

## 業 務

### 1. 概覽

我們是中國一家領先的細胞免疫治療生物醫藥公司，逾13年來專注於T細胞免疫治療藥物研發和商業化。根據弗若斯特沙利文報告，我們的核心在研產品EAL<sup>®</sup>是中國首款獲准進入II期臨床試驗的細胞免疫治療產品，也是於最後實際可行日期唯一獲准進入實體瘤治療II期臨床試驗的細胞免疫治療產品。

EAL<sup>®</sup>屬多靶點細胞免疫治療產品，在臨床應用方面積累了超過十年的往績，並對多種癌症顯示出治療效果。我們於2006年起開展有關EAL<sup>®</sup>的研究，對細胞培養體系和方法進行了改進，並開發出具有獨立知識產權、用於生產EAL<sup>®</sup>細胞的專有技術平台。在其以往的臨床應用中，EAL<sup>®</sup>已在預防腫瘤復發和維持患者的長期生存方面顯示出效用，且倘與化療相結合，治療功效證明較單獨化療為佳。

我們選擇了預防肝癌術後復發作為EAL<sup>®</sup>臨床試驗的臨床適應症。2018年中國肝癌的新增病例超過40萬，佔全球肝癌新增病例的44.9%。此外，中國肝癌的五年生存率僅有12.1%，遠低於所有癌症40.5%的五年平均生存率。根據弗若斯特沙利文報告，除手術及介入治療外，中國目前無可供使用的藥物或其他方法能夠預防早期肝癌復發及延長早期肝癌患者無復發生存期及總生存期。

我們計劃待臨床試驗的結果達到統計學意義後，提交申請將EAL<sup>®</sup>在中國市場商業化。根據弗若斯特沙利文報告，預計中國細胞免疫治療市場的規模將由2021年人民幣13億元增加至2023年人民幣102億元，複合年增長率為181.5%，並預計將於2030年達至人民幣584億元，由2023年至2030年的複合年增長率為28.3%。中國細胞免疫治療行業的監管環境於2016年經歷了巨大的轉變，新頒佈的規則規定所有細胞免疫治療產品均須與其他藥品一樣通過國家藥監局的審批程序。由於我們在本領域具有長期的積累，對該行業前景具有更深層次的理解及前瞻性預測，我們先於競爭對手在2015年已提交EAL<sup>®</sup>的IND申請，並獲得藥品審評中心受理，2017年10月獲得IND批件，2018年9月入組第一例EAL<sup>®</sup> II期臨床試驗患者。於最後實際可行日期，164名患者已入組參與EAL<sup>®</sup> II期臨床試驗。

我們的產品管線覆蓋非基因改造及基因改造產品，以及多靶點及單靶點產品等主要類別的細胞免疫治療產品。除EAL<sup>®</sup>產品外，我們的主要在研產品包括CAR-T細胞系列及TCR-T細胞系列。

## 業 務

我們的CAR-T-19注射液在研產品在研究人員發起的臨床研究中，於2017年6月至2018年9月期間有63名患者接受治療，完全緩解率超過90%。我們以B細胞急性淋巴細胞白血病(B-ALL)為臨床適應症的在研產品IND申請，已於2019年8月獲藥品審評中心接納處理。我們於2019年11月收到藥品審評中心的回饋意見，建議我們補充若干有關臨床前研究的資料。我們已根據藥品審評中心的回饋意見展開補充研究，預期於2020年7月提交補充研究資料以完成IND申請。倘藥品審評中心同意我們作進一步提交，我們預期於2020年底前開始CAR-T-19在研產品的臨床試驗。根據我們用於治療血液癌症的CAR-T-19注射液在研產品模型，我們正研究旨在克服於腫瘤微環境中免疫抑制機制的新型CAR-T細胞產品(如CAR-T-19-DNR)，以及旨在克服CAR-T細胞治療的高復發率的產品(如aT19)。就我們的TCR-T細胞產品管線而言，我們有若干在研產品處於臨床前研究階段。我們已經完成NY-ESO-1 TCR-T細胞在研產品的藥效研究。我們計劃於2021年中前為CAR-T-19-DNR、aT19及NY-ESO-1 TCR-T在研產品提交IND申請。

我們的技術核心團隊由資深癌症免疫學家組成，具有行業前瞻性和敏感性。早在2015年，在中國將細胞免疫治療作為第三類醫療技術管理時期，他們既已帶領團隊完成了EAL<sup>®</sup>的臨床前研究並申請了IND，使得EAL<sup>®</sup>於最後實際可行日期成為中國唯一一個進入II期臨床試驗，對實體瘤進行細胞免疫治療的產品，為產品商業化爭取了大量時間。我們建立了從早期研發、臨床前研究、臨床研究直至商業化生產和管理的研發組織結構，使得產品研發能夠快速推進。

我們已建立細胞免疫治療產品研發所需的技術平台，包括無血清細胞培養及擴增技術平台、基因改造及轉導技術平台、抗原特異性T細胞體外擴增技術平台，以及質粒及病毒載體的生產及純化技術平台。此外，我們亦已建立臨床試驗組織管理平台、細胞運輸物流平台，以及適合細胞免疫治療產品的GMP級別生產質量管理平台。

我們位於北京的研發及生產中心總面積逾7,500平方米，能夠支撐在研細胞免疫治療產品的臨床前及臨床研發，以及在研產品獲批上市後早期生產需求，而所有該等設施均已取得北京市藥檢所發出的潔淨廠房(區)檢驗報告書。我們位於北京的國盛實驗室一年可處理約40,000份樣本，滿足產品管線兩至三年的臨床試驗需求，以及前期EAL<sup>®</sup>商業化的生產需求。此外，我們亦於大韓民國建立了一個研究中心，重點開發下一代癌症免疫治療產品。

## 業 務

針對EAL<sup>®</sup>的六小時運輸半徑，我們正計劃在上海及廣州等城市設立研發及生產中心，覆蓋全國主要人口中心，加速臨床試驗進度，並滿足未來商業化需求。

### 2. 競爭優勢

我們相信以下優勢使我們從競爭對手中脫穎而出：

#### EAL<sup>®</sup>臨床效果可預期，且在較短時間內實現商業化

EAL<sup>®</sup>為多靶點細胞免疫治療產品，在癌症治療的臨床應用方面具有逾十年的往績。根據弗若斯特沙利文報告，EAL<sup>®</sup>是中國首款獲准進入II期臨床試驗的細胞免疫治療產品，也是截至最後實際可行日期中國唯一獲准進入實體瘤治療II期臨床試驗的細胞免疫治療產品。

誠如「行業概覽—2.細胞免疫治療概覽—活化的自體淋巴細胞—隨機對照臨床試驗療效」所披露，海外臨床試驗已見產品活化的自體淋巴細胞(AAL)療法(EAL<sup>®</sup>為其中一個例子)的療效。根據2000年在《柳葉刀》(*The Lancet*)發表的研究報告，日本研究人員使用AAL產品進行預防肝癌術後復發的臨床試驗取得了良好成果。Immuncell-LC™在大韓民國通過III期臨床試驗後於2014年獲批上市時，AAL產品的臨床效果得到進一步顯示。我們相信，海外的成功經驗降低了EAL<sup>®</sup>的技術風險。我們於2006年起開展有關EAL<sup>®</sup>的研究，自此我們對細胞培養技術進行了改進，開發出無血清培養技術平台，提高產品安全性。相關專利已於2013年註冊。

根據我們與藥品審評中心的溝通，我們可使用進行中臨床試驗的中期結果或臨床試驗結束後的最終結果，為用於預防肝癌術後復發的EAL<sup>®</sup>申請上市許可，前提為該等結果具有統計學意義。本公司取得可支持EAL<sup>®</sup>有效性的臨床試驗結果後，可與藥品審評中心進一步溝通，以促成有關評審。

儘管我們選擇肝癌術後復發作為II期臨床研究的臨床適應症，但EAL<sup>®</sup>在治療肺癌、胃癌、急性髓系白血病等其他疾病同樣具有效力，使用EAL<sup>®</sup>進行的相關研究亦刊登於三份SCI學術期刊文章。因此，我們相信在取得有關持續臨床試驗的上市批准後，我們能夠著手擴展EAL<sup>®</sup>的臨床適應症。

---

## 業 務

---

### 在肝癌細胞免疫治療市場上享有先發優勢

我們選擇了肝癌術後復發作為EAL<sup>®</sup>臨床試驗的臨床適應症。我們相信中國肝癌臨床治療領域存在較大的市場缺口，而EAL<sup>®</sup>可把握潛在的市場機遇。

肝癌是中國最常見及死亡率最高的癌症之一。根據弗若斯特沙利文報告，於2018年，中國有400,200名新增肝癌患者，並有350,800名肝癌患者死亡，新增病例佔全球總數的44.9%，死亡人數佔全球總數的47.6%。

此外，早期肝癌患者術後五年的復發率高達60%至70%。中國肝癌的五年生存率僅有12.1%，遠低於所有癌症40.5%的五年平均生存率。然而，根據弗若斯特沙利文報告，除手術及介入治療外，目前中國尚未有可供使用的藥物或其他方法能夠預防早期肝癌復發及延長早期肝癌患者無復發生存期及總生存期。

根據弗若斯特沙利文報告，EAL<sup>®</sup>是中國首款獲准進入II期臨床試驗的細胞免疫治療產品，也是截至最後實際可行日期中國唯一獲准進入實體瘤治療II期臨床試驗的細胞免疫治療產品。我們相信EAL<sup>®</sup>將能令我們快速建立EAL<sup>®</sup>的市場地位，作為預防肝癌復發的唯一細胞免疫治療產品(不論單獨使用或結合其他治療)。根據弗若斯特沙利文報告，預計中國細胞免疫治療市場的規模將由2021年人民幣13億元增加至2023年人民幣102億元，複合年增長率為181.5%，並預計將於2030年達至人民幣584億元，由2023年至2030年的複合年增長率為28.3%。

### 高度整合的T細胞免疫治療藥物研發平台

憑藉十多年來研究和應用T細胞免疫治療技術的經驗，我們建立了系統性、高度整合的T細胞免疫治療藥物研發平台，包括早期研發、工藝研發、質量研究、臨床前藥理毒理及藥物臨床試驗的研究平台，可以在該平台進行制度化、標準化、模塊化的新產品研發，高效獲得藥物臨床研發所需數據，快速建立產品管線。

## 業 務

我們建立了細胞免疫治療藥物研發所必須的高端核心技術平台：

- **無血清培養及擴增技術平台**：我們的技術平台使免疫細胞在體外無血清的條件下生長、擴增並保持抗腫瘤活性，細胞培養效率與血清培養平台相若，同時能透過盡量避免異種反應及降低污染風險減少臨床副作用，是我們個體化細胞免疫治療產品開發的基石。
- **基因改造和轉導技術平台**：可通過優化載體篩選及高效率轉導表達大分子基因於T細胞中。該技術平台能讓我們生產多種CAR-T細胞及TCR-T細胞等與基因改造細胞。
- **抗原特異性T細胞體外擴增的技術平台**：用於臨床治療及篩選TCR基因以構建TCR-T細胞。
- **質粒、病毒載體生產與純化技術平台**：我們已經開發建立了用於細胞基因改造的質粒、病毒載體生產與純化技術平台，可批量穩定生產大量符合臨床應用標準的慢病毒載體，供各類基因改造細胞(CAR-T、TCR-T等)製備使用。該技術平台可提供CMC服務。

在臨床試驗方面，我們建立了自己的臨床試驗研究團隊，將CRO、SMO、臨床影像評估、臨床試驗數據檢查及質量保證以及醫院等外部供應商提供的服務進行整合，保證臨床試驗的快速合規完成。

- **CRO**：CRO主要負責提供提交倫理文件、臨床試驗的監察、數據管理及數據分析服務。我們根據相關協議於滿足若干重要階段後支付款項。我們的產品臨床試驗研究團隊負責聯絡、協調及監督CRO。
- **SMO**：SMO主要負責協助調查員管理入組患者(包括派遣CRC到研究中心)。我們的產品臨床試驗研究團隊負責聯絡、協調及監督SMO。
- **臨床影像評估**：承包商主要負責於EAL<sup>®</sup>臨床試驗期間向我們提供影像評估結果。我們的產品臨床試驗研究團隊負責聯絡、協調及監督承包商。

---

## 業 務

---

- 臨床試驗數據檢查及質量保證：承包商主要負責臨床試驗期間的數據檢查及質量保證。我們的產品臨床試驗研究團隊負責聯絡、協調及監督承包商。
- 醫院：我們的產品臨床試驗研究團隊負責協調醫院進行EAL<sup>®</sup>臨床試驗及CAR-T-19臨床研究。

我們相信，我們成熟的研發平台為我們的產品管線及新在研產品的開發奠定了堅實的基礎。

### 涵蓋細胞免疫治療多種技術的T細胞產品管線

我們的產品管線涵蓋實體瘤治療(如EAL<sup>®</sup>及TCR-T細胞)和血液癌症(CAR-T細胞)。根據我們用於治療血液癌症的CAR-T-19注射液在研產品模型，我們正研究旨在克服於腫瘤微環境中免疫抑制機制的新型CAR-T細胞產品(如CAR-T-19-DNR)，以及旨在克服CAR-T細胞治療的高復發率的產品(如aT19)。就我們的TCR-T細胞產品管線而言，我們有若干在研產品正處於臨床前研究。

我們於2018年提交CAR-T-19-DNR及aT19在研產品相關技術的兩項專利申請。

### 實體瘤治療T細胞產品管線

如果獲得批准，我們相信EAL<sup>®</sup>有望成為預防實體瘤術後復發的細胞免疫治療產品。EAL<sup>®</sup>具有(1)腫瘤多靶點治療；(2)可多次長期使用；及(3)其他AAL產品已經過隨機對照臨床試驗驗證有效的特點。

我們目前正在開發的TCR-T細胞在研產品，乃針對睪丸癌抗原等抗原或NY-ESO-1等胎盤癌抗原，以及EBV及HPV等病毒來源的抗原。我們的TCR-T細胞在研產品，將靶向由於這些病毒導致的實體瘤，如鼻咽癌及子宮頸癌。在我們的抗原特異性T細胞體外擴增的技術平台基礎上，我們將進一步進行新抗原特異性TCR的鑒別，通過未來建立的多種腫瘤特異性抗原TCR基因數據庫，期待使用靶向多個靶點的TCR-T細胞治療技術，對異質性實體瘤進行有效的治療。

## 業 務

### 血液癌症治療的T細胞產品管線

我們所開發的靶向CD19的CAR-T-19注射液在研產品，適應症為B細胞急性淋巴細胞白血病(B-ALL)和B細胞淋巴瘤，已經完成臨床前研究。在研究人員發起的臨床試驗中，於2017年6月至2018年9月期間有63名患者接受治療，完全緩解率超過90%。我們提交以B-ALL為臨床適應症的在研產品IND申請，已於2019年8月獲藥品審評中心接納處理。我們於2019年11月收到藥品審評中心的回饋意見，建議我們補充若干有關臨床前研究的資料。我們已根據藥品審評中心的回饋意見展開補充研究。我們預期於2020年7月前提交補充研究資料完成IND申請。倘藥品審評中心同意我們作進一步提交，我們預期於2020年底前開始CAR-T-19在研產品的臨床試驗。

### 增強T細胞殺傷腫瘤細胞效果的基因改造研究

實體瘤及淋巴瘤治療最關鍵的瓶頸之一是腫瘤局部微環境中的免疫抑制分子。我們將推出的首個克服免疫抑制分子的基因改造免疫細胞治療產品是在研產品CAR-T-19-DNR(倘獲得批准)。其適應症為高表達TGF- $\beta$ 的CD19<sup>+</sup>B細胞淋巴瘤。通過阻斷TGF- $\beta$ 對T細胞的免疫抑制作用，我們預期此種CAR-T細胞在高表達TGF- $\beta$ 的淋巴瘤治療中更為有效。同時該產品臨床效果的顯現也將為有關改造應用於其他基因改造T細胞免疫治療提供參考。

### 誘導免疫記憶的細胞免疫治療產品研究

CAR-T細胞產品在治療急性淋巴細胞白血病方面，一方面為免疫細胞治療展示了潛在的機遇，且在研發治療復發患者的產品時所面臨的其中一項挑戰為獲得可治愈腫瘤的免疫細胞。我們目前的aT19細胞產品研究表明，採用適當的免疫細胞和免疫途徑，可以在體內有效誘導腫瘤抗原特異性記憶T細胞的長期存活，從而較大程度地降低小鼠腫瘤復發率。aT19細胞產品研發亦將為實體瘤T細胞免疫治療提供更有效的基因改造方法。

### 經驗豐富、遠見卓識的研發與管理團隊

我們擁有一支經驗豐富、具有不同背景及技能的管理團隊。

研發團隊的總負責人是首席執行官、聯席首席科技官王歆博士。她在腫瘤免疫治療領域及細胞藥品研究方面擁有逾20年的經驗，專注於安全、有效的免疫細胞藥品的研發及個體化細胞產品的規範化和規模化生產工藝和質量研究。

---

## 業 務

---

於2019年12月31日，研發團隊由155名員工組成，包括產品技術研發團隊和臨床試驗研究團隊。

### 產品技術研發團隊

我們的產品技術研發團隊由王博士領導。主要成員為張博士、金博士、張靈敏女士及孫磊先生，彼等於醫學研究擁有多年經驗。產品技術研發團隊包括三個分部，即產品早期研發、臨床前研究及質量管理。臨床前研究分部包括分別致力於過程開發、質量研究、藥效學及藥理毒理學研究的研究人員。

- 產品早期研發分部由我們的首席科學家張博士和我們的聯席首席科技官金博士共同領導。張博士在免疫細胞發育及細胞免疫治療領域有著多年的研究經驗，專注於免疫細胞新技術的開發與轉化研究；金博士是我們韓國研發中心的負責人，擁有抗體及蛋白質工程相關的產品領域豐富的經驗和知識積累，專注於進行下一代抗癌細胞免疫治療產品的開發。有關張博士及金博士的詳情，請參閱「董事及高級管理層」。
- 臨床前研究分部由孫磊先生領導，主要負責早期研究的免疫細胞技術轉化為免疫細胞藥品的工藝、質量研究及與成藥性相關的藥效學及藥理毒理學研究。於2010年7月至2013年3月，孫磊先生為中國人民解放軍第307醫院(現時已與中國人民解放軍第302醫院合併為中國人民解放軍總醫院第五醫學中心)血液學研究員。於2013年4月至2015年底，孫磊先生擔任北京青藤谷禧幹細胞科技研究院有限公司的技術專家，該公司為一間從事幹細胞及免疫細胞研發及應用技術的公司。孫磊先生擁有約十年的研發經驗，尤其在藥品流程開發、質量研究、大型製備流程探索等方面，因此，其為一位難以取代的人才。
- 質量管理分部由張靈敏女士領導，主要負責確保研發及生產過程符合GMP規範要求。為保證我們以統一及高標準生產產品，我們為每一步生產流程制定詳細的營運程序。我們的標準涵蓋質量控制全流程，包括質量控制及質量保證。於1995年2月至2019年4月，張靈敏女士任職於中科生物製藥股份有限公司(「**中科生物製藥**」)，該公司為一間從事疫苗、血液產品及化學藥物研發及生產的高科技公司。張靈敏女



---

## 業 務

---

士於2019年離開中科生物製藥，離職時為該公司「質量管理副總經理」。張靈敏女士曾負責狂犬病疫苗的質量管理，並制訂符合GMP標準的全面質量管理系統。彼於製藥管理及質量管理方面擁有逾25年經驗，因此，彼為一位難以取代的人才。

### 產品臨床試驗研究團隊

我們的產品臨床試驗研發團隊主要負責臨床試驗設計、組織及執行相關已開發產品的臨床試驗、臨床試驗審查、臨床試驗相關數據管理及數據分析、臨床研究醫學監管及綜合外部供應商(包括CRO、SMO、臨床影像評估、臨床試驗數據檢查及質量保證以及醫院)的服務，確保快速合規完成臨床試驗。產品臨床試驗研究團隊包括兩個分部，即臨床研究及臨床藥物。

- 臨床試驗研究分部主要負責組織及管理臨床試驗、成立臨床試驗運作、管理及質量系統及確保有效運作以及綜合外部供應商(包括CRO、SMO、臨床影像評估、臨床試驗數據檢查及質量保證以及醫院)的服務，確保快速合規完成臨床試驗。臨床研究分部由史鵬宇先生領導，彼於臨床研究方面擁有逾10年的經驗，曾服務於國內多家大型臨床試驗CRO公司。
- 臨床藥物分部主要負責臨床試驗設計及審查、臨床試驗相關數據管理、數據分析及臨床研究醫學監管。臨床藥物分部由李迎春先生領導，彼於臨床試驗設計及審查擁有逾十年經驗。李迎春先生曾參與與臨床試驗設計及審查以及與臨床檢查及監督有關的多個項目。

我們的商業化工作將由董事長譚錚先生領導，彼在中國製藥行業領導商業化工作或營銷及銷售擁有逾20年經驗。憑藉其豐富經驗，彼對市場擁有深入了解，與醫療機構及供應商等相關單位建立了有效、及時的溝通渠道，提前佈局產品商業化網絡。

我們亦擁有一支監管及政府事務團隊，專注於監管及政府事宜，以確保我們進行的研發活動及臨床試驗符合相關法律法規。監管及政府事務團隊主要負責與相關監管部門溝通、組織與註冊及檢查相關的工作、留意法律法規

---

## 業 務

---

變動以及為決策團隊引進相關監管意見。監管及政府事務團隊由譚先生及張鍵先生領導。有關譚先生與張鍵先生的進一步詳情，請參閱「董事及高級管理層」。

### 有逾13年經驗的T細胞免疫治療藥物研發公司

自2006年起我們已開展規範化的細胞免疫治療產品的研發。

在2006年至2016年細胞免疫治療作為第三類醫療技術監管期間對EAL<sup>®</sup>進行臨床應用。共收集逾4,000名患者的EAL<sup>®</sup>應用數據，總計回輸逾20,000次。關於EAL<sup>®</sup>安全性及有效性的文獻已在三篇SCI學術期刊發表(誠如下文「4. 產品管線—EAL<sup>®</sup>—已發表的EAL<sup>®</sup>臨床研究」所概述)。截至最後實際可行日期，我們在細胞免疫治療技術等方面擁有五項自主發明專利，並提交了另外四項專利申請。

我們的行業經驗已獲外部組織認可。例如，我們在EAL<sup>®</sup>產品開發週期的不同階段，均獲得政府機構對其研發成就的認可。2012年，我們的EAL<sup>®</sup>臨床前和臨床研究獲得國家高技術研究發展計劃(863計劃)「腫瘤細胞免疫治療產品及前沿關鍵技術研究」基金項目的支持。我們的「高效擴增活化淋巴細胞的方法和培養系統」在2015年獲北京市多個政府機構頒授北京市新技術新產品(服務)證書。2019年，EAL<sup>®</sup>的II期臨床試驗獲得了北京市科學技術委員會(醫藥創新品種研發培育及產業支撐平台能力建設)的基金支持。

2018年，我們獲邀在中國食品藥品檢定研究院舉辦以CAR-T細胞產品質量及非臨床評估技術為主題的學術交流會上分享經驗，並作為核心起草人之一參與了活動完結後刊發的《CAR-T細胞治療產品質量控制檢測研究及非臨床研究考慮要點》的編寫工作。此外，2018年，我們透過與中關村玖泰藥物臨床試驗技術創新聯盟合作建立細胞治療質量控制與管理標準平台，參與了此領域行業規範的制定。此項目已經獲得北京市科學技術委員會基金支持。2019年，我們參加了藥監局核查中心組織的細胞治療產品生產技術要求(GMP附錄文件)的編寫制定。

---

## 業 務

---

### 3. 業務策略

我們計劃奉行下列業務策略：

#### 加速EAL<sup>®</sup>的臨床試驗進程，提前進行商業化佈局

我們計劃進一步增加投資，擴大參與進行中的EAL<sup>®</sup> II期臨床試驗的地區，以加快臨床試驗入組及獲得所需數據的速度，同時推進其商業化進程。

當自實驗室取出細胞免疫治療產品後，細胞活性將有所減少。針對EAL<sup>®</sup>的六小時運輸半徑，我們正計劃在上海、廣州等地籌備成立研發及生產中心，覆蓋全國主要人口中心。在上海及廣州建立業務後，我們計劃在成都、武漢、西安及瀋陽等其他主要城市建立生產中心。於最後實際可行日期，我們已開始在上海、廣州及若干其他主要城市物色合適地點。

EAL<sup>®</sup>於2018年9月入組第一例II期臨床試驗患者，於最後實際可行日期已入組164名患者。我們計劃在2020年下半年完成全部受試者的入組，並於2021年上半年前完成中期數據分析，並向國家藥監局申請有條件批准上市。

#### 加速EAL<sup>®</sup>擴大適應症的研究工作

我們擬進行EAL<sup>®</sup>擴大適應症的臨床研究。多個臨床研究顯示，EAL<sup>®</sup>對治療肝癌外的多種腫瘤具有功效。在EAL<sup>®</sup>獲批上市後，我們計劃將其臨床適應症擴展至肺癌、胃癌和急性髓系白血病等疾病。

中國人民解放軍總醫院張國慶等人的臨床應用數據顯示，在84名IIIc至IV期胃癌患者中，有42名患者接受六次以上的EAL<sup>®</sup>回輸及42名患者進行同期對照，EAL<sup>®</sup>治療組的總生存期(OS)為27.0個月，而對照組為13.9個月。在張國慶等人另一項有關小細胞肺癌的研究中，有32名患者納入試驗，EAL<sup>®</sup>治療組及對照組各有16名，EAL<sup>®</sup>治療組患者均經過六次以上的EAL<sup>®</sup>回輸，EAL<sup>®</sup>治療組的OS在數值上較對照組有所延長。進一步詳情請參閱「一 4. 產品管線 — EAL<sup>®</sup> — 已發表的EAL<sup>®</sup>臨床研究」。

---

## 業 務

---

### 推進管線產品的臨床前研究工作，加快進入臨床試驗階段

我們計劃繼續投資於CAR-T及TCR-T細胞產品管線。具體而言，我們的NY-ESO-1 TCR-T、CAR-T-19-DNR及aT19在研產品已完成藥效學研究，目標為於2021年底前進入臨床試驗階段。

針對需克服腫瘤免疫抑制機制的問題，我們擬繼續進行多種影響T細胞信號傳導通路的基因改造研究，以期提高T細胞殺傷腫瘤細胞的有效性。我們第一個進入臨床研究階段的在研產品，將是靶向免疫抑制分子TGF- $\beta$ 的CAR-T-19-DNR。我們計劃驗證在研產品的主要安全性及研究人員發起的一項臨床研究計劃的有效性，該計劃已獲中國註冊臨床試驗倫理委員會的倫理批准。

針對預防細胞免疫治療後復發的問題，我們正在研發採用不同免疫機制、不同免疫細胞的治療方式，以期有效誘導患者體內腫瘤抗原特異性免疫記憶細胞，實現腫瘤的長期緩解。我們的第一款此類在研產品為aT19注射液。

### 提升技術平台，進一步豐富產品管線

我們將一如既往致力繼續進行適應不同腫瘤類型、不同腫瘤分期、提高現有細胞免疫治療產品療效的細胞免疫治療產品研發。

針對因致癌性病毒導致的實體瘤，如鼻咽癌(EBV)及子宮頸癌(HPV)，我們正在進行靶向表達病毒抗原的實體瘤細胞的TCR-T細胞產品的研究。

針對實體瘤個體化的腫瘤突變新抗原，我們擬進行適合於不同個體的抗原特異性TCR鑒定，務求最終建立靶向腫瘤新抗原的TCR基因數據庫，進行分子特徵性實體瘤TCR-T細胞產品研究。

### 發展病毒載體生產及早期研發服務業務

我們所建立的病毒載體生產體系符合藥品GMP生產質量標準，所生產的病毒載體達到生物製品要求，且可進行規模生產。目前，國內CAR-T細胞企業往往從國外訂購病毒載體。

## 業 務

細胞免疫治療產品由於其高度的個體化，且為生物活性產品的特性，進行產品研發需要包括細胞製備、細胞質量控制、細胞效力研究、細胞安全性研究等系統化的技術平台，否則細胞將難以產品化。通過對多個產品，包括非基因改造的和基因改造的細胞免疫治療產品的研究，我們建立了細胞免疫治療產品研發的系統性技術平台，可根據客戶需要進行定制性服務。

### 在內生增長的基礎上，擴大戰略合作，發掘併購機遇

我們是一個開放性、前瞻性的免疫細胞技術產品研發公司。在內生增長的基礎上，我們擬擴大戰略合作及發掘併購機遇，以快速擴大覆蓋實體瘤及非實體瘤的產品管線。我們還將不斷地尋求新的潛在的細胞免疫治療產品，擴大戰略合作，通過選擇專業前景明確的產品，選擇性進行併購，進一步擴大我們的產品管線。

## 4. 產品管線

下表載列於最後實際可行日期正在開發的產品概要：

在研產品	適應症	臨床前研究		臨床研究	IND	臨床試驗	
		藥效學研究	藥理毒理研究			I期	II期
EAL®	肝癌(預防肝癌術後復發)						
	胃癌						
	肺癌						
	膠質瘤						
	直腸癌						
CAR-T-19	B淋巴細胞白血病、淋巴瘤						
aT19	急性淋巴細胞白血病						
CAR-T-19-DNR	非霍奇金淋巴瘤						
CAR-T-43	T細胞白血病及T細胞淋巴瘤						
CAR-T-22	表達CD22分子B淋巴細胞白血病						
CAR-T-BCMA	多發性骨髓瘤						
CAR-T-ENX	實體瘤						
TCR-T系列	表達特异性腫瘤抗原的患者						
EBV特异性T細胞	EBV感染						

## 業 務

### 背景

癌症具有發病率高、隱蔽性強及死亡率高等特點。隨著全球人口不斷增長及人口老齡化，癌症已成為全球第二大死因。根據弗若斯特沙利文報告，於2018年，全球抗癌藥物市場規模已達到1,281億美元，而中國抗癌藥物市場已達到人民幣1,575億元。抗癌藥物市場為中國及國外醫藥市場不可或缺的部分，其增長率遠高於醫藥市場的平均增長率。

根據弗若斯特沙利文報告，中國2018年新確診癌症患者人數為4.29百萬人。肺癌、胃癌、結直腸癌、肝癌及乳腺癌為發病率前五大的癌症；胰腺癌(7.2%)、肝癌(12.1%)、肺癌(19.7%)、晚期白血病(25.4%)及腦癌(26.7%)為五年生存率最低的五大癌症。

2013年，癌症免疫治療被《科學》雜誌列為年度科學突破之首。在經歷100多年的經驗醫學、基礎研究、臨床研究的反復嘗試、挫折及成功後，通過干預及改造腫瘤患者T細胞，而非針對腫瘤細胞本身進行攻擊的癌症免疫治療方法，在隨機對照臨床試驗中，顯示出長期部分緩解(Partial Response, PR)及完全緩解(Complete Response, CR)並最終延長患者總生存期的臨床腫瘤治療效果。

根據弗若斯特沙利文報告，中國的癌症免疫治療市場預估在2018年達到人民幣19億元，預計到2023年將增至人民幣824億元及於2030年將增至人民幣2,291億元。癌症免疫治療有望成為中國市場的主要癌症治療方法之一。

作為癌症免疫治療策略之一，細胞免疫療法旨在通過大幅度增加T細胞數量及抗腫瘤活性克服腫瘤的免疫抑制機制。為達到此目標，將體外擴增並活化的T細胞回輸至患者體內，這種方法可以更有效地活化抗腫瘤T細胞，並可避免任何T細胞激活劑直接應用於人體所帶來的副作用。

根據弗若斯特沙利文報告，中國的細胞免疫治療市場規模預計於2021年至2023年由人民幣13億元升至人民幣102億元，複合年增長率為181.5%。隨著更多細胞免疫治療產品獲批，市場預計於2030年達人民幣584億元，2023年至2030年的複合年增長率為28.3%。

## 業 務

### EAL<sup>®</sup>

EAL<sup>®</sup>屬多靶點細胞免疫治療產品，在癌症治療的臨床應用方面具有逾十年的往績。EAL<sup>®</sup>為最初取自患者自體外周血中的T細胞經使用專利方法活化、擴增培育而成的制劑。產品以CD8<sup>+</sup>殺傷性T細胞(表面標記為CD3分子)為主要活性成分。

誠如「行業概覽—2.細胞免疫治療概覽—活化的自體淋巴細胞—隨機對照臨床試驗療效」所披露，活化的自體淋巴細胞(AAL)療法(EAL<sup>®</sup>為其中一個例子)於預防肝癌術後復發的療效已被海外臨床試驗證實。另外，使用我們以專利方法生產的EAL<sup>®</sup>於治療腫瘤的安全性及有效性已於三篇SCI學術期刊文章發表。

誠如「監管概覽—2.藥物監管制度」所述，根據國家藥監局現時的監管制度，EAL<sup>®</sup>正在進行以預防肝癌術後復發為臨床適應症的II期臨床試驗研究。根據弗若斯特沙利文報告，EAL<sup>®</sup>是中國首款獲准進入II期臨床試驗的細胞免疫治療產品，也是截至最後實際可行日期中國唯一獲准進入實體瘤治療II期臨床試驗的細胞免疫治療產品。

根據我們與藥品審評中心的溝通，我們可使用進行中臨床試驗的中期結果或臨床試驗結束後的最終結果，為用於預防肝癌術後復發的EAL<sup>®</sup>申請上市許可，前提為該等結果具有統計學意義。本公司取得可支持EAL<sup>®</sup>有效性的臨床試驗結果後，可與藥品審評中心進一步溝通，以促成有關評審。有關相關法規的背景，請參閱「監管概覽—2.藥物監管制度—藥品審評審批制度改革」。

倘我們於未來為EAL<sup>®</sup>用於肝癌以外其他疾病尋求上市許可，我們須就IND申請獨立登記備案及進行分階段臨床試驗。

### **EAL<sup>®</sup>的作用機制**

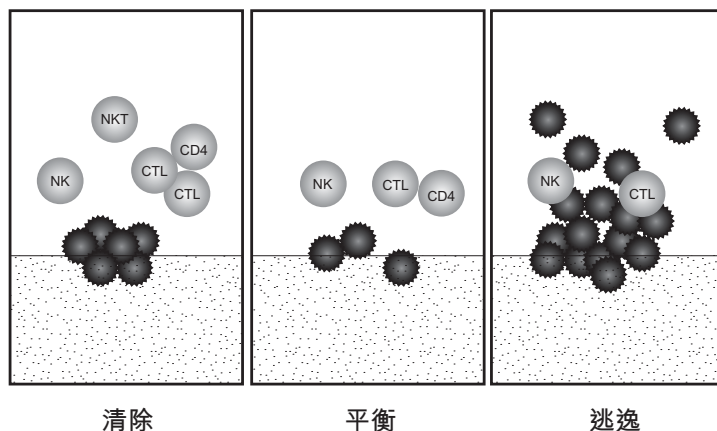
體細胞突變的積累是正常細胞轉化為腫瘤細胞的原因。腫瘤細胞以非可控形式生長而導致臨床可見的腫瘤。腫瘤細胞可產生與正常細胞不同的蛋白質分子，會被免疫系統視為「非己」而產生免疫應答。為了各自的生存，免疫系統與腫瘤細胞之間的「達爾文之戰」，最終決定體細胞突變積累是否能夠形成臨床定義的腫瘤。腫瘤發展過程乃稱為免疫編輯的動態過程的結果，其包括以下三個階段：

- 免疫清除期：腫瘤細胞產生初期免疫系統清除腫瘤細胞。

## 業 務

- *免疫平衡期*：免疫系統不能完全清除突變腫瘤細胞、但控制突變腫瘤細胞生長。
- *免疫逃逸期*：腫瘤細胞進一步突變，逃脫免疫系統控制。

### 免疫編輯的三個階段



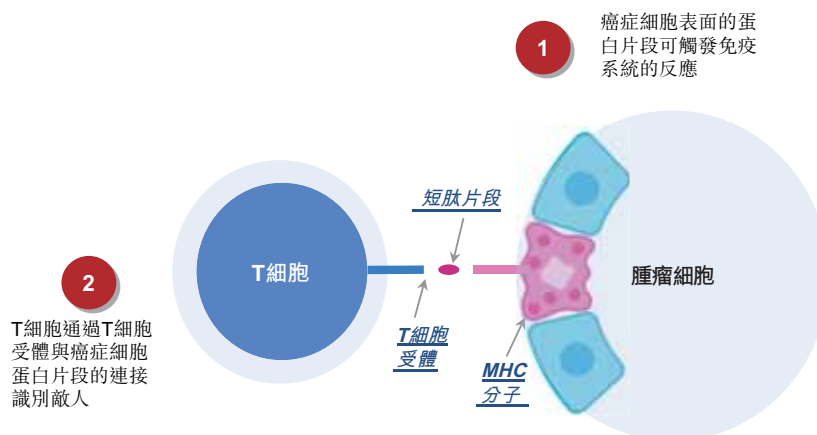
在腫瘤的發生及發展過程中，癌症免疫編輯三個階段的作用往往是並存的。即使在腫瘤發展的晚期，腫瘤的免疫清除作用依然存在，只是在腫瘤免疫逃逸機制非常強大的情況下，免疫清除作用處於弱勢。一旦腫瘤免疫逃逸機制被控制，即可通過激活免疫清除作用，實現腫瘤的緩解。在自然條件下，雖然罕見，但伴隨高燒的急性感染導致腫瘤患者自愈，是通過大多數克隆性T細胞的擴增清除腫瘤機制的自然例證。

T細胞是人體獲得免疫應答的重要免疫細胞，也是人體抗病毒及腫瘤的主要免疫細胞。腫瘤患者體內普遍存在具有抗腫瘤效應的T細胞已經成為腫瘤免疫研究者的共識，這也是癌症免疫治療的基礎。殺傷腫瘤細胞須達成三個條件：(1) T細胞具有抗腫瘤活性；(2)有足夠數量的T細胞；及(3) T細胞需要與腫瘤細胞進行接觸。



## 業 務

下圖說明T細胞識別癌症細胞的簡化機制：



人體內的T細胞有不同的受體，可識別癌症細胞蛋白片段的不同細微變化。

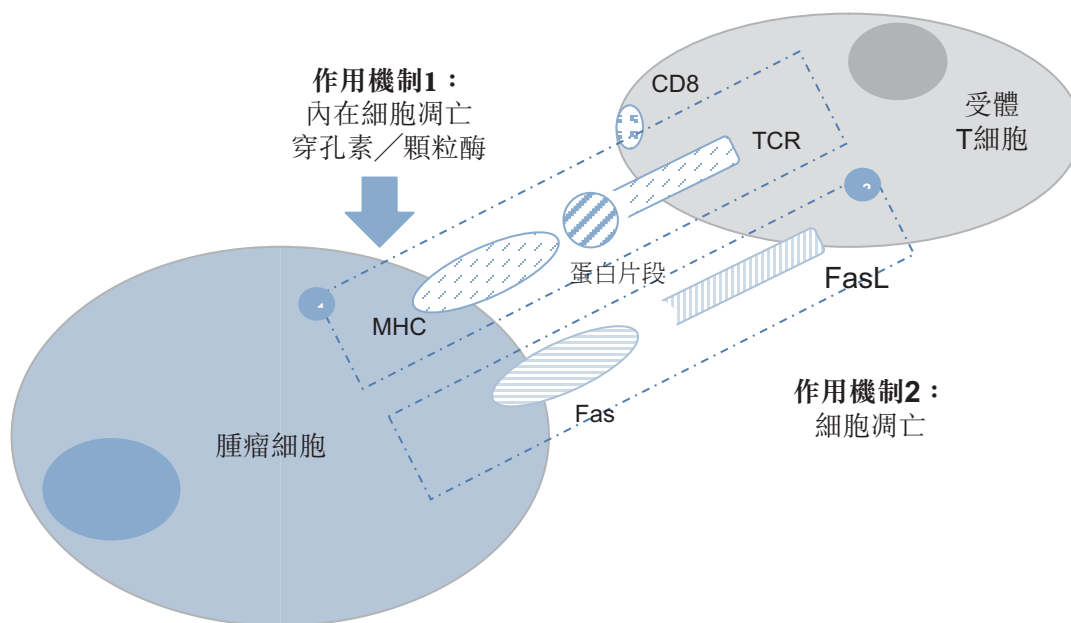
一般來說，在腫瘤組織中，T細胞浸潤越多，患者的預後越好。然而，研究亦發現，腫瘤微環境中存在多種T細胞功能免疫抑制機制，包括：(1)腫瘤表達能夠與T細胞免疫檢查點分子(如PD-1)結合的配體(如PD-L1)，可抑制T細胞的殺傷功能；(2)腫瘤組織分泌的分子(如TGF- $\beta$ 及吲哚胺2、3-雙加氧酶)可能抑制T細胞活性；(3)腫瘤微環境的調節性T細胞(Treg)可通過直接接觸抑制CD8<sup>+</sup>T細胞的功能；及(4)其他可能導致T細胞失能的腫瘤微環境因素。

EAL<sup>®</sup>旨在通過體外活化、擴增患者CD8<sup>+</sup>殺傷性T細胞克服該等免疫抑制機制。患者外周血中的T細胞經抗CD3抗體(可模擬抗原激活具有殺傷腫瘤效應的T細胞)刺激後被活化，活化的T細胞擴增約1,000倍後回輸至患者體內，大幅增加了效應T細胞的數目。EAL<sup>®</sup>的細胞培養法亦可達到腫瘤抗原特異性T細胞的指定擴增效果，令患者體內所有T細胞中激活的抗腫瘤T細胞比例上升。

## 業 務

經過活化及擴增後的T細胞，包括了針對不同特定腫瘤抗原的效應性T細胞，形成多靶點活化的T細胞群體，這些細胞可通過釋放穿孔素及顆粒酶直接殺傷腫瘤細胞，或者通過細胞凋亡信號轉導通路，如Fas-FasL通路誘導腫瘤細胞凋亡。此外，T細胞亦可以通過分泌IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 等細胞因子，發揮腫瘤殺傷作用。

下圖說明EAL<sup>®</sup>細胞的腫瘤殺傷機制：



我們的藥物動力學研究顯示EAL<sup>®</sup>細胞於小鼠注射後迅速抵達肝臟，及相對長時間停留在肝臟。於肝臟發現EAL<sup>®</sup>細胞的百分比乃所有器官中最高。該等因素有利EAL<sup>®</sup>細胞與肝臟內的腫瘤細胞直接接觸，及推動如上圖作用機制1所顯示直接殺死腫瘤細胞。

## 業 務

### 有關EAL<sup>®</sup>的事件及研發活動的時序紀要

下表載列有關EAL<sup>®</sup>的事件及研發活動的時序紀要：

時序	監管環境	有關部門	研發相關活動	主要人員及彼等的角色及職責	里程碑及事件
2005年9月至 2006年12月	於2002年10月30日，國家藥監局（國家食藥監局前身）發佈《藥品註冊管理辦法(試行)》，其於2002年12月1日生效，並於2005年5月1日由藥品註冊管理辦法取代。	國家藥監局(國家食藥監局前身)	就EAL <sup>®</sup> 進行初步研究。	邵誼(自2005年10月起為北京賽諾泰的研究及科技主管，並自2006年11月起為北京永泰的研究及科技主管)：負責就EAL <sup>®</sup> 進行細胞培養法的研究；	王博士於2006年12月建立EAL <sup>®</sup> 初步細胞培養法。
	根據《藥品註冊管理辦法(試行)》，人體細胞療法及其產品屬於治療性生物製品，應當符合其規定。			王博士(北京賽諾泰及北京永泰的董事，於2006年11月開始工作)：就EAL <sup>®</sup> 研究作出決策並提供指導。	

## 業 務

時序	監管環境	有關部門	研發相關活動	主要人員及彼等的角色及職責	里程碑及事件
2006年12月至 2011年5月	EAL <sup>®</sup> 納入由國家食藥監局管理的藥物監管範圍。同時，EAL <sup>®</sup> 可以醫療技術商業上市。自2009年5月1日起，醫療技術臨床應用管理辦法生效，EAL <sup>®</sup> 以第三類醫療技術受衛生部監管。	衛生部及國家食藥監局	建立EAL <sup>®</sup> 細胞培養法；根據醫療技術臨床應用管理辦法進行臨床應用。	王博士(北京永泰的董事、總經理及科技總監；北京賽諾泰的董事)：負責領導及統籌本集團的研發工作，特別是有關EAL <sup>®</sup> 的研發工作；領導研發團隊建立EAL <sup>®</sup> 的培養法及培養體系；開展EAL <sup>®</sup> 的臨床應用；邵誼(北京永泰及北京賽諾泰的研究及科技主管)；協助王博士研發並領導EAL <sup>®</sup> 臨床前藥品流程研究；協助王博士建立EAL <sup>®</sup> 的培養法及培養體系及發展臨床應用；張永華及周英男(北京永泰的流體及科技研究經理)：負責進行EAL <sup>®</sup> 生產流程的研發活動；發展EAL <sup>®</sup> 的臨床應用；監督及檢查EAL <sup>®</sup> 生產流程中的質量管理系統的實施；張小剛(北京永泰質量研究經理)：負責EAL <sup>®</sup> 的研發質量控制，並進行EAL <sup>®</sup> 的臨床應用。	就EAL <sup>®</sup> 制訂細胞培養法；開始EAL <sup>®</sup> 的商業應用；在此期間，本集團與醫院簽訂技術服務協議，按照雙方協議的質量要求，生產EAL <sup>®</sup> 細胞供醫院用於治療患者。本集團負責為醫院培養及提供採用該醫療技術的細胞免疫治療產品，且確保產品符合協定質量標準。根據該安排，本集團負責細胞免疫治療產品的質量。根據當時的規例，醫院最終負責以EAL <sup>®</sup> 作為醫療技術進行注射。醫院的醫生因此負責治療計劃的設計及患者的診斷、治療、預後及跟進活動。

## 業 務

時序	監管環境	有關部門	研發相關活動(附註)	主要人員及彼等的角色及職責	里程碑及事件
2011年5月至 2016年5月	與2006年12月至2011年5月期間相同。		<p>根據首批允許臨床應用的第三類醫療技術目錄持續就EAL<sup>®</sup>進行臨床應用；</p> <p>根據藥品註冊管理辦法開展對EAL<sup>®</sup>進行的臨床前研究。</p>	<p>王博士(北京永泰的董事、總經理及科技總監；北京賽諾泰的董事)：負責領導及統籌本集團的研發工作，特別是有關EAL<sup>®</sup>的研發工作；領導研發團隊持續發展及優化EAL<sup>®</sup>的培養法及培養體系以及EAL<sup>®</sup>的臨床應用；</p> <p>唐巧英(北京永泰的EAL<sup>®</sup>臨床前研究科技顧問)：設計及監督EAL<sup>®</sup>的臨床前研究方案；</p> <p>邵誼(北京永泰及北京賽諾泰的研究及科技主管)：協助王博士持續發展及優化EAL<sup>®</sup>的培養體系及發展臨床應用；</p>	<p>於2011年5月，在王博士帶領下，我們動用從商業銷售細胞免疫治療產品產生的資金，為預備IND申請開展EAL<sup>®</sup>臨床前研究。該等臨床前研究包括藥劑學、藥效學、藥理及毒理研究；</p> <p>於2015年，臨床前研究完成後；已就EAL<sup>®</sup>提交IND申請及獲藥品審評中心受理；</p> <p>於2011年9月取得</p> <p>ZL200710102854.0「高效擴增活化淋巴細胞的方法和培養系統」專利及於2016年3月取得</p> <p>ZL201310334666.6「通過無血清培養擴增活化淋巴細胞的方法」專利。</p>

附註：自2011年以來，北京永泰一直專注於研發活動以及EAL<sup>®</sup>的臨床前及臨床研究。自2014年以來，北京賽諾泰逐漸減少對研發活動的投入，並全面終止產生任何研發開支。

## 業 務

時序	監管環境	有關部門	研發相關活動	主要人員及彼等的角色及職責	里程碑及事件
				<p>孫磊(北京永泰的助理總經理)： 在王博士領導下，負責EAL<sup>®</sup>臨床前研究的整體管理，包括(但不限於)：EAL<sup>®</sup>的數據處理、結果分析、實驗報告等；改善EAL<sup>®</sup>的細胞培養技術平台；</p> <p>張永華及周英男(北京永泰的流程及科技研究經理)：負責持續發展及優化EAL<sup>®</sup>的生產流程；監督及檢查EAL<sup>®</sup>生產流程中的質量保證系統的實施；</p> <p>張小剛及張海龍(北京永泰的質量研究經理)：負責EAL<sup>®</sup>質量控制研發，並進行EAL<sup>®</sup>的臨床應用；推進EAL<sup>®</sup>的臨床前研究；</p> <p>郭小凱及李雪皎(北京永泰的毒理研究經理)：協助王博士進行EAL<sup>®</sup>療效、藥理及毒理的研究工作。</p>	

## 業 務

時序	監管環境	有關部門	研發相關活動	主要人員及彼等的角色及職責	里程碑及事件
2016年5月至 2018年9月	<p>於魏則西事件發生後，有關政府部門停止EAL<sup>®</sup>等細胞免疫治療的所有商業臨床應用，這終止了監管細胞免疫治療的雙軌制，在雙軌制下，細胞免疫療法可作為一種由衛生部監管的醫療技術進行商業銷售，同時其仍處於國家食藥監局藥物監管制度範圍內。細胞免疫療法此後因監管目的被視為藥物處理。於臨床研究應用細胞免疫治療繼續獲批。本集團終止與醫院的合作協議。與此同時，我們就EAL<sup>®</sup>進行臨床試驗的相關事宜繼續與藥品審評中心溝通，及按藥品審評中心要求補充臨床前數據。我們繼續使用商業應用產生的資金進行細胞免疫治療技術研究。</p>	<p>國家食藥監局</p>	<p>根據藥品審評中心規定，我們進行補充EAL<sup>®</sup>臨床前研究。</p>	<p>王博士(北京永泰的董事、總經理及科技總監)：負責領導EAL<sup>®</sup>的研發工作；</p> <p>張永華及周英男(北京永泰的流體及科技研究經理)：協助王博士持續發展及優化EAL<sup>®</sup>的生產流程；採用新計劃、新流程及新設備改善EAL<sup>®</sup>的生產效率及質量；</p> <p>張海龍、曹春輝及李淑芬(北京永泰的質量研究經理)：根據GMP標準建立有關EAL<sup>®</sup>生產的質量管理系統文件；</p> <p>李雪姣(北京永泰的毒理研究經理)：協助王博士改善EAL<sup>®</sup>的療效、藥理及毒理研究工作；</p> <p>陳亮(北京永泰的臨床研究總監)：協助王博士改善EAL<sup>®</sup>的臨床試驗方案。</p>	<p>於2017年10月取得IND批件；</p> <p>於2018年7月，在我們提交臨床試驗方案草擬本及與藥品審評中心進行多次溝通後，臨床試驗方案獲得落實；</p> <p>於2018年9月，與中國人民解放軍總醫院及首都醫科大學附屬北京佑安醫院訂立臨床試驗協議，並開始就EAL<sup>®</sup>進行臨床試驗。</p>

## 業 務

時序	監管環境	有關部門	研發相關活動	主要人員及彼等的角色及職責	里程碑及事件
2018年9月至 最後實際可 行日期	與2016年5月至2018年9月期間相同。		開始就EAL <sup>®</sup> 進行臨床 試驗	<p>王博士(北京永泰的董事、總經理及科技總監)：負責領導EAL<sup>®</sup>的研發工作及臨床試驗；</p> <p>張靈敏(北京永泰的副總經理)：領導質量管理分部發展全面的質量控制系統，涵蓋質量控制及質量保證的整個流程；</p> <p>楊小兵(北京永泰的副總經理)：負責研發、確立及優化生產流程技術轉化、基本工程建設及組織與實施設計工作；參與確立及升級生產信息自動化系統及LIMS系統，並負責未來運作；監督及管理雇員的GMP培訓；</p>	<p>我們於2018年9月招募首名患者進行EAL<sup>®</sup> II期臨床試驗；</p> <p>於最後實際可行日期，164名患者已入組參與EAL<sup>®</sup> II期臨床試驗(目標為招募272名受試者)；</p> <p>於2020年3月前，EAL<sup>®</sup>臨床試驗已取得14家醫療機構的倫理委員會批准。</p>



## 業 務

時序	監管環境	有關部門	研發相關活動	主要人員及彼等的角色及職責	里程碑及事件
				<p>張永華(北京永泰的流程及科技研究經理)：協助王博士持續發展及優化EAL®的生產流程；採用新計劃、新流程及新設備改善EAL®的生產效率及質量；為EAL®的臨床試驗進行細胞預備；</p> <p>郭建海、曹春輝及李淑芬(北京永泰的質量研究經理)：協助張靈敏建立有關EAL®生產的質量管理系統文件；</p> <p>史鵬宇(北京永泰的臨床試驗總監)：領導臨床試驗團隊及實施EAL®臨床試驗。</p>	

---

## 業 務

---

### **EAL<sup>®</sup>的初步研究**

於加入北京賽諾泰後，邵誼對EAL<sup>®</sup>進行初步研究，主要為有關EAL<sup>®</sup>細胞培養方法的文獻研究及早期實驗。

王博士於2006年11月加入北京永泰，並於2006年12月帶領北京永泰的研發團隊建立EAL<sup>®</sup>細胞培養方法的初步研究。彼提出無血清細胞培養體系研究概念及可供研究理念。彼亦在研發團隊的研究工作中向其提供技術指引。研發團隊主要包括王博士及邵誼。該初步研究的預期目標是探究是否可研究及開發體外T細胞的活化及擴增。由於研究屬早期，故並無應對適應症。

邵誼於2003年7月畢業於北京大學醫學部基礎醫學系。彼於2005年10月加入北京賽諾泰，並於2006年11月加入北京永泰。

EAL<sup>®</sup>初步研究產生一項專利申請。於2007年5月9日，該專利「高效擴增活化淋巴細胞的方法和培養系統」的原型完成，由王博士提交一項專利申請。詳情請參閱下文「— 8. 知識產權」。

### **早期研發及臨床應用(2006至16年)**

於2016年5月前，EAL<sup>®</sup>等細胞免疫治療可以醫療技術商業上市。我們於2006年開始EAL<sup>®</sup>的研發及營銷。我們於光聯實驗室開展有關EAL<sup>®</sup>的工作。根據我們的中國法律顧問，由於在2016年5月前EAL<sup>®</sup>作為醫療技術在臨床上應用，故根據中國法律毋須取得生產許可證。

誠如「行業概覽—2. 細胞免疫治療概覽—活化的自體淋巴細胞—隨機對照臨床試驗療效」所進一步披露，EAL<sup>®</sup>及其他AAL產品的製備方法均基於日本科學家於1993年首次發表的原理。儘管中國法例及法規並無絕對禁止使用血清技術，其使用須符合相關監管限制，這令採納有關技術變得幾乎不可行。我們認為應就T細胞體外培養開發無血清細胞培養體系，原因為基於血清環境的培養體系需要使用血清，但於研究中發現難以從牛血清移除殘流物以令細胞培養符合相關監管規定。初時，我們根據已發表研究使用獨自開發的技術生產EAL<sup>®</sup>細胞。我們早期的研發工作焦點為以不同組合的細胞培養基、細胞因子濃度及抗體濃度獲得具有目標數量、活性及功能的抗腫瘤淋巴細胞。因此，早期生產EAL<sup>®</sup>的相關技術與日本及韓國用於類似產品生產的技術不同。我們已於2007年註冊技術的相關專利。此後，我們已改善細胞培養技術，並開發無血清細胞培養技術平台以改善產品安全性。相關專利已於2013年註冊。

## 業 務

誠如下文「一 EAL<sup>®</sup>的優勢 — 大規模生產的可行性及標準化」所披露，我們早期的EAL<sup>®</sup>研發也包括EAL<sup>®</sup>大規模生產的可行性及標準化。當EAL<sup>®</sup>仍獲准以醫療技術上市時，我們亦曾就準備IND申請開展EAL<sup>®</sup>臨床前研究。有關我們臨床前療效研究的概述，請參閱下文「一 EAL<sup>®</sup>細胞的臨床前療效研究」。

我們於2006年11月至2016年4月期間，共收集了涉及數十家醫院逾4,000名患者(包括逾500名肝癌患者)的EAL<sup>®</sup>應用數據，總計回輸逾20,000次。

目前數據收集所得的患者中，主要涉及的疾病包括(按病例數目降序排列)肺癌、肝癌、腸癌、胃癌、白血病、乳腺癌、卵巢癌、子宮癌、腎臟相關癌症、食管癌、淋巴瘤及黑色素瘤，當中大多數為實體瘤。

下表載列於雙軌制實施前及實施期間已在臨床上應用及商業化的EAL<sup>®</sup>在主要的不同腫瘤適應症中的病例及回輸數目明細：

適應症	病例數目	回輸數目
<b>實體瘤適應症</b>		
肺癌	>650	>3,630
肝癌	>530	>2,960
腸癌	>320	>1,690
胃癌	>270	>1,350
乳腺癌	>160	>930
卵巢癌	>120	>800
子宮癌	>100	>620
腎臟相關疾病	>90	>380
食道癌	>90	>400
黑色素瘤	>20	>50
其他實體瘤適應症	>760	>3,800
<b>血液癌症適應症</b>		
白血病	>220	>1,100
淋巴瘤	>60	>160
其他血液癌症	>130	>1,030
其他適應症 <sup>(1)</sup>	>240	>1,120
保健 <sup>(2)</sup>	>180	>910

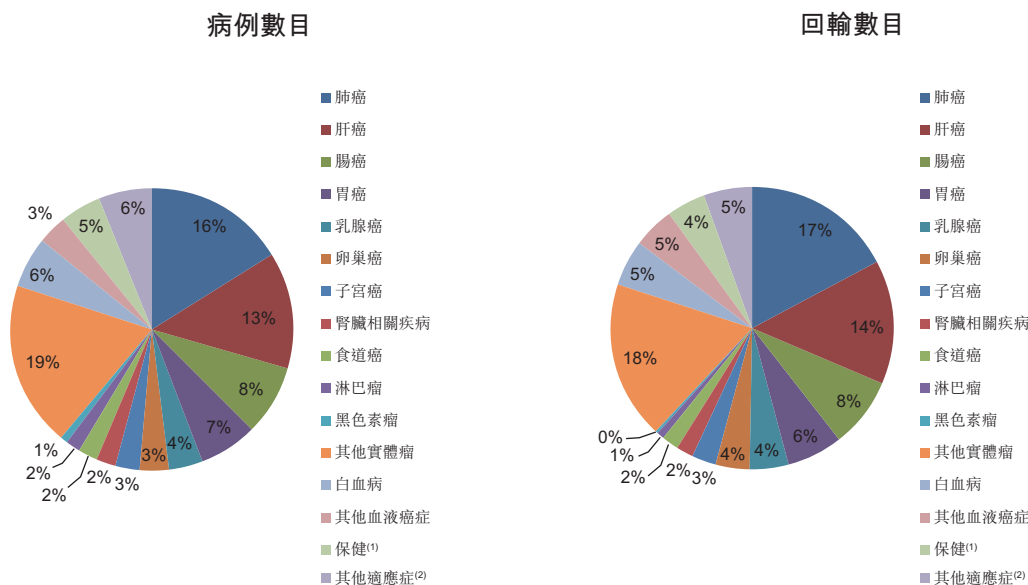
附註：

(1) 其他適應症為非腫瘤疾病，主要包括肝硬化、乙型肝炎、高血壓及不同類型的炎症。

(2) 保健主要目的為增強免疫力及術後身體復元。

## 業 務

以下圖表進一步載列於雙軌制實施前及實施期間已在臨床上應用及商業化的EAL<sup>®</sup>就各種腫瘤適應症中的病例數目及回輸數目：



附註：

- (1) 保健主要目的為增強免疫力及術後身體復元。
- (2) 其他適應症為非腫瘤疾病，主要包括肝硬化、乙型肝炎、高血壓及不同類型的炎症。

根據我們收集所得的數據，逾三分之一患者接受六次或以上回輸，中位回輸次數八次，中位回輸時長約四個月。

### 已發表的EAL<sup>®</sup>臨床研究

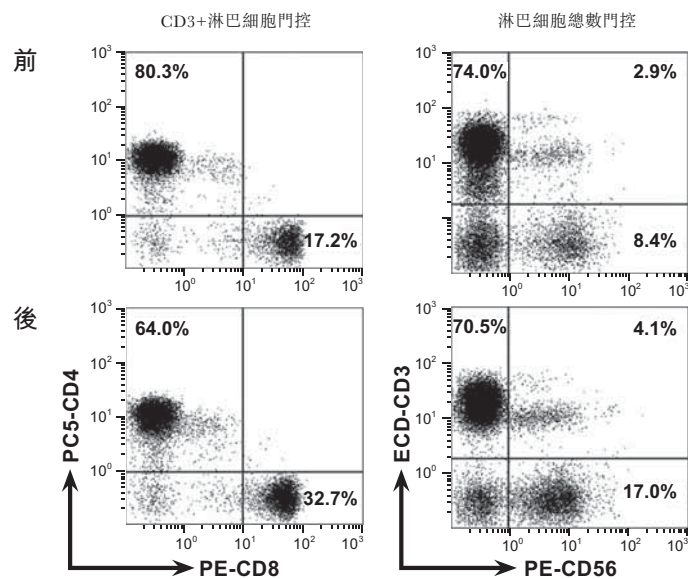
如上文所披露，於2006年11月至2016年4月期間，EAL<sup>®</sup>曾應用於數十家醫院逾4,000名患者的臨床治療。然而，由於醫院對患者信息隱私保密等原因，我們無法取得於該期間EAL<sup>®</sup>的詳盡臨床數據。EAL<sup>®</sup>的部分臨床結果已由主診醫生總結並發表在下文所概述的文獻。EAL<sup>®</sup>於研究中被稱為「擴增活化的自體淋巴細胞」(expanded autologous activated lymphocytes)。

## 業 務

### 中國醫學科學院北京協和醫院臨床結果

中國醫學科學院北京協和醫院Zhao Sun等人<sup>4</sup>於一份臨床研究中報告，共有19名已出現轉移的晚期惡性腫瘤患者接受了EAL<sup>®</sup>注射。在注射EAL<sup>®</sup>細胞後的二至四週，患者外周血中CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (CD8<sup>+</sup>殺傷性T細胞)及CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> (自然殺傷細胞)亞群比例均有所提高。此外，根據報告，分泌IFN- $\gamma$ 的細胞數量在EAL<sup>®</sup>注射後大幅增加，其中CD3<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>及CD3<sup>-</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>淋巴細胞p值分別為0.006及0.015。更進一步的結果表明，注射EAL<sup>®</sup>後，CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>及CD3<sup>-</sup>細胞亞群中分泌IFN- $\gamma$ 細胞的比例均大幅提高，這表明EAL<sup>®</sup>具有增加外周血中抗腫瘤殺傷性淋巴細胞數目的能力，且具有增強抗腫瘤免疫作用。

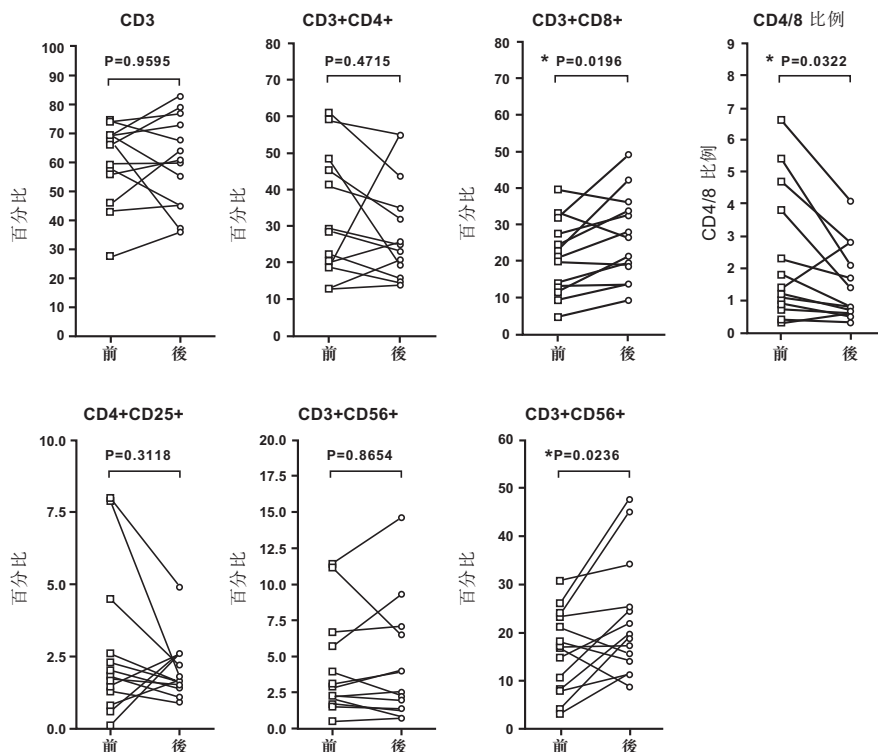
於該研究中有對13名患者的外周血單個核細胞進行分析，其中一名患者獲EAL<sup>®</sup>注射之前及之後的細胞表型變化如下所示：



<sup>4</sup> Zhao Sun, Liang Shi, Huagang Zhang, Yi Shao, Yu Wang, Yi Lin, Xiao Li, Chunmei Bai. Immune modulation and safety profile of adoptive immunotherapy using expanded autologous activated lymphocytes against advanced cancer. *Clinical Immunology* 2011; 138(1): 23-32.

## 業 務

該13名患者的詳細結果及治療前後的數據差異乃以經配對的t檢驗進行分析，如下所示：



注射過程中並未出現II級或以上的嚴重毒性反應。在所有19名患者中(包括細胞表型變化未經分析的六名患者)，七名患者出現了I級毒性反映。這些不良事件都具有自限性，發燒及眩暈不超過48小時，腹瀉不超過12小時，寒顫不超過三小時。於注射期間或之後的各個病例均毋須特殊處理，且並未觀察到嚴重不良反應。

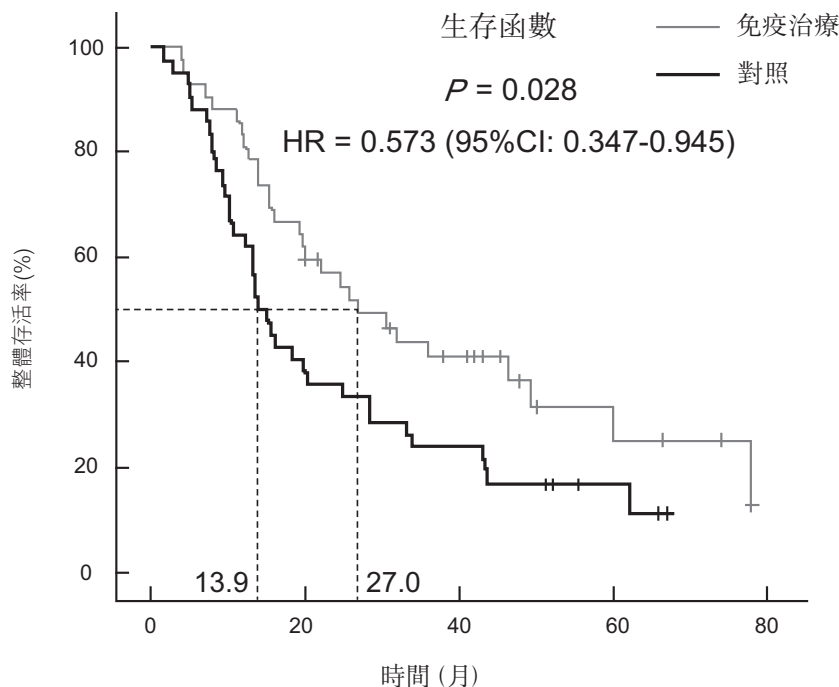
### 中國人民解放軍總醫院臨床結果(胃癌)

中國人民解放軍總醫院張國慶等人<sup>5</sup>收集的臨床應用數據顯示，在84名IIIc至IV期胃癌患者中，有42名患者接受六次以上的EAL<sup>®</sup>注射及42名患者進行同期對照，EAL<sup>®</sup>治療組的總生存期(OS)為27.0個月，而對照組為13.9個月。EAL<sup>®</sup>免疫治療降低了42.7%的死亡風險(p=0.028)。此外，COX多因素回歸分析結果顯示，EAL<sup>®</sup>免疫治療是晚期胃癌患者總生存時間延長的獨立預後風險因素之一。

<sup>5</sup> Guo-Qing Zhang, Hong Zhao, Jian-Yu Wu, Jin-Yu Li, Xiang Yan, Gang Wang, Liang-Liang Wu, Xiao-Gang Zhang, Yi Shao, Yu Wang, Shun-Chang Jiao. Prolonged overall survival in gastric cancer patients after adoptive immunotherapy. World Journal of Gastroenterology 2015 ; 21(9) : 2777.

## 業 務

受試者的整體存活率如下圖所示：



最常見的不良反應是發燒和發冷。所有不良反應均為1級或2級，且具有自限性。

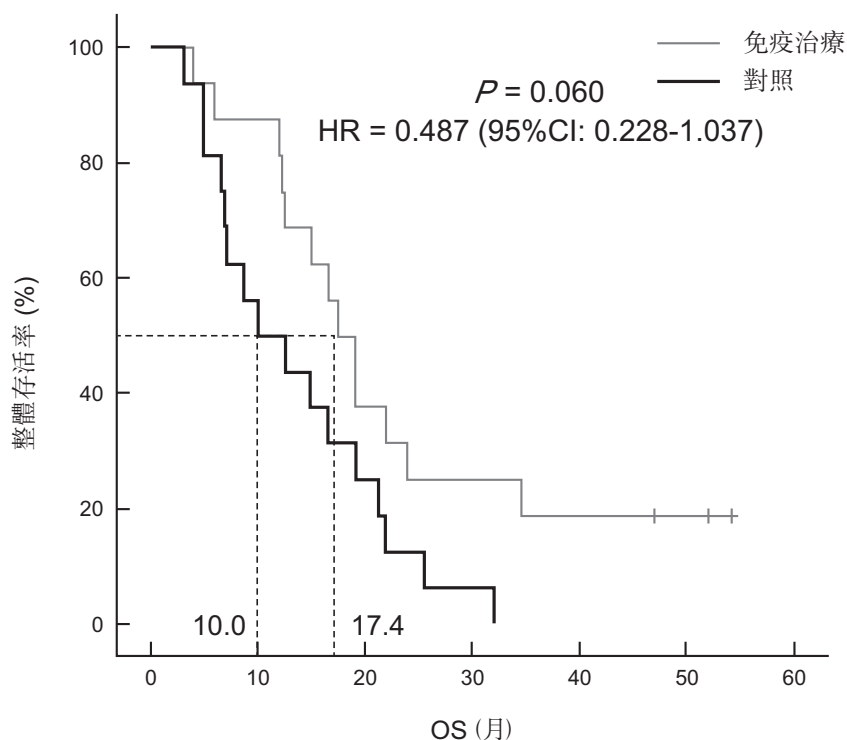
### 中國人民解放軍總醫院臨床結果(小細胞肺癌)

在另一項有關應用EAL<sup>®</sup>治療小細胞肺癌的研究中，張國慶等人<sup>6</sup>分析從32名患者收集的數據，當中EAL<sup>®</sup>治療組及對照組各有16名患者，EAL<sup>®</sup>治療組患者均經過六次以上的EAL<sup>®</sup>注射治療，其OS在數值上較對照組有所延長，儘管兩者的差異未呈現統計學意義( $p=0.060$ ， $HR=0.487$ ，95%置信區間0.228-1.037)。EAL<sup>®</sup>治療組患者的一至三年生存率在數值上亦較對照組好，但兩者的差異亦無統計學意義( $p>0.05$ )。但是，COX多因素回歸分析顯示EAL<sup>®</sup>免疫治療為小細胞肺癌患者總生存時間延長的獨立預後風險因素之一。亞組分析結果顯示女性及化療六週期或更少的小細胞肺癌患者的OS經EAL<sup>®</sup>免疫治療後有所延長( $p<0.05$ )。

<sup>6</sup> Guoqing Zhang, Fang Li, Shenjie Sun, Yi Hu, Gang Wang, Yu Wang, XiaoxiaCui, Shunchang Jiao. Adoptive Immunotherapy for Small Cell Lung Cancer by Expanded Activated Autologous Lymphocytes: a Retrospective Clinical Analysis. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2015; 16(4): 1487-1494.

## 業 務

受試者的整體存活率如下圖所示：



最常見的不良反應為發燒和瘙癢。所有不良反應均為一級或二級，且具有自限性。

### 北京大學人民醫院臨床結果

北京大學人民醫院研究人員分析醫院於2010年1月至2013年6月共3.5年期間所收治的65名兒童急性粒細胞白血病(AML)患者的病歷資料及隨訪資料<sup>7</sup>。研究比較41名接受EAL<sup>®</sup>免疫治療聯合化療的AML患者與24名僅接受化療的AML患者。於進行EAL<sup>®</sup>免疫治療後，對總體及不同遺傳學背景、接受不同次數及於不同時間接受EAL<sup>®</sup>免疫治療的患者的反應進行評估及分析。

初步結論顯示，在治療AML的兒童患者方面，特別是在清除微小殘留病(MRD)方面，EAL<sup>®</sup>聯合化療療效較單純化療更為有效，以及在大幅延長患者的MRD陰性持續時間及無事件生存時間等方面顯示其優越性。在化療10個月內注射EAL<sup>®</sup>增加有關療效。有關療效與EAL<sup>®</sup>免疫治療的療程次數相關。消除MRD的療效與EAL<sup>®</sup>注射次數呈正相關性。

<sup>7</sup> Guanhua Hu. The Application of EAAL in Eradicating the Minimal Residual Disease of Pediatric Acute Myeloblastic Leukemia, 2014.



## 業 務

### **EAL<sup>®</sup>細胞的臨床前療效研究**

#### 背景

於2006年12月至2016年5月，我們根據雙軌制進行EAL<sup>®</sup>臨床應用及EAL<sup>®</sup>臨床前療效的研究，據此細胞免疫療法可作為一種受衛生部規管的醫療技術（「醫療技術制度」）商業上市，但同時仍受國家食藥監局藥品監管制度（「藥品監管制度」）規管：

- 在過去的雙軌制下，幾乎所有開發細胞免疫療法的公司均選擇從事臨床應用，僅由於在醫療技術制度下，細胞免疫療法可在醫院同意的情況下直接應用，且可在毋須在臨床前研究及臨床試驗方面投入大量資本投資、時間及資源的情況下立即進行商業化，而藥品監管制度則要求作出上述投入。於2006年12月至2016年5月，我們根據醫療技術制度對EAL<sup>®</sup>進行臨床應用。
- 然而，於2011年5月至2015年8月，我們亦根據藥品監管制度對EAL<sup>®</sup>進行自身的臨床前研究，乃主要由於在考慮到產品的標準化質量及細胞免疫療法的可持續發展後，鑑於開發細胞免疫療法的不同公司及其合作醫院所採納的質量標準不同，可能會導致進入門檻降低、不合格產品數量增加以及由此引發的潛在醫療糾紛及銷售下降，故我們預期，國家食藥監局會將EAL<sup>®</sup>視為一種藥物並受其專屬監管。
- 自2016年5月以來，由於發生魏則西事件，相關政府當局終止細胞免疫療法的所有商業臨床應用（包括EAL<sup>®</sup>），從而結束了規管細胞免疫療法的雙軌制，細胞免疫療法將僅受藥品監管制度的規管。

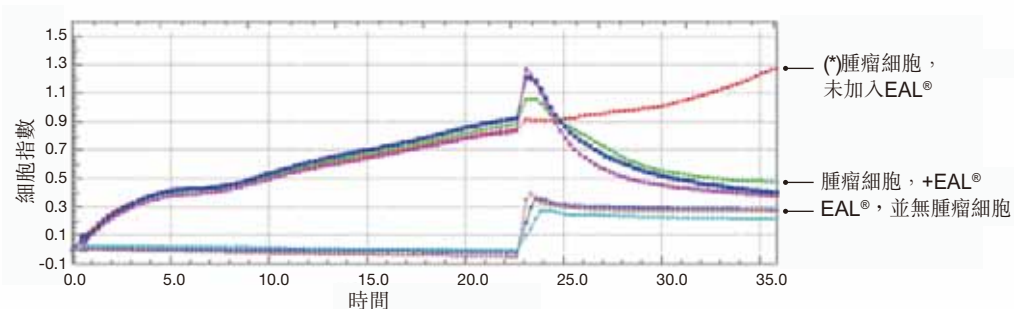
#### 體外藥效學試驗

在準備IND申請的過程中，我們對EAL<sup>®</sup>進行了體外及體內藥效學實驗。在體外殺傷實驗中，以人類EAL<sup>®</sup>細胞樣本作為受體細胞，並選擇人肝癌細胞株作為靶細胞，以檢查靶細胞的死亡及受體細胞在接觸腫瘤細胞及受腫瘤細胞刺激後分泌細胞因子的情況，以反映受體細胞的功能。在體內殺傷實驗中，建立了攜帶人肝癌細胞的腫瘤免疫缺陷小鼠模型，並使用EAL<sup>®</sup>製劑進行治療，以觀察對腫瘤的殺傷效力。

## 業 務

體外殺傷實驗結果顯示，EAL<sup>®</sup>對肝癌細胞株的體外殺傷效力明確，人肝癌細胞株細胞毒作用的百分比隨效靶比的提高和殺傷時間的延長而增強，且結果具有統計學意義( $p < 0.05$ )。在短時間內(12小時)，EAL<sup>®</sup>按效靶比10:1、20:1、40:1及80:1的肝癌細胞(HepG2)平均殺傷百分比分別為6.01%、12.76%、25.81%及47.64%。

下圖顯示了使用EAL<sup>®</sup>細胞的殺傷試驗之一的結果。圖中的線條為培養基中腫瘤細胞數目隨時間的變化。首先將HepG2細胞進行培養，於20至25小時加入EAL<sup>®</sup>細胞，觀察其後的腫瘤細胞生長及凋亡效果。其中以(\*)標示的線條為未加入EAL<sup>®</sup>細胞的對照中腫瘤細胞的生長情況。最下部的數條曲線為只加入EAL<sup>®</sup>細胞的對照。其餘四條曲線為按照效靶比10:1、20:1、40:1及80:1加入EAL<sup>®</sup>細胞後腫瘤細胞的數目。



細胞因子分泌實驗結果顯示，EAL<sup>®</sup>在殺傷腫瘤細胞過程中分泌腫瘤殺傷性細胞因子IL-2、IFN- $\gamma$ 及TNF- $\alpha$ ，而不分泌或僅分泌微量免疫抑制性細胞因子IL-4及IL-10。

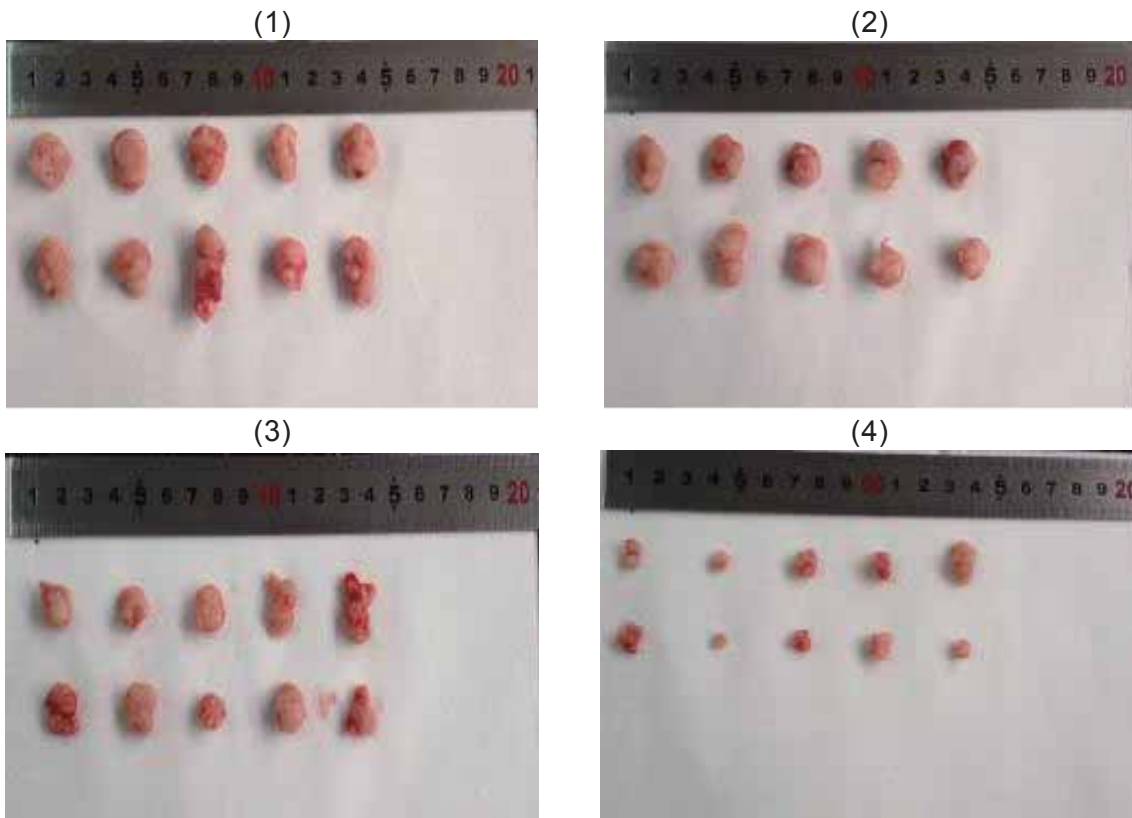
### 體內藥效學試驗

在體內殺傷實驗中，我們使用NOD/SCID免疫缺陷小鼠作為實驗對象，並將人肝癌細胞株SMMC-7721接種至小鼠腋下，構建皮下腫瘤接種模型。低、中、高劑量的人類EAL<sup>®</sup>細胞則用於皮下治療，以評估EAL<sup>®</sup>細胞在體內的抗腫瘤效力。

結果顯示，低、中及高劑量細胞治療組的腫瘤體積增加抑制率分別為10.6%、46.1%及88.5%。與陰性對照組相比，使用中及高劑量組EAL<sup>®</sup>細胞進行治療的腫瘤體積較小，並具有統計學意義( $p < 0.05$ )。低、中及高劑量治療組腫瘤重量增長抑制率分別為20.9%、46.6%及83.4%。與陰性對照組相比，所有EAL<sup>®</sup>細胞治療組小鼠的腫瘤重量均顯著下降( $p < 0.05$ )。

## 業 務

以下照片說明(1)陰性對照組；(2)以低劑量EAL<sup>®</sup>治療的組別；(3)以中劑量EAL<sup>®</sup>治療的組別；及(4)以高劑量EAL<sup>®</sup>治療的組別的腫瘤體積。



在體內藥效學實驗中，所有注射了EAL<sup>®</sup>細胞的實驗組中概無小鼠顯示出一般症狀及體重的異常變化。與陰性對照相比，注射低、中及高劑量EAL<sup>®</sup>細胞均顯示出抗腫瘤效果，而高劑量組效果最佳。

體內及體外實驗的結果均顯示，EAL<sup>®</sup>對腫瘤靶細胞具有明確的殺傷作用，證明EAL<sup>®</sup>細胞在殺傷腫瘤靶細胞方面的潛力。

## 業 務

### 商業化的EAL<sup>®</sup>與EAL<sup>®</sup>作為商業化核心產品的差異

下表載列(1)商業化的EAL<sup>®</sup>(指於2006年至2016年間根據與若干醫院訂立的技術服務協議作商業應用的EAL)，及(2)現時EAL<sup>®</sup>作為本集團商業化核心產品的重大差異：

	商業化的EAL <sup>®</sup>	EAL <sup>®</sup> 作為本集團 商業化核心產品
(a) 技術與建立		
1. 技術原理及產品成分	相同	相同
2. 生產程序及用於生產的 原材料	相同	相同
3. 質量檢驗及項目審批	無特別法律要求。 質量檢驗及審批 按照本集團參考 ISO9001建立的內 部質量管理系統。	質量檢驗及審批 必須符合藥品良 好生產規範(GMP) 條文。於2019年11 月28日，藥監局核 查中心頒佈監管細 胞免疫治療產品的 GMP附件草擬本。
4. 藥效學、藥理學及毒理 學臨床前研究	第三類醫療技術監 管系統項下並無特 別法律要求。	進行臨床試驗前， 新藥物的臨床前研 究必須嚴格按照相 關規定進行。
5. 臨床試驗	第三類醫療技術監 管系統項下並無特 別法律要求。	EAL <sup>®</sup> 上市(商業化) 前，II期臨床試驗 必須嚴格按照相關 新藥的規定進行。 現時正就EAL <sup>®</sup> 進 行該項臨床試驗。

## 業 務

### 商業化的EAL<sup>®</sup>

### EAL<sup>®</sup>作為本集團 商業化核心產品

6. GMP產品質量管理要求 無特別法律要求。本集團按照參考ISO9001建立的內部質量管理系統生產EAL<sup>®</sup>。 生產質量管理必須符合藥品GMP條文。於推出前，EAL<sup>®</sup>產品需通過由國家藥監局按照《藥品管理法》及《藥品生產監督管理辦法》所進行的GMP檢驗(包括GMP設施及管理系統)。
- (b) 可醫治的目標患者及個別疾病適應症 根據第三類醫療技術監管系統，EAL<sup>®</sup>按照與醫院簽訂的協議用於治療癌症患者。患者及適應症未有明確界定，以醫院及醫生的判斷為準。EAL<sup>®</sup>被用作治療多種腫瘤，例如肺癌、胃癌、結直腸癌及肝癌。 (1) II期臨床試驗的現存適應症：預防高復發風險原發性肝細胞癌根治性切除術後復發。(2)擬擴大適應症：患者人數龐大的癌症種類，例如胃癌、肺癌及結直腸癌。
- (c) 安全性 於臨床應用前，毋須進行系統性的安全性評估；於臨床應用期間，概無觀察出嚴重不良反應，及副作用為有自限性的類流感症狀；回顧研究證實EAL<sup>®</sup>的安全性。 於臨床試驗前，EAL<sup>®</sup>的安全性經由國家食藥監局審批，獲得該審批可進行II期臨床試驗。於現時進行的II期臨床試驗期間，概無觀察出嚴重不良反應，及副作用為有自限性的類流感症狀。現時進行的II期臨床試驗將進一步闡明EAL<sup>®</sup>治療的安全性。

## 業 務

	商業化的EAL <sup>®</sup>	EAL <sup>®</sup> 作為本集團 商業化核心產品
(d) 療效	於臨床應用前，概無要求及進行系統性療效審評；回顧研究顯示與傳統治療配合能有效延長胃癌、小細胞肺癌及兒童急性淋巴細胞白血病患者的總生存期。	現時正進行II期臨床試驗，其結果將提供EAL <sup>®</sup> 效果的科學化及系統性審評。

誠如上文所述，於2016年5月前，國家第三類醫療技術監管系統概無包括細胞免疫治療的詳細條文。按照該監管系統，商業化的EAL<sup>®</sup>或其他細胞免疫治療(例如NK細胞)作為醫療技術於醫院用作治療腫瘤患者前，不需進行嚴格臨床前研究及臨床試驗。此外，適應症未有嚴格界定，及細胞免疫治療的使用及範圍乃按照醫院的診斷及治療計劃而定。

我們全面負責確保EAL<sup>®</sup>的質量標準、檢查、合規及控制。於進行EAL<sup>®</sup>流程及質量特性的研究後，我們確定了EAL<sup>®</sup>質量測試項目及相關質量標準。特定質量測試項目包括活細胞總數、細胞活力、無菌檢查及支原體檢查等。我們根據《藥品管理法》、《藥品註冊管理辦法》、《人體細胞治療研究和製劑質量控制技術指導原則》及其他指引原則制訂並研究該等質量測試項目。我們製備的每批EAL<sup>®</sup>必須在IND申請中就藥品審評中心審批的所有質量檢查進行測試並須符合藥品審評中心通過的質量標準。

我們在臨床前研究過程中主要負責研究及測試工作。我們根據《藥品註冊管理辦法》進行體外及體內的藥效研究。作為主要負責方及設計者，我們亦委聘第三方在我們的嚴密監督及指引下進行部分研究及測試工作。根據我們與第三方研究所訂立的協議，第三方會向我們提供有關EAL<sup>®</sup>對實驗樣本(由我們提供)的臨床前藥學及藥效指標測試結果的研究報告。

## 業 務

根據《藥品管理法》及《藥品註冊管理辦法》，我們委聘中檢院(為GLP組織)就EAL<sup>®</sup>進行有關體內藥效、藥理及毒理的臨床前安全性及有效性研究。在該等研究當中，我們根據協定的質量標準預備合格的測試產品，而中檢院則使用該等測試產品進行GLP系統項下的相關測試並發表報告。根據我們與中檢院訂立的協議，中檢院同意就IND備案按GLP條件進行若干有關EAL<sup>®</sup>的臨床前安全性評估。

在藥品審評中心接納處理EAL<sup>®</sup>的IND申請後，我們根據國家藥監局的要求向其呈交三批EAL<sup>®</sup>樣本供質量審批。質量審批報告顯示所呈交作檢驗的該三批EAL<sup>®</sup>樣本符合IND申請所載的質量標準。

EAL<sup>®</sup>的持續發展將視乎我們的研發能力。截至2019年12月31日，我們擁有由155名人員組成的強大研發團隊，由王博士、金博士及張博士所領導，彼等均擁有逾25年的醫學研究經驗。我們亦持續將研發開支由2018年的人民幣31.2百萬元增加至2019年的人民幣62.0百萬元。憑藉我們的研發能力，我們亦擁有若干相關知識產權。有關我們的專利申請及所得批准的進一步詳情，請參閱「一 8. 知識產權」。根據弗若斯特沙利文的資料，本集團在開發細胞免疫療法及將EAL<sup>®</sup>作為一種生物技術產品來開發方面的研發能力，與上海恒潤達生生物科技有限公司、科濟製藥、傳奇生物等在市場上具競爭力或可資比較參與者不相上下。

### II期臨床試驗

我們於2015年就EAL<sup>®</sup>向國家食藥監局提交IND申請。申請資料包括(1)產品概覽及現存研究的綱要；(2)藥品研究結果明細；(3)藥理及毒理研究結果；及(4)臨床試驗建議方案。有關我們臨床前療效研究結果的概要(為我們IND申請的一部分)，請參閱「一 EAL<sup>®</sup>細胞的臨床前療效研究」。

於2017年10月，我們取得EAL<sup>®</sup>藥物臨床試驗批文。我們相信接納我們提交的IND申請及我們取得藥物臨床試驗批文的能力反映EAL<sup>®</sup>滿足當時IND申請必要要求的能力。

EAL<sup>®</sup>是中國第一款經過嚴格的臨床前研究(為期四年)及應用審批流程(為期兩年)獲准進入II期臨床研究的細胞免疫治療產品。EAL<sup>®</sup>於2018年9月入組第一例II期臨床試驗患者。於最後實際可行日期，164名患者已入組參與EAL<sup>®</sup> II期臨床試驗。我們計劃於2020年下半年完成全部受試者的入組，並於2021年上半年前完成中期數據分析，並向國家藥監局申請有條件批覆上市。我們計劃於2021年底前推出EAL<sup>®</sup>。

## 業 務

我們已按照有關規定於2019年9月向藥品審評中心提交有關臨床試驗的12個月概要報告，載列有關EAL<sup>®</sup>更新安全資料的概要。我們報告(其中包括)根據17名患者合共給藥102批EAL<sup>®</sup>的臨床試驗數據概無嚴重不良反應。我們的結論為對EAL<sup>®</sup>的有效性與安全性評估並無變動，且根據所得數據並無發現新風險。

### 臨床適應症及受試者入組

我們選取預防肝癌術後復發為EAL<sup>®</sup>臨床適應症的臨床試驗，因為(1)肝癌於中國具有高發病率；(2)隨機對照臨床試驗已顯示AAL產品具有預防肝癌術後復發的有效性；(3)外科根治術後的肝癌高復發率使我們可在相對較短時間取得具統計學意義的臨床試驗結果；及(4)鑑於肝癌的有限治療選擇，市場需求龐大。

該臨床試驗為一次多中心、隨機、開放標籤試驗，旨在驗證EAL<sup>®</sup>回輸在預防高復發風險原發性肝細胞癌(HCC)根治性切除術後復發的有效性與安全性。合資格受試者為年齡介乎18至75歲曾經接受根治性切除手術的Ib期至IIIa期HCC患者\*，該等患者復發風險較高及預計生存期超過六個月。以下患者被認為具有較高的復發風險：(1)長有一個直徑至少5厘米之腫瘤的患者；(2)長有一個直徑小於5厘米之腫瘤但具有四種特定預後因素之一的患者；及(3)長有多於一個腫瘤的患者。

受試者入組須遵守由國家市場監督管理總局發出藥物臨床試驗質量管理措施所列明的指引。主要研究員負責受試者入組及向他們提供所需資料且以相關倫理委員會同意的形式要求他們簽署同意狀，以取得受試者的知情同意。其後，受試者必須獲悉關於臨床試驗的任何進一步重大資料。我們已委聘CRO按照臨床試驗方案以及相關法律法規監察受試者入組，包括受試者利益有否受保護。

### 臨床試驗方案

臨床表現需經臨床試驗驗證。本公司目前的II期臨床試驗旨在證實在EAL<sup>®</sup>培養技術條件下所生產的細胞可有效預防肝癌的術後復發。本臨床試驗採用試驗組與對照組1:1平行對照研究設計，試驗組的受試者接受外科根治術、TACE治療(術後一個月)及EAL<sup>®</sup>免疫治療，而對照組的受試者僅接受外科根治術及TACE治療(術後一個月)。EAL<sup>®</sup>免疫治療涉及在手術後第三週起的55

\* 根據弗若斯特沙利文，IIIb期及IV期的HCC為不可切除。



---

## 業 務

---

週內注射20劑EAL<sup>®</sup>，注射頻率由開始療程時每週一次減少至療程將近結束時的每四週一次。TACE治療包括注射鹽酸表柔比星注射液(10毫克)、氟尿嘧啶注射液(500毫克)及碘化油注射液(3-5毫升)。

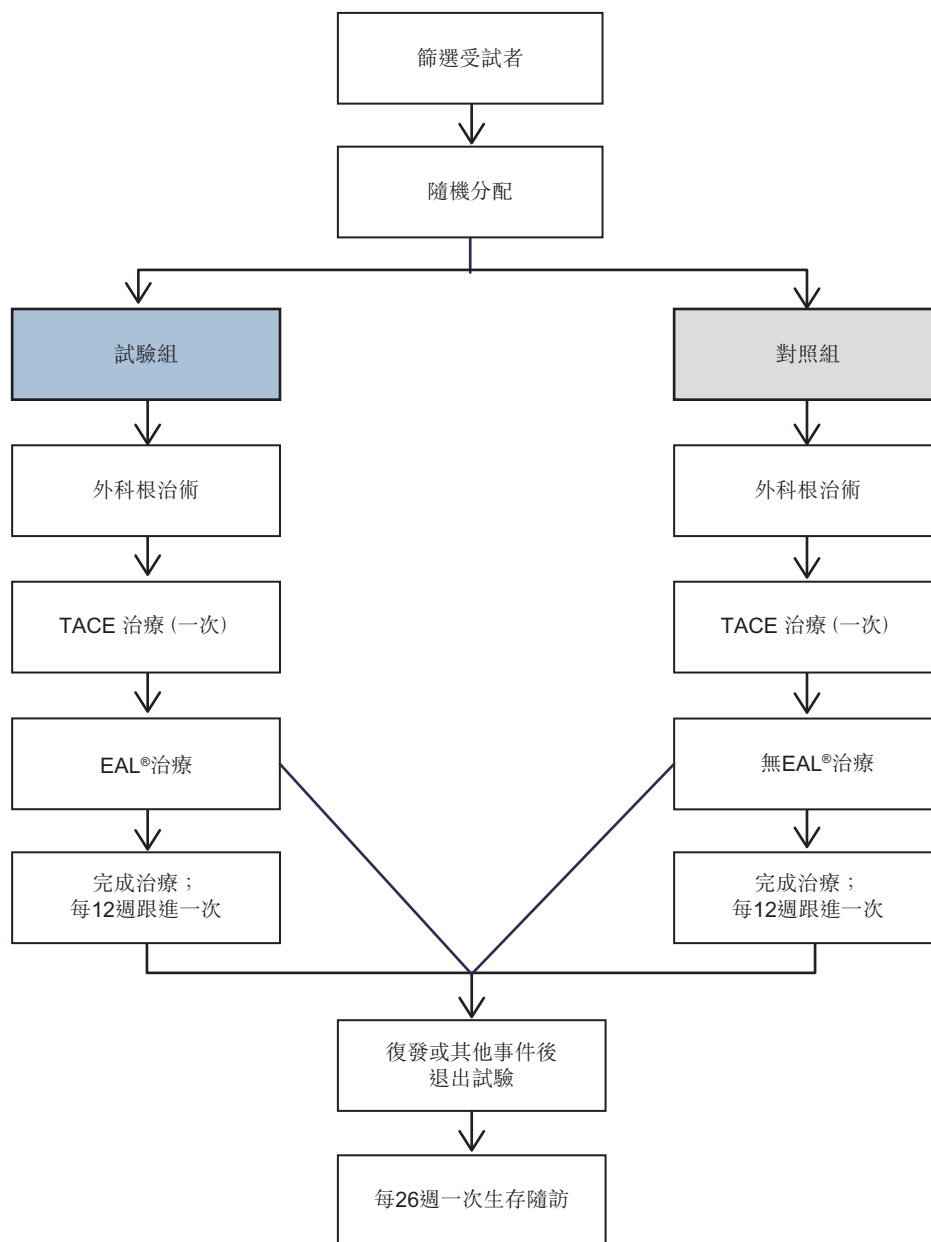
臨床試驗的主要療效終點為無復發生存期(RFS)，其次是總生存期(OS)及腫瘤特異性生存期(CSS)。倘 $p < 0.05$ ，則試驗組與對照組的RFS差異被認為具統計學意義。安全性數據的統計學意義不是臨床試驗的必須條件。

我們預期該臨床試驗將納入272名患者，試驗組及對照組各有136名患者。在臨床試驗期間，將生產約3,000批EAL<sup>®</sup>。試驗選用計算機中央隨機化系統(IWRS)，篩選合格的受試者，彼等將被隨機分配到試驗組或對照組。

受試者術後每三個月進行一次腹部增強核磁或增強CT檢查。影像學檢查將進行中心化獨立閱片，以便客觀評估患者是否復發。復發的受試者進入生存隨訪的觀察，試驗亦將考察兩組的不良事件及實驗室檢查以及其他方面的安全性。

## 業 務

下圖說明EAL<sup>®</sup> II期臨床試驗的設計：



在2017年10月獲得臨床試驗批文後，我們已按照臨床試驗批文上所載的藥品審評中心臨床試驗方案設計指引(包括受試者資格標準、給藥方案及審批條件)，制訂臨床試驗計劃及修訂我們的臨床試驗方案。於提交臨床試驗方案草擬本並與藥品審評中心進行多輪溝通後，我們及EAL<sup>®</sup>主要研究員與藥品審評中心在2018年6月會面，商討了有關我們方案及上市審批途徑的特定問題。

在EAL<sup>®</sup>的臨床試驗中，對照組未有使用安慰劑，做法與日本及韓國AAL產品所進行的臨床試驗的設計一致，原因為於預備過程須從患者收集外周血。倘在對照中使用安慰劑，則須向對照組中的患者收集外周血，並在沒有進行

## 業 務

細胞激活、擴增或收集下回輸至患者體內。有關做法會對對照組的患者造成傷害，並有違道德原則。因此，EAL<sup>®</sup>的臨床測試設計並無使用安慰劑，並為一項開放標籤試驗，不會對參與試驗的人士隱瞞任何資料。並無向對照組的患者收集外周血。此外，藥品審評中心已批准並無使用安慰劑的開放標籤試驗設計。

臨床試驗乃基於EAL<sup>®</sup>毋須進行I期臨床試驗而設計。在IND申請資料中，我們建議毋須就EAL<sup>®</sup>進行I期臨床試驗，乃鑑於(1)於產品的過往臨床申請中已觀察出EAL<sup>®</sup>的安全性，即並無觀察出嚴重不良反應，副作用為有自限性的類流感症狀，以及回顧性研究確認EAL<sup>®</sup>的安全性(請參閱上文「—早期研發及臨床應用(2006至16年)」)；(2)其他AAL產品的安全性及有效性於隨機臨床試驗中可見(請參閱「行業概覽—2.細胞免疫治療概覽—活化的自體淋巴細胞」)；及(3)根據日本進行的研究，韓國同類產品已直接進入III期臨床試驗。經過評審申請材料及EAL<sup>®</sup>的整體臨床試驗計劃，以及與我們的幾輪口頭溝通後，藥品審評中心同意我們毋須就肝癌術後復發進行EAL<sup>®</sup>I期臨床試驗，並可進行EAL<sup>®</sup>II期臨床試驗。根據我們的中國法律顧問，藥品審評中心未有要求我們進行EAL<sup>®</sup>I期臨床試驗，而其同意我們開展II期臨床試驗可視為該中心同意EAL<sup>®</sup>已達到相當於已完成I期臨床試驗的產品之標準。

### 監察臨床試驗所收集數據

誠如下文「—研發—研發管理平台」所披露，我們的內部研發管理團隊負責與參與臨床試驗的機構聯絡。我們已委聘外部組織監察、驗證及覆核參與醫療機構所收集的數據。

此外，我們已成立獨立數據及安全監察委員會監督自EAL<sup>®</sup>臨床試驗的數據分析及覆核。委員會由擁有相關臨床試驗經驗的資深腫瘤學家組成。監察委員會將向本集團提供專業意見，以保護受試者利益及評估產品有效性與安全性。監察委員會將於每次有70宗終點事件發生後舉行會議，以覆核由獨立統計學家編製的中期報告，及就是否繼續進行臨床試驗向本集團提出建議。根據監察委員會提出的建議，我們會按照GCP、赫爾辛基宣言及相關法律法規作出最終決定。

由獨立統計學家及包括秘書等支援人員組成的支援小組將支援監察委員會的數據工作及安全，包括聯絡作為臨床試驗贊助人的本集團。

---

## 業 務

---

### 參與的醫療機構

於最後實際可行日期，EAL<sup>®</sup>臨床試驗已取得14家醫療機構的倫理委員會批准。這些機構位於北京、天津及鄭州，載列如下：

- 中國人民解放軍總醫院
- 北京大學人民醫院
- 中國醫學科學院北京協和醫院
- 中國醫學科學院腫瘤醫院
- 首都醫科大學附屬北京佑安醫院
- 北京腫瘤醫院
- 中國人民解放軍總醫院第六醫學中心
- 中國人民解放軍總醫院第五醫學中心
- 天津市腫瘤醫院
- 首都醫科大學附屬北京天壇醫院
- 河南省腫瘤醫院
- 河北醫科大學第一醫院
- 河北醫科大學第四醫院
- 鄭州大學第一附屬醫院

### 現有治療的局限性及市場機遇

根據弗若斯特沙利文報告，我們是中國首家獲准進行細胞免疫治療產品II期臨床試驗的企業。由於我們選擇作為持續臨床試驗的臨床適應症的肝癌術後復發治療市場存在較大缺口，我們相信，EAL<sup>®</sup>在推出後有望捕捉潛在的市場機遇。

---

## 業 務

---

肝癌是中國最常見及死亡率最高的癌症之一。於2018年，中國有400,200名新增肝癌患者，並有350,800名肝癌患者死亡。中國肝癌的新增病例及死亡人數佔全球肝癌新增病例及死亡人數總數的一半以上，主要是因為中國有大量乙型肝炎病毒帶菌者，晚期乙型肝炎病毒帶菌者發展成肝癌患者的風險極高。

此外，肝癌術後五年的復發率高達60%至70%。然而，根據弗若斯特沙利文報告，除手術及介入治療外，目前中國尚未有可供使用的藥物或其他方法能夠預防早期肝癌復發及延長早期肝癌患者總生存期。用於治療晚期肝癌的索拉非尼是目前主要的分子靶向治療，但索拉非尼的客觀反應率低於5%，而中位生存時間不到一年，這顯示該藥物療效有限。

有關肝癌治療市場的市場規模及機遇的進一步資料，請參閱「行業概覽—3. 肝癌」。

### **EAL<sup>®</sup>的優勢**

#### 療效

與手術、放療及化療相比，EAL<sup>®</sup>具有以下主要優勢：

- **T細胞活性及數量高**：利用體外活化及擴增方法，提高抗腫瘤T細胞的療效，以達到抗腫瘤作用，與放療及化療相比，其毒性及副作用幾乎可以忽略不計，因此，可以用於手術或其他治療後預防復發的治療。
- **多靶點殺傷腫瘤細胞**：通過體外激活及擴增，針對多種腫瘤抗原靶點的T細胞被激活及擴增，可選擇性、特異性地殺傷腫瘤細胞，而不影響正常細胞。
- **作用範圍廣泛**：EAL<sup>®</sup>進入人體後可依賴細胞因子的分泌作用，主動免疫激發全身性的抗腫瘤效應，作用範圍廣泛。若干臨床研究顯示AAL產品在治療各類腫瘤方面的療效。
- **恢復正常免疫功能**：激活及擴增患者的T細胞可清除手術後不能徹底清除的殘留病灶、預防復發及轉移，同時能夠修復放療及化療所導致的相關組織及內臟損傷。

---

## 業 務

---

### 臨床應用往績

在當初細胞免疫治療產品被視為第三類醫療技術時，EAL<sup>®</sup>在中國三等甲級醫院已經有近十年的臨床應用。詳情請參閱上文「一 早期研發及臨床應用 (2006至16年)」。

### 大規模生產的可行性及標準化

我們已就EAL<sup>®</sup>的安全性及有效性制定了嚴格的質量標準。這些質量標準有助確保EAL<sup>®</sup>能夠以一致的產品質量大批生產。詳情請參閱下文「一 質量控制」。

標準化的製備過程使產品製備過程的操作流程擺脫個體化差異，使個體細胞製備的質量管理體系得以落實，形成多批次產品質量控制及檢驗的流水線操作。統一的標準及固定的流程保證產品的安全、有效，且質量可控及可追溯。我們認為標準的EAL<sup>®</sup>製備過程為今後細胞生產的自動化奠定了基礎。

### 副作用減少

誠如先前的刊物所述，EAL<sup>®</sup>的副作用以II級或以下有自限性的類流感症狀為主，相反，其他癌症免疫治療產品可能會導致更嚴重的副作用。

例如，腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)治療亦涉及自患者腫瘤收集T細胞，且必須採用環磷醯胺類化療或全身高劑量放療清除患者體內存在的淋巴細胞。由於這種化療或放療對腫瘤無效，因此，就對TIL治療無效的患者而言，將有可能需要承受由於體內淋巴細胞清除引起的腫瘤快速生長的後果及高劑量化療或放療的其它副作用。相反，使用EAL<sup>®</sup>治療過程中不需要高劑量化療或放療的預處理。

### 產品製備只需少量外周血

誠如下文「一 EAL<sup>®</sup>細胞的製備」所述，只須抽取患者20毫升至100毫升的自體外周血，即可培養一次劑量的EAL<sup>®</sup>細胞。由於從患者體內抽取的淋巴細胞數量有限，我們的培養方法可盡量減少對患者免疫系統的傷害。

## 業 務

### 保存期相對較長，可實現遠距離運輸

經收集後的EAL<sup>®</sup>細胞在注射入患者體內前可保存約12小時，此可實現相對較遠距離的運輸。例如，儘管我們的實驗室位於北京，EAL<sup>®</sup>過去一直在河北省唐山市的醫院應用。

### 具有與其他癌症療法一併使用的潛力

由於腫瘤發病的異質性及多變性，腫瘤的治療需要多種不同方法的綜合治療，包括結合手術、放射療法、化療、分子靶向治療及免疫治療，透過多種不同途徑對付癌細胞。作為新型癌症治療產品，EAL<sup>®</sup>具有潛力有效地攻擊手術及化療無法徹底清除的殘留癌細胞，有效地控制術後癌症復發及轉移的風險。此外，當與化療結合，EAL<sup>®</sup>亦可增強抗腫瘤效應並減少化療的副作用。

多種免疫治療方法的綜合使用亦可對腫瘤治療發揮著至關重要的作用。例如，使用免疫檢查點抑制劑抗體(如抗CTLA-4單抗及抗PD-1單抗)，通過非特異性解除T細胞免疫抑制信號以激活T細胞的抗腫瘤治療，已被美國FDA批准用於治療黑色素瘤及非小細胞肺癌。然而，抗T細胞免疫檢查點抑制劑抗體僅針對單靶點免疫檢查點分子。

EAL<sup>®</sup>細胞為廣譜活化的患者自體T細胞。活化T細胞分子不局限於某個分子靶點。EAL<sup>®</sup>靶點可能與免疫檢查點阻斷抗體的靶點重疊，且更可能可以互相彌補。目前，臨床試驗正在嘗試多個免疫檢查點抑制劑抗體的聯合使用。我們相信，EAL<sup>®</sup>免疫治療與免疫檢查點抑制劑抗體的聯合使用在治療腫瘤方面或會產生良好的治療效果。

### **EAL<sup>®</sup>與其他AAL產品的比較**

取得抗腫瘤淋巴細胞技術對發展EAL<sup>®</sup>而言十分重要。本集團能使用小量外周血淋巴細胞作為起始材料，透過體外培養取得具有目標數量、活性及功能的抗腫瘤淋巴細胞。於研發過程，本集團嘗試多種不同組合的細胞培養基、細胞因子濃度及抗體濃度，最後發展出用於生產EAL<sup>®</sup>的專有方法。

細胞培養基、細胞因子濃度及抗體濃度的優化成為2005年開始的活性淋巴細胞體外擴增的細胞培養系統的唯一重大進步和發展。自2013年至2015年期間進行上述優化過程，構成自2011年5月至2016年5月期間我們致力根據

---

## 業 務

---

首批允許臨床應用的第三類醫療技術目錄持續就EAL<sup>®</sup>進行臨床應用及根據《藥品註冊管理辦法》開展對EAL<sup>®</sup>進行的臨床前研究的一部分。於上述優化過程前，我們自2006年12月至2011年5月期間已建立EAL<sup>®</sup>細胞培養法，並根據醫療技術臨床應用管理辦法進行臨床應用。

日本AAL產品作為一項醫療技術用於臨床應用，而韓國AAL產品Immuncell-LC<sup>™</sup>是唯一作為藥物的市售AAL產品。EAL<sup>®</sup>與該兩款可資比較產品的差異主要在於以下方面：(i)不同的細胞培養基；(ii)不同的細胞因子濃度；(iii)不同的抗體濃度；(iv)生產流程研究。根據本集團的獨立研發，已就EAL<sup>®</sup>的細胞培養法成功註冊兩項發明專利。

本集團就上述四個方面進行的研發工作概述如下。

### *不同的細胞培養基*

根據國家食品藥品監督管理局於2003年所頒佈《人體細胞治療研究和製劑質量控制技術指導原則》的規定，在製備治療性細胞時應避免使用同種異質血清或血漿。本集團在設計EAL<sup>®</sup>製備流程早期已決定在整個EAL<sup>®</sup>細胞培養流程不應加入同種異質血清或血漿。因此，本集團專注於研究使用無血清細胞培養基，以支持淋巴細胞增長。為驗證無血清細胞培養基的優點和缺點，本集團使用文獻內發表普遍採用的細胞培養基加10%胎牛血清作為對照組，比較EAL<sup>®</sup>細胞製備方面國內外普遍採用的多種無血清細胞培養基的效果。

在實驗中，獲得受試者的知情同意下，以類比基準自健康的志願者收集外周血單個核細胞（「PBMC」）。將PBMC等分並分別重懸於所選的無血清培養基和對照培養基中，並於外層包有活化抗體的細胞培養瓶中接種及進行培養。每4至6日進行細胞數算和表型測試及補充相應的細胞培養基。14日後，終止培養並進行細胞數算和表型測試。



## 業 務

### 不同的細胞因子濃度

將細胞因子重組人白介素2(「IL-2」)加入培養系統中可有效促進體外淋巴細胞增殖，但文獻中使用的IL-2品牌和相應濃度並不相同(介乎每毫升350IU至每毫升700IU)。本集團發現，儘管在國內外臨床使用上有多種藥用IL-2，而它們多數用於治療如腎癌和黑色素瘤等惡性腫瘤，或用於控制癌性胸膜腹水，但將它們用於體外淋巴細胞培養的效力仍然不清晰。本集團對國內外各種淋巴細胞活化和擴增細胞因子對淋巴細胞培養的支持作用進行了比較研究。

在受試者的知情同意下，以類比基準自健康的志願者收集外周血，並分離及數算PBMCs。含有相同濃度不同細胞因子產品的各種無血清細胞培養基被用作重懸相同數量的PBMCs。PBMCs繼而在載有活化抗體的細胞培養器皿中接種以作活化及擴增。每4至6日抽取樣本作細胞數算並補充含有細胞因子的相應無血清細胞培養基。培養14日後，進行細胞數算和表型測試。通過實驗，本集團發現細胞因子產品在EAL<sup>®</sup>培養體系中支持細胞擴增的表現較為優勝。

此外，為優化培養條件，本集團進一步研究所選細胞因子產品的濃度。在受試者的知情同意下，以類比基準自健康的志願者收集外周血，並分離及數算PBMCs。將不同濃度的淋巴細胞活化和擴增細胞因子(「AEC」)加入無血清細胞培養基中。將具有相同細胞數量的PBMCs懸浮，繼而在外層包有活化抗體的細胞培養瓶中接種。每2至4日抽取樣本作細胞數算並補充若干無血清細胞培養基。培養14日後，進行細胞數算和表型測試。通過實驗，本集團發現用於EAL<sup>®</sup>培養體系的最佳細胞因子濃度。

### 不同的抗體濃度

將抗人CD3抗體固定在培養物表面(亦稱為「抗體外層」)可以有效活化及擴增人淋巴細胞。本集團選擇抗人CD3抗體(無菌及水溶性)研究細胞活化。

本集團設計並進行下列實驗以比較各種抗人CD3抗體活化表現的優劣。在實驗中，獲得受試者的知情同意下，以類比基準自健康的志願者收集外周血，並分離及數算PBMCs。利用無血清細胞培養基懸浮具有相同細胞數量的PBMCs，繼而分別在外層並無抗體的細胞培養瓶及外層包有各種抗人CD3抗

## 業 務

體的細胞培養瓶中接種。培養5日後，抽取樣本作細胞數算和表型測試。通過實驗，本集團發現用於EAL<sup>®</sup>培養體系的抗體產品。

此外，為優化抗體濃度，本集團設計下列實驗：以相同方式使用不同濃度的抗人CD3抗體及塗有外層的細胞培養瓶。在受試者的知情同意下，以類比基準自健康的志願者收集外周血，並分離及數算PBMCs。利用無血清細胞培養基懸浮具有相同細胞數量的PBMCs，繼而在外層包有活化抗體的細胞培養瓶中接種。每2至4日抽取樣本作細胞數算並補充若干無血清細胞培養基。培養14日後，進行細胞數算和表型測試。通過實驗，本集團發現用於EAL<sup>®</sup>培養體系的最佳抗體濃度。

### 生產程序研究

根據對初始細胞密度、生長曲線及細胞通路時間的研究，本集團識別出下列從外周血分離PBMCs後直接培養及製備EAL<sup>®</sup>細胞的程序：

- (1) 分離PBMCs；
- (2) 選擇性激活T細胞；
- (3) 進一步激活T細胞；
- (4) 初始擴增T細胞；
- (5) 大量擴增T細胞；
- (6) 純化、以離心器集中並收集T細胞生產細胞產品。

按照上述程序，本集團合共進行69批EAL<sup>®</sup>產品試點及試驗生產。製備的細胞總數為 $8.99 \pm 2.11 \times 10^9$  (最多 $13.68 \times 10^9$ 及最小 $4.44 \times 10^9$ )，細胞生存率為 $96.1 \pm 1.6\%$  (最多98.7%及最小91.5%)。CD3+CD8+細胞數目為 $4.70 \pm 1.47 \times 10^9$  (最多 $9.28 \times 10^9$ 及最小 $2.08 \times 10^9$ )，所有均符合原有EAL<sup>®</sup>研究及設計的要求。

## 業 務

下表載列唯一市售AAL產品Immuncell-LC™的臨床試驗數據：

產品名稱	Immuncell-LC™
生產商	Green Cross Cell Corporation
臨床試驗名稱	IIC-I01
適應症	肝細胞癌
試驗規模	230
ALL產品治療患者	114
臨床試驗註冊編號	NCT00699816
商業化司法權區	韓國(獲准於2014年上市)
每試劑價格 <sup>1</sup>	80,000美元
臨床結果	
<u>基線統計及疾病特點</u>	
腫瘤數量	
≥3	2
<3	112
腫瘤大小(厘米)	
中位數	1.8
治療模式	
經皮乙醇注入	13
輻射消融	69
手術切除	32
<u>有效性及安全性</u>	
無復發生存率 <sup>2</sup>	
12個月	79.9%
24個月	72.5%
36個月	60.9%
48個月	49.6%
無復發生存期(月) <sup>3</sup>	
中位數	44.0
整體生存率 <sup>4</sup>	
12個月	100.0%
24個月	100.0%
36個月	97.5%
48個月	95.9%
所有不良事件 <sup>5</sup>	
任何級別	62.0%
嚴重不良事件 <sup>6</sup>	7.8%

資料來源：弗若斯特沙利文報告

附註：

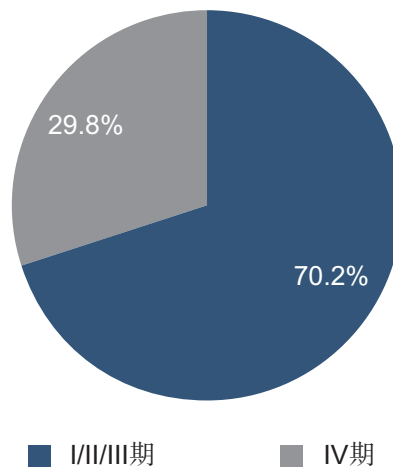
- (1) 每試劑包括16次回輸(每次回輸5,000美元)。
- (2) 無復發生存率等於無復發生存患者人數除以樣本中患者總人數。
- (3) 無復發生存期(月)指患者並無復發的時期。
- (4) 整體生存率等於整體生存患者人數除以樣本中患者總人數。

## 業 務

- (5) 不良事件指與患者使用醫療產品相關的任何不良經歷。
- (6) 嚴重不良事件指調查人員或申辦者認為以任何劑量引致以下任何結果的任何不良藥物事件(經歷)：死亡、危及生命的不良藥物經歷、住院或延長現有住院時間(超過24小時)等。

EAL<sup>®</sup>產品的目標對象為可以接受肝切除的HCC患者。這些患者處於I/II/III期，佔全部HCC患者的70.2%。因此，EAL<sup>®</sup>的可醫治HCC患者被視為佔中國市場全部HCC患者的70.2%。

**EAL 產品的可醫治HCC患者 – I/II/III期HCC患者**



### **EAL<sup>®</sup>細胞的製備**

EAL<sup>®</sup>細胞乃使用我們開發的獨家無血清細胞培養技術平台從患者自體外周血單個核細胞製作而成。我們已就相關細胞培養方式獲授發明專利。有關我們細胞培養技術的起源，請參閱上文「— 早期研發及臨床應用(2006至16年)」。

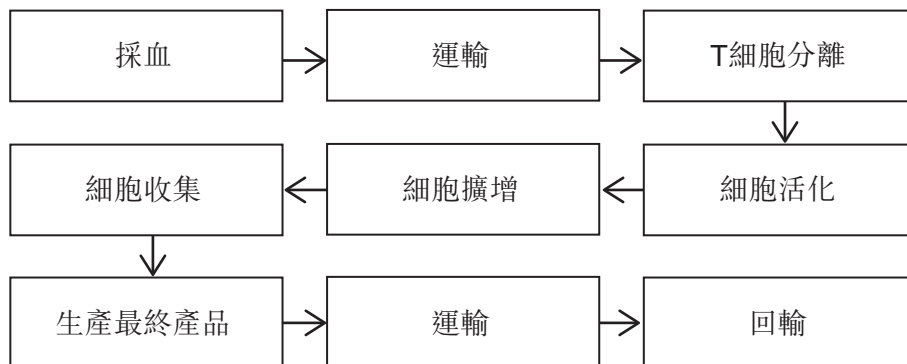
EAL<sup>®</sup>細胞的製備程序概述如下：

1. **細胞激活**：抽取20毫升至100毫升的患者自體外周血及提取血液中的淋巴細胞。淋巴細胞在含抗CD3抗體的培養瓶內進行培養。
2. **細胞擴增**：淋巴細胞在含有IL-2(一種促進CD8<sup>+</sup>T細胞活化及擴增的細胞因子)的培養基中進行培養。經12至17日培養後，T細胞的數目可擴增約1,000倍。

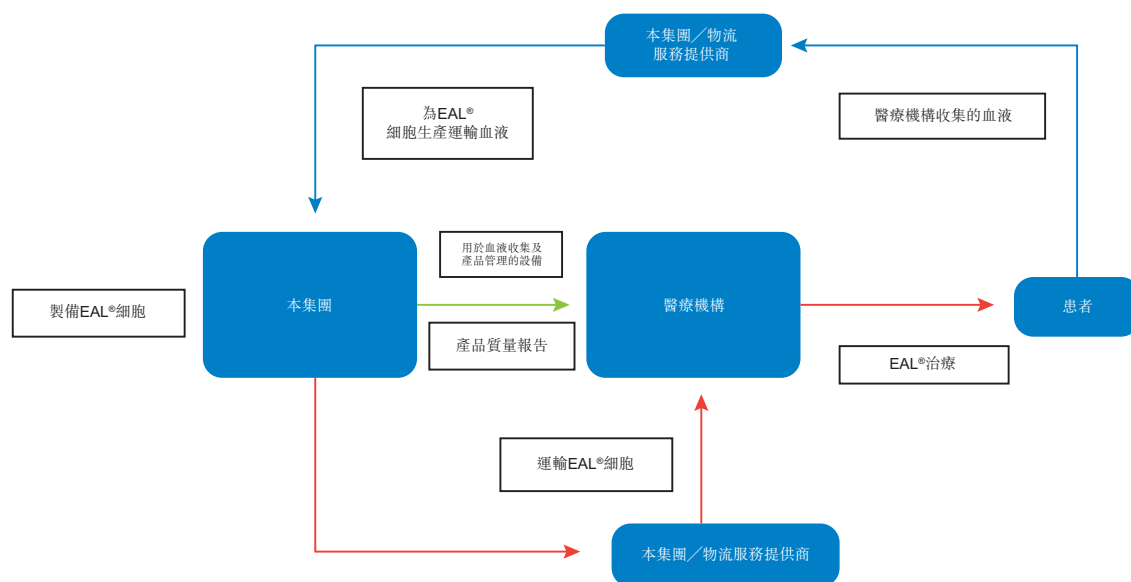
## 業 務

3. 細胞收集及生產最終產品：經激活及擴增後，於回輸至患者血液前，EAL<sup>®</sup>細胞會被收集並重懸於1%人血清蛋白的注射用生理鹽水。

下圖載列EAL<sup>®</sup>的簡化生產流程：



下圖闡述使用EAL<sup>®</sup>進行細胞免疫治療的端到端過程：



### 質量控制

在EAL<sup>®</sup>臨床應用多年內及EAL<sup>®</sup>臨床前研究的進程中，我們制定了EAL<sup>®</sup>質量標準，包括無菌、內毒素和支原體檢查等安全質量標準，以及數量、生存率及細胞表型檢查等療效質量標準。

為了確保產品安全，我們為EAL<sup>®</sup>建立了嚴格的原材料及生產流程質量控制體系。六項無菌測試會在兩星期的細胞培養期內進行。在通過前五項無菌

## 業 務

測試以及最後一天進行的毒性測試後，方會形成最終產品。主診醫生隨後會獲悉最終無菌測試的結果。

我們亦建立有關數量、活性、成分及其他品質性狀方面的生產流程標準，以盡量降低產品質量對效力造成影響的可能性，從而達致客觀的療效評價。

我們在臨床前研究期間製備69批EAL<sup>®</sup>。製備的細胞總數為 $8.99 \pm 2.11 \times 10^9$ （最多 $13.68 \times 10^9$ ，最小 $4.44 \times 10^9$ ）。細胞生存率為 $96.1 \pm 1.6\%$ （最多98.7%及最小91.5%）。CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>細胞數目為 $4.70 \pm 1.47 \times 10^9$ （最多 $9.28 \times 10^9$ ，最小 $2.08 \times 10^9$ ）。我們在製備具一致質量的EAL<sup>®</sup>細胞方面已積累堅實的經驗和知識，於2006年至2016年已生產20,000多批EAL<sup>®</sup>作臨床應用。於最後實際可行日期，我們已就II期臨床試驗生產499批EAL<sup>®</sup>。

### CAR-T細胞產品鏈

一般而言，CAR-T細胞不受MHC限制。抗原與抗體特異性識別機制更有效殺傷具備抗原特異性的腫瘤細胞。CAR-T細胞較普通非基因改造細胞免疫治療產品治療靶點更明確，具有高度識別腫瘤表面抗原的特異性，因此臨床治療效果明顯。CAR-T細胞治療基本為單次使用，而體外培育週期較短，大幅節約了患者的時間成本。CAR結構不僅能夠識別肽類抗原，亦能識別糖類及糖脂類抗原，擴大腫瘤抗原靶點範圍，更能多維度識別抗原，並且具有一定的廣譜可複製性。由於若干位點會在多種腫瘤細胞中表達，針對這種抗原的CAR基因一旦構建完成，便可以被廣泛利用。部分患者體內CAR-T細胞能夠保留免疫記憶功能，能夠長期在體內存活。這對預防腫瘤復發具有重要臨床意義。

根據弗若斯特沙利文報告，CAR-T細胞治療具有以下痛點：

- **CAR失效**：當成功製造、輸註T細胞產品，並有效介導細胞毒性反應時，則可達致完全緩解。然而，CAR失效可能由以下任何因素引起：(1) CAR-T細胞並無於體外或體內擴增；(2)所收集的T細胞數量不足；及(3)體內CAR-T細胞持久性有限。
- **CAR-T細胞相關毒性**：毒性乃CAR-T細胞治療的主要問題，其可導致呼吸系統衰竭、肝衰竭、腦水腫及其他危及生命的疾病。兩種最常見的副作用為細胞因子釋放綜合症(CRS)及神經毒性。此外，有關CRS治療干預對CAR緩解持久性的影響的數據仍然未知。

## 業 務

- **疾病復發**：於回輸後12個月，高達50%的B細胞ALL患者可於進行抗CD19或抗CD22 CAR-T細胞治療後出現疾病復發。抗原陽性白血病的復發與CAR-T細胞快速耗竭和不能形成免疫記憶有關。抗原陰性白血病的復發則與抗原丟失或調節有關。
- **適應症有限**：將CAR-T細胞用於ALL以外的癌症患者時出現一定障礙。成人淋巴瘤患者的完全緩解率較低。現時仍正為淋巴瘤兒童患者及患有中樞神經系統(CNS)的兒童患者的治療進行研究。CAR-T細胞療法對實體瘤患者的療效亦有限。

我們的CAR-T細胞產品管線以CAR-T-19系列為核心，其中CAR-T-19注射液在研產品在臨床研究中體現療效，以B細胞急性淋巴細胞白血病(B-ALL)為臨床適應症的在研產品IND申請，已於2019年8月獲藥品審評中心接納處理。我們已根據藥品審評中心於2019年11月的回饋意見展開補充臨床前研究，預期於2020年7月前提交補充資料。在藥品審評中心同意下，我們預期於2020年底前開始在研產品的臨床試驗。

根據我們用於治療血液癌症的CAR-T-19注射液在研產品模型，我們正研究旨在克服腫瘤微環境中免疫抑制機制的新型T細胞產品(如CAR-T-19-DNR)，以及旨在克服CAR-T細胞治療的高復發率的產品(如aT19)。就我們的TCR-T細胞產品管線而言，我們有若干在研產品正進行臨床前研究。我們已經完成NY-ESO-1 TCR-T細胞在研產品的藥效研究。我們計劃於2021年中前為CAR-T-19-DNR、aT19及NY-ESO-1 TCR-T在研產品提交IND申請。

### **CAR-T-19注射液的作用機制**

CAR-T-19注射液的功能成分為經基因改造、表達抗CD19嵌合抗原受體的T細胞。CD19在絕大多數階段的B細胞表面廣泛表達。同時，由於B細胞及其前體細胞突變導致的疾病，如急性B淋巴細胞白血病及B細胞淋巴瘤中，大多腫瘤細胞同樣表達CD19，使CD19成為治療該類腫瘤的靶標之一。嵌合抗原受體技術通過連接抗CD19的單鏈抗體、蛋白跨膜結構域、共刺激分子結構域等，避免自身免疫細胞無法識別人體CD19蛋白、腫瘤細胞對免疫細胞的抑制效應及第二信使通路信號不足等問題，使經過改造的T細胞可以直接識別CD19分子並殺傷攜帶該靶分子的腫瘤細胞。

## 業 務

aCD19CAR蛋白胞外段的單鏈抗體可變區識別靶細胞膜上的CD19抗原後，通過胞內的CD3 Zeta段提供免疫受體酪氨酸活化基序(ITAM)。當大量aCD19CAR蛋白聚集時，ITAM被酪氨酸激酶磷酸化，並招募Syk或ZAP70，進一步磷酸化下游蛋白以傳遞活化信號，激活並使該T細胞增殖，誘導T細胞分泌白介素等細胞因子，進而殺傷靶細胞。4-1BB作為第二信號蛋白，其胞內段可與TRAF2等信號通路發生作用，通過MAPK8/JNK通路及NF- $\kappa$ B等通路，進一步增強CAR-T細胞的激活、增殖、殺傷能力。

活化的CAR-T-19細胞可識別並直接殺傷表達CD19分子的腫瘤細胞。其直接殺傷腫瘤細胞的機制包括：(1)通過嵌合抗原受體識別CD19陽性的腫瘤細胞，進而釋放穿孔素及顆粒酶B，以直接殺傷腫瘤細胞；(2)通過凋亡信號通路(如Fas-FasL)的相互作用實現對腫瘤細胞的殺傷作用；(3)分泌多種細胞因子(如IFN- $\gamma$ 或TNF- $\alpha$ )實現抗腫瘤作用。體外細胞毒性評價及動物模型研究結果均顯示CAR-T-19具有明確的腫瘤殺傷功能。此外，CAR-T-19細胞在體內經過識別腫瘤細胞刺激活化後，可進一步增殖並產生CAR-T-19的免疫記憶細胞，可長時間保持對CD19陽性細胞的監視及殺傷作用。

### **CAR-T-19注射液的當前開發狀況與數據**

CAR-T-19注射液是我們CAR-T細胞產品管線的首款在研產品。我們以B細胞急性淋巴細胞白血病(B-ALL)為臨床適應症的在研產品IND申請已於2019年8月獲藥品審評中心接納處理。我們於2019年11月收到藥品審評中心的回饋意見，並建議我們補充若干有關臨床前研究的資料。我們已根據藥品審評中心的回饋意見展開補充研究，預期於2020年7月提交補充研究資料以完成IND申請。倘藥品審評中心同意我們作進一步提交，我們預期於2020年底前開始CAR-T-19在研產品的臨床試驗。於2015年，中國B細胞急性淋巴細胞白血病(B-ALL)新增人數約為12,000名患者，當中難治復發的病例為30%。有關白血病治療市場的市場規模及機遇的進一步資料，請參閱「行業概覽—4.白血病」。

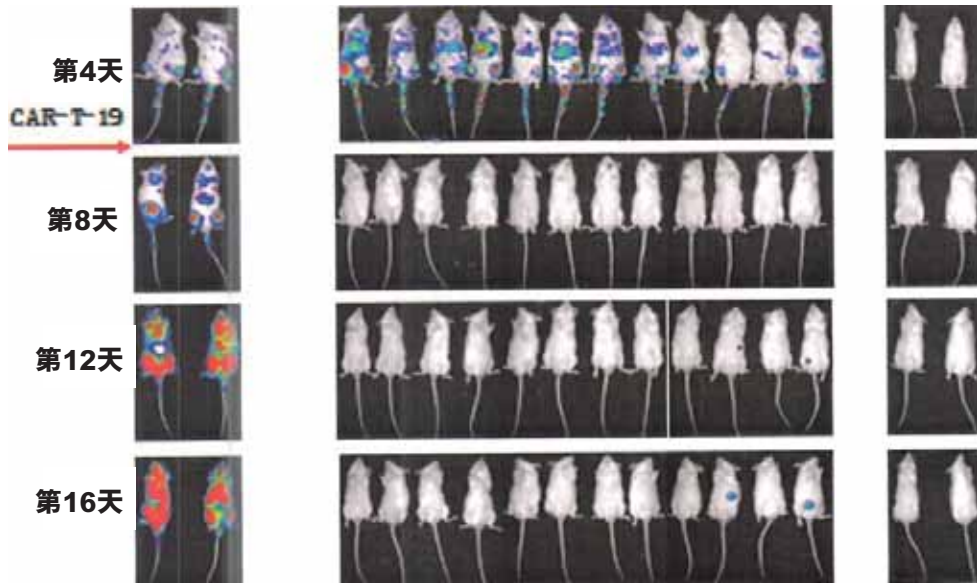
### **體內藥效學實驗**

來自我們的體內藥效學實驗的數據顯示，高劑量CAR-T-19細胞可有效去除小鼠中的腫瘤細胞。注射CAR-T-19細胞後，亮度水平(顯示腫瘤活性)( $p < 0.001$ )出現統計上屬重大的下跌，而存活率則增加( $p = 0.001$ )。

實驗結果如下所示。左邊的兩隻小鼠為移植腫瘤細胞的對照實驗。位於中央的12隻小鼠被移植腫瘤細胞並以高劑量CAR-T-19細胞治療。右側僅接受注射CAR-T-19細胞的兩隻小鼠為對照實驗。



## 業 務



### 臨床研究結果

中國人民解放軍總醫院就我們的CAR-T-19注射液產品進行臨床研究。該研究設計為單中心、單臂、開放標籤、劑量遞增研究，用以調查我們產品在治療復發／難治的B細胞白血病／淋巴瘤的安全性及初步臨床療效。

自2017年6月至2018年9月期間，共入選63名受試者，63名受試者中有4名於治療前接受造血幹細胞移植(HSCT)治療。CAR-T-19細胞來源中的59例來自自體細胞，4例來自異體(直系親屬)細胞。本次以合資格進行腫瘤評價的56名受試者為產品療效作出評估。53名受試者獲得CR (94.64%)、2名受試者獲得CRi (3.57%)、而1名(1.79%)注射後無反應(NR)。客觀反應率(ORR)為98.21%。

56名合資格受試者在接受CAR-T-19治療後有35名(62.50%)進行了HSCT，其中CR受試者為34名(60.71%)、CRi受試者為1名(1.79%)。其他21名合資格受試者(37.50%)並無進行HSCT，當中CR受試者為19名(33.93%)、CRi受試者為1名(1.79%)、NR受試者為1名(1.79%)。於2019年1月3日，56名受試者的中位生存時間217天(98至555天)；35名接受HSCT的受試者的中位生存時間231天(98至555天)；21名未接受HSCT的受試者的中位生存時間185天(106至386天)，其中12名未復發受試者的中位生存時間235.5天(106至386天)。細胞因子釋放綜合症(CRS)是最常見及最嚴重的不良反應，發生率為73.02%，大多數反應程度較輕，其中9名受試者發生3級CRS，發生率為14.29%。CAR-T-19產品在緩解率及無病生存期上均有良好的表現，客觀反應率達98.21%，同時CRS反應小，安全性數據良好。

## 業 務

### CAR-T產品與市場其他同類產品比較

Kymriah<sup>®</sup>乃在適應症方面與CAR-T-19相同的唯一CAR-T市售產品。下表載列Kymriah<sup>®</sup>與CAR-T-19於有效性、安全性及市值數據之比較：

(在研)產品	靶向	適應症	有效性	安全性	市值	目標市場
CAR-T-19	CD19	R/R B細胞ALL	12個月整體 生存率：>80%	細胞因子釋放 綜合症：76.5%	因未曾市售故 未能提供	將於中國市售
Kymriah <sup>®</sup>	CD19	R/R B細胞ALL	12個月整體 生存率：76%	細胞因子釋放 綜合症：77%	2019年全球銷售 <sup>1</sup> ： 278百萬美元	美國、加拿大、 日本等 <sup>2</sup>

資料來源：弗若斯特沙利文報告及本集團數據

附註：

- (1) Kymriah<sup>®</sup>於2017年及2018年的全球銷售分別為6百萬美元及76百萬美元。
- (2) Kymriah<sup>®</sup>未曾於中國市售。
- (3) 慢病毒載體成本於生產CAR-T細胞產品中佔整體生產成本約三分之一。Kymriah<sup>®</sup>的慢病毒載體自其供應商買入。我們自行為CAR-T-19在研產品製造慢病毒載體，以減少CAR-T-19在研產品的生產成本。

下表載列於中國進行臨床試驗並與我們的CAR-T-19於適應症重疊的其他CAR-T產品：

在研產品	公司	靶向	臨床階段	適用症	最初公開日期	目標市場
CAR-T	恒潤達生物	CD19	I期	R/R B細胞ALL	2019年1月4日	將於中國市售
CAR-T	精準生物	CD19	I期	R/R B細胞ALL	2019年11月25日	將於中國市售

資料來源：弗若斯特沙利文報告

### 治療實體瘤的潛在在研藥物：CAR-T-19-DNR注射液

CAR-T細胞對患有復發難治性淋巴瘤的患者療效顯著。儘管如此，若干部分患者的CAR-T細胞療效仍然很差，部分原因是，與大多數其他惡性實體瘤一樣，淋巴瘤的機制可逃避免疫系統的攻擊。例如，腫瘤細胞可產生免疫抑制細胞因子，如TGF-β抑制T細胞的抗腫瘤作用。

## 業 務

經多個研究表明，CAR-T細胞對實體瘤的治療效果不佳。綜合上文所述的TGF- $\beta$ 在腫瘤微環境中的免疫抑制作用，可以合理推測如果在普通的CAR-T細胞中額外強制表達DNRII，很可能提高CAR-T細胞的療效。

CAR-T-19-DNR注射液的功能成分為經基因改造表達抗CD19嵌合抗原受體與顯性負性突變TGF- $\beta$  II型受體的T細胞。在所有階段的B細胞發展中，CD19在B細胞表面廣泛表達。此外，由於B細胞及其前體細胞突變導致的疾病，如B細胞淋巴瘤和急性B淋巴細胞白血病中，絕大多數腫瘤細胞同樣表達CD19，使得CD19成為治療這些腫瘤的靶標之一。嵌合抗原受體技術通過鏈接抗CD19的單鏈抗體、蛋白跨膜結構域、共刺激分子結構域等，避免了自身免疫細胞無法識別人體CD19蛋白、腫瘤細胞對免疫細胞的抑制、第二信使通路信號不足等問題，使得經過改造的T細胞可以直接識別CD19分子並殺傷攜帶靶標的細胞，從而達成對腫瘤治療的目的。同時，同步轉錄翻譯表達於CAR-T-19-DNR細胞表面的DNRII受體，具有阻遏腫瘤微環境中存在TGF- $\beta$ 所導致的免疫抑制效應的潛力，防止CAR-T-19-DNR細胞免疫殺傷能力的削弱與耗竭，從而進一步提高治療效果。

目前正在進行CAR-T-19-DNR注射液的臨床前研究。我們計劃於2021年中前提交在研產品的IND申請。

### **預防腫瘤復發、增強CAR-T細胞持久性：aT19注射液**

CAR-T細胞透過避免免疫細胞無法識別人體CD19蛋白、腫瘤細胞對免疫細胞的抑制及第二信號媒介的信號傳導路徑不足治療腫瘤。儘管針對CD19的CAR-T藥物顯示極高的反應率及緩解率，於過往的臨床試驗及醫學應用中，超過50%的患者於注射CAR-T細胞產品後12個月內復發。

復發的腫瘤主要類型包括CD19陰性復發與CD19陽性復發，而CD19陽性復發乃因在多個因素配合下，由最終殘留的極微量CD19陽性腫瘤細胞再次增殖而導致。這些因素包括CAR-T細胞耗竭、CD19抗原表達細胞逐漸減少導致CAR-T細胞無法得到充分刺激而降低增殖活性，以及具有免疫記憶的CAR-T細胞數量稀少。

因此，使用表達CD19抗原的人工抗原呈遞細胞也是解決途徑之一。在患者通過CAR-T細胞獲得臨床反應後，在體內腫瘤細胞數量下降而導致CAR-T細胞數量隨之下降的時機，通過回輸表達CD19的人工抗原呈遞細胞，可再

## 業 務

度激活CAR-T細胞，再次啟動CAR-T細胞的增殖，從而增加殺傷微量殘留的CD19陽性腫瘤細胞的機率；通過多次CD19抗原的刺激，具備免疫記憶功能的CAR-T細胞數量也會隨之增多，從而延長CAR-T細胞的免疫監視時間，從而降低CD19陽性腫瘤的復發機率。

aT19注射液在研產品中的活性成分為經過基因改造而表達CD19的自體T細胞。其中導入的基因為編碼可表達人體CD19蛋白的基因結構。aT19注射液在CAR-T-19注射液給藥後回輸，具有再度激活CAR-T細胞，再次啟動CAR-T細胞的增殖的潛力，誘導更多免疫記憶細胞，從而增加殺傷微量殘留的CD19陽性腫瘤細胞的機率及預防復發；通過多次CD19抗原的刺激，具備免疫記憶功能的CAR-T細胞數量也可能會隨之增多，從而延長CAR-T細胞的免疫監視時間，從而降低CD19陽性腫瘤的復發機率。

aT19注射液在研產品存在與CAR-T-19注射液在研產品的共通性(均為T細胞通過慢病毒載體基因改造產品)，因此在藥品工藝開發上可套用原有工藝，縮短了產品開發時間；目前aT19注射液在研產品正進行體外藥效學實驗，而我們預期將依次進行動物模型基礎的體內實驗、藥理毒理試驗、IND申請、臨床試驗。

我們計劃於2021年中前提交IND申請。

### 其他CAR-T細胞在研產品

我們的CAR-T細胞產品管線還包括以下在研產品：

在研產品	適應症	目前所處階段
<b>CAR-T-22</b> (CD22抗原靶向CAR-T細胞)	表達CD22分子的 B淋巴細胞白血病	完成體外藥效學研究
<b>CAR-T-BCMA</b> (BCMA抗原靶向CAR-T細胞)	多發性骨髓瘤	完成體外藥效學研究
<b>CAR-T-43</b> (CD43抗原靶向CAR-T細胞)	T細胞白血病/淋巴瘤	研究中

## 業 務

在研產品	適應症	目前所處階段
<b>CAR-T-ENX</b> ( <i>ENX-1</i> 抗原靶向 <i>CAR-T</i> 細胞)	實體瘤	研究中

### TCR-T細胞產品管線

TCR-T細胞治療是一種基於腫瘤抗原特異性T細胞回輸的免疫治療手段。本質上，TCR-T和CAR-T細胞非常類似，都是通過在T細胞中表達能夠識別腫瘤抗原的受體，令T細胞獲得特異性殺傷腫瘤的能力。不同的是，CAR-T細胞運用嵌合抗原受體，主要借助抗體識別腫瘤細胞表面分子，其靶點選擇因而受到了很大的限制。TCR-T細胞直接採用經典的T細胞受體靶向腫瘤細胞，理論上，所有腫瘤抗原降解形成的肽段都可能與MHC分子形成複合物，呈遞在細胞表面，並為TCR所識別。因此，TCR-T細胞靶點可選擇範圍遠高於CAR-T細胞。

首先，利用我們經已建立的以單細胞測序為核心的技術平台，獲取針對特定抗原的、不同HLA限制性T細胞受體(TCR)編碼序列。然後，將其插入自行構建的高效慢病毒表達載體中，用以轉染T細胞，再通過體內外模型確認其對腫瘤細胞的殺傷作用。藉此，我們期望最終製備出能夠識別由常見HLA提呈的癌症免疫治療的不同抗原特異性的TCR基因數據庫，根據患者的不同腫瘤靶點進行TCR-T細胞的製備。

該項治療策略的基本流程是：

- 分析患者HLA型別和腫瘤抗原表達譜
- 選取適合的TCR表達載體
- 獲取患者外周血TCR-T細胞，活化後進行轉染並擴增
- 將這些表達外源TCR的T細胞(TCR-T)注入患者，發揮抗腫瘤作用

我們目前有多個TCR-T細胞在研產品處於臨床前研究，針對的靶抗原包括(1) NY-ESO-1等睪丸癌抗原或胎盤癌抗原，及(2) EBV、HPV等病毒來源的抗原。前者抗原類別高表達於多種腫瘤組織，但在正常組織中的表達僅限於睪丸和胎盤等生殖組織，因而這些抗原被認為具有較好的選擇性。後者抗原類別在一些與病毒感染相關的腫瘤，如鼻咽癌、子宮頸癌等組織中特異性表達，已經報道的初步臨床試驗結果提示靶向這類抗原的TCR-T有良好的安全性和治療效果。我們的NY-ESO-1 TCR-T產品已完成藥效研究，預計將在2021年中前提交IND申請。

## 業 務

TCR-T細胞的大規模應用面臨一些技術難題，如回輸的T細胞如何有效遷移至腫瘤組織，進入後又如何克服微環境中的眾多免疫抑制因素發揮其抗腫瘤效應等等。前人的研究表明，多種趨化因子和細胞因子參與調控上述過程，如CXCL9/10介導的信號促進回輸T細胞向腫瘤組織的聚集，IL-12增強回輸T細胞的抗腫瘤作用，顯性失活的TGF- $\beta$ 受體(dominant negative receptor, DNR)拮抗腫瘤組織中TGF- $\beta$ 的抑制效應等。我們已經構建了共表達TCR和CXCR3、IL-12或TGF- $\beta$  DNR的表達載體，計劃利用移植瘤模型考察它們對TCR-T細胞治療作用的影響，為研發下一代治療實體瘤的TCR-T細胞產品奠定基礎。

### EBV特異性T細胞

EBV是一種疱疹科DNA病毒，在人群中廣泛感染。在免疫系統健全的個體，T細胞介導的免疫應答能夠有效控制病毒複製，而不會對健康造成明顯損害。但當免疫功能受到抑制時，潛伏在人體淋巴組織中的EBV被活化，進而大量複製，造成嚴重感染。這種情況常見於器官移植，尤其是骨髓移植後患者，為防止移植排斥反應，這類患者會長期服用免疫抑制藥物，部分患者可能因此出現難以控制的全身感染。

有鑑於此，本公司和北京大學人民醫院合作開展了過繼輸入EBV特異性T細胞的臨床研究。該研究為單臂、開放標籤、多中心臨床研究，用以調查我們的在研產品在預防及治療同種異體造血幹細胞移植後的EBV感染的安全性及有效性。我們預期將為此研究招募至少30名受試者。

在這個研究當中，將單個核細胞從骨髓移植供體或HLA相合的健康個體外周血分離以進行體外培養，同時加入人工合成的EBV潛伏膜蛋白來源的重疊肽段，以選擇性擴增EBV特異性T細胞，待T細胞擴增後給患者作過繼輸入。該方法在臨床試驗中顯示出正面效果，並受到了廣泛的關注。

EBV的慢性感染和鼻咽癌、淋巴瘤等腫瘤的發生密切相關，且這類腫瘤細胞經常會持續表達一些病毒抗原成分，如潛伏膜蛋白。因此，EBV特異性T細胞在腫瘤治療中的用途也一直為業內所關注。通過合成肽段體外刺激，我們有效富集了不同人來源的EBV抗原特異性T細胞。借助單細胞測序，我們獲取了多個配對的TCR序列信息。結合轉錄組分析，我們進一步確定了一些可能候選序列。目前，我們正系統測試它們對EBV抗原肽的識別能力。最終，我

---

## 業 務

---

們期望能夠篩選出適當親和性的TCR，為下一步EBV相關腫瘤的TCR-T的研發奠定基礎。

### 5. 研發

我們的研發團隊具有不同專業知識的分隊負責進行不同專業內容研究。我們擁有產品技術研發團隊及產品臨床試驗研究團隊。產品技術研發團隊包括三個分部，即產品早期研發、臨床前研究及質量管理。我們臨床前研究團隊的研究人員分別致力於工藝開發、質量研究、藥效與藥理毒理研究。有關我們研發團隊的優勢，請參閱「— 2. 競爭優勢 — 經驗豐富、遠見卓識的研發與管理團隊」。

該分工使我們的研發活動能實現模塊化運作。通過該團隊架構，我們旨在縮短產品開發週期，並加快在研產品進入臨床試驗。

#### 研發工藝平台

我們的研發工作由我們多年來開發的多個生產工序平台支持，包括下列各項：

- *無血清細胞培養及擴增技術平台*：免疫細胞均可在體外無血清條件下生長、擴增及維持抗腫瘤活性。我們的無血清技術平台的細胞培養效率與血清培養平台相若，能盡量減少異種反應及污染風險，以減少臨床副作用。此技術平台已成為開發個體化細胞免疫治療產品的基石。
- *基因改造及轉導技術平台*：我們已開發一個經優化的基因載體及基因轉導技術平台，通過經優化的載體選擇及轉導效率，T細胞可以轉導及表達大分子基因。該技術平台可使我們生產各種CAR-T細胞及TCR-T細胞。
- *特異性T細胞體外誘導及擴增技術平台*：用於臨床治療及篩選TCR基因以構建TCR-T細胞。
- *質粒、病毒載體生產與純化技術平台*：我們已經開發建立了用於細胞基因改造的質粒、慢病毒載體生產與純化技術平台，可批量穩定生產大量符合臨床應用標準的慢病毒載體，供各類基因轉導細胞(CAR-T及TCR-T)製備使用。我們可利用該技術平台提供CMC服務。

---

## 業 務

---

### 研發管理平台

為實現對研發流程的制度化管理，確保遵守GMP及其他適用法律法規，我們制定了一套全面的質量管理體系。我們的標準涵蓋包括質量控制及質量保證在內的整個質量管理流程。

我們的質量部門主管直接向首席執行官匯報。質量部門下設三個分隊，分別負責質量保證、質量控制及研發質量管理。於2019年12月31日，我們的質量部門有46名員工。

### 質量管理措施

我們根據GMP編製質量管理文件，覆蓋範圍包括生產過程程序、產品質量標準、設備及設施操作程序、檢驗程序、取樣及取樣管理程序、人才培訓、環境監察、核對及確認、偏差檢查及質量風險控制管理程序。我們劃一挑選、購買、檢查、推出、生產過程、檢驗過程、產品儲存及產品所用物料運送的標準，以確保全面遵守相關法律法規及GMP規定。在我們的質量管理程序下，最終產品僅可在質量檢查後推出，以確保產品符合相關標準及擬定用途。

尤其是，EAL<sup>®</sup>的生產已實現了標準化，且我們已經就生產過程制定了全面的標準，以確保產品質量保持一致。有關更多資料，請參閱「4. 產品管線 — EAL<sup>®</sup> — 質量控制」。

為確保我們的最終產品符合質量標準，生產過程中的所有質量問題均作記錄、提交至高級管理層並由其審閱。我們亦根據質量管理體系及政策下的標準及程序進行正式的風險評估及判斷。截至最後實際可行日期，我們並無受到或經歷任何有關我們產品的化學、製造及控制(CMC)、數據完整性及安全性或有效性驗證或質量控制管理的重大不利事件監管調查。

我們的質量部門的主管直接向首席執行官匯報。質量部門下設三個分隊，分別負責質量保證、質量控制及研發質量管理。於2019年12月31日，我們的質量部門有46名員工。



---

## 業 務

---

### 臨床試驗的質量管理

於持續進行的EAL<sup>®</sup>臨床試驗及我們未來的臨床試驗中，我們採取嚴格措施確保臨床試驗所收集數據的公正性。

我們委聘專業臨床研究協調員(CRC)於多間研究中心或醫院協助研究人員按既定臨床試驗方案進行臨床研究，及確保在臨床試驗的營運、數據收集及數據輸入嚴格遵守GCP。我們亦委聘CRO監察及管理臨床試驗，確保臨床試驗合規及數據的真實性、公正性及可靠性。此外，由CRO委任的CRA檢查測試營運過程、數據準確性及每間研究中心的一致性。

所有測試所產生的數據僅會於被清理及經由外部統計學家覆核其真實性、完整性、準確性及一致性後，方可納入統計性分析。此外，我們已委託獨立第三方檢驗公司監管及檢驗研究中心及夥伴的營運及質素。在產品技術方面，儘管由醫療機構就臨床應用我們的產品作出臨床判斷，我們已委聘獨立評估組織檢察關鍵治療性指標及評估產品的效果。

### 研發服務平台

我們設有一支內部研發支持團隊，負責收集臨床試驗的血液樣本運輸、有關在研產品回輸的工作，及提供後勤支持。具體而言，他們負責就血液樣本採集和回輸制定流程文件和提供培訓。他們與進行臨床試驗的人員保持積極溝通，同時亦負責保存紀錄、安排車輛及聯絡物流服務提供商。

### 研發設施

我們位於中國的研發及生產空間總面積逾7,500平方米，其中國盛實驗室面積超過6,000平方米，光聯實驗室面積超過1,500平方米。我們已取得北京市藥檢所發出的潔淨廠房(區域)檢驗報告。

此外，我們已於韓國設立一個研究聯絡辦事處，主要集中於發現新型在研產品。

## 業 務

### 於中國的研發設施

#### 國盛實驗室

國盛實驗室嚴格按照最新GMP、《潔淨室施工設計規範》及其他法律法規進行。廠房內共設置細胞製備室及質控、取樣、公用系統、倉儲區及輔助系統等六個區域。每個測試區域及每個潔淨級別均安裝獨立淨化空調系統。每個測試區域均配備人員、物料、廢棄物及產品的不同流轉通道，以預防交叉感染。我們已於2019年12月19日為國盛實驗室取得藥品生產許可證，有效期直至2024年12月18日。根據我們的中國法律顧問，我們需要依照中國法律為位於上海及廣州的其他生產中心分別申請辦理藥品生產許可證。

質控區覆蓋逾1,000平方米的區域，其中包括六個獨立的潔淨區，分由六套獨立的空調系統進行控制。廠房內潔淨區佔總研發淨化面積逾50%。廠房內設有獨立的空調機房、配電室、二氧化碳氣瓶室、壓縮空氣機房、廢棄物滅菌室及其他公用系統。空調自控系統可實現24小時對各個潔淨區域的恆溫恆濕控制、實時數據記錄、遠程監測、遠程故障排除功能。二氧化碳氣瓶間可實現整個廠房內多實驗室、多條氣路的統一管控，高效遠程控制各個車間二氧化碳氣體的供應，避免交叉污染。廠房內產生的所有排放物(固體、液體及氣體)均經過廢棄物滅菌系統進行無害化處理後排放，並由合規機構進行回收處置。

倉儲區分別設置有攝氏2至8度的冷庫、常溫庫、陰涼庫、低溫庫等不同的功能區，全方位滿足各類研發所需物料物資的溫度要求及庫存要求，為持續的實驗提供充足的物資供應。

制水間為整個廠房的潔淨區域提供純化水及注射用水製備與輸送。純化水主要用於C級潔淨區的清洗。注射用水主要用於B級無菌區消毒劑配製的原料用水及關鍵器具清洗的淋洗用水。整套水系統均按照GMP進行管理。注射用水為攝氏70度或以上循環保溫。純化水是24小時循環，確保管路不會滋生微生物，該系統實時監測產水質量，通過電磁閥實現監測不合格隨即排放的最高標準，確保使用環節的水質符合GMP要求。

---

## 業 務

---

### 光聯實驗室

光聯實驗室有一套完備的細胞製備及質量控制系統。每個細胞製備區域分為潔淨區及非潔淨區。潔淨區包括細胞製備區、質粒製備區、病毒製備區及質控區。該等區域之間相互獨立，同時避免交叉感染及提升製備效率。

非潔淨區包括物料儲存室、氣體儲存室及資料檔案室。

### 生產量

於設立新生產設施前，我們擬主要於國盛實驗室生產我們的細胞免疫治療產品，並主要利用光聯實驗室進行研發。

國盛實驗室有24間細胞製備室，每間均可同時處理一名患者的血液樣本。處理一份樣本需時約兩小時，實驗室技術員可在每次值班時段內處理3份樣本。假設每天兩輪值班，一年有280個工作日，國盛實驗室估計一年可處理約40,000份樣本。

### 韓國研究中心

我們於2019年2月在韓國科技穀(一個專注於生命工程的韓國領先的研究基地)建立一個研究中心。研究中心由我們的聯席首席科技官金博士領導。研究中心旨在支持下一代癌症免疫治療產品的開發，並發現可作用於多種癌細胞的特異性新在研產品。

韓國研究中心的重點關注領域包括通過噬菌體展示技術挖掘癌細胞的特異性抗體，以及通過重組蛋白設計工程研究及開發CAR-T技術。具體而言，通過噬菌體展示抗體庫，我們可以發現對各種血癌及實體瘤的特定抗原有反應的抗體，然後與來自蛋白質工程的下一代CAR-T細胞候選物質進行橋接。我們的產品技術研發團隊與韓國研究中心協調。我們的韓國研究團隊負責於實驗室進行早期研究以及為CAR-T管線制定生產項目方案及與質量控制相關技術。我們的產品技術研發團隊負責在中國按照該技術的生產表進行進一步研發把該技術產品化、填寫IND申請、進行臨床試驗、製造及銷售在研產品。

## 業 務

### 研發設備

我們在中國的實驗室配備國際先進的生產設備，包括生物安全櫃、離心機、培養箱、倒置顯微鏡、熱合機等用於細胞免疫治療產品的製備。我們亦擁有用於生產高質量病毒載體的生物反應器及純化裝置。質控設備包括全自動細胞計數儀、多激光流式細胞儀、細胞生物學活性檢測儀，以及qPCR儀等檢測設備，用於免疫細胞相關質控檢測。



培養細胞的培養箱



分離細胞的離心機

### 研發流程

我們已建立一個專注於解決臨床需求的產品研發流程。我們研發流程的七個階段載列如下：

- **產品規劃：**我們的高級技術人員根據將予解決的臨床問題、基本免疫原理及行業中可用的研究結果提出項目。其後將該建議提交至產品設計團隊，進行技術可行性研究及設計。
- **產品設計：**根據產品計劃進行技術可行性研究。根據技術可行性研究的結果，設計產品的結構，並釐定其分子序列及細胞類型。
- **早期研究及驗證：**根據產品結構及細胞類型設計，制定將產品實現的實驗室技術，而產品的作用初步在體外及體內驗證。
- **藥物研究：**基於早期研究結果進行臨床前流程及質量研究。採取措施確保生產過程的規範性、標準化、穩定性及可持續性，並確保在研產品的質量及穩定性。
- **藥理學及毒理學研究：**在初始有效性的基礎上，委託GLP組織開展在研產品臨床前安全性及有效性的研究，如體內藥效學、藥理學及毒理學。

## 業 務

- **臨床試驗及測試階段：**於得出藥理學及毒理學研究的結論後，制定臨床前研究數據概要並提交至國家藥監局以進行臨床試驗申請。在獲得臨床試驗批文後，組織CRO、SMO、第三方影像及審核機構，以及獨立數據評估委員會為在研產品進行臨床試驗。於臨床試驗完成後，則制定一份總結報告，並向國家藥監局申請產品上市。
- **產品上市及持續改進：**在國家藥監局批准產品上市後，我們將根據法律法規的要求不斷改善產品的生產及質量。

### 研發合作

誠如下文所概述，我們已與外部方就技術服務及研發訂立多項合作關係。就董事所知，除本文件所披露者外，下述各方(包括各股東、董事及高級管理層)與本集團、我們的主要股東、董事、高級管理層或任何彼等各自的聯繫人概無於過去或現在存在對本集團營運屬於重大的關係、交易、協議、安排或諒解。

### 研發及質量評估服務

我們委聘中國食品藥品檢定研究院(「中檢院」)為我們提供若干研發及質量評估服務。中檢院乃直接隸屬於國家藥監局的法定機構，亦為醫療產品質量的最高技術仲裁機構。例如，於2014年，我們以人民幣0.8百萬元委聘中檢院就IND備案，按GLP條件對EAL<sup>®</sup>進行若干臨床前安全性評估。於2018年，我們以人民幣1.8百萬元委聘中檢院對CAR-T-19產品進行若干臨床前安全性評估。

於2018年5月，我們與中國科學院過程工程研究所訂立協議。根據該協議，我們委聘中國科學院過程工程研究所研究及開發若干慢病毒質量監測技術以及分離及純化方法。我們同意分期支付研發費用及薪酬合共人民幣2.8百萬元，並享有該項目產生的所有相關知識產權。於項目完成後，雙方均有權對開發結果進行後續改進，且由於實質性或創造性技術進步而由該方單獨創造的新技術成果的所有權則由各方保持。倘中國科學院過程工程研究所選擇向任何第三方轉讓或許可新技術成果，則我們擁有優先權。

---

## 業 務

---

### ***CRO、SMO及其他機構***

我們委聘聲譽卓著的CRO及SMO管理及支持我們的臨床試驗及臨床前研究。CRO及SMO為我們提供進行複雜臨床試驗所需的一系列產品和服務。我們通過審閱各種因素來甄選CRO及SMO，包括彼等的專業資格、研究經驗及行業聲譽。我們注重CRO加快優化選擇臨床試驗機構、及時招募患者，並有效地進行複雜臨床試驗的能力。我們已選擇有服務大型國際製藥公司的經驗的CRO及SMO。為了保障我們試驗及研究數據的完整性及真實性，我們密切監督我們的CRO及SMO，以確保彼等按符合我們協議及適用法律的方式履行其義務。

我們與CRO的協議由CRO負責提供包括就臨床試驗提交倫理文件、日常檢查、數據管理及數據分析。根據相關協議項下若干里程碑得到滿足，我們便會支付款項。我們與SMO的協議訂明SMO主要負責協助調查員管理入組患者(包括派遣CRC到研究中心)。總合約金額包括CRC探訪費用及固定費用。CRC探訪費用按照EAL<sup>®</sup>的272例目標入組人數釐定，並會按照CRC對每例實際探訪次數支付。我們須按照各方同意的付款安排向SMO支付款項。

我們亦委聘獨立審核機構及第三方影像公司支持臨床試驗。我們與獨立審核機構的協議訂明審核機構負責審核臨床試驗機構及提供正式審核報告。總金額按照審核計劃分期支付。倘審核計劃有任何調整，則須就金額進行額外談判。我們與第三方影像公司的協議訂明影像公司負責就臨床試驗提供專業影像技術服務。總金額按臨床試驗方案釐定，經雙方同意可進一步調整。誠如合約所列明，我們須分期付款。

### ***與鄭先生的聯屬公司之間的合作及交易***

於往績記錄期間，我們與鄭先生的聯屬公司(包括Pharos Vaccine、北京賽諾泰及Nosong Life Science)合作或訂立多項研發或技術服務協議。進一步詳情請參閱「董事及高級管理層—本集團與鄭先生的聯屬公司之間的合作及交易」。

## 業 務

### 與醫療機構的協議

#### 技術服務協議(2006至16年)

由2006年12月至2016年5月，EAL<sup>®</sup>被衛生部視為醫療技術監管。我們與19家三等甲級醫院訂立形式大致上類似的技術服務協議，生產EAL<sup>®</sup>細胞作商業用途。根據該等合作協議，我們負責按雙方同意的質量要求在符合國家標準的潔淨實驗室及必要設備製造所需的EAL<sup>®</sup>細胞；提供包括識別EAL<sup>®</sup>細胞表型的技術服務；確保EAL<sup>®</sup>細胞質量符合協定的標準。醫院最終負責以EAL<sup>®</sup>作為醫療技術進行注射。我們與醫院訂立技術服務協議，並由2009年10月至2016年5月按每次EAL<sup>®</sup>回輸的中間價格人民幣9,000元向醫院收取細胞培養費作為我們的收益。根據(i)對本公司提供的技術服務協議及其他相關文件的審查，(ii)在北京市藥品監督管理局官方網站、國家藥品監督管理局官方網站及國家企業信用信息公示系統上進行的行政處罰信息檢索，(iii)自北京市食品藥品監督管理局經濟技術開發區分局及北京市海淀區市場監督管理局取得的確認函，及(iv)本公司及董事對本公司及其中國附屬公司從未因訂立技術服務協議而遭受處罰一事的確認，我們的中國法律顧問認為，本集團自與醫院訂立的技術服務協議獲得的收益並無違反中國法律法規。自2016年法規變更後，EAL<sup>®</sup>的商業使用已告終止。

#### 臨床試驗協議

就持續進行的EAL<sup>®</sup> II期臨床試驗而言，我們與參與的醫療機構訂立形式大致上類似的臨床試驗協議。根據該等協議，我們作為臨床試驗的申辦者負責以下事項，其中包括：

- 申辦、申請、組織及監管臨床試驗及在開展臨床試驗前取得相關倫理委員會的同意；
- 按照中國法律法規，與醫院及主要調查人員聯合制定臨床試驗方案，並為臨床試驗計劃定稿以供提交；
- 提供臨床試驗藥物及確保符合質量標準；
- 為已入組的患者購買保險及承擔因臨床試驗不良事件結果產生的任何醫療開支及經濟賠償(如有)；

---

## 業 務

---

- 協助醫院組織必要會議及負擔所產生的開支；及
- 提供GCP培訓及委任監察組織。

醫療機構負責以下事項，其中包括：

- 獲取及維持進行臨床試驗的資格；
- 符合GCP、相關法律法規以及臨床試驗方案，且與監察者合作確保臨床試驗的質量；
- 取得主管部門的批文，及確保有充足時間、合資格地點及人員以及合資格患者按照訂明條款完成臨床試驗；及
- 採納必須措施以保護已入組患者的安全。

## 6. 商業化

當自實驗室取出細胞免疫治療產品後，細胞活性將有所減少。作為EAL<sup>®</sup>商業化戰略的一部分，針對EAL<sup>®</sup>的6小時運輸半徑，我們計劃在上海、廣州等地籌備成立研發及生產中心，覆蓋全國主要人口中心。在上海及廣州建立業務後，我們計劃在成都、武漢、西安及瀋陽等其他主要城市建立生產中心。於最後實際可行日期，我們已開始在上海及廣州以及若干其他主要城市物色合適地點。

我們亦與主要製藥公司、分銷商及私立醫院等主要聯繫人保持聯繫，以便於獲得批准後迅速為我們的在研產品建立分銷網絡。

我們計劃在中國建立自己的商業化團隊。我們計劃著手招聘團隊主管以及具豐富行業知識與生物醫藥營銷技巧(尤其是腫瘤專科方面)的銷售和營銷人員。我們亦計劃擴大我們的團隊，以支持市場研究、患者分析及品牌建設。我們計劃擴充我們的商業化團隊，以覆蓋中國的主要人口中心。由於預期會有產品上市，我們有意在未來幾年繼續擴大我們的團隊。

## 7. 供應商

於往績記錄期間，我們的供應商主要包括(1)設備及原材料供應商；及(2)我們委聘進行在研產品臨床及臨床前研究的CRO、SMO以及其他研發及質量評估服務供應商。有關詳情，請參閱「5.研發—研發合作」。



## 業 務

我們購買用於產品研發及質量控制的試劑及實驗室儀器。我們向中國及海外的知名供應商進行採購。我們在國盛實驗室及光聯實驗室設有用作存貨倉儲的指定區域。我們已建立一個存貨管理系統，以監督倉儲過程的各個階段。原材料根據其倉儲條件要求分別存放於不同區域。

截至2018年及2019年12月31日止年度，我們向五大供應商的合計採購額分別佔我們總採購額的48.8%及42.5%，而最大供應商的採購額則分別僅佔我們總採購額的18.2%及14.1%。Nosong Life Science為截至2018年12月31日止年度五大供應商中的最大供應商。

下表載列我們於截至2018年及2019年12月31日止年度按購買金額劃分的五大供應商之明細：

供應商	描述	購買類別	註冊資本	截至12月31日止年度的購買金額	
				2018年 人民幣千元	2019年 人民幣千元
供應商A	一名裝修服務供應商	裝修服務	不適用	14,638	2,465
供應商B	一間美國生物科技產品開發公司的附屬公司	原材料及設備	8,000,000美元	9,014	— (附註)
供應商C	位於中國的實驗設備製造商	設備	人民幣5,000,000元	8,760	— (附註)
供應商D	位於中國的進口代理	實驗消耗品	人民幣3,000,000元	3,405	— (附註)
Nosong Life Science	詳情請參閱「董事及高級管理層—董事—執行董事—本集團與鄭先生的聯屬公司之間的業務劃分—Nosong Life Science」	技術服務	100,000,000韓圓	3,378	— (附註)
北京賽諾泰	詳情請參閱「董事及高級管理層—董事—執行董事—本集團與鄭先生的聯屬公司之間的業務劃分—北京賽諾泰」	轉讓專利權	3,000,000美元	— (附註)	7,130

## 業 務

供應商	描述	購買類別	註冊資本	截至12月31日止年度的購買金額	
				2018年 人民幣千元	2019年 人民幣千元
供應商E	我們國盛實驗室的業主	租金	人民幣20,000,000元	-	7,816
				(附註)	
供應商F	一間提供EAL <sup>®</sup> 臨床試驗服務的醫院	臨床試驗服務	不適用	-	3,640
				(附註)	
供應商G	我們委聘支持EAL <sup>®</sup> 臨床試驗的SMO	臨床試驗服務	2,000,000美元	-	2,538
				(附註)	

附註：並非年內五大供應商之一。

除鄭鉉哲先生與Nosong Life Science及北京賽諾泰的關係外，就董事所知，概無董事、彼等各自的聯繫人或任何股東於最後實際可行日期擁有超過5%的已發行股本，以及於往績記錄期間於我們任何五大供應商中擁有任何權益。

## 8. 知識產權

作為一家專注於研發的生物製藥公司，我們相當重視建立及保護我們知識產權的重要性。我們依靠專利、商標、商業秘密以及員工及第三方保密協議的綜合手段來保護我們的知識產權。

目前我們擁有多項具有自主知識產權的國家發明專利，大部分為細胞免疫治療的關鍵技術及發明專利。我們積極開展新藥研發，大力推進科研成果向臨床應用與藥品的轉化。

## 業 務

於最後實際可行日期，我們擁有下列在中國註冊而我們認為對我們業務屬重大的已授予專利：

專利名稱	專利持有人	專利編號	申請日期	到期日期	相關在研產品	司法權區
高效擴增活化淋巴細胞的方法和培養系統 <sup>(1)</sup>	北京永泰	ZL200710102854.0	2007年5月9日	2027年5月9日	EAL <sup>®</sup>	中國
Melan-A表位肽及其在預防和/或治療腫瘤中的用途	永泰瑞科	ZL201110235044.9	2011年8月11日	2031年8月11日	不適用	中國
細胞凍存液	北京永泰	ZL201310526658.1	2013年10月31日	2033年10月31日	不適用	中國
血液保存液	北京永泰	ZL201510033381.8	2015年1月23日	2035年1月23日	不適用	中國
通過無血清培養擴增活化淋巴細胞的方法 <sup>(2)</sup>	北京永泰	ZL201310334666.6	2013年8月2日	2033年8月2日	EAL <sup>®</sup>	中國

<sup>(1)</sup> 王博士為上述中國專利名稱的初始申請人及發明人。於2015年，王博士將我們認為對我們業務屬重大的該項專利轉讓予北京永泰。

<sup>(2)</sup> 北京賽諾泰及其僱員為上述中國及香港專利名稱的兩項專利的初始申請人及發明人。於2019年7月，北京永泰與北京賽諾泰訂立專利轉讓協議，據此，北京賽諾泰將我們認為對我們業務屬重大的該項中國專利轉讓予北京永泰。有關該項中國專利的進一步資料，詳情請參閱「董事及高級管理層—本集團與鄭先生的聯屬公司之間的合作及交易」。

於最後實際可行日期，我們已於中國提交以下專利申請：

專利名稱	申請人	申請編號	申請日期	預期到期日期(倘獲授)	相關在研產品	司法權區
改進的慢病毒載體 <sup>(1)</sup>	Pharos Vaccine、永泰瑞科	201910350460.X	2019年4月28日	2039年4月28日	CAR-T及TCR-T在研產品	中國
改進的治療性T細胞 <sup>(2)</sup>	永泰瑞科、Pharos Vaccine	201910350044.X	2019年4月28日	2039年4月28日	CAR-T-19-DNR	中國

## 業 務

專利名稱	申請人	申請編號	申請日期	預期到期		司法權區
				日期(倘獲授)	相關在研產品	
改進的T細胞治療方法 <sup>(3)</sup>	永泰瑞科、 Pharos Vaccine、 中國食品藥品檢定 研究院、北京賽諾泰	201910349471.6	2019年4月28日	2039年4月28日	aT19	中國
抗乙型肝炎病毒的 免疫反應細胞 <sup>(4)</sup>	北京永泰、Pharos Vaccine	201610113446.4	2016年2月29日	2036年2月29日	CAR-T	中國

(1) 我們與Pharos Vaccine合作開發與該專利相關的技術，其乃一種用於生產CAR-T及TCR-T細胞的慢病毒載體。

(2) 我們與Pharos Vaccine合作開發我們的CAR-T-19-DNR在研產品，該產品應用與該項專利相關的技術。

(3) 我們與Pharos Vaccine合作開發我們的aT19在研產品，該產品應用與該項專利相關的技術。

(4) 北京賽諾泰與Pharos Vaccine是該項專利的共同申請人。我們擬一旦註冊後，北京賽諾泰於該項專利的權利將被安排正式轉讓予本集團，這須待該項專利獲批及估值，有待各方進一步協商以及遵守上市規則第十四A章項下的規定(如適用)。預期於該項潛在轉讓(誠如北京永泰及北京賽諾泰所協定者)後，北京永泰取代北京賽諾泰於2019年10月作為共同申請人。

(5) 在前述合作中，合作方會為開發相關技術投入資源及努力，並分享知識及專業知識。就我們與Pharos Vaccine的合作而言，考慮到其主要業務僅於韓國開展，而我們的業務在中國開展，Pharos Vaccine確認，我們擁有自上述專利申請所產生於中國的全部權利，並承諾(1)放棄於中國的全部該等權利；及(2)倘若我們提出要求，Pharos Vaccine將迅速將我們從共同專利申請所產生的權利轉讓予我們，或按我們的指示轉讓予我們。有關該等專利申請背景的進一步資料(包括上文附註(4)所述潛在專利轉讓的主要條款)，請參閱「董事及高級管理層一本集團與鄭先生的聯屬公司之間的合作及交易」。

於最後實際可行日期，我們於中國有32個註冊商標及於香港有一個註冊商標。我們亦是三個域名的註冊擁有人。

我們亦依靠商業秘密、專有技術知識及持續的技術創新開發及維持我們產品的競爭地位。我們一般對主要管理層及關鍵技術人員施加責任，以對我們的商業秘密進行保密。我們已與高級管理層及關鍵技術人員訂立具有不競爭條款的保密協議。

於最後實際可行日期，我們在中國並無牽涉入任何重大知識產權糾紛或在行使知識產權方面遇到重大困難。截至最後實際可行日期，董事確認並無任何關於本集團侵犯其他第三方專利或知識產權的事件。

## 業 務

我們關於EAL<sup>®</sup>的註冊專利的相關發明於中國創造，相關專利於中國註冊。儘管於日本及韓國存在其他AAL產品，我們被告知專利權乃有司法權，且有關生產EAL<sup>®</sup>使用的兩項註冊專利不涉及侵犯第三方知識產權的風險，由於(1)該技術於中國國內而並非於日本或韓國使用；及(2)本公司進行的中國專利技術檢查查新未有發現過去出現與保護我們兩項專利的專利技術類似的專利技術。我們無意在可見未來於中國境外從事涉及使用相關專利的技術之業務。

### 9. 員工

於2019年12月31日，我們於中國及大韓民國分別共有176名及9名員工。

下表載列於2018年及2019年12月31日按各職能劃分的員工人數：

	於12月31日	
	2018年	2019年
綜合管理及行政	18	30
研發：		
高級管理層	4	6
產品及技術研發	26	29
生產、純化、設備及安全	28	55
質量	28	46
臨床支持及業務發展	9	19
	113	185

於2015年、2016年及2017年12月31日，我們有54名、25名及32名研發人員及27名、9名及9名非研發人員。現時，我們大部分員工從事研發工作。我們的研發人員數目由2010年約20名員工增加至2016年第一季約70名員工。截至2016年3月31日，我們有57名研發人員主要負責EAL<sup>®</sup>的臨床應用，七名研發人員主要負責EAL<sup>®</sup>的臨床研究，以及四名研發人員主要負責其他管線產品的臨床前研究。主要由於2016年監管環境的不明朗因素，例如，衛健委停止了細胞免疫治療的所有臨床應用，並宣佈應在臨床研究範圍內對細胞免疫治療技術進行監管，我們於同年年底前減少研發員工，使研發員工人數減少至約20名。研發人員於是專注EAL<sup>®</sup>臨床研究及進行CAR-T細胞產品管線的早期研發。由於我們並無再進行EAL<sup>®</sup>臨床應用及由王博士帶領的核心研發團隊並無離開，我們減少研發人員數目並無重大影響EAL<sup>®</sup>臨床研究的持續研發及

## 業 務

CAR-T細胞產品管線的早期研發。由於我們繼續製備EAL<sup>®</sup>臨床試驗，我們已恢復招聘研發員工，研發員工人數於2018年及2019年12月31日分別增至95名及155名。

我們已設計一套評估系統定期評估員工的表現。該系統形成我們確定員工是否應該加薪、獲得獎金或晉升的基礎。我們認為員工獲得的薪金及獎金可與市場價格競爭。

我們重視為員工提供培訓，以提高技術及產品知識。我們為不同職位的員工設計並提供不同的培訓計劃。

我們主要通過在招聘網站刊登廣告、內部推薦及職業代理招聘員工。

有關本集團與主要管理層及技術人員之間服務協議的重點條款詳情，請參閱「董事及高級管理層—僱傭合約主要條款」。

### 員工社會保障計劃

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本集團已為中國所有員工繳納社保及住房公積金。然而，我們的中國附屬公司作出供款時所依據的薪金基準並不完全符合法律規定，乃由於負責該等事項的員工並不熟悉相關的監管要求。有關風險，請參閱「風險因素—3.與我們經營有關的風險—我們可能因未遵守有關中國若干僱員社會福利計劃的若干法律法規而被處以罰款及處罰」。本集團於2018年及2019年12月31日欠付社保機構的總金額分別約為人民幣0.9百萬元及人民幣1.1百萬元，而本集團於2018年及2019年12月31日欠付住房公積金管理中心的總金額分別約為人民幣0.4百萬元及人民幣0.4百萬元。

根據北京社保及住房公積金當局發出的確認函，於往績記錄期間，有關當局並未因我們的任何中國境內附屬公司欠繳社保或住房公積金而對其施加處罰。根據我們的中國法律顧問，有關當局是發出相關確認函的主管機關。董事認為不遵守社保及住房公積金法律法規對我們的業務及營運並無重大影響。

自2019年7月起，我們已根據法律規定，對我們社保和住房公積金供款的薪金基準作出修訂。董事已承諾盡最大努力遵守適用的法律法規。控股股東已承諾就不合規事件所產生的任何責任或損失作出彌償。

---

## 業 務

---

### 10. 保險

我們根據中國法律法規的規定及我們就經營需要作出的評估及行業慣例投購保單。我們就臨床試驗所引致的索賠投購保險。按照中國行業慣例，我們選擇不投購若干種類的保險，如業務中斷保險或要員保險。請參閱「風險因素 — 3. 與我們經營有關的風險 — 我們的投保範圍可能並不充足」。董事認為，我們現有的保險覆蓋範圍對我們目前的營運而言屬充足並符合中國的行業慣例。

### 11. 物業

於最後實際可行日期，我們向獨立第三方租賃位於中國的合共九處物業及向Pharos Vaccine租賃一處位於韓國的物業作為我們的研發設施及辦事處。這些物業位於北京、上海及首爾，總建築面積為8,132.44平方米。每項物業的租賃面積從20平方米至3,837.27平方米不等。各物業的租期一般介乎一年至十年。

於最後實際可行日期，我們免費佔用兩個總建築面積160平方米的處所。我們已取得書面確認，確認我們有權免費佔用及使用該等處所。該兩個處所主要供我們兩間附屬公司廣州永瑞及北京緯曉用作日常辦公用途。

於2020年4月，我們成功投得位於中國北京經濟技術開發區路南區N5M4地段總面積約為34,996平方米的地塊，以供設立大型生產中心之用，作為我們增長計劃的一部分。我們已於2020年5月與當地政府訂立最終購買協議，目前正取得該地塊的所有權。

我們並無從事任何上市規則第5.01條所界定的物業活動。於2019年12月31日，概無單一物業權益的賬面值超過總資產的15%。

### 12. 環境保護以及職業健康及安全

我們致力為僱員提供安全的工作環境。我們已執行工作安全指引，當中載列安全實務、防止意外及意外申報的指引。我們定期對實驗室進行安全視察。

我們的環境、健康及安全部門負責監察我們的生產及營運，以及僱員的職業健康。我們的高級管理層肩負執行環境管理措施的最終責任。

## 業 務

於設計研發設施時，我們已對職業健康保障、環境保護及生產安全等環境問題進行全面分析。我們已聘請第三方服務供應商對生產過程中可能涉及的職業健康問題進行風險評估。我們規定可能接觸到有害廢料的僱員進行職業健康檢查。我們與合資格第三方訂立長期協議處置所有有害廢料。我們亦為僱員提供培訓，提高彼等對工作安全指引的意識。

我們已與本地環境及安全政府組織建立協調機制，使我們緊貼最新的全國及地方規例，以便我們及時落實執行有關規例。

### 13. 獎項及認可

下表載列於最後實際可行日期我們的若干主要獎項及認可：

年份	獎項／認可	頒發機構
2019年	北京永泰獲授為北京服務業擴大開放綜合試點項目	北京服務業擴大開放綜合試點工作領導小組辦公室
2019年	北京永泰獲授中關村國家高新企業資格	中關村科技園區管理委員會
2019年	我們獲授為中國科技創新企業	人民日報及國際金融報
2019年	北京永泰為其國家高新企業資格續期	北京市政府的多個機關
2019年	我們的EAL®II期臨床試驗獲政府研究基金資助	北京市科學技術委員會
2019年	北京永泰獲授中關村國家高新企業資格	中關村科技園
2018年	我們的CAR-T-19-DNR產品研發獲政府研究基金資助	北京市科學技術委員會
2018年	我們的「細胞治療質量控制與服務管理標準平台」項目獲政府研究基金資助	北京市科學技術委員會
2017年	我們CAR-T-19臨床前研究項目獲政府研究基金資助	北京市科學技術委員會



## 業 務

年份	獎項／認可	頒發機構
2016年	我們獲北京市科技服務業促進專項資金	北京市科學技術委員會
2016年	我們獲國際科技合作專項資金	北京市科學技術委員會
2015年	我們的「高效擴增活化淋巴細胞的方法和培養系統」 獲頒授北京市新技術新產品(服務)證書	北京市政府的多個機關
2012年	EAL <sup>®</sup> 臨床前研究獲國家高技術研究發展計劃 (863計劃)就專注於腫瘤細胞免疫治療產品及 前沿關鍵技術研究的資助	中國醫學科學院基礎 醫學研究所
2011年	我們就「應用AAIC進行惡性腫瘤免疫治療」項目獲 授中小企業技術創新基金	科技部科技型中小企業技 術創新基金管理中心

### 14. 法律合規、牌照及許可證

作為一家從事藥品開發、製造及商業化的中國公司，我們需定期審視、檢查及審核，並需要維護或更新我們業務所需的許可證、牌照及證書。我們的中國法律顧問告知，於最後實際可行日期，我們已取得相關政府機關的所有必要牌照、批文及許可證，該等牌照、批文及許可證對我們在中國的業務營運而言至關重要。

於往績記錄期間及於最後實際可行日期，我們或董事概無涉及任何可能對我們的業務、財務狀況、核心在研產品的研發或經營業績造成重大不利影響的訴訟、仲裁或行政程序(包括有關研發的法律申索或程序)。於最後實際可行日期，我們並不知悉任何針對我們或董事提起並可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的任何待決或構成威脅的訴訟、仲裁或行政程序。

誠如中國法律顧問所告知，於往績記錄期間及於最後實際可行日期，除未有遵守若干有關僱員社會福利計劃的法例及法規外，我們已於所有重大方面遵守相關中國法律法規。