

## 概覽

我們的使命是成為全球領先的創新引領型製藥企業，專注於高致死率疾病，業務覆蓋製藥領域、生物科技領域及CDMO領域。

我們是領先的中國製藥公司，在全球擁有製藥領域、創新生物科技領域及CDMO領域的業務。2018年，按注射製劑的出口價值及出口量計，我們在中國製藥公司中排名第一，產品主要銷往歐盟市場。

我們的創始人是一群具有科學洞察力並深刻理解免疫學的資深多糖化學家。我們已構建的產品組合既包括抗凝血及抗血栓治療領域的一流藥物，也包括針對腫瘤、自身免疫及代謝等領域的免疫系統軸紊亂相關疾病的創新候選藥物。該等疾病在全球擁有最大的醫療需求缺口，也是導致發病和死亡的主要原因。

我們的領先藥物Inhixa、Neoparin和Prolongin是三種不同的依諾肝素鈉注射液品牌，已合共在35個國家獲批並在19個國家銷售。我們亦已向其他14個國家的客戶供應依諾肝素鈉注射液。我們是唯一一家在歐盟累計銷售超過100百萬劑依諾肝素鈉注射液的中國製藥公司。依諾肝素是治療靜脈血栓栓塞(VTE)和肺栓塞(PE)等多種適應症的「金標準」抗凝血及抗血栓藥物，擁有巨大的市場需求和可觀的增長潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年依諾肝素的全球使用量達到781.9百萬支／瓶，預計到2025年將達到1,068.4百萬支／瓶。2019年依諾肝素在中國的使用量為52.0百萬支／瓶，預計將以23.6%的年複合增長率增至2025年的185.5百萬支／瓶。

根據弗若斯特沙利文的資料，按2019年全球銷售額計，我們是中國最大及全球第三大依諾肝素鈉注射液生產商及銷售商，佔據6.5%的全球市場份額。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，我們是中國依諾肝素注射液市場第二大供應商，佔據10.9%的市場份額，僅次於一家原研藥公司。我們在歐盟、中國和美國三大依諾肝素市場實施本地化和差異化的營銷策略。我們的營銷策略將直銷、分銷商網絡及供應協議合作相結合。我們卓有成效的營銷工作帶來了依諾肝素注射液銷售額的快速增長。在歐盟，我們的依諾肝素鈉注射液銷量從2017年的18.1百萬支／瓶增長164%至2018年的47.8百萬支／瓶，並從2018年的47.8百萬支／瓶增長77.0%至2019年的84.6百萬支／瓶。在中國，我們的依諾肝素鈉注射液銷量從2017年的3.2百萬支增長81%至2018年的5.8百萬支，並從2018年的5.8百萬支增長15.5%至2019年的6.7百萬支。我們預計，我們的Prolongin將是中國首款基於質量一致性評價（一致性評價）獲得批准的依諾肝素，可進一步鞏固我們的競爭優勢，從而把握依諾肝素在中國市場快速增長帶來的機遇。

根據弗若斯特沙利文的資料，按2018年全球收益計，我們是最大的肝素API供應商，佔據40.7%的全球市場份額，大於第二及第三大市場參與者的總和。於2018年，我們亦獨家

獲得了中國逾50%及北美60%的可追溯肝素原料，從而確保高品質肝素原材料的充足供應。2019年，我們91.3%的收入來自於中國以外市場，我們將繼續在全球範圍內開闢新的海外市場，其中包括東南亞、中東和南美洲。

我們已建立涵蓋肝素產業價值鏈(從原材料供應、API製造到依諾肝素製劑的銷售)的全面整合的商業模式。基於該獨特的商業模式，我們已開發最先進的供應鏈管理及設備，擁有專有生產技術、嚴格的質量控制標準及大規模的製造能力。通過我們的集成供應鏈管理，我們可在全球範圍內獲得很大一部分可追溯肝素粗品，這確保肝素原材料供應的安全性、可靠性及穩定性。我們的生產工藝及設施符合歐盟、美國以及中國的CGMP規定，並遵循嚴格的生產及質量控制標準。我們已經積累了豐富的生產專業知識和技術訣竅，包括我們專有的分離、提純和病毒和細菌滅活技術。我們認為，這將使得我們在全球依諾肝素市場中的長期競爭力更加穩固。我們是少數能夠大規模生產商業化生物藥物的中國製藥公司之一。我們的設施使我們能高效地大量生產生物醫藥產品，並且持續保證產品的高品質。我們認為，我們獨特的商業模式以及最先進的供應鏈管理及設施是我們在全球依諾肝素市場佔據領先地位的基石。

我們戰略性地構建了一套完善的、在大中華區具有獨家開發及商業化權利的首創臨床階段候選藥物及自主研發的首創候選藥物組合。該等管線藥物的開發，是為了應對腫瘤、心血管、炎症和自身免疫領域較大的醫療需求缺口。我們高度重視對於我們合作夥伴的扶持，在各個領域向彼等提供有力的支援，包括通過我們的CDMO平台提供臨床開發支援以及進行股權投資。例如，Oregovomab作為用於聯合化療治療卵巢癌的一線療法而研發的一種免疫腫瘤候選抗體，已顯著延長II期試驗的中位無進展生存期(中位PFS為41.8個月，而純化療療法治療患者的中位PFS為12.2個月， $p=0.0027$ )，總生存期(OS)( $p=0.0043$ )亦有明顯改善。我們擁有Oregovomab研發公司38.58%的股本權益以及該藥物在大中華區的獨家開發及商業化權利。

## 業 務

截至最後可行日期，我們已經獲得五項針對腫瘤及非腫瘤適應症的候選藥物在大中華區的獨家開發及商業化權利，其中兩項處於III期全球臨床試驗階段，即AR-301及RVX-208，兩項處於II期全球試驗階段，即Oregovomab及AR-101。我們亦正開發一種由我們發現的專有腫瘤候選藥物，目前處於臨床前階段。我們認為，憑藉生產、營銷及分銷依諾肝素的能力以及行業經驗，我們能夠順利實現創新藥管線的開發及商業化。下表概述截至最後可行日期我們管線藥物的開發情況：

候選藥物	靶點 / 作用機制	適應症	合作夥伴公司	海普瑞持股	開發及商業化權利持有人 (地區)	IND	一期	二期	三期	海普瑞參與的MRCT <sup>1</sup>
Oregovomab	與CA125抗原結合後的免疫刺激	原發性晚期卵巢癌	OncoQuest <sup>2</sup>	38.58%	昂瑞 <sup>3</sup> (大中華區) <sup>4</sup>	█	█	█	█	☆
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab+Hiltonol)				█	█	█	☆	
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab+PD-1抑制劑尼沃魯單抗)				█	█	█	☆	
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab+PARP抑制劑niraparib)				█	█	█	☆	
mAb-AR20.5	與MUC1抗原結合後的免疫刺激	胰腺癌				█			☆	
AR-301 (Salvecin)	革蘭氏陽性金黃色葡萄球菌釋放的α-毒素	金黃色葡萄球菌肺炎	Aridis	9.84%	深洲瑞迪 <sup>5</sup> (大中華區)	█	█	█	█	★
AR-101 (Aerumab)	革蘭氏陰性綠膿桿菌O11血清	綠膿桿菌肺炎				█	█	█	█	☆
RVX-208 (Apabetalone)	BET家族成員的BD2結構域	II型糖尿病併發冠心病	Resverlogix	38.50%	海普瑞 (大中華區)	█	█	█	█	█
		慢性腎臟病				█	█	█	█	█
		新適應症				█	█	█	█	☆
H1710	乙醯肝素酶 (HPA)	胰腺癌	海普瑞 (內部)	100%	海普瑞 (全球)	█				

█ 海普瑞已啟動試驗  
█ 由海普瑞投資的公司已啟動臨床試驗  
█ 由海普瑞投資的公司計劃根據II型糖尿病併發冠心病的三期臨床數據，啟動新適應症的臨床試驗

★ 海普瑞已啟動中國部分的MRCT<sup>1</sup>  
☆ 海普瑞計劃於進入關鍵階段後啟動相應中國部分的MRCT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MRCT指多區域臨床試驗，涉及一個以上獨立中心登記及跟進臨床試驗參與者。這是許多全球性製藥公司廣泛採取的方式，以縮短在不同地區推出創新藥的時間差。  
<sup>2</sup>我們直接持有昂瑞54.00%的股本權益，並有權通過我們於OncoQuest的38.58%股本權益及於Quest Pharma Tech的14.94%股本權益（二者合共持有昂瑞40.00%的股本權益）獲得額外經濟利益。除我們於昂瑞的直接持股外，昂瑞的任何利潤都將根據權益法通過我們於昂瑞及Quest Pharma Tech的股本權益反映在我們的財務報表中。  
<sup>3</sup>我們直接持有深洲瑞迪51.00%的股本權益，並有權通過我們於Aridis（持有深洲瑞迪其餘49.00%的股本權益）的9.84%股本權益獲得額外經濟利益。除我們於深洲瑞迪的直接持股外，深洲瑞迪的任何利潤都將根據權益法通過我們於Aridis的股本權益反映在我們的財務報表中。  
<sup>4</sup>大中華區包括中國、香港、澳門及台灣。  
<sup>5</sup>於2020年4月20日，OncoQuest訂立最終資產轉讓協議，向Dual Industrial Co., Ltd.（一家於KOSDAQ上市的公司）出售（其中包括）Oregovomab及mAb-AR20.5。我們的Oregovomab及mAb-AR20.5獨家開發及商業化權利並非該交易的一部分，亦不會受該交易影響。詳情請參閱「概要—近期發展—與Dual的交易」。

我們通過賽灣生物（一個可開發及製造重組藥品及臨界非病毒載體以及基因治療中間體的CDMO平台）及SPL（一個可開發及製造天然來源的藥品的CDMO平台）兩個平台經營快速增長的CDMO業務，以把握全球生物製藥行業的增長機會。根據弗若斯特沙利文的資料，按2018年收入計，我們的CDMO業務位居中資前三大生物製劑CDMO運營商之列。我們的CDMO收入從2017年的人民幣324.3百萬元增加69.1%至2018年的人民幣548.5百萬元，並增加43.4%至2019年的人民幣786.4百萬元。我們的客戶群從跨國製藥巨頭到中小型及虛擬生物技術公司。憑藉對能力、產能及創新的持續投資，雙CDMO平台可滿足各種客戶需求，同時藉助賽灣生物及SPL逾45年的綜合經驗，開發及製造基於創新生物療法的大分子藥品。除支持眾多客戶藥物管線外，雙CDMO平台戰略亦適當地啟用及增強了我們自身的產品管線。通過解決CMC流程中的產能短缺問題及技術挑戰，我們CDMO平台使客戶能夠實現從理念到商業化生產階段的藥物開發，並確保CDMO具備開發我們自身管線藥物的能力。受益於

## 業 務

全球生物製藥行業的發展，我們的CDMO業務幫助我們取得快速發展並使我們的收入來源多元化。截至最後可行日期，我們有49個正在進行中的項目，未結訂單達56.3百萬美元，此為尚未交付服務的合約費用總額。下表列示截至最後可行日期我們正在進行中的項目的狀態及未結訂單：

生物製劑開發階段	進行中項目數量	未結訂單 (百萬美元)
<b>IND前期</b>		
藥物發現.....	2	0.1
臨床前開發.....	15	13.6
小計.....	17	13.7
<b>臨床試驗</b>		
早期(I期和II期)臨床開發.....	18	7.1
後期(III期)臨床開發.....	7	16.0
小計.....	25	23.1
商業化生產.....	7	19.6
<b>合計.....</b>	<b>49</b>	<b>56.3</b>

我們的收入從2017年的人民幣2,828.2百萬元增加69.7%至2018年的人民幣4,799.8百萬元，並減少3.9%至2019年的人民幣4,612.1百萬元。我們的純利從2017年的人民幣240.9百萬元增加156.1%至2018年的人民幣617.0百萬元，並增加69.2%至2019年的人民幣1,043.9百萬元。

### 我們的優勢

我們認為，下列優勢幫助我們取得成功並使我們從競爭對手中脫穎而出：

#### 戰略性專注於具吸引力的治療領域，擁有增長潛力巨大的商業化藥物及潛在首創管線藥物

我們由一群經驗豐富的多糖化學家成立及領導，戰略性專注於用以治療引起致命疾病的凝血及血栓的肝素。經過二十年的研究，我們亦對免疫應答機制有了深入的了解，並致力於開發治療免疫系統軸紊亂相關致命疾病的創新藥候選藥物。我們的投資組合包括商業化藥物及首創管線藥物，為我們提供穩定的現金流量及巨大的增長潛力。

- 依諾肝素。我們自有品牌的依諾肝素鈉注射液(Inhixa、Neoparin及Prolongin)已獲全球35個國家批准並在19個國家銷售，即在波蘭營銷Neoparin、在除波蘭以外的歐盟市場營銷Inhixa以及在中國及其他新興市場營銷Prolongin。我們亦已向其他14個國家的客戶供應依諾肝素鈉注射液。我們自2016年以來在歐盟銷售的依諾肝素鈉注射液累計超過100百萬劑。依諾肝素是「金標準」抗凝血及抗血栓藥物，具有龐大的市場需求及巨大的增長潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年

依諾肝素的全球市場規模為2,735.8百萬美元，預計將於2025年增至4,868.8百萬美元，且全球依諾肝素的使用量於2019年達到781.9百萬支／瓶，預計將於2025年達1,068.4百萬支／瓶。

- 六種首創候選藥物。我們正在開發的候選藥物乃用於治療免疫系統軸薄弱相關疾病（例如腫瘤及細菌性炎症）及免疫系統軸亢進相關疾病（例如心血管疾病、非傳染性炎症及自身免疫疾病）。截至最後可行日期，我們已獲得在大中華區對該等五種候選藥物進行臨床開發及商業化的權利。其中兩種候選藥物正處於III期臨床試驗階段，兩種候選藥物正處於II期臨床試驗階段。我們亦正在開發一種目前處於臨床前階段的自主發現的適用腫瘤候選藥物。

### 擁有卓越安全特性的「金標準」抗凝血及抗血栓藥物

根據EMA於2017年3月發佈的評估報告，依諾肝素屬治療VTE和PE等多種適應症的「金標準」抗凝血及抗血栓藥物，具有巨大的增長潛力。依諾肝素在預防和治療因凝血及血栓引起的諸如中風、心臟病及PE等致命疾病中不可或缺。與其他普通抗凝血藥物相比，因依諾肝素具有糖基化多糖結構，故至少在短期內無法在體外合成，亦無法被完全替代或複製。

作為一種低分子肝素，預計依諾肝素將逐漸取代其他低分子肝素藥物。與其他低分子肝素藥物相比，依諾肝素獲批准適用於更多適應症，其給藥途徑更加全面、消除半衰期更長、生物利用度更高以及抗Xa及抗IIa活性比更佳。與其他抗凝血及抗血栓藥物相比，ACCF/AHA發佈的《指引》更加推薦使用依諾肝素治療心肌梗死。世界衛生組織（世衛組織）將依諾肝素納入基本藥物清單，其在抗凝血及抗血栓領域的重要性可見一斑，且其在許多場合下的常規治療中作為標準抗血栓治療的首選。

依諾肝素具有龐大的市場需求及巨大的增長潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年全球依諾肝素的使用量達到781.9百萬支／瓶，預計將於2025年達1,068.4百萬支／瓶。2019年，依諾肝素在中國的使用量為52.0百萬支／瓶，預計將於2025年以23.6%的年複合增長率增至185.5百萬支／瓶。

憑藉我們的依諾肝素藥物卓越的安全性，我們相信我們將從依諾肝素藥物巨大的市場機會中獲益。我們的依諾肝素產品擁有較低的藥物警戒(PV)率、較低的批間偏差、較高的生物純度（抗Xa和抗IIa活性比）及較高的純度水平，體現出我們依諾肝素產品卓越的安全性。於2019年，在EMA藥物警戒系統(EudraVigilance)中報告的3,042例與依諾肝素有關的藥物警戒病例中，僅139例與Inhixa有關，且不少於8例與Neoparin有關，不少於4.83%的病例與Inhixa及Neoparin有關，而於2019年我們在歐盟銷售了60.9百萬支／瓶Inhixa及23.7百萬支／瓶Neoparin，佔同年在歐盟銷售的依諾肝素製劑總量的17.8%。與原研藥品牌藥品相比，我們的依諾肝素藥物亦顯示出較低的批間偏差。依諾肝素鈉產品中的半乳糖醛酸及硫酸鹽等雜質含量均低於原研藥品牌。

### 全面整合業務模式，提升盈利能力

我們擁有涵蓋肝素產業價值鏈（從原材料供應、原料藥生產到依諾肝素製劑的銷售）的全面整合的業務模式。這種獨特的業務模式，以及最先進的供應鏈管理、專有生產技術、嚴格的質量控制標準及大規模生產能力，是我們在全球依諾肝素市場處於領先地位的基石，使我們能夠確保優質原料的充足供應，並提升成本效益及增強盈利能力。

- **最先進的供應鏈管理：**為確保關鍵肝素原料（肝素粗品）的充足供應，我們在中國及美國建立了自己的肝素粗品工廠。2018年，按可追溯肝素原料數量計，最先進的供應鏈網絡保證我們獨家獲得了中國逾50%及北美60%的可追溯肝素原料。我們最先進的整合供應鏈管理確保我們肝素原料供應的安全性、可靠性、穩定性及質量。我們卓越的供應鏈管理幫助我們在百特事件期間確立了在全球肝素行業的領先地位。2008年，百特出售的用於肝素鈉注射液的肝素鈉API受到污染，引起患者嚴重的急性過敏反應。FDA隨後證實，我們所供應的肝素鈉API未出現任何一例重症致敏反應，使我們成為美國市場上少數不受百特事件影響的主要肝素鈉API供應商之一。
- **專有生產技術及嚴格的質量控制：**我們的專有生產技術確保我們產品的一流質量。基於多年生產肝素產品的經驗，我們開發了領先的生產技術和技術訣竅，例如純化技術、病毒和細菌滅活技術、基團完整性保護和活性釋放技術以及定向組分分離技術。我們領先的技術使我們能夠最大程度地有效保持基團完整性和分子活性，同時盡量降低依諾肝素鈉API的雜質含量。我們生產系統的設計基於我們一直以來對一流質量標準的追求。我們的生產工藝及設施不僅符合歐盟、美國及中國的CGMP要求，而且遵循全面嚴格且涵蓋生產過程中的每個環節的質量控制標準。該等高水平的質量控制標準確保了我們產品出色的安全性，這得以體現在我們與領先製藥巨頭的長期合作關係上。
- **規模化生產能力：**我們是少數幾家能夠大規模生產商業化生物醫藥產品的中國製藥公司之一。我們在中國和美國擁有最先進的生產設施。截至最後可行日期，我們的肝素鈉API在中國的年產能為10,000,000 mega，在美國的年產能為3,000,000 mega。我們的依諾肝素鈉API在中國的年產能為33,350千克。我們的依諾肝素鈉注射液年產能為240百萬支預灌針及80百萬西林瓶。我們的大規模生產能力確保我們能滿足巨大的市場需求，並把握住依諾肝素的巨大增長潛力以及實現規模經濟。

我們相信，我們全面整合的業務模式會令我們從競爭對手中脫穎而出，並賦予我們競爭優勢。該業務模式確保了充足的優質原料供應，並增強了我們在價格波動及原料短缺方面的抗風險能力。其還提高了成本效益，因為該業務模式使我們能夠更好地控制肝素業務整個運營過程中每個環節的成本，並使我們能夠靈活地調整產品價格，進而提升我們的銷量。我們強大的供應鏈管理和成本控制能力以及我們的大規模生產能力，將支持我們依諾肝素的大批量銷售，以把握住全球對依諾肝素的巨大市場需求，並繼續發展我們的依諾肝素業務。

### 憑藉在全球主要市場中有效的營銷策略，有利於成為依諾肝素市場的全球領軍者

我們緊跟最新市場發展，在歐盟、中國和美國三大依諾肝素市場根據其各自市場規模、增長潛力、競爭和監管環境等多種因素實施本地化和差異化的營銷策略。我們相信，實施該等有效和多樣化的營銷策略有利於我們成為全球依諾肝素市場的領軍者。

- 歐盟：歐洲是全球最大的依諾肝素市場，根據弗若斯特沙利文的資料，2019年全球依諾肝素銷量為781.9百萬支／瓶，其中歐盟銷量為488.7百萬支／瓶。2019年，歐洲的依諾肝素(包括原研藥品牌和生物仿製藥)總銷售額為1,664.9百萬美元，預計將於2025年達2,705.1百萬美元。在歐盟，作為歐盟首個獲得批准的依諾肝素生物仿製藥，Inhixa遠銷英國及10個歐盟國家，包括2019年歐盟前七大依諾肝素國家市場(不包括波蘭)(在英國佔最大市場份額，在意大利及奧地利佔據領先市場地位)。此外，2019年按銷售額計，Neoparin在波蘭佔據最大的市場份額。2019年我們在歐盟的依諾肝素總銷量高達84.6百萬支／瓶，佔歐盟市場份額的17.8%。作為生物仿製藥，依諾肝素處方是按品牌開出的。為推廣我們的品牌和提高產品知名度，我們在歐盟建立了一支專門的自有銷售團隊。我們亦聘請分銷商及第三方推廣機構，在歐盟多個國家擴大我們的分銷網絡。作為歐盟依諾肝素生物仿製藥市場的先驅者，我們認為，我們已在知名醫院以及醫學專家中樹立了良好的品牌聲譽。
- 中國：中國是全球依諾肝素銷售額增長率最快的市場。根據弗若斯特沙利文的資料，依諾肝素在中國的總銷售額自2014年以24.5%的年複合增長率在2019年達到307.9百萬美元，預計將於2025年達到698.0百萬美元。2019年，依諾肝素在中國的人均使用量為0.04劑，而在歐盟的人均使用量為0.95劑，這表明依諾肝素在中國具有巨大的增長潛力。為在中國進一步監管依諾肝素市場和加強質量控制，國家藥監局已於2020年5月實施一項基於一致性評價的可注射藥劑審批制度。我們相信，通過一致性評價的依諾肝素產品將逐漸取代市場中未能通過一致性評價的品質欠佳的低分子肝素。為把握中國依諾肝素市場快速增長帶來的機遇，我們計劃在獲得一致性評價批准後進一步推廣我們現有的依諾肝素品牌Prolongin。我們已在2018年4月為Prolongin向國家藥監局提交一致性評價批准申請，我們相信Prolongin將成為中國上市的首款獲得一致性評價批准的依諾肝素。

- 美國：美國是重要的依諾肝素市場。根據弗若斯特沙利文的資料，美國的依諾肝素總銷售額預計將從2019年的454.8百萬美元增至2025年的837.9百萬美元，年複合增長率為10.7%。在美國，作為仿製藥，依諾肝素處方是按通用名稱開出的。大規模供應和生產能力是把握美國大量市場需求的關鍵。我們已就我們的依諾肝素鈉注射液提交一份ANDA，FDA目前正在對其進行審查。同時，我們已與一家跨國製藥公司訂立供應安排，一旦依諾肝素鈉注射液推出，我們將成為其在美國的主要供應商。

### 面向中國市場的完善首創臨床階段候選藥物組合

我們已獲得大中華區五項管線藥物的獨家開發及商業化權利，其中兩項正處於III期臨床試驗階段，兩項正處於II期臨床試驗階段。以下為我們後期臨床階段的候選藥物：

- **Oregovomab**：Oregovomab是一種抗獨特型鼠源單克隆抗體，為抗CA125免疫療法候選藥物。其由OncoQuest研發，我們持有該公司38.58%的股權。該藥物（作為結合化療治療晚期原發性卵巢癌患者的一線療法）已完成一項II期臨床試驗。II期臨床試驗已證明Oregovomab在晚期原發性卵巢癌患者的聯合療法中的安全性與療效。Oregovomab及化療的聯合可以提高化療的效果，且無額外毒性。II期臨床結果顯示，中位PFS顯著延長，中位PFS為41.8個月，而純化療治療患者的中位PFS為12.2個月(p=0.0027)，OS (p=0.0043)亦有明顯改善。OncoQuest目前正在就一項III期試驗計劃與FDA進行商討。我們計劃參與該聯合治療的Oregovomab III期MRCT。Oregovomab已獲得FDA與EMA授予的罕用藥資格認定。Oregovomab亦正處於評估階段：與研究階段免疫增長劑(poly ICLC/Hiltonol)聯合進行II期臨床試驗以治療晚期復發性卵巢癌患者，與PD-1抑制劑(尼沃魯單抗)聯合進行一種新型聯合免疫治療的Ib/IIa期臨床試驗以治療復發性卵巢癌患者，及與一種PARP抑制劑(niraparib)聯合進行II期臨床試驗以治療復發性卵巢癌患者。
- **AR-301 (Salvecin)**：AR-301是特別針對金黃色葡萄球菌釋放的 $\alpha$ -毒素的全人源單克隆IgG1抗體(mAb)。其由Aridis(納斯達克：ARDS)研發，我們持有該公司9.84%的股權。該藥物目前正處於全球III期臨床研究評估階段，在治療由金黃色葡萄球菌引發的呼吸機相關性肺炎(VAP)患者中與抗生素標準治療聯合使用。一項I/II期試驗的結果表明，與僅使用抗生素治療的患者相比，使用AR-301治療的患者一致證實在機械通氣上耗時更少，根除金黃色葡萄球菌的比例更高。AR-301已獲得FDA授予的快速通道審評資格認定及EMA授予的罕用藥資格認定。我們已獲國家藥監局批准於中國進行一項III期臨床試驗作為AR-301全球MRCT的一部分，並計劃於2020年年底之前啟動患者招募。
- **RVX-208 (Apabetalone)**：RVX-208是BET轉錄調節因子抑制劑，選擇性抑制第二溴結構域。RVX-208已完成III期臨床試驗(BETonMACE)，聯合標準護理，以降低II



型糖尿病高危心血管疾病、急性冠狀動脈綜合征及低高密度脂蛋白(HDL)病人的主要不良心血管事件發生率。截至最後可行日期，其由Resverlogix (TSE：RVX)研發，我們持有該公司38.50%的股權。

我們相信，我們能夠藉助我們的行業經驗與成熟的執行能力於中國市場開發及商業化該等後期候選產品。

### 快速增長的專注於各種重組及天然衍生的大分子和基因治療產品的CDMO業務

我們經營快速增長的CDMO業務，以把握生物醫藥領域的全球增長機會並支持我們的管線藥物的臨床研發。根據弗若斯特沙利文的資料，按2018年收入計，我們的CDMO業務位居中資前三大生物製劑CDMO運營商之列。我們在我們最先進的實驗室及符合CGMP要求的生產設施提供全面、綜合且高度可定制的端到端CMC服務，包括研發服務、生產服務、質量保證及項目管理。通過將我們的兩個平台(賽灣生物及SPL)能力相結合，我們的CDMO業務能夠開發及製造包括天然衍生、重組大分子產品及臨界非病毒載體以及基因治療中間體在內的一系列產品，使我們在全球CDMO行業中脫穎而出。

賽灣生物是一家專門從事重組生物藥品(哺乳動物細胞培養和微生物發酵、非病毒載體及基因治療中間體)開發及製造的生物醫藥合約生產公司。於2019年10月，賽灣生物通過為臨界試劑級別pDNA生產開發創新型平台進入基因治療領域，以滿足對優質pDNA的巨大市場需求。通過其CMC服務，賽灣生物已使眾多客戶在臨床上取得成功並取得公司里程碑。賽灣生物的若干客戶被大型製藥公司收購，比如Synageva BioPharma Corp.於2015年被Alexion Pharmaceuticals, Inc.收購，Selexys Pharmaceuticals Corporation於2016年被Novartis International AG收購，ARMO Biosciences, Inc.於2018年被Eli Lilly及本公司收購以及Synthorx Inc於2019年被賽諾菲收購，即證明了CDMO平台所創造的價值。

SPL在天然衍生藥品的提取、分離和純化方面具有廣泛的能力以及在監管合規方面擁有豐富專業知識。此外，SPL能提供從實驗室開發到CGMP配套生產並進一步到成公噸的全面商業化生產等多種規模的服務。

我們廣泛的CDMO服務及專注於未滿足的市場需求的持續創新，使我們得以把握全球生物製劑外包服務市場的不同細分市場所帶來的機會。我們的CDMO服務解決了臨床開發過程中CMC過程方面的產能短缺問題及技術挑戰，其使客戶能夠開發從概念到商業化生

產階段的藥物，亦有助於加快我們管線藥物的研發。我們的CDMO業務擁有全球性及多元化的客戶群，包括領先的全球製藥公司及中小型生物技術公司以及初創公司。我們擁有較高的客戶忠誠度及行業引薦率。於截至2017年、2018年及2019年12月31日止年度，我們分別向50名、54名及52名客戶提供服務，其中包括全球前十大製藥公司中的三家。

截至最後可行日期，我們有49個正在進行中的項目，其中包括17個IND前項目、25個臨床試驗項目及7個商業生產項目，未結訂單總計56.3百萬美元，為我們已簽訂合約但尚未履約之服務的合約費用總額。於往績記錄期間，我們的CDMO服務已啟動約20個監管備案里程碑，包括IND、NDA、BLA或修正案。

於往績記錄期間，得益於生物製藥領域的全球增長，我們的CDMO業務增長迅速。我們CDMO業務的收入從2017年的人民幣324.3百萬元增至2018年的人民幣548.5百萬元，並進一步增至2019年的人民幣786.4百萬元。我們的CDMO業務助力我們的高速成長並增加我們的收入來源。

### **資深多糖化學家創始人及經驗豐富的管理團隊，具有戰略性眼光並可引領我們成功**

我們的創始人均為有著深厚科學素養以及戰略性眼光的資深生物化學家。我們由我們的創始人兼董事長李先生所領導。李先生在生物製藥行業有著27年的經驗。他領導研發了我們的肝素和依諾肝素產品，並在我們的研發過程以及整體業務增長中起到了關鍵性的作用。我們的聯合創始人兼副總經理李女士和聯合創始人兼總經理單先生，亦為本公司的成功做出了重大的貢獻。李女士在生物製藥行業有著27年的豐富經驗，單先生亦在生物製藥行業有著26年的豐富經驗。自公司於1998年成立起，彼等始終如一地努力實現彼等的願景，提供高質量的創新藥以治療高死亡率疾病，從而使全球患者受益。基於幾十年關於肝素的科學研究和行業經驗，我們相信我們的創始人能在其他業務上延續我們在肝素行業的成功，並帶領我們成為全球領先的製藥企業。

在創始人的領導下，我們組建了穩定的高級管理團隊。團隊成員擁有豐富的行業知識，獨創性的眼光以及強大的執行能力，並在生物製藥行業平均擁有近20年的行業經驗。其中多人曾經在全球領先的生物製藥公司效力。彼等為我們帶來了豐富的行業經驗以及與管理生物製藥公司相關的複雜深層次知識。我們相信，管理團隊具有國內鮮有的全球運營和收購經驗，優秀往績以及強大的執行能力，將繼續不斷深化競爭優勢和強化全球一體化業務，並且助力我們向成為全球行業龍頭的使命而奮鬥。

### 我們的戰略

為實現我們成為一家全球領先的製藥企業的目標，我們計劃推行以下戰略：

#### 持續擴張依諾肝素的市場份額，以成為全球肝素行業的領導者

根據弗若斯特沙利文的資料，全球依諾肝素市場有望於2025年增至4,868.8百萬美元。我們的目標是通過深耕我們現有的市場以及擴張進入新的市場，在全球依諾肝素市場佔據顯著市場份額。

- 歐盟：我們致力於在各歐盟國家依據當地市場狀況實行差異化市場戰略，並利用我們的分銷商及第三方推廣人員所支持的經驗豐富的內部銷售團隊，持續增加我們的依諾肝素在歐盟市場的銷售額。作為歐盟依諾肝素生物仿製藥領域的先驅者，我們計劃進一步提升我們在目前進行銷售的主要歐盟國家市場的市場滲透率並增加向藥店的銷售，向藥店銷售的利潤率一般較向醫院銷售更高。此外，我們也在考量在其他歐洲國家(如瑞士)銷售依諾肝素藥物的合適機會，主要通過增加我們的學術營銷及擴張銷售和分銷網絡增強醫生對我們產品的認知。
- 中國：我們計劃在取得國家藥監局批准後，將Prolongin進一步推廣為中國首個獲得一致性評價批准的依諾肝素，並開發中國依諾肝素市場。
- 美國：除我們與一家跨國製藥公司訂立供應安排以成為其依諾肝素鈉注射液在美國的主要供應商外，我們亦正在開發自有依諾肝素鈉注射液仿製藥。我們已為此提交了一份ANDA，FDA目前正在對其進行審查。
- 其他市場：我們的目標是在加拿大及東南亞、拉美和中東等新興市場擴張我們依諾肝素的銷售。截至最後可行日期，我們的依諾肝素產品已獲得超過10個國家的上市批准。我們的分銷商和我們同時正在超過15個國家申請上市批准。我們相信，藉助於我們卓越的產品品質、生產和銷售經驗、客戶群以及與當地代理和製藥公司的銷售網絡，我們有能力成為這些市場的領導者。

我們將不斷鞏固在肝素鈉API方面的領先地位，為我們的全球依諾肝素業務構建重要壁壘，並維持我們當前作為知名藥企的肝素鈉API重要生產商和供應商的市場地位。我們擬進一步優化我們的供應鏈管理，加強我們對肝素API原料的品質控制。我們擬擴張兩個中國工廠的肝素粗品產能，以減少向第三方購買的原材料。我們還計劃在全球增強對可追溯肝素粗品的獲取權利。我們將維持對生產工藝和品質控制系統的研發投入，進一步提高我們的競爭力並使我們在同業競爭中脫穎而出。

### 利用本土洞察力和豐富的全球運營經驗，將我們在中國的首創新藥管線的商業價值最大化

我們已就首創新藥管線在中國的商業化進行了清晰部署，以將其商業價值最大化。我們已在中國建立起一個廣泛的肝素銷售和分銷網絡及團隊，我們相信，我們可以利用這些資源在中國建立專業的內部銷售團隊和至醫院及醫生的分銷渠道，以對我們的管線藥物進行學術營銷。通過在中國和全球範圍內的多年營運，我們積累了在中國的本土洞察力和豐富的全球營運經驗。我們相信我們能夠藉助於我們在肝素產業的成功經驗和在中國的本土洞察力，成功在中國推出我們的候選藥物，並最大化其商業價值。

### 進一步擴張及發展我們的CDMO業務及建立全球領先的CDMO平台

我們計劃通過增強產能、擴大客戶群及提高研發能力，進一步擴張及發展我們的CDMO業務，建立全球領先的CDMO平台，以把握生物製藥領域的全球增長機遇並作為我們的管線藥物的孵化平台。

為了加強賽灣生物的藥物發現、開發及生產能力，我們計劃將其微生物發酵產能和哺乳動物細胞培養產能翻一番。此外，我們計劃通過提高賽灣生物的現有pDNA製造能力及為病毒載體開發創新製造平台，迅速擴張到基因治療領域，這將令賽灣生物因具有製造質粒和病毒載體的能力而從其他CDMO服務供應商中脫穎而出。我們相信市場對質粒和病毒載體大量未滿足的需求將推動賽灣生物的發展。我們亦計劃提高賽灣生物的發現及細胞系開發能力、蛋白質分析及材料測試服務，並建立最終製劑生產能力。另外，我們計劃進一步加強對各種天然來源提取的大分子藥品的SPL開發及生產服務。

為了增加我們在CDMO行業的市場份額，我們的目標是深化與現有客戶的合作，如領先的跨國製藥公司，同時擴大我們的客戶群，向新客戶推廣我們的CDMO服務，以獲得更多的項目。先進的技術是成為世界領先的CDMO平台的關鍵。我們將繼續投資於創新技術，保持行業領先地位。這將令我們能夠為我們的客戶提供最高效及有效的CDMO解決方案，並加快其藥物開發進程。

### 通過收購和戰略投資，擴展我們的業務並增強我們的核心競爭力

我們擬通過有選擇性的收購或戰略投資製藥或生物科技公司，擴展我們的業務並增強我們的核心競爭力。我們主要對擁有完善的產品組合、強大的研發、銷售及市場營銷能力且與我們互補的公司抱有興趣。憑藉我們的科學認知和廣泛的行業經驗，我們將繼續尋找合適的目標。我們採取以市場為導向的方法來評估潛在收購目標。我們主要關注目標產品和管線的市場潛力以及與我們現存產品管線的潛在協同作用。

我們相信我們的戰略眼光、豐富的行業經驗和領先的CDMO能力將使我們成為理想的收購方和合作方。我們堅實的業務執行能力將有助於高效地將被收購業務整合至我們現有的平台，並與我們的研發、生產、銷售和市場營銷能力達成協同效應。

此外，我們將精挑細選，尋求獲得國際骨幹藥物許可的機會。尤其是針對重大臨床需求未滿足的治療領域或病狀的藥物，例如針對腫瘤和心血管疾病的藥物，以及屬於我們主要治療領域的藥物。

### 將坪山產業園發展成為世界一流的藥品生產基地

我們的坪山產業園位於中國深圳坪山國家生物產業基地內，土地總面積超過200,000平方米且獲授權施工的建築面積超過400,000平方米。我們已完成坪山產業園部分設施及產品線的建設和過程驗證，且我們致力於將坪山產業園發展成為世界一流的藥品生產基地。我們已確立24,000千克依諾肝素鈉API及12,000,000 mega肝素鈉API的年產能。我們計劃進一步擴充坪山產業園的產能，包括依諾肝素鈉注射液預灌針的產能。

我們同時計劃未來將坪山產業園作為我們的候選創新藥生產基地。憑藉其領先的生產設計和符合CGMP要求的製造系統及設施，我們相信坪山產業園可以快速、平穩地承接我們候選新藥的生產，為其在不久的將來進入商業化階段做好準備。

### 我們的業務

我們為一家全球製藥公司，業務範圍涵蓋藥品生產及銷售、創新藥開發以及CDMO服務。我們銷售的藥品包括(i)藥物製劑(包括肝素鈉注射液和依諾肝素鈉注射液)；(ii)API產品(包括肝素鈉API、依諾肝素鈉API)；及(iii)其他產品(主要包括胰酶API)。我們已在大中華區獲得若干臨床階段創新候選藥物的獨家開發及商業化權利，我們正在開發這些藥物用於治療免疫系統軸相關疾病。我們亦正開發一種由我們自主研發的專有候選藥物，目前處於臨床前階段。我們通過全資子公司賽灣生物(該公司專門開發及生產重組藥品及臨界非病毒載體以及基因治療的中間體)及通過全資子公司SPL(該公司為天然衍生藥品的開發和生產提供服務)經營CDMO業務，提供研發、生產、質量管理及程序管理服務。

## 業 務

下表載列於往績記錄期間我們各產品及服務的收入明細。

	截至12月31日止年度					
	2017年		2018年		2019年	
	人民幣千元	佔收入百分比	人民幣千元	佔收入百分比	人民幣千元	佔收入百分比
銷售產品						
藥物製劑						
依諾肝素鈉注射液 .....	311,165	11.0	981,938	20.5	1,230,840	26.7
肝素鈉注射液 .....	70,032	2.5	63,705	1.3	—	—
小計 .....	<u>381,197</u>	<u>13.5</u>	<u>1,045,643</u>	<u>21.8</u>	<u>1,230,840</u>	<u>26.7</u>
API						
依諾肝素鈉API .....	171,422	6.0	230,002	4.8	371,714	8.1
肝素鈉API .....	1,674,707	59.2	2,522,384	52.6	1,902,275	41.2
小計 .....	<u>1,846,129</u>	<u>65.2</u>	<u>2,752,386</u>	<u>57.4</u>	<u>2,273,989</u>	<u>49.3</u>
其他 <sup>(1)</sup> .....	217,124	7.7	385,403	8.0	287,538	6.2
小計 .....	<u>2,444,450</u>	<u>86.4</u>	<u>4,183,432</u>	<u>87.2</u>	<u>3,792,367</u>	<u>82.2</u>
CDMO服務 .....	324,308	11.5	548,469	11.4	786,401	17.1
其他 <sup>(2)</sup> .....	59,467	2.1	67,906	1.4	33,337	0.7
合計 .....	<u><b>2,828,225</b></u>	<u><b>100.0</b></u>	<u><b>4,799,807</b></u>	<u><b>100.0</b></u>	<u><b>4,612,105</b></u>	<u><b>100.0</b></u>

附註：

- (1) 其他產品主要包括胰酶API。
- (2) 其他業務主要包括生產及營銷服務、加工服務以及技術支持服務等服務。

### 我們的藥品

我們的藥品銷售額分別佔於2017年、2018年及2019年收入的86.4%、87.2%及82.2%。我們主要專注於抗凝血及抗血栓藥物製劑，包括依諾肝素鈉注射液和肝素鈉注射液及其相關API。我們藥物製劑的銷售額分別佔於2017年、2018年及2019年收入的13.5%、21.8%及26.7%，而我們API產品的銷售額分別佔我們同年收入的65.2%、57.4%及49.3%。

## 業 務

下表載列截至最後可行日期與我們產品有關的資料摘要：

產品類型	產品	批准在中國銷售	批准在歐盟銷售	批准在美國銷售	批准在其他主要國家銷售*	申請批准在其他主要國家銷售*
藥物製劑.....	依諾肝素鈉注射液	Prolongin — 於2005年獲國家藥監局批准銷售五種濃度規格	Inhixa — 於2016年及2018年分別獲EMA批准銷售五種濃度規格及多劑量西林瓶和高濃度規格  Neoparin — 於2016年及2018年分別在波蘭獲批准銷售五種濃度規格及多劑量西林瓶和高濃度規格	已就依諾肝素鈉注射液的七種濃度規格提交ANDA，並正在接受FDA的審查	哥倫比亞、智利、巴拉圭、馬達加斯加、約旦、斯里蘭卡、瑞士、秘魯、菲律賓、阿拉伯聯合酋長國	巴西、加拿大、沙特阿拉伯、新加坡、馬來西亞、以色列、薩爾瓦多、哥斯達黎加、巴拿馬、越南
	肝素鈉注射液	—	—	九種相關濃度規格的四項ANDA獲FDA批准	—	—
API產品.....	肝素鈉API	於2002年獲國家藥監局批准	於2008年獲EDQM批准並於2013年更新批准	用於生產若干種肝素產品的肝素鈉API授權供應商	土耳其、印度、意大利、巴西、韓國、墨西哥、加拿大授權供應商	俄羅斯授權供應商
	依諾肝素鈉API	於2005年獲國家藥監局批准	—	作為一名客戶的依諾肝素鈉注射液ANDA中提及的生產商，已提交DMF並正在接受FDA的審查  已提交DMF並正在接受FDA對我們提交的依諾肝素鈉注射液七種濃度規格ANDA的審查	阿爾及利亞、土耳其、巴西、摩洛哥、烏拉圭、韓國、孟加拉國、巴拉圭、哥倫比亞、印度、秘魯授權供應商	越南、俄羅斯、沙特阿拉伯、墨西哥、泰國、馬來西亞、約旦授權供應商

\* 我們的產品於該等國家(加拿大及阿拉伯聯合酋長國除外)的上市批准由或將由第三方持有。

### 我們的藥物製劑

#### 依諾肝素鈉注射液

我們的依諾肝素製劑依諾肝素鈉注射液指由依諾肝素鈉與注射用水配製而成的無菌溶液，是一種可注射的抗凝血及抗血栓藥物，有助於預防患者的血液凝結。我們的依諾肝素製劑可作為注射溶液，以預灌針和西林瓶的形式使用。依諾肝素可增強抗凝血酶III的作用，抗凝血酶III是一種天然物質，可控制血液的凝血因子，並有助於預防血液在體內凝結，

從而幫助阻止新的血凝塊形成並控制現有的血凝塊。我們的依諾肝素產品已獲准在歐盟及中國銷售，用於(i)預防中高風險手術病人的靜脈血栓栓塞性疾病，尤其是那些接受骨外科或普外科手術(包括癌症手術)的患者；(ii)預防患有急性疾病、行動受限且靜脈血栓栓塞風險增加的內科病人的靜脈血栓栓塞性疾病；(iii)深靜脈血栓形成(DVT)及肺栓塞(PE)的治療，不包括可能需要進行溶栓治療或手術的PE；(iv)預防在血液透析的體外循環中形成血栓；及(v)治療急性冠脈綜合征，包括不穩定性心絞痛及若干類型的心肌梗死。

經EMA、國家藥監局及相關政府部門批准，我們的依諾肝素產品可通過所有三種注射途徑給藥，包括皮下注射、靜脈(推注)注射及動脈注射。在與參比藥物Clexane進行的對比研究中，我們依諾肝素鈉API的多個特性的波動範圍(包括分子分佈及分子量、平均聚合度、酶解後的二糖含量)在Clexane的範圍內，這表明我們的依諾肝素產品與參比藥物高度相似、具有出色的安全性，且我們的生產技術穩定。從EudraVigilance獲取的上市後安全報告收集了2019年使用依諾肝素鈉注射液的不良反應事件發生率，證明了我們依諾肝素鈉注射液的安全性。於2019年，在EMA藥物警戒系統(EudraVigilance)中報告的3,042例與依諾肝素有關的藥物警戒病例中，僅139例與Inhixa有關，且不少於8例與Neoparin有關，不少於4.83%的病例與Inhixa及Neoparin有關，而於2019年我們在歐盟銷售了60.9百萬支／瓶Inhixa及23.7百萬支／瓶Neoparin，佔同年在歐盟銷售的依諾肝素製劑總量的17.8%。

我們是少數幾家擁有符合歐盟、美國及中國CGMP標準的依諾肝素鈉注射液綜合生產工藝及生產設施的公司之一，已通過EMA、FDA、國家藥監局及其他相關政府機構的多次檢查。於往績記錄期間，我們的依諾肝素鈉注射液主要在天道南山生產，其於2015年、2016年、2018年及2019年通過EMA檢查，於2018年及2019年通過FDA檢查及於2011年及2016年通過國家藥監局檢查。於往績記錄期間，我們的一小部分依諾肝素製劑亦由我們的OEM生產，其生產工藝及設施亦符合歐盟的CGMP規定。

於往績記錄期間，我們以自有品牌銷售或讓其他製藥公司以其自有品牌轉售我們的依諾肝素製劑產品至20多個國家。在歐盟，我們的依諾肝素鈉注射液產品主要向分銷商及批發商銷售，再由彼等銷售予歐盟的醫院及藥房。在中國，我們將依諾肝素鈉注射液銷售予分銷商，其再分銷至醫院。我們依諾肝素製劑產品銷售所得收入從2017年的人民幣311.2百萬元增至2018年的人民幣981.9百萬元，並進一步增至2019年的人民幣1,230.8百萬元，佔我們於相應年度總收入的11.0%、20.5%及26.7%。

### 歐盟及英國

我們的依諾肝素產品目前以我們Inhixa及Neoparin的品牌營銷。Inhixa已獲EMA通過集



中授權程序批准，無需進一步批准即可在所有歐盟國家銷售，而Neoparin已獲批准於波蘭營銷及銷售。

- Inhixa

於2016年9月，根據一項PK/PD研究中對Inhixa與Clexane在結構、純度及生物活性方面比較得出的一致性評價，我們獲EMA授出Inhixa的上市許可，涵蓋2,000 IU (20 mg)/0.2 mL到10,000 IU (100 mg)/1 mL五種濃度規格。於2018年9月，我們亦獲EMA授出Inhixa多劑量西林瓶和高濃度預灌針上市許可。截至最後可行日期，12個歐盟國家及英國已將Inhixa列入國家醫保項目。

- Neoparin

於2016年2月，五種濃度規格的Neoparin獲波蘭藥品、醫療器械及生物殺滅劑註冊管理局批准。批准主要基於一項隨機、多中心、平行、開放標籤的臨床研究作出，該研究比較了Neoparin和Clexane在預防靜脈血栓栓塞風險較高的患者於接受膝部手術時出現靜脈血栓栓塞的作用，證明了Neoparin的安全性和有效性及其與Clexane的相似性。於2018年1月，Neoparin多劑量西林瓶和高濃度預灌針獲批准。波蘭已將Neoparin列入國家醫保項目。

我們與SciencePharma合作，申請Neoparin在波蘭的上市許可。SciencePharma是製藥行業的領先服務提供商，專門研究歐盟的藥物警戒和法規事務。我們製造並提供了用於Neoparin臨床試驗的依諾肝素鈉注射液。SciencePharma是該臨床試驗的發起人，因此持有Neoparin在波蘭的上市許可。我們於2016年12月從SciencePharma取得與Neoparin（包括Neoparin多劑量西林瓶和高濃度預灌針）相關的商標、外觀設計、域名及卷宗版權的所有權和保護權。權利轉讓後，我們授予SciencePharma許可，使其可使用商標及外觀設計註冊和銷售Neoparin（包括Neoparin多劑量西林瓶和高濃度預灌針），且亦許可其使用卷宗註冊Neoparin多劑量西林瓶和高濃度預灌針。據董事所知，除已披露者外，SciencePharma或其聯繫人過去及當前與本公司及其子公司以及他們各自的股東、董事、高級管理人員或各自聯繫人之間概無任何關係（包括但不限於業務、財務、家屬或僱傭關係）。

### 中國

- Prolongin

我們的依諾肝素鈉注射液Prolongin是中國國家藥監局批准的首例依諾肝素鈉注射液仿製藥。於2005年，我們五種濃度規格的依諾肝素產品獲國家藥監局批准，該批准於2015年更新。依諾肝素鈉注射液被列為國家醫保目錄中的乙類藥品。我們於2018年4月向國家藥監局提交了Prolongin的一致性評價批准申請。詳情請參閱「監管環境 — 與我們在中國的業務有關的法律法規 — 與藥品研發及註冊服務有關的法規」。預期我們的依諾肝素鈉注射液將成為國家藥監局根據一致性評價批准的首例依諾肝素鈉注射液。

### 美國

我們已與一家跨國製藥公司訂立一份供應協議，成為其依諾肝素鈉注射液在美國的主要供應商。我們亦正在開發自有的依諾肝素鈉注射液仿製藥產品，並於2013年就此提交了一份ANDA。目前，FDA正基於該產品與原品牌藥物Lovenox的相似性分析對其進行審查。我們於天道南山的生產工藝及設施已於2018年及2019年通過FDA檢查。我們計劃於2020年年底對FDA的最近期完整答復函作出回復，並預期FDA將最早於2021年批准我們的ANDA。當我們在美國獲得自有品牌依諾肝素鈉注射液產品的ANDA時，我們計劃與一家世界領先醫藥分銷商合作，主要向美國的藥房營銷及銷售我們的產品。

### 其他市場

於往績記錄期間，我們亦為新興市場(包括南美及東南亞)的製藥公司供應依諾肝素鈉注射液。

根據弗若斯特沙利文的資料，按收入計，我們為2019年全球依諾肝素製劑第三大供應商，佔全球市場份額的6.5%，且為中國2019年依諾肝素製劑第二大供應商，佔中國市場份額的10.9%。我們在歐盟及英國的市場份額亦處於領先地位，其中在英國及波蘭的市場份額最大，而在意大利及奧地利的市場地位領先，分別佔該等國家市場份額的60.3%、52.6%、34.7%及19.1%。依諾肝素製劑擁有相當大的增長潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，由於預計依諾肝素鈉將取代其他低分子肝素製劑，依諾肝素鈉的全球用量將從2019年的781.9百萬預灌針／西林瓶持續增至2025年的1,068.4百萬預灌針／西林瓶。

### 肝素鈉注射液

我們的肝素鈉注射液是液體注射的肝素鈉無菌溶液，具有抗凝血活性。其可以通過靜脈內或深部皮下途徑給藥。肝素在體外和體內抑制導致血液凝結及纖維蛋白凝塊形成的反應，還可通過抑制纖維蛋白穩定因子的活化來預防穩定纖維蛋白凝塊的形成。肝素鈉注射液的獲批准適應症為(i)預防及治療靜脈血栓形成及其擴散的抗凝血治療；(ii)小劑量方案，用於預防接受腹胸外科大手術或因其他原因有患上血栓栓塞性疾病的患者的術後深靜脈血栓形成及肺栓塞；(iii)預防及治療肺栓塞；(iv)房顫合併栓塞；治療急性及慢性消耗性凝血病(血管內彌漫性凝血)；(v)預防動脈及心臟手術中的凝血；(vi)預防及治療外周動脈栓塞；及(vii)在輸血、體外循環及透析程序中用作抗凝血劑。

於2014年，我們以單劑量或多劑量小瓶提供的九種濃度規格的肝素鈉注射液仿製藥獲得四項ANDA。於2018年6月出售我們於海通的股本權益前，我們自其在中國銷售肝素鈉

注射液而產生的收入分別佔我們2017年及2018年總收入的2.5%及1.3%。此外，我們於2010年與一家全球領先醫藥分銷商(作為我們於美國促銷及分銷肝素鈉注射液的合作夥伴(「**肝素合作夥伴**」))訂立一項合作協議，據此，我們授予肝素合作夥伴專營權，使其可使用我們的ANDA營銷、銷售及分銷由獲授權生產商生產、包裝及標識的肝素鈉注射液。於往績記錄期間，我們的肝素合作夥伴聘用第三方生產商，使用我們提供的API生產肝素鈉注射液。我們計劃將ANDA所述的獲授權生產商更改為天道南山。

根據弗若斯特沙利文的資料，主要受肝素粗品的價格增加所驅動，肝素的市場規模預計將從2019年的668.5百萬美元增至2025年的731.8百萬美元，年複合增長率為1.5%。肝素市場相對分散，集中度低。市場以小型參與者居多，其利潤率相對較低。

### 我們的API產品

#### *肝素鈉API*

肝素鈉是糖胺聚糖硫酸化的鈉鹽，因分子量不同而呈現為異質分子混合物，並保留了針對凝血串聯蛋白質鏈的不同性質活性組合。我們的肝素鈉API產品由從肝素粗品純化的肝素鈉製成，而肝素粗品從豬小腸黏膜中分離。我們的肝素鈉API產品主要用於生產肝素鈉製劑及低分子肝素API。

截至最後可行日期，我們的肝素鈉API產品是為數不多的獲得國家藥監局批准、EDQM批准並通過FDA審查的肝素鈉API產品之一。我們於2000年在歐盟、2003年在美国及2010年在中國開始銷售肝素鈉API產品。此外，我們是擁有符合美國、歐盟及中國CGMP標準的綜合生產系統的少數公司之一，並已通過FDA、EMA、國家藥監局及其他相關政府機構的多次檢查。我們於2009年參與了肝素鈉USP標準的修訂，該修訂主要是為了應對百特事件中使用的受污染的肝素鈉API。

我們的肝素鈉API於2002年獲國家藥監局批准，並於2008年獲EDQM批准，我們已獲FDA認可為多種肝素製劑產品的肝素鈉API供應商。此外，我們的肝素鈉API已在加拿大及印度獲得上市批准。我們的肝素鈉API在我們位於中國深圳南山的工廠(「**海普瑞南山**」)生產，該工廠符合美國CGMP規定，並於2005年、2008年、2011年、2013年及2016年通過了五次FDA檢查，其中包括百特事件發生後進行的檢查，FDA並無發現工廠存在任何缺陷。此外，我們於海普瑞南山的肝素鈉API生產工藝及設施亦已於2006年、2009年、2012年、2014年、2017年及2020年通過BfArm的檢查並獲得認證；在通過2003年、2008年、2012年及2017年的檢查後，其符合中國CGMP規定，並獲國家藥監局頒發證書。我們也在美國威斯康星州的生產設施生產肝素鈉API，該設施符合美國CGMP規定，並已通過FDA的多次檢查。我們在美國的肝素鈉API業務由總部位於美國的全資子公司SPL運營。

我們在肝素鈉API分離及純化方面自主研發的專有技術使我們能夠最大限度地提高原料中高電荷、高分子量肝素鏈的收率，而不會因降解(例如因應用工藝條件中產生的解聚及/或脫硫)而影響材料。因此，我們能夠保持肝素鈉API的抗IIa因子活性的高收率。由於

我們能夠有效去除雜質(例如脂質、肽、蛋白質及細胞核雜質)、病毒、細菌內毒素、相關的糖胺聚糖及其他中性和帶正電荷的雜質，因此我們的肝素鈉API單位所含雜質遠低於CHP、USP及歐洲藥典標準的規定值。我們產品的高純度及完整結構亦令其於往績記錄期間的抗IIa因子於80%的批次中效價不低於200 IU/mg，高於USP、歐洲藥典及CHP中規定的180 IU/mg最低要求。具體而言，我們自主研發的專有技術包括雜質與組分分離技術、病毒和細菌滅活技術、基因完整性保護技術、活性物質釋放技術以及定向組分分離技術，作為我們的技術訣竅及商業機密受到保護。

我們已建立一條完整的供應鏈，以確保獲得生產肝素鈉API所需的高品質肝素粗品。我們的供應包括獨立第三方及我們的全資子公司成都深瑞及山東瑞盛生產的肝素粗品。我們要求我們購買或生產的肝素粗品乃從豬小腸加工而來，並可追溯至其供應商。截至最後可行日期，通過我們在中國及美國的子公司及供應網絡，我們獲得的獨家供應按2018年可追溯肝素原料數量計，佔中國可追溯肝素粗品的50%以上及北美的60%。

於往績記錄期間，我們銷售的所有肝素鈉API產品均在海普瑞南山及SPL的工廠生產，且我們的肝素鈉API產品被銷往逾15個國家及地區。我們可根據客戶的要求提供定制化肝素鈉API。於往績記錄期間，我們的客戶保持相對穩定。銷售肝素鈉API產生的收入從2017年的人民幣1,674.7百萬元增至2018年的人民幣2,522.4百萬元，且受2018年底非洲豬瘟的影響，我們銷售肝素鈉API產生的收入從2018年的人民幣2,522.4百萬元降至2019年的人民幣1,902.3百萬元，佔我們於相應年度總收入的59.2%、52.6%及41.2%。

根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，中國有四家肝素鈉API的主要供應商，而全球有五家主要供應商。根據弗若斯特沙利文的資料，於2018年，我們是全球市場上最大的肝素鈉API供應商，按收入計，我們的肝素鈉API產品在全球肝素鈉API供應市場上的市場份額為40.7%。根據弗若斯特沙利文的資料，肝素鈉API於2019年的全球銷售收入達1,262.8百萬美元，預計將以17.5%的年複合增長率增至2025年的3,317.6百萬美元。我們認為，我們一流的供應鏈管理、嚴格的質量控制及生產標準以及專有的生產技術將成為我們在全球肝素鈉API市場佔據領先地位的基石，使我們從競爭對手中脫穎而出，並增強我們的競爭優勢。

### **依諾肝素鈉API**

我們的依諾肝素鈉API是通過鹼性肝素苄基酯解聚以化學方式將較長的肝素鏈裂解為短鏈而獲得的解聚肝素的鈉鹽。肝素鈉API是我們的依諾肝素鈉API的主要原料。依諾肝素鈉API用於生產依諾肝素鈉製劑。

截至最後可行日期，我們的依諾肝素鈉API產品是經國家藥監局及其他監管機構批准並合資格在歐洲、南美洲、亞洲及非洲若干國家銷售的少數依諾肝素鈉API之一。此外，我們是屈指可數的擁有符合美國、歐盟及中國CGMP標準的集成生產工藝的公司之一，已通過FDA、國家藥監局及EMA的多次檢查。

我們的依諾肝素鈉API於2005年獲國家藥監局批准。目前，我們作為一名客戶及天道的依諾肝素ANDA申請中提及的API供應商，正在接受FDA的審查。我們的依諾肝素鈉API在正道位於中國深圳南山的工廠（「正道南山」）生產，符合歐盟、中國及巴西的CGMP規定，並分別於2015年及2018年獲EMA、於2015年獲國家藥監局、於2013年及2018年獲波蘭藥品、醫療器械及生物殺滅劑註冊管理局以及於2011年獲ANVISA頒發相關證書。我們在正道南山生產的依諾肝素鈉API亦符合美國的CGMP標準，並於2012年、2015年、2018年及2019年通過了FDA的檢查。此外，我們在坪山產業園的依諾肝素鈉API生產工藝及設施旨在符合美國、歐盟及中國CGMP規定，且已於2019年通過EMA檢查，這將進一步提高我們的生產能力。

肝素鈉API的高品質及我們在肝素苄基酯解聚化學工藝中使用的自主研發專有技術使我們能夠最大限度地提高依諾肝素鈉API的收率，並確保其複雜化學特性的穩定性及完整性。我們開發了生產依諾肝素鈉API的專有技術，其中包括定向裂解與結構重組技術、目標組分及序列選擇性分離技術及化合物純化與雜質去除精密控制技術，這些技術作為我們的技術訣竅及商業機密受到保護。我們對生產工藝和參數的設計以及我們在工藝中應用的技術訣竅知識確保了我們依諾肝素鈉API的基團完整性及分子活性與原研藥保持高度一致以及我們依諾肝素鈉API的雜質低於或等於原研藥水平。此外，我們建立了一套完善的質量管理體系，以指導我們整個供應鏈的運營。我們就依諾肝素鈉API產品設定了嚴格的質量標準，與認可標準相比，採用更窄的分子量範圍、更穩定的分子分佈及更嚴格的雜質控制。

憑藉我們的專有生產技術、整合供應鏈及全面的質量管理體系，我們的依諾肝素鈉API能夠達致更高的產品質量。我們依諾肝素鈉API的抗Xa因子活性效價及其所含雜質符合CHP、USP及歐洲藥典的相應規定以及我們參比藥物的API測得的效價。我們穩定的生產工藝亦確保我們生產的每批依諾肝素鈉API的產品質量波動較小。

於往績記錄期間，我們銷售的所有依諾肝素鈉API產品均在正道南山生產，並售予我們在超過10個國家（主要在中東、歐洲、南美洲及亞洲）的依諾肝素製劑產品分銷商及生產商，供其生產依諾肝素鈉注射液。銷售依諾肝素鈉API產生的收入從2017年的人民幣171.4百萬元增至2018年的人民幣230.0百萬元，並進一步增至2019年的人民幣371.7百萬元，佔我們於相應年度總收入的6.0%、4.8%及8.1%。

# 業 務

## 我們的創新藥業務

我們致力於投資和開發首創候選藥物，該等候選藥物可解決免疫系統軸紊亂相關致命疾病的未獲滿足的巨大臨床需求。截至最後可行日期，我們已對重點治療領域中擁有首創候選藥物的多家生物技術公司進行戰略性投資，並獲得大中華區若干候選藥物的獨家開發及商業化權利，其中包括兩種處於III期臨床試驗階段的候選藥物、兩種處於II期臨床試驗階段的候選藥物及一種處於I期臨床試驗階段的候選藥物。我們亦正開發一種由我們發現的專有腫瘤候選藥物，目前處於臨床前階段。

對於我們在大中華區擁有獨家開發及商業化權利的候選藥物，我們計劃於中國開設臨床站點以加入相應的MRCT，例如Oregovomab及AR-301的III期試驗。AR-301試驗已獲國家藥監局批准。MRCT數據可提交至國際協調會議(ICH)及非ICH國家的多個監管機構。加入MRCT可縮短我們於中國推出各類候選藥物的時間差。

下表概述截至最後可行日期我們候選創新藥的開發情況：

候選藥物	靶點/作用機制	適應症	合作夥伴公司	海普瑞持股	開發及商業化權利持有人(地區)	IND	一期	二期	三期	海普瑞參與的MRCT <sup>1</sup>
Oregovomab	與CA125抗原結合後的免疫刺激	原發性晚期卵巢癌	OncoQuest <sup>2</sup>	38.58%	昂瑞 <sup>3</sup> (大中華區) <sup>4</sup>	——	——	——	——	☆
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab+Hiltonol)				——	——	——	☆	
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab+PD-1抑制劑尼沃魯單抗)				——	——	——	☆	
		復發性晚期卵巢癌 (Oregovomab+PARP抑制劑niraparib)				——	——	——	☆	
mAb-AR20.5	與MUC1抗原結合後的免疫刺激	胰腺癌				——	——	——	☆	
AR-301 (Salvecin)	革蘭氏陽性金黃色葡萄球菌釋放的α-毒素	金黃色葡萄球菌肺炎	Aridis	9.84%	深列瑞迪 <sup>3</sup> (大中華區)	——	——	——	——	★
AR-101 (Aerumab)	革蘭氏陰性綠膿桿菌O11血清	綠膿桿菌肺炎				——	——	——	——	☆
RVX-208 (Apabetalone)	BET家族成員的BD2結構域	II型糖尿病併發冠心病	Resverlogix	38.50%	海普瑞 (大中華區)	——	——	——	——	——
		慢性腎臟病				——	——	——	——	——
		新適應症				——	——	——	——	☆
H1710	乙酰肝素酶(HPA)	胰腺癌	海普瑞(內部)	100%	海普瑞(全球)	——	——	——	——	——

■ 海普瑞已啟動試驗  
■ 由海普瑞投資的公司已啟動臨床試驗  
--- 由海普瑞投資的公司計劃根據II型糖尿病併發冠心病的三期臨床數據，啟動新適應症的臨床試驗  
★ 海普瑞已啟動中國部分的MRCT<sup>1</sup>  
☆ 海普瑞計劃於進入關鍵階段後啟動相應中國部分的MRCT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MRCT指多區域臨床試驗，涉及一個以上獨立中心登記及跟進臨床試驗參與者。這是許多全球性製藥公司廣泛採取的方式，以縮短在不同地區推出創新藥的時間差。  
<sup>2</sup>我們直接持有昂瑞54.00%的股本權益，並有權通過我們於OncoQuest的38.58%股本權益及於Quest Pharma Tech的14.94%股本權益（二者合共持有昂瑞40.00%的股本權益）獲得額外經濟利益。除我們於昂瑞的直接持股份外，昂瑞的任何利潤都將根據權益法通過我們於昂瑞及Quest Pharma Tech的股本權益反映在我們的財務報表中。  
<sup>3</sup>我們直接持有深列瑞迪51.00%的股本權益，並有權通過我們於Aridis（持有深列瑞迪其餘49.00%的股本權益）的9.84%股本權益獲得額外經濟利益。除我們於深列瑞迪的直接持股份外，深列瑞迪的任何利潤都將根據權益法通過我們於Aridis的股本權益反映在我們的財務報表中。  
<sup>4</sup>大中華區包括中國、香港、澳門及台灣。  
<sup>5</sup>於2020年4月20日，OncoQuest訂立最終資產轉讓協議，向Dual Industrial Co., Ltd.（一家於NASDAQ上市的公司）出售（其中包括）Oregovomab及mAb-AR20.5。我們的Oregovomab及mAb-AR20.5獨家開發及商業化權利並非該交易的一部分，亦不會受該交易影響。詳情請參閱「概要—近期發展—與Dual的交易」。

此外，我們的投資組合公司亦正在開發若干具有巨大增長潛力的創新藥。截至最後可行日期，我們分別持有HighTide及Kymab 47.02%及8.60%的股本權益。

根據公開資料，HighTide為一家全球性臨床階段生物製藥公司，專注於發現及開發可用於治療高需求慢性肝病、胃腸疾病及代謝異常的新藥。其主要候選藥物HTD1801為一種首創口服小分子候選藥物。目前使用HTD1801治療原發性硬化性膽管炎(PSC)的II期臨床試驗正在進行中，且治療非酒精性脂性肝炎(NASH)的II期臨床試驗已完成。FDA已授予HTD1801快速通道審評資格認定，用於治療上述兩種疾病。

根據公開資料，Kymab為一家總部位於英國劍橋的臨床階段生物製藥公司，專注於運用其專有的涵蓋整個人類抗體系統的抗體平台(IntelliSelect<sup>®</sup>)發現及開發全人源單克隆抗體藥物。Kymab的平台旨在最大化抗原免疫應答產生的人類抗體的多樣性。根據公開資料，Kymab就其眾多內部藥物發現計劃運用其平台，並與製藥公司合作。其擁有廣泛的治療性抗體項目管線，其中4種候選藥物可用於具有顯著增長潛力的免疫腫瘤治療。

### **Oregovomab**

Oregovomab是一種首創的試驗型抗CA125免疫療法，擬用於治療晚期卵巢癌，包括一線治療原發性晚期卵巢癌及復發性晚期卵巢癌。Oregovomab為一種針對CA125的高親和性鼠源單克隆抗體，可誘導針對腫瘤的治療性免疫。昂瑞(一家由OncoQuest與我們成立的合資公司，我們持有該公司54.0%的股本權益)從OncoQuest(我們持有該公司38.58%的股本權益)獲得了在大中華區開發及商業化Oregovomab的專有權。我們有權通過被投資公司於昂瑞獲得額外經濟利益，被投資公司合共擁有昂瑞40.00%的股本權益。Oregovomab因其在治療原發性晚期卵巢癌中的適應症而獲FDA及EMA授予罕用藥資格認定，就此而言，OncoQuest已完成II期臨床試驗，將Oregovomab作為一線治療藥物與一線化療藥物聯合用藥。Oregovomab亦正在進行三項全球性臨床試驗，以評估Oregovomab與PARP抑制劑或免疫療法聯合治療復發性晚期卵巢癌患者的效果。我們於2016年9月獲得Oregovomab在大中華區的獨家開發及商業化權利。

### **市場機遇與競爭**

中國卵巢癌治療具有巨大市場潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，中國卵巢癌的發病率從2014年的51.0千人增至2018年的54.1千人，年複合增長率為1.5%，預計於2028年及2035年將分別達到66.9千人及74.0千人，年複合增長率分別為2.2%及1.4%。

卵巢癌有三種主要治療選擇，包括化療、手術及激素療法。原發性卵巢癌的一線治療大多採用卡鉑、多西他賽或紫杉醇化療，但其療效通常並不持久。在接受化療的卵巢癌患者中，80%以上的患者出現復發性疾病，且其中50%以上的患者在確診後不到5年便死於該疾病。靶向治療的選擇亦有限。目前主要有兩種靶向治療療法，包括小分子靶向藥物，例如PARP抑制劑及mAb(如抗血管生成抑制劑)。抗血管生成抑制劑靶向阻礙血管內皮生長

因子的作用，從而抑制內皮細胞增殖及血管形成，這將可能減緩或阻止腫瘤生長。貝伐單抗是一種獲批准的抗血管生成抑制劑，其臨床結果已表明，貝伐單抗對延遲卵巢癌進展的療效有限。PARP抑制劑靶向阻礙PARP修復受損DNA，從而使細胞死亡並可能減緩或阻止腫瘤生長。PARP抑制劑奧拉帕尼獲准作為毒性BRCA突變患者對一線化療出現應答後的一線維持療法。僅約10–15%的卵巢癌患者會發生BRCA突變，而其餘患者則迫切需要新型一線治療。

根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，全球尚無獲批准或商業化的免疫療法或抗CA125單克隆抗體治療卵巢癌，但有三種抗CA125抗體候選藥物處於臨床開發階段，如下表所示：

抗CA125抗體治療卵巢癌的全球管線 <sup>1</sup>				
管線	適應症	公司	狀態	分類
Oregovomab/OvaRex®	<ul style="list-style-type: none"> <li>卵巢腫瘤</li> </ul>	OncoQuest Inc. <sup>2</sup>	II期	新藥
DMUC4064A	<ul style="list-style-type: none"> <li>胰腺腫瘤</li> <li>卵巢腫瘤</li> </ul>	Genentech, Inc.	I期	新藥
Sofituzumab vedotin	<ul style="list-style-type: none"> <li>胰腺腫瘤</li> <li>卵巢腫瘤</li> </ul>	Genentech, Inc.	I期	新藥

1. 不包括臨床前管線。

2. 昂瑞擁有在大中華區開發及商業化候選藥物的專有權。我們直接持有昂瑞54.00%的股本權益，並有權通過我們的被投資公司（合共持有其40.00%的股本權益）獲得額外經濟利益。我們亦持有OncoQuest 38.58%的股本權益。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

Oregovomab正被開發成治療卵巢癌的一種免疫療法藥物。通過使用鼠源性mAb，有望證明Oregovomab具有一種新興的結合標準化療的免疫調節作用的免疫治療作用機制。其已被證明能延長生命並引起有益的免疫應答，顯著改善標準化療。其不會增加毒性，而是具有可接受及可控制的安全性。與目前的療法相比，抗體的累積使用量亦較低，僅需四次輸注即可達到治療效果。Oregovomab具有成為卵巢癌一線治療方案的潛力。

有關行業的詳情，請參閱「行業概覽 — 創新藥市場 — 卵巢癌」一節。

### 作用機制

Oregovomab是一種以腫瘤相關抗原CA125為靶點的IgG1特定鼠源單克隆抗體。CA125是一種表面黏液樣糖蛋白抗原，在95%以上的非黏液性III/IV期上皮性卵巢癌中表達，並在卵巢癌患者血清中升高。此外，患有各種惡性腫瘤（胰腺、肺、結腸及其他胃腸道腫瘤）的患者中亦觀察到血清中CA125水平升高。

Oregovomab與CA125結合後，具有基於免疫刺激的獨特作用機制。非人類抗體鼠源性mAb（結合化療）在與患者體內的腫瘤相關抗原CA125結合後將引發初步人抗鼠抗體(HAMA)



反應，其將通過抗原呈遞刺激抗原CA125特定T細胞。當前證據證明，該種體內結合，通過改變及增強識別、抗原加工及呈遞至特定T細胞而使以抗原CA125為靶點更具免疫原性或「新抗原樣」。這可利用通過甘露糖受體、Fc $\gamma$ R1及CCR5進行的免疫球蛋白Fc $\gamma$ 結合來誘導抗原抗體攝取及加工，此為鼠IgG1特有的人類結合模式，導致CA125肽的交叉呈遞並引發帶有IFN- $\gamma$ 標記的局部特異性免疫應答。該等特性會在CA125陽性癌症患者中引發明顯的體液應答反應和細胞應答反應，而該等患者原本處於對其疾病相對免疫耐受的狀態，因此不太可能引發臨床上相關的抗腫瘤免疫應答。由於與化療相關的相對免疫耐受發生短暫變化，當在一線治療中的特定階段對III或IV期上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌患者聯合使用Oregovomab與特定的化療藥物，臨床活性會明顯增強。

單克隆抗體間接免疫的該應用不同於誘導保護性免疫的典型主動免疫或通過抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)等機制直接靶向治療疾病的被動免疫。間接免疫涉及短暫反復暴露於較低劑量的特異性抗體，從而避免明顯的抗體過量，並實現在腫瘤微環境及其他全身部位進行免疫刺激性抗原加工。靶向腫瘤抗原的誘導細胞免疫被認為是間接治療效果的主要機制。

### 臨床試驗數據摘要

#### 概覽

OncoQuest已於2019年2月完成II期臨床試驗，將Oregovomab作為一線療法藥物與SOC化療藥物聯合用藥治療原發性晚期卵巢癌，以評估Oregovomab的安全性及療效。試驗結果表明，同時應用Oregovomab及化療可以提升化療的效果，並且無其他毒性。

#### 試驗設計

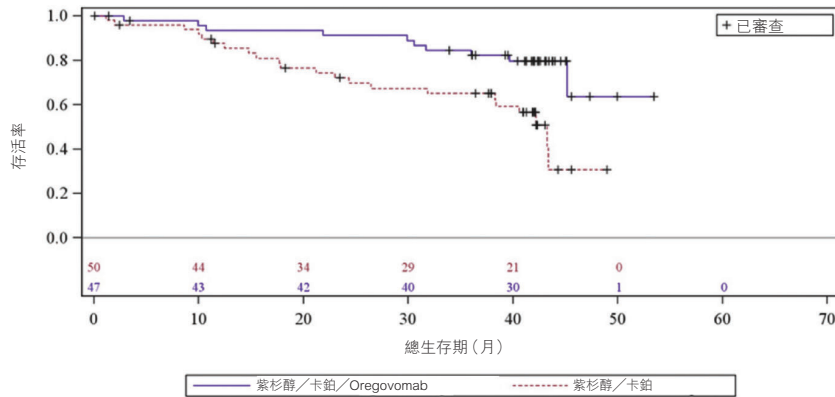
該試驗在意大利及美國的13個中心進行，是一項隨機對照研究，旨在評估在該患者群中使用一線化學免疫療法(卡鉑—紫杉醇和Oregovomab)與使用化療SOC(卡鉑和紫杉醇)相比的安全性及療效。治療後隨訪期為36個月，該項研究共招募97例新診斷的轉移性晚期卵巢癌患者，其中95例患者可進行安全性評估。47例患者接受化療+Oregovomab治療，而50例患者僅接受化療治療。療效終點包括PFS及OS。安全性終點為不良事件發生率。

#### 療效數據

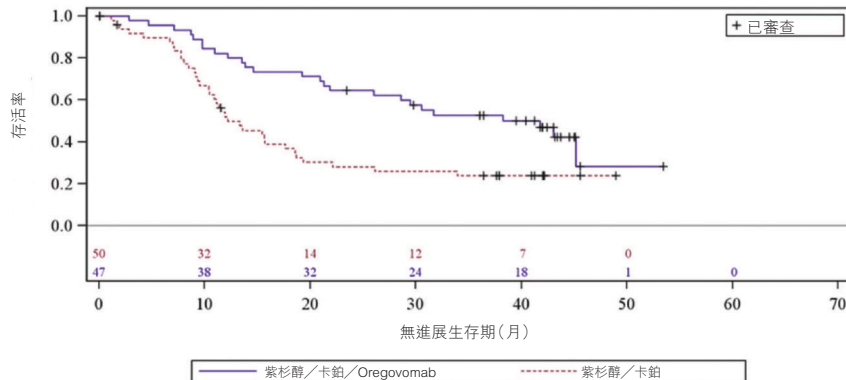
接受化學免疫療法治療的受試者的OS於臨床上有顯著改善。接受化療及Oregovomab治療中有10例死亡病例，遠低於僅接受化療治療患者的22例死亡病例， $p=0.0043$ 。

## 業 務

在該研究其中一個小組，我們已證明，往SOC中添加Oregovomab導致CA125特異性CD8+T淋巴細胞/ml外周血細胞計數增加的患者人數增加，這或許可以解釋化療與Oregovomab聯合治療相對於單獨使用化療的療效更佳的原因。下圖顯示按治療組劃分的OS的Kaplan-Meier曲線。



II期的臨床結果表明，接受化學免疫療法治療的受試者的PFS中位數為41.8個月，PFS在臨床上有顯著改善，而僅接受化療的受試者的PFS中位數為12.2個月， $p=0.0027$ 。下圖顯示按治療組劃分的PFS的Kaplan-Meier曲線。



資料來源：Brewer等人、2020年對晚期卵巢癌使用Oregovomab間接免疫第一線卡鉑和紫杉醇化學免疫治療：II期隨機研究

安全性數據

對95名患者進行的安全性分析顯示，兩組患者間的不良事件、相關不良事件及嚴重不良事件發生率並無重大差異，如下表所示：

	接受化學免疫療法 治療的患者 (N=46)	接受化療治療的 患者 (N=49)
至少一起治療突發不良事件(TEAE) .....	38 (82.6%)	40 (81.6%)
至少一起關聯TEAE .....	8 (17.4%)	9 (18.4%)
至少一起≥3級TEAE.....	10 (21.7%)	8 (16.3%)
至少一起≥3級關聯TEAE .....	0 (0.0%)	0 (0.0%)
至少一起嚴重TEAE .....	24 (52.2%)	28 (57.1%)
至少一起關聯嚴重TEAE .....	2 (4.4%)	4 (8.2%)
至少一起TEAE導致研究遭撤回 .....	3 (6.5%)	1 (2.0%)
至少一起TEAE導致死亡 .....	1 (2.2%)	1 (2.0%)

資料來源：Brewer等人、2020年對晚期卵巢癌使用Oregovomab間接免疫第一線卡鉑和紫杉醇化學免疫治療：II期隨機研究

臨床開發計劃

根據全球II期研究的臨床數據，一項全球III期關鍵性試驗將於2020年開始，為一項3期雙盲、安慰劑對照、多中心的研究，用於比較Oregovomab與安慰劑的安全性及療效，結合標準六週期化療方案(紫杉醇—卡鉑)的特定週期給藥，用於治療新診斷的晚期卵巢癌受試者，該等受試者已接受最優瘤體減滅術。預計該研究將在全球範圍內招募逾500名新診斷的晚期卵巢癌患者。我們計劃通過在中國啟動臨床試驗來加入MRCT下的III期試驗。

OncoQuest正進行評估Oregovomab在復發性卵巢癌患者中療效的其他三項試驗，包括一項測試Oregovomab與研究階段的免疫增強劑Hiltono1聯合用藥效果的II期臨床試驗、一項測試Oregovomab與PD-1檢查點抑制劑(尼沃魯單抗)聯合治療效果的Ib/IIa期臨床試驗及一項測試Oregovomab與PARP抑制劑(niraparib)聯合治療效果的II期臨床試驗。

**mAb-AR20.5**

mAb-AR20.5是首創的免疫治療藥物，由OncoQuest和昂瑞開發用於治療胰腺癌。mAb-AR20.5是一種活性鼠源單克隆抗體IgG1，以高親和力與MUC1抗原結合。昂瑞於2016年9月獲得在大中華區開發及商業化mAb-AR20.5的獨家許可。

**市場機遇與競爭**

根據弗若斯特沙利文的資料，中國胰腺癌的發病率從2014年的91.9千人增至2018年的104.9千人，年複合增長率為3.4%，預計於2028年及2035年將分別增至143.6千人及174.5千人，年複合增長率分別為3.2%及2.8%。

胰腺癌傳統的治療方法包括手術、放射療法、化療及介入治療。已發現服用特定一線藥物(如吉西他濱)的大部分患者產生耐藥性。靶向治療選擇亦有限。若干靶向治療已與

吉西他濱結合應用，然而尚未顯示顯著的臨床療效改善。近期，PARP抑制劑奧拉帕尼已於美國獲批作為胚系BRCA突變轉移性胰腺癌的一線維持治療。然而，使用奧拉帕尼治療令患BRCA突變患者的PFS增加3.6個月，且於使用奧拉帕尼治療的患者中並無發現生存受益。免疫治療用於胰腺癌治療的成效有限。單劑抗CTLA-4伊匹單抗乃於II期研究中在27名晚期胰腺癌患者身上進行評估，結果顯示，其僅在一名患者身上出現延遲反應，由此表明單劑伊匹單抗無法有效治療晚期胰腺癌。另外，在抗PD-L1治療的I期試驗中，概無胰腺癌患者出現臨床反應。這為具有新作用機制的免疫療法帶來了巨大的醫療需求缺口。

研究表明，MUC1超表達與胰腺癌的腫瘤進程、入侵及轉移有關，其表達與耐藥性密切相關。mAb-AR20.5可刺激或重新激活腫瘤抗原MUC1特異性T細胞，預計有望成為一種有巨大潛力的胰腺癌治療方法。

根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，全球範圍內並無獲批准或商業化的免疫療法或抗MUC1抗體治療胰腺癌。截至最後可行日期，有三種抗MUC1抗體候選藥物處於臨床開發階段，如下表所示：

抗MUC1抗體治療胰腺癌全球管線 <sup>1</sup>				
管線	適應症	公司	狀態	分類
ETBX-061	轉移性胰腺癌	Etubics Corporation	II期	新藥
抗CD3-MUC1 雙特異性抗體	晚期胰腺癌	本康生物製藥	II期	新藥
AR20.5	胰腺癌	OncoQuest <sup>2</sup>	I期	新藥

1. 不包括臨床前管線。

2. 昂瑞擁有在大中華區開發及商業化候選藥物的專有權。我們直接持有昂瑞54.00%的股本權益，並有權通過我們的被投資公司（合共持有昂瑞40.00%的股本權益）獲得額外經濟利益。我們亦持有OncoQuest 38.58%的股本權益。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

有關行業的詳情，請參閱「行業概覽 — 創新藥市場 — 胰腺癌」一節。

### 作用機制

mAb-AR20.5是一種活性鼠源單克隆抗體IgG1，以高親和力與MUC1抗原結合，擬用於治療胰腺癌及MUC1表達腫瘤。MUC1在多種上皮性癌症中異常糖基化和過度表達，對疾病的發展起著關鍵作用。MUC1的胞外結構域可作為基質和內皮細胞粘附受體的配體，而胞質結構域參與多種相互作用，可導致更多的遷移及侵襲，以及生存。mAb-AR20.5以高親和力與MUC1結合，後者於患者接受放療或化療時從腫瘤細胞中脫落，且可識別MUC1胞外結構域的串聯重複肽序列DTRPAP。

mAb-AR20.5的作用機制包括通過在循環中及／或在MUC1表達腫瘤細胞上與MUC1的小鼠抗體複合形成，產生MUC1特異性免疫應答。通過受體介導的內吞作用(FcR、C型凝集素、補體受體)獲得抗原物質的樹突狀細胞與巨胞飲相比，具有促進攝取和激活T細胞的作用。一種「類似新抗原」的免疫複合物被該等受體吸收，已經被證明可以誘導CD4+及CD8+ T細胞的應答。目前的證據表明，與單獨使用MUC1的樹突狀細胞相比，體外使用MUC1抗體複合物的樹突狀細胞能更強的誘導CD4+及CD8+ T細胞。激活的Fc受體(CD16、CD64)的參與亦會誘導樹突狀細胞成熟。結果表明，有效的免疫治療可能以免疫複合物形式產生。靜脈注射低劑量抗體mAb-AR20.5可靶向循環抗原MUC1，在體內形成被抗原提呈細胞吸收的免疫複合物，從而促進抗原更有效地向免疫系統呈遞。

### 臨床試驗數據摘要

#### 概覽

我們於2004年已完成I期臨床試驗，以評估按1、2和4毫克劑量在轉移癌患者中使用mAb-AR20.5的安全性和免疫學。臨床結果顯示了mAb-AR20.5的生物活性和良好的安全性。

#### 試驗設計

I期臨床試驗招收了17名MUC1陽性癌症患者，彼等在治療的第1、3、5、9、13和17周接受30分鐘以上的抗體靜脈輸注。患者接受1、2或4毫克劑量的mAb-AR20.5。本研究的主要目的是：(i)描述在第1、3、5、9、13和17周按1、2和4毫克劑量向晚期實體惡性腫瘤患者靜脈輸注30分鐘的mAb-AR20.5毒性特徵；(ii)確定毒性可接受的最有免疫原性的劑量，並根據該時間表為II期研究推薦一種安全的起始劑量；(iii)描述mAb-AR20.5誘導的體液及細胞免疫應答特徵；及(iv)尋求抗腫瘤活性的初步證據。

#### 療效數據

總體而言，15名可評估患者中有5人產生了人抗鼠抗體(HAMA)、5人產生了抗獨特型抗體，及7人產生了抗MUC1抗體。就檢測的所有參數而言，免疫應答在2毫克劑量組中最為顯著，而在接受mAb-AR20.5治療的10名可評估患者中，有5人被檢測出治療產生的MUC1特異性T細胞應答。2毫克劑量組和4毫克劑量組產生MUC1特異性T細胞應答。客觀上並未產生抗腫瘤應答。

#### 安全性數據

臨床結果表明，mAb-AR20.5在所有檢測的劑量水平上都具有良好的耐受性，不會引起過敏反應，在該研究中觀察到的毒性最小。概無患者因不良事件而終止研究，且並無劑量限制性毒性。據報告，五名患者出現與輸液有關的不良反應。大多數已報告的事件被分類為NCI CTC 1級或2級。大多數不良事件似乎是短暫的、臨床意義上並不重大，並在沒有醫療干預的情況下得到解決。

### 臨床前數據摘要

臨床前研究已於2016年完成，該研究利用對MUC1免疫耐受的人MUC1轉基因(hMUC1-Tg)小鼠，研究mAb-AR20.5聯合抗PD-L1及Poly (I:C)在小鼠胰腺癌模型中的抗腫瘤效果。mAb-AR20.5+抗PD-L1+Poly (I:C)的聯合治療針對兩種不同的MUC1表達胰腺腫瘤細胞系誘導排斥反應或顯著抑制腫瘤生長，伴隨持續的MUC1特異性記憶免疫應答，可過繼轉移到其他小鼠，並顯示出對後續腫瘤挑戰的保護作用。

該等數據共同為以下假設提供支持：靶向檢查點誘導的免疫抑制(抗PD-L1)和類鐸受體3激動劑作為佐劑(Poly (I:C))的聯合使用可增強mAb-AR20.5誘導MUC1特異性細胞介導免疫應答的能力，進而對胰腺腫瘤提供持久的抗腫瘤應答。此項研究提供了一個原理性的證據，證明在胰腺腫瘤宿主中，可以實現對自身抗原(MUC1)的有效持久抗腫瘤細胞免疫，而使用疫苗佐劑和免疫檢查點抑制劑可以進一步加強MUC1。在該等結果的支持下，此策略快速轉化為針對胰腺癌患者的臨床試驗。

### 臨床開發計劃

昂瑞正在準備Ib/II期臨床試驗以評估將mAb-AR20.5和化療(FOLIRINOX)聯合療法用於治療胰腺癌的安全性和療效。

### AR-301(Salvecin)

AR-301是首創的全人源單克隆IgG1抗體(mAb)，開發用於治療金黃色葡萄球菌引起的嚴重呼吸機相關性肺炎(VAP)或醫院獲得性肺炎(HAP)患者。AR-301的作用模式與金黃色葡萄球菌的抗生素耐藥性無關，並且對耐甲氧西林金黃色葡萄球菌(MRSA)及甲氧西林敏感金黃色葡萄球菌(MSSA)引起的感染均有效。AR-301由Aridis開發，我們持有該公司9.84%的股本權益。深圳瑞迪(由Aridis及我們成立的合資公司，持有其51%的股本權益)於2018年2月獲得AR-301在大中華區的獨家開發及商業化權利。我們有權通過被投資公司於深圳瑞迪獲得額外經濟利益，該被投資公司持有深圳瑞迪剩餘49.00%的股本權益。AR-301已獲得FDA的快速通道審評資格認定及EMA的罕用藥資格認定。

### 市場機遇與競爭

在中國，由金黃色葡萄球菌引起的VAP及HAP的治療具有巨大的市場潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，在中國，由金黃色葡萄球菌引起的VAP及HAP的發病案例從2014年的326.3千例增至2018年的411.1千例，年複合增長率為5.9%，且預計增至2028年的571.8千例，年複合增長率為3.4%及增至2035年的657.7千例，年複合增長率為2.0%。

VAP及HAP抗感染療法包括採用單一療法或聯合抗生素療法的初步經驗性抗生素療法，並發展成為病原體特異性抗生素療法。MRSA為VAP及HAP最常見的耐藥性病原體之一。

糖肽及利奈唑胺是常用於MRSA特異性感染的兩種抗生素，而耐藥性的進一步發展則為其重大隱憂。

抗感染mAb為一類新型抗感染藥物，由於其優越的安全性、超長的血漿半衰期及較低的抗藥可能性，其有望成為VAP及HAP護理治療的標準。抗感染mAb通常用作輔助治療，並連同抗生素用於治療VAP及HAP。

根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，並無獲批准或商業化mAb藥物及三種處於臨床階段且可用於治療金黃色葡萄球菌引起的HAP或VAP的候選mAb藥物。僅有一種候選藥物具有與AR-301相似的作用機制，可中和金黃色葡萄球菌毒素引起的致病作用，如下表所示：

治療由金黃色葡萄球菌引起的HAP及VAP的mAb的全球管線

管線	靶向	公司	狀態
AR-301(Salvecin)	金黃色葡萄球菌 α 毒素	Aridis Pharmaceuticals <sup>2</sup>	III期
MEDI-4893	金黃色葡萄球菌 α 毒素	MedImmune LLC	II期
514G3	金黃色葡萄球菌表面蛋白(SpA)	XBiotech	II期及I期
DSTA4637	金黃色葡萄球菌多糖(磷壁酸)	Genentech	I期

1. 不包括臨床前管線。

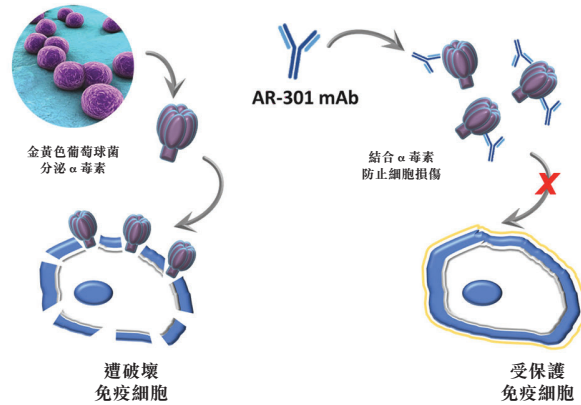
2. 深圳瑞迪擁有在大中華區開發及商業化候選藥物的專有權。我們直接持有深圳瑞迪51.00%的股本權益，並有權通過我們的被投資公司（持有其剩餘49.00%的股本權益）獲得額外經濟利益。我們亦持有Aridis 9.84%的股本權益。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

詳情請參閱「行業概覽—創新藥市場—金黃色葡萄球菌導致的VAP及HAP」分節。

### 作用機制

AR-301專門針對金黃色葡萄球菌釋放的α-毒素，這種毒素是MRSA及MSSA分泌的重要毒力因子。AR-301對結合α毒素具有高親和力，可阻止其裝配成活性複合物，從而防止α毒素介導的細胞膜破裂或紅細胞、人體肺細胞及免疫細胞(如淋巴細胞)的細胞溶解。這種對宿主細胞殺傷的預防反過來又可以保護患者免受金黃色葡萄球菌引起的肺炎疾病及全身擴散感染的進一步發展。在感染和活躍增殖期間，金黃色葡萄球菌的代謝毒性更強，比固著定殖期產生更多的毒素。與其他針對金黃色葡萄球菌定殖的項目不同，AR-301針對的是活躍的疾病增強感染期。我們認為，這種作用機制補充了許多傳統抗生素的殺菌特性，基本上中和了抗生素介導殺滅後遺留的細菌毒素。AR-301的其他適應症可能包括其他金黃色葡萄球菌感染，尤其是手術部位感染、血行感染(菌血症及/或心內膜炎)、感染性關節炎及骨髓炎、皮膚和軟組織感染及難愈創傷(如糖尿病性潰瘍)。



資料來源：Aridis日期為2018年8月13日的招股章程

## 臨床試驗數據摘要

### 概覽

AR-301的雙盲、安慰劑對照、活性對照、遞減劑量I/II期臨床試驗已於2016年9月完成，以評估由金黃色葡萄球菌引發的嚴重VAP患者的AR-301加SOC抗生素單次靜脈給藥的安全性、耐受性、藥代動力學、藥效學及探索療效。I/II期臨床結果表明，使用AR-301治療的患者在機械通氣上耗時更少，且與僅使用SOC抗生素治療的安慰劑組相比，金黃色葡萄球菌的根除率有升高及加快的趨勢。

### 試驗設計

該I/II期臨床試驗包括位於比利時、法國、西班牙、英國及美國的13個場所，主要是為了處理AR-301的安全性及藥代動力學特徵。該研究招募48名患者。六名患者入組第一個試驗組(1 mg/kg AR-301加SOC)，八名患者入組第二個試驗組(3 mg/kg AR-301加SOC)，十名患者入組第三個試驗組(10 mg/kg AR-301加SOC)及八名患者入組第四個試驗組(20 mg/kg AR-301加SOC)。另外16名患者接受安慰劑加SOC作為隨機對照。

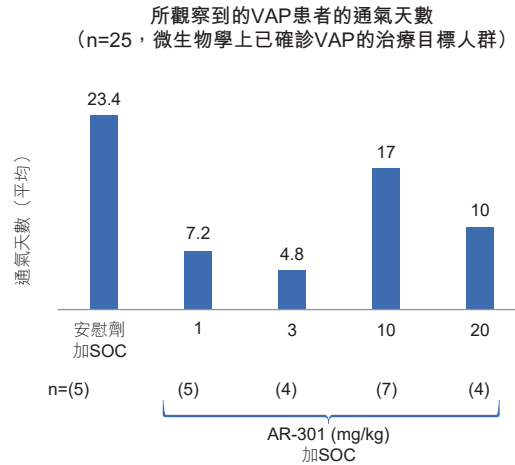
### 療效數據

我們評估了多個臨床改善療效終點，包括拔管時間、通風時間和微生物結果。在對25名患者VAP亞組進行的探索性分析中，觀察到抗體治療組患者在拔管時較安慰劑組的臨床數值改善。臨床結果表明，在SOC治療中增加AR-301可提高微生物根除率，縮短根除時間、機械通氣時間和總住院時間。

插管至第28天的時間顯示，與接受安慰劑及SOC的患者相比，使用AR-301加SOC治療的患者插管時間減短。當對其中25名VAP患者組成的亞組進行評估時，與接受安慰劑加SOC的患者相比，接受AR-301加SOC的所有四個活性劑量組的患者的通氣時間在數值上減少了。缺乏劑量反應可歸因於與樣本量小相關的高變異性及／或與受感染患者的α毒素負荷相比，



循環AR-301 mAb水平較高，即使在施用最低劑量（即1 mg/kg）時，估計其劑量比預測的α毒素負荷高出十倍以上。



資料來源：由金黃色葡萄球菌引起的重症肺炎的ICU患者對AR-301（一種人源單克隆抗體）單次給藥的安全性和耐受性：首次人體試驗 (Francois等，2018年)

就整個研究群體中的微生物結果而言，在31名使用AR-301加SOC治療的25名(80.6%)患者和16名使用安慰劑加SOC治療的十名(62.5%)患者中觀察到根除或推定根除（肺炎治愈）。與安慰劑組相比，在AR-301治療組中，根除金黃色葡萄球菌的平均時間（根除所需日數）亦趨短。

治療組的微生物結果詳情如下所示。

	安慰劑 (安慰劑加 SOC) n=16	第1組 (AR301 1 mg/kg加 SOC) n=6	第2組 (AR301 3 mg/kg加 SOC) n=8	第3組 (AR301 10 mg/kg 加SOC) n=9	第4組 (AR301 20 mg/kg 加SOC) n=8	全部治療 n=31
根除.....	7 (43.8%)	1 (16.7%)	5 (62.5%)	4 (44.4%)	4 (50.0%)	14 (45.2%)
根除所需日數.....	10.9±4.4	8.0	9.4±3.1	9.8±3.5	8.8±1.0	9.2±2.5
推定根除.....	3 (18.8%)	4 (66.7%)	2 (25.0%)	3 (33.3%)	2 (25.0%)	11 (35.5%)
根除或推定根除.....	62.5%	83.3%	87.5%	77.8%	75.0%	80.6%

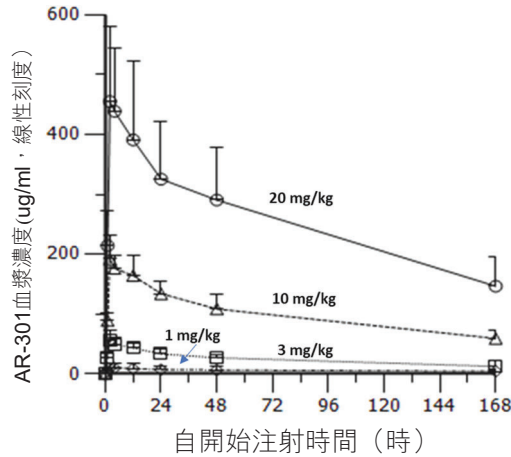
資料來源：由金黃色葡萄球菌引起的重症肺炎的ICU患者對AR-301（一種人源單克隆抗體）單次給藥的安全性和耐受性：首次人體試驗 (Francois等，2018年)

當根據研究人員的唯一判斷評估臨床治愈率時，兩組之間的統計數據並無顯著差異，且總治愈率高於歷史上已發表的參考文獻。於研究的最初28天，與安慰劑加SOC治療的受試者相比，AR-301加SOC組在ICU及住院時間均略有減少，但是該差異並未達到統計學意義。

### 安全性數據

I/II期臨床試驗的數據表明，AR-301在指導下用藥和用作抗生素以外藥物作為金黃色葡萄球菌引起的重症肺炎的輔助治療藥物時，具有良好耐受性。少數發生率為2.3%的AE被調查人員認為與治療有關。無SAE被認為與AR-301治療有關。於一名受試者觀察到免疫原

性，且並無相關不良事件。兩組間死亡率並無顯著差異。該試驗中有六名死亡，但並無認為該等死亡與AR-301有關。AR-301的藥代動力學(或PK)特徵與人類IgG1mAb的一致，血漿半衰期為23至31天，支持對肺炎適應症使用單劑量，如下圖所示。



資料來源：由金黃色葡萄球菌引起的重症肺炎的ICU患者對AR-301(一種人源單克隆抗體)單次給藥的安全性和耐受性：首次人體試驗(Francois等，2018年)

## 臨床開發計劃

我們目前正在進行隨機、雙盲、安慰劑對照III期全球臨床試驗，將活性藥物對照組20 mg/kg的AR-301加SOC的治療與安慰劑加SOC的治療相比。該試驗於2019年5月開始，目的是在超過15個國家招募約240名患者。我們於2019年7月獲國家藥監局批准於中國進行一項III期臨床試驗，作為AR-301全球MRCT的一部分。我們已聘請國際CRO進行試驗，並計劃於2020年年底之前啟動患者招募。

## AR-101 (Aerumab)

AR-101是首創的人體IgM單克隆抗體靶向綠膿桿菌O11血清型表面的脂多糖(LPS)，由Aridis開發用於治療綠膿桿菌引起的嚴重VAP或HAP患者。深圳瑞迪於2018年2月獲得了在大中華區開發及商業化AR-101的專有權。AR-101已獲得FDA及EMA的罕用藥資格認定。

## 市場機遇與競爭

在中國，由綠膿桿菌引起的HAP及VAP的治療具有巨大的市場潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，在中國，綠膿桿菌引起的HAP及VAP發病案例從2014年的446.3千例增至2018年的558.2千例，年複合增長率為5.8%，且預計增至2028年的823.2千例，年複合增長率為4.0%及增至2035年的948.3千例，年複合增長率為2.0%。

綠膿桿菌為一種常見的HAP及VAP致病菌，可使用特定抗生素如頭孢菌素、碳青霉烯類抗生素、β-內酰胺酶抑制劑、氨基糖甙類及多黏菌素治愈。然而，HAP及VAP的主要病

原體(如綠膿桿菌)的抗微生物耐藥性最終可能導致治療失敗。抗感染mAb是一類新型抗感染藥物，由於其優越的安全性及較低的抗藥可能性，其有望成為由綠膿桿菌引起的HAP及VAP的護理治療標準。抗感染mAb通常用作輔助治療，並連同抗生素用於治療VAP及HAP。

根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，並無獲批准或商業化mAb藥物及一種處於臨床階段且可用於治療綠膿桿菌引起的HAP或VAP的候選mAb藥物。並無候選藥物與AR-101具有相似的作用機制，其對多重耐藥性LPS血清型O11綠膿桿菌臨床分離株有效。

治療由綠膿桿菌引起的HAP及VAP的mAb的全球管線

管線	靶向	公司	狀態
AR-101 (Aerumab)	綠膿桿菌脂多糖(血清型O11)	Aridis Pharmaceuticals <sup>2</sup>	I/II期
MEDI3902	多糖	MedImmune LLC	II期

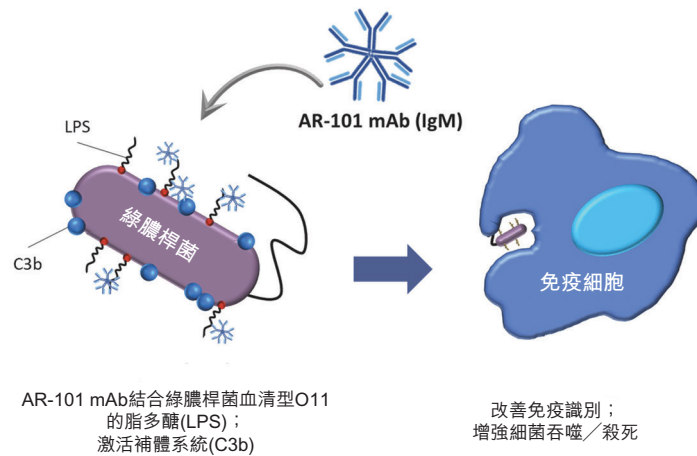
1. 不包括臨床前管線。
2. 深圳瑞迪擁有在大中華區開發及商業化候選藥物的專有權。我們直接持有深圳瑞迪51.00%的股本權益，並有權透過我們的被投資公司(持有其49.00%的剩餘股本權益)獲得額外經濟利益。我們亦持有Aridis 9.84%的股本權益。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

詳情請參閱「行業概覽—創新藥市場—綠膿桿菌導致的HAP及VAP」分節。

## 作用機制

AR-101靶向綠膿桿菌脂多糖血清型O11。AR-101與綠膿桿菌肺炎細菌的結合促進人補體結合，並通過循環人體吞噬細胞改善免疫識別和破壞。AR-101的作用機制與抗生素耐藥機制不同，並且對多重耐藥性LPS血清型O11綠膿桿菌臨床分離株有效。結合後，AR-101介導人補體於綠膿桿菌細菌表面的沉積。這種抗體—補體複合物改善宿主免疫細胞的識別能力，從而導致細菌被吞噬和殺死。與一般的IgM抗體一樣，AR-101具有多個優勢，可更有效地殺死細菌。其擁有十個(而非兩個)IgG結合位點，且就結合及/或激活關鍵酶以促進殺死綠膿桿菌而言，其比IgG有效100至1,000倍。因此，IgM抗體作為藥物療法候選藥物變得更普遍。



資料來源：Aridis日期為2018年8月13日的招股章程

### 臨床前數據摘要

AR-101與來自不同醫院的多種綠膿桿菌血清型O11臨床分離株反應，表明其廣泛應用於抵抗該血清型的感染。AR-101亦能刺激吞噬免疫細胞以劑量依賴性方式吞噬綠膿桿菌細菌細胞，從而殺死病原體。於幾種肺炎感染動物模型中，利用識別綠膿桿菌LPS中的O多醣的鼠源mAb進行的被動免疫可保護其免受活假單胞菌細菌的致死性攻擊。於臨床前研究中，發現AR-101表現出對由綠膿桿菌血清型O11引起的肺部感染的減弱保護作用，並且與美羅培南（一種廣譜抗生素）具有互補作用。

此外，我們在AR-101的臨床前研究中有以下發現。AR-101以劑量依賴性方式保護小鼠在燒傷後免受綠膿桿菌感染。五毫克／小鼠（相當於約0.2 mg/kg體重）的劑量可提供70%至100%的全身綠膿桿菌攻擊防護。降低劑量的給藥導致較低的存活率，AR-101的給藥導致小鼠肺部綠膿桿菌的快速清除，並且令感染後6及24小時的肺部病理症狀減輕。此外，與接受生理鹽水的對照動物相比，經AR-101治療的動物的全身綠膿桿菌細菌負荷顯著降低。為模擬AR-101在人類中的輔助使用，在經修改的肺部攻擊模型中將AR-101與美羅培南聯合使用（在臨床上用於治療假單胞菌感染）。美羅培南及AR-101聯合使用時，與單獨使用每種藥物相比，在感染小鼠中觀察到肺重量（注射引起的炎症的替代標記）、細菌負荷及肺部炎症的顯著降低。

### 臨床試驗數據摘要

#### 概覽

AR-101的兩項臨床研究已完成，包括在健康成人中完成單次遞增劑量的AR-101的I期安全性和耐受性試驗，以及在肺炎患者中進行多達三次單次劑量的AR-101的開放標籤IIa期安全性和藥代動力學試驗。該等研究表明，AR-101在健康成人以及HAP及VAP患者中普遍耐

受良好。此外，同期對照組表明AR-101療法可能會改善存活率、肺炎指數的治愈率及治愈肺炎的時間。

### 試驗設計

I期研究為於健康的志願者中完成的隨機、雙盲、安慰劑對照研究，以評估AR-101的安全性及藥代動力學特徵。該研究有32名志願者入組0.1、0.4、1.2及4.0 mg/kg劑量的四個抗體治療實驗組以及安慰劑實驗組。

開放標籤IIa期研究為針對由綠膿桿菌血清型O11引起的嚴重細菌性肺炎患者的目標適應症而進行的首項研究。接受AR-101治療的患者(n=17，包括13例接受三次1.2 mg/kg劑量的完整治療的患者)與未接受抗體的14例患者進行了比較。總體而言，接受AR-101的17名患者病情較重。

### I期臨床數據

未觀測到SAE，亦未有受試者因AE停藥。所報告的AE嚴重程度為輕度或中度，並且全部消退而無後遺症，並且AE的發生率並未隨劑量的增加而增加。無針對AR-101免疫應答的激活。觀測到的藥代動力學特徵與人類IgM特徵相一致，血清半衰期介乎70至95小時之間。

### IIa期臨床數據

AR-101輔助治療致使接受全部三劑AR-101治療的人群的臨床結果有所改善，消退率為85% (11/13)對64% (9/14) (p=0.048)。數據顯示，在這一群患者中，達到臨床消退的時間在統計學上顯著縮短(有接受與未接受抗體的患者分別為8.0天和18.5天；p=0.004)和無疾病天數更多(有接受與沒有接受抗體的患者分別為22天和12.5天(p=0.028))。如果患者接受完整治療(三劑)，AR-101輔助治療可以在更短的時間內改善臨床效果。兩組患者之間的死亡率無統計學上的意義。

這些初步結果表明，針對LPS的AR-101可能是治療由綠膿桿菌引起的肺炎的補充策略。

	所有患者 (n=31)	未有接受 AR-101 抗體治療的 患者(n=14)	「有意 向」接受 一劑量或以 上 AR-101 抗體治療的 患者(n=17)	「按照療程」 接受三劑量 AR-101 抗體治療的 患者(n=13)	p值：比較未 有接受治療、 接受一劑量 或以上 但未有 接受治療及 接受三劑量 的患者
達到肺炎臨床消退的時間(天數)					
中位數(IQR) . . . . .	12.0 (8.0–30)	18.5 (8.0–30)	10.0 (7.0–23)	8.0 (7.0–12)	NS, 0.004
肺炎臨床消退, n (%) . . . . .	20 (65%)	9 (64%)	11 (65%)	11 (85%)	NS, 0.048
無疾病天數 . . . . .	18 (0-22)	12.5 (0-22)	20 (7.5–23)	22 (18.5–23)	NS, 0.028
於30天內復發期, n (%) . . . . .	4 (13%)	1 (7%)	3 (18%)	2 (15%)	NS, NS
於第30天存活, n (%) . . . . .	25 (81%)	11 (79%)	14 (83%)	13 (100%)	NS, NS

IQR四分位數範圍

資源來源：AR-101作為輔助免疫療法用於治療醫院內感染由綠膿桿菌引起的肺炎的評估(Y.-A. Que等，2014年)

### 臨床開發計劃

Aridis計劃於2020年下半年宣佈AR-101的臨床開發計劃。

### RVX-208 (Apabetalone)

RVX-208是一種優先靶向BET蛋白質的溴結構域2 (BD2)的首創試驗型口服BET抑制劑，適用於治療患有冠心病(CHD)的II型糖尿病患者及患有慢性腎臟病(CKD)的患者。截至最後可行日期，我們從Resverlogix (於2015年7月我們持有其38.50%的股本權益)獲得了在大中華區的獨家開發及商業化權利。

### 市場機遇與競爭

II型糖尿病併發冠心病及CKD的治療在中國有巨大的市場潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，中國II型糖尿病併發冠心病的確診患者從2014年的5.1百萬人增至2018年的6.1百萬人，年複合增長率為4.6%，預計到2028年將增至10.8百萬人，年複合增長率為5.9%，及到2035年將增至12.5百萬人，年複合增長率為2.1%。中國CKD的確診糖尿病患者從2014年的10.6百萬人增至2018年的12.7百萬人，年複合增長率為4.6%，預計到2028年將達到23.4百萬人，年複合增長率為6.3%，到2035年將達到28.3百萬人，年複合增長率為2.8%。

儘管心血管疾病(CVD)的治療包括多種治療劑，例如降脂藥物(如他汀類藥物)、降心率藥劑(如 $\beta$ -阻斷劑)及降血壓藥物(如ACE抑制劑)，但仍存在因患者接受該等治療而出現MACE的較大殘餘風險。降糖劑是目前用於預防II型糖尿病高危心血管疾病和急性冠狀動脈綜合症患者出現主要不良心臟事件的主要治療選擇，主要包括二甲雙胍、GLP-1受體激動劑、SGLT2抑制劑、胰島素致敏劑及 $\alpha$ -酶抑制劑。二甲雙胍通過減少肝葡萄糖生成及葡萄糖在腸道的吸收，以及通過加強對外圍葡萄糖的吸收及利用來增加胰島素敏感度，以降低血糖水平。GLP-1受體為一種G蛋白偶聯受體，激活後可催化ATP轉換為cAMP，從而防止 $\beta$ -胰細胞中的細胞溶質cAMP分泌胰島素。SGLT2抑制劑通過減少腎小管葡萄糖重吸收，以新血糖機制作用，而不會促進胰島素釋放。胰島素致敏劑可與PPAR- $\gamma$ 結合，降低胰島素抗性並增加葡萄糖利用。 $\alpha$ -酶抑制劑是消化碳水化合物所需酶的競爭性抑制劑。

RVX-208有望成為這類高危人群重要的差異化治療方法。所有BET蛋白質均含有高度保守的溴結構域，其在許多細胞類型基因表達的表觀遺傳控制中發揮關鍵作用，並通過抑制BET溴結構域與染色質結合而發揮RVX-208功效，從而調節特定靶點的轉錄。此外，RVX-208優先結合BET家族成員(包括BRD2、BRD3及BRD4)的第二溴結構域，相較於第一溴結構域，其對第二溴結構域有20倍或更高的選擇性。RVX-208亦對多種路徑及生物標誌物產生作用以減少CVD事件，其與僅僅作用於單一生物靶區(如增加血漿中的HDL或降低血漿中的低密度脂蛋白)的其他療法大有不同。

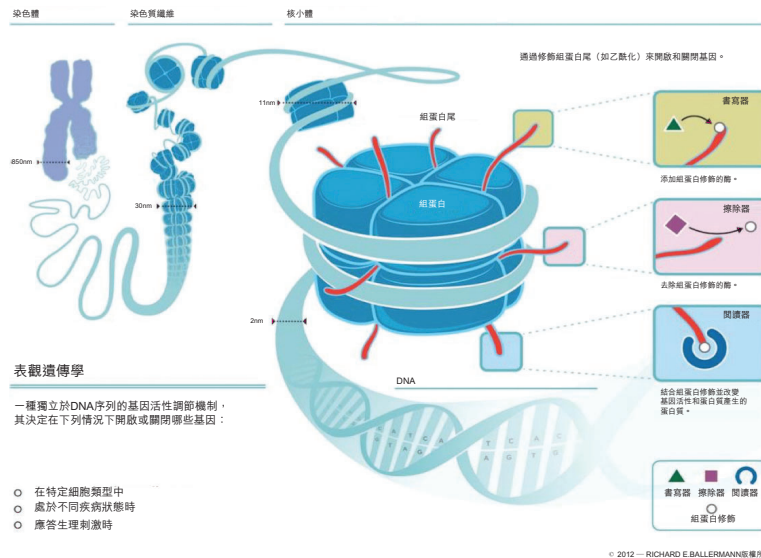
根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，RVX-208是高風險CVD及CKD領域

中唯一沒有已知競爭對手的可選BET抑制劑。詳情請參閱「行業概覽 — 創新藥市場 — II型糖尿病併發冠心病」及「行業概覽 — 創新藥市場 — 慢性腎臟病」分節。

作用機制

RVX-208是臨床試驗中使用的首種BET抑制劑，用於治療高風險血管疾病。溴結構域(「BRD」)為進化保守型蛋白質相互作用模塊家族，在染色質組織及基因轉錄調節中起關鍵作用。BET家族是一種公認的含溴結構域的蛋白質家族。RVX-208的「表觀遺傳作用機制」說明其可作為BET蛋白質的抑制劑。RVX-208是BET抑制劑類別中的第一種口服藥物，其優先靶向BET蛋白質的溴結構域2(「BD2」)。結合該溴結構域時，RVX-208影響在多種細胞過程中起作用的多個基因的表達。

人體由將近200種不同的細胞類型組成，該等細胞類型具有細胞特異性功能，該等功能是由人類DNA以及更具體而言人類基因編碼的蛋白質的選擇性產生而產生的。蛋白質水平異常或有助於疾病進展及疾病狀態。表觀遺傳學描述了調節基因活性從而影響轉錄到信使RNA(「mRNA」)的轉錄水平的機制，信使RNA隨後被轉換為蛋白質。表觀遺傳學是對染色質(與蛋白質相關的DNA)進行修飾的研究，該修飾在不影響DNA序列的情況下，可調節基因轉錄，此為產生每個基因編碼的蛋白質的第一步。此類修飾確定基因在特定細胞類型中，處於不同疾病狀態或應答生理刺激時是「開啟」或「關閉」，或其活性是高或低。染色質修飾乃通過稱為「書寫器」的酶添加，通過稱為「擦除器」的酶去除。稱為「閱讀器」的其他蛋白質可識別特定的修飾模式。與添加或去除轉換後修飾的「書寫器」及「擦除器」相比，「閱讀器」檢測該等修飾的存在或不存在，並充當直接負責基因表達的轉錄機制的支架。BET蛋白是「閱讀器」，是識別特定修飾模式並在這些位點結合染色質的蛋白質。BET蛋白質然後充當支架，將必需的轉錄機制募集到染色質上，以驅動基因表達並最終產生蛋白質。



資料來源：<https://www.resverlogix.com/science-and-programs/epigenetics>

RVX-208靶向BET蛋白以影響幾種重要的生物過程，該等過程會導致CHD等慢性血管疾病。該等途徑包括血管炎症、血管鈣化、補體及凝血、膽固醇逆向運轉及代謝。

### 臨床試驗數據摘要

#### 概覽

III期臨床試驗(BETonMACE)已經於2019年第四季度完成，以評估治療II型糖尿病併發冠心病患者的安全性和療效。儘管由於使用新藥導致安慰劑發生率低於預期而與主要終點失之交臂，但療效數據始終保持積極的趨勢表明，RVX-208在可獲得最佳SOC的基礎上可進一步降低MACE風險。

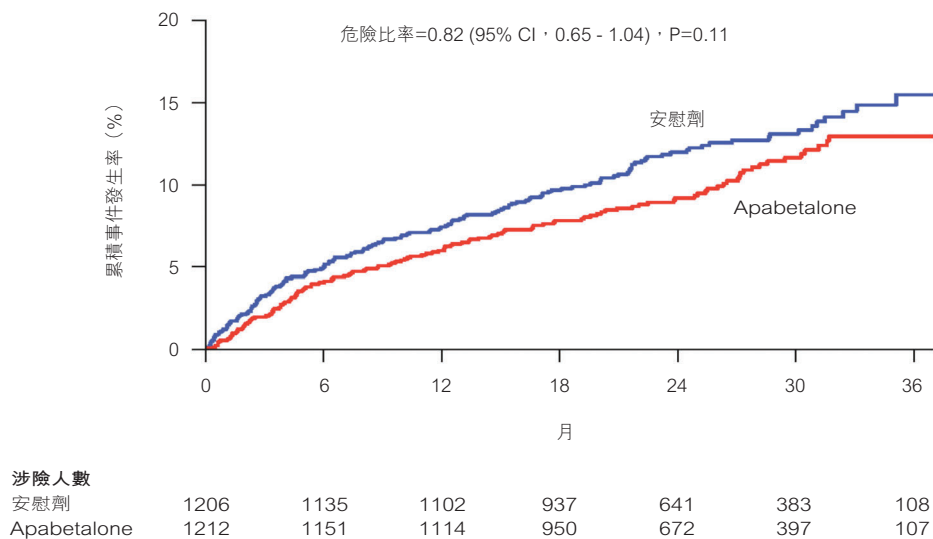
#### 試驗設計

該臨床試驗招募患有糖尿病和較低的HDL膽固醇的患者共2,425名(男性<40 mg/dL，女性<45 mg/dL)，該等患者在篩查7-90天內發生了ACS事件。該試驗獲批准在14個國家220個地點進行。患者被隨機分配接受標準護理加每日兩次的RVX-208(n=1,212)或安慰劑(n=1,206) 100毫克，直到經裁定確認發生250例心血管死亡或非致死性心肌梗死或中風的主要終點事件，該等事件被界定為三重MACE。主要終點為首次發生經裁定確認的三重MACE的時間。

#### 療效數據

試驗結果表明與主要終點失之交臂，接受SOC加RVX-208治療的患者與接受安慰劑治療的患者相比，風險降低了18%(p=0.11)。

Kaplan-Meier對首次發生主要療效終點時間的估計(心血管死亡或非致死性心肌梗死或中風)

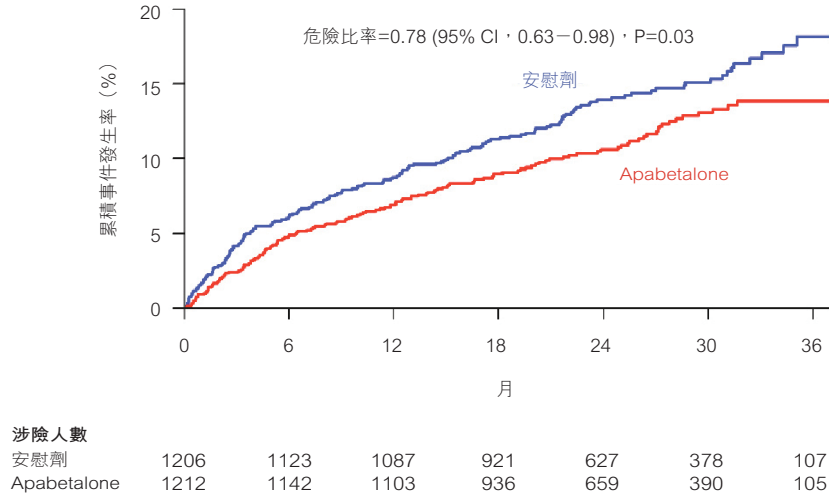


資料來源：RVX-208摘要報告



ACS後的糖尿病患者具有較高的充血性心力衰竭(CHF)發病率，可能是因為缺少側副管及存在心肌頓抑。在BETonMACE中，77名患者首次因CHF而住院。當隨後將CHF加入主要終點(作為第四重MACE)後，可看到風險明顯降低了22% (p=0.03)，如下圖所示。

Kaplan-Meier對首次發生心血管死亡、非致死性心肌梗死、中風或首次因充血性心力衰竭住院的時間的估計



資料來源：RVX-208摘要報告

同樣，RVX-208改善了腎功能不全患者亞組的CVD結果，腎小球濾過率估計值(eGFR)基線低於60毫升／分。特別是，與接受安慰劑治療的患者相比，接受RVX-208加SOC治療的患者中，狹義MACE的風險比率降低了50% (p=0.03)。

### 安全性數據

RVX-208一般耐受性良好，AE與SAE總發生率與安慰劑組類似。

### 臨床開發計劃

FDA於2020年2月授予RVX-208結合最高治療標準(包括高強度他汀類藥物)的突破性療法認定，用於II型糖尿病和近期急性冠脈綜合征主要不良心臟事件的次級預防。據FDA稱，突破性療法認定旨在加快新藥的開發和審查，以解決嚴重或危及生命病況治療過程中未滿足的醫療需求。突破性療法認定的標準需要初步的臨床證據，以證明該藥物至少在一個具臨床意義的終點上比現有療法有實質性的改善。

### H1710

H1710是抑制乙酰肝素酶活性的類肝素化合物。該候選藥物目前處於臨床前階段。我

們正在為H1710在中國及美國的IND申請做準備，且目標是在2020年年底前向國家藥監局及FDA提交作為生物類腫瘤候選藥物的IND申請。

## 市場機遇與競爭

乙酰肝素酶是一種硫酸肝素特異性endo-B-D葡糖醛酸酶。乙酰肝素酶在幾乎所有受檢測癌症類型(包括各種癌症、肉瘤及血液惡性腫瘤)中的表達均有所增強，且與腫瘤增大、血管生成、轉移及不良預後密切相關。

SST0001 (roneparstat)是目前正在進行臨床研究的一種乙酰肝素酶抑制劑。roneparstat是一種由100%的N-乙酰化及25%的乙二醇裂解組成的修飾肝素。與未修飾的肝素相比，roneparstat能夠抑制乙酰肝素酶活性，並具有降低釋放細胞外基質結合態FGF-2的能力。roneparstat在所有已測試劑量水平均表現出良好的耐受性和安全性。患者可以200及400毫克/天的劑量使用該藥物，而未顯示臨床相關毒性。目前並無針對乙酰肝素酶的上市藥物。詳情請參閱「行業概覽—創新藥市場—乙酰肝素酶抑制劑」分節。

由於乙酰肝素酶作用於細胞外基質(ECM)的HS鏈，因此其在腫瘤轉移、生長及腫瘤微環境的調節過程中起著重要作用。不同於細胞毒性療法或靶向療法，乙酰肝素酶抑制劑預期將對腫瘤的生長及轉移產生全面抑制作用，並可結合細胞毒性藥物、靶向療法或免疫療法，起到協同效應。

截至最後可行日期，全球範圍內並無獲批准或商業化的乙酰肝素酶抑制劑，並且全球範圍內有兩種靶向乙酰肝素酶的臨床階段候選藥物，如下表所示：

管線	適應症	公司	狀態
SST0001	多發性骨髓瘤	Sigma Tau	I期
PG545	晚期實體瘤	Zucero	I期

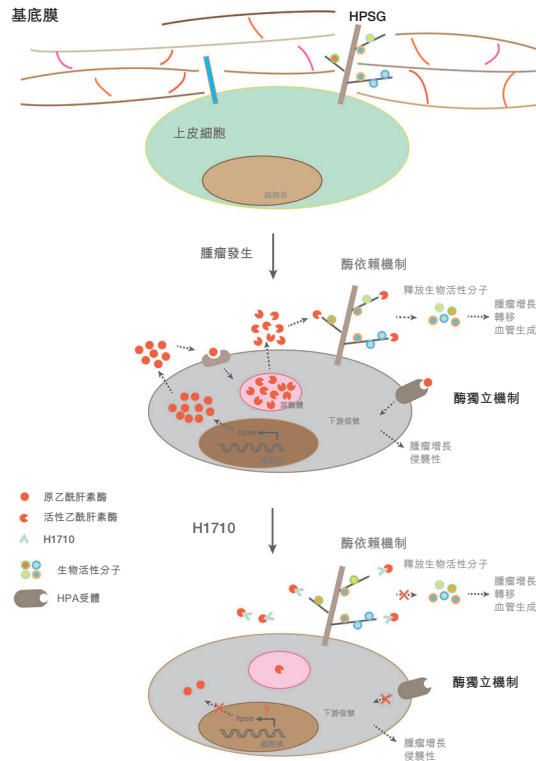
1. 不包括臨床前管線。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

## 作用機制

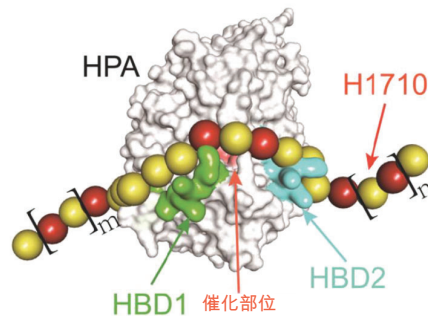
乙酰肝素酶是一種多功能蛋白，能夠通過酶活性依賴和非依賴的方式，在多種人類病理過程中發揮重要作用，其中，尤其在腫瘤生物學方面備受關注。乙酰肝素酶是唯一負責降解細胞外基質(ECM)中硫酸乙酰肝素(HS)鏈的內切糖苷酶，通過影響ECM的自組裝、不溶性及基團完整性等不同機制在腫瘤發生中發揮作用，通過其豐富的負電荷組捕獲多種生物活性分子(即細胞因子、趨化因子、生長因子、酶、蛋白酶抑制劑及ECM成分)。乙酰肝素酶介導的HS裂解釋放該等生物活性分子，無疑為腫瘤的惡化準備了更多的儲備燃料。乙

酰肝素酶亦被視為一種配體，與未知受體相互作用，激活各種下游信號通路，從而支持腫瘤生長、侵襲性及耐藥性，過程如下圖所示。



此外，大量小鼠模型及臨床相關研究一致表明，乙酰肝素酶在幾乎所有受檢測癌症類型(包括各種癌症、肉瘤及血液惡性腫瘤)中的表達均有所增強，且與腫瘤增大、血管生成、轉移及不良預後密切相關。

H1710是一種有效的乙酰肝素酶抑制劑。其具有合適的鏈長以結合乙酰肝素酶的兩個獨立的肝素結合域(HBD)。其獨特的柔性鏈能夠深入催化袋並防止其被降解。H1710以該方式降低了催化袋的可進入性及對天然基質HS的降解能力。下圖顯示了H1710對乙酰肝素酶的預想抑制機制。

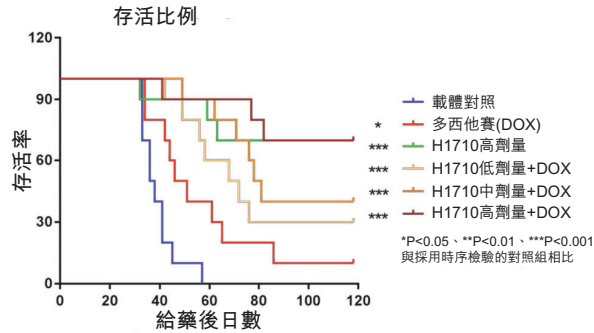


H1710的獨特結構及特點使其能夠有效抑制乙酰肝素酶活性，降低腫瘤細胞體外及腫瘤體內的乙酰肝素酶表達(使用胰腺癌、肺癌及乳腺癌模型)，並進一步表明在體外及體內與多種抗癌藥物(包括多西他賽、順鉑及吉西他濱)的累加及/或協同效應。

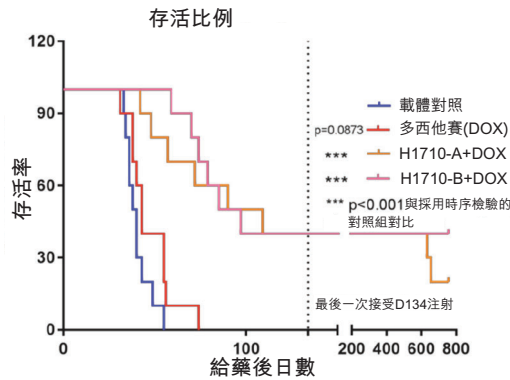
臨床前數據摘要

在體外篩選試驗中，H1710對HPA活性抑制作用的IC50值處於nM水平，且其為目前所發現抑制活性最好的化合物之一。一系列體外試驗(包括細胞刮擦、遷移和細胞生長)亦證實H1710可有效抑制腫瘤細胞轉移及生長。

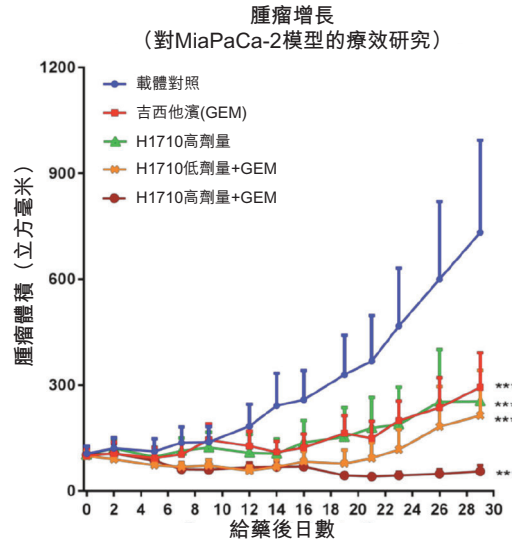
於臨床前試驗中，我們通過向小鼠的乳腺脂肪墊移植乳腺癌細胞4T1並於稍後實施乳房切除術建立轉移模型，以測試H1710在抑制腫瘤轉移方面的效用。我們發現，單獨應用H1710或結合多西他賽(DOX)應用能顯著延長受治小鼠的存活時間( $p < 0.001$ )，如下圖所示。



在該模式的個體試驗中，我們發現若干經H1710治療小鼠的存活期超過兩年，且已達到完全治愈腫瘤的效果，如下圖所示。我們於134天後停止該治療。其餘全部小鼠自試驗開始起均存活630天，此後，兩隻小鼠因衰老死亡，其餘小鼠存活至今(即自試驗開始起已存活超過750天)。



我們亦通過將人腫瘤細胞接種於免疫缺陷小鼠的左背部檢測H1710抑制腫瘤增長的療效，以建立人癌異種移植模型。我們發現，H1710對多種模型(如胰腺癌及肺癌)具有良好療效。結果表明，單獨使用H1710或與吉西他濱聯合使用可明顯抑制皮下腫瘤增長。部分H1710治療的小鼠甚至出現腫瘤縮小或消失的情況。下圖是胰腺癌Mia PaCa-2的皮下腫瘤模型。



## 我們投資組合公司的管線藥物

我們策略性投資於治療領域具有首創候選藥物的多家生物科技公司，解決巨大的未獲滿足的臨床需求。

### *HighTide*的HTD1801

截至最後可行日期，我們持有HighTide 47.02%的股本權益。HighTide的主要候選藥物HTD1801為一種首創口服小分子候選藥物。目前使用HTD1801治療PSC的II期臨床試驗正在進行中，且治療NASH的II期臨床試驗已於2020年3月完成。FDA已授予HTD1801快速通道審評資格認定，用於治療上述兩種疾病。

### *NASH*

中國NASH的治療具有巨大的市場潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，中國NASH的患病率從2014年的32.8百萬人增至2018年的36.2百萬人，年複合增長率為2.5%，預計到2023年及2030年將分別增至43.1百萬人及55.5百萬人，年複合增長率分別為3.6%及3.7%。

目前，控制NASH的最有效方法是改變生活方式，主要通過控制飲食及定期鍛煉。目前尚無治療NASH的循證獲批藥物或外科療法，而這表明存在巨大的未獲滿足的醫療需求。所有應用藥物均用於治療NASH的併發症、預防肝損傷並控制病情進展，然而，並無證據證實其對NASH的治療功效。減肥手術旨在緩解症狀及降低引起心血管疾病的風險，但並無證

## 業 務

據表明其對NASH的治療功效。由於肝源的缺乏及復發的高概率，肝移植亦不是最有希望的治療方法。多重障礙使用於NASH治療的藥物開發成為一個挑戰。該疾病發病機制的複雜性涉及多個途徑，需要靶向多個途徑或基於聯合治療。許多代謝途徑、免疫系統與腸道之間的複雜相互作用阻礙了一種可以為NASH提供治療方法的基於藥物的療法的發展。

截至最後可行日期，全球範圍內並無獲批准或商業化的NASH靶向治療藥物。下表列示全球臨床階段用於NASH治療的小分子靶向治療候選藥物的目前狀況：

針對NASH治療的全球小分子靶向治療管線 <sup>1</sup>				
管線	靶向	公司	狀態	分類
奧貝膽酸	FXR	Intercept Pharmaceuticals	用於NASH適應症的NDA	新藥
Resmetirom	THRβ	Madrigal Pharmaceuticals	III期	新藥
GS-4997	ASK1	吉利德科學	III期	新藥
Aramchol	SCD	Galmed Pharmaceuticals	III期	新藥
GFT-505	PPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$	Genfit	III期	新藥
Cenicriviroc Mesylate	CCR2、CCR5	Tobira Therapeutics, Inc.	III期	新藥
MSDC-0602K	不適用 <sup>3</sup>	Cirius Therapeutics, Inc.	III期	新藥
HTD1801	多靶點作用機制	HighTide Biopharma <sup>2</sup>	II期	新藥

1. 不包括臨床前管線。

2. 除該候選藥物於大中華區的開發及商業化專有權外，深圳市海普瑞亦持有HighTide Biopharma 47.02%的股份。

3. 未披露靶向或為多靶點作用機制。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

詳情請參閱「行業概覽—創新藥市場—非酒精性脂性肝炎」分節。

### PSC

根據弗若斯特沙利文的資料，中國PSC的感染人數從2014年的109.4千人增至2018年的115.1千人，年複合增長率為1.3%，預期到2023年及2030年將分別達到126.1千人及144.9千人，年複合增長率分別為1.8%及2.0%。PSC有兩種主要治療方案，包括藥物治療（涉及與免疫抑制劑組合使用的熊去氧膽酸（「UDCA」）或皮質類固醇）及手術治療（如肝移植）。經證明，該等兩種傳統藥物治療均不能非常有效治療典型PSC。雖然肝移植通常被認為是針對PSC的最佳推薦療法，但由於缺乏肝源，此種方法通常不可用。

截至最後可行日期，全球尚無獲批准或商業化的PSC靶向治療藥物。下表列示全球處於臨床階段用於PSC治療的小分子靶向治療候選藥物的目前狀況：

針對PSC治療的全球小分子靶向治療管線 <sup>1</sup>			
管線	靶向	公司	狀態
Norursocholic Acid	不適用 <sup>3</sup>	Dr. Falk Pharma	III期
GS-9674	FXR	吉利德科學	III期
HTD1801	多靶點作用機制	HighTide Biopharma <sup>2</sup>	II期
DUR-928	不適用 <sup>3</sup>	Durect	II期
Cenicriviroc mesylate	CCR2、CCR5	Tobira Therapeutics	II期

1. 不包括臨床前管線。
2. 除該候選藥物於大中華區的開發及商業化專有權外，深圳市海普瑞亦持有HighTide Biopharma 47.02%的股本權益。
3. 未披露靶向或為多靶點作用機制。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

## Kymab的候選藥物

截至最後可行日期，我們持有Kymab 8.60%的股本權益。根據公開資料，Kymab擁有多種治療性抗體項目，其中以下四種用於腫瘤免疫療法的主要候選藥物具有顯著發展潛力：

- KY1005，一種治療特應性皮炎的IIa期OX40L靶向療法
- KY1044，一種治療實體瘤的I/II期首創ICOS靶向腫瘤免疫療法
- KY1043，一種治療實體瘤的首創PD-L1靶向免疫細胞因子療法
- KY1051，一種治療實體瘤的CXCR4靶向腫瘤免疫療法

### KY1005

特應性皮炎是一種具有炎症、瘙癢、慢性、長期復發特點的皮膚疾病。在大多數國家，特應性皮炎是最常見的非皮膚疾病之一，最多20%的兒童和2%–8%的成年人受此影響。特應性皮炎通常是其他特應性疾病發展的第一步。局部治療和系統治療是兩種主要的特應性皮炎治療方案。局部治療主要包括直接用於發炎皮膚的糖皮質激素及局部免疫抑制劑(如需要)。系統療法包括抗組胺藥、免疫抑制劑、糖皮質激素及單克隆抗體。

目前，免疫抑制劑是針對中重度特應性皮炎患者的主要治療方案，這是一種廣譜治療方案。對有效、耐受良好及窄譜療法(例如mAb)有著巨大的尚未被滿足的醫療需求。具體而言，KY1005是一種靶向OX40L的mAb。

## 業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，有一種可治療特應性皮炎的商業化mAb藥物，如下表所示：

治療特應性皮炎的全球上市mAb		
藥物	靶向	公司
Dupilumab	IL-4R $\alpha$	Regeneron & Sanofi

資料來源：弗若斯特沙利文分析

根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，有若干可治療特應性皮炎的候選mAb藥物，該等藥物均不具備與KY1005的作用機制相似的機制，如下表所示：

治療特應性皮炎的mAb的全球管線			
管線	靶向	公司	狀態
Tralokinumab	IL-13	AstraZeneca	III期
Lebrikizumab	IL-13	Hoffmann-LaRoche	III期
Nemolizumab	IL-31RA	Chugai	III期
Tezepelumab	TSLP	Medimmune	II期
GBR830	OX40	Glenmark	II期
Etokimab(ABN020)	IL-33	AnaptyBio	II期
Ustekinumab/Stelara	IL-12/23p40	Janssen	II期
Secukinumab/Cosentyx	IL-17A	Novartis	II期
KY-1005	OX40L	Kymab <sup>2</sup>	II期
Fevipirant	CRTH2	Novartis	II期
Timapirant	CRTH2	Atopix Therapeutics	II期
Ligelizumab	IgE	Novartis	II期

1. 僅包括II期及III期管線。

2. 我們持有Kymab 8.60%的股本權益。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

KY1044、KY1043及KY1051目前處於臨床前開發或早期臨床開發階段，目前尚未確定其特定適應症。因此，我們無法確定每種相關候選藥物的競爭對手。

## 我們的CDMO業務

### 概覽

我們通過賽灣生物及SPL兩個平台經營CDMO業務。我們的客戶可通過該兩個平台獲得真正獨一無二的CMC服務組合，以支持各類重組及天然衍生大分子藥品及臨界非病毒載體及基因治療中間體。兩個平台提供從晚期發現先導選擇到臨床上符合CGMP要求的生產及商業化供應，貫穿整個藥物開發週期的服務，包括研發服務、製造服務、質量控制及計劃安排。除按服務收費及商業供應合同外，我們的CDMO平台亦使我們能夠快速開發我們自有的多元化創新藥管線。

我們的CDMO業務由SPL總裁王炎博士監督。王博士擁有化學博士學位，在製藥行業擁有逾20年的經驗。CDMO業務的其他主要管理層成員包括賽灣生物的行政總裁Jesse D.



---

## 業 務

---

McCool博士及SPL的特色產品業務總監Mark Romich。McCool博士擁有微生物學博士學位並完成了博士後工作，他在生物科技領域擁有逾20年的從業經驗，在2013年加入賽灣生物之前曾在多家龍頭生物科技公司擔任各種管理和技術職務，例如世界領先的CDMO公司Lonza Group AG。Romich先生擁有土木與環境工程以及化學工程的碩士學位，在工業流程設計和生物製藥製造方面擁有逾20年的專業工程經驗。

賽灣生物專門從事開發及生產大分子藥品，在開發逾130種不同的重組產品方面擁有12年的往績記錄，如單克隆抗體、抗體片段、雙特異性抗體、細胞因子、融合蛋白、疫苗及其他重組蛋白。賽灣生物具備哺乳動物細胞培養及微生物發酵方面的專業知識，並擁有針對生產及純化的一次性集成技術。賽灣生物亦通過向客戶供應高質量的pDNA來支持快速發展的基因治療領域。

SPL提供有關開發及生產從動物和植物源料(如胰酶、肝素及肝素類似物)中提取的大分子藥品方面的服務。SPL在開發天然藥品方面擁有30年的往績記錄，並在開發複雜及可擴展流程以提取、分離及純化天然材料方面擁有核心能力。

我們的CDMO業務擁有全球化且多元化的客戶群，其中包括全球領先的製藥公司以及中小型生物技術公司及初創公司。我們擁有較高的客戶忠誠度及行業引薦率。於往績記錄期間，我們向全球前十大製藥公司中的三家提供CDMO服務。於往績記錄期間，我們的CDMO服務產生了約20個監管備案里程碑，包括IND、NDA、BLA或修改。我們的若干客戶被大型製藥公司收購，即進一步證明了CDMO平台所創造的價值，如Synageva BioPharma Corp.於2015年被Alexion Pharmaceuticals, Inc.收購、Five Prime Therapeutics, Inc.於2015年被Bristol-Myers Squibb Company收購、Selexys Pharmaceuticals Corporation於2016年被Novartis International AG收購、ARMO Biosciences, Inc.於2018年被Eli Lilly及本公司收購及Synthorx Inc於2019年被賽諾菲收購。

## 業 務

下表載列於所示年份的前十大客戶和項目。我們的CDMO服務中來自前十大客戶的收入貢獻從2017年的70.5%增至2018年的74.9%，並進一步增至2019年的81.6%，主要由於賽灣生物於2018年8月投入新設施導致其微生物發酵產能增加，使我們能夠擴大為客戶提供的服務範圍。尤其是，客戶b的收入貢獻比例從2017年的10.8%增至2018年的30.4%（主要歸因於產品的預計臨床需求增加），並繼續增至2019年的37.5%（原因是預計臨床需求增加及我們的產能提升）。若干客戶貢獻的收入比例於往績記錄期間有所波動，這主要與其需求波動有關，原因是其候選產品正在進行開發及商業化。

截至2017年12月31日止年度的前十大客戶	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	合作年期 <sup>(2)</sup>	所提供的服務	收入	佔CDMO服務總收入的百分比
					人民幣千元	
1. 客戶a.....	一家於2009年起成立的開發蛋白質療法的臨床階段生物技術公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>候選產品主要處於早期開發階段</li> <li>2019年收入超過50百萬美元</li> </ul>	自2015年以來	後期(III期)臨床開發	45,267	14.0%
2. 客戶b.....	一家於2010年起成立的開發免疫腫瘤治療的生物技術公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>客戶群擁有20多種獲批藥物</li> <li>客戶群2019年收入超過200億美元</li> </ul>	自2013年以來	後期(III期)臨床開發	34,975	10.8%
3. 客戶c.....	一家於2006年起成立的致力於開發腫瘤治療的臨床階段生物技術公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2017年以來	早期(I期及II期)臨床開發	27,531	8.5%
4. 客戶d.....	一家於2010年起成立的專注於單克隆抗體免疫療法的臨床階段生物製藥公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2016年以來	後期(III期)臨床開發	25,297	7.8%
5. 客戶e.....	一家於1977年起成立的製劑製造商	<ul style="list-style-type: none"> <li>客戶群擁有130多種獲批產品，100種經驗證API，並銷往美國和其他全球市場</li> <li>客戶群擁有超過1,000億印度盧比的收入</li> </ul>	自2015年以來	早期(I期及II期)臨床開發	19,739	6.1%
6. 客戶f.....	一家於1933年起成立的開發、製造和銷售各種生物製藥產品的全球製藥公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>10多種獲批藥物，50多種候選藥物，並銷往美國和其他全球市場</li> <li>2019年收入超過250億美元</li> </ul>	自2016年以來	早期(I期及II期)臨床開發	19,450	6.0%
7. 客戶g.....	一家於2001年起成立的從事各類藥物和物質開發的公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2015年以來	臨床前開發	17,685	5.5%

## 業 務

截至2017年12月31日止年度的前十大客戶	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	合作年期 <sup>(2)</sup>	所提供的服務	收入	佔CDMO服務總收入的百分比
					人民幣千元	
8. 客戶h.....	一家於2007年起成立的專注於克服免疫原性問題的臨床階段生物技術公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2014年以來	後期(III期)臨床開發	15,389	4.7%
9. 客戶i.....	一家致力於開發針對血栓性心血管疾病的創新療法的臨床階段生物製藥公司	一家臨床階段生物製藥公司	自2013年以來	臨床前開發	12,171	3.7%
10. 客戶j.....	一家於2001年起成立的開發、製造和銷售品牌和非專利處方藥的製藥公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40多種獲批藥物及100多種候選藥物</li> <li>• 2019年收入淨額超過200百萬美元</li> </ul>	自2016年以來	流程開發	11,036	3.4%
合計.....	—			—	<u>228,540</u>	<u>70.5%</u>

附註：

- (1) 公司背景及經營規模乃基於公開資料。  
(2) 合作年期指我們與客戶首次訂立協議以來的年期。

截至2018年12月31日止年度的前十大客戶	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	合作年期 <sup>(2)</sup>	所提供的服務	收入	佔CDMO服務總收入的百分比
					人民幣千元	
1. 客戶b.....	一家於2010年起成立的開發免疫腫瘤治療的生物技術公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 客戶群擁有20多種獲批藥物</li> <li>• 客戶群2019年收入超過200億美元</li> </ul>	自2013年以來	後期(III期)臨床開發	166,618	30.4%
2. 客戶a.....	一家於2009年起成立的開發蛋白質療法的臨床階段生物技術公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 候選產品主要處於早期開發階段</li> <li>• 2019年收入超過50百萬美元</li> </ul>	自2015年以來	後期(III期)臨床開發	54,079	9.9%
3. 客戶d.....	一家於2010年起成立的專注於單克隆抗體免疫療法的臨床階段生物製藥公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2016年以來	後期(III期)臨床開發	38,027	6.9%
4. 客戶k.....	一家於2014年起成立的專注於開發抗體療法的生物技術公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2017年以來	早期(I期及II期)臨床開發	31,502	5.7%

## 業 務

截至2018年12月31日止年度的前十大客戶	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	合作年期 <sup>(2)</sup>	所提供的服務	收入	佔CDMO服務總收入的百分比
					人民幣千元	
5. 客戶i . . . . .	一家於2014年起成立的開發治療免疫介導疾病的疫苗的臨床階段生物技術公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2017年以來	後期(I期及II期)臨床開發	25,771	4.7%
6. 客戶j . . . . .	一家於2001年起成立的開發、製造和銷售品牌和非專利處方藥的製藥公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40多種獲批藥物和100多種候選藥物</li> <li>• 2019年收入淨額超過200百萬美元</li> </ul>	自2016年以來	流程開發	24,044	4.4%
7. 客戶c . . . . .	一家於2006年起成立的致力於開發腫瘤治療的臨床階段生物技術公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2017年以來	早期(I期及II期)臨床開發	20,288	3.7%
8. 客戶m . . . . .	一家於2012年起成立的開發和銷售先進療法的全球生物製藥公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30多種獲批藥物，40多種候選藥物，並銷往美國和其他全球市場</li> <li>• 2019年收入淨額超過300億美元</li> </ul>	自2016年以來	合約製造技術轉讓	18,439	3.3%
9. 客戶n . . . . .	一家於1996年起成立的專注於解決可移植器官短缺問題的製藥公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 超過五種獲批藥物，十多種候選藥物，並銷往美國和其他全球市場</li> <li>• 收入淨額超過100億美元</li> </ul>	自2016年以來	早期(I期及II期)臨床開發	17,618	3.2%
10. 客戶o . . . . .	一家於2014年起成立的專注於開發腫瘤治療的生物技術公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 候選產品主要處於早期開發階段</li> <li>• 客戶群2019年淨銷售額超過350億歐元</li> </ul>	自2018年以來	早期(I期及II期)臨床開發	14,645	2.7%
合計 . . . . .	—			—	411,031	74.9%

**附註：**

- (1) 公司背景及經營規模乃基於公開資料。  
(2) 合作年期指我們與客戶首次訂立協議以來的年期。

## 業 務

截至2019年12月31日止年度的前十大客戶	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	合作年期 <sup>(2)</sup>	所提供的服務	收入	佔CDMO服務總收入的百分比
					人民幣千元	
1. 客戶b . . . . .	一家於2010年起成立的開發免疫腫瘤治療的生物技術公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 客戶群擁有20多種獲批藥物</li> <li>• 客戶群2019年收入超過200億美元</li> </ul>	自2013年以來	後期(III期)臨床開發	294,916	37.5%
2. 客戶j . . . . .	一家於2001年起成立的開發、製造和銷售品牌和非專利處方藥的製藥公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40多種獲批藥物及100多種候選藥物</li> <li>• 2019年收入淨額超過200百萬美元</li> </ul>	自2016年以來	流程開發及製造	88,300	11.2%
3. 客戶m . . . . .	一家於2012年起成立的開發和銷售先進療法的全球生物製藥公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30多種獲批藥物，40多種候選藥物，並銷往美國和其他全球市場</li> <li>• 2019年收入淨額超過300億美元</li> </ul>	自2016年以來	商業製造	75,148	9.6%
4. 客戶o . . . . .	一家於2014年起成立的專注於開發腫瘤治療的生物技術公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 候選產品主要處於早期開發階段</li> <li>• 客戶群2019年淨銷售額超過350億歐元</li> </ul>	自2018年以來	早期(I期及II期)臨床開發	47,189	6.0%
5. 客戶l . . . . .	一家於2014年起成立的開發治療免疫介導疾病的疫苗的臨床階段生物技術公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2017年以來	早期(I期及II期)臨床開發	39,298	5.0%
6. 客戶p . . . . .	一家於2015年起成立的專注於治療癌症的免疫調節抗體的臨床階段生物技術公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2016年以來	後期(III期)臨床開發	25,117	3.2%
7. 客戶q . . . . .	一家於2014年起成立的專注於開發治療各類疾病的新產品的生物技術公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2018年以來	早期(I期及II期)臨床開發	22,305	2.8%
8. 客戶a . . . . .	一家於2009年起成立的開發蛋白質療法的臨床階段生物技術公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 候選產品主要處於早期開發階段</li> <li>• 2019年收入超過50百萬美元</li> </ul>	自2015年以來	後期(III期)臨床開發	19,645	2.5%
9. 客戶r . . . . .	一家於2017年起成立的開發抗傳染病疫苗的生物技術公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2018年以來	臨床前開發	15,825	2.0%

## 業 務

截至2019年12月31日 止年度的前十大客戶	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	合作年期 <sup>(2)</sup>	所提供的服務	收入	佔CDMO 服務總收入 的百分比
					人民幣千元	
10. 客戶c.....	一家於2006年起成立的致力於開發腫瘤治療的臨床階段生物技術公司	候選產品主要處於早期開發階段	自2017年以來	早期(I期及II期)臨床開發	14,090	1.8%
合計.....	—			—	<u>641,833</u>	<u>81.6%</u>

附註：

- (1) 公司背景及經營規模乃基於公開資料。  
(2) 合作年期指我們與客戶首次訂立協議以來的年期。

截至最後可行日期，我們的未結訂單達56.3百萬美元，為我們已簽訂合約但尚未履約之服務的合約費總額。假設相關合約將按照各自的條款和預期時間表獲履行，則該等未結訂單預計將於2020年及自2021年起分別產生約41.4百萬美元及14.9百萬美元。截至最後可行日期，我們有49個正在進行中的項目。下表列示截至最後可行日期我們正在進行中的項目的情況及未結訂單：

<u>生物製劑開發階段</u>	<u>進行中項目 數量</u>	<u>未結訂單 (百萬美元)</u>
<b>IND前期</b>		
藥物發現.....	2	0.1
臨床前開發.....	15	13.6
小計.....	17	13.7
<b>臨床試驗</b>		
早期(I期和II期)臨床開發.....	18	7.1
後期(III期)臨床開發.....	7	16.0
小計.....	25	23.1
商業化生產.....	7	19.6
合計.....	<u>49</u>	<u>56.3</u>

於往績記錄期間，得益於生物製藥領域的全球增長，我們的CDMO業務增長迅速。我們CDMO業務的收入從2017年的人民幣324.3百萬元增至2018年的人民幣548.5百萬元，並增至2019年的人民幣786.4百萬元。我們的CDMO業務助力我們的高速成長並增加我們的收入來源。

## 業 務

下表載列基於我們為客戶所作的工作得出的於往績記錄期間我們CDMO業務的收入明細。服務費主要指我們完成每份產品開發工作訂單後收取的款項，製造費主要指通常在客戶的產品達到商業規模時從製造和供應產品中獲得的款項。

	截至12月31日止年度		
	2017年	2018年	2019年
	人民幣千元	人民幣千元	人民幣千元
服務費.....	324,308	530,030	648,782
製造費.....	—	18,439	137,619
合計.....	<b>324,308</b>	<b>548,469</b>	<b>786,401</b>

### 我們的CDMO服務

#### 研發服務

我們提供從最新發現到第一階段工藝驗證的完整開發服務。

對於臨床前階段使用重組產品的客戶而言，賽灣生物提供的開發活動包括哺乳動物源蛋白細胞系開發、微生物源蛋白菌株開發、流程開發、分析方法開發及資格與試點流程演示。客戶可將試生產材料用於GLP毒性研究。研發試驗廠配備有一台200 L一次性生物反應器及一台30 L一次性發酵罐。此外，賽灣生物提供生物分析測試服務以支援動物及臨床PK/PD研究。

對於具有已完成臨床一期的後期候選藥物的客戶而言，賽灣生物及SPL提供的開發活動包括研究方法預驗證及流程定性。這類CMC活動一般是指後期臨床階段開發，而我們的流程設計符合FDA工藝驗證行業指南(2011年)。

除按服務收費的研發外，我們致力於通過組織行業及學術聯繫、合作和研究項目，推動技術的持續改進。該等合作有助於我們快速獲取機構知識、開發新的或增強的服務、製作刊物以及獲得知識產權。一些合作能夠直接獲得新客戶。

#### 大分子重組產品研發服務

就大分子重組產品研發服務而言，我們的核心能力之一是生產用於微生物及哺乳動物細胞系源重組體的細胞基質。

在生產微生物產生的重組蛋白方面，我們利用專利蛋白表達技術Keystone Expression System<sup>®</sup>。Keystone Expression System<sup>®</sup>是一種微生物菌株開發工具箱，用於生成穩定、表徵良好的細胞基質，以供製備生物技術／生物產品的計劃用途。該工具箱由賽灣生物的科學家開發，並於2014年向客戶提供，作為所謂菌株開發的CMC服務的增值組成部分。在遵照

CGMP建立生產工藝及生產材料前，細胞基質的生成和表徵是關鍵的CMC活動。我們在分子生物學、微生物學、流程開發和符合CGMP要求的製造實踐方面所具有的豐富專業知識，可確保向客戶提供有效、穩健及可擴展的細胞基質，而不涉及任何知識產權侵權問題。父係大腸桿菌菌株BL21及K-12以及彼等的常見衍生物是Keystone Expression System<sup>®</sup>的主要成分。該等菌株在全球範圍內被廣泛用於IND申請及商業化生產。賽灣生物正在積極尋求持續改進Keystone Expression System<sup>®</sup>，並致力將強化的特徵整合到其菌株開發產品中。

在生產哺乳動物產生的蛋白質方面，我們利用賽默飛世爾科技現成、廣泛使用的重組蛋白表達技術Freedom CHO-S<sup>®</sup>。賽灣生物的科學家使用Freedom CHO-S<sup>®</sup>系統獲得表徵良好的CHO細胞基質，以供製備生物技術／生物產品的計劃用途。除與Freedom CHO-S<sup>®</sup>有關的經驗外，我們細胞系專家於大量哺乳動物細胞系中擁有數十年的工作經驗。

一旦建立了穩定的細胞基質，賽灣生物將通過細胞培養過程開發、微生物發酵工藝開發、一級回收開發、純化和配方開發、實驗室工藝演示、中試工藝演示以及分析方法鑒定等關鍵工藝開發里程碑推進客戶計劃。根據所使用的蛋白質和表達系統，可以利用標準工藝來節省CMC開發的時間和成本。

### 天然產品研發服務

SPL與其客戶緊密合作，將彼等現有實驗室工藝技術轉移至SPL的實驗室。轉移完成後，SPL將於實驗室進行演示批次，以演示工藝並建立進一步工藝開發及擴大規模的平台。SPL於涉及從天然材料中提取及純化高價值生物製藥的多種工藝技術方面擁有經驗。

### 分析測試能力

強大的分析測試能力(包括質譜分析)可支持我們所有的CMC活動。該等能力使我們能夠開發並鑒定旨在支援產品發佈的工藝開發及質量控制的分析測試方法。我們分析開發團隊的核心分析能力包括方法開發、方法轉移、方法優化和穩健性測試、資格預審、質量控制方法轉移、預製劑開發及產品特性描述(包括質譜分析)。我們經驗豐富的科學家將創建一項特定於產品的測試策略，以量測工藝性能並確認產品安全性及其他標準。除了開發特定於產品的方法外，我們的分析科學家亦在轉移和優化任何階段開發的方法以及制定標準操作程序方面擁有豐富的經驗，而該等方法及操作程序可在質量控制實驗室中使用。我們憑藉許多平台方法技術以對每種新產品的適用性進行評估。平台方法可以減少方法開發時間，並有助於推動更具成本效益的CMC路徑。



### 符合CGMP要求的製造服務

#### 生產科學

一旦我們完成示範批次以建立流程穩健性限制，該流程隨後將通過我們的生產科學團隊轉移至符合CGMP要求的製造。我們的生產科學團隊負責下列事務：

- 填寫設備適應度評估表格
- 生成技術改造
- 生成技術改造編號
- 審批技術改造
- 編輯技術改造
- 存檔及控制技術改造

#### 哺乳動物細胞庫及儲存

賽灣生物生產主細胞庫和工作細胞庫的冷凍庫，以支持現時和未來的生產需求。細胞庫被凍存於液氮冷凍庫的汽相中。我們根據FDA和ICH指引管理和協調所有必要試驗。

#### 哺乳動物細胞培養

賽灣生物已為重組藥品安裝符合CGMP要求的產能，包括250 L、1000 L及2000 L一次性生物反應器及500 L不鏽鋼生物反應器。該等規格可很好地滿足產品處於早期臨床開發階段的客戶的大部分需求。儘管截至最後可行日期賽灣生物還未從哺乳動物細胞培養中生產商業化大分子產品，但賽灣生物的設施能夠容納支持未來商業需求的其他產能的設置。

#### 微生物發酵

賽灣生物已為重組產品安裝符合CGMP要求的產能，包括10 L玻璃發酵罐、200 L及1000 L不鏽鋼發酵罐及30 L、300 L一次性發酵罐。該等規格可很好地滿足產品處於早期及後期臨床開發階段的客戶的需求，且賽灣生物的設施能夠輕鬆容納支持未來商業需求的其他產能的設置。賽灣生物提供的微生物發酵通過其一次性發酵系統進行區分。Thermo Scientific HyPerforma一次性發酵罐系統是首創的一次性技術，為微生物發酵應用提供獨特、嚴密的解決方案，同時通過一次性系統提供靈活性、使用便利性及高效率。通過三個Rushton葉輪及擋板的強力攪動、氣體高速流動以及通過更大的容器表面積進行高效冷卻，該系統可提供最佳的生長環境。SPL亦配備5 L及30 L發酵罐及各種孵化培養箱以及用於微生物發酵的生物安全櫃。

### pDNA生產

基因治療市場一直快速增長，對於優質pDNA的需求量很大。賽灣生物於2019年10月推出pDNA生產服務。賽灣生物十分注重微生物發酵並與pDNA生物工藝高度協同工作。賽灣生物平台的主要特點包括：

- 業內領先的穩健上游工藝：第三方Nature Technology Corporation (內布拉斯加州林肯市)開發的HyperGRO™工藝是由細胞庫和發酵工藝組成的可誘導的補料分批發酵工藝，其降低質粒介導的代謝負擔，確保優化質粒的高產量生產以及先前已知的不穩定或毒性載體的成功生產。由於營養物的添加受到控制，與分批進料法相反，採用補料分批工藝可以獲得更高的細胞密度，且可降低比生長速率，從而使質粒拷貝數增加。
- 一次性發酵設備：Thermo Scientific HyPerforma一次性發酵罐系統是首創的一次性技術，賽灣生物得以更快地從一個客戶流程轉到下一個。賽灣生物已就pDNA生產安裝30 L及300 L規格的一次性發酵罐系統。
- 一次性裂解設備：Thermo Scientific™ imPULSE™一次性混合器系統為低剪切混合系統，用於pDNA過程的裂解步驟。其採用經過驗證的工程混合器原理進行設計，並可用於上下游混合應用。線性比例設計確保每個型號的混合器都可以提供一致、優越的混合結果，混合以排空，容量範圍30 L到5000 L不等。混合器提供一致的擴展性能。賽灣生物已安裝30 L、500 L及1500 L的一次性混合器系統，用於可擴展pDNA生產。
- 高效的色譜分析技術：BIA Separations的HiP2平台Convective Interaction Media (CIM®)整體色譜分析提供支持，其設計用於提純pDNA等大分子。由於具有較高的動態載量、快速的操作流率和因對流傳質產生的高分辨率，Monoliths可實現pDNA下游流程的高生產率。

### 天然產物提取

SPL提供從天然原料中提取大分子產品的服務，包括在從實驗室到CGMP開發套件到公噸、全面商業化生產的範圍內加工動物源和植物源材料。SPL於美國威斯康星州沃納基設有靈活的多產品生產設施，以支持其CDMO業務。我們的團隊在採購天然材料、建立完整的可追溯性、從天然材料中提取高價值產品、純化、病毒滅活和糖蛋白大分子的複雜混合物的表徵方面擁有豐富的專業知識及經驗。

### 純化

我們在賽灣生物和SPL的團隊在一系列純化能力方面擁有豐富的經驗，可以滿足客戶的CGMP生產需求。我們的純化套件是獨立的，並根據設備進行定制，可以專門滿足每個客

戶過程的要求。在採用尖端技術的所有純化步驟中，都可以使用一次性選項。我們的純化人員是多重色譜技術、切向流過濾和原料藥物質填充方面的專家。

### 過程驗證

我們還根據FDA工藝驗證行業指南(2011年)提供工藝驗證服務。為確保識別和測試關鍵參數，我們進行了廣泛的工藝表徵(2011年FDA指南的「階段1」)。既定工藝以工藝性能認證(2011年FDA指南的「階段2」)中的既定參數內進行操作。

### 質量保證

我們所有在賽灣生物和SPL的生產和支持業務都建立在質量管理體系的框架之上，包括質量控制試驗、質量保證、穩定性試驗和監管支持。

我們的CDMO質量管理體系以三個組織職能為驅動力，包括驗證、質量控制及質量保證。質量保證進一步分為四個職能部門，包括來料部、質量保證運營部、質量體系部及監管事務部。來料部負責來料取樣、檢驗及測試、不合標準材料監督及供應商管理。質量保證運營部負責客戶項目監督、偏差管理、調查審核及批准、批次記錄審核以及批量出售。質量體系部負責文件控制、培訓協調、CAPA及審計管理以及指標及趨勢。監管事務部負責監管報告、藥物警戒、投訴及變更管理以及政策層面的合規監管。

### 質量控制試驗

質量控制試驗是為了確保產品嚴格符合FDA和USP指引。我們的團隊在CGMP合規性和微生物根本原因調查方面擁有相關經驗。

### 質量保證

我們遵循符合國內和國際法規的既定體系，確保產品質量。我們的質量體系為我們的服務提供有計劃和系統的質量要求。既定體系確保從材料接收到最終處置和儲存的可追溯性，並確保從臨床階段到商業化，產品均符合質量要求。這些體系還提供反饋，以確保穩健監控和持續改進。

### 穩定性試驗

ICH穩定性試驗是任何早期生產項目的關鍵環節。我們提供最先進的服務，篩選賦形劑，確定最佳配方，並盡快使產品保持穩定。我們提供符合ICH指引並適合每種產品特性的穩定性試驗箱儲存和分析。

### 監管支持

生產過程的每個階段都涉及監管問題。首先，我們就與監管機構的會議提供建議。然後，我們專門為最佳監管結果設計生產過程和策略。我們是化學及生產控制(CMC)部分準備工作的關鍵合作夥伴，在整個生產過程中協助客戶實現監管目標。我們認為，我們準備成功完成監管檢查，如PAI和一般CGMP審計。除了我們的內部審核計劃外，我們每年還會舉辦大量的客戶質量審計。

### 項目管理

賽灣生物及SPL均為彼等客戶提供專業的CMC項目管理服務，包括項目規劃、資源管理、樣品運輸協調、批次時間安排及項目團隊溝通。客戶會獲分配一名專屬項目經理，該經理在領導協調項目里程碑、項目資源及工作項目計劃的同時，發揮核心溝通作用。項目經理負責升級過程及其他業務過程，以確保實現最有效的時間表。

### 推廣我們的CDMO服務

我們通過積極參加貿易會議及貿易展覽，直接向製藥及生物技術公司推銷我們的服務。於該等會議期間，我們設立展台以介紹我們的一體化CDMO平台，而我們的技術人員亦將進行演示以突出我們端到端CMC服務的優勢。我們亦通過公司網站建立活躍的線上業務。我們提供廣泛的信息，包括我們的服務及技術一體化平台、我們的競爭及技術優勢、培訓及教育資源，以及我們於公司網站上的最新項目開發公告。與目標客戶建立聯繫後，我們通過與彼等之代表及高級管理人員進行例行會議來推廣我們的服務，並在此介紹如何加快客戶的產品開發過程。鑒於我們廣泛的客戶群，客戶推薦及口碑營銷亦為新客戶的獲取做出了重要貢獻。

截至最後可行日期，我們擁有一支經驗豐富的業務開發專家團隊，該團隊由14人組成，其致力於了解現有及潛在客戶的需求，並與我們的技術專家緊密合作以準備報價及獲取客戶訂單。截至最後可行日期，我們銷售及營銷團隊成員中有三名人員擁有與生物製劑相關學科的碩士或以上學位。

### 我們的CDMO收費模式

我們與主要客戶訂立長期服務協議。長期服務協議下每個項目的服務均根據單獨和不同的工作訂單提供。一個工作訂單通常包含多項任務，每項任務又包括多個步驟。

根據我們與客戶的合同安排，我們通常在完成一項任務後向客戶收費。一項任務中的所有步驟完成，即視為該任務已完成。我們與客戶的合同以及工作訂單包括每個步驟所

提供服務的規格說明，以及完成該步驟後我們應向客戶發送的可交付成果。我們的項目團隊還通過每日電子郵件、兩周報告和定期電話會議與每個客戶的項目管理團隊進行互動，以便及時向客戶提供其項目進度的最新信息。我們通常需要交付一份技術實驗室報告、產品／樣品及／或其他可交付成果，並在為一個步驟提供所有服務後將相關數據和權利轉移給客戶。在客戶驗收與特定步驟相關的可交付成果後，該步驟即被視為已完成，這表明客戶對我們在該步驟提供的服務感到滿意，並希望我們繼續進行。

## 銷售及營銷

我們就不同市場上的各類藥品實施合適的差異化及本地化銷售及營銷策略。我們利用內部銷售及營銷團隊的學術營銷，同時與獨立分銷商及第三方推廣機構網絡合作，為我們的產品創造市場需求。我們概未參與創新候選藥物的任何銷售及營銷活動，乃由於彼等目前處於開發階段。我們通過積極參加貿易會議、貿易展覽及科學會議，直接向製藥及生物技術公司推銷我們的CDMO服務。有關我們CDMO服務的營銷，請參閱「我們的CDMO業務－推廣我們的CDMO服務」。

### 我們依諾肝素鈉注射液的銷售

我們利用內部銷售及營銷團隊的學術營銷，同時與獨立分銷商及第三方推廣機構網絡合作，為我們的產品創造市場需求。具體而言，視乎我們的營銷工作，我們的依諾肝素鈉注射液營銷可分為三種模式，包括內部營銷模式、聯合營銷模式和外包營銷模式。下表載列於所示年度每種營銷模式的收入貢獻在我們銷售依諾肝素鈉注射液所得總收入中的百分比：

	截至12月31日止年度		
	2017年	2018年	2019年
	%	%	%
內部營銷模式 .....	70.7	73.2	74.1
聯合營銷模式 .....	25.8	19.8	19.1
外包營銷模式 .....	3.5	7.0	6.8
<b>合計 .....</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>

### 內部營銷模式

內部營銷模式目前僅在若干歐盟國家及英國應用。在我們的內部營銷模式下，所有的市場需求均直接由我們的銷售及營銷團隊產生。我們的銷售及營銷團隊直接營銷我們的產品，並與醫生、醫院及藥房發展關係，參與招標過程從而創造向醫院銷售的機會，並通過醫生的處方進一步推廣我們的產品銷售至藥房。我們通過該等國家的分銷商或直接向醫院銷售產品。

於2017年、2018年及2019年，內部營銷模式下直銷分別佔我們依諾肝素鈉注射液銷售總收入的0.0%、11.3%及18.5%。我們並非通過物流供應商向分銷商作出的銷售分別佔同年

該總收入的98.2%、81.3%及46.8%，而我們通過英國、德國及西班牙的物流供應商向分銷商或醫院作出的銷售分別佔相應年度總收入的1.8%、7.5%及34.7%。

### 通過分銷商進行銷售

於往績記錄期間，我們在德國、英國、西班牙及意大利主要以Inhixa品牌向分銷商銷售依諾肝素鈉注射液。我們的產品乃按有關監管機構根據零售價格設定的固定價格出售予分銷商。我們並無與分銷商訂立任何銷售協議。於德國、英國及西班牙，分銷商根據收到的客戶訂單，按需向我們指定的物流供應商下發採購訂單。我們通常與各物流供應商訂立服務協議，據此，該等物流供應商負責提供綜合物流服務，包括倉儲、二次包裝和最終裝運。物流供應商負責接受及處理來自分銷商的訂單，向分銷商出具銷售發票，代我們向分銷商收款，並在分銷商向其付款後30日內與我們結算付款。我們負責將產品交付予物流供應商，並就其所提供服務支付服務費。於任何時候，產品的所有權概不會轉讓予物流供應商。於意大利，分銷商直接下發訂單並與我們結算付款。我們通常授予意大利的分銷商一至兩個月的信用期。

我們亦將依諾肝素鈉注射液以我們的品牌Neoparin銷售予波蘭的SciencePharma。由於SciencePharma擁有Neoparin的銷售授權，因此我們不能在波蘭直接銷售Neoparin。SciencePharma是我們在波蘭的產品獨家分銷商。我們並未禁止SciencePharma任命Neoparin的子分銷商，亦無限制其銷售予子分銷商的數量或價格。根據歐盟的市場慣例，於往績記錄期間，除直接銷售外，SciencePharma亦通過子分銷商向藥房和醫院出售Neoparin。我們已與SciencePharma簽訂一份供應協議，而只要SciencePharma是Neoparin的銷售授權持有人，該協議就將一直有效。根據供應協議，SciencePharma按需求不時下達採購訂單，向我們購買Neoparin，並將我們的產品交付給負責特定進口活動的指定分包商。我們須根據SciencePharma向政府申報的用於報銷的產品數量保留商定的生產能力。我們的Neoparin根據供應協議中的價格表出售，價格表規定了每種強度的單價，並定期更新，且我們授予SciencePharma 180天的信用期。另外，在與依諾肝素鈉注射液的製造和進口有關的技術和質量方面，我們的OEM合作夥伴和我們分別與SciencePharma及其指定分包商簽訂了質量製造協議，以確保遵守相關的歐盟法律法規。我們還與SciencePharma簽訂了單獨的服務協議，根據該協議，我們作為營銷服務提供商，與我們在波蘭的銷售和營銷團隊一同協助SciencePharma出售Neoparin。根據醫療交流服務協議，我們負責組織與客戶的交流和會議，進行市場分析和制定交流策略，完成售後分析並每月向SciencePharma報告我們的活動。我們的每月服務酬金為我們的實際成本加上商定的邊際利潤，但以SciencePharma在相同月份達到的邊際利潤金額為限，每月服務酬金應在我們開具發票後的60個營業日內支付。

### 直銷

於往績記錄期間，我們以Inhixa品牌直接向意大利等某些歐盟國家的醫院和藥房銷售依諾肝素鈉注射液。我們根據收到的採購訂單，按照投標過程中設定的價格向醫院交付產品。

### 聯合營銷模式

在聯合營銷模式下，除內部學術營銷外，我們還依賴第三方推廣機構和分銷商，通過利用其當地聯繫和營銷網絡來營銷我們的產品，特別是依諾肝素鈉注射液。我們的分銷商和第三方推廣機構均有自己的銷售隊伍，專注於在其指定的區域內進行營銷，這擴大了我們的營銷範圍，加深了我們的營銷滲透，同時讓我們保持運營靈活性，優化我們的資源配置。

### 歐盟

我們在歐盟若干國家(如克羅地亞)與我們的分銷商簽訂寄售安排，在該等國家，我們向分銷商的客戶銷售產品時，向分銷商開具發票。分銷商協助我們在其指定地區營銷和銷售我們的產品。根據協議，我們負責將我們的產品交付給分銷商，而產品的法定所有權僅在產品從寄售庫存中被提取並交付給其客戶時轉移給分銷商。我們通常為分銷商提供三個月的信用期。

### 中國

我們與我們的第三方推廣機構合作，在中國銷售我們的依諾肝素鈉注射液。就我們在中國的銷售而言，我們通常與各省份的一家第三方推廣機構訂立為期一年的標準協議。我們與第三方推廣機構合作以設計各自所在地區的營銷策略，參加學術會議及參與患者教育以提高我們品牌和產品的知名度。根據我們的協議，各第三方推廣機構亦負責向指定省份的目標醫院和醫生介紹及推廣我們的產品，以及通過提交投標材料及與當地機構溝通為我們產品的投標過程提供協助。各第三方推廣機構在其指定省份內的每個目標醫院均獲分配了季度和年度營銷計劃，如其未遵守該計劃，我們將酌情終止協議。我們的第三方推廣機構通常會在其負責地區內指定一名CSO，我們與該CSO訂立標準一年期CSO協議。各CSO須通過組織或參加各種活動以及利用其與當地醫院的聯繫，協助我們產品的營銷和推廣。我們的各CSO概不得在其指定省份以外推廣及銷售我們的產品，且通常不得推廣與我們產品直接競爭的其他產品。

我們依賴分銷商的廣泛網絡，在中國以Prolongin品牌分銷我們的依諾肝素注射液。一般來說，各省份均有多個分銷商，每個分銷商負責其可以訪問的醫院。分銷商負責處理訂單並將我們的產品交付予指定的醫院。就每次銷售而言，我們將與分銷商訂立銷售協議，

明確產品、採購量及價格。根據我們的協議，各分銷商在下單時將按照協議中規定的固定價格向我們付款。我們通常不向分銷商提供任何信用期。我們認為，我們現有的分銷模式符合行業慣例，可在確保控制分銷成本及應收賬款的同時，確保有效覆蓋我們的銷售網絡。

### 外包營銷模式

對於我們在歐盟及其他海外地區某些國家的依諾肝素鈉注射液銷售，我們依靠當地分銷商的營銷努力及資源，在各個地區推廣我們的產品。

#### 歐盟

我們依賴獨家分銷安排在某些國家(如法國、奧地利及塞浦路斯共和國)營銷及銷售依諾肝素鈉注射液。我們與各分銷商訂立的分銷協議的期限一般為三至五年，但於各期限結束時可續簽。各分銷商負責盡其最大努力在指定地區推廣及銷售我們的產品。根據協議，分銷商有義務按照協議中規定的適用於相應採購量的價格採購最低數量的產品。我們負責根據協議將產品交付給分銷商，產品的法定所有權在交付時轉移給分銷商。分銷商負責將產品交付給指定地區內的客戶。我們授予分銷商的信用期根據市場狀況變化，且通常少於兩個月。

#### 美國

我們已與一家跨國製藥公司訂立依諾肝素鈉注射液供應協議，作為其在美國的依諾肝素鈉注射液主要供應商。截至最後可行日期，我們尚未按照該供應協議向客戶供應我們的依諾肝素鈉注射液。

#### 其他市場

我們通過其他市場的分銷商銷售依諾肝素鈉注射液。在某些國家，如秘魯和斯里蘭卡，我們以Prolongin品牌名稱或在阿拉伯聯合酋長國等國家以Inhixa品牌名稱銷售依諾肝素鈉注射液。在巴西、哥倫比亞和越南等其他國家，我們向客戶供應依諾肝素鈉注射液，讓其以自己的品牌名稱銷售。我們通常與主要分銷商訂立為期五年的供應協議，根據該協議，我們按照要求生產和交付依諾肝素鈉注射液。我們的分銷商負責依諾肝素鈉注射液的註冊以及在指定地區申請上市許可，我們將按照監管部門的要求提供材料和產品樣品，協助其獲得上市許可。我們的分銷商將根據協議按固定價格採購我們的產品，並承諾最低採購量。我們通常授予我們的分銷商一個月至兩個月的信用期。

### 銷售肝素鈉注射液

我們與一家世界領先的醫藥分銷商(「**肝素合作伙伴**」)建立並維持合作關係，以在美國推廣及分銷肝素鈉產品。我們已授予肝素合作伙伴我們ANDA的獨家使用權，以在美國



營銷、銷售及分銷獲認可製造商授權生產、包裝及貼附標籤的肝素鈉注射液。我們亦授予肝素合作伙伴與營銷、銷售及分銷肝素鈉產品相關的我們的標籤的獨家使用權。根據我們與肝素合作伙伴簽訂的協議，我們負責供應肝素鈉API，以用於肝素鈉注射液的製造及生產。除肝素鈉API購買的相關付款外，肝素合作伙伴還同意支付獲取及使用我們知識產權、ANDA、ANDS以及與肝素鈉注射液的採購、生產、包裝和標籤貼附相關的適用產品規範所須支付的許可費。

此外，在2018年6月處置我們於海通的權益前，我們於2017年及2018年通過海通向中國分銷商出售肝素鈉注射液。通過與第三方推廣機構及CSO合作進行營銷，我們應用與銷售依諾肝素鈉注射液類似的營銷及分銷模式，並指定分銷商送貨至醫院。

### 銷售API產品

#### *肝素鈉API*

我們主要向製藥公司直接銷售肝素鈉API，用於生產肝素鈉注射液或低分子肝素產品。於往績記錄期間，我們的主要客戶包括天道(2018年其成為我們的全資子公司前)，我們與其在公平基礎上進行交易，以及與我們建立並保持了長期業務關係的肝素產品國際供應商。我們的客戶是全球領先的肝素產品生產商或各地區市場的領先生產商。

我們亦向某些地區的分銷商銷售肝素鈉，並將其指定為其負責地區的獨家分銷商，以進一步向製藥公司銷售我們的肝素鈉API，用於生產肝素產品。

我們通常與肝素鈉API的主要採購者訂立為期三至五年的供應協議，並可續簽。根據協議，我們負責根據各訂單交付產品，我們的直接客戶及分銷商通常須在30至60天內付款，相關價格列於供應協議。我們的產品通常根據每份供應協議中的價格表進行銷售，該價格表根據我們對可能影響銷售成本的市況的估計或我們對已發生的某些事件對我們的銷售成本的影響的估計，為協議期限內的不同期間設定價格。例如，我們的原材料價格可能會由於豬瘟爆發或百特事件等危機而出現波動。價格也可能因適用於相應採購量的折扣而有所不同。我們產品的價格表通常每年更新一次，或在市場發生某些意外變化時，經雙方協商後在各份訂單中作出調整。

#### *依諾肝素鈉API*

我們主要向依諾肝素產品生產商直接銷售依諾肝素鈉API。我們銷售依諾肝素鈉API的地區通常與我們銷售依諾肝素鈉注射液的地區不重疊。就主要市場而言，我們通常與依諾肝素產品的地區領先生產商訂立供應協議。

我們亦通過分銷商銷售我們的依諾肝素鈉API，該等分銷商與其負責地區的依諾肝素產品當地生產商有著廣泛和長期的聯繫。

我們通常與依諾肝素鈉API的主要採購者訂立為期兩至五年的供應協議，並可續簽。採購訂單通常規定，與我們的主要直接客戶或分銷商的信用期為30至60日。我們的產品根據原材料市場變動或市場發生的某些意外變化，以經雙方協商的每單價格出售。

### 我們的銷售及營銷團隊

我們擁有一支國際化的經驗豐富的專業化自有藥品銷售及營銷團隊。截至最後可行日期，我們的藥品銷售及營銷團隊共有92名職工，其中歐盟及英國52人及中國40人。我們的海外銷售及營銷團隊由我們業務發展副總裁史文領導，其於製藥行業擁有豐富經驗，自2011年至2015年在輝瑞擔任Division SCBU Europe的高級品牌經理。我們的中國銷售及營銷團隊由曹冠華領導，其於該領域擁有約15年的經驗，且曾在上海第二醫科大學附屬仁濟醫院擔任內科醫師。

### 我們依諾肝素鈉注射液的銷售及營銷團隊

#### 我們的區域銷售及營銷團隊

我們有專門的依諾肝素鈉注射液銷售及營銷團隊，按市場劃分為三個小組，包括中國、歐盟和其他地區，每個小組由主管領導，主管定期向我們的管理層匯報。我們通常選擇已在製藥行業累積豐富銷售經驗並曾在領先製藥公司擔任重要職務的人士擔任董事。截至最後可行日期，我們的依諾肝素鈉注射液銷售及營銷團隊共有86人，其中歐盟及英國52人，中國34人，其中，4人擁有逾20年的醫藥銷售經驗。為打入歐盟的當地市場，我們於每個主要市場均組建了銷售及營銷團隊，每個團隊由地區經理領導。我們未於中國各省或其他海外市場設立依諾肝素鈉注射液銷售當地辦公室。我們將中國市場劃分為華東、華北、華中、華南、東北、西北、西南七大區域，每個區域均有指定的銷售及營銷團隊。我們於美國市場及其他地區的各銷售及營銷團隊均設於中國，主要負責協調我們的主要客戶於相關市場銷售及分銷我們的產品。

在新加入的銷售及營銷人員開始實際工作前，我們為彼等組織培訓。培訓一般包括依諾肝素鈉注射液、肝素產業鏈及我們產品銷售所在市場情況的背景介紹，以及深入分析我們的競爭產品和競爭公司，並與我們的產品銷售狀況作比較，該培訓使我們的僱員能向醫師妥當地介紹依諾肝素鈉注射液的應用及我們產品的特徵。我們亦安排培訓，告知我們團隊市場的最新變動、我們競爭產品的發展以及我們產品在相關市場的營銷進展。

我們對當地市場的滲透及廣泛的市場經驗，使我們的依諾肝素鈉注射液銷售及營銷團隊能夠根據各自市況（如競爭格局及監管環境）來設計營銷策略，並於每個地區開展促銷活動。具體而言，各團隊負責通過學術營銷活動及其他推廣活動，與醫院及其他醫療機構建立及維持關係，並提高負責地區醫生對我們產品的認知及認可。彼等亦收集關於我們產品的反饋，以便作出進一步改進。此外，我們的銷售團隊亦配合第三方推廣機構及分銷商對我們的產品進行推廣及分銷。我們的管理層密切監督主要市場的銷售活動及結果，並確定每個市場的銷售及定價政策。

### 學術營銷

我們有關依諾肝素鈉注射液的銷售及營銷工作十分重視學術推廣，以促進及加強醫療專業人員對我們產品及品牌的認知及認可。我們已針對不同市場採用不同的依諾肝素鈉注射液產品學術營銷策略。

在歐盟，儘管依諾肝素已獲EMA認為治療各種適應症的「金標準」抗凝血及抗血栓藥物，但由於在大多數歐盟國家生物仿製依諾肝素鈉注射液處方按品牌名稱開具，我們需積極進行學術營銷，以提高我們在醫師中的品牌知名度。為進入各個新市場，於醫院進行營銷活動及學術會議期間，我們通常通過向醫師介紹質量、供應及價格方面的優勢來推廣我們的品牌產品。我們介紹Inhixa為首個獲EMA批准的依諾肝素生物仿製藥，以證明其出色的質量及安全性。SciencePharma亦公佈了Neoparin的對照臨床試驗結果，以證明於接受靜脈血栓栓塞高風險手術的患者的靜脈血栓栓塞預防治療中，Neoparin與參比藥品的生物等效性及Neoparin相較參比藥品的安全性的非劣效性。我們亦展示我們最先進的生產設施及集成供應鏈，從而展現我們有能力滿足醫院及藥房的訂單需求。我們已組織及參加學術會議、研討會及座談會，以推廣我們的品牌。例如，於2018年，我們在中國的一個研討會上邀請了來自義大利的醫師，討論在中國使用依諾肝素鈉注射液進行的治療，並介紹我們的生產能力。此外，我們在推廣我們品牌產品的展會上，分發宣傳冊及開設展覽（如我們在2018年於馬德里舉辦的I REUNIÓN MULTIDISCIPLINAR推廣Inhixa），以提高我們在醫師中的品牌知名度。

在中國，與歐盟不同，開具依諾肝素作為抗凝血及抗血栓藥物的處方尚未得到醫師的廣泛認可和應用，因此依諾肝素在中國的滲透率仍相對較低。鑒於2019年中國的依諾肝素人均使用量為0.04劑，而歐盟的人均使用量為0.95劑，我們在中國進行的學術營銷旨在提高醫師對依諾肝素鈉注射液作為「金標準」抗凝血及抗血栓藥物的認知，我們認為這將使我們得以把握住中國巨大的增長潛力。我們亦從藥理角度向醫生解釋依諾肝素鈉注射液在治療各種適應症中的安全性及有效性，以及其相比其他抗凝血及抗血栓藥物（包括其他低分子肝素產品）的優勢。儘管依諾肝素鈉注射液在中國以仿製藥而非以商標名稱開處方，但是對

我們產品特性的優勢進行學術營銷依然有助於將Prolongin與競爭產品區別開來，並令醫院產生採購需求。除了介紹我們產品的優勢外，我們亦向醫師介紹我們的生產工藝及設施已通過國家藥監局、EMA及FDA的GMP檢查。為提高中國醫師對依諾肝素鈉注射液在應用中作為「金標準」抗凝血及抗血栓藥物的認識並產生對我們產品的需求，我們定期參加各種學術會議、研討會及座談會，以及針對特定城市及醫院部門的小型活動，介紹依諾肝素鈉注射液於各種適應症方面的應用，如中國不同省的心血管年會、腦血管年會、骨科學術會議，包括2019年西安骨科學術大會、貴州省的心血管年會、遵義市的心血管年會、山東省的腦血管年會、西安市的血栓論壇及貴州省肺栓塞和深靜脈血栓防治聯盟會議。我們邀請相關治療領域的權威專家就最新進展發表演講，並於學術會議上分享彼等的經驗，如依諾肝素鈉注射液的最新應用，彼等於實踐中使用依諾肝素鈉注射液作為抗凝血劑的經驗以及該注射液於治療不同適應症方面的效果。此外，於學術會議期間，權威專家將介紹我們產品的優勢，如Prolongin的高品質(通過展示對比參照藥物的相似性分析結果)。我們亦於大型學術會議上設立展覽，以展示我們產品的創新及優勢。

我們開展學術營銷活動，與目標醫院的關鍵意見領袖(「**關鍵意見領袖**」)以及科主任及高級醫生建立並維持關係。我們為該等專家提供有關我們產品的詳細信息，並幫助彼等於市場競爭產品之間進行獨立比較。我們依靠關鍵意見領袖向醫生及醫院介紹及推薦我們的產品。我們與多名關鍵意見領袖保持定期聯繫，彼等通常為在國家或地區內具有重大影響力的醫學專家，特別是於抗凝血劑領域，其中若干人士於國家醫學協會擔任領導職務。我們的銷售及營銷團隊負責與關鍵意見領袖建立關係，並向彼等介紹我們產品的特性。我們維護國家及地區關鍵意見領袖名單。我們選擇關鍵意見領袖的主要依據為彼等所擅長的治療領域、彼等的專業資格以及彼等於醫學界的聲譽。我們亦考慮彼等是否參與過與我們產品相關的臨床研究或發表過與我們產品相關的學術論文。我們的產品處方並非我們選擇關鍵意見領袖的標準。我們協助關鍵意見領袖組織國內外知名學術會議及研討會以及開展臨床研究。我們與關鍵意見領袖就我們產品的應用保持定期溝通，我們亦邀請彼等參觀我們的設施，並向彼等展示整個生產過程中的綜合質量控制管理。我們認為，關鍵意見領袖對我們產品的獨立評論及研究，可於學術期刊上發表，亦可於會議及研討會上分享，這有助於提高我們的產品於更廣泛醫學界的認可度。我們不會因為關鍵意見領袖推廣我們的產品而向其支付費用，然而，我們可以補償彼等因參加學術會議而產生的費用，例如相關的差旅費用。

我們的目標為於我們產品所針對的治療領域與科主任和高級醫生建立關係。我們通常協助彼等組織及參加地區學術會議以及於我們的目標治療領域進行臨床研究。我們贊助醫生的教育，鼓勵彼等參加與其專業有關的學術會議，以了解最新的醫學進展及發展彼

等的專業技能。對於我們主辦的會議，我們可以通過組織該等會議的學術協會向該等醫生補償註冊費用及差旅費用。我們亦組織醫生之間進行交流，討論相關治療領域的最新進展。

### 我們API產品的銷售及營銷團隊

對於每種API產品，我們均有專門的銷售及營銷團隊。我們通常與現有主要客戶達成長期的供應安排，潛在的採購者往往因為信賴我們的優質API產品而直接與我們聯繫，因此，我們常常為我們的API產品保留一支精簡而高效的銷售及營銷團隊。

該團隊處理採購訂單、安排交貨並不斷與我們的客戶溝通以協助我們產品的銷售。此外，彼等負責於會議及展覽會(如世界製藥原料展覽會(CPhI))上營銷並推廣我們的API產品。當我們進入新市場時，我們的團隊將進行研究並與肝素產品及低分子肝素產品的區域領先製造商建立聯繫，以創造銷量並打入當地市場。

### 我們的分銷商

我們向分銷商出售我們絕大部分的依諾肝素鈉注射液，且我們亦向分銷商出售部分API產品以供其銷售予製藥商。我們所有的CDMO服務均直接向客戶提供。我們認為，我們的銷售安排符合市場慣例。於2017年、2018年及2019年，我們的直接銷售(包括CDMO及其他服務)佔我們總收入的82.2%、75.5%及69.3%，未通過物流供應商向分銷商做出的銷售分別佔我們總收入的17.7%、23.4%及23.8%，且我們在英國、德國及西班牙通過物流供應商向分銷商或醫院做出的小部分銷售分別佔各年度我們總收入的0.1%、1.1%及6.9%。對於我們通過物流供應商銷售依諾肝素鈉注射液，物流供應商將協助我們與包括分銷商及醫院在內的各地區客戶進行交易。我們將直接與物流供應商結算付款，因此，我們的會計系統將記錄自每名物流供應商收到的付款，而非向每名客戶作出的銷售收入明細。因此，我們通過物流供應商作出的銷售產生的收入同時包括向分銷商作出的銷售以及向醫院作出的銷售。

下表載列於所示年度我們按區域劃分的向分銷商(而非通過物流供應商)銷售藥物製劑及API產品產生的收入明細。我們通過物流供應商向分銷商銷售依諾肝素鈉注射液所得收入未納入以下明細。

	截至12月31日止年度					
	2017年		2018年		2019年	
	人民幣千元	%	人民幣千元	%	人民幣千元	%
歐洲.....	253,766	50.6	749,738	66.7	661,567	60.3
中國.....	180,704	36.0	313,317	27.9	306,381	27.9
美國.....	7,006	1.4	12,204	1.1	36,928	3.4
其他國家/地區.....	60,112	12.0	48,696	4.3	92,931	8.4
合計.....	<b>501,588</b>	<b>100.0</b>	<b>1,123,955</b>	<b>100.0</b>	<b>1,097,267</b>	<b>100.0</b>

## 業 務

下表載列於所示年度我們按產品劃分的向分銷商(而非通過物流供應商)銷售藥物製劑及API產品產生的收入明細。我們通過物流供應商向分銷商銷售依諾肝素鈉注射液所得收入未納入以下明細。

	截至12月31日止年度					
	2017年		2018年		2019年	
	人民幣千元	%	人民幣千元	%	人民幣千元	%
<b>藥物製劑</b>						
依諾肝素鈉注射液 .....	314,294	62.6	842,323	74.9	744,974	67.9
肝素鈉注射液 .....	70,032	14.0	63,705	5.7	—	—
小計 .....	384,326	76.6	906,028	80.6	744,974	67.9
<b>API</b>						
肝素鈉API .....	117,262	23.4	205,871	18.3	324,887	29.6
依諾肝素鈉API .....	—	—	12,056	1.1	27,406	2.5
小計 .....	117,262	23.4	217,927	19.4	352,294	32.1
<b>合計 .....</b>	<b>501,588</b>	<b>100.0</b>	<b>1,123,955</b>	<b>100.0</b>	<b>1,097,267</b>	<b>100.0</b>

由於我們依賴分銷商廣泛的醫院、藥房及物流網絡進行分銷或於若干市場上推廣我們的產品，向分銷商作出的銷售對於我們的依諾肝素鈉注射液在中國、歐洲及其他地區的銷售及分銷而言屬重大。此外，於中國若干地區，根據適用的中國法律，我們需要通過選定的分銷商向醫院銷售我們的依諾肝素鈉注射液。於往績記錄期間，向分銷商作出的銷售對於我們的API產品的銷售及分銷而言並不重大，且不構成我們API銷售的絕大部分，分別佔2017年、2018年及2019年API銷售總收入的6.4%、7.9%及15.5%。

### 分銷商的選擇

我們根據資歷、聲譽、市場覆蓋率及銷售經驗來選擇我們的分銷商。所有分銷商均為獨立第三方。分銷商必須取得相關執照及許可證，且必須於指定地區具有廣泛的客戶覆蓋範圍，方可進行產品分銷。負責產品存儲及交付的分銷商須具備於適當情況下存儲及交付產品的能力。我們亦於簽訂分銷協議前對我們的各分銷商進行信用評估。如果分銷商與彼等所覆蓋的客戶之間的合作終止，或者存在嚴重不符合協議條款的情況，例如彼等未能取得或維持產品的營銷批准、未能在分銷協議指定的市場內完成採購或銷售目標或我們競爭性產品的營銷或分銷，則我們通常會終止與分銷商的合作關係。

## 業 務

截至2017年、2018年及2019年12月31日，我們聘請的銷售我們產品的分銷商總數分別為407名、668名及779名。下表載列所示年度的分銷商數目變動情況：

	截至12月31日止年度		
	2017年	2018年	2019年
於年初.....	122	407	668
新增分銷商.....	303	401	227
終止聘請已有分銷商.....	18	140	116
分銷商淨增長數目.....	285	261	111
於年末.....	407	668	779

下表載列截至所示日期按區域劃分的分銷商的數目：

	截至12月31日		
	2017年	2018年	2019年
歐盟.....	138	258	310
中國.....	254	392	450
歐盟及中國以外的國家.....	15	18	19
<b>合計.....</b>	<b>407</b>	<b>668</b>	<b>779</b>

於往績記錄期間，分銷商數量有所增加乃主要由於依諾肝素鈉注射液分銷商數量增加。分銷商數量於2017年增加乃主要由於我們於2017年在中國進一步增加依諾肝素鈉注射液的銷量並在意大利、德國及英國推出Inhixa。分銷商數量於2018年增加乃主要由於我們在中國及德國進一步增加依諾肝素鈉注射液銷量並於2018年在西班牙推出Inhixa。分銷商數量於2019年增加乃主要由於我們於2019年在中國、德國及意大利進一步增加依諾肝素鈉注射液銷量。我們於2018年終止了與140名分銷商的分銷安排，主要由於我們在中國的若干分銷商與彼等被指定覆蓋的醫院的合作終止後，更換該等分銷商，及我們於2018年6月出售了我們於海通的股權，並因此終止了與分銷海通出售的肝素鈉注射液的分銷商之間的關係。2019年，我們終止了與116名分銷商的分銷安排，主要由於我們在中國的若干分銷商與彼等被指定覆蓋的醫院的合作終止後，更換該等分銷商。一般而言，由於我們的各分銷商僅與數量有限的醫院或藥房合作，故於往績記錄期間我們的新增分銷商及終止聘請已有分銷的波動主要與中國及歐盟的市場慣例一致，這就要求我們聘請大量新分銷商以擴大我們在歐盟及中國市場的銷量，並相應地在分銷商終止向指定醫院或藥房做出銷售時更換若干已有分銷商。於往績記錄期間，在已終止的分銷商關係中，我們在終止前的關係平均持續時間約為15個月，未計及與我們的銷售及營銷活動無關的終止，即因我們處置海通引致的關係終止。

### 分銷商的管理

我們與各分銷商訂立的安排因產品及市場的不同而有所不同，但我們通常遵守若干主要條款。該等原則匯總如下：

指定地理區域及醫院 .....	分銷商獲准推廣及分銷我們產品的地理區域範圍。受此地域限制的分銷商不得於指定區域之外營銷或銷售我們的產品，且某些分銷商僅可向該區域的指定醫院銷售我們的產品。該分銷商亦不得於指定區域推廣及銷售競爭性產品。
運輸 .....	我們將自行負責向各分銷商運輸我們的產品及承擔運輸費用及運輸損失風險。
產品退回 .....	除非存在由我們負有責任的產品質量問題，否則買方一般不可退回或退換我們的產品。我們將自費在協定的期限內更換缺陷產品。
過期股票收益 .....	無。
終止 .....	倘任何一方違反或不履行其於協議下的任何義務，且該違約方未於指定期限內對該違約行為作出補救，則守約方有權終止相關協議。
法規遵守 .....	分銷商必須遵守所有適用法律法規，包括(除其他事項外)反賄賂及反回扣法律法規。分銷商亦須取得出售及分銷醫療器材所需的相關許可證，且須配備符合醫療器材存儲法規標準的存儲設施，且須向我們提供相關執照、許可證和證書。
知識產權 .....	分銷商有權使用我們的商標(該項使用權不可轉授、不可轉讓及不可讓予且不具獨家性)，用於在我們的分銷協議期限內在指定區域銷售我們的產品。我們的分銷商不得將相關商標用於任何其他產品，且只能將商標用於按照協議銷售產品。

於往績記錄期間，我們的API產品分銷商並無任何子分銷商安排。就我們依諾肝素鈉注射液的銷售而言，不同市場的子分銷商安排有所不同。在中國，法律禁止次級分銷。在歐盟，根據市場慣例，我們的分銷商傾向於將我們的某些產品出售給子分銷商。我們一般不會禁止我們的分銷商聘用子分銷商，並且我們不會控制此類安排的銷量或價格。在除歐



盟、中國及美國以外的市場，市場慣例與歐盟市場類似。此外，由於我們於往績記錄期間僅在中國出售肝素鈉注射液，因此法律禁止次級分銷。

於往績記錄期間，我們大體上對分銷商保持有效的管理及控制。我們定期與我們的分銷商進行溝通並主要核查其存貨量、銷售額及營銷活動(如適用)。我們已採取各種措施來避免渠道塞貨。就我們在聯合營銷模式下向分銷商進行銷售而言，在採用寄售安排的若干歐盟國家，由於只有在從寄售庫存中提取產品交付予客戶時，產品的所有權才會轉移給分銷商，故我們在相關市場通常不會遇到渠道塞貨問題。在中國，我們的分銷商通常須提供其庫存量的月度報告，這使我們能夠減少渠道塞貨的風險，亦能查看相關第三方發起人的表現。就我們在外包營銷模式下向分銷商進行銷售而言，部分分銷商須向我們提供季度或年度供貨預測，這使我們能夠根據市場需求預留容量、計劃生產活動及為分銷商備貨，從而降低渠道塞貨的風險。就我們在內部營銷模式下向分銷商進行銷售而言，儘管我們並不直接監控各分銷商的庫存和銷量，但如涉及物流供應商，我們通常會收到每週或每月的產品流報告，當中載列(其中包括)與該物流供應商有關的銷售日期、客戶名稱、單價及銷量。此外，在內部營銷模式下，我們亦會通過訪問IQVIA或本地數據庫來查看我們出售予相關國家/地區的分銷商的产品數量，並與我們在該相關國家/地區的产品銷量進行對比。與物流供應商的溝通及查看銷量可幫助我們監測渠道塞貨的存在。我們對分銷商活動的監控使我們能夠在分銷商和我們之間合理分配及轉移產品，這有助於避免產品積壓，並確保产品在當地市場的充足供應及流通。例如，於2019年，為滿足來自當地招標流程的需求，我們以意大利一家分銷商向我們購買若干數量的依諾肝素鈉注射液時相同的價格向其購回若干數量的依諾肝素鈉注射液。

於往績記錄期間，我們的分銷商未有出現合同條款重大違約行為，且我們並未在交易應收款項的結付方面與分銷商出現任何重大爭議。截至最後可行日期，我們並不知悉我們的分銷商有濫用或以不當方式使用我們的商標的任何潛在行為，對我們的聲譽、業務運營或財務捐贈造成不利影響。

## 定價

### **依諾肝素鈉注射液定價**

於我們依諾肝素鈉注射液的若干主要市場(包括歐盟和中國)，我們與相關政府磋商我們产品的最高零售價或國家醫療保險允許報銷的價格上限。為確保我們的盈利率，我們通常會設定一個定價政策允許的接近上限的價格。於設定我們产品最高價的市場，我們能夠利用我們覆蓋原材料供應、API生產到依諾肝素鈉注射液銷售的集成供應鏈，以提高我們的成本效益，從而保證或加強我們的盈利率。此外，我們認為，我們於歐盟市場的先驅者地位有利於我們與相關政府磋商價格。我們預計於近期或中期，我們營銷依諾肝素鈉注射

液所在國家的當前定價政策及慣例將不會對我們於相關市場的銷售及定價造成任何重大不利影響。

### 歐盟及英國

我們的依諾肝素鈉注射液已獲13個歐盟國家及英國的國家醫療保險所承保。供應商需就藥品的上市價格(該價格將為在市場中出售相關藥品的最高限價)與地方政府機構進行商討。各國可對比其參考藥物，制定其在生物仿製藥上市價格方面的各自政策。在某些主要市場，如波蘭、西班牙和意大利，相關法律或法規規定生物仿製藥的上市價格或報銷價格須低於相應參考藥物的價格。在其他主要市場，包括英國和德國，儘管監管機構並未對生物仿製藥設定最高限價，但其上市價格或報銷價格普遍不高於於市場中相應參考藥物的價格。若向藥房出售，則相關售價一般按上市價格確定。

若向醫院出售，供應商通常須通過公開招標程序，獲選為各醫院在各自區域醫院的供應商。選擇投標人和藥物時主要將以下幾個因素納入考慮：藥物售價、潛在影響和質量以及供應商提供醫院要求的藥物數量的能力。如果我們在投標過程中中標，則我們的依諾肝素鈉注射液將以投標價格出售予醫院。我們向分銷商出售產品的價格主要取決於中標價格。就向若干市場中部分醫院作出的銷售而言，有關銷售價格乃根據我們與每家醫院的談判而釐定。

就根據分銷商與我們的分銷協議而向分銷商作出的銷售而言，我們的依諾肝素鈉注射液以協議中規定的固定價格出售，該價格可能隨不同地區的市場情況而變化，亦考慮我們的銷售成本、目標毛利率、分銷商利潤、分銷商購買數量和分銷商提供的服務，如營銷和推廣工作。將根據向分銷商客戶出售產品的零售價格，商討及確定固定購買價格。我們有意在零售價格和我們為分銷商確定的平均售價之間維持合理價差。就我們向若干分銷商(主要是我們未與之訂立分銷協議的批發商)作出的銷售而言，我們的產品乃基於我們依諾肝素鈉注射液的零售價按相關法律法規設定的批發價出售。

### 中國

於往績記錄期間，我們在中國向我們的分銷商出售依諾肝素鈉注射液，以便其將我們的產品轉售至公立醫院及其他公共醫療機構。2015年5月，七家位於中國的國家機構，包括國家發改委和國家藥監局發佈了關於醫藥價格改革的通知。根據該通知，政府部門於2015年6月1日開始取消對藥品(除毒品和一類神經科藥物)實施價格管控，強化了藥物定價系統的市場調控。同時，中國政府繼續以集中招標程序、醫療保險報銷標準及醫療與定價做法規定為主要方式進行價格調控。於往績記錄期間，國家發改委價格調整、集中招標程序或納入國家醫保目錄未對我們經營業績造成重大不利影響。

自2015年起，我們的依諾肝素鈉注射液Prolongin被納入國家醫保目錄，其投標價格根據與政府的協商結果確定，該價格即為國家醫療保險允許報銷的價格上限。各公立醫療機構必須通過集中招標程序採購其絕大部分藥品。通常在中國不同省市根據不同條款、程序和偏好開展國家級、省級或市級集中招標程序。在集中招標程序下須重新遞交藥物標書的頻率因省份而異，一般為兩到三年不等。有關中國集中招標程序的詳情，請參閱「監管環境 — 與我們在中國的業務有關的法律法規 — 中國醫藥行業的其他相關法規 — 醫院的藥品採購」。將基於多個標準，包括投標價格、產品質量、臨床效果、生產商的資質和聲譽以及售後服務，選擇中標人。集中招標程序中的中標價格決定了分銷商向相關公立醫療機構出售相關產品的價格。如果我們在集中招標程序中中標，我們Prolongin品牌下的依諾肝素鈉注射液將以投標價格出售予公立醫療機構。我們向分銷商出售產品的價格主要取決於投標價格。一般而言，我們的投標策略側重於區分我們的產品，而非以定價為唯一依據進行競爭。

我們的銷售和營銷部門以及我們的第三方推廣機構密切合作，以對影響中國藥品定價的新政策實施監控，並制定維持競爭性和盈利能力的戰略。我們為不同地區所設立的銷售和營銷團隊與負責公開招標程序的地方當局開展積極溝通，並按省份對投標書（包括最低投標要求（如有）、就我們的產品和我們競爭對手的產品的各優勢及形式而言的定價趨勢）進行研究，以形成標書。我們的銷售和營銷部門亦制定並執行了旨在應對各省內競爭的主計劃，以維持我們的產品的價格水平，並使我們在中國的整體銷售額最大化。

可能影響我們的Prolongin依諾肝素鈉注射液價格的監管政策已發生若干變動。中國政府於2018年11月針對以最低採購量進行的招標發佈了國家試點計劃，旨在降低藥物價格。請參閱「監管環境 — 與我們在中國的業務有關的法律法規 — 中國醫藥行業的其他相關法規 — 『4+7城市』及擴大區域範圍的藥品集中採購」。儘管為試點計劃，該以最低採購量進行招標的計劃仍導致我們的定價壓力增加。有關定價管控相關風險的詳情，請參閱「風險因素 — 與我們的業務及行業有關的風險 — 我們若干產品的零售價受有關政府部門的價格控制或下調或其他定價壓力影響」。此外，國家藥監局要求對已有仿製藥進行一致性評價。請參閱「監管環境 — 與我們在中國的業務有關的法律法規 — 與藥品研發及註冊服務有關的法規 — 藥品註冊」。通過一致性評價的仿製藥將獲得若干優勢，包括在集中招標程序中獲得優惠待遇。我們已於2018年4月提交Prolongin的一致性評價批准申請。一旦Prolongin獲得一致性評價批准，我們產品的銷售潛力預計將大幅提升。

美國

我們已與一家跨國製藥公司訂立一份供應協議，以使其於美國銷售依諾肝素鈉注射液。該協議中規定的每種強度的採購價格每半年進行調整，並考慮(其中包括)我們的肝素鈉粗品成本及其他第三方供應商的可比價格等因素。

其他市場

若向其他地區出售依諾肝素鈉注射液，價格可能視各地方市場的市況而有所不同，同時還將我們的銷售成本、目標毛利率和客戶購買數量納入考慮，並可定期更新或由雙方協定。

**API產品定價**

政府部門一般不會對API產品設定管制價格，市場中亦無對API產品設定上市價格或最高限價，原因是API產品並不直接用於患者，且不納入任何醫療保險的承保範圍。我們按供應協議中載列的價格(該價格一般將市場價格、我們的銷售成本、我們的目標利潤率、協議期限和購買數量納入考慮)向客戶出售我們的API產品。我們一般在協議中納入一份價格表，載明協議期限內正常市況下各月或各年度的價格並確保可基於雙方的同意對相關價格進行定期重新商討或更改，以便我們調整我們的銷售價格，作為對爆發豬瘟等可能對我們的原材料成本造成重大影響的事件的及時應對之策。

**客戶**

截至2017年、2018年及2019年12月31日止年度，我們向五大客戶作出的總銷售額分別約為人民幣1,707.8百萬元、人民幣2,873.8百萬元及人民幣2,218.3百萬元，分別約佔我們同年收入的60.4%、59.9%及48.2%。同年我們向最大客戶的銷售額分別約為人民幣1,126.9百萬元、人民幣1,804.7百萬元及人民幣1,036.6百萬元，分別佔我們同年收入的39.8%、37.6%及22.5%。

於2017年、2018年及2019年，我們的五大客戶中有一家為分銷商。請參閱下表所示年度我們向五大客戶作出銷售的概況：

截至2017年12月31日

止年度的五大客戶	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	我們的產品	銷售額 人民幣千元	佔收入百分比
客戶A.....	一家涉足多個治療領域之藥品研發、生產及銷售的上市跨國製藥企業，其主要營業地點位於法國	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一家在100多個國家設立辦事處及設施並在150多個國家開展銷售的跨國公司</li> <li>• 客戶群2019年的淨銷售額超過350億歐元</li> </ul>	肝素鈉API	1,126,899	39.8%

## 業 務

截至2017年12月31日

止年度的五大客戶	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	我們的產品	銷售額	佔收入百分比
SciencePharma Sp. z o.o.Sp.k.....	一家涉足CMC、非臨床與臨床研發、藥物警戒與監管事宜的製藥行業專業服務提供商，其主要營業地點位於波蘭	專注於有關醫藥行業的歐盟法規以及波蘭當地衛生部門的要求	依諾肝素鈉注射液、醫療交流服務	214,547	7.6%
客戶C.....	一家主要營業地點位於新加坡的製藥企業	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一家在120多個國家開展銷售的領先美國跨國製藥企業的子公司</li> <li>• 客戶群2019年的總收入超過500億美元</li> </ul>	肝素鈉產品	166,987	5.9%
Chemi S.p.A.....	一家專門製造原料藥和注射產品的製藥商，其主要營業地點位於意大利	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 向全球主要市場銷售</li> <li>• 一家在10多個國家銷售的領先意大利製藥企業的子公司</li> </ul>	肝素鈉API	114,731	4.1%
客戶E.....	一家主要營業地點位於土耳其的API製藥商	銷售及服務主要面向中東與歐盟市場，出口到20多個國家	肝素鈉API、依諾肝素鈉API	84,589	3.0%
合計.....				<b>1,707,753</b>	<b>60.4%</b>

附註：

(1) 公司背景及經營規模乃基於公開資料。

## 業 務

截至2018年12月31日  
止年度的五大客戶

截至2018年12月31日 止年度的五大客戶	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	我們的產品	銷售額 人民幣千元	佔收入百分比
客戶A.....	一家涉足多個治療領域之藥品研發、生產及銷售的上市跨國製藥企業，其主要營業地點位於法國	<ul style="list-style-type: none"> <li>一家在100多個國家設立辦事處及設施並在150多個國家開展銷售的跨國公司</li> <li>客戶群2019年的淨銷售額超過350億歐元</li> </ul>	肝素鈉API	1,804,652	37.6%
SciencePharma Sp. z o.o.Sp.k.....	一家涉足CMC、非臨床與臨床研發、藥物警戒與監管事宜的製藥行業專業服務提供商，其主要營業地點位於波蘭	專注於有關醫藥行業的歐盟法規以及波蘭當地衛生部門的要求	依諾肝素鈉注射液、醫療交流服務	471,461	9.8%
客戶C.....	一家主要營業地點位於新加坡的製藥企業	<ul style="list-style-type: none"> <li>一家在120多個國家開展銷售的領先美國跨國製藥企業的子公司</li> <li>客戶群2019年的總收入超過500億美元</li> </ul>	肝素鈉產品	226,402	4.7%
客戶F.....	一家主要營業地點位於美國紐約的生物技術公司，專注於開發用於治療神經障礙的新療法	主要候選產品處於後期臨床階段	胰酶API	204,675	4.3%
客戶G.....	一家研發免疫腫瘤療法的生物技術公司，其主要營業地點位於美國加利福尼亞州	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要候選產品處於早期開發階段</li> <li>一家產品銷往120多個國家的美國跨國製藥企業的子公司</li> <li>客戶群2019年的總收入超過200億美元</li> </ul>	CDMO服務	166,618	3.5%
合計.....				<b>2,873,808</b>	<b>59.9%</b>

附註：

(1) 公司背景及經營規模乃基於公開資料。

## 業 務

截至2019年12月31日  
止年度的五大客戶

截至2019年12月31日 止年度的五大客戶	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	我們的產品	銷售額 人民幣千元	佔收入百分比
客戶A.....	一家涉足多個治療領域之藥品研發、生產及銷售的上市跨國製藥企業，其主要營業地點位於法國	<ul style="list-style-type: none"> <li>一家在100多個國家設立辦事處及設施並在150多個國家開展銷售的跨國公司</li> <li>客戶群2019年的淨銷售額超過350億歐元</li> </ul>	肝素鈉API	1,036,608	22.5%
SciencePharma Sp. z o.o.Sp.k.....	一家涉足CMC、非臨床與臨床研發、藥物警戒與監管事宜的製藥行業專業服務提供商，其主要營業地點位於波蘭	專注於有關醫藥行業的歐盟法規以及波蘭當地衛生部門的要求	依諾肝素鈉注射液、醫療交流服務	386,723	8.4%
客戶G.....	一家研發免疫腫瘤療法的生物技術公司，其主要營業地點位於美國加利福尼亞州	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要候選產品處於早期開發階段</li> <li>一家產品銷往120多個國家的美國跨國製藥企業的子公司</li> <li>客戶群2019年的總收入超過200億美元</li> </ul>	CDMO服務	294,916	6.4%
客戶E.....	一家主要營業地點位於土耳其的API製藥商	銷售及服務主要面向中東與歐盟市場，出口到20多個國家	依諾肝素鈉API	257,437	5.6%
客戶C.....	一家主要營業地點位於新加坡的製藥企業	<ul style="list-style-type: none"> <li>一家在120多個國家開展銷售的領先美國跨國製藥企業的子公司</li> <li>客戶群2019年的總收入超過500億美元</li> </ul>	肝素鈉產品	242,640	5.3%
合計.....				<b>2,218,324</b>	<b>48.2%</b>

附註：

(1) 公司背景及經營規模乃基於公開資料。

於往績記錄期間，據董事所知，概無任何董事或股東於緊隨全球發售完成後在我們的已發行股本中擁有超過5%的份額（但未計及超額配售權獲行使），其各自聯繫人亦未在我們的任何五大客戶中擁有任何權益。

### 研究與開發

我們的研發活動主要包括與我們的現有產品相關的技術改進以及我們的創新管線藥物的研發，該等活動乃通過候選藥物投資及許可授予與巨大市場潛力的結合、與CRO合作及使我們的CDMO團隊在臨床前階段到商業化階段期間參與候選藥物的研發進行。我們計劃繼續通過內部研究與開發、投資和與CRO和我們自己的CDMO團隊合作來擴大我們的產品管線，並使其多樣化。

我們運用臨床需求為導向和面向市場的方法開展研發工作。我們經驗豐富的研發團隊對具有巨大市場潛能的創新候選產品進行識別，進行臨床前開發和臨床試驗，並最終為該等產品的商業化提供協助。我們通過權衡各候選藥物的商業潛力、其開發成功的可能性及其潛在競爭和市場規模，仔細選擇藥物開發方案。

截至最後可行日期，我們擁有一支由328名僱員組成的研發團隊。我們的中國研發團隊由擁有化學博士學位的任麗鵬博士領導，其在生物技術領域擁有逾10年經驗，包括肝素及依諾肝素產品以及創新藥的研發。我們的271名僱員擁有學士或以上學位（其中33名擁有博士學位），大部分人員在醫療和生物技術研究領域擁有豐富工作經驗。

### 研發中心

為強化科技創新能力及形成核心競爭力，我們於2008年創建研發中心，主要專注於創新藥的開發及為我們的商業化藥品提供技術支持。研發中心由包括研發服務、運營支持和綜合管理在內的主要團隊組成。

我們的研發中心的運營支持團隊主要負責通過建立開發管理系統管理研發項目，亦為團隊研發服務及研發人員的培訓提供技術及專業支持。管理團隊主要負責研發資源的管理及配置。研發服務團隊主要負責下列事項，包括研發信息技術、早期研發、臨床前研發、藥物研發及商業化藥品技術支持。

- 研發信息技術：該團隊負責在項目選擇及盡職調查階段對我們投資的項目進行技術評估，並根據評估結果為投資決策提供建議。
- 早期研發：該團隊負責探尋新的研發機會，進行可行性研究並為相關機會出具評估意見。該團隊亦負責設計及製備新型化合物，對生產過程進行系統性研究、



對新藥進行質量管理及開發技術平台，以為相關技術提供支持並對相關技術進行管理和監督。

- **臨床前研發**：該團隊負責協調及完成與藥理學、藥效、毒性和安全性相關的臨床前研發活動。該團隊亦負責收集及編製所需信息及材料，以在新藥的登記過程中提供協助。
- **藥物研發**：該團隊負責對候選藥物進行廣泛前期調查。該團隊亦負責開發及優化生產過程中使用的專有技術，並根據ICH指引和QbD原則對我們的API產品和依諾肝素鈉注射液產品進行質量控制，隨後，該團隊將負責為我們的生產部門的生產技術轉移提供協助。
- **商業化藥品技術支持**：該團隊負責制定具體活動計劃及在產品商業化各階段提供技術支持，以適應我們的供應鏈、生產和運營、質量管理要求以及我們客戶及市場需求的不斷提高。相關提高有助於增強我們的技術水平及確保我們產品的質量一致性。

### 與第三方的合作

於往績記錄期間，我們的投資組合公司主要對我們在大中華區自彼等獲得獨家開發及商業化權利的候選藥物進行研發。我們計劃逐步參與我們的候選藥物在中國的臨床試驗，作為其在MRCT下的全球試驗的一部分。就AR-301而言，我們的子公司深圳瑞迪負責為AR-301在中國的臨床試驗聘請主要研究員。深圳瑞迪已與國際CRO訂立主服務協議，據此，我們提供單獨工作訂單，其載有CRO在為每項臨床試驗（如擬於中國進行的AR-301臨床試驗）提供服務時應遵守的詳細規範和時間表。根據該協議，CRO必須按照規定CRO在各項工程中的任務和責任的各份工作訂單中載列的標準運營程序執行服務，而有關運營程序乃根據ICH-GCP指引中界定的適用監管機構要求而設計。

就我們自主開發的候選藥物而言，我們的內部研發團隊在研發項目的設計與管理方面發揮主導作用，並將執行工作外包予領先CRO。

### CDMO業務研發

我們為我們的客戶提供各類研發服務。詳情請參閱「— 我們的CDMO業務 — 我們的CDMO服務 — 研發服務」。我們的CDMO服務研發團隊由賽灣生物行政總裁Jesse D. McCool博士領頭，其於生物技術領域擁有逾20年經驗。截至最後可行日期，我們已建設由148名人員組成的經驗豐富的研發團隊，其中，23名人員擁有博士學位，24名人員擁有碩士學位。

此外，賽灣生物目前作為按服務收費的CDMO供應商參與我們的特定候選藥物的開發。自2016年以來，OncoQuest一直是賽灣生物的客戶，負責開發Oregovomab，昂瑞自2019年起成為賽灣生物的客戶，負責開發mAb-AR20.5。在Oregovomab方面，完成的工作包括III期臨床供應的程序開發和規模化批量生產。在mAb-AR20.5方面，完成的工作包括程序開發。

## 生產

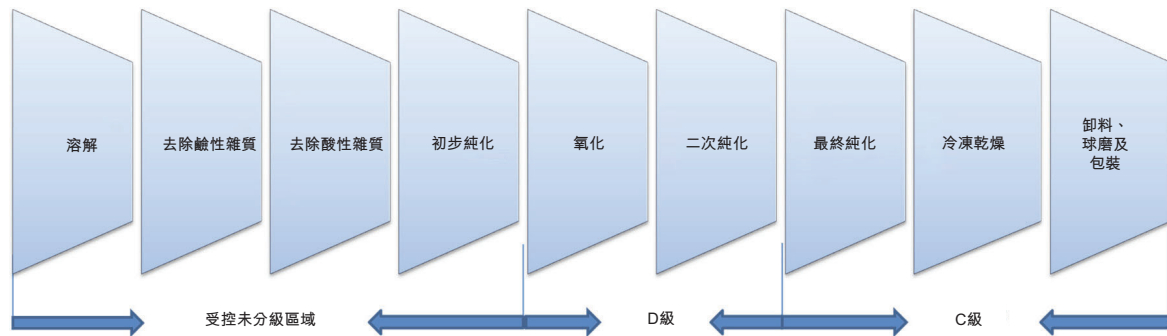
目前，我們的大部分生物製藥均生產自我們位於中國深圳的生產設施及美國威斯康星州沃納基的SPL生產設施。我們亦將依諾肝素鈉注射液的一小部分生產業務外包予我們的OEM合夥人。中國境內與該等產品相關的絕大部分包裝活動均在我們位於深圳的設施進行。

我們一般根據季度及月份訂單預測生產我們的產品。預計，我們的已有生產設施及我們的OEM將使我們於不久將來能夠滿足我們處於臨床試驗階段的生物製藥和候選產品的生產需求。

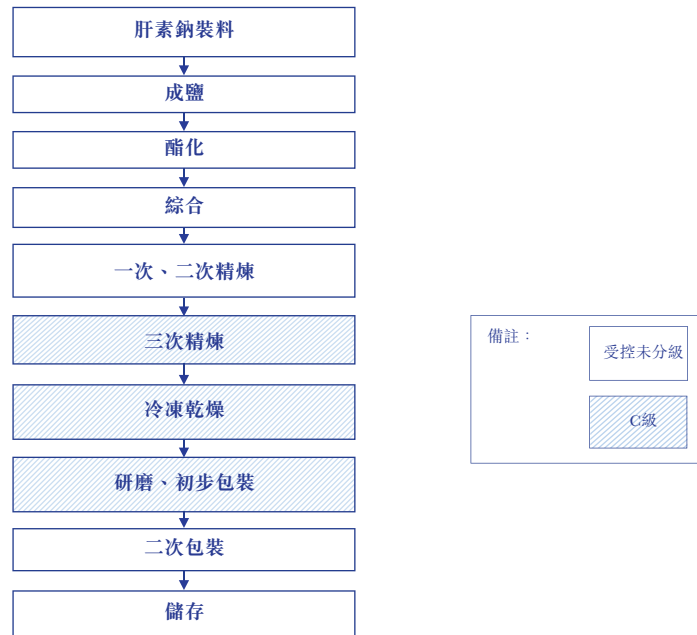
## 我們產品的生產

### 生產流程

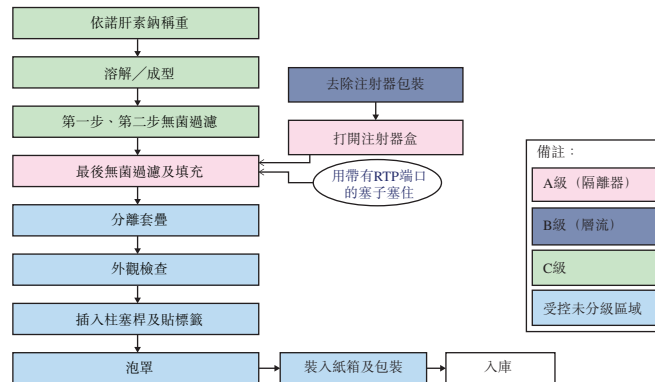
下圖概述我們的肝素鈉API的生產流程：



下圖概述我們依諾肝素鈉API的生產流程：



下圖概述我們的預灌針形式的依諾肝素鈉注射液的生產流程：



### 我們的內部生產活動

目前，我們大部分的生產活動於天道南山、海普瑞南山及SPL設施進行。我們亦已建成位於中國深圳市的坪山產業園並完成工藝驗證，預計其將大幅提高我們的產能。我們的關鍵生產流程高度自動化，可用於生產不同濃度的依諾肝素鈉注射液。因此，我們能夠調整生產以滿足市場需求及根據市場需求調整銷售目標。截至最後可行日期，我們認為我們的設施及設備運行狀況良好。我們全部的生產設施及車間均歸我們所有。我們根據適用CGMP規定定期開展維護及維修工作。

## 業 務

下表載列我們生產現場的設計產能、產量及利用率：

	截至12月31日止年度		
	2017年	2018年	2019年
<b>海普瑞南山</b>			
<i>肝素鈉API (mega)</i>			
設計產能.....	10,000,000	10,000,000	10,000,000
產量.....	5,501,814	6,877,959	5,049,204
利用率 <sup>(1)(2)</sup> .....	55.0%	68.8%	50.5%
<b>天道南山</b>			
<i>依諾肝素鈉API (kg)</i>			
設計產能.....	9,350	9,350	9,350
產量.....	4,672	8,815	8,330
利用率 <sup>(1)(3)</sup> .....	50.0%	94.3%	89.1%
<i>依諾肝素鈉注射液(預灌針)</i>			
設計產能.....	80,000,000	80,000,000	160,000,000
產量.....	28,090,714	77,122,674	113,997,211
利用率 <sup>(1)(4)</sup> .....	35.1%	96.4%	71.2%
<b>SPL</b>			
<i>肝素鈉API (mega)</i>			
設計產能.....	3,000,000	3,000,000	3,000,000
產量.....	2,078,644	2,116,517	1,870,184
利用率 <sup>(1)(5)</sup> .....	69.3%	70.6%	62.3%

附註：

- (1) 利用率等於實際產量除以設計產能。
- (2) 利用率從2017年到2018年增長的主要原因是由於受到歐盟市場需求增長的推動，我們藥物製劑的產量大幅增加，而利用率從2018年到2019年下降的主要原因是由於豬瘟爆發以及市場需求減少，導致原材料供應減少。
- (3) 利用率從2017年到2018年增長的主要原因是由於受到歐盟市場銷售額增長的推動，我們藥物製劑的產量大幅增加。利用率於2019年保持相對穩定。
- (4) 利用率從2017年到2018年增長的主要原因是由於受到歐盟市場銷售額增長的推動，我們依諾肝素鈉注射液產品的產量大幅增加。利用率從2018年到2019年下降的主要原因是我們推出一條新生產線導致產能大幅增加。
- (5) 利用率從2018年到2019年下降的主要原因是我們採購的原材料減少。

### 與OEM合作夥伴合作

在我們於2017年、2018年及2019年出售的依諾肝素鈉注射液中，分別有16.1%、2.4%及3.3%的產品由OEM合作夥伴生產，其佔我們於各年度收入的一小部分。我們與作為OEM合作夥伴的獨立第三方訂立為期五年的製造協議和質量協議(除一方另有通知外，協議可自動續期)。我們的OEM合作夥伴是一家主要從事疫苗及生物製劑研發及製造的私人公司。我們基於多項因素選擇OEM合作夥伴，包括營運歷史、市場聲譽、相關專長、內部質量控制體系、生產技術、CGMP認證、產能以及定價。於往績記錄期間，我們並未遭遇有關OEM合作夥伴所製造產品的產品質量問題。我們認為還有其他替代OEM合作夥伴能以可資比較價格滿足我們的質量標準。

根據製造協議，我們負責提供所需要的API，供我們的OEM合作夥伴完成我們的訂單。OEM合作夥伴負責根據質量協議中的產品規格、CGMP要求以及我們的質量標準製造依

諾肝素鈉注射液。我們向OEM合作夥伴授予在合約期內將我們的知識產權用於相關製造與包裝活動的權利。我們有權檢查並審計OEM合作夥伴的製造流程。在合約期內，OEM合作夥伴不得直接或間接為任何市場的任何其他方製造低分子肝素產品。在OEM合作夥伴的產能發生特定擴張後，我們有義務每年訂購最低數量的依諾肝素鈉注射液，而OEM合作夥伴有義務為我們保留最低數量的產能來滿足我們的訂單。截至最後可行日期，OEM合作夥伴仍在擴張其產能，因此我們不必承諾任何最低訂單數量。OEM合作夥伴還須取得並持有一切相關的許可與證明。若我們依諾肝素鈉注射液的銷售額下降超過20%，或我們終止於各市場的銷售，我們有權終止製造協議或減少訂單數量。OEM合作夥伴根據協議中規定的價格表收取加工費用，其考慮OEM合作夥伴的流程成本(須接受定期審核與協商)規定各產量的單位費用。於2017年、2018年及2019年，我們OEM合作夥伴的加工費用分別為人民幣18.3千元、人民幣15.8千元及人民幣10.4千元。

### CDMO製造服務

賽灣生物於美國俄克拉荷馬州俄克拉荷馬市的設施經營生產服務。該等設施共包含逾3,300平方米符合CGMP規定的無塵車間及由實驗室組成的質量控制區域以及用於流程開發、分析開發及行政職能的額外設施。截至最後可行日期，賽灣生物擁有三條生產線：微生物生產線、哺乳動物細胞培養生產線及pDNA生產線。該等生產線均設有具備不同設計產能的設施。

SPL的CDMO製造服務並非基於產品線及為各項目量身定制。SPL通過其位於美國威斯康星州的設施進行運營，該設施擁有面積達278平方米且符合CGMP規定的無塵車間以及用作質量控制實驗室的額外空間及設施。

下表載列賽灣生物生產線於往績記錄期間的產能及利用率：

	截至12月31日止年度		
	2017年	2018年	2019年
	(升)		
<b>賽灣生物</b>			
<b>哺乳動物細胞培養</b>			
設計產能.....	14,800	14,800	22,000
產量.....	9,600	7,900	5,600
利用率 <sup>(1)(2)</sup> .....	64.9%	53.4%	25.5%
<b>微生物發酵</b>			
設計產能.....	5,670	18,670	39,270
產量.....	4,620	17,490	31,890
利用率 <sup>(1)(3)</sup> .....	81.5%	93.7%	81.2%

附註：

- (1) 利用率等於實際產量除以設計產能。
- (2) 利用率從2017年到2018年下降的主要原因是我們業務開發團隊的人員變動導致客戶關係發展暫時放緩，再加上產能擴大，令利用率在2019年進一步下降。

## 業 務

- (3) 利用率從2017年到2018年有所增長，原因是我們於2018年實現了對生物發酵產能的幾乎全部利用，而該利用又主要得益於當時項目能讓我們將新設施投產。隨著我們產能從2018年到2019年的顯著增長，利用率在2019年下降到正常水平。

### 原材料及供應商

#### 供應商

截至2017年、2018年及2019年12月31日止年度，我們五大供應商的採購額合共分別佔我們採購總額(含增值稅)的32.7%、22.5%及22.4%，最大供應商的採購額則分別佔我們同年度採購總額(含增值稅)的9.6%、9.3%及6.8%。於往績記錄期間，我們主要採購原材料、機械及設備以及注射器及豬小腸等第三方服務。

下表載列我們五大供應商的採購情況。我們已與五大供應商中的大部分平均合作三年。截至2018年及2019年12月31日止年度，我們向供應商A出售了豬小腸，歸屬於該等銷售的收入及毛利分別約佔我們總收入的0.13%及0.07%以及約佔我們毛利的0.02%及0.02%。同年，我們向供應商C出售了豬小腸，分別約佔我們2018年及2019年總收入的0.05%及0.14%，並於有關年度產生毛損。同年，我們向供應商D提供檢驗服務，歸屬於該等服務的收入及毛利分別約佔我們總收入的0.04%及0.05%以及約佔我們毛利的0.09%及0.13%。於往績記錄期間，董事或據董事所知緊隨全球發售完成後擁有我們已發行股本(但未計及超額配售權獲行使)5%以上的任何股東及其各自的任何聯繫人概無於我們五大供應商中的任何一家擁有任何權益。

截至2017年12月31日 止年度的五大供應商	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	採購	採購金額 人民幣千元	佔總採購額的 百分比
供應商A .....	一家肝素粗品、 香腸腸衣以及其他 副產品的供應商， 其主要營業地點 位於中國江蘇	運營與銷售主要面 向中國	肝素粗品	185,301	9.6%
供應商B .....	一家肝素粗品及 香腸腸衣的供應 商，其主要營業 地點位於中國湖 北	運營與銷售主要面 向中國	肝素粗品	152,571	7.9%

## 業 務

截至2017年12月31日 止年度的五大供應商	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	採購	採購金額 人民幣千元	佔總採購額的 百分比
供應商C.....	一家肝素粗品、 香腸腸衣以及其他 副產品的供應商， 其主要營業地點 位於中國江西	運營與銷售主要面 向中國	肝素粗品	115,608	6.0%
供應商D.....	一家一次性醫療用 品的供應商，其 主要營業地點位 於中國上海	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一家在150多個 國家開展全球銷 售的美國醫藥技 術公司的子公司</li> <li>• 供應商群2019年 的總收入超過 150億美元</li> </ul>	注射器	90,355	4.7%
供應商E.....	一家主要營業地點 位於美國科羅拉 多的食品加工公 司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一家在80多個國 家銷售產品的全 球運營公司</li> <li>• 一家出口150多 個國家的全球領 先巴西肉類加工 公司的子公司</li> <li>• 供應商群2018年 的收入淨額超過 1,800億雷亞爾</li> </ul>	豬粘膜以及豬胰 腺	86,568	4.5%
合計.....				<b>630,403</b>	<b>32.7%</b>

附註：

(1) 公司背景及經營規模乃基於公開資料。

## 業 務

截至2018年12月31日 止年度的五大供應商	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	採購	採購金額 人民幣千元	佔總採購額的 百分比
供應商D .....	一家一次性醫療用品的供應商，其主要營業地點位於中國上海	<ul style="list-style-type: none"> <li>一家在150多個國家開展全球銷售的美國醫藥技術公司的子公司</li> <li>供應商群2019年的總收入超過170億美元</li> </ul>	注射器	257,976	9.3%
供應商E .....	一家主要營業地點位於美國科羅拉多的食品加工公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>一家產品行銷80多個國家的跨國公司</li> <li>一家出口超過150個國家的全球領先巴西肉類加工公司的子公司</li> <li>供應商群2018年的收入淨額超過1,800億雷亞爾</li> </ul>	豬粘膜以及豬胰腺	106,241	3.8%
供應商C .....	一家肝素粗品、香腸腸衣以及其他副產品的供應商，其主要營業地點位於中國江西	運營與銷售主要面向中國	肝素粗品	95,623	3.5%
VWR International LLC .....	一家主要營業地點位於美國賓夕法尼亞的實驗室產品的供應商	<ul style="list-style-type: none"> <li>一家在30多個國家開展銷售活動的跨國製造公司</li> <li>一家服務於180多個國家客戶的生命科學行業產品及服務製造商與分銷商的子公司</li> <li>供應商群2019年的總收入超過60億美元</li> </ul>	CDMO服務原材料	83,968	3.0%
供應商A .....	一家肝素粗品、香腸腸衣以及其他副產品的供應商，其主要營業地點位於中國江蘇	運營與銷售主要面向中國	肝素粗品	79,142	2.9%
合計 .....				<u>622,950</u>	<u>22.5%</u>



## 業 務

附註：

(1) 公司背景及經營規模乃基於公開資料。

截至2019年12月31日 止年度的五大供應商	公司背景 <sup>(1)</sup>	經營規模 <sup>(1)</sup>	採購	採購金額 人民幣千元	佔總採購額的 百分比
供應商D .....	一家一次性醫療用品的供應商，其主要營業地點位於中國上海	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一家在150多個國家開展全球銷售的美國醫藥技術公司的子公司</li> <li>• 供應商群2019年的總收入超過170億美元</li> </ul>	注射器	186,155	6.8%
供應商C .....	一家肝素粗品、香腸腸衣以及其他副產品的供應商，其主要營業地點位於中國江西	運營與銷售主要面向中國	肝素粗品	103,723	3.8%
供應商B .....	一家肝素粗品、香腸腸衣以及其他副產品的供應商，其主要營業地點位於中國湖北	運營與銷售主要面向中國	肝素粗品	126,444	4.6%
供應商G .....	一家肝素粗品的供應商，其主要營業地點位於中國安徽	運營與銷售主要面向中國	肝素粗品	103,591	3.8%
供應商H .....	一家主要營業地點位於美國弗吉尼亞州的食物加工公司	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一家產品行銷40多個國家及開展全球運營的公司</li> <li>• 一家在豬肉行業開展全球運營與銷售的領先公司的子公司</li> <li>• 供應商群2019年的總收入超過200億美元</li> </ul>	豬胰腺及肝素樹脂	92,533	3.4%
合計 .....				612,446	22.4%

附註：

(1) 公司背景及經營規模乃基於公開資料。

### 原材料及包裝材料

我們已建立集成供應鏈以支持我們產品的整個生產流程。肝素鈉API及依諾肝素鈉API為我們的主要產品，同時亦為我們各肝素鈉注射液產品的主要原材料。肝素鈉API亦為生產依諾肝素鈉API的主要原材料。我們已制定嚴格的質量控制措施以管理我們所生產原材料的質量，且我們亦已對供應商的質量管理實施充分的控制，以確保我們向獨立第三方採購的原材料質量。

就我們向第三方採購的主要包裝材料及原材料(包括注射器、豬小腸及肝素粗品)而言，我們選擇產品質量、聲譽及業務規模。我們主要材料的採購價格主要按相似質量的原材料的現行市價計算。我們通常就各主要類別的材料與超過一名供應商簽訂合同。截至最後可行日期，我們於中國境內就注射器維持兩名替代供應商。我們亦就肝素粗品維持一個擁有36名供應商的供應網絡，就豬小腸維持一個擁有31名供應商的供應網絡。我們在維持可靠的供應商來源方面並無遇到重大困難，且預計日後我們將能夠維持充足的優質供應商來源。

我們通常與注射器供應商訂立為期一至三年的供應協議，其中載列產品規格及供應商須符合的質量標準。我們通常與豬小腸供應商訂立為期一年的供應協議。供應協議列明我們對豬小腸的要求及規格，以確保其高質素。我們已與主要肝素粗品供應商訂立為期兩至五年的採購協議。採購協議列明相關要求以確保肝素粗品的可追溯性。所有供應商均須按照CGMP標準等相關規定進行生產，且其生產設施及流程須經我們不時檢查。

如本招股章程所披露者，除2019年豬小腸及肝素粗品價格因豬瘟爆發而上漲外，我們認為，於往績記錄期間，我們的原材料成本並無出現任何可識別趨勢。於往績記錄期間，除本招股章程所披露者外，原材料成本波動並無對我們的經營業績或毛利率造成重大影響。詳情請參閱「財務資料」一節。

### 存貨

我們的存貨主要包括成品、在製品、原材料、原料藥、輔藥及包裝材料。我們通常分別就API產品及依諾肝素鈉注射液維持三個月及四個月的存貨水平，並將根據客戶需求、銷售及生產計劃調整該水平。我們通常就原材料維持一至兩個月的供應量，且尤其對於主要原材料，我們分別就豬小腸、肝素粗品及注射器維持一至兩周、一個月及兩個月的供應量。我們的存貨足以滿足生產，主要由於我們肝素粗品等主要原材料的採購通常最多需要兩周，且我們瓣膜產品的生產週期通常約為三至四周／三至四個月。我們的原材料豬小腸

用於生產時須保持新鮮及肝素粗品的有效期為24個月。我們API產品及依諾肝素鈉注射液產品的保質期分別為兩至五年及兩至三年。

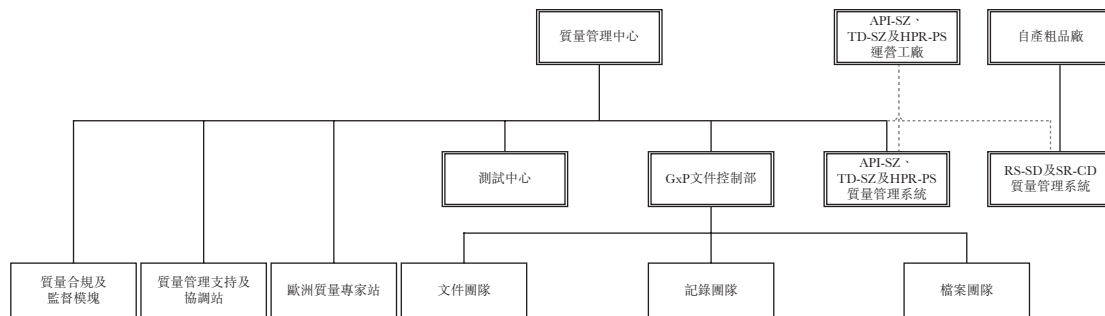
我們的所有產品均按先進先出基準銷售。為盡量降低存貨積壓風險，我們會定期檢查存貨水平。我們亦不時進行盤點及存貨檢查，以識別損壞產品或過時或即將過期的產品，我們會對該等產品進行處置或作出撥備。於2017年、2018年及2019年，我們招致撇減的存貨分別約為人民幣37.6百萬元、人民幣40.6百萬元及人民幣48.0百萬元。

我們已建立存貨管理系統以監控倉儲流程的各個階段。倉儲人員負責檢驗、儲存及配送生產材料及成品。所有材料及產品根據其儲存條件要求、屬性、用途及批號儲存於倉庫的不同區域。倉儲人員定期進行檢查，以確保原材料或產品、工作日誌及材料卡之間的一致性。我們的物控部、生產計劃控制部及原材料供應鏈部通過實時監控生產活動及銷售訂單，並通過與我們的質量管理部及其他部門討論考慮任何新興趨勢管理存貨水平。根據該資料，物控部及原材料供應鏈部制定生產及存貨計劃(每月更新)，原材料供應鏈部向供應商下單採購任何預計將減至低於目標水平的存貨。

## 質量控制

我們已建立全面的質量控制體系，對我們產品的原材料採購、生產流程以及銷售及分銷的整個業務運營過程的質量控制進行管理。在管理層(其積極參與制定質量控制政策及目標)的帶領下，我們已投入大量精力及資源進行質量控制。我們的質量管理部負責設計及實施質量控制措施及標準，其他部門在其各自的領域進行協作。

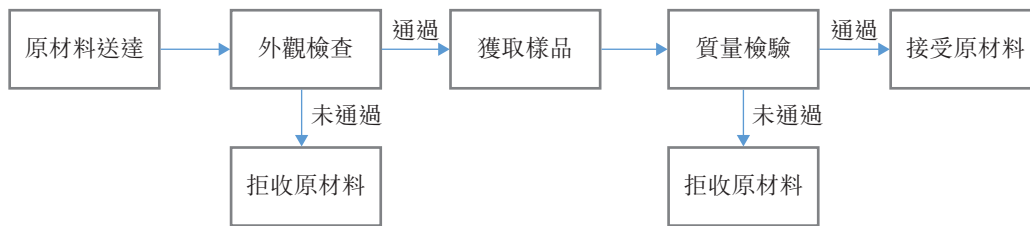
截至最後可行日期，我們的質量管理中心由232名僱員組成，包括質量保證團隊的65名成員、質量控制團隊的132名成員及GxP文件控制部的35名成員。下圖說明質量管理中心的架構：



## 原材料質量控制

在與原材料供應商訂立供應協議前，我們會對多名潛在供應商的經營歷史、往績記錄及市場聲譽進行背景調查，向潛在供應商獲取不同的產品樣品供我們的質量控制團隊進行檢驗及測試，並對潛在供應商的生產設施進行現場檢查，以確保我們選擇的供應商符合我們的質量要求。

我們定期對供應商的經營場所進行現場審計，以監控其對我們協議規定的質量管理要求的遵守情況。我們主要供應商所供應的原材料須可予追蹤。於收到產品後，我們保留權利根據我們的檢驗及檢查結果拒收或退回有關產品。下圖說明原材料的驗證過程：



## 生產質量控制

我們的質量管理中心負責通過定期現場檢查，確保我們於整個生產流程遵守適用監管及行業標準。此外，各子公司均已設立其本身的質量控制部及質量保證部以執行監督及日常檢查職責。於完成生產流程的各個步驟後，我們在進入下一個生產週期前會實施清潔及維護程序以避免污染或交叉污染。我們亦根據我們的詳細生產標準於生產設施定期進行灰塵和微生物測試。

我們的每批產品於銷售前均會經過嚴格檢驗。我們於特定生產階段對若干在製品及半成品進行抽樣測試。此外，我們的質量保證部檢查產品質量的相關文件，包括其批次記錄、實驗室控制記錄、生產流程記錄及其他可能影響產品質量的資料。隨後，其對所有文件進行最終審核，並確定某一特定產品是否可發貨。不符合我們質量標準的產品會根據相關處置規定進行銷毀或以其他方式處置。

## 存貨質量控制

我們的存貨(包括肝素粗品)及成品須儲存於某一特定溫度以下。我們已指派倉儲人員嚴格按照我們的協議監控存貨及定期檢查設施和存貨。

## 運輸質量控制

我們的質量管理中心監控運輸過程及管理運輸記錄，我們的銷售及營銷部則提供技術支持。

### 售後質量控制

我們能夠追蹤售予終端客戶的產品。該團隊持續關注上市後產品的安全風險以保障患者安全。倘我們確定涉及我們產品的事件根據有關規定構成嚴重不良事件，我們會將該事件上報國家藥監局及FDA等政府機構，並分析該事件的可預測程度、嚴重程度及因果關係。

我們對分銷商及醫院的反饋進行分析，並處理有關我們產品質量的任何客戶投訴。我們根據標準規程記錄和調查口頭及書面質量投訴。我們有專人負責接聽投訴電話。倘任何產品因我們的過失而不符合相關質量標準，我們將更換不合格產品，費用由我們自行承擔。於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們並無遇到任何退貨、召回或產品責任申索，我們亦無收到任何主要客戶投訴。

### 基金投資

我們擬尋求機會通過基金投資擴張業務。作為投資基金的有限合夥人，我們持有超過20%的股本權益，這些基金包括深圳楓海資本股權投資基金合夥企業、TPG Biotechnology Partners IV, L.P.、TPG Biotechnology Partner V, L.P.、上海泰沂創業投資合夥企業(有限合夥)及ORI Healthcare Fund L.P.。我們為TPG Biotechnology Partners V的最大有限合夥人，持有其68.52%的股份，且我們為深圳楓海資本股權投資基金合夥企業的唯一有限合夥人，持有其99.00%的股本權益。有關該等投資的詳情，請參閱「歷史、發展及公司架構 — 全球發售前的股權架構」。我們投資的基金主要投資於從事藥物發現及開發、療法或醫療保健服務的公司。

各基金的有限合夥協議通常載有合夥目的或其投資於製藥、生物技術、醫療保健及生命科學等行業內公司的投資策略。根據若干基金的有限合夥協議，我們亦有權委派代表到投資或諮詢委員會工作，參與有關該基金的投資組合選擇的決策流程及日常管理。根據有限合夥協議，我們不得參與開展合夥業務或以合夥名義進行任何業務。同時，作為有限合夥人，除對合夥企業的資本承擔外，我們概不對任何款項承擔任何個人責任。此外，我們有權按照普通合夥人的酌情決定，從合夥企業的投資或處置合夥企業的投資或財產中獲得收益，這通常與我們對相應投資或合夥企業的資本承擔成比例。在普通合夥人同意的情況下，我們可以按照合夥協議中約定的若干條件轉讓我們於合夥企業中的權益。合夥的初始期限為七至十年，並可進一步更新。除期限屆滿外，合夥企業還將在協議所列的其他情況下解散，例如合夥人同意、約定的承擔或投資期限屆滿及合夥企業的所有投資被撤回或終止、在普通合夥人不再擔任普通合夥人時無法委任替代者。

## 業 務

日後，我們可能通過物色及投資具有巨大增長潛力的生物技術初創企業及成熟的製藥企業，藉助基金投資擴大我們的投資組合，此舉將有助鞏固我們於生物製藥行業的領先地位。

### 知識產權

我們已獲得國內外的知識產權，且日後可能尋求額外專利以保護我們的創新。

截至最後可行日期，我們共獲授44項專利，其中27項、7項、4項及6項專利分別於中國、美國、歐盟及其他海外地區獲得。截至最後可行日期，我們共有33項正在申請中的專利，其中5項、8項、5項及12項分別位於中國、美國、歐盟及其他海外地區，以及3項正在申請中的專利處於PCT。截至最後可行日期，我們於中國擁有145個註冊商標及9個正在申請中的商標。我們亦就開發創新候選藥物的專利擁有獨家引進安排。有關我們知識產權的詳情，請參閱本招股章程「附錄六 — 法定及一般資料 — 有關我們業務的其他資料 — 知識產權」。

下表概述截至最後可行日期我們擁有的重大專利及專利申請：

產品／技術	專利 保護範圍	狀態	覆蓋地區
硫酸皮膚素	方法	授權	中國
硫酸乙酰肝素	方法	授權	中國
舒洛地特	方法	授權	中國
低抗凝肝素	產品和用途	授權	中國
硫酸化寡糖	產品和方法	授權	中國
硫酸化寡糖	產品和方法	待審批	歐洲
硫酸化寡糖	產品和方法	待審批	日本
硫酸化寡糖	產品和方法	待審批	美國
乙酰肝素酶抑制劑	產品和方法及用途	待審批	PCT
乙酰肝素酶抑制劑	產品和方法及用途	待審批	台灣
依諾肝素鈉注射液	方法	授權	中國
達肝素鈉注射液	方法	授權	中國
乙酰肝素酶缺陷的非人類哺乳動物	方法	授權	中國
乙酰肝素酶缺陷的非人類哺乳動物	產品和方法	授權	美國
乙酰肝素酶缺陷的非人類哺乳動物	方法	授權	日本
肝素酶I	方法	授權	中國
肝素酶I及肝素酶III	方法	授權	中國
肝素酶II	方法	授權	中國
來自 <i>Sphingobacterium daejeonense</i> 的肝素酶	方法和產品	授權	中國
來自 <i>Sphingobacterium daejeonense</i> 的肝素酶	方法	授權	日本
來自 <i>Sphingobacterium daejeonense</i> 的肝素酶	方法	授權	美國
來自 <i>Sphingobacterium daejeonense</i> 的肝素酶	方法和產品	待審批	歐洲
來自施氏假單胞菌的肝素酶	方法和產品	待審批	中國
來自施氏假單胞菌的肝素酶	方法和產品	待審批	歐洲
來自食神鞘氨醇桿菌的肝素酶	方法和產品	待審批	中國
軟骨素酶B和軟骨素酶AC	方法	授權	中國

## 業 務

產品／技術	專利 保護範圍	狀態	覆蓋地區
肝素酶II的固定化	方法	授權	中國
肝素酶III的固定化	方法	授權	中國
電泳法	分析方法	授權	中國
高效液相色譜法檢測依諾肝素	分析方法	授權	中國
反相離子對高效液相色譜法分離寡糖	分析方法	授權	中國
高效液相色譜法檢測舒洛地特	分析方法	待審批	中國
低分子肝素的分子量及分佈	分析方法	授權	中國
達肝素鈉亞硝酸降解產物的分析	分析方法	待審批	PCT
低分子肝素鏈分佈方法	分析方法	待審批	PCT
來自施氏假單胞菌的肝素酶	方法和產品	待審批	日本
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	授權	中國
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	授權	歐洲
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	待審批	印度
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	待審批	日本
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	授權	韓國
脫硫酸葡糖胺聚糖衍生物	產品、用途及方法	待審批	美國
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	授權	中國
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	授權	歐洲
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	待審批	印度
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	待審批	日本
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	待審批	韓國
葡糖胺聚糖羧基衍生物	產品、用途及方法	待審批	美國

下表概述截至最後可行日期我們就開發創新候選藥物獲其他實體許可的專利及專利申請：

產品	專利保護範圍	司法管轄區	專利狀態	申請人	專利有效期
Oregovomab	改善癌症檢查點干預治療效的腫瘤相關抗原特異性抗體和Toll樣受體3刺激	中國	待審批	Oncoquest	2035年8月7日

## 業 務

產品	專利保護範圍	司法管轄區	專利狀態	申請人	專利有效期
mAb-AR20.5	改善癌症檢查點干預治療效的腫瘤相關抗原抗體和Toll樣受體3刺激	中國	待審批	Oncoquest	2035年8月7日
AR-301	金黃色葡萄球菌 $\alpha$ 毒素的人源性單克隆抗體及其在治療或預防膿腫形成方面的應用	中國	授權	Aridis	2030年8月10日
AR-101	綠膿桿菌IATSO11血清型脂多糖專用人源性單克隆抗體	中國	授權	KENTA BIOTECH AG	2026年2月13日
RVX-208	用於預防及治療心血管疾病的化合物	中國	授權	Resverlogix	2027年2月1日
		中國分部	授權		2027年2月1日
	奎哪二酮衍生物的製備方法	香港	授權		2027年2月1日
		香港	授權		2027年2月1日
	口服替代奎哪二酮的快速釋放製劑	中國	授權		2029年6月24日
		香港	授權		2029年6月24日
	用於治療補體相關疾病的組合物及治療方法	中國	授權		2032年10月31日
		香港	待審批		2032年10月31日
	苯甲酰胺化合物合成中有用的化合物	中國	待審批		2036年3月10日
		香港	待審批		2036年3月10日
新型消炎藥劑	苯甲酰胺化合物合成中有用的化合物	中國	授權		2033年10月9日
		香港	授權		2033年10月9日
	新型消炎藥劑	中國	授權		2030年4月21日
		中國分部	待審批		2030年4月21日
	香港	授權		2030年4月21日	

我們亦依賴商業機密、專有技術訣竅及持續技術創新建立及維持我們產品的競爭地位。我們通常要求僱員、諮詢員及顧問簽訂保密協議。該等協議規定，除特定情況外，個人須對其在本集團任職期間所制定或獲悉的所有保密資料保密，且不得向第三方透露。就我們的僱員而言，該等協議規定，個人在職期間構想出的所有技術均為我們的獨家知識產



權。此外，根據公司政策，所有科技人員均已簽訂協議，其中通常規定其須向我們透露及轉讓其於本集團任職期間構想出的創意、開發、發現及發明。

我們遵守程序確保我們不會侵犯他人的知識產權。截至最後可行日期，我們並無捲入任何重大知識產權糾紛，於中國行使知識產權時亦無遇到重大困難。

### 競爭

醫藥及生物製藥行業的特點為先進技術發展迅速、競爭激烈及以專利藥為重點。同時我們認為，我們的發展經歷及科學知識能夠使我們於藥物開發及製造方面具備競爭優勢，我們面臨來自多方面的潛在競爭，包括若干知名醫藥公司及新興生物技術初創企業。就我們的CDMO業務而言，我們同時與跨國及當地的中小型CDMO競爭。

我們的產品以療效、價格以及專業醫護人員和醫院的普遍市場認可度為基準，主要與同我們的產品標示類似症狀的產品進行競爭。我們的主要競爭對手特徵視產品或候選藥物而不同，但在某些情況下，我們的競爭對手可能在研發、製造、臨床前試驗、開展臨床試驗、獲取監管批准及藥物市場批准方面，比我們擁有更多財務資源及專業知識。

此外，就我們的CDMO業務機構而言，我們基於若干因素面臨來自主要生物製劑CDMO供應商的競爭，包括但不限於服務品質和服務範圍、保護客戶知識產權或其他機密資料的能力、交付時間、保持CGMP合規、加深客戶合作關係、價格等因素。有關我們主要競爭對手的詳情，請參閱前文「我們的CDMO業務」及「行業概覽」。

我們認為，我們的持續成功主要取決於我們以下方面的能力：開發創新型產品及先進技術、將技術應用於所有生產線、開發廣泛產品組合及管線、有效商業化及推廣產品、建立網絡及維持客戶關係、滿足對生物製劑CDMO服務不斷增長的需求、吸引及保留經驗豐富且有才能的技術開發人員、維持高品質標準、保持高效運營模式以及獲取及維持監管批准。

### 僱員

截至最後可行日期，我們擁有2,050名僱員，其中1,401名位於中國，596名位於美國，53名位於歐洲。

## 業 務

截至最後可行日期，我們的851名僱員持有本科或以上學歷，189名持有碩士或以上學歷。下表說明截至最後可行日期我們按職能劃分的僱員明細：

	僱員人數	佔總人數百分比
生產及服務.....	1,077	52.5%
研發.....	328	16.0%
銷售及營銷.....	106	5.2%
質量控制.....	253	12.3%
一般行政.....	286	14.0%
合計.....	<b>2,050</b>	<b>100.0%</b>

我們認為，我們的成功將部分取決於我們能否吸引、招募及留住優秀僱員。為維持我們員工隊伍的質素、知識及技能水平，我們為僱員提供定期培訓，包括新僱員入職培訓、技能培訓、專業及管理培訓以及健康與安全培訓。我們為銷售及營銷團隊提供崗位培訓。

我們與僱員訂立個人勞動合同，其中涵蓋薪資、福利及解約理由等事項。我們制定的僱員薪酬方案通常涵蓋薪金、花紅及津貼要素。我們的補償方案旨在根據僱員的表現及指定客觀標準給予報酬。我們亦根據適用法規及我們的內部政策為僱員提供福利待遇。

我們的僱員由相關工會作代表。我們認為，我們與僱員維持著良好的工作關係，且於往績記錄期間，我們並無發生任何重大勞資糾紛，於為運營招募員工方面亦無遇到任何困難。

根據適用法規，我們為僱員參加養老金供款計劃、醫療保險計劃、失業保險計劃及人身傷害保險計劃。我們已根據適用法規作出充分撥備。此外，根據中國法規，我們每年繳納住房公積金、補充醫療保險基金及生育基金。

### 保險

我們為我們的所有物業、生產設施、廠房及重要機械、設備及存貨投購意外損失保險。我們針對已售產品可能產生的申索或責任投購產品責任險及關鍵人員保險。我們認為我們的投保範圍符合中國的行業慣例。我們認為我們的投保範圍符合相關司法管轄區的行業慣例。於往績記錄期間，我們並無發生任何重大工傷事故。

### 物業及設施

截至最後可行日期，我們於中國擁有七項物業(主要位於深圳、臨沂及成都)，於海

## 業 務

外擁有三項物業(主要位於美國)。我們擁有總建築面積約177,667平方米的生產設施，包括海普瑞南山設施的4,458平方米、天道南山設施的6,848平方米、坪山產業園設施的129,994平方米及SPL的8,852平方米。我們亦擁有建築面積4,207平方米用於研發活動、45,177平方米用作職工住房、11,468平方米用於倉儲以及23,525平方米用作辦公場所及其他一般行政用途。

下表概述截至最後可行日期我們擁有的主要物業：

實體／設施	位置	土地使用權或 物業所有權及建築面積	用途
海普瑞(海普瑞南山)	中國深圳市南山區	總佔地面積約為10,271平方米的 土地使用權； 建築面積約為4,874平方米的 物業所有權	4,458平方米用作藥品生產 設施； 89平方米用作藥品儲存區； 328平方米用作辦公區
多普樂(天道南山)	中國深圳市南山區 高新中路	總佔地面積約為18,094平方 米的土地使用權； 建築面積約為20,892平方米 的物業所有權	6,848平方米用作藥品生產 設施； 6,628平方米用作藥品儲存 區； 3,037平方米用作藥品研發 區； 4,378平方米用作辦公區
海普瑞(坪山產業園)	中國深圳市坪山新區錦繡 東路與榮田路	總佔地面積約為50,721平方 米的土地使用權	43,661平方米用作藥品生產 設施； 31,680平方米用作住房區 <sup>(1)</sup>
海普瑞(坪山產業園)	中國深圳市坪山新區錦繡 東路與聚青路	總佔地面積約為154,111平方 米的土地使用權	86,333平方米用作藥品生產 設施 <sup>(2)</sup>
深圳市北地奧科 (科技開發有限公司)	中國深圳市南山區	總佔地面積約為4,507平方 米的土地使用權； 建築面積約為9,997平方 米的物業所有權	151平方米用作藥品研發 區； 9,847平方米用作辦公區
山東瑞盛 (肝素粗品生產)	中國山東省 沃爾沃路	總佔地面積約為74,666平方 米的土地使用權； 建築面積約為23,474平方 米的物業所有權	13,508平方米用作藥品生產 設施； 6,031平方米用作住房區； 3,935平方米用作辦公區

## 業 務

實體／設施	位置	土地所有權或 物業所有權及建築面積	用途
成都深瑞 (肝素粗品生產)	中國四川省成都市蒙興西路	總佔地面積約為42,571平方 米的土地使用權； 建築面積約為23,917平方 米的物業所有權	14,007平方米用作藥品生產 設施； 7,466平方米用作住房區； 2,444平方米用作辦公區
SPL	Murray Street, Sioux City, Iowa, United States	總佔地面積約為188,721平方 米的土地所有權； 建築面積約為3,268平方 米的物業所有權	1,542平方米用作藥品生產 設施； 641平方米用作藥品儲存 區； 627平方米用作辦公區
SPL	Main Street, Waunakee, Wisconsin, United States	總佔地面積約為156,007平方 米的土地所有權； 建築面積約為10,223平方 米的物業所有權	6,938平方米用作藥品生產 設施； 1,230平方米用作藥品儲存 區； 1,019平方米用作藥品研發 區； 1,036平方米用作辦公區
SPL	Main Street, Waunakee, Wisconsin, United States	總佔地面積約為35,612平方 米的土地所有權； 建築面積約為4,181平方 米的物業所有權	372平方米用作藥品生產設 施； 2,880平方米用作藥品儲存 區； 930平方米用作辦公區

**附註：**

- (1) 計劃建設總計56,500平方米的藥品生產設施、總計58,900平方米的住房區及總計29,500平方米的辦公區。
- (2) 計劃建設總計270,200平方米的藥品生產設施。

截至最後可行日期，我們自第三方租賃21項物業，主要位於中國深圳及美國俄克拉荷馬州。我們所租賃建築面積為24,131平方米，其中3,972平方米用於生產設施，1,335平方米用於研發活動，13,446平方米用於倉儲及其他一般用途，5,378平方米用作辦公場所及其他一般行政用途。

截至2019年12月31日，我們持有或租賃的物業的賬面值概無佔我們綜合資產總值的15%或以上。因此，根據《上市規則》第五章及第32L章《公司（豁免公司及招股章程遵從條文）公告》第6(2)條，本招股章程獲豁免遵守《公司（清盤及雜項條文）條例》第342(1)(b)條有關《公司（清盤及雜項條文）條例》附表三第34(2)段的規定，該規定要求提供有關本集團所有土地或樓宇權益的估值報告。

關於我們在中國租賃的建築面積為665.7平方米的生產設施，該物業產權所有人為深圳高新技術產業園區領導小組辦公室，其雖尚未獲得物業業權證明書，但已獲得規劃施工許可證。深圳市科技評審管理中心已獲授權將該物業租賃予我們。由於深圳高新技術產業園區領導小組辦公室尚未獲得該物業的所有權證，故深圳市科技評審管理中心無法向我們提供所有權證。根據相關中國法律法規，若出租人未取得租賃物業的所有權證，則租約可能無效。然而，由於深圳高新技術產業園區領導小組辦公室已取得《建設工程規劃許可證》並已授出許可將該物業租賃予我們，故我們的中國法律顧問認為，我們租約屬無效的可能性相對較低。

### 環境及社會事宜

#### 環境保護

我們須遵守中國的國家和地方環境法律法規。於生產過程中，我們須遵守有關廢氣、廢水及固體廢物排放以及噪聲控制的中國法律法規。此外，從事任何新建設項目的製造商須在相關項目動工前編製環境影響研究報告，當中載列擬建設項目可能對環境造成的影響及預防或減輕該影響的措施，並上報政府機構審批。有關我們須遵守的中國環境法律法規的詳情，請參閱本招股章程「監管環境—與我們在中國的業務有關的法律法規—環境法規」一節。

我們已制定環境保護的相關內部細則。我們對污水進行檢測以確保符合國家排放標準。固體廢物作出分類後進行適當處置。危險廢物運往合資格第三方進行處理。在提出規劃新建設項目時，我們對生產過程中涉及的環境問題進行全面分析及測試。我們的生產團隊及內部法律部門主要負責確保我們遵守適用環境規則及法規。於往績記錄期間，我們並無具體因環境合規而產生任何額外成本。展望未來，我們預計年度合規成本將與我們的運營規模相符。我們所有的物業、廠房及設備均符合適用環境規則及法規所規定的標準，且我們認為我們已與我們生產設施周邊的社區維持著良好的關係。

我們的中國法律顧問已確認，於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們已於各重大方面遵守有關產品安全及環境要求的所有適用法律法規。

#### 職業健康與安全

我們致力於為僱員提供安全的工作環境。我們實工作安全指引，當中對安全實踐、事故預防和事故報告作出規定。我們要求新僱員參加安全培訓，以熟悉相關安全規則和程

序。具體而言，我們邀請消防安全專家開展培訓課程，並定期進行緊急疏散演習以降低潛在火災事故相關的風險。此外，我們已實施政策並採納相關措施，以確保我們工作環境的衛生以及我們僱員的健康。鑒於近期的COVID-19疫情，我們竭力提供安全的工作環境，包括定期對設施消毒、維修通風系統、每天例行檢查每名僱員的體溫並充足供應面罩。

我們須遵守有關職業健康與安全的各項中國法律法規。我們致力於遵守中國監管規定，預防及減少與我們運營有關的危害和風險，並確保我們僱員及周邊社區的健康與安全。我們已採取及維持一系列規則、標準操作規程及措施以為僱員維持健康和安全的環境，包括CGMP認證所規定者。例如，我們根據CGMP認證建設及維護所有生產設施。我們亦每年聘請合資格檢查員對我們的污水、噪聲及鍋爐排放控制進行現場監測，監測結果表明我們在重大方面已遵守相關中國法律法規。我們要求新僱員參加安全培訓以熟悉相關安全規則及程序。具體而言，我們邀請消防安全專家開展培訓課程，並定期進行緊急疏散演習以降低與潛在火災事故相關風險。

此外，我們委任合資格諮詢公司開展現場安全評估及危害鑒定，此舉有助我們提高整體健康與安全管理效率。截至最後可行日期，我們於經營過程中並無發生任何重大事故，且董事亦不知悉任何有關健康與職業安全的人身傷害或財產損失申索。

### 風險管理及內部控制

我們致力於建立及維持穩健的內部控制系統。我們已於業務運營的各個方面採用及實施風險管理政策，以應對有關我們戰略計劃、研發、基礎設施、採購、生產、營銷及分銷的各類潛在風險。我們的風險管理系統亦涵蓋一般財務管理、人力資源、信息科技、項目、物流、子公司及政策事項。審計委員會負責審查並監督我們的風險管理及內部控制系統。

此外，作為我們風險管理措施的一部分，我們已針對貪污及賄賂實施具體措施並確保我們遵守國際制裁法律。我們要求僱員（尤其是採購、分銷及銷售以及其他極易出現賄賂及貪污情況及面臨有關國際制裁風險的業務職能所涉及的僱員）遵守我們的合規規定，並向本公司作出必要聲明及保證。我們通常將反賄賂、反貪污以及遵守國際制裁規定及原則傳達予全體有關利益相關者（包括客戶及供應商）。我們已建立監督體系，可向管理層提交有

關我們內部僱員、外部客戶及供應商的違規行為的投訴及報告。我們開展嚴格的客戶識別程序，並就大額或可疑交易創建必要記錄、分析、驗證及報告以避免反洗錢並識別與該交易對手打交道的潛在風險。我們的內部控制及審計部具體監督有關採購、建設、分銷及零售的合規事項，並定期或不定期就實施反賄賂及反貪污進行專項審計。

謹此提述「風險因素 — 於往績記錄期間，我們的少量收入來自於受到美國、歐盟、澳大利亞及其他政府機關制裁的相關國家」一節。我們自2019年12月開始終止向相關國家進行銷售及／或交付，我們並未因有關銷售及／或交付終止而遭遇賠償申索。此外，我們不會蓄意或故意與名列於特別指定國民名單上的人士、實體或組織開展任何未來業務或於任何受到全面制裁的國家開展任何業務，且我們不會將全球發售所得款項用於直接或間接資助或促進與遭受國際制裁的國家或特別指定國民進行或出於其利益而進行的活動或業務。我們的國際制裁法律顧問霍金路偉律師行認為，基於下列各項，我們於往績記錄期間的業務活動似乎並不會涉及國際制裁下的限制，因此不會引致重大制裁風險：

- 向伊朗客戶作出的所有銷售及／或交付均僅以人民幣結算，並無其他美國關聯；同樣地，對於涉及特別指定國民名單上銀行的有關我們銷售支付的匯款，亦無涉及美元或其他美國關聯；因此，涉及伊朗方面的活動（「**伊朗交易**」）並未違反或牽涉到違反有關的美國制裁法律；此外，伊朗交易並未牽涉到歐盟、聯合國或澳大利亞實施的任何制裁法律；
- 於往績記錄期間，除了上文(i)段所述的伊朗交易外，概無相關國家的對手方為特別指定國民或名列於美國、聯合國、歐盟或澳大利亞制定的其他受限制方名單中；
- 我們並未在古巴、朝鮮、蘇丹、敘利亞或烏克蘭／俄羅斯克里米亞地區（該等國家或地區以及伊朗均受到美國的全面制裁）直接或間接與對手方訂立合約或開展任何其他活動，也並未向其中的任何人士提供商品或服務；及
- 鑒於向相關國家的出售及／或交付限於我們的藥品，因此似乎並不涉及美國、歐盟及澳大利亞的出口管制法律。

我們已向聯交所承諾，在上市後(i)我們不會將全球發售所得款項用於直接或間接資助或促進與遭受國際制裁的國家或特別指定國民進行或出於其利益而進行的活動或業務；(ii)我們不會訂立導致本集團、聯交所、香港結算、香港結算代理人或我們股東違反國際制裁或成為其對象的任何交易；及(iii)若我們認為我們的任何業務交易會導致本集團或股東遭受制裁，我們將在聯交所網站以及本公司網站作出及時披露，以及我們將在年報或中期報

告中及時披露我們監控業務遭受制裁之風險的工作以及我們與遭受國際制裁之國家開展業務的意向。

我們推行更完善的內部控制及風險管理措施使我們能夠持續監督與評估業務，並採取措施保護本集團與股東的利益免遭經濟制裁風險。於最後可行日期，我們已實施下列措施：

- 我們將在上市前開立並維持一個單獨的銀行賬戶，專門用於存放和調配全球發售所得款項或通過聯交所籌集的任何其他資金；董事將持續監控全球發售所得款項及通過聯交所籌集的任何其他資金的使用，確保該等資金不會用於直接或間接資助或促進與遭受國際制裁的國家或特別指定國民進行或出於其利益而進行的活動或業務；
- 我們在決定是否有把握在受國際制裁國家或與特別指定國民開展業務的業務機會前，會先評估制裁風險。根據我們的內部控制程序，內部控制與審計部門將審核及批准來自受國際制裁國家的客戶或潛在客戶以及與特別指定國民往來的所有相關業務交易文件，包括身份、業務性質及其所有權。若發現潛在制裁風險，我們將向在國際制裁事宜方面具備必要專長及經驗的知名外部國際法律顧問尋求意見；
- 審計委員會將監控我們遭受制裁的風險以及我們相關內部控制程序的實施，並定期審核有關制裁事宜的內部控制政策與程序。若審計委員會認為有必要，我們將繼續聘請在制裁事宜方面具備必要專長及經驗的外部國際法律顧問尋求意見和建議；及
- 我們的國際制裁法律顧問霍金路偉律師行已向執行董事、高級管理層和其他相關人員提供有關國際制裁方面的風險及合規性培訓。如有需要，外部國際法律顧問將向董事、高級管理層及其他相關人員提供有關制裁的其他培訓項目，以協助彼等評估我們日常經營中的潛在制裁風險。我們的外部國際法律顧問將向董事、高級管理層及其他相關人員提供受國際制裁國家及特別指定國民的當前名單，董事、高級管理層及其他相關人員隨後會通過我們的國內業務及海外辦事處和分支機構分發有關資料。

霍金路偉律師行已審核並評估該等內部控制措施，並認為該等措施充分及有效，有助本公司遵守我們對聯交所的承諾。

考慮到霍金路偉律師行的上述建議，董事認為，我們的措施能夠提供合理適當、有效的內部控制框架，以協助我們識別並監控與制裁法律有關的任何重大風險，從而維護本



公司及其股東的利益。鑒於上述情況，及在充分落實及執行該等措施的前提下，聯席保薦人認為，該等措施將提供合理適當且有效的內部控制框架，以協助本公司識別並監控與國際制裁有關的任何重大風險。

### 法律程序與合規

我們或會不時捲入日常業務過程中產生的合同糾紛或法律程序。於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們或我們的任何子公司概無面臨任何重大申索、損害或損失。截至最後可行日期，我們或任何子公司並無面臨任何重大訴訟、仲裁或行政程序。

於往績記錄期間及直至最後可行日期，除另有披露外，我們並無發生任何董事認為將個別或整體對本集團整體造成重大運營或財務影響的不合規事件。

以下載列本公司認為不重大且不構成重大或整體違規的若干事件。

### 社會保險及住房公積金

於往績記錄期間，我們(具體而言，本公司及其兩家子公司)未能根據適用中國法律的規定為我們的僱員作出足額社會保險和住房公積金供款。該等不足額供款主要由於我們根據僱員的薪資計算供款，而未計及其收到的花紅及福利。我們的子公司成都深瑞於往績記錄期間未能為其僱員作出住房公積金供款，乃由於其大部分僱員並非當地居民且擁有適當住房(包括我們提供的員工住房及我們為我們僱員申請的具較低租金費用的政府住房)，因此不情願因住房公積金而扣減薪水。截至2019年12月31日，社會保險保費及住房公積金的應付總額約為人民幣38.6百萬元，我們已於截至2019年12月31日止年度的財務報表中對此作出撥備。根據相關中國法律法規，就欠繳社會保險而言，(a)相關中國機構可要求我們限期繳納欠繳社會保險，且我們可能須自欠繳之日起，按日加收萬分之五的滯納金；逾期仍不繳納的，我們可能會被處欠繳數額一倍以上三倍以下的罰款；及(b)就欠繳住房公積金而言，我們可被責令限期繳納欠繳住房公積金。我們已獲有關當地社會保險及住房公積金部門書面確認，不會對海普瑞及天道實施行政處罰。經與當地社會保險及住房公積金部門訪談，確認有關部門將不會採取措施要求海普瑞、深圳天道及成都深瑞繳納全額費用，或者處以罰款或其他行政處罰。因此，我們的中國法律顧問認為，我們被有關部門要求全額付

款、處以罰款或其他行政處罰的可能性相對較低。自2020年3月起，我們調整了計算方法，以確保本公司和兩家子公司可以按照相關法律法規為所有合資格僱員充分繳納社會保險。自2020年7月起（即根據相關法律法規我們可作出該等調整的最早可行日期），我們將調整計算方法，以確保本公司和兩家子公司可以為所有合資格僱員充分繳納住房公積金。

### 坪山產業園的施工

於2013年1月8日，我們與深圳市規劃和國土資源委員會坪山管理局（「坪山管理局」，現稱為深圳市規劃和自然資源坪山管理局）訂立深圳土地使用權出讓協議，據此，坪山管理局同意向我們出讓與坪山產業園相關的兩幅總佔地面積為204,832.69平方米的土地，總溢價為人民幣107.55百萬元。我們進一步與坪山管理局訂立補充協議（「補充協議」），據此，我們須在2019年1月4日前完成坪山產業園的施工。截至最後可行日期，我們尚未於補充協議規定的完工日期前完成若干樓宇的施工，主要是由於周邊公共基礎設施（包括污水處理系統、供水系統和道路）仍在建設中，並且兩個相鄰城市的政府機構就坪山產業園一塊土地的邊界確定問題產生分歧，均延後或推遲了我們的建設。根據相關中國法律法規，相關中國當局可就未能及時完成施工（因政府部門的原因導致者除外），自相關土地使用權出讓協議所列的規定完工日期起對公司處以違約賠償。如延誤發生在規定完工日期後的兩年內，則自規定完工日期起，公司每三個月最高可能被處以土地溢價1.5%的違約賠償。如公司未能在規定完工日期起超過兩年完成施工，則公司最高可能被處以土地溢價20%的違約賠償，並且該土地可能被中國政府沒收。截至最後可行日期，我們就於2019年1月4日前發生的坪山產業園的施工延誤支付合共人民幣2.42百萬元的違約賠償。坪山管理局已確認與坪山產業園有關的土地並非閒置土地，且有關延誤不是由於我們的原因，因此該土地及其上建立的建築物不會被沒收。據中國法律顧問告知，因本公司以外的原因造成施工延誤而引致沒收及實施處罰的可能性相對較低。

### 中國證監會深圳監管局發出的警示函

於2019年12月19日，中國證券監督管理委員會（「中國證監會」）深圳監管局（「深圳監管局」）向本公司發出一封警示函（「警示函」），其中指出三個注意事項：(i)自2015年7月20日至2017年11月30日，我們於Resverlogix的股權投資的會計處理不規範；(ii)若干關聯方交易的內部審核程序有差異，包括價格調整的批准及基準以及若干協議的適當文件，及其他有關定價政策披露差異，包括若干關聯方交易披露的價格基準；及(iii)於若干交易及披露的準備

過程中，內幕信息登記不充分（「有關事項」）。於同日，中國證監會深圳監管局亦向我們的三位董事（即李鏗先生、單宇先生及步海華先生）以及我們的財務總監張斌先生（與本公司統稱為「相關各方」）發出邀請，以參與有關所有或若干有關事項的監管談話（「監管談話」）。監管談話已完成。中國證監會深圳監管局發出的警示函乃是基於其現場檢查的結果。根據中國證監會發佈的《上市公司現場檢查辦法》和相關實施規定，為評估上市公司的信息披露、公司治理等其他合規事宜，證監會對上市公司進行年度例行現場檢查。自2010年在深圳證券交易所上市以來，本公司首次成為2019年度隨機被選定接受檢查的15家深圳證券交易所上市公司之一。

自我們收到警示函及完成監管談話以來，我們與中國證監會深圳監管局之間並無進一步的往來通訊，我們無須採取任何整改措施，中國證監會深圳監管局亦並無就有關事項對相關各方施加任何處罰。我們的中國法律顧問認為，中國證監會深圳監管局已完結涉及警示函及監管談話的有關事項，而警示函及監管談話均屬行政監管措施，不構成行政處罰，原因如下：(i)根據中國證監會頒佈的《上市公司信息披露管理辦法》及《關於上市公司建立內幕信息知情人登記管理制度的規定》，警示函及監管談話被視作行政監管措施；(ii)根據中國證監會頒佈的《關於進一步完善中國證券監督管理委員會行政處罰體制的通知》，行政監管措施有別於行政處罰，對於違法行為不成立或雖構成違法但依法不予行政處罰的被舉報活動，中國證監會應當採取行政監管措施；及(iii)相關各方並未收到中國證監會深圳監管局發出的任何形式的決定，而根據中國《行政處罰法》，監管機構施加任何行政處罰必須通過該等決定作出。根據我們中國法律顧問的意見，有關事項可能導致若干違反中國證監會頒佈的《上市公司信息披露管理辦法》及《關於上市公司建立內幕信息知情人登記管理制度的規定》的行為。然而，基於上文所述，我們的中國法律顧問認為，有關事項導致任何其他監管機構對相關各方施加任何處罰的風險較低。因此，根據中國法律，其既不構成重大不合規事件，亦不代表深圳證券交易所對相關各方採取的紀律處分。

雖然監管機構並未要求我們採取整改措施，我們已採取措施確保遵守相關規則及法規。我們已就有關事項為董事、監事、管理層及員工安排培訓，包括增進彼等對上市公司關聯方交易、內幕消息及披露規定的了解，以及提高彼等對於我們內控規定及審批程序的意識以確保我們遵守相關規則及政策。我們亦通過批准針對董事、監事及高級管理層的內部培訓任務來改善人員培訓系統，該系統擬於上市後實施。該任務特別規定，董事、監事及高級管理層須接受有關披露規定、管理關聯方交易、其他關於內部控制的主要法律規定、

原則與政策的培訓。我們的獨立董事及財務總監亦須接受有關會計政策最新進展的培訓。

我們已開展並將繼續進行內部控制政策的定期審核及更新。我們已自2012年起聘請獨立會計師進行內部控制年度審計。董事會亦批准於上市後實施全面的內部控制與風險管理政策。此外，我們已更新下述關聯方交易及掌握重大內幕消息的內幕信息知情人登記的相關政策。

具體而言，我們已採取措施處理各項有關事項，並且董事認為該等整改措施將會妥善處理有關事項及大幅加強我們的內部控制以避免未來發生類似事件。

- Resverlogix股權投資會計處理

自2015年7月20日至2017年11月30日期間，我們將Resverlogix股權投資記為「可供出售金融資產」，因為我們認為本公司於相同期間持有不到20%的股本權益，對Resverlogix並無重大影響。自2017年12月起，我們於Resverlogix的股本權益增至40%以上，我們改為以權益法對該投資進行記賬。我們的獨立會計師瑞華會計師事務所(特殊普通合伙)在編製各自年度的財務報表時並未對會計處理提出質疑或提出不同意見，亦未在會計報告中發表保留意見。與之相反，中國證監會深圳監管局認為，儘管我們在2015年7月20日至2017年11月30日期間持股不多，但因我們為擁有一名董事會代表的第二大股東，我們仍對Resverlogix具有重大影響，據此中國證監會深圳監管局認為，於同期，我們應將我們於Resverlogix的股權投資視作「於聯營公司之投資」並按權益法採用會計處理。

作為對警示函的回應，於2015年7月20日至2017年11月30日期間，我們採用權益法將對Resverlogix的股權投資會計處理方法從「可供出售金融資產」變更為「於聯營公司之投資」。在編製本招股章程附錄一所載的綜合財務報表時，我們採用權益法將我們於2017年12月1日之前在Resverlogix中的投資記為「於聯營公司之投資」，因此，我們當前對於2017年12月1日之前於Resverlogix中的投資的會計處理方法屬適當，且符合所有適用會計準則。此項調整亦將反映在我們將於深圳證券交易所發佈的2019年年度報告中，尤其會導致對我們2018年財務數據的若干調整。

- 對關聯方交易的內部控制

(a) 中國證監會深圳監管局發現，於2018年年底，我們根據自身的關聯方交易審批流程對本公司與深圳天道於2018年1月及2月開展的若干交易作出了定價

調整，而未尋求董事會秘書及董事長的批准。

我們作出相關調整以使本公司向深圳天道所售肝素鈉API的年平均價格與向獨立第三方所售同類產品的售價相當，這符合我們的關聯方交易定價政策。在2018年年底作出定價調整時，由於我們於2018年5月收購了多普樂，故深圳天道已為我們的子公司，據此，我們並未將本公司與深圳天道之間的交易視為關聯方交易。然而，在我們的溝通過程中，中國證監會深圳監管局認為，由於本公司與深圳天道之間的交易發生於2018年1月及2月，當時深圳天道仍為中國證監會相關規定所定義的關聯方，因此在作出定價調整時，我們本應就關聯方交易採用內部程序，即使作出該調整時深圳天道並非關聯方。

自我們收購多普樂後，我們並未開展任何關聯方交易。就日後任何潛在關聯方交易而言，我們將就關聯方交易的定價嚴格遵守我們現有的決策政策及實施程序，以就關聯方交易的任何定價調整獲得董事會秘書及董事長的批准。

- (b) 中國證監會深圳監管局已發現一起關於我們關聯方交易定價方法的不準確披露，因為我們的定價政策披露為「公開、公平及公正市場原則及基於銷售價格及本公司與類似產品客戶之間的結算方法」，但我們自2017年9月起在實踐中改用成本加成定價法。我們的定價仍符合公開、公平及公正的市場原則，且一般將根據我們與第三方交易的定價進行調整。然而，由於肝素粗品價格自2017年下半年以來出現波動，且自深圳天道購買的肝素鈉API顯著增加，遠高於本公司幾乎所有其他客戶的同類產品購買量，故將與第三方交易的價格作為主要基準不再適用或合理，因此，我們亦已將成本加成法用於關聯方交易定價，以確保我們的定價公平合理。

為回應警示函，我們修訂了關聯方交易定價的實施程序，該程序需要向董事會辦公室報告，董事會辦公室將進一步安排公開披露（若相關法規及政策要求），以調整關聯方交易定價原則或方法。

- (c) 中國證監會深圳監管局亦發現本公司與深圳天道訂立的供應協議規定，協議將自執行之日起生效，但是某些協議並未指定執行日期。

上述協議已屆滿，但為確保正確記錄任何潛在關聯方交易，我們已加強了

法律部門對所有關聯方交易法律文件的審核及記錄保存責任。

- 掌握重大內幕消息的內幕信息知情人登記

中國證監會深圳監管局發現，我們並未對掌握若干事項內幕消息的內幕信息知情人進行登記，有關事項包括計劃僱員購股權計劃、年度及中期業務預覽公告的編製、有關我們收購多普樂的董事會批准及公告。

作為回應，我們根據中國證監會及香港聯交所的要求修訂了內幕信息登記和管理政策（其中包括警示函中列出的若干特定事項，例如我們的業務及財務資料預覽），並將於上市後實施。

## 於境外子公司的境外投資

我們於若干境外子公司的境外投資（包括2010年香港海普瑞的註冊成立、2014年對香港海普瑞的增資以及2016年分別對天道（香港）及昂瑞的增資）並未獲得國家發改委的批准。根據《境外投資項目核准和備案管理辦法》（「**國家發改委令 第9號**」），國家發改委有權暫停未經批准的境外投資活動，並或對責任方採取法律及行政措施。《企業境外投資管理辦法》（「**國家發改委令 第11號**」）於2018年3月生效並取代國家發改委令 第9號。根據我們與深圳市發改委的訪談，我們已獲得確認，由於上述投資發生於國家發改委令 第11號生效之前，故該等未經批准不會對我們日後的境外投資產生不利影響，且我們無需就上述境外投資再次申請國家發改委的批准。據中國法律顧問告知，根據向深圳市發改委主管官員作出的諮詢，我們受到處罰的可能性相對較低。

## 牌照及許可證

截至最後可行日期，我們已自相關機構取得對我們的運營屬重大的所有必要牌照、批文及許可證。下表載列我們於中國及海外運營所需重大牌照的相關詳情：

牌照／許可證	持有人	授予日	到期日
註冊批文（五種濃度的依諾肝素鈉注射液，包括0.2ml：20mg、0.4ml：40mg、0.6ml：60mg、0.8ml：80mg、1.0ml：100mg）（中國）	深圳天道	2019年12月5日	2024年12月4日
註冊批文（依諾肝素鈉API）（中國）	深圳天道	2015年6月28日	2020年6月27日 <sup>(1)</sup>
GMP證書（依諾肝素鈉API）（中國）	深圳天道	2015年10月12日	2020年10月11日 <sup>(2)</sup>
藥品生產許可證	海普瑞	2016年1月1日	2020年12月31日 <sup>(3)</sup>
藥品生產許可證	深圳天道	2016年1月1日	2020年12月31日 <sup>(3)</sup>

## 業 務

牌照／許可證	持有人	授予日	到期日
註冊批文(五種濃度的Inhixa, 包括0.2ml : 20mg、0.4ml : 40mg、0.6ml : 60mg、0.8ml : 80mg、1.0ml : 100mg)(歐盟)	Techdow Pharma Netherland B.V.	2016年9月15日 <sup>(4)</sup>	2021年9月14日
註冊批文(四種濃度的Inhixa, 包括120mg/0.8ml、150mg/1.0ml、300mg/3.0ml、500mg/5.0ml)(歐盟)	Techdow Pharma Netherland B.V.	2018年9月17日 <sup>(5)</sup>	2021年9月14日
註冊批文(1000mg/10.0ml的Inhixa)(歐盟)	Techdow Pharma Netherland B.V.	2019年10月29日 <sup>(6)</sup>	2021年9月14日
GMP證書(依諾肝素鈉注射液)(中國)	深圳天道	2016年9月29日	2021年9月28日
FDA第六次檢查註冊批件(肝素鈉API)	海普瑞	2017年1月13日	不適用
GMP證書(肝素鈉API)(德國)	海普瑞	2020年3月5日	2022年1月12日
DUNS註冊證書	海普瑞	2020年3月	2022年3月
GMP證書(巴西)(依諾肝素鈉API)	深圳天道	2019年3月14日	2021年3月17日
GMP證書(巴西)(依諾肝素鈉API)	深圳天道	2020年4月16日	2022年4月20日
GMP證書(依諾肝素鈉注射液包裝材料)(波蘭)	深圳天道	2018年4月26日	2021年1月22日
DUNS註冊證書	深圳天道	2020年4月	2022年4月
GMP證書(肝素鈉API)(巴西)	海普瑞	2020年4月30日	2021年5月5日
GMP證書(依諾肝素鈉API)(波蘭)	深圳天道	2018年5月10日	2021年1月22日
FDA GMP檢查註冊批件(依諾肝素鈉API及依諾肝素鈉注射液)	深圳天道	2018年5月29日	不適用
GMP證書(依諾肝素鈉API)(波蘭)	海普瑞	2019年11月18日	2022年7月21日
GMP證書(依諾肝素鈉注射液)(波蘭)	深圳天道	2018年5月14日	2021年1月22日
GMP證書(依諾肝素鈉注射液)(波蘭)	深圳天道	2019年6月13日	2022年3月18日
EDQM-CEP證書(肝素鈉API)	海普瑞	2020年4月21日	不適用
API出口證書(肝素鈉API)(歐盟)	海普瑞	2019年7月31日	2022年7月30日
API出口證書(依諾肝素鈉API)(歐盟)	深圳天道	2019年10月16日	2022年10月15日
FDA GMP檢查註冊批件(依諾肝素鈉API及依諾肝素鈉注射液)	深圳天道	2019年10月28日	不適用
GMP證書(肝素鈉API)(德國)	海普瑞	2020年3月5日	2021年6月30日
GMP證書(非無菌藥品)(日本)	海普瑞	2020年5月31日	2025年5月30日

**附註：**

- (1) 本公司已向廣東省藥品監督管理局申請續簽批文，並已收到受理通知。該申請目前正在審查中。
- (2) 根據《藥品生產監督管理辦法》(2020年)，自2020年7月1日起，不再需要GMP證書。
- (3) 本公司計劃於2020年6月30日前開始辦理續簽手續。
- (4) 該批文乃於2016年9月15日授予Techdow Europe AB，並於2020年2月10日轉至Techdow Pharma Netherland B.V.。

## 業 務

- (5) 該批文乃於2018年9月17日授予Techdow Europe AB，並於2020年2月10日轉至Techdow Pharma Neterhland B.V.。
- (6) 該批文乃於2019年7月25日授予Techdow Europe AB，並於2020年2月10日轉至Techdow Pharma Neterhland B.V.。

只要我們遵守適用的規則及法律法規，我們預計在重續該等牌照、批文、許可證及證書時就不會遇到任何重大法律障礙。

### 獎項及榮譽

下表載列截至最後可行日期的主要獎項及我們獲得政府補助的項目概要：

獎項／項目	授予年份	授予機構	授予金額
2017年外經貿發展專項資金 深圳市對外投資合作項目	2017年	深圳市經濟貿易和 信息化委員會	人民幣22,558,000元
企業研發資助	2017年	深圳市科技創新委員會	人民幣2,609,000元
企業研發資助(深圳天道)	2017年	深圳市科技創新委員會	人民幣1,070,000元
2016國際營銷網絡	2017年	深圳市經濟貿易和 信息化委員會	人民幣600,000元
守合同重信用企業	2018年	深圳市市場監督管理局	不適用
企業研發資助	2019年	深圳市科技創新委員會	人民幣2,030,000元
企業研發資助(深圳天道)	2019年	深圳市科技創新委員會	人民幣1,199,000元
2018年技術改造投資 補貼項目	2018年	深圳市經濟貿易和 信息化委員會	人民幣1,010,000元
南山區工業增加值項目 (深圳天道)	2018年	南山區經濟促進局	人民幣1,000,000元
大型工業企業創新能力培育 提升支持計劃項目	2019年	南山區科技創新局	人民幣319,100元
國際營銷網絡資助項目 (南山區)	2018年	南山區經濟促進局	人民幣300,000元
重點出口企業參展資助項目	2018年	南山區經濟促進局	人民幣161,200元
深圳市知名品牌	2018年	深圳市企業聯合會	不適用



## 業 務

<u>獎項／項目</u>	<u>授予年份</u>	<u>授予機構</u>	<u>授予金額</u>
2018年度企業技術改造 倍增專項資助計劃 (重大項目獎補)	2019年	深圳市工業和信息化局	人民幣17,350,000元
2019年企業擴產增效 扶持計劃	2019年	深圳市工業和信息化局	人民幣1,000,000元
南山區國家高新技術企業倍增 支持計劃	2019年	南山區科技創新局	人民幣100,000元
深圳領先生物科技企業20強	2019年	深圳國家高技術產業 創新中心	不適用
高新技術企業證書	2018年至 2021年	深圳市科技創新委員會	不適用
(2020–2022年)製造業單項 冠軍示範企業	2019年	工業和信息化部	不適用