

## 業 務

### 概覽

我們是一家臨床後期生物製藥公司，業務包括全球同類首創或同類最佳療法的許用、臨床開發及商業化，以解決大中華及亞太區其他新興市場尚未得到滿足的醫療需要。我們相信，憑藉我們高瞻遠矚及高生產力的業務發展能力、世界級的臨床開發及監管團隊，以及一體化的商業平台，為我們加快推進創新候選藥物的開發時間表搶佔有利位置，並可受惠於中國全新的監管及補償政策。

自本公司於2017年創立以來，我們已創立一個有高度擴展性的平台、組建一支經驗豐富及遠見卓識的管理團隊，並已打造一個由八款極具前景的臨床候選藥物組成的產品組合，有關藥物覆蓋腫瘤、免疫學、心腎疾病及感染性疾病。我們以該四個治療領域為目標乃基於該等範疇有大量未得到滿足的醫療需要、患者人數眾多，以及全球可用的創新產品。我們在歐美四個城市設有見識廣闊及經驗豐富的業務開發團隊，憑藉彼等的努力，我們已與全球的生物製藥公司建立強大的關係，並有系統地在各重點治療領域中篩選及評估具差異化、處於後期、已規避風險，且我們相信在大中華及其他亞太新興市場有重大商業潛力的資產。為開發新候選藥物，我們已組建一支高級領導團隊，其有多次成功開發新型療法、引領公司在不斷轉變的監管環境中前進，以及在中國商業化創新藥物的往績。企業文化是本公司的支柱：我們各治療領域的主題專家專注於創造淨值，其獎勵與表現緊密掛鉤。我們致力透過我們在四個初步專注的領域中的支柱資產在所選定的各個治療領域建立領導地位，而我們已證明我們有能力推進我們的藥品開發項目。

嚴謹及主動地識別及選擇新增候選藥物是我們增長策略的中心。我們利用自身對現有醫藥慣例、產品競爭格局、流行病學趨勢及中國監管環境的瞭解，讓我們可選擇新合作夥伴候選藥物。我們優先識別出已完成臨床概念驗證階段，且於中國有吸引風險回報的資產。該戰略讓我們得以規避前期的科學及臨床風險，並專注於已或相當接近獲得監管批准及商業化，且極有可能成功的產品。我們的董事及高級職員與大量在中國境外的製藥及生物科技公司有緊密關係。有關關係提升我們的品牌形象，並加強我們的持續業務發展工作。此外，我們在各治療領域均已建立強大的臨床研發能力，對中國市場有深入認識，與主要意見領袖及醫院有緊密聯繫。我們的臨床開發團隊利用專業知識有系統地評估及識別在中國有巨大商業潛力的資產。與此同時，我們會給予團隊與候選藥物成功結果相稱的獎勵，以鞏固以嚴謹有序的方法評估新機會。我們相信這可令執行更加迅速，以及作出更佳的資金分配決定。

## 業 務

下表概列我們的產品管線。

	分子	合作方	商業權利	適應症	IND申請	IND批准	中國3期/關鍵		全球狀況
							規劃	招募	
腫瘤	Trodelvy (sacituzumab govitecan)	Immunomedics	大中華、南韓、 蒙古、東南亞	mTNBC (3L)	✓	✓			美國批准BLA
				HR+ / HER2- (3L)					3期
				mUC (2/3L)					2/3期 <sup>(1)</sup>
				mTNBC (1L)					2期
				亞洲籃子試驗					—
	FGF401	NOVARTIS	全球	HCC	✓	✓			1/2期
免疫	Etrasimod	ARENA	大中華、南韓	潰瘍性結腸炎	✓	✓			3期
				其他自體免疫性疾病 (CD、AD)					2/3期 <sup>(2)</sup>
心血管	Nefecon	calliditas	大中華、新加坡	IgA腎病	✓	✓			3期
	Ralinepag	United Therapeutics	大中華、南韓	PAH	✓	✓			3期
感染性疾病	Xerava (eravacycline)	TETRA PHASE	大中華、南韓、東南亞	cIAI	✓	✓			美國、歐盟及 新加坡批准NDA
	Taniborbactam	VenatoRx	大中華、南韓、東南亞	cUTI	✓	✓			3期
	SPR206	SPERO	大中華、南韓、東南亞	革蘭氏陰性感染					1期

縮寫：mTNBC = 轉移性三陰性乳癌；HR+/HER2- = 荷爾蒙受體陽性／人類表皮生長因子受體2陰性；mUC = 轉移性尿路上皮細胞癌；HCC = 肝細胞癌；CD = 克隆氏症；AD = 異位性皮膚炎；IgA = 免疫球蛋白A；PAH = 肺動脈高壓；cIAI = 複雜性腹腔內感染；cUTI = 複雜性泌尿道感染；IND = 試驗用新藥；BLA = 生物製品許可申請；NDA = 新藥申請；1L = 一線治療；2L = 二線治療；3L = 三線治療；東南亞 = 東南亞；美國 = 美國；大中華 = 中國、香港特別行政區、澳門特別行政區及台灣。

Etrasimod及Eravacycline為我們的核心候選產品。

附註：

- (1) 3L mUC的2期試驗是關鍵試驗。
- (2) Arena正在就克隆氏症進行2/3期計劃及就異位性皮膚炎進行2b期計劃。

我們於腫瘤科的支柱資產為sacituzumab govitecan (Trodelvy)，其為同類首創的TROP-2靶向抗體藥物偶聯物(ADC)。TROP-2是一種膜抗原，在許多常見的上皮癌中過度表達。根據弗若斯特沙利文報告，存在TROP-2過度表達的癌症的總新發病例數超過3.5百萬起，佔2019年中國全部4.4百萬起癌症發病個案超過78.9%，因此，sacituzumab govitecan可能具有廣譜的抗腫瘤效果。我們與許用夥伴Immunomedics, Inc.或Immunomedics最初開發sacituzumab govitecan乃為治療乳腺癌及尿路上皮細胞癌。於2020年4月，基於客觀緩解率(33.3%)及無進展生存期(5.5個月)，sacituzumab govitecan獲美國FDA加速審批可用於治療過往至少已接受兩線轉移性疾病治療的轉移性三陰性乳腺癌(mTNBC)患者。於2020年7月，Immunomedics宣佈ASCENT研究(一個3期、隨機、確認性試驗)取得陽性結果，在過往已就轉移性疾病接受最少兩線治療的mTNBC患者身上，sacituzumab govitecan大幅提升其無進展生存期(PFS)、總生存期(OS)及客觀緩解率(ORR)。我們於2020年4月在中國就sacituzumab govitecan作為mTNBC三線治療的臨床試驗取得國家藥監局的IND批准。於2020年及2021年，我們預期會開展mTNBC三線治療橋接註冊性試驗、HR+/HER2-mBC三線治療註冊性試驗、轉移性尿路上皮細胞癌二／三線治療註冊性試驗，以及亞洲籃子研究，當中包括具有高TROP-2表達的多種癌症類型的病患。

我們於感染性疾病方面的支柱資產及我們的核心候選產品之一為eravacycline (Xerava)，是一種潛在同類最佳新型全合成靜脈給藥的四環素類藥物。Eravacycline對有多種耐藥性(MDR)的及常見於中國的革蘭氏陰性病原體(如腸桿菌目及鮑曼不動桿菌)展現出廣泛及強大的體外抑制作用。根據弗若斯特沙利文報告，革蘭氏陰性MDR抗生素市場為中國感染性疾病增長

## 業 務

速度最快的市場之一，2019年的市場規模達人民幣205億元；預期於2024年時將擴大至人民幣351億元，並於2030年時擴大至人民幣557億元，2019年至2024年的複合年增長率為11.4%，而2024年至2030年的複合年增長率為8.0%。Eravacycline (Xerava)目前於美國及歐盟獲批准用於治療複雜性腹腔內感染(cIAI)。我們的許用夥伴Tetraphase Pharmaceuticals, Inc.或Tetraphase已於2009年至2018年間在美國完成了21項eravacycline臨床試驗(受試者超過2,700人)。在該等研究中，eravacycline對由革蘭氏陽性及革蘭氏陰性病原體(包括耐藥菌株)而受感染的患者展現出高治癒率。Eravacycline於2020年4月收到新加坡衛生科學局的NDA批准用於治療cIAI，新加坡為我們擁有eravacycline獨家商業權的地區之一。我們已於中國完成1期PK橋接試驗，並正於中國進行cIAI的3期註冊性試驗，用於支持中國的註冊申請。

我們於免疫學方面的支柱資產及我們的核心候選品之一為etrasimod，是一種潛在同類最佳的第二代1-磷酸鞘氨醇受體(S1PR)1、4及5口服調節劑。Etrasimod最初的適應症為潰瘍性結腸炎(UC)，但其後發現有機會適用於克隆氏症(CD)及自體免疫性皮膚病(如異位性皮膚炎)，該等疾病過往在中國被漏診及治療不足。根據弗若斯特沙利文報告，自體免疫性疾病於2019年在中國的市場規模達人民幣162億元；預期於2024年時將擴大至人民幣532億元，複合年增長率為26.8%。Etrasimod的耐受性良好，並在我們許用夥伴Arena Pharmaceuticals, Inc.或Arena於彌患中度至嚴重活動性UC的患者身上進行的隨機雙盲2b期臨床試驗中達到預定的療效終點。由於etrasimod為口服，且與注射式生物製劑(現時的治療標準)的臨床療效相若，其已作好準備成為中國中度至嚴重活動性UC的首選治療方法。我們已於中國完成1期PK橋接試驗，並正於中國大陸、南韓及台灣進行UC的3期註冊性試驗。

我們於心腎疾病方面的支柱資產為Nefecon，是一種潛在首創用於治療IgA腎病(IgAN)的候選藥物，IgAN是中國腎小球腎炎和慢性腎病的常見病因。即使得到治療，約50%的IgAN患者會於30年內發展至末期腎病(ESRD)。根據弗若斯特沙利文報告，於2019年中國有2.18百萬名IgAN病患。Nefecon是布地奈德的口服靶向釋放製劑，而布地奈德是一種安全性和功效已得到驗證的強效糖皮質激素受體。Nefecon的創新製劑讓布地奈德可靶血遞送至小腸中產生異常IgA抗體的部位，有助提升療效及降低與全身使用布地奈德相關的副作用。在我們許用夥伴Calliditas Therapeutics AB或Calliditas進行的隨機雙盲2b期臨床試驗中，Nefecon在降低蛋白尿水平及eGFR穩定度方面具有統計意義。我們於2019年就Nefecon用於IgAN取得IND批准，並計劃與Calliditas合作加入全球3期註冊性試驗。

## 業 務

### 優勢

我們的業務模型建基於以下核心優勢，以搶佔中國製藥市場的龐大機遇：

#### **四個治療領域中，處於臨床後期，具備龐大及短期市場潛力的同類首創或同類最佳候選藥物產品管線豐富**

我們以腫瘤、免疫學、心腎疾病及感染性疾病四個治療領域為目標乃基於該等範疇有大量未得到滿足的醫療需要、患者人數眾多，以及全球可用的創新產品。自本公司創立以來，我們嚴謹及主動地識別及獲得前景理想的候選藥物管線，該等產品均具備成為同類首創或同類最佳產品的潛力。

#### 腫瘤

於最後實際可行日期，我們已建立一個腫瘤產品組合，初步專注於乳腺癌、尿路上皮細胞癌及肝癌，但有關產品亦有潛力廣泛地應用於中國多種高發癌症。我們現時的產品組合包括sacituzumab govitecan及FGF401，根據弗若斯特沙利文報告，如其獲得批准，將有可能解決中國每年超過一百萬名彌患致死性癌症病患的需要。

#### 免疫學

自體免疫性疾病過往在中國被漏診及治療不足。根據弗若斯特沙利文報告，中國的治療格局正急速轉變，病患意識增強、支付能力上升、更佳的治療選擇及國家醫保藥品目錄加入更多先進免疫藥物。我們的免疫學產品組合有一款支柱資產etrasimod，其具備適用於多款自體免疫性疾病的潛在臨床價值。

#### 心腎疾病

心腎疾病為中國一個主要的治療領域，創新療法嚴重貧乏。我們的心腎疾病產品組合有一款支柱腎藥資產Nefecon，以及專門針對心臟的資產ralinepag。作為唯一可改善IgAN疾病的開發中候選藥物，Nefecon如獲批准，將有可能成為IgAN的突破性治療方法。Ralinepag如獲批准，將有可能成為治療肺動脈高壓(PAH)的新一代有效的選擇性口服IP前列環素受體激動劑。

#### 感染性疾病

根據弗若斯特沙利文報告，按藥物銷售額計，感染性疾病為中國其中一個最大的治療領域，市場上有大量非專利及品牌藥，但明顯缺乏創新藥物。不斷上升的耐藥性感染發病率增加了市場對新型及具效力的治療選擇的需求。我們的感染性疾病產品組合有一款支柱資產eravacycline，以及兩款其他資產taniboractam及SPR206。我們的產品組合專注於多種耐藥性(MDR)革蘭氏陰性感染，其在中國有相當高的患病率。我們每款感染性疾病候選藥物如獲得監管批准，均有潛力成為同類最佳的產品，具備廣譜活性。

## 業 務

我們繼續專注於為市場提供新型療法，以解決大量尚未得到滿足的醫療需求，並將繼續在我們所選定的治療領域發掘額外的適應症及資產。

### *世界級臨床開發人才*

我們已組建一支高級領導團隊，其有多次成功就執行新型療法臨床開發、引領公司在不斷轉變的監管環境中前進，以及在中國商業化創新藥物的往績。我們的首席執行官Kerry Blanchard擁有30年在美國及中國開發創新藥物的經驗，包括最近出任信達生物製藥(香港聯交所：1801)全資附屬公司信達生物製藥(蘇州)有限公司的首席科學官，此前彼於Eli Lilly工作達17年，負責的工作不斷增加，包括出任禮來中國的高級副總裁及Lilly Asia Venture (LAV)投資委員會的聯席主席。彼亦於Eli Lilly擔任多個科學及領導職位，包括腫瘤發現生物研究部、禮來新加坡的系統生物學部、發現工作部及定制療程部。我們的管理團隊亦包括三名首席醫學官(各人均有專長的治療領域)，以及在監管、質量、CMC(化學、製造及控制)及新產品規劃方面的高級領導。我們的首席執行官及首席醫學官在彼等的職業生涯中，合共曾提交超過一百次IND申請，逾30次NDA，並成功為超過30項產品(包括Tyvyt、Olumiant、艾塞那肽、愛寧達、紓癌特及Eliquis)取得批准，彼等在當中擔當重要角色。

### *一線業務發展團隊，以及在多個治療領域中獲全球公司信賴的夥伴*

自本公司於2017年創立起，我們已發展出一套主動及有系統的方法識別及評估我們所專注的治療領域中的資產。我們的高級業務發展及聯盟管理團隊駐於紐約、波士頓、聖地亞哥及巴黎，使我們的業務能遍及全球，且在生物製藥創新的主要樞紐中均設有據點。我們擁有與不同地方的全球大型製藥公司、中型市值生物製藥公司及小型市值生物科技公司合作的良好往績。該等成就引證我們與全球生物製藥公司全方位合作上的信譽，並展現潛在夥伴有信心與我們建立長遠關係。我們大部分引進授權產品及候選產品均為全球夥伴的頂尖資產，彼等選擇我們協助彼等在大中華及亞洲其他地方實現該等資產的全部潛力。我們位於美國、歐洲及中國的業務發展、臨床開發及商業團隊無縫合作，解決所有技術、臨床、監管、知識產權、商業及補償方面的考慮。截至本日，我們已評估過百項資產，並合共完成八項引進授權交易。我們引進授權的兩款產品eravacycline及sacituzumab govitecan已分別獲美國FDA批准NDA及BLA，而在我們完成許用交易後，多款其他候選產品公佈積極的臨床試驗數據。我們相信，我們夥伴所達致的該等監管及臨床發展里程碑提高了該等產品及候選產品在我們地區的價值，並證明了我們取得候選產品許用權及有效評估其內在風險的能力。

### *強大的治療領域專長及卓越的營運*

本公司將由戰略、業務發展、財務、法律與合規以及人力資源組成的共享平台，與我們由知名醫學專家領導的治療領域結合。我們的組織架構使我們能夠吸引及留住一支由世界一

## 業 務

流的專家組成的團隊，其獎勵與其表現緊密掛鉤，同時亦受益於本公司高級管理層以及公司層面的資源及基建設施的大力支持。我們的平台與治療領域團隊協同合作，在中國以及時、高效的方式達致里程碑。

### **具備成功執行藥物開發的往績**

我們利用中國的新監管框架加快各款候選產品的批准及商業推出時間。我們傾向選擇已完成臨床概念驗證階段的候選產品，令我們可基於橋接試驗策略或基於我們透過提供亞洲臨床試驗地點及數據參與的全球註冊性試驗的數據於中國尋求批准。我們的團隊展現出其有能力迅速取得IND批准及招募患者。例如，我們在與全球夥伴就Nefecon簽署引進授權協議後六個月在中國取得IND批准。自我們於2017年7月成立至今，我們已就中國大陸、台灣及南韓的13項試驗超過[●]項IND申請收到批准。我們已展開四項註冊性試驗，並計劃於2020年底前再展開兩項註冊性試驗，而倘我們的發展計劃如期進，我們預期我們首款候選產品將於2021/2022年在中國大陸取得批准。此外，eravacycline於2020年4月（即我們的合作夥伴於2018年8月獲得美國FDA的上市許可後20個月）迅速在新加坡獲得衛生科學局的NDA批准，引證我們在加快將全球創新療法打進未被開發及缺乏服務的市場的專業知識及能力。

### **戰略**

我們立志成為頂尖的生物製藥公司，專注於開發及商業化全球創新療法，並以大中華及亞太區其他市場為起點。我們的主要策略包括：

### **將現有候選藥物推進及完成註冊性試驗**

我們現時有六款候選藥物正在於中國進行或步入註冊性試驗。我們計劃在註冊性試驗取得成功後為該等候選藥物提交NDA。

- Sacituzumab govitecan — 於2020年4月獲美國FDA批准mTNBC的3L適應症，於2020年4月就在mTNBC上進行3L臨床試驗獲中國國家藥監局的IND批准，而我們計劃於2020年下半年就本適應症在中國展開註冊性試驗，預期試驗將於2021年上半年全面開展。我們計劃在2021年年底或2022年上半年於中國就本適應症提交BLA。
- Etrasimod — 我們已於2019年下半年展開用於UC上的註冊性試驗，並預期將於2021年下半年全面開展試驗。
- Eravacycline — 於2018年8月獲美國FDA批准用於cIAI，及後於2018年10月獲得國家藥監局的IND批准，於2019年上半年開展中國3期研究的患者招募，以及於2020年4月獲得新加坡的NDA批准用於cIAI。我們計劃在2021年上半年於中國提交NDA。
- Nefecon — 於2019年12月獲得國家藥監局用於IgA腎病的IND批准，我們計劃於2020年下半年開始參與由Calliditas進行的IgA腎病全球註冊性試驗。我們預期在2021年上半年完成是項試驗的患者招募，並於2022年於中國提交NDA。
- Taniborbactam — 我們已於2019年下半年與Venatorx合作展開taniborbactam連同雪非平用於cUTI上的註冊性試驗。預期是項試驗可於2021年得到關鍵性數據分析結果。

## 業 務

- Ralinepag — 我們於2019年下半年在中國開展用於PAH的註冊性試驗，其為我們與夥伴United Therapeutics共同進行的全球性3期註冊性研究的一部分。

我們計劃借助中國龐大的病患人群快速為試驗招募患者，於中國尋求實際及有效率的臨床開發，並尋求快速得到審批的途徑。

### **繼續擴大我們在多個有大量尚未得到滿足的醫療需求的治療領域中的創新藥物產品組合**

中國的製藥市場有大量結構性及長期性機會。我們已設立一個具規模的平台，並有大量資源投放於四個治療領域，並相信我們已擁有業內其中一支最具效率及優質的業務及臨床發展團隊。我們計劃加強及借助本平台識別產品機會，以在全球及中國市場於流行病學、未得到滿足的醫療需求、治療標準及本地競爭格局方面的差異中獲益。我們自2017年7月起已引進八項資產的授權。為進一步擴大我們的產品組合，我們將繼續在我們的核心治療領域引入高價值及獨特，且風險回報吸引的創新資產。我們計劃進一步借助我們於美國、歐洲及中國廣大的地區業務，以及管理層團隊的本地及國際網絡及藥物開發經驗，進一步鞏固我們作為全球製藥公司進入中國的戰略門戶夥伴。

我們亦預期我們的業務發展活動將隨時間擴展至包括更早期的資產。我們擬借助中國龐大的臨床資源及我們所建立的全球優質臨床營運能力，將從中所產生的臨床數據為該等較早期資產的全球價值增值。於較長期間，我們計劃加強產品管線的闊度及可持續性，當中部分將依靠我們的發現能力。

### **拓展戰略合作及聯盟**

於過去三年，我們專注為處於後期可解決大中華及亞洲其他市場病患亟待滿足的醫療需求的全球同類首創或同類最佳產品及候選產品的地區性權利引進授權。我們亦主要專注於單一資產業務發展交易。展望未來，我們尋求與全球性生物製藥公司組成更擴大合夥及聯盟的機會，我們認為該等公司對於中國尋求戰略機會的興趣不斷上升。我們相信，隨著中國境外的生物製藥公司數目不斷上升，彼等將會尋求透過當地夥伴的協助，務求以及時、具成本效益及合規的方式於中國商業化彼等的藥物。我們亦相信，將有更多全球性生物製藥公司以中國作為進行全球候選治療藥物臨床開發的重要國家，我們於當地的知名度及全球性的優質臨床開發專業知識將變得極具價值。我們與不同地方不同類型的生物製藥公司的良好合作往績突顯出我們獲潛在夥伴的信任。我們將繼續尋找戰略夥伴及聯盟，協助提升我們的能力、產品管線及戰略定位。

### **建立強大的銷售及營銷能力，挑選戰略夥伴提供輔助，最大程度發揮我們候選產品的商業潛力**

我們計劃透過內部銷售團隊及與業內頂尖公司組成戰略夥伴建立商業能力，以提升及擴大業務覆蓋面。為使銷售團隊在不同治療領域的專業性及銷售能力達致最佳平衡，我們的商業模式將包括特設的科學化營銷工作，並以一流醫院為重點對象。我們將於中國為選定的

## 業 務

資產尋找商業夥伴，令我們多元化的產品組合獲得最大的商業價值，尤其為可受惠於廣闊地區分銷的產品或候選產品。於國際市場方面，我們預期會借助地方及全球夥伴的資源及專門知識。更重要的是，我們計劃設立牽頭的多功能市場准入團隊，以接觸中國及其他市場的主要持份者，並加快讓患者可取得我們的候選產品。

為支持多款即將上市的产品，我們已開始組建一支在多款不同疾病領域均擁有豐富銷售、營運及市場准入戰略知識的商業團隊。

### 繼續專注於招聘及挽留業內頂尖人才

我們十分重視挑選及聘用頂尖人才。為此，我們已組建一個以治療領域為中心的組織架構，並打造創業及業績與薪酬結合的文化，有關文化已吸引大量業內才幹卓越的精英加入我們。我們大部分臨床開發專業人士均來自大型跨國製藥公司，並於海外及中國擁有豐富的臨床開發經驗。我們的業務發展團隊過往曾成功在全球多個市場取得引人注目的交易。為挽留及吸引人才，我們將在擴大業務規模的同時繼續調整組織架構。此外，我們將繼續致力給予領導及團隊權力擁有彼等的工作成果，給予彼等與貢獻相稱的獎勵。

### 於中國建造GMP／GSP生產設施支持藥物開發

我們已於2020年3月與嘉善經濟技術開發區管理委員會訂立戰略合作協議及與嘉善縣善合股權投資有限公司訂立投資協議，據此，我們現時計劃於嘉善經濟技術開發區設立中國控股公司及全球製造廠房，並收取嘉善縣善合股權投資有限公司100百萬美元的投資支持我們於中國進行藥物開發，以及建造符合生產質量管理規範(GMP)／良好藥品供應規範(GSP)的設施。嘉善為一個創新性產業生態經濟，我們可於該地進行具效率的本地生產及研發。預期我們的設施的設計將符合美國FDA及EMA標準，能同時滿足亞洲及全球市場的需求。

### 產品管線

自本公司成立起，我們已為迅速擴展業務規模打好根基。我們企業架構的設計乃在所選定的各個治療領域建立領導地位，而我們在四個專注的治療領域中均有支柱資產：

	腫瘤	免疫學	心腎疾病	感染性疾病
支柱資產.....	Sacituzumab govitecan (Trodelvy)	Etrasimod	Nefecon	Eravacycline (Xerava)
其他資產.....	FGF401		Ralinepag	Taniborbactam SPR206

## 業 務

下表概列我們產品管線的內容。

	分子	合作方	商業權利	適應症	IND申請	IND批准	中國3期/關鍵		全球狀況
							規劃	招募	
腫瘤	Trodelvy (sacituzumab govitecan)		大中華、南韓、 蒙古、東南亞	mTNBC (3L)	✓	✓			美國批准BLA
				HR+ / HER2- (3L)					3期
				mUC (2/3L)					2/3期 <sup>(1)</sup>
				mTNBC (1L)					2期
				亞洲籃子試驗					—
	FGF401		全球	HCC	✓	✓			1/2期
免疫	Etrasimod		大中華、南韓	潰瘍性結腸炎	✓	✓			3期
				其他自體免疫性疾病 (CD、AD)					2/3期 <sup>(2)</sup>
心腎	Nefecon		大中華、新加坡	IgA腎病	✓	✓			3期
	Ralinepag		大中華、南韓	PAH	✓	✓			3期
感染性疾病	Xerava (eravacycline)		大中華、南韓、東南亞	cIAI	✓	✓			美國、歐盟及 新加坡批准NDA
	Taniborbactam		大中華、南韓、東南亞	cUTI	✓	✓			3期
	SPR206		大中華、南韓、東南亞	革蘭氏陰性感染					1期

縮寫：mTNBC = 轉移性三陰性乳癌；HR+/HER2- = 荷爾蒙受體陽性／人類表皮生長因子受體2陰性；mUC = 轉移性尿路上皮細胞癌；HCC = 肝細胞癌；CD = 克隆氏症；AD = 異位性皮膚炎；IgA = 免疫球蛋白A；PAH = 肺動脈高壓；cIAI = 複雜性腹腔內感染；cUTI = 複雜性泌尿道感染；IND = 試驗用新藥；BLA = 生物製品許可申請；NDA = 新藥申請；1L = 一線治療；2L = 二線治療；3L = 三線治療；東南亞 = 東南亞；美國 = 美國；大中華 = 中國、香港特別行政區、澳門特別行政區及台灣。

Etrasimod及Eravacycline為我們的核心候選藥物。

附註：

- (1) 3L mUC的2期試驗是關鍵試驗。
- (2) Arena正在就克隆氏症進行2/3期計劃及就異位性皮膚炎進行2b期計劃。

## 業 務

### 我們的支柱資產

#### Eravacycline (Xerava)

##### Eravacycline：複雜性腹腔內感染(cIAI)

- |          |   |
|----------|---|
| 疾病概覽     | <ul style="list-style-type: none"><li>• cIAI是一種主要在醫院或社區感染的感染疾病，成因為腸粘膜穿孔或其他損傷，可因原發器官延申至進入腹膜空間。</li><li>• 於2019年，中國有2.9百萬cIAI感染個案，而因耐藥菌引致的感染比率正在上升，現存抗生素的效用有限。</li></ul>  |
| 產品資料     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Eravacycline是一種新型全合成氟環素靜脈抗生素，乃為治療MDR感染(包括MDR革蘭氏陰性感染)一線經驗單藥治療而開發。</li><li>• Eravacycline已獲批准在美國及歐盟用於治療cIAI，並以Xerava的商業名稱營銷。</li><li>• 我們的合作夥伴Tetraphase Pharmaceuticals, Inc.或Tetraphase已於2009年至2018年在美國進行21次臨床試驗(受試者超過2,700人)中完成對eravacycline的研究，其對由革蘭氏陽性及革蘭氏陰性病原體(包括耐藥菌)而引起的複雜性腹腔感染的患者展現出高治療率。</li></ul> |
| 開發情況及催化劑 | <ul style="list-style-type: none"><li>• 持續進行中 — 在中國進行eravacycline對cIAI患者的3期註冊性研究</li><li>• 2020年下半年 — 預期公佈3期註冊性研究的關鍵性數據分析說明</li><li>• 2020年4月 — 於新加坡取得用於cIAI的NDA批准</li></ul>  |

於2018年8月27日，美國FDA根據Tetraphase 3期試驗的結果批准eravacycline (Xerava)用於治療成人的cIAI。Tetraphase於2018年10月開始在美國銷售eravacycline。於2018年9月20日，歐洲藥品管理局(或EMA)授出營銷批准，准許eravacycline在歐盟全部28個國家以及挪威、冰島及列支敦士登用於治療成人的cIAI。於2020年4月14日，我們收到新加坡衛生科學局的NDA批准，准許eravacycline用於治療成人的複雜性cIAI。我們計劃在2020年底前於中國提交NDA。

碳青霉烯耐藥是全球的重大及持續性公眾衛生問題。其主要於革蘭氏陰性病原體(如肺炎克雷伯杆菌、銅鋁假單胞菌及鮑曼不動桿菌)中出現。有關耐藥機制可能為先天或由可轉移的產碳青霉烯酶編碼基因介導，並會迅速傳播，導致嚴重的爆發，可選擇的治療方法嚴重受限。攜帶此類耐藥基因的病原體已在全球若干地區散播，尤其為歐洲、亞洲及南美。

作為廣譜抗生素，eravacycline覆蓋中國大部分主要耐藥病原體。體外研究顯示其在常見於中國的臨床菌株的藥效強度，不單體現在產超廣譜β-內酰胺酶(或簡稱ESBL)的菌株，亦體

## 業 務

現在成為臨床重大挑戰的病原體(如耐碳青霉烯腸桿菌目(CRE)及耐碳青霉烯鮑曼不動桿菌(CRAB))。此外，該藥物廣泛分佈於人體內，於多處人體組織(包括肺組織)中有高濃度，表明其除對cIAI外，對身體其他部位的其他感染(如肺部感染)亦具潛在臨床使用價值。

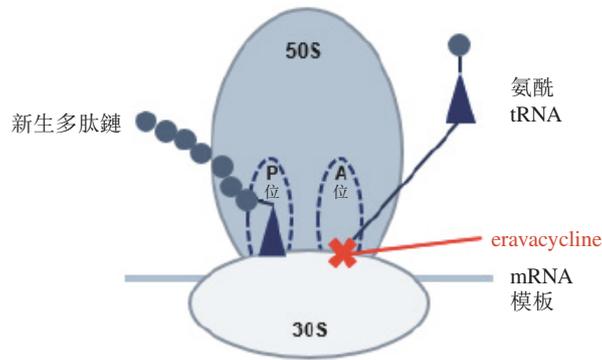
我們於2018年2月與Tetrphase訂立許用協議，我們獲授eravacycline的商業化權利，可於中國大陸、台灣、香港、澳門、南韓及新加坡將其用於治療cIAI及其他適應症。於2019年7月，我們修訂與Tetrphase的現有許用協議，將商業化權利擴大至馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓。於2018年10月，我們收到國家藥監局的IND批准，可於中國進行在cIAI上使用eravacycline的3期臨床試驗。我們於2019年4月開展該項試驗。我們亦預期會對在中國使用eravacycline治療在社區感染的細菌性肺炎(CABP)進行評估。

### 作用機制

四環素是廣譜抗生素，對多數革蘭氏陽性與革蘭氏陰性菌、非典型病原體(如衣原體、支原體及立克次體)及寄生性原生蟲病有抑制作用。四環素類抗生素的作用機制為透過阻礙胺醯-tRNA附於核糖體受位(A)部位，抑制蛋白質的合成。傳統四環素(如四環素、多西環素及米諾環素)由於耐四環素機制或臨床重要的細菌性病原體的可傳遞遺傳因子令其臨床使用受到限制。目前臨床上最常見的四環素外排泵機制包括革蘭氏陰性菌中的tet(A)及tet(B)及革蘭氏陽性菌的tet(K)及tet(L)。核糖體保護蛋白質(「RPP」，被認為會令四環素與30S核糖體亞基結合不穩定)由tet(M)及tet(O)基因編碼，常見於需氧及厭氧革蘭氏陰性菌及革蘭氏陽性菌。

四環素抗生素傳統上乃通過半合成途徑製成，由於該途徑的局限性，化學家通常無法合成不受廣泛細菌耐藥性機制影響的新四環素。Eravacycline是第一種也是唯一一種使用2005年首次描述的方法通過全合成途徑製成的四環素抗生素。Eravacycline包含常見於其他四環素抗生素的四環核心模架，全合成路線令其可能具備兩個獨等的變異：於C-7位的氟原子及於苯基環C-9位置的吡咯烷基乙酰氨基pyrrolidinoacetamido群組。我們相信，由於四環素外排泵及／或RPP(廣大耐四環素的兩大作用機制)，該等變異提升了其對耐四環素毒株的效價強度。事實上，eravacycline對臨床相關革蘭氏陽性及革蘭氏陰性菌需氧及厭氧菌系展現出強大活性，包括以tet(M)-核糖體保護及／或四環素外排泵表達四環素抗藥性的菌系。

## 業 務



資料來源：弗若斯特沙利文報告

### 目前的治療選擇及局限性

就cIAI而言，頭孢菌素及碳青霉烯(如美羅培南及厄他培南)等被視為標準治療方案。然而，現存的cIAI治療方法存在重大限制。例如，儘管碳青霉烯往往用於經驗性治療產超廣譜β-內酰胺酶(或ESBL)的腸桿菌目所致的疑似或者確診的cIAI，對於此類感染找到一個碳青霉烯的替代藥物是一個迫切的醫療需求。部分原因為碳青霉烯的使用增加，已導致出現更強的抗藥性。於2010年，於美國，碳青霉烯使用超過8百萬患者治療天數(或DOT)，到2015年倍增至16百萬治療天數。在中國，於2014年，碳青霉烯已被使用超過13百萬患者治療天數(或治療天數)，數字於2018年倍增至27百萬。隨著使用量增加，出現了耐碳青霉烯腸桿菌目(或CRE)。碳青霉烯的使用增加亦令耐碳青霉烯銅鋁假單胞菌及鮑曼不動桿菌的比率上升。

至於CABP，根據最可能的致病病原體，治療標準一般為頭孢菌素加大環內酯的組合療法，或利用氟喹諾酮fluoroquinolone的單一療法。產ESBL的菌通常也對氟喹諾酮和呱拉西林／他唑巴坦耐藥。

四環素抗生素已臨床使用超過50年，展現安全及具藥效的記錄。然而，對於多種病菌的大量耐藥菌感染個案已令其效用受限，導致四環素在面世數十年後被降級至二線或三線療法。替加環素及omadacycline是將推出的兩種最新的四環素抗生素。替加環素廣泛覆蓋革蘭氏陰性及革蘭氏陽性病原體，包括腸桿菌目及耐甲氧西林的金黃色葡萄球菌。然而，由於較高的全因死亡率及其他嚴重的副作用，其收到了美國FDA的黑框警告。其使用亦伴有明顯的胃腸道副作用，包括噁心及嘔吐。替加環素於2005年在美國獲得批准，於2010年在中國獲得批准，並於2017年納入國家醫保藥品目錄。其為靜脈注射給藥適用於cIAI、CABP及cSSSI。Omadacycline是另一種針對多種革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌的廣譜製劑。除與舊四環素報導的警告及注意事項一致外，Omadacycline還帶有CABP患者死亡率失衡的警告標記。Omadacycline於2018年就CABP及ABSSSI在美國獲得批准，而在中國處於NDA審評階段。其通過靜脈注射及片劑給藥。

### 於中國的市場機會

我們相信，中國有關針對cIAI及其他MDR革蘭氏陰性感染的藥物仍有大量尚未得到滿足的醫療需要。根據弗若斯特沙利文報告，中國G-MDR抗生素市場於過去五年高速增長，由2015

## 業 務

年人民幣125億元上升至2019年的人民幣205億元，複合年增長率為13.2%。預測有關市場於2024年時將增長至人民幣351億元，2019年至2024年的複合年增長率為11.4%，並於2030年時進一步增至人民幣557億元，2024年至2030年的複合年增長率為8.0%。根據弗若斯特沙利文報告，於2019年，中國有2.9百萬cIAI感染案例，而因抗藥性病菌引致的感染比率正在上升，現存抗生素的效用有限。

值得注意的是，替加環素（與eravacycline相比毒株覆蓋較窄，體外活性效力較低）於2010年在中國取得批准，並於2017年獲納入國家醫保藥品目錄乙類藥品。替加環素在中國被歸類為特殊用途的三級抗生素，於2019年在中國的銷售額達人民幣21億元，2017年至2019年的複合年增長率超過42.3%。我們相信，替加環素銷售額強勁增長顯示未來對新一代抗生素（如eravacycline）需求的潛力。

Eravacycline展現出克服四環素類抗生素局限性的能力，並為於臨床情況中發現由耐藥性病原體引致的cIAI提供寶貴的治療選擇。下表載列eravacycline與中國其他改良的四環素類似物的比較。

**Eravacycline與其於中國的競爭對手的比較**

通用名稱及委託人	給藥方式	適應症	於中國的狀況	日期	範圍	不良反應	安全性
替加環素 Pfizer (品牌)	靜脈注射	cIAI, cSSSI, CAP	已獲批准， 國家醫保 藥品目錄 乙類	2010年 11月10日	革蘭氏+：MRSA、MRSE、VRE、 耐青霉素肺炎鏈球菌、MDR 鏈球菌、腸球菌  革蘭氏-：腸桿菌目、流感嗜血 桿菌、卡他莫拉菌、弗氏檸檬 酸桿菌	(發生率>5%) 噁心、嘔吐、腹瀉、 腹痛、頭痛及SGPT上升。	美國FDA黑框警告、較高的全因 死亡率、血糖測試干擾造成 未診斷出的低血糖症、 過敏反應、肝不良反應、 胰臟炎、致命性傷害、 抑制骨生長、牙齒變色
Omadacycline Zai Lab	靜脈注射、 口服	CABP, ABSSSI	NDA	2020年 2月14日	革蘭氏+：MRSA、VRE、 腸球菌、耐青霉素及肺炎鏈球菌 大環內酯耐藥菌株、β-溶血性 鏈球菌及部分耐四環素革蘭氏+ 病菌  革蘭氏-：腸桿菌目、流感嗜血 桿菌、卡他莫拉菌、檸檬酸桿菌屬	(發生率≥2%) 噁心、嘔吐、注射部位 反應、轉移酶增加、 高血壓、頭痛、腹瀉、 失眠、便秘。	CABP死亡率失衡，以及 牙釉質發育不全、抑制體生長、 牙齒變色
Eravacycline Everest	靜脈注射	cIAI	3期	2019年 3月8日	革蘭氏+：MRSA、MSSA、 VRE腸球菌、鏈球菌、耐四環素 MRSA  革蘭氏-：腸桿菌目、擬桿菌屬、 肺炎克雷伯菌、弗氏檸檬酸 桿菌、耐四環素腸桿菌目	(發生率≥3%) 注射部位反應、噁心、 嘔吐。	過敏反應及牙釉質發育不全、 抑制體生長、牙齒變色

附註：MRSE：耐甲氧西林表皮葡萄球菌；VRE：耐萬古霉素腸球菌；MRSA：耐甲氧西林金黃色葡萄球菌；MSSA：甲氧西林敏感金黃色葡萄球菌

資料來源：文獻評論、美國FDA及弗若斯特沙利文報告

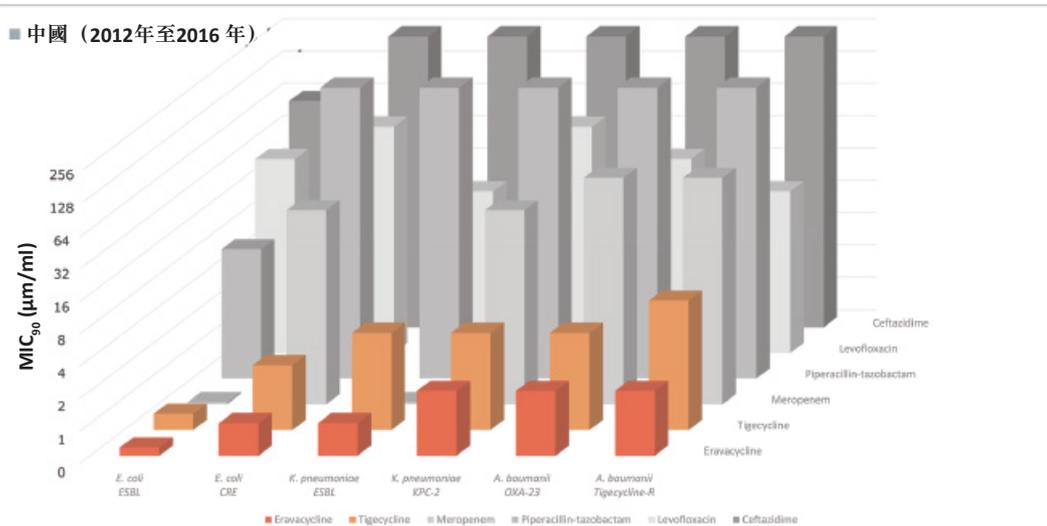
## 業 務

### *Eravacycline*的潛在競爭優勢

我們相信，下列於臨床試驗及臨床前研究中觀察到的eravacycline主要屬性，證明eravacycline為一種安全及有效的cIAI治療方法，並有潛力用於其他嚴重及對生命構成威脅的感染，並使eravacycline有別於其他針對MDR感染（包括MDR革蘭氏陰性感染）的抗生素。

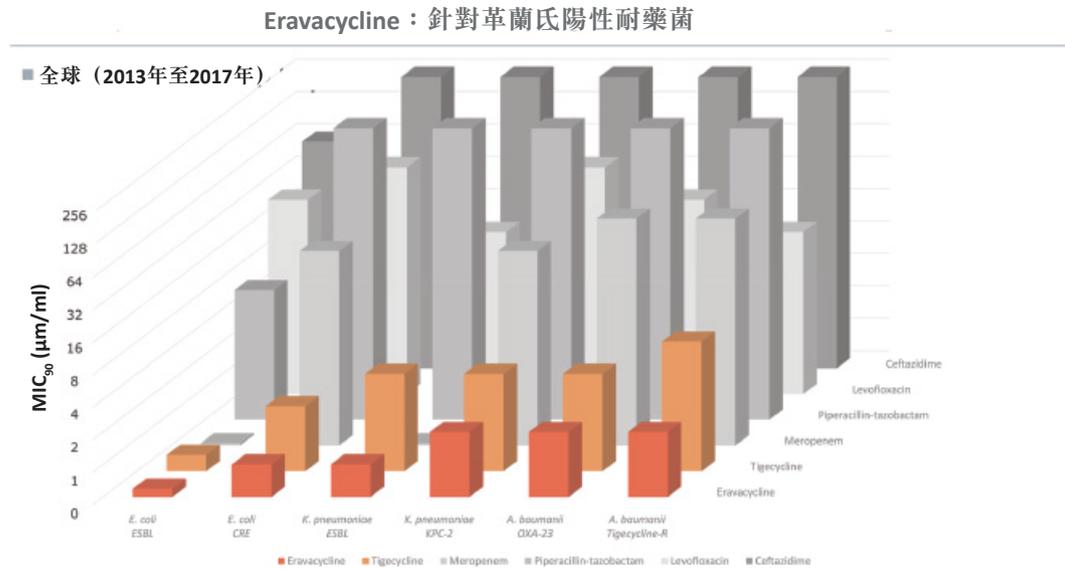
- 提供一系列針對多類MDR革蘭氏陰性、革蘭氏陽性及厭氧病菌，以及非典型生物體（如支原體及軍團菌（為CABP的常見病原體））的活性。於eravacycline IV製劑的2期及3期臨床試驗中，eravacycline對多種MDR革蘭氏陰性、革蘭氏陽性及厭氧病菌展現高治癒率。於體外研究方面，eravacycline對革蘭氏陰性病菌（包括產ESBL腸桿菌目、CRE、MCR-1基因表達病菌、鮑曼不動桿菌（包括耐碳青霉烯毒株）、革蘭氏陽性病菌（包括耐甲氧西林金黃色葡萄球菌（或MRSA）及耐萬古霉素腸球菌（或VRE））及厭氧病原體展現出強大的抗菌活性。由於其全面的覆蓋，我們相信eravacycline有潛力作為治療cIAI的一線經驗單藥治療方法。此外，我們相信eravacycline為具吸引力的替加環素替代品，其體外效價強度改善兩倍至四倍，報告的胃腸道毒性大幅下降（噁心：eravacycline約為6.5%相對替加環素約為26%；嘔吐：eravacycline約為3.7%相對替加環素約為18%），由於現時可供選擇的抗生素治療方法的抗藥性比率不斷上升，故其將可搶佔大量市場機遇。

Eravacycline：針對耐藥菌體外抗菌強效



MIC<sub>90</sub>：最低抑菌濃度：能抑制90%分離菌的最低抗生素濃度

## 業 務



$MIC_{90}$ ：最低抑菌濃度：能抑制90%分離菌的最低抗生素濃度

資料來源：Tetrphase

- **抗耐藥菌活性。**作為fluorocycline，截至目前的體外數據顯示eravacycline較不受在革蘭氏陽性及革蘭氏陰性病原體內發現的一般四環素機制影響。此外，eravacycline對其他類抗生素有耐藥的革蘭氏陰性病原體（包括有多種耐藥性的產超廣譜β-內醯胺酶（ESBL）的腸杆菌、AmpC beta-內醯胺酶及／或碳青霉烯霉）及耐碳青霉烯鮑曼不動桿菌保持體外活性。在至今所進行的全球監測研究中，顯示eravacycline的敏感性隨時間過去只有輕微下降。
- **有利的安全及耐受性特性。**在Tetrphase於截至2018年2月所進行的1期、2期及3期臨床試驗中，Eravacycline的耐受性普遍良好。在調查利用eravacycline治療cIAI的安全性及藥效的2期及3期臨床試驗中，並無患者出現藥物相關的嚴重不良事件，而除出現輕度的注射部位反應、噁心及嘔吐（出現率較對照組（厄他培南及美羅培南）高）外，eravacycline的安全性及耐受性與各項臨床試驗的活性對照組相若。然而，根據已公佈的數據，eravacycline臨床研究發生的胃腸道不良事件則遠低於替加環素(TIG)。此外，由於eravacycline並非β-內醯胺，其為對此類常用抗生素類別有敏感的患者提供另一個治療選擇。
- **以與現時市場上或開發中的四環素不同的方式靶向MDR病菌的活性。**Eravacycline在多種革蘭氏陰性球菌（尤其為CRAB及CRE）的較高體外效價強度令其自競爭對手中突圍而出。Eravacycline亦對MSSA、MRSA、VSE、VRE及其他重要革蘭氏陽性菌屬展現優良的體外抗菌活性。
- **便捷的給藥方案。**我們相信，eravacycline將能夠作為一線經驗性單藥治療，每天用藥兩次，避免了複雜劑量及多種藥物治療的需要。這可能有助於減低藥物相互作用的風險以及聯合用藥方案固有的不良藥物反應。

## 業 務

- 腎功能受損無需調整劑量。與若干其他類別的抗生素(例如β-內酰胺類)不同，eravacycline毋須因患者腎功能受損而調整劑量。除方便之外，這亦確保了腎功能受損的患者不會遭受高藥物水平(可能導致毒性或耐受性下降)或低藥物水平(可能導致功效喪失)的困擾。

### ***Tetraphase*開發*Eravacycline***

#### *用於cIAI的3期臨床試驗*

Eravacycline (Xerava)分別於2018年8月27日獲美國FDA及於2018年9月20日獲歐洲藥品管理局(或EMA)批准用於治療成人的cIAI。Eravacycline的批准乃根據IGNITE (Investigating Gram-Negative Infections Treated with Eravacycline)3期試驗授出。於第一個關鍵的3期試驗(稱為IGNITE-1)中，與厄他培南(屬碳青霉烯，為治療cIAI的標準治療)相比，每日接受兩次eravacycline治療的成人cIAI患者的臨床治愈率達到統計學非劣效達主要療效指標。在本次試驗中，發現eravacycline的耐受性與厄他培南一樣表現良好。於對cIAI患者進行的eravacycline第二個關鍵的3期臨床試驗(稱為IGNITE-4)中，與美羅培南(另一項標準治療)相比，每日使用eravacycline靜脈給藥兩次臨床治愈率達到統計學意義上的非劣性臨床療效這一主要療效指標，而耐受性亦與美羅培南一樣普遍良好。於IGNITE-1及IGNITE-4中，eravacycline於多種耐藥菌感染(革蘭氏陰性、革蘭氏陽性及厭氧菌感染)(包括耐藥菌)患者身上達到高臨床治愈率。

#### *IGNITE-1及IGNITE-4*

##### 研究設計

IGNITE-1及IGNITE-4的設計為隨機、雙盲、雙模擬、多中心、前瞻性、非劣性研究。有關研究將eravacycline靜脈給藥(每12小時1毫克/公斤給藥)與厄他培南靜脈給藥(在IGNITE-1試驗中，1克每24小時給藥)或與美羅培南靜脈給藥(IGNITE-4試驗，每8小時1克給藥)進行比較。試驗的設計符合進行各項試驗時美國FDA有關cIAI的指引。根據美國FDA的指引，各項試驗的主要療效指標為微生物學意向治療(或micro-ITT)分析人群於TOC回診時(即隨機後25至31日)的臨床療效，當中所有納入micro ITT的患者是指隨機接受治療的患者並具有明確分離的引致cIAI起始病菌病原體，且eravacycline及厄他培南對其中至少一種病菌有抗菌活性。根據EMA指引，主要療效指標為修正意向治療(或MITT)族群(包括所有已接受最少一劑試驗用藥的患者)及臨床可評估(或CE)患者分析人群(包括試驗中所有符合主要納入/排除標準，並接受試驗其他重要部分的隨機接受試驗患者)於TOC回診時的臨床療效。於IGNITE-1中，隨機選出270名患者接受eravacycline，另隨機選出271名患者接受厄他培南。於IGNITE-4中，隨機選出250名患者接受eravacycline，另249名患者接受美羅培南。患者須符合以下所有入選標準：因需要介入治療的cIAI住院；年滿18歲或以上；全身炎症反應跡象；cIAI引致的腹痛或腰痛；能夠提供知情同意；及以超聲及影像學檢查確診cIAI。

##### IGNITE-1功效

於2014年12月，Tetraphase宣佈，eravacycline治療TOC回診時的臨床療效統計學非劣效成立，符合美國FDA和EMA指南規定的療效分析標準。療效分析請參閱下表。美國FDA指引下的主

## 業 務

要分析乃採用micro-ITT分析人群根據10%非劣性臨界值進行。根據EMA指引，主要分析乃採用CE及MITT患者分析人群根據12.5%非劣性臨界值進行。

### IGNITE-1：美國FDA的主要功效分析(於TOC回診時的臨床療效)

分析人群	數字(%)		
	Eravacycline， 每12小時 1.0毫克／公斤	厄他培南 每24小時1.0克	差異(95%CI)
修正意向治療	N = 270	N = 268	...
臨床治癒	235 (87.0)	238 (88.8)	-1.80 (-7.4至3.8)
臨床失敗	19 (7.0)	15 (5.6)	...
不確定／缺失	16 (5.9)	15 (5.6)	...
微生物學意向治療	N = 220	N = 226	...
臨床治癒	191 (86.8)	198 (87.6)	-0.80 (-7.1至5.5)
臨床失敗	19 (8.6)	11 (4.9)	...
不確定／缺失	10 (4.5)	17 (7.5)	...
臨床可評估	N = 239	N = 238	...
臨床治癒	222 (92.9)	225 (94.5)	-1.7 (-6.3至2.8)
臨床失敗	17 (7.1)	13 (5.5)	...
微生物學可評估	N = 198	N = 199	...
臨床治癒	181 (91.4)	189 (95.0)	-3.6 (-8.9至1.5)
臨床失敗	17 (8.6)	10 (5.0)	...

資料來源：JAMA Surg. 2017；152(3): 224–232

#### IGNITE-1安全性

在接受eravacycline治療的患者中，有41.8% (113/270)出現治療後不良事件(TEAE)，而接受厄他培南治療的患者中則有27.9% (75/268)出現TEAE。需要注意所報告的TEAE比率包括所有事件，而不論其與受研藥物是否有關連；於各治療組別所報告的事件中，不足一半被認為與受研藥物有關。在兩個治療組別中，出現嚴重TEAE(包括威脅生命及致命事件)的患者人數及百分比相約：eravacycline有15人(5.6%)及厄他培南有16人(6.0%)。各治療組出現嘔吐、貧血、發熱及腹瀉TEAE(按標準醫學用辭計算)的患者數目相當。其中例外者為噁心及靜脈炎：在eravacycline群組中有22名患者出現噁心(8.1%)，於厄他培南群組則為2名(0.7%)；在eravacycline群組有8名患者出現靜脈炎(3.0%)，於厄他培南群組則為1名(0.4%)。

#### IGNITE-4有效性數據

於2017年7月，Tetraphase宣佈，根據美國FDA及EMA定下的指引，eravacycline與美羅培南在治療TOC回診時臨床療效作為主要療效指標統計學非劣性成立。美國FDA指引下的主要功效分析乃採用micro-ITT群族12.5%非劣性臨界值進行。根據EMA指引，主要分析乃採用MITT及CE患者群族12.5%非劣性臨界值進行。

## 業 務

### IGNITE-4：美國FDA的主要療效分析(TOC回診時的臨床療效)

分析人群	Eravacycline	美羅培南	差異(95% CI)
修正意向治療	N = 250	N = 249	...
臨床治癒.....	231 (92.4)	228 (91.6)	0.8 (-4.1、5.8)
臨床失敗.....	7 (2.8)	9 (3.6)	...
不確定／缺失.....	12 (4.8)	12 (4.8)	...
微生物學意向治療	N = 195	N = 205	...
臨床治癒.....	177 (90.8)	187 (91.2)	-0.5 (-6.3、5.3)
臨床失敗.....	7 (3.6)	7 (3.4)	...
不確定／缺失.....	11 (5.6)	11 (5.4)	...
臨床可評估	N = 225	N = 231	...
臨床治癒.....	218 (96.9)	222 (96.1)	0.8 (-2.9、4.5)
臨床失敗.....	7 (3.1)	9 (3.9)	...
不確定／缺失.....	0	0	...
微生物學可評估	N = 174	N = 194	...
臨床治癒.....	167 (96.0)	187 (96.4)	-0.4 (-4.9、3.8)
臨床失敗.....	7 (4.0)	7 (3.6)	...
不確定／缺失.....	0	0	...

資料來源：Clin Infect Dis. 2019年9月15日；69(6): 921-929.

#### IGNITE-4安全性

在eravacycline群組中有37.2% (93/250)的患者出現TEAE，而美羅培南群組則為30.9% (77/249)。需要重點注意的是，所報告的TEAE率包括所有事件(不論其與試驗用藥的關係)；每個治療組別中所報告的事件中不足一半被視為與試驗用藥有關。接受eravacycline治療的患者中最常見的AE為噁心(4.8%)、嘔吐(3.6%)、輸液部位靜脈炎(3.2%)及腹瀉(2.4%)，各項在eravacycline群組出現的次數均較美羅培南組略高。

值得注意的是，誠如下表所示，根據IGNITE-1及IGNITE-4的匯總分析，eravacycline於帶革蘭氏陰性病原體(包括耐藥菌株)的患者中有高臨床治癒及微生物殺滅率。

<u>基線病原體(數目／總數目)</u>	<u>Eravacycline</u> 百分比%
腸桿菌目(277/314).....	88.2
CEPH-R (38/42).....	90.5
已確認ESBL (32/36).....	88.9
已確認CRE (1/1).....	100
MDR (35/39).....	89.7
不動桿菌屬(13/13).....	100
CEPH-R (13/13).....	100
已確認ESBL (5/5).....	100
已確認CRAB (3/3).....	100
MDR (12/12).....	100

資料來源：Tetraphase

#### IGNITE-2及IGNITE-3

Tetraphase曾進行兩項3期試驗(IGNITE-2及IGNITE-3)以評估在治療複雜性泌尿道感染(或cUTI)患者時，每日一次靜脈(IV)注射eravacycline在功效及安全性上與左氧氟沙星及厄他培南

## 業 務

進行比較。該兩次試驗均並無顯示在微生物學意向治療(micro-ITT)分析人群族群中於療效評估回診時，eravacycline在多個時間點(靜脈iv治療結束時、療效評估回診時及治療後回診時)未能在對臨床治愈及微生物學成功的匯總療效指標達成非的功效無劣效性，因此eravacycline在美國及歐盟並不適用於未獲得治療複雜性泌尿道感染批准。

### *在我們的地域內的臨床開發活動及臨床開發計劃*

我們已於中國完成PK橋接試驗，並正於中國在cIAI患者身上進行3期臨床試驗，我們相信有關試驗將可作為於中國提交NDA的基礎。根據Tetrphase所產生的臨床數據，我們於2020年4月獲批准在新加坡使用eravacycline治療cIAI，並預期於2020年年底前在新加坡開展商業活動。

### *於中國的PK橋接試驗*

自向Tetrphase引進eravacycline的授權以來，我們已完成一個單中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照的臨床研究，以評估於健康的中國受試者身上進行單劑量及多劑量eravacyclineIV注射的PK、安全性及耐受性。研究中的單劑量份量包括三個遞增劑量組別(0.5毫克/公斤；1毫克/公斤；及2毫克/公斤)。研究中的多劑量份量包括單一的1毫克/公斤劑量組別。受試者在進行單劑量研究後，在經過10天的清洗期後，可進入多劑量試驗組(連續10天，每12小時1毫克/公斤)。受試者完成最少5天的用藥(連續9劑)後，在注射最後一劑後即完成所有研究程序。

該研究納入二十九名健康的中國受試者參與。隨機抽取進行單劑量試驗的28名受試者分為3個劑量組別(每個組別有2名安慰劑治療)，所有受試者均獲注射單劑量的試驗用藥品，並跟從方案規定的研究程序完成單劑量期研究。隨機抽取合共12名受試者進行多劑量測試(當中2名受試者接受安慰劑治療，11/12受試者由單劑量1毫克/公斤組開始進行)。每名受試者在多劑量期注射最少一劑試驗用藥品。三名受試者完成所需的完整給藥期給藥及研究程序，9名受試者由於AE提前結束治療，其中包括3名提前退出的受試者。

於單劑量IV注射0.5毫克/公斤、1毫克/公斤及2毫克/公斤及多劑量給藥後，eravacycline在健康中國受試者上的PK參數與中國境外受試者的PK參數大致一致。Eravacycline在人體的分佈及排除在所有劑量組別均相似。Eravacycline廣泛分佈於人體內，組織穿透力強。在所有單一劑量組別中，eravacycline的C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-12h</sub>、AUC<sub>0-24h</sub>及AUC<sub>0-inf</sub>隨劑量增加而上升。於每個組別中，V<sub>d</sub>為233.8 L、279.4 L及265.5 L。T<sub>1/2</sub>介乎15.42至20.27小時。C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-last</sub>及AUC<sub>0-inf</sub>與劑量成比例。以每12小時1毫克/公斤進行的多劑量eravacycline IV注射的結果顯示在第4日達到穩定狀態。T<sub>1/2</sub>平均數為29.64小時，清除率則為10.2 L/h。在多劑量用藥後，會有一定水平的eravacycline在人體內積聚。

Eravacycline建議的目標劑量(每12小時1毫克/公斤)對健康的中國受試者屬安全。Eravacycline對中國受試者的安全性及耐受性與Tetrphase所進行的1期臨床研究的結果相似。在單劑量及多劑量期研究的24名受試者中，合共報告118宗治療後不良事件(TEAE)。有關TEAE的嚴重程度介乎輕度至中等。於研究期間，並無有關嚴重不良事件的報告，亦無受試

## 業 務

者死亡。所報告的AE與eravacycline過往出現的AE及其他四環素抗生素已知的安全資料一致。所有AE已於研究完成前自愈。

### *繼續進行對cIAI的3期臨床試驗*

於2018年10月，我們收到國家藥監局的IND批准，可於中國進行使用eravacycline治療cIAI 3期臨床試驗。我們於2019年4月開展該項試驗。本註冊性試驗針對cIAI患者對比厄他培南橋接試驗。我們計劃按1:1的比例隨機招募約150名患者。主要療效指標將為療效評估時的臨床療效。次要療效指標將為多個其他不同時間點的臨床治癒率及微生物學治癒率。截至2020年6月底，本試驗已納入125名受試者，共涉及27家臨床機構。

### *臨床開發計劃*

我們計劃繼續推進中國cIAI 3期註冊性試驗，預期將於2020年下半年完成，其後將於2021年上半年向國家藥監局提交NDA。

我們計劃於中國開發eravacycline用於社區獲得性細菌性肺炎(CABP)的臨床試驗。我們計劃於2020年下半年向國家藥監局提交IND進行一項3期註冊性試驗，計劃在中度至嚴重CABP住院患者中進行eravacyclin與標準治療的臨床療效比較。

### *重大通訊*

於2018年10月，我們獲得國家藥監局的IND批准，以於中國進行eravacycline治療cIAI的3期臨床試驗。國家藥監局並無對建議試驗的設計提出負面反饋。我們概不知悉有任何法律申索或訴訟可能會對我們開發eravacycline造成不利影響。截至最後實際可行日期，我們尚未就eravacycline的法規審查或批准過程而收到對我們臨床開發計劃所提出的異議。

### *許可、權利及責任*

我們於2018年2月與Tetraphase訂立許用協議，我們獲授eravacycline的商業化權利，可於中國大陸、台灣、香港、澳門、南韓及新加坡將其用於治療cIAI及其他適應症。於2019年7月，我們修訂與Tetraphase的現有許用協議，將商業化權利擴大至馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓。有關詳情，請參閱下文「— 許可協議概覽 — Eravacycline」。

## 業 務

我們未必能最終成功開發及推銷ERAVACYCLINE。

### Etrasimod

#### Etrasimod：潰瘍性結腸炎及其他自身免疫性疾病

- |          |   |
|----------|---|
| 疾病概覽     | <ul style="list-style-type: none"><li>• 炎症性腸病(例如潰瘍性結腸炎(UC)及克隆氏症(CD))乃胃腸道的慢性炎症。潰瘍性結腸炎、克隆氏症及其他自身免疫性疾病(例如異位性皮膚炎(AD))在中國歷來診斷及治療不足。</li><li>• 於2019年，中國異位性皮膚炎市場規模為人民幣34億元。於2019年，中國整體自身免疫病市場規模為人民幣162億元。</li></ul>   |
| 產品簡介     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Etrasimod乃針對自身免疫及炎症介導疾病而開發的新一代口服嚴格選擇的S1P受體調節劑，我們認為，Etrasimod如最終取得監管部門批准，具有同類最佳潛力。</li><li>• Etrasimod已達到預定療效終點，且在中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的隨機、雙盲2期臨床研究中耐受性良好。於2期研究的34週開放標籤擴展(或OLE)中，etrasimod展現出長期持久的臨床緩解率，且在該項研究中耐受性普遍良好。</li><li>• etrasimod擁有口服配方，並展現出與標準治療的生物製劑相當的臨床療效，倘最終獲監管部門批准，其將處於有利位置，成為中國中重度潰瘍性結腸炎的首選治療藥物。</li></ul> |
| 開發狀況及催化劑 | <ul style="list-style-type: none"><li>• 開發中—潰瘍性結腸炎的3期註冊試驗</li><li>• 2021年—完成潰瘍性結腸炎3期註冊試驗的招募工作</li></ul>   |

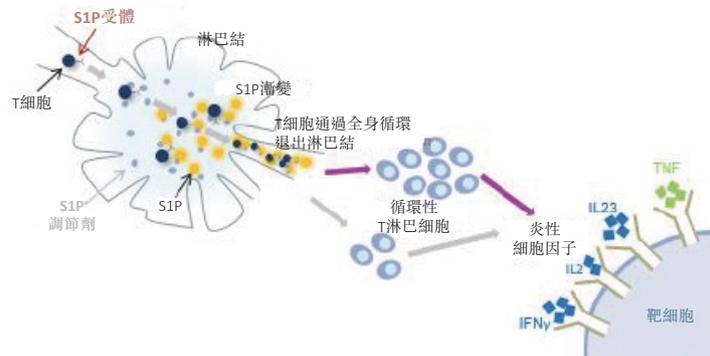
Etrasimod乃新一代、口服、高度選擇性S1P受體調節劑，我們認為，Etrasimod如取得監管部門批准，具有同類最佳潛力。其由我們的授權合作夥伴Arena Pharmaceuticals或Arena發現，旨在通過選擇性靶向S1P受體亞型1、4及5提供系統性及局部細胞調節。Etrasimod於許多自身免疫及炎症介導疾病中具有治療潛力，例如炎症性腸病(包括潰瘍性結腸炎及克隆氏症)。於美國，在常規治療(例如氨基水楊酸酯、皮質類固醇及免疫調節劑)無效後，生物製劑常被用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎及克隆氏症患者，但在中國，由於一般不會提供生物療法或難以負擔，故治療格局有所不同。我們認為，Etrasimod由於具有口服配方，且根據已有的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎患者的2期數據，其展現出與生物製劑相當的臨床療效，故擁有成為中國中度至重度潰瘍性結腸炎及克隆氏症的一線治療藥物的潛力。

於2017年12月，我們與Arena就etrasimod的開發及商業化訂立合作及許可協議，後於2019年1月經修訂及重列。根據該協議，Arena特授予我們一項獨家(受Arena特所保留的若干權利所規限)及須支付版權費的許可，以在中國大陸、台灣、香港、澳門及韓國開發、製造及商品化etrasimod的口服製劑，並用於人類的所有用途。

## 業 務

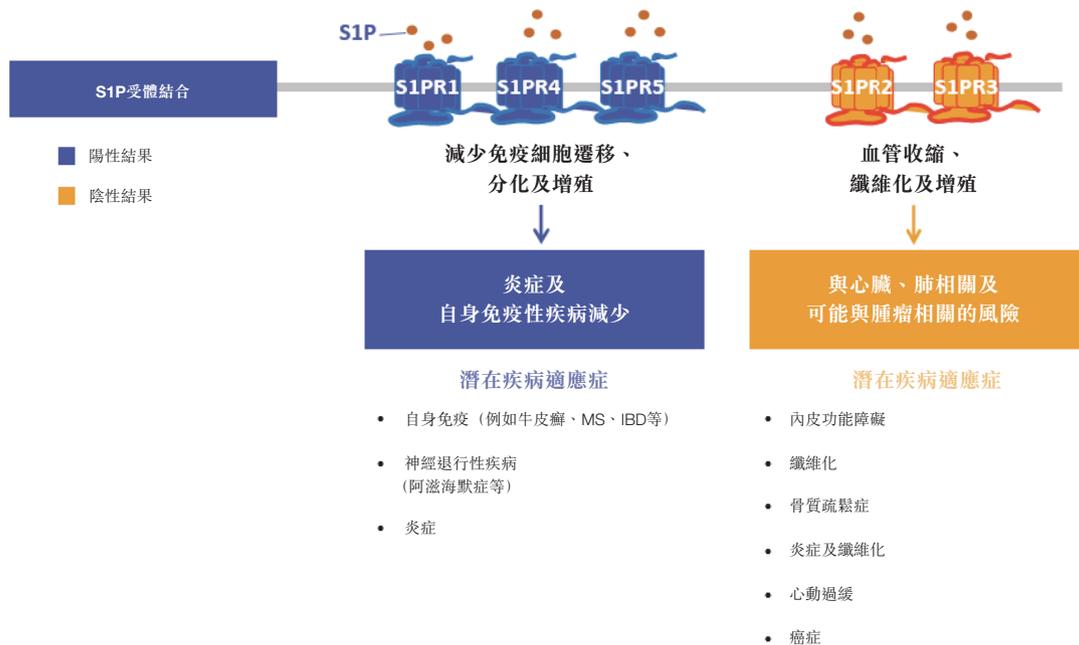
### 作用機制

經證實，S1P受體參與數種生物學反應的調節，包括從淋巴結到外周血的淋巴細胞輸送。通過減少淋巴結中的淋巴細胞亞群遷移，循環血液中可用的免疫細胞減少，從而減輕組織損傷。



資料來源：弗若斯特沙利文報告

與上一代S1P受體調節劑不同，etrasimod旨在通過選擇性靶向S1P受體亞型1、4及5來提供全身及局部細胞調節，同時避免與潛在嚴重不良事件相關的亞型2及3。



資料來源：Arena

### 目前的治療選擇及局限性

#### 炎症性腸病

炎症性腸病(例如潰瘍性結腸炎(UC)及克隆氏症(CD))乃胃腸道的慢性炎症。該兩種疾病均會對患者的生活質量產生重大影響，且在許多情況下可能會極具侵襲性及致殘性。潰瘍性

## 業 務

結腸炎的特徵是粘膜炎僅限於結腸，在約95%的病例中累及直腸，並可能擴展至涉及部分或全部大腸。相反，克隆氏症的特徵是全層炎症，可能發生在胃腸道的任何部位，但最為典型的是累及迴腸末端及結腸，並導致形成瘻管及癍痕。潰瘍性結腸炎及克隆氏症的症狀可能會有所不同，具體取決於炎症的部位及嚴重程度，但最常見的是腹瀉、腹部絞痛及直腸出血。

### A. 潰瘍性結腸炎(UC)

根據弗若斯特沙利文報告，氨基水楊酸酯為成人UC一線治療的SOC，該類藥物大體對輕度至中度疾病有效。皮質類固醇通常對中度至重度UC患者有效，但出於安全考慮不能長期使用。與中國（仍有大量未滿足醫療需求）的患者相比，美國的中重度UC患者有更多治療選擇，包括生物療法。由於歷史原因，中國僅分別於2019年及2020年批准英夫利昔單抗及維多珠單抗這兩種生物製劑治療UC，而在美國，阿達木單抗、戈利木單抗、英夫利昔單抗及維多珠單抗均獲推薦選用，且通常用於中度至重度UC。然而，在接受生物製劑治療的患者中，約40%至55%的患者無應答，而65%至80%的患者未達到完全緩解。此外，對生物製劑存在應答的患者可能會由於耐藥性的發展而逐漸失去應答。此外，當前常規免疫抑制劑及抗TNF $\alpha$ 藥物與惡性腫瘤及機會性感染的關聯並不理想。最後，皮下或靜脈給藥途徑並不方便。綜上所述，該等情況表明，一種有效且耐受良好的口服小分子藥物可能會在中國確立為UC的標準治療。

### B. 克隆氏症(CD)

根據弗若斯特沙利文報告，克隆氏症的治療選擇是基於對疾病狀況（如感染狀況）的總體評估。就輕度疾病患者而言，治療選擇包括氨基水楊酸及布地奈德。就中度疾病患者而言，皮質類固醇是主要的系統治療選擇，而硫唑嘌呤、6-MP及甲氨蝶呤可用於維持治療。就重症患者而言，口服或靜脈注射糖皮質激素是主要的治療選擇，而廣譜抗生素（例如環丙沙星及甲硝唑）則用於治療感染患者。英夫利昔單抗及阿達木單抗是中國僅有的獲准用於克隆氏症治療的抗TNF $\alpha$ 劑，可單獨或與硫唑嘌呤聯合用於治療具有數種高風險因素的中度至重度克隆氏症患者。根據中國的治療指南，對於無法負擔生物治療費用的患者，推薦將沙利度胺超指征用於CD。然而，療效及副作用與劑量直接相關，建議在初始階段以75毫克/天服用。

與UC一樣，中重度CD人群中仍存在大量未滿足的需求。對於提供改善誘導及／或維持緩解的治療，以及改進誘導粘膜癒合、無皮質類固醇緩解和瘻管閉合功效的療法存在巨大需求。

治療炎症性腸病的重要目標是誘導及持續緩解疾病，同時改善患者的生活質量。目前可用的治療選擇在長期功效及副作用方面具有局限性，給藥方案複雜，且經常不能誘導或維持緩解。

## 業 務

### 異位性皮膚炎(AD)

異位性皮膚炎為一種慢性炎性皮膚病，其特徵是皮膚乾燥、瘙癢及復發性病變。異位性皮膚炎嚴重影響生活質量，包括潛在職業、社會及心理障礙。異位性皮膚炎的病理乃由受損皮膚上皮屏障、微生物群變動及由活化免疫細胞(包括浸潤性T細胞及樹突狀細胞)導致的異常炎症共同造成。

在中國，有數種治療選擇，包括基礎治療(以保護皮膚屏障(例如保濕霜))、局部治療、全身治療、中藥及紫外線治療。局部療法包括皮質類固醇、鈣調神經磷酸酶抑制劑(他克莫司及吡美莫司)及抗菌劑。全身療法包括抗組胺藥及抗炎介質(第一代或第二代抗組胺藥、血栓烷A2抑制劑及白三烯受體拮抗劑)、全身抗感染藥(紅霉素家族及四環素家族)、免疫抑制劑(環孢霉素及甲氨蝶呤)及輔助療法(甘草酸劑)。安全問題限制了長期使用當前治療方案，對兒童而言尤甚，原因為兒童體表面積與質量的比率上升，導致吸收及全身暴露增加。此外，據報導，當前治療選擇與副作用有關，包括應用部位的灼傷及刺痛。IL-4R $\alpha$ 抗體dupilumab在美國通常用於治療中度至重度異位性皮膚炎，最近已在中國獲得批准，但尚未得到廣泛使用。

### 中國的市場機會

我們認為，中國對在誘導及維持治療方面有效且副作用小的不同的口服藥物仍存在巨大的未滿足醫療需求。由於環境因素、腸道感染源以及飲食及生活方式變動，中國的潰瘍性結腸炎及克隆氏症患病率一直在上升。

### 潰瘍性結腸炎的市場機會

在中國，潰瘍性結腸炎的發病率及患病率一直在穩步上升。根據弗若斯特沙利文報告，於2019年，中國的潰瘍性結腸炎患病人數由2015年的279.8千增加至400.2千，複合年增長率為9.4%。預計到2024年及2030年將分別達到586.7千及918.3千，複合年增長率分別為7.9%及7.8%。在中國，按銷售額計，異位性皮膚炎市場的市場規模於2019年為人民幣34億元，預計到2024年將增長至人民幣81億元，於2019年至2024年的複合年增長率將為18.9%。預計到2030年，中國異位性皮膚炎的市場規模將進一步增長至人民幣156億元，於2024年至2030年的複合年增長率將為11.5%。

## 業 務

以下概述etrasimod及其在中國治療潰瘍性結腸炎的直接競爭藥物之間的比較情況。

### Etrasimod於潰瘍性結腸炎的競爭格局

	Etrasimod (Everest / Arena)	Ozanimod (BMS)	CBP-307 (蘇州康乃德)	Upadacitinib (艾伯維)	維多珠單抗 (武田)	英夫利昔單抗 (楊森)	Risankizumab (艾伯維)
於中國的現狀	3期	1期	2期	3期	已上市	已上市	3期
MoA/目標	S1P 受體調節劑			JAK1	整合素α4β7	TNFα	IL-23
MoA 競爭優勢	調節並有效抑制S1P受體的功能、防止淋巴細胞進入循環系統，因此減少以T細胞為介導的組織炎症			選擇性地結合靶標並防止循環中的淋巴細胞運輸進入或作用於效應位點，從而抑制炎症反應。因此，在若干情況下（例如JAK1抑制劑）可能導致整體免疫功能下調。			
選擇性	<ul style="list-style-type: none"> <li>第2代</li> <li>選擇性結合S1P<sub>1,4,5</sub>受體，可能具有更好的療效</li> <li>對S1P<sub>2,3</sub>受體無作用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>第2代</li> <li>選擇性結合S1P<sub>1,5</sub>受體</li> <li>無法靶向到S1P<sub>4</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>第2代</li> <li>選擇性結合S1P<sub>1,5</sub>受體，無法靶向到S1P<sub>4</sub></li> </ul>				
PK, PD 特性	<ul style="list-style-type: none"> <li>半衰期：1至1.5天</li> <li>起效及失效快</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>半衰期：17至21小時</li> <li>起效及失效較慢</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>半衰期：1至1.5天</li> <li>起效及失效快</li> </ul>				
給藥方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>口服</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>口服</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>口服</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>口服</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>靜脈注射(IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>靜脈注射(IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮下(SC)</li> <li>靜脈注射(IV)</li> </ul>
測定法	<ul style="list-style-type: none"> <li>無測定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>7天測定<sup>(4)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>未報告</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>無測定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>常規監測</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>常規監測</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>常規監測</li> </ul>
功效	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床緩解率：第12週時30.6%* (ph2, 2毫克)</li> <li>內鏡改善：41.8%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床緩解率：第8週時16.4%* (2期，1毫克)</li> <li>內鏡改善：34%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>尚不可用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床緩解率：第8週時13.5%* (2b期，30毫克)</li> <li>內鏡改善：26.9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床緩解率：第6週時16.9%* (3期，300毫克)</li> <li>內鏡改善：41-52%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床緩解率：第8週時39%* (3期，300毫克<sup>(3)</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>尚不可用</li> </ul>
安全性 <sup>(1)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>輕度至中度不良事件</li> <li>心率降低：&lt;3.2次/分<sup>(2)</sup></li> <li>無測定</li> <li>黃斑水腫：0%</li> <li>肝酶升高：與安慰劑相比無升高</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>輕度至中度不良事件</li> <li>心率降低：於測定首日1.2次/分（未達治療劑量）</li> <li>黃斑水腫：0.3%</li> <li>肝酶升高：10%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>詳情尚未報告</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>黑框警告：形成血栓、感染及惡性腫瘤的風險</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>警告：過敏反應及感染</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>黑框警告：嚴重感染、惡性腫瘤等風險</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>警告：感染及結核病</li> </ul>

\* 於三城MCS

資料來源：希斯泰爾與沙利文行業報告。

附註：該等臨床數據源自多種醫學刊物，而非直接研究。因此，該等數據僅供參考，且可能無法直接比較。

(1) Etrasimod安全性數據來自潰瘍性結腸炎的2期OASIS試驗；Ozanimod數據則來自多發性硬化症的3期試驗。

(2) 指首24個小時的平均心率降低次數。

(3) 美國FDA標籤顯示每劑量5毫克/公斤，乃根據每位成人的平均體重60公斤計算得出。

(4) 用於發性硬化症的指標。

### 克隆氏症市場機會

中國克隆氏症患者數由2015年的81.1千增至2019年的133.8千，複合年增長率為13.3%。預計於2024年，患者數將達到202.0千，2019年至2024年的複合年增長率將達8.6%，到2030年將達到282.7千，2024年至2030年的複合年增長率將達5.8%。

我們認為，在中國，潰瘍性結腸炎及克隆氏症可能未得到充分診斷及治療，主要由於治療標準的差異、缺乏生物製劑的途徑以及對疾病的認識不足所致。與東亞其他若干國家相比，中國的潰瘍性結腸炎及克隆氏症患病率要低得多。例如，中國於2019年每十萬人口中潰瘍性結腸炎及克隆氏症的患病率分別為28.6例及9.5例，而日本於2005年則分別為63.6例及21.2例。我們認為，診斷及治療率的提高將進一步拓闊Etrasimod在中國的潛在市場。

### 異位性皮膚炎的市場機會

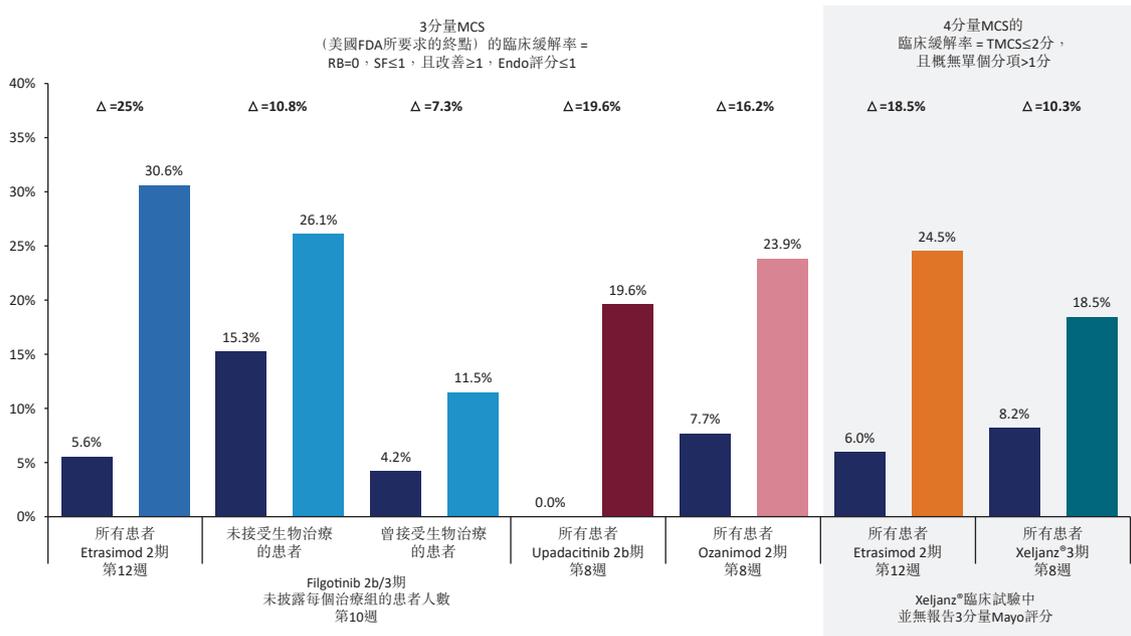
我們亦認為，在中國，針對異位性皮膚炎的藥物仍然存在巨大的未滿足醫療需求。中國異位性皮膚炎的患者數於2019年為61.5千，預計到2024年將達到63.9千，2019年至2024年的複合年增長率將為0.8%，然後於2030年將達到65.9千，2024年至2030年的複合年增長率將為0.5%。在中國，患者被推薦使用中藥治療異位性皮膚炎。

## 業 務

### 競爭優勢

Etrasimod為一種試驗用、口服、新一代、嚴格選擇的S1P受體調節劑，具有同類最佳的治療多種免疫介導的炎症性疾病的潛力。我們認為，在臨床試驗及臨床前研究中觀察到的etrasimod的以下關鍵屬性，將etrasimod與炎症性腸病發展中的其他藥物(包括其他S1P調節劑、其他口服藥物(例如JAK抑制劑)及腸胃外給藥的生物製劑)區分開來，如抗TNF- $\alpha$ 抑制劑。

- *Etrasimod*的高度選擇性S1P調節(S1P<sub>1,4,5</sub>)可在避免脫靶活動的同時減輕炎症。與芬戈莫德(一種非選擇性S1P調節劑，於2010年或美國FDA批准用於多發性硬化症)相比，etrasimod在受體結合(S1P<sub>1,4,5</sub>)上具有高度特異性活性，有助於減少免疫細胞的遷移、分化及增生，從而導致炎症減少，同時避免與潛在心臟、肺及腫瘤相關風險有關的S1P受體亞型2及3。在etrasimod的2期OASIS試驗中，並無觀察到任何脫靶活性的證據。
- 根據現有數據，*etrasimod*可能具有同類最佳的緩解率。儘管尚未進行頭對頭的臨床試驗，且必須謹慎進行不同試驗間的比較，但在Arena的2期OASIS試驗中，etrasimod對中度至重度活動性潰瘍性結腸炎患者的臨床緩解率(24.5%)在數據上要高於在另一項2期試驗中，ozanimod(一種S1P<sub>1</sub>及S1P<sub>5</sub>受體的口服選擇性激動劑，近期報告了其對治療中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的陽性結果的頂線3期數據)的臨床緩解率(16.4%)。此外，於etrasimod的2期OASIS開放標籤擴展研究中，在2毫克etrasimod於第12週達到臨床反應或臨床緩解的患者中，有75%的患者在治療46週時均達到了持續臨床緩解。



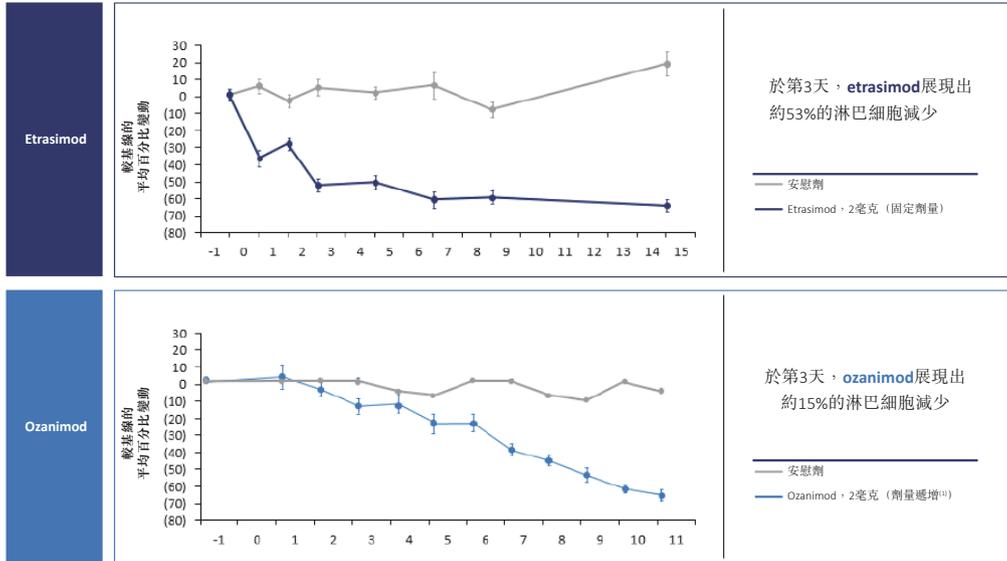
附註: TMCS = Mayo總分; RB = 血崩出血; SF = 大便次數; 內鏡 = 內窺鏡檢查, 並無可用的直接面對面數據; 建議於比較臨床研究中的數據時謹慎行事

- *Etrasimod*的起效及失效快。據觀察，etrasimod引起淋巴細胞減少的起效更快，3天內較基線下降53%，而ozanimod在同一時期僅顯示15%的淋巴細胞減少。此外，etrasimod的終

## 業 務

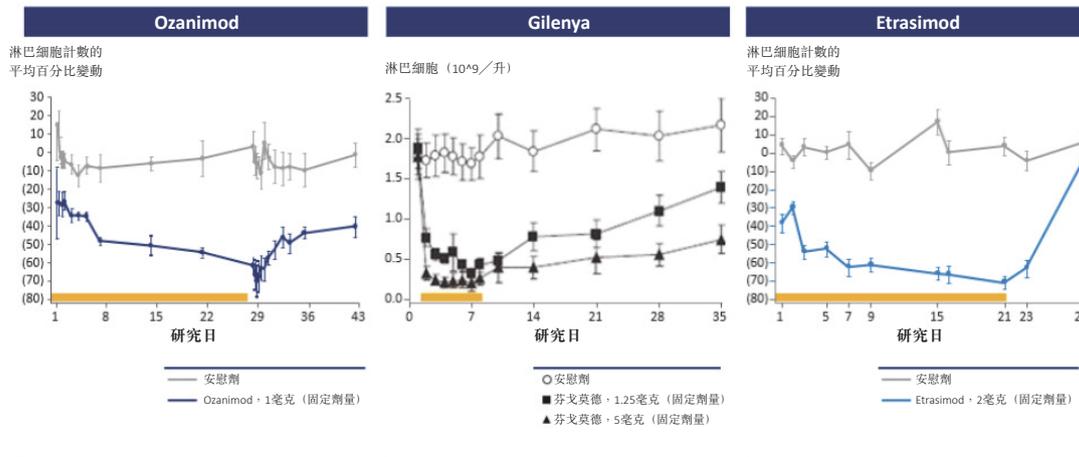
末半衰期約為1至1.5天，而ozanimod的終末半衰期則為10至13天。因此，在停止etrasimod治療後，淋巴細胞水平恢復更快，如下圖所示。

### Etrasimod的起效快(1期數據)



資料來源：Arena  
附註：數據截至第11天(ozanimod)及第15天(etrasimod)，以顯示治療起效。從單獨研究所收集的數據—無法直接比較  
(1) 於ozanimod劑量遞增後(第1至3天為0.3毫克/天；第4及5天為0.6毫克/天；第6及7天為1毫克/天；以及第8至10天為3毫克/天)

### Etrasimod的失效快



資料來源：Arena  
附註：從單獨研究所收集的數據—無法直接比較

- **Etrasimod**便於管理且所需檢測最少。**Etrasimod**可口服給藥，且根據現有臨床數據，在治療開始時毋須劑量滴定。與具有不同作用機制的已經用於IBD治後的JAK抑制劑及腸胃外生物製劑等相比，其無需常規監測即可用於IBD治療。胃腸外生物製劑包括抗TNF- $\alpha$

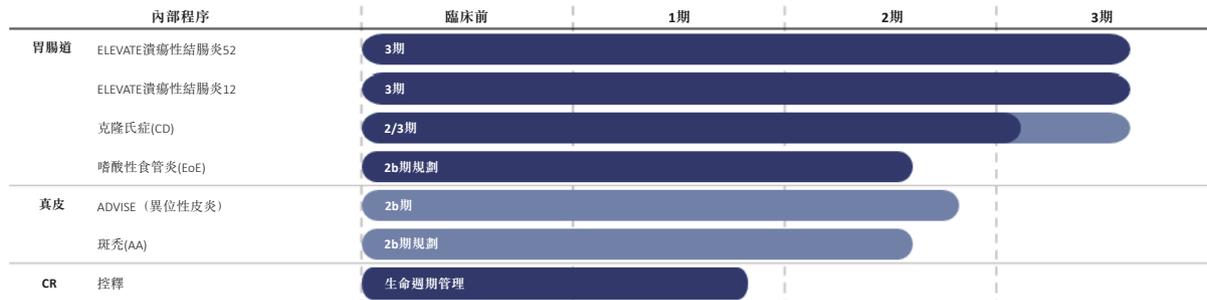
## 業 務

抗體、抗IL 23抗體及抗整合素受體抗體。值得注意的是，口服JAK抑制劑會遭受藥物相關不良事件的困擾，其針對感染、心血管疾病死亡率、惡性腫瘤及血栓形成併發症的黑框警告尤其突出。此外，潰瘍性結腸炎中的JAK效應不明顯，需要進行常規監測，因為其證實Hb、ANC、ALC及LFT會出現變化。迄今為止，在etrasimod臨床研究中，未觀察到LFT升高、PFT異常或黃斑水腫。

### ***Arena對Etrasimod的開發***

下文載列我們的許可合作夥伴Arena臨床開發Etrasimod的狀況概要。作為etrasimod在大中華地區的獨家授權持有人，我們認為etrasimod很有資格成為中國中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的首選治療藥物。我們已在中國完成PK橋接的1期臨床試驗，並且正在我們獲許可地區進行潰瘍性結腸炎的3期註冊性試驗。此外，根據Arena於廣泛的其他項目(包括克隆氏症、異位性皮膚炎、EOE及AA)中的數據讀取，我們亦計劃通過聯合全球3期研究來評估開發etrasimod應用於這些適應症中的選擇。

### **Arena對Etrasimod的開發狀況**



資料來源：Arena

### **潰瘍性結腸炎臨床試驗**

#### *正在進行的3期臨床試驗*

Arena目前正在為患有潰瘍性結腸炎的患者(ELEVATE潰瘍性結腸炎)開展etrasimod期全球臨床計劃。

#### 研究設計

目前正於潰瘍性結腸炎的兩項3期全球註冊研究中對Etrasimod進行評估。2019年6月，ELEVATE UC52研究的第一例受試者接受了治療劑量，此乃ELEVATE潰瘍性結腸炎3期註冊計劃中兩項評估2毫克etrasimod治療中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的註冊試驗中的第一例受試者。ELEVATE UC52乃一項2:1隨機、雙盲、安慰劑對照、為期一年的試驗，旨在評估每天服用一次2毫克etrasimod於12週及52週後的療效及安全性。主要終點為美國FDA所要求的三項改良Mayo評分，在2期OASIS研究中，etrasimod顯示出優於安慰劑的益處。關鍵次要終點包括etrasimod在長達52週的治療時間點上對該等受試者的臨床應答、症狀應答及緩解、內鏡改善、無皮質類固醇緩解及粘膜癒合的療效。ELEVATE UC 52研究將招募約370名受試者，

---

## 業 務

---

並在40多個國家／地區進行。Arena預期將於2020年下半年啟動第2項3期試驗，即ELEVATE UC12，這是一項針對330名受試者的為期12週誘導期試驗。

Arena預期將於2021年底前報告ELEVATE UC 12及52的頂線數據。

### *已完成2期OASIS試驗*

於2015年，Arena發起OASIS，其為一項劑量探索研究，該研究是etrasimod在中度至重度活動性潰瘍性結腸炎者中進行的12週隨機、雙盲、安慰劑對照的跨國2期臨床試驗。於2018年，Arena宣佈OASIS的主要結果。於2019年，Arena宣佈來自34週OASIS試驗2期的開放標籤擴展進行的(或OLE)的陽性結果。

### 研究設計

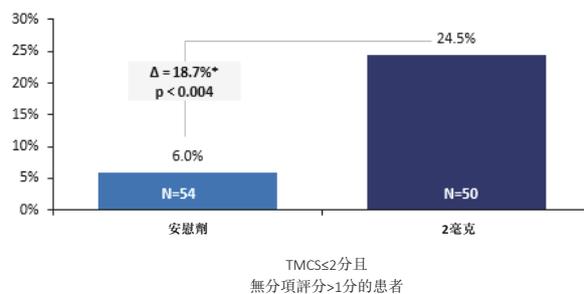
OASIS研究旨在研究劑量反應及將活性藥物組與安慰劑組進行比較。該試驗評估了在156名患者中，1毫克及2毫克etrasimod與安慰劑相比在多項療效指標(包括三項部分Mayo臨床評分、臨床緩解、臨床應答及內鏡改善)方面的有效性。OASIS的OLE招募了118名患者(佔OASIS研究完成者的84%)，其中22名完成者亦接受2毫克OASIS的治療，共使用etrasimod治療46週。

## 業 務

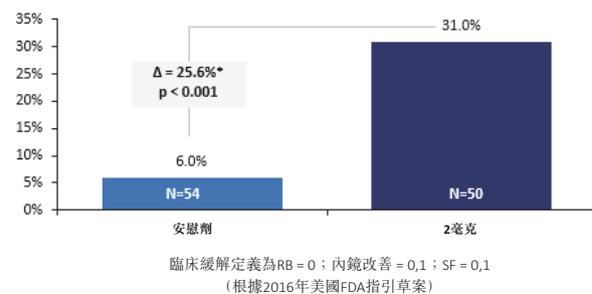
### 功效

在OASIS中，etrasimod於多項Mayo評分中均展現出強大療效，臨床症狀迅速改善。於治療12週後，改良Mayo臨床評分(三分量Mayo臨床評分)在安慰劑組中相對基線降低了1.50，在1毫克的etrasimod組中降低了1.94 (P=.146)，在2毫克的etrasimod組中降低了2.49 (P=.009)。患者於第12週時發生內鏡改善(分項得分0或1)的患者比例為：服用安慰劑為17.8%，服用1毫克etrasimod組為22.5% (P=.306)，及服用2毫克etrasimod組為41.8% (P=.003)。第12週達到臨床緩解的患者比例為：服用安慰劑組為8.1%，服用1毫克etrasimod組為16.0%，及服用2毫克etrasimod組為33.0%。與安慰劑相比，在其他探索性終點(包括基於Mayo臨床評分的臨床反應、組織學改善及組織學緩解)方面，2毫克etrasimod優勢明顯。與安慰劑相比，在兩個etrasimod組中，直腸出血分數隨著時間的推移明顯改善 (P<.05)，且在兩個etrasimod組中均觀察到淋巴細胞計數呈劑量依賴性降低 (P<.001)。

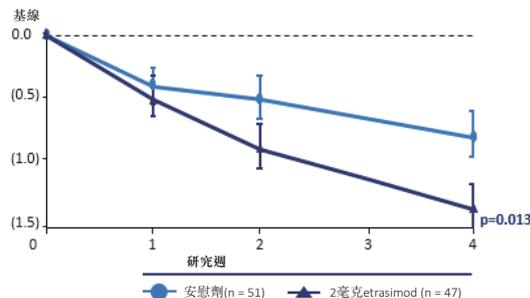
4域OASIS<sup>(1)</sup>



3域OASIS<sup>(1)</sup>



6分MCS (基於SF及RB)<sup>(2)</sup>



資料來源：Arena

(1)  $\Delta$  = 與使用Mantel-Haenszel方法所估計的安慰劑差異，該方法已根據當前口服皮質類固醇的使用以及先前與TNF $\alpha$ 拮抗劑的接觸作出調整

(2)  $\Delta$  = 1.5表示相對於基線的變化。6分MCS乃基於大便次數及直腸出血情況。最小二乘均值及標準誤差乃使用混合效應模型估算，其中包括當前口服皮質類固醇的使用、先前與TNF $\alpha$ 的接觸、治療、週及按週治療的反應作為因素，並將基線值作為變量

資料來源：Arena

另外，於OASIS的OLE中，etrasimod在第46週表現出持續的臨床療效，臨床緩解率為75%，臨床反應率為93%，及內窺鏡改善率為77%。

### 安全性

在OASIS中，etrasimod一般較為安全且耐受性良好。下文載列安全性結果的主要概要：

- 不良事件主要為輕度至中度。
- 2毫克劑量並無發生嚴重不良事件。

## 業 務

- 在整個研究中，對心率及房室(AV)傳導的影響微乎其微，並無與心率變化或房室阻滯有關的嚴重不良事件或停藥。
- 與安慰劑相比，肝功能測試異常並無增加。
- 並無有關黃斑水腫的報告。
- 並無關於肺功能檢查異常的報告。
- 並無類似JAK抑制劑的安全性問題。

此外，OLE研究中的不良事件嚴重程度一般亦為輕度至中度，且並無新的安全性發現。

### *其他正在進行的探索性2期研究*

Arena目前亦正在評估克隆氏症的2/3期計劃、異位性皮膚炎的2b期計劃，及計劃評估嗜酸性粒細胞性食管炎或嗜酸性食管炎的2b期計劃的etrasimod以及斑禿(或AA) 2期計劃。

於2019年12月，Arena啟動一項2/3期計劃，以評估etrasimod治療克隆氏病的療效(CULTIVATE)。CULTIVATE計劃旨在操作上實現2b期至3期的無縫過渡，以確保全球研究的患者招募持續進行註冊活動。CULTIVATE的2期部分包括對2毫克及3毫克etrasimod的安全性及有效性進行劑量範圍評估。2/3期主要療效終點為第14週的內鏡反應及克羅恩病活動。3期將包括兩項誘導試驗，將臨床響應者重新隨機化為單個維持試驗。

於2020年5月，Arena完成2b期ADVISE試驗的全部招募工作，該試驗評估了etrasimod用於中度至重度異位性皮膚炎的潛在治療。該試驗在美國、加拿大及澳洲的研究地點招募140名患者，其主要療效終點為直至第12週濕疹面積及嚴重性指數(EASI)相對基線的變化百分比。

### *控釋配方*

於2020年4月，Arena宣佈一項來自1期臨床研究的陽性頂線數據，該臨床研究評估了etrasimod的控釋(CR)給藥曲線。該研究結果表明，控釋給藥可使etrasimod在其4小時監測期內的平均心率降低效應減少75%以上，而心率較基線降低個位數，且無需滴定。在進行24小時額外測量後，etrasimod控釋的心率效應較etrasimod有所降低或類似。值得注意的是，於etrasimod控釋給藥時，心率下降幅度降低逾50%。根據該等結果，Arena將著手進行產品開發計劃，以快速開發etrasimod控釋，並將其整合至多個正在進行的臨床開發計劃中。此外，最近提交的etrasimod控釋臨時專利申請可能會將專利範圍擴大至物質組成以外的範圍，並增加專利期限的延長。

### *我們於我們所在地區的臨床開發活動及臨床開發計劃*

我們已在中國完成PK橋接試驗，且正在中國大陸、台灣及韓國的潰瘍性結腸炎患者中進行3期臨床試驗，我們認為該兩項試驗共同構成在該等地區提交NDA的基礎。

## 業 務

### 在中國完成PK橋接試驗

於獲得Arena的etrasimod許可後，我們已在中國完成一項隨機、雙盲、安慰劑對照、劑量遞增的1期臨床研究，以評估etrasimod的安全性、耐受性、PK及PD特性。我們讓中國健康成年受試者在禁食狀態下單次或多次服用etrasimod，以評估其安全性、耐受性、PK及PD特性。該項研究涉及3個劑量組(1毫克、2毫克及2毫克／3毫克)。1毫克組別及2毫克組別中的每名受試者於第1天接受單劑量的etrasimod，即1毫克／安慰劑或2毫克／安慰劑。在停藥7天後，再進行10天的多劑量給藥。就2毫克／3毫克組別而言，我們應用劑量遞增方案。每名受試者接受7天2毫克etrasimod／安慰劑治療，然後接受7天3毫克／安慰劑治療。主要終點為安全性及耐受性。次要終點是PK及PD特性。

三十六名受試者被隨機分組並接受治療(每個劑量組別均為12名)。在該項研究所測試的所有劑量下，etrasimod的耐受性均屬良好。研究中並無發生死亡或嚴重不良事件。所有治療後不良事件的嚴重程度均為常見不良事件評價標準(CTCAE) 1級，無需治療即可緩解。etrasimod組中最常見的藥物相關治療後不良事件為心率降低。觀察到的第一劑心率降低影響乃屬輕度及短暫性，此後逐漸減弱，這與先前Arena贊助的etrasimod研究中的發現一致。對心率降低的最大影響發生在給藥首日或劑量遞增時，並在給藥後約3至4小時達到峰值。劑量由2毫克增加至3毫克並無增加心率降低的幅度。未觀察到肝酶值高於正常值(ULN)上限的3倍。在身體檢查、生命體徵、肺功能或檢眼鏡檢查中，未觀察到臨床上有意義的發現。

關鍵的藥代動力學及藥效學特徵與在Arena贊助的研究中所觀察到的發現一致。在3個治療組中，中位 $T_{max}$ (3.5至4.5小時)與平均 $t_{1/2}$ (33.2至37.9小時)相當，與劑量無關。觀察到淋巴細胞計數的劑量依賴性平均降低。在1毫克、2毫克及3毫克的etrasimod穩態時，淋巴細胞計數相對於基線的平均百分比變化分別為-41.22%、-60.70%及-70.33%。

### 潰瘍性結腸炎正在進行的區域性3期試驗

於2019年5月及6月，我們獲監管機構批准，基於Arena在2期臨床試驗中顯示的足夠療效，開始在中國大陸、台灣及韓國的潰瘍性結腸炎患者中進行3期註冊試驗(ES101002)。我們於2019年11月對首名患者進行劑量治療。該項註冊試驗乃一項為期52週的亞洲地區3期、隨機、安慰劑對照、雙盲、多中心研究，旨在評估etrasimod在中度至重度活動性潰瘍性結腸炎受試者中誘導及維持治療的療效及安全性。該研究包括誘導期、維護期及安全隨訪期。符合條件的受試者將以2:1的比例進行隨機分配，接受2毫克etrasimod或安慰劑。在進行12週的誘導治療期後，所有受試者將接受療效評估。完成誘導期並在第12週被評估為應答的受試者將進入維持期，並以1:1的比例重新進行隨機分配，接受為期40週的2毫克Etrasimod或安慰劑。在第12週未達到臨床反應的受試者及經歷潰瘍性結腸炎惡化的受試者，將有機會進入可選開放標籤延長期。我們計劃招募約330名患者。就誘導期而言，主要終點為受試者於第12週獲得臨床緩解的比例(經修改Mayo臨床評分)。次要終點包括隨著時間的推移內鏡改善、臨床反應、症狀反應／症狀緩解的受試者比例。就維持期而言，主要終點為受試者於研究結束

## 業 務

時獲得臨床緩解的比例(經修改Mayo臨床評分)。次要終點包括隨著時間的推移內鏡改善、臨床反應及粘膜癒合的受試者比例。

### 我們的臨床發展計劃

我們計劃繼續進行正在進行的針對潰瘍性結腸炎患者的區域性3期試驗(ES101002)，並矢志於2021年完成受試者招募工作。

此外，根據Arena在克隆氏症、異位性皮膚炎、EOE及AA的廣泛探索性2期試驗中的數據，我們亦計劃評估是否加入全球3期研究以開發etrasimod應用於上述適應症。

### 重要溝通

我們於2018年8月就支持中國潰瘍性結腸炎適應症註冊的3期開發計劃與國家藥監局進行正式協商，並收到書面答覆，表示國家藥監局對我們提出的3期研究設計無異議。於2018年11月，我們收到國家藥監局的ES101001 PK研究IND批准。於2019年5月，我們收到國家藥監局的ES101002 3期試驗IND批准。我們並不知悉任何可能對我們開發etrasimod藥物產生不利影響的法律索償或訴訟。截至最後實際可行日期，我們在etrasimod的法規審查或批准過程中，並無收到反對我們的臨床開發計劃。

### 牌照、權利及責任

誠如下文「我們的許可協議概覽 — Etrasimod」所述，我們於2017年12月獲Arena授予etrasimod的許可，以在大中華區及韓國進行開發。

我們未必能最終成功開發及推銷ETRASIMOD。

### Sacituzumab govitecan (Trodelvy)

#### Sacituzumab govitecan：乳腺癌、尿路上皮癌及其他實體瘤

##### 疾病概覽

- 於2019年，中國TROP-2過表達的癌症發病率超過3.5百萬，佔所有癌症發病率的78.9%以上
- 預期到2030年，中國TNBC、HR+/HER2-乳腺癌及尿路上皮癌的新患者總數將達到386,500名。

##### 產品簡介

- Sacituzumab govitecan為一種抗TROP-2-SN-38抗體藥物偶聯物，最近已獲美國FDA批准用於治療曾接受至少兩線治療轉移性疾病療法的mTNBC成年患者
- 在曾接受過兩線治療轉移性疾病療法的mTNBC患者中，sacituzumab govitecan的3期驗證性ASCENT研究表明，與化療相比，無進展生存期的主要終點在統計學上有顯著改善，危險比為0.41，同時達到關鍵次要終點，關鍵次要終點包括總體生存期及客觀緩解率

## 業 務

### Sacituzumab govitecan：乳腺癌、尿路上皮癌及其他實體瘤

- Immunomedics正在經過多線治療的HR+/HER2- mBC患者中進行3期註冊研究
- Sacituzumab govitecan在不宜用鉑類治療的轉移性尿路上皮癌(mUC)患者及先前曾接受治療的轉移性子宮內膜癌(mEC)患者中已顯示出臨床療效
- Immunomedics正與合作夥伴及研究人員合作，進行廣泛的信號發現研究，包括1L TNBC患者中的sacituzumab govitecan + Tecentriq，mUC患者及mNSCLC患者；mTNBC患者及HR+/HER2- mBC患者的sacituzumab govitecan + Keytruda
- 我們認為，sacituzumab govitecan如最終獲監管部門批准，將具有治療其他類型乳腺癌及尿路上皮癌的全球首創潛力
- Sacituzumab govitecan亦可能在表達TROP-2的其他多種腫瘤類型中發揮療效

#### 開發狀況及催化劑

2020年下半年 — 預計在接受過至少兩線轉移性疾病治療的mTNBC患者中開始註冊橋接試驗

2021年上半年 — 完成在接受過至少兩線轉移性疾病治療的mTNBC患者中註冊橋接試驗的招募工作

2021年 — IND批准並在接受過至少兩次轉移性疾病治療的HR+/HER2-mBC患者中開始註冊試驗

2021年 — IND批准並開始轉移性尿路上皮癌的多區域臨床試驗作為二線／三線治療

2021年 — IND批准並啟動一項涵蓋亞洲數種高發病率的腫瘤類型的籃子研究

2021年下半年／2022年上半年 — 在中國遞交mTNBC後線治療的BLA申請

Sacituzumab govitecan (Trodelvy)為一種由Immunomedics開發的抗TROP-2-SN-38 ADC。於2020年4月，美國FDA加速批准將sacituzumab govitecan用於治療曾接受至少兩線治療轉移性疾病療法的mTNBC成年患者。sacituzumab govitecan的臨床開發已集中在多類經選定實體腫瘤上，包括轉移性三陰性乳腺癌(或mTNBC)、激素受體陽性、人表皮生長因子受體2陰性轉移性乳腺癌(或HR+/HER2- mBC)、轉移性尿路上皮癌、非小細胞肺癌(NSCLC)及其他若干癌症。

在美國，已對超過10種實體癌的逾1,000名癌症患者進行sacituzumab govitecan的研究。美國FDA授予sacituzumab govitecan孤兒藥、快速通道及突破性療法稱號。目前，正對sacituzumab

## 業 務

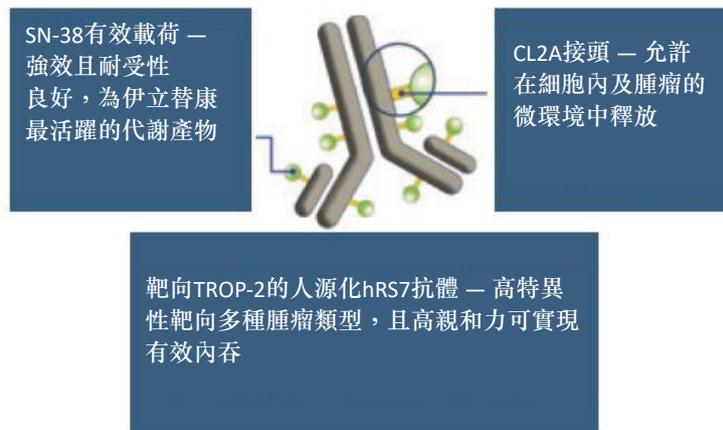
govitecan在多種實體瘤患者中的療效進行臨床評價，其中包括先前曾接受兩線療法的HR+/HER2- mBC患者的3期TROPICS-02註冊臨床試驗以及2期TROPHY U-01轉移性尿路上皮癌的註冊臨床試驗。

於2019年4月，我們與Immunomedics訂立許可協議，據此，Immunomedics授予我們獨家許可，以在中國大陸、台灣、香港、澳門、印尼、菲律賓、越南、泰國、南韓、馬來西亞、新加坡及蒙古開發及商業化sacituzumab govitecan，用於治療mTNBC及其他腫瘤適應症。

### 作用機制

Sacituzumab govitecan為一種由7-乙基-10-羥基喜樹鹼(SN-38) (一種拓撲異構酶I抑制劑及伊立替康的活性代謝物)組成的ADC，並由Immunomedics專有的可裂解接頭CL2A偶聯至靶向人TROP-2的人源化單克隆抗體hRS7 IgG1。TROP-2為一種在多種實體瘤中高度表達的表面抗原。Sacituzumab govitecan能夠將高濃度SN-38遞送至腫瘤細胞，其中SN-38會抑制腫瘤細胞的DNA及RNA合成。

下圖闡釋sacituzumab govitecan的三種成分。



資料來源：弗若斯特沙利文報告

### 目前的治療及其局限性

#### TNBC及HR+/HER2- BC

TNBC被廣泛認可為一種高復發率及高轉移擴散率的侵襲性乳腺癌亞型。儘管靶向治療使其他亞型的乳腺癌患者受益，但序貫單藥化療仍是TNBC患者的治療標準。具體而言，通常將紫杉烷類療法指定為一線及二線治療。然而，鑑於該疾病的復發性，患者通常需要進行額外治療，但當前並無後配治療標準治療。此外，先前曾接受至少兩線療法的患者表現出緩解率低、緩解時間短及對現有療法的副作用顯著等特點。鑑於該巨大未滿足醫療需求，我們認為，最近獲美國FDA批准用於治療3L+ mTNBC的sacituzumab govitecan可為中國mTNBC患者帶來可觀的臨床裨益。此外，在若干正在進行的臨床試驗中，sacituzumab govitecan與PD-1或PD-L1的組合正作為mTNBC患者的一線療法進行研究。值得注意的是，美國國家綜合癌症

## 業 務

網絡(NCCN)推薦在美國使用sacituzumab govitecan治療復發性或IV期乳腺癌，尤其是三陰性乳腺癌。

HR+/HER2-BC患者最初接受激素療法及細胞週期蛋白依賴性激酶(CDK) 4/6抑制劑。然而，經內分泌治療失敗後的治療局限於化療，而患者的腫瘤緩解率較低。

### 轉移性尿路上皮癌

中國當前的轉移性尿路上皮癌治療標準包括化療、全身免疫療法及放射療法、姑息性膀胱切除術及支持性治療。然而，在化療和免疫檢查點抑制劑治療失敗後，後續治療緩解率低，緩解時間短且毒性高。對於難治性疾病患者缺乏有效的治療方法，引起對創新藥物的強勁需求，例如在轉移性尿路上皮癌中使用sacituzumab govitecan。

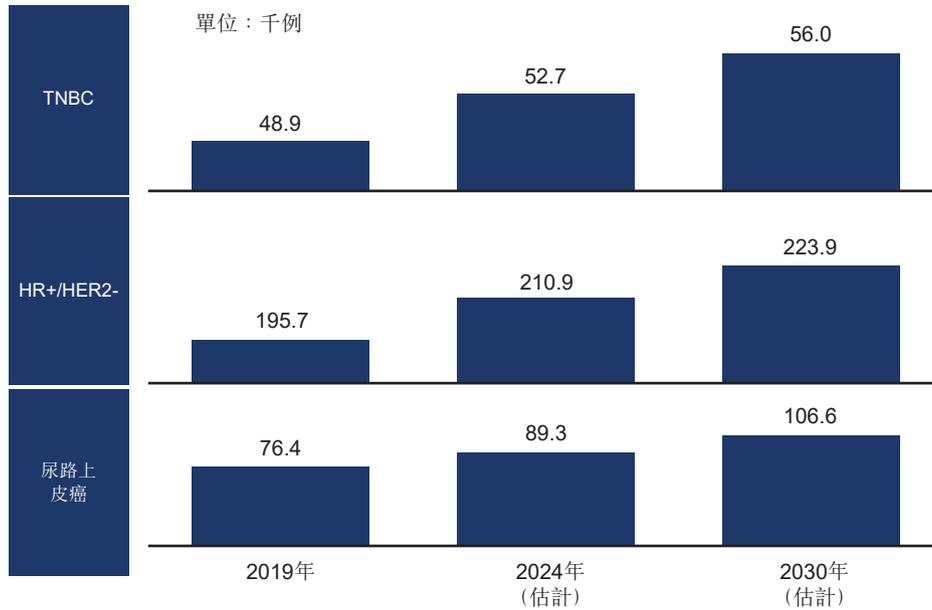
### 中國的市場機會

鑑於與不同類型實體瘤的化療相比，sacituzumab govitecan擁有潛在的更佳臨床獲益率(CBR)、改善現有治療標準的潛力以及聯合治療選擇的前景，故我們認為其在中國代表著巨大的市場機會。我們認為，鑑於該藥物具有靶向TROP-2(可在許多上皮性腫瘤中表達的細胞表面糖蛋白)的功能，定向遞送伊利替康活性代謝物SN-38的能力，故其有可能用於治療多種上皮性腫瘤及其他中國高發癌症類型。

根據弗若斯特沙利文報告，2019年中國存在TROP-2過表達的癌症的總新發病例數為3.5百萬，佔中國所有癌症發病率的78.9%以上。根據《基因與癌症》雜誌的報導，TROP-2在若干實體瘤癌症(包括肺癌、胃癌、結腸直腸癌、乳腺癌、食道癌、甲狀腺癌、宮頸癌等)中過表達。根據弗若斯特沙利文報告，在所有TROP-2過表達的癌症類型中，肺癌是中國總體上最常見的癌症類型，於2019年的發病率為895,300例，而乳腺癌是女性中最常見的癌症類型，其發病率為326,200例。該等數據進一步支持sacituzumab govitecan可能用於治療其他癌症適應症的巨大市場。

## 業 務

sacituzumab govitecan的臨床開發已集中在多類經選定實體癌上，包括mTNBC、HR+/HER2-mBC、轉移性尿路上皮癌、NSCLC及若干其他癌症。我們擬主要在乳腺癌及尿路上皮癌中尋求優先適應症，包括mTNBC、HR+/HER2- mBC及轉移性尿路上皮癌。根據弗若斯特沙利文報告，預期到2030年，中國TNBC、HR+/HER2- BC或尿路上皮癌的新患者總數將約為386,500名。



資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文報告

### TNBC及HR+/HER2- BC

根據弗若斯特沙利文報告，中國乳腺癌的新發病例數由2015年的304.0千增至2019年的326.2千，預期到2024年將增至351.5千，於2015年至2019年及於2019年至2024年的複合年增長率分別為1.8%及1.5%。我們擬尋求批准sacituzumab govitecan用於治療超過75%的中國所有乳腺癌，包括TNBC（佔所有乳腺癌發病率的約15%）及HR+/HER2- BC（佔所有乳腺癌發病率的約60%）。根據弗若斯特沙利文報告，預期到2030年，TNBC及HR+/HER2- BC新發病例總數將約為279,900例。

最近，中國已批准數種PD-1/PD-L1療法，而美國FDA已於2019年3月批准將atezolizumab與化療的聯合療法(Abraxane)作為TNBC患者（其所患腫瘤具有PD-L1表達，佔TNBC患者的41%）的一線療法。我們認為，該等療法通過在一線治療中與PD-1/PD-L1進行聯合試驗，為開發sacituzumab govitecan的額外有效用途奠定了堅實的基礎，並正在探索sacituzumab govitecan與atezolizumab/pembrolizumab的聯合療法。

HR+/HER2- BC為中國最常見的乳腺癌亞型，佔所有乳腺癌病例的60%以上，該乳腺癌亞型的生長與雌激素或孕激素相關，初始對激素療法有效，但幾乎所有HR+/HER2-mBC將用激素療法難以治療。我們認為，對治療難治性HR+/HER2- mBC的新療法的需求，為sacituzumab govitecan提供了有利的市場。

## 業 務

### 轉移性尿路上皮癌

尿路上皮癌乃泌尿道腫瘤的總稱，包括膀胱癌、輸尿管／尿道癌及腎盂癌。根據弗若斯特沙利文報告，2019年尿路上皮癌的新發病例數達到76.4千，自2015年以來的複合年增長率為3.3%。預期該數字於2024年將達到89.3千，2019年至2024年的複合年增長率將為3.2%，到2030年將達到106.6千，2024年至2030年的複合年增長率將為3.0%。

除sacituzumab govitecan外，尚有兩種靶向TROP-2的ADC競品藥物在中國進行臨床開發。下表載列sacituzumab govitecan的競爭格局。

### Sacituzumab Govitecan與中國競爭藥物的比較

藥物名稱	商業權	在中國的 開發狀況	適應症	首次發佈日期
Sacituzumab govitecan (Trodelvy) .....	Everest	註冊2b期	TNBC	2020年5月21日
BAT8003 .....	Bio-Thero	1期	上皮癌	2019年4月1日
SKB264 .....	Kelun	1/2期	實體瘤	2020年6月9日

資料來源：弗若斯特沙利文報告

### 競爭優勢

Sacituzumab govitecan為一種TROP-2靶向抗體藥物偶聯物，已獲美國FDA批准，用於治療曾接受至少兩線治療轉移性疾病療法的轉移性三陰性乳腺癌(mTNBC)成年患者。我們認為，在臨床試驗及臨床前研究中觀察到的sacituzumab govitecan的以下關鍵屬性，將sacituzumab govitecan與治療乳腺癌、尿路上皮癌及其他實體瘤的藥物區分開來。

- *Sacituzumab govitecan*可將特定的化療藥物有效載荷直接遞送至腫瘤，同時降低了常規標準化療藥物通常具有的系統性毒性。*Sacituzumab govitecan*乃靶向TROP-2的全球首創藥物，而TROP-2為一種在許多上皮腫瘤中表達的細胞表面糖蛋白，可遞送SN-38(伊立替康的活性代謝物)。新穎、專有的ADC連接系統使SN-38保持與抗體的結合，且處於非活性狀態，從而降低了對正常組織的毒性。*sacituzumab govitecan*已有的臨床安全性及療效結果表明，藥物半衰期足以使ADC達到其在腫瘤細胞表面的靶標，而不會對身體的其他部位造成重大傷害。更為重要的是，接頭的pH敏感特性使SN-38得以從結合腫瘤的ADC連續釋放(無論ADC是否被內吞還是保留在腫瘤細胞表面上)，導致SN-38在腫瘤內部或附近的局部高濃度。我們認為，該選擇性遞送可增強SN-38在腫瘤上的生物利用度，從而可能會在降低毒性的同時提高療效。

## 業 務

- *Sacituzumab govitecan*已顯示出卓越療效，顯示了改變乳腺癌及尿路上皮癌治療前景的潛力。如下表所示，與現有乳腺癌及尿路上皮癌治療標準相比，*sacituzumab govitecan*已在統計數字上表明具有卓越而良好的客觀緩解率(ORR)及無進展生存期(PFS)，而目前的標準治療客觀緩解率較低而無進展生存期較短。

癌症類型	客觀緩解率(%)		無進展生存期(月數)	
	其他藥物	TRODELVY	其他藥物	TRODELVY
mTNBC .....	11-15 (單化療)	33	~2-3 (erib、gem、 cap或vin)	5.5
mUC.....	9-14 (單化療)	31* 29**	~2.8-3 (單化療)	7.3 待定**
HR+/HER2- mBC .....	11-13 (單化療)	31	~2.5-3.1 (cap、gem 或erib)	6.8

\*來自*sacituzumab govitecan* (完整的mUC組別)；\*\*來自TROPHY-U-01 (臨時)

資料來源：Immunomedics

此外，在一項針對晚期mTNBC患者的3期隨機驗證試驗ASCENT研究中，*sacituzumab govitecan*與化療相比，主要終點指標無進展生存期在統計學上有顯著改善，危險比為0.41 (95%置信區間(CI), 0.32-0.52)。接受*sacituzumab govitecan*治療的患者的中位無進展生存期為5.6個月 (95%置信區間, 4.3-6.3)，而化療為1.7個月 (95%置信區間, 1.5-2.6) ( $p < 0.0001$ )。*Sacituzumab govitecan*亦達到該研究的關鍵次要終點，包括總生存期及客觀緩解率。

- *Sacituzumab govitecan*已顯示出易於管理及可預測的安全性特點，允許重複給藥及聯合使用。誠如下表所示，*sacituzumab govitecan*顯示出易於管理及可預測安全性的特點，允許重複給藥。最常見的不良反應是中性粒細胞減少及腹瀉，均屬常見不良事件，可通過常規支持性治療來控制。在Immunomedics的108名患者的mTNBC註冊試驗中，並無患者因腹瀉及中性粒細胞減少而終止治療。

### 逾5%的患者發生的3級及4級不良事件

不良事件	mTNBC (N = 108) <sup>1</sup>		mUC (N = 35) <sup>2</sup>		HR+/ HER2- mBC (N = 50) <sup>3</sup>
	3級 (%)	4級 (%)	3級 (%)	4級 (%)	3級或4級 (%)
<b>血液及淋巴系統</b>					
中性粒細胞減少 .....	26	16	29	26	42
貧血 .....	11	0	17	0	6
<b>一般及藥物注射部位</b>					
疲勞及虛弱 .....	8	0	6	0	2
<b>胃腸道</b>					
腹瀉 .....	8	0	6	3	4
噁心 .....	6	0	0	0	2
嘔吐 .....	6	0	0	0	4

並無2級以上神經病變或皮疹，亦無治療相關死亡事件，因不良事件導致的停藥率低

<sup>1</sup> Bardia A, et al. *N Engl J Med.* 2019 ; 380 : 741-51 ; <sup>2</sup> Tagawa, S, et al. *ESMO 2019* ; <sup>3</sup> Bardia, A, et al. *ASCO 2018*

資料來源：Immunomedics

- *Sacituzumab govitecan*享有先發優勢。其他基於TROP-2的ADC競品藥物 (例如由Daiichi Sankyo開發的DS-1062) 亦處於開發的早期階段，我們在中國尚未發現其任何臨床開發活

## 業 務

動。此外，儘管atezolizumab聯合Nab-紫杉醇（作為免疫療法）已於2019年獲加速批准，在美國用於治療未經治療的轉移性或不可切除TNBC，但我們認為，免疫療法不會顯著影響sacituzumab govitecan在轉移性乳腺癌晚期的使用，而免疫療法-ADC聯合療法可能是未來追求的合理科學方向。

### Immunomedics對Sacituzumab Govitecan的開發

下文載列Immunomedics開展多個sacituzumab govitecan計劃的概要，以解決TROP-2表達癌症的未滿足醫療需求。

	適應症	認定名稱	1期	2期	3期	批准	合作夥伴/贊助商	
Immunomedics發起的計劃	mTNBC (3L+)		TRODELVY™					
	mTNBC (3L)	ASCENT	預期將於2020年中期前後取得頂線數據					
	HR+/HER2- mBC	TROPICS-02						
	mTNBC (1L) (+ Tecentriq)	MORPHEUS						Roche
	mTNBC / mUC / Ovarian (+ Rubraca)	SEASTAR						CLOVIS ONCOLOGY
	mTNBC / mUC / mNSCLC (+ Imfinzi)							AstraZeneca
	Urothelial (3L)	TROPHY U-01	Cohort 1 Enrollment Completed					
Urothelial (3L) (待美國FDA討論)								
mNSCLC / H&N / 子宮內膜 (富含TROP-2)	TROPICS-03							
研究者發起的計劃	HER2- BC (新輔助治療後)	SASCIA						German Breast Group
	mTNBC, PD-L1- (1L) (+ Keytruda)							丹娜法伯癌症研究所
	HR+/HER2- mBC, PD-L1+ (+ Keytruda)							丹娜法伯癌症研究所
	TNBC (新輔助治療)	NeoSTAR						麻省總醫院
	mTNBC (2L) (+ Talzena)							麻省總醫院
	子宮內膜癌 (持續或復發)							耶魯大學
	轉移性前列腺癌 (2L)							威斯康星大學及PCCTC
乳腺癌腦轉移及 膠質母細胞瘤							德克薩斯大學聖安東尼奧健康科學中心	

資料來源：Immunomedics

根據IMMU-132-01籃子研究，於2020年4月，美國FDA加速批准將sacituzumab govitecan用於治療曾接受至少兩線治療轉移性疾病療法的mTNBC成年患者。於2020年7月，Immunomedics宣佈一項ASCENT研究的積極結果，該研究為一項3期隨機驗證試驗，與化療相比，在曾接受至少兩線治療轉移性疾病療法的mTNBC患者中，sacituzumab govitecan可顯著改善無進展生存期、總體生存期及客觀緩解率。Immunomedics計劃於2020年後期向美國FDA提交sBLA以供全面批准。Sacituzumab govitecan目前正在進行用於治療多種適應症（包括HR+/HER2- mBC及轉移性尿路上皮癌）的臨床試驗。此外，已開始在其他TROP-2高表達的晚期實體瘤類型中針對多種適應症（包括非小細胞肺癌、頭頸癌及子宮內膜癌）進行TROPICS-03籃子試驗。

作為大中華地區sacituzumab govitecan的獨家持牌人，我們於2020年就sacituzumab govitecan獲國家藥監局IND批准，以進行用於治療曾接受至少兩線治療轉移性疾病療法的mTNBC患者臨床試驗。我們預計於2020年下半年或2021年上半年開展對激素治療失敗且接受過至少兩

## 業 務

線化療的HR+/HER2- mBC患者進行註冊試驗，一項作為二線／三線治療的轉移性尿路上皮癌的註冊試驗，以及一項包括具有高TROP-2表達但癌症部位不同的患者的亞洲籃子研究。

### **IMMU-132-01在mTNBC、HR+/HER2- mBC、轉移性尿路上皮癌及轉移性非小細胞肺癌中的2期臨床研究**

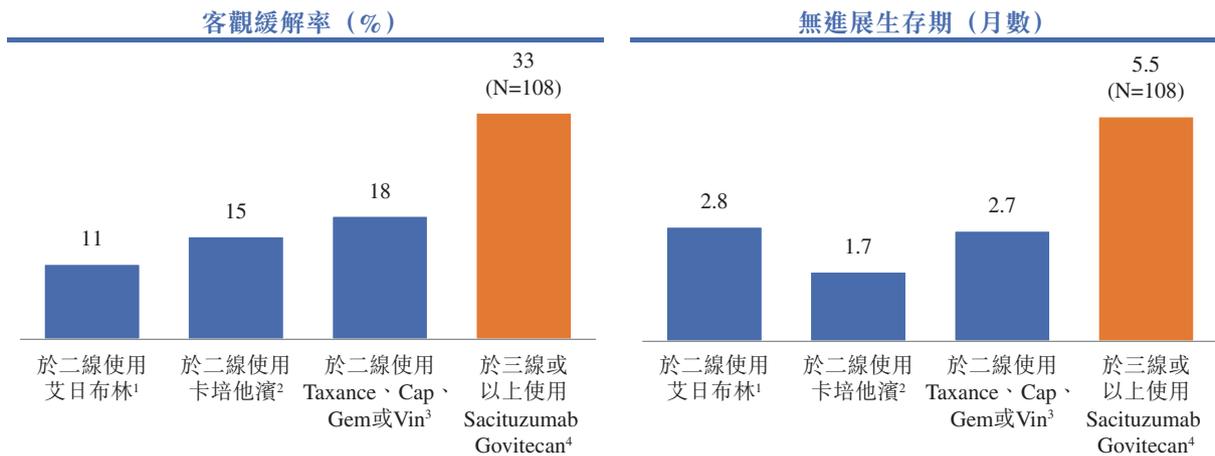
#### 研究設計

sacituzumab govitecan的2期籃子試驗乃一項多中心、單臂2期籃子試驗，目前已對逾500名患有超過10種實體癌(包括mTNBC、HR+/HER2- mBC、轉移性尿路上皮癌、轉移性非小細胞肺癌及轉移性子宮內膜癌)的患者在重複的21天週期的第1天及第8天給予10毫克／公斤的劑量作為既定劑量方案展開研究。每8週進行一次腫瘤成像，患者治療直至疾病惡化或對治療不耐受為止。主要療效指標為研究者使用RECIST 1.1評估的客觀緩解率及緩解持續時間。

#### 功效

就mTNBC而言，在108名曾接受至少兩線治療轉移性疾病療法的mTNBC患者中，客觀緩解率33.3% (95%置信區間：24.6, 43.1)，中位緩解持續時間為7.7個月(95%置信區間：4.9, 10.8)。估計中位無進展生存期為5.5個月。

### **Sacituzumab Govitecan在晚期mTNBC中與SoC相比取得良好的客觀緩解率及無進展生存期\***



\* 資料乃基於獨立研究的比較結果

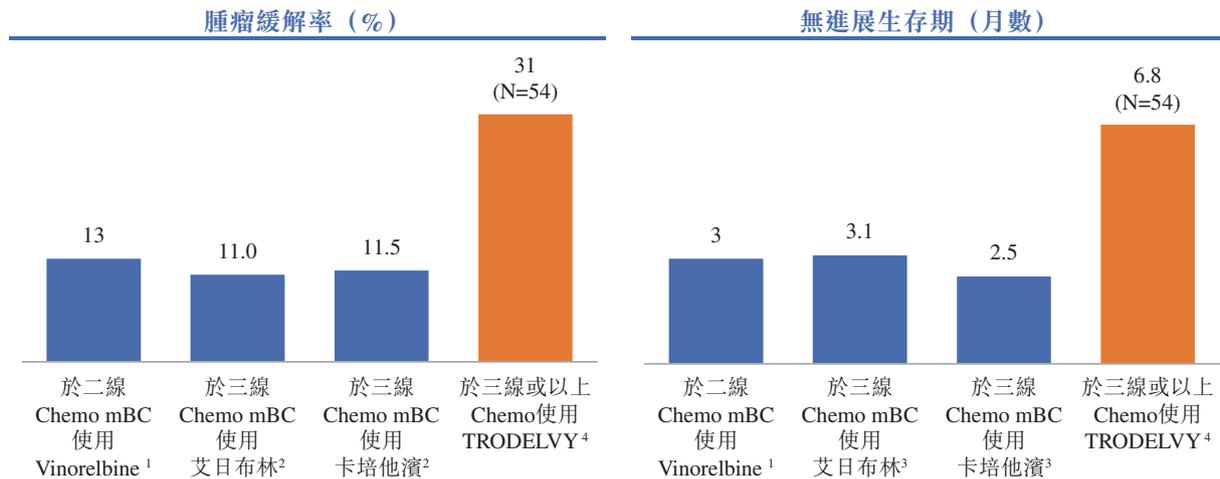
資料來源：1) Pivot X, *Ann Oncol* 2016; 2) Perez EA, *Breast Can Res Treat* 2010; 3) Brufsky A, *Breast Can Res Treat* 2012; 4) Bardia A, *NEJM* 2019

就HR+/HER2- mBC而言，來自54名曾接受至少兩線治療轉移性疾病療法的HR+/HER2- mBC患者的數據(中位數為三種激素藥物及兩種化療方案)乃於ASCO的2018年年會上提呈，並由Immunomedics於2018年6月公佈。先前治療包括紫杉烷(93%)、蒽環類藥物(69%)及CDK 4/6抑制劑(69%)。數據顯示，根據當地研究人員依照RECIST 1.1進行的評估，證實的客觀緩解率為31% (17/54)。估計中位緩解持續時間為7.4個月(95%置信區間：4.4, 18.3)。在亦曾接受CDK 4/6抑制劑治療的37名患者亞組中，客觀緩解率為24% (9/37)。臨床獲益率(CBR)(界定為得到全部緩解及部分緩解且疾病穩定持續至少六個月的患者所佔的百分比)為48% (26/54)。

## 業 務

在難治性肝轉移患者亞組中，臨床獲益率為48% (21/44)。估計中位無進展生存期(PFS)為6.8個月 (95%置信區間：4.6, 8.9)。在2018年4月30日數據截止時，有七位腫瘤緩解者仍在接受sacituzumab govitecan治療。

### Sacituzumab Govitecan在晚期HR+/HER2- mBC中與SoC相比取得良好的腫瘤緩解率及無進展生存期\*

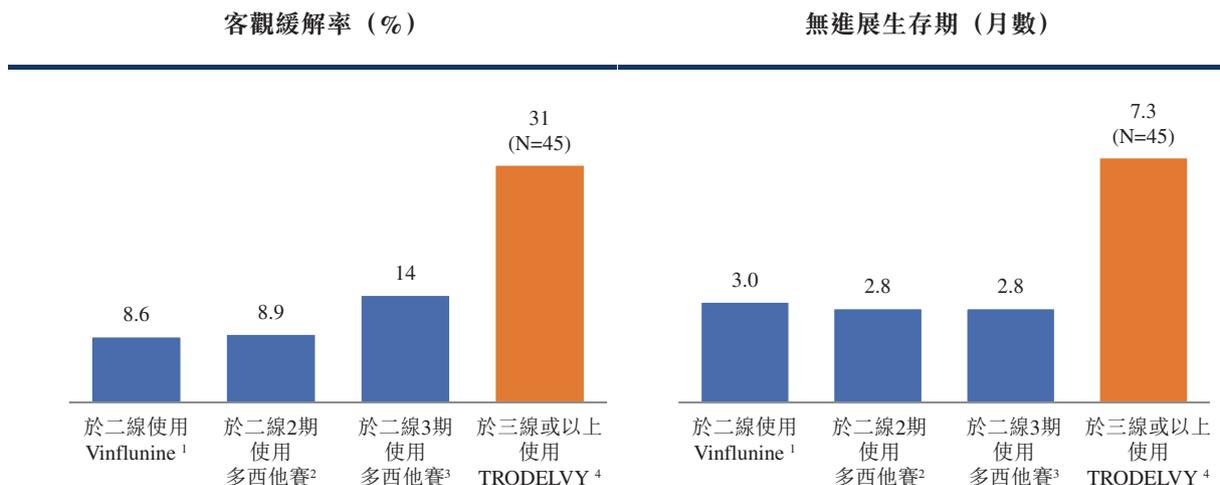


\* 資料乃基於獨立研究的比較結果

資料來源：1) Jones S, JCO 1995；2) Kaufman PA, JCO 2015；3) Kazmi S, ESMO 2019 Abstract 366P；4) Kalinsky K, SABCS 2018

就mUC而言，來自45名復發／難治患者的數據顯示，客觀緩解率為31%，其中有2/45為完全緩解及12名為部分緩解。在先前曾接受免疫檢查點抑制劑治療的患者中，客觀緩解率為23% (4/17)。中位DOR為12.6個月，有2名患者持續接受治療超過兩年。中位總體生存期(OS)為18.9個月。

### Sacituzumab Govitecan在mUC中與SoC相比取得卓越的客觀緩解率及無進展生存期\*

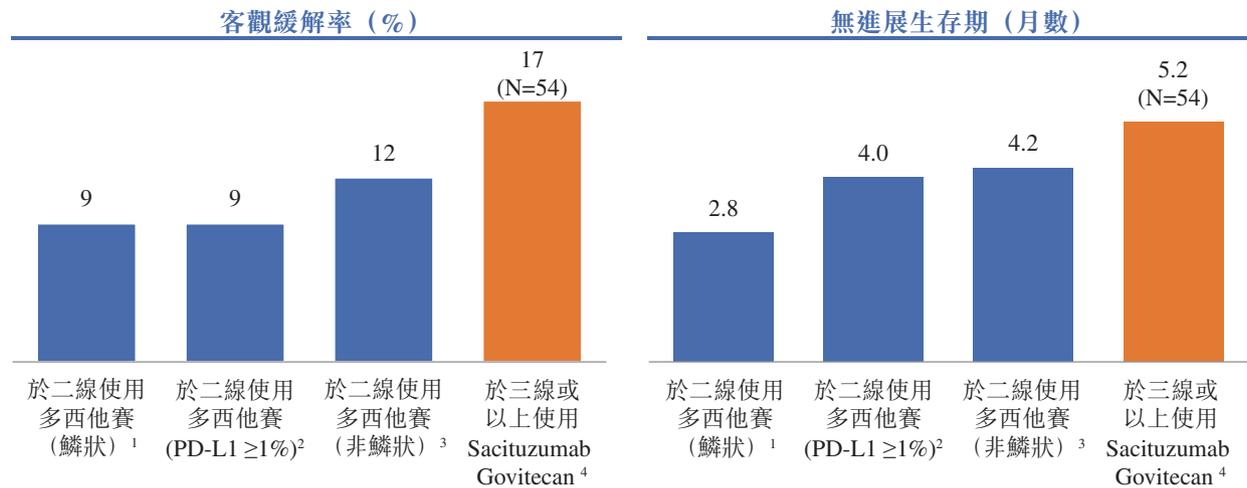


\* 資料乃基於獨立研究的比較結果

資料來源：1) Bellmunt J, JCO 2009；2) Perteylak D, JCO 2016；3) Petrylak D, Lancet 2017；4) Tagawa S, ASCO-GU 2019

就mNSCLC而言，在可評估療效的研究人群中，sacituzumab govitecan在47位平均曾接受三種療法療效可評估的患者中，客觀緩解率為19%，中位緩解持續時間6.0個月。意向治療人群的客觀緩解率為17% (54名中有九名)，中位無進展生存期為5.2個月。

## 業 務



\* 資料乃基於獨立研究的比較結果

資料來源：1) Brahmer J, NEJM 2015；2) Herbst RS, Lancet 2016；3) Borghaei H, NEJM 2015；4) Heist RS, JCO 2017

### 安全性

一般而言，sacituzumab govitecan已顯示出易於管理及可預測的安全性特點，允許重複給藥及聯合使用。

就mTNBC而言，sacituzumab govitecan顯示出易於管理及可預測的安全性特點，允許重複給藥。最常見的不良反應(≥25%的患者)為噁心、中性粒細胞減少、腹瀉、疲勞、貧血、嘔吐、脫髮、便秘、皮疹、食慾下降及腹痛。中性粒細胞減少作為一種常見的不良事件，可通過常規支持性護理進行治療，且該108名mTNBC患者並無一名因中性粒細胞減少而終止治療。最常見的3/4級不良事件(>5%)為中性粒細胞減少、白細胞減少、貧血、低磷血症、腹瀉、疲勞、噁心及嘔吐。3/4級腹瀉較為少見(9%)及可控，且該108名mTNBC患者並無一名因腹瀉而終止治療。並無出現嚴重神經病變。2%患者因不良事件而停藥，例如過敏反應、厭食/疲勞及頭痛。

就HR+/HER2- mBC而言，患者一般對govitecan sacituzumab的治療耐受良好，並無與治療相關的死亡，且僅有2例患者(3.7%)因不良事件而停藥。中位劑量為11(範圍：1-74)，而中位治療時間為4.0個月(範圍：0.2-26.0個月)。頻率高於10%的唯一3/4級毒性為中性粒細胞減少(42%)，這符合在mTNBC中觀察到的安全性。

就mUC而言，中位DOR為12.6個月，有2名患者持續接受治療超過兩年。中位總體生存期為18.9個月。在安全性方面，最常見的3/4級不良事件為中性粒細胞減少(38%)、貧血(11%)、低磷酸鹽血(11%)、腹瀉(9%)、疲勞(9%)及發熱性中性粒細胞減少(7%)。5/45的患者因不良事件而終止治療，且並無有關治療相關死亡的報告。

### mTNBC的其他臨床試驗

#### 確認性ASCENT 3期研究

於2020年7月6日，Immunomedics宣佈來自一項針對曾接受至少兩線治療轉移性疾病療法的mTNBC患者的3期隨機驗證試驗ASCENT研究的積極數據，與化療相比，sacituzumab govitecan的主要終點指標無進展生存期在統計學上有顯著改善，危險比為0.41(95%置信區間(CI))，

## 業 務

0.32–0.52)。接受sacituzumab govitecan治療的患者的中位無進展生存期為5.6個月(95%置信區間，4.3–6.3)，而化療為1.7個月(95%置信區間，1.5–2.6) ( $p < 0.0001$ )。Sacituzumab govitecan亦達到該研究的關鍵次要終點，包括總生存期及客觀緩解率。於2020年4月，Immunomedics宣佈，根據獨立數據安全監督委員會於最近對ASCENT研究進行例行審查期間的一致推薦，ASCENT研究因在多重終點方面具有令人信服的療效證據而被終止。

ASCENT研究於2017年10月啟動，為一項sacituzumab govitecan用於治療曾對其轉移性疾病進行過至少兩線化療(包括紫杉烷)後復發的難治性mTNBC患者的國際性、多中心、開放標籤、隨機、3期臨床研究。該項研究的主要目標為將sacituzumab govitecan與醫生選擇療法(TPC)的療效(按無進展生存期(PFS)計量)進行比較。該項研究的次要目標為在以下方面比較兩個治療組：總體生存期、根據RECIST1.1標準獨立裁定的客觀緩解率、DOR、及至緩解開始時間、生活質量及安全性。共有529名患者及約150個機構(包括北美及歐洲的站點)參與了ASCENT試驗。參與的臨床站點使用標準的美國臨床腫瘤學會(ASCO)／美國病理學會的TNBC病理診斷標準，界定為雌激素受體(ER)、孕激素受體及人表皮生長因子受體2 (HER2)呈陰性。此外，亦會收集BRCA 1及2突變狀態的數據(若已知)。已收集所有患者的單個全血樣本，以確定UDP-葡萄糖醛酸轉移酶A1 (UGT1A1)的基因型，從而進行預測毒性回顧性評估。

### **HR+/HER2- mBC的其他臨床試驗**

#### *TROPICS-02試驗*

##### 研究設計

Immunomedics目前正在招募患者參與TROPiCS-02試驗，該試驗為一項開放標籤、隨機、多中心的3期研究，用於比較sacituzumab govitecan與醫生選擇療法在治療曾對其轉移性疾病進行至少兩次且不超過四次化療無效的轉移性或局部復發性HR+/HER2- mBC患者中的療效及安全性。約400名合資格受試者將被隨機分配至兩個治療組之一。在研究組下，於21天週期的第1天及第8天，通過靜脈內注射，將sacituzumab govitecan以10毫克／公斤的劑量給藥；而在對照組下，患者將按照國家綜合癌症網絡指引標準接受推薦劑量及計劃給藥(倘需要，可就毒性調整劑量)。

於2020年5月，Immunomedics宣佈，其已與丹娜 — 法伯癌症研究所進行臨床合作，開展一項旨在評估將sacituzumab govitecan與Keytruda聯合用於治療HR+/HER2- mBC患者的安全性及療效的2期研究。約110名激素治療及化療難治性PD-L1陽性HR+/HER2- mBC患者將被隨機分配，以接受sacituzumab govitecan和pembrolizumab聯合治療或sacituzumab govitecan單藥。主要終點為無進展生存期。其他臨床結果指標(包括根據RECIST1.1評估的客觀緩解率、DOR、CBR和OS)將被用作次要終點。

## 業 務

### *mUC的其他臨床試驗*

#### *TROPHY-U-01試驗*

##### 研究設計

Immunomedics目前正進行TROPHY-U-01試驗，這是一項用於治療鉑類療法或抗PD-1/PD-L1免疫療法無效後的轉移性尿路上皮癌患者的國際性、多中心、開放標籤、2期研究。至少200名來自北美及歐洲約40個站點的患者將入組至三個組別中。入組第1組的患者先前曾接受過鉑類及檢查點抑制劑療法，且第1組全員招募工作(100名患者)已於2019年10月完成。第2組計劃招募40名不宜用鉑類治療且在一線檢查點抑制劑治療後進展的患者。第3組計劃招募約60名未接受過檢查點抑制劑治療且在一線鉑類治療後進展的患者。所有受試者將在21天週期的第1天及第8天接受sacituzumab govitecan治療，然後在21天週期的第1天以標準批准劑量(200毫克)接受pembrolizumab治療。於終止治療後，患者將在最後一次服藥後進行為期30天的安全性隨訪，其後每12週進行生存隨訪，為期至少兩年。

##### 中期療效數據

於2020年5月，Immunomedics宣佈，sacituzumab govitecan證實了其在不宜用鉑類治療的轉移性尿路上皮癌患者中的臨床療效。於TROPHY U-01第2組中，在中位隨訪6.8個月時，sacituzumab govitecan對21名不宜用鉑類治療且在先前檢查點抑制劑(CPI)治療後進展的mUC患者的客觀緩解率(ORR)為29% (95%置信區間(CI), 12-54)，這與TROPHY U-01第1組的35名先前接受過鉑類和檢查點抑制劑(CPI)治療的mUC患者中觀察到的中期結果ORR=29%一致。儘管於截止統計數據時未達到中位DOR，但中位無進展生存期為5.5個月(95%置信區間，1.7-7.3)，中位總體生存期為11.1個月(95%置信區間，4.9-不可用)。預計到2020年下半年將取得第1組全員100名患者的頂線數據。

##### 美國FDA快速通道資格

於2020年4月，Immunomedics宣佈，美國FDA授予sacituzumab govitecan快速通道資格，用於治療先前曾接受PD-1或PD-L1抑制劑及在新輔助療法／輔助療法、局部晚期或轉移性疾病中含鉑化療的局部晚期或轉移性尿路上皮癌成人患者，包括不宜用鉑類治療且先前在新輔助療法／輔助療法、局部晚期或及轉移性疾病中曾接受PD-1或PD-L1抑制劑的患者。Immunomedics預期提交來自IMMU-132-01試驗及TROPHU U-01試驗第1組及第2組的合資格UC患者數據，以供美國FDA有條件批准。Immunomedics亦計劃在類似尿路上皮癌患者人群中啟動一項3期研究，該項研究將成為取得全面批准的基礎。

### *TROPiCS-03的實體瘤試驗*

##### 研究設計

Immunomedics正進行TROPiCS-03試驗，其為一項針對經生物標記物選擇的實體瘤(包括mNSCLC、頭頸部鱗狀細胞癌及轉移性子宮內膜癌(mEC)以及其他TROP-2高表達實體瘤)癌症患者的2期籃子試驗。

## 業 務

### *Sacituzumab Govitecan的探索性研究*

在與領先的研究機構及全球製藥公司(包括丹娜—法伯癌症研究所、F. Hoffman-La Roche及German Breast Group)合作針對早期mTNBC、mUC、mNSCLC及HR+/HER2- mBC患者的一系列探索性研究中，亦正對sacituzumab govitecan進行評估。該等探索性研究可能提供重要的療效及安全性數據，指引sacituzumab govitecan作為單一藥物或與其他批准療法聯合使用的未來發展。

#### *我們於我們所在地區的臨床開發活動及臨床開發計劃*

##### *3L mTNBC在中國的2b期試驗(001試驗)*

由於sacituzumab govitecan已獲美國FDA批准用於治療曾接受至少兩線治療轉移性疾病療法的mTNBC患者，故我們計劃在中國患者中進行單臂橋接研究，以在中國取得加速批准。我們已在2020年4月獲得國家藥監局IND批准，可進行sacituzumab govitecan的單臂註冊橋接試驗，以治療曾接受至少兩種治療轉移性疾病療法的mTNBC患者(001試驗)。我們計劃於2020年第三季度啟動001試驗，預期在2021年上半年完成招募工作，並於2021年底前完成001試驗。我們計劃為此在中國招募約80名患者。主要終點將為客觀緩解率。次要終點為DOR、臨床獲益率、無進展生存期、OS、安全性及耐受性、PK及免疫原性。我們計劃與國家藥監局進行溝通，並使用001試驗的數據及Immunomedics所開展的ASCENT試驗的結果，盡快尋求在中國取得全面批准。

##### *3L HR+/HER2- mBC的區域性3期試驗(002試驗)*

我們亦計劃對曾接受至少兩線治療轉移性疾病療法的HR+/HER2- mBC患者進行sacituzumab govitecan的亞洲區域性註冊臨床試驗(002試驗)。目標患者人群為激素治療失敗且隨後接受過至少兩線化療的HR+/HER2- mBC患者。將予招募的患者無論先前是否使用CDK 4/6抑制劑，儘管我們預期逾50%的患者會曾使用CDK 4/6抑制劑治療且治療失敗。我們預期將在中國大陸、台灣及南韓招募330名患者，且患者將按1:1隨機分配至sacituzumab govitecan或醫生選擇的化療藥物。主要終點為無進展生存期，次要終點為OS、客觀緩解率、臨床獲益率、DOR、QOL、安全性及耐受性以及PK，具體取決於與國家藥監局的協商結果。我們計劃於2020年下半年在中國提交IND申請，並在2021年上半年啟動002試驗。我們預期使用002試驗的數據及Immunomedics所開展的TROPICS-02試驗的結果，盡快尋求在中國取得全面批准。

##### *其他臨床試驗*

我們亦正評估sacituzumab govitecan在中國作為三線治療曾接鉑類及PD-1/PD-L1療法的轉移性尿路上皮癌患者的開發及註冊策略。我們可能會啟動轉移性尿路上皮癌的橋接試驗，並在中國招募約80至100名患者。我們的替代策略為加入Immunomedics計劃開展的針對同一適應症的全球多區域驗證試驗，並貢獻約15%的患者。此外，基於全球sacituzumab govitecan臨床計劃的最新臨床數據，我們亦可能對1L TNBC、1L尿路上皮癌及NSCLC進行評估。

---

## 業 務

---

我們計劃於2021年啟動涵蓋數種亞洲高發腫瘤類型的籃子研究。我們可基於該項研究結果選擇在若干腫瘤類型中添加擴展組別，以便該等研究結果可用於在研適應症的註冊申請。我們亦計劃測量包括TROP-2表達水平在內的生物標誌物，並研究該等生物標誌物與療效之間的相關性，以幫助掌握未來的患者選擇及開發策略。我們認為，我們對信號檢測研究及生物標誌物的使用將有助指導sacituzumab govitecan在其他適應症中的開發。

### **重要溝通**

於2020年4月，我們收到國家藥監局的001試驗IND批准。於2019年12月，我們已與CDE就臨床開發計劃進行正式協商，以支持該適應症在中國註冊。會上，CDE同意可在中國啟動單臂橋接試驗。BLA批准將基於通過該單臂橋接試驗獲得的中國患者數據以及全球ASCENT試驗數據作為支持性數據。我們並不知悉任何可能對我們開發sacituzumab govitecan藥物產生不利影響的法律索償或訴訟。截至最後實際可行日期，我們在sacituzumab govitecan的法規審查或批准過程中，並無收到對我們臨床開發計劃的反對意見。

### **牌照、權利及責任**

誠如下文「我們的許可協議概覽 — Sacituzumab Govitecan (Trodelvy)」所述，我們於2019年4月獲Immunomedics授予sacituzumab govitecan的許可，可在大中華區、南韓、東南亞若干國家／地區及蒙古進行開發。

## 業 務

我們最終未必能成功開發和銷售SACITUZUMAB GOVITECAN。

### Nefecon

#### Nefecon：IgA腎病(IgAN)

疾病概況	<ul style="list-style-type: none"><li>• IgAN是經活檢證實最常見的原發性腎小球疾病，儘管已進行治療，但仍有約50%的患者在30年內發展為終末期腎病(ESRD)</li><li>• 於2019年，中國IgAN的估計患病人數為2.18百萬</li><li>• 中國和全球目前尚無經批准的IgAN治療方法</li></ul>
產品介紹	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nefecon是在臨床3期研發階段的一種強效局部免疫抑制劑，是開發用於治療IgAN的布地奈德口服製劑專利產品</li><li>• Nefecon設計為將藥物局部釋放於迴腸的派爾集合淋巴結，以減少分泌異常IgA抗體(半乳糖缺陷型IgA抗體)的形成及其在血循環中出現。</li><li>• Nefecon有潛力成為首個針對IgAN疾病特異性治療的開發藥物</li><li>• 在一項隨機、雙盲2b期臨床試驗中證實，與安慰劑相比，Nefecon顯著降低蛋白尿水平，有統計學意義和穩定eGFR</li></ul>
開發狀態及催化劑	2019年 — 獲得國家藥品管理局關於IgAN的IND批文 2020年下半年 — 加入Calliditas的IgAN全球3期NefIgArd註冊研究 2021年上半年 — 完成3期NefIgArd註冊研究中國入組

Nefecon是布地奈德的新型口服製劑，一種成熟的強效局部免疫抑制劑，用於治療自身免疫性腎臟疾病IgA腎病(或IgAN)，IgA腎病未滿足的醫學需求很高，然而全球並無經批准的治療方法。IgAN有時亦稱為Berger's病，是一種嚴重的進展性自身免疫腎臟疾病，儘管經過治療，但其中多達50%的患者在30年內有發展為ESRD的風險。ESRD的標準治療是透析或腎臟移植，這代表了巨大的健康經濟負擔並對患者的生活質量產生重大影響。Nefecon有潛力成為首個針對IgAN疾病特異性治療的研發藥物。Nefecon設計為在迴腸(小腸的遠端區域)中釋放高劑量的作用於局部的免疫抑制劑，這被推測為是IgAN的疾病源頭，因為派爾集合淋巴結(負責產生分泌性免疫球蛋白A或IgA抗體)高密度集中在迴腸。通過靶向迴腸，Nefecon減少了分泌性半乳糖缺陷型IgA抗體的形成及其在血液中的出現。Nefecon已獲美國FDA及EMA授予用於治療IgAN的孤兒藥稱號。

## 業 務

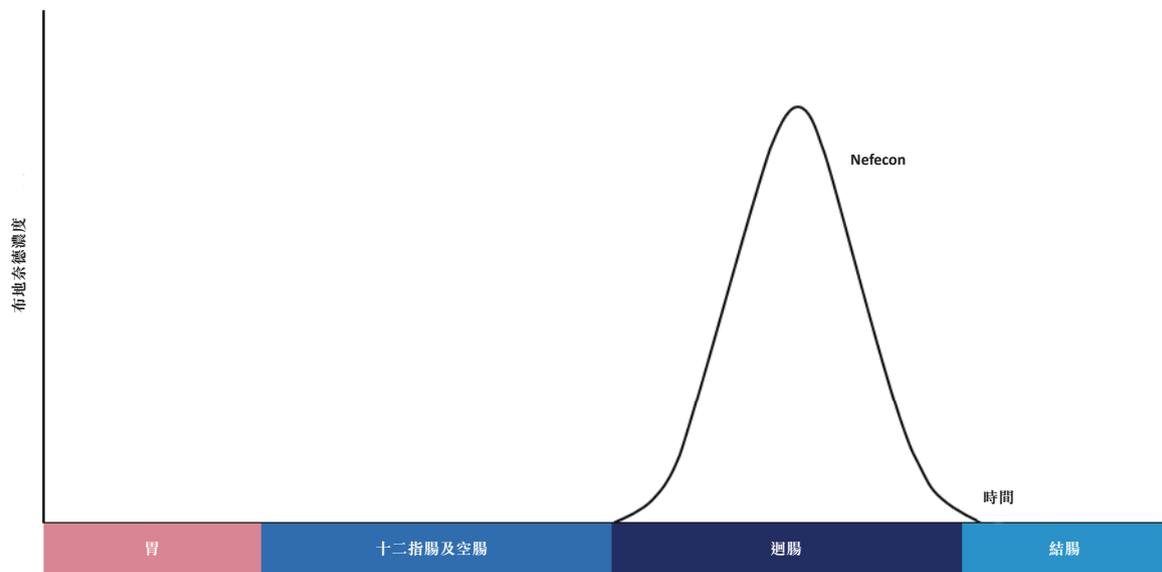
Nefecon由Calliditas開發，並且是針對IgAN的唯一開發中的化合物，在隨機雙盲安慰劑對照的2b期臨床研究中達到了關鍵的主要及次要終點。在該項研究的150名患者中，Nefecon治療組患者蛋白尿顯著下降，有統計學意義和臨床意義，並且腎功能穩定。Calliditas目前正在進行Nefecon治療組患者治療IgAN的全球3期註冊研究，其設計與2b期臨床試驗基本相似，2b期研究證實了臨床概念驗證。正在進行的註冊NefIgArd研究中的前200名隨機患者將構成預計在2020年第四季度發生的主要數據的基礎，其後Calliditas將分別向美國FDA和EMA提交加速和有條件監管批准的申請。美國FDA已作出一個關鍵決定，接受蛋白尿降低作為替代終點，以加快批准IgAN 3期註冊研究。

於2019年6月，我們與Calliditas簽訂一份獨家、須支付版權使用費的許可協議，該協議賦予我們在中國大陸、香港、澳門、台灣及新加坡開發和商業化Nefecon的專有權利。

### 作用機制

Nefecon是布地奈德的新型口服製劑，設計為直接向主要存在於迴腸的派爾集合淋巴結靶向釋放高濃度的劑量。由於進入血液循環有限，活性成分的高首過效應限制了通常與全身性皮質類固醇相關的不良事件。根據Calliditas的資料，Nefecon已被製成具有腸溶衣的膠囊，旨在防止分解，直至膠囊進入小腸的遠端。膠囊被設計為完整地通過胃和腸，直至到達迴腸。在到達迴腸後，化學和物理變化（例如酸度）會觸發Nefecon膠囊的分解和膠囊內物質的釋放。

### Nefecon旨在於迴腸中釋放局部作用的免疫抑制劑， 從而為派爾集合淋巴結中的免疫細胞提供峰值藥物濃度

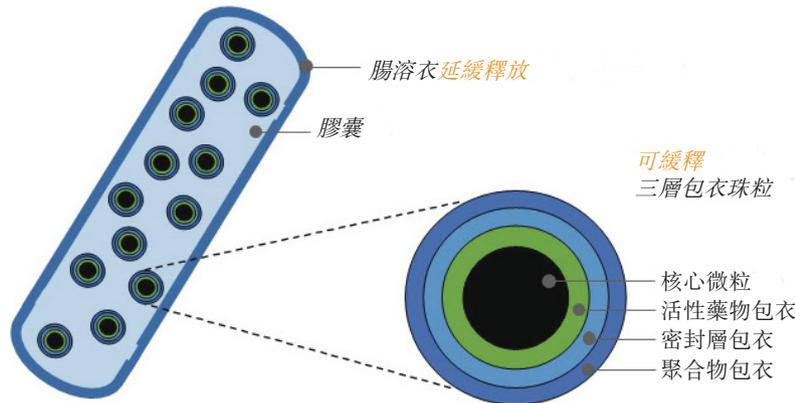


資料來源：Calliditas

## 業 務

如下圖所示，Nefecon膠囊包含三層包衣的緩釋微珠，其旨在用於在迴腸中釋放時提供強效活性成分暴露，這預期會局部抑制派爾集合淋巴結中IgA抗體的形成及減少免疫複合物在血液出現。Nefecon旨在通過預防免疫複合物的形成在IgAN疾病發展的初始階段進行阻斷，否則該複合物會沉積在腎臟的腎小球系膜中，從而Nefecon可改善疾病和維持腎功能。

**Nefecon有兩種成分：腸溶膠囊將局部免疫抑制劑遞送至迴腸並持續釋放微珠，從而提供具有高度靶向性的局部暴露活性成分**



資料來源：Calliditas

布地奈德是一種成熟的、強效的局部作用皮質類固醇，可用於局部治療，全身性副作用有限。選擇該活性成分是因為其局部作用療效及在肝臟的高代謝，其中90%在首過效應中被清除，從而導致大部分活性成分在到達全身循環之前被滅活。此種高代謝限制了全身的免疫抑制活性，並避免了與全身使用皮質類固醇激素相關的顯著副作用，而全身性皮質類固醇激素目前已被超適應症用於治療IgAN，其中首過效應中僅清除了20%至30%。

### 目前的治療及其局限性

全球目前尚無經批准的適應症為治療IgAN的藥物。在美國，推薦的治療方案包括控制血壓、清除多餘液體、控制免疫系統及降低膽固醇。KDIGO推薦使用抑制／阻斷腎素—血管緊張素系統(RAS)的降壓藥：血管緊張素轉化酶抑制劑(ACE)或血管緊張素受體抑制劑(ARB)。與KDIGO指南一致，中國的臨床實踐主要是給予新診斷的患者腎素—血管緊張素系統(RAS)抑制劑控制血壓，並將蛋白尿降低至小於0.5克／天。倘若在優化RAS抑制劑劑量後仍無法達到目標，則臨床醫生通常會添加類固醇和免疫抑制劑以減少蛋白尿。RAS抑制作用可降低腎小球的壓力，從而降低尿液中的滲漏和蛋白排泄。通過RAS抑制的治療主要是緩解症狀，並不能解決IgAN的根本原因。隨著時間的推移，由於相當大比例的患者經歷了腎功能

## 業 務

持續惡化，且目前尚無經批准的治療方法可供選擇，因此醫生試圖通過各種超適應症藥物治療來控制疾病的進展。

對於疾病進展的IgAN患者，臨床醫生可使用全身性免疫抑制劑治療患者，該抑制劑主要包括大劑量的全身性皮質類固醇，如潑尼松、潑尼松龍及甲基潑尼松龍。儘管一些已發表的報告表明該類藥物可能會減少蛋白尿，但全身性皮質類固醇激素的高劑量服用亦與一系列不良事件有關，包括高血壓、體重增加、糖尿病、嚴重感染及骨質疏鬆症。

在兩項獨立的全身性糖皮質激素治療IgAN的安全性和有效性的臨床研究中，報告了IgAN患者不良事件的嚴重性。在位於澳大利亞悉尼的The George Institute for Global Health進行的評估類固醇治療IgA腎病的臨床研究( TESTING)中，全球262例接受RAS阻斷劑治療但仍有進展性IgAN的患者隨機分配接受全身性皮質類固醇甲基強的松龍治療或安慰劑。在接受甲基強的松龍治療的患者中，嚴重感染的發生率顯著升高，並有2例與感染相關的死亡，導致該試驗被暫停。與接受安慰劑的患者相比，接受甲基潑尼松龍的患者的結局似乎有所改善，但該試驗的早期終止妨礙了全面的療效分析。亞琛大學Rheinisch Westfälische Technische Hochschule進行的一項開放標籤支持性治療對比免疫抑制療法用於治療進展性IgA腎病的研究( STOP IgAN)，在接受全身性皮質類固醇潑尼松龍治療的82例患者中，嚴重感染的發生率亦有增加，治療組中有1例與感染相關的死亡。在該研究中，未觀察到大劑量的全身性皮質類固醇對蛋白尿具有持久作用，eGFR的下降亦無顯著差異。STOP IgAN研究總結得出，在全身支持治療中增加免疫抑制劑(包括全身性皮質類固醇激素)治療IgAN未獲益。

其他免疫抑制劑(例如霉酚酸酯或CellCept)治療IgAN的療效在不同的研究中相互矛盾，故在IgAN的治療中仍無定論。因此，KDIGO指南未推薦CellCept。

### 中國的市場機遇

按IgAN患者計，中國是世界上最大的市場，IgAN是經活檢證實的原發性腎小球疾病中最常見的(PGD)，在中國佔PGD的50%以上。IgAN在中國的發病率從2015年的2.00百萬增加至2019年的2.18百萬，複合年增長率為2.2%，預計到2024年將進一步增加到2.28百萬及到2030年將增加到2.37百萬。相反，IgAN在美國及歐洲被指定為孤兒藥適應症，分別在美國約有130,000至150,000人及在歐洲約200,000人受到影響。

現今並無經批准的IgAN治療方法。推薦的標準治療主要涉及成熟的仿製藥，包括降壓藥或超適應症用藥，例如腎素—血管緊張素系統抑制劑。無反應者或更嚴重的患者經常使用全身性類固醇和免疫抑制劑治療，全身性類固醇和免疫抑制劑具有不良的副作用並且不適合長期使用。過去，監管機構要求潛在的IgAN藥物顯示隨時間推移的用eGFR檢測的長期腎臟功能影響。儘管經過治療，但50%的IgAN患者將在30年內將發展成為ESRD，這意味著任何針對IgAN候選藥物的3期研究均需要進行五至十年以上，以積累足夠的數據以供批准，從

## 業 務

而導致對IgAN研發缺乏可行性和興趣。隨著美國FDA接受蛋白尿降低作為替代終點加速審批，3期IgAN註冊研究的時間已大幅縮短。

除Nefecon以外，中國還有兩種競爭藥物正在臨床開發中。下表顯示了Nefecon在中國的競品概況。

**Nefecon與其中國競品的對比**

藥物名稱	商業權利	在中國的研發狀態	適應症	給藥途徑	MOA	首次發佈日期
Nefecon	Everest	3期	IgAN	口服	糖皮質激素的靶向釋放	2020年3月3日
LNP023	Novartis	2期	IgAN	口服	補體因子	2019年7月31日
RC18 (Telitacicept)	RemeGen (Rongchang)	2期	IgAN	皮下	B (FB)抑制劑 B淋巴細胞刺激物(BLyS)和 增殖誘導配體 (APRIL)	2019年11月11日

資料來源：弗若斯特沙利文報告

### 競爭優勢

倘若獲得批准，Nefecon有潛力成為首個針對IgAN的疾病特異性療法。我們相信，在臨床試驗和臨床前研究中觀察到的Nefecon的以下主要特性支持Nefecon成為IgAN的首個可改善疾病的藥物。

- Nefecon有潛力成為首個針對IgAN疾病特異性治療的開發藥物。Nefecon靶向迴腸，即小腸的遠端區域，因為派爾集合淋巴結高密度集中於迴腸，這推測為是IgAN疾病的源頭，派爾集合淋巴結負責產生分泌性免疫球蛋白A或IgA抗體。
- Nefecon亦是針對IgAN的唯一的在一項隨機、雙盲，安慰劑對照的2b期臨床研究中達到了關鍵的主要和次要終點的在研化合物。在這項150名患者的試驗中，Nefecon的治療顯著降低蛋白尿，具有統計學意義和臨床意義且腎功能穩定。

### Calliditas進行的Nefecon臨床發展

#### 已完成的IgAN 2期臨床試驗

於2015年，Calliditas在150名成年患者中完成一項名為NEFIGAN的雙盲、安慰劑對照臨床試驗，並在該2b期臨床試驗中獲得了概念驗證（與於2010年完成的2a期臨床試驗觀察一致）。

#### 研究設計

NEFIGAN是一項隨機、雙盲，安慰劑對照的2b期臨床試驗，包括在歐洲10個國家的62家腎病診所進行為期6個月的導入期，9個月的治療以及3個月的隨訪期，這是迄今為止治療IgAN患者的候選研究藥物中展開的最大對照、雙盲臨床研究。

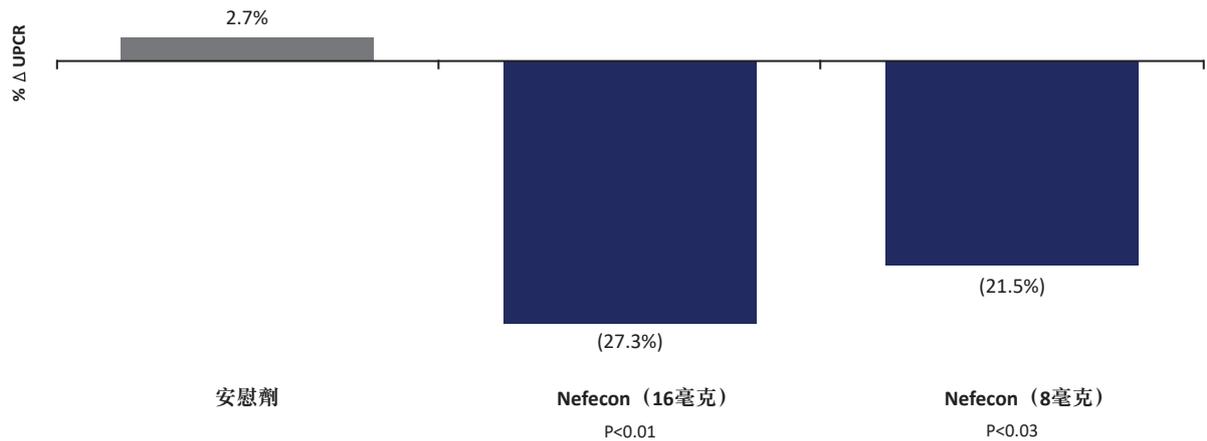
## 業 務

入組患者為至少18歲，經活檢證實為原發性IgAN，儘管接受了優化RAS抑制劑治療，但24小時尿蛋白肌酐比值(UPCR)超過0.5克或24小時尿蛋白至少0.75克。合格患者被隨機分配接受每天8毫克Nefecon，每天16毫克Nefecon或安慰劑。在整個試驗期間，所有患者均繼續經優化的RAS抑制劑治療。主要終點是治療9個月UPCR相對於基線的平均變化。

### 療效

研究結果達到主要終點。在9個月時，48名接受每天16毫克Nefecon的患者平均UPCR降低27.3% ( $p=0.0092$ )，而51名每天接受8毫克Nefecon的患者的平均UPCR降低21.5% ( $p=0.0290$ )。50名接受安慰劑的患者的平均UPCR升高2.7%。在整個隨訪期間療效持續。相比安慰劑組，Nefecon 16毫克/天組治療9個月的UPCR有顯著差異，但Nefecon 8毫克/天組沒有顯著差異，其未達到校正的 $p$ 值0.0158。

在NEFIGAN主要終點的中期分析中，與安慰劑相比，16毫克/天Nefecon組治療九個月的UPCR顯著降低具有統計學意義和臨床意義



資料來源：Calliditas

在完成為期3個月的隨訪時，於停止研究藥物治療後，Nefecon 8毫克/天組的UPCR下降幾何最小二乘均值得以維持（較基線水平降低22.6%），而Nefecon 16毫克/天組則進一步減少（與基線相比下降32.0%），而安慰劑組增加0.5%。與安慰劑相比，兩個活性藥物治療組12個月的UPCR的變化有統計學顯著性（Nefecon 16毫克/天組vs安慰劑組， $p = 0.0005$ ；Nefecon 8毫克/天組vs安慰劑組 $p = 0.0101$ ）。

## 業 務

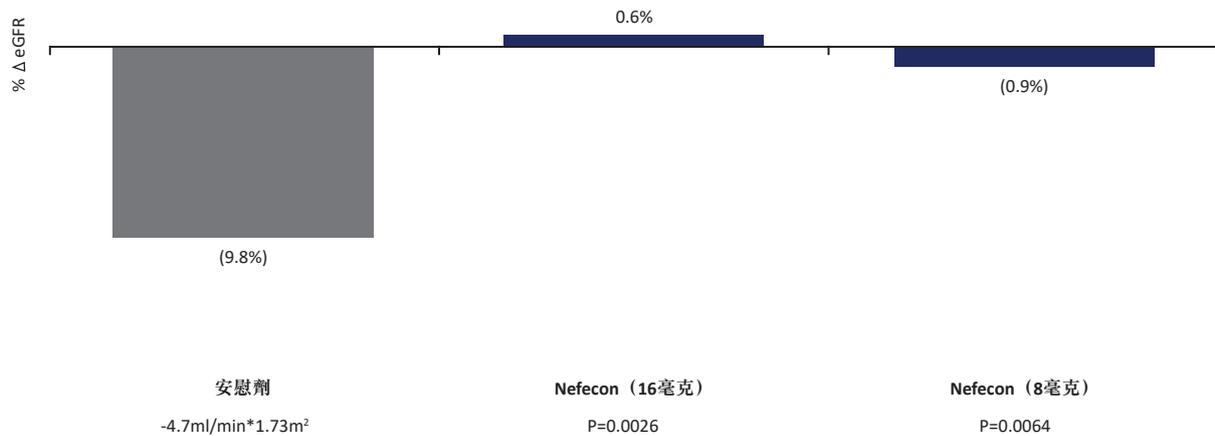
誠如下表所示，治療9個月24小時尿蛋白排泄或UACR和24小時尿白蛋白排泄中，相對於基線的變化與UPCR數據一致。

	9個月		
	安慰劑	Nefecon (16毫克)	Nefecon (8毫克)
UPCR (中期)	3%	(27%)	(22%)
24小時尿蛋白總量	1%	(30%)	(20%)
UACR	6%	(28%)	(14%)
24小時尿白蛋白總量	2%	(33%)	(18%)
肌酐	7%	(2%)	(1%)
鏡下血尿比例	86%	63%	82%

資料來源：Calliditas

在最終分析中，Nefecon組的eGFR保持穩定，但安慰劑組在治療期間有所下降，顯示為9個月的eGFR百分比變化以及12個月治療和隨訪期內eGFR相對於基線的絕對平均變化。在治療9個月時，eGFR中相對於基線的平均百分比變化於安慰劑組為-9.8%，16毫克/天Nefecon組為0.6%，8毫克/天Nefecon組為-0.9%。Nefecon組與安慰劑相比治療9個月時eGFR具有統計學差異(Nefecon 16毫克/天組vs安慰劑組 $p = 0.0026$ ；Nefecon 8毫克/天組vs安慰劑組 $p = 0.0064$ )。在整個研究期間，Nefecon 16毫克/天組的eGFR水平持續穩定(在12個月時，eGFR相對於基線的平均百分數變化：Nefecon 16毫克/天組為0.7%，安慰劑組為-10.9%； $p = 0.0134$ )。

### Nefecon與NEFIGAN的eGFR穩定相關



資料來源：Calliditas

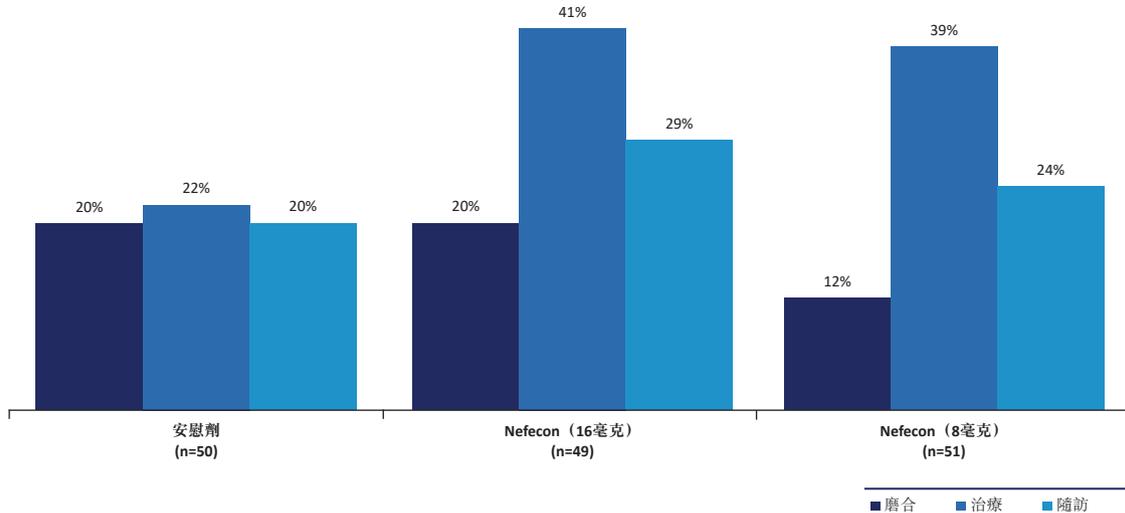
### 安全性

Nefecon被觀察到一般耐受性良好。Calliditas觀察到，從基線開始，血壓、體重或糖化血紅蛋白(一種衡量血糖代謝的指標)並無臨床意義的變化，並且該試驗中沒有嚴重感染的報導。

## 業 務

為收集安全數據，除典型的自發性不良事件報告外，Calliditas亦使用經請求的不良事件報告，與自發性不良事件報告相比，這會導致一定程度的不良事件的重複報告。在試驗中，所有患者在每次隨訪時均完成一份問卷，其涉及潛在的類固醇相關的副作用和胃腸道副作用有關的幾個問題，包括在未使用任何活性藥物的導入期和隨訪期間。如下圖所示，安慰劑組和治療組中約有20%的患者在未使用活性藥物的導入期中報告了皮質類固醇相關的副作用。在安慰劑組的導入、治療和隨訪期間，該反應數據一致。在治療期間，在8毫克和16毫克治療組中報告有副作用的患者增加了20%。

NEFIGAN中觀察的與皮質激素相關的不良事件概要



資料來源：Calliditas

NEFIGAN中觀察到的AE與已知與非系統性皮質類固醇(如布地奈德)相關的AE一致。在治療人群中最常見的不良事件包括鼻咽炎、痤瘡、關節腫痛、類庫欣壓症、失眠、肌肉痙攣、消化不良、頭痛、外圍水腫、情緒波動和高血壓。在該等症狀中，75.8%分類為輕度，22.6%分類為中度，1.6%分類為重度。

在治療組中，八名患者出現嚴重的TEAE：16毫克組別中有七名患者報告了八種SAE(病情加重、腎病綜合徵、主動脈夾層、深靜脈血栓形成、月經過多、蛋白尿、闌尾炎和脊柱疼痛)以及8毫克組別中有一名患者報告了SAE(病情加重)。在安慰劑組中，三名患者報告了四種SAE(兩例蛋白尿、坐骨神經痛和病情加重)。

研究者確定治療組中的所有嚴重不良事件均與Nefecon無關，惟16毫克治療組中有一名患者發展為深靜脈血栓，研究者將其歸類為可能與治療相關，以及8毫克治療組中有一名患者出現腎臟疾病加重的情況，調查者將其歸類為可能與治療有關。在安慰劑組中亦發現可歸類為可能與治療有關的另外兩種SAE。

## 業 務

Nefecon的16毫克組中的患者停藥率高於8毫克組。大多數中止治療的患者出現輕度至中度症狀，其中最常見的為痙攣及其他短暫的美容副作用。

### ***IgAN的進行中3期臨床試驗***

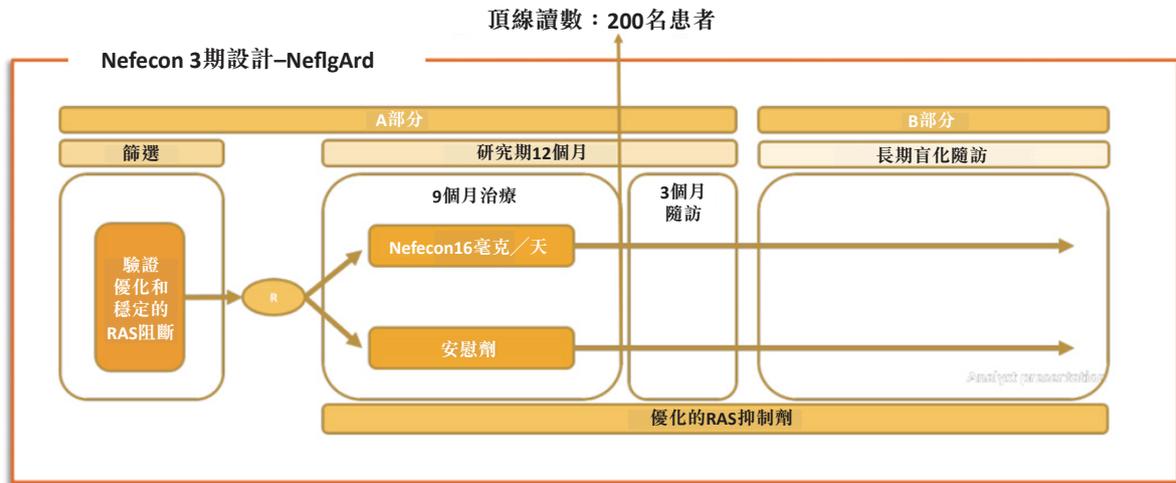
Calliditas目前正在進行IgAN的全球註冊3期臨床試驗，該試驗被稱為NefIgArd。

#### 研究設計

NefIgArd旨在用於評估替代標誌物蛋白尿的減少作為其主要終點，該終點與NEFIGAN中使用的終點相同。NefIgArd是一項隨機、雙盲、安慰劑對照，分為兩部分的3期臨床試驗。第一部分稱為A部分，是一項註冊療效和安全性試驗，預期成為向美國FDA提交NDA及向EMA提交MAA的基礎。A部分的主要終點是前200名隨機分配和給藥的患者中蛋白尿的減少。此外，A部分的次要終點是9個月期間內按eGFR計量的治療和安慰劑患者之間的腎功能差異。Calliditas預計將在2020年第四季度報告A部分的主要結果。倘若該等數據屬陽性，並且Calliditas證明其是具有臨床意義的蛋白尿下降，則Calliditas擬於2021年上半年提交營銷申請，以加快在美國獲美國FDA批准，以及由EMA在歐盟有條件批准。

第二部分稱為B部分，是批准後的驗證性試驗，旨在驗證蛋白尿可作為替代指標。於2019年12月完成A部分的入組後，Calliditas現正將繼續在2020年期間招募160名患者，以增強B部分的效力，評估每名患者從開始給藥的兩年期間內按eGFR計量的經治療和安慰劑患者之間腎功能的差異。B部分的患者招募預計將在2020年底之前完成。倘若Calliditas到2020年底成功完成招募，Calliditas預期將在2022年報告B部分的數據。

NefIgArd將招募總共360名患者，並生成九個月的數據，以及所有隨機患者中A部分和B部分的合共15個月隨訪數據。



## 業 務

### 其他試驗

Calliditas正在計劃針對在NefIgArd的A部分和B部分中已完成治療的合格患者啟動開放標籤擴展試驗。開放標籤擴展試驗預計將在首名患者完成NefIgArd的A部分和B部分時開始，預期於2020年第四季度發生。

根據與相關監管機構的討論，除NefIgArd試驗中記錄的九個月療程之外，Calliditas亦擬於2021年啟動一項開放標籤的擴展劑量試驗，以提供Nefecon治療的安全性和有效性數據。入組開放標籤試驗的所有患者均將接受活性藥物治療，以16毫克每天一次起始治療九個月，接下來以維持劑量治療。Calliditas預計納入標準與NefIgArd試驗所使用的標準相似，維持劑量的持續時間將在收到監管反饋後確定。

### 我們的臨床開發計劃

作為Nefecon全球試驗NefIgArd的一部分，我們於2019年12月獲得IND批准在中國的IgAN患者中進行Nefecon的註冊試驗。我們計劃在中國招募60名患者，並於2020年下半年啟動該項註冊試驗。主要終點將評價，在中國招募的60名受試者進行為期九個月的治療後，與安慰劑相比，活性藥物治療組蛋白尿的減少情況。次級終點將為eGFR、尿白蛋白與肌酐的比率以及eGFR降低30%的時間。我們計劃於2021年上半年完成招募工作，並根據中國60名患者以及全球Nefigard研究的前200名患者的蛋白尿數據，於2022年向國家藥品監督管理局提交NDA，以加速IgAN批准。此外，根據與Calliditas討論，當中國的首名患者同時完成NefIgArd試驗的A部分和B部分時，我們擬加入上述開放標籤擴展試驗。我們亦擬在中國的IgAN患者中開展Nefecon的維持研究。

此外，中國健康志願者PK研究亦將在中國大陸展開。這是一項1期、單中心，開放標籤的研究，旨在評估中國健康志願者中Nefecon單劑量(16毫克)給藥的PK和安全性。該項研究將治療約12名健康志願者。該項中國PK研究計劃於2020年第四季度進行，且我們預計將於2021年上半年得出主要讀數。

### 重大交流

我們於2019年12月獲得國家藥品監督管理局的NefIgArd(Nef-301)全球3期試驗IND批准。在我們提交的開發計劃中，我們建議將60名中國受試者納入全球3期研究中，以支持在中國進行IgAN適應症註冊，國家藥品監督管理局對我們納入全球3期研究的擬議中國患者人數沒有負面反饋。我們亦未獲悉任何可能對Nefecon的發展產生不利影響的法律主張或訴訟。截至最後實際可行日期，我們尚未收到有關Nefecon監管審查或批准過程的臨床開發計劃的異議。

### 許可、權利及義務

我們於2019年6月從Calliditas授權引進Nefecon，用於在大中華區和新加坡的開發，載述於下文「我們的許可協議概覽—Nefecon」。

## 業 務

### 我們的其他資產

#### Ralinepag

Ralinepag是開發用於治療肺動脈高壓(PAH)的新一代強效選擇性口服IP前列環素受體激動劑。Ralinepag由Arena設計，可在口服片劑中提供靜脈內前列環素樣的藥效和藥代動力學。在非臨床實驗中，證實ralinepag對IP受體可能具有同類最佳的激活作用，從而導致血管舒張，抑制平滑肌細胞增殖和抑制血小板聚集。此外，對人體的ralinepag藥代動力學的早期研究表明，ralinepag的半衰期接近24小時，且具有較低的峰穀比，支持每天一次服藥可達到具有治療效果的血藥濃度。在2期臨床試驗中，與安慰劑相比，ralinepag在改善PAH患者的臨床症狀方面證實有臨床意義和統計學意義。

於2017年12月，我們與Arena訂立一項合作和許可協議，該協議於2019年1月進行修訂及重述，涉及ralinepag的開發和商業化。根據該協議，Arena授予我們獨家特許權使用許可，以開發、製造及商業化ralinepag，以供中國大陸、台灣、香港、澳門及南韓的人體使用。

於2018年11月，Arena以高達12億美元在全球範圍內向United Therapeutics授予在我們領土以外開發、製造及商業化ralinepag的全球獨家權利，當中包括800百萬美元的預付款和總計400百萬美元的潛在里程碑付款(基於若干監管事件的實現)。此外，Arena將在ralinepag的年度淨銷售額中獲得較低的兩位數分層特許權使用費。該許可協議於2019年1月完成後，根據我們的ralinepag許可及合作協議，Arena的權利和責任已轉讓予United Therapeutics。

於2018年第四季度，中國國家藥監局授出ralinepag(ralinepag XR)緩釋口服製劑的IND批准。

#### 作用機制

前列環素是天然存在的血管擴張劑和血小板抑制劑。肺動脈內前列環素的減少會導致明顯的血管變化，並可能導致右心衰竭甚至死亡。Ralinepag旨在模擬前列環素的作用，並起血管擴張劑的作用。它亦能夠抑制血管周圍肌肉細胞的過度增殖以及血小板聚集，這亦是促成PAH發展的兩個特徵。

#### 中國的市場機遇

PAH是一種進展性、危及生命的疾病，其特徵在於肺動脈中的壓力增加，肺動脈是將血液從心臟輸送到肺部的血管。當肺動脈增厚或變硬時，則發生PAH。這使血液流動更加困難。心臟必須更加努力地推動血液通過動脈，並且動脈無法將足夠的血液輸送到肺部。壓力增加會使心臟張力增加，這可能會限制體力活動，導致心力衰竭並縮短壽命。即使經過適當的治療，PAH也會隨著時間的推移繼續惡化。根據研發the Registry to Evaluate Early And Longterm PAH disease management (或REVEAL)美國患者的數據，確診後五年存活率估計為61%。

PAH涉及多種相互關聯的機制，前列環素和血栓烷A<sub>2</sub>通過相互的平衡在維持肺血管張力方面起主要作用。在中國，目前有八種已批准並投放市場的PAH靶向療法(不包括仿製藥)，

## 業 務

包括前列環素類、鳥苷酸環化酶刺激劑，內皮素受體拮抗劑和PDE5抑制劑。儘管建議對立即有風險或高風險的患者進行聯合治療，但接受聯合治療的中國患者比例仍然較低，我們認為這會帶來巨大的市場機會。

當前有五種候選藥物正在中國進行PAH臨床試驗。來自Everest的Ralinepag處於3期，另一種候選藥物Nhwa's iptakalim處於2期，而其他三種則處於1期，其功效或安全性數據尚未披露，包括中國科學院的TPN171H、Guangzhou Magpie的MN-08及Gmax的GMA301。

中國的PAH市場由2015年的人民幣48.5百萬元上升至2019年的人民幣321.8百萬元，2015年至2019年的複合年增長率為60.5%。預期市場於2024年將達人民幣2,742.2百萬元，相當於2019年至2024年的複合年增長率為53.5%，並預期於2030年時將進一步上升至人民幣6,956.9百萬元，相當於2024年至2030年的複合年增長率為16.8%。

### ***Arena進行的Ralinepag開發***

於2011年，Arena宣佈一項1期臨床試驗的主要結果，以評估ralinepag單次遞增劑量(SAD)的安全性、耐受性及藥代動力學。該項隨機、雙盲及安慰劑對照試驗評估了四個組中的32名健康志願者，每個組8名參與者，其中6名隨機分配給ralinepag，2名隨機分配給安慰劑。Ralinepag被快速吸收，並在測試劑量範圍內表現出與劑量成比例的PK暴露。與ralinepag的預期藥理一致，最常見的不良事件是頭痛、嘔吐、惡心、頷骨疼痛及潮紅。惡心和嘔吐的劑量限制不良事件發生於0.2毫克劑量。概無報告SAE。

於2013年，Arena宣佈一項多劑量、隨機、雙盲和安慰劑對照的1期臨床試驗的主要結果，其評估ralinepag在健康志願者中的多次遞增劑量(MAD)。在該試驗中，40名健康志願者接受了ralinepag及15名接受了安慰劑。該試驗中ralinepag的安全性是IP受體激動劑的特徵：最常見的TEAE為頭痛、惡心及頷骨疼痛。一名受試者發生了一種SAE，即短暫性心房顫動，研究者認為這可能與治療有關。進一步審閱顯示，該受試者具有多種特徵，使患者容易發生房顫，包括研究開始前的心臟異常。

於2017年，Arena宣佈一項為期22週、隨機、雙盲，安慰劑對照的2期臨床試驗的主要結果，其評估了降低肺血管阻力(PVR)、提高運動能力的有效性及其耐受性和安全性。在該試驗中，40例肺動脈高壓患者接受ralinepag、21例接受安慰劑。主要結果顯示，與基線相比PVR絕對值( $p = 0.02$ )和百分比變化( $p = 0.03$ )均有統計學顯著改善。Ralinepag亦顯示了六分鐘步行距離或6MWD的數值改善，但是由於該研究無法證明與安慰劑相比6MWD有差異，因此其並非具有統計學意義的發現。安全性和耐受性與其他口服前列環素一致，頭痛、惡心、腹瀉、頷骨疼痛和潮紅是最常見的不良事件。服用ralinepag的患者中有四名(10%)發生SAE，服用安慰劑的患者中有六名(28.6%)中發生SAE。服用ralinepag的患者中無死亡案例，安慰劑組有兩例死亡。

於2018年，Arena宣佈對開發ralinepag治療PAH的2期臨床試驗中正在進行的OLE的計劃期中分析的結果數據。這是一項OLE研究，旨在評估ralinepag對完成2期隨機研究的45名患者(研究

## 業 務

完成者的85%)的長期安全性、耐受性及療效。在擴展研究中，最初隨機分組接受ralinepag治療的患者繼續接受活性藥物治療(N=30)；隨機接受安慰劑的患者改用ralinepag(N=15)。關鍵療效測量包括PVR和6分鐘步行距離或6MWD。在右心導管檢查(RHC)時，在OLE中繼續使用ralinepag的患者的中位治療持續時間為1.8年(1.2至3.4年)。於該等患者中，PVR (219 dyn\*s\*cm-5中位數降低，p=0.002)和6MWD (49.8米平均改善；p=0.003)較原始研究的基線持續改善。在進行RHC時，從安慰劑改為活性藥物的患者的ralinepag中位治療持續時間為1.4年(0.9–2.3年)。在該等患者中，PVR (214 dyn\*s\*cm-5中位數減少，p=0.206)和6MWD (69.8米平均改善；p = 0.010)觀察到相似的改善幅度。在兩組中，在大多數患者已經接受雙重聯合PAH背景治療的人群中觀察到PVR和6MWD的長期變化。在該項擴展研究中觀察到的AE與前列環素治療PAH的已知特點一致，其中頭痛和惡心為最常見報導。相對於隨機2期研究，在OLE中繼續使用ralinepag的患者中，不良反應的發生率相對較低，這表明在開始藥物滴定後與耐受性相關的不良反應有所減少。整體不良事件情況與2期研究及潛在疾病一致。

於2018年，Arena宣佈來自兩項評估ralinepag緩釋劑型(XR)開發用於治療PAH的1期臨床研究的結果數據。該等試驗是在健康受試者中進行的兩項單中心、開放標籤，非隨機PK研究。在研究1中，第1組(n=12)的受試者在四個治療週期內依次在空腹狀態下給予單次劑量的ralinepag：0.03毫克速釋(IR)膠囊，然後是0.06、0.12及0.18毫克劑量的XR片劑。隊2組(n=12)的受試者在三個治療週期(0.2毫克、0.4毫克及0.6毫克IR片劑)中在禁食狀態下依次服用單劑量selexipag速釋(IR)。ralinepag XR的劑量調整後峰值血漿暴露( $C_{max}/D$ )低於IR製劑(幾何平均比率(GMR)範圍高達41.2%)。XR和IR製劑的劑量調整後總血漿暴露量均相似(GMR範圍高達97.9%)。Selexipag和MRE-269血漿PK曲線可滿足每天兩次給藥selexipag的需求。在研究2中，禁食(第1組；n=19)或進食(第2組，n=18)受試者在25天內按劑量遞增順序接受了ralinepag XR片劑，其劑量為每日一次，劑量為0.06毫克，開始緩慢根據個體受試者的耐受性，每5天增加0.06毫克劑量遞增劑量，每天一次最多0.3毫克)。每天服用一次XR片劑，觀察到劑量依賴性的ralinepag血漿暴露量，峰穀波動低，並且在整個劑量水平上對食物的影響均很小。女性相對於男性觀察到更高的平均血漿暴露量。該等結果表明，ralinepag XR片劑與ralinepag和selexipag IR製劑相比，通過延長藥物暴露時間和每天一次給藥保持較低的峰穀波動，從而提供了改進的PK性能。由於該等有利和令人滿意的PK特性，ralinepag XR片劑被用於兩項全球3期臨床研究，即ADVANCE OUTCOMES和ADVANCE CAPACITY。

United Therapeutics正在進行ralinepag的兩項3期研究。首先，ADVANCE OUTCOMES是一項針對700名PAH患者的研究，在有背景治療的情況下，將ralinepag與安慰劑進行比較。該試驗的主要終點是從隨機分組到首次確定的方案定義的臨床惡化事件的時間。Everest已加入該試驗，並正在中國大陸、南韓及台灣招募PAH患者以支持註冊。該研究的受試者將有資格參加開放標籤擴展研究(OLE)。其次，ADVANCE CAPACITY研究旨在評估193名PAH受試者，將

## 業 務

其以2:1的比例隨機分配予口服ralinepag和安慰劑，在有PAH背景治療的情況下，為期28週，並有一個可選的開放標籤延長期。該研究的主要終點是通過心肺運動試驗評估的從基線到第28週的峰值耗氧量(VO<sub>2</sub>)的變化。

### 我們的臨床開發計劃

我們於2018年10月獲得監管批准，在中國進行ralinepag的藥代動力學研究，並加入全球註冊的ADVANCE OUTCOMES試驗和ralinepag對PAH患者的OLE研究。我們已與United Therapeutics合作於2019年5月啟動該註冊試驗。該註冊試驗是一項3期、隨機、雙盲、安慰劑對照研究，旨在評估添加ralinepag在肺動脈高壓(PAH)標準治療或PAH有背景靶向口服治療中的有效性和安全性，以評估WHO 1組的受試者肺動脈高壓。我們計劃以1:1的隨機比例在中國大陸、台灣及韓國招募95名患者。主要終點是從隨機分組到首次判定的臨床失敗事件的時間(天)。次要終點包括NT-proBNP、6分鐘步行距離以及WHO／紐約心臟協會心功能分級的變化。我們於2019年下半年啟動該項研究，並計劃在2020年下半年啟動藥代動力學研究。

### 許可、權利及義務

我們於2017年12月從Arena授權引進ralinepag，用於在大中華區及南韓的開發，載述於下文「我們的許可協議概覽—Ralinepag」。

### Taniborbactam

Taniborbactam由總部位於賓夕法尼亞州的Venatorx Pharmaceuticals, Inc.或Venatorx發現，是一種新型的可注射β-內酰胺酶抑制劑(BLI)，具有針對絲氨酸-β-內酰胺酶(SBL)及β-內酰胺酶(MBL)的可選強力的體外和體內活性。與頭孢吡肟(第4代頭孢菌素)固定劑量聯合使用時，他尼伯巴坦預計會應對未滿足的醫學需求，以安全有效地治療MDR革蘭氏陰性細菌(特別是產生廣譜β-內酰胺酶(ESBL))的疾病生物，CRE及CRPA。

Taniborbactam及頭孢吡肟-taniborbactam的早期臨床研究已完成，而3期註冊試驗已於2019年8月啟動。倘許可頭孢吡肟-taniborbactam可對CRE及MDR銅鋁假單胞菌中的所有四種類型的β-內酰胺酶(Ambler A、B、C及D類)及VIM/NDM B類MBL具有抗活性，則可能是同類中最好的藥物。此外，頭孢吡肟-taniborbactam可能與Avycaz(頭孢彼啶及avibactam)及ETX-2514／舒巴坦區分，後者對MBL並無活性。

於2018年9月，我們與Venatorx訂立合作、許可及供應協議，以在中國大陸、澳門、香港、台灣、南韓、新加坡、馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓開發、註冊及商業化taniborbactam，以供於人體全部使用，包括複雜的尿路感染(cUTI)、抗碳青霉烯類病原體(CRP)以及醫院獲得的呼吸機相關細菌性肺炎(HABP/VABP)。

### 作用機制

β-內酰胺類抗生素通過與青霉素結合蛋白(PBP)結合而起作用，抑制細菌細胞壁的合成，且基於其功效及安全性，該等藥物是社區及醫院環境中使用最廣泛的抗菌藥物。然而，該類藥

## 業 務

物中的所有藥物的效用均受到新的 $\beta$ -內酰胺酶廣泛傳播的限制，從而酶水解並失活了 $\beta$ -內酰胺。儘管各類 $\beta$ -內酰胺藥物（青霉素、頭孢菌素、monobactam及碳青霉烯類藥物）均受不同酶的影響，但該類別中並無藥物不受影響。小分子 $\beta$ -內酰胺酶抑製劑可與 $\beta$ -內酰胺酶結合併使其失活，而與 $\beta$ -內酰胺結合使用時，抗生素可恢復其活性。

Taniborbactam是一種競爭性抑製劑，與Ambler A、C及D類內酰胺酶的活性位點絲氨酸形成可逆共價鍵。Taniborbactam亦通過與活性位點鋅離子的相互作用競爭性地抑制Ambler B類依賴鋅的MBL。該等與兩種酶亞型中的關鍵活性位點殘基的廣泛相互作用使taniborbactam具有針對SBL和MBL的強效和選擇性抑制活性。

我們最近進行一項研究，以評估taniborbactam聯合頭孢吡肟對來自中國的MDR革蘭氏陰性細菌菌株的體外活性（抗菌化學雜誌，2020年3月）。在該項研究中，taniborbactam提高了頭孢吡肟的活性，而阿維巴坦提高了頭孢吡肟對66個KPC-2生產者、30個非碳青霉烯酶產生的碳青霉烯類不敏感腸桿菌目及28個對美羅培南敏感的銅鋁假單胞菌的活性。根據表型碳青霉烯酶試驗（mCIM及eCIM）預測，頭孢吡肟-taniborbactam比頭孢他啶-avibactam對56株產ESBL酶的ESBL、61株產AmpC酶的AmpC、32株同時產ESBL和AmpC酶的ESBL及AmpC、87株產NDM酶的NDM和21株產MBL酶的MBL的腸桿菌目細菌的抗菌活性更高。然而，產生NDM-5的大腸桿菌的分離物顯示頭孢吡肟-taniborbactam MIC > 8毫克/升，該等高MIC可能因頭孢吡肟靶標PBP3青霉素結合蛋白3預先存在的突變而產生，乃由於研究表明，taniborbactam可挽救人工NDM-5表達菌株中的頭孢吡肟活性。

## 業 務

### 頭孢吡肅-Taniborbactam及比較劑對中國臨床菌株的體外活性

有機體	化合物	MIC <sub>50</sub> (毫克/升)	MIC <sub>90</sub> (毫克/升)	MIC範圍 (毫克/升)	MIC模式
ESBL生產者(56).....	頭孢吡肅-Taniborbactam	0.03	0.12	≤ 0.008-0.5	0.06
	頭孢吡肅	8	32	0.03-> 256	16
	頭孢他啶	16	128	0.25-> 256	16
	頭孢他啶/阿維巴坦	0.25	0.5	0.03-> 256	0.25
	哌拉西林/他唑巴坦	2	4	0.5-> 256	2
AmpC生產者(61).....	頭孢吡肅-Taniborbactam	0.06	0.25	0.016-2	0.03
	頭孢吡肅	0.12	2	0.016-128	0.03
	頭孢他啶	2	> 256	0.12-> 256	0.5-1
	頭孢他啶/阿維巴坦	0.5	1	0.016-> 256	0.25
	哌拉西林/他唑巴坦	4	64	0.5-> 256	2
ESBL及AmpC聯合生產者(32).....	頭孢吡肅-Taniborbactam	0.12	1	0.016-4	0.12
	頭孢吡肅	32	256	4-> 256	8、16、64
	頭孢他啶	32	256	4-> 256	32
	頭孢他啶/阿維巴坦	0.5	2	0.03-4	0.5
	哌拉西林/他唑巴坦	4	32	0.5-64	4
bla <sub>KPC</sub> —生產者(66).....	頭孢吡肅-Taniborbactam	2	8	0.03-64	1
	頭孢吡肅	> 256	> 256	4-> 256	> 256
	頭孢他啶	> 256	> 256	32-> 256	> 256
	頭孢他啶/阿維巴坦	4	8	0.5-> 256	4
	哌拉西林/他唑巴坦	> 256	> 256	128-> 256	> 256
bla <sub>NDM</sub> —生產者(87).....	頭孢吡肅-Taniborbactam	16	64	0.12-128	32
	頭孢吡肅	> 256	> 256	16-> 256	> 256
	美羅培南	64	128	2-> 256	128
	頭孢他啶	> 256	> 256	128-> 256	> 256
	頭孢他啶/阿維巴坦	> 256	> 256	4-> 256	> 256
Non-bla <sub>KPC</sub> /bla <sub>NDM</sub> /bla <sub>IMP</sub> —生產CRE (54).....	頭孢吡肅-Taniborbactam	4	32	0.06-256	4
	頭孢吡肅	> 256	> 256	0.12-> 256	> 256
	美羅培南	64	128	1-256	128
	頭孢他啶	> 256	> 256	4-> 256	> 256
	頭孢他啶/阿維巴坦	8	> 256	0.25-> 256	> 256
CRPA (22).....	哌拉西林/他唑巴坦	> 256	> 256	1-> 256	> 256
	頭孢吡肅-Taniborbactam	8	32	4-64	4
	頭孢吡肅	32	128	4-> 256	32
	頭孢他啶	64	> 256	4-> 256	> 256
	頭孢他啶/阿維巴坦	16	256	4-> 256	8、16
	哌拉西林/他唑巴坦	128	256	4-> 256	256

附註：Taniborbactam的固定濃度為4毫克/升；MIC<sub>50/90</sub>，範圍和模式，毫克/升；bla，內醯胺酶；ESBL，擴展光譜β-內醯胺酶；AmpC，AmpC beta-內醯胺酶；KPC，肺炎克雷伯氏菌碳青霉烯酶；NDM，新的德里金屬β-內醯胺酶；CRE，耐碳青霉烯的腸桿菌目；CRPA，耐碳青霉烯的銅鋁假單胞菌。

資料來源：抗菌化學雜誌

### 中國的市場機遇

頭孢吡肅-taniborbactam的最初開發重點是cUTI及HABP/VABP。根據弗若斯特沙利文報告，於2019年，中國有8.1百萬宗cUTI感染案例及28.1百萬宗HABP/VABP感染案例。由於其功效及安全性，β-內醯胺抗生素是社區及醫院環境中使用最廣泛的一類抗菌藥物，尤其是在HABP/

## 業 務

VABP、cUTI及cIAI中。作為最有效的β-內醯胺抗生素，就中國的銷售收入而言，碳青霉烯是主要的藥物類別。三種最暢銷的碳青霉烯類藥物meropenem、imipenem/cilastatin及biapenem於2019年的總銷售額達人民幣79億元。

然而，碳青霉烯抗藥性是全球主要且持續存在的公共衛生問題。它主要發生在革蘭氏陰性病原體中，例如大腸桿菌、肺炎克雷伯菌、銅綠假單胞菌及鮑曼不動桿菌。該抗藥性可能是固有的，亦可能是由可編碼碳青霉烯酶編碼的基因介導的，並且正在迅速傳播，引致嚴重的暴發並極大地限制了治療的選擇。攜帶該等抗藥性基因的病原體已經遍及全球，包括美國、歐洲、亞洲及南美。臨床相關的碳青霉烯酶包括SBL(例如KPC-2及OXA-48)及MBL(例如NDM-1)。產生MBL的菌株是許多亞洲國家的地方性流行病，已成功地傳播到世界各地，並造成許多重大的CRE爆發。

Taniborbactam是中國兩種處於晚期開發階段的BLI中的一種，涵蓋所有4種Ambler類酶，包括B類金屬-β-內醯胺酶，這在中國和亞洲其他地區尤其重要。我們認為，頭孢吡肟-taniborbactam亦呈現與eravacycline強大的商業組合協力。兩種候選產品均較當前的治療標準(碳青霉烯和替加環素)具有臨床優勢。彼等共同具有治療多種醫院或社區獲得性MDR感染的能力。但是，彼等具有不同的作用機制，倘若獲得批准，將貼上不同的適應症標籤。

### 競爭優勢

在廣泛的臨床應用中，與較老的藥物(包括carbapenem及其他BL/BLI組合)相比，頭孢吡肟-taniborbactam的藥效已證實有所提升。我們認為，頭孢吡肟-taniborbactam可能成為一種一流的安全有效的治療方法，可治療由耐多藥革蘭氏陰性菌引起的感染，尤其是在中國及其他亞洲國家／地區盛行的MBL生產商。

### 主要BL/BLI組合中的抗菌譜

	公司 美國／公司	美國 是否上市	中國 是否上市	耐革蘭氏(-)碳青霉烯		Gram (+)	β-內醯胺酶			
				腸桿菌科	銅綠 假單胞菌		A類 (ESBL、 KPC)	B類 (NDM、 VIM)	C類 (AMPC)	D類 (OXA)
<b>BL/BLIs</b>										
Cefepime/ Taniborbactam	VenatoRx/Everest	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ceftazidime/ Avibactam	Allergan/Pfizer	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓
Ceftolozane/ Tazobactam	MSD/Cubist	✓	X	X	✓	✓	僅ESBL	X	X	X
Aztreonam/ Avibactam	Pfizer/Pfizer	X	X	✓	X	X	✓	✓	✓	✓
ETX-2514/ Sulbactam	Entasis/Zai Lab	X	X	✓	X	X	✓	X	✓	✓
Cilastatin/Imipenem/ Relebactam	MSD/MSD	✓	X	✓	✓	✓	✓	X	✓	X

資料來源：弗若斯特沙利文分析

## 業 務

### ***Venatorx*進行的Taniborbactam開發**

#### *臨床前研究*

根據90%的最低抑菌濃度(MIC<sub>90</sub>)測定值，Taniborbactam與頭孢吡肟聯用對產生β-內酰胺酶的腸桿菌目(包括產生SBL和MBL的分離菌，以及銅綠假單胞菌)具有有效的體外活性。

在一項由歐洲及北美社區和醫院相關來源的1,800株(1,385株革蘭氏陰性菌及415株革蘭氏陽性菌)臨床菌株組成的研究中，taniborbactam與頭孢吡肟的活性進行與多種比較抗生素相關的評估。頭孢吡肟-taniborbactam是針對近期革蘭氏陰性臨床菌株測試的最強效藥物，包括難以治療的頭孢菌素及碳青霉烯耐藥腸桿菌目以及銅鋁假單胞菌，可產生絲氨酸(ESBL、OXA、KPC、AmpC)或金屬(NDM、VIM)β-內酰胺酶。

在4毫克/升的固定濃度下，taniborbactam將所有腸桿菌目的頭孢吡肟的MIC<sub>90</sub>降低至0.5毫克/升，相對於單獨的頭孢吡肟的MIC<sub>90</sub>降低≥256倍。在頭孢吡肟劑量依賴性斷裂點≤8毫克/升的情況下，頭孢吡肟-Taniborbactam抑制了所有腸桿菌目的99%，包括99%的ESBL生產者和93%的美羅培南非敏感性CRE菌株。

頭孢吡肟-taniborbactam亦顯示出對銅鋁假單胞菌有效的體外活性。在MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>測試中，taniborbactam增強了頭孢吡肟對銅鋁假單胞菌的抗藥性，總體上和在每個抗藥性亞組中均提高了2倍至4倍。與單獨使用頭孢吡肟的MIC<sub>90</sub>相比，taniborbactam還將銅鋁假單胞菌頭孢吡肟的MIC<sub>90</sub>降低了4倍，並且還恢復了對頭孢吡肟耐藥菌株中的頭孢吡肟活性。

#### *臨床研究*

##### *在健康受試者中單次或重複服用Taniborbactam的1期研究*

Venatorx已完成健康受試者的1期隨機、單中心、雙盲、安慰劑對照，序列組研究。在SAD組中，受試者通過兩小時的IV輸注接受了62.5毫克、125毫克、250毫克、500毫克、1000毫克或1500毫克的單劑量taniborbactam。在MAD組中，受試者在10天內接受了250毫克、500毫克或750毫克taniborbactam q8h。PK樣品在給藥前頻繁地收集。通過不良事件、實驗室檢查、體格檢查、生命體徵及心電圖(ECG)評估安全性。

SAD (n=48)及MAD組(n=36)中的全部受試者數據已加以分析。Taniborbactam總清除率(CL)約為6升/小時，分佈體積(V<sub>z</sub>)約為30至50升。基於非隔室分析的半衰期約為6.5小時。在單劑量62.5至1500毫克及多劑量250至750毫克q8h後，taniborbactam表現出線性和劑量比例PK分佈，且變異性低。Taniborbactam血漿濃度的模型顯示，PK適合兩室模型，其中大部分藥物暴露在初始消除階段(半衰期約為兩個小時)引致。在連續10天的q8h給藥後，觀察到了他尼伯巴坦的最小積累。沒有發現安全問題。該研究中最常見的AE是頭痛(11.1%)、惡心(7.4%)及便秘(7.4%)。

## 業 務

### *Taniborbactam與頭孢吡肟和甲硝唑聯用的1期藥代動力學研究*

Venatorx已完成一項1期研究，以評估靜脈給藥他尼伯巴坦和頭孢吡肟的組合的PK，以及該組合與口服甲硝唑的共同給藥。

18名受試者獲入組，其中17名已完成研究，當中1名受試者因違規而退出。各組的平均半衰期相似，介乎3.1至3.3小時不等。在處理順序A、C、D（範圍：5.5至5.9升／小時）中，taniborbactam的平均CL值相似。所有taniborbactam PK參數均具有相對較低的變異性（CV%<20%）。頭孢吡肟與taniborbactam單獨及共同或當頭孢吡肟及taniborbactam與甲硝唑並用時並無PK相互作用。

九名(50%)受試者經歷13次TEAE。所有不良事件均為輕度，無嚴重不良事件或不良事件的發生。頭痛（五次[27.8%]）、便秘（兩次[11.1%]）及陰道感染（兩次[11.1%]）為最常見的不良事件。未發現安全隱患。無臨床上明顯的異常實驗室檢查結果，無與臨床實驗室檢查結果相關的不良事件、ECG、生命體徵或體格檢查亦臨床上的重大變化。

Taniborbactam和頭孢吡肟之間未觀察到藥物相互作用。當頭孢吡肟和taniborbactam與甲硝唑並用時，未觀察到藥物相互作用。Taniborbactam的共同給藥屬安全且耐受性良好。

### *cUTI患者的3期研究*

Venatorx已啟動一項全球性的3期、隨機、雙盲、活性藥物對照的非劣效性研究，以評估頭孢吡肟-taniborbactam與美羅培南在患有cUTI（包括急性腎盂腎炎）的成人中的療效、安全性及耐受性。該項研究的主要終點是在根治性治療(TOC)時的微生物意向治療(microITT)人群中進行微生物根除和症狀臨床成功的綜合體。Venatorx於2019年開始招募患者，並預期該研究總共招募582名患者。

### *我們的臨床發展計劃*

我們於2019年5月獲得監管批文，以在中國開展taniborbactam的藥代動力學橋接研究，並通過加入Venatorx贊助的全球註冊試驗，在中國的cUTI患者中共同開發頭孢吡肟-taniborbactam。我們於2020年初招募第一位中國患者。註冊試驗的主要終點將是TOC的微生物學和臨床治癒率。次要終點是其他各個時間點的臨床治癒率和微生物治癒率。我們預期在2020年下半年啟動PK橋接研究，並預計在2021年完成兩項試驗。

### *許可、權利及義務*

我們於2018年9月從Venatorx授權引進taniborbactam，用於在大中華區、南韓及若干東南亞東家的開發，載述於下文「我們的許可協議概覽—Taniborbactam」。

### **SPR206**

SPR206是一種多粘菌素類靜脈給藥抗生素，旨在治療醫院環境中的MDR革蘭氏陰性感染，並從Spero Therapeutics, Inc.或Spero的全資附屬公司New Pharma License Holdings Limited獲得許

## 業 務

可，且自此轉讓予Spero。Spero已在澳大利亞完成SPR206的首次人類SAD/MAD 1期試驗。在臨床前研究中，SPR206在體外和體內感染模型中均顯示出作為抗MDR和廣泛耐藥性或XDR細菌菌株(包括銅鋁假單胞菌、鮑曼不動桿菌和CRE菌株)的單一藥劑的活性。Spero於2018年10月獲美國FDA授予SPR206合格感染性疾病產品或QIDP稱號，用於治療cUTI和醫院獲得性細菌性肺炎以及呼吸機相關細菌性肺炎或HABP/VABP。

我們認為，SPR206具有提供抗MDR革蘭氏陰性病原體廣譜活性的潛力，並且與同類其他分子相比，具有更高的安全性和耐受性。Spero於2018年12月啟動SPR206的1期臨床試驗，旨在對健康志願者中單次和多次遞增劑量SPR206的安全性、耐受性和藥代動力學進行兩部分、雙盲、安慰劑對照研究。於2020年1月，Spero報告該試驗的積極初步試驗數據，表明SPR206在MDR革蘭氏陰性細菌感染的治療範圍內的劑量具有良好的耐受性，且無顯示腎毒性的證據。Spero預計將於2020年下半年啟動1期支氣管肺泡灌洗(BAL)臨床試驗，以評估SPR206滲透入肺室的情況。

於2019年1月，我們與Spero訂立許可協議，根據該協議，Spero授予我們開發、生產及商業化SPR206或包含SPR206的產品的獨家許可，以供於中國大陸、香港、澳門、台灣、南韓及若干東南亞國家對人體進行全部使用。

於Spero的全球1期研究完成後，我們準備向國家藥品監督管理局提交SPR206的IND申請。

### 作用機制

多粘菌素類抗生素已有數十年歷史，通常是眾多MDR革蘭氏陰性感染的最後選項。像其他多粘菌素一樣，我們認為SPR206與革蘭氏陰性細菌的外細胞膜脂多醣(LPS)的成分結合，導致外膜完整性喪失和通透性增加。

### 中國的市場機遇

革蘭氏陰性菌，特別是銅鋁假單胞菌、鮑曼不動桿菌和肺炎克雷伯菌的抗生素耐藥性不斷提高在全球範圍內構成醫學挑戰。多粘菌素抗生素對所有該等具有挑戰性的革蘭氏陰性細菌均有效，但其使用受到毒性特別是腎毒性(腎毒性)的嚴重限制。然而，由於對耐受性更好的藥物的高度耐藥性以及臨床醫生無它選擇，近年來其在臨床上的使用已迅速復蘇。

中國目前已批准兩類多粘菌素，即多粘菌素B及粘菌素，彼等均具有全身使用的注射劑型，並已納入國家醫保目錄乙類藥品。根據弗若斯特沙利文報告，多粘菌素抗生素是中國最昂貴的抗生素之一，每天的費用超過人民幣5,000元。

新的多粘菌素衍生物具有可比功效，但治療指數提高，將具有誘人的臨床和商業價值。我們相信，SPR206還具有與eravacycline和cefepime-taniborbactam強大的商業組合協同作用。彼等共同具有治療多種醫院或社區獲得性MDR感染的能力。

## 業 務

### 競爭優勢

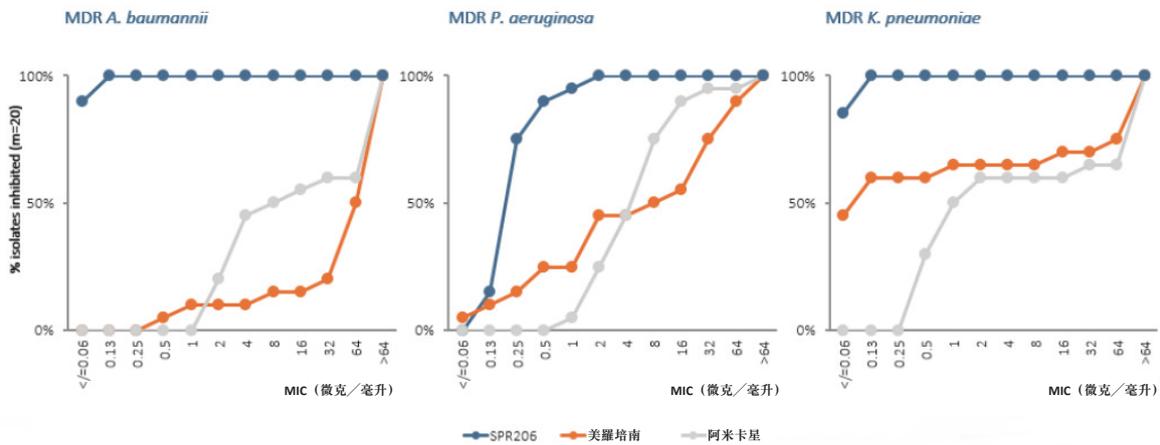
我們認為SPR206可能是一種安全有效的靜脈注射藥物，可以潛在地解決該等關鍵的未滿足需求，包括由銅鋁假單胞菌和鮑曼不動桿菌的耐MDR菌株引起的感染。迄今為止的臨床前和臨床研究結果(包括體外和體內的良好實驗室規範(GLP)安全藥理學研究，以及Spero進行的首次人體1期臨床試驗)，SPR206的耐受性似乎都有良好的耐受性，劑量均位於MDR革蘭氏陰性細菌感染的治療範圍，並未顯示腎毒性證據。倘若最終獲得批准，我們認為SPR206有潛力作為可疑或已知革蘭氏陰性感染(例如CRE、CRAB及MDR銅鋁假單胞菌)的高危患者的治療方法，從而改善治療效果，減少醫師對藥物的最後依賴，並鼓勵改善抗生素管理。

### Spero開發SPR206

Spero通過在一系列非臨床、支持IND的研究中對SPR206進行評估，包括14天的兩種GLP毒理學實驗以及體內和體外GLP安全藥理學和ADME(吸收、分佈、代謝及排泄)研究。數據表明可能具有可接受的安全性，並為早期的SPR206微生物和體內功效測試增添了背景，該測試證明作為抗MDR及XDR細菌菌株(包括CRPA、CRAB及CRE)的單一藥劑的有效活性。綜合數據表明，在嚴重的醫院革蘭氏陰性感染的情況下，SPR206具有廣泛的治療潛力，從而可將其與該類其他成員予以區分，例如多黏菌素E和多粘菌素B(PMB)，儘管在治療劑量下安全性和耐受性非常差(最明顯的是腎毒性)，後者可用於治療威脅生命的MDR感染。

Spero針對MDR及XDR革蘭氏陰性細菌進行的多項藥敏試驗研究結果表明，SPR206能夠有效抵抗MDR腸桿菌目、CRPA及CRAB。

### SPR206對MDR革蘭氏陰性病原體的效力



資料來源：Spero

自授權引進SPR206以來，我們已完成了針對中國特定臨床菌株的體外微生物學研究，當中包括眾多MDR和XDR革蘭氏陰性菌株。該項研究的數據表明對所有菌株均具有強效，這與Spero針對來自美國和歐洲的臨床菌株所顯示的活性一致。

## 業 務

此外，在小鼠肺部感染模型中，SPR206對鮑曼不動桿菌的抗碳青霉烯類菌株顯示出超過PMB和TIG活性的潛在活性。

Spero於2018年12月在健康受試者中啟動SPR206的雙盲、安慰劑對照、單次及多次遞增劑量，多組1期臨床試驗，並於2020年1月報告該試驗的陽性頂線數據。1期初步臨床數據表明SPR206在目標MDR革蘭氏陰性細菌感染的治療範圍內的劑量下具有良好耐受性，並且其安全性得到Spero認為支持的SPR206的進一步開發。在研究中沒有觀察到腎毒性的證據。Spero計劃於2020年下半年啟動一項1期支氣管肺泡灌洗(BAL)臨床試驗，以評估SPR206進入肺室的滲透性。

### 我們的臨床開發計劃

我們計劃在中國展開1期研究，並與Spero協調SPR206的全球註冊研究。

### 許可、權利及義務

我們於2019年1月從Spero授權引進SPR206，用於在大中華區、南韓及若干東南亞國家的開發，載述於下文「我們的許可協議概覽—SPR206」。

### FGF401

FGF401是成纖維細胞生長因子受體4或FGFR4的小分子ATP競爭性抑制劑，由Novartis發現。FGF401是用於HCC和其他FGF19-FGFR4通路激活的實體瘤的潛在新療法。

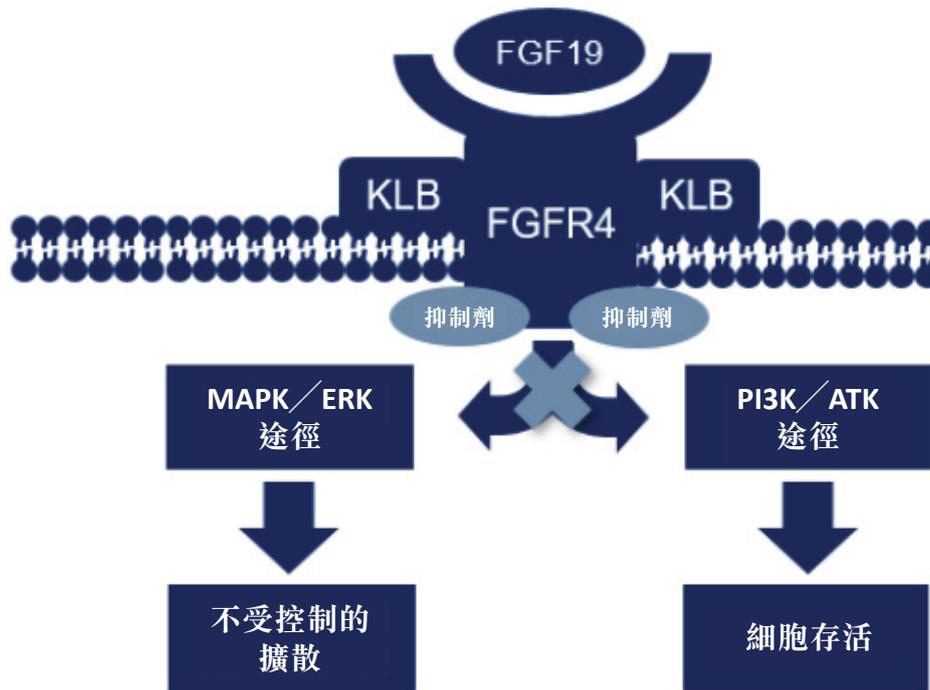
於2018年6月，我們的附屬公司EverNov Medicines Limited (「**EverNov**」)與Novartis International Pharma訂立獨家全球許可協議(受Novartis保留若干權利所規限)，以開發及商業化FGF401。根據該協議，Novartis授予EverNov獨家許可，以開發、製造和商業化Novartis專有的FGFR4抑制劑FGF401，以供全球範圍內實現所有目的。

### 作用機制

FGF401是FGFR4的小分子ATP競爭性抑制劑。在給藥後，FGF401以可逆共價方式與FGFR4激酶結構域結合，並抑制FGFR4的活性，從而抑制FGFR4過表達細胞中腫瘤細胞的增殖。

FGFR4是成纖維細胞生長因子19(FGF19)配體的受體，需要KLB作為輔助受體。FGF19具有雙重功能，其既是抑制膽汁酸生物合成的內分泌因子，亦是驅動腫瘤增殖的生長因子。在肝臟腫瘤和其他實體瘤中，FGF19-FGFR4通路激活，故可將FGFR4作為治療腫瘤的靶標。在肝癌細胞系中敲除FGF19，FGFR4和KLB可以抑制細胞增殖。而非腫瘤細胞表達的FGF19可導致肝臟內形成腫瘤。

## 業 務



資料來源：弗若斯特沙利文報告

### 中國的市場機遇

FGF401是用於HCC和其他FGF19-FGFR4通路激活的實體瘤體瘤的潛在新療法。HCC是最常見的肝癌形式。成纖維細胞生長因子受體(FGFR)在調節細胞存活和增殖中起關鍵作用，越來越多的證據表明其在癌症進展中也起作用。根據弗若斯特沙利文報告，約20%的HCC患者具有異常激活的FGF19-FGFR4信號傳導途徑是這一類患者發生HCC的驅動因素。

根據弗若斯特沙利文報告，在中國，肝癌按年新發病例數計為五大癌症類型之一，每年總計佔新發癌症患者的50%以上。在中國，HCC佔所有肝癌的90%，經濟負擔重，患者人數多，可及性低，可負擔性差且缺乏教育，為新入行者提供了巨大的增長潛力。

根據中國目前的治療標準，HCC的一線治療選項僅限於sorafenib及lenvatinib。根據RECIST 1.1，sorafenib在西方患者(SHARP研究)中顯示出5.5個月(ORR 2%)的腫瘤進展時間(TTP)，而在亞太地區患者(東方研究)中顯示為2.8個月(ORR 3.3%)的腫瘤進展時間。對比sorafenib，Lenvatinib在III期非劣效研究中，以OS為主要研究終點，建立了其一線的治療地位。lenvatinib對比sorafenib中位OS為13.6個月對12.3個月，TTP為8.9個月對3.7個月，而ORR為24.1%對9.2%。在2020年5月，atezolizumab聯合bevacizumab的治療方案被美國FDA批准為既往未經治療的，不可切除的或轉移的HCC。但這一聯合方案在中國尚未獲批。

二線治療方案在中國已經獲批的有regorafenib。其在RECOREC研究中證實，其OS優於安慰劑，分別為10.6個月對7.8個月。Regorafenib獲得美國FDA與中國國家藥監局的批准，

## 業 務

用於既往接受過sorafenib治療的HCC患者。同時，PD-1/PD-L1抑制劑(包括Nivolumab和Pembrolizumab)已在美國獲FDA批准用於HCC患者的二線治療，但尚未在中國獲批。

儘管有上述治療，但晚期HCC患者的預後仍然不甚樂觀。具體而言，在臨床實踐中，由於耐受性問題，患者經常需要調整劑量或中止索拉非尼和瑞戈非尼治療。因此，這迫切需要新的HCC治療方法，包括FGFR4驅動的HCC。我們認為FGF401可以為該治療領域提供重要的臨床價值。

### **Novartis進行的FGF401開發**

Novartis針對以FGFR4和KLB表達陽性為特徵的HCC或實體惡性腫瘤成年患者進行口服FGF401的1/2期多中心開放標籤試驗。臨床數據表明，FGF401具有可控安全性，與FGF19途徑抑制作用一致。該試驗的主要終點是確定最大耐受劑量(MTD)和推薦的II期劑量(RP2D)。次要終點計量SAE、最佳總體響應(BOR)、總體響應率(ORR)、DCR及TTP以及其他安全措施。大部分AE均為1/2級，最常見的AE腹瀉是預期的靶標AE，與FGFR4/FGF19途徑的抑制及其在膽汁酸合成中的作用一致。不論與研究治療關係如何，在該試驗中觀察到的SAE包括天冬氨酸轉氨酶(AST)增加(3%)，丙氨酸轉氨酶(ALT)增加(2%)、腹水(5%)、血液膽紅素增加(2%)及呼吸困難(2%)。

在該研究的劑量遞增部分中，對晚期和經過多線治療的HCC患者觀察到臨床獲益。有多名患者已接受FGF401的臨床治療。其中一例患者獲得完全緩解，七例患者獲得部分緩解。此外，亞洲國家的HCC患者於九個月後無事件發生的總生存率為30.4%，而非亞洲國家的HCC患者則為61.5%。血清生物標誌物的分析表明FGF19途徑的抑制作用，且初步評估表明藥物動力學良好。

### **我們的臨床開發計劃**

我們於2020年3月獲得國家藥品監督管理局的IND批准，並計劃在2020年下半年針對實體瘤患者啟動1b/2期試驗。該1b/2期試驗將研究實體瘤患者(FGF19表達呈陽性)對FGF401與PD-1/PD-L1聯合使用的安全性和有效性。該生物標誌物患者富集策略對於幫助確定最有可能受益於FGF401的患者十分重要。我們計劃招募30名患者。1b/2期試驗的結果有待得出，包括最佳劑量水平和時間表以及初步療效和安全性數據，我們可能會在2022年啟動FGF401在HCC患者中的註冊試驗。

### **許可、權利及義務**

EverNov於2018年6月從Novartis授權引進FGF401，用於全球範圍內的開發，載述於下文「我們的許可協議概覽—FGF401」。

### **我們的許可協議概覽**

#### ***Eravacycline (Xerava)***

於2018年2月，我們與Tetraphase Pharmaceuticals訂立許可協議，據此，Tetraphase向我們授出獨家許可以於中國大陸、台灣、香港、澳門、南韓及新加坡開發及商業化eravacycline，用於

## 業 務

治療cIAI及其他適應症，而Tetraphase則據此於許可地區之外就eravacycline及根據協議就訂約各方協定的任何其他人類適應症提交藥物審批申請。於2019年7月，我們與訂立許可協議修訂本以擴大我們的獨家許可所覆蓋地域範圍，可於馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓開發及商業化eravacycline。根據此項許可協議，我們向Tetraphase授出在我們的許可地區之外研究、開發、製造及商業化eravacycline及相關物料及服務所必需的我們若干專利及專業知識的獨家、免專利費、繳足、永久性許可。根據該協議，我們全權負責在我們許可的地區開發及商業化許可產品。Tetraphase已同意製造並向我們供應產品以供用作臨床及商業供應，而我們將就臨床供應按成本購買，並就商業供應按成本加成10%購買。

根據該協議，我們於2018年第一季度向Tetraphase支付前期付款7.0百萬美元，於2018年6月根據我們於中國提交的IND支付2.5百萬美元，以及根據於中國在該領域的許可產品首輪3期試驗給藥首名患者而支付3.0百萬美元。根據該協議，我們亦須於達到若干臨床開發及監管里程碑時向Tetraphase支付多達合共11.0百萬美元，以及於達到若干銷售里程碑時向Tetraphase支付多達合共20.0百萬美元。於專利期內，我們亦須就含有eravacycline的產品支付按銷售淨額以低至中十位數計算的專利費。專利期以逐個國家及逐項產品計而延續，自於某個國家首次作商業銷售開始，直至於該國家包含有效申索條文的最後到期許可專利到期，於該國家的eravacycline產品獨家營銷或監管權到期，或於該國家的eravacycline產品首次商業銷售起計10年，以上三者中最後者發生為止。根據2019年7月的許可協議修訂本，我們向Tetraphase支付額外一次性前期付款2.0百萬美元。

根據該協議，Tetraphase同期於協議期內以及我們就違約或無力償債而終止協議後三年內，不會於中國大陸、台灣、香港、澳門、南韓、新加坡、馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓開發、商業化或推廣tetracycline類別產品。此外，於協議期內以及Tetraphase就專利挑戰、違約或無力償債而終止協議後三年內，或因任何其他原因終止協議後一年內，我們不得於世界各地研究、開發、製造或商業化任何競爭性的tetracycline類別產品，惟於協議准許的許可地區開發及商業化eravacycline產品除外。此外，於協議期內以及終止協議後三年內，我們亦不得於我們的許可地區之外就我們的許可適應症以外的任何適應症開發或商業化eravacycline或相關產品。

Tetraphase於該協議內向我們授出的若干權利、許可及轉授許可須受Tetraphase與哈佛大學校董委員會(哈佛)訂立日期為2006年8月3日的許可協議(哈佛許可)之條款規限。根據哈佛許可，Tetraphase獲得有關若干哈佛專利權的全球獨家付費許可，可開發、製作、營銷及銷售哈佛專利權下可有效申索範圍內的任何產品。哈佛許可終止可導致我們自Tetraphase獲得的

## 業 務

許可中若干知識產權被剔除。倘因我們導致有關終止，在若干情況下，我們須作出商業上合理的努力與哈佛磋商以獲授直接許可，以使我們能夠按不遜於我們與哈佛訂立的直接許可協議中的條款向Tetraphase獨家轉授許可。倘並無因我們導致有關終止，我們將有權（但並無義務）與哈佛磋商以獲授直接許可，而哈佛亦同意本著真誠進行磋商。

與Tetraphase訂立的協議維持有效，直至最後專利期到期或哈佛許可到期中的較後者發生為止，惟任何一方根據協議提早終止除外。協議可因其他訂約方未作補救的重大違約、破產或無力償債或Tetraphase因我們提出專利挑戰而終止。倘若協議因任何原因提早終止，如終止乃因Tetraphase違約所致，只要Tetraphase支付按銷售淨額3%計算的專利費，則我們給予Tetraphase的獨家許可可予延長。於某個司法權區的專利期到期後，有關產品在該司法權區的許可成為永久性、不可撤回、繳足及免專利費。除對若干聯屬人士或對若干權益繼承者外，未經哈佛及Tetraphase事先書面同意，我們不得轉讓協議。

### *Etrasimod*

於2017年12日，我們與Arena就於中國大陸、台灣、香港、澳門及南韓等地區開發及商業化其專利產品ralinepag及etrasimod訂立合作及許可協議。於2019年1月，我們與Arena訂立兩項獨立協議以取代2017年的協議，其中一項有關ralinepag，而另一項則有關etrasimod（有關ralinepag的協議概要載於標題為Ralinepag一節）。

根據2019年有關etrasimod的協議，Arena向我們授出獨家付費許可，僅可在Arena同意下向第三方轉授許可及可未經Arena同意向我們的聯屬人士轉授許可，以於中國大陸、台灣、香港、澳門及南韓開發、製造及商業化etrasimod的口服製劑。根據該協議，Arena亦向我們授出優先購買權，可獲得許可以於許可地區開發及商業化etrasimod的非口服製劑以用於潰瘍性結腸炎、多發性硬化症、克隆氏症、牛皮癬或原發性膽汁性肝硬化以外的任何適應症。我們的優先購買權於2018年12月4日或就etrasimod的任何非口服製劑用作任何有關優先購買權的適應症首次發佈2期臨床試驗主要結果後45天，兩者中的較後者發生時到期。此外，根據該協議，我們有權參與Arena在我們的許可地區所進行的全球臨床試驗部分。根據該協議，我們亦向Arena授出在我們的許可地區之外研究、開發、製作、使用、進口、推廣、出售及提呈銷售etrasimod及包含etrasimod的產品所必需的我們若干專利及專業知識的獨家、免專利費、繳足許可。

我們須作出商業上合理的努力於我們的許可領域及地區開發及商業化許可產品，並且負責許可產品於該等地區的一切開發、製造（以供商業銷售）及商業化。此外，我們須於特定日期達到若干開發及商業化里程碑，包括於2020年12月31日前開始3期臨床試驗，於2024年12月31日前作出營銷授權申請備案，以及於我們在許可地區獲得首份監管批文後六個月內在該地區內作首次商業銷售。

除根據原有的2017年12月協議就etrasimod及ralinepag支付前期付款12百萬美元外，根據2019年的協議，Arena合資格自我們收取開發、監管及商業里程碑付款多達合共116百萬美元，以及以逐個國家及逐項產品計收取按銷售淨額以高個位數至低十位數計算的分級專利費。於

## 業 務

初始專利期以逐項產品及逐個國家計而延續直至許可Arena專利(包括Arena於聯合專利中的權益)就有關產品物質成份的申索提出有效申索的最後期限到期，該產品於該國家首次作商業銷售後12年，以及該產品在該國家的監管專有權到期，以上三者中的最後者發生為止，Arena亦合資格就使用Arena許可商標收取以低個位數計算的專利費。於2018年第四季度，中國國家藥監局接納有關etrasimod的首次臨床試驗申請。因此，我們根據與Arena訂立的協議，我們向Arena支付里程碑付款1百萬美元。此外，我們就etrasimod用於潰瘍性結腸炎適應症啟動首輪3期臨床試驗，於2019年11月向Arena支付里程碑付款5.0百萬美元。

根據協議，我們同意在未經Arena事先書面同意，除etrasimod或etrasimod產品外，不會開發、商業化或推廣任何調節S1P受體而以或可作口服處方的複合物或產品。

只要我們繼續以Arena商標出售許可產品，協議將以逐個國家及逐項產品計而維持有效。於許可產品的所有專利期到期後，有關許可將成為非獨家、繳足及免專利費。協議可經由雙方協定，由任何一方基於其他訂約方未作補救的重大違約或無力償債，或由我們隨時提出180天通知而提早終止。我們不得未經同意而出讓或轉讓該協議，除非(a)向並非根據中國法律組建的聯屬公司；或(b)向第三方連同轉讓或銷售我們有關etrasimod產品的所有或絕大部分業務或資產，不論透過兼併、合併、分拆資產、重組、銷售股份、銷售資產或其他方式，惟僅限於收購方(i)並非根據中國法律組建；及(ii)具備若干足夠水平的資本、資產或銷售額。

### ***Sacituzumab Govitecan (Trodelvy)***

於2019年4月，我們與Immunomedics訂立許可協議，據此，Immunomedics向我們授出獨家許可可以於中國大陸、台灣、香港、澳門、印尼、菲律賓、越南、泰國、南韓、馬來西亞、新加坡或蒙古上述地區開發及商業化(但非製造)其專利ADC sacituzumab govitecan，用於治療mTNBC、其他腫瘤適應症及經監管機構批准的任何其他適應症。我們須作出商業上合理的努力於我們獲許可的地區開發及商業化該等許可產品用於許可適應症。根據該協議，我們亦向Immunomedics授出有關在我們許可地區之外研究、開發、使用或出售sacituzumab govitecan合理必需或實用而受我們所控制的專利及專業知識的獨家、免專利費、繳足許可。

Immunomedics於該協議內向我們授出的若干權利須受Immunomedics與The Scripps Research Institute (TSRI)訂立截至日期為2018年4月4日的許可協議(TSRI許可)之條款規限，據此，Immunomedics獲授予有關若干專利權的全球獨家可轉授付費許可，以研究、開發、製作、營銷及出售任何sacituzumab govitecan產品。此項許可基於TSRI自美國政府獲得的支持而須受對於美國政府的若干權利及義務所規限，並且受為製作及使用(但非出售)sacituzumab govitecan研究產品目的而授予Novartis AG的非獨家不可轉授許可所規限。

作為訂立該協議的代價，我們向Immunomedics作出一次性前期付款65百萬美元。我們基於美國FDA已批准sacituzumab govitecan用於在轉移性情況下已接受至少兩次前期抗癌治療的患

## 業 務

者治療mTNBC適應症，已支付開發里程碑付款60百萬美元。倘我們達到若干里程碑，我們亦須支付其他開發及銷售里程碑付款合共多達總計710百萬美元。我們亦須付款按許可地區sacituzumab govitecan銷售淨額以中十位數至百分之二十計算的逐步升級捆綁式專利費，此將於sacituzumab govitecan在某國家作首次商業銷售開始支付，並將於在該國家銷售sacituzumab govitecan不再受有效申索條文保障，該國家的監管專有權到期，以及sacituzumab govitecan在該國家首次作商業銷售起計15年，以上三者中最後者發生之時結束支付。該專利期將按以逐項適應症及逐個國家計而延長最多10年，只要在該國家並無治療有關適應症的競爭性抗體藥物偶聯物產品作銷售。於此額外10年專利期，專利費減至初始專利期內的適用專利費50%。根據該協議，於協議期內，我們同意將不會開發、營銷或商業化針對TROP-2的產品以供用於我們授出許可的領域及地區。我們亦已同意向Immunomedics的任何收購方授出優先磋商權以共同商業化sacituzumab govitecan。截至最後實際可行日期，我們並無授出此項優先磋商權。

該協議將以逐個國家計而維持有效，直至該國家的專利期到期為止，惟任何一方因其他訂約方未作補救的重大違約、破產或無力償債或Immunomedics因我們提出專利挑戰而提早終止除外。於某個國家的專利期到期後，授予我們在該國家的許可成為永久性、不可撤回、免專利費、繳足、可轉讓及可轉授許可，然而，未經其他訂約方同意，該協議不可以其他方式由任何訂約方作出轉讓(向該訂約方的聯屬人士轉讓除外)。

### ***Nefecon***

於2019年6月10日，我們與Calliditas訂立許可協議，而Calliditas則向我們授出獨家權利以於中國大陸、香港、澳門、台灣及新加坡開發及商業化其budesonide專利配方Nefecon，初步用於治療IgA nephropathy (IgAN)。

根據該協議，Calliditas向我們授出獨家付費許可以於中國大陸、香港、澳門、台灣及新加坡開發及出售Nefecon用於治療IgAN。Calliditas有權製造該藥品以供許可地區之外使用，而我們有權於許可地區自行或委任指定製造商製造該藥品。在收到我們的要求及通知後，Calliditas將本著真誠努力落實將該藥品的商業規模製造工序技術轉讓予我們或我們指定的製造商。我們向Calliditas授出我們所創作並由我們分佔針對製作或使用Nefecon方法(由我們與Calliditas共同擁有)的知識產權之獨家、免專利費、永久性、不可撤回許可，以於有關地區之外使用有關知識產權作任何用途。我們負責於許可地區一般性地進行所有Nefecon的臨床試驗。倘Calliditas繼續發現Nefecon的其他適應症，我們則擁有獨家購買權可就首輪新增的兩項適應症按每項適應症支付預定的里程碑付款而納入該等新增的適應症以擴大許可範圍。我們負責於我們地區內的所有開發開支，而於獲得潛在註冊批文後，我們將負責於相關地區商業化Nefecon。

根據協議條款，我們於2019年7月向Calliditas作出首次前期付款15百萬美元，而我們日後亦將會向Calliditas作出與預定開發、監管及商業化里程碑掛鈎的額外付款多達合共106百萬美

## 業 務

元。我們亦將以逐項產品及逐個國家計，支付按銷售淨額以高個位數至低十位數計算的專利費，直至(i)於該國家首次作商業銷售後12年；(ii)有關許可專利及保障於協議期內在該國家製作或使用Nefecon的方法之任何專利的最後到期有效申索條文到期；及(iii)在該國家的監管專有權到期，以上三者中的最後者發生為止。截至最後實際可行日期，由於我們已於2019年12月收到中國首份IND批文，我們已向Calliditas支付里程碑付款5百萬美元，而我們並無向Calliditas支付任何專利費。

根據該協議，我們於指定時期內不得在根據該協議授予許可的地區內進行臨床計劃以評估競爭性產品用於IgAN患者的功效。此外，除非我們向Calliditas支付額外的預定專利費，否則我們於指定時期內不得在該地區營銷或出售任何競爭性產品。

與Calliditas訂立的協議將以逐個國家計而維持有效，直至在該國家的專利期到期為止，惟任何一方因其他訂約方未作補救的重大違約、破產或無力償債或Calliditas因我們違背我們於該協議下的不競爭義務或我們未能達到若干重要開發里程碑而提早終止除外。我們可隨時提供12個月書面通知而終止協議。於某個國家某項許可產品的專利期到期後，授予我們在該國家的許可成為永久性、不可撤回、免專利費、繳足。倘由我們終止許可，視乎終止理由及產品開發階段而定，我們或會合資格收取按該地區銷售淨額以低個位數計算的專利費。

Calliditas經向我們發出書面通知後，可將協議轉讓或出讓予聯屬人士或第三方。未經Calliditas事先書面同意，我們不得出讓或轉讓協議，惟向聯屬人士或連同銷售我們與該協議有關的所有或絕大部分股票或資產除外。

### ***Ralinepag***

誠如上文所討論，於2019年1月，我們與Arena就ralinepag訂立協議以取代我們就該產品及etrasimod訂立的2017年協議。於2019年1月，Arena向United Therapeutics授出ralinepag的對外許可時，一併將其於ralinepag協議下的所有權利及義務轉讓予United Therapeutics。

根據有關ralinepag的協議，我們獲授予獨家付費許可，僅可在United Therapeutics同意下向第三方轉授許可及可未經United Therapeutics同意向我們的聯屬人士轉授許可，以於中國大陸、台灣、香港、澳門及南韓開發、製造及商業化任何配方的ralinepag產品。根據該協議，我們亦向United Therapeutics授出在我們的許可地區之外開發、商業化、製作、使用、進口、推廣、出售及提呈銷售ralinepag及含有ralinepag的產品所必需的我們若干專利及專業知識的獨家、免專利費、繳足許可。

除根據原有的2017年12月協議同時就ralinepag及etrasimod支付前期付款12百萬美元外，United Therapeutics (作為Arena的受讓人) 合資格自我們收取開發、監管及商業里程碑付款多達合共96百萬美元，以及以逐個國家及逐項產品計收取按銷售淨額以高個位數至低十位數計算的分級專利費。於2018年第四季度，中國國家藥監局接納ralinepag口服製劑首次應用於臨床試

## 業 務

驗。因此，我們根據與Arena訂立的協議在協議轉讓予United Therapeutics前已向Arena支付里程碑付款1百萬美元。協議轉讓予United Therapeutics後，我們亦就ralinepag用於肺動脈高血壓適應症啟動首輪3期臨床試驗，於2019年9月向United Therapeutics支付里程碑付款2.5百萬美元。

### *Taniborbactam*

於2018年9月，我們與Venatorx訂立合作、許可及供應協議，據此，Venatorx向我們授出獨家許可以於中國大陸、澳門、香港、台灣、南韓、新加坡、馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓開拓一種含有taniborbactam（前稱VNRX-5133）的藥品結合 $\beta$ -lactam（最初為cefepime）應用於人類的所有用途。此項許可須受Venatorx保留的若干權利、美國政府實踐許可知識產權所擁有的任何權利以及The Welcome Trust Limited的介入權所規限。於2019年5月，我們與Venatorx訂立合作、許可及供應協議修訂本以提供有關臨床試驗設計的若干修訂。

根據該協議的條款，我們已支付前期現金付款5.0百萬美元，以及購買Venatorx價值5.0百萬美元的B系列股票。截至最後實際可行日期，我們已向Venatorx支付合共4.0百萬美元里程碑付款及2.0百萬美元以供用於共同研究。倘達到若干開發、監管及商業化里程碑，Venatorx將合資格收取按每項產品計額外多達合共90百萬美元的里程碑付款。我們亦須向Venatorx支付以逐項產品及逐個國家計按許可產品銷售淨額以中個位數至低十位數計算的專利費。

根據協議，我們將在預定的成本攤分架構下與Venatorx就多達三種適應症（cUTI、MDR及HABP/VABP）共同進行taniborbactam的全球臨床開發試驗。我們將全權負責在許可地區內將此組合商業化。我們須作出商業上合理的努力為taniborbactam進行開發、獲取監管批文及商業化。我們必須於若干時限內達到若干商業里程碑，或Venatorx將有權終止協議並可全面存取我們的相關技術以開發候選產品。

### *SPR206*

於2019年1月，我們與Spero Therapeutics, Inc.（透過其全資附屬公司New Pharma License Holdings Limited（或稱NPLH）及Spero Potentiator, Inc.（或稱Potentiator）訂立許可協議，且NPLH自此已將其資產分配予Spero。根據該協議，Spero向我們授出於中國大陸、香港、澳門、台灣、南韓、新加坡、馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓開發、製造及商業化含有SPR206的任何藥品用於人類所有治療用途之獨家許可。Spero保留於全球其餘地區開發、製造及商業化SPR206及含有SPR206的任何藥品之權利，以及於許可地區僅為於許可地區之外利用而開發或製造SPR206及含有SPR206的任何藥品之權利。此外，美國政府根據35 U.S.C. §§ 200–212規定及37 C.F.R. § 401及以下條款規定保留向我們許可的若干專利之權利，而授予我們且超越該等法規允許範圍的任何權利將被視為法令修改而可能須遵從法規。根據該協議，Potentiator亦向我們授出12個月獨家購買權，可就於相同的許可地區開發、製造或

## 業 務

商業化Potentiator開發的另一項候選藥物SPR741磋商獨家許可。截至最後實際可行日期，我們並未行使此項獨家購買權。根據此項許可協議，我們向Spero授出我們若干技術的獨家免專利費許可，僅用於在我們的許可地區之外開拓含有SPR206的任何藥品用於人類所有治療用途。

我們已向Spero支付前期付款2百萬美元作為我們享有SPR206相關權利的部分代價，並已向Potentiator支付1百萬美元以獲得關於SPR741的12個月獨家購買權。彼我們達到特定開發及監管里程碑以及我們達到若干商業里程碑後，我們須作出額外付款合共多達59.5百萬美元。此外，我們亦將以逐個國家計及以逐項產品計，支付按於許可地區含有SPR206的產品銷售淨額以高個位數至低十位數計算的專利費。

### **FGF401**

於2018年6月，我們的附屬公司EverNov Medicines Limited (Cayman) (或稱EverNov) 與Novartis訂立獨家全球開發協議，以開發及商業化FGF401。根據該協議，Novartis向EverNov授出獨家許可以於全球各地開發、製造及商業化Novartis的專利FGF4抑制劑FGF401及含有FGF401的產品作所有用途。Novartis保留若干FGF401相關權利以完成任何進行中的臨床試驗及履行試驗後承諾，並且進行研究及臨床前開發。

Novartis完成截至生效日期進行中的所有臨床試驗後，EverNov負責有關FGF401及FGF401產品的所有監管事宜，並且擁有關於製造FGF401及FGF401產品的最終決策權(受Novartis保留的若干權利所規限)。EverNov亦負責商業化FGF401產品。EverNov須作出商業上合理的努力開發FGF401及FGF401產品，並且於美國、於日本或中國，以及於法國、意大利、德國或西班牙其中一國，就至少一種FDF401產品取得監管批文及實現商業化。

作為EverNov獲授許可的代價，EverNov向Novartis作出一次性前期付款20百萬美元，並且向Novartis授出EverNov股本權益中的4百萬股股份。因此，我們與Novartis分別持有EverNov約92%及8%的股本權益(任何認股權證股份獲行使前)。EverNov亦同意向Novartis支付臨床及監管里程碑付款合共多達145百萬美元，銷售里程碑付款合共多達280百萬美元，以及以逐個國家及以逐項產品計按全球各地銷售淨額以高個位數至低十位數計算的分級專利費。截至最後實際可行日期，EverNov並無支付任何里程碑付款或專利費。

### **業務發展及聯盟管理**

我們已於紐約、波士頓、聖地亞哥及巴黎建立經驗豐富的業務發展及聯盟管理組織，其團隊成員使我們於生物製藥創新的重要樞紐中發揮放眼全球、無遠弗屆的精神。自2017年創辦以來，我們與跨越各大洲的全球大型製藥公司、中型生物製藥公司及小型生物技術公司建立良好的合作往績記錄，其中我們大部分授權產品及候選產品均為我們全球合作夥伴的主要資產，其顯示了我們的合作夥伴與我們建立長期合作關係的信心，以協助其於大中華地區及亞洲其他地區實現該等資產的所有潛力。

## 業 務

我們的業務發展團隊與中國臨床開發及商業團隊緊密合作，解決所有技術、臨床、監管、知識產權、商業及補償方面的考慮。迄今為止，我們已評估過百項資產，並合共完成八項引進授權交易。我們引進授權的兩款產品eravacycline及sacituzumab govitecan已獲美國FDA批准，而在我們完成許用交易後，多款其他候選產品公佈積極的臨床試驗數據。我們相信，我們夥伴所達致的該等監管及臨床發展里程碑提高了該等產品在我們地區的價值，並展現出我們在業務發展過程中取得候選產品許用權及有效評估其內在風險及利益的能力。

### 識別許可機會、評估及挑選過程

自本公司於2017年創辦以來，我們已開發一種主動及有系統的方法，以識別來自潛在全球合作夥伴的數百種資產，彼等有潛力納入我們不斷增長的資產組合。我們於美國及歐洲的業務開發團隊與我們的中國臨床開發團隊及商業團隊無縫合作，以選擇我們各個治療重點領域中有價值的授權候選產品。

以下載列我們識別及評估資產的過程摘要：

- **主動篩選**：我們的全球團隊根據我們未滿足的醫療需求及潛在商業價值，於我們各個治療重點領域合作制定高級戰略。我們的業務發展團隊其後進行由上而下的篩選，以產生一組可能符合本公司戰略目標的全球資產目標。然後，我們與潛在合作夥伴聯繫，就潛在許可機會進行初步討論，並經常利用我們團隊於業內多年建立的關係。
- **科學及開發可行性評估**。就我們感興趣的機會而言，我們的團隊共同努力，評估潛在候選藥物產品取得技術成功的整體可能性。該評估包括審閱與相關生物學原理、臨床前及臨床功效以及安全性數據及可製造性有關的可得資料，以支持預期的目標產品組合。此外，我們已制定詳細的臨床開發戰略及其相關的估計成本，以瞭解於中國註冊的可行性及時間表。
- **評估商業潛力**。於進行技術評估的同時，我們的商業團隊進行初步研究，以評估候選產品的關鍵商業參數，包括其與目前獲批准或正在開發的替代療法相比的臨床裨益及差異、定價及補償考慮、市場排他性以及銷售及營銷戰略。我們特別關注解決於中國有大量患者但治療方法有限的疾病的機會。成本效益及便於使用亦為重要的考慮因素。
- **交易建議及合約磋商**。根據跨部門評估的結果，在高級管理層的支持下，我們的業務發展團隊根據商業潛力及就向候選產品授出許可的技術成功可能性制定交易建議。然後，我們的團隊將與潛在合作夥伴共同解決所有未解決的業務問題，並就最終協議進行磋商。

### 管理與我們全球夥伴之間的聯盟

我們的聯盟管理工作已整合至我們的業務開發團隊，以確保交易執行後平穩過渡。於建立

## 業 務

新合作關係後，我們的聯盟管理團隊將與我們的全球合作夥伴及我們的臨床開發團隊緊密合作，以建立暢順高效的關係。儘管我們將臨床開發工作的重點投放於亞洲，但我們認為，我們的聯盟管理團隊鄰近位於美國及歐洲的合作夥伴，有助於克服於多個時區工作以管理全球臨床開發計劃的若干後勤複雜性。

我們認為，我們業務發展及聯盟管理團隊的表現以及迄今為止出色的臨床開發往績記錄，已為我們樹立作為受人尊敬及可信賴的合作夥伴的聲譽，並已說服眾多知名全球合作夥伴從多家中國公司中選擇我們。

### 臨床開發

我們致力於建立同類首創或同類最佳療法，並認為成功的臨床開發執行力是我們未來增長及我們能否在全球生物製藥市場維持競爭力的關鍵所在。

我們的臨床開發計劃通常遵循以下兩種模式中的一種：(1)加入全球註冊試驗，或(2)進行本地／區域註冊試驗。為每種候選產品選擇合適的模型，且每種方法均各有潛在利弊。加入全球註冊試驗需擁有一支經驗豐富的臨床開發團隊，但可能享有明顯優勢，包括我們領地內的患者入院率較低（通常佔整個試驗人群的15–20%），以及使用全部待批准試驗數據集的能力。與具有類似權力的區域研究相比，該方法可降低我們的開發成本及縮短註冊所需的時間。參與全球研究亦可幫助實現同時提交全球監管文據，這受到國家藥監局的大力鼓勵。在若干情況下，倘我們能夠利用現有的臨床數據及使用過渡研究進行區域註冊，或倘相對於我們的合作夥伴而言，其他適應症或臨床設計對我們的商業市場最佳，則我們會決定進行區域研究。於締結合作夥伴關係之前，我們將利用我們的臨床及監管團隊的深厚專長，為每種資產設計最佳的開發計劃，然後與合作夥伴無縫合作，以從成本及時間表的角度實現本地區最高效的開發。我們認為，臨床開發團隊的全球經驗及本地專長為我們達致該等效率的關鍵。

就我們目前正在進行註冊試驗的四項計劃而言，有兩項加入了由合作夥伴贊助的全球3期註冊試驗，另兩項則使用Everest在中國大陸或在中國大陸、台灣及韓國贊助的區域試驗。

在操作上，我們的臨床開發團隊管理我們試驗的所有關鍵方面，包括臨床試驗設計、實施、試驗數據收集及分析，以及提交監管文件及溝通。我們的臨床開發團隊由三名首席醫療官領導，均涵蓋我們其中一個核心治療領域，並由多個職能組成，包括醫藥科學、臨床操作、監管、數據管理及統計。截至2020年6月30日，我們的臨床開發團隊包括62名成員，其中約16%持有醫學博士或哲學博士學位。團隊中大多數成員具備於跨國公司的臨床開發經驗，當中彼等於涉及及執行全球試驗以及本地及區域試驗方面積累豐富經驗。

## 業 務

### 臨床科學

我們團隊採用納入科學、臨床及成本／效率考慮的綜合方法為我們各項資產設計臨床開發計劃並就各項試驗設計試驗方案。我們旨在確保項目、計劃及組合相關的決定合乎邏輯、財務合理、堅定及可重複執行，以及我們的臨床開發活動投資帶來可觀的投資回報。

### 臨床操作及監管

我們的臨床操作團隊負責執行我們的試驗。為迅速建立規模及提高試驗效率，我們與合約研究機構(或CRO)及顧問密切合作，有助於管理、進行及支持我們於中國及其他司法權區進行臨床試驗。我們挑選CRO時權衡各方因素，如彼等的資格、學術及專業經驗以及業內聲譽。CRO為我們提供林林種種的產品及服務，以供執行複雜的臨床試驗。一般而言，我們就每個項目與CRO訂立研發合約。我們監督該等第三方服務供應商，確保彼等以符合我們約定及適用法律的方式履行彼等的職責，保障我們試驗及研究得出數據的完整性。

我們的監管團隊管理我們候選藥物的提交監管審批文件過程，須在啟動臨床試驗及商業化前向相關機構備案及獲得批准。監管團隊負責擬備及管理監管審批文件備案，為我們的候選藥物草擬文件檔案、解決監管問題及進行GLP/GMP準備情況評估。我們具備於中國進行監管審批文件備案的豐富知識及經驗。我們亦於適當時與全球夥伴密切合作以優化監管策略及利用彼等在其他司法權區的經驗。

### 製造

我們的CMC團隊主要負責所有CMC相關活動，包括流程、分析及配方開發及臨床前、臨床及商業供應製造支持。截至2020年6月30日，我們的CMC團隊有六名成員，其中四名持有哲學博士學位，於製藥業擁有豐富CMC經驗。

目前，我們使用夥伴的全球供應鏈以為我們大多數臨床試驗提供供應，且我們計劃為啟動臨床商業活動使用該供應鏈。我們的夥伴已投入大量資源以確保其全球供應鏈具有全球質量及規模。該全球供應鏈已令我們為中國及亞太市場帶來全球最複雜的藥品，例如ADC。

從中期來看，我們認為，我們擁有自身的GMP製造設備坐擁優勢及對我們有利，可確保長期穩定及充足的藥物供應及降低貨物成本。這兩個方面對中國市場非常重要。我們於2020年3月與嘉善經濟技術開發區管理委員會訂立戰略合夥協議，據此，我們計劃於嘉善經濟技術開發區設立我們的全球製造基地。嘉善是一個以創新主導的產業生態系統，我們可於當中利用高效的當地製造及研發。預期我們的設施將設計為符合美國FDA、EMA及國家藥監局標準，以同時滿足中國及全球市場的需求。

## 業 務

### 商業化

我們已開始打造內部商業實力。我們的商業模式將以潛在開發同類首創或同類最佳療法以治療嚴重疾病，高度重視以科技帶動醫療教育，並會將我們營銷工作集中於頂級醫院。我們將於中國就選定資產物色商業夥伴以補充我們的商業措施，尤其是可受惠於廣泛地域範圍的產品。於國際市場上，我們預期將借助當地及地域夥伴的資源及專長。重要的是，我們計劃建立一支領先的多功能市場准入團隊，以於中國及其他市場招攬主要持份者參與，並且加快患者使用我們的產品。

為了支援我們預期商業化推出多項產品，我們已建立新產品規劃團隊並開始建立經驗豐富及能力強的商業團隊，該團隊精通銷售、營銷及市場准入領域及於我們專注的治療領域擁有深厚的專業知識。

### 競爭

我們的行業競爭激烈，且面對迅速而顯著的轉變，而我們同時面對來自全球及中國創新型生物製藥公司的競爭。然而，我們相信我們已作好充分準備為現有創新產品落後於美國及歐洲的中國市場帶來同類首創或同類最佳的療法。相對於外國參與者，中國是我們專注的核心地區，而我們具備對當地市場的深入見解，有助於我們駕馭中國製藥市場及監管環境的複雜情況。以中國為基地的創新生物製藥公司屈指可數，尤其是擁有如我們廣大而屬後期階段且創新並源源不絕的產品，專注於跨越腫瘤學、免疫學、心腎及感染性疾病的治療領域。

我們許多競爭對手擁有強大的財務、技術及人力資源。我們認為，自本公司成立以來已取得相對強勁的資金來源。有別於傳統的生物技術及製藥公司，我們已開創高度企業文化，以三個治療領域為基礎的營運中附屬公司，有助我們在建立可高度擴展的平台之同時保持靈活。

我們組成的高級管理團隊具備於中國及全球成功開發及商業化創新療法的廣泛往績記錄，我們相信可藉此帶領我們把握中國的重大市場機遇。倘我們的競爭對手開發或營銷的產品或其他新穎療法較我們現時或未來的候選藥物更有效、安全或便宜，或彼等為產品取得監管批文的速度較我們為候選藥物獲取批文更為迅速，我們的商業機遇可能被削減或消除。

有關其他資料，請參閱我們各項候選藥物下的「中國市場機遇」所載描述。

### 知識產權

我們在商業上的成功部分取決於我們是否有能力獲得並維護我們的候選藥物的專有權或知識產權保護，以及我們的核心技術及其他專有技術，以在不侵權、盜用或以其他方式侵犯其他方所有權的情況下經營，並防止他人侵權、盜用或以其他方式侵犯我們的專有權或知識產權。我們預期，我們將尋求通過(其中包括)許可或提交對於開發及實施我們的業務非

## 業 務

常重要的專有技術、發明及改進相關的自有美國、國際及國外專利申請保護我們的專有權及知識產權。我們亦依賴商業秘密、專有知識及持續的技術創新來發展及維護我們的專有權及知識產權，我們一般通過與第三方的合約義務尋求保護。

我們自美國及歐洲的生物製藥公司分別獲得八種候選藥物的許可或轉授許可權。截至2020年6月30日，我們已於我們覆蓋的地域範圍取得超過170項專利及待批專利申請的許可：

### ***Eravacycline (Xerava)***

我們於中國獲得五項已發出專利的獨家許可，其中一項已發出專利涉及eravacycline的特定複合物及含有該eravacycline特定複合物的藥物組合物，而另外四項已發出專利則涉及eravacycline類似物的其他一般複合物。特定複合物專利預計將於2029年到期。

我們於香港獲得五項已發出專利的獨家許可，針對於複合物及藥物組合物，其中兩項已發出專利涉及eravacycline的類複合物及特定複合物及含有該eravacycline特定複合物的藥物組合物，而另外三項已發出專利則涉及eravacycline類似物的其他一般複合物。該五項於香港已發出專利將於2025年至2029年間到期。我們於台灣獲得三項已發出專利的獨家許可，針對於複合物及藥物組合物。該三項於台灣已發行專利將於2029年到期。我們於南韓獲得五項已發出專利的獨家許可，針對於複合物及藥物組合物，其中兩項已發出專利涉及eravacycline的類複合物及特定複合物及含有該eravacycline特定複合物的藥物組合物，而另外三項已發出專利則涉及eravacycline類似物的其他一般複合物。該五項於南韓已發出專利將於2025年至2029年間到期。

儘管我們獲授予許可人於大中華區、南韓及新加坡的eravacycline專利權之獨家許可，但由於我們並不知悉許可人於澳門涉及任何專利申請過程，我們目前認為我們於澳門並無任何關於eravacycline的許可專利權。此外，我們於大中華區、南韓及新加坡以外並無擁有關於eravacycline的任何專利或專利申請或任何相關獨家許可。

### ***Etrasimod***

我們於中國獲得兩項已發出專利及兩項相應分案申請／已發出專利的獨家許可。一項已發出專利及其分案專利針對於etrasimod的複合物、晶型、其使用、藥物組合物，並將於2029年到期，而另外一項則針對於etrasimod的製備過程，並將於2031年到期。我們亦於中國獲得兩項待批專利申請的獨家許可，針對於治療疾病方法及晶型。倘該等專利申請獲批，兩者均預計將於2036年到期，而於中國的已發出專利並不可調整或延長專利期。

我們分別於南韓、香港及澳門獲得一項已發出專利的獨家許可，涉及etrasimod的複合物、其使用及藥物組合物。該等專利將於2029年分別於南韓、香港及澳門到期。我們亦於南韓獲

## 業 務

得三項待批專利申請的獨家許可，針對於治療疾病方法及晶型，以及於香港獲得三項待批專利申請的獨家許可，針對於製備方法、治療疾病方法及晶型。

儘管我們獲授予許可人於大中華區及南韓的etrasimod專利權之獨家許可，但由於我們並不知悉許可人於台灣涉及任何專利申請過程，我們目前認為我們於台灣並無任何關於eravacycline的許可專利權。此外，我們目前於大中華區及南韓以外並無擁有關於etrasimod的任何專利或專利申請或任何相關獨家許可。

### ***Sacituzumab Govitecan (Trodelvy)***

我們於中國獲得三項已發出專利的獨家許可，針對於sacituzumab govitecan抗體及抗體CL2A-SN-38配方。該三項於中國已發出的專利將於2023年至2029年間到期。我們於中國獲得十二項待批專利申請的獨家許可，針對於製備過程、與抑制劑的組合及治療疾病方法。倘該等於中國的專利申請獲批，預計該等專利將於2033年至2038年間到期。

我們於香港獲得兩項已發出專利的獨家許可，針對於sacituzumab govitecan抗體。該兩項於香港已發出的專利將於2023年到期。我們於南韓獲得一項已發出專利的獨家許可，針對於sacituzumab govitecan抗體。此項於南韓已發出的專利將於2023年到期。我們亦於南韓獲得兩項待批專利申請及於新加坡獲得一項待批專利申請的獨家許可，針對於治療疾病方法及製備過程。

儘管我們獲授予許可人於大中華區、南韓、新加坡、馬來西亞、泰國、印尼、越南、菲律賓及蒙古的sacituzumab govitecan專利權之獨家許可，但由於我們並不知悉許可人於澳門、台灣、馬來西亞、泰國、印尼、越南、菲律賓及蒙古涉及任何專利申請過程，我們目前認為我們於該等地區及國家並無任何關於sacituzumab govitecan的許可專利權。此外，我們目前於大中華區、南韓、新加坡、馬來西亞、泰國、印尼、越南、菲律賓及蒙古以外並無擁有關於sacituzumab govitecan的任何專利或專利申請或任何相關獨家許可。

### ***Nefecon***

我們於中國獲得一項已發出專利的獨家許可，針對於Nefecon包含一種持續緩釋成份的組合物。此項於中國已發出的專利將於2029年到期。

我們亦於香港獲得一項已發出專利的獨家許可，針對於Nefecon包含一種持續緩釋成份的組合物。此項於香港已發出的專利將於2029年到期。

儘管我們獲授予許可人於大中華區及新加坡的Nefecon專利權之獨家許可，但由於我們並不知悉許可人於澳門、台灣及新加坡涉及任何專利申請過程，我們目前認為我們於該等地區及國家並無任何關於Nefecon的許可專利權。此外，我們目前於大中華區及新加坡以外並無擁有關於Nefecon的任何專利或專利申請或任何相關獨家許可。

## 業 務

### ***Ralinepag***

我們於中國獲得兩項已發出專利及一項待批分案申請的獨家許可，針對於ralinepag的複合物、晶型、藥物組合物、治療疾病用法及製備過程。該兩項已發出的專利將於2029年到期。我們亦於中國獲得三項待批專利申請的獨家許可，針對於治療疾病方法及藥物組合物。倘該等專利申請獲批，預計該等專利將於2035年至2039年間到期。

我們亦於南韓、香港及澳門分別獲得一項已發出專利的獨家許可，於南韓獲得一項待批申請的獨家許可，以及於香港獲得一項待批申請的獨家許可，涉及ralinepag的複合物、晶型、藥物組合物、治療疾病用法及製備過程。該等專利將於2029年分別於南韓、香港及澳門到期。我們亦於南韓獲得三項待批專利申請的獨家許可，針對於治療疾病方法及藥物組合物，以及於香港獲得一項待批專利申請的獨家許可，針對於治療疾病方法。

儘管我們獲授予許可人於大中華區及南韓的ralinepag專利權之獨家許可，但由於我們並不知悉許可人於台灣涉及任何專利申請過程，我們目前認為我們於台灣並無任何關於ralinepag的許可專利權。此外，我們目前於大中華區及南韓以外並無擁有關於ralinepag的任何專利或專利申請或任何相關獨家許可。

### ***Taniborbactam***

我們於中國獲得一項已發出專利的獨家許可，針對於taniborbactam類複合物及特定複合物。此項於中國已發出的專利將於2033年到期。我們亦於中國獲得一項待批專利申請的獨家許可，針對於taniborbactam的藥物成分、晶型及治療疾病的方法，預計將於2038年到期。

我們亦於香港及澳門分別獲得一項已發出專利的獨家許可，針對於taniborbactam的複合物。該等已發出的專利將於2033年於香港及澳門到期。我們亦於南韓獲得一項待批專利申請的獨家許可，針對於taniborbactam的複合物。我們於南韓、菲律賓及新加坡分別獲得一項待批專利申請的獨家許可，針對於taniborbactam的藥物成分、晶型及治療疾病的方法。

儘管我們獲授予許可人於大中華區、南韓、新加坡、馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓的taniborbactam專利權之獨家許可，但目前我們在印尼、馬來西亞、泰國、越南及台灣尚無taniborbactam的任何已發佈許可專利或專利申請，即使我們知悉於該等地區及國家(台灣除外)均存在許可人的專利起訴活動。此外，我們目前於大中華區、南韓、新加坡、馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓以外的任何司法權區並無擁有關於taniborbactam的任何專利或專利申請或任何相關獨家許可。

### ***SPR206***

我們於中國獲得兩項待批專利申請的獨家許可，針對於SPR206類複合物。倘該兩項專利申請於中國獲批，該等專利預計將於2034年及2035年到期。

## 業 務

我們亦於台灣獲得一項已發出專利的獨家許可，針對於SPR206類複合物。此項於台灣已發出的專利將於2034年到期。我們亦於香港獲得兩項待批專利申請的獨家許可，於南韓獲得兩項待批專利申請的獨家許可，以及於台灣獲得一項待批專利申請的獨家許可，全部均針對於類複合物。我們亦於台灣獲得一項待批專利申請的獨家許可，針對於SPR206特定複合物。

儘管我們獲授予許可人於大中華區、南韓、新加坡、馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓的SPR206專利權之獨家許可，但由於我們並不知悉許可人於新加坡、澳門、馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓涉及任何專利申請過程，我們目前認為我們於該等地區及國家並無任何關於SPR206的許可專利權。此外，我們於大中華區、南韓、新加坡、馬來西亞、泰國、印尼、越南及菲律賓以外的司法權區並無擁有關於SPR206的任何專利或專利申請或任何相關獨家許可。

### **FGF401**

我們於中國獲得一項已發出專利的獨家許可，針對於FGF401的複合物、藥物組合物、聯合治療。此項已發出專利將於2034年到期。我們亦於中國獲得兩項待批專利申請的獨家許可，一項針對於複合物遊離檸檬酸鹽及檸檬鹽形式的製備方法，另一項針對於膽酸結合複合物組合。倘該兩項專利申請獲批，預計將於2036年及2037年到期。

除上述於中國的專利權外，我們亦擁有以下各項的獨家許可：(i)一項針對於FGF401的複合物、藥物組合物及聯合治療的PCT國際專利申請，其已於36個國家及地區(包括美國、歐洲、日本等主要市場)作出45項申請備案；(ii)一項針對於FGF401的複合物的PCT國際專利申請，其已於美國、歐洲及日本作出6項申請備案；(iii)一項針對於FGF401的複合物遊離檸檬酸鹽、檸檬鹽形式及其藥物組合物製作過程的PCT國際專利申請，其已於12個國家或地區(包括美國、歐洲及日本等主要市場)作出12項申請備案；及(iv)一項針對於FGF401的膽酸結合複合物組合的PCT國際專利申請，其已於12個國家或地區(包括美國、歐洲及日本等主要市場)作出12項申請備案。

儘管我們獲授予許可人於全球各自的FGF401專利權之獨家許可，惟我們目前擁有的全球專利資產乃如上文所述。

我們與彼等訂立許可協議前曾就彼等的知識產權進行盡職審查，但無法保證彼等的權利將不會備受質疑，或彼等將提供有效的獨家權利或另行使我們得以利用許可候選藥物，免受彼等的知識產權備受質疑所影響。請參閱「風險因素 — 與我們知識產權有關的風險 — 我們擁有及引進許可的知識產權或會牽涉其他優先糾紛或發明人糾紛及類似法律程序。倘我們或我們的許可人於任何該等法律程序中敗訴，我們或須向第三方獲取許可，且未必能按商業上合理的條款取得，或根本無法取得，又或須終止開發、製造及商業化我們可能開發的一種或多種候選藥物，從而可能對業務造成重大不利影響。」我們目前並無擁有任何重大專利或由我們擁有的待批專利申請。

有關我們的許可之其他資料，請參閱「我們的許可協議概覽」。

## 業 務

專利期視乎其發出國家的法律而定。一般而言，專利期為非臨時專利申請的最早備案日期起計20年。根據中國專利法，專利保護期自申請日期開始。有關發明的專利有效期為申請日期起計20年，而實用新型及設計的專利有效期則為10年。中國的已發出專利並不可調整或延長專利期。

我們主要以「雲頂新耀」品牌進行業務。截至2020年6月30日，我們已於中國註冊14項商標，以及於中國有25項待批商標申請，於美國有6項待批商標申請，以及於香港、澳門、台灣、南韓、新加坡、印尼、馬來西亞、菲律賓、泰國、越南有超過70項各類商標申請備案，而於新加坡則有一項關於Xerava的註冊商標，已於2020年6月獲批。我們擁有一個網域名稱[www.everestmedicines.com](http://www.everestmedicines.com)。

截至最後實際可行日期，我們並無牽涉任何有關知識產權的法律程序，亦未曾收到任何有關可能發生或尚未解決的知識產權侵權行為的索賠通知（不論作為索償人或答辯人）。

有關詳情請參閱本文件附錄四 — 「法定及一般資料 — 有關我們業務的其他資料 — 知識產權」。

### 僱員

我們主要透過獵頭及內部薦舉招聘僱員。截至2020年6月30日，我們僱用合共117名全職僱員、105名長駐中國、10名長駐美國、1名長駐法國及1名長駐新加坡，合共19名僱員持有哲學博士學位或醫學博士學位。

下表載列截至2020年6月30日我們按職能劃分的僱員明細：

職能	人數	佔總數%
臨床開發.....	62	53
業務開發.....	6	5
商業化.....	10	9
營運及行政.....	39	33
總計.....	117	100

### 與主要管理及研發人員的僱傭協議

我們與主要管理及研發人員訂立標準的保密協議及僱傭協議。與主要管理人員所訂合約通常包括一份標準的不競爭協議，禁止僱員在受聘期間及終止受聘後兩年內與我們直接或間接競爭。有關合約亦一般包含有關於受聘過程中所作發明及發現的轉讓事宜之承諾。有關與主要管理人員訂立的保密及僱傭協議之詳情，請參閱本文件「董事及高級管理層」一節。

本公司或我們的任何附屬公司概無任何工會。我們認為我們與僱員保有良好的合作關係，我們並無經歷任何重大勞資糾紛，在招募運營員工方面亦無遭遇重大困難。

## 業 務

### 招聘、培訓及發展

我們招聘僱員時乃基於彼等的資歷及潛能作決定。我們為僱員提供新入職培訓及定期在職培訓，以提升僱員的技能與知識。

### 僱員福利

我們的僱員薪酬包括薪金、福利及花紅。我們的薪酬計劃旨在根據僱員的表現（根據指定的客觀標準計量）確定僱員的薪酬。我們按照中國法律法規所規定，參與由市政府及省政府組成的各種僱員社保計劃，包括住房公積金、退休金、醫療保險及失業保險。我們根據中國法律須按僱員薪金、花紅及若干津貼的指定百分比對僱員福利計劃作出供款，上限金額按當地政府不時指定。

### 土地及物業

我們於北京、上海、紐約、波士頓、聖地亞哥、香港及新加坡設有辦事處。我們的業務開發團隊以美國為基地，而臨床開發團隊則設於中國。

我們目前並無擁有任何物業。截至2020年6月30日，我們租用及佔用的辦公空間於中國約為1,550平方米，而於美國約為5,793平方呎。相關租賃協議的租賃到期日由2020年10月至2025年6月不等。

根據我們與嘉善經濟技術開發區管理委員會訂立的戰略合作協議，我們擬於2020年在嘉善經濟技術開發區建立全球GMP/GSP設施，並預期於2023年完成一期工程。二期工程目前預期將於2023年展開，並於2026年完成。該等設施將設計為符合美國FDA及EMA標準。

### 保險

我們投購符合市場慣例並適合我們業務的保單。我們的保單涵蓋我們臨床試驗（包括eravacycline及etrasimod）中的不良事件。我們並無投購財產損失保險、產品責任保險或關鍵人物保險。請同時參閱「風險因素 — 我們的保險範圍有限，超出保險範圍的任何申索可能導致我們產生巨額成本及分散資源。」

### 客戶

迄今為止，我們並未產生任何產品銷售收益，且預期於我們商業化一種或多種候選藥物之前，不會產生任何產品銷售收益。

### 供應商

我們利用有限數目而聲名顯赫的CRO為我們於中國的臨床試驗提供支援。我們挑選CRO時會考慮其學術資格、行業聲譽、於相關監管機構的合規情況，以及成本競爭力。

## 業 務

截至2018年及2019年12月31日止兩個年度以及截至2020年3月31日止三個月，我們向五名最大供應商作出的採購總計分別佔我們總採購額的29.7%、46.0%及64.6%，而我們向最大供應商作出的採購則分別佔我們總採購額的7.2%、20.4%及22.7%。據我們所深知，我們的五大供應商於往績記錄期間全部均屬獨立第三方。董事、彼等各自的聯繫人或據董事所知於最後實際可行日期擁有我們5%以上已發行股本的任何股東概無於往績記錄期間在任何五大供應商中擁有任何權益。

此外，我們相信現時該等物資的替代來源充足，且我們已制定可替代該等物資的採購策略。我們將基於供應持續性風險評估與可替代來源建立所需關係。除與若干CRO訂立協議外，我們按逐份採購訂單訂購物資及服務，並無訂立長期指定產能或最低供應安排。

### 質量管理制度

我們已設立獨立的質量管理制度，並投入大量精力為候選藥物的臨床開發、製造及測試實踐質量控制及保證。我們的質量管理團隊監察及提升我們的質量表現，為實施質量管理體系分配充足的資源，並制定質量管治機制。

我們的質量管理團隊主要職責包括下列各項：

- 為我們的業務職能建立穩全且高質素的管理制度，確保我們所有GxP活動均符合全球及當地的監管規定；
- 採納並實施審查計劃，以便調查人員進行實地審查、制度審查及供應商審查，確保我們遵守適用的監管規定；
- 維持質量控制政策及標準營運程序，並且為本公司及個別項目作出協調及風險評估，確保充分且高質素的計量準則，並向我們的管理層團隊及時匯報；
- 維持我們的供應商管理制度，包括建立合適的過程評估GxP供應商，監督彼等的表現，審閱及批准優質的協議，以及其他職責；及
- 確保患者在我們的臨床試驗中安然無恙，以及臨床試驗數據的可靠性。

質量團隊由質量部高級副總裁Luke Liu博士所領導，並由其直接向首席執行官匯報。

### 法律程序及合規

我們目前並無牽涉於任何重大法律或行政程序。我們或會不時牽涉於業務過程中引發的各種法律或行政索賠及法律程序。訴訟或任何其他法律或行政程序，不論結果如何均可能產生高昂成本及分散我們的資源，包括我們管理層的時間及注意力。

## 業 務

### 社會、健康、職業安全及環保事宜

就社會責任而言，我們已根據適用的中國法律法規與我們的僱員訂立僱傭合約。我們根據員工的價值僱用彼等，且本公司的政策旨在為我們的僱員提供平等的機會，不論性別、年齡、種族、宗教或任何其他社會或個人特徵。鑑於COVID-19爆發，我們通過實施全公司的自我保護措施致力為僱員提供安全的工作環境，可以遠程工作或在現場通過佩戴口罩及消毒進行工作。有關COVID-19爆發對我們業務的影響的更多詳情，請參閱「附錄一 — II歷史財務資料 — 一期後事件 — COVID-19的影響」。在本公司的歷史中我們並無發生重大工傷事故。

於完成我們的GMP/GSP製造設備後，我們將在全公司範圍內實施環境、健康及安全(EHS)政策及有關廢料處理的操作程序、過程安全管理、工人健康及安全要求以及應急規劃及應對措施。

### 許可、執照及其他批文

截至最後實際可行日期，我們已自相關部門取得對我們營運屬重要的所有必要執照、批文及許可。

### 風險管理及內部控制

#### 風險管理

我們認同風險管理對我們業務營運的成功至關重要。我們面臨的主要營運風險包括整體市況及中國與全球製藥市場的監管環境變化、我們開發、製造及商業化候選藥物的能力以及我們與其他製藥公司競爭的能力。有關我們面臨的各種風險及不確定性的討論，請參閱「風險因素」。我們亦面臨各種市場風險。尤其是，我們面臨正常業務過程中產生的信貸、流動資金、利率及貨幣風險。有關該等市場風險的討論，請參閱「財務資料 — 有關市場風險的定量及定性披露」。

我們已採納一套綜合風險管理政策，訂明風險管理框架，以按持續基準識別、評審、評估及監察與我們的策略目標有關的主要風險。我們的審核委員會及董事最終監督風險管理政策的實施。管理層識別出的風險將根據可能性及影響進行分析，由本集團妥善跟進及降低風險，並向董事報告。

以下主要原則概述本集團有關風險管理及內部控制的方法：

- 我們的由高級管理層及部門負責人組成的執行委員會將監督及管理與我們的業務營運有關的整體風險，包括(i)檢討及批准我們的風險管理政策，確保其與我們的企業目標一致；(ii)檢討及批准我們的企業風險承受能力；(iii)監察與我們業務營運有關的最大風險及管理層處理相關風險；(iv)根據我們的企業風險承受能力審視企業風險；及(v)監察與確保於本集團內恰當應用風險管理框架。

## 業 務

- 我們的首席運營官張曉帆先生將負責(i)制訂及更新我們的風險管理政策及目標；(ii)檢討及批准本公司的重大風險管理事項；(iii)頒佈風險管理措施；(iv)向本公司的相關部門提供風險管理方法指引；(v)審閱相關部門有關主要風險的報告並提供反饋；(vi)監督相關部門實施風險管理措施的情況；(vii)確保本集團各部門設置適當的架構、流程及職能；及(viii)向我們的執行委員會匯報重大風險。
- 本公司相關部門(包括但不限於財務部、法務部及人力資源部)負責實施風險管理政策及執行日常風險管理常規。為了正式確立本集團各部門的風險管理並設定一套通用的透明制度及風險管理績效水平，相關部門將(i)收集與彼等營運或職能相關風險有關的資料；(ii)進行風險評估，包括對可能影響彼等目標的所有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)每年編製風險管理報告供首席執行官審閱；(iv)持續監察與彼等營運或職能有關的主要風險；(v)必要時實施適當的風險應對；及(vi)建立及維持恰當機制，促進風險管理框架的應用。

我們認為，董事及我們的高級管理層成員擁有必要的知識及經驗可就風險管理及內部控制提供良好企業管治監督。有關彼等的資歷及經驗的詳情，請參閱「董事及高級管理層」。

### 內部控制

董事會負責建立內部控制制度及檢討其是否有效執行。在籌備上市時，本集團委聘獨立第三方顧問(「**內部控制顧問**」)於2020年5月對於我們的財務報告內部控制選定範圍進行了檢討(「**內部控制檢討**」)。內部控制顧問履行的內部控制檢討範疇乃由我們、聯席保薦人與內部控制顧問協定。我們經由內部控制顧問檢討的財務報告內部控制選定範圍包括實體層面的控制及業務過程級別的控制，包括採購應付賬款及付款、研發管理、固定資產管理、人力資源及薪酬管理、知識產權管理、無形資產、現金及庫務管理、保險管理、財務報告及披露監控、稅務管理以及整體資訊科技控制。

內部控制顧問於2020年7月進行跟進審查(「**跟進審查**」)，以審視本集團針對內部控制檢討發現結果採取的管理行動狀況。除下列各項外，內部控制顧問於跟進審查中並無提出任何進一步建議：

- (i) 確立董事委員會所需的職權範圍(包括委任所需董事)，為其制定相關政策初稿並預期本公司董事會將於上市前採納；
- (ii) 確立對關連人士交易及信息披露的內部控制，為其制定相關政策初稿並預期本公司董事會將於上市前採納；

## 業 務

- (iii) 履行內部審核團隊的職責，據此已製訂政策，內部審核計劃正在草擬中及相關內部審核活動預期將於其後進行；
- (iv) 適當地管理未經授權／盜版軟件，預期本集團將於7月完成；及
- (v) 本集團部分政策於2020年7月初公佈，而於跟進審查期間並無提供範本以供內部控制顧問進行檢測程序。

內部控制檢討及跟進審查乃根據本集團提供的資料進行，內部控制顧問並無就內部控制作出保證或提供意見。

基於我們實行升級措施及跟進審查的結果，董事信納我們的內部控制制度就我們目前的經營環境而言屬足夠並有效。

於往績記錄期間，我們已定期檢討及加強內部控制系統。以下為我們於上市前已實施或計劃實施的內部控制政策、措施及程序概要：

- 我們已採納與業務營運各個方面有關的各種措施及程序，如合約管理政策、風險管理及保護知識產權。有關更多資料，請參閱「一 知識產權」。作為僱員培訓計劃的一部分，我們向僱員提供有關該等措施及程序的定期培訓。我們的內部審核團隊進行實地審核工作以監督內部控制政策的實施情況，向管理層及審核委員會匯報所識別的缺點，並且跟進補救行動。
- 董事（負責監察本集團的企業管治）在法律顧問的協助下，亦會定期審查我們在上市後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們已成立審核委員會，(i)就外聘核數師的委任及免職向董事提供推薦建議；及(ii)審閱財務報表並就財務報告提供意見，以及監督本集團的內部控制程序。
- 我們已委聘新百利融資有限公司作為我們的合規顧問，於上市後首個財政年度結束之前為董事及管理團隊提供有關上市規則事宜的建議。預期我們的合規顧問將確保我們於上市後按照符合本文件「未來計劃及[編纂]」一節所述的方式動用資金，同時適時就相關監管機構的規定給予支持及意見。
- 我們計劃委聘中國法律事務所於上市後向我們提供有關中國法律法規的意見，並使我們緊貼其中發展。我們將繼續於必要時不時安排外部法律顧問提供各種培訓及／或任何合適的通過認證機構為董事、高級管理層及相關僱員更新最新的中國法律法規。