRPC	安慰劑	18.4	13.6	37%	-	-	-	-	-	-
PREVAIL	mCRPC	安慰劑	32.4	30.2	29%	未達到	3.9	81%	-	-	-
TERRAIN	mCRPC	比卡魯胺	-	-	-	19.5	13.4	40%	-	-	-
ARCHES	mHSPC	安慰劑	-	-	-	未達到	19.0	61%	-	-	-
PROSPER	nmCRPC	安慰劑	-	-	-	-	-	-	36.6	14.7	71%

資料來源：公開臨床試驗概要

臨床研究結果顯示，接受恩扎盧胺的患者中的0.4%出現癲癇情況。在具有癲癇誘發因子患者的一項研究中，接受恩扎盧胺治療的患者中的2.2%出現癲癇情況。

根據弗若斯特沙利文報告，截至最後實際可行日期，恩扎盧胺尚未開始在中國銷售，亦無列入國家醫保目錄。當恩扎盧胺及普克魯胺均為用於治療第二代AR拮抗劑時，彼等針對的是處於mCRPC不同階段的患者。我們認為，普克魯胺與恩扎盧胺無法直接相比，原因如下：

- 就普克魯胺的單一療法而言，當恩扎盧胺於2019年11月在中國獲批准用於治療尚未出現化療症狀的mCRPC患者時，我們的普克魯胺對阿比特龍及多西他賽治療失敗的患者進行III期臨床試驗，預計將獲批准並用於治療mCRPC晚期患者；
- 就阿比特龍及多西他賽的聯合治療而言，我們擬利用中國使用阿比特龍的現有患者庫並將該患者庫的一部分轉變為使用普克魯胺與阿比特龍聯合治療的患者。

近期規劃

中國。我們預計於2020年上半年前取得III期臨床試驗的中期分析結果，據此，我們預期於2020年申請加快NDA。除尋求促進普克魯胺初步作為後期單一療法在中國「快速上市」外，我們亦擬將普克魯胺的適應症擴展至前列腺癌的一線單一療法。

我們亦擬探索將普克魯胺用於各種聯合療法。我們預期在2021年上半年完成普克魯胺與阿比特龍作為聯合療法用於治療mCRPC的III期臨床試驗。我們亦擬於2020年前尋求將普克魯胺與PARP抑制劑用作聯合療法，並評估將PD-1藥物用於普克魯胺與PD-1的聯合療法的不同選擇。

業 務

美國。我們計劃於2020年底在美國完成mCRPC的II期臨床試驗。我們計劃在美國戰略性地推進普克魯胺的臨床開發，作為阿比特龍或恩扎盧胺治療曾失敗的mCRPC患者的第二線單藥治療。

普克魯胺 (轉移性乳腺癌)

我們於2017年獲國家藥監局批准在中國就乳腺癌進行普克魯胺I期至III期臨床試驗，且我們目前已完成就轉移性乳腺癌進行的I/Ib期臨床試驗。

乳腺癌的發展及AR拮抗劑在其治療上的作用機制

乳腺癌發展緩慢，早期症狀不明顯。就醫生檢驗出的乳腺癌而言，腫瘤體積是稍微半吋以上，原有單一惡性腫瘤胞的須擴散30倍則達致該體積。就絕大部分乳腺癌而言，擴散時間約為一個月至兩個月，即指醫生察覺到腫瘤出現時，癌症實質上在體內潛伏2年至5年時間。一旦出現症狀，通常代表已進入乳腺癌晚期。晚期乳腺癌主要特徵為惡病質綜合徵，包括厭食、食欲不振、全身不適、體重下降、貧血及發燒。腫瘤轉移在乳腺癌患者中很常見。即使臨床診斷為乳腺癌的患者在臨床診斷時醫生未檢查出有腋窩淋巴結腫大，但約有三分之一的病例在手術過程中發現已轉移至腋窩淋巴結。最常見的通過血液進行遠處轉移的目的地是肺，其次是骨、胸膜、肝、腦、腎上腺等。轉移造成的併發症對患者造成劇烈疼痛或死亡。

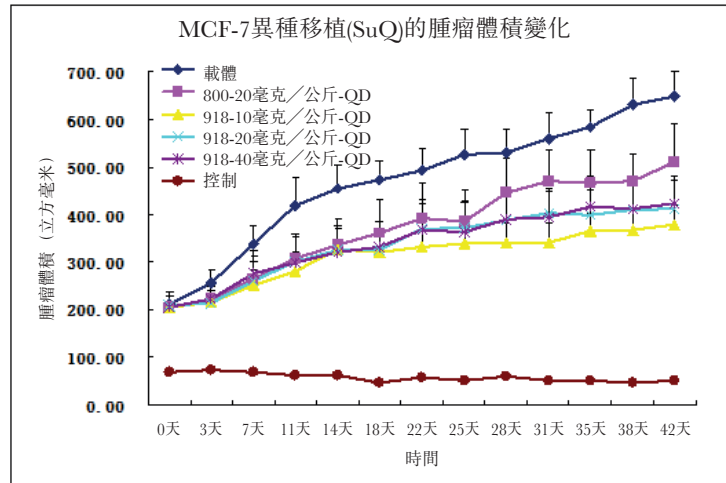
業 務

乳腺癌不同分子表型($p < 0.0001$)之間的AR表達頻率有顯著差異，其中，91%的Luminal A表達AR、67.5%的Luminal B表達AR、58.7%的HER2+表達AR、31.7%的基底細胞樣癌(主要為TNBC)表達AR及46.1%的其他未分類癌症表達AR。下表載列所有乳腺癌浸潤性腫瘤中的AR表達：

N (%)	所有浸潤性腫瘤	
	雄激素受體+	雄激素受體-
ER		
+ (1/2)	1476 (86.8)	225 (13.2)
-	225 (44.0)	287 (56.1)
PR		
+	1243 (86.8)	187 (13.1)
-	475 (59.3)	326 (40.7)
HER2		
+ (2+/3+)	154 (64.7)	84 (35.3)
-	1551 (78.5)	425 (21.5)
EGFR		
+	209 (50.4)	206 (49.6)
-	1486 (83.1)	302 (16.9)
CK5/6		
+	44 (35.8)	79 (64.2)
-	1663 (79.2)	438 (20.9)
Luminal A	1256 (91.0)	124 (9.0)
Luminal B	220 (67.5)	106 (32.5)
HER2-type	74 (58.7)	52 (41.3)
基底樣	75 (31.7)	162 (68.4)
未分類	47 (46.1)	55 (53.9)

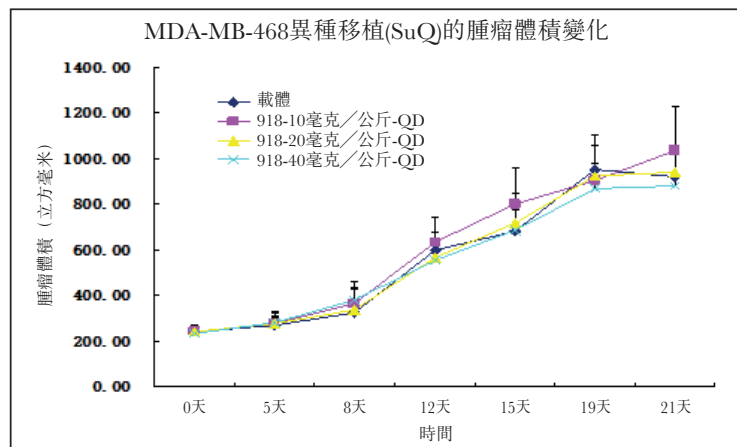
基於該等發現，可假設AR信號通路可能為TNBC生長的驅動力，且為晚期乳腺癌對內分泌療法產生耐藥性的重要原因。其後的研究(包括我們本身的臨床前及臨床研究)表明阻斷AR信號傳導可在體內及體外抑制AR+乳腺癌細胞的生長。例如，普克魯胺在臨床試驗中對AR表達乳腺癌腫瘤(MCF-7)顯示出良好的藥理作用。普克魯胺在各種劑量下對動物體重均無重大影響，且可以劑量依賴性方式抑制腫瘤生長。基於動物模型得出的結果，普克魯胺與恩扎盧胺作比較的腫瘤抑制率較高，其最大功效為(10-20毫克/公斤)，而所需藥物劑量較低及所需藥物暴露量明顯低於恩扎盧胺($< 1/10$)。普克魯胺對不表達AR ($p > 0.05$)的乳腺癌腫瘤(MDA-MB-468)並無抑製作用，這與體外細胞實驗的結果一致，證明了作為特定AR拮抗劑的普克魯胺對體內或體外不表達AR的癌細胞沒有造成影響。

業 務



資料來源：本公司

普克魯胺(GT0918)及恩扎盧胺(800)對MCF-7(AR+)荷瘤小鼠腫瘤體積的影響
(均值±標準差， $n = 8$)



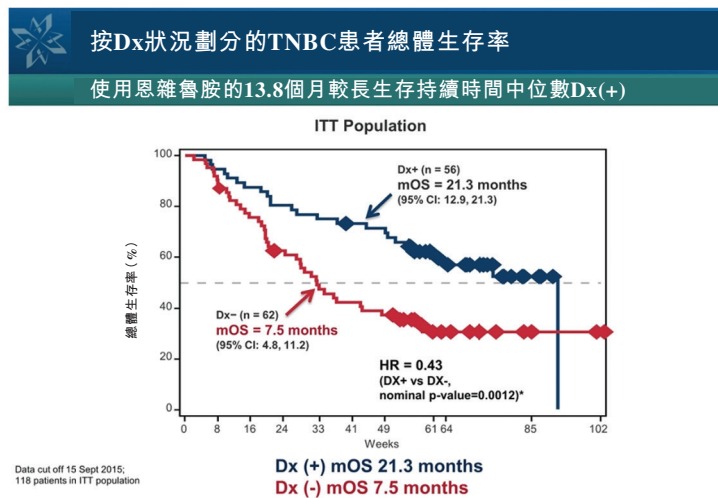
資料來源：本公司

普克魯胺(GT0918)及恩扎盧胺(800)對MDA-MB-468 (AR-)荷瘤小鼠腫瘤體積的影響 (均值±標準差， $n = 8$)

業 務

近年來，已進行臨床試驗以研究雄激素合成抑制劑（如阿比特龍）及AR拮抗劑（如恩扎盧胺及Darolutamide）對晚期乳腺癌的治療作用。在男性及女性患者中單獨使用恩扎盧胺顯示同等安全性，且在TNBC的II期臨床試驗中顯示出療效。具有雄激素標記基因患者的總體生存期中位數較沒有雄激素標記基因患者的總體生存期中位數長13.8個月。已開始進行用於治療TNBC的恩扎盧胺III期臨床試驗。正在進行另外兩項II期臨床試驗，以研究使用恩扎盧胺的聯合療法以治療具有其他遺傳特徵的耐藥性晚期乳腺癌，包括將恩扎盧胺與Examestane聯合用於治療ER+ / PR+耐藥性乳腺癌及將恩扎盧胺與Herceptin聯合用於治療AR+ / HER2+耐藥性乳腺癌。在美國亦進行用於治療AR+ TNBC的Darolutamide II期臨床試驗。

下表載列使用恩扎盧胺治療的TNBC患者的總體生存持續時間：



資料來源：Enzalutamide Prostate Cancer Opportunity (David Hung博士，Medivation，2016年1月1日)

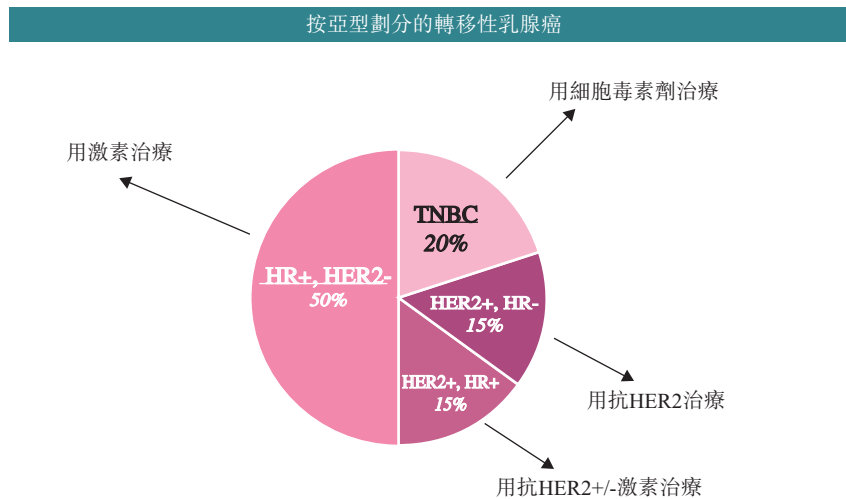
我們認為，針對AR的藥物（尤其第二代AR拮抗劑）提供了新的作用機制，可有效治療難治性TNBC及耐藥性乳腺癌。

目前的治療方法及局限性

乳腺癌是轉移較早的一種癌症。不少病人在第I期就已有淋巴結轉移。不同的分子診斷結果往往導致非常不一樣的預後。因此，已經發生乳腺癌轉移的病人通常根據其乳腺癌基因標誌來分類。目前重要的乳腺癌預後判斷因子包括雌激素受體(ER)、孕激素受體(PR)和HER2，臨床上會採用相應的治療手段治療。

業 務

下圖載列不同類別的轉移性乳腺癌治療手段：



資料來源：美國、EU5及日本，Stage IV 1L Patients MDVN內部分析；CancerMPact® Patient Metrics and Treatment Architecture. Kantar Health。

激素受體表達陽性（ER+或PR+或ER+/PR+）的乳腺癌一般以內分泌療法治療。該療法採用的藥物包括阻斷雌激素分泌藥物（例如goserelin及leuprolide）、抑制雌激素合成藥物（例如anastrozole、letrozole及exemestane）和抑制雌激素功能的藥物（例如tamoxifen、raloxifene、toremifene及fulvestrant）。HER2基因表達陽性的乳腺癌一般採用單抗抑制劑Herceptin或者與化療聯合治療。另外，大多數轉移性乳腺癌病人最終會對Herceptin或內分泌療法採用的藥物產生耐藥性。例如，部分接受Herceptin治療的病人10個月後就產生耐藥性，而且Herceptin最終對幾乎所有病人失效。大約20%接受內分泌療法的乳腺癌病人會在10年內復發，而幾乎所有晚期乳腺癌患者都會產生耐藥性。

TNBC的生長速度通常較其他遺傳背景的乳腺癌為快，TNBC患者通常會接受化療。由於TNBC缺乏明確的藥物靶點，故化療對於部分患者而言療效不佳，且術後短時間內可能復發。由於化療有副作用且療效差，故TNBC已成為乳腺癌治療的難點。根據NCCN指引，首選治療方法為化療，包括單一藥物（如蒽環類藥物(Adriamycin)、紫杉醇類藥物（多西他賽、Paclitaxel及Albumin Paclitaxel）及抗代謝物（Capecitabine及Gemcitabine））以及該等藥物的多種聯合療法。

臨床及臨床前結果概要

截至最後實際可行日期，我們在中國就普克魯胺正在進行與Exemestane、Letrozole及Fulvestrant作聯合治療的Ic期臨床試驗。截至最後實際可行日期，我們並無在美國開展普克魯胺乳腺癌適應症的臨床試驗。

業 務

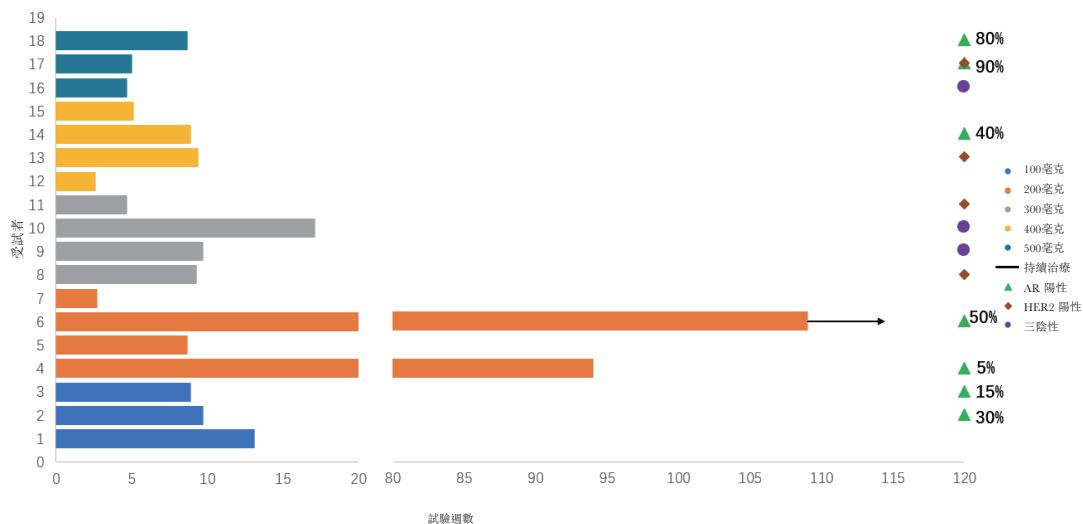
中國I期臨床試驗(單一療法)

我們在中國進行開放標籤、單一中心、劑量遞增I期臨床試驗，以評估普克魯胺在治療曾經接受系統性治療的療轉移性乳癌女患者的藥效，以釐定普克魯胺單一及多次劑量的安全性、藥效學及藥代動力學。

過往確診轉移性乳癌接受化療、激素治療或靶向治療，或不能耐受目前的標準療法的患者合資格參與。首先每天注射100毫克的普克魯胺，3+3設計的劑量遞增乃基於安全性及耐受性評估釐定。普克魯胺於用餐後口服一次，隨後七日治療後期間進行藥物淘汰的單一劑量藥效學分析。其後普克魯胺用餐後口服再次進行連續28日每日服用一次，並於首週期(28日)完結時進行多次劑量藥效學評估。首28日療程(第一週期)定為DLT階段。出現客觀反應或疾病穩定並且可能從持續治療中獲得臨床益處的患者在此後繼續接受普克魯胺用藥，直至首次出現疾病進展、無法忍受的不良事件或撤消同意為止。

在I期臨床試驗階段，合資格患者被分類為五項劑量遞增組合，18名患者參與，自2017年9月6日按五個劑量水平服用普克魯胺：100毫克(n=3)、200毫克(n=4)、300毫克(n=4)、400毫克(n=4)及500毫克(n=3)。所有患者均接受超過兩線的療程，而83.3%(18名當中有15名)服藥患者進行3線或以上的療程。其中六名確診為AR+患者，一名200毫克組別的患者已完成23個週期治療，而另一名患者於2020年4月24日仍接受超過27個週期的治療。

下表載列不同患者的治療週期：



註：上表所示百分比顯示AR表達率。

資料來源：本公司

業 務

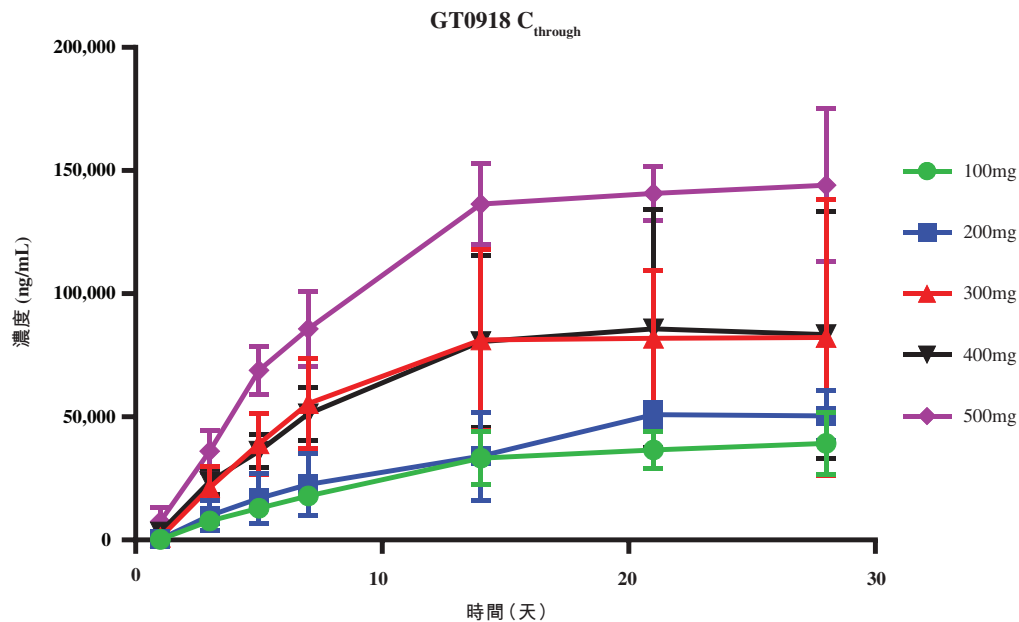
概無觀察到DLT及尚未達致MTD。普克魯胺相關的不良事件被評為1級或2級，包括疲勞、高甘油三酯血症、貧血、高膽固醇血症、LDL增加、噁心、食慾不振、ALT升高、體重減輕、便秘及血小板減少症。3級不良事件與普克魯胺無關。

AE	No. (%) ;N=18	
	All grades	Grade 3
Asthenia	14 (77.8%)	
Blood cholesterol increased	7 (38.9%)	
Anaemia	6 (33.3%)	
Blood triglycerides increased	6 (33.3%)	
Aspartate aminotransferase increased	4 (22.2%)	1 (5.6%)
Decreased appetite	4 (22.2%)	
Low density lipoprotein increased	4 (22.2%)	
White blood cell count decreased	4 (22.2%)	
Alanine aminotransferase increased	3 (16.7%)	1 (5.6%)

資料來源：本公司

藥物動力學分析顯示在單劑量研究中，普克魯胺顯示快速吸收。在多劑量研究中，普克魯胺的穩定狀態血清濃度及其主要代謝物於21天達到。

下圖說明在多劑量研究中普克魯胺的血漿濃度水平：



資料來源：本公司

業 務

我們進行的I期臨床試驗顯示，每天口服一次普克魯胺的轉移性乳腺癌晚期患者耐受程度良好。於最高劑量500毫克時並無出現DLT毒性。試驗亦顯示附有AR+生物標記的患者對普克魯胺的治療可能有較佳的臨床效果。普克魯胺及其主要代謝物在劑量範圍100毫克至500毫克時顯示非線性藥物動力學狀態。我們向AR+的中國轉移性乳腺癌患者進行經擴大Ib期臨床研究，以評估抗腫瘤活動及普克魯胺的安全性，並選定200毫克及300毫克為擴大期劑量。

中國的Ib期臨床試驗(單一療法)。

我們在進行I期增加臨床劑量的臨床試驗時，亦同時進行雙劑量、開放標籤、多中心的Ib期臨床試驗。七家醫療中心參與Ib期臨床研究。首名受試者於2018年6月7日登記，而最後一名受試者於2019年4月19日登記。

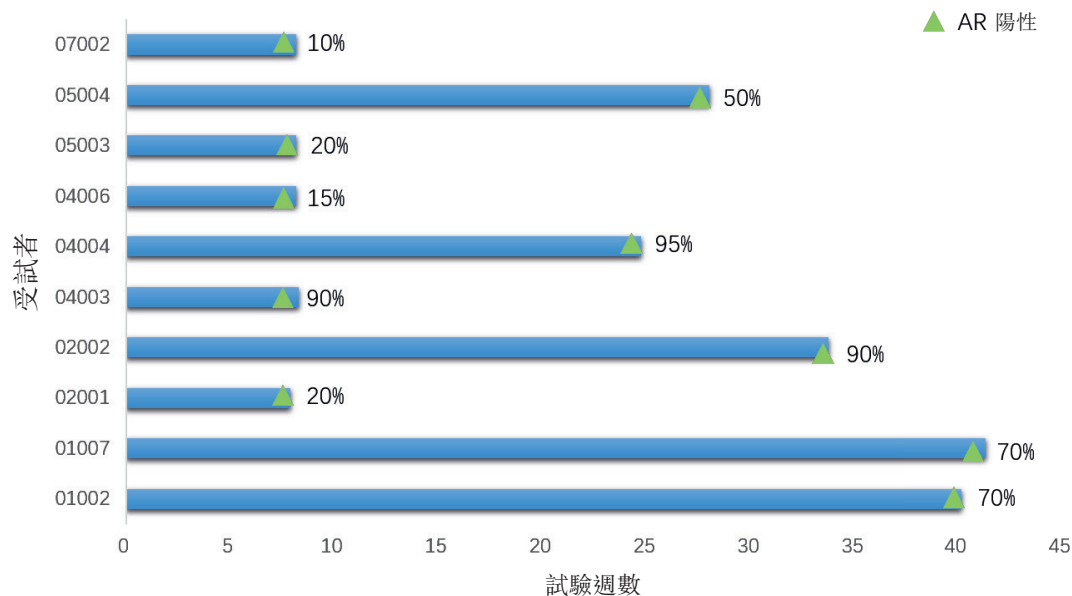
Ib期臨床試驗的主要目的，是初步評估普克魯胺藥片對AR+轉移性乳腺癌患者的療效，並確定普克魯胺III期臨床試驗的建議劑量。Ib期臨床試驗亦旨在觀察普克魯胺藥片對AR+轉移性乳腺癌患者的安全性，並探索生物標記。在I期研究的增加劑量過程中，如果確定某個劑量組未出現DLT且可以開始下一個劑量組測試，則Ib期研究將開始劑量增加測試，增加相同的劑量組的受試者人數。在I期臨床研究中，200毫克／天劑量組或300毫克／天劑量組並無出現DLT毒性，故此200毫克／天劑量組及300毫克／天劑量組按計劃擴大，200毫克／天劑量組新增30名受試者，而300毫克／天劑量組則新增15名受試者。

我們選擇AR+轉移性乳腺癌患者進行Ib期擴大研究(I期臨床試驗的受試者不需是AR+)，觀察普克魯胺的療效及安全性，並進行生物標記的探索研究。受試者服用測試藥物連續兩個治療週期。根據療效評估及安全耐受程度，研究員斷定是否需要再次服用測試藥物連續兩個治療週期，直至受試者首次出現病情惡化、無法忍受的不良事件或撤回其同意為止。受試者的血液樣本於遴選期結束時、第二個治療週期結束時及第四個治療週期結束時，或於退出時進行生物標記測試。

Ib期臨床試驗的登記受試者包括：(i)12名AR+TNBC患者、15名AR+HR+患者，以及3名AR+HER2+患者，在200毫克組總計30名受試者；及(ii)2名AR+TNBC患者、九名AR+HR+患者，以及4名AR+HER2+患者，在300毫克／天劑量組總計15名受試者。所有患者均為AR+轉移性乳腺癌患者，並於先前已經歷至少兩種療法。目前，我們的Ib期臨床試驗到了最後階段，已完成初步療效及安全數據，以及探索研究生物標記。AR是以普克魯胺治療AR+的TNBC患者的適用生物標記。截至2020年4月24日，數據存於符合方案數據集的AR+TNBC患者的200毫克／天劑量組的用藥情況載於下圖。10名患者之中5名接受治療超過六個治療週期(一個週期為28天)，顯示普克魯胺對晚期轉移性AR+TNBC具有療效。

業 務

下圖載列於數據存於符合方案數據集的200毫克劑量組的不同AR+TNBC患者治療週期：



註：上表所示百分比顯示AR表達率。

資料來源：本公司

中國的持續Ic期臨床試驗 (Exemestane、Letrozole及Fulvestrant的聯合療法)

我們進行開放及多中心的Ic期臨床試驗以評估普克魯胺結合Exemestane、Letrozole及Fulvestrant對HR+及AR+轉移性乳腺癌患者的安全性、藥物動力學分析及初步療效。受試者於2019年6月開始登記，並預期將於2020年6月完成。

Ic期臨床試驗的主要目的是觀察普克魯胺藥片結合Letrozole、Exemestane及Fulvestrant對治療HR+及AR+轉移性乳腺癌患者的安全性及耐受力，聯合藥物在人體內的相應藥物動力學參數，以及初步療效。Ic期臨床研究分為三個階段：引入期；聯合治療期；及延長治療期。Letrozole及Exemestane聯合療法組別的引入期為14天，而Fulvestrant聯合療法組別的引入期為28天，以收集單個藥物的藥物動力學數據。引入期完成後，聯合治療期開始，普克魯胺及聯合療法藥物將服用四星期(28天)的治療週期。受試者將於第一個聯合治療期內進行DLT評估。完成DLT觀察期及具有安全耐受性的受試者將繼續接受第二個週期的聯合療法，並將於第二個治療週期結束時接受腫瘤影像評估。在延長治療期，當試驗組別的所有受試者完成兩個聯合治療週期後，倘若受試者的臨床病情獲得舒緩或穩定及耐受性良好，而且受試者願意繼續服用試驗藥物，研究員可以向適當的試驗組別提供延長治療，直至受試者病情有所改善為止。

業 務

Ic期臨床試驗初步計劃登記18名受試者，每個臨床試驗組別6人。普克魯胺藥片的用藥劑量是每天200毫克餐後口服。Letrozole、Exemestane及Fulvestrant按臨床建議劑量服用。

截至2020年4月24日，Ic期臨床試驗已完成登記普克魯胺結合Fulvestrant組別的六名受試者及兩名普克魯胺結合Letrozole群組別的受試者。我們亦會根據藥物動力學及初步療效的聯合結果作出調整，增加持續Ic期臨床試驗的受試者數目。

臨床前研究概要。

- **安全性。**通過對Sprague Dawley (「SD」) 大鼠及小獵犬進行胃內給藥急性毒性測試的結果顯示，普克魯胺的表現屬可接受安全水平。SD大鼠及小獵犬均接受為期28天和13週普克魯胺的慢性毒性測試，而生殖器官及腎上腺乃受毒性針對的主要目標器官，這是所測試藥物對雄激素受體靶向抑制的藥理作用所致。13週慢性毒性測試顯示無有害作用劑量 (「NOAEL」) 及SD大鼠的最高非嚴重毒性劑量 (「HNSTD」) 為每日90毫克／公斤，達到最佳功效所需劑量為此劑量下藥物暴露水平的約39.8至87.1倍 (雌性動物)。小獵犬的NOAEL為每日15毫克／公斤，而雄性及雌性動物的HNSTD為每日15毫克／公斤，達到最佳功效所需劑量為此劑量下藥物暴露水平的約17.8至38.4倍 (雌性動物)。普克魯胺的所有動物測試及所有測試劑量並無發現其會誘發癲癇。
- **藥物代謝動力學。**對雌性SD大鼠進行單獨胃內給藥後，AUC與劑量的比例並不相稱，表示GT0918在雌性大鼠中具有非線性動態活動。對小獵犬進行單次管飼後， C_{max} 與AUC ($r^2 > 0.9$)之間出現良好線性關係，表示雌性小獵犬體內GT0918的時間順序符合線性藥物代謝動力學。雌性SD大鼠 (5毫克／公斤) 的GT0918的絕對生物利用度為56.5%，而小獵犬 (5毫克／公斤) 的GT0918的絕對生物利用度為30.5%，略低於同類雄性動物的數據。普克魯胺廣泛分佈於雌性動物的大多數組織中，主要集中於胃部，其次為脂肪及肝臟，在卵巢中有一定數量的藥物分佈。組織中的藥物濃度大多數在給藥後8小時達到峰值，在給藥後36小時出現一定程度的消除。

體外研究亦顯示，普克魯胺對酶CYP1A2及CYP2E1幾乎沒有抑制作用，但對酶CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9及CYP3A4 (IC_{50} 介乎5至56 $\mu\text{mol/L}$)。測試藥物對兩種CYP450s亞型(CYP1A2/3A4)無誘導作用。此等結果將有助於普克魯胺聯合療法的臨床試驗設計。

- **功效。**普克魯胺可以有效抑制AR表達細胞MCF-7及BT474的生長，但對乳腺癌MDA-MB-468細胞(ER(-)AR(-))並無作用。在腫瘤動物模型中，普克魯胺對AR表達乳腺癌腫瘤 (包括MCF-7及BT-474) 顯示出良好的藥理作用。普克魯胺在

業 務

各種劑量下對動物體重均無重大影響，且可以劑量依賴性方式抑制腫瘤生長。裸鼠的最佳有效劑量為10-20毫克／公斤(QD)。與恩扎盧胺作比較，普克魯胺的腫瘤抑制率較高，而所需藥物劑量較低及所需藥物暴露量明顯低於恩扎盧胺(<1/10)。此外，普克魯胺對不表達AR的乳腺癌腫瘤(如MDA-MB-468)並無抑制作用，這與體外細胞實驗的結果一致，充分證明了作為特定AR拮抗劑的普克魯胺對體內或體外不表達AR的癌細胞沒有造成影響。

- **結論。**臨床前數據顯示普克魯胺具備獨有的雙重作用機理，不僅能夠有效抑制AR，同時具有誘導減少AR表達的生物學作用。此外，普克魯胺作為一種特定AR拮抗劑，已在動物模型中顯示出具有抑制AR表達乳腺癌腫瘤的功效(比恩扎盧胺的功效更佳)。臨床前安全性測試收集所得的全部數據顯示，普克魯胺具有良好藥物安全性。雌性動物長期處於不良反應劑量(NOEL)的藥物暴露量為最佳療效所需藥物暴露量的17.8至87.1倍。根據動物實驗估計，普克魯胺的臨床半衰期約為20至30小時。根據估計，每天給藥一次不會造成藥物過度積聚，並且可以避免或減少恩扎盧胺誘發癲癇的風險。

市場機遇及競爭

截至最後實際可行日期，普克魯胺是中國製藥公司開發用於治療AR+乳腺癌的唯一一種正在進行臨床試驗的在研藥物。下圖載列正在美國進行臨床試驗的用於治療AR+乳腺癌的其他潛在競爭藥品的開發狀態：

藥品名稱	適應症	公司	臨床狀態	首次發佈日期
恩扎盧胺	晚期AR+ TNBC	輝瑞／Astellas	II期	2013年6月28日
恩扎盧胺及 Trastuzumab	HER2+、AR+轉移性 或局部晚期乳腺癌	Astellas	II期	2014年3月19日
恩扎盧胺及 Taxol	I-III期AR+ TNBC	Astellas	II期	2016年2月26日
恩扎盧胺	早期AR+ TNBC	Astellas	II期	2016年4月25日
比卡魯胺	AR+、ER-、PR- 轉移性乳腺癌	AstraZeneca	II期	2007年5月3日
Palbociclib及 比卡魯胺	AR+轉移性乳腺癌	輝瑞	I/II期	2015年11月16日
Taselisib及 恩扎盧胺	AR+轉移性TNBC	Genentech, Inc.	I/II期	2015年5月29日
Alpelisib及 恩扎盧胺	AR+及PTEN + 轉移 性乳腺癌	Novartis/Astellas	I期	2017年7月2日

業 務

資料來源：弗若斯特沙利文報告

附註：根據弗若斯特沙利文報告，未計入研究機構贊助的臨床試驗。

儘管超過50%的乳腺癌患者為AR+，但截至最後實際可行日期尚無任何AR拮抗劑獲准用於治療轉移性乳腺癌。第二代AR拮抗劑已被證明在治療乳腺癌方面具有臨床療效。普克魯胺及恩扎盧胺均為第二代AR拮抗劑。普克魯胺具有較高的靶向活性，藥代動力學特徵顯示可減少藥物的過度蓄積，在患者臨床前和臨床安全評估中具有良好的耐受性，並對AR過度表達的癌細胞具有純粹的拮抗活性，而對AR沒有激活作用。普克魯胺是一種AR信號抑制劑，具有雙重作用機制，可降低AR表達機制，有望在臨床上有效抑制表達AR的晚期乳腺腫瘤的進展。

近期計劃

中國。我們的目標是於2020年完成普克魯胺與Exemestane、Letrozole及Fulvestrant進行聯合治療的Ic期臨床試驗。

完成正在進行的I/Ib期及Ic期臨床試驗後，我們預期分別開始普克魯胺的單一療法及聯合療法的III期臨床試驗。我們預計在普克魯胺單一療法的III期臨床試驗中，專注於轉移性乳腺癌中的AR + TNBC。我們預計選擇一種藥物用於普克魯胺聯合療法的HR + 轉移性乳腺癌III期臨床試驗。

美國。截至最後實際可行日期，我們並未在美國開展臨床試驗。根據我們就對TNBC進行普克魯胺擬定臨床試驗計劃與美國FDA進行的溝通，美國FDA並未就擬定計劃提出任何問題。我們計劃首先在中國完成I期/Ib期及Ic期臨床試驗，以便取得相對清楚的療效數據，然後在美國開始臨床試驗，我們相信這將令我們能夠更高效地利用我們的資源。視乎中國的臨床試驗結果而定，我們可能於2020年在美国開始臨床試驗。

我們可能最終無法成功地開發及營銷普克魯胺

核心產品 – 福瑞他恩 (KX-826)

福瑞他恩是一種AR拮抗劑。我們目前正在開發福瑞他恩作為治療雄激素性脫髮及痤瘡的潛在同類首創局部藥物。我們於2011年7月開始福瑞他恩的臨床前研究。我們分別於2018年4月及2018年6月在中國及美國就雄激素性脫髮取得福瑞他恩的IND批准。我們於2018年12月在中國及於2019年1月在美国開始該適應症的I期臨床試驗。我們已於2019年7月在中國召開有關就雄激素性脫髮開展福瑞他恩的II期臨床試驗會議，並預計於2020年下半年及2020年第三季度分別在中國和美国舉行首次患者招募。

業 務

作用機理

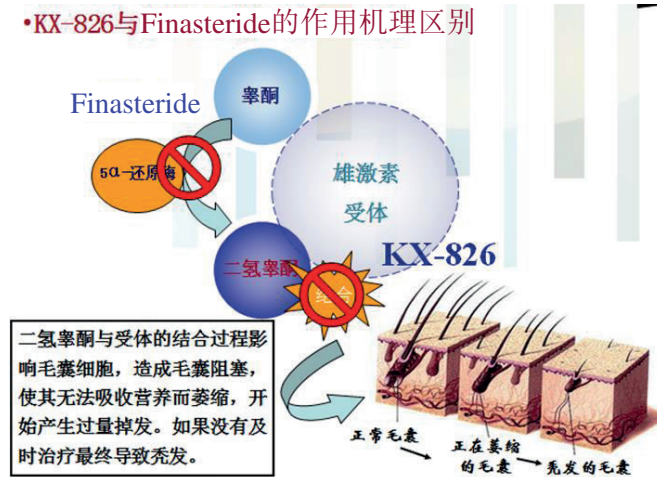
雄激素性脫髮是雄激素依賴性遺傳傾向性脫髮疾病。男性雄激素主要來自睪丸，主要是辜酮形式。雄激素可以促進身體某些部位（例如鬍鬚及頭髮）的體毛生長，但會抑制頭皮（特別是額頭頂部）毛髮的生長，毛囊是雄激素的靶器官。循環至毛囊的辜酮通過 5α -還原酶還原為 5α -DHT，並且頭皮相關區域中的DHT水平增加。脫髮區域及枕骨頭皮區域周圍的太陽穴位置沒有經歷或經歷有限的脫髮，因為DHT水平沒有增加。

發生雄激素性脫髮時，雄激素與毛囊細胞中的AR結合，AR經歷複雜的酶促反應並形成AR複合物。AR複合物進入細胞核，與基因座的特定激素反應元件結合，誘導或抑制靶基因的轉錄，並合成特定的信使RNA(mRNA)及相應的蛋白質，例如不同種類的細胞因子。這調節細胞增殖及分化，導致頭髮過早進入休息期並使毛囊收縮。生長期的頭髮逐漸變薄，毛囊縮小並消失，導致雄激素性脫髮。全身及局部雄激素代謝的異常變化是雄激素性脫髮發病的重要因素，而 5α -還原酶催化雄激素催化的DHT是導致雄激素性脫髮的重要分子。AR被認為是雄激素性脫髮的危險因素。

KX-826是用作治療雄激素性脫髮的新型在研AR拮抗劑。米諾地爾(Rogaine)及Finasteride是目前兩種獲得美國FDA批准的用作治療雄激素性脫髮的藥物。米諾地爾局部給藥具有邊際功效，其作用機理並不明確。於2002年前進行的一項臨床試驗顯示，約54%至62%的患者接受48週的米諾地爾治療（5%劑量）後開始長出頭髮。結果顯示，米諾地爾需時至少數月方可證明頭髮生長方面的明顯療效。此外，約38%的患者使用米諾地爾已逾一年，但在重新長出頭髮方面毫無改進。Finasteride（稱為Propecia及Proscar）屬於口服處方藥。Finasteride可通過系統性抑制雄激素DHT的合成刺激頭髮生長。鑒於Finasteride治療雄激素性脫髮的臨床療效所證明，局部過度活躍的AR信號傳導（造成髮根收縮）是導致脫髮的主要原因。然而，儘管Finasteride的功效顯著，但用作治療雄激素性脫髮Finasteride處方受礙於其巨大不利影響，特別是造成性功能障礙，如性慾減退、勃起功能障礙及射精障礙。這些副作用乃由Finasteride的作用機理全身雄激素減少所致。於2009年進行的一項臨床試驗比對口服及局部使用Finasteride的療效。結果顯示，患者在局部使用Finasteride後三個月開始長出頭髮，而口服Finasteride的患者在服藥後兩個月開始長出頭髮。然而，口服Finasteride才可減少脫髮面積。現時並無Finasteride局部配方獲准銷售。KX-826旨在應對此等弊病。KX-826的開發旨在通過與標靶組織中的雄激素與AR結合互相競爭，並非有系統降低雄激素水平，從而局部阻止雄激素介導信號傳遞。KX-826乃局部用藥，系統化藥物暴露水平為低，且不影響人體的雄激素含量，從而阻斷雄激素的信號傳遞途徑以防止脫髮。

業 務

下圖列出KX-826與Finasteride在治療雄激素性脫髮方面的作用機理差異：



資料來源：本公司

因此，預期局部使用KX-826可達至最低程度的全身暴露從而限制副作用，同時顯示出治療雄激素性脫髮的效用。

現行療法及限制

- **米諾地爾**。米諾地爾是美國、中國及多個其他國家針對雄激素性脫髮的局部用溶液。然而，根據弗若斯特沙利文報告米諾地爾缺乏明確的雄激素性脫髮作用機理證據。由於米諾地爾採用局部給藥，故此缺少特異性靶向治療且雄激素性脫髮病人的覆蓋面及響應會受到限制。使用米諾地爾的患者可能對丙二醇過敏，而若有同時服用外周舒血管藥則可能存在體位性低血壓。
- **Finasteride**。Finasteride是一種口服5 α -還原II型酶抑制劑，這類抑制劑會抑制某些組織中睾酮向雙睾酮的轉化。這類抑制劑如用於孕婦可引起男性胎兒外生殖器發育畸形，及根據弗若斯特沙利文報告，所以禁止用於育齡期女性。此外，Finasteride存在性副作用，包括性欲減退、勃起功能障礙及射精障礙。

福瑞他恩(KX-826)的優勢

KX-826預期局部給藥，系統性藥物接觸程度較低。因此，該藥並不影響人體內部的雄性激素水平並消除陽痿的副作用。

業 務

臨床前及臨床結果概要

截至最後實際可行日期，我們已在中國完成KX-826 I/Ib期臨床試驗，並正在中國及美國分別進行II期臨床試驗及Ib期臨床試驗。

在中國進行中的II期臨床試驗。

於2019年7月，我們就關於在中國開展KX-826的II期臨床試驗舉行會議，預期於2020年第三季度在中國就雄激素性脫髮適應症開展KX-826的II期臨床試驗的首次患者招募，預期於2020年第四季度完成。

II期臨床試驗採用多中心、隨機、雙盲、安慰劑平行對照設計，以評估福瑞他恩 (KX-826) 酞劑對於治療中國男性雄激素性脫髮患者的安全性、藥代動力學及功效。此試驗計劃於五個臨床試驗中心進行，將招募合共160名男性雄激素性脫髮患者，共分為五組每組有32名受試者。五組受試者為福瑞他恩 (KX-826) 酞劑2.5 mg QD組、福瑞他恩酞劑5 mg QD組、福瑞他恩 (KX-826) 酞劑2.5 mg BID組、福瑞他恩 (KX-826) 酞劑5 mg BID組及安慰劑組。在試驗中將進行安全性評估、合規性評估及多項藥代動力學研究。評估功效將從服用測試藥物開始起計至第24週結束，每四週作出功效評估，將由獨立第三方（並無參與試驗過程的專業醫生）進行有效性評估。

在中國完成I期及Ib期臨床試驗。

我們對中國健康受試者對於福瑞他恩 (KX-826) 酞劑的耐受性及藥代動力學進行了I期臨床研究。有關臨床試驗各自分為單劑量和多劑量兩個階段（I期及Ib期）。此兩個階段均屬於隨機、雙盲、劑量遞增，安慰劑對照及單中心設計。I及Ib期臨床試驗於2018年12月開始，並於2019年7月完成。

- **設計。**I期臨床試驗的單劑量階段招募了合共40名中國健康男性及女性受試者。在五個劑量組別進行劑量遞增，每組八名患者，劑量分別為0.5、2、6、12及24 mg/人/天。在每個組別，兩名受試者的背部隨機使用安慰劑，另外六名受試者的背部則使用測試藥物福瑞他恩 (KX-826) 酞劑局部給藥。Ib期多劑量期臨床試驗則招募了合共32名中國健康男性及女性受試者，分為四個劑量組別，每組八名患者，劑量分別為0.5、2、6、12 mg/人/天。完成單劑量階段的八名受試者進入相同劑量組別的多劑量階段，其中兩名進入安慰劑對照組，且連續14天在背部累積劑量（試驗藥物或安慰劑）。

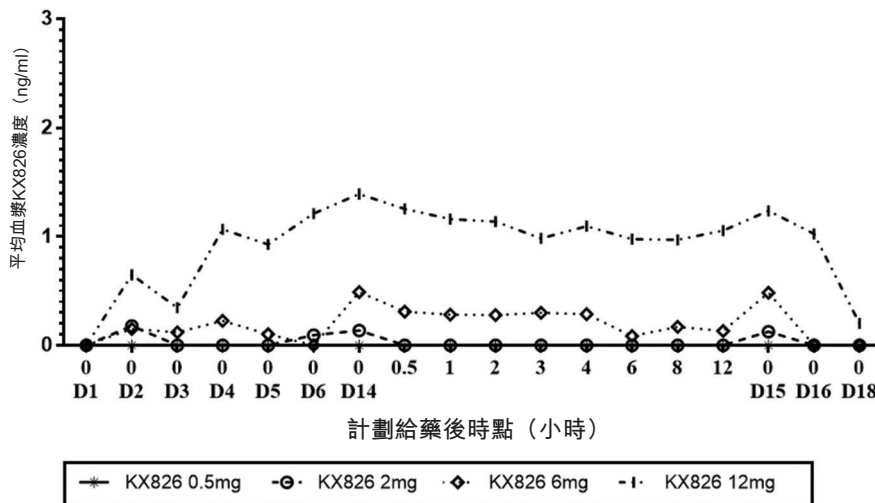
業 務

- **安全性。**此項臨床試驗並無出現如死亡等嚴重不良事件。概無受試者因不良事件而退出臨床試驗，亦無受試者因不良事件而暫停或下調。共有22名(55%)受試者在單劑量階段出現24宗輕度不良事件，而出現15宗不良事件的15名(37.5%)受試者被確定為與試驗藥物有關。有18名(56.3%)受試者在多劑量階段出現合共115宗不良事件，而13名(40.6%)受試者出現的102宗不良事件被確定為與試驗藥物有關。所有不良事件的嚴重程度均屬於輕微。大多數不良事件為「接觸性皮炎」，屬於輕微事件且被確定為與研究藥物有關。所有「接觸性皮炎」的不良事件在短時間內康復或復元。

在單劑量階段及多劑量爬升階段中，所有劑量組皆未達到終止標準，因此，本試驗並無發現最大耐受劑量。

- **藥代動力學。**就I期臨床試驗的單劑量階段而言，低劑量組檢測到較少價值高於定量下限(0.5 ng/mL)。在Ib期臨床試驗的多劑量階段中，從每個時間點的KX-826和代謝物KX-982的中值和平均血漿濃度時間(線性比例)曲線中看到多劑量的KX-826。KX-826的血藥濃度及KX-982的血藥濃度亦隨著劑量的增加而上升(見下圖)。

圖1. 中值血漿KX-826濃度時間曲線(多遞增劑量階段 – 線性刻度)(PKCS)

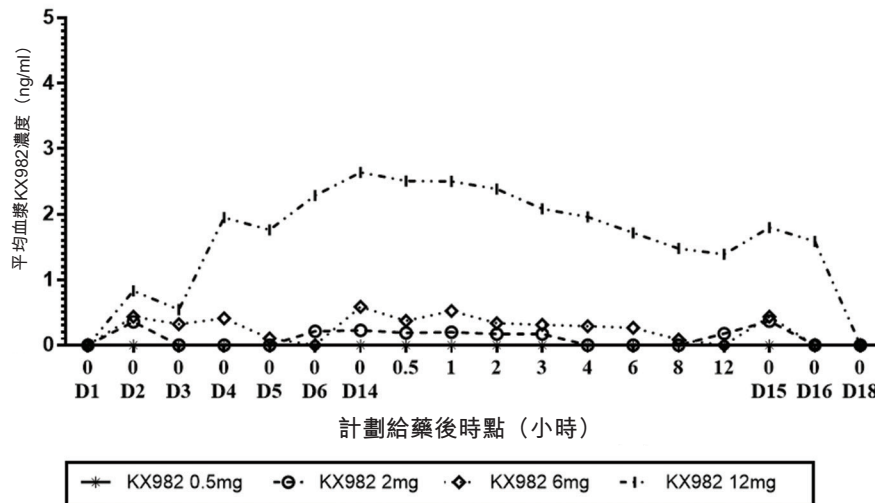


繪製時所有低於定量下限 (LLOQ) 的血漿濃度均設為0。
LLOQ為0.5ng/mL。

資料來源：本公司

業 務

圖2. 平均血漿KX-982濃度時間曲線(多遞增劑量階段－線性比例)(PKCS)



繪製時所有低於LLOQ的血漿濃度均設為0。
LLOQ為1.0ng/mL。

資料來源：本公司

- 結論。I期及Ib期臨床試驗結果顯示，KX-826酞劑的單劑量及多劑量對中國健康受試者具有良好的安全性及耐受性。II期臨床試驗的KX-826建議劑量為0.5-12 mg/人/天。

正在美國進行的Ib期臨床試驗。

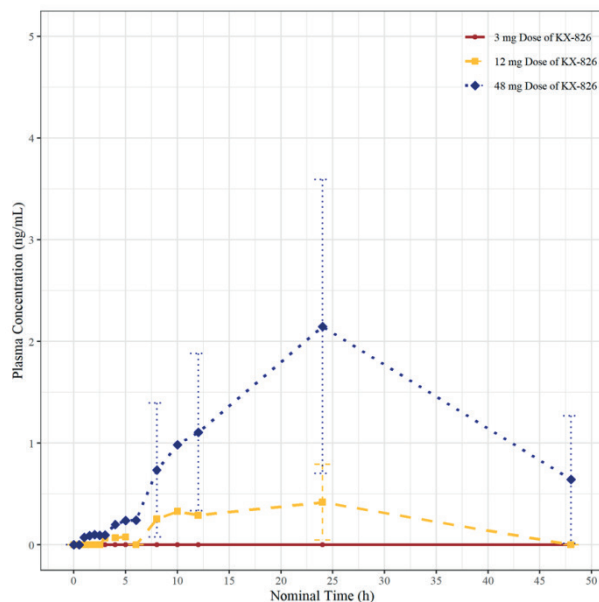
我們在美國對雄激素性脫髮健康男性受試者進行隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組、劑量遞增的研究，以評估KX-826於局部單次遞增劑量給藥後的安全性、耐受性及藥代動力學。

- 設計。就總計三個劑量組別合共招募了30名健康男性脫髮健康受試者接受評估，其中24名受試者隨機接受活性藥物，6名受試者則以雙盲方式隨機接受安慰劑（每個劑量組別10名受試者，其中2名受試者隨機接受安慰劑）。正在評估的局部使用KX-826的劑量水平為3 mg、12 mg及48 mg。每個組別自研究首日單次劑量給藥起，在給藥後48小時內收集連串血液樣本進行藥代動力學分析。在展開下一個更高單次劑量水平之前，對安全性及耐受性數據進行評估。
- 安全性。健康男性受試者以3 mg至48 mg的單次遞增劑量（「SAD」）局部使用KX-826屬於安全，且耐受性良好。在本研究中，並無出現死亡、嚴重不良事件或不良事件而導致停用。總括而言，八名受試者(26.7%)出現合共11宗治療引發的不良事件(TEAE)。就嚴重程度而言，所有TEAE均屬輕微，其中以組別2 (KX-826劑量為12 mg) 的TEAE數目最多（五宗），該組別內其中1名受試者出

業 務

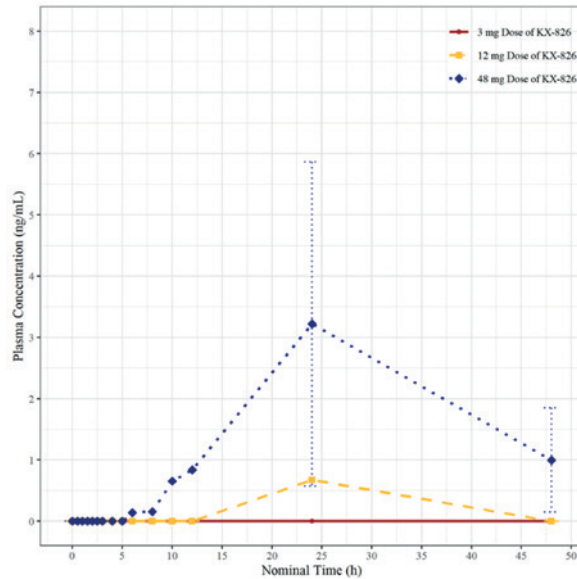
現3宗全屬輕微的TEAE。組別1 (KX-826劑量為3 mg) 及組別3 (KX-826劑量為48 mg) 最常見的TEAE為頭痛 (各有一名受試者出現此情況)，而組別2 (KX-826劑量為12 mg) 及安慰劑最常見的TEAE為皮膚擦傷 (各有一名受試者出現此情況)。就嚴重程度而言，所有TEAE均屬輕微，治療組並無就任何TEAE接收到超過一名受試者的上報，故沒有觀察到任何趨勢。總計，在11宗上報TEAE中，概無被識別為互相關連、一宗TEAE被識別為可能有關連、七宗可能屬於無關連及三宗屬於無關連。安慰劑組有一宗TEAE (用藥部位瘙癢) 被認為可能與研究藥物有關。在涉及劑量介乎3 mg至48 mg的上報不良事件中，其發生率或嚴重程度與其劑量並不存在明顯關係。在本研究中，兩名受試者的尿液紅細胞出現臨床顯著性實驗室異常 (安慰劑)，以及丙氨酸轉氨酶上升及血糖水平異常 (全部三種情況均出現於一名使用的KX-826劑量為12 mg的受試者)，上述情況均上報為TEAE。根據應與所研究藥物概無關連的研究人員的判斷，就嚴重程度而言，該等TEAE均屬輕微。

- 藥代動力學。接受KX-826 3 mg (組別1) 的KX-826受試者及就代謝物KX-982而言接受KX-826 3 mg (組別1) 及KX-826 12 mg (組別2) 的KX-826受試者，無法計算藥代動力學參數，原因是無法檢測血漿濃度。該等受試者被排除於所有分析之外。為了獲得足夠藥代動力學數據得出分析估計，可檢測濃度至少為三的受試者只有九名。KX-826的藥代動力學參數乃就KX-826 12 mg (組別2, N=3)、KX-826 48 mg (組別3, N=6)計算，而計算代謝物KX-982的藥代動力學參數乃就KX-826 48 mg (組別3, N=3) 計算。KX-826的平均吸收程度(AUC_{last})及吸收速率(C_{max})為13.51 h*ng/mL和0.99 ng/mL (就組別2而言) 及69.07 h*ng/mL和2.65 ng/mL (就組別3而言)，且分別約於10小時及24小時內出現峰值濃度。就組別3的KX-982平均吸收程度(AUC_{last})及吸收速率(C_{max})而言，分別為123.50 h*ng/mL和5.80 ng/mL，且24小時內出現峰值濃度 (請參見下圖)。



平均 (\pm SD) KX-826 血漿濃度 – 線性刻度

業 務



平均 (\pm SD) KX-982 血漿濃度 – 線性刻度

- 結論。在健康男性受試者中，以 3 mg 至 48 mg 的研究劑量局部施用 KX-826 是安全的，且耐受性良好。以 3 mg 至 48 mg 的 KX-826 局部單次遞增劑量給藥，在預計可有效治療臨床前模型中的男性型禿頭而又不抑制雄激素 DHT 合成的治療範圍內，產生最小的全身暴露。

臨床前研究概要。

- 安全。安全藥理學研究包括 KX-826 對重要生理功能和中樞神經系統影響的體外和體內評估。在 SD 大鼠中並無發現對中樞神經系統功能的 KX-826 相關作用，而在比格犬測試中並未發現血壓、心電圖或呼吸系統的明顯或毒理學顯著變化。KX-826 的非臨床毒性評估包括口服 SD 大鼠和皮膚用小型豬的急性毒性研究，以及這兩種動物的 28 天重複劑量毒性研究。於 SD 大鼠中經口管飼以最高 5000 毫克／公斤單次施用 KX-826 的耐受性良好。在大鼠中 MTD 被認為是 > 5000 毫克／公斤。小型豬中經皮膚施用以 90 毫克／公斤劑量單次施用 KX-826 的耐受性良好。小型豬的 MTD 被認為是 > 90 毫克／公斤。在對 SD 大鼠進行的 28 天重複劑量口服毒性研究中，對 SD 大鼠分別以 10、30 和 100 毫克／公斤的劑量口服 KX-826 達 28 天，並未觀察到明顯的毒性反應，在四週的恢復期內亦未觀察到延遲毒性反應。這項研究的 NOAEL 被確定為 100 毫克／公斤／天。在小型豬的 28 天重複劑量皮膚毒性研究中，每天 4、12 和 24 毫克／公斤的劑量對小型豬進行 28 天 KX-826 的重複皮膚給藥後，所有動物均倖存下來直到實驗結束。並未觀察到與受試品潛在毒性相關的明顯變化。經皮膚應用在小型豬中進行的 KX-826 這項研究的 NOAEL 被確定為 \geq 24 毫克／公斤／天。Ames 試驗、染色體畸變研究和微核試驗均強烈表明 KX-826 在臨床相關濃度下不會致突變。在對兔子進行 KX-826 的眼部刺激研究中，KX-826 並無引起明顯的眼部刺激反應。因此，倘不慎眼睛接觸到 KX-826，則 KX-826 被視為「無刺激性」。

業 務

毒理學研究表明，KX-826具有良好的耐受性、較低的不良反應和良好的治療範圍。在動物中，NOAEL劑量藥物暴露是最佳功效所需藥物暴露的168至222倍。

- **藥代動力學。**藥物代謝和藥代動力學研究分別在肝微粒體中進行體外實驗及在SD大鼠和小型豬進行體內實驗。藥代動力學研究表明，透皮給藥在大鼠體內的生物利用度較低；KX-826主要分佈在皮膚和脂肪中，並通過尿液排出。
- **功效。**在生化分析中，KX-826和恩扎盧胺在抑制雄激素與AR結合方面的Ki值分別為24nM和48 nM。研究結果表明，在AR結合試驗中，KX-826在抑制雄激素與AR結合方面比恩扎盧胺更有效，表明KX-826具有更強的AR結合能力。在抑制LNCaP細胞中雄激素刺激的PSA分泌的臨床前研究中，KX-826抑制PSA分泌，IC₅₀為264 nM (IC₅₀的基準標記Flutamide = 1600 nM)，表明KX-826具有有效的AR拮抗活性。在CEREP的篩選分析中，對KX-826的廣泛受體結合進行了分析；大約40個具有代表性的人類受體組合（包括密切相關的核激素受體）及僅發現兩個受體在1μM時具有大於25%的抑制親和力（PR 51.7%和AR 91.3%抑制），表明KX-826是選擇性AR拮抗劑。局部施用的KX-826在幾種動物模型中均顯示出預期的功效。在小鼠毛髮生長模型中，KX-826在促進毛髮生長方面表現出良好的劑量依賴性。
- **結論。**臨床前功效數據表明，KX-826表現出選擇性的劑量依賴性和有效的AR拮抗活性。

市場機會與競爭

截至最後實際可行日期，中國和美國雄激素性脫髮的主要治療方法是米諾地爾及Finasteride，而我們認為這兩種治療方法都有局限性，導致針對雄激素性脫髮的治療存在大量未滿足的醫療需求。根據弗若斯特沙利文報告，局部應用的米諾地爾缺乏明確的機理證據。使用米諾地爾的患者可能對丙二醇過敏，而若有同時服用外周舒血管藥則可能存在體位性低血壓。Finasteride是一種口服的II型5 α -還原酶抑制劑，具有不良的性副作用，包括性慾降低、勃起功能障礙和射精障礙，在臨床研究中，第一年的發病率分別為1.8%、1.3%及1.2%。根據弗若斯特沙利文報告，Finasteride的不良副作用對眾多選擇主要治療美容病症的患者一直是一大顧慮。KX-826是專為局部應用而設計的AR拮抗劑，可直接作用於頭皮的目標治療區域。KX-826的開發旨在通過與標靶組織中的雄激素與AR結合互相競爭，並非有系統降低雄激素水平，從而局部阻止雄激素介導信號傳遞。此外，基於藥理研究和臨床試驗數據，我們的KX-826並無表現出不良的性副作用。因此，我們認為KX-826有潛力吸引比現有治療方案更多的患有雄激素性脫髮的男性，並重新定義雄激素性脫髮藥物的市場格局。

近期計劃

我們於2019年7月在中國就進行KX-826的雄激素性脫髮II期臨床試驗召開會議，預計於2020年下半年招募首批患者。我們亦於2020年1月在美國就Ib期臨床試驗開始招募首批患者，及我們預期於2020年完成該等試驗。

業 務

我們計劃於2021年在中國、美國及其他國家進行MRCT III期臨床試驗，目標是在成功取得NDA批准的情況下開始KX-826商業化。

我們可能最終無法成功地開發及營銷福瑞他恩。

ALK-1

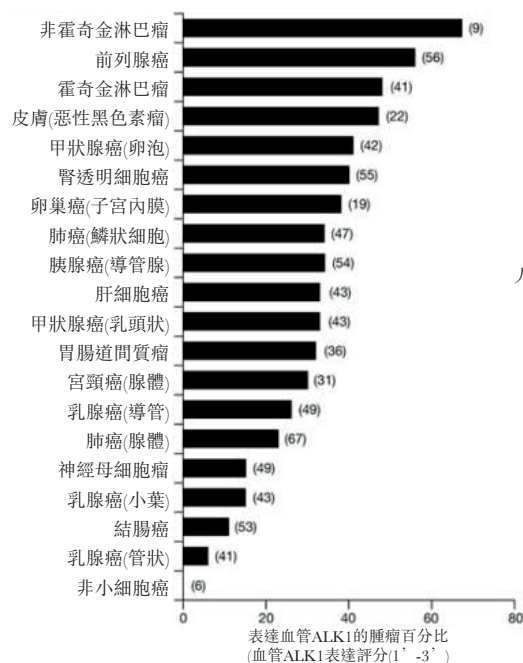
ALK-1是一種新的抗血管生成抑制劑，ALK-1是全球新的生物靶點。我們正在開發ALK-1用於治療轉移性HCC。我們自輝瑞取得全球獨家許可，以開發ALK-1用於治療腫瘤適應症並將其商業化。

ALK-1有可能成為ALK-1靶點的首款全人源單克隆抗體治療藥物。ALK-1或許能夠與VEGF抑制劑或PD-1抑制劑聯合用於治療多種實體瘤。

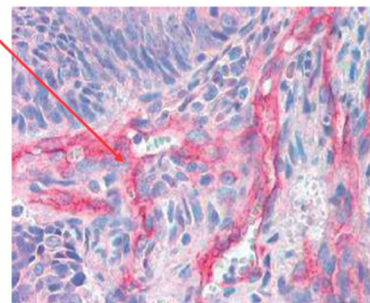
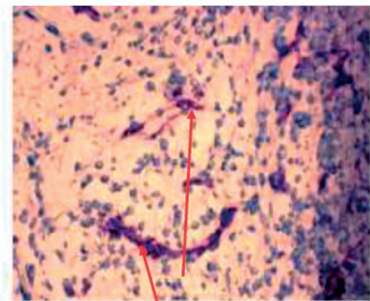
我們在ALK-1方面的臨床研究已經被評為「重大新藥創製」科技重大專項。輝瑞在美國與意大利以及韓國與日本完成兩項ALK-1單藥治療晚期實體瘤（包括HCC）的I期臨床試驗。我們正在中國台灣就ALK-1與Nivolumab（一種PD-1）聯合用於治療轉移性HCC進行II期臨床試驗。

作用機制

ALK-1在內皮細胞（尤其是腫瘤血管）中有選擇性地表達。下圖說明ALK-1在多種癌症的腫瘤血管中的過度表達：



人類乳腺及結腸癌ALK-1過度表達



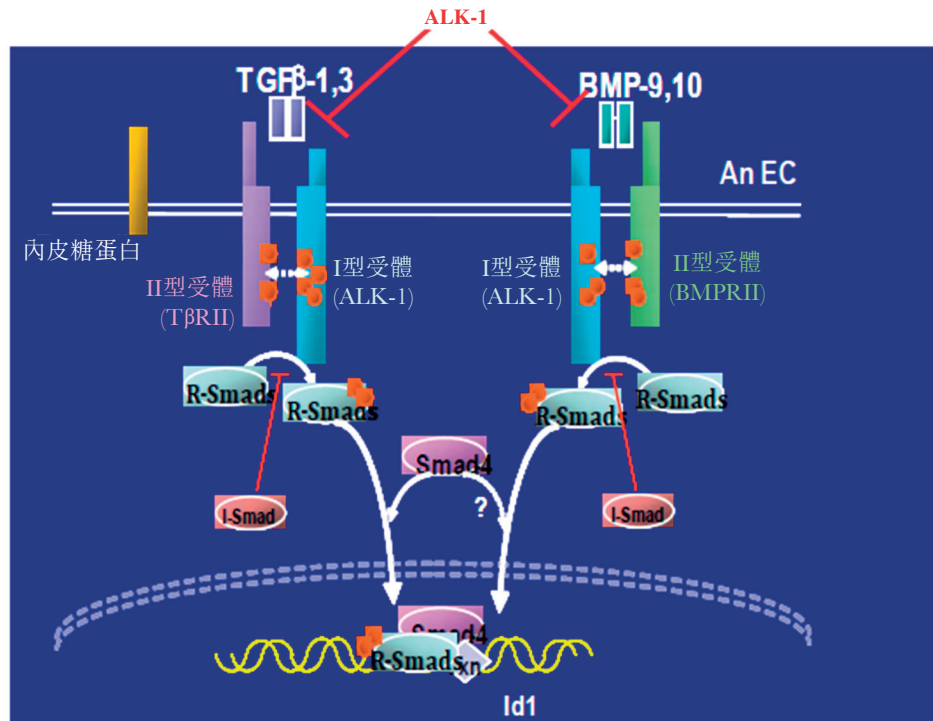
資料來源： Dana D. Hu-Lowe、Enhong Chen、Lianglin Zhang、Katherine D. Watson、Patrizia Mancuso等，「Targeting Activin Receptor-Like Kinase 1 (ALK1) Inhibits Angiogenesis and Tumorigenesis Through a Mechanism of Action Complementary to Anti-VEGF Therapies」，Cancer Res. 2011 February 15; 71(4): 1362-1373. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1451

資料來源： 本公司

業 務

ALK-1為針對血管內皮細胞ALK-1的全人源化IgG2中和單克隆抗體。ALK-1與其配體BMP9及BMP10結合，調節SMAD（秀麗隱杆線蟲SMA基因與果蠅MAD基因家族的縮寫）磷酸化，並促進穩定血管發育。ALK-1可通過阻止受體來抑制腫瘤血管生長及減少血流及血管生成，從而減緩腫瘤生長。ALK-1亦可改變腫瘤微環境。

下圖說明ALK-1的作用機制：



資料來源：本公司

現有療法及限制

傳統細胞毒性藥物有嚴重的副作用，包括出血、高血壓、疲勞及噁心。然而，抑制血管生成的藥物一般有輕微副作用。例如，抗血管生成療法，主要是以VEGF信號抑制劑的形式，多年來一直用於多種惡性腫瘤的日常臨床治療。ALK-1是一種抗血管生成藥物。抗血管生成藥物是肝癌的主要治療方法並包括VEGF抑制劑，如阿瓦斯汀（一種單克隆抗體）、阿西替尼及Sorafenib（小分子藥物）及Sorafenib。ALK-1的信號通路可為讓腫瘤避開晚期實體瘤患者VEGF抑制劑的抑制作用的其中一種機制。ALK-1信號亦可以是一個補充血管生成通路，在產生VEGF耐藥性時可被激活。

臨床結果概要

輝瑞已完成兩個ALK-1對晚期實體瘤（包括HCC）的單藥I期臨床試驗，其中一個在美國及意大利完成，而另一個在韓國及日本完成。於最後實際可行日期，我們正在中國台灣對ALK-1與Nivolumab（一種PD-1）聯合治療轉移性HCC進行II期臨床試驗。

業 務

在中國台灣進行中的II期臨床試驗（與Nivolumab（一種PD-1）聯合治療）。

我們於2018年11月13日取得MOHW的批准，可在中國台灣進行ALK-1的II期臨床試驗，目前正在為中國台灣轉移性HCC患者進行ALK-1與Nivolumab（一種PD-1）聯合治療的多中心、開放標籤、兩階段II期臨床試驗。我們預計總共招募20名患者（如果不需要劑量遞減組，則在第一階段有6名，在第二階段有14名）。在劑量遞減組開放的情況下，將有6或12名患者參加遞減組。

第一階段的重點是確定HCC患者聯合治療的安全性和耐受性。起始劑量組包括6名使用Sorafenib治療失敗患者，每名患者服用7.0毫克／公斤的ALK-1和3.0毫克／公斤的Nivolumab的組合。第一名和第二名患者的劑量相隔至少七天。根據臨床試驗設計，如果在第一劑ALK-1和Nivolumab後28天內僅觀察到一例或並無出現DLT，則該研究將直接進入第二階段。截至最後實際可行日期，A組劑量為ALK-1 7.0毫克／公斤 + Nivolumab 3.0毫克／公斤，但並無DLT。所有六名患者均完成為期28天的安全性和有效性評估。截至2020年4月24日，有兩例3級AE（血小板計數降低）及一例SAE（腎臟病變）可能與ALK-1相關。毋須劑量遞減組。

由於第一階段並無DLT，因此該試驗將繼續進行，並在安全監查委員會會議之後進入擴展階段（第二階段）。第二階段按劑量組中出現一例或並無出現DLT的劑量水平進行，並將該劑量組擴增14名患者。該階段進一步評估ALK-1與Nivolumab聯合治療在初始轉移性HCC患者中的抗腫瘤活性。

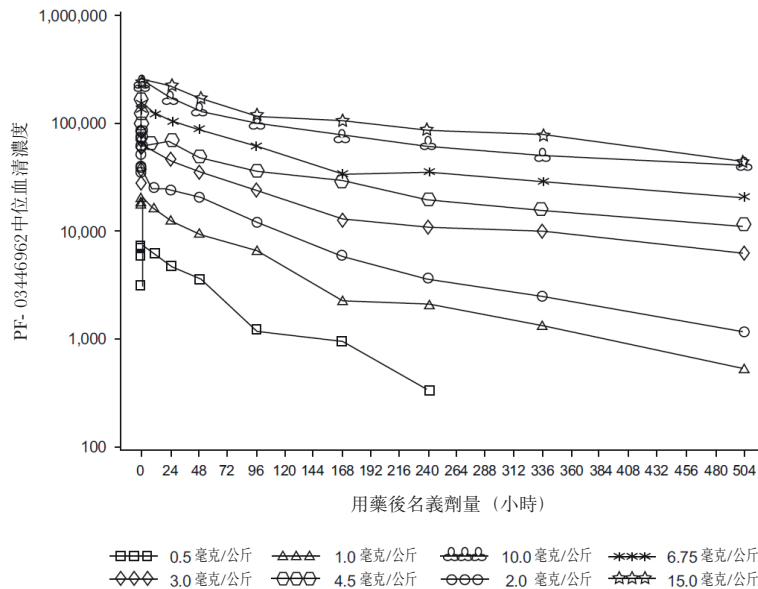
輝瑞在美國及意大利的I期臨床試驗概要。

- **研究設計。**美國及意大利的I期臨床試驗分為兩部分－劑量測試研究及擴展隊列。劑量測試研究是一項對44名晚期實體瘤患者進行的開放標籤、多中心研究。目的為確定ALK-1的最大耐受劑量（「**MTD**」）及推薦的II期劑量（「**RP2D**」），並評估對晚期實體瘤患者的安全性和抗腫瘤活動。劑量測試研究以於3+3設計為基礎，每兩週通過靜脈輸注ALK-1，劑量範圍為0.5至15毫克／公斤。擴展隊列為一項對24名HCC患者進行的多中心研究，這些患者之前以VEGFR－酪氨酸激酶抑制劑（「**TKIs**」）（如sorafenib）進行治療後疾病出現惡化或對治療不耐受。這些患者按照研究的劑量遞增部分的建議，每兩週靜脈注射一次劑量為7毫克／公斤的ALK-1。擴展隊列的目的是評估ALK-1對晚期HCC患者的安全性、耐受性、抗腫瘤活動、藥代動力學及藥效學效應。
- **安全性。**在劑量測試研究中，在劑量遞增期間觀察到的DLT包括3級增加的澱粉酶、3/4級增加的脂肪酶及3/4級血小板減少症。MTD確定為10毫克／公斤。根據所觀察到的安全性、藥代動力學及抗腫瘤活動，對患有晚期實體瘤的患者，RP2D設定為7毫克／公斤。最常見與治療相關的各級不良事件包括血小板減少症（20.5%）、疲勞（15.9%）及噁心、澱粉酶增加及脂肪酶增加（各11.4%）。7%的患者注意到治療相關的毛細血管擴張，顯示體內抑制ALK-1的途徑。在擴展隊

業 務

列中，最常見與治療相關的不良事件為血小板減少症 (33.3%)、虛弱 (29.2%) 及寒意 (16.7%)。兩名患者經歷了與治療相關的毛細血管擴張，建議通過ALK-1途徑抑制方式體內剔除ALK-1功能。整體而言，報告八名患者 (33.3%) 治療相關的3/4級不良事件。注意到四名患者治療相關的3/4級血小板減少症。

- **藥代動力學。** 下圖載列所有劑量水平的第1週期單劑量給藥後ALK-1的中位血清濃度：



資料來源：本公司

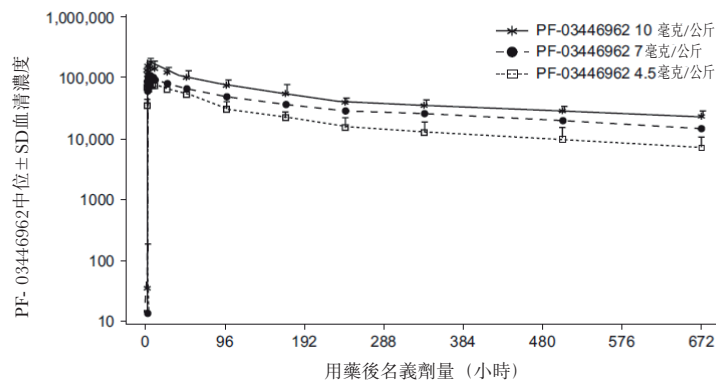
在以7毫克/公斤治療的HCC患者中觀察到的血清ALK-1濃度－時間曲線和藥代動力學特徵與在劑量遞增階段以6.75毫克/公斤ALK-1治療的其他實體瘤患者相似。在單次7毫克/公斤劑量後，血清ALK-1濃度超過預計的有效濃度。

- **療效。** 在劑量發現研究中，三名 (6.8%) 晚期肝細胞癌、腎細胞癌或非小細胞肺癌患者達到部分反應，12名 (27.3%) 患者在劑量水平上疾病穩定。腫瘤血管分析的對比增強超聲分析顯示，在用ALK-1治療後，兩名病情穩定的患者的腫瘤灌注出現減少。在擴展隊列中，12名 (50%) 患者病情穩定，七名 (29.2%) 患者中持續了12週或更長時間。進展的中位時間是三個月。九名 (38%) 患者，ALK-1的持續治療時間超過對上一次系統性治療的持續時間。
- **結論。** 劑量測試研究中證實的臨床活動支持ALK-1作為抗血管生成治療的新方法，對晚期實體瘤患者具有可控的安全性和單藥、抗腫瘤活動。在擴展隊列中觀察到的安全性、耐受性、藥代動力學特徵及臨床活動支持在HCC及其他實體惡性腫瘤患者中作為單一藥劑或聯合其他抗血管新生、化療或免疫治療劑進一步評估ALK-1。

業 務

輝瑞在日本及韓國的I期臨床試驗概要。

- **研究設計。**日本及南韓的I期臨床試驗是針對患有晚期實體瘤的亞洲患者進行的多中心、開放標籤、單臂研究。研究分為兩部分：基於標準3+3設計的劑量遞增(第1部分)及具有兩個隊列的擴展部分(第2部分)。根據在劑量遞增階段獲得的安全性發現，選擇兩個劑量水平的隊列用於第2部分。研究的第1部分針對16名患者進行，研究的第2部分針對20名患者進行，劑量水平分別為7毫克/公斤及10毫克/公斤，包括先前接受VEGF受體(R)靶向治療後疾病惡化的患者。日本及南韓的I期臨床試驗的目的是確定MTD和RP2D，以及建立安全性概況並評估ALK-1在亞洲患者的藥代動力學、藥效學及抗腫瘤活動。
- **安全性。**在該研究的劑量遞增部分，12名確定毒性可評估的患者中沒有發現DLT，而每兩週施用一次ALK-1的亞洲患者的最大耐受劑量被確定為10.0毫克/公斤，及對HCC患者的RP2D確定為7毫克/公斤。27.8%的患者經歷了與治療相關的1-3級血小板減少症。最常見的非血液學治療相關不良事件為1-2級發熱和鼻出血。四名患者(3/4患有HCC)發生毛細血管擴張，建議血管靶向及以ALK-1對體內ALK-1抑制。
- **藥代動力學。**下圖載列第1週期單劑量給藥後ALK-1的平均血清濃度—時間曲線：



資料來源：本公司

整體而言，ALK-1暴露在4.5-10毫克/公斤劑量範圍內以近似劑量正比方式增加。

- **療效。**35名可評估患者中有九名(25.7%)在劑量水平和腫瘤診斷(包括HCC、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌和GIST)中具有12個星期或更長時間的穩定疾病的臨床益處。九名HCC患者中有四名(44.4%)病情穩定持續12週或更長時間。兩名患有HCC(當中一名患有腎細胞癌及一名患有GIST的患者在先前的

業 務

VEGF靶向抗血管新生療法之後病情惡化)的患者病情穩定持續247至417天。所有35名患者的無惡化存活期(PFS)中位數為1.4個月，而九名HCC患者的中位數為則為1.8個月。

- **結論。**該研究報告，使用單一藥物ALK-1的治療對實體惡性腫瘤患者(特別是HCC患者)展示初步的抗腫瘤活動。ALK-1聯合其他藥劑(如Sorafenib)能靶向與腫瘤生長相關的血管新生過程的多個階段，從而潛在地為患者增加優勢。總括而言，ALK-1代表了阻斷血管新生的新策略，可與實體惡性腫瘤患者當前的抗VEGF劑、VEGFR激酶抑制劑或化療的治療互補。

市場機會及競爭

截至最後實際可行日期，並無與ALK-1具有相同作用機理或相同靶點的獲批藥物。下表載列ALK-1與其有競爭的其他中國及美國但採用不同作用機理的獲批HCC藥物概要：

比較指標	ALK-1	Sorafenib	Lenvatinib
適應症	轉移性HCC	HCC	HCC
作用機理	激活素受體樣激酶1，橫向轉化生長因子 β /ALK-5信號傳導的拮抗介質。	Sorafenib與多種細胞內和細胞表面的激酶相互作用，而該等激酶被認為抑制血管生成。	Lenvatinib是受體酪氨酸激酶(RTK)抑制劑。Lenvatinib亦抑制其他與致病性血管生成、腫瘤生長和癌症進展有關的RTK。
安全度	受試者發現最大耐受劑量為10.0毫克/公斤是安全的，並且可以忍受。總體上，8名患者報告了與治療相關的3/4級不良事件(33.3%)。	39%患者報告了3級不良反應，6%患者報告了4級不良反應。	不良反應導致62%患者劑量減少或中斷。因不良反應而終止治療的患者佔20%。
成效	12名患者(50%)病情穩定，平均進展時間為三個月。就九名患者(38%)而言，ALK-1的治療時間超過先前的全身治療時間。	Sorafenib組的OS中位數為10.7個月。中位進展時間(TTP)為5.5個月。DCR為43%。	有利用lenvatinib治療的患者的OS中位數為13.6個月。PFS中位數為7.3個月，而TTP中位數為8.9個月。此外，Lenvatinib錄得44%顯著較高的ORR。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

截至最後實際可行日期，有一種與ALK-1具有相同作用機理的在研藥物 (Dalantercept 聯合Sorafenib) 正在美國進行I/II期臨床試驗。

ALK-1是TGF- β 信號途徑以及BMP-9/10信號途徑中受體蛋白超家族中的一員，主要表達在血管內皮細胞生長。臨床前數據表明，ALK-1在血管生長(特別是血管形成、血管組織及通暢)方面發揮重要作用。尤其是，ALK-1在多種腫瘤的血液脈管系統中得到不同程度表達，其激活能夠促進腫瘤血管形成並產生對VEGF靶向試劑抑制作用的耐藥性。這表明ALK-1表達的抑制是一種潛在創新抗癌治療策略。

對於對VEGF抑制劑Sorafenib不耐受或在接受Sorafenib治療後出現疾病惡化的HCC患者，目前並無標準二線治療方案，且多種靶向療法臨床試驗的結果迄今不盡如人意。Sorafenib作為HCC一線治療的應答率僅為2%，而在HCC的二線治療中，雷莫盧單抗、布立尼布及依維莫司的應答率分別為7%、10%及8%。在接受VEGFR酪氨酸激酶抑制劑(如Sorafenib)治療後出現疾病惡化或對治療不耐受的HCC患者中進行了ALK-1的I期臨床試驗。從I期臨床數據中得出的結論是ALK-1顯示出對HCC患者的良好安全性、一定臨床療效及調節特定生物標記。

我們正致力將ALK-1開發成比轉移性HCC二線標準療法更好的治療方法。

近期計劃

我們的目標是於2020年在中國台灣完成我們正在進行的ALK-1與Nivolumab聯合治療轉移性HCC的II期臨床試驗。我們已就單一療法及聯合療法從CDE取得ALK-1的MRCT受理通知書，並將根據ALK-1與Nivolumab聯合療法於中國台灣的臨床試驗結果，確定ALK-1的MRCT策略。我們或會尋求機會進行ALK-1與其他PD-1的其他聯合治療的臨床試驗。

根據在中國台灣ALK-1與Nivolumab聯合治療的II期臨床試驗的初步結果，第一階段的六名患者於高劑量(ALK-1 7.0毫克/公斤 + Nivolumab 3.0毫克/公斤)情況安全，於聯合治療無需調低劑量。上述患者於第二階段成功進入劑量擴張組別。因此，我們已訂出ALK-1的MRCT主要策略將為發展聯合治療，特別是與PD-1的聯合治療，而非單一療法。

於2019年8月19日，我們與獨立第三方CMAB BioPharma (Suzhou) Inc. (「CMAB」) 訂立戰略合作框架協議(「技術開發協議」)。根據技術開發協議，CMAB有義務通過以下方式協助我們對ALK-1(GT90002)單克隆抗體的CMC(化學、製造及控制)研究及支援我們就GT90002向國家藥監局及美國FDA的IND申請：(i)在GMP情況下完成細胞庫的建設和遺傳穩定性研究；(ii)制定分析方法和製造工藝；(iii)完成用於IND申請的毒性實驗以及GT90002的API和實驗藥物的生產；及(iv)完成用作生產終末細胞的細胞庫建設及GT90002

業 務

的API和實驗藥物的相關實驗及穩定性研究。根據技術開發協議，我們已向CMAB支付預付款人民幣0.5百萬元。我們亦須按照技術開發協議所述的時間表向CMAB作出里程碑付款。技術開發協議的初始期限為五年，而(i)若我們未能按照技術開發協議所述的時間表作出里程碑付款，則可由CMAB終止；(ii)若CMAB因其違約而未能完成技術開發協議所述的開發目標及技術規格，則可由我們終止；及(iii)若技術開發協議的履約變得不可能或不必要，則可由任何一方終止。我們預期與CMAB商討之間合作的具體條款，在我們向前開發ALK-1時運用對方的MC研究及生產平台。

隨著ALK-1的臨床試驗進行及當我們接近NDA階段，我們預期招募有豐富生物製劑生產經驗的專家及建造額外的ALK-1的生產線。

我們可能最終無法成功地開發及營銷ALK-1

迪拓賽替(GT0486) (mTOR激酶抑制劑)

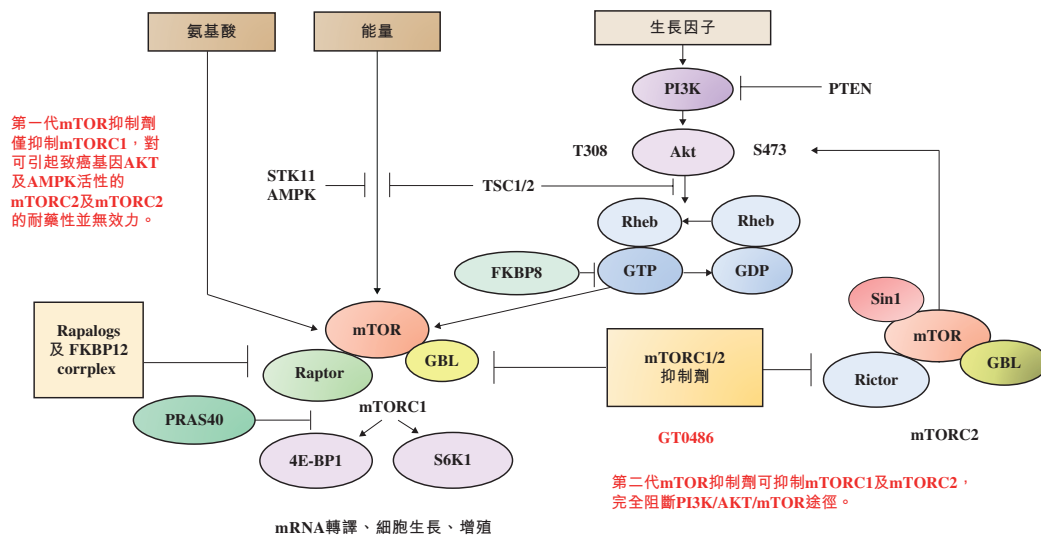
迪拓賽替(GT0486)是一種顯示途徑的PI3K/mTOR抑制劑，屬於第二代mTOR抑制劑。我們現正研發主要用於治療乳癌、前列腺癌及肝癌等轉移性實體瘤的GT0486。我們已於2019年8月從中國國家藥監局收到迪拓賽替的IND批准。我們預期於2020年第三季度開展患者招募。

作用機制

PI3K/AKT/mTOR的信號途徑有助於調節多種細胞功能，包括細胞增殖、分化、凋亡及營養。其為癌細胞中最常見的激活的致癌信號途徑，並已被臨床證明為導致多種癌症發展耐藥性或轉移的關鍵機制。近年來，已發現PI3K下游最重要的連接點是AKT及mTOR。常規的mTOR抑制劑(第一代mTOR抑制劑)主要為針對抑制mTORC1的雷帕黴素及其衍生物。由於該等抑制劑僅抑制mTORC1，但對mTORC2並無效力，其可激活MEK/MAPK通路及PI3K/Akt通路，減輕負回饋抑制，導致降低抗腫瘤作用。第二代mTOR抑制劑GT0486就ATP與mTOR的催化位點競爭，並高度選擇性地抑制mTORC1及mTORC2，比單靶mTOR抑制劑具有更大的治療優勢，因為其可以降低PI3K/mTOR雙重抑制的毒性，而不影響如AKT之類的反饋途徑。最新研究顯示，超過50%癌症的mTOR途徑異常活化，包括肝癌、腎上腺腫瘤、腎癌、乳腺癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、淋巴瘤及白血病。

業 務

下圖顯示迪拓賽替的作用機制：



資料來源：本公司

臨床結果概要

正在進行的I期臨床試驗

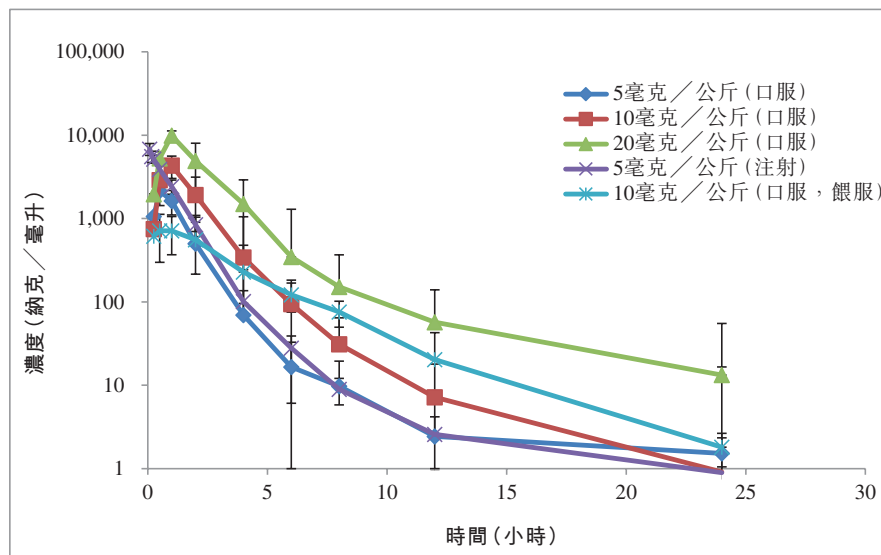
試驗設計。我們預期進行公開、劑量遞增及劑量擴大的I期臨床試驗，以評估GT0486在實體瘤患者中的安全性、耐受性、藥代動力學及初始療效。我們預期主要評估GT0486在實體瘤治療中的安全性及耐受性，包括前列腺癌、乳腺癌、肝癌、卵巢癌、腎癌及肺癌，並觀察DLT、MTD以及GT0486在人體中的單次劑量及連續多次劑量的藥代動力學特徵，並初步評估GT0486在晚期惡性實體瘤患者中的抗腫瘤活性。臨床試驗的患者總數在劑量遞增階段估計約為20至32名，在劑量擴大階段約為36名。

臨床前研究概要

資料顯示，GT0486具有全新結構及高成藥性。SciFinder數據庫顯示，GT0486的結構是一種新型化合物結構，含有若干經典「類藥性」片斷，例如三嗪及硫脲。其分子量、HBD、HBA、PSA及其他生理化學特性符合Lipinski五倍率法則及Veber滲透性規則。根據相關臨床前研究結果，包括生物活性、藥效學、藥代動力學、吸收、分佈、新陳代謝及分泌以及功效（體內及體外），GT0486顯示出很高的成藥性。

業 務

- 安全性。安全藥理學、急性毒性、長期毒性及遺傳毒性研究表明，GT0486具有良好的耐受性、不良反應小，並且具有良好的治療窗口。對於最高劑量的非嚴重毒性劑量的動物劑量，GT0486的藥物暴露量比最佳功效所需的藥物暴露量高出兩倍以上。
- 藥代動力學。我們已檢查SD大鼠及比格犬中GT0486的藥代動力學特徵。我們亦檢查了該等SD大鼠的組織分佈及排泄。GT0486在比格犬空腹與非空腹中的藥代動力學特徵顯著不同。顯示食物可以減少比格犬中GT0486的暴露，並延遲比格犬中GT0486的吸收及消除。GT0486在比格犬的單個管飼中被適度吸收，並無明顯的性別差異。在0.50至1.00小時內達到最大血漿濃度。體內消除半衰期($t_{1/2}$)為0.90至2.50小時。絕對生物利用度為44.1%至74.4%。血漿暴露隨劑量增加，且與劑量具有良好的線性關係，顯示了比格犬的線性藥代動力學特徵。反復胃內給藥後比格犬中GT0486有一定程度的藥物蓄積。

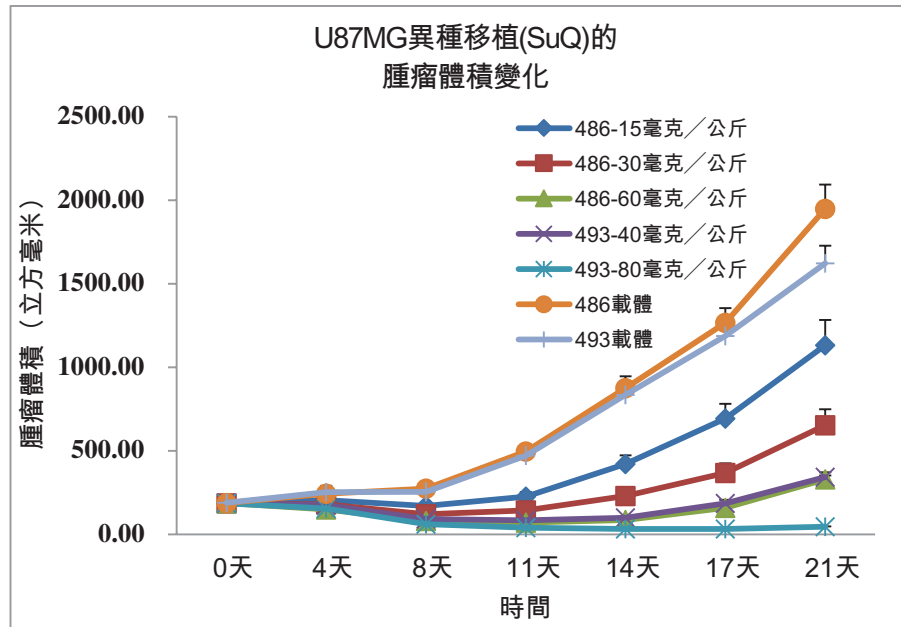


資料來源：本公司

單次服用GT0486的平均血藥濃度－時間曲線

- 功效。體內外藥理學試驗確認，GT0486對mTOR激酶具有很強的抑制作用，抑制率為96%。GT0486的特異性及選擇性使其能夠選擇性抑制mTOR激酶活性，而對其他受體無抑制作用。與其他mTOR抑制劑(GDC0349、AZD2014、雷帕黴素、GDC0941及CC223)相比，GT0486對神經膠質瘤細胞U87、前列腺癌細胞PC-3、乳腺癌細胞MDA-MB-468及肝癌細胞Huh-7的抑制作用最強， IC_{50} 值分別為131 nM、73 nM、342 nM及32 nM。體內藥理學研究表明，GT0486可以劑量依賴的方式抑制神經膠質瘤(U87MG模型)、前列腺癌(PC-3模型)及肝癌(Huh-7模型)中的腫瘤生長，最佳有效劑量為對白鼠注射30毫克/公斤。美國國家癌症研究所(NCI)進行的60種不同腫瘤細胞的測試結果表明，GT0486對白血病細胞、非小肺癌細胞、結腸癌細胞、中樞神經系統癌細胞、黑素瘤細胞、卵巢癌細胞，腎癌細胞、前列腺癌細胞及乳腺癌細胞具有不同程度的抑制作用。

業 務



資料來源：本公司

GT0486及GT0493(GDC0349)在抑制腫瘤生長方面顯示出顯著的劑量依賴性，並且兩者之間都具有顯著差異。

市場機會及競爭

GT0486是一種新型的靶向mTOR激酶抑制劑，屬於第二代mTOR抑制劑。與雷帕黴素的衍生物西羅莫司、替西羅莫司及依維莫司等第一代mTOR抑制劑相比，GT0486不僅可選擇性抑制mTORC1，亦可高度選擇性抑制mTORC2。mTORC1抑制劑替西羅莫司（適應症：晚期腎細胞癌）和依維莫司（適應症：晚期乳腺癌、神經內分泌瘤、晚期腎細胞癌等）已被批准用於臨床治療。然而，第一代mTOR抑制劑僅抑制mTORC1，但對mTORC2並無效力，其可激活MEK/MAPK通路及PI3K/Akt通路，減輕負回饋抑制。該影響可導致降低抗腫瘤作用，從而可能導致臨床治療結果不理想。第二代mTOR抑制劑，尤其是mTORC1/mTORC2雙重抑制劑，就ATP與mTOR的催化位點競爭，並高度選擇性地抑制mTORC1及mTORC2，可以克服第一代mTOR抑制劑的缺點。第二代mTOR抑制劑可以降低PI3K/mTOR雙重抑制的毒性，而不影響如AKT之類的反饋途徑，而AKT具有比單靶mTOR抑制劑更大的治療優勢。GT0486具有與其他臨床第二代mTOR抑制劑（如AZD2014及CC223）相同的機制，但顯示出更好的體外及體內功效。因此，GT0486有可能發展成為針對mTOR激酶的新一代抗腫瘤創新藥物。於最後實際可行日期，尚無mTORC1/mTORC2雙重抑制劑被批准用於商業化，產生了巨大的未滿足的臨床需求。開發具有自主知識產權的新型雙重mTORC1/mTORC2抑制劑有可能成為同類首創相關藥物，可以彌補目前治療方法的不足，具有重要的臨床意義。

我們可能無法成功研發及銷售迪拓賽替(GT0486)

業 務

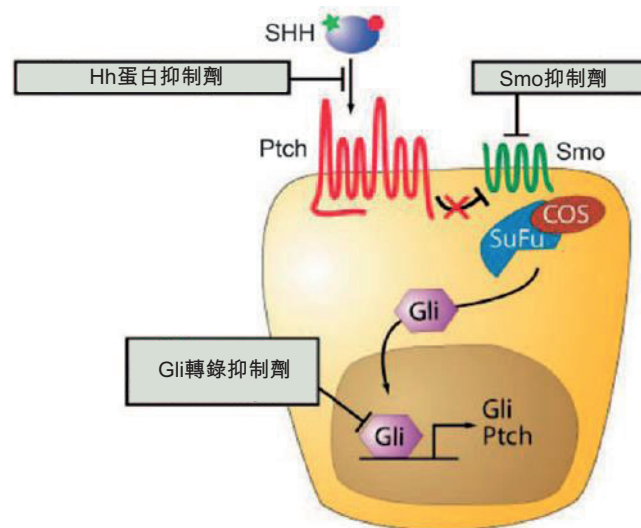
GT1708F (Hedgehog/SMO抑制劑)

GT1708F是一種hedgehog信號轉導途徑抑制劑。我們現正研發主要用於治療白血病及BCC的GT1708F。我們將在2020年2月就GT1708F獲得國家藥監局的IND批准。關於GT1708F的研發，我們於2016年12月14日與蘇州雲軒訂立一份技術轉讓協議，並於2019年6月13日訂立一份補充協議。有關合約安排的進一步詳情，請參閱下文的「我們的許可安排－雲軒技術轉讓協議」。

作用機制

GT1708F是一種Hedgehog信號途徑SMO抑制劑。hedgehog信號轉導途徑是控制胚胎發育的傳統信號轉導途徑。其在胚胎發育和胚胎形成後的細胞發育和分化中至關重要。自發現hedgehog信號轉導途徑以來，積累的數據表明該途徑在癌症的發生和發展中起重要作用。在髓母細胞瘤和橫紋肌肉瘤中已確定hedgehog途徑中的激活突變。另外，該途徑的失調可調節其他癌症的腫瘤微環境，包括乳腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、結腸癌和前列腺癌。該等結果表明，hedgehog信號途徑是腫瘤適應症的一種具吸引力的治療途徑。

研究顯示，在約25%的致癌死亡病例中，相應的腫瘤細胞具有異常激活的Hedgehog信號途徑 (PTCH (patched)缺失或SMO過度表達) 和目標基因的過度表達。髓母細胞瘤和基底細胞癌的發生與Hedgehog信號途徑的異常激活有關。相關研究已發現，Hedgehog信號途徑的激活亦會導致骨髓惡性腫瘤的發生和發展。通過在急性髓樣白血病細胞和慢性髓樣白血病幹細胞中上調SMO激活Hedgehog信號途徑，並且可通過抑制SMO減少小鼠模型中慢性髓樣白血病的發生。



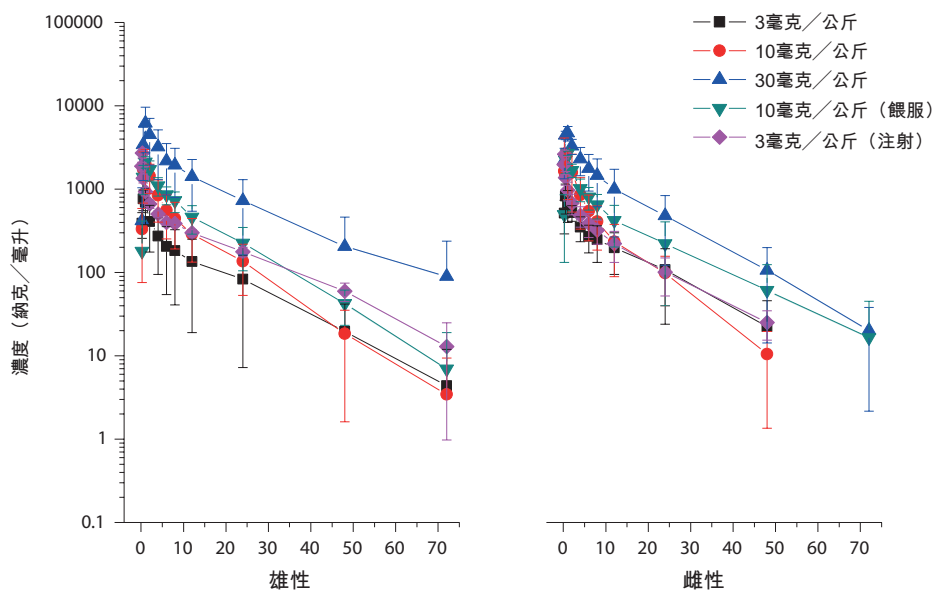
Hedgehog信號途徑的組成、關係和信號途徑阻斷位置

資料來源：本公司

業 務

臨床前研究摘要

- 安全性。安全藥理、急性毒性、重複劑量毒性和遺傳毒性研究表明，GT1708F 表現出良好的耐受性，並無嚴重的不良反應和某些治療窗。
- 藥代動力學。GT1708F的藥代動力學研究主要包括藥代動力學特性、吸收、分佈、排泄、與血漿蛋白的結合、生物轉化和代謝酶亞型鑒定、對SD大鼠和比格犬的藥物代謝酶的影響以及GT1708F在比格犬的神經中的主要研究。該等研究包括在比格犬的空腹和非空腹中進行GT1708F的測試，其藥代動力學特徵並無統計學意義，表明食物對體內藥代動力學特徵並無影響。血漿濃度在0.50和1.00 小時之間達到最高，雄性和雌性動物在3毫克/公斤時的絕對生物利用度分別為46.37%和76.11%。每種劑量的最終消除半衰期($t_{1/2}$)相似，雄性和雌性動物的消除過程基本相同， $t_{1/2}$ 為7.68至11.67小時。雄性和雌性比格犬不重複管飼法和七天重複管飼法(10毫克/公斤)，GT1708F不會產生明顯的藥物蓄積。



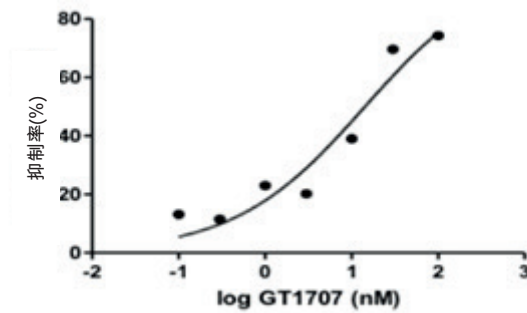
資料來源：本公司

單次給藥的平均血漿藥物濃度－時間曲線
(雄性與雌性比較)

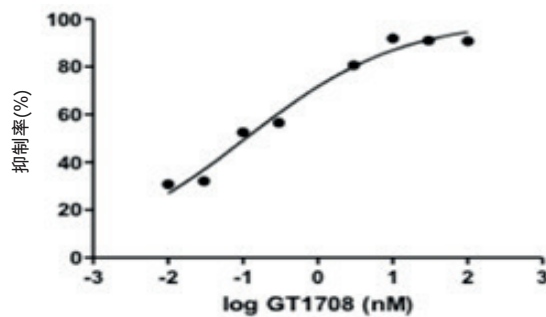
業 務

此外，在雄性和雌性SD大鼠單次胃內給予GT1708F後，GT1708F廣泛分佈在小鼠組織中並可穿過血腦屏障。在腦和骨髓中亦有一定量的藥物分佈。給藥一小時後，GT1708F在大腦中的分佈達到峰值，並且腦/血藥物濃度比為23%至25%（相比之下，Vismodegib的暴露率為4%）。雌性小鼠大腦中藥物的消除較慢，給藥八小時後的腦/血分佈比為35%。

- 藥效學。GT1708F是一種高活性SMO抑制劑。體外和體內藥效學研究均證實，GT1708F抑制SMO蛋白的活性（見下圖），阻斷Hedgehog信號途徑並抑制Gli蛋白mRNA。



資料來源：本公司

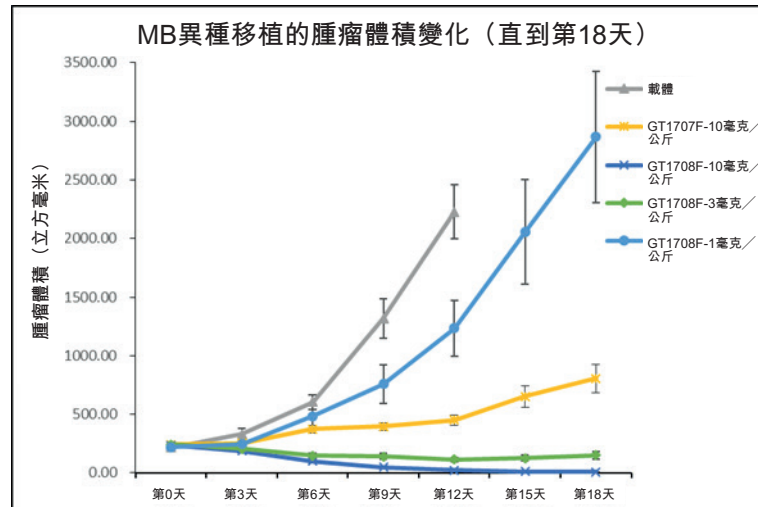


資料來源：本公司

結果表明，GT1708F抑制Hedgehog信號途徑的活性為0.11nM，陽性對照GT1707 (Vismodegib、GDC-0449羅氏) 的抑制活性為10.98 nM，表明GT1708F可顯著抑制Hedgehog信號途徑的活性，其活性是GT1707的100倍。

業 務

進一步的體內研究表明，GT1708F在髓母細胞瘤和基底細胞癌中均抑制腫瘤生長。髓母細胞瘤裸鼠的有效劑量為6毫克/公斤/天。基底細胞癌裸鼠的有效劑量為12.5毫克/公斤/天。一項動物療效測試的結果如下所示：



實驗結果：(i)GT1708F和GT1707可在一定劑量下顯著抑制SCID荷瘤小鼠皮下腫瘤的生長。(ii)中高劑量的GT1708F的抗腫瘤作用明顯優於陽性對照GT1707的抗腫瘤作用，並且該作用是劑量依賴性。

資料來源：本公司

臨床試驗計劃

中國。我們計劃同時在中國進行兩項針對實體瘤和血液腫瘤的I期臨床試驗，且我們預期於2020年第三季度開始進行患者招募：

一期臨床試驗：我們預計會進行公開、劑量遞增和劑量擴大的I期臨床研究，以評估GT1708F在治療實體瘤患者中的安全性、耐受性、藥代動力學和初始療效，主要評估其治療晚期惡性實體瘤（包括BCC和髓母細胞瘤）的安全性和耐受性，觀察到可能的DLT和MTD以及單次和連續多次GT1708F的體內藥代動力學特徵以及初步評估GT1708F在晚期惡性實體瘤患者中的抗腫瘤活性。預計在該臨床試驗中，患者的總數在劑量遞增階段約為20至32名，在劑量擴大階段約為24名。

二期臨床試驗：我們預計會進行公開、劑量遞增和劑量擴大的I期臨床研究，以評估GT1708F在治療晚期血液系統惡性腫瘤患者中的安全性、耐受性、藥代動力學和初步療效，其主要評估GT1708F在治療晚期血液系統惡性腫瘤（包括急性骨髓性白血病、慢性髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病和骨髓增生綜合征）的患者中的安全性和耐受性，並觀察可能的DLT和MTD以及單次和連續多次服用GT1708F的體內藥代動力學特徵，並初步評估GT1708F在晚期血液系統惡性腫瘤患者中的抗腫瘤活性。預計在該臨床試驗中，患者的總數在劑量遞增階段約為六至12名，在劑量擴大階段約為12名。

業 務

美國。我們已按照適用的美國FDA規定進行臨床前研究，我們預計在2020年第一季度向美國FDA提交臨床試驗申請。

市場機遇及競爭

SMO抑制劑在國外市場已被批准用於治療基底細胞腫瘤和急性骨髓性白血病，但截至最後實際可行日期，中國尚無商業化的SMO抑制劑。因此，基底細胞腫瘤、急性骨髓性白血病及由腫瘤微環境中的Hedgehog信號轉導途徑激活的其他腫瘤患者的需求尚未得到滿足。作為一種新型的SMO，GT1708F有望成為一種用於治療癌症的新藥，能夠滿足當前治療方法中尚未滿足的需求。通過對GT1708F的藥物代謝、療效和安全性結果進行臨床前分析，並與商業化的臨床藥物（例如GDC-0449和LED225）和其他正在研發的藥物進行比較機理和安全性能，我們發現GT1708F具有更佳的藥理作用，可通過血腦屏障。我們期望GT1708F是治療實體瘤和血液腫瘤的臨床創新藥物。

我們的發現階段項目

除上述在研藥物之外，我們仍處於研發其他潛在在研藥物的發現階段，包括作為新型免疫腫瘤藥物的IDO抑制劑、用於治療前列腺癌的AR降級藥和用於治療血癌的c-Myc抑制劑。關於c-Myc抑制劑的研發，我們於2019年1月2日與北京大學訂立技術轉讓協議。有關合約安排的進一步詳情，請參閱下文的「—我們的許可安排—北京大學技術轉讓協議」。

與主管部門的實質性交流

普克魯胺(GT0918)

中國

我們與國家藥監局的交流可分為與普克魯胺的開發進展相對應的三個階段：(1)與CDE進行的IND前討論；(2) IND申請及審查；及(3)得出前期臨床結果並申請啟動III期臨床試驗。我們此後還籌劃了數場與CDE及國家藥監局的NDA前會議。

- **前列腺癌適應症**

2013年12月，我們提交普克魯胺用於前列腺癌適應症的IND申請。2014年9月，我們從CDE收到有關普克魯胺IND申請的書面通知，我們須提供有關臨床前安全性、功效及質量控制的其他資料。2014年11月，我們向CDE提交了所需資料。2015年3月，我們接獲江蘇省食品藥品監督管理局的IND批准，開始在中國進行普克魯胺用於mCRPC的I期至III期臨床試驗。

業 務

2017年12月至2018年4月之間，我們與CDE進行多次書面溝通，在啟動普克魯胺用於mCRPC的III期臨床試驗前審查I期結果及II期中期分析。我們沒有收到CDE反對啟動III期臨床試驗的意見。

2018年6月，我們與CDE進行書面溝通，尋求批准啟動與阿比特龍聯合療法的III期臨床試驗以及與PARP及PD-1聯合療法的Ib期臨床試驗。2018年6月，我們接獲CDE批准，開始III期臨床試驗及與PARP及PD-1聯合療法的臨床試驗。

2019年4月，我們與CDE進行其他階段前列腺癌適應症擴展的書面溝通。我們沒有收到CDE的反對意見。

- **乳腺癌適應症**

2016年6月，我們提交普克魯胺用於乳腺癌適應症的IND申請。2017年2月，我們接獲國家藥監局的IND批准，開始普克魯胺用於乳腺癌適應症的I期至III期臨床試驗。

美國

- **前列腺癌適應症**

2014年10月，我們與美國FDA進行IND前書面溝通，諮詢在美國普克魯胺用於前列腺癌的I期臨床試驗的文件要求。2015年6月，我們向美國FDA提交IND申請。2015年7月，我們取得美國FDA的IND批准，開始I期臨床試驗。

2019年1月，我們向美國FDA提交II期臨床試驗方案，評估普克魯胺在阿比特龍或恩扎盧胺治療失敗的mCRPC患者中的安全性及耐受性。

- **乳腺癌適應症**

2016年11月，我們向美國FDA提交普克魯胺用於TNBC的新方案，尚未收到美國FDA的任何評論。

福瑞他恩(KX-826)

中國

2017年8月，我們向國家藥監局提交福瑞他恩治療雄激素性脫髮的IND申請。2018年4月，我們取得國家藥監局的IND批准，開始I期至III期臨床試驗。

美國

2015年10月，我們與美國FDA進行IND前書面溝通。2018年5月，我們向美國FDA提交IND申請。2018年6月，我們取得美國FDA的IND批准，開始雄激素性脫髮的I期臨床試驗。

2019年11月，我們向美國FDA提交治療雄激素性脫髮的Ib期臨床方案。

業 務

ALK-1 (GT90001)

2018年10月，我們向MOHW提交在中國台灣進行ALK-1聯合PD-1的II期臨床試驗的IND申請。2018年11月，MOHW原則上批准可進行II期臨床試驗，且我們須在開始臨床試驗前提供ALK-1與Nivolumab聯合療法的理論基礎，並進一步闡述ALK-1減少腫瘤中血量的能力是否會阻礙免疫細胞進入腫瘤。

2018年11月，我們與CDE就ALK-1對照Sorafenib及聯合PD-1的II期和III期臨床研究進行書面溝通。CDE提供有關ALK-1細胞株生產材料的建議。

2019年10月，我們接獲國家藥監局有關我們ALK-1的IND申請的接納確認。我們預期於2020年接獲MRCT批准。

迪拓賽替(GT0486)

2019年3月，我們與CDE就有關GT0486在中國的I期臨床試驗設計中遇到的問題進行IND前書面溝通。CDE提供了有關臨床試驗設計的建議。

2019年6月，我們向國家藥監局提交迪拓賽替(GT0486)及迪拓賽替藥片的IND申請。2019年8月，我們獲國家藥監局批准開始I期至III期臨床試驗。

Hedgehog/SMO抑制劑(GT1708F)

2019年8月，我們與CDE就有關GT1708F在中國的I期臨床試驗設計進行IND前書面溝通。CDE提供了有關臨床試驗設計的建議。

2019年11月，我們接獲國家藥監局有關我們GT1708F的IND申請的接納確認。2020年2月，我們就GT1708F獲得國家藥監局的IND批准。

我們的許可安排

我們有關臨床階段在研藥物的許可安排

輝瑞許可協議

於2018年2月，我們與獨立第三方輝瑞訂立許可協議（「輝瑞許可協議」）。根據輝瑞許可協議，我們根據若干專利及專有技術獲得使用、開發、製造及商業化ALK-1產品治療癌症的全球獨家許可，有關醫藥產品可採用任何劑型及配方。我們有義務盡商業上合理的努力於中國（就輝瑞許可協議而言包括香港、澳門及台灣）、美國，以及任何以下地點：英國、法國、意大利、西班牙、德國及日本開發及商業化ALK-1產品。

業 務

根據輝瑞許可協議，我們已作出預付及存貨付款合共3.0百萬美元。我們亦須就於全球任何地方進行首次ALK-1產品III期臨床試驗，首次給患者服藥及首次於全球任何地方提交ALK-1產品的NDA以及每次我們在任何國家收到ALK-1產品的上市批准（最多五次上市批准相關里程碑付款）向輝瑞作出開發里程碑付款。根據我們有關ALK-1產品的目前開發計劃，我們預計將須就ALK-1產品的開發及取得在中國（就輝瑞許可協議而言包括香港、澳門及台灣）的上市批准而作出里程碑付款共計13.0百萬美元。倘我們尋求並取得其他國家的上市批准，我們將須就該等國家的業務各自作出額外的里程碑付款（最多為四筆額外里程碑付款合共33.0百萬美元）。如我們在全球任何市場取得ALK-1產品用於另一種適應症的上市批准，我們須再作出一次性里程碑付款5.0百萬美元。截至最後實際可行日期，我們尚未達到需要付款的任何開發里程碑。此外，當ALK-1產品的全球累計銷售淨額首次達至輝瑞許可協議所載相應閾值時，我們須向輝瑞作出若干銷售里程碑付款。再者，我們須基於個別產品以及個別國家基準，按不同的邊際費率（介於ALK-1產品總銷售淨額的低至中個位數至低十位數百分比的範圍）向輝瑞作出分級特許權使用費付款，而各邊際費率適用於各相應特許期間，直至以下較遲者：(i) ALK-1於該國首次商業銷售日期後的十五年；(ii)於該國內所有規管下或數據方面獨享權屆滿；或(iii)就ALK-1產品在該國最後一項屆滿許可專利屆滿。

根據輝瑞許可協議，我們亦已向輝瑞授出一項獨家、不可撤回選擇權（「認購期權」），輝瑞可全權酌情行使獲得於任何國家（不包括中國大陸、香港、澳門及中國台灣）使用、開發、商業化及製造任何ALK-1產品的獨家特許權使用費。該項認購期權可於輝瑞接獲我們ALK-1產品首次II期臨床試驗數據的總概要後180天內由其行使，並可進一步延展至輝瑞接獲ALK-1產品首次III期臨床試驗數據的總概要後180天。倘輝瑞行使認購期權，我們有權向輝瑞收取若干倍數的開發成本、預付款項及反向特許權使用費補償。倘輝瑞並無就ALK-1產品II期臨床試驗完成通知行使認購期權，對於我們可能就特定主要市場的ALK-1產品尋求與第三方訂立的若干重大商業安排，輝瑞繼續持有優先購買權。輝瑞獲授的優先購買權於(i)其接獲ALK-1產品首次III期臨床試驗數據的主要概要，而並無行使認購期權時，完全終止；及(ii)就任何主要市場的任何ALK-1產品而言，倘我們向第三方授出轉授權於有關主要市場商業化該ALK-1產品，而輝瑞並無就此轉授權行使優先購買權時，其優先購買權將告終止。

根據輝瑞許可協議，我們的若干權利及責任受輝瑞與一家美國的跨國生物製藥公司（為本公司的獨立第三方）之間另行訂立的許可協議（「**第三方許可協議**」）的條款約束，第三方許可協議授予輝瑞選擇權收購獨家全球許可（包括授予分許可的權利），以開發、製造、使用及銷售源自輝瑞與第三方之間的研究合作的抗體產品。輝瑞與第三方之間建立研究合作關係，以開發針對多達三種未披露抗原的抗體產品，其中第一種是在癌症領域。根據第三方許可協議，第三方保留對專利起訴和維護及專利期限續展的控制權，以及與輝瑞根據

業 務

輝瑞許可協議向我們授出許可的知識產權有關的第三方侵權訴訟中的強制執行及追償權。此外，根據輝瑞許可協議，我們須向輝瑞償還其根據第三方許可協議履行關於ALK-1產品專利起訴及續期活動的責任而承擔的若干成本及支出，或就該等費用直接向第三方或其顧問作出補償。第三方許可協議於1997年12月訂立，而任何一方因另一方在任何重大方面違反書面聲明或保證或並無就任何重大方面不履行任何合約條款或契約，於另一方指明的糾正期限內採取糾正措施而終止協議。

輝瑞許可協議繼續有效，直至我們向輝瑞支付特許權使用費的義務屆滿，並可於下述情形終止：(i)任何一方在規定補救期內發生不可補救重大違約事件的，另一方可依理終止協議；(ii)任何一方出現破產事件的，另一方可終止協議；或(iii)向輝瑞發出90天事先書面通知後（可於輝瑞許可協議生效日期一週年後提供），我們為了方便起見終止協議。我們密切監控我們根據輝瑞許可協議所承擔義務的狀態，努力履行義務，與輝瑞保持良好合作關係。

我們有關臨床前在研藥物的許可安排

雲軒技術轉讓協議

我們與蘇州雲軒於2016年12月14日訂立一份技術轉讓協議及於2019年6月13日訂立一項補充協議（統稱「雲軒技術轉讓協議」），據此，我們向蘇州雲軒收購有關Hedgehog/SMO抑制劑(GT1708)的所有專利、資料、數據及技術訣竅以開發及商業化相應在研藥物。

根據雲軒技術轉讓協議，我們已向蘇州雲軒支付預付款人民幣3,044,000元。我們亦須於2019年底前為GT1708F申請臨床試驗批准，此要求已經達成。當我們首個含有Hedgehog信號途徑的產品（「Hedgehog信號途徑產品」）如雲軒技術轉讓協議所述於中國首次達到以下開發里程碑階段，我們須向蘇州雲軒支付開發里程碑付款總計人民幣27.0百萬元：(i)向國家藥監局提出臨床試驗申請，並接獲其接納確認；(ii)中國首度用於人體I期臨床試驗；(iii)中國首度用於人體III期臨床試驗或（倘III期臨床試驗毋須進行NDA）首度用於人體試驗的最後一名患者完成試驗及(iv)向國家藥監局提出NDA，並接獲其接納確認。當Hedgehog信號途徑產品在美國首次商業銷售時，我們亦需額外支付25.0百萬美元的開發里程碑付款。此外，如Hedgehog信號途徑產品的全球年度銷售淨額首次達到雲軒技術轉讓協議所載的相應閾值時，我們須向蘇州雲軒作出若干銷售里程碑付款。此外，我們須基於個別產品以及個別國家基準，就Hedgehog信號途徑產品的全球年度銷售淨額向蘇州雲軒作出分層特許權使用費付款，惟當任何Hedgehog信號途徑產品在任何國家未達以下時間點時，則該產品在該國家的銷售額不會計入總計銷售淨額：(i)該Hedgehog信號途徑產品在該國家首次商

業 務

業銷售日期後的十年；(ii)在該國家內所有規管下獨享權屆滿；或(iii)就生產、使用或銷售Hedgehog信號途徑產品所享有在該國家最後一項屆滿許可專利屆滿，以較遲者為準。適用的特許權使用費率隨全球年度銷售淨額而變化，介乎低個位數百分比到中等高的個位數百分比。

蘇州雲軒有權繼續研發關於hedgehog信號途徑抑制劑。我們享有優先購買權購買任何蘇州雲軒所開發具新結構的任何新的hedgehog信號途徑抑制劑。

倘Hedgehog信號途徑產品含Hedgehog信號途徑化合物以外的化合物，則上述特許權使用費付款將作出調整，以反映Hedgehog信號途徑化合物對該產品的相對價值貢獻。

蘇州雲軒為本公司的獨立第三方。其主要專注於基於計算機模擬技術的藥物研發，並提供技術諮詢、技術轉讓及技術服務。

北京大學技術轉讓協議

我們與北京大學於2019年1月2日訂立一份技術轉讓協議（「北京大學技術轉讓協議」），據此，我們向北京大學收購有關c-Myc/Max混合物的所有資料、數據及技術訣竅以開發及商業化相應在研藥物。

根據北京大學技術轉讓協議，我們已向北京大學支付預付款人民幣3.0百萬元。當c-Myc/Max混合物（「**c-Myc產品**」）在中國首次達到以下開發里程碑階段，我們須向北京大學支付開發里程碑付款共計人民幣27.0百萬元：(i)向國家藥監局提出臨床試驗申請，並接獲其接納確認；(ii)中國首度用於人體I期臨床試驗；(iii)中國首度用於人體III期臨床試驗或（倘III期臨床試驗毋須進行NDA）首度用於人體試驗的最後一名患者完成試驗；及(iv)向國家藥監局提出NDA，並接獲其接納確認。當c-Myc產品在美國首次商業銷售時，我們亦需額外支付10.0百萬美元的開發里程碑付款。此外，如c-Myc產品的全球年度銷售淨額首次達到北京大學技術轉讓協議所載的相應閾值時，我們須向北京大學作出若干銷售里程碑付款。此外，我們須基於個別產品以及個別國家基準，就c-Myc產品的全球年度銷售淨額向北京大學作出分層特許權使用費付款，惟當任何c-Myc產品在任何國家未達以下時間點時，則該產品在該國家的銷售額不會計入總計銷售淨額：(i)該c-Myc產品在該國家首次商業銷售日期後的十年；(ii)在該國家內所有規管下或數據方面獨享權屆滿；或(iii)就生產、使用或銷售c-Myc產品所享有在該國家最後一項屆滿許可專利屆滿，以較遲者為準。適用的特許權使用費率隨全球年度銷售淨額而變化，介乎於低個位數百分比。

根據北京大學技術轉讓協議，我們同意盡最大商業努力向國家藥監局申請臨床試驗批准以獲批於簽署日期六年內開展c-Myc產品的臨床試驗。如我們未能於列明時限內提交臨床

業 務

試驗申請，則北京大學有權要求我們向北京大學轉回所有申請的知識產權，而不會退回任何根據北京大學技術轉讓協議已收取的金額，前提是延遲作出臨床試驗申請並非由於北京大學技術轉讓協議所述不可抗力事件所造成。北京大學可繼續其c-Myc/Max抑制劑研發且我們享有收購由北京大學開發的任何有關c-Myc/Max抑制劑的新知識產權的優先購買權。

研發

我們已建立一體化研發平台，從藥物發現至臨床試驗，一直支持我們的藥物開發項目。我們進行自主實驗室研究以發現及選擇新化合物作為我們的潛在在研藥物，我們主要應用內部研發資源管理藥物開發流程，以確保流程滿足我們內部的質量標準。

通過開發普克魯胺及福瑞他恩，我們已在AR相關技術領域積累大量專業知識，並已開發領先的AR技術平台。相信我們已在AR信號通路、分子設計和PK/PD建模領域積累行業領先的專業知識。我們利用自身的AR技術平台成功地在中國將普克魯胺推進至III期臨床試驗，將普克魯胺的適應症擴大至轉移性乳腺癌，並已開發將福瑞他恩用於雄激素性脫髮及尋常痤瘡。

我們的研發工作由包括童博士及提供協助的其他九名海歸科學家在內的資深科學家領導，彼等在美國累積數十年藥物研發及企業經營經驗，共同為我們提供涵蓋小分子、生物製劑、配方設計及商業化領域的綜合專業知識。我們的聯合創始人童博士及郭博士獲認定為面向企業家及創新人才的「千人計劃」的國家特聘專家。

有關我們主要管理人員專長及經驗的進一步詳情，請參閱「董事及高級管理層」。

我們的研發平台擁有小分子研發與生物製劑研發相結合的緊密協調能力。我們的小分子臨床前研發工作由我們的藥代動力學部門、化學部門和生物學部門進行，由Liandong Ma及Ruo Xu博士聯合領導，主要專注化合物的設計和合成以及體內和體外生物學測試及數據收集。我們的生物製劑臨床前研發工作由抗體部進行，由Jianfei Yang博士領導，該部門主要負責生物靶點識別、治療性生物製劑的發現和開發以及合約製造管制。

我們的臨床階段研發及產品研發支持小分子及生物製藥研發功能，並由下列各部門進行：(i)我們的臨床部，主要負責臨床試驗，並由我們的臨床手術部門、臨床醫學部門及美國臨床部門組成；及(ii)我們的產品研究部，主要負責配方分析，由分析研究部門及配方部門組成。

業 務

我們的核心研發人員從研究機構、大學及醫藥公司積累了大量相關治療學領域的經驗，包括從美國生物科技公司及全球醫藥公司獲得藥物發現經驗的領先科學家及研究員。截至2019年12月31日，我們的大部分研發人員已取得碩士或博士學位。

內部研發活動

我們主要透過我們的內部研發資源管理我們的藥物開發程序。我們已採用標準經營程序管治各階段的藥物開發程序。

目標項目及先導化合物

我們已成立項目組，以在我們的藥物研發過程中識別有前景的先導化合物。我們的生物部負責目標識別及驗證及我們的化學部幫助向我們的生物部提供分子，以進行體內及體外的化驗分析。我們的藥代動力學部幫助確定體內先導分子試驗的媒介物。化學部、生物部及藥代動力學部的團隊成員定期會面，以開始重點擴展、結構活動關係分析及先導藥物識別。

先導藥物優化

識別先導藥物後，我們的生物部、化學部及藥代動力學部共同合作優化先導藥物，包括提高療效、吸收、分佈、代謝及排泄性能，以及進行試點毒性研究。各項目組成員每週會面，以檢討項目進度及制定未來研究計劃。

甄選在研藥物

我們的生物部、化學部及藥代動力學部共同合作對藥效學、藥物動力學、吸收、分佈、代謝及排泄、療效（體內及體外）及毒理學進行重點臨床前研究。基於我們的臨床前研究結果（包括關鍵療效數據、藥效學／藥物動力學模型及安全數據範圍以及患者定制策略），我們選取需要進行進一步臨床研究以申請IND批准的在研藥物。

外包研發活動

根據行業慣例，我們主要透過委聘符合我們要求的國家藥監局認證臨床中心及CRO進行臨床試驗。我們的醫療總監Xuwei Dong博士及周國豪博士管理在研藥物的整體臨床試驗程序，並由負責管理CRO工作的臨床部指定人員協助。我們的美國臨床營運主任兼中國臨床營運主任分別管理我們在美國及中國的在研藥物的臨床試驗過程。

我們共同監察我們在研藥物的整個臨床試驗過程。我們審閱CRO提出的與臨床試驗相關的所有計劃，並向CRO提供有關該等計劃草案的反饋。修訂後，我們批准用於臨床試驗的最終計劃。我們根據各種因素選擇我們的CRO，包括其GCP認證、標準操作程序、聲

業 務

譽、團隊的相關試驗經驗、臨床現場實操性和建議預算。我們與CRO定期舉行會議。倘我們對文件有任何疑問，我們審閱我們的CRO編製的所有文件並跟進。我們的CRO亦需要與我們的監控和檢查活動充分合作，並糾正我們的監控和檢查活動中發現的任何問題。

我們通常不與我們的CRO訂立長期協議。我們與CRO的協議的主要條款概述如下：

- **服務。**CRO提供臨床試驗服務，包括項目管理、調查場所管理、監測、數據管理、實驗室服務及臨床研究患者登記。
- **期限。**CRO須在規定時限內完成協議所載的相關臨床試驗項目。
- **付款。**我們須於臨床試驗期間根據協定的各項服務向CRO分期付款。
- **醫療糾紛。**除因醫療事故或其他方的重大過失引起的不利影響或人身傷害外，我們對臨床試驗期間由我們在研藥物導致的不良反應或人身傷害負責。各方就因其犯錯或重大過失造成的損失向另一方作出彌償。
- **知識產權。**我們在研藥物臨床試驗過程產生的所有知識產權歸我們所有。

我們於往績記錄期委聘的CRO屬獨立第三方。

研發合作

我們的研發能力及藥物開發工作由多名擔任我們高級顧問的知名專家提供支持。該等專家包括Liang Tong博士（哥倫比亞大學終身教授兼生物科學系主任，專門從事蛋白質結構及功能研究）。Liang Tong博士深入參與我們藥物開發計劃的關鍵步驟，以提供有價值指引及專業意見。

我們已與著名製藥公司以及哥倫比亞大學、北京大學及中國藥科大學等國內外知名大學及研究機構合作開展多項合作研發計劃。根據我們的合作協議，合作過程中產生的知識產權歸我們所有。

我們相信，我們與行業專家、製藥公司及研究機構的合作研究關係補充我們的內部研發能力並為我們的藥物開發計劃添加重要價值。我們今後擬繼續參與類似合作，以補充我們的內部研發方案。

截至2018年及2019年12月31日止年度，我們的研發成本分別為人民幣93.2百萬元及人民幣214.0百萬元。有關我們研發成本的進一步詳情，請參閱本文件「財務資料－合併損益表節選組成部分的說明－研發成本」。

業 務

商業化

我們近期的商業化的準備工作將專注於在中國靶向推出普克魯胺用於mCRPC（假設我們取得NDA批准）。

普克魯胺

生產計劃

我們已收購蘇州一幅地盤面積為19,998.42平方米的工業用途土地，我們計劃在該幅土地上建造自有製造設施，用作生產普克魯胺進行商業銷售及生產其他在研藥物進行臨床使用或未來商業銷售。我們預期我們蘇州設施最初將由一條普克魯胺片劑生產線組成，預期產能約為每年4.0百萬片。我們亦預期將產品線擴大至酞劑。我們已於2018年10月開始建造蘇州設施。我們預期該設施將於2020年第三季度準備就緒可進行GMP生產，此後我們將逐步把普克魯胺的生產由CMO轉移至我們自有的生產設施。

我們亦已於2019年5月與浙江平湖市政府訂立一份協議，預期將在浙江平湖購買一塊面積為60畝的土地，用於修建生產普克魯胺及福瑞他恩相關API的生產設施（「平湖投資協議」）。根據平湖投資協議，平湖生產設施設計年產能為6.0百萬瓶福瑞他恩製劑及其API以及2.5百萬顆福瑞他恩藥丸及其API。我們須於取得GMP認證及藥品生產認證後三年內達到設計產能。我們亦須於取得土地使用權證後24個月內開始建造設施及完工。截至最後實際可行日期，我們尚未獲得我們位於平湖的生產設施的土地使用權證，我們預計將於2020年中左右獲得土地使用權證。倘我們不遵照開始施工及完工的時間表，則浙江省平湖市政府有權按原價人民幣21.6百萬元購回土地。浙江省平湖市政府負責在我們能夠符合相關規定的情況下，協助我們取得GMP認證、藥物製造認證及藥品批准號。我們已成立生產部，管理我們自有製造設施的建造。我們預期將於2020年年底或2021年第一季度開始建造我們於平湖的自有生產設施，且我們預期我們位於平湖的生產設施將於2023年第三季度準備好進行GMP生產，將主要用作生產普克魯胺及福瑞他恩。

業 務

下表載列我們位於蘇州及平湖的生產設施的預期總成本：

	我們位於蘇州 的生產設施的 預期總成本 (人民幣百萬元)	我們位於平湖 的生產設施的 預期總成本 (人民幣百萬元)
建造成本	134.7	156.5
土地收購成本	9.6	21.6
設備、翻新及其他成本	54.7	93.0
勞工成本	20.1	23.7
總計	219.1	294.8
截至2020年1月31日已付款項	94.0	不適用
2020年1月31日以後將付款項	125.1	294.8
將於[編纂]後以[編纂][編纂] (假設[編纂]為每股股份[編纂]) 撥付的部分	[編纂]	[編纂]
將以內部資源撥付的部分	61.3	121.6

為確保普克魯胺在我們取得NDA批准後快速上市，我們亦自國家藥監局取得MAH批准，使我們得以在自有製造設施完工前委聘CMO進行普克魯胺的商業生產。我們在江蘇省率先就臨床階段新藥試行MAH制度。我們已就臨床目的委聘一名CMO製造普克魯胺，並計劃繼續根據MAH批准委聘CMO，直至我們的自有製造設施於2020年第三季度達致GMP為止，倘我們取得普克魯胺的NDA批准，則靈活快速地啟動製藥流程。我們預期將建立一支具備豐富行業經驗的內部製造團隊，由在製藥行業擁有逾13年質量管理及項目管理經驗的生產部負責人領導。

有關我們[編纂][編纂]與我們的製造有關的用途的進一步詳情，請參閱「未來計劃及[編纂]用途」。

推出前市場培育

我們認為將需要極少的額外產品教育以獲得領先腫瘤學家的廣泛臨床認可並實現市場滲透，因為第二代AR拮抗劑為研究透徹的一類藥物。普克魯胺為創新的第二代AR拮抗劑，具有與恩扎盧胺相同的作用機制。

業 務

此外，我們在中國進行的普克魯胺臨床試驗已覆蓋48家擁有前列腺癌專家的醫院中的患者，我們相信這已為我們的推出前市場培育奠定穩固基礎。我們已為我們的臨床試驗建立具高度影響力的PI網絡均為有影響力的關鍵意見領袖，定期在各類學術會議、研討會及座談會上與其他醫生及參與者交流意見或臨床試驗結果。我們相信，該等關鍵意見領袖對普克魯胺的意見為我們日後的營銷及推廣工作進一步注入公信力，因此我們普克魯胺的市場認可度可獲大大提升。

銷售及營銷計劃

我們計劃主要通過內部銷售及營銷團隊在中國進行普克魯胺藥片的銷售和營銷。嚴明明先生加入本集團，領導我們的銷售及營銷團隊，擔任銷售副總裁。彼在中國有豐富的前列腺癌藥物市場營銷經驗。嚴明明先生亦擁有在中國一家大型製藥公司建立全新銷售團隊的第一手經驗，而我們相信這將有助於我們有效地建立本身的銷售及營銷職能。我們開始招募一支預期由逾100名人員組成的銷售及營銷團隊。

如我們在美國獲得普克魯胺NDA批准後，我們計劃就普克魯胺的銷售及市場推廣尋求與全球領先製藥公司及地方分銷合作夥伴進行戰略合作。

定價及報銷計劃

與行業慣例一致，我們預期將於取得NDA批文後為我們的在研藥物制定定價政策。我們計劃參考我們競爭對手產品價格、生產成本及面向最終客戶的零售價格等因素為我們的分銷商設定價格。我們打算尋求將我們獲批在中國上市的藥物列入國家醫保目錄或省醫保目錄，預計這將使我們的藥物對中國各地的患者更加實惠及增加我們獲批准上市的藥物的需求。

我們對普克魯胺治療前列腺癌的臨床及臨床前研究分別於2011年及2017年被認定為「重大新藥創製」科技重大專項。普克魯胺被列為2015年須經過特別審查程序的重點認定項目及關鍵藥物類別。我們預計普克魯胺在其NDA批准後被列為第1類藥物。我們相信該等有利的認定將使我們處於有利位置獲得普克魯胺的報銷地位。隨著我們推進我們的商品化發展，我們計劃制訂更詳細的市場准入策略，並與相關政府部門就將我們的藥物列入國家醫保目錄進行政策討論。我們亦計劃與商業醫療保險供應商展開討論，以尋求可為普克魯胺藥片提供報銷的保險計劃，而我們認為這將進一步提升患者對藥物的接受度。

業 務

福瑞他恩

我們計劃主要利用我們的內部銷售及營銷團隊銷售及營銷福瑞他恩，我們預期在我們即將獲得NDA批准時開始招募銷售及營銷人員。我們預期將與中國的大型分銷商以及網上藥店合作分銷福瑞他恩，我們相信此舉令我們能夠通過結合線上及線下分銷渠道在龐大的雄激素性脫髮人群中發掘商機。我們在2020年3月和國藥控股分銷中心有限公司就福瑞他恩的市場銷售簽署了戰略合作意向協定。我們之後會簽署相關有約束性的合同。我們計劃使用我們在平湖及蘇州的自有生產設施生產API及福瑞他恩最終產品。

委託生產

截至最後實際可行日期，我們並無內部製造設施。於往績記錄期，我們委聘第三方CMO生產成品劑型普克魯胺及其API作臨床用途。

我們的CMO通常為經GMP認證從事藥物研究、生產及市場推廣的製藥公司。我們一般與CMO建立兩年以上的關係。我們對CMO的選擇基於各種因素，包括其經營歷史、市場聲譽、質量管理體系、GMP認證、研究能力、產能、位置、達到交付時間表的可靠性及定價。

根據我們的CMO協議，我們為普克魯胺購買API及其他原材料，而我們的CMO負責根據GMP認證規定以及我們CMO與我們之間協定的配方及技術生產成品劑型普克魯胺。我們選擇API及其他原材料生產商，彼等在獲得我們授權後直接向我們的CMO交付API及其他原材料。我們於API離開製造設施前與我們API生產商一同進行檢查，而我們收到API的CMO於API進入其製造設施前進行檢查。我們一般根據生產進度向我們的CMO支付前期付款及里程碑付款。我們CMO一般向我們提供介乎兩周至一個月的信用期。根據我們的CMO協議，我們為我們CMO所生產產品的知識產權擁有人。我們生產成品劑型普克魯胺的CMO協議保持有效，直至國家藥監局為普克魯胺授出藥品生產批准文號。

儘管我們通常並無與CMO訂立長期協議，但我們於2019年8月與獨立第三方CMAB Biopharma (Suzhou) Inc.訂立長期技術開發協議。進一步詳情請參閱「－我們在研藥物的產品管線－我們的臨床階段在研藥物－ALK-1－近期計劃」。

我們CMO須遵守GMP或可資比較質量標準。我們審查認證及與產能及生產過程相關的其他支持文件。我們在確認訂約前檢查其製造設施，並我們委聘第三方審計事務所協助我們檢查CMO的資格及證書。我們的質保人員就每批次生產對製造設施進行現場訪問。對於每個臨床項目，我們指定一名項目經理負責監督與相關臨床項目有關的生產過程。我們一般每兩周與我們CMO會晤以討論任何潛在問題。我們CMO須在生產過程中全面配合我們的要求。我們亦重新檢查製成品質量並安排交付醫院進行臨床試驗。

業 務

於往績記錄期，我們所有CMO均為獨立第三方。於往績記錄期，我們概無就我們CMO所生產產品遭遇任何產品質量問題。我們相信，我們可以可資比較價格找到達到我們產品標準的替代CMO。

供應商及原材料

於往績記錄期，我們的供應商主要包括(i) CRO及CMO；(ii)與我們的授權在研藥物有關的無形資產的授權方；(iii)我們的蘇州生產設施的建築分包商；及(iv)原材料供應商以及研發用其他材料供應商。

截至2018年及2019年12月31日止年度，我們向五大供應商的採購額分別為人民幣49.6百萬元及人民幣146.7百萬元，佔我們同期採購總額約54.8%及51.8%。我們向最大供應商採購額分別為人民幣21.4百萬元及人民幣42.0百萬元，佔我們同期採購總額約23.6%及14.8%。

下表載列我們於往績記錄期內各年度的五大供應商：

供應商名稱	採購額 (人民幣千元)	截至2018年12月31日止年度				估總採購額 的百分比	供應商的主要業務
		提供予 本集團的 主要產品／服務	供應商與 本集團的 關係期	供應商 提供的 信貸期			
F公司	21,384	特許、材料及專利維護服務	2018年至今	30天	23.6	生物製藥產品生產及銷售	
E公司	12,731	臨床研究服務	2015年至今	15天	14.1	醫療保健研究、開發及諮詢服務	
A公司	7,195	臨床研究服務	2015年至今	30天	8.0	為製藥公司及生物技術公司 提供合約研究機構服務	
G公司	4,362	臨床研究服務	2017年至今	15天	4.8	技術開發、轉讓和諮詢、 技術服務以及貨物和技术 的進出口	
B公司	3,887	臨床研究服務、原料藥及試劑	2014年至今	5-15天	4.3	醫藥中介及原料的技術研 發及銷售，以及技術諮詢 服務	

業 務

供應商名稱	採購額 (人民幣千元)	截至2019年12月31日止年度				佔總採購額 的百分比	供應商的主要業務
		提供予 本集團的 主要產品／服務	供應商與 本集團的 關係期	供應商 提供的 信貸期			
H公司	41,971	建築	2018年至今	15天	14.8	房屋及古典園林建築、市政工程、水電安裝、建築裝飾與裝修工程、設計及施工	
J公司	40,500	建築	2019年至今	15天	14.3	機電安裝工程、建築裝修工程、機電設備安裝工程、消防設施工程	
E公司	24,312	臨床研究服務	2015年至今	15天	8.6	醫療保健研究、開發及諮詢服務	
I公司	23,202	臨床研究服務	2019年至今	30天	8.2	臨床開發、商業化及諮詢服務	
K公司	16,693	醫用材料	2018年至今	15天	5.9	醫藥研究服務；藥物研發；醫療技術發展服務；醫療技術諮詢與溝通服務；醫療供應品及設備零售	

業 務

我們已與我們五大供應商建立平均三年以上的關係。據我們董事所知，我們董事、彼等各自的聯繫人及任何擁有5%以上本公司已發行股本的股東，在我們五大供應商中的任何一個供應商均不存在任何利益。

有關我們與CRO合約安排的進一步詳情，請參閱上文「－研發－外包研發活動」，而有關我們與CMO合約安排的進一步詳情，請參閱上文「－委託生產」。

我們基於經營歷史、市場聲譽、質量管理體系、產能、位置、達到交付時間表的可靠性及定價等各種因素審慎選擇我們原材料及其他材料的供應商。我們一般每年與供應商訂立協議。我們材料供應的採購價主要基於相關供應商的報價、質量及產能。我們供應商一般授予我們不多於30天的信用期。於往績記錄期，我們並無經歷任何對我們的經營業績或財務狀況有重大影響的原材料價格大幅波動或延遲。

我們將用於臨床試驗的在研藥物原材料及我們實驗室用材料一般可通過許多供應商隨時在市場上獲得。我們相信我們有替代供應商來源，可為我們提供質量及價格可資比較的替代品。我們在維持可靠的供應來源方面未曾遭遇重大困難，且預期未來能夠維持足夠的優質供應來源。

質量管理

我們已採納一系列質保程序管理我們向供應商進行採購，包括我們的CMO。有關我們使用CMO的質量管理程序的進一步詳情，請參閱上文「－委託生產」。我們在（其中包括）材料轉移及員工培訓方面設有標準的操作程序。我們審閱我們供應商提供的所有相關文件，進行定期審核、檢查API及原材料的質量，並對我們CMO的設施進行現場訪問，以監控每個製造過程，確保其達到我們的要求。基於在研藥物的預期商業化，我們亦預計於2020年底前建立GMP製造的質量管理體系及政策。

存貨管理

由於我們目前專注於開發在研藥物及並無進行生產活動，我們並無積壓大量存貨。我們計劃於開始內部生產活動後建立存貨管理體系。

我們於往績記錄期內的收益

於往績記錄期，在我們於2018年11月收購蘇州開禧之前，我們主要透過向蘇州開禧提供有關KX-826臨床前開發的技術服務，產生有限收益。我們亦於2018年透過向獨立第三方提供不定期技術服務產生收益人民幣9,000元。截至2018年及2019年12月31日止年度，我

業 務

們的收益分別為人民幣0.7百萬元及零。我們擬將我們研發資源集中於開發自有在研藥物，而我們預期今後不會通過技術服務產生大量收益。2018年，我們來自最大客戶收益為約人民幣0.7百萬元，佔我們該年總收益的98.7%。

於往績記錄期，我們的兩名客戶分別為蘇州開禧（控股股東根據開禧委託安排持有其54%股權）及一名獨立第三方。據我們董事所知，我們董事、彼等各自的聯繫人及任何擁有5%以上本公司已發行股本的股東，於往績記錄期在我們任何一個客戶（除蘇州開禧外）均不存在任何利益。

知識產權

我們的成功部分取決於我們獲得及維持與我們在研藥物相關的化合物、技術、發明及改進的專利及其他專有保護的能力，以及我們捍衛及執行我們知識產權（包括我們已獲取及日後可能獲取的任何專利）的能力。

截至2019年12月31日，我們已於中國獲授八項專利及於海外獲授33項專利，於中國有六項待審批專利申請及於海外有15項待審批專利申請。我們亦於中國擁有11個註冊商標、在香港擁有四個註冊商標及兩個註冊域名。有關我們知識產權的進一步詳情，請參閱本文件附錄五。

我們考慮按逐項基準提交專利申請，以保護我們的創新化合物、程序及使用方法。截至最後實際可行日期，我們在研藥物的專利組合概述於下。

普克魯胺 (GT0918)

我們已於中國、美國、日本、韓國、南非、德國、法國、英國、丹麥、愛爾蘭、意大利、盧森堡、荷蘭、波蘭、瑞典、澳大利亞、加拿大、俄羅斯及澳門獲授20項與普克魯胺的化合物、合成方法及用途有關的專利。所有該等專利預定分別於2030年及2032年到期。我們在中國有一項待審批專利申請，在巴西有一項與普克魯胺有關的待審批專利申請。目前於中國、美國及巴西待審批專利申請所獲得的專利（倘獲批），預定分別於2032年及2035年到期。

福瑞他恩(KX-826)

我們已於中國、美國、日本、韓國、南非、瑞士、德國、法國、英國、加拿大及澳門獲授12項與KX-826的合成方法及用途有關的專利，該專利預定於2030年到期。

ALK-1 (GT90001)

根據輝瑞特許協議，輝瑞向我們授出的專利權包括輝瑞特許協議中載列的全球115個國家及地區與ALK-1有關專利權。該等專利預期將於2026年至2037年期間到期。根據輝瑞特許協議，輝瑞已授予我們由輝瑞擁有的專利及技術知識下的全球獨家許可，以使用、開

業 務

發、製造及商業化由輝瑞指定的單克隆ALK-1。輝瑞與我們保留輝瑞或我們於訂立輝瑞特許協議前擁有、獲特許或者獲分特許或者與輝瑞特許協議無關的任何知識產權中的所有權利、所有權及利益。

迪拓賽替 (GT0486)

我們在中國擁有一項與mTOR多激酶抑制劑有關的待審批專利申請，而在海外擁有七項與mTOR多激酶抑制劑有關的專利申請。目前待審批專利申請（倘獲批）預定於2037年到期。

GT1708F (Hedgehog)

我們於中國獲授四項與Hedgehog化合物有關專利，而於美國、德國、法國、英國及澳大利亞獲授五項與Hedgehog化合物有關專利。該等專利預期於2033年、2034年及2037年到期。截至最後實際可行日期，關於Hedgehog，我們於中國有一項待審批專利申請，而於海外有六項專利申請。目前待審批的專利申請涉及的專利（倘獲批），預定於2037年到期。

我們亦依賴商業秘密及技術知識保護我們業務中不受專利保護或我們認為不適用於專利保護的方面。我們尋求通過與我們的合作人、科學顧問、僱員、顧問及其他第三方簽立保密協議保護我們的商業秘密及技術知識。

於往績記錄期，我們未曾因任何知識產權而遭起訴，亦未曾就任何知識產權遭遇任何仲裁，亦未曾接獲任何第三方指稱我們侵犯任何知識產權的通知。此外，於往績記錄期，我們未曾因任何政府機關進行的調查或審查的不利結果而成為被裁定侵犯任何第三方知識產權的一方。然而，我們仍面臨與知識產權有關的風險。有關知識產權有關風險的進一步詳情，請參閱「風險因素－與我們知識產權有關的風險」。

競爭

創新藥物的開發及商品化競爭激烈。儘管我們相信我們的研發經驗、科學知識及對行業的深入了解為我們提供競爭優勢，我們面臨來自全球及位於中國製藥及生物技術公司的競爭，特別是目前正在營銷產品或預期將營銷與我們在研藥物直接構成競爭或可能構成競爭產品的公司。目前有許多大型製藥及生物技術公司營銷及銷售藥物，或正在尋求開發針對我們現正開發的在研藥物的適應症的藥物。其中部分競爭藥物及療法採用與我們類似的科學方法，而其他則採用完全不同的方法。

我們許多競爭對手擁有遠超過我們的財務、技術及人力資源。生物製藥行業內的併購可能導致更多資源集中於更少數競爭對手手中。較小及其他早期階段的公司亦可能成為重要競爭對手，特別是通過與大型及具規模公司的合作安排。倘相較於我們目前及日後在研藥物而言，我們的競爭對手開發及營銷更有效、更安全或更便宜的產品或其他新療法，或者為其產品獲得監管批准的速度或市場滲透率快於我們為在研藥物獲得批文的速度，則我

業 務

們的商業機會可能會減少或消除。我們相信，我們的成功將部分基於我們物色、開發及管理與競爭產品相比更為安全有效的在研藥物組合的能力以及我們將該等產品商業化的能力。

有關我們各在研藥物主要競爭對手的詳情，請參閱我們各臨床階段在研藥物項下有關「市場機遇及競爭」的說明。

土地及物業

截至2019年12月31日，我們於江蘇省蘇州市擁有一幅土地，作工業用途，地盤面積19,998.42平方米。我們正在該土地上建設我們自有的生產設施。截至最後實際可行日期，我們有面積為16,580.96平方米的蘇州生產設施的在建工程。所有該等物業均用作非物業業務（定義見上市規則第5.01(2)條）。有關威格斯就我們自有物業編製的估值報告，請參閱本文件「附錄三」。

截至2019年12月31日，我們在中國、香港及美國租賃九項物業，總建築面積為4,108平方米，其主要用作行政及研發職能。下表載列我們所租賃的物業：

位置	總建築面積	租期
中國江蘇省蘇州市蘇州工業園星湖街 218號生物納米園C4棟401室	1,066平方米	2018年10月1日至 2021年9月30日
中國江蘇省蘇州市蘇州工業園星湖街 218號生物納米園B1棟505室 ^{附註1}	350平方米	2019年12月19日至 2020年12月18日
中國江蘇省蘇州市蘇州工業園星湖街 218號生物納米園B1棟503室	350平方米	2017年10月10日至 2020年11月9日
中國江蘇省蘇州市蘇州工業園區 星湖街218號生物納米園A2棟322室	263平方米	2018年10月1日至 2021年10月31日
中國江蘇省蘇州市工業園區星湖街 218號生物納米園A2棟207-208室	560平方米	2018年10月1日至 2021年10月31日
中國上海市虹梅路1535號 星聯科岩大廈2座808-809室	400平方米	2018年9月20日至 2021年9月19日
中國江蘇省蘇州市吳江經濟技術 開發區長安東路8棟2樓 ^{附註2}	945平方米	2019年1月1日至 2019年12月31日
香港九龍海港城港威大廈 第二座20樓2007室	1,761平方呎	2019年1月14日至 2022年1月13日
1011 Hamilton Rd, Chapel Hill, NC 27517, United States	12.34平方米	2020年3月1日至 2021年2月28日

附註：

1. 於2019年12月19日，該物業的租期延長至2020年12月18日屆滿。
2. 該物業被蘇州開禧用作辦公室。由於我們於2018年11月獲得蘇州開禧的控制權，該物業的租約到期後不會重續，且蘇州開禧將共用我們的其他租賃物業。

業 務

截至2019年12月31日，我們的自有物業並無受任何產權負擔、按揭、留置權或抵押所規限。

風險管理及內部控制

風險管理

我們面對各種業務營運風險，因此，我們認為風險管理對我們的成功屬重要。有關我們所面對的各種風險及不明朗因素的論述，請參閱「風險因素」一節。我們亦面對若干市場風險，如外匯風險、現金流量及公平值利率風險、信用風險及流動性風險。有關進一步詳情，請參閱「財務資料－金融風險－市場風險」一節。我們已建立風險管理制度，包括我們認為適合我們業務營運的政策及程序。

為監控[編纂]後風險管理政策及企業管治措施的持續執行情況，我們已採取(其中包括)以下風險管理措施：

- 我們已組建審核委員會，成員包括大部分獨立非執行董事，此乃我們改善企業管治措施的一部分。有關審核委員會成員資質及經歷的資料，請參閱「董事及高級管理層」一節。審核委員會將監督及管理與我們業務營運有關的整體風險，包括(i)審閱及監督本集團的財務報告流程及內部控制制度；(ii)監督審計流程並根據董事會的分派，履行其他職責；
- 我們的行政總裁童博士負責(i)制定及更新風險管理政策；(ii)審閱及審批本公司的主要風險管理問題；(iii)發佈風險管理措施；(iv)為本公司相關部門提供有關風險管理方法的指導；(v)審閱相關部門的主要風險報告及提供反饋意見；(vi)監督相關部門執行風險管理措施；(vii)確保本集團具備合適的架構、流程及能力；及(viii)向審核委員會報告重大風險；
- 本公司的相關部門(包括財務部、行政部及品質部)負責執行風險管理政策及實施日常管理慣例；
- 我們已採納政策，確保遵守上市規則，包括風險管理、關連交易、信息披露及企業管治等方面；及
- 我們計劃定期為高級管理層及僱員提供反腐敗及反賄賂合規培訓，以增進彼等的知識及促進遵守適用法律法規。

業 務

投資風險管理

我們已購買主要商業銀行發售的短期投資產品。[編纂]後，我們擬根據董事會批准的投資政策（「投資政策」）進行手頭盈餘現金投資。我們投資政策的主要目標是保值，同時使投資期限及貨幣我們預期開支的時間及貨幣相符。我們預期將主要以高評級銀行的短期存款及保本投資產品持有我們的盈餘現金投資。

我們的投資政策對我們的投資組合作出多種限制，以降低保值目標的風險，包括有關交易對手方投資評級及單一金融機構風險限制的規定。我們的財務總監根據投資政策逐項作出投資決定，惟超出30百萬港元的投資須經行政總裁批准。我們的財務總監亦負責管理我們的投資以遵守我們的投資政策，分析我們的季度流動性及貨幣需要以使現金流需要與投資相符並向董事會提供現金流及投資報告。我們的財務總監可將投資管理權而非投資授權指派予財務團隊成員，該等成員已知悉且同意遵守我們的投資政策。

我們認為我們的內部投資政策及相關風險管理機制屬充分。

內部控制

董事會負責建立內部控制制度及檢討其有效性。我們已採納一系列內部控制政策、措施及程序，目的乃合理確保營運有效、財務報告可靠及遵守適用法律法規。我們計劃定期為董事、高級管理層及相關僱員提供持續培訓計劃及更新，內容有關相關法律法規，積極識別與任何潛在不合規有關的事宜及問題。

業 務

法律及合規

牌照及許可

我們須就於不同司法權區經營業務取得及重續若干牌照、許可及批准。有關適用於我們業務的領牌規定的更多詳情，請參閱「法規」一節。據中國法律顧問告知，於往績記錄期內及直至最後實際可行日期，我們已取得對我們業務屬重大的所有必要證書、許可及牌照，而所有該等牌照、許可及批准均處於其各自的有效期內。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們概無於重續該等證書、許可及牌照方面遭遇任何重大困難，且目前我們預期於到期時重續（如適用）該等證書、許可及牌照不會存在任何重大困難。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並無就任何與維持及重續我們的重要牌照、許可及批准有關的不合規情況而受到任何政府機構的處罰。

法律訴訟

我們可能不時涉及一般業務過程中產生的多起法律或行政訴訟。於往績記錄期內及直至最後實際可行日期，本集團成員公司概無參與任何重大訴訟、索償或行政訴訟且我們的董事概無知悉本集團任何成員公司待決或面臨的任何重大訴訟、索償或行政訴訟。據中國法律顧問告知，我們於往績記錄期內一直在所有重大方面遵守中國所有適用法律及法規。

僱員

截至2019年12月31日，我們擁有145名全職僱員，其中中國141名、美國三名、香港一名。下表載列截至2018年及2019年12月31日的僱員總數明細：

	截至12月31日			
	2018年		2019年	
	僱員人數	%	僱員人數	%
核心管理層	7	8.6%	13	9.0
臨床部	18	22.2%	27	18.6
化學部	15	18.5%	15	10.3
生物系	10	12.4%	13	9.0
管理部	10	12.4%	13	9.0
產品研究部	13	16.1%	12	8.3
生產部	6	7.4%	19	13.1
財務部	4	4.9%	7	4.8
質量部	2	2.5%	3	2.1
藥代動力學部	—	—	4	2.8
項目管理部	—	—	6	4.1
註冊部	—	—	4	2.8
業務開發部	—	—	7	4.8
抗體部	—	—	2	1.3
總計	81	100.0%	145	100.0%

附註：我們於2019年重組各個研發相關部門，並根據我們的臨床開發和業務需求增添若干新部門。

業 務

我們自成立起一直維持穩定員工人數，我們認為我們的成功部分取決於我們吸引、聘請及挽留優質員工的能力。截至2019年12月31日，我們當中64名僱員擁有博士或碩士學位，及135名僱員擁有學士或以上學位。我們基於多項因素聘請僱員，包括彼等的教育背景、相關工作經驗、溝通技能、團隊精神及我們的空缺需求。為維持我們員工的質素、知識及技能水平，我們定期向我們的僱員提供培訓，包括新員工入職培訓，部門技術培訓以及其他內部及外部職業培訓，包括GCP培訓。

我們與我們的僱員訂立個人勞動合同，涉及工資、福利及終止理由等事宜。我們通常制定僱員薪酬方案，包括基本工資、職務特定工資、表現薪酬、項目薪酬及多項津貼。我們定期對我們的僱員進行績效審查。我們亦已採納僱員激勵計劃及挽留及激勵我們的主要管理層及技術員工。有關僱員激勵計劃的進一步詳情請參閱本文件附錄五。

我們與所有僱員單獨訂立保密協議，當中訂明我們的員工在任職期間內所開發的所有知識產權為我們的知識產權並被視為商業機密，及我們的僱員不得向第三方披露任何商業機密。我們亦與選定的僱員訂立不競爭協議。

僱員並無透過任何工會或以集體談判協議的方式商討彼等的聘用條款。我們相信往績記錄期內我們與僱員的合作關係良好且我們並無遭遇任何重大勞動糾紛或任何員工招聘困難。

根據中國適用法規，我們參與員工的退休金供款計劃、醫療保險計劃、失業保險計劃、工傷保險計劃及生育保險計劃。我們已根據適用法規作出充分的撥備。我們亦每年向住房公積金、補充醫療保險及生育基金供款。

我們的董事及中國法律顧問確認，截至最後實際可行日期，我們在所有重大方面一直遵守適用勞動法律法規且並無未決重大勞動有關的法律訴訟或針對我們的糾紛。

保險

我們投購了臨床試驗保險，涉及我們有關參與臨床試驗引起或產生的任何試驗參與人受傷的責任或賠償。我們並無為任何主要行政人員或高級管理層購買主要人員保險或業務中斷保險。儘管董事認為我們的現時投保範圍符合行業慣例且對我們的現時經營而言屬充分，但其可能不足以覆蓋我們業務中可能產生的所有潛在索償。有關我們現時投保範圍的風險進一步詳情，請參閱「風險因素－與我們經營有關的其他風險－我們擁有有限的投保範圍，及任何超過我們投保範圍的索償可能導致我們產生大筆成本及分散資源」。

業 務

健康及職業安全

我們須遵守健康及職業安全有關的多項中國法律及法規。我們已採納及維持一系列規則、標準經營程序及措施為我們的員工維持一個健康安全的環境。我們要求新員工參與安全培訓，以熟悉相關安全規則及程序。我們的實驗室使用少量的易製毒製劑，其主要包括丙酮、乙醚、鹽酸和高錳酸鉀。我們於購買前已就該等材料在主管地方公共安全局登記。我們為所有員工提供定期體檢及為可能接觸有毒物質的員工進行額外的職業健康檢查。截至最後實際可行日期，我們在業務過程中並無遭遇任何重大事故及我們的董事並不知悉任何有關健康及職業安全的個人或物業損害的索償。

環境事宜

研發過程中產生的主要污染包括液體及固體廢棄物。我們已與其他獨立第三方生物科技公司訂立共同有害廢棄物處理協議，該其他獨立第三方生物科技公司已委聘合資格有害廢棄物處理公司處理、運輸及處置有害廢棄物。我們亦計劃建立廢水處理設施及其他環保設施，以就我們的自有生產程序遵守GMP證書規定。於往績記錄期，我們並無在適用環保規章及法規方面產生重大合規成本。我們預計遵守適用環境規則及規定的成本將於我們開始自行生產藥物後顯著增加。我們認為我們與我們周圍的社區一直維持良好關係。

我們的中國法律顧問確認，截至最後實際可行日期，我們在所有重大方面一直充分遵守環境規定有關的所有適用法律及法規，及我們並無因違反適用環境法律或法規而被處罰。截至最後實際可行日期，我們並無遭受有關環保的任何索償、行政處罰或其他類型的訴訟。

獎項及認可

下表載列我們及我們的管理層所取得的代表性獎項及認可概要。

獎項／認可	項目	頒發年度	頒發機構
2019年中國融資大獎卓越生物醫藥企業大獎	—	2019年	《中國融資》雜誌
2019中國醫療大健康創新企業50強	—	2019年	創業邦及創業邦研究中心
中國最具投資價值企業50強	—	2019年	清科集團及投資界

業 務

獎項／認可	項目	頒發年度	頒發機構
潛在獨角獸企業	—	2019年	江蘇省蘇南國家自主創新示範區建設促進服務中心
蘇州市2019年第十一批科技發展計劃(重大創新團隊)項目	新型AR拮抗劑(普克魯胺及福瑞他恩)的全球臨床試驗及商業化	2019年	蘇州市科學技術局及蘇州市財政局
獨角獸培育企業 ⁽¹⁾	—	2018年	蘇州工業園
「重大新藥創製」科技重大專項	(ALK-1)癌症1.1類新藥的臨床研究	2018年	國家衛生計生委醫藥衛生科技發展研究中心
2018年度蘇州市獨角獸培育企業	—	2018年	蘇州市人民政府辦公室
「重大新藥創製」科技重大專項	(普克魯胺)前列腺癌及乳腺癌1.1類新藥的臨床研究	2017年	國家衛生計生委醫藥衛生科技發展研究中心
江蘇省自然科學基金 (青年科技人才專項資金)	一種新型抗封閉蛋白18.2治療性在研肽疫苗的研究	2017年	江蘇省科學技術廳及江蘇省財政廳
蘇州市科技計劃— 姑蘇創新創業領軍人才專項	(普克魯胺)癌症新藥的臨床研究及商品化	2015年	蘇州市科學技術局
江蘇省科技支撐計劃 (社會發展)	前列腺癌1類新藥的臨床前研究(GT0824)	2014年	江蘇省科學技術廳
蘇州市科技計劃 (醫療器械與新醫藥專項)	(普克魯胺)前列腺癌1.1類新藥的臨床前研究	2012年	蘇州市科學技術局及蘇州工業園區財政局
科技型中小企業技術創新基金	(mTOR抑制劑)癌症1.1類新藥的臨床研發，擁有PI3K/mTOR目標	2012年	科學技術部科技型中小企業技術創新基金管理中心

業 務

獎項／認可	項目	頒發年度	頒發機構
「重大新藥創製」科技重大專項	(普克魯胺) 前列腺癌 1.1類新藥的臨床前研究	2011年	「重大新藥創製」科技重大專項實施管理辦公室

附註：

- (1) 我們享有蘇州工業園為支持「獨角獸培育企業」實施的一系列優惠政策，包括：
- 將研發補貼增加至可能超過過往規定年度上限每家企業人民幣7.0百萬元的金額；
 - 於蘇州工業園備案後，向企業所承攬的每個國家重點項目及國家重點研發方案獎勵20%的項目成立預算（最高達每個項目人民幣5.0百萬元）；
 - 優先購買企業首次向市場發佈的創新產品及服務；
 - 在蘇州工業園展示該等企業的啓動項目並提供成本30%的補貼（最高達每家企業人民幣2.0百萬元）；
 - 設立人民幣30億元的「指定獨角獸企業項目投資基金」；
 - 向每家企業提供貸款最高人民幣200.0百萬元；
 - 向已成功完成上市的企業授予最高人民幣5.0百萬元的獎勵；
 - 提供專利申請補貼，可超過過往規定的年度上限每家企業人民幣5.0百萬元；及
 - 保證企業所需的土地供應。