
業 務

概覽

我們是全球領先的臨床階段細胞治療平台公司。我們的願景是為中國市場開發同類最佳及／或最先進的細胞治療手段，為中國癌症患者帶來革命性的新興治療方式。自Juno與藥明康德（通過其全資附屬公司上海藥明）於2016年成立本公司以來，我們建立了一個專注對為血液癌症及實體瘤開發、製造和商業化突破性細胞免疫療法的一體化平台。我們的主打候選產品Relmacabtagene autoleucl（「**relma-cel**」）是針對復發或難治（「**r/r**」）B細胞淋巴瘤的抗CD19 CAR-T療法，且國家藥監局已於2020年6月受理審查我們將relma-cel用作DLBCL三線療法的新藥申請。relma-cel有望成為中國首個獲批的一類生物製品CAR-T療法，並有望成為同類最佳CAR-T療法。

我們是中國細胞免疫療法開發的先行者。細胞免疫療法為癌症治療的轉變及最新突破。細胞免疫療法（包括CAR-T療法）是利用人體免疫細胞抗癌的創新療法。多項臨床研究表明，細胞免疫療法能夠持久緩解其他治療手段難以治療的B細胞淋巴瘤及白血病。根據弗若斯特沙利文的資料，由於對可使用CAR-T療法進行有效治療的需求仍未被滿足，中國CAR-T治療市場規模預期由2021年的人民幣6億元增至2024年的人民幣54億元，再進一步增至2030年的人民幣243億元。我們認為，我們在該快速增長的市場處於有利位置。

業 務

下表概括了於最後可行日期我們各類治療血液癌症和實體瘤的細胞免疫療法候選產品的研發狀態：

產品	靶點	適應症	商業化權利	臨床前	IND	I期	關鍵/II期	關鍵/III期	新藥申請
血液惡性腫瘤	CD19	3L DLBCL	中國、香港及澳門	2020年6月申報並獲受理					
		3L FL	中國、香港及澳門	註冊試驗					
		3L MCL	中國、香港及澳門	註冊試驗					
		2L DLBCL	中國、香港及澳門						
		3L ALL	中國、香港及澳門						
		3L CLL	中國、香港及澳門						
JWCAR129	BCMA	r/r MM	中國、香港及澳門	IND 申報研究					
Nex-G	CD19	NHL	中國、香港及澳門						
實體瘤	JWATM203	AFP	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國	2				
	JWATM213 ¹	AFP	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國					
	JWATM204	GPC3	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國					
	JWATM214 ¹	GPC3	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國					

縮寫：DLBCL = 瀰漫性大B細胞淋巴瘤；FL = 濾泡性淋巴瘤；MCL = 套細胞淋巴瘤；ALL = 急性淋巴細胞白血病；CLL = 慢性淋巴細胞白血病；MM = 多發性骨髓瘤；NHL = 非霍奇金淋巴瘤；HCC = 肝細胞癌；NSCLC = 非小細胞肺癌；r/r = 復發或難治；3L = 三線；2L = 二線

* 指核心候選產品。

¹ 使用Lyell技術開發中。

² JWATM203目前由優瑞科在美國進行I/II期試驗。

我們建立了全面且差異化的細胞免疫療法產品管線，我們風險平衡的業務模式已在血液癌症細胞療法領域展現明顯優勢，並有機會擴展至新興的實體瘤細胞治療領域。我們的產品線兼具已經驗證有效的靶點及新型腫瘤抗原的候選產品。我們戰略性設計了多個自體細胞療法的細胞免疫療法產品並投入開發，涵蓋血液癌症及實體瘤。同時我們亦持有收購兩種同種異體細胞療法的產品以治療血液癌症及實體瘤的權利。

我們用於治療血液癌症的細胞免疫療法候選產品包括：

- 我們的主打候選產品**Relma-cel**，是一款潛在為用於治療各類B細胞惡性腫瘤同類最佳的自體CAR-T產品。relma-cel在治療經已接受大量預先治療及預後不良的r/r DLBCL患者的註冊臨床試驗中已證實其療效，其中最佳ORR為75.9%，最佳CRR為48.3%。根據報告數據，與目前獲批治療DLBCL的CAR-T療法相比，relma-cel的安全性更高。在註冊試驗中，不超過5.1%的患者產生sCRS或sNT，且

業 務

未發生治療相關死亡。2020年6月，我們已就該產品用於DLBCL三線治療提交新藥申請，且已獲國家藥監局受理。倘若新藥申請按照我們目前預測的時間表獲批，預期relma-cel將成為中國首個獲批一類生物製品CAR-T療法，並有望成為同類最佳CAR-T療法。為全面探索relma-cel的臨床潛力，我們計劃為多種其他血液適應症(包括FL、MCL、CLL、二線DLBCL及ALL)開發relma-cel。

我們利用經優化的工藝研發relma-cel，該工藝最初由我們與Juno一家全球領先細胞治療公司，亦是我們最大的股東聯合建立，relma-cel以我們從Juno引進的CAR構建體為基礎，我們享有該CAR構建體在中國、香港及澳門的使用權利。

- **JWCAR129**是我們為治療多發性骨髓瘤(「**MM**」)而正在開發的一種自體CAR-T療法。JWCAR129以B細胞成熟抗原(「**BCMA**」)為靶點。BCMA是一種在眾多血液惡性腫瘤(包括MM)高度表達的蛋白質。MM是一種強進展性疾病，約佔所有血液惡性腫瘤的10%。由於患者復發後現有療法難以治癒，故仍存在治療MM的大量醫藥需求。我們正就該候選產品進行IND所需的臨床前藥理學、毒理學研究和製造流程開發研究，並計劃最早於2021年上半年開始臨床研究。

除在中國血液癌症療法領域享有領先地位外，我們採取不同戰略以滿足實體瘤治療未被滿足的需求。基於我們與優瑞科及Lyell Immunopharma, Inc. (「**Lyell**」)的合作，我們正開發T細胞候選療法，旨在增強T細胞的療效、持久性及向實體瘤的滲透，亦可提升安全性。治療實體瘤的細胞療法候選產品包括：

- **JWATM203**是潛在同類首創以甲胎蛋白(「**AFP**」)為靶點治療肝細胞癌(「**HCC**」)的T細胞受體模擬T細胞療法。就治療HCC而言，中國仍有巨大的醫療需求未被滿足。我們認為JWATM203有潛力成為甲胎蛋白陽性HCC患者的絕佳治療手段。優瑞科已於美國推動其AFP TCRm T細胞療法候選產品進行I/II期臨床試驗。通過與Lyell合作，我們正在開發另一種以AFP為靶點治療HCC的TCRm T細胞療法**JWATM213**，將進一步加強T細胞功能並提高療效。

業 務

- **JWATM204**是以磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3（「**GPC3**」）為靶點的新型T細胞療法候選產品。我們認為，JWATM204有潛力成為GPC3陽性HCC患者的絕佳治療手段。與JWATM203及JWATM213相似，我們將利用Lyell的技術開發另一種以GPC3為靶點的T細胞療法候選產品**JWATM214**。

該等候選產品建基於新型技術平台，而有關平台為我們在中國以不同方式解決實體瘤治療方面的重大需求打下了基礎：

- 優瑞科的**ARTEMIS**平台是JWATM203及JWATM204的基礎。ARTEMIS平台是一個新型技術平台，旨在研發比現有療法更安全有效的T細胞療法。根據於2020年6月與優瑞科訂立的協議，我們獲得JWATM203及JWATM204在中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國開發、製造及商業化的授權以及使用ARTEMIS平台的權力以改良該等產品，亦獲獨家授權可於該等司法權區使用ARTEMIS平台將優瑞科開發的所有產品商業化。詳情請參閱本節「— 合作及許可協議 — 與優瑞科訂立的許可協議」。
- **Lyell**技術旨在增加T細胞功能並減少腫瘤微環境中的T細胞衰竭，從而可能改善抗腫瘤治療效果。我們獲授權使用Lyell技術在JWATM203及JWATM204的基礎上開發新的候選產品。詳情請參閱本節「— 合作及許可協議 — Lyell合作協議」。

除獲授權可於中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國使用ARTEMIS平台將優瑞科開發的產品商業化之外，我們有機會分別從Juno和Acepodia引進其他候選產品。該等機會連同我們自身的強大業務開發能力將推動我們產品管線的進一步擴張。我們所獲授權包括以下新一代細胞療法候選產品：

- **Juno**管線：我們擁有在中國、香港及澳門開發及商業化Juno五種T細胞工程產品的優先購買權，包括針對CD22、WT1、CD171、MUC16及ROR1等有效靶點在內的多個高度創新的候選產品。該等候選產品涵蓋廣泛的血液癌症和實體瘤適應症。

業 務

- **Acepodia管線**：我們擁有向Acepodia 獲取在中國，香港及澳門開發及商業化靶向HER2的同種異體自然殺傷(「NK」)細胞治療產品的權利的選擇權。該新型候選產品專門治療若干種類的乳癌和其他惡性腫瘤(包括胃癌)，在中國有巨大未被滿足的醫療需求。JWACE002是一款同種異體產品，是由與患者無關的「細胞系」細胞製造而成的一種「現成的」細胞療法。

在細胞免疫療法領域，製造流程會對產品特性造成顯著的影響，因此，我們認為在細胞免疫療法中，「產品取決於工藝」，甚至較其他領域尤為顯著。我們擁有經過驗證的轉化研究、分析開發及製造流程開發能力。我們已為relma-cel開發一套專有商業規模製造流程，該製造流程已於relma-cel的註冊臨床試驗期間得到驗證，並且用於II期註冊臨床試驗的relma-cel產品的製造成功率為100%。此外，我們正在開發一套新技術及平台，並以更低的成本使下一代CAR-T產品及製造工藝的生產週期更短、質量更優、產品特性更好、產品功效及安全性更高。我們相信，這將為下一代抗CD19 CAR-T產品及我們的其他管線產品奠定基礎。

我們的細胞療法開發平台亦具有強大的臨床開發能力。根據弗若斯特沙利文的資料，在中國十家醫院完成relma-cel I期臨床試驗及註冊II期臨床試驗後，相較其他任何CAR-T公司，我們在中國進行臨床試驗的地點更多。我們相信，相較其他任何公司，我們在中國的CD19 CAR-T IND林場試驗招募更多的患者。此外，臨床執行往績良好，在短時間內完成relma-cel的IND申請及新藥申請受理。

我們在蘇州新建了商業製造設施，佔地約9,976平方米，用於商業規模製造。蘇州設施用於放置四個獨立模塊，目前，兩個模塊已建成、合資格且全面按照國際cGMP及QMS標準營運。該設施支持多種類細胞平台，包括使用基因改造的自體T細胞及NK細胞、使用基因改造或非基因改造的腫瘤浸潤淋巴細胞(「TIL」)、基因改造的同種異體免疫細胞的平台，以及生產用於該等基因改造相關細胞的臨床級病毒載體的設施。目前設計

業 務

的估計年產能可支持最多5,000名患者的治療。我們商業製造流程的自動程度和過程控制能提供可靠的產品供應，我們經優化的製造操作實現了大產量和高勞動利用率，降低了生產成本。

我們計劃集中通過商業化relma-cel以獲取收益。在獲得國家藥監局受理relma-cel新藥申請後，我們計劃獲得批准後推動全面商業化relma-cel。我們將建立專門內部銷售團隊，向中國頂尖血液醫院推介relma-cel，包括設立專注與中國血液科領域的醫生和關鍵意見領袖牢固現有關係的醫療事務團隊，為醫療供應商和患者提供必要現場支援，以及管理產品安全交付相關的所有環節。

我們的歷史可追溯至2016年。兩大全球醫藥研發公司Juno與藥明康德(通過其全資附屬公司上海藥明)共同於該年成立我們的主要營運附屬公司上海藥明巨諾。自成立以來，我們的成功主要歸功於本集團執行董事、董事會主席兼首席執行官李醫生所帶領管理團隊的努力。管理團隊的專業知識源自其在國際生物製藥行業的豐富經驗及對中國市場當地的深入了解包括接觸腫瘤免疫學領域的頂尖醫院、主要研究員及關鍵意見領袖。

我們的優勢

潛在同類最佳抗CD19 CAR-T產品

Relma-cel有潛力成為中國治療多種血液癌症的同類最佳三線療法。Relma-cel針對一種名為CD19的抗原，該抗原在多類B細胞血液癌症(包括DLBCL、FL、MCL及CLL)中有廣泛表達。該等適應症均屬於更廣的癌症類別B細胞非霍奇金淋巴瘤(「NHL」)。根據弗若斯特沙利文的資料，2020年中國NHL市場估計約有513,700名患者，預期於2030年將增至約729,500名患者。

我們認為，relma-cel是同類最佳的潛在DLBCL的三線療法，且與全球其他目前獲批的抗CD19 CAR-T的產品相比，安全性可能更高及藥效相當。在我們涉及重度治療及預後不良的r/r DLBCL患者的II期註冊試驗中，relma-cel產生的最佳ORR為75.9%，最佳CRR為48.3%，約不超過5.1%的患者產生sCRS或sNT，且無產生治療相關死亡。雖然尚未開

業 務

展頭對頭臨床比較，但該臨床試驗所得的安全數據顯示rema-cel優於全球其他獲批的抗CD19 CAR-T產品數據，且藥效數據相當。

2020年6月，國家藥監局受理和同意審查我們就rema-cel用作DLBCL三線或以上治療提交的新藥申請。倘若rema-cel按照我們目前預測的時間表獲國家藥監局批准在中國推出，其將成為中國首個獲批一類生物製品CAR-T細胞療法，並有望成為同類最佳CAR-T療法。為全面探索rema-cel的臨床潛力，我們亦正為多種血液適應症(包括FL、MCL、CLL及ALL)及作為DLBCL二線療法開發rema-cel。

涵蓋血液癌症及實體瘤的全面且差異化的細胞治療產品管線

作為中國細胞治療的先行者，我們建立了擬用作治療血液癌症(已證實CAR-T有效)及治療實體瘤(因巨大的醫療需求缺口和相當的市場規模而有龐大潛力)的候選產品管線。我們戰略性搭建的產品管線涵蓋多種可改善產品效益風險比的下一代療法，比如包括同種異體療法、小分子聯合療法及其他新型基因改造的CAR-T產品。我們認為，我們的候選產品有潛力成為各自適應症的突破性療法。

血液癌症

除開發用作FL、MCL、CLL、二線DLBCL及ALL潛在療法的rema-cel外，我們正在戰略性研發管線產品，用以治療更多血液癌症適應症(例如多發性骨髓瘤(「MM」))。JWCAR129是以BCMA為靶點的CAR-T產品。BCMA是多發性骨髓瘤(「MM」)中有表達的有效靶點。我們已獲得Juno授權的JWCAR129 CAR構建體並使用了自身的程序開發JWCAR129。

業 務

實體瘤

基於我們與優瑞科及Lyell的合作，我們正開發T細胞候選療法，藉此可增強T細胞的療效、持久性及向實體瘤的滲透，亦可提升安全性。治療實體瘤的管線候選產品主要為JWATM203及JWATM204，乃用於治療HCC的細胞療法產品：

- **JWATM203**是潛在同類首創以AFP為靶點治療HCC的TCRmT細胞療法。就治療HCC而言，中國仍有巨大的醫療需求未被滿足。我們認為，JWATM203有潛力成為甲胎蛋白陽性HCC患者的絕佳治療手段。我們的許可合作夥伴優瑞科已於美國推動其AFP TCRm T細胞療法候選產品進行I/II期臨床試驗。通過與Lyell的合作，我們正在開發另一種以AFP為靶點治療HCC的TCRm T細胞療法**JWATM213**，或將進一步加強T細胞功能並提高療效。
- **JWATM204**是以GPC3為靶點的新型T細胞療法候選產品。我們認為，JWATM204有潛力成為GPC3陽性HCC患者的絕佳治療手段。與JWATM203及JWATM213相似，我們將利用Lyell技術開發另一種以GPC3為靶點的T細胞療法候選產品**JWATM214**。

通過兩大創新驅動力獲得下一代候選產品

我們預期將繼續憑藉內部研發能力、獲得授權機會及我們強大的商務拓展能力引進全新的下一代細胞療法候選產品。我們在中國細胞療法及臨床開發方面有行業領先地位，故被視為該市場中重要的合作夥伴，從而增加了商務拓展合作關係、授權及收購的機會。我們自優瑞科收購產品權利及平台技術權利，為我們透過收購及授權安排擴充產品線樹立了堅實的先例。此外，我們認為我們擁有強大的商務拓展能力，可與全球領先細胞療法同業合作，專注於實體瘤及尖端科學領域。

業 務

我們的候選產品在新型技術平台的基礎上治療實體瘤，而有關平台為我們以不同方式開發管線內新的候選產品打下了基礎：

- 優瑞科的**ARTEMIS**平台為JWATM203及JWATM204的基礎。ARTEMIS平台是一個新型技術平台，旨在研發比現有療法更安全有效的T細胞療法。ARTEMIS T細胞具有與抗體抗原結合域融合的 $\gamma\delta$ TCR受體結構域，可使工程化T細胞識別MHC所呈現的癌細胞的表面蛋白質或內部蛋白質的肽片段。ARTEMIS平台利用內部T細胞反應及調節機制，而我們認為該機制可限制T細胞過度擴增及CRS等典型CAR-T療法相關毒性。與利用 $\gamma\delta$ TCR鏈的其他TCR-T方法不同的是，ARTEMIS受體結構域利用 $\gamma\delta$ TCR鏈，我們認為此方式可避免錯配導致的不必要交叉反應及相關毒性。

根據於2020年6月與優瑞科訂立的協議，我們獲得JWATM203及JWATM204在中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國開發、製造及商業化的獨家授權以及ARTEMIS平台的使用權以改良該等產品，亦獲獨家授權可於該等司法權區使用ARTEMIS平台將優瑞科開發的所有其他產品商業化，惟須遵守優瑞科與我們訂立單獨許可協議。

- **Lyell技術**旨在增加T細胞功能並減少腫瘤微環境中的T細胞衰竭，從而可能改善抗腫瘤治療效果。我們獲授權使用Lyell技術在JWATM203及JWATM204的基礎上開發新的候選產品。

除獲授權可使用ARTEMIS平台將優瑞科開發的產品商業化之外，我們有機會引進以下產品：

- **Juno管線**：Juno目前正在開發的五種T細胞工程產品，包括針對CD22、WT1、L1CAM、MUC16及ROR1等有效靶點在內的多個高度創新的候選產品。該等候選產品涵蓋廣泛的血液癌症和實體瘤適應症。該等候選產品可使我們進一步擴大我們的管線，以涵蓋更多的癌症適應症豐富我們的細胞療法管線組合，從而開發出組合療法。根據我們與Juno的戰略聯盟，我們擁有在中國、香港及澳門對該等候選產品進行開發及商業化的優先購買權。

業 務

- **Acepodia管線**：一種以在特定癌症（包括20–30%的乳腺癌及10–15%的胃癌）中表達的抗原HER2為靶點的自然殺傷細胞（「NK」）療法產品。該新候選產品根據同種異體方式開發而成，將生成大量現成的細胞療法藥物，可更快、更可靠、更大規模地治療更多患者。我們擁有向Acepodia獲取在大中華地區開發及商業化JWACE002及JWACE005的權利的選擇權。

完全一體化細胞療法開發平台

我們致力運用我們獨特且一體化的內部細胞療法開發能力並憑藉Juno的CAR-T工藝開發知識，確保我們可以開發最高質量的產品。我們設計獨特且一體化的開發能力涵蓋流程開發及臨床開發中的轉化研究、分析開發及法規事務。該等能力為我們提供了一個有助我們確保穩健運營及最高質量療法的平台。我們認為我們強大且一體化的開發平台使新候選產品在整個開發生命週期內實現不同功能間的無縫協作，並有助提高開發效率及成功率。此外我們相信我們具有獨特且高度差異化的能力，可通過臨床開發工藝開發候選產品並獲得中國監管機構批准。

分析及工藝開發

在細胞免疫療法領域，製作流程會對產品特性造成顯著的影響，因此，我們認為在細胞免疫療法中，「產品取決於工藝」，甚至較其他領域尤為顯著。生產工藝中出現的差異可能會導致最終成品的特性有顯著差異。此外，由於不同患者的特徵（例如具有不同表型的不同類型細胞的數量及分佈）各有不同，故與生物製劑或小分子製造過程相比，用於細胞療法生產工藝的原始材料差異甚大。原材料上的差異對細胞療法生產的可靠性及一致性造成重大挑戰。

通過工藝開發，我們設計出旨在優化細胞特性及細胞條件和提升生產一致性的生產工藝。我們基於內部開發和優化Juno授權的技術獲得工藝開發能力。當我們確定

業 務

relma-cel的臨床生產工藝時，該工藝已能夠適應原始材料的顯著差異以生產屬性一致且能滿足臨床劑量要求的產品。

我們一體化的工藝包括一系列分析開發、工藝開發、質量控制及質量保證功能：

- 我們的工藝開發能力包括工藝輸入／輸出、工藝開發及優化和工藝及產品特性；以及就質粒、病毒載體及細胞療法產品開發新技術及平台。
- 我們的分析開發能力包括PCR/qPCR實驗室、流式細胞術實驗室、生化及物理化學實驗室以及細胞分析平台，旨在支持質粒、載體及細胞療法正在進行的測試及產品特性以及引入新的特性測量，以更好地了解工藝及產品。
- 我們已確立的質量體系符合中國衛生部門及ICH的規定。我們實施整體質量控制策略，包括針對高特異性、高靈敏度及快速週轉的基因及細胞療法產品設計的原材料控制、過程及釋放測試。

憑藉我們的分析及工藝開發能力，我們在relma-cel臨床生產的II期註冊試驗中達到100%的成功率。我們穩健的工藝可解決因患者特徵不同而引起的原始材料差異問題並生產出可靠產品，該等產品在多種細胞劑量下均具有一致的產品屬性並可提供多個劑量規模的處方產品。此外，我們的細胞療法工藝平台乃以自體T細胞工藝作為基本平台設計而成，可靈活適應於其它工藝。

此外，我們正在開發一套新技術及平台，並以更低的成本使下一代CAR-T產品及製造工藝的生產週期更短、質量更優、產品特性更好、產品功效及安全性更高。我們相信，這將為下一代抗CD19 CAR-T產品及我們的其他管線產品奠定基礎。

業 務

臨床開發

我們所有的臨床活動均為內部自主進行以確保質量及執行效率。根據弗若斯特沙利文的資料，我們是中國首間取得國家藥監局批准的IND以進行抗CD19 CAR-T治療的臨床試驗的公司。根據弗若斯特沙利文的資料，我們在中國十家醫院完成relma-cel I期臨床試驗、二期註冊性臨床試驗，相較任何其他CAR-T公司我們在中國擁有的臨床試驗的地點最多。此外，我們相信，我們在中國的IND臨床試驗招募患者數目較任何其他抗CD19 CAR-T公司多於其他任何CAR-T公司，也為國家藥監局迅速受理我們的relma-cel初步新藥申請主要原因。此外，由於我們與大量臨床試驗中心合作，故我們相信主要負責決定合資格使用relma-cel的患者治療計劃的醫生較為熟悉。

法規事務

我們認為監管機構將我們視為從商業角度推進中國細胞療法監管環境開發專家。我們為國家藥監局藥物評估中心（「CDE」）制定細胞療法監管指引提供意見，並定期與CDE交流有關細胞療法的問題。我們亦向CDE提供有關《藥品管理法》及CAR-T GMP檢驗指引的反饋。我們已與CDE舉辦關於CAR-T治療質量、製造及法規等各方面的研討會。此外，作為上海CAR-T聯盟的創始主席及中國醫藥創新促進會(PhIRDA)的成員，我們是在中國建立CAR-T行業的領導者。

領先的商業生產設施及供應鏈

我們使用可商業化、高度自動化的單流程療法在中國進行生產，並選擇、激活、轉導及擴增在多種細胞劑量下均具有一致產品屬性的CAR-T，並提供多個劑量下的處方產品。

根據豐富的臨床製造經驗設計模塊化多產品細胞療法生產設施。2020年6月，我們獲得江蘇省FDA的生產許可證批文。蘇州的生產設施面積約9,976平方米，可作商業及臨床生產用途，質量符合cGMP及QMS標準，目前每年估計可治療最多5,000名患者。該生產設施用於放置四個獨立模塊，目前兩個模塊已建成、合資格且按照cGMP及QMS標準營運。此外，該生產設施支持多種細胞平台（包括使用基因改造的自體T細胞與NK細胞、

業 務

基因改造或非基因改造的TIL及基因改造同種異體免疫細胞的平台)，亦備有生產臨床級病毒載體的設施以用於上述細胞基因改造。

我們通過採取多項措施提升生產設施的卓越營運。我們認為，我們商業生產程序所設定的自動化程度可改善生產效率及降低生產成本。生產過程基於單元操作概念，其中每個單元操作均使用自動化及標準化的設備。自動化操作可以最大程度減少人為錯誤及提高效率。我們採用封閉加工生產，防止污染，並允許在潔淨室分類要求等級較低的大型「宴會廳」中同時處理多個患者樣品。我們實施電腦生產執行系統，確保穩健的身份鏈，進一步防止錯誤及降低生產成本。

管理層經驗豐富，股東全力支持

管理層與董事

我們具有一批擁有跨國製藥公司工作經驗的知名行業主管團隊。我們的成就大多源於管理層的領導力和專業知識(覆蓋從臨床前研究到臨床研究的設計和執行，以至監管程序等整個細胞療法的開發過程)，以及生產過程的廣泛經驗。

李怡平醫生(醫學博士)為本公司帶來近30年醫藥行業領導經驗。李醫生是安進中國的創始總經理，亦為Kleiner Perkins Caulfield & Byers生命科技業務合夥人。1991年至2006年，李醫生擔任Merck & Co. Inc.的臨床研究、監管事宜、新產品開發及專營權開發的領導職位。

我們亦設立由行業資深人士組成的團隊，在生物製藥行業整體經驗豐富，包括執行副總裁兼首席技術官林立源博士、高級副總裁兼首席財務官傅欣先生、臨床開發高級副總裁兼臨床研發業務執行總監鄭紅霞博士([醫學博士])、副總裁兼業務開發主管孫文駿先生(工商管理碩士)；及臨床研發業務執行總監Sophia Yang博士。我們團隊在國際製藥行業取得豐富經驗，且深入了解中國市場的當地情況，與免疫腫瘤學領域的頂級醫院、PI及關鍵意見領袖保持密切聯繫。

業 務

董事會亦為本公司帶來世界領先的細胞治療技術知識。董事會成員包括：Hans Bishop先生，現為Grail, Inc.的首席執行官，於2013年聯合創立Juno並擔任首席執行官直至2018年；Ann Lee博士，現任新基高級副總裁兼細胞療法開發業務主管；Krishnan Viswanadhan博士，現為百時美施貴寶高級副總裁兼環球細胞療法專營業務負責人；及劉誠博士，為優瑞科的創始人兼首席執行官。

股東與合作夥伴

創始股東的大力支持使我們能各取所長。Juno為我們提供CAR-T療法和相關技術平台方面的卓越科學成就，包括其革命性的T細胞設計產品及其在CAR-T產品的工藝開發和生產框架方面的經驗和專業知識。藥明康德為我們提供出色的生產工藝(包括載體及供應鏈)以及在中國的豐富專業知識、基礎設施、聲譽、關係及股東網絡的優勢。

我們的策略

把握重要先機驅動relma-cel的全面商業化

在relma-cel相關新藥申請獲國家藥監局受理後，我們計劃驅動relma-cel的全面商業化，並於relma-cel推出前專注於相關的製造、銷售、營銷／學術教育工作：

製造。於2020年6月，我們的蘇州生產設施獲江蘇省藥品監督管理局批准製造cGMP。按照估計，預期該生產設施每年可服務最多5,000名患者，並有能力按需求進一步擴充服務能力。質量是我們生產的關鍵，我們旨在將我們於臨床環境的優良生產往績(我們於整個II期註冊臨床試驗期間生產relma-cel的成功率為100%)轉化至商業生產的工作。我們亦計劃利用我們從單一生產流程所得的大量臨床及CMC數據、建立專有的數據一體化平台、利用機器學習方法開發自體CAR-T治療平台的開發關鍵見解，以優化我們的生產程序。同時，我們亦正開發下一代程序，在改善商品成本及製造週期時間的同時提升潛在臨床結果。

業 務

銷售。我們計劃建立專門的內部銷售與營銷團隊將relma-cel推廣至中國各地。我們的初步目標是於relma-cel初步商業化時建立一個約60至70人的銷售團隊，服務覆蓋中國約50間設有最佳血液和移植中心的頂級醫院。這些中心配備使用我們CAR-T療法的技術和醫生。由於上述大部分醫院亦是relma-cel的臨床試驗中心，故該等醫院的許多相關醫生已熟悉relma-cel的應用。隨著未來三年業務的增長，我們預期擴充銷售團隊至約100至120人，以支援我們的CAR-T療法在中國100間頂級腫瘤醫院的應用。

營銷／學術教育。由於CAR-T療法是一種與目前市場上認可的任何其他療法不同的新的全面治療過程，故我們預期須作出大量努力向醫生及患者宣傳有關CAR-T療法的潛在益處，並展示管理及監測該療法的正當程序(包括緩解不良影響的及時且適當的措施)。

由於預計醫生會在此過程中無論在管理CAR-T療法方面還是在向患者宣傳其潛在益處方面將會發揮關鍵作用，因此，我們打算圍繞與醫生的密切持續接觸來設計營銷及學術教育策略。我們認為，我們已通過開展廣泛的臨床試驗與中國各地的許多醫生及其他關鍵意見領袖建立了牢固的融洽關係，既獲得對relma-cel優點的認可，又增強了醫生對產品的熟悉程度。我們亦計劃即使於relma-cel開始商業化後仍繼續與醫生合作，以優化我們產品及工藝。

我們計劃成立專門的醫療事務團隊以監督我們向醫生提供的培訓及支持，藉此加強我們與該等醫生及其他關鍵意見領袖的現有合作。此外，我們計劃制定一項專門的標準化培訓計劃，讓我們能夠參與及對並無參與臨床試驗的醫生及治療中心進行培訓，最終使relma-cel獲得整個醫學界及公眾的廣泛認可。

通過推進及拓展relma-cel的早期治療和其他適應症的臨床開發以及JWCAR129臨床開發，鞏固我們在血液癌症的領導地位

我們以relma-cel作為DLBCL三線治療的相關新藥申請已獲國家藥監局受理，計劃通過開展relma-cel對治療其他適應症的額外臨床試驗以及進行JWCAR129的臨床試驗以進一步擴展血液系統產品組合。

業 務

我們擴展relma-cel的適應症治療方法涉及兩個關鍵支柱：推進relma-cel至早期DLBCL治療，並發展relma-cel作為治療出現CD19抗原的其他血液癌症可行療法。

- **早期策略：**由於relma-cel療效顯著，且在DLBCL三線治療的臨床試驗中有良好的安全性，我們認為relma-cel有可能獲認可用於更早期的治療，可治療更多的DLBCL患者，讓有關患者受惠。目前，我們的早期策略主要是將relma-cel發展作DLBCL的二線治療，我們已於2020年第三季度開始臨床試驗。
- **適應症治療擴展策略：**由於relma-cel通過針對CD19抗原治療三線DLBCL，療效顯著，且具安全性，故我們相信relma-cel可以治療同樣出現CD19抗原的其他血液癌症，讓更多患者受惠。我們目前計劃進行進一步的臨床研究，目標是向國家藥監局提交其他新藥申請，以獲取將relma-cel用作其他血液癌症(包括FL、MCL、CLL及ALL)治療藥物的批文。我們相信，我們獨特的CAR結構及卓越的製造能力可發揮relma-cel的潛力，對治療血液癌症(DLBCL之外)有良好療效和潛在同類最佳的安全性。

此外，為擴大我們的產品組合並鞏固我們在血液癌症領域的領導地位，我們預期最早於2021年上半年在中國提交JWCAR129的IND申請。由於MM患者經常出現併發症，且仍未有可行的治療方法，因此我們認為MM是一個具有龐大潛力的未開發市場。我們治療MM的方法以BCMA為主，BCMA是一種行之有效的治療方法，因此是治療MM的低風險細胞靶點。除了我們獨特的CAR技術之外，我們相信我們的工藝改進能力及製造的專門知識可讓我們生產用於MM治療的差異化產品。此外，我們計劃開拓創新的方法，例如與[gamma分泌酶抑製劑]和其他CAR-T產品的結合療法，進一步提高JWCAR129的整體功效和安全性。

業 務

利用我們的綜合細胞治療平台擴展新興實體瘤市場

我們計劃通過針對實體瘤的創新細胞療法豐富我們領先的血液瘤產品管線。我們的願景是引入腫瘤學各領域的最新前沿細胞療法造福中國患者，我們亦計劃不斷將新技術引入我們的平台，利用我們獨特的開發能力提升我們在新興實體瘤領域的地位。

我們的實體瘤產品組合是以JWATM203及JWATM204平台為重點，該兩個平台均為可用於治療HCC的具潛力一流T細胞療法的兩個臨床前階段資產。我們目前正在處理該兩種產品的技術轉移，其後我們計劃利用我們的專有工藝開發優勢進一步將JWATM203和JWATM204資產發展成HCC的潛在新型治療手段。目前，為推動JWATM203和JWATM204進入臨床試驗，並最終在中國廣泛商業化，我們預計最早於2021年上半年啟動[IND驅動研究]。

我們亦預計將會透過於2020年8月與Lyll簽署合作協議擴展我們於實體瘤的佈局實體瘤市場的擴張將受益於2020年8月與Lyll簽署的合作協議。Lyll提供增強T細胞功能的方法，以提高實體瘤的初始緩解率，防止因T細胞功能喪失導致的複發。我們認為有機會將該等技術用作多種新細胞療法的平台，該等療法可應用於HCC等多種罕見及普遍的實體癌。

此外，我們擁有向Acepodia收購一種新型同種異體NK產品的選擇權，以擴大我們的實體瘤產品組合。該NK產品針對在部分乳癌及胃癌中出現的HER2抗原。儘管目前的CAR-T治療領域主要集中於血液癌症領域內的治療，但我們認為實體瘤是中國的細胞療法重要未開發市場機會。

針對實體瘤的細胞療法市場屬我們未來發展策略的重要一環。因此，除了現有及潛在管線產品外，我們計劃通過內部開發平台及外部潛在特許及收購機會繼續尋求治療實體瘤的創新方法。

業 務

通過創新及規模效益持續提升我們的生產及供應鏈

我們在蘇州的生產設施配備用於支持各類細胞平台的技術(包括使用自體T細胞和NK細胞、TIL、同種異體免疫細胞方法的平台)，以及用於臨床級病毒載體生產的設施。基於製造CAR-T療法的專門工藝和訂製要求，我們計劃內部製造所有治療產品，控制整個製造過程的品質、一致性、技術及執行力。

到目前為止，我們於整個II期註冊臨床試驗期間生產relma-cel的成功率為100%。然而，我們計劃進行投資技術提升以進一步優化生產工藝並達致規模經濟，最終目標為生產更佳、更快且更具成本效益的細胞療法。

我們優化生產的主要措施之一為「Nex-G」策略。該策略旨在降低生產成本，以便使細胞療法可用於更廣泛的人群。通過「Nex-G」策略，我們旨在大幅減少細胞療法的成本，同時保持並提高我們產品的功效、安全性及整體質量。該策略包括：

- 憑藉我們從單一版本製造過程中獲得的大量臨床及CMC數據，我們正在構建專有的數據一體化平台，並部署機器學習法為我們的自體CAR-T治療平台發展關鍵見解。我們正在開發下一代流程，以同時優化商品成本、製造週期時間及潛在臨床效果。
- 通過消除廢物及廢料，大幅降低原材料成本；以及尋求使用低成本材料的替代品，並在可行的情況下予以淘汰。
- 獲取世界一流、優質且具成本效益的供應網絡；並訂立長期供應協議，在降低成本的同時提高可靠性。
- 通過在現有設施範圍內開放更多商業模塊擴大規模，以發揮規模經濟。

業 務

通過特許機遇、夥伴合作與選擇性收購以及內部研發增長業務

自本公司成立以來，我們已通過來自我們合作夥伴的特許機遇、並通過我們的業務開發能力進行的選擇性收購以及內部研發，推動我們成長為中國領先的細胞治療參與者。我們認為，憑藉我們的綜合策略，借助值得信賴、聲譽良好且在細胞治療行業有良好經營業績的合作夥伴，識別並開發我們認為可能會突破現有治療標準的特選細胞療法組別，以及使用我們自有專門技術開發創新細胞治療方法，我們計劃持續推行三管齊下的方法，以擴展到細胞治療的新領域。

特許方法。我們已利用來自Juno的若干中國權利的獨家許可將relma-cel及JWCAR129引入我們的管線產品，我們亦計劃通過我們對Juno設計的T細胞產品的優先購買權開拓與Juno的其他商機。

選擇性收購方法。另外，我們計劃繼續通過獲得合適產品特許權並選擇性收購合適公司加快業務增長。我們最近對Syracuse Hong Kong的收購及近期與Lyell簽署的合作協議正是此收購方法的例證。我們相信基於我們的專有技術平台及臨床往績紀錄，我們已在中國建立良好聲譽，成為細胞治療的首選合作夥伴，我們亦計劃利用我們的全球平台及網絡來專注於我們認為在我們目前平台之外具有高增長或的突破性技術潛力的細胞治療領域潛在機遇。這些潛在機遇包括但不限於另類同種異體方法和我們認為屬治療癌症嶄新突破方法的新細胞靶點。

內部研發方法。內部研發是我們平台的核心部分。自本公司成立以來，我們的工藝及產品研發是我們增長不可或缺的一環。我們計劃繼續投資研發能力，以進一步加強我們的端到端細胞治療平台。由於我們相信我們具備產品開發獨特優勢，我們計劃繼續將大部分研發工作集中於特許產品的臨床開發及執行，以及增強我們的製造能力，為患者提供相宜的優質治療。然而，我們亦已通過2020年6月收購優瑞科的ARTEMIS及E-ALPHA平台若干使用權，大大加強開發平台，且我們計劃利用我們的強化開發平台，識別及開發細胞治療的潛在下一代突破性解決方案。

業 務

最後，除了我們三管齊下的方法外，隨著我們持續拓展嶄新且未被開發的細胞標靶和治療領域，我們計劃繼續利用我們戰略合作夥伴（包括細胞治療領域的領導者Juno和及CRO領域的領導者藥明康德）的網絡。

癌症及免疫系統的背景

癌症的特徵為異常細胞失控激增且為全球第二大死因。癌細胞含有變異蛋白質，可能比體內常見且含量較少的其他蛋白質過度表達。幾十年來，幾乎各類癌症都通過手術切除、放射療法、全身化療或其他抗腫瘤藥物治療。儘管上述治療方式及其組合療法不斷提高癌症患者的生存率，但仍有許多癌症患者對這些傳統療法無反應或反應較差。此外，各類治療方式都伴隨著嚴重的不良事件，可能造成極高的患者發病率及死亡率。在過去十年中，出現了癌症治療的新支柱癌症免疫療法，重點關注用患者自身的免疫系統治療癌症。癌症免疫療法包括檢查點抑制劑、治療性癌症疫苗及細胞因子以及細胞免疫治療。該等療法使用患者自身免疫細胞對抗癌症。

免疫系統識別危險信號並在細胞水平應對威脅。免疫系統通常描述為具有兩個分支。第一個分支稱為先天性免疫系統，識別感染或異常的非特異性信號，構成第一道防線。先天性免疫系統是對感染及癌細胞（在部分情況下）的初始應答，且每次應答均相同，而不論先前有否接觸病原體。先天性免疫系統的關鍵組成部分之一為NK細胞。第二個分支稱為適應性免疫系統，由高度特異性的靶向細胞組成，可識別病原體及癌症等異常過程，提供長期保護。適應性免疫應答可進一步細分為體液（或抗體）或細胞免疫應答，包括T細胞介導的免疫應答。NK細胞及T細胞都具有殺死腫瘤細胞的能力，可用於識別及治療患者的癌症。

適應性細胞免疫應答最重要的組成部分是T細胞，之所以稱為T細胞是因為其通常在胸腺成熟。T細胞參與感測及殺死感染或異常細胞，並在免疫應答中協調活化其他細胞。基於CD4或CD8糖蛋白的細胞表面表達，該等細胞可分為兩大亞類，即CD4+ T細胞和CD8+ T細胞。T細胞的兩個亞類在啟動清除病原體或消除癌細胞的免疫應答中均具有特定功能。CD4+ T細胞（或輔助性T細胞）通常通過增強其他類型免疫細胞的活性、增殖、

業 務

遷移及效應子功能參與協調免疫應答。CD8+ T細胞(或細胞毒性T細胞)可在CD4+ T細胞的輔助下直接攻擊其識別為感染或異常的細胞。當兩種類型的T細胞受體識別並結合在另一細胞表面表達的特定蛋白質結構時，兩種類型的T細胞均被激活。該蛋白質結構由主要組織相容性複合體(「MHC」)及一個小蛋白質片段(或肽，其來源於細胞內部或細胞表面的蛋白質)組成。循環中的CD4+及CD8+ T細胞可區分人體中含有「外源」肽及「自身」肽的MHC／肽結構。外源肽可能表示存在免疫威脅，例如感染或癌症，從而會導致T細胞活化並召集其他免疫細胞來消除目標細胞。

與T細胞參與的適應性免疫反應不同，NK細胞參與的先天免疫系統可以直接殺死外來細胞，而無需事先接觸傳染原或癌細胞。上述細胞存在於血液、骨髓及組織中，可檢查人體尋找異常或感染細胞的一般信號，例如缺乏某些正常細胞表面蛋白。基本上，除非該細胞表達了抑制NK細胞殺傷機制的蛋白，否則NK細胞已進化去殺死該細胞。大多數病毒感染及癌細胞傾向於下調相關抑制性細胞表面蛋白，是由於適應性免疫反應識別並殺死異常細胞需要相同的相關表面蛋白。因此，NK細胞是適應性免疫反應的補充防禦機制。

儘管免疫系統一般能夠識別在腫瘤細胞上表達的外源或異常蛋白質，但這一過程在癌症患者中通常有缺陷。當癌細胞與健康細胞非常相似且未被注意時，或者腫瘤失去免疫系統可識別的蛋白質表達時，該過程有時會發生缺陷。此外，癌細胞採用多種機制逃避免疫檢測或抑制免疫細胞的功能。部分腫瘤亦促進調節性T細胞的產生，而調節性T細胞可阻斷通常會攻擊癌症的細胞毒性T細胞。

為了攻克部分該等過程，在過去的十年CAR-T新技術不斷被開發。CAR-T是經過基因工程改造的T細胞，可表達由多種蛋白質的一部分組成的受體(所謂的嵌合抗原受體，或「CAR」)，通過更強的激活CAR所提供的信號使T細胞轉向攻擊腫瘤細胞上的靶蛋白。該等CAR-T已證實對特定的r/r血液惡性腫瘤患者有效，並且具有較高的持久完全應答率，表明患者已經治愈。因此，美國和歐盟的監管機構已經或預期會批准多種CAR-T產品(例如axicabtagene ciloleucel、tisagenlecleucel、lisocabtagene maraleucel及idacabtagene vicleucel)

業 務

用於治療多種類型的淋巴瘤、白血病或骨髓瘤。因此，該等情況下對患者而言應用CAR-T療法是一項革命性的進步。

然而，儘管CAR-T提供癌症治療方面的希望，但仍未滿足醫療需求。例如，由於製造能力有限或在亞洲等特定地區缺乏適當的臨床評估，並非所有符合條件的患者都可以使用這些療法。尤其是，相關早期的商業製造流程並未全面優化以在維持較短生產時間和低生產故障率的同時生產功能強大的T細胞產品，部分原因是因為尚不清楚製造改變與關鍵臨床結果之間的關係。

此外，我們認為現有CAR-T療法可加以改良。例如，食品藥物管理局及歐盟批准的CAR-T療法在治療後的第一個月存在潛在的致命不良反應，被要求僅在特定中心進行治療，並限制接觸更多患者。例如，由於CAR-T毒性，針對DLBCL患者的axicabtagene ciloleucel及tisagenlecleucel的註冊研究之ICU使用率介乎15%至25%，而早期同類人群的axicabtagene ciloleucel之ICU使用率介乎30%至35%。由於相關毒性導致進醫院或ICU或會大幅增加醫療保健系統的成本。較新的CAR-T產品(如relma-cel)已證實相關常見毒性水平較低，降低了患者承受的風險及護理費用，在某些情況下，甚至允許更廣泛的遞送地點(例如門診治療或缺乏CAR-T療法過往經驗的醫院)以獲得新代理商。我們認為，CAR-T療法安全性改善可能是由製造工藝及控制方法的進步所推動。

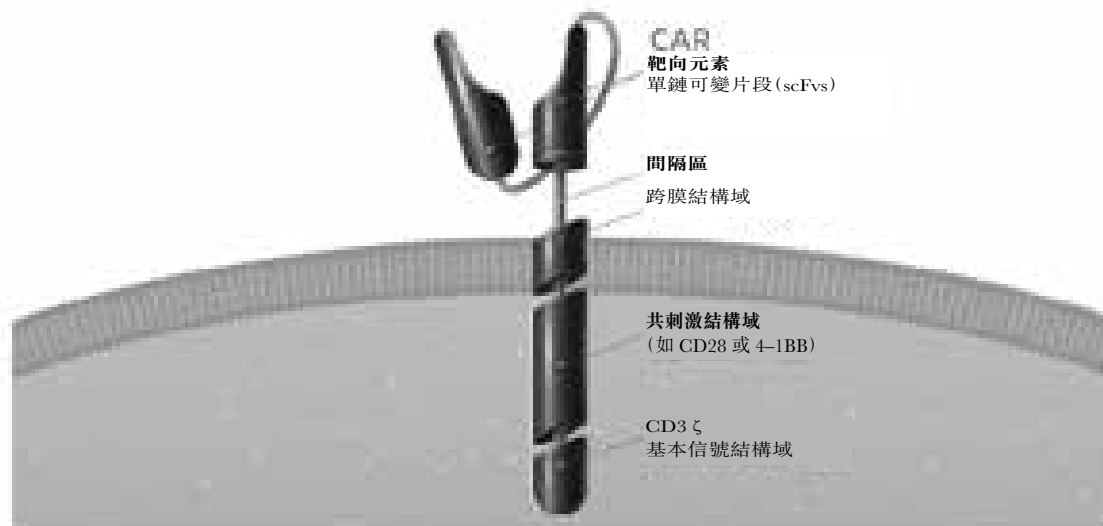
儘管CAR-T療法有很多獨有臨床益處，但仍有改善空間。於靶向實體瘤T細胞療法的研究，嘗試用針對新型實體瘤靶標的CAR-T治療更廣泛的癌症並未顯示有超出非官方案例的顯著治療效果。這些不足可能是由於與尚未完全表徵的腫瘤及表達水平不夠高的CAR靶向蛋白質有關的免疫逃避機制所致。目前為避免或克服這些機制而重組的CAR-T細胞正於動物模型進行早期臨床試驗，我們預計部分重組CAR-T細胞將成為下一代CAR-T療法乃至整個免疫細胞療法的關鍵。製造過程中CAR-T的健康狀況對於提供能夠克服相關障礙並在體內具有足夠持久性以清除患者癌症的產品而言也很重要。因此，製造技術及生物創新均為下一代用於癌症的免疫細胞治療產品的基礎。

業 務

我們的T細胞及免疫細胞技術

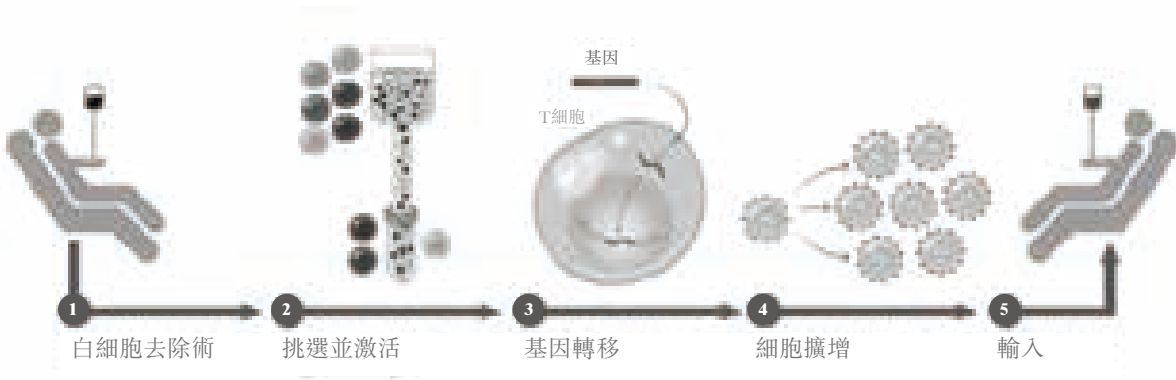
概覽

CAR-T治療涉及離體基因改造T細胞，以更好地識別與腫瘤相關的表面蛋白(即在腫瘤細胞表面大量表達但在正常細胞表面表達較少的糖蛋白或糖脂)或同在腫瘤上表達的正常細胞表面蛋白(倘若消除有關表面蛋白並不會對患者造成重大健康風險(例如B細胞))。經過轉導、純化及大規模擴增後，CAR-T可以特異性鑑別與腫瘤相關的抗原，因此與未改造的T細胞相比，效應T細胞的靶標能力、抗腫瘤活性和耐用性顯著提高。CAR蛋白的細胞外部分通常由識別目標抗原(例如CD19)的小鼠單鏈可變區片段(scFv)組成。CAR蛋白的細胞內部分包含T細胞信號轉導(CD3- ζ)結構域和共刺激結構域(例如CD28或4-1BB)。各細胞內結構域在體內抗腫瘤活性所需的T細胞擴增、CAR-T細胞體內存活以及T細胞活化中發揮重要作用。一旦CAR蛋白與細胞表面的靶抗原結合，細胞內結構域即可促進CAR-T擴增並觸發後續效應子功能，從而消除腫瘤細胞。這些T細胞具有「自動調節」功能，可在靶蛋白存在時刺激其增殖，並隨著靶蛋白的減少而減少此類細胞的數量。



業 務

我們當前的候選產品組合包括針對血液惡性腫瘤和實體瘤的新細胞療法。我們的CAR-T細胞技術可通過離體或體外改變T細胞為患者提供個性化治療，從而使T細胞能夠識別癌細胞或其他患病細胞表面的特異蛋白質，並殺死這些細胞。如下圖所示，(1)我們通過白細胞去除術收集患者的白細胞，(2)在離體時挑選並激活若干相關T細胞。(3)使用慢病毒等病毒載體將CAR構建體的基因序列轉移到T細胞DNA。(4)擴大細胞數量，直至達到所需劑量。(5)然後將上述基因工程細胞回輸給患者。



在我們領先候選產品relmacabtagene autoleucel (或「**relma-cel**」)的臨床試驗中，患者經過白細胞去除術後，會在輸入工程化T細胞之前注射化療製劑，以便為工程化T細胞營造增殖環境。我們稱此過程為條件化療或淋巴細胞清除。於確定與工程化T細胞療法結合使用的最佳淋巴細胞清除方案方面的研究活躍，涉及化療製劑(例如環磷酰胺或氟達拉濱)的劑量、使用時間及類型或組合。目前，我們有效利用該領域強度最低且有效的淋巴結清掃術，力求將該化學療法的潛在毒性降至最低。此方案是針對兒科患者對所使用劑量進行修改，並連續給藥三天。

我們認為，優化免疫細胞屬性、保持細胞功能及治療使用的細胞產物回輸可能對細胞的持久性、功效及／或耐受性有重大影響，尤其是在將這些細胞療法用於實體瘤時。我們正投入大量資源來了解最適合治療的細胞及細胞條件。動物數據顯示，特定的細胞屬性或基因改造可以提高抗腫瘤應答的頻率、強度及持續時間。動物研究數據亦表明，若干基因在導入後可使T細胞保持功能的同時持續存在，這可能致使患者的治療效果持續時間更長。

業 務

CAR-T療法進一步發展的關鍵

儘管該領域進步顯著，但CAR-T療法的進一步發展仍有許多關鍵因素。

- **選擇合適的腫瘤抗原靶點及獲得高質量的靶點元素(「結合物」)**：CAR-T識別的抗原靶點是膜結合細胞表面蛋白／複合物。挑選發展CAR-T療法的靶點時須考慮與靶抗原相關的關鍵因素，即於正常組織少量分佈、在腫瘤內過度或均質表達及缺乏凋落或內化過程。靶抗原在正常組織上的表達增加了靶上／腫瘤外毒性的風險，而腫瘤細胞凋落或內化導致的表達降低或喪失會降低治療功效。最重要的關鍵是可以獲得在許多獨特CAR或TCR方法中使用的結合物。鮮少細胞療法公司內部有能力擁有或可通過夥伴關係獲得：(1)有效篩選特定靶點結合物的方法及(2)廣泛而強大的結合物庫(可從中選擇用於對抗腫瘤的CAR構建體的前導和後備開發候選產品)。若公司沒有此能力或無法獲取，則無法輕鬆將產品組合擴展到新的適應症或新靶點。
- **設計並挑選CAR構建體以達到激活T細胞、保持T細胞功能並滲透腫瘤以殺傷腫瘤細胞的最佳效果**：CAR構建體的性能對CAR-T療法的整體成功至關重要。抗原結合結構域的親和力及柔韌性在增強上述腫瘤特異性識別中極為重要，而CAR-T活化過程的共刺激分子調節T細胞的代謝、存亡及功能。CAR-T療法的常見副作用是遇到靶抗原時會過度激活T細胞，可能導致細胞因子釋放綜合症(或「CRS」，由高水平的炎症細胞因子或一系列神經毒性引起的致命疾病，包括意識模糊乃至潛在致命性癲癇發作和昏迷)。這些不良事件可能是由於製造流程或所用的CAR構建體引起的。

此外，儘管CAR-T療法已在治療血液惡性腫瘤取得成效，但對實體瘤見效甚微。治療實體瘤的許多挑戰是由於CAR-T難以「抵達」腫瘤位置以及這些腫瘤可長期發出不完整的激活信號而使CAR-T功能失常所致。這一過程通常被稱為T細胞「衰竭」，被認為是患者免疫系統無法清除腫瘤的部分原因。這兩種機制可能對開

業 務

發針對實體瘤的有效CAR-T療法至關重要。近期發現在動物模型系統中使用特定的新型CAR共刺激信號可以顯著增加T細胞向腫瘤的滲透。此外，其他研究表明，特定的內部細胞信號可以取代T細胞衰竭的機制，亦可能增加腫瘤滲透。因此，為了開發針對實體瘤的安全有效的潛在T細胞療法，透過正確的CAR構建體及內部細胞信號對T細胞產品進行最佳基因改造尤為重要。

- **具備生產商業化的及臨床產品的經驗及能力以及時開展臨床開發及獲得監管批准：**由於從各個患者收集的細胞多樣，製造CAR-T療法極其困難。鑑於自體CAR-T製造的定制性質，可實現的規模經濟有限。具備能解決患者特徵差異和確保一致產品質量的穩健製造工藝十分重要。
- **具有可隨時商業化的製造基礎設施：**我們在中國進行製造，具有可隨時商業化、高度自動化的單一流程，以選擇、激活、轉導和擴增產品屬性一致的CAR-T，製造任何指定的細胞劑量，從而能夠提供劑量範圍廣泛的指定產品。如今，CAR-T製造的主要挑戰包括保持不同批次的質量一致。我們設計製造過程以優化產品的該等因素及確保產品屬性高度一致，且在整個relma-cel的DLBCL註冊臨床試驗期間，我們的生產成功率已達致100%。我們的製造工藝基於單元操作概念，其中每個單元操作均使用自動化及標準化的設備，可最大程度減少人為錯誤及提高效率。我們採用封閉加工製造，可防止污染並允許在潔淨室要求等級較低的大型「宴會廳」中同時處理多個患者樣品。我們亦已實施計算機化製造執行系統，確保穩健的追溯能力／身份鏈，進一步防止錯誤及降低生產成本。
- **擁有經驗豐富的現場支持及強大的產品供應鏈基礎設施，以維護身份鏈並確保妥善安全的產品管理，以進行優質的多中心臨床試驗及將獲批准的產品商業化：**個性化細胞療法產品需要穩健的流程來計劃、收集和 safely 運送通過清血法收集的患者衍生材料，作為製造過程的原材料。由於冷凍保存的產品僅可用於該名人士，因此需要同樣穩健的流程來安全運送和跟蹤該產品。該等處理

業 務

步驟及對患者材料和細胞產物的跟蹤統稱為身份鏈。製造商須落實該等流程，亦須具備可以在流程中不同點跟蹤多個患者的系統，不僅可以進行適當的監視，亦可與治療中心協調以安排患者準備和護理。這些流程及系統是T細胞治療領域的重大前期投資，尤其是在多個交貨地點需要製造的情況下。我們不僅設有該等流程，還在中國進行了大型多中心試驗以驗證這些系統。

- **具備癌症T細胞治療方面的臨床、轉化、監管支持經驗，可適當培訓現場人員，有效管理腫瘤學方面的T細胞治療產品開發並儘量降低CAR-T療法的潛在毒性，包括實體瘤患者可能出現的毒性：** CAR-T療法不同於大多數癌症治療劑，是由於該療法是(1)個體化治療 — 僅針對一名特定患者生產單個批次的產品，(2)活體治療 — 細胞在注入患者體內後從給藥劑量擴展到原始劑量的數百或數千倍，及(3)新型療法 — 迄今為止僅少數醫院或診所掌握該等產品。我們需要經驗豐富的員工來管理場所、幫助應對行政及潛在不良事件、通過收集高質量樣品和分析試驗進行轉化研究，這對於CAR-T開發計劃會否成功以及日後能否將該經驗用於使用商業產品的場所提供醫療支持至關重要。

此外，特別是中國以及世界其他地區的監管環境不斷發展，包括主要監管規定以及與對該等新產品的潛在風險、收益、使用及製造(包括有關CAR-T產品之間潛在差異的知識)僅有早期基礎了解的監管機構合作。如今在中國，由於國內細胞療法專業知識有限，因此這種專業知識無法可靠承包，且大多數情況下需構建為內部實力。我們已建立內部臨床、轉化及監管能力，促進了與中國監管部門的早期積極合作，以教育、指導並建立中國在這一領域的相關及必要標準。因此，根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後可行日期，我們在中國進行了治療癌症的CAR-T療法的IND臨床研究，在中國涉及的地點數量比任何其他CAR-T公司多，且新藥申請提交的研究數據在提交後幾天內獲受理。中國通過設立機制為T細胞治療的早期及後期開發提供一個獨特的環境，該機制允許在IRB主持下進行單一機構試點試驗以及通過國家藥監局及CDE進行典型註冊。

業 務

這種機會對細胞療法大有裨益，但前提是兩種途徑的試驗行為和數據收集質量須維持在可靠且可驗證的水平。我們一貫堅持，所有試驗須按照國際準則規定的良好臨床規範「GCP」進行。

最後，雖然多個不同來源(包括製造、臨床和轉化數據集)的數據之間很少會得出關聯或相關性，但細胞療法本質上要求有能力整合及分析來自該等不同來源的數據。在細胞療法中，此功能對於了解T細胞產品以及改進平台和未來技術至關重要。

技術的組成部分

我們相信技術使我們從眾多細胞治療公司中脫穎而出，我們憑藉自身實力促進現階段用於治療血液惡性腫瘤的CAR-T，通過先進的新平台克服免疫細胞療法治療實體腫瘤的障礙，並利用我們在製造方面的知識、經驗及專有技術，不斷改進細胞治療產品。我們的技術有數個關鍵組成部分，各組成部分均可能對該技術在腫瘤免疫療法中的效用產生重大影響：

- **靶向元素及其選擇。** 靶向元素亦稱為結合域，用於識別目標靶蛋白。我們的靶向元素可在經典CAR設計中用作單鏈可變片段(「scFv」)，或作為分裂片段或雙鏈可變片段附加到每個TCR亞基跨膜元素上。該等靶向元素來源於特異性識別靶蛋白的抗體部分，靶向元素在T細胞表面表達並隨後與癌細胞上的靶蛋白結合後，能夠激活T細胞。例如，我們先進的CAR-T程序使用來自小鼠抗體的scFv靶向B細胞表面蛋白CD19，而其他部分則具備人源序列。我們的管線目前包括使用CD19、BCMA、AFP及GPC3靶向元素的T細胞療法。儘管我們的大部分目標元素可識別細胞表面蛋白，部分為TCRm，可識別腫瘤細胞內部以特定組織蛋白(即MHC)在自然細胞過程中顯示在細胞表面的蛋白小肽片段。
- **經典構建體。** 靶向元素識別出癌細胞並與之結合後會發生構象變化，進而通過細胞內信號蛋白CD3-zeta向CAR-T發出激活信號。我們計劃同時使用經典和新一代CAR/TCR模擬構建體。我們最初的CAR構建體為基於Juno設計的經典CAR構建體。我們的經典CAR構建體涵蓋靶向元素、CD3-zeta及共刺激域，處

業 務

於同一個嵌合蛋白中。該等經典CAR構建體包括一個4-1BB共刺激信號域，用以模仿「第二信號」，從而強化對CAR-T的激活。經典CAR-T中亦使用了其他共刺激域，例如CD28。然而，雖然尚未開展頭對頭臨床比較，但在某些疾病背景下，已有臨床前及早期臨床證據表明4-1BB作為共刺激域較CD28更有優勢，包括存續時間更長及擴增相對溫和，而非通常涉及嚴重CRS及NT的迅速擴增。我們先進的抗CD19 CAR-T候選產品的早期臨床數據支持這一觀點。我們的首兩款細胞治療產品relma-cel及JWCAR129均採用4-1BB作為共刺激域。有關CD19及BCMA的兩個經典構建體已分別進行了臨床評估，而對於relma-cel，相關數據已提交國家藥監局用於新藥申請。有關relma-cel及JWCAR129的詳情，請參閱本節「— 我們的產品管線 — 我們的核心候選產品 — relmacabtagene autoleucel (「relma-cel」)」及「— 儲備產品 — JWCAR129」。

- **新構建體。**我們已授權Eureka Technologies新型構建平台，包括ARTEMIS抗體TCR及實體腫瘤技術。該平台具有兩個核心功能成分：1)以抗體為基礎的抗原結合區及2)以TCR為基礎的效應區。ARTEMIS受體的設計使其可參與內源性TCR通常採用的內部細胞反應及調節機制。通過TCR/CD3複合物使用內源性活化乃為了限制CRS相關的T細胞過度擴散。由於該設計不直接將細胞內信號結構區與共刺激域結合，該構建體可能會避免T細胞超活化及經典型CAR-T相關毒性，如CRS。

ARTEMIS受體旨在提供可能更有效的T細胞療法。具體而言，ARTEMIS平台經證明可在一定程度上通過與T細胞較大的腫瘤滲透有關之新型共刺激域提升T細胞對抗實體腫瘤中癌細胞的功能。使用ARTEMIS平台製造的T細胞產品已用於早期臨床試驗，展現初始安全性。

- **自我激活慢病毒載體。**T細胞的基因改造主要通過使用逆轉錄病毒載體完成。我們所有的逆轉錄病毒載體均為自我激活慢病毒載體，在複製型逆轉錄病毒(「RCR」)的遺傳毒性及感染方面提供潛在更安全的細胞產品。慢病毒載體已被用於若干基因改造T細胞及多能干細胞的臨床試驗，並無任何細胞產品轉化

業 務

或RCR的情況。鑑於使用該等載體可整合至細胞的逆轉錄病毒遺傳物質數量有限，可能攜帶其他RNA病毒(如丙型肝炎)的患者亦可能成為未來細胞療法的候選人。

- ***Technologies*增強我們T細胞產品的功能**

Lyell提供改善T細胞功能的方法，以提高實體腫瘤癌症的初始緩解率及防止由於T細胞功能喪失導致的復發。結合AFP及GPC3 ARTEMIS T細胞產品，Lyell技術旨在為HCC創造潛在差異化治療，通過增強T細胞向腫瘤區的滲透、增加T細胞功能並減少腫瘤微環境中的T細胞衰竭，改善抗腫瘤治療效果。有關Lyell技術的詳情，請參閱本節「—我們的產品管線—實體瘤平台—Lyell技術」。

下一代CAR技術

我們正投入大量資源發展業務，以利用我們的專業知識及能力獲取更多技術，我們認為這將是能否確保長期開發新型CAR-T產品，為患者創造福祉的關鍵因素。這樣一項技術將我們的產品線擴大至自體T細胞候選療法之外。我們可選擇從Acepodia獲得在大中華地區開發、製造及商業化異體NK產品(「**JWACE002**」)的權利，該產品針對一種名為HER2的抗原，該抗原表達於若干癌症，包括20%至30%的乳腺癌及10%至15%的胃癌。不同於其他異體方法，JWACE002無需對從患者體內提取的異體免疫細胞進行耗時且昂貴的基因編輯以製造最終產品。此外，其利用獨特的專有方法，使用結合元素將NK細胞轉向無需病毒載體轉導的腫瘤靶標，且可針對HER2以外的腫瘤靶標與結合元素共同使用。在GLP毒理學研究中，JWACE002在體內外顯示出增強的腫瘤細胞殺傷力，同時保持了良好的安全性。在臨床前研究中，JWACE002顯示出對HER2 IHC 1+、2+及3+癌細胞的腫瘤細胞的增強的殺傷力，與Herceptin相比，在不同的HER2表達水平上可能有更廣泛的應用。JWACE002是一項創新產品，剛於美國進入早期臨床試驗階段，預期會提供近期資料以支持開發此平台。

業 務

我們的產品管線

概覽

下表概括了於最後可行日期我們各類治療血液癌症和實體瘤的細胞免疫療法候選產品的研發狀態：

產品	靶點	適應症	商業化權利	臨床前	IND	I期	關鍵/II期	關鍵/III期	新藥申請
JWCAR029 / Relmacabtagene Autoleucel (relma-cel)*	CD19	3L DLBCL	中國、香港及澳門						2020年6月申報並獲受理
		3L FL	中國、香港及澳門				註冊試驗		
		3L MCL	中國、香港及澳門				註冊試驗		
		2L DLBCL	中國、香港及澳門						
		3L ALL	中國、香港及澳門						
		3L CLL	中國、香港及澳門						
		JWCAR129	BCMA	r/r MM	中國、香港及澳門		IND 申報研究		
Nex-G	CD19	NHL	中國、香港及澳門						
實體瘤	JWATM203	AFP	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國					
	JWATM213 ¹	AFP	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國					
	JWATM204	GPC3	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國					
	JWATM214 ¹	GPC3	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國					

縮寫：DLBCL = 瀰漫性大B細胞淋巴瘤；FL = 濾泡性淋巴瘤；MCL = 套細胞淋巴瘤；ALL = 急性淋巴細胞白血病；CLL = 慢性淋巴細胞白血病；MM = 多發性骨腫瘤；NHL = 非霍奇金淋巴瘤；HCC = 肝細胞癌；NSCLC = 非小細胞肺癌；r/r = 復發或難治；3L = 三線；2L = 二線

* 指核心候選產品。

¹ 使用Lyell技術開發中。

² JWATM203目前由優瑞科在美國進行I/II期試驗。

我們的核心候選產品 — relmacabtagene autoleucel (「relma-cel」)

概覽

Relma-cel是目前潛在同類最佳以CD19抗原為靶點的CAR-T療法，在B細胞血液癌症方面有廣泛表達，包括DLBCL、FL、MCL、CLL及ALL。雖然尚未進行頭對頭臨床比較，但截至最後可行日期可獲得的臨床數據表明，與中國同類療法相比，在藥效相當的情況下，relma-cel的安全性可能為同類最佳。我們利用我們經優化的工藝研發relma-cel，該工藝最初由我們與Juno聯合建立，relma-cel以我們為中國、香港及澳門自Juno引進的CAR構建體為基礎。有關我們與relma-cel有關的許可安排條款的更多資料，請參閱本節「合作及許可協議 — 與Juno的許可協議 — Relma-cel」。

業 務

relma-cel使我們成為中國細胞療法行業的先行者。2018年6月，我們遞交relma-cel的IND申請，成為中國首家獲得國家藥監局抗CD19 CAR-T療法臨床試驗IND批准的公司。2020年6月，我們向國家藥監局提交了relma-cel作為DLBCL三線療法的新藥申請，國家藥監局亦已受理申請，同意進行審查。倘若relma-cel能按目前預計的時間獲國家藥監局批准在中國上市，其將是中國首個獲批一類生物製品CAR-T療法，並有望成為同類最佳CAR-T療法。

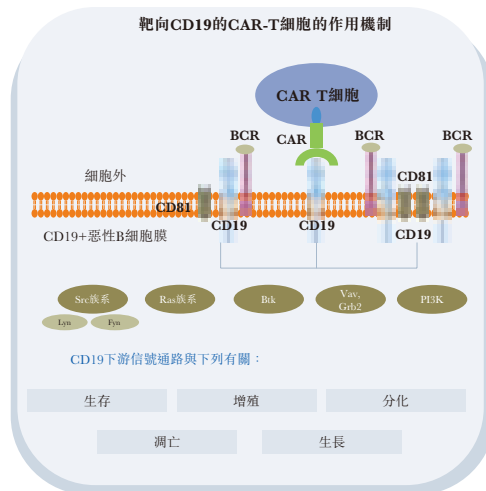
此外，為充分發掘relma-cel的臨床潛力，我們亦在研究將relma-cel應用於多種血液學適應症(包括FL及兒童ALL的三線療法以及MCL的三線療法)，以及作為DLBCL的二線治療。

自2020年6月國家藥監局受理我們的relma-cel新藥申請起至最後可行日期(包括該日)，我們並無收到國家藥監局對臨床開發計劃的任何關注或反對，自相關relma-cel監管批文發出日期起亦無發生任何重大意外或不利變化。

作用機理

作為免疫療法的靶點，CD19已通過在全球的三個抗CD19產品的監管審批生效。參與B細胞活化的調節是在正常和惡性B淋巴細胞上表達的細胞表面蛋白。CD19在B細胞淋巴瘤和白血病大量表達，且在不同類型惡性腫瘤的表達各有不同。重要的是，造血幹細胞或正常的非造血細胞不表達CD19。因此，除B細胞發育不全(通常不會給患者帶來重大風險)的情況外，早期臨床研究表明，以CD19為靶點的藥劑預計無須擔心與靶向／腫瘤外相互作用相關的毒性。Relma-cel T細胞表達的CAR與CD19的胞外域結合，致使CAR的胞內域促進T細胞擴增並觸發效應功能以清除腫瘤細胞。

業 務



資料來源：Literature Review、弗若斯特沙利文分析

市場機會與競爭

目標適應症

Relma-cel主要用於治療B細胞NHL。NHL是一種由稱為淋巴細胞(淋巴細胞是免疫系統的一部分)的白細胞開始發生的癌症。NHL包括多種不同亞型的淋巴瘤，彼等具有部分相同特徵，包括均為起源於淋巴結的癌症。根據弗若斯特沙利文的資料，B細胞NHL佔所有NHL的85%以上。

B細胞淋巴細胞癌症亦可能起源於血液或骨髓，在這種情況下被稱為B細胞白血病。CLL/SLL是慢性類型，涉及稱為「小淋巴細胞」的癌細胞，急性淋巴細胞白血病(「ALL」)是急性類型，由淋巴母細胞或未成熟的白細胞增殖失控引起。

市場機會

根據弗若斯特沙利文的資料，2019年中國NHL的患病人數達到48.5萬，2015年至2019年的複合年增長率為5.4%。預計2024年中國NHL的患病人數將增至約61.04萬，2019年至2024年的複合年增長率將為4.7%，至2030年會進一步增至約72.95萬名患者，2024年至2030年的複合年增長率將為3.0%。

業 務

DLBCL是中國最常見的NHL類型，佔約41.0%，而FL、MCL和CLL分別佔所有患者的6.1%、3.4%和4.6%。

- **DLBCL:** 中國2019年DLBCL的患病人數達到19.91萬，2024年預計增至約25.05萬，至2030年會進一步增至約29.93萬名患者。
- **FL:** 中國2019年FL的患病人數達到2.96萬，2024年預計增至約3.73萬，至2030年會進一步增至約4.45萬名患者。
- **MCL:** 中國2019年MCL的患病人數達到1.65萬，2024年預計增至約2.08萬，至2030年會進一步增至約2.48萬名患者。
- **CLL/SLL:** 中國2019年CLL/SLL的患病人數達到2.23萬，2024年預計增至約2.81萬，至2030年會進一步增至約3.36萬名患者。

目前的治療手段及局限性

中國目前的NHL治療面臨不少挑戰和未被滿足的需求，包括與疾病、治療有關的挑戰及其他挑戰：

- **與疾病有關。** 2019年中國的NHL患者為48.5萬名，NHL總體5年生存率為37.0%，略低於中國癌症的總體5年生存率。部分侵襲型NHL（例如DLBCL）可能累及淋巴結以外的器官並迅速進展，若不及早治療，會擴散至人體所有部位而致命。只有早期發現和治療才能贏得更高的生存機會。另一方面，NHL的惰性亞型（例如FL）儘管進展緩慢，但可長期存在，採用現有治療方法不太可能治愈。當前的治療範例和生存率已證明治療NHL的困難程度，表明大量臨床需求尚未得到滿足。

業 務

- **與治療有關。**目前，NHL在中國的主要治療手段因患者狀況及NHL亞型種類有所不同，但通常採用單克隆抗體(利妥昔單抗)聯合化療。該等治療方式通常因耐藥性而導致藥效有限，複發率較高。儘管新興靶向藥物(例如BTK抑制劑)為MCL及CLL患者及日後可能為其他NHL亞型的患者提供更廣泛的治療手段，但最終仍通常會導致耐藥性，這也是靶向療法普遍共有的局限。由於耐藥性，大概半數NHL患者的疾病最終會惡化。現有治療方法的另一個局限是脫靶毒性導致的嚴重全身性不良反應，比如可能會導致嘔吐、噁心及脫髮。所有上述因素均可能給患者帶來沉重的經濟和生理負擔，因此迫切需要更安全、藥效更好的新型治療手段。尤其是，約15%的DLBCL(NHL最常見的亞型)患者對一線R — CHOP治療呈原發難治性的特徵。對該等難治性患者而言，新型的治療手段更為必要。

此外，不像CAR-T一般僅需單次給藥，傳統的化療或單克隆抗體藥物一般需要經過多個治療週期(一般為六到八個週期)進行數月治療，且需延長住院時間以方便醫生觀察。每增加一個週期，毒性的發生率及嚴重程度均會增加，導致若干患者因耐受性問題不得不停止治療。

- **其他。**NHL的風險隨年齡增長而增加。隨著中國人口迅速老齡化，65歲以上的人口數量於2019年已達到176.0百萬人，且預計未來會繼續增長。老齡化人口(包括老年NHL患者)將相應增加，使得NHL的治療更具挑戰性。尤其是，老年患者相對更脆弱，亦不適合採用部分標準治療方案。

業 務

獲批抗CD19 CAR-T

下表載列若干有關Kymriah、Yescarta及Tecartus的資料。根據弗若斯特沙利文的資料，Kymriah、Yescarta及Tecartus是迄今為止已獲監管部門批准可在主要市場向公眾銷售的抗CD19 CAR-T產品。截至最後可行日期，概無CAR-T產品獲得中國監管批准。

公司	通用名	品牌名	產品	靶點	批准適應症	狀態	批准地區及年份
Kite / Gilead	Brexucabtagene Autoleucel	Tecartus [®]	CAR-T	CD19	R/R MCL	已批准*	美國 (2020年)
Kite / Gilead	Axicabtagene Ciloleucel	Yescarta [®]	CAR-T	CD19	R/R LBCL (三線)	已批准	美國 (2017年) 歐盟 (2018年)
Novartis	Tisagenlecleucel	Kymriah [®]	CAR-T	CD19	R/R B-cell ALL (二線) R/R LBCL (三線)	已批准	美國 (2017年) 歐盟 (2018年)

附註：*Tecartus於美國獲加快批准；R/R=復發或難治；MCL=套細胞淋巴瘤；R/R LBCL= R/R大B細胞淋巴瘤，包括DLBCL NOS、高級LBCL及FL引起的DLBCL；ALL=急性淋巴細胞白血病=ALL。

附註：截至2020年7月31日的市場資料。

資料來源：FDA、弗若斯特沙利文

競爭優勢

鑑於relma-cel的潛在同類最佳安全性及有競爭力的藥效，我們在中國所進行有關relma-cel臨床試驗的諸多臨床試驗地點使較多醫生對我們的產品較為熟悉，加上生產品質，我們認為relma-cel在中國的CAR-T市場具有明顯的競爭優勢。

業 務

安全性增強

下表載列弗若斯特沙利文整理的有關relma-cel、Yescarta及Kymriah治療r/r DLBCL以及Tecartus治療MCL的若干藥效及安全性數據。儘管尚未進行頭對頭的研究，但我們相信該等數據能夠說明relma-cel具備有競爭力的藥效及潛在同類最佳安全性：

產品資料			藥效			安全性（不良事件）				
藥物名稱	試驗名稱	適應症	可評估患者	ORR	CR	可評估患者	NT (任何)	NT (≥第3級)	CRS (任何)	CRS (≥第3級)
Relma-cel	/	r/r DLBCL	58	75.9%	48.3%	59	20.3%	3.4%	47.5%	5.1%

附註：relma-cel的臨床數據並非來自與其他CAR-T產品的頭對頭比較研究；NT=神經毒性；CRS=細胞因子釋放綜合症。

產品資料			藥效			安全性（不良事件）				
藥物名稱	試驗名稱	適應症	可評估患者	ORR	CR	可評估患者	NT (任何)	NT (≥第3級)	CRS (任何)	CRS (≥第3級)
Yescarta	ZUMA - 1	r/r LBCL	101	72%	51%	108	87%	31%	94%	13%
Kymriah	JULIET	r/r LBCL	68	50%	32%	106	58%	18%	74%	23%
Tecartus	ZUMA - 2	r/r MCL	60	87%	62%	82	81%	37%	91%	18%

附註：各產品的臨床數據均獨立自標籤獲得，但並非來自頭對頭比較研究；就反映持續時間而言，Yescarta、Kymriah及Tecartus的隨訪時間中位值分別為7.9個月、9.4個月及8.6個月；r/r LBCL= r/r大B細胞淋巴瘤，包括DLBCL NOS、高級LBCL及FL引起的DLBCL；NT=神經毒性；CRS=細胞因子釋放綜合症。

資料來源：FDA、弗若斯特沙利文

生產成功率

我們於DLBCL註冊臨床試驗期間生產relma-cel的成功率為100%，與其他獲批的抗CD19 CAR-T產品相比更具優勢。下表載列根據弗若斯特沙利文整理Yescarta、Kymriah及Tecartus在註冊臨床試驗中生產成功率的相關資料。

業 務

已商業化CAR T產品的生產成功率

CAR T 產品	公司	生產成功率*
Yescarta	Gilead/Kite	99% ¹
Kymriah	Novartis	91% ² - 93% ³
Tecartus	Gilead/Kite	96% ⁴

附註：*按標籤上的註冊臨床試驗數據計算且並非來自頭對頭比較研究。1.針對患有r/r LBCL的患者；2.針對患有r/r ALL的患者；3.針對患有r/r LBCL的患者；4.針對患有r/r MCL的患者；LBCL包括DLBCL NOS、高級LBCL及FL引起的DLBCL。

資料來源：食品藥物管理局、弗若斯特沙利文分析

Relma-cel相關臨床數據

截至2020年3月18日，我們已於兩次試驗中向超過80名中國患者使用relma-cel，（招募r/r B細胞NHL患者的I期試驗（n=32）及招募r/r B細胞DLBCL患者的II期試驗（n=48））。上述兩次試驗是我們於2020年6月就relma-cel作為59名DLBCL患者（11名I期患者及48名II期患者）三線治療提交新藥申請的數據，並已加入關鍵安全及療效分析以供國家藥監局審閱。該等試驗的詳情載於下文。

Relma-cel與Juno的產品lisocabtagene maraleucel（「liso-cel」）的CAR構建體相同，故liso-cel的經驗是我們對relma-cel進行臨床研究的基礎。Liso-cel已於美國及歐盟被超過300名r/r B細胞NHL患者使用，其中268名r/r B細胞DLBCL患者的數據已作為Juno的BLA中的一部分提交予美國及歐盟的監管機構大部分患者，通過淋巴切除術（連續三天每天給予氟達拉濱30mg/m²及環磷酰胺300mg/m²）後以100百萬個CAR+T的單次劑量給藥。Liso-cel治療r/r B細胞DLBCL的最佳結果於ASH 2019中呈列其ORR為73%，CRR為53%，CRS級別（42%所有級別，2%嚴重級別）及神經毒性（30%所有級別，10%嚴重級別）相對較低。整體存活時長為19.9個月。Juno在美國進行的將liso-cel用於三線CLL、三線MCL及二線DLBCL治療的相關臨床試驗展現了優異的結果。

業 務

Relma-cel I期臨床研究

I期臨床數據於ASH 2019中分為兩個摘要發佈。該試驗的主要目標是定義relma-cel的初始安全性，次級目標包括釐定推薦II期劑量及初步抗腫瘤活動。該研究共計招募及治療32名NHL患者，其中29名出現可評估的緩解情況。所招募的患者平均年齡52歲（介乎29至68歲），此前均接受大量治療（平均接受四次挽救治療），部分（34%）患者病情發展迅速，須於採集T細胞後接受橋接化療。NHL亞型包括20名DLBCL患者、6名FL患者、2名MCL患者及1名黏膜相關淋巴組織淋巴瘤（「MALT」）患者。所招募或可評估的患者通過淋巴切除術（連續三天每天給予氟達拉濱 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 及環磷酰胺 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）後以25百萬、50百萬、100百萬或150百萬個CAR+T的單次劑量給藥。

療效數據。29名可評估患者中，最佳ORR為89.7%（DLBCL患者為85%）。所有可評估患者一個月、三個月及六個月ORR分別為86.2%、69%及58.6%，而20名DLBCL患者ORR分別為80%、55%及45%。所有可評估患者一個月、三個月及六個月CR分別為65.5%、62.1%及55.2%，而20名DLBCL患者CR分別為60%、55%及45%。

安全數據。並無劑量限制性毒性（「DLT」）或治療相關死亡事件。17名患者報告CRS，16例為1級或2級程度，一例為3級程度，並無觀察到4級或5級CRS。主要症狀為發熱、疲勞及肌肉酸痛。各劑量水平組別的CRS比率相似。在5名患者中觀察到NT，均為1級及2級。最常見的不良事件包括白細胞減少、淋巴細胞減少、中性粒細胞減少症。

PK、PD及生物標記數據。relma-cel的PK參數（包括 C_{max} 、 T_{max} 及AUC₀₋₂₈中位值）顯示注射後出現顯著的CAR-T擴張，但於所測試的四個劑量水平之間並無重大差異。該等數據亦顯示relma-cel至少維持3個月，其中82%及48%的患者分別可檢測到CD8+及CD4+CAR+T。注射後的relma-cel擴張於有疾病緩解症狀或出現CRS或神經毒性的患者中更高。28%的患者檢測出抗藥抗體，但該等抗體的存在或發展與PK參數、緩解率或毒性率之間並無明確連繫。值得注意的是，relma-cel冷藏保存產品的CD4/CD8比率（介乎0.23至5.50，或CD4比率介乎19%至84%）與緩解率不相關。

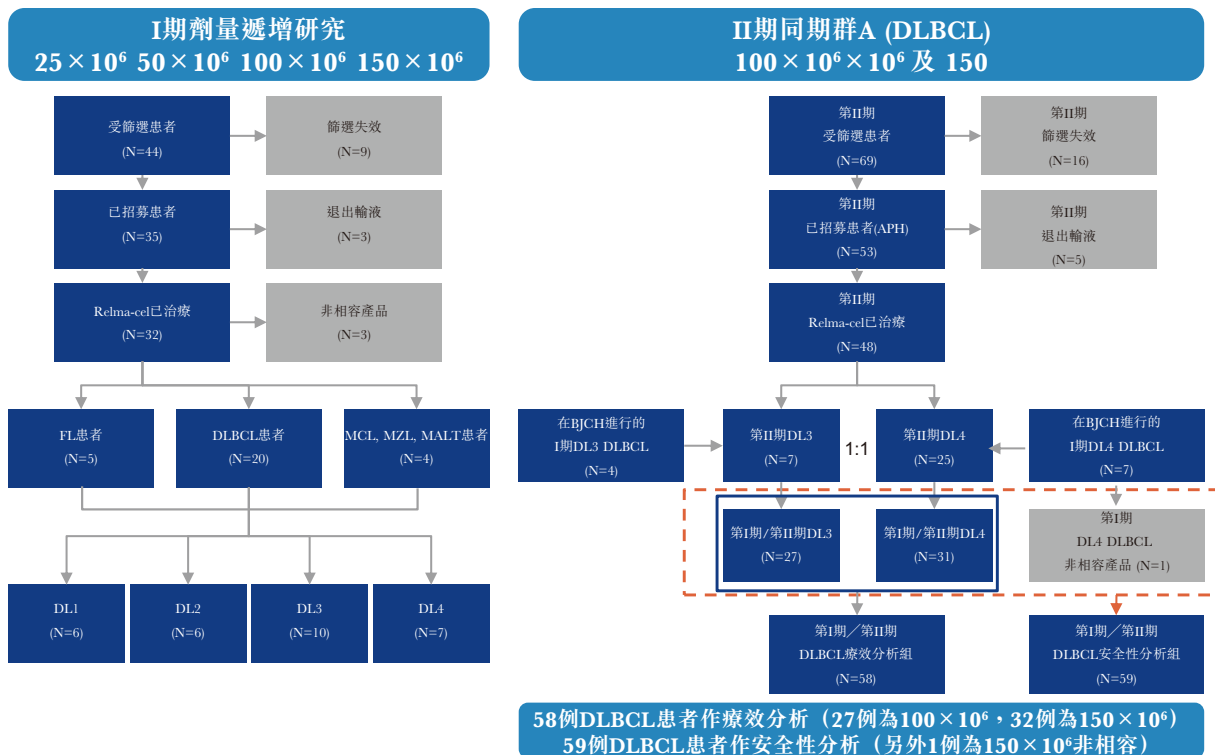
業 務

結論。這項I期試驗確定了relma-cel的初步療效及安全性，證實在經過大量預先治療的r/r NHL患者中，CAR-T相關毒性的發生率及嚴重性較低，且疾病治療反應率相對較高。這些數據支持進一步在註冊試驗中嘗試使用relma-cel治療NHL亞型，尤其是DLBCL及FL，這些適應症的II期推薦劑量為1億至1.5億個CAR-T細胞。

Relma-cel II期註冊臨床研究

I期r/r B細胞試驗的結果推進了註冊單臂II期試驗的進行。該II期試驗使用與I期試驗相同的整體研究設計招募48名r/r B細胞DLBCL患者，惟患者被隨機指定至兩個推薦II期劑量(100百萬或150百萬個CAR+T)中的一個。CDE認同的II期主要終點是3個月ORR。對於提交給CDE的最終數據集，將I期試驗中以1億或1.5億個細胞的劑量水平治療的11名DLBCL患者添加到II期試驗的48名患者中，從而得出最終分析集，包括58名患者的療效分析集及59名患者的安全性分析集。一名患者被排除在療效分析之外的原因，是由於該細胞產品在I期試驗輸注的部分不符合活性緩解規範(見下文)。

下圖列示I期試驗及關鍵II期試驗的設計：



縮寫： DL =劑量水平；FL =濾泡性淋巴瘤；DLBCL =瀰漫性大B細胞淋巴瘤；MCL =套細胞淋巴瘤；MZL =邊緣區淋巴瘤；MALT =淋巴組織淋巴瘤；BJCH =北京腫瘤醫院

業 務

主要臨床終點為CAR-T輸注後經PI(「主要研究者」)在每個部位評估的三個月ORR。此外，患者反應數據(包括再分期掃描)由IRC(「獨立審查委員會」)作為敏感性分析評估，以驗證主要研究者的結果。主要研究者與獨立審查委員會的再分期評估高度吻合。其他主要臨床終點包括CRR、DOR、PFS及OS。

DLBCL分析組的59名患者用1億或1.5億個CAR-T細胞來治療。r/r患者的年齡中位值為56.0歲(介乎18歲至75歲)，均曾接受大量的預先治療，先前平均接受兩次挽救治療。該等患者中有81.4%所接受的最後一次治療無效，42.4%的患者病情進展迅速，需要在收集T細胞後進行橋接化療。

療效數據 — I期及II期試驗(n=58)的預定療效分析組達到了預定的主要終點，三個月ORR為58.6%。雖然被排除在外的患者接受了在I期試驗輸注環節不符合活性緩解規範的細胞產品，但於第29天達致CR，持續1年以上。ORR及CR的最佳整體療效分別為75.9%及48.3%。在2020年3月18日數據截止之時，DOR、DOCR、PFS及OS中位值均未達致。儘管已收集兩個劑量水平的療效數據進行統計分析，但在每個劑量水平的應答特設分析並無顯示較高劑量水平(150百萬個細胞)的ORR或CR有所改善。

安全數據 — 將Relma-cel給藥予r/r DLBCL患者時，不良事件一般可控，大多數嚴重程度較低(3級以下)。超過5%的患者發生下表所載列的嚴重(3級或以上)不良事件。在所有接受治療的患者中，有不到半數發生通常與CD19 CAR-T療法相關的不良事件，如CRS及NT，總發生率分別為47.5%和20.3%；在所有接受治療的患者中，5%或以下的患者出現嚴重CRS及NT(定義為3級或以上)，總發生率分別約5.1%及3.4%。在安全性分析組的59名患者中，分別有28.8%和15.3%的患者使用抗細胞因子療法及/或類固醇治療。在以100百萬細胞劑量水平治療後，所有CRS及神經毒性病例均得以解決。截至2020年3月18日，對於使用150百萬細胞劑量水平治療的患者，除兩例CRS事件(一例未解決CRS後遺症事件、一例持續4級CRS事件(輸注後第8天因敗血症死亡)及一例持續3級NT事件)外，所有CRS及NT病例均已解決。截至2020年3月18日，7名患者(11.9%)在試驗中死亡，其中6名因疾病進展死亡，一名因敗血症死亡。該等死亡概無被認為與relma-cel有關。

業 務

多於 5% 患者報告嚴重不良事件 *	全級別 (n=59) N (%)	3 級或以上 (n=59) N (%)
血液學不良事件		
白細胞減少	17 (29%)	7 (12%)
中性粒細胞減少	13 (22%)	7 (12%)
貧血	10 (17%)	3 (5%)
淋巴細胞減少	7 (12%)	3 (5%)
血小板減少	9 (15%)	3 (5%)
CAR-T 相關不良事件**		
CRS	28 (47%)	3 (5%)
非血液學不良事件		
肺部感染	4 (7%)	3 (5%)
高熱性中性粒細胞減少	3 (5%)	3 (5%)
低血壓	11 (19%)	3 (5%)

* 資料來源：臨床研究報告；超過5%的患者所報告的所有不良事件首選術語，不包括實驗室研究

** 有3例接受治療的患者(佔所有接受治療患者的3.4%)出現嚴重NT

劑量注意事項 — 鑑於最佳ORR率整體偏高，且較高劑量產生的毒性更頻繁或更嚴重而反應率並無明顯改善，故於新藥申請備案中建議按最低有效劑量100百萬個CAR +T 為r/r B細胞DLBCL患者使用relmacel。

Relma-cel進一步臨床開發計劃

我們正在進行或計劃在數個其他B細胞惡性腫瘤適應症(包括三線FL、三線MCL、三線CLL、三線兒科及成人ALL以及二線DLBCL)中開始relma-cel試驗。

- **三線FL** — FL是第二常見的NHL類型，在淋巴瘤對標準療法產生耐藥性或轉化為DLBCL之前，通常以多輪化療或化學免疫療法治療。我們正在中國進行一項單臂II期註冊試驗，將評估relma-cel對若干FL患者的療效。我們預計試驗跟進將在2021年中完成。

業 務

- 三線*MCL* — *MCL*是*NHL*的一種獨特類型，過去一直對標準療法效果較差或療法僅產生短期反應。我們已於中國開展單臂I/II期註冊試驗。計劃於2020年第四季度結束前招募患者，該研究將評估*relma-cel*對使用*BTK*抑製劑失敗的*MCL*患者的療效。
- 三線*CLL* — *CLL*是一種慢性白血病，通過傳統療法有效治療為時已久，但最終仍會轉變為侵襲性白血病或淋巴瘤。*CLL*的若干亞型，主要為包含某些細胞遺傳學或細胞生物學標記物的亞型，即使未發生轉化，其預後亦顯著變差。我們計劃在中國開展單臂I/II期試驗，預計將於2021年第二季度前開始。該研究將評估*relma-cel*對使用*BTK*抑製劑失敗的高危*CLL*患者的療效。
- 三線*ALL* — *ALL*是在兒童和成人中均有發生的一種急性白血病。儘管兒童在前線治療中往往有較高的持久緩解率，但多藥化療的時間(3年)及強度可能會損害其長期發展和認知能力。對於兒童和成人，初次誘導化療後的複發預後非常差，成人的生存期中位值不到一年。我們計劃於2021年第二季度開始在中國進行單臂I/II期註冊試驗。該研究將評估於至少兩線治療後患有*r/r ALL*的兒童及青少年患者的*relma-cel*的療效。
- 二線*DLBCL* — 我們計劃於2020年第三季度開始在中國進行單臂試驗。該研究將評估難以接受主要治療的*DLBCL*患者的*relma-cel*療效。我們預計該試驗的數據將用於建立二線*DLBCL*患者(如原發性進行性疾病患者)的多中心試驗，並擴展到足夠的患者人數以支持該適應症的*relma-cel*註冊。

業 務

下表載列弗若斯特沙利文提供的中國relma-cel及其他抗CD19候選藥物的臨床狀態：

公司	產品	靶點	適應症	臨床試驗	日期
JW Therapeutics	CAR T	CD19	R/R B 細胞 NHL	新藥申請	2020年6月30日
Fosun Kite	CAR T	CD19	R/R B 細胞 NHL	新藥申請	2020年2月26日
Novartis	CAR T	CD19	R/R B 細胞 NHL	III 期	2020年6月15日
Carsgen Therapeutics	CAR T	CD19	R/R B 細胞 NHL	II 期	2019年6月13日
Immunochina Medical	CAR T	CD19	R/R B 細胞 NHL	I/II 期	2020年6月30日
Hrain Biotech	CAR T	CD19	R/R B 細胞 NHL	I 期	2018年8月19日
			R/R ALL	I 期	2019年1月4日
Galaxy Biomedical	CAR T	CD19	R/R B 細胞 NHL	I 期	2019年3月14日
Shanghai Cell Therapy	CAR T	CD19	R/R B 細胞 NHL	I 期	2019年8月23日
Precision Biotech	CAR T	CD19	R/R B 細胞 ALL	I 期	2019年11月25日
Huadao CAR-T	CAR T	CD19	R/R ALL R/R B 細胞 NHL	I 期	2019年12月2日
Juventas Biotech	CAR-T	CD19	R/R B 細胞 NHL	I 期	2020年1月13日
			R/R ALL	I 期	2020年1月16日

附註：截至2020年7月31日的管線資料；就新藥申請候選人而言，日期指新藥申請受理日期，而就臨床階段候選人而言，日期指CDE首次公示信息日期。

資料來源：CDE、弗若斯特沙利文分析

香港聯交所上市規則第18A.05條規定的警告聲明：我們最終未必能成功開發和推出RELMA-CEL。

JWCAR129

概覽

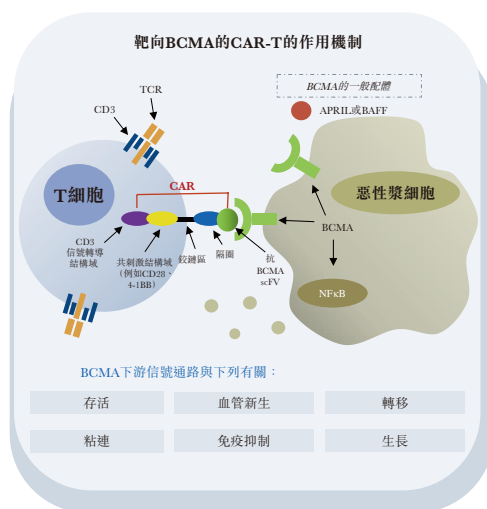
JWCAR129是靶向BCMA的CAR-T產品，以多發性骨髓瘤(「MM」)表達，是CAR-T療法的有前景靶點。其他抗BCMA CAR-T療法在先前治療失敗十次的r/r MM患者中已顯示出高緩解率及可控制的毒性。與relma-cel一樣，我們利用我們經優化的工藝研發JWCAR129，該工藝最初由我們與Juno聯合建立，而JWCAR129乃基於我們從Juno獲得中國、香港及澳門許可引進的CAR構建體。我們擬最早於2021年上半年在中國就臨床試驗

業 務

中使用JWCAR129提交IND。有關我們與JWCAR129相關的許可安排條款的詳情，請參閱本節「合作及授權協議 — 與Juno的授權協議 — BCMA許可協議」。JWCAR129現處於臨床前開發階段。

作用機制

B細胞成熟抗原(BCMA)是TNF受體超家族中的一員，是一種表達在正常及惡性漿細胞上的細胞表面蛋白，參與調節B細胞的成熟及分化為漿細胞，漿細胞是骨髓瘤產生的細胞類型。BCMA是在漿細胞分化過程中誘導的，同時B細胞活化因子相關受體(BAFF-R)的表達缺失。BCMA與其配體BAFF及／或APRIL結合令漿細胞存活，導致增強抗體產生，亦稱為體液免疫。BCMA主要表達在MM細胞系及MM患者的細胞中，且表達表現出隨著疾病的進展而增加。重要的是，BCMA並非通過造血幹細胞、初始B細胞或正常非造血細胞表達。因此，除了B細胞再生障礙(通常對患者並無重大風險)外，早期臨床研究表明，與靶向／腫瘤外相互作用相關的毒性預計不會成為靶向BCMA藥劑的問題。



資料來源：Literature Review、弗若斯特沙利文分析

業 務

市場機遇及競爭

適應症

MM是一種漿細胞癌。正常的漿細胞存在於骨髓中，是免疫系統的重要組成部分。當B細胞對感染做出反應時，會成熟並變成漿細胞。漿細胞產生免疫球蛋白，這是一種幫助身體攻擊及殺死病菌的抗體。MM是一種漿細胞癌變及失控生長的情況。儘管已有許多療法被批准單獨或兩種、三種或四種藥物聯合治療MM，但並無一種療法始終證明能夠治愈這種疾病。BCMA特異性CAR-T在相當一部分MM患者中表現出高水平的疾病反應，但尚未顯示出產生長期疾病緩解的潛力。

市場機遇

根據弗若斯特沙利文的資料，2019年中國MM的年普發率達到101.9千，2015年至2019年的複合年增長率為14.1%，預期2019年至2024年的複合年增長率將為10.4%，發病率在2024年達到167.2千，而2024年至2030年的複合年增長率將為8.1%，達到約266.3千。

目前的治療手段及局限性

中國目前的MM治療面臨不少挑戰和未被滿足的需求，包括與疾病、治療有關的挑戰及其他挑戰：

- **與疾病有關。**MM預後受遺傳、治療計劃及其他因素的影響，相當異質，使得MM難以控制。此外，隨著MM病情發展，其常伴有多種併發症（通常較為嚴重），稱作CRAB（高鈣血症、腎衰竭、貧血及骨病）。該等症狀亦可能需要相應的醫療干預。
- **與治療有關。**MM目前的主要治療手段通常為採用小分子靶向療法聯合化療。該等手段通常因耐藥性而導致藥效有限，複發率較高。儘管新興單克隆抗體藥物（例如CD38抑製劑）為MM患者提供新的治療手段，但最終亦會導致耐藥性，這也是靶向療法普遍共有的局限。現有療法的另一局限是脫靶毒性導致的嚴重全身性不良反應，比如可能會導致嘔吐、噁心及脫髮等副作用。所有上述因

業 務

素均可能給患者帶來沉重的經濟和生理負擔，因此迫切需要更安全、藥效更好的新型治療方法。

- **其他。**MM的風險隨年齡增長而增加。隨著中國人口迅速老齡化，65歲以上的人口數量於2019年已達到176.0百萬人，且預計未來會繼續增長。老齡化人口(包括老年MM患者)將相應增加，使得MM的治療更具挑戰性。特別是，老年患者相對更脆弱，亦不適合採用部分標準治療手段。

競爭格局

截至最後可行日期，全球並無獲批准的MM CAR-T產品。在中國有四項r/r MM持續臨床試驗，均針對BCMA。下表載列中國四項BCMA CAR-T候選產品臨床試驗的臨床試驗狀況(資料來自弗若斯特沙利文)：

公司	產品	靶向	適應症	臨床試驗狀況	日期
傳奇生物	CAR-T	BCMA	R/R MM	第二階段	2018年8月13日
科濟製藥	CAR-T	BCMA	R/R MM	第一階段	2019年6月6日
恒潤達生物	CAR-T	BCMA	R/R MM	第一階段	2019年6月13日
馴鹿醫療/信達生物	CAR-T	BCMA	R/R MM	第一階段	2020年1月14日

附註：截至2020年7月31日的管線資料；就臨床階段候選人而言，日期指CDE首次公示信息日期。
資料來源：CDE、弗若斯特沙利文分析

相關臨床及臨床前數據

Juno有關JCARH125 (「**orva-cel**」)的臨床數據

我們的候選產品JWCAR129乃基於我們從Juno獲得許可的CAR構建體。儘管我們正在使用並將繼續使用我們的流程開發JWCAR129，但Juno的產品JCARH125 (或「**orva-cel**」)亦基於相同的CAR構建體。Orva-cel是以BCMA為主導的CAR-T產品，目前處於研發階段，使用人源結合物。

業 務

美國已有至少90名r/r MM患者接受了Orva-cel治療，其中大多數患者先前已接受多種治療(介乎3至18種)，一般包括自體幹細胞移植。Orva-cel已在I/II期試驗中進行評估，主要在淋巴切除術後注入含有300百萬至600百萬個CAR+T的單次劑量，並且連續三天每天給予氟達拉濱30mg/m²及環磷酰胺300mg/m²。ASCO 2020發佈了51名接受高劑量orva-cel治療的r/r MM患者之最佳結果，其中ORR (sCR、CR、VGPR及PR) 為91%，CR/sCR率為39%，嚴重CRS及嚴重神經毒性的發生率相對較低，分別為[2%]及4%。不到半數患者出現嚴重貧血、血小板減少及感染，比例分別為21%、44%及14%。我們預期使用relma-cel製造平台生產JWCAR129，我們認為使我們能夠提供經試驗最高劑量orva-cel的JWCAR129，包括含有6億個CAR+T的orva-cel RP2D劑量。

我們有關JWCAR129的臨床前數據

我們已順利完成臨床前試驗並計劃向CDE提交JWCAR129的IND申請。我們的臨床前IND啟用研究由三個部分組成：(1)體外藥理學，包括靶結合特性、功能試驗(如細胞溶解活動、活化、增殖、細胞因子釋放試驗)、組織交叉反應分析、整合部位分析，以及利用膜蛋白陣列評估ScFv-Fc結合蛋白質)；(2)體內藥理學研究，結合13週的荷瘤免疫抑制小鼠的PK/生物分佈研究；及(3)8週的荷瘤免疫抑制小鼠的體內主要毒理學研究(GLP)。

此外，為支持後期試驗及監測JWCAR129的長期毒性，我們將開展長期(26週)毒性研究。

第一版流程的臨床前數據(體內)概要

體內POC研究。通過將表達BCMA的人腫瘤細胞異種移植到免疫缺陷小鼠中，建立實驗動物模型。在單次施用JWCAR129後，試驗動物表現出明顯的腫瘤抑制作用，且可以存活直至按計劃解剖(發生在第一次給藥後第13週)。同時，由於溶劑對照組的動物腫瘤體積在第6週增長過大，因此對其實施了安樂死。在單次靜脈注射JWCAR129後，主要在脾、肺及腫瘤組織中檢測出CAR基因組拷貝數。大多數動物的脾和肺部的CAR拷貝數在第2天達到峰值，腫瘤大小則在第8天達到峰值。然後腫瘤逐漸消退。腫瘤中的CAR拷貝數亦逐漸減少。

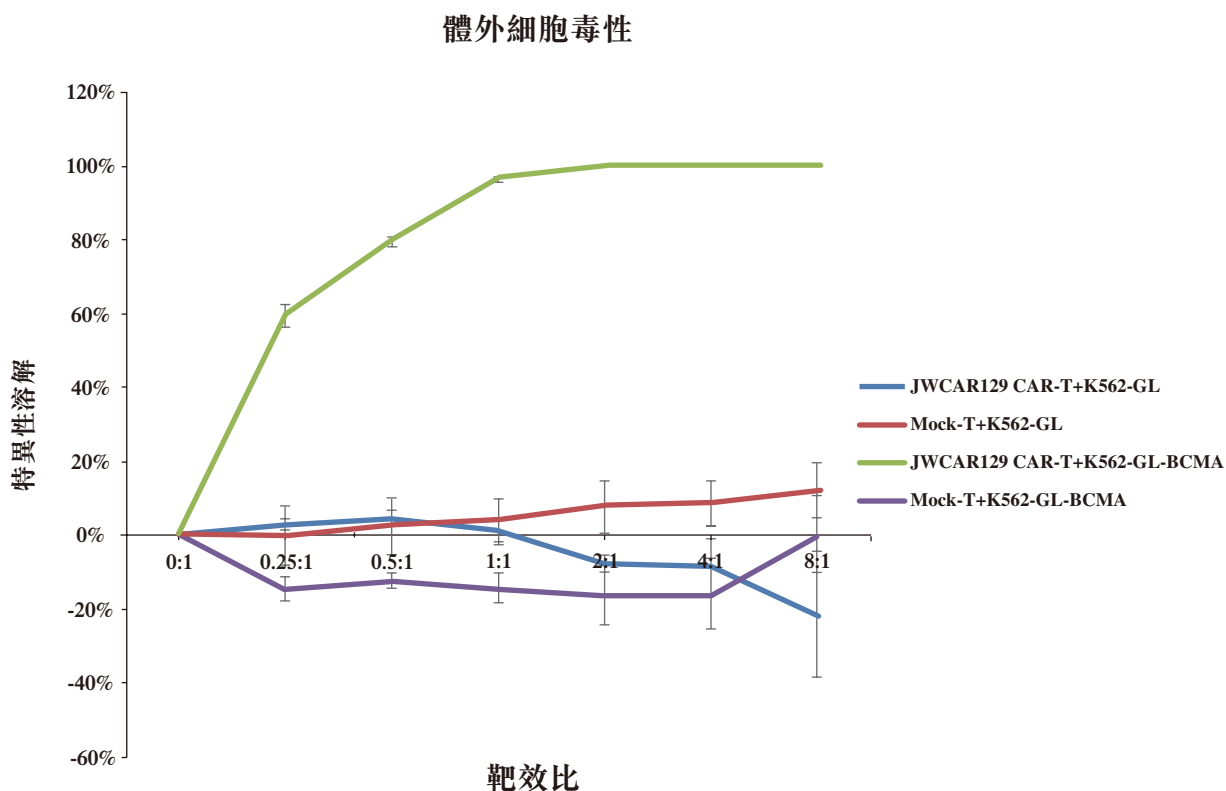
業 務

體內毒素研究。通過將表達BCMA的人腫瘤細胞異種移植到免疫缺陷小鼠中，建立實驗動物模型。在單次施用JWCAR129及經過6個月的觀察後，除了第33天2E6細胞／劑量組有一隻雌性試驗動物死於移植物抗宿主病外，試驗組中的其餘動物表現出良好的耐受性，且並無觀察到與測試產品有關的組織病理學變化。

體外毒性

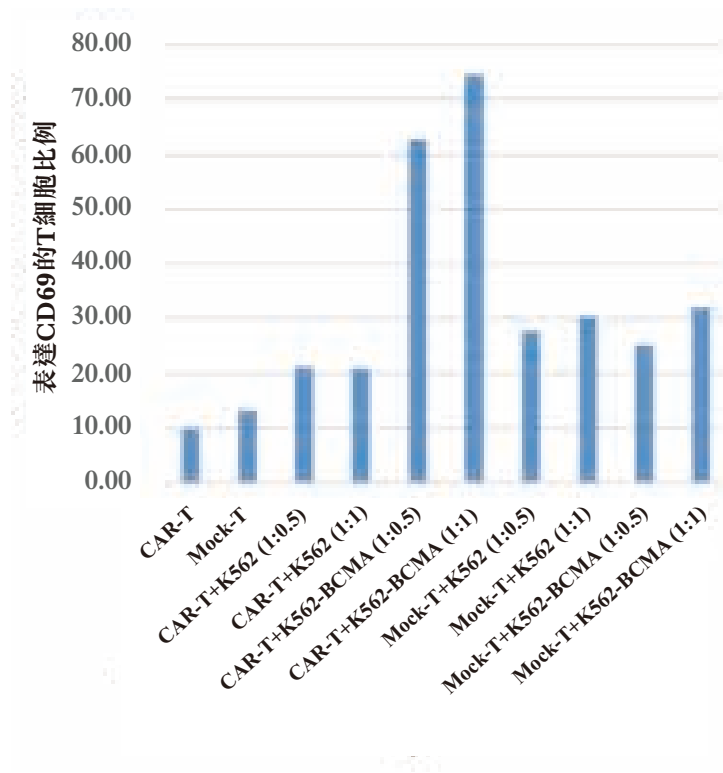
JWCAR129僅可通過陽性表達BCMA、分泌細胞因子IL-2、IFN- γ 及TNF- α 的細胞系體外激活及增殖，且僅對表達BCMA的靶細胞具有細胞毒性(不受可溶性BCMA的影響)。當與表達陰性BCMA的細胞系共培養時，上述影響並無出現，這表明該等反應對BCMA具有抗原特異性。

下圖表明JWCAR129呈現體外抗原特異性細胞毒性。效應細胞JWCAR129 CAR-T或Mock T細胞(未經CAR轉導，亦不表達CAR)與靶細胞抗原陽性細胞(BCMA表達細胞K562 GL-BCMA)及抗原陰性細胞(不表達BCMA的細胞，K562 GL)按不同的靶效比(X軸)共同進行培養。JWCAR129 CAR-T顯示出抗原特異性及體外劑量依賴性細胞毒性(綠線)。



業 務

下圖顯示JWCAR129在單獨培養時的CD69表達(顯示T細胞活化水平的標記物)較低。相較與抗原陽性細胞共同培養後再與抗原陰性細胞(CAR-T+K562)或模擬T細胞(未經CAR轉導，亦不表達CAR)共同培養(Mock-T+K562-BCMA)，JWCAR129與抗原陽性細胞(CAR-T+K562-BCMA)共同培養後的CD69表達明顯更高，顯示出抗原特異性及體外劑量依賴性T細胞活化水平。



臨床開發計劃

如上所述，美國一項由Juno開展評估orva-cel(與JWCAR129使用相同CAR構建體的CAR-T產品)的臨床POC試驗治療了90多名患者，並確立了持久的高緩解率及初步安全性。我們認為，這一臨床試驗與JWCAR129有關，不僅表明高劑量可能更有效，亦表明該劑量水平可潛在安全釋放。

我們計劃最早於2021年上半年提交JWCAR129的IND申請。我們打算使用JWCAR129進行一項遞增試驗，以證實orva-cel臨床POC試驗的臨床觀察結果，並確定JWCAR129的II期推薦劑量。註冊II期試驗將設計為以單臂、多中心試驗評估JWCAR129，在先前已歷

業 務

經至少三次失敗治療的r/r MM患者接受淋巴切除化療後，向患者單次輸注氟達拉濱及環磷酰胺。我們預計JWCAR129的優勢將包括可生產高劑量的健康CAR-T產品。

我們計劃通過多種方式進一步開發JWCAR129，作為其生命週期管理的一部分。首先，倘II期試驗順利實現目標，我們相信CAR-T有潛力取代中國推薦但未充分利用的二線MM治療自體幹細胞移植。我們預計可能需要對照醫生選擇的二線治療對JWCAR129進行隨機試驗。其次，對於r/r MM患者，我們將探索其他藥劑與JWCAR129組合使用的效果。假設我們的單藥治療開發項目獲得成功，我們計劃在未來兩到三年內開始進行其中若干試驗。

香港聯交所上市規則第18A.05條規定的警告聲明：我們最終未必能成功開發和推出JWCAR129。

實體瘤平台

中國HCC治療的整體市場

市場機遇

由於酗酒及HBV和HCV感染等因素，2019年中國新增HCC病例達36.94萬例，2015年至2019年的複合年增長率為2.6%，預計2019年至2024年將以2.4%的複合年增長率繼續增長，並進一步增至2030年的47.34萬例，2024年至2030年的複合年增長率為2.2%。中國HCC的病例於2019年升至551.3千人，預計2024年將增至約810.7千人，2019年起的複合年增長率為8.0%，而至2030年預計將增至約1.2百萬人，自2024年起的複合年增長率為6.8%。詳情請參閱「行業概覽」。

業 務

目前的治療手段及局限性

下表描述根據弗若斯特沙利文的資料目前中國HCC的治療範例：

疾病階段	建議療法	概要
早期	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">肝切除</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">腫瘤消融</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">放射療法</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">放射免疫療法</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">肝移植</div> </div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">+</div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">TACE</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">免疫調節劑</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">化學療法</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">靶向療法(如索拉非尼)</div> </div>	<p>早期肝癌治療首選局部性治療手段，如肝切除、消融、放射療法、放射免疫療法，可結合使用TACE、免疫調節劑、化學療法或靶向療法，以達到更好的治療效果。</p>
晚期	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p style="text-align: center;">小分子靶向療法 (一線：索拉非尼、來伐替尼、多納非尼；二線：瑞戈非尼、阿帕替尼)</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p style="text-align: center;">檢查點抑制劑+(單克隆抗體) (一線：Atelizumab + 貝伐珠單抗；二線：PD-1 抑制劑)</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">化學療法 (以奧沙利鉑為基礎等)</p> </div>	<p>晚期肝癌治療首選系統治療，包括小分子靶向療法、檢查點抑制劑(單獨或結合抗血管生成單克隆抗體(如貝伐珠單抗))以及化學療法。</p>

資料來源：CSCO 2020、弗若斯特沙利文分析

業 務

下表顯示中國目前HCC治療手段的生存率及ORR:

	索拉非尼	來伐替尼	Atelizumab+ 貝伐珠單抗
無進展生存期中位值 (月)	3.6	9.2	6.8
總生存期中位值 (月)	10.5	14.7	不適用
ORR	15.8%	44.6%	28%

附註：索拉非尼及來伐替尼的有效數據來自兩種藥物在中國亞人群的頭對頭對照研究（一項三期、多國、隨機、非劣效性試驗比較來伐替尼(LEN)與索拉非尼(SOR)在不可切除的肝細胞癌(uHCC)患者中的療效及安全性），而Atelizumab及貝伐珠單抗的數據來自Imbrave150試驗。

資料來源：Literature Review、弗若斯特沙利文分析

競爭格局

目前中國僅有一種治療HCC的CAR-T療法正在臨床開發中，即Carsgen Therapeutics的「CAR-GPC3 T細胞」產品。該候選產品針對GPC3，處於臨床開發I期。中國目前並無針對治療HCC的甲胎蛋白開展CAR-T臨床試驗。[中國目前正在臨床開發用於治療HCC的CAR-T療法的稀缺性間接表明，目前存在大量技術障礙，阻礙使用CAR-T療法治療實體瘤及血液系統腫瘤的進展。]

JWATM203項目 (JWATM203及JWATM213)

概覽

JWATM203項目包括兩種細胞療法候選產品，均採用ARTEMIS 3.0技術：一種僅採用ARTEMIS 3.0 (JWATM203)，而另一種將ARTEMIS 3.0與Lyeell技術結合(JWATM213)。

JWATM203為處於早期臨床階段的潛在首創候選產品，用於治療AFP陽性HCC。JWATM203建基於ARTEMIS平台及E-ALPHA平台。ARTEMIS平台是一個新型技術平台，

業 務

旨在創造比現有療法可能更有效且更安全的T細胞療法。E-ALPHA平台是抗體開發平台，包括多樣性豐富的全人源噬菌體抗體庫及旨在開發針對靶點抗原的高特異性抗體的穩定特異性篩查流程。E-ALPHA平台旨在協助開發針對兩種傳統靶點（如細胞表面標記物）及TCR靶點（如MHC陳列的細胞內肽）的高特異性抗體。我們於2020年6月自優瑞科獲得於中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國開發、製造及商業化JWATM203的許可，打算將我們的流程納入其臨床開發中。有關JWATM203權利的詳情，請參閱本節「— 合作及許可協議— 與優瑞科訂立的許可協議」。

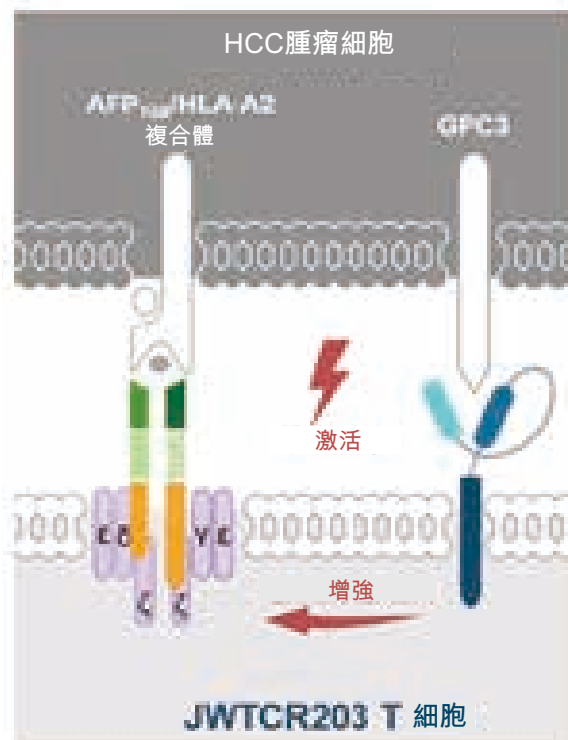
透過我們與Llyell訂立的合夥協議，我們計劃將Llyell在T細胞抗衰竭功能方面的技術與JWATM203及ARTEMIS技術平台相結合，以開發JWATM213作為HCC治療的下一代創新細胞療法。優瑞科已於美國推動其AFP TCRm T細胞療法候選產品進行I/II期臨床試驗。

作用機製

估計約有70%的HCC患者血清中AFP較高，胎兒血液中該蛋白通常較高，但在出生後不久下降至低水平。JWATM203 T細胞表達TCR模擬抗體，該抗體與腫瘤細胞上的甲胎蛋白肽段／HLA-A2複合體結合，作為效應域融合到 γ (gamma)和 δ (delta) TCR鏈上。此外，這些T細胞亦共同表達融合到T細胞共刺激域的抗GPC3結合域。我們認為，該GPC3靶向蛋白的表達提供了額外的共刺激信號，透過激活及擴增T細胞，可能對AFP及HCC的治療有益。

業 務

下圖詳細說明JWATM203的作用機製：



未來臨床前及臨床開發計劃

我們正在進行產品製造及放行試驗的技術轉讓，包括微調工藝，以符合設施設計及為商業化作準備。我們最早可於2021年上半年開始JWATM203項目的IND啟用研究。該等臨床前研究將評估我們使用ARTEMIS 3.0轉基因進行轉基因的JWATM203，並進行一組T細胞產品申請或修訂IND所需的全面研究。

我們就JWATM203臨床開發的初期計劃為專注於有HLA-A2表達且血清甲胎蛋白水平高的3L+晚期HCC患者。此外，我們計劃招募輕度肝損傷的成年患者，並加入由慢性病毒感染、酒精中毒及未知病因引起的HCC患者。我們目前預計會於2023年上半年於中國提交JWATM203及JWATM213的IND申請。

業 務

JWATM204項目 (JWATM204及JWATM214)

概覽

JWATM204項目包括兩種使用ARTEMIS 3.0技術的細胞治療候選產品：一種僅使用ARTEMIS 3.0 (JWATM204)，另一種結合了ARTEMIS 3.0 及Lyell技術(JWATM214)。

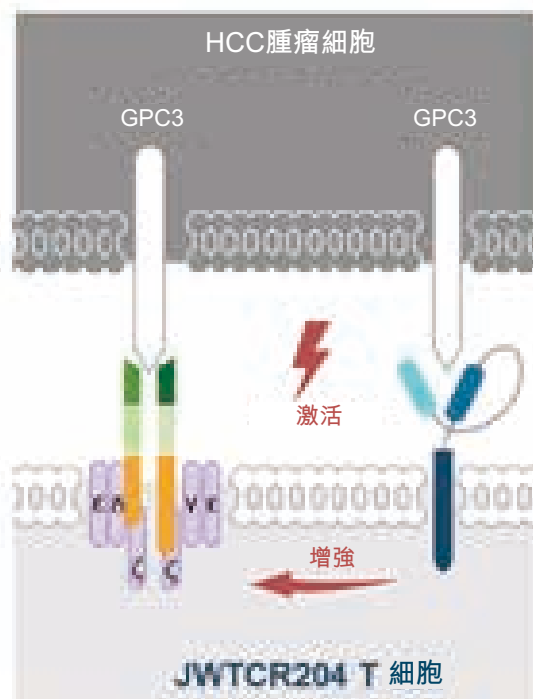
JWATM204為臨床前階段，在ARTEMIS及E-ALPHA平台上研發的新型TCR候選產品，用於治療GPC3陽性的HCC患者。我們認為JWATM204對於GPC3陽性的HCC患者而言是具有潛力的治療手段，因為其獨特的雙重GPC-3結合域可提供額外的共刺激信號，進而明顯抑制腫瘤生長。與JWATM203及JWATM213一樣，我們計劃將Lyell在T細胞抗衰竭功能方面的技術與JWATM204及ARTEMIS平台相結合，以開發JWATM214。我們於2020年6月自優瑞科獲得JWATM204於中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國的許可，打算將我們的流程納入其臨床前及臨床開發中。其他詳情，請參閱本節「— 合作及許可協議 — 與優瑞科訂立的許可協議」。

作用機製

磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)是硫酸肝素蛋白聚糖家族的細胞表面蛋白，在中國約80%的HCC中均有表達。GPC3在成人組織(包括卵巢、乳腺、間皮、肺及腎)中的表達有限。JWATM204 T細胞表達GPC3靶向抗體，該抗體與GPC3的胞外域結合，作為效應域融合到 γ δ TCR鏈上。此外，這些T細胞共同表達融合到T細胞共刺激域的第二個抗GPC3結合域。[我們認為，該GPC靶向蛋白的表達提供了額外的共刺激信號，通過激活及擴增T細胞，可能對GPC3陽性的HCC患者治療有益。

業 務

下圖詳細說明JWATM204的作用機製：



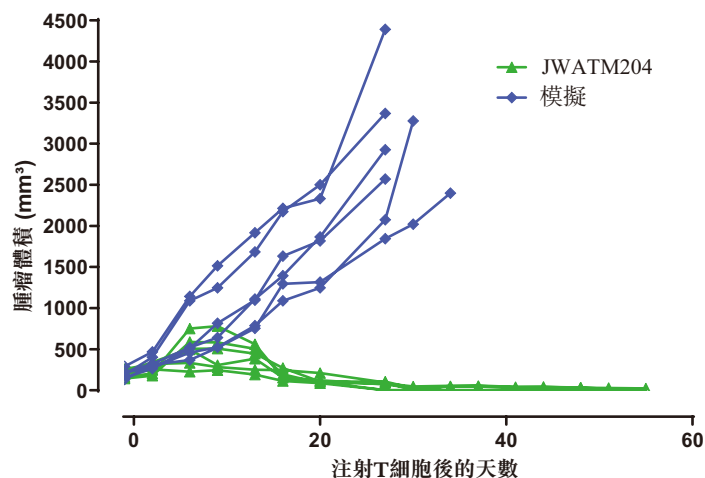
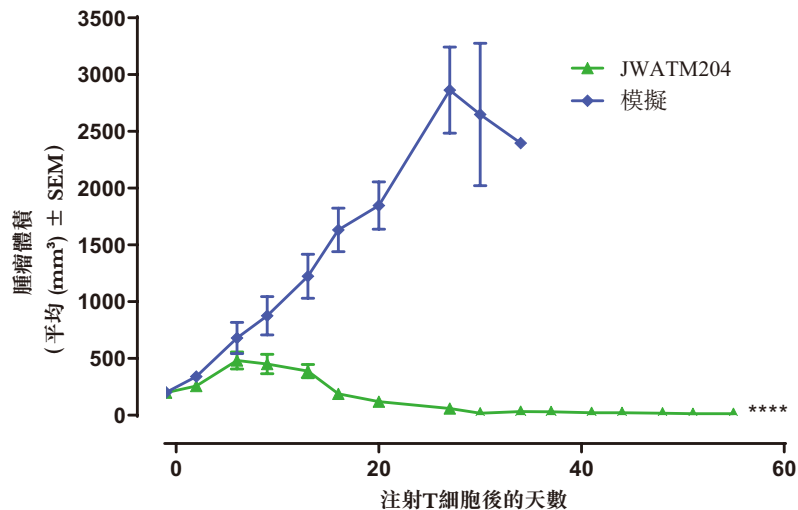
有關我們於JWATM204的權利的詳情，請參閱本節「合作及許可協議」與優瑞科訂立的許可協議」。

臨床前研究

臨床前研究表明JWATM204在體外及小鼠體內具有抗腫瘤活性。JWATM204 T細胞已在現有的人類GPC-3陽性Hep3B肝癌異種移植模型上進行測試，且已與模擬T細胞進行比較。結果顯示，JWATM204 T細胞治療可顯著抑制腫瘤生長。

業 務

下圖顯示早期JWATM204的臨床前體內藥理研究測試抗腫瘤活性的結果。



我們擬使用該等臨床前藥理學研究、臨床前短期和長期毒性研究以及以JWATM204開展的其他研究支持我們在中國就JWATM204的IND申請。

未來臨床前及臨床開發計劃

與JWATM203項目一樣，我們亦計劃就JWATM204項目開展IND賦能的研究，該等研究最早可於2021年下半年啟動。我們將單獨對JWATM214進行研究，以使該項目的IND備案可進行。

業 務

JWATM204項目尚未進行臨床試驗。我們正開始該項目的工藝開發工作，預計商業化製造工藝將最早在2021年第四季度問世。與JWATM203的一大區別在於，JWATM204無需HLA-A02表達，是由於JWATM204靶向GPC3。因此，我們預期更多HCC患者將有資格接受該治療。

我們對JWATM204臨床開發的初步計劃將重點關注輕度肝損傷患者的3L+晚期HCC，以及因慢性病毒感染、酒精中毒及不明原因導致HCC的患者。

相較單藥治療或TKI及CPI藥物聯合治療，我們計劃在HCC早期治療的隨機試驗中進一步擴大JWATM204或JWATM214的開發規模。我們目前預計會分別於2023年上半年及2023年下半年於中國提交JWATM204及JWATM214的IND申請。

Lyell技術

2020年8月7日，我們訂立Lyell合作協議。其他詳情，請參閱本節「— 合作及許可協議-Lyell合作協議」。Lyell是一家細胞療法公司，致力於理解及發展克服根治癌細胞療法基本障礙的技術。Lyell專注於發展T細胞分化、功能及靶標特異性的科學，以開發針對實體瘤的根治療法。我們認為有機會將該等技術用作多種新細胞療法的平台，該等療法可用於多種罕見及普遍的實體癌，例如HCC。我們認為Lyell技術可以JWATM213及JWATM214的形式與AFP及GPC3 ARTEMIS T細胞產品結合，為HCC創造潛在的差異化療法，可能會增強T細胞對腫瘤的滲透，提升T細胞功能，減少腫瘤微環境中的T細胞衰竭，從而改善抗腫瘤治療效果。

下一代(「Nex-G」)抗CD19候選產品

我們正在開發一套新技術和平台，以更短的生產週期時間，更高的質量，更好的產品特性以及更高的產品功效和安全性來支持下一代CAR-T產品和製造工藝。我們相信，這將為我們的下一代抗CD19產品以及我們產品管線中的其他產品奠定基礎。

業 務

潛在的管線產品

我們預期將繼續透過獲得授權機會引進新下一代細胞療法候選產品，以豐富產品線。下表載列截至最後可行日期我們獲得授權機會的資料：

	產品	靶點	適應症	商業化權利	臨床前	IND	臨床	新藥申請
血液 惡性腫瘤	JWACE055*	未披露	血液腫瘤	中國、香港及澳門				
	Juno管線產品1^	CD22	ALL、NHL	中國、香港及澳門				
實體瘤	JWACE002*	HER2	實體瘤	中國、香港及澳門				
	Juno管線產品2^	WT1	AML、NSCLC、 間皮瘤	中國、香港及澳門				
	Juno管線產品3^	L1CAM	實體瘤	中國、香港及澳門				
	Juno管線產品4^	MUC16	實體瘤	中國、香港及澳門				
	Juno管線產品5^	ROR1	實體瘤	中國、香港及澳門				

縮寫：ALL = 急性淋巴細胞白血病；NHL = 非霍奇金淋巴瘤；AML = 急性髓性白血病；NSCLC = 非小細胞肺癌；HER2 = 人類表皮生長因子受體2

^ 我們擁有於中國、香港及澳門開發及商業化該等Juno管線產品的優先磋商權。詳情請參閱本節「— 合作及許可協議 — 與Juno訂立的許可協議」。除Juno管線產品2外，所有Juno管線產品正在美國進行I期臨床試驗。Juno管線產品2正在美國進行I/II期臨床試驗。

* 我們行使Acepodia相關選擇權後，JWACE055及JWACE002將成為我們管線的一部分。詳情請參閱本節「— 合作及許可協議 — Acepodia選擇權及許可協議」一節。JWACE002的IND申請於2020年1月獲美國食品藥物管理局批准。

Juno構建的T細胞管線產品

我們擁有在中國、香港及澳門研發及商業化Juno構建的T細胞產品的優先購買權。其他詳情，請參閱本節「合作及許可協議 — 與Juno訂立的許可協議」。下文載列截至最後可行日期我們擁有優先購買權的Juno管線產品的資料。

Juno管線產品1

目標適應症。該候選產品的目標適應症為ALL及NHL。ALL由淋巴母細胞（一種未成熟的白細胞）不受控制地增殖引起。骨髓中產生的淋巴母細胞通過抑制正常細胞的生成導致傷亡。2019年，中國的ALL發病率達1.26萬例，死亡人數達1.07萬人。ALL主要有兩種類型，即B細胞ALL及T細胞ALL。約75%的ALL病例為B細胞ALL，Juno旨在通過該候選產品解決這一問題。有關NHL的資料，請參閱本節「— 我們的核心候選產品 — Relma-cel — 目標適應症」。

業 務

靶抗原。該候選產品的靶抗原為CD22，這是包括ALL及部分類型的NHL在內的部分B細胞惡性腫瘤所表達的蛋白質。

***Juno*管線產品2**

目標適應症。該候選產品的目標適應症為急性髓性白血病(「AML」)。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，中國的AML發病率達2.94萬例。標準的系統療法往往無法治愈AML。儘管造血細胞移植(「HCT」)領域有許多進展，但移植後的復發仍然是個大問題，特別是對於進行HCT的高危／預後不良患者而言。

靶抗原。該候選產品的靶抗原為WT1，這是於多種癌症(包括AML、非小細胞肺癌、乳癌、胰臟癌、卵巢癌及結腸直腸癌)過度表達的細胞內蛋白。

***Juno*管線產品3**

目標適應症。該候選產品的目標適應症為兒童神經母細胞瘤。神經母細胞瘤是一種發生於10歲以下嬰幼兒早期神經細胞(即成神經細胞)的腫瘤。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，中國的兒童神經母細胞瘤發病率達0.36萬例，是兒童最常見的顱外實體瘤。

靶抗原。該藥物的靶抗原為L1CAM(又稱CD171)，這是於神經母細胞瘤過度表達的細胞表面粘附分子。越來越多的證據表明L1CAM在成膠質細胞瘤、肺癌、胰臟癌及卵巢癌等多種實體器官腫瘤中表達異常。

***Juno*管線產品4**

目標適應症。該候選產品的目標適應症為卵巢癌。卵巢癌主要發生在63歲以上的女性身上，2019年中國的發病率達5.39萬例。雖然所有女性都有罹患卵巢癌的風險，但BRCA2基因突變的女性罹患此類癌症的風險更高。治療方式視癌症類型及階段而定。

靶抗原。該候選產品的靶抗原為MUC16，這是在大多數卵巢癌過度表達的蛋白。血液中CA-125(一種由MUC16裂解的蛋白)的水平可能與卵巢癌的發展有關。

業 務

***Juno*管線產品5**

目標適應症。該候選產品的目標適應症為非小細胞肺癌(「NSCLC」)及三陰性乳腺癌。NSCLC是最常見的肺癌類型，根據弗若斯特沙利文的資料，在中國肺癌患者中佔比達85%。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，乳腺癌是中國第六大常見癌症，發病率達32.62萬例。在三陰性乳腺癌病例中，乳腺癌細胞的雌激素(ER-)、黃體酮(PR-)及HER2蛋白(HER2-)檢測呈陰性。因此，激素治療或HER2靶向治療對此類癌症無效。中國大約15%的乳腺癌屬這一類型。

靶抗原。該候選產品的靶抗原為ROR1，這是在非小細胞肺癌、三陰性乳腺癌、胰臟癌及前列腺癌等多種癌症上過度表達的蛋白，在B細胞性慢性淋巴細胞白血病及套細胞淋巴瘤中高表達。

Acepodia管線產品— JWACE002

概覽

我們有權獲得於大中華地區生產、研發及使用靶向HER2及未披露靶點的部分Acepodia產品的獨家許可。其他詳情，請參閱本節「— 合作及許可協議 — Acepodia選擇權及許可協議」。

JWACE002是由Acepodia研發的靶抗原為HER2的新型NK細胞產品，用於治療子宮內膜癌、卵巢癌、乳腺癌及胃癌。在臨床前研究中，JWACE002對HER2 IHC 1+、2+和3+腫瘤細胞的殺傷力增強，與Herceptin相比，在治療不同水平的HER2表達腫瘤上可能有更廣泛的應用。

JWACE002亦被設計為同種異體產品，一種「現成的」細胞療法，由與患者無關的「細胞系」的細胞製造而成。我們相信JWACE002的同種異體品質代表了細胞治療領域的一項突破性技術，可以較低成本將其大量生產用於更多的患者。

業 務

作用機製

JWACE002使用抗HER2結合NK細胞靶向治療HER2表達的人體實體瘤。在GLP毒理學研究中，JWNK002在體內外均顯示出腫瘤細胞殺傷力增強，同時維持了良好的安全性。

抗體共軛效應同種異體NK細胞治療技術是由Acepodia開發的一項新技術。Acepodia是一家台灣及美國的初創公司，其基於源自加州大學伯克利分校的ACCT™(抗體細胞共軛)技術平台開發癌症免疫療法。使用ACCT™技術，NK等免疫細胞與抗體結合形成抗體共軛效應細胞(ACE™)，指導及激發免疫反應以根除癌細胞。

JWACE002的功能如下：

- 利用NK細胞的先天免疫力，預期CRS或NT低於T效應細胞；
- 使用抗體靶向已知及已有靶標(即HER-2)，並使mAb結合NK細胞的細胞溶解力最大化；
- 使用已有NK細胞系在大規模且結合工藝特徵明確的生產系統中生產同種異體NK細胞，以以低成本生產抗體共軛NK細胞作為現成的、同種異體的即用型細胞產品用於癌症治療。

未來臨床前及臨床開發計劃

我們認為，JWACE002雖處於早期開發階段，但屬潛力巨大的產品，與我們通過潛在轉化技術平台進入實體瘤領域的業務發展流程戰略一致，是一種針對實體瘤靶標的靶向、同種異體、非病毒、現成、即用、低成本的NK細胞產品。Acepodia的JWACE002 IND經美國食品藥物管理局於2020年1月批准。

業 務

合作及許可協議

與Juno訂立的許可協議

與Juno的戰略聯盟

2017年12月，我們與Juno訂立許可及戰略聯盟協議（「**許可及戰略聯盟協議**」），截至2026年5月9日（即我們完成A-2輪融資後的第七週年當日（「**ROFN期限**」），可能有結清期），對於JUNO於治療或改善癌症或自身免疫性疾病領域（「**ROFN領域**」）的工程化T細胞管線候選產品的許可或以其他方式獲取相關權利，我們有優先購買權，以便在中國、香港及澳門（以下簡稱「**領土**」）進行進一步發展及商業化。根據優先購買權，在該候選產品開始IND啟用研究後，如未事先通知我們，Juno不得許可或以其他方式授予任何第三方且不得與第三方進行任何談判或商討訂立協議許可或以其他方式授予任何第三方在領土內開發ROFN領域的Juno工程化T細胞管線候選產品之任何權利。收到Juno的任何此類通知後，我們可以選擇由我們和Juno在指定期限內就商業許可或以其他方式獲得該產品的權利，按照商業上合理的條款進行真誠談判。

於許可及戰略聯盟協議指定的不同時間，Juno對我們管線候選產品的許可或以其他方式獲取相關權利亦有優先購買權，以在領土外進行進一步研發及商業化。

根據許可及戰略聯盟協議，除非另有書面約定，在ROFN期限及其後三年內，如未通知Juno相關產品於指定開始進行臨床前研究的Juno管線產品之前開始進行臨床前研究，我們不得自行或與第三方共同許可或自第三方獲得研發及商業化任何當時專門針對Juno管線工程化T細胞產品（或相關診斷產品）靶點（單個或結合一組其他靶點）的工程化T細胞產品（或相關診斷產品）的權利。相反，截至2025年5月9日（即我們完成A-2輪融資後的第六週年當日），倘相關產品專門針對我們獨立於Juno研發的產品之任何靶點（單個或結合一組其他靶點），則Juno不得自行或與第三方或共同許可或自第三方獲得在領土內研發及商業化Relma-cel領域（定義見下文）產品的權利，而Juno接獲的通知與其獲取產品許可或以其他方式獲得該產品權利的優先購買權有關，且該產品當時正在領土內

業 務

研發或商業化，惟許可及戰略聯盟協議的特定例外情況除外。此外，在許可及戰略聯盟協議期間，Juno不得將任何許可專利下的授權或專有技術授予或以其他方式允許任何第三方在領土內生產或商業化任何針對CD19的工程化T細胞產品。

獲Juno許可的權利

我們已獲得Juno就relma-cel及JWCAR129的CAR構建體的許可。據此，我們正與Juno進行有關該等候選產品的安排，或須按照此類安排的慣例及符合市場標準的水平就該等候選產品支付一定的里程碑付款或授權費。

Relma-cel

作為上述許可及策略聯盟協議的一部分，Juno亦向我們授出若干專利及專門技術所持權益及許可權的獨家、可轉授權、可轉讓及收費的許可，亦授出若干專利及技術(包括Juno的平台技術)的非獨家、可轉授權、可轉讓及收費的許可，僅在境內作研發、商業化及製造或已製造relma-cel或相關診斷產品，relma-cel用於治療或改善癌症或自身免疫性疾病，相關診斷產品用於relma-cel或自身免疫性疾病的診斷(「**Relma-cel領域**」)。此外，我們將與Juno真誠協商以獲得協議期內產生由Juno擁有或授權若干改進的許可，可能需要某些其他監管文件或採取行動才能將其合並到許可產品中。

為換取該等權利，我們須支付多項預付款、里程碑付款及授權費。就第一筆預付款而言，我們向Juno發行於發行日期總值為約8.9百萬美元的與A1系列優先股享有同等地位的優先股。第二筆預付款方面，我們向Juno增發與A2系列優先股享有同等地位的優先股，令Juno的總持股數允許其直接擁有上海藥明巨諾全部股權的35%權益(按悉數攤銷計)。此外，完成在臨床試驗中用relma-cel治療100位患者或獲得relma-cel在境內營銷或銷售的監管批文後(以較早者為準)，我們須向Juno作出5.0百萬美元的里程碑付款。我們亦將分別基於境內年度銷售淨額按與市場標準一致的比率，分期向Juno支付relma-cel授權費，並支付相關診斷產品的授權費，可在指定情況下作出若干調整。授權期限自於境內首次商業銷售relma-cel或相關診斷產品起，其終止日期取決於應付Juno的授權費類型。

業 務

此外，我們須根據相關開發或商業化時已有的授權協議，向Juno支付有關境內relma-cel及相關診斷產品的所有里程碑付款及應付授權費總額。該等未來款項金額受限於各類條件並可能下調，該等款項金額為基於領土內relma-cel銷售淨額按與同類分授權安排的市場標準一致的百分比計算的金額。

根據許可及策略聯盟協議的條款，我們須盡商業上合理的努力在境內Relma-cel領域開發及商業化relma-cel。倘若第三方侵犯我們的授權專利且我們認為該侵權會減少境內Relma-cel領域relma-cel或相關診斷產品的年度銷售淨額，我們亦有執行授權專利的優先權，惟涉及Juno平台技術的專利除外。

在relma-cel及相關診斷產品的開發和商業化過程中，我們單獨擁有由我們或我們的代表獨立創造的發明，Juno單獨擁有由Juno或Juno的代表獨立創造的發明。根據許可及策略聯盟協議的條款，我們與Juno亦共同擁有通過relma-cel及相關診斷產品的開發與商業化所共同創造的所有知識產權（「**Relma-cel聯合發明**」）。我們與Juno分別授予對方一項符合雙方利益的非獨家、悉數繳付、免授權費、不可撤回、永久及可轉授權的專利權（涵蓋Relma-cel聯合發明）許可，以根據許可及策略聯盟協議製作、使用、出售、要約銷售及引進有關專利權所申明擁有的發明。

許可及策略聯盟協議將維持有效直至以下較晚發生者為止：(i)我們向Juno支付授權費的責任屆滿；或(ii)我們與Juno根據許可及策略聯盟協議就向Juno授予管線產品許可或權力所簽訂的所有當時存續的協議到期或終止。該協議亦可由雙方協定提早終止，由其中一方就另一方出現不可補救的重大違約行為而終止，或於我們或上海藥明巨諾解散時終止，或任何一方破產或由Juno出於relma-cel的安全或監管考慮而終止。

BCMA許可協議

2019年4月，我們與Juno訂立一項單獨的許可協議（「**BCMA許可協議**」），據此Juno向我們授出若干專利及專門技術所持權益及許可權的獨家、可轉授權、可轉讓及收費的許可，亦授出若干專利及技術（包括Juno的平台技術）的非獨家、可轉授權、可轉讓及收費的許可，僅在境內作研發、商業化及製造或已製造JWCAR129或相關診斷產品，將

業 務

JWCAR129用於治療或改善癌症或自身免疫性疾病，將相關診斷產品用於診斷癌症或自身免疫性疾病（「**JWCAR129領域**」）。

為換取該等權利，我們須支付多項預付款、里程碑付款及授權費。就預付款而言，我們向Juno發行總值為10.0百萬美元的X系列優先股。倘若於2022年4月前並無發生產品故障，則我們將無償向Juno無償增發總值為10.0百萬美元的X系列優先股（等同於4,665,530[編纂]後普通股）。我們亦須作出監管及商業里程碑付款最多35.0百萬美元，包括於首次收到JWCAR129的境內監管批文後。我們亦將分別基於境內年度銷售淨額按與市場標準一致的比率，分期向Juno支付JWCAR129授權費，並支付相關診斷產品的授權費，可在指定情況下作出若干調整。授權期限自於境內首次商業銷售JWCAR129或相關診斷產品起，其終止日期取決於應付Juno的授權費類型，應用於各產品及國家。此外，我們須根據相關開發或商業化時已有的授權協議，向Juno支付有關境內JWCAR129及相關診斷產品的所有里程碑付款及應付授權費總額。該等未來款項金額受限於各類條件並可能下調，該等款項金額為基於領土內JWCAR129銷售淨額按與同類分授權安排的市場標準一致的百分比計算的金額。

根據BCMA許可協議的條款，我們須盡商業上合理的努力在境內JWCAR129領域開發及商業化許可產品（包括JWCAR129）。倘第三方侵犯我們的授權專利且我們認為該授權會減少境內JWCAR129或JWCAR129領域相關診斷產品的銷售淨額，我們亦有執行授權專利的優先權，惟涉及Juno平台技術的專利除外。

BCMA許可協議將維持有效直至我們向Juno支付授權費的責任屆滿為止。該協議亦可由雙方協定提早終止，由其中一方就另一方出現不可補救的重大違約行為而終止，或於我們或上海藥明巨諾解散時終止，或由任何一方於另一方破產時終止，或由Juno出於對JWCAR129的安全或監管考慮（倘因經Juno許可的CAR構建體所致）而終止，或由Juno因未按照BCMA許可協議所載時間表增發優先股而終止，或因Juno停止在美國開發經許可CAR構建體而由我們終止。

業 務

獨立於Juno、新基及百時美施貴寶

儘管Juno是我們的最大股東，本集團認為其有能力在[編纂]後獨立於Juno、新基及百時美施貴寶經營業務。

管理獨立

董事會及高級管理層作出管理及經營決策。董事會包括一名執行董事、六名非執行董事及四名獨立非執行董事。本集團與Juno、新基及百時美施貴寶之間並無重疊董事。Ann Li Lee博士及Krishnan Viswanadhan博士分別為Juno及新基的高級職員，亦於[編纂]前被Juno提名為非執行董事。我們認為董事會及高級管理層將獨立於Juno、新基及百時美施貴寶行事，理由如下：

- (a) 所有其他董事(包括唯一執行董事、董事會主席兼首席執行官李醫生)均獨立於Juno、新基及百時美施貴寶且董事會決議須大部分成員投票批准；
- (b) 我們已委任四名獨立非執行董事，超過董事會成員總數的三分之一，彼等擁有充足的知識、經驗及能力可維持有潛在利益關係的董事及獨立董事之間的平衡，以提高本公司及股東整體利益；
- (c) 各董事均知悉其作為董事的受信責任，即要求(其中包括)其以本公司為受益人且為本公司最佳利益行事，不可令其董事責任與其個人利益發生衝突；
- (d) 倘因本集團與董事或彼等各自的緊密聯繫人擬訂立的交易產生任何潛在利益衝突，則利益相關董事不得在本公司相關董事會會議上就該等交易投票表決，亦不得計入會議法定人數。本集團亦已採納部分有關衝突情況的企業管治措施；及
- (e) 本公司已建立旨在識別關連交易的內部控制機制，以確保於擬議交易中存在利益衝突的股東或董事不得就相關決議案投票表決。

業 務

經營獨立

我們已建立自身的組織架構，明確各部門的職責範圍，這些部門已開始運作，且預計將繼續獨立於Juno、新基及百時美施貴寶而運作。Juno目前是我們臨床試驗病毒載體的唯一供應商。然而我們相信，倘Juno不再向我們供應病毒載體，我們能從替代供應商獲得病毒載體。有關詳情請參閱本文件「關連交易 — 許可及策略聯盟協議」一節。我們亦持有所有開展及經營業務所需相關牌照，且人力充足，可獨立於Juno及其緊密聯繫人經營。我們的董事認為我們在經營上並不依賴Juno。

財務獨立

本集團設有獨立財務部門，擁有獨立的財務團隊以及健全且獨立的財務制度，根據本集團自身業務需要作財務決策。本集團有充足資本獨立經營業務，亦有足夠的內部資源支持日常營運。

於往績紀錄期，本集團有因採購材料及購買許可而應付Juno的交易金額，以及應計費用及其他應付款項。詳情請參閱本文件「附錄一 — 會計師報告」附註33。

本集團有充足資本獨立經營業務，亦有足夠的內部資源及穩健的信用狀況支持日常營運。**[編纂]**後，Juno、新基或百時美施貴寶不會以本集團為受益人提供任何財務援助、抵押及／或擔保，反之亦然。

我們就與關連人士及其聯繫人的交易實施控制，以確保給予或來自該等人士的任何墊款均符合**[編纂]**規則。考慮到我們未來的業務預計不會由Juno或其緊密聯繫人提供資金，我們認為本集團在財務上獨立於Juno、新基及百時美施貴寶。

業 務

與優瑞科訂立的許可協議

為開發一體化的細胞療法平台及促進業務增長，本公司及我們的全資附屬公司JWS Therapeutics於2020年6月30日與Syracuse Cayman訂立資產購買協議，Syracuse Cayman同意向JWS Therapeutics轉讓及指讓且JWS Therapeutics同意購買及接受Syracuse Cayman絕大部分資產，包括優瑞科許可協議(定義見下文)及Syracuse Cayman和其附屬公司(主要為Syracuse Hong Kong及其直接或間接全資附屬公司，即賽諾思遠江蘇、優瑞科北京、頤昂北京及武漢頤昂)的其他合約所載者。Syracuse Hong Kong於2018年在香港註冊成立為控股公司，於國內有四家附屬公司。有關收購的詳情，請參閱本文件「歷史、發展及公司架構 — 本公司 — Syracuse收購」一節。

Syracuse Hong Kong的經營業績自我們於2020年6月30日完成Syracuse收購起併入我們的經營業績。有關Syracuse Hong Kong財務資料的詳情，請參閱本文件「財務資料 — Syracuse Hong Kong的財務資料」及「附錄三-Syracuse Biopharma (Hong Kong) Limited會計師報告」章節。

2020年6月，根據資產購買協議，我們獲得Syracuse Cayman於其與優瑞科及Eureka Therapeutics (Cayman), Inc. (統稱「**優瑞科集團**」)訂立的優瑞科許可協議中的全部權利、所有權及權益，自2020年6月30日起生效。

根據優瑞科許可協議的條款，我們獲得(i)部分優瑞科集團知識產權的獨家付費可轉授權許可僅用於(a)在中國、香港、澳門、台灣及東南亞國家聯盟成員國(「**JW領土**」)開發、生產及商業化截至2020年6月30日或其後五年內的任何時間優瑞科集團存在的針對人源甲胎蛋白及人源磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3的候選產品(「**當期產品**」)，及(b)於JW領土將優瑞科集團以TCR為基礎的效應區(稱為**ARTEMIS**平台)(包括與給定產品(當期產品除外)相關或併入給定產品者)進行商業化，惟須遵守優瑞科與我們訂立單獨許可協議；以及(ii)根據優瑞科集團部分知識產權的聯合(與優瑞科集團及其被許可人)獨家付費可轉授權全面許可，以使用現有優瑞科集團E-ALPHA抗體發現平台及其當前的**ARTEMIS**平台支持產品(當期產品除外)獲得監管批准及於JW領土內的商業活動。根據優瑞科許

業 務

可協議的條款，我們根據由或代表我們的知識產權授予優瑞科集團當期產品的獨家互惠許可及優瑞科現有產品與未來產品(當期產品除外)的聯合獨家許可屬於對當期產品或優瑞科集團ARTEMIS平台(E-ALPHA抗體平台除外)的改進，在各情況下由及代表優瑞科集團於JW領土以外使用及商業化。根據資產購買協議，我們以總代價95.3百萬美元的普通股收購優瑞科許可協議授予的權利及許可。

此外，我們與優瑞科集團利用優瑞科集團獲許可平台技術開發或以其他方式包含許可平台技術的新產品以於對方領地開發及商業化，優瑞科集團及我們相互授予優先要約權。我們從優瑞科獲得基於ARTEMIS平台的產品(當期產品除外)的權利時，預計會與從優瑞科就此類產品單獨訂立許可協議，當中可能涉及慣常預付款、里程碑及／或特許權使用費支付責任。

根據優瑞科許可協議的條款，雙方獨家擁有各自開發的任何知識產權，共同擁有在協議期間共同開發的所有知識產權。我們和優瑞科集團均無義務向對方說明利潤情況，亦不會以共同所有權為由獲取對方的批准，以授權、轉讓或以其他方式利用雙方共同開發的知識產權。

於優瑞科許可協議生效日期的第五個週年前，雙方均無權終止優瑞科許可協議。優瑞科許可協議經過首五年後，任何訂約方可於另一方發生未處理重大違約或破產時終止協議，前提為根據優瑞科許可協議授予任何訂約方的許可證屬永久性質，且於上述終止後對終止生效日存在的任何產品仍屬有效。

Lyell合作協議

我們於2020年8月與Lyell訂立開發及商業化協議(「**Lyell合作協議**」)，據此Lyell向我們授予部分Lyell技術及Lyell於我們與其共同發明的權益之獨家、可轉授權許可；及若干Lyell技術(T細胞抗衰竭功能)改進的獨家、已繳足、可轉授權許可可以製造、製成、使用、進口、銷售及要約銷售以ARTEMIS構建體內AFP及GPC3為靶點的兩項特定產品(JWATM213及JWATM214)(統稱「**Lyell產品**」)，包括但不限於在JW領土肝細胞癌治療領

業 務

域(「Lyell領域」)中開發、商業化及製造Lyell產品。此外，Lyell向我們授予若干Lyell數據及優瑞科與Lyell共有數據的非獨家、可轉授權許可及Lyell於Lyell與我們根據Lyell合作協議獲得數據(「計劃數據」)的權益之獨家、可轉授權許可，以支持Lyell領域的Lyell產品於JW領土的監管事宜。

相應地，除了獨家選擇權之外，我們還根據背景知識產權和對計劃數據的興趣授予Lyell非獨家的可再許可許可，以在JW領土以外研究和開發Lyell產品，此外，Lyell有權在執行之前自行決定行使該獨家選擇權。Lyell向JW領土以外的任何此類產品申請監管批准，以獲得我們知識產權下在JW領土之外製造，使用，進口，出售和提供出售Lyell產品的獨家可再許可許可，以及我們對計劃數據的興趣，以支持JW領土以外的Lyell產品的法規事務。

為換取我們的權利，我們須支付多項里程碑付款及授權費。我們須於獲得JW領土的Lyell產品首個監管批准後支付一大筆里程碑付款。此外，我們須就本身或我們的分領執照人就JW領土的所有Lyell產品按總年度銷售淨額以低單位數字費率向Lyell支付授權費。此外，在JW領土所有Lyell產品的總年度銷售淨額達到指定水平後，我們須另外支付兩筆里程碑付款。該等里程碑付款的金額為相關年度銷售淨額目標的中位數費率，倘Lyell選擇獲得獨家許可的權利，則亦有互惠責任根據合作協議向我們支付若干里程碑付款及授權費。

我們的特許權使用費於任何Lyell產品在相關國家首次商業銷售時開始按個別國家基準收取，並按個別國家基準於Lyell向我們授出的有效許可項下的最後一項專利到期時或十年後(以較後者為準)屆滿。

此外，我們及我們的聯屬人士(無論是本身或聯同第三方)均不得於JW領土內研發、生產或商業化涉及以下內容的任何產品：(i)使用抗衰竭技術控制能決定細胞功能狀態的轉錄因子；及(ii)以GPC-3或AFP為靶點，包括向第三方授出任何相關許可或其他權利如此行事，直至(按逐個靶點計量)JW領土內針對該靶點的Lyell產品首次獲監管批准六周年止。

業 務

就我們及Lyell在Lyell合作協議項下的工作而言，我們獨家擁有由自身控制的若干技術改進，而Lyell獨家擁有由其控制的若干改進。根據Lyell合作協議條款，我們與Lyell共同擁有雙方就Lyell合作協議創造、構思、發現或以其他方式產生的所有其他知識產權。

Lyell合作協議將維持有效直至再無關於Lyell產品的剩餘授權費或其他付款責任為止。該協議亦可由一方在另一方發生未處理的重大違約、另一方破產或無力償債或倘我們自願開始或協助開始指控包含部分Lyell技術的專利無效的法律程序時，通過發出180天的書面通知提前終止。

Acepodia選擇權及許可協議

2020年1月，我們與Acepodia訂立選擇權及許可協議（「**選擇權及許可協議**」），據此Acepodia授予我們獨家選擇權（「**Acepodia選擇權**」）可獲得Acepodia若干專利及知識（包括加州大學董事會現時擁有的中國專利申請）的獨家、可轉授權及收費的權利及許可，以在領土通過定位及調轉HER2及有關未披露靶點而治療、預防或控制人體疾病領域（「**Acepodia領域**」）生產、開發、使用、銷售、提呈出售、進口及以其他方式商業化靶向HER2（JWACE002）及另一未披露靶點（JWACE055）的產品（統稱為「**Acepodia產品**」）。在獲得Acepodia書面通知各Acepodia產品的部分臨床試驗進程已完成後，我們有行使Acepodia選擇權的優先權。[截至最後可行日期，我們並無行使Acepodia選擇權。]

為獲得Acepodia選擇權，我們須支付各類預付款、進度款及使用費。簽訂選擇權及許可協議時我們向Acepodia支付500,000美元的預付款。我們亦同意就各Acepodia產品向食品藥物管理局提交IND後向Acepodia支付額外500,000美元。行使Acepodia選擇權後，我們同意向Acepodia支付特定預付、監管及商業進度款項。Acepodia亦合資格就各Acepodia產品在領土年銷售淨額收取高個位數至低雙位數百分比的使用費，惟在特定情況下會有所調整。使用費自於領土首次商業銷售Acepodia產品起，直至以下日期（以較後者為準）

業 務

(i)屆滿日期或領土授權專利有效性申索最終裁決無效且未提出上訴或無法提出上訴；或(ii)在領土首次商業銷售相關產品的十週年紀念日，按產品支付。

選擇權及許可協議將在下列事件發生(以較早者為準)前維持有效(i)我們選擇不就Acepodia產品行使Acepodia選擇權；或(ii)倘我們行使Acepodia選擇權，相關Acepodia產品財務責任最終屆滿。該協議亦可由我們發出事先書面通知、一方在另一方發生未處理重大違約時或任何訂約方解散或破產時提前終止。

我們的平台

我們已成立以產品為導向的綜合平台，促進發現、流程發展及擴張、分析發展、技術轉讓、商業生產及質量控制。該平台賦予我們高效及有效地將候選產品從研究推進至商業化的能力。此外，我們已建立高度自動化的生產設施。其他詳情，請參閱本節「—化學、製造和控制流程」。

我們已建立綜合細胞治療平台，旨在識別針對新循證新型靶點且具有首創及／或同類最佳潛力的候選產品，增加開發的成本效益及成功機率。我們的平台包括廣泛的腫瘤學候選產品研發功能。平台設施的各功能組合作進入早期研究階段，培養有臨床及商業潛力的有前景靶點。

我們的平台綜合所有必要能力以精簡目標上市時間線。該等能力分為五個主要功能單位：研發、CMC、監管事宜、生產及商業化。該等獨立功能單位已優化，亦已重點關注於候選產品生命週期的關鍵點建立交叉功能整合。

研發

研發為我們整體平台的核心部分，我們擁有從發現到臨床開發、有關產品及流程的全面能力。在國家藥監局接受審查我們就兩年內relma-cel作為DLBCL三線治療的新藥申請前，我們的自有研發流程對relma-cel於2018年6月成為首個獲國家藥監局批准臨床試

業 務

驗IND的抗CD19 CAR-T產品有重大作用。此外，我們的大部分研發活動集中於改進流程、使用該等改良流程開發下一代候選產品。我們認為該等研發活動是維持我們於生物製藥行業競爭實力的關鍵，我們致力憑藉世界一流的內部研發能力增加儲備。

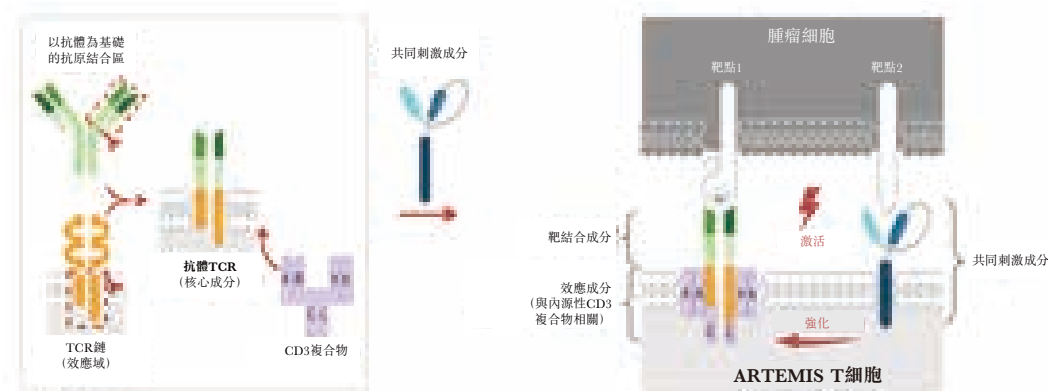
截至最後可行日期，我們的研發團隊包括約63名僱員，其中臨床開發團隊有約9名僱員。我們的研發項目擁有各領域的跨學科專家，包括化學、生物、藥物學、毒理學、藥物警戒、轉化及臨床研究。我們擁有各類內部研發能力，包括新陳代謝及藥代動力學分析、產品療效的體內評估、PK/PD特性及毒副反應。

我們位於上海[張江]的研發中心約2,404.35平方米(包括配套辦公區域)，配備有病毒載體及細胞療法工藝開發平台、分子分析平台、流式細胞術實驗室、生化及物理化學實驗室及細胞分析平台。

截至2018年及2019年12月31日止年度與截至2020年6月30日止六個月，我們的研發開支分別為人民幣76.0百萬元、人民幣136.1百萬元及人民幣82.3百萬元。

早期研發能力 — 優瑞科ARTEMIS平台

ARTEMIS(帶內源性模塊化免疫信號的抗體重定向T細胞)平台是旨在利用T細胞自然生物性對抗癌症的新型專利技術平台。下圖說明ARTEMIS平台的主要組成部分：



業 務

ARTEMIS受體有兩個核心功能成分(i)以抗體為基礎的抗原結合區；及(ii)以TCR為基礎的效應區。利用E-ALPHA平台(見下文描述)挑選的ARTEMIS受體抗原結合區是來自人類抗體的Fab片段等靶向成分。ARTEMIS受體的效應區包含TCR鏈的 γ (gamma)及 δ (delta)部分。該抗體TCR(或AbTCR)的核心設計是ARTEMIS平台的通用基礎，可增加其他模塊組成部分以優化T細胞的活化及增長，為不同腫瘤類型靶向調節。ARTEMIS受體與內源性CD3複合物結合形成多聚體受體，進入調節T細胞活化的信號傳輸網絡。該ARTEMIS受體與CD3複合物允許ARTEMIS受體使用為免疫細胞信號自然形成的內部細胞反應及調節機制。

此外，將 γ δ TCR鏈運用於ARTEMIS受體可為目前的TCR-T療法帶來優勢。為生成一個工程 α β TCR-T細胞，須向 α β T細胞引入外源性 α 及 β 鏈，可能令外源性 α 鏈與內源性 β 鏈配對(反之亦然)。這或導致生成錯配的 α β TCR，可能結合為不在計劃中的靶點。相反，ARTEMIS受體的效應區包含 γ δ TCR鏈的部分， γ δ TCR鏈不會與內源性 α β TCR鏈結合或配對。因此，我們認為將ARTEMIS受體引入 α β T細胞不會形成具未知交叉反應性的錯配受體。

目前市場上的CAR-T療法有致命或危及生命的CRS及NT風險之黑框警告。我們認為這是由於直接將CD3信號域融合或耦合至T細胞共刺激域的表達CAR構建體的T細胞超活化。通過使用為免疫細胞信號自然形成的通路及避免受體錯配，我們認為ARTEMIS平台具備幫助開發更安全的T細胞療法的可能性。我們的兩項計劃JWATM203及JWATM204乃建立於ARTEMIS平台。

臨床前開發

我們已進行臨床前工作，主要為符合通過CDE於藥效學、藥代動力學及毒理學方面臨床試驗申請的規定。我們的內部專家從事、管理及分析於中國及全球其他地區的監管機構登記IND所需的臨床前研究。具體而言，我們已成功將relma-cel加入向CDE提交的臨床試驗申請及新藥申請並登記備案，完成13周的體外藥理學(如細胞溶解活動、增殖、

業 務

細胞因子釋放試驗、組織(腫瘤與正常組織)及物種交叉反應分析、整合部位分析以及利用膜蛋白陣列評估ScFv-Fc結合蛋白質)、體內藥理學及試驗毒理學研究，以及8周的體內藥代動力學—生物分佈研究。我們亦擁有從事、管理及分析免疫缺陷荷瘤小鼠的體內研究所需的專家，彰顯我們可於候選產品早期階段進行有效抗腫瘤活動，我們已對relma-cel進行該等研究。我們已開始對JWCAR129等其他候選產品進行類似臨床前測試，亦有意對未來候選產品進行該等研究。此外，我們的專家可從事、管理及分析長期(26周)毒副反應，CDE認為符合評估CAR-T在患者體內長期存留發生惡變的潛在性的目的。上文所述仍是晚期臨床試驗及未來市場推廣授權的要求，我們已將relma-cel的相關數據加入向CDE提交的新藥申請。

臨床發展

我們的臨床發展部由鄭紅霞博士(醫學博士)領導。平台臨床開發單位管理臨床試驗的絕大部分階段，包括臨床試驗設計、實施、生產所用候選產品樣品、收集及分析試驗數據。截至最後可行日期，臨床發展團隊包括約九名僱員，其中三名擁有博士學位，六名擁有碩士學位。

我們於內部開展所有臨床業務以確保質量及執行效率。截至最後可行日期，根據弗若斯特沙利文的資料，我們在中國的臨床試驗涉及的地點多於中國任何其他CAR-T公司。

臨床發展部負責挑選試驗點。我們基於多種因素挑選試驗點，包括現場設施的適配性、合資格員工的可用性及研究對象的可得性。我們已與中國多家醫院及主要研究人員訂立協議，可支持不同適應症於不同階段的臨床試驗。我們認為該等設施的規模及地區多樣性為我們實施大規模臨床試驗提供重要優勢，亦令我們可同時進行多項臨床試驗。我們認為招募臨床試驗患者的專家有助我們優化藥物開發時間線。憑藉合作夥伴醫院的支持，我們可自特定人群為以其他方式難以招募的研究招募參與者。

除臨床轉化實驗室工作及統計分析外，我們的臨床研究並無使用CRO。

業 務

化學、製造和控制流程

我們的CMC團隊基於我們位於中國張江及上海外高橋的工廠，在整個產品開發過程中提供臨床前及臨床支持。我們一體化平台的此方面覆蓋包括工藝開發、分析開發以及質量控制及質量保證在內的CMC職能。該等職能中的每一項均與另一項無縫協作，同時該小組亦支持我們的產能。

CMC 能力包括以下職能：

- 工藝開發能力包括工藝轉入／轉出、工藝開發及優化、工藝及產品特性以及為質粒、病毒載體及細胞療法產品帶來新技術及平台。工藝開發能力主要包括三個主要平台：細胞療法工藝平台、微生物／質粒平台以及病毒載體平台。

— 細胞療法工藝平台乃作為基本平台基於自體T細胞工藝設計，具有適應其他工藝的靈活性。平台工藝是基於從Juno轉讓的內部開發及優化技術設計。我們的主打產品relma-cel已獲得廣泛認知及驗證，我們據此建立工藝穩定性並積累豐富的生產經驗。

目前平台工藝基於單元操作概念，其中每個單元操作均使用自動化及標準化的設備。操作自動化以最大程度減少人為錯誤，封閉處理以最大程度減少污染及交叉污染，令我們實現高運行率，同時以低運營成本保持商業規模。根據我們的「2.0」策略（詳見下文），部分T細胞工藝平台正開發下一代工藝，旨在同時改善產品成本、生產週期及潛在臨床效果。

— 病毒載體平台包括包裝（黏附或懸浮）及提純平台，具備支持細胞療法產品／工藝開發直至臨床前研究的工藝開發及載體生產能力。臨床製造能力正在開發中，預計將於2021年底上線。

業 務

- 微生物／質粒平台由發酵及質粒提純平台組成，具備支持病毒載體開發及生產的工藝開發及質粒生產能力。
- 分析平台包括PCR/qPCR實驗室、流式細胞術實驗室、生化及物理化學實驗室以及細胞分析平台，旨在支持質粒、載體及細胞療法正在進行的測試及產品特性以及引入新的特性測量，以更好地了解工藝及產品。我們的分析開發及優化工作重點提高工藝穩健性，加強對產品作用機製（「MOA」）的理解，除發佈測試外亦提供產品特性，告知目標產品質量概況（「QTPP」）及產品規格設置，並製定消息互通及數據驅動的原材料及工藝控制策略。
- 我們已確立的質量體系符合中國衛生部門及ICH的標準。我們實施整體質量控制策略，包括針對高特異性、高靈敏度及快速週轉的基因及細胞療法產品設計的原材料控制、[過程]及釋放測試。我們已建立改進、驗證及轉移來自工藝開發[及]分析平台內外部合作方分析方法的能力，例如：用於同一性及免疫表型的流式細胞術；細胞生物學測定（細胞活力及細胞計數，細胞溶解力）；分子生物學（用於載體拷貝數、複製成分慢病毒及支原體的qPCR）；基於ELISA的雜質板；感染滴度及載體功能測試；以及包括快速滅菌的一系列微生物測試。

法規事務

法規事務團隊負責我們候選產品的監管批准事宜，包括為IND申請及新藥申請編製申請材料，處理有關當局的詢問及監視我們的研發項目確保其符合相關法規。

我們認為我們被監管機構視為從商業角度對中國細胞療法監管環境提供意見的主要專業機構。我們為國家藥監局藥物評估中心（「CDE」）制定細胞療法監管指引提供意見，並定期與CDE交流有關細胞療法的問題。我們亦向CDE提供有關《藥品管理法》及CAR-T GMP檢驗指引的反饋。我們已與CDE舉辦關於CAR-T治療質量、製造及法規等各方面的

業 務

研討會。此外，作為上海CAR-T聯盟的創始主席及中國醫藥創新促進會(PhIRDA)的成員，我們是在中國建立CAR-T行業的領導者。

製造

概覽

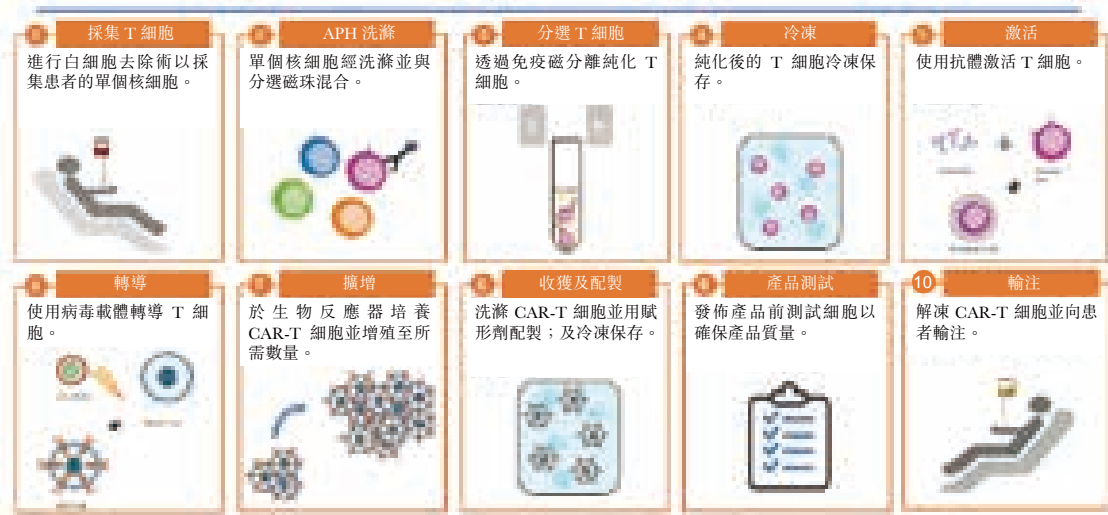
自2018年我們開始relma-cel的臨床試驗以來，我們已經在佔地約600平方米的上海外高橋及張江工廠進行臨床生產。在整個DLBCL註冊臨床試驗期間，我們製造relma-cel的成功率為100%。

2020年6月，我們於蘇州新建的商業生產設施自江蘇省有關部門獲得生產許可證。該設施佔地約9,976平方米，按cGMP及QMS標準進行商業及臨床製造。該設施用於放置四個獨立模塊。目前，兩個模塊已建成、合資格且全面按照GMP營運。模塊的設計可支持所有細胞平台，包括使用基因改造的自體T細胞及NK細胞、基因改造或非基因改造的TIL及基因改造的同種異體免疫細胞的平台，以及生產用於遺傳改造相關細胞的臨床級病毒載體的設施。目前的年產能可支持最多2,500名患者的自體CAR-T治療。該設施旨在解決與從臨床規模擴大到商業規模製造相關的所有重大挑戰，代表產品質量、合規性、工藝可靠性、可擴展性及商品成本都轉變為關鍵因素。我們相信，我們在商業製造流程中設計的自動化程度使我們成為中國CAR-T製造領域的領導者。

業 務

製造過程

下圖概括了針對單個患者的CAR-T療法的製造過程：



細胞療法工藝平台乃作為基本平台基於自體T細胞工藝設計，具有適應其他工藝的靈活性。目前平台工藝基於單元操作概念，其中每個單元操作均使用自動化及標準化的設備。我們的主打產品relma-cel已獲得廣泛認知及驗證，已建立工藝穩定性並積累豐富的生產經驗。

此外，我們設計的商業生產能力具備以下功能：

- 生產不同劑量以確保產品質量屬性一致的通用工藝。由於各患者的原始材料於細胞數量及特性方面差異很大，故很多CAR-T開發公司在嘗試生產足夠CAR-T以滿足劑量要求時面對共同挑戰。於製造工藝，我們設計一系列過程控制，確保進入的患者材料差異逐漸減至最終細胞藥物。此外，我們將工藝設計成有能力生產預期最高劑量，然後於整個DLBCL I期及註冊II期臨床試驗使用不同輸注量達致不同劑量，同時維持一致製造週期時間和一致產品質量屬性。

業 務

- 防止污染及交叉污染的封閉處理，這允許在潔淨室要求等級較低的大型潔淨室中同時處理多個患者樣品。諸多其他CAR-T公司使用「開放式處理」製造操作，涉及在單獨的小型「潔淨室」內處理每個患者的原始材料及中間體，所需潔淨室類別要求等級較高。由於所處理材料暴露於空氣，故污染風險較高。相反，我們的封閉式處理操作使用確保所處理材料不會暴露於空氣的無菌連接技術，以便於類別要求等級較低的大型潔淨室同時處理多種患者樣本和中間體。因此，我們能達致更高質量和可靠度，相同面積產量更高，即資本和營運成本較低。
- 可確保一致無誤操作並控制人工成本的高度自動化系統。諸多其他CAR-T公司的製造操作涉及依靠經驗豐富及訓練有素的操作員手動操作，亦依靠標準作業程序，須全面掌握操作專家的知識。任何人為失誤(不論如何輕微)均可能導致嚴重後果，或會導致失敗批次。此外，工時和培訓成本、資格及操作頗為重要。相反，我們的製造工藝高度自動化，所需工時和成本較低。除確保一致和無誤操作，我們高度自動化的操作並不依靠特定專業知識人員。
- 實施計算機化MES(製造執行系統)以確保穩健的可追溯能力／身份鏈。在CAR-T的製造過程中，確保穩健的可追溯能力／身份鏈以使各患者接受從該患者的原始材料中獲取的CAR-T至關重要。未維持穩健的身份鏈可能會致命，因為倘患者接受從不同患者原始材料中獲取的CAR-T，可能會導致嚴重過敏反應。因此，我們實施計算機化MES以確保穩健的身份鏈，符合中國CAR-T生產的監管規定。然而，我們認為，許多中國潛在的CAR-T競爭對手會認為實施類似的系統是一道重大的準入壁壘。

業 務

我們的「Nex-G」策略

我們生產開發的重要舉措包括「Nex-G」策略，其旨在降低生產成本，以便使細胞療法可用於更廣泛的人群，同時保持並提高我們產品的功效、安全性及整體質量。該策略包括：

- 憑藉我們從單一版本製造過程中獲得的大量臨床及CMC數據，我們正在構建專有的數據一體化平台，並部署機器學習法為我們的自體CAR-T治療平台發展關鍵見解。我們正在開發下一代流程，以同時優化商品成本、製造週期時間及潛在臨床效果。
- 通過消除廢物及廢料，大幅降低原材料成本；以及尋求使用低成本材料的替代品，並在可行的情況下予以淘汰。
- 獲取世界一流、優質且具成本效益的供應網絡；並訂立長期供應協議，在降低成本的同時提高可靠性。
- 通過在現有設施範圍內開放更多商業模塊擴大規模，以發揮規模經濟；及
- 通過提高自動化程度及優化生產操作，進一步提高質量穩定性。

商業化

由於CAR-T療法是一種與目前市場上認可的任何其他療法不同的新的全面治療過程，故我們預期須作出大量努力向醫生及患者宣傳有關CAR-T療法的潛在益處，並展示管理及監測該療法的正當程序(包括緩解不良影響的及時且適當的措施)。

我們計劃建立專門的內部銷售與營銷團隊將relma-cel推廣至中國各地。我們的初步目標是於relma-cel初步商業化時建立一個約60至70人的銷售團隊，服務覆蓋中國約50間設有最佳血液和移植中心的頂級醫院。這些中心配備使用我們CAR-T療法的技術和醫生。由於上述大部分醫院亦是relma-cel的臨床試驗中心，故該等醫院的許多相關醫生已熟悉

業 務

relma-cel的應用。隨著未來三年業務的增長，我們預期擴充銷售團隊至約100至120人，以支援我們的CAR-T療法在中國100間頂級腫瘤醫院的應用。

由於預計醫生會在此過程中發揮關鍵作用，因此無論在管理CAR-T療法方面還是在向患者宣傳其潛在益處方面，我們打算圍繞與醫生的密切持續接觸來設計營銷及學術教育策略。我們認為，我們已通過開展廣泛的臨床試驗與中國各地的許多醫生及其他關鍵意見領袖建立了牢固的融洽關係，既獲得對relma-cel優點的認可，又增強了醫生對產品的熟悉程度。

我們計劃成立專門的醫療事務團隊以監督我們向醫生提供的培訓及支持，藉此加強我們與該等醫生及其他關鍵意見領袖的現有合作。此外，我們計劃制定一項專門的標準化培訓計劃，讓我們能夠參與及對並無參與臨床試驗的醫生及治療中心進行培訓，最終使relma-cel獲得整個醫學界及公眾的廣泛認可。

我們目前的營銷計劃專注於r/r DLBCL，並將隨著我們臨床試驗的進展而擴展到涵蓋其他適應症。我們的營銷活動將包括向醫生介紹我們的候選產品、向關鍵意見領袖宣傳關於我們候選產品的競爭優勢、參加行業及學術會議以及提高品牌知名度。

供應商及原材料

我們業務過程中使用的主要原材料包括人體血清白蛋白及人體血清、激活珠、篩選珠、培養基、慢病毒載體等。我們業務過程中使用的主要設備包括控速冰櫃、液態氮桶、生物反應器、磁力細胞分離器及自動細胞處理器。我們從全球多個供應商採購該等原材料及物資。我們根據公司採購政策選擇供應商時會考慮其質量、行業聲譽及對相關監管機構的合規情況等因素。

業 務

截至2018年及2019年12月31日止年度與截至2020年6月30日止六個月，我們向五大供應商的採購額合共分別佔我們採購總額的23%、20%及12%，而我們單獨向最大供應商的採購額分別佔我們總採購額的11%、9%及5%。有關採購包括原材料、用於研發目的的第三方承包服務、設備、建設與翻新及行政服務。於往績紀錄期間，除上海藥明外，我們的五大供應商均為獨立第三方。於往績紀錄期間，董事、彼等各自的聯繫人或就董事所知於最後可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東概無於五大供應商中擁有任何權益。

此外，由於目前有足夠可替代供應品資源，且我們已制訂該等供應品的可替代採購策略。我們將根據供應連續性風險評估與替代供應商建立必要的合作關係。除與若干CRO之間的協議外，我們按採購訂單訂購供應品及服務且並無訂立長期專用產能或最低供應安排。

競爭

我們的產品將與生物製藥公司、學術研究機構、政府機構以及公共和私人研究機構開發的新型療法競爭，若該等公司開發的療法所針對的適應症以及針對該等適應症的護理治療標準與我們相同。

Novartis International AG (「**Novartis**」) 及Kite Pharma, Inc. (「**Kite**」) 的自體T細胞療法率先獲得FDA批准。2017年8月，Novartis獲得FDA批准將Kymriah商業化，可用於治療患有急性B淋巴細胞白血病或r/r ALL的兒童及青少年。2018年5月，Kymriah獲得FDA批准用於治療患有r/r DLBCL的成人。2017年10月，Kite獲得FDA批准將Yescarta商業化，Yescarta是首款CAR-T候選產品，可用於治療患有r/r大B細胞淋巴瘤的成人患者；並於2020年7月加快批准Tecartus (世界首個用於治療MCL的CAR-T療法)。Kite亦刊登有關Yescarta應用於ALL的數據。Juno已刊登有關其抗CD19 CAR療法liso-cel的數據。Bluebird bio, Inc.為首家刊登有關抗BCMA CAR-T療法ida-cel應用於MM的數據的公司。Legend Biotech Corporation (「**Legend**」) 及Janssen Biotech, Inc. (「**Janssen**」) 聯合發佈關於CAR-T候選產品LCAR-B38M/JNJ-4528用於治療MM的數據。

業 務

由於細胞療法在臨床試驗中取得令人滿意的治療效果，故我們預期來自開發該等療法的現有公司及新公司的競爭會日益加劇。我們預計於中國與復星凱特競爭，復星凱特於2020年2月向國家藥監局提交了新藥申請，以批准推出靶向CD19的CAR-T產品 axicabtagene ciloleucel，可用於r/r大B細胞淋巴瘤(包括DLBCL)的三線治療，亦與傳奇生物競爭，其正處於二期試驗以批准推出靶向BCMA的CAR-T產品，可用於治療r/r MM。此外，其他潛在CAR-T療法競爭對手包括：

- 其他開發治療B-NHL的靶向CD19細胞療法的公司；
- 開發治療MM的靶向BCMA細胞療法的公司；及
- 於中國開發治療HCC的細胞療法的公司。

我們預期亦會與其他尋求在中國開發細胞療法並進行商業化的公司競爭，包括在試驗點、招募試驗對象以及我們目前及日後針對的適應症方面競爭。

我們的許多競爭者(不論是單獨還是連同其合作夥伴)在研發、臨床前測試、臨床試驗、製造及市場營銷方面的財務資源及專業知識明顯較我們豐富。日後的合作及併購可能會導致資源進一步集中於少數競爭對手。倘若我們的競爭對手開發出較我們可能開發的產品更安全、更有效、副作用更少或更小、更方便或更便宜的產品並進行商業化，則我們的商業潛力可能會減少或消失。我們競爭對手的產品亦可能較我們的產品更快獲得國家藥監局或其他監管批准，可能導致我們的競爭對手在我們進入市場前建立穩固的市場地位或使我們的發展更為複雜。影響我們所有計劃成功的主要競爭因素可能是功效、安全性、便利性及定價。該等競爭對手亦可能會爭奪類似的合資格科學及管理人才、場地及患者群體以進行臨床試驗，以及與我們的計劃互補或必不可少的技術。

業 務

僱員

下表載列截至最後可行日期按職能劃分的僱員明細：

職能	數目	佔總數百分比
技術營運	110	48.5
質量.....	56	24.7
醫療.....	28	12.3
業務發展及一般行政	10	4.4
商業.....	3	1.3
支持.....	20	8.8
總計.....	227	100.0

於最後可行日期，我們於上海有152名僱員、於蘇州有66名僱員、於北京有八名僱員及於鄭州有一名僱員。我們研發團隊現有63名成員；我們計劃不遲於2020年末將研發團隊的規模擴大至89名成員，以支持進一步開發儲備候選藥物。由於預計將推出儲備候選藥物，我們計劃不遲於2020年末進一步擴大商業化團隊至54名成員（包括營銷及銷售代表）。其他詳情，請參閱本節「— 商業化」。

與主要管理及研究人員訂立的僱傭協議

我們與主要管理及研究人員訂立標準保密及僱傭協議。與主要人員簽訂的合約通常包括標準的不競爭協議，該協議禁止僱員在受僱期間及在終止受僱後長達一年內直接或間接與我們競爭。該等合約通常亦包括關於轉讓僱員在受僱期間的發明及發現的承諾。有關與主要管理人員訂立的保密及僱傭協議條款的詳情，請參閱本文件「董事及高級管理人員」一節。

我們相信，我們與僱員保持良好的工作關係，且我們並無遭遇任何重大的勞資糾紛或在就營運招聘員工方面遇到重大困難。我們的僱員現時概無由工會代表。

業 務

培訓及發展

我們為新僱員提供正式及全面的公司層面和部門層面培訓，隨後進行在職培訓。我們亦不時向僱員提供培訓和發展計劃，以確保彼等了解及遵守我們的各類政策和程序。鑑於我們的重點是為產品開發流程營運一個整合的平台，故部分培訓由不同團隊及部門聯合開展，雖然該等團隊及部門負責不同的職能，但彼等在日常營運中相互合作或提供支持。

僱員福利

我們僱員的薪酬包括薪金、花紅、僱員公積金及社保供款以及其他福利。我們已根據適用中國法律為僱員繳納社會保險基金(包括退休金計劃、失業保險、工傷保險、醫療保險及生育保險)及住房公積金供款。於最後可行日期，我們於所有重大方面均遵守中國法律項下適用於我們的所有法定社會保險基金及住房公積金責任。

知識產權

知識產權對我們業務的成功至關重要。我們未來的商業成功部分取決於能否取得並維持與業務相關的商業重要技術、發明及專有技術的專利及其他知識產權及專有保護，能否適當實施我們的獲授權專利，能否申請、維持及維護我們未來可能擁有的專利，能否保護我們商業秘密，以及能否在不侵害、盜用或以其他方式侵犯第三方知識產權的情況下運營。

於最後可行日期，我們已就候選產品及獲授權平台，獲戰略夥伴授權兩項中國授出專利、27項中國專利申請及10項根據專利合作條約的專利申請或上述授權的獨家購買權。有關我們獲得相關專利及專利申請權利的條款的詳情，請參閱本節「—合作及許可協議」。

業 務

下表概述我們就各重大候選產品所擁有的重大授出專利及已提交專利申請權利的詳情：

產品	發明名稱	司法管轄權區	專利狀況	申請人	專利屆滿日期 ¹	市場商業化權利
JWCAR029	用於轉導及細胞處理的方法	中國、香港	待決	Juno	2035年11月4日	中國、香港及澳門
	用於過繼細胞治療中的給藥的組合和方法	中國、香港	待決	Juno	2035年10月20日	中國、香港及澳門
	用於細胞免疫治療的方法和組合物	中國、香港	待決	Fred Hutchinson ; SCH	2033年8月20日	中國、香港及澳門
JWCAR129	用於轉導及細胞處理的方法	中國、香港	待決	Juno	2035年11月14日	中國、香港及澳門
	用於過繼細胞治療中的給藥的組合和方法	中國、香港	待決	Juno	2035年10月20日	中國、香港及澳門
	靶向B細胞成熟抗原的抗體及其用途	中國、香港	待決	MSK ; 優瑞科	2035年12月4日	中國、香港及澳門
	靶向B細胞成熟抗原的嵌合抗原受體及其用途	中國	待決	MSK ; 優瑞科	2035年12月4日	中國、香港及澳門
	對B細胞成熟抗原(BCMA)具特异性之嵌合抗原受體	專利合作條約申請	待決	Juno ; MSK	2038年1月11日	中國、香港及澳門

業 務

產品	發明名稱	司法管轄權區	專利狀況	申請人	專利屆滿日期 ¹	市場商業化權利
JWACE002 ; JWACE055	DNA細胞綴合物	中國 ²	待決 ³	加州大學	2030年4月8日	中國、香港及澳門
	新型CD16+自然殺傷細胞及培育CD16+自然殺傷細胞的方法	專利合作條約申請 ⁴	待決 ⁴	Acepodia	2040年1月16日	中國、香港及澳門
JWATM203 ; JWATM204	靶向AFP肽/MHC複合體的構建體及其用途	中國、香港、台灣	待決	優瑞科	2036年4月1日	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國
	特異性識別磷脂酰肌醇蛋白聚糖3的構築體及其用途	中國、台灣	待決	優瑞科	2038年4月24日	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國
	抗體/T細胞受體嵌合構建體及其用途	中國、香港、台灣	待決	優瑞科	2036年10月21日	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國
	表達嵌合活化受體及嵌合刺激受體的細胞及其用途	中國、台灣	待決	優瑞科	2038年4月24日	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國
ARTEMIS平台	嵌合抗體/T細胞受體構築體及其用途	中國、台灣	待決	優瑞科	2038年4月24日	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國
	表現嵌合抗原受體及次級效應子之細胞及其用途	台灣	待決	優瑞科	2038年4月24日	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國

業 務

產品	發明名稱	司法管轄權區	專利狀況	申請人	專利屆滿日期 ¹	市場商業化權利
JWATM213； JWATM214	用於抑制T細胞 衰竭的組合物及 方法	專利合作條約申 請	待決	史丹福大學	2038年12月14日	中國、香港、澳 門、台灣及東盟 成員國

附註：

- 1 對於審核中的專利申請，專利屆滿日期是根據當前申請狀態估算，並假定專利將自相關申請起發佈。
- 2 母專利申請CN201080021350.6已放棄。
- 3 當前，此專利申請僅受我們根據與Acepodia訂立的選擇權及許可協議獲得許可的獨家選擇權約束。截至最後可行日期，我們尚未行使此選擇權。其他詳情，請參閱本節「— 合作及許可協議 — Acepodia選擇權及許可協議」。
- 4 當前，此專利申請僅受我們根據與Acepodia訂立的選擇權及許可協議獲得許可的獨家選擇權約束。截至最後可行日期，我們尚未行使此選擇權。其他詳情，請參閱本節「— 合作及許可協議 — Acepodia選擇權及許可協議」。

個別專利的期限取決於我們獲授專利的司法管轄權區的專利法定期限。在大部分司法管轄權區內，發明專利期限一般自適用司法管轄權區最早的聲稱提出非臨時專利申請日期起20年。

在若干情況下，我們可能依賴商業秘密及／或機密信息來保護我們技術的某些方面。我們尋求部分通過與顧問、科學顧問、承包商訂立的保密協議以及與員工訂立的發明轉讓安排來保護我們的專有技術及工藝。我們已與高級管理人員及研發團隊的若干關鍵成員以及其他有權接觸業務商業秘密或機密信息的員工簽訂保密協議。我們與每位員工簽訂的標準僱傭合同均包含一項轉讓條款，根據該條款，員工將在工作過程中產生的所有發明、技術、專有技術及商業秘密的權利授予我們。與主要管理人員的合同通常包括標準的非競爭協議。然而，相關協議未必能為我們的商業秘密及／或機密信息提供充足的保護。其他詳情，請參閱本文件「風險因素 — 與我們知識產權有關的風險 — 我們主要依賴商業秘密及其他機密資料(包括不受專利保護的專有技術)，倘若我們無法成功保護有關商業秘密、資料及專有技術，我們的業務及競爭地位將受到損害。

業 務

我們可能因僱員、顧問或諮詢人錯誤使用或披露前僱主所聲稱商業機密或就我們認為屬自己所有的知識產權的擁有權提出主張而遭受索償。」一節。

我們以商品名「JW Therapeutics」經營業務。於最後可行日期，我們已在中國註冊58個商標並在香港申請了4個商標，我們亦擁有3個重要域名，本集團代理正向我們轉讓其中一個域名。

於最後可行日期，我們並無涉及任何有關我們可能成為索償人或被告人的任何可能面臨或未決的知識產權方面的法律程序，亦並無收到有關侵犯該等知識產權的任何索賠通知。

詳情請參閱本文件「附錄五—法定及一般資料—有關業務的其他資料」一節。

土地、物業及設施

我們在上海外高橋租用合共3,658.21平方米的辦公室及實驗室綜合空間。相關租賃協議規定租期分別於2021年5月15日及2021年8月31日屆滿。我們擁有重續租賃的優先購買權，前提是我們須在租賃協議屆滿前六十天通知出租人。我們亦在上海張江租用合共2,404.35平方米的另一辦公室及實驗室綜合空間。相關租賃協議規定租期於2023年3月31日屆滿。我們擁有重續租賃的優先購買權，前提是我們須在租賃協議屆滿前六個月通知出租人。

我們在蘇州工業園租用合共10,177平方米的辦公室及實驗室綜合空間。相關租賃協議規定租期分別於2020年8月26日及2022年6月17日屆滿。我們擁有重續租賃的優先購買權，前提是我們至少須在租賃協議屆滿前三個月通知出租人。

我們在北京租的另一個辦公室總面積為640.52平方米。相關租賃協議規定租期於2020年10月31日，2021年3月31日和2021年5月31日屆滿。我們在北京總共租賃了450平方米的實驗室空間。相關租賃協議規定租期於2020年12月26日屆滿。

業 務

截至最後實際可行日期，所有這些租賃協議尚未在相關當局進行註冊。我們的[中國法律顧問]認為，未簽署租賃協議不會影響租賃協議的有效性和我們對此類財產的使用，但是相關的地方房屋管理當局可以要求我們在指定的時間內完成註冊。如果對每個租賃物業進行延遲註冊，我們可能會被處以人民幣1,000元至10,000元的罰款。有關更多詳細信息，請參閱本文件「風險因素 — 與我們在中國開展業務有關的風險 — 由於我們的租賃未註冊，我們可能會被處以罰款」和「風險因素 — 與我們在中國開展業務有關的風險 — 我們的某些物業產權不足，可能會被要求騰出任何此類租賃物業」。

環境事宜及工作場所安全

我們致力在業務經營過程中保護環境、為僱員提供安全的工作場所及履行我們的社會責任。我們已經實施了一系列符合行業標準並符合《上市規則》要求的環境、社會與治理（「ESG」）政策。鑑於近期爆發COVID-19，我們通過在全公司實施個人防護政策，讓僱員遠程工作或在公司配戴口罩及進行消毒，致力提供安全的工作環境。僱員在現場工作時須遵守嚴格的社交距離規定。倘發現任何員工不遵守現場COVID-19政策，檢查人員有權給予口頭警告或罰款。有關COVID-19爆發對我們業務的影響之詳情，請參閱本文件「財務資料 — COVID-19爆發的影響」一節。

董事會負有集體和總體責任，至少每年一次建立、採用和審查本集團的ESG願景、政策和目標，以及評估、確定和解決與ESG相關的風險。董事會可能會評估或聘請獨立第三方來評估ESG風險，並審查我們現有的策略、目標和內部控制，然後將進行必要的改進以減輕風險。

本公司未曾發生過重大的工傷事故。

許可、執照及其他批文

於最後可行日期，我們已自有關部門取得對我們當前的營運屬重要的所有必要執照、批文及許可。

業 務

法律訴訟及合規

於最後可行日期，我們並非任何實際或構成威脅的重大法律或行政訴訟的當事方。我們致力於保持遵守適用於我們業務的法律和法規的最高標準。然而，我們可能會不時面臨在日常業務過程中產生的各類法律或行政索償和訴訟。

保險

我們認為我們所投購的保險符合市場慣例且對我們的業務而言屬足夠。我們的保單覆蓋臨床試驗中的不良事件。我們並無投購財產損失險、產品責任險或主要人員險。

風險管理及內部控制

風險管理

我們意識到風險管理對我們業務營運的成功至關重要。我們面臨的主要營運風險包括整體市況及中國生物製劑市場的監管環境的變化、我們開發、製造及商業化候選產品的能力以及我們與其他製藥公司競爭的能力。有關對我們所面臨的各類風險及不確定因素的討論，請參閱「風險因素」。我們亦面臨各類市場風險。尤其是，我們面臨正常業務過程中產生的信貸、流動資金及貨幣風險。有關該等市場風險的討論，請參閱「財務資料—市場風險披露」。

我們已採納一系列風險管理政策，該等政策訂明風險管理框架，以持續識別、評估、評價及監管與我們的戰略目標有關的主要風險。以下主要原則概括我們的風險管理方法：

- 我們的審核委員會將監察及管理與我們的業務營運有關的整體風險，包括：(i) 審閱及批准風險管理政策，確保與我們的企業目標一致；(ii) 審閱及批准我們的企業風險承受能力；(iii) 監察與我們業務營運有關的最大風險並由管理層處理相關風險；(iv) 根據我們的企業風險承受能力審視企業風險；及(v) 監察並確保於本公司內部恰當應用風險管理框架。

業 務

- 我們的首席財務官傅欣先生負責(i)制訂及更新風險管理政策及目標；(ii)審閱及批准本公司的主要風險管理事項；(iii)頒佈風險管理措施；(iv)向本公司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)確保本集團內部設置適當的架構、流程及職能；及(viii)向審核委員會呈報重大風險。
- 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。為使本集團的風險管理符合標準並設定一套通用的透明度及風險管理績效水平，相關部門將(i)收集涉及彼等營運或職能的風險的信息；(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)持續監察與彼等營運或職能有關的主要風險；(iv)必要時實施適當的風險應對；及(v)制定及維持恰當機制，促進風險管理框架的應用。

我們認為，董事及高級管理層成員在就風險管理及內部控制提供良好企業管治監督方面擁有必要知識及經驗。

內部控制

董事會負責制定並確保有效的內部控制，以隨時保障股東的投資。我們的內部控制政策列明框架以持續識別、評估、評價及監察與我們的戰略目標相關的重要風險。

下文概括我們已經實施或計劃實施的內部控制政策、措施及程序：

- 我們已採納與業務營運各個方面有關的各類措施及程序，例如保護知識產權、環境保護及職業健康與安全。有關更多資料，請參閱「— 知識產權」及「— 環境

業 務

事宜及工作場所安全」。我們根據僱員培訓計劃向僱員提供有關該等措施及程序的定期培訓。我們亦通過產品開發流程各個階段的現場內部控制團隊不斷監督該等措施及程序的執行情況。

- 董事（負責監察本集團企業管治）在法律顧問的幫助下亦會定期審閱我們在[編纂]後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們計劃隨著上[編纂]市設立審核委員會，其負責(i)就外部核數師的委任及免職向董事作出推薦建議；及(ii)審閱財務報表並就財務資料提供意見以及監督本集團的內部控制程序。
- 我們已委聘國泰君安融資有限公司為我們的合規顧問，就上市規則相關事宜向董事及管理團隊提供意見，直至我們就上市後首個完整年度的財務業績刊發年報當日為止。合規顧問預計會在我們提出諮詢時，及時就遵守適用法律及上市規則（包括有關董事職責及內部控制的不同規定）提供建議及指引。
- 我們計劃聘請一間中國律師事務所在[編纂]後就中國法律法規向我們提供意見，並使我們了解該等法律法規的最新情況。我們將持續安排外部法律顧問（倘必要）及／或任何合適的認證機構不時向董事、高級管理層及相關僱員提供各類培訓課程，以令彼等了解最新的中國法律法規。
- 我們對具有對外溝通職能的人員維持嚴苛的反貪污政策。我們亦將確保我們的商業化團隊遵守適用的推廣及廣告規定，包括推廣有關產品用於未獲批准用途或患者群體方面的限制以及行業贊助科教活動方面的限制。
- 我們將遵守《企業管治守則》，[與《企業管治守則》守則條文A.2.1的偏離除外]。我們已成立三個董事會委員會，分別為審核委員會、提名委員會和薪酬委員會，其職權範圍均符合《企業管治守則》。詳情請參閱本文件「董事及高級管理人員」一節。

業 務

- 事相信合規為我們創造價值，並致力於在全體員工中培養合規文化。為了確保將這種合規文化嵌入到日常工作流程中，並為整個組織內的個人行為設定期望，我們會定期進行內部合規檢查和檢查，在內部採用嚴格的責任制並進行合規培訓。

於往績紀錄期，我們有定期審閱及加強內部控制系統。