

---

## 業 務

---

### 概覽

我們是一家正在進入商業化階段的生物製藥公司，致力於發現、開發和商業化創新的、有特色的生物藥，用於治療中國乃至全球多種醫療需求未被滿足的自身免疫、腫瘤科和眼科疾病。我們的願景是成為全球生物製藥行業的領軍企業。

自二零零八年成立以來，我們一直致力於研發針對新的靶點、具有創新設計及極具潛力的生物藥，以應對全球未被滿足的臨床需求。經過超過十年的不懈努力，我們已建立了全面一體化、端到端的藥物開發能力，涵蓋了所有關鍵的生物藥開發功能，包括發現、臨床前藥理學、工藝及質量開發、臨床開發及符合GMP的生產。依托於我們強大的研發平台，我們開發了擁有超過十種候選藥物的完善產品線。我們的候選藥物中，有五種處於臨床開發階段，正在針對17種適應症進行臨床開發，另外還有五種以上候選藥物已提交試驗性新藥(IND)申請或處於IND申請提交籌備階段。我們的兩種臨床階段候選藥物泰它西普(RC18)和disitamab vedotin(RC48)正於中國及美國進行針對六種適應症的註冊性臨床試驗。我們的泰它西普在中國用於治療SLE的新藥申請(NDA)已於二零一九年十一月被中國藥監局接受，並於次月被納入優先評審。我們已在中國提交disitamab vedotin用於治療胃癌(GC)的NDA，於二零二零年八月獲中國藥監局接納並納入優先評審。我們預計將於二零二零年第四季度及二零二一年第二季度分別獲得中國藥監局批准後，在中國市場商業化推廣泰它西普用於治療SLE及disitamab vedotin用於治療GC。

下圖列示了我們的在研產品並總結了截至最後實際可行日期我們處於臨床階段的候選藥物和經挑選的IND準備階段候選藥物的開發狀態：

## 業 務

原藥藥物	靶配 (方式)	藥物分類	適應症	狀態 (狀態欄顯示臨床試驗地點)					CTD/NCT編號	NDA/BLA 提交日期	商業化權利	
				臨床前	IND	I期	II期	III期				
賽諾菲 Sanofi	BLA/APRIL (融合蛋白)	第一類 (中國) 快速通道資格 (美國, 用於SLE)	系統性紅斑瘰癧**	中國 (中國藥監局)	已提交NDA				CTD20192033, CTR2019079, CTR20190877, CTR20191388	二零一九年十月		
			系統性紅斑瘰癧**	美國 (FDA)								
			視神經脊髓炎頻譜系疾病	中國 (中國藥監局)						CTR20171537		
			類風濕關節炎	中國 (中國藥監局)						CTR20190580, CTR20140832, CTR20160667		全球
			IgA 腎炎	中國 (中國藥監局)						CTR20192252		
			乾燥性眼炎	中國 (中國藥監局)						CTR20191385		
			重症肌無力	中國 (中國藥監局)						/		
			HER2表達 <sup>3</sup> 胃瘰癧**	中國 (中國藥監局)						CTR20200317		
			HER2表達 <sup>3</sup> 乳腺癌**	中國 (中國藥監局)						CTR20180844*, NCT04280341	二零二零年八月	
			HER2表達 <sup>3</sup> 肝癌	中國 (中國藥監局)						CTR20180438, CTR20182469, NCT04284836	二零二一年上半年	
賽諾菲 Sanofi	HER2 (ADC)	第一類 (中國) 孤兒藥資格認定 (美國, 用於GC)  快速審批資格及 突破性治療認證 (美國, 用於UC)	HER2表達 <sup>3</sup> 胃瘰癧**	美國 (FDA)					/			
			HER2表達 <sup>3</sup> 乳腺癌**	美國 (FDA)					/			
			HER2低表達 <sup>3</sup> 乳腺癌	中國 (中國藥監局)						CTR20180876, CTR20161035, CTR20180492, CTR20200646		全球
			HER2低及不表達 <sup>3</sup> 乳腺癌	中國 (中國藥監局)						CTR20192667		
			HER2表達 <sup>3</sup> 膽道癌	中國 (中國藥監局)						CTR20192057		
			HER2表達 <sup>3</sup> 非小細胞肺癌	中國 (中國藥監局)						CTR20190659		
			間皮瘤, 膽管癌, 胰腺癌, 卵巢癌, 肺癌及其他實體瘤	中國 (中國藥監局)						CTR20192142		全球
			肺癌, 乳腺癌及其他實體瘤	中國 (中國藥監局)						CTR20192459		全球
			多種實體瘤	中國 (中國藥監局)						/		全球
			多種實體瘤	中國 (中國藥監局)						/		全球
賽諾菲 Sanofi	VEGF/FGF (融合蛋白)	第一類 (中國)	濕性老年性黃斑病變**	中國 (中國藥監局)					CTR20181975, CTR20192688		全球	
			糖尿病黃斑水腫	中國 (中國藥監局)					/			
			糖尿病視網膜病變	中國 (中國藥監局)						/		

## 業 務

\* 指我們的核心候選藥物。

\*\* 指各個市場中每款核心候選產品最後期的臨床試驗。

† 指註冊性臨床試驗的臨床試驗監管申請編號。

縮略詞：ADC=抗體藥物偶聯物；GC= 胃癌；HiBody =新型雙功能抗體；mAb= 單克隆抗體；SLE= 系統性紅斑狼瘡；UC= 尿路上皮癌

附註：

- (1) FDA已於二零二零年一月向我們提供許可，批准在美國進行泰它西普用於治療SLE的III期臨床試驗，並於二零二零年四月已授予泰它西普快速通道資格。
- (2) HER2表達指以測試評分爲IHC 1+或以上識別的腫瘤細胞HER2狀態。HER2低表達指以測試評分爲IHC 1+或IHC 2+/FISH-識別的腫瘤細胞HER2狀態。HER2不表達指以測試評分爲IHC 0識別的腫瘤細胞HER2狀態。
- (3) 在中國，我們(i)在很大程度上已完成一項II期註冊性臨床試驗，以評估disitamab vedotin作爲治療HER2過表達 (IHC 2+或IHC 3+) 胃癌(GC)的單一療法，及(ii)正進行一項I期臨床試驗，以評估disitamab vedotin與PD-1抑制劑聯合治療HER2表達(IHC 1+、IHC 2+或IHC 3+)GC的療效。
- (4) 在中國，我們正進行(i)一項II期註冊性臨床試驗以評估disitamab vedotin作爲治療HER2過表達 (IHC 2+或IHC 3+) 尿路上皮癌(UC)的單一療法，及(ii)一項Ib/II期臨床試驗以評估disitamab vedotin與PD-1抑制劑聯合治療UC的療效。
- (5) FDA已於二零二零年四月批准我們在美國進行disitamab vedotin的II期臨床試驗。
- (6) 基於二零二零年六月與FDA進行的IND前討論，我們已根據二零二零年九月的II期臨床試驗方案完成向FDA提交GC的IND。
- (7) 我們已於二零一九年八月在中國對治療濕性老年性黃斑病變(濕性AMD) 完成了RC28的I期臨床試驗，並達到主要安全終點。於二零一八年七月，中國藥監局批准我們根據我們的臨床開發計劃及進度進行RC28的I期、II期及III期試驗，且自彼時起並無對我們RC28的臨床試驗提出反對意見。我們現時正在進行RC28的Ib期臨床試驗，進一步評估RC28對治療濕性AMD的療效及安全性。
- (8) 我們計劃於二零二零年下半年在中國開始進行RC28用於糖尿病黃斑水腫的II期臨床試驗。
- (9) 我們計劃於二零二零年下半年在中國開始進行RC28用於糖尿病視網膜病變的II期臨床試驗。
- (10) 我們開發了disitamab vedotin，並獨家擁有其知識產權及全球商業權利，加上由臨床前CRO提供的支援服務。詳情請參閱「業務－我們的核心候選藥物－disitamab vedotin (RC48)－許可、權利和義務」一段。
- (11) 自二零一一年，我們與同濟大學合作進行RC28的發現和臨床前開發。詳情請參閱「業務－合作協議－與同濟大學合作」一段。
- (12) 註冊性臨床試驗(或關鍵性試驗)指在提交藥物上市批准申請前，為證明臨床療效及提供安全性證據而進行的臨床試驗或研究。

我們的產品線主打三種具有高度特異性的核心候選藥物，我們正分別開發用於治療自身免疫、腫瘤科和眼科疾病：

- **泰它西普(RC18)**是一種已提交NDA及處於後期臨床階段的TACI-Fc融合蛋白，靶向與B細胞介導自身免疫性疾病有關的兩個重要細胞信號分子BLyS及APRIL。與其他用於治療SLE針對單一或不同藥物靶點的市售及管線生物療法相比，泰它西普是潛在的同類首創用於治療SLE的BLyS/APRIL雙靶點療法。我們正對該候選藥物開展廣泛的臨床開發計劃，針對多種B細胞介導的、醫療需求未得到滿足或未被充分滿足的自身免疫性疾病。

系統性紅斑狼瘡(SLE)為泰它西普的主要適應症。針對SLE，我們在中國已完成IIb期註冊性研究，泰它西普已經展示了良好的療效及安全性。儘管沒有進行頭對頭的臨床試驗比較，我們的泰它西普和葛蘭素史克的Benlysta (belimumab) 都完成了針對SLE患者的註冊性臨床試驗。根據已經發表的數據，泰它西普在臨床試驗中表現出強大的臨床療效，在治療SLE方面具

## 業 務

有成為同類最佳的潛力。基於IIb期註冊性試驗結果，中國藥監局於二零一九年十一月受理了我們就有條件批准泰它西普用於治療SLE的新藥申請，並考慮到大量未滿足的醫療需求，於二零一九年十二月將該藥納入優先評審。批准將以承諾在泰它西普商業上市後對SLE完成驗證性III期臨床試驗為條件，而我們現時正在招募該項III期臨床試驗的患者。我們預期將於二零二零年第四季度在中國取得上市批准並開始商業化活動。除了SLE之外，我們正積極開展泰它西普在中國針對六類其他B細胞介導自身免疫性疾病的後期臨床試驗，包括(i)兩項分別針對視神經脊髓炎頻譜系疾病(NMOSD)及類風濕關節炎(RA)的註冊性臨床研究，(ii)兩項分別針對IgA腎炎(IgA腎病)及乾燥綜合症(SS)等患者人群龐大但仍缺乏有效治療手段的適應性的II期臨床研究，及(iii)另外兩項分別針對多發性硬化症(MS)及重症肌無力(MG)等難治罕見病的II期臨床研究。

基於我們在中國進行的臨床試驗獲得振奮人心的結果和我們清晰規劃的美國臨床開發策略，泰它西普有潛力成為獲准在美國上市的首個中國創造同類首創生物藥。經過努力，我們已於二零二零年一月進行的II期末會議中上獲得FDA的同意開展泰它西普用於治療SLE的美國註冊性臨床試驗，且FDA已於二零二零年四月授予泰它西普快速通道資格。我們預計將於二零二一年上半年開展全球臨床試驗，覆蓋美國以及可能包括歐洲及其他國家的其他司法權區。有關進一步詳情，請參閱「概要－新冠肺炎疫情的影響」。

- **Disitamab vedotin(RC48)**是已提交NDA的抗HER2抗體－藥物偶聯物(ADC)，針對具有大量未被滿足醫療需求的常見癌症，且是在中國進入臨床開發的首個自主開發ADC。我們就disitamab vedotin正在針對目前尚缺乏治療的常見HER2表達適應症實施差異化開發和商業策略，包括(i) BC以外的HER2表達(IHC 1+或以上)癌症適應症，例如胃癌(GC)和尿路上皮癌(UC)(目前均在中國進行註冊性臨床試驗)，以及(ii) HER2低表達的癌症(IHC 2+/FISH-或IHC 1+)適應症，例如HER2低表達的BC(目前在中國進行註冊性臨床試驗)。這些治療領域中HER2靶向療法競爭相對較少但需求未被滿足，並可大幅擴大disitamab vedotin適用的患者人群。

基於這些設計優勢，disitamab vedotin在GC註冊性臨床研究及UC II期臨床研究中已表現出強大的抗腫瘤活性和良好耐受性。基於有關註冊性臨床試驗的結果，我們向中國藥監局提交了就有條件批准disitamab vedotin用於治療GC的NDA，並於二零二零年八月獲中國藥監局接納及納入優先評審。批准將基於承諾對GC進行批准後驗證性研究而給予。我們計劃在二零二一年上半年向中國藥監局遞交disitamab vedotin治療UC的NDA申請。

## 業 務

憑藉迄今為止我們從中國臨床試驗中觀察到的令人期待的療效及安全性數據，我們正在積極開拓disitamab vedotin的海外臨床試驗機會。在美國，disitamab vedotin已獲得FDA的GC孤兒藥資格認定，且其在美国治療UC的IND申請已獲FDA根據II期試驗方案批准。二零二零年七月及二零二零年九月，FDA分別為disitamab vedotin治療UC授予快速通道資格及突破性治療認證。我們計劃於二零二一年在美国啟動disitamab vedotin治療UC及GC患者的臨床研究。

- **RC28**是用於治療眼部疾病的VEGF／FGF雙靶點融合蛋白，相比其他已上市或者在研的、靶向單靶點或者不同靶點的眼科生物療法，RC28有成為同類首創的潛力。關於相關競爭格局的細節，請參閱「行業概覽－眼科市場」一段。相比單靶點VEGF抑制劑，RC28有潛力通過VEGF及FGF雙通道更有效地抑制與多種眼部疾病有關的非正常血管增生，並可能允許更優的給藥方案。RC28在濕性老年性黃斑病變（濕性AMD）患者的中國I期劑量遞增臨床研究中，表現出良好的安全性。我們已啟動治療濕性AMD的Ib期臨床研究，並計劃於二零二零年下半年在中國啟動治療糖尿病黃斑水腫(DME)及糖尿病視網膜病變(DR)的II期臨床研究。

我們的全面一體化能力由專有研發引擎推動，該引擎由三個專業化平台組成，包括(i)抗體及融合蛋白平台，在此平台上我們正內部開發泰它西普、RC28及RC98（臨床階段PD-L1抗體）；(ii)ADC平台，在此平台上我們正內部開發disitamab vedotin、RC88（臨床階段抗間皮素ADC）、RC108（已提交IND的c-MET ADC）及RC118（IND準備階段的ADC）；及(iii)雙功能抗體(HiBody)平台，我們在此平台上正內部開發三項處於IND準備階段的HiBody化合物（RC138、RC148和RC158）。

我們的聯合創始人、首席執行官兼首席科學官房健民博士，是國內生物製藥行業為數不多的、在生物創新藥從發現到開發再到商業化的整個流程方面擁有成功的往績記錄的企業創始人。房博士是哈佛大學培訓的科學家，在將生物醫學發現轉化為治療方法方面是位有遠見的領導者。他發明了我們的管線中的許多分子，是我們不斷創新的關鍵推動力。此外，我們已組建一支經驗豐富的高級管理團隊，其成員平均擁有逾20年的行業經驗（大部分在美國），並在創新藥物研發、臨床開發及商業化方面擁有成功經驗。

我們的成功也歸因於強大的臨床開發能力和對監管事務的洞察力。在首席醫學官何如意博士的領導下，我們的臨床開發部門有約220名員工。他們遵循嚴格試驗設計和卓越試驗操作，推進我們的全球臨床開發計劃。尤其是，我們的臨床開發團隊經常發現和探索到意料之外的臨床機會，這有機地刺激了我們臨床開發計劃的增長和擴展。

## 業 務

憑藉何博士在美國FDA及中國藥監局所擁有接近20年決策和管理的獨特經驗，我們積累了、並熟知中國、美國及其他地區的監管審查規定及審批程序的大量專業知識。自成立起，我們已提交五種候選藥物的十項IND申請，所有申請均已獲批，包括美國FDA批准的泰它西普及disitamab vedotin的兩項申請。此外，我們已在中國提交泰它西普的NDA並已取得優先評審資格。

我們擁有符合全球GMP標準的生產設施，配有六個2,000升一次性袋式生物反應器，總容量為12,000升。憑藉這些生產能力及經驗，我們已取得自主生產五種候選藥物的成功經驗。我們正在建設新的生產設施，並計劃在二零二一年底之前將總產能擴大至36,000升。為籌備近期泰它西普的上市，我們已組建一支銷售領導團隊，預期將打造一支由約100名在自身免疫領域具有豐富銷售經驗的成員組成的強大銷售及營銷團隊，預計將在商業投產後的第二個12個月期間進一步擴大至200名成員。此外，我們也將在腫瘤領域組建專門的銷售團隊，以籌備disitamab vedotin的商業化。我們預期將於二零二零年底前招募領導團隊，並於disitamab vedotin上市前三個月將銷售團隊擴充至約140名成員。

我們秉持全球視野建立並運營我們的全面一體化能力。我們採用雙市場方法，以同時在中國及其他主要海外市場（特別是美國）開發候選藥物。除為我們的創新候選藥物制定及實施我們的全球臨床開發計劃外，我們的監管事務及商業化團隊已投入大量資源，在國內外主要市場尋求該等產品的監管備案、上市批准及最終成功商業化。此外，我們還積極謀求與全球領先製藥企業結成戰略合作夥伴的機會，以最大化這些潛在同類首創及／或同類最佳藥物產品的臨床及商業價值。

### 我們的優勢

**對B細胞介導自身免疫性疾病具有令人矚目的療效的潛在同類首創、BLyS/APRIL雙靶向、註冊階段融合蛋白泰它西普(RC18)**

泰它西普是一種後期臨床階段、已提交NDA的新型重組TACI-Fc融合蛋白，由我們內部開發，用於治療B細胞介導自身免疫性疾病。泰它西普靶向並中和與B細胞介導自身免疫性疾病有關的兩個重要細胞信號分子，已經展示了良好的療效及安全性。其在這一疾病領域的優勢使我們能夠就其針對醫療需求未得到滿足或未充分滿足的B細胞介導自身免疫性疾病展開豐富的臨床開發項目，也使我們能夠繼續探索和拓展其適應症範圍，相比其他已上市或者在研的、靶向單靶點或者不同靶點的SLE生物療法，泰它西普有成為同類首創、BLyS/APRIL雙靶向SLE療法的潛力。

## 業 務

泰它西普的主要臨床適應症SLE是一種難以治療的系統性自身免疫性疾病，可在人體內引起廣泛的免疫攻擊，對多個器官造成組織損傷，並且是自身免疫性疾病中致死率和致殘率最高的疾病之一。最常見於15歲至44歲之間的女性，SLE患者可能會喪失部分身體和神經機能，這會對患者的社會功能及生活質量造成嚴重的社會經濟負擔。

迄今尚無能有效治癒SLE的療法，目前所有可用的治療方法不是療效有限，就是會給患者帶來嚴重的副作用。由於SLE普遍發生在通常需要終生治療以控制慢性疾病狀況的年輕患者中，因此對有效的SLE治療藥物的醫療需求非常巨大，而在漫長的SLE藥物開發歷史中，此需求一直沒有得到滿足。

我們認為，泰它西普有在不斷增長且尚待開發的全球SLE市場中成為同類最佳治療藥物的潛力。泰它西普的設計相對於競爭藥物（特別是生物藥）的根本優勢和與眾不同之處在於：(i)其雙靶點機制和經過生物信息學優化的結構設計使分子具有更強的生物活性，提高了分子穩定性並有利於工業生產；及(ii)其全人源氨基酸序列可以將不利的潛在免疫原性降至最低。

儘管沒有進行頭對頭的臨床試驗比較，我們的泰它西普和葛蘭素史克的Benlysta (belimumab)都完成了針對SLE患者的註冊性臨床試驗。我們最近在中國完成的IIb期註冊性臨床試驗的結果已經證明泰它西普強大的臨床療效和良好安全性，表明其在SLE領域具有成為同類最佳的潛力。該試驗的主要臨床終點是在第48週實現SRI-4應答的患者比例。SRI-4應答率在該試驗多個劑量的泰它西普治療組(70%至79%)中有統計意義的顯著高於安慰劑組(32%)，這表明在泰它西普治療組中的SLE疾病活動性顯著降低。該試驗中的患者對泰它西普的耐受性普遍良好，在80 mg至240 mg劑量水平的治療組中，嚴重不良事件比率為13%-16%，由於安慰劑組患者的疾病未經治療而繼續進行，安慰劑組的嚴重不良事件比率為16%。

單就SLE而言，我們正在國內外實施泰它西普的全面臨床開發計劃。在中國，我們於二零一九年十月向中國藥監局提交有條件批准泰它西普用於治療SLE的NDA。中國藥監局於二零一九年十一月接納我們的NDA，並於二零一九年十二月授予其優先審評資格。批准將以承諾在商業上市後對SLE完成驗證性III期臨床試驗為條件，我們現時正在招募該項III期臨床試驗的患者。我們預期將於二零二零年第四季度在中國獲得上市批准並開始商業化活動。在美國，我們已於二零二零年一月與FDA進行了II期臨床結束會議，並獲得FDA的同意開展治療SLE的美國註冊性臨床試驗。FDA於二零二零年四月授予泰它西普快速通道資格，有望加快FDA的潛在審批程序。我們預計將於二零二一年上半年開展全球臨床試驗，覆蓋美國以及可能包括歐洲及其他國家的其他多個司法權區，預計該試驗將在我們的臨床項目協調員和世界著名的風濕病學家Joan Merrill博士的監督下開展。如果美國註冊性臨床試驗達到其主要臨床終點，我們計劃在美國為泰它西普提交用於SLE治療的BLA申請。

## 業 務

我們擁有泰它西普的全球開發和商業化權利，為了促進泰它西普的全球成功註冊和商業化推出，我們計劃與全球領先的生物製藥公司就共同開發或對外授權泰它西普，以及在中國境外對泰它西普進行商業化的合作機會進行深入討論。

泰它西普用於治療SLE時展現出的令人期待的療效，支持我們相信其還將能有效治療其他B細胞介導的自身免疫性疾病。我們正對泰它西普運作一項廣泛臨床開發項目，針對除SLE以外的其他六類自身免疫性疾病，並預計將隨著我們深入推進臨床研究而進一步擴大其適應症範圍。在這些適應症中，我們目前正在對泰它西普分別進行針對視神經脊髓炎頻譜系疾病(NMOSD)和類風濕關節炎(RA)的註冊性臨床研究。我們也在同時開展多項II期臨床研究以針對患者人群龐大但仍缺乏有效治療手段的適應症，包括IgA腎炎(IgA腎病)及乾燥綜合症(SS)，和難治罕見病，包括多發性硬化症(MS)和重症肌無力(MG)等。鑑於其在這些以及其他適應症中的潛在臨床價值，我們預見泰它西普會有巨大的整體潛在市場及突出的商業潛力。

### **針對具有大量未被滿足醫療需求的常見癌症已提交NDA的抗HER2抗體 – 藥物偶聯物 *disitamab vedotin(RC48)***

抗體 – 藥物偶聯物(ADC)是腫瘤醫學中在治療潛力方面吸引廣泛注意及投資的分支之一。ADC由相連接的單克隆抗體和細胞毒性藥物構成，可針對性地將高效抗癌藥物導入癌細胞，同時令健康細胞免受傷害，從而提供廣闊的治療窗口。我們的disitamab vedotin，作為一種新型抗HER2 ADC，是中國首個進入臨床研究的自主開發ADC。我們擁有該候選藥物的全球開發和商業化權利，並正在臨床試驗中評估disitamab vedotin治療多種HER2表達（包括HER2低表達）的實體瘤，包括治療胃癌(GC)、尿路上皮癌(UC)及HER2低表達乳腺癌(BC)的三項註冊性研究。在這些癌症類型中，disitamab vedotin有潛力成為中國首個上市的ADC並很有希望把握這些龐大未滿足的市場需求。

HER2是一種重要生物標誌物，在許多不同的組織中有普遍表達，並且其過表達已被認為是多種癌症類型的基因驅動因素。近年來，HER2已經成為全球製藥公司開發ADC的主要靶點之一，HER2陽性／高表達BC (IHC 2+/FISH+或IHC 3+) 持續受到了廣泛深入研究且，是唯一被批准使用抗HER2 ADC治療的癌症類型。但是，在多種其他癌症類型中，如GC、UC、膽道癌(BTC)和非小細胞肺癌(NSCLC)，也觀察到不同水平的HER2表達（包括低表達），BC病例中有近50%觀察到低水平HER2表達 (IHC 2+/FISH-或IHC 1+)，由此表明，抗HER2 ADC在HER2高表達BC之外也具有很大的治療潛力和機會。

我們有策略地開發disitamab vedotin以滿足市場中未滿足的需求，並率先在中國對GC、UC及HER2低表達BC開展臨床試驗。這些治療領域中HER2靶向療法競爭相對較少但需求未被滿足，並可大幅擴大disitamab vedotin的適用患者人群。

## 業 務

disitamab vedotin相對與其競爭的藥物及候選藥物的主要優勢及區別在於其「質量源於設計」的分子結構。尤其是，disitamab vedotin擁有具有高HER2親和力的新型人源化抗體(disitamab)，這使得disitamab vedotin對HER2低表達癌症具有強大的抗腫瘤作用。disitamab vedotin還使用了一種強效且有較高膜穿透性的細胞毒性藥物，使之對周圍的腫瘤細胞具有強大的旁殺效應（不論其HER2表達水平）。其也使用了一種可裂解的连接子，沒有溶酶體耐藥性，可以在disitamab vedotin靶向HER2表達的腫瘤細胞並被腫瘤細胞內吞後，在溶酶體中釋放出細胞毒素。

實際上，disitamab vedotin在臨床試驗中已在GC和UC患者中表現出強大的抗腫瘤活性。截至二零二零年六月二十二日，在GC的II期註冊性臨床試驗中，對於127名曾接受過二線化療治療的HER2過表達(IHC 2+或IHC 3+)GC或GEJ癌症患者，disitamab vedotin實現獨立評審委員會(IRC)評估的確認客觀緩解率(ORR)為24.4%，無進展生存期(PFS)中位數為4.1個月以及總生存期(OS)中位數為7.6個月。二零一九年六月，我們在伊利諾伊州芝加哥市舉行的ASCO 2019上展示了disitamab vedotin治療二線UC的初步II期臨床研究的積極臨床數據。在此項對43名HER2過表達(IHC 2+或IHC 3+)二線UC患者的研究中，disitamab vedotin的最佳ORR為60.5%(26/43)，確認ORR為51.2%，中位PFS為6.9個月。比較而言，在報道的研究中，PD-1/PD-L1療法在二線UC患者中的ORR介於20-30%之間，中位PFS為二至三個月。儘管這些並非頭對頭研究，但我們認為透過比較仍可得出有價值的見解。該結果表明先前治療失敗的GC及UC患者（有較高未滿足醫療需求的人群）對disitamab vedotin有着具有臨床意義的應答。此外，disitamab vedotin也在該等試驗中表現出良好的安全性。

我們正在對disitamab vedotin進行一系列針對多種HER2表達癌症類型的臨床開發項目。在中國，我們目前正在進行評估disitamab vedotin治療GC和UC的註冊性臨床試驗。基於有關註冊性臨床試驗的結果，我們已向中國藥監局提交就有條件批准disitamab vedotin用於治療GC的NDA，並於二零二零年八月獲中國藥監局接納及納入優先評審。我們計劃在二零二一年上半年向中國藥監局遞交disitamab vedotin治療UC的NDA申請。此外，我們已取得中國藥監局批准，可進行disitamab vedotin治療HER2低表達BC的III期臨床試驗，目前正在為本次臨床試驗招募患者。

憑藉我們在中國臨床試驗中獲得的顯著療效及良好的安全性數據，我們正在積極開拓disitamab vedotin的海外臨床試驗機會。在美國，FDA已批准disitamab vedotin在美國用於治療UC的II期臨床試驗，我們計劃於二零二一年第一季度啟動該項II期臨床試驗。二零二零年七月及九月，FDA分別為disitamab vedotin治療UC授予快速通道資格及突破性治療認證。Disitamab vedotin也已獲得FDA發出的用於治療GC的孤兒藥資格認定。同時，基於二零二零年六月與FDA進行的IND前討論，我們已根據二零二零年九月的II期臨床試驗方案完成向FDA提交GC的IND，並計劃於二零二一年上半年在美國啟動此試驗。

## 業 務

阿斯利康於二零一九年三月承諾向其日本合作夥伴第一三共支付高達69億美元以獲得共同開發及共同商業化trastuzumab-deruxtecan (DS-8201，一種HER2靶向ADC藥物，已於二零一九年十二月獲得FDA批准用於治療HER2陽性／高表達BC) 的權利，由此可見後期臨床階段的HER2靶向ADC藥物，尤其是幾款靶向多種不同HER2表達水平的實體瘤的ADC藥物（包括我們的disitamab vedotin），具有巨大的商業價值。為支持我們開發及商業化disitamab vedotin的全球策略，並鑑於全球有巨大的潛在患者群體，我們或會考慮在中國以外地區尋求國際合作的機會。

### **具有巨大市場潛力的針對眼科疾病的潛在同類首創的VEGF/FGF雙靶向融合蛋白(RC28)**

RC28是可同時靶向血管內皮生長因子(VEGF)和成纖維細胞生長因子(FGF)的一款融合蛋白，相比其他已上市或者在研的、靶向單靶點或者不同靶點的眼科生物療法，RC28有成為同類首創的潛力。我們正在開發RC28，用於治療難以治療的眼科疾病，包括濕性老年性黃斑病變（濕性AMD）、糖尿病黃斑水腫(DME)及糖尿病視網膜病變(DR)。由於當前用於濕性AMD和DME的標準療法均為VEGF單靶點藥物，因此我們認為RC28可通過同時抑制VEGF和FGF信號通路，有潛力成為一款具有良好療效和安全性的差異化的生物藥。

AMD是一種以視網膜血管異常生長為特徵的醫學疾病。濕性AMD是AMD的最嚴重形式，是全球老年患者失明的主要原因。根據弗若斯特沙利文的資料，二零一九年中國和美國的濕性AMD患者人數分別達到3.6百萬和1.8百萬，預計到二零三零年該數字將分別增長到4.9百萬和2.1百萬。隨著全球人口的老齡化，這個治療領域代表了一個巨大的市場，具有巨大的增長潛力。在中國和美國，目前獲准用於濕性AMD的生物治療藥物包括雷珠單抗、阿柏西普、康柏西普及布羅魯珠單抗，所有這些都是VEGF單靶點生物藥。

我們的聯合創始人、首席執行官兼首席科學官房健民博士是conbercept（一種抗VEGF融合蛋白，是中國首個獲准用於濕性AMD的國產生物藥物）的發明者。根據弗若斯特沙利文的資料，conbercept在二零一九年的銷售額達到人民幣12億元。憑藉房博士在開發conbercept方面的成功經驗，我們設計並使RC28具有差異性，並通過以下方面獲得競爭優勢：

- (i) 雙重靶向機制克服了單靶點VEGF拮抗劑所面臨的主要挑戰，即當VEGF單通路被抑制時其他促血管生成因子的表達上調；及
- (ii) 由於RC28具有較長半衰期的藥物代謝動力學特性，因此有實現頻次更低的給藥方案的潛力，這可能會降低治療成本及提升依從性。

## 業 務

在中國的一項I期臨床研究中，RC28證明了它在單次劑量不超過2 mg時在濕性AMD患者中的安全性。基於該I期臨床研究的令人鼓舞的結果，我們已開始在濕性AMD患者中進行Ib期臨床試驗，並計劃進一步評估RC28在治療其他常見眼部適應症（例如DME及DR）中的作用，從而解決更大患者群體的醫療需求。

### **專有的研發引擎尋求科學突破，以研發出創新的潛在同類最佳／同類首創療法**

我們已打造了世界級的自主創新研發引擎，涵蓋生物學發現、靶點篩選及驗證、藥物發現、研究及開發。我們的研發引擎由三個可提供不同新型生物療法的專門平台組成，包括：

- (1) 一個抗體及融合蛋白平台，專注於通過我們的內部研究產生新型單克隆抗體及融合蛋白。我們可採用各種技術自主產生高親和力的單克隆抗體，包括鼠類雜交瘤、人類B細胞cDNA噬菌體展示抗體庫及美洲駝納米抗體噬菌體展示抗體庫。我們在Fc融合蛋白的生物信息學輔助蛋白設計及工程方面擁有廣泛能力。我們採用雜交瘤技術將抗體序列人源化以產生鼠源抗體。我們已使用該等技術產生多種單克隆抗體分子，當中部分已進入臨床前開發階段成為候選藥物或用於輔助診斷試劑盒；
- (2) 一個ADC平台，具有完全集成的自主能力，涵蓋ADC開發及生產的整個過程（包括抗體合成、連接子及化療有效載荷）。就各ADC候選藥物而言，我們會篩選多種偶聯方法、連接子及有效載荷的組合，以優化分子組成。我們已開發專有Thiel-bridge偶聯技術，以產生更為同質的ADC產品，以改善藥理作用並增加治療窗口。我們還擁有用於整個ADC生產過程（包括抗體生產，有效載荷、連接子及有效載荷連接子的合成，ADC偶聯及灌裝／封裝）的、符合全球GMP標準的生產設施；及
- (3) 一個雙功能抗體(HiBody)平台，具有針對未來開發潛力巨大的下一代雙功能抗體的前沿設計及工程能力。此雙功能抗體(HiBody)技術乃基於新型分子形式，可廣泛用於生成各種雙特異性抗體。通過採用該新型分子形式，我們已構建多種雙功能抗體，並有三種在研候選藥物（RC138、RC148及RC158）處於IND準備階段。對於許多雙特異性抗體平台而言，可生產性是經常導致項目失敗的一個關鍵問題。我們的HiBody產品在我們的系統中顯示出高表達水平，且產品產出通常與常規抗體相似。該HiBody平台的產品具有同質性，易於適應我們的生產過程。我們已為HiBody的分子形式提交發明專利申請，專利主張較廣。

## 業 務

憑藉我們自有的研發平台，我們的團隊策略性地專注於研究及開發具有同類首創／同類最佳潛力的新型生物藥。我們在上海設立新的研發中心，作為我們在中國進行新藥研發的主要樞紐，幫助我們發掘和利用中國最好的研發人才庫。我們也計劃在美國加利福尼亞州設立早期藥物研發中心，這將有助於我們尋找和開發最前沿的早期項目。上海及加利福尼亞州研發中心的主要功能是從事臨床前生物候選藥物的研究及發現。假如我們決定進入IND階段，這些臨床前資產可能會添加至我們的產品管線中。一旦這些候選藥物進入臨床階段，我們在中國的團隊將繼續進行臨床開發。這些研發中心之間的緊密合作及互動，將幫助我們在全球範圍內加強和增強我們的創新藥物開發能力。房博士具備在知名研究機構及生物製藥公司成功開發創新生物藥的豐富經驗，在他的領導下，截至最後實際可行日期我們的研發團隊包括超過390名成員，包括生物藥開發涉及的所有主要職能。截至最後實際可行日期，我們研發團隊中59%的成員擁有生命科學相關專業的碩士或博士學位。

利用我們的專有平台，我們的研發團隊開發出一條完善的產品管線，涵蓋超過十種新型生物候選藥物，用於治療在中國及全球有大量未滿足醫療需求的難治性疾病，包括自身免疫性疾病、腫瘤及眼科疾病。在這些候選藥物中，我們開發了五款臨床階段候選藥物，分別處於不同的臨床開發階段，從而確保未來幾年內有穩定的市場投放。這五種候選藥物已經或目前正進行逾30項臨床試驗，涵蓋17種適應症。除了我們的三個核心候選藥物泰它西普、disitamab vedotin及RC28外，我們也正在進行早期臨床研究，以評估RC88（一種抗間皮素ADC）和RC98（一種創新PD-L1單克隆抗體），二者均靶向實體瘤且具備用於聯合療法的潛力。

我們的研發引擎使我們能夠開發出在靶點及設計上具有創新特色的臨床前候選藥物，給予我們可預見的上升潛力。我們的管線中有三個臨床前候選藥物是在我們專有的HiBody平台上發現及開發的創新雙功能抗體。其中進度最領先的候選藥物RC138是由單克隆抗體及誘餌受體組成的下一代雙功能融合蛋白，且其目前正在開發用於治療多種實體瘤。我們預計於二零二一年在中國提交RC138的IND申請。

此外，在我們尋求並轉化尖端生物科學及醫學的過程中，我們積極尋求並利用與頂尖學者及科研機構的合作機會。自二零一一年一月起，我們已與中國頂級研究機構同濟大學就研發RC28建立學術合作關係並簽訂了聯合開發協議。通過此項合作，我們開發並優化了VEGF/FGF雙靶向融合蛋白，並解決了開發過程中的諸多挑戰。RC28現正在中國進行濕性AMD Ib期臨床試驗。

---

## 業 務

---

### 全面系統的自主生物醫藥創新能力使本公司可以高效地實現從實驗室開發到商業化應用

我們已建立全面集成、端至端的生物醫療能力，涵蓋了所有關鍵的生物藥物開發功能，不僅包括早期藥物發現及開發，也包括臨床開發、監管事務、生產及商業化。這些功能的全面集成使我們得以高效地進行候選藥物從實驗室到臨床應用的生物醫藥創新，也使我們能夠識別及解決潛在的臨床、生產及商業機遇以及早期開發過程中的問題，因此，我們可專注於研究最具潛力成為臨床有效、成本效益高及商業上可行的藥物的分子。我們的平台也使我們得以進行過程驗證及產品生產，保持質量控制的一致性，並快速重新部署資源，以優先支持我們更有希望的候選藥物及開發項目。

我們的成功很大程度上取決於我們強大的臨床開發能力及我們的創新藥物的出色臨床結果。我們通過嚴格的試驗設計及卓越的試驗運作實現了這些目標。在我們的首席醫學官何如意博士的帶領下，截至最後實際可行日期我們全面集成能力的臨床開發功能由約220名員工組成。該團隊管理我們的臨床試驗，並開展了一整套臨床開發活動，包括臨床試驗的設計、實施以及試驗數據的收集及分析。我們對臨床試驗的這些關鍵環節保持控制及監督，同時與全球知名CRO保持合作以開展試驗。我們也採用內部轉化醫學研究來發現及驗證生物標誌物，指導患者篩選，監測臨床試驗中的治療反應及分析臨床數據以指導臨床前研究的設計及執行。更重要的是，我們的臨床開發團隊能發現並開拓出通常無法預料的臨床機會。例如，泰它西普在NMOSD中的應用及disitamab vedotin在UC（屬於其他HER2表達適應症）中的應用是在產品各自的早期臨床開發過程中被發現並拓展的，且目前對解決尚未滿足的醫療需求已表現出巨大潛力。

為支持我們豐富的產品線的全球臨床開發策略，我們建立了一支經驗豐富的監管事務專家團隊，他們在與全球藥品監管機構進行溝通及合作方面具有豐富的經驗。憑藉何博士在美國FDA及中國藥監局擔任領導職務近20年的獨特經驗，我們得以積累豐富的專業知識並熟悉國內外的監管審查規定及程序，包括批准及執行在美國及歐洲的註冊性臨床試驗。自成立以來，我們已為五種候選藥物提交了十項IND申請，所有申請均已獲批，包括獲美國FDA就泰它西普及disitamab vedotin批准的兩項IND申請。基於與FDA的有效溝通，我們使FDA同意跳過泰它西普及disitamab vedotin在美國的早期臨床研究，並批准我們的IND申請以進行泰它西普的III期臨床試驗及disitamab vedotin的潛在註冊性臨床試驗。此外，中國藥監局已於二零一九年十一月受理我們在中國就泰它西普提交的NDA，並於翌月授出優先審評資格。

---

## 業 務

---

我們行業領先的生產能力擁有符合全球GMP標準的頂級生產設施，配備六個2,000升一次性袋式生物反應器，總容量為12,000升，以進行大規模重組蛋白生產。我們現有用於商業化生產的GMP設施的年產量高達230萬瓶抗體及高達150萬瓶ADC。憑藉該等能力及經驗，我們內部擁有生產五種候選藥物的成功經驗。

為籌備泰它西普預期的商業化，我們正在建立強大的銷售及營銷團隊，預計該團隊將由約100名成員組成，他們在自身免疫領域具有豐富的銷售經驗。在我們開始將泰它西普投放市場後，預計該團隊將於第二個12個月期間進一步擴大至200名成員。我們也將建立一個專門的團隊，以籌備近期disitamab vedotin的上市。我們計劃在二零二零年底前招募銷售的管理團隊，並在disitamab vedotin正式商業化三個月之前將銷售團隊擴展至約140人。此外，我們從管理團隊建立及運營榮昌製藥（我們的戰略合作夥伴及中國領先的製藥公司）的成功經驗中受益匪淺。除其他寶貴資產以外，我們的管理團隊還為我們帶來了近30年的豐富的運營、管理及商業化經驗、資源及專業知識，其中市場觸及和分銷資源尤為珍貴，可以幫助加快建立我們自己的商業化基礎設施。

我們以全球視野為業務運營及藥品打造我們的全面一體能力。在我們的主要產品（包括泰它西普及disitamab vedotin）的令人鼓舞的臨床結果及廣闊的潛在市場的鼓勵下，我們的臨床開發團隊目前正在為這些產品實施全球臨床開發計劃。同時，我們的監管事務及商業化團隊已投入大量資源，以尋求這些產品在中國境內外主要市場的監管備案、營銷許可及最終成功進行商業上市。最後，我們的管理團隊一直在積極尋求與全球領先製藥公司的戰略合作機會，以最大限度地提高這些潛在的同類首創及／或同類最佳藥品的臨床及商業價值。

***公司的管理團隊具備豐富的行業經驗及專業科學知識，並獲得頂級醫療投資者的支持***

我們由擁有逾20年的行業經驗，並在創新藥物研發、臨床開發及商業化方面擁有成功經驗的管理團隊領導。

房健民博士是我們的聯合創始人、首席執行官兼首席科學官，擁有逾20年的生物製藥研發方面的豐富經驗及逾40項藥物發明專利。房博士獲得加拿大Dalhousie University的生物學博士學位，並接受了哈佛醫學院的博士後培訓。在其眾多職務中，其中一項為中國「重大新藥創制」國家科技重大專項總體專家組成員。房博士也是我們的核心產品（包括泰它西普、disitamab vedotin和RC28）以及康柏西普（中國首個自主

---

## 業 務

---

研發的濕性AMD生物藥)的發明者。康柏西普於二零一三年獲批用於治療濕性AMD，並於二零一七年獲批用於治療繼發於病理性近視的脈絡膜新生血管(pmCNV)生長，二零一九年其佔有中國抗VEGF療法40%以上的市場份額。房博士是國內生物製藥行業為數不多的具有從新藥發現到成功商業化經驗的企業創始人。

王威東先生是我們的聯合創始人及董事長，擁有25年製藥領域的創業、運營及管理經驗。王先生創立及管理榮昌製藥，該公司是一家從事傳統中藥開發、生產、營銷及銷售的頂尖中國製藥公司。自一九九七年以來，王先生一直致力於使本公司進入創新生物藥開發領域。王先生被評為中國山東省傑出貢獻企業家，並當選中國第十三屆全國人民代表大會代表。

傅道田博士是我們的總裁，曾任麗珠醫藥集團的副總裁兼執行董事，也曾擔任珠海市麗珠單抗生物技術有限公司(一家生物藥開發公司)的總經理。他在麗珠領導生物藥開發工作，包括成功提交1個NDA以及領導多個臨床開發項目。傅博士在美國生物製藥行業工作28年後返回中國。一九九八年至二零一二年期間，他擔任Genzyme Corp.的研發副總裁，Genzyme Corp.是全球五大生物技術公司(後來被賽諾菲收購)之一。在此期間，傅博士負責臨床階段項目的CMC開發，並直接參與了五種主要生物藥的全球啟動以及多項研發項目的臨床開發。傅博士獲中國山東大學B.S.學位，並於愛荷華州立大學獲得博士學位。

何如意博士是我們的首席醫學官，也是中國在藥品的臨床開發及全球監管制度領域最權威的專家之一。他曾在美國FDA及中國藥監局工作近20年，其中在FDA工作逾17年，曾擔任多個戰略領導職務，並主持過多個起草並最終確定醫藥行業準則的工作組。何博士也參與制定多個治療領域的FDA指南。在中國，何博士曾任中國藥監局藥品審評中心(CDE)的首席科學家，推動了多項重要的政策改革。除在FDA及中國藥監局中擔任決策職務外，何博士也通過在美國及中國審查及批准多項IND及NDA而獲得第一手經驗。何博士為一位高產學者，在藥物監管科學及內科領域發表過20多篇研究論文及摘要。何博士自中國醫科大學取得醫學學位，並在華盛頓特區的霍華德大學醫院完成內科見習醫師及住院醫師的培訓。何博士曾在馬里蘭州貝塞斯達的國家衛生研究院(NIH)的糖尿病和消化和腎臟疾病國家研究所(NIDDK)接受臨床研究培訓。何博士為通過資格認證的美國內科執業醫師。

---

## 業 務

---

我們也建立了科學顧問委員會，目前由研發領域的五位知名教授及關鍵意見領袖組成，包括裴鋼博士、房健民博士、何如意博士、Marsha A. Moses博士及Lorne Babiuk博士。科學顧問委員會成員定期與我們會面或溝通，並向我們提供諮詢服務，包括關於我們業務策略和目標的建議、與我們研發計劃有關的學術更新和技術見解、與創新藥物靶點、機制和模式有關的建議，以及有關新藥開發項目的意見，以及生物製藥的市場數據和情報。

裴博士是GPCR研究領域的世界著名學者、中國科學院院士、同濟大學前任校長及中國科學院上海生命科學院前任院長。憑藉逾150篇在國際學術期刊發表的科研論文，裴博士在中國及全球多個專業協會任職，包括中國細胞生物學學會、世界科學院、中藥全球化聯盟，也擔任著名的科學雜誌《細胞研究》的總編輯。

Moses博士是哈佛醫學院的Julia Dyckman Andrus教授及波士頓兒童醫院血管生物學項目的主任。Moses博士曾在《科學》、《新英格蘭醫學期刊》、《細胞》、《PNAS》及《自然通訊》等期刊上發表論文，並為我們理解調節腫瘤發展及演進的生化及分子機制做出重大貢獻。Moses博士被《美國國家癌症研究所雜誌》評為生物標誌物醫學領域的先驅，並被選入美國國家科學院的醫學研究所（美國國家醫學院）。

Babiuk博士是加拿大科學家以及免疫學、發病機制、病毒學、分子病毒學和疫苗學的全球權威。他是阿爾伯塔大學(University of Alberta)的前研究副校長及薩斯喀徹溫大學(University of Saskatchewan)疫苗及傳染病組織的前主任。Babiuk博士已發表500多篇論文並培訓100多名博士及博士後研究員。Babiuk博士被授予或成為加拿大皇家學會會員、薩斯喀徹溫省功績勳章、加拿大官員榮譽勳章及蓋爾德納基金會懷特曼獎以及許多其他榮譽和獎項。

我們的股東包括頂級的醫療保健投資者，包括Lilly Asia Ventures、清池資本等全球知名機構投資者及知名境內投資者，他們為我們提供了行業專長及連接國內及全球製藥行業的重要節點。

### 我們的戰略

我們的使命是，針對自身免疫、腫瘤、眼科等重大疾病領域，發現、開發、生產及商業化創新性生物藥物，滿足全球患者尚未被滿足的醫療需求。我們的願景是成為全球生物製藥行業的領軍企業。為此，我們計劃實施以下策略。

---

## 業 務

---

快速推動現有管線產品的開發和商業化進程，主要專注於核心產品獲批上市並實現商業銷售。

泰它西普(RC18)於二零二零年第四季度獲批在國內上市用於治療SLE，正式開啟商業化之路。

泰它西普是一種潛在的同類首創BLyS/APRIL雙重靶向生物藥，針對與B細胞調節的自身免疫性疾病，具有成為同類最佳的潛力。其用於治療SLE的NDA申請已於二零一九年十一月獲CDE受理，並於次月被納入優先審評，預計將於二零二零年第四季度獲得有條件的上市許可並實現銷售。我們已啟動該產品上市前的準備工作。我們已組建營銷領導團隊，並且預期在二零二零年底前建立一支100人左右規模的營銷隊伍，由自身免疫性疾病領域的資深專業人士組成。

與此同時，我們還將持續推進泰它西普其他適應症的臨床試驗，包括NMOSD（罕見病）、RA、IgA腎病、SS、MG（罕見病）及MS（罕見病）等，爭取早日獲批使用，並借此建立起在中國市場自身免疫性疾病市場的綜合競爭優勢。

推進disitamab vedotin(RC48)針對多種實體瘤的臨床開發，爭取早日實現商業化。

disitamab vedotin是一種與標準治療手段相比，有成為同類最佳潛力的HER2 ADC藥物，與標準療法相比，具有同類最佳的潛力。我們在很大程度上已完成GC適應症在中國的註冊性臨床研究，及向中國藥監局的CDE提交有條件批准的NDA，並於二零二零年八月獲中國藥監局接納及納入優先評審。我們將於二零二零年下半年完成UC適應症的註冊性臨床試驗的病例入組，並且計劃於二零二一年上半年遞交NDA。此外，我們也將按計劃推進針對HER2低表達BC III期臨床研究及其他實體瘤的臨床試驗。我們正着手組建專業的腫瘤藥物銷售團隊，計劃在disitamab vedotin正式商業化三個月之前建立一個約140人的銷售團隊。

推進RC28針對多種眼科疾病的臨床研發。

RC28是一種新一代雙靶向VEGF和FGF抑制劑，由我們的聯合創始人、首席執行官兼首席科學官以及康柏西普原創發明人房健民教授設計發明。其被開發用於治療濕性AMD、DME、DR和其他潛在適應症。該產品是全球第一個進入臨床試驗的VEGF/FGF雙靶向的候選藥物，通過同時抑制VEGF和FGF信號通路，其有潛力成為具有良好臨床療效及安全特性的差異生物療法。我們目前正在進行濕性AMD的Ib期臨床試驗，及計劃於二零二零年下半年在中國啟動分別針對DME及DR的II期臨床試驗。

## 業 務

依托自身突出的臨床研究開發能力，持續推進其他產品的臨床試驗。

截至最後實際可行日期，我們有一支約220人的臨床開發團隊，經驗豐富，資源充沛。除開發核心產品外，我們也正在進行RC88（一種新型抗間皮素ADC藥物）和RC98（一種創新PD-L1單克隆抗體）的臨床試驗，並且將進行探索其聯合用藥的臨床試驗，開發出其臨床價值和潛力。

依托我們先進、可靠的專有技術平台，我們得以持續不斷地豐富產品管線。我們多年來建設了抗體融合蛋白、ADC、雙特异性抗體(HiBody)等技術平台，並開發出了上述核心產品和管線中的其他產品。我們將持續利用這些技術平台，設計並創造具有創新機制及新靶點的新分子，從而使我們能充實產品管線，並且我們計劃每年有1-2個候選藥物提交IND申請以確保我們的可持續發展。

### 有計劃、有步驟地實施國際化戰略

成為全球生物製藥行業的領軍企業是我們的願景。為了實現這個戰略目標，我們決心做好以下工作。

積極開展核心產品的全球多中心臨床試驗。

鑑於我們產品的全球化規劃和整體的全球戰略，開展我們產品的全球多中心臨床試驗是我們的必由之路。

- **泰它西普**：二零二零年一月FDA與我們召開交流會，依據我們在中國申報SLE的NDA臨床試驗數據，批准我們在美國進行SLE的全球臨床試驗。二零二零年四月十五日，FDA授予泰它西普快速通道資格。我們也在和EMA進行溝通並提交了在歐洲開展SLE臨床試驗的申請。我們計劃在二零二一年上半年在美國以及可能包括歐洲及其他國家等其他司法權區開展全球多中心臨床試驗。同時我們還要按計劃進行其他幾個適應症的全球多中心II/III期臨床試驗，爭取早日獲得上市許可。
- **disitamab vedotin**：該產品在二零一八年七月獲得FDA授予GC孤兒藥認定。針對UC，我們於二零一九年十二月與FDA舉行IND前溝通會，FDA於二零二零年四月批准II期臨床試驗。據此，我們計劃在二零二一年第一季度內啟動HER2表達的UC全球臨床試驗。同時，根據於二零二零年六月與FDA進行的IND前討論，我們已於二零二零年九月基於II期試驗方案向FDA

---

## 業 務

---

完成提交針對GC進行的IND，且我們計劃於二零二一年在美國開展試驗以尋求早日獲批。另外，HER2低表達BC等其他適應症的全球多中心臨床試驗也在考慮和計劃之中。

- 對於包括RC28在內的其他新型候選藥物管線產品，我們都有未來着眼於全球佈局的臨床試驗開發策略。未來我們也將根據各候選藥物的開發進度，適時提交IND申請，開展全球多中心臨床試驗，發掘臨床價值，實施全球化戰略。
- 我們正在着手組建一支由首席醫學官(CMO)何如意博士領導的具有豐富全球多中心臨床試驗經驗的強大的臨床運營團隊，通過與跨國合作夥伴、CRO公司及主要研究人員緊密合作，按計劃、高質量完成臨床試驗工作。

*實施全球註冊策略，推動產品實現全球商業化目標。*

推進管線產品的全球註冊規劃，是實現國際化戰略的關鍵一環。因此我們正建立以何如意博士為核心的海內外監管事務專家團隊，對管線中的所有產品按照其所處的不同階段逐個做出全球註冊策略和具體工作計劃，國內、國際統籌安排，系統推進，及時遞交IND、NDA/BLA申請，促進候選藥物盡早進入臨床試驗並順利上市。同時我們也計劃加強對知識產權的保護，按計劃對管線項目做好在全球主要市場的專利申請及保護工作。

*積極尋求與跨國製藥公司的商業合作，實現管線產品臨床及商業價值的最大化。*

泰它西普和disitamab vedotin這兩個核心產品均屬於潛在同類首創／同類最佳候選藥物，臨床價值和商業潛力巨大。我們正在與在戰略資源高度匹配的全球領先跨國製藥公司積極溝通，創造進行戰略合作的機會，力爭獲得合理的商業收益，促進產品在全球早日實現臨床應用。我們正在配置行業經驗豐富、精明強幹的國際商務團隊，除了完成上述兩項核心產品的商務洽談之外，還將把管線中的其他項目推介到國際市場，並開展目標產品的引進和國內市場的合作。

---

## 業 務

---

*擴張全球佈局，全面提升新藥研發能力。*

本公司的核心能力就是針對新靶點、新機制，發明、發現新分子並一直研究開發成藥品，並且已經取得了有目共睹的好成績。今後我們要一如既往地加強這方面的能力建設，計劃在美國加利福尼亞州建設一個研發中心，充分利用美國在人才、技術、信息、供應等方面的優勢，專注於生物藥物的早期發現，不斷豐富研發管線，持續推出具有國際競爭力的重磅產品。同時我們還要強化煙台總部、上海研發中心、美國研發中心的協同作用，科學佈局，合理分工，齊頭並進，大幅提升新藥研發能力。

*擴大生產能力，以滿足全球臨床研究和商業化的需求*

由於煙台地方政府重視生物製藥企業，投資環境良好，土地、人力供應充足，成本相對較低，我們相信我們處於生產大分子生物藥的理想地點。我們計劃將國內產品和國際臨床試驗的、符合全球GMP標準的生產供給基地放在煙台總部。我們擬將抗體生產規模增加至二零二一年的36,000升及二零二五年的80,000升。我們已於二零二零年第一季度購買了總面積為81,038平方米的土地使用權，並已啟動新生產設施的工程建設。按工程項目進度，我們計劃將於二零二二年前完成新生產設施第一階段的建設，並由該新設施生產泰它西普全球多中心臨床試驗產品，我們也預期於二零二五年前完成整個工程項目。於新設施竣工後（連同我們現有的生產設施），我們計劃將抗體生產規模擴大至年產抗體針劑930萬支及年產ADC針劑750萬支。我們將根據管線產品的研發和商業化進程，合理控制工程進度。

---

## 業 務

---

### 我們的候選藥物

我們主要在自身免疫性疾病、腫瘤科及眼科治療領域戰略性地專注於發現、研究及開發（研發）和商業化創新的生物藥。憑藉我們強大的藥物發現、研究及開發能力，我們建立了擁有超過十種候選藥物的完善產品線。在我們的候選藥物中，五種已進入臨床試驗，正在針對17種適應症進行臨床試驗。我們五種臨床階段候選藥物中有兩種，即新型TACI-Fc融合蛋白泰它西普及新型抗HER2抗體－藥物偶聯物(ADC) disitamab vedotin現正通過共六項針對不同適應症的註冊性臨床試驗進行評估，兩種候選藥物均展示出成為同類首創及／或同類最佳療法的潛力。就泰它西普而言，我們已在中國提交用於治療首種適應症(SLE)的NDA，且中國藥監局已於二零一九年十一月接受NDA，並於次月被納入優先評審。就disitamab vedotin而言，我們已在中國就其用於治療GC提交NDA，並於二零二零年八月獲中國藥監局接受及納入優先評審。

利用十多年來積累的技術及行業知識，我們建立了生物製藥發現和研發平台，成為我們不斷創新的基礎。我們的發現及研發平台由三個專有的專業平台組成，包括抗體及融合蛋白平台、ADC平台及雙功能抗體(HiBody)平台。依托該等平台，我們已建立完善的候選藥物產品線，而我們的候選藥物均為生物藥。下圖闡述我們截至最後實際可行日期的產品線並概述臨床階段候選藥物及選定IND準備階段候選藥物的開發狀態：



## 業 務

- \* 指我們的核心候選藥物。
- \*\* 指各個市場中每款核心候選產品最後期的臨床試驗。
- † 指註冊性臨床試驗的臨床試驗監管申請編號。

縮略詞：ADC=抗體藥物偶聯物；GC=胃癌；HiBody =新型雙功能抗體；mAb= 單克隆抗體；SLE= 系統性紅斑狼瘡；UC= 尿路上皮癌

附註：

- (1) FDA已於二零二零年一月向我們提供許可，批准在美國進行泰它西普用於治療SLE的III期臨床試驗，並於二零二零年四月已授予泰它西普快速通道資格。
- (2) HER2表達指以測試評分爲IHC 1+或以上識別的腫瘤細胞HER2狀態。HER2低表達指以測試評分爲IHC 1+或IHC 2+/FISH-識別的腫瘤細胞HER2狀態。HER2不表達指以測試評分爲IHC 0識別的腫瘤細胞HER2狀態。
- (3) 在中國，我們(i)在很大程度上已完成一項II期註冊性臨床試驗，以評估disitamab vedotin作爲治療HER2過表達 (IHC 2+或IHC 3+) 胃癌(GC)的單一療法，及(ii)正進行一項I期臨床試驗，以評估disitamab vedotin與PD-1抑制劑聯合治療HER2表達(IHC 1+、IHC 2+或IHC 3+)GC的療效。
- (4) 在中國，我們正進行(i)一項II期註冊性臨床試驗以評估disitamab vedotin作爲治療HER2過表達 (IHC 2+或IHC 3+) 尿路上皮癌(UC)的單一療法，及(ii)一項Ib/II期臨床試驗以評估disitamab vedotin與PD-1抑制劑聯合治療UC的療效。
- (5) FDA已於二零二零年四月批准我們在美國進行disitamab vedotin的II期臨床試驗。
- (6) 根據於二零二零年六月與FDA進行的IND前討論，我們已於二零二零年九月基於II期試驗方案向FDA完成提交針對GC進行的IND。
- (7) 我們已於二零一九年八月在中國對治療濕性老年性黃斑病變(濕性AMD) 完成了RC28的I期臨床試驗，並達到主要安全終點。於二零一八年七月，中國藥監局批准我們根據我們的臨床開發計劃及進度進行RC28的I期、II期及III期試驗，且自彼時起並無對我們RC28的臨床試驗提出反對意見。我們現時正在進行RC28的Ib期臨床試驗，進一步評估RC28對治療濕性AMD的療效及安全性。
- (8) 我們計劃於二零二零年下半年在中國開始進行RC28用於糖尿病黃斑水腫的II期臨床試驗。
- (9) 我們計劃於二零二零年下半年在中國開始進行RC28用於糖尿病視網膜病變的II期臨床試驗。
- (10) 我們研發disitamab vedotin並獨有其知識產權及全球商業化權利，並由臨床前CRO提供支援服務。詳情請參閱「業務—我們的核心候選藥物—disitamab vedotin(RC48)— 許可、權利和義務」一段。
- (11) 自二零一一年起，我們與同濟大學合作發現及開展RC28的臨床前開發。詳情請參閱「業務— 合作協議— 與同濟大學合作」一段。
- (12) 註冊性臨床試驗(或關鍵性試驗)指在提交藥物上市批准申請前，為證明臨床療效及提供安全性證據而進行的臨床試驗或研究。

### 我們的核心候選藥物

#### 泰它西普(RC18)

泰它西普是我們專有用於治療自身免疫性疾病的新型融合蛋白，由人跨膜激活劑及鈣調親環素配體相互作用因子(TACI)受體的胞外域以及人免疫球蛋白 G (IgG)的可結晶片段(Fc)域構成。泰它西普靶向兩類對B淋巴細胞發育至關重要的細胞信號分子：B淋巴細胞刺激因子(BLyS)和增殖誘導配體(APRIL)，得以有效降低B細胞介導的自身免疫應答，自身免疫應答與多種自身免疫性疾病有關。

## 業 務

我們現正於後期臨床試驗評估泰它西普，以探索其解決七大自然自身免疫性疾病的潛力，旨在解決該治療領域中大量未滿足或未充分滿足的醫療需求。下表列示我們現正通過臨床試驗評估泰它西普的適應症：

適應症 <sup>(1)</sup>	狀態					IND (已受理)	I期		II期	關鍵/III期	NDA/BLA (已提交)
	Ia	Ib	II期								
			● (關鍵)	○ (上市後驗證性)							
中國											
SLE <sup>(2)</sup>	●	●		● (關鍵)	○ (上市後驗證性)	●					
NMOSD	●				○						
RA <sup>(2)</sup>	●	●	●	●	○						
SS	●			○							
IgA腎病	●			○							
MS	●			○							
MG	●			○							
美國											
SLE	●				○						

縮略語：IgA腎病 = IgA腎炎；MG = 重症肌無力；MS = 多發性硬化症；MTX = 甲氨蝶呤；NMOSD = 視神經脊髓炎頻譜系疾病；RA = 類風濕關節炎；SLE = 系統性紅斑狼瘡；SS = 乾燥綜合症。

符號：● = 完成；○ = 進行中（我們提交試驗設計及方案，申請倫理批准時，即視作已啟動臨床試驗）；○ = 待啟動

附註：

- 部分適應症可能不需在提交NDA/BLA前完成此圖所示的各階段臨床試驗。根據我們在SLE及RA臨床試驗所得令人鼓舞的安全性數據，我們將泰它西普治療SS、IgA腎病、MS及MG的臨床研究推進到II期階段。此外，由於NMOSD是一種罕見疾病，具有大量未被滿足的醫療需求，且根據我們與中國藥監局的溝通，我們跳過早期的臨床研究，並開展NMOSD的III期試驗。
- 該等試驗評估泰它西普治療對標準治療(SOC)反應不佳的中度至重度SLE患者及在該等試驗的實驗組中接受泰它西普加SOC的患者的療效。
- 該等試驗評估泰它西普治療對甲氨蝶呤(MTX)治療反應不佳的中度至重度RA患者及在該等試驗的實驗組中接受泰它西普加MTX的患者的療效。

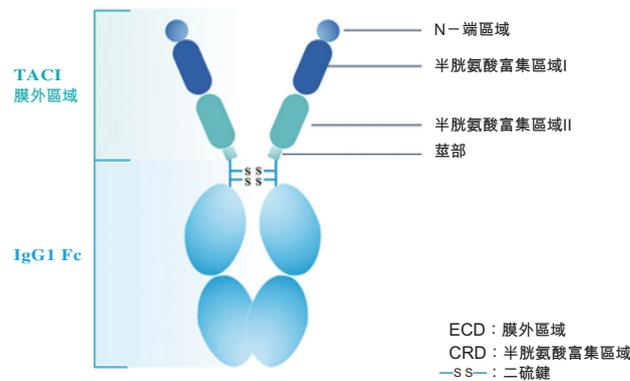
基於我們最近在中國完成的IIb期註冊性臨床試驗，泰它西普對SLE患者顯示出令人鼓舞的療效及安全性。中國藥監局於二零一九年十一月受理了我們將泰它西普用於治療SLE的NDA，並於二零一九年十二月授予我們優先評審，且我們預計於二零二零年第四季度獲有條件批准上市泰它西普用於治療SLE。批准將以在商業上市後對SLE完成驗證性III期臨床試驗的承諾為條件，我們現時正在招募該項III期臨床試驗的患者。

## 業 務

在中國進行臨床開發及監管流程的同時，我們計劃將推行泰它西普的全球臨床開發計劃，以最大化其治療及商業價值。我們預計將於二零二一年上半年啟動全球臨床試驗，覆蓋美國以及可能包括歐洲及其他國家的其他司法權區。於二零二零年四月十五日，FDA授予泰它西普快速通道資格，這有可能加快FDA的審核及可能的批准流程。獲得快速通道資格後，溝通的頻密程度能確保快速解決問題及事宜，這常會導致藥物提早獲得批准及病人早日獲得藥物。

### 作用機制

如下圖所示，泰它西普是一種同時靶向兩類重要細胞信號分子（B淋巴細胞刺激因子(BLyS)和增殖誘導配體(APRIL)）的新型重組融合蛋白。



資料來源：公司數據

BLyS（又稱B細胞活化因子或BAFF）和APRIL均參與B細胞從前B淋巴細胞發育為成熟的B細胞，最終發育成為專職產生抗體的漿細胞，並在若干條件下共同刺激T細胞增殖。已知B細胞異常的活化和抗體產生與許多自身免疫性疾病有關。BLyS和APRIL通過以下機制發揮功能：

- BLyS結合B細胞上表達的三類膜受體，即(1)TACI、(2)B細胞成熟抗原(BCMA)及(3)B細胞活化因子受體(BAFF-R)，以抑制細胞死亡並刺激B細胞分化為產生抗體的漿細胞。BLyS和TACI之間的相互作用誘導獨立於T細胞的B細胞活化、免疫球蛋白類別轉換和B細胞內穩態，而BLyS與BCMA的相互作用對於漿細胞的分化和存活非常重要。
- 與BLyS不同，APRIL僅與TACI和BCMA（而非BAFF-R）結合以調節B細胞的功能和存活，並促進其分化為漿細胞。

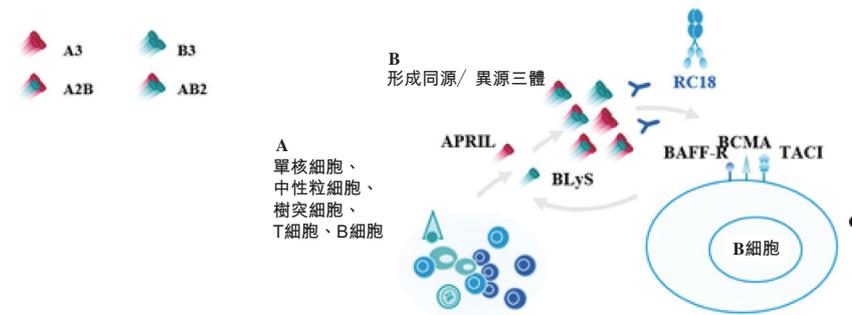
## 業 務

- 總而言之，BCMA與BLyS的結合較弱，而BAFF-R不與APRIL結合，TACI以相等的親和力與BLyS和APRIL結合，也可以與BLyS和APRIL的異聚形式結合。
- BLyS和APRIL在聯合刺激T細胞及B細胞與T細胞互相干擾方面也發揮了作用。例如，由於BAFF-R是潛在的T細胞協同刺激因素，BLyS向BAFF-R發出的信號可能促進異常的T細胞成熟，這被認為與若干自體免疫性疾病存在關連。

與已知功能一致，在SLE、NMOSD、RA等B細胞介導自身免疫性疾病中觀察到BLyS和APRIL表達增加。研究表明對BLyS和APRIL的直接抑制有可能阻止其受體BAFF-R、TACI和BCMA的參與，從而阻止其後激活B細胞驅動機制，如產生自身抗體引發自身免疫性疾病病狀。因此，BLyS和APRIL已成為自身免疫治療的重要靶點，儘管針對該信號通路的大部分臨床階段候選藥物旨在中和BLyS或APRIL而非同時中和兩者。

如下圖所示，泰它西普阻止BLyS和APRIL與B細胞表面表達的BAFF-R、BCMA及TACI受體結合，抑制BLyS及APRIL信號傳導，並抑制成熟B細胞和漿細胞的發育和存活。

泰它西普的作用機制



	B細胞表面結合位點		
	BAFF-R	BCMA	TACI
BLyS	++	++	+++
APRIL	-	++	++

縮略語： A3 = APRIL同源三聚體；B3 = BLyS同源三聚體；A2B = 兩種APRIL及一種BLyS分子的異源三聚體；AB2 = 一種APRIL及兩種BLyS分子的異源三聚體

資料來源：公司數據

## 業 務

### 市場機遇及競爭

- SLE

我們已完成泰它西普用於中度至重度系統性紅斑狼瘡(SLE)治療的IIb期註冊性臨床試驗。SLE是一種自身免疫性疾病，人體的免疫系統錯誤攻擊健康的身體組織，通常會長期損害患者的健康。SLE的臨床表現從關節痛及皮疹到後期嚴重的器官受損及併發症，如腎衰竭、心臟和肺部炎症以及中樞神經系統異常。由於醫療保健費用高昂及喪失工作能力，該病給患者帶來巨大的經濟負擔，並對患者的社會職能和生活質量造成相當大的負面影響。SLE是自身免疫性風濕疾病中死亡率及致殘率最高的疾病之一。

根據弗若斯特沙利文的資料，二零一九年全球SLE患病人口約為7.7百萬人，估計到二零三零年將達到8.6百萬人。在中國，二零一九年SLE患者約為1.0百萬人，估計到二零三零年將增至約1.1百萬人。研究也表明，女性SLE的患病率是男性的十倍，主要是中青年女性（通常在15至45歲之間）。根據弗若斯特沙利文的資料，估計全球SLE生物療法的市場規模將按複合年增長率26.8%由二零一九年的8億美元增至二零三零年的108億美元。

儘管中國和全世界有大量的SLE患者迫切需要得到有效的醫學治療，但尚無有效的SLE治癒方法，且目前可用的治療方法療效有限或大量患者不易耐受。控制SLE症狀最常用的藥物包括皮質類固醇、抗瘧疾藥、非甾體抗炎藥、免疫抑制劑及生物藥。該等藥物中，儘管高劑量的皮質類固醇和免疫抑制劑可能對嚴重的SLE病例起作用，但患者往往會發展及復發並面臨嚴重的副作用，包括體重增加、容易瘀傷、骨骼變薄（骨質疏鬆症）、高血壓、糖尿病及感染風險增加。此外，用免疫抑制劑治療可能導致嚴重感染及患上某些類型癌症的風險增加。

截至最後實際可行日期，作為一種BLyS單靶向療法及免疫抑制類的生物製劑，葛蘭素史克(GlaxoSmithKline)的倍力騰（貝利木單抗）是FDA批准的唯一可用於SLE的生物療法及過去近60多年來唯一獲批的SLE新藥。葛蘭素史克(GlaxoSmithKline)於二零一二年以約36億美元收購倍力騰及其開發商Human Genome Sciences，二零一九年倍力騰全球銷售額782.8百萬美元，包括來自美國的683.2百萬美元。倍力騰於二零一一年也在歐洲獲得批准，但在歐洲仍未獲得主流醫療保險覆蓋。二零一九年七月，倍力騰經中國藥監局批准在中國治療SLE，二零一九年其在患者援助項目下在中國的估計年度治療費用約為人民幣79,040元。

## 業 務

對於能有效防治疾病發生、有良好安全性並能改善患者的生活質量的SLE新療法，仍存在巨大的未滿足需求。儘管生物醫藥公司多年來在發展SLE療法方面進行了大量投資，但很多候選藥物未能展示出臨床療效（尤其是後期臨床試驗結果）。下表概述截至最後實際可行日期已上市或處於III期臨床試驗用於治療SLE的泰它西普及其主要全球競爭藥物的開發狀態。

分子	靶點	公司	適應症	狀態	啟動日期 <sup>1</sup>
中國					
貝利木單抗	BLyS	葛蘭素史克	SLE	已上市	不適用
泰它西普	BLyS/APRIL	榮昌生物	SLE	NDA	不適用
全球（中國以外）					
貝利木單抗	BLyS	葛蘭素史克	SLE	已上市	/
anifrolumab	IFNAR1	阿斯利康	SLE	III期	二零一五年五月
dapirolizumab pegol	CD40L	優時比	SLE	III期	二零二零年三月

附註：

1. 指試驗的首次公開公佈日期。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

• NMOSD：

我們也評估泰它西普在中國用於治療視神經脊髓炎頻譜系疾病(NMOSD)在III期臨床試驗的療效。NMOSD是人體免疫系統錯誤地攻擊其於中樞神經系統的自身細胞所發生的中樞神經系統紊亂，主要在視神經及脊髓中出現，但有時也在大腦中出現。這些攻擊通常會造成嚴重的視力喪失，並導致四肢無力，感覺喪失和膀胱功能障礙。多數NMOSD患者於一至三年會復發，而每次復發都會使傷殘惡化。

根據弗若斯特沙利文的資料，二零一九年NMOSD的全球患病率為169,300名，到二零三零年估計將達187,600名，而二零一九年中國的NMOSD患者為48,300名，估計到二零三零年該數據將增加至52,600名。

NMOSD目前的標準療法包括皮質類固醇治療。高劑量或長期使用皮質類固醇會產生嚴重的副作用風險。截至最後實際可行日期，Alexion的Soliris（依庫麗單抗）及Vielia的Uplizna（inebilizumab）是唯一獲FDA批准用於治療NMOSD的兩種生物療法。迄今，中國尚無用於治療NMOSD的生物療法獲得批准上市。

## 業 務

下表概述截至最後實際可行日期前已上市或處於後期臨床試驗用於治療NMOSD的泰它西普及其主要全球競爭藥物的開發狀態。

分子	靶點	公司	適應症	狀態	啟動日期 <sup>1</sup>
中國					
泰它西普	BLyS/APRIL	榮昌生物	NMOSD	III期	二零一七年十月
satralizumab	IL-6	羅氏	NMOSD	NDA	二零二零年五月
全球（中國以外）					
Soliris (依庫麗單抗)	C5	Alexion	NMOSD	已上市	不適用
inebilizumab	CD19	Viela	NMOSD	已上市	不適用
satralizumab	IL-6	羅氏	NMOSD	已上市	不適用
ravulizumab	C5	Alexion	NMOSD	III期	二零一九年十二月

附註：

1. 指試驗的首次公開公佈日期。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

• RA：

我們正評估泰它西普在中國用於治療中度到重度類風濕關節炎(RA)在III期臨床試驗的療效。與SLE相似，RA是人體免疫系統錯誤地攻擊其健康組織而產生的自身免疫性疾病，對女性的影響是對男性影響的兩倍，平均年齡為40-60歲。作為一種慢性炎症疾病，RA可影響關節並在部分情況下損害大範圍的人體器官，包括皮膚、眼睛、肺、心臟及血管。

就市場規模而言，RA是全球第三大治療領域，僅次於腫瘤及糖尿病。根據弗若斯特沙利文的資料，二零一九年全球有39.3百萬名RA患者，此數字估計到二零三零年將增至45.0百萬名，而二零一九年中國RA的患病人數達5.9百萬名，估計到二零三零年將達6.4百萬名。

RA目前的標準療法包括非甾體抗炎藥、皮質類固醇、疾病改善性抗風濕藥物及皮下注射生物藥療法。除一些靶向療法外，現有藥物缺乏控制疾病的有效性或涉及嚴重副作用的高風險。對RA患者最常使用的生物療法為AbbVie的修美樂(阿達木單抗，一種TNF- $\alpha$ 抑制劑)。其藥效及安全均可進一步得到改善。於二零一八年，修美樂(阿達木單抗)的全球銷售額為205億美元。目前，中國RA市場的生物療法的滲透率極低，顯示出中國對新RA生物療法的醫療需求的巨大缺口以及具大商業潛力。

## 業 務

截至最後實際可行日期，美國有十種及中國有七種創新生物藥獲批准用於治療RA。我們的泰它西普已進入III期臨床試驗。有關進一步詳情，請參閱「行業概覽－2.自身免疫性疾病藥物市場－2.4類風濕關節炎－2.4.3美國及中國類風濕關節炎生物藥療法的競爭格局」一段。

- 乾燥綜合症：

我們正評估泰它西普在中國用於治療乾燥綜合症(SS)在II期臨床試驗的療效。SS為一種以女性患者為主的自身免疫性疾病，特點是自體免疫破壞濕潤分泌腺。其能透過兩種最常見的症狀（即乾眼症及口乾症）予以識別。乾燥綜合症的症狀通常伴隨其他免疫系統疾病，如RA及狼瘡。症狀在女性中更常見，其對女性與男性的影響比率為9：1，而大多數患者在確診時超過40歲。

根據弗若斯特沙利文的資料，二零一九年中國SS的患病率為628,600名並預期於二零二零年達644,900名，二零一九年美國SS的患病率為198,800名並預期於二零二零年達215,600名。儘管SS尚未有治癒的方法，但非處方眼藥水、喝水、處方藥及小手術等醫療法能有助控制症狀，視乎受影響的身體部位而定。

目前，世界上並無批准用於治療SS的生物藥。截至最後實際可行日期，我們的泰它西普是唯一進入中國臨床試驗治療SS的生物製劑。有關進一步詳情，請參閱「行業概覽－2.自身免疫性疾病藥物市場－2.5乾燥綜合症－2.5.3美國及中國乾燥綜合症生物藥療法的競爭格局」一段。

- IgA腎炎：

我們正評估泰它西普在中國用於治療IgA腎炎(IgA腎病)在II期臨床試驗的療效。IgA腎病是一種影響腎臟的自身免疫性疾病，其由一種叫免疫球蛋白A(IgA)的抗體在腎臟聚積所引發，導致局部發炎和損傷，而隨著時間推移可降低腎臟過濾血液中廢物的功能和能力。IgA腎病通常進展緩慢，需要多年才發病，但該疾病的過程卻因人而異。在部分患者身上，IgA腎病最終會導致腎衰竭。

## 業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，中國IgA腎病的患病率較高，於二零一九年為2.2百萬名患者，而估計到二零三零年的患者人數將達2.4百萬名。IgA腎病並無治癒方法，但部分藥物能減緩其進程並控制其症狀，如血壓藥、皮質類固醇、處方濃度的魚油及降膽固醇藥物。該疾病在青少年及年輕人中的發生頻率最高。就該等年輕患者而言，使用皮質類固醇治療通常產生不良事件及負面心理影響的風險較高。

目前，世界上並無批准用作治療IgA腎病的生物藥。截至最後實際可行日期，我們的泰它西普是唯一進入中國臨床試驗治療IgA腎病的生物藥。有關進一步詳情，請參閱「行業概覽－2.自身免疫性疾病藥物市場－2.6免疫球蛋白A腎病－2.6.3美國及中國IgA腎病生物藥療法的競爭格局」一段。

除以上適應症外，我們也正開發泰它西普用於治療其他B細胞介導的有巨大未滿足醫療需求的自身免疫性疾病（包括多發性硬化症(MS)及重症肌無力(MG)）。有關MS及MG市場機遇及競爭的進一步詳情，請參閱本文件「行業概覽－2.自身免疫性疾病藥物市場－2.7重症肌無力」及「行業概覽－2.自身免疫性疾病藥物市場－2.8多發性硬化症」各段。

### 泰它西普的競爭優勢

憑藉其在中國試驗中在SLE患者身上所顯示的重大的療效性及耐受安全性，泰它西普已展示出成為治療SLE的全球同類首創和同類最佳生物療法的潛力。我們認為泰它西普具有以下重大競爭優勢：

#### 優化的結構設計令生物活性及生產率得到提高

受益於我們在結構生物學及高級蛋白質工程能力方面的專業知識，泰它西普幾乎利用了人類TACI的細胞外BLyS/APRIL的全部結合區域。該結構設計可使泰它西普靶向並中和兩個重要B細胞信號分子（即BLyS及APRIL）的活性。由於BLyS及APRIL均在SLE及其他B細胞介導的自身免疫性疾病的患者身上過表達，BLyS/APRIL通道的雙重阻斷在治療SLE及其他B細胞介導的自身免疫性疾病上較單獨阻斷BLyS或APRIL更有效並具有抑制B細胞成熟及T細胞成熟的優點。

此外，利用基於神經網絡的生物信息學，我們以使其保留大部分TACI分子的N終端及C終端區域的方式研製泰它西普。生物信息學優化的TACI片段保留人類TACI針對BLyS、APRIL及BLyS/APRIL同／異三聚體的高度結合親和力並能保留其在體內的生物功能。

## 業 務

在SLE的動物模型中，泰它西普的創新雙靶點機制表現出較BLyS單靶點機制產生更顯著的藥效學效果，顯示出更強的療效性。在我們的一份研究中，泰它西普令IgM及IgG在食蟹猴的濃度顯著降低，同時根據所公佈的數據，貝利木單抗（一種BLyS單靶點單克隆抗體）對猴子在相同測量下顯示下降較少。我們的研究也發現使用泰它西普治療在劑量介乎6 mg/kg至60 mg/kg之間會導致IgG及IgM的濃度呈現線性的劑量依賴性降低，表示較廣的劑量範圍可用於控制B細胞的免疫活動。儘管該等研究並非頭對頭研究，我們認為可從比較中得出有價值的見解。

此外，憑藉我們的抗體及融合蛋白平台，我們已將泰它西普的TACI片段與人類IgG的Fc區域結合。據悉，IgG同型的人類免疫球蛋白具有顯著的血清穩定性及較長的半衰期，且與其融合在一起時也有助提高融合蛋白的穩定性及半衰期。經優化的泰它西普的結構特點能促進其分子穩定性並促進我們融合蛋白的卓越生產率。

### 完全人源氨基酸序列可以將潛在免疫原性降至最低

治療性蛋白可能被人體免疫系統視為外來抗原，因而會引發針對他們的不必要的免疫反應（稱為免疫原性），從而限制治療效果，甚至導致危及生命的併發症。為盡量降低免疫風險，泰它西普通過設計並進行基因工程改造，使其由分別衍生自人源TACI受體及人源IgG的TACI及Fc部分組成。

憑藉我們先進的融合蛋白工程技術，我們成功生產出具有TACI片段的融合蛋白，最大限度保留了接近全部人源TACI氨基酸序列。人源TACI域的最佳截取位置通過我們使用神經網絡生物信息學分析被確定。因此，泰它西普的結構納入人源TACI分子的大部分N端及C端，以保留生物學功能及同時降低免疫原性。而且，我們將TACI片段與人源IgG的Fc部分融合。免疫球蛋白（特別是IgG亞類）已知具有致耐受性，或能夠產生免疫耐受性。因此，我們用IgG重鏈在架構內對TACI片段進行改造，以提高免疫耐受性，且基於設計的優勢，我們在泰它西普臨床試驗中並無觀察到免疫原性的跡象。

### 強大的臨床療效特性

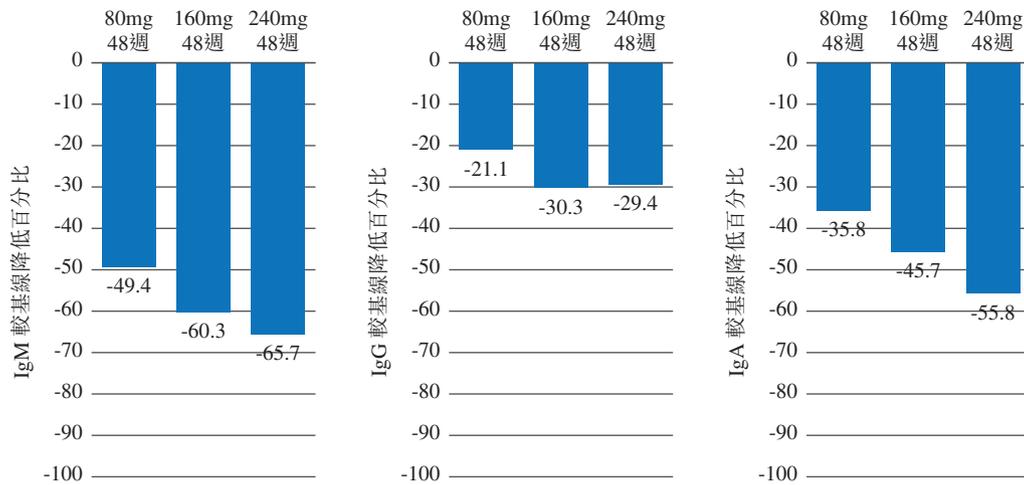
我們的泰它西普創新的BLyS/APRIL雙靶點機制及經過生物信息學優化的分子結構以及生化特性（包括其對靶信號傳導因子的結合親和力加強）使其展示出比競爭對手具有更強的臨床效果。

## 業 務

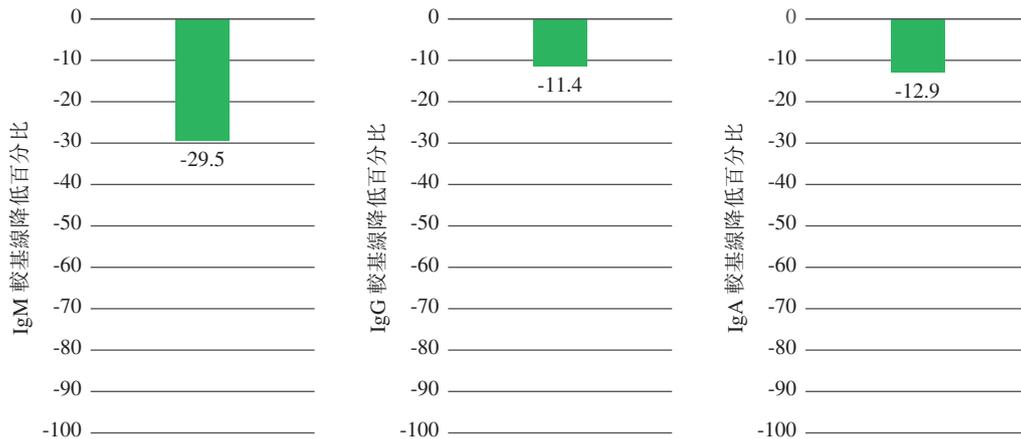
儘管並無進行頭對頭臨床試驗比較，我們的泰它西普及葛蘭素史克的Benlysta（貝利木單抗）均已完成SLE患者註冊性臨床試驗，且根據已公佈數據，泰它西普已顯示在SLE患者人群中的潛在療效較貝利木單抗強。在臨床試驗中，我們的泰它西普已顯示在SLE患者中對B細胞免疫反應呈劑量依賴性調節作用，並導致IgM、IgG及IgA水平的大幅降低。如下圖所示，泰它西普在80 mg至240 mg的較大劑量範圍內對IgM、IgG及IgA降低有很強的、線性的劑量依賴性的效果，與基線相比，皮下給藥200 mg貝利木單抗導致IgM、IgG及IgA中度降低。

### SLE患者中IgM、IgG及IgA較基線降低百分比中位數比較

#### 泰它西普 (QW x 48 SC, 80-240 mg)



#### 貝利木單抗 (QW x 52 SC, 200 mg)

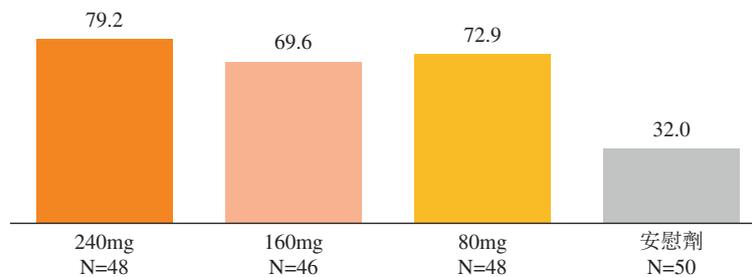


資料來源：(1)貝利木單抗：European Medicines Agency：EMA/CHMP/346577/2017, 2017; (2)泰它西普：公司數據

## 業 務

於二零一九年十一月，我們在美國喬治亞州亞特蘭大舉行的二零一九年American College of Rheumatology(ACR)/ Association of Rheumatology Professionals (ARP)年度會議上口頭介紹了我們在中國進行的泰它西普用於SLE治療的IIb期註冊性臨床試驗的結果。如在此次IIb期臨床試驗中觀察所得，泰它西普呈現強大的臨床療效及良好的安全性，顯示對於SLE具有同類最佳潛力。該項試驗的主要終點指標是在第48週達到SLE應答者指數4(SRI-4)應答的患者比例，這是對SLE中疾病活性及應答的綜合計量。在整個試驗期間，在按多個劑量接受皮下注射泰它西普的三個治療組各組中，達到SRI-4應答的患者比例明顯高於安慰劑組患者，這表明各泰它西普治療組中的SLE疾病活動性顯著降低。符合方案集(PPS)分析，該次對192名隨機患者進行的試驗中高劑量組(240 mg)達到的SRI-4應答率高達79%，而安慰劑組僅達到32%。下圖顯示PPS分析中不同劑量水平的泰它西普的SRI-4應答率。此外，鑑於在所有不同劑量組中均觀察到良好療效，我們計劃在未來研究中就更低劑量進行研究，可能會進一步增強泰它西普的安全性。

泰它西普：SRI-4應答率(PPS)



資料來源：本公司數據

### 良好的安全性

截至最後實際可行日期，在我們已完成的評估泰它西普治療多種自身免疫性疾病效果的八項臨床試驗中，泰它西普顯示出良好的安全性和耐受性。儘管與接受安慰劑治療的患者相比，接受泰它西普治療的患者更容易發生不良事件，但大多數不良事件在輕度－中度－重度量表上被定為輕度或中度，且可在不導致退出研究的情況下得以解決。

## 業 務

下表依據對249名患者進行的全分析集概述泰它西普在我們在中國進行的SLE IIb期註冊性臨床試驗中的安全性結果。

	<b>240 mg</b> <b>(N=62),</b> <b>n (%)</b>	<b>160 mg</b> <b>(N=63),</b> <b>n (%)</b>	<b>80 mg</b> <b>(N=62),</b> <b>n (%)</b>	<b>安慰劑</b> <b>(N=62),</b> <b>n (%)</b>
不良事件	58(93.5)	58(92.1)	56(90.3)	51(82.3)
嚴重不良事件	8(12.9)	10(15.9)	8(12.9)	10(16.1)
嚴重不良反應	3(4.8)	2(3.2)	3(4.8)	2(3.2)
導致永久停藥的不良事件	7(11.3)	8(12.7)	7(11.3)	8(12.9)
導致永久停藥的不良反應	2(3.2)	3(4.8)	2(3.2)	6(9.7)

總體而言，IIb期註冊性研究中患者對泰它西普的耐受性良好。劑量水平介乎80 mg至240 mg的治療組的嚴重不良事件率為13%-16%，較安慰劑組的嚴重不良事件率16%為低或一致。治療組中不良事件的總發生率為92.0%，而安慰劑組中則為82.3%。治療組與安慰劑組之間的不良事件發生率不存在統計學顯著差異。該研究中最常見的不良事件為感染及侵染(72.7%)。泰它西普產生的大多數不良事件屬輕度或中度。治療組中因不良事件或不良反應而停止治療的患者百分比較安慰劑組低或一致。泰它西普240 mg治療組中報告的唯一一例死亡被認為並非與藥物相關。

### 臨床試驗結果概要

截至最後實際可行日期，我們已在八項已完成臨床試驗及七項正在進行的臨床試驗中評估泰它西普的安全性及有效性，該等臨床試驗涵蓋多種適應症，包括SLE、NMOSD、RA、SS、IgA腎病、多發性硬化症和重症肌無力。我們已在中國SLE患者中完成泰它西普的IIb期註冊性臨床試驗，且我們正在進行泰它西普分別針對RA及NMOSD患者的另外兩項註冊性臨床試驗。

### SLE臨床試驗

我們已在中國完成I、IIa及IIb期臨床試驗，以評估泰它西普作為單一療法或與標準療法相結合在SLE患者中的安全性、療效、藥代動力學(PK)及藥效學(PD)。

## 業 務

我們分別於二零一二年十月及二零一九年十二月完成泰它西普的兩項I期臨床試驗，評估泰它西普的安全性及PK/PD特徵。於第一項I期臨床試驗中，我們按3：1的比例將12名患者隨機分為兩組，接受180 mg的泰它西普或安慰劑，不論是接受泰它西普或安慰劑，均會另加標準療法。於第二項I期臨床試驗中，我們將36名健康的志願者按1：1：1的比例隨機分為三組，分別接受80 mg、160 mg及240 mg劑量的泰它西普。在這兩項試驗中，泰它西普顯示出其在SLE患者中耐受性良好，且具有線性PK特徵，而在第一項I期臨床試驗中，我們也獲得了其在SLE中有良好療效的初步證據。我們也在RA患者中進行Ia及Ib期臨床試驗，以在SLE患者中進行II期臨床試驗前評估泰它西普的安全性、PK和PD。於二零一六年一月，我們完成了多中心、隨機、雙盲及安慰劑對照IIa期臨床試驗，探究後期臨床試驗的建議劑量及給藥頻率。我們按1：1：1：1的比例將138名具有中度至嚴重SLE的患者隨機分組，接受低劑量泰它西普（40 mg、80 mg或120 mg）或安慰劑，持續48週，合共接受14劑（首三劑每兩週一次，其後每四週一次），不論是接受低劑量泰它西普或安慰劑，均會另加標準療法。在該次試驗中，我們觀察到治療組與安慰劑組在不良事件、不良反應或嚴重不良事件發生率方面並無重大差異，表明泰它西普的安全性情況良好。然而，與安慰劑組比較，在該等劑量水平，治療組的病情在統計方面並無表現出重大好轉。鑑於研究結果，我們判定研究中所用的劑量水平及時間表並不足以達至泰它西普的持續療效，隨後在設計後續IIb期註冊性臨床試驗時大幅增加劑量及頻率，讓患者每週一次接受80 mg、160 mg或240 mg泰它西普。在已完成的IIb期註冊性臨床試驗中，泰它西普在所有劑量水平對SLE患者均顯示出良好的療效及安全性。根據該臨床試驗的數據，我們已提交NDA，申請有條件批准泰它西普用於治療SLE，該申請已獲中國藥監局接受並獲授予優先審評資格。目前，我們正在中國進行一項驗證性III期臨床試驗的患者入組，以評估泰它西普與標準療法聯合用於SLE患者的效果。

### 中國中度至重度SLE患者的註冊性IIb期臨床試驗

試驗設計：此乃在中國進行的多中心、隨機、雙盲及安慰劑對照IIb期臨床試驗。該試驗共入組249名中度或重度SLE患者。該試驗的持續時間為48週。患者被平均分為四組，每週接受一次皮下注射泰它西普（劑量分別為80 mg、160 mg或240 mg）或安慰劑，此兩種情況均與標準治療聯合使用。就該試驗而言，標準療法包括以下任何一種（單獨或聯合使用）：皮質類固醇、抗瘡疾藥、非甾體抗炎藥(NSAID)以及免疫抑制和免疫調節療法（即硫唑嘌呤、氫醌酸酯、環磷酰胺、甲氨蝶呤、他克莫司或環孢素）。

## 業 務

試驗的主要終點指標是在第48週達到SLE應答指數4 (SRI-4)應答的患者比例。SRI-4應答為SLE臨床試驗中用於評估疾病活動性及對治療出現反應的聯合終點。若SRI下降4分以上，則可實現具有臨床意義的疾病活動性改善。SRI-4包括來自三個國際認可指數的標準，包括SELENA-SLE疾病活動性指數(SELENA-SLEDAI)、不列顛群島狼瘡評估小組 (British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)) 及醫師全球評估 (Physician's Global Assessment (PGA))。

次要終點指標是(i)治療後SELENA-SLEDAI得分降低四分或以上的患者比例；(ii)醫師對基線的總體評估發生變化；(iii)經過44至48週治療後，潑尼松劑量 $\leq 7.5$  mg/d或較基線減少 $\geq 25\%$ 的患者比例；及(iv)血清學檢測中IgG、IgA、IgM、B細胞(CD19+)、抗雙鏈DNA抗體、抗核抗體(ANA)及補體(C3及C4)較基線值的變化。

**試驗狀態：**該試驗於二零一九年六月完成，及我們於二零一九年十月完成分析。

**療效數據：**泰它西普獲得了具有統計學意義的結果，並達到了該試驗的主要終點指標及次要終點指標。

該試驗中接受泰它西普 (80 mg、160 mg及240 mg) 治療的所有三個組，在全分析集 (FAS，包括隨機分配至治療組的全部249名患者，隨機分組後至少進行一次療效評估) 與符合方案集 (PPS，包括192名隨機患者，該等患者已接受至少12劑泰它西普並完成了SRI-4評估) 中，達到具有臨床意義疾病活動性改善的患者比例均顯著高於安慰劑組。在FAS分析中，接受240 mg劑量泰它西普治療的患者中有75.8%的患者疾病活動性顯著降低，而安慰劑組則為33.9%。在FAS分析中，在大部分接受較低劑量治療的患者中也觀察到疾病活動性的顯著降低：160 mg時為68.3%，及80 mg時為71.0%。下圖顯示在FAS及PPS分析中泰它西普的SRI-4應答率。

### 泰它西普(RC18)：SRI-4應答率(FAS)

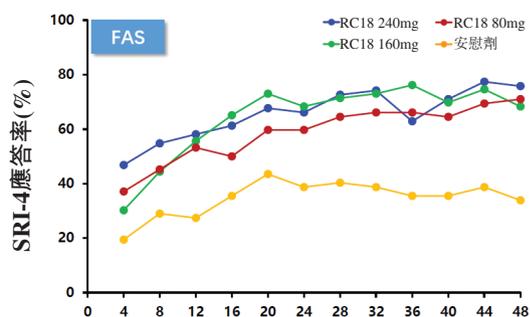


圖1：第0週至第48週SRI-4應答率的歷時性變化 (FAS)

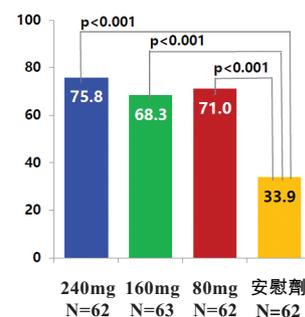


圖2：第48週SRI-4應答率 (FAS)

## 業 務

### 泰它西普：SRI-4應答率(PPS)

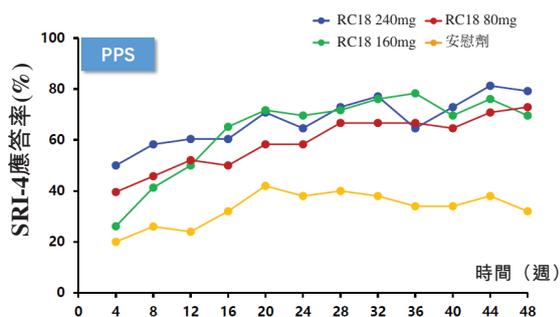


圖3：第0週至第48週SRI-4應答率的歷時性變化 (PPS)

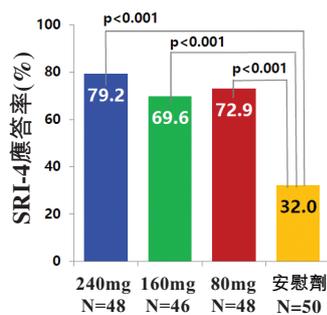


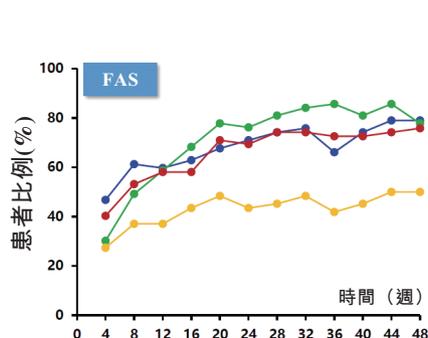
圖4：第48週SRI-4應答率 (PPS)

資料來源：公司數據

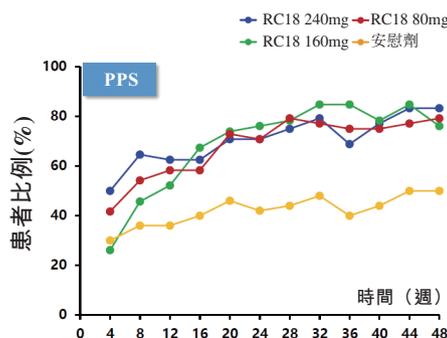
使用泰它西普治療4週後，SELENA-SLEDAI得分降低4分或以上的患者比例也顯著增加，並在48週治療期的剩餘時間內繼續增加。在第48週，FAS分析顯示，治療組中的這一比例在240 mg、160 mg及80 mg水平上分別達到約79.0%、77.8%及75.8%，安慰劑組中則為50.0%；而PPS分析顯示，治療組中的這一比例在240 mg、160 mg及80 mg水平上分別達到約83.3%、76.1%及79.2%，安慰劑組中則為50.0%。下圖顯示在FAS及PPS分析中SELENA-SLEDAI得分降低4分或以上的患者比例。

### 泰它西普：SELENA-SLEDAI結果

#### SELENA-SLEDAI



第0週至第48週SELENA-SLEDAI得分較基線降低≥4分的患者比例的歷時性變化 (FAS)



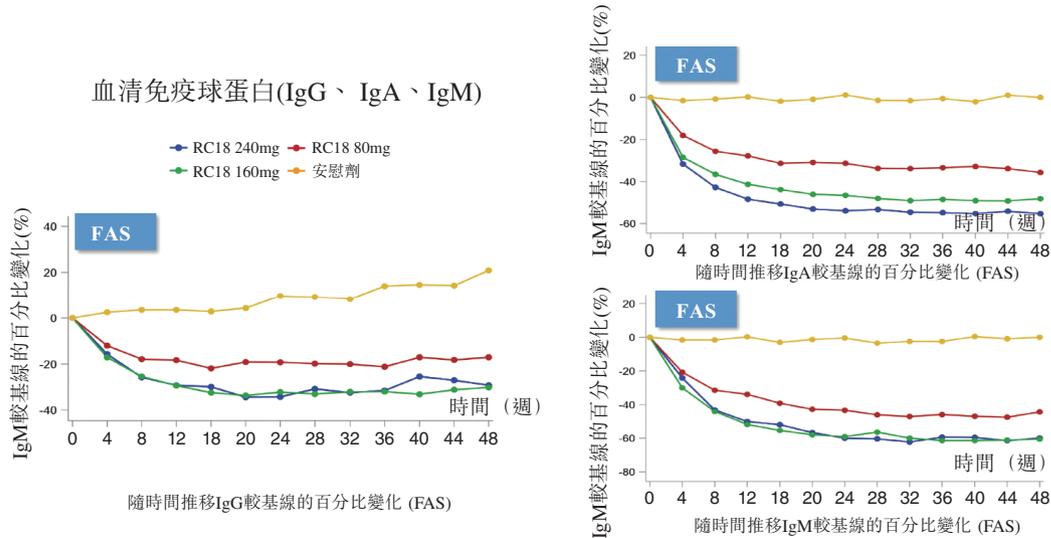
第0週至第48週SELENA-SLEDAI得分較基線降低≥4分的患者比例的歷時性變化 (PPS)

資料來源：公司數據

## 業 務

與安慰劑組相比，在接受泰它西普治療的三個治療組中，第4週觀察到血清免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM) 顯著降低，並在整個48週治療期的剩餘時間內持續降低。下圖顯示血清學檢測中IgG、IgA及IgM較基線值的百分比變化。

### 泰它西普：血清免疫球蛋白的百分比變化

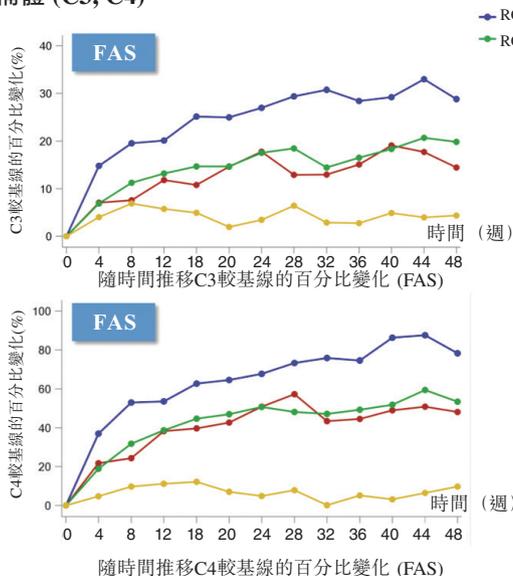


資料來源：公司數據

此外，在治療期間，與安慰劑組相比，在泰它西普治療組觀察到血清補體 (C3及C4) 顯著增加，B細胞計數減少。下圖顯示C3及C4較基線的百分比變化以及B細胞計數的變化。

### 泰它西普： 血清補體的百分比變化

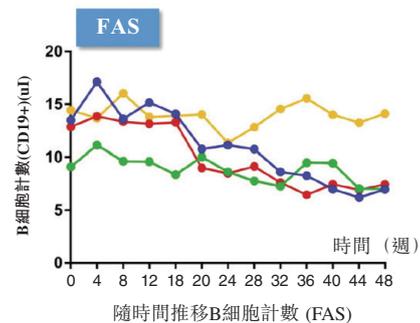
#### 血清補體 (C3, C4)



資料來源：公司數據

### 泰它西普：B細胞計數

#### B細胞計數



## 業 務

**安全性數據**：在該試驗中，泰它西普在SLE患者中顯示出良好的安全性及耐受性。接受240 mg、160 mg及80 mg泰它西普治療的治療組分別觀察到8例(12.9%)、10例(15.9%)及8例(12.9%)嚴重不良事件，而安慰劑組則出現10例(16.1%)嚴重不良事件。下表概述該試驗中觀察到的不良事件。

	<b>240 mg (N=62), n (%)</b>	<b>160 mg (N=63), n (%)</b>	<b>80 mg (N=62), n (%)</b>	<b>安慰劑 (N=62), n (%)</b>
不良事件	58(93.5)	58(92.1)	56(90.3)	51(82.3)
嚴重不良事件	8(12.9)	10(15.9)	8(12.9)	10(16.1)
嚴重不良反應	3(4.8)	2(3.2)	3(4.8)	2(3.2)
導致劑量減少或暫停 治療的不良事件	39(62.9)	24(38.1)	25(40.3)	27(43.5)
導致劑量減少或暫停 治療的不良反應	30(48.4)	21(33.3)	20(32.3)	22(35.5)
導致永久停藥的不良事件	7(11.3)	8(12.7)	7(11.3)	8(12.9)
導致永久停藥的 不良反應	2(3.2)	3(4.8)	2(3.2)	6(9.7)
導致死亡的不良事件	1(1.6)	0(0)	0(0)	0(0)
導致死亡的不良反應	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
注射部位的不良事件	6(9.7)	12(19.0)	7(11.3)	4(6.5)
注射部位的不良反應	6(9.7)	11(17.5)	7(11.3)	4(6.5)

儘管接受泰它西普治療的患者中報告的輕度至中度感染較接受安慰劑的患者為多，但總體而言，研究中患者對泰它西普的耐受性良好。在所有患者中，最常見(≥10%)的治療相關不良事件是上呼吸道感染(泰它西普對比安慰劑：35.5%-43.5%對比46.8%)、尿路感染(泰它西普對比安慰劑：8.1%-12.9%對比4.8%)及注射部位反應(泰它西普對比安慰劑：8.1%-12.7%對比4.8%)。治療組中因不良事件或不良反應而停止治療的患者百分比較安慰劑組低或一致。泰它西普240 mg組報告1例死亡，但被認定為並非與藥物相關。

SLE主要發生在育齡期的年輕女性中。與健康孕婦相比，患有SLE的孕婦具有更高的孕產婦及胎兒死亡率及發病率風險。在該IIb期臨床試驗

## 業 務

中，11名患者在接受泰它西普治療後健康狀況得到改善，以至於他們能夠在試驗期間懷孕並根據協議退出試驗。在該等孕婦患者中，一名患者產下胎兒，而另外十名患者選擇主動終止妊娠。下表概述該試驗中孕婦患者的狀況。

		<b>240 mg (N=62)</b>	<b>160 mg (N=63)</b>	<b>80 mg (N=62)</b>	<b>安慰劑 (N=62)</b>
妊娠受體數目		4	3	4	0
妊娠					
主動終止妊娠	n (%)	4(100.0)	3(100.0)	3(75.0)	0
產下胎兒	n (%)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0

**結論：**根據該臨床試驗的數據，泰它西普與標準療法聯合使用中度至重度SLE患者中顯示出良好的療效及安全性。根據試驗結果，我們申請有條件批准泰它西普用於治療SLE的NDA於二零一九年十一月獲中國藥監局受理，並於二零一九年十二月獲得優先審評。基於與中國藥監局的溝通，我們也於二零一九年在中國啟動III期驗證性臨床試驗。

### RA臨床試驗

我們已在中國完成Ia、Ib、IIa及IIb期臨床試驗，以評估泰它西普在RA患者中的安全性、療效、PK及PD。在該等試驗中證實泰它西普在寬泛的劑量範圍內具有良好的耐受性。

在Ia期臨床研究及Ib期臨床研究中，泰它西普顯示在最高360 mg（每週一次，連續5週）的劑量下，其對於RA患者的治療安全且耐受性良好。我們也獲得了其對於RA的治療具有良好療效的初步證據。我們於二零一二年二月完成Ia期臨床研究，共有28名RA患者。以1.2 mg至540 mg劑量接受單次皮下注射泰它西普的RA患者並無出現嚴重不良事件。在二零一二年十月完成的Ib期臨床研究，共招募及治療21名RA患者，在三週每週接受一次（QW）180 mg、在四週每週接受兩次（BIW）180 mg 或在五週每週接受一次（QW）360 mg的皮下注射。16名患者表現出具有臨床意義的疾病活動性改善。就該試驗而言，若28處關節疾病活動性評分(DAS28)得分高於基線的3.2分以上，則達到了臨床意義上的疾病活動性改善。DAS28為評估RA疾病活動性的一項指標，並在評估中檢查了28處關節。此試驗並無患者出現嚴重不良事件。與安慰劑組比較，治療組較有可能在注射部位出現不同輕度至中度感染及皮膚反應。

## 業 務

在多中心、隨機、雙盲及安慰劑對照的IIa期臨床試驗中，合共招募74名患者，並隨機分為治療組及安慰劑組。我們已於二零一四年九月完成IIa期臨床試驗。患者在前四週每週一次(QW)接受160 mg泰它西普或安慰劑（如適用）治療，在各種情況下均與甲氨蝶呤聯合治療，隨後20週每兩週接受一次(Q2W)治療。於FAS分析中，在第24週，接受泰它西普治療的36例患者中有58.3%達到ACR20緩解，而在安慰劑組38例患者中有39.5%達到ACR20緩解。在第24週，接受泰它西普治療的32例患者中有43.8%達到ACR50緩解，而在安慰劑組28例患者中有14.3%達到ACR50緩解。ACR20及ACR50為評估RA疾病活動性改善的指標。治療組不良事件的發生率為47.2%，而安慰劑組則為39.5%。在該試驗中，並無嚴重不良事件或因不良事件導致的研究提前終止。

在多中心、隨機、雙盲及安慰劑對照的IIb期臨床試驗中，招募了182名患者，並隨機分為接受160 mg及240 mg泰它西普與甲氨蝶呤聯合治療及安慰劑與甲氨蝶呤聯合治療等三組。我們已於二零一六年四月完成IIb期臨床試驗。患者在前13週每週一次接受泰它西普或安慰劑（如適用）治療，隨後12週每兩週接受一次(Q2W)治療。在符合方案集(PPS)中，在240 mg劑量水平治療組的43例患者中有69.8%及在160 mg劑量水平治療組的41例患者中有68.3%在第24週達到ACR20緩解，而安慰劑組的40例患者中有45.0%達到ACR20緩解。我們也評估其他指標，包括治療組及安慰劑組患者的紅細胞沉降率、類風濕因子、B細胞總數、IgM、IgA及IgG水平。與安慰劑組相比，在泰它西普治療組中，患者的該等指標逐漸降低且保持相對較低水平。160 mg及240 mg治療組不良事件的發生率分別為52.5%及63.3%，而安慰劑組則為41.0%。160 mg及240 mg治療組的嚴重不良事件發生率分別為1.6%及3.3%，而安慰劑組為1.6%。安全性結果進一步證實，在每週一次接受最高劑量160 mg治療的RA患者中，泰它西普安全性及耐受性良好。

於二零一七年四月，我們在一項隨機、雙盲及安慰劑對照的III期臨床試驗中招募了首名患者，以在中國評估泰它西普在不同劑量下與甲氨蝶呤聯合治療RA的療效及安全性。我們計劃合共招募480名患者。該試驗的主要終點指標為在第24週達到ACR20緩解的患者比率。截至二零二零年十月六日，合共招募了254名RA患者。

### 臨床開發計劃

我們正在實施一項全球泰它西普研發的深入全面的戰略。我們一直建立戰略基礎，在中國開發泰它西普用於治療多種B細胞介導的自身免疫性疾病患者，主要適應症為SLE、NMOSD及RA。我們已從中國的臨床試驗中獲得了大量令人

## 業 務

鼓舞的泰它西普用於治療SLE患者的療效及安全性數據。我們相信，該等SLE數據及我們在中國針對其他適應症的試驗的其他數據使我們能夠尋求及實現泰它西普的全球註冊及商業化。在我們目前正在開發泰它西普的所有適應症中，SLE為我們產品全球開發議程中的最優先適應症，緊隨其後的是其他自身免疫性疾病。

下表載列我們泰它西普在中國的全球臨床開發計劃詳情：

適應症	臨床 試驗階段	(預期) 首名患者加入日期	(預期) NDA提交日期	地點及 主管部門
SLE	III期 (驗證性)	二零一九年十月	二零一九年十月 <sup>(1)</sup>	中國 / 中國藥監局
NMOSD	III期	二零一八年一月	-	中國 / 中國藥監局
RA	III期	二零一七年四月	-	中國 / 中國藥監局
SS	II期	二零一九年十一月	-	中國 / 中國藥監局
IgA腎病	II期	二零二零年五月	-	中國 / 中國藥監局
MS	II期	二零二一年第一季度	-	中國 / 中國藥監局
MG	II期	二零二零年第三季度	-	中國 / 中國藥監局

附註：

(1) 有條件批准的NDA提交文件乃基於我們IIb期註冊性臨床試驗的數據。

- SLE：

我們已在中國完成用於治療SLE的IIb期註冊性臨床試驗，其中泰它西普達到了主要終點指標，從統計上，治療組與安慰劑組之間存在顯著差異。於二零一九年十月，我們在中國向中國藥監局提交了有條件批准泰它西普用於治療SLE的首個NDA。基於治療SLE未獲滿足的緊急醫療需求，中國藥監局於二零一九年十一月受理我們的NDA，並於二零一九年十二月授予我們優先審評資格。基於與中

## 業 務

國藥監局的溝通，我們於二零一九年七月在中國啟動III期驗證性臨床試驗並於二零一九年十月開始招募患者。截至二零二零年十月六日，我們在該試驗中已招募277名患者，並計劃在該試驗中招募合共318名患者。該試驗的主要終點指標為在第52週達到SLE應答指數 - 4(SRI-4)的患者比例。我們預計將於二零二一年上半年完成患者入組。

我們計劃進行泰它西普用於治療SLE的全球臨床試驗，涵蓋美國以及可能包括歐洲及其他國家的其他司法權區。倘若全球試驗達到其主要終點指標，我們將利用這些數據在美國及歐洲以及（在稍後階段）納入本項研究中的其他司法權區為泰它西普申請上市批准。

FDA於二零一九年八月批准泰它西普的II期IND申請。我們於二零二零年一月與FDA舉行了II期臨床結束會議，FDA審查了我們候選藥物在中國試驗中獲得的積極數據及討論了III期臨床試驗中的設計。根據本次會議，FDA允許我們在美國開展泰它西普用於治療SLE的III期臨床研究。於二零二零年四月十五日，FDA授予泰它西普快速通道資格，可加速FDA完成審查及可能批准的過程。

Joan Merrill博士為泰它西普即將開展的用於治療SLE的全球研究的協調研究者，自二零一八年以來一直為我們制定本項全球研究方案提供建議。Merrill博士是俄克拉荷馬州醫學研究基金會(OMRF)的成員及俄克拉荷馬州健康科學中心大學的OMRF醫學教授。她也是紐約大學的醫學兼職教授及美國狼瘡基金會臨床發展首席顧問。Merrill博士擔任俄克拉荷馬州狼瘡患者人群組織（該組織包括650多名狼瘡患者志願者）的負責人，並參與設計及執行多項SLE免疫調節療法臨床試驗達20多年。她通過結合安全地減少複方用藥與基於生物標志物的適應性設計的新方法，幫助開創旨在確保SLE試驗中可解釋結果的創新方案。她曾榮獲美國藥品研究和生產商協會(PhRMA)頒發的二零一六年學術／政府研究卓越研究與希望獎。

為了確保泰它西普的全球成功註冊和開展商業化，我們也正積極尋求與全球領先製藥公司的潛在合作機會。

- NMOSD：

由於NMOSD為一種醫療需求缺口極大的罕見病，我們已向中國藥監局進行了諮詢，而在審查泰它西普用於治療SLE及RA的臨床數據以及III期臨床試驗的總體設計後，CDE確認對泰它西普開展用於治療NMOSD的III期臨床試驗並無反對意見。

## 業 務

我們正在中國開展一項隨機、雙盲及安慰劑對照的III期臨床試驗，以評估泰它西普治療NMOSD的療效及安全性。我們於二零一七年九月啟動了III期臨床試驗，並於二零一八年一月招募首名患者。截至二零二零年十月六日，我們已在該試驗中招募了112名患者，並計劃在該試驗中合共招募118名患者。該試驗的主要終點指標是隨機分組後首次復發的時間。

- RA：

我們正在中國開展一項多中心、雙盲及安慰劑對照的III期臨床試驗，以評估泰它西普治療對甲氨蝶呤(MTX) (抗代謝物和抗葉酸藥物) 及RA的標準治療反應不佳的中度至重度RA患者的療效及安全性。截至二零二零年十月六日，我們已在該試驗中招募254名患者，並計劃在該試驗中招募合共480名患者。治療組患者連續24週通過每週皮下給藥接受160 mg的劑量水平的泰它西普加MTX。對照組的患者連續24週每週接受標準治療加MTX。

該項試驗的主要終點指標是每組在第24週達到ACR20緩解的患者的比例。ACR20緩解定義為軟關節計數和腫脹關節計數的至少20%改善，以及其他5項核心計量中的3項至少20%改善，包括患者全球評估、醫生全球評估、健康評估問卷(HAQ)、視覺模擬疼痛量表(VAS)和急性期反應物(紅細胞沉降率(ESR)或C反應蛋白(CRP))。

- SS：

我們正在中國開展一項隨機、雙盲及安慰劑對照的II期臨床試驗，以評估泰它西普用於治療SS的療效及安全性。截至二零二零年十月六日，我們已在該試驗中招募了29名患者，並計劃在該試驗合共招募30名患者。該試驗的主要終點指標是第24週的ESSDAI得分與基線相比的變化。

- IgA腎病：

我們正在中國開展一項隨機、雙盲及安慰劑對照的II期臨床試驗，以評估泰它西普用於治療IgA腎病患者的療效及安全性。截至二零二零年十月六日，我們已就此試驗招募20名患者，並計劃就此試驗合共招募30名患者。該試驗的主要終點指標是第24週的24小時內尿蛋白與基線相比的變化。

## 業 務

- 其他適應症：

除上述適應症外，我們也在評估泰它西普用於治療其他兩種難治的自身免疫性疾病，即MS及MG。對於MS，我們已在中國啟動了一項開放標籤、隨機的II期臨床試驗。我們計劃合共招募18名患者，並預計於二零二一年第一季度招募首名患者。該試驗的主要臨床終點指標是與基線相比，第12、24、36及48週的腦中鈣增強的T1病變的數目。對於MG，我們已在中國啟動了一項開放標籤、隨機的II期臨床試驗。截至二零二零年十月六日，我們已招募4名患者，並計劃於此試驗招募合共20名患者。該試驗的主要臨床終點指標是第24週的QMG得分與基線相比的週平均變化。

憑藉我們在全球開發泰它西普用於治療SLE的經驗，我們將繼續探索治療其他自身免疫性疾病的全球批准途徑及商業化路徑。我們擬優先考慮在全球市場上具有較大未滿足醫療需求且龐大潛在患者群體的適應症（如IgA腎病及原發性乾燥綜合症）或泰它西普有潛力成為第一個上市的生物療法的適應症（如NMOSD）。

### 許可、權利和義務

我們持有該候選藥物的全球開發及商業化權利。

### 重要溝通

截至最後實際可行日期，我們並無收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃的關注或反對意見。截至最後實際可行日期，自對泰它西普發出相關監管審批日期以來，概無發生重大意外或不利變動。

香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終可能無法成功開發和上市泰它西普。

### ***disitamab vedotin (RC48)***

自成立以來，抗體－藥物偶聯物(ADC)一直是我們研發工作的重點之一。在過去八年，我們已建立具有業界領先技術的端到端ADC平台，涵蓋了新型ADC治療藥物的發現／優化、加工／分析開發及生產。我們正利用該平台開發四種ADC候選藥物，其中兩種處於臨床開發（disitamab vedotin及RC88）、一種已提交IND(RC108)及一種處於IND提交籌備（RC118）階段。

## 業 務

disitamab vedotin為我們領先的ADC候選產品，並為中國首個獲得臨床試驗IND批准的ADC。disitamab vedotin為我們自研的新型ADC，用於治療人類表皮生長因子受體2(HER2)表達(包括低表達)的實體瘤。disitamab vedotin目前正在中國針對多種實體瘤類型進行多個後期臨床試驗研究。在中國的兩項II期臨床試驗中，disitamab vedotin在患有HER2表達晚期或轉移性胃癌(GC)及尿路上皮癌(UC)患者中顯示出令人期待的療效，並在Ib期臨床試驗中也證實其在治療HER2表達(包括低表達)乳腺癌(BC)中的潛力。基於GC的II期註冊性臨床試驗結果，我們向中國藥監局提交我們就有條件批准disitamab vedotin用於治療GC的NDA，並於二零二零年八月獲中國藥監局接納及納入優先評審。批准將基於對GC進行批准後驗證性研究的承諾而給予。

在美國，FDA已於二零二零年四月批准我們針對UC進行disitamab vedotin的II期臨床研究。二零二零年七月及二零二零年九月，FDA分別為disitamab vedotin治療UC授予快速審批資格及突破性治療認證。我們計劃於二零二一年第一季度在美國就治療HER2表達局部晚期或轉移性UC進行disitamab vedotin臨床試驗。此外，FDA也於二零一八年七月就GC授予disitamab vedotin孤兒藥資格。就孤兒藥資格認定而言，我們就disitamab vedotin的適應症獲授美國七年期獨家營銷期，且孤兒藥資格認定的其他利益包括，我們可享有若干研究的稅務優惠及豁免BLA申請者費用。此外，根據於二零二零年六月與FDA進行的IND前討論，我們已於二零二零年九月基於II期試驗方案向FDA完成提交針對GC進行的IND。

下表列示我們現正通過臨床試驗評估disitamab vedotin的適應症及顯示各有關臨床試驗的狀態：

適應症	HER2狀態 <sup>3</sup>	單一/ 聯合療法	狀態 <sup>4</sup>					
			IND (已受理)	I期		II期	關鍵/ III期	NDA/BLA (已提交)
				Ia	Ib			
中國								
HER2表達GC：								
HER2過表達局部晚期或轉移性GC	IHC 2+或IHC 3+	單一	●			● (關鍵II期)		● (二零二零年八月)
HER2表達晚期實體瘤 <sup>5</sup>	IHC 1+、IHC 2+或IHC 3+	聯合 (PD-1)	●	●				
HER2表達UC：								
HER2過表達晚期或轉移性UC	IHC 2+或IHC 3+	單一	●			● (初步II期) ● (關鍵II期)		● (二零二一年上半年)
HER2低至不表達局部晚期UC	IHC 1+或IHC 0	單一	●			●		

## 業 務

適應症	HER2狀態 <sup>3</sup>	單一/ 聯合療法	狀態 <sup>4</sup>					
			IND (已受理)	I期		II期	關鍵/ III期	NDA/BLA (已提交)
				Ia	Ib			
局部晚期或轉移性UC	全部	聯合(PD-1)	●			●(Ib/II)		
HER2低表達晚期BC	IHC 2+ 及 FISH-	單一	●				●	
HER2過表達或HER2突變晚期NSCLC	IHC 2+ 或 IHC 3+ 或HER2 突變	單一	●		●			
HER2過表達轉移性BTC	IHC 2+或IHC 3+	單一	●			●		
<b>美國</b>								
HER2表達局部晚期或轉移性UC	IHC 2+或IHC 3+	單一	●			●		
HER2表達局部晚期或轉移性GC	IHC 2+或IHC 3+	單一	●			●		

**附註：**

- 縮略語：1L = 一線；BC= 乳腺癌；BTC =膽道癌；FISH =熒光原位雜交；GC =胃癌；IHC =免疫組化；UC =尿路上皮癌；NSCLC =非小細胞肺癌。
- 符號：● = 完成；● = 進行中（我們提交試驗設計及方案，申請倫理批准時，即視作已啟動臨床試驗）；● = 待啟動
- 表示適應症最後期的臨床試驗在患者標準中的HER2狀態。
- 部分適應症可能不需在提交NDA前完成此圖所示的各階段臨床試驗。我們對多種晚期實體瘤進行了一項I期臨床試驗，評估disitamab vedotin的安全性。基於從該試驗獲得的安全性數據，我們啟動了多種特定癌症適應症的II期臨床試驗。就BC而言，我們已對晚期實體瘤啟動了I期臨床試驗（僅招募BC患者）及對HER2表達BC啟動了Ib期及II期臨床試驗。基於從該等試驗獲得的數據及我們與CDE的溝通，我們已對HER2低表達BC啟動III期臨床試驗。
- 該試驗計劃包含一個20-50名GC患者的隊列，以評估治療HER2表達的GC的聯合療法。

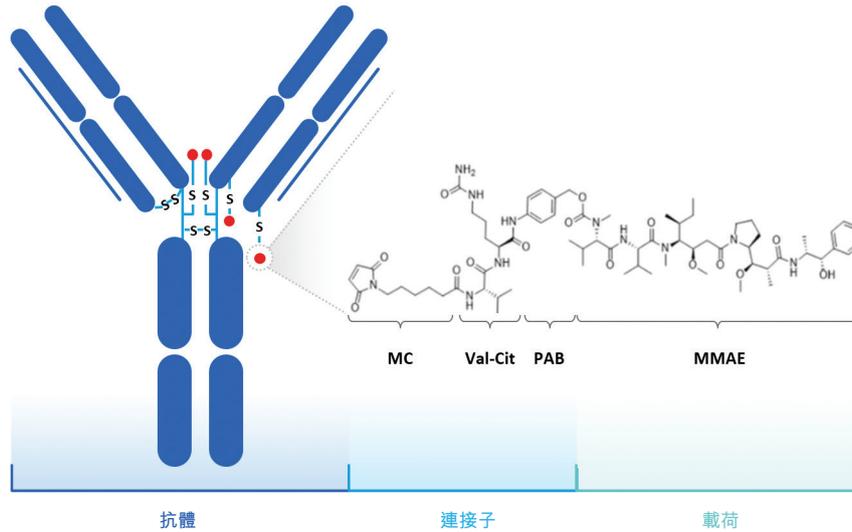
### 作用機制

ADC為一種將化療藥物直接靶向運輸至腫瘤細胞並保留健康細胞的高度靶向性癌症療法。ADC的概念基於利用單克隆抗體對選定的腫瘤細胞表面抗原的高特異性，並通過附著高效細胞毒素劑以增強抗體的細胞殺傷力。通常而言，將每個抗體分子上連接多個高效細胞毒性化合物分子，以增強其活性，同時保留抗體的良好藥代動力學及藥效學性質。該種療法的關鍵是使三種不同的分子（抗體、活性藥物及連接子）協同作用。

與不加區分地損害健康細胞及腫瘤細胞的傳統化療不同，ADC利用單克隆抗體結合腫瘤特異性抗原靶點，然後輸送化療藥物（一種高效的細胞毒素劑）以殺死腫瘤細胞。在此方法下，ADC產生較少的不良事件或嚴重不良事件，從而使癌症患者顯著受益。

## 業 務

### Disitamab vedotin的結構



縮寫：MC = maleimidocaproyl；MMAE = 一甲基澳瑞他汀E；PAB = p-aminobenzyl。

附註：MC-Val-Cit-PAB為蛋白酶可剪切的ADC連接子。

資料來源：公司數據

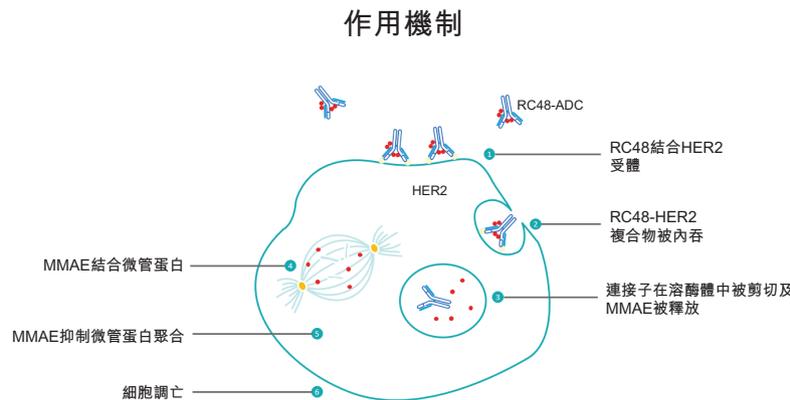
如上圖所示，disitamab vedotin裡有一種新型人源化HER2抗體和一甲基澳瑞他汀E(MMAE)（一種半最大抑制濃度(IC<sub>50</sub>)在亞納摩爾等級範圍內的有效微管蛋白結合劑，作為毒素載荷），他們通過可被組織蛋白酶可剪切的連接子彼此偶聯，並具有優化的藥物－抗體比率。抗HER2抗體可使disitamab vedotin將抗癌劑MMAE選擇性地輸送至HER2表達腫瘤細胞。

HER2為表皮生長因子受體(EGFR)家族的成員，在許多組織中表達，包括乳房、胃腸道、腎臟和心臟。在該等組織中的主要作用是促進細胞增殖和抑制細胞凋亡。HER2基因的擴增及其產物的過表達可能促進過度或不受控制的細胞生長及腫瘤生成。我們的臨床數據支持HER2途徑可能在許多表達HER2抗原的腫瘤類型的癌症（如乳腺癌、胃癌、肺癌及泌尿道上皮細胞癌）的治療中起關鍵作用這一科學觀點。

與使用單克隆抗體曲妥珠單抗的羅氏／基因泰克的ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)相比，disitamab vedotin包含靶向腫瘤細胞上HER2受體不同表位並顯示出更高結合親和力的新型HER2單克隆抗體。一旦disitamab vedotin通過其抗體成分(disitamab)結合在腫瘤細胞表面表達的靶點(HER2)，ADC-HER2複合物就會通過內吞作用被腫瘤細胞內吞。然後連接抗體和細胞毒性載荷的連接子在溶酶體蛋白酶存在下被剪切。一旦載荷MMAE被釋放到細胞質中，它就會與微管蛋白結合並抑制其聚合，從而觸發細胞凋亡或HER2表達腫瘤細胞程序性死亡。

## 業 務

MMAE一旦被釋放，也具有殺死鄰近腫瘤細胞（無論是否為HER2表達）的能力，這被稱為旁殺效應。研究發現，與諸如ado-trastuzumab emtansine(T-DM1)等具有較低膜通透性載荷的ADC相比，具有較高膜通透性載荷的ADC（如MMAE）具有更強的旁殺效應，表明我們的disitamab vedotin具有更高的抗腫瘤潛力。



資料來源：公司數據

### 市場機遇及競爭

ADC療法在HER2表達的癌症中的商業價值已被市場廣泛認可。disitamab vedotin具有服務這個可觀且不斷增長的市場的巨大潛力。

- 胃癌：

根據全國腫瘤登記中心和國家統計局的資料，按發病率及死亡率計，胃癌(GC)是中國第二大常見癌症。根據弗若斯特沙利文的資料，二零一九年中國及美國分別新發GC 455,800例及27,500例，預計到二零三零年將分別增加至613,800例及34,800例。GC患者中有約22%為HER2陽性／高表達。除IHC 3+或IHC 2+／FISH+所界定的HER2陽性患者外，還有一定比例的低水平HER2表達（即IHC 1+或IHC 2+／FISH-）患者。

由於GC通常在晚期時被診斷，因此全身化療是該等患者治療的主要手段。在中國，GC患者的五年生存率約為35.1%。

近年來，靶向性癌症療法在臨床研究中得到了廣泛測試，並已被批准用於治療多種特定癌症類型。然而，大量未滿足的醫療需求仍然存在。曲妥珠單抗聯合化療為首種獲准用作HER2陽性／高表達晚期GC患者的新一線標準治療的靶向藥物。然而，僅約20%的轉移性GC患者可能受益於曲妥珠單抗聯合化療。二

## 業 務

線治療無效的患者繼續缺乏有效的治療選擇。以中國為例，針對GC患者的標準三線治療包括阿帕替尼、單一化療及PD-1單克隆抗體，在按無進展生存期(PFS)或總生存期(OS)計量的生存獲益方面均未顯示對HER2表達GC具有強效作用。在患者援助項目下，阿帕替尼的年度治療成本約為人民幣126,020元，而納武單抗(PD-1抗體)的年度治療成本達人民幣222,240元。

除我們的disitamab vedotin外，其他幾種ADC也正在針對GC進行臨床研究。例如，羅氏Kadcyla (T-DM1/ado-trastuzumab emtansine)針對先前接受治療的胃及胃食管交界處(GEJ)患者進行的III期臨床研究中未顯示出優於紫杉醇對照組的療效。第一三共研製的DS-8201 ([fam-] trastuzumab deruxtecan)正在開發用於治療多種HER2表達的癌症，包括乳腺癌和GC。第一三共向阿斯利康(AstraZeneca)許可DS-8201共同開發和商業化的全球權利(日本除外)，總代價為69億美元，包括預付款13.5億美元。

下表概述截至最後實際可行日期處於臨床試驗或稍後階段的HER2表達GC靶向ADC的開發狀態。

分子	細胞毒性載荷	公司	適應症	臨床階段
disitamab vedotin	MMAE	中國 榮昌生物	HER2過表達 GC	NDA
ARX788	AS269	浙江醫藥/ Ambrx	HER2陽性 GC	II
DX126-262 (DAC-001)	Tubulysin B 類似物	杭州多禧 生物科技	HER2陽性 GC	I
[fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201)	deruxtecan	全球(中國境外) 第一三共 / 阿斯利康	HER2陽性 GC	II

資料來源：弗若斯特沙利文報告

- 尿路上皮癌：

尿路上皮癌(UC)，是最常見的膀胱癌類型(佔病例的90%)。UC是全球第十三種最常見的癌症，在美國男性中是第四種最常見的癌症。根據弗若斯特沙利文的資料，二零一九年全球約有508,200例新UC病例被診斷，據估計，於二零三零年，將有694,400例新病例。儘管從歷史上看，UC在美國及西歐更為普遍，但在

## 業 務

過去數年，中國的發病率逐漸增加。根據弗若斯特沙利文的資料，二零一九年中國發生了76,400例新病例，預計這一數字於二零二零年將達到106,600例。

侵入UC患者中約20%被發現患有轉移性或不可切除的疾病。此外，對於臨床局部性疾病實施根治性膀胱切除術後最高達50%的患者會發生轉移。不幸的是，在過去的二十多年中，出現的針對轉移性UC的突破性療法有限。在中國，UC的一線治療是化學療法，而在中國，UC的治療方法也包括全身免疫療法、放射療法、姑息性膀胱切除術和支持治療。傳統的治療方案（例如以順鉑為主的聯合化療）療效不佳，表現為復發率及死亡率較高。

於過去五年中，五種PD-(L)1抑制劑已獲FDA批准用於治療UC，其中pembrolizumab及atezolizumab兩種藥均已獲批准作為針對部分UC患者的一線療法。在中國，並無任何PD-(L)1抑制劑獲准用於UC的一線治療。儘管在許多患者中觀察到持久活性，但不幸的是大多數UC患者對PD-(L)1抑制劑並無反應，且其對UC患者的存活及生活質量的總體改善程度較低。因此，迫切需要開發新的安全有效的療法以解決大量未滿足的醫療需求。

安斯泰來／Seattle Genetics的Padcev (enfortumab vedotin)為一種nectin-4靶向ADC，於二零一九年十二月獲FDA批准用於治療局部晚期或轉移性UC，成為首個也是唯一獲批准用於此適應症的ADC。迄今為止，disitamab vedotin是針對HER2表達UC的臨床階段中進度最快的ADC。

下表概述截至最後實際可行日期針對UC並處於臨床試驗的主要ADC的開發狀態。

分子	抗體 (靶點)	細胞		適應症	狀態
		毒性載荷	公司		
disitamab vedotin	disitamab (HER2)	MMAE	中國	HER2過 表達UC	II期 (關鍵)
			榮昌生物		

## 業 務

分子	抗體 (靶點)	細胞	公司	適應症	狀態
		毒性載荷			
		全球 (中國境外)			
Padcev (enfortumab vedotin)	enfortumab (Nectin-4)	vedotin	安斯泰來製藥 / Seattle Genetics	局部晚期或轉移性 UC	已上市

資料來源：弗若斯特沙利文報告

- 乳腺癌：

根據全國腫瘤登記中心及國家統計局的數據，乳腺癌 (BC) 為中國女性中最常見的癌症類型，就發病率而言，為中國第五大癌症。二零一九年中國有326,200例BC新發病例，而二零一九年全球有超過2.1百萬例新發病例。全球所有BC病例中約有20至30%屬於HER2陽性 / 高表達亞型，由HER2蛋白過表達及 / 或HER2基因擴增定義。於約50%的BC中，可觀察到無HER2擴增的HER2低水平表達。與HER2陰性BC相比，BC中HER2過表達或擴增與預後極差以及局部生長及遠處轉移的風險增加有關。

截至二零二零年五月，FDA已批准六種生物藥物治療BC，其中大部分為HER2靶向療法，而羅氏的Herceptin (曲妥珠單抗) 佔最大市場份額。於二零一九年，Herceptin的全球銷售額達到61億美元 (包括對其他適應症的銷售)。截至二零二零年五月，在中國批准用於HER2陽性 / 高表達BC的生物藥包括Herceptin (曲妥珠單抗)、Perjeta (pertuzumab)及Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)。

羅氏的Kadcyla (T-DM1/ado-trastuzumab emtansine)及第一三共 / 阿斯利康的Enhertu ([fam-] trastuzumab deruxtecan/DS-8201)為目前僅有的兩種獲FDA批准用於治療晚期HER2陽性 / 高表達BC的ADC藥物。Kadcyla及Enhertu分別於二零一三年二月及二零一九年十二月最初獲FDA批准。於二零一九年，Kadcyla錄得全球銷售額14億美元。於中國，ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)已獲批准用於治療BC。ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)在患者援助項目下的年度治療費用達人民幣469,150元。儘管可有效治療晚期乳腺癌，但所有患者最終會產生T-DM1耐藥性。

儘管有許多針對HER2陽性 / 高表達BC的靶向療法，但目前尚無任何抗HER2療法獲批准用於治療低水平HER2表達的乳腺癌。因此，在當前臨床實踐中，該等患者一般被視為HER2陰性BC患者，他們在當前的治療方案下最終病情進展，治療選擇有限。臨床證據表明，T-DM1對有低HER2表達癌症的活性較低，而DS-8201正在進行臨床試驗研究，以評估其在HER2低表達BC中的療效。

---

## 業 務

---

截至最後實際可行日期，中國有三種HER2靶向ADC候選藥物在進行BC的III期臨床試驗，而美國有三種，disitamab vedotin為其中之一。有關進一步詳情，請參閱「行業概覽－3.腫瘤藥物市場－3.5乳腺癌－3.5.4美國及中國乳腺癌生物藥療法的競爭格局」一段。

### *disitamab vedotin的競爭優勢*

**創新分子設計可提高療效並降低耐藥性，並具有HER2表達癌症適應症的治療潛力**

HER2為一種在多種類型癌症中表達的天然產生受體，包括UC、GC、BC、卵巢癌、非小細胞肺癌等。於近年，臨床證據及研究表明HER2靶向ADC藥物在治療HER2陽性癌症方面具有極好的治療前景，原因為其提供遠比標準化療更有效的靶向給藥解決方案。根據Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine/T-DM1)可觀的銷售收入及DS-8201 ([fam-] trastuzumab deruxtecan) 在近期交易中的購買代價，HER2靶向ADC的商業價值也在市場上得到廣泛認可。

disitamab vedotin為一種創新HER2靶向ADC，包含一種新型人源化HER2抗體、一種有效細胞毒性載荷(MMAE)及一種可剪切的肽連接子。與主要競爭藥物相比，disitamab vedotin的每個成分均具有差異化的生物特性，可能具有更好靶向性、更高療效及更低耐藥性。

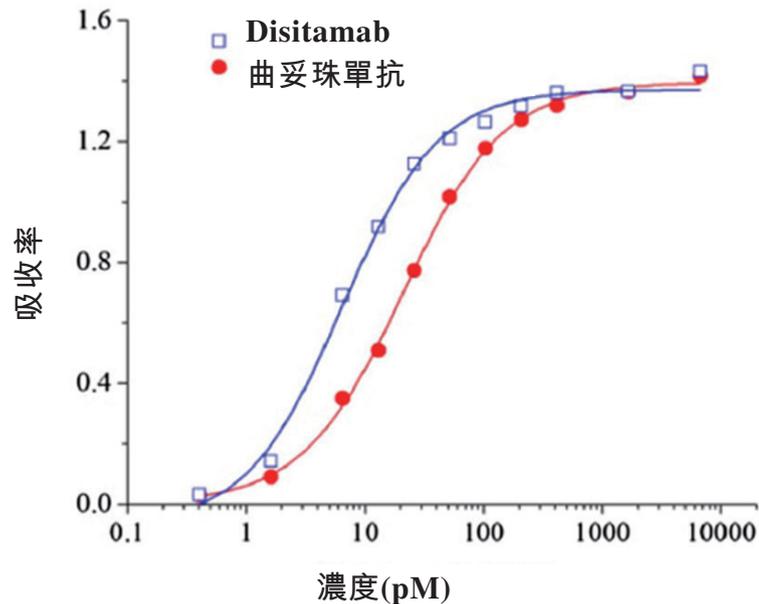
- 與標準治療手段相比對HER2具更高親和力的新型抗體

Disitamab vedotin包含一種針對與曲妥珠單抗不同的HER2表位並對HER2具有高度選擇性的新型抗體。新型HER2靶向單克隆抗體可有效抑制HER2向PI3K或AKT等途徑發送信號，從而限制HER2表達腫瘤細胞的生長。利用這種特定靶向作用，disitamab vedotin可將有效的細胞毒性藥物選擇性地傳送至表達HER2的腫瘤細胞，而不會影響幾乎沒有或沒有HER2表達的正常細胞，從而導致藥物療效顯著改善，同時減少副作用。

如下圖所示，一項體外試驗發現，與曲妥珠單抗相比，disitamab對HER2具更高親和力，因disitamab的EC<sub>50</sub>值為6.4 pM，而曲妥珠單抗的EC<sub>50</sub>值為20.1 pM。

## 業 務

### Disitamab與曲妥珠單抗的HER2結合親和力概況



資料來源：Yao et al., BCRT (2015)、公司數據

進一步研究發現disitamab與MMAE結合後結合能力在很大程度上不受影響。歸因於創新抗體的高親和力，disitamab vedotin有可能應對HER2低表達癌症患者或使用現有HER2靶向療法無效的患者的大量未滿足的醫療需求。

disitamab vedotin顯示對HER2表達細胞具有強活性，但其在我們的體外測定中對HER2陰性細胞概無作用或具有有限作用，這表明分子對HER2表達細胞的高選擇性以及降低MMAE的全身毒性的可能性。

- 具有旁殺效應的有效細胞毒性載荷

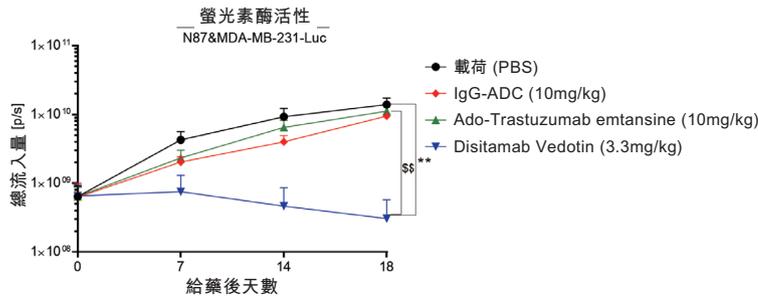
MMAE為一種高毒性藥物，可作為阻斷微管蛋白聚合併最終導致細胞死亡的藥劑起作用。MMAE（作為disitamab vedotin載荷）通過可剪切連接子連接至抗體成份，且僅在分子通過HER2表達腫瘤細胞內吞後在細胞內環境中釋放。值得注意的是，disitamab vedotin顯示比T-DM1更有效的旁殺效應，這意味著disitamab vedotin在共同培養條件下會殺死HER2表達及HER2陰性細胞。

體內研究結果表明，MMAE比emtansine (DM1)具有更高膜通透性，因此，在disitamab vedotin內吞進入HER2表達細胞並釋放MMAE至細胞質中後，MMAE可穿透相鄰細胞產生旁殺效應，而具有較低膜通透性的藥劑難

## 業 務

以滲透相鄰細胞。在此項研究中，Balb/c 裸鼠接種了具有HER2表達的N87癌細胞及HER2陰性MDA-MB-231-Luc癌細胞。MDA-MB-231癌細胞的螢光素酶活性反映出HER2陰性腫瘤負荷，而螢光素酶信號降低表明測試的ADC藥物具有旁殺效應。如下圖所示，3.3 mg/kg disitamab vedotin對MDA-MB-231細胞的旁殺效應明顯強於10 mg/kg的ado-trastuzumab emtansine(T-DM1)。

### disitamab Vedotin和T-DM1的旁殺效應



資料來源：公司數據

- 無溶酶體耐藥性的可裂解連接子

disitamab vedotin的HER2抗體及細胞毒性藥劑通過酶可裂解的肽連接子結合在一起。我們新開發的藥物連接子系統在血漿中具有出色穩定性及在腫瘤部位有釋放機制。連接子的肽鍵斷裂倚賴在血液中活性極低的溶酶體蛋白水解酶。因此，該連接子可在體循環期間維持disitamab vedotin在血漿中的穩定性，以確保disitamab vedotin到達原發部位的腫瘤細胞並被其內吞。被腫瘤細胞內吞後，連接子可在細胞內環境中被溶酶體裂解，從而觸發細胞毒性藥物在腫瘤部位釋放。

與不可裂解連接子（如在ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)中使用的連接子）相比，酶可裂解連接子對腫瘤細胞內吞的依賴較低，故有利於ADC的旁殺效應。T-DM1的不可裂解連接子在循環及腫瘤微環境中均屬穩定，故釋放活性美坦辛(DM1)要求在細胞內的溶酶體的高酸性的微環境中降解。已公佈研究發現胃癌細胞溶酶體中V-ATPase的異常活性導致T-DM1代謝物減少，從而導致該等癌細胞的T-DM1耐藥性。研究也已表明，具可

## 業 務

裂解連接子（如disitamab vedotin）的HER2靶向ADC可用於克服這種T-DM1耐藥性，原因為可裂解連接子可能已消除disitamab vedotin進行載荷釋放對腫瘤溶酶體V-ATPase活性的依賴性。

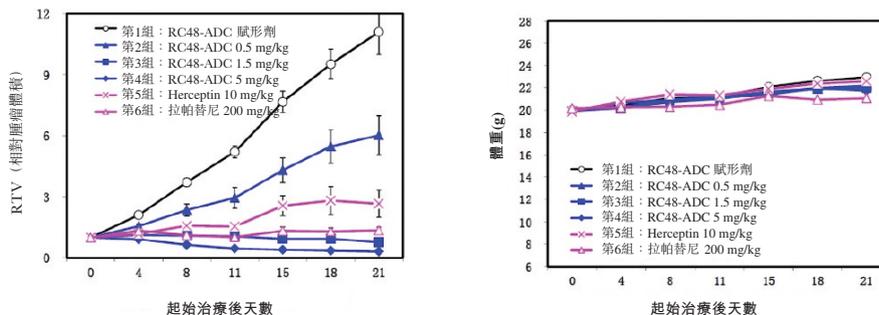
### (2) 強抗腫瘤活性

在HER2表達GC及UC的臨床試驗中，與標準的二線療法相比，disitamab vedotin已展示激勵人心的療效，也顯示治療HER2低表達癌症的潛力。

除上文討論的體外測定外，與其他已上市的HER2靶向療法（包括曲妥珠單抗、拉帕替尼及T-DM1）相比，disitamab vedotin也在體內研究中顯示更強的抗腫瘤作用。下圖1顯示disitamab vedotin對裸鼠中HER2陽性人BC細胞系(BT-474)的皮下異種移植的抗腫瘤活性。在該項研究中，與劑量為10 mg/kg的曲妥珠單抗(81%)及劑量為200 mg/kg的拉帕替尼(97%)相比，劑量為5 mg/kg的disitamab vedotin表現出高出許多的腫瘤抑制率(170%)。荷瘤小鼠對所有測試分子均耐受良好。下圖2顯示disitamab vedotin對裸鼠中HER2陽性、具曲妥珠單抗耐藥性的人BC細胞系(BT-474/T721)的皮下異種移植的抗腫瘤活性。劑量為5 mg/kg的disitamab vedotin及T-DM1的腫瘤抑制率分別為108%及93%，兩者均比劑量為10 mg/kg的曲妥珠單抗更好。下圖3顯示disitamab vedotin對裸鼠中HER2陽性、具曲妥珠單抗及拉帕替尼耐藥性的人BC細胞系(BT-474/L 1.9)的皮下異種移植的抗腫瘤活性。按5 mg/kg劑量，disitamab vedotin的腫瘤抑制率為91%，而T-DM1的腫瘤抑制率為58%，表明BT-474/L 1.9也具有T-DM1耐藥性。結果表明在相同劑量下，disitamab vedotin對具有曲妥珠單抗及拉帕替尼耐藥性的BT-474/L 1.9異種移植的療效明顯高於T-DM1。在該等研究中，荷瘤小鼠對所有測試分子均耐受良好。

圖1：

### HER2陽性細胞的抗腫瘤活性



## 業 務

圖2：

### HER2陽性、曲妥珠單抗耐藥性細胞的抗腫瘤活性

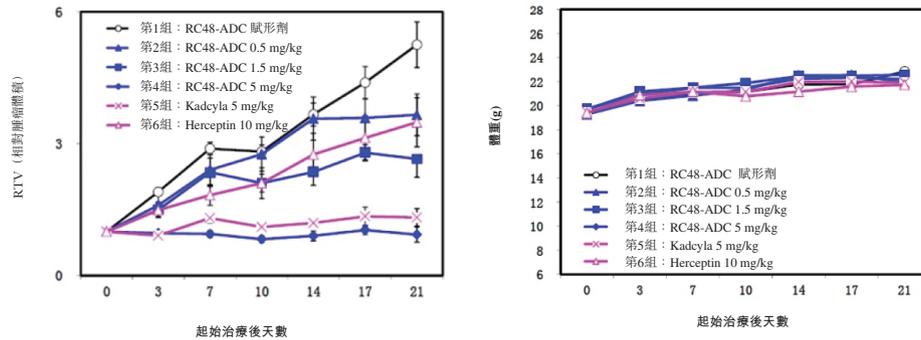
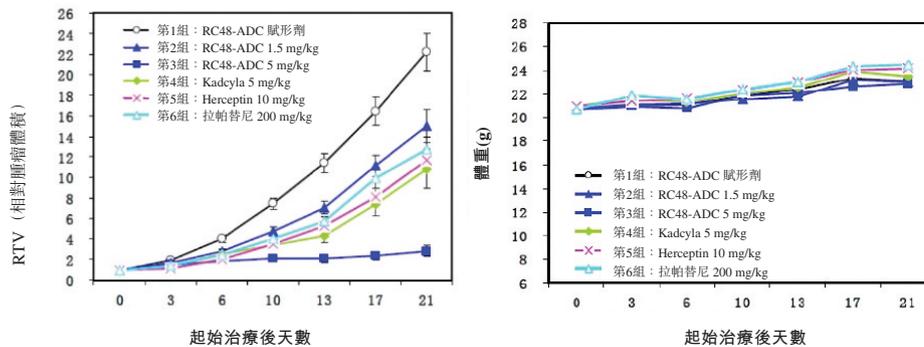


圖3：

### HER2陽性、曲妥珠單抗及拉帕替尼耐藥性細胞的抗腫瘤活性



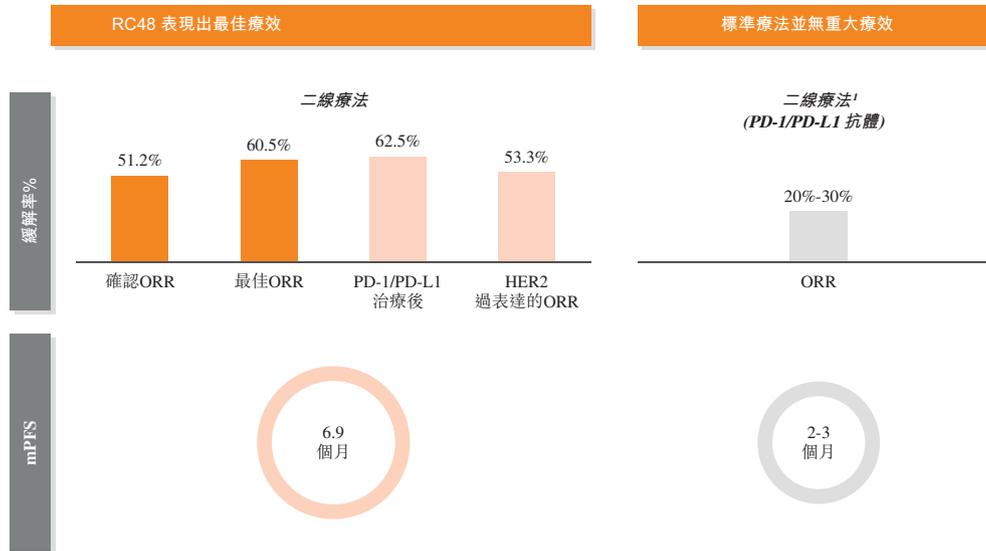
資料來源：公司數據

我們的臨床試驗進一步證明disitamab vedotin對HER2表達癌症患者的強大療效。

截至二零二零年六月二十二日，在一項對HER2過表達 (IHC 2+或IHC 3+) 局部晚期或轉移性GC或胃食管交界處(GEJ)癌的II期註冊性臨床試驗中，disitamab vedotin實現獨立評審委員會(IRC)評估的確認ORR(cORR)為24.4%及無進展生存期 (PFS) 中位數為4.1個月以及總生存期(OS)中位數為7.6個月。該試驗招募的患者至少有兩次GC化療治療失敗經歷。在目前的治療方案下，該等經過大量預治療的患者缺乏有效的治療選擇，因此治療需求極為迫切。憑藉在該試驗中觀察到的前景良好的療效及存活率，disitamab vedotin證明其可成為HER2高表達及低表達GC的患者（在中國此類患者數量龐大）的二線後最佳療法的潛力。根據該試驗的數據，我們已於二零二零年八月提交disitamab vedotin用於治療GC的NDA，而我們的NDA於同月獲中國藥監局接納及納入優先評審。

## 業 務

在一項對HER2過表達 (IHC 2+或IHC 3+) 轉移性或不可切除UC患者的II期臨床試驗中，disitamab vedotin的最佳總緩解率(BOR)為60.5%，cORR為51.2%，中位PFS為6.9個月。與新出現的disitamab vedotin相比，在已發表的臨床試驗中，PD-1/PD-L1抑制劑在2L+ UC患者中的cORR僅為20%至30%，中位PFS為2至3個月。儘管該等試驗並非頭對頭研究，但我們認為透過比較仍可得出有價值的洞察。在該試驗中所觀察到令人鼓舞的療效表明disitamab vedotin有巨大潛力，可滿足一線治療失敗的HER2陽性UC患者的龐大醫療需求缺口。



附註：批准用作二線療法的PD-1/PD-L1抑制劑包括派姆單抗、阿特珠單抗、納武單抗、durvalumab及avelumab。

資料來源：公司數據、其他公司新聞稿

值得注意的是，在我們的臨床試驗中，HER2低表達癌症患者對disitamab vedotin的緩解率也顯得令人鼓舞。在對HER2過表達UC患者的II期臨床研究中，低水平HER2表達(IHC 2+/FISH-)患者的總緩解率(ORR)為45.8%。根據我們臨床試驗中觀察到的disitamab vedotin對治療HER2低表達癌症的臨床潛力，我們已啟動一項III期臨床試驗及一項II期臨床試驗，分別評估disitamab vedotin對治療HER2低表達(IHC 2+/FISH-) BC及HER2低至不表達(IHC 1+或IHC 0) UC的療效和安全性。

### 良好的安全性

disitamab vedotin已在多項臨床試驗中顯示出對癌症患者的良好安全性和耐受性。在一項對晚期實體瘤患者的I期臨床研究中，28名患者(49.1%)出現了3/4級治療相關不良事件(TRAЕ)。在一項對HER2過表達GC或GEJ癌症患者的II期臨床研究中，最常報告的3/4級TRAЕ是中性粒細胞計數下降(14.2%)、白細胞減少

## 業 務

(11.8%)及貧血(6.3%)。在一項對HER2過表達UC患者的II期臨床試驗中，最常報告的3/4級TRAE為7名患者(16.3%)感覺遲鈍及6名患者(14.0%)中性粒細胞計數減少，且據報告有14名患者(32.6%)發生嚴重不良事件。該試驗報告的不良事件可控。在一項針對HER2高表達BC患者的I期臨床試驗及Ib期臨床試驗中，僅有4名患者(5.7%)出現治療相關的嚴重不良事件。

### 臨床試驗結果概要

disitamab vedotin是中國首款獲准用於人體臨床試驗的ADC藥物。其目前正在進行針對多種實體瘤類型的多項後期臨床試驗，包括針對GC的II期註冊性臨床試驗、針對UC的II期註冊性臨床試驗及針對HER2低表達BC的III期臨床試驗。

### 晚期實體瘤臨床試驗

HER2過表達 (IHC 2+或IHC 3+) 晚期實體瘤患者的I期臨床試驗

試驗設計：該試驗是一項針對HER2過表達(IHC 2+或IHC 3+)晚期實體瘤患者的開放標籤、劑量遞增的拓展性研究。劑量遞增階段通過加速滴定 (0.1及0.5 mg/kg) 啟動，然後切換到3+3方案 (1.0、2.0、2.5及3.0 mg/kg)。在劑量拓展階段，患者以2.0 mg/kg Q2W的劑量接受disitamab vedotin。截至二零一九年八月二十日，57名患者 (包括47名GC患者及4名UC患者) 分別以0.1 (1名患者)、0.5 (1名患者)、1.0 (3名患者)、2.0 (6名劑量遞增患者及32名劑量拓展患者)、2.5 (11名患者) 及3.0 mg/kg (3名患者) 接受disitamab vedotin治療並可供分析。大多數患者處於IV期(91.2%)或帶有轉移性(96.5%)。

主要終點指標是確定disitamab vedotin的最大耐受劑量(MTD)。其也設計用來評估disitamab vedotin的安全性。

試驗狀態：該試驗已於二零一九年六月完成。下列分析使用截至二零一九年八月二十日的數據。

安全性數據：在該試驗中，在1名、2名及1名患者觀察到的劑量限制性毒性(DLT)的劑量分別為2.0、2.5及3.0 mg/kg。MTD為2.5 mg/kg。在57名患者中最常報告的治療相關不良事件(TRAE)為白細胞計數減少(66.7%)、疲勞(56.1%)、中性粒細胞計數減少(54.4%)及血紅蛋白減少(52.6%)。據報告有28名患者(49.1%)出現3/4級TRAE。

療效數據：在劑量為2.0 mg/kg患者組中，確認客觀緩解率(ORR)為21.1% (8/38)，在所有患者中，確認客觀緩解率(ORR)為17.5% (10/57)。疾病控制率(DCR)分別為52.6%及49.1%。在GC患者中，劑量為2.0 mg/kg的亞組ORR為20.7% (6/29)，劑量為2.5 mg/kg者則為18.2% (2/11)；而在UC患者中，亞組ORR為50% (2/4)。

## 業 務

**結論：**disitamab vedotin在晚期實體瘤患者中顯示出良好的安全性及抗腫瘤活性。值得注意的是，劑量為2.0及2.5 mg/kg時，其對GC及UC患者產生的緩解效果具有臨床意義且PFS有所改善。基於該試驗結果，我們啟動了disitamab vedotin在GC及UC患者中的II期臨床研究。

### GC臨床試驗

我們已在中國進行II期註冊性臨床試驗，以評估disitamab vedotin對HER2過表達 (IHC 2+或IHC 3+) 晚期或轉移性GC的安全性及療效。在該試驗中，disitamab vedotin在曾有過至少兩次治療失敗經歷的HER2過表達胃或胃食管交界處(GEJ)癌症患者中顯示出具有臨床意義的緩解效果及生存率。基於該試驗數據，我們向中國藥監局提交我們就有條件批准disitamab vedotin用於治療GC的NDA，並於二零二零年八月獲中國藥監局接納及納入優先評審。

中國HER2過表達 (IHC 2+或IHC 3+) 局部晚期或轉移性GC或GEJ癌症患者的II期註冊性臨床試驗

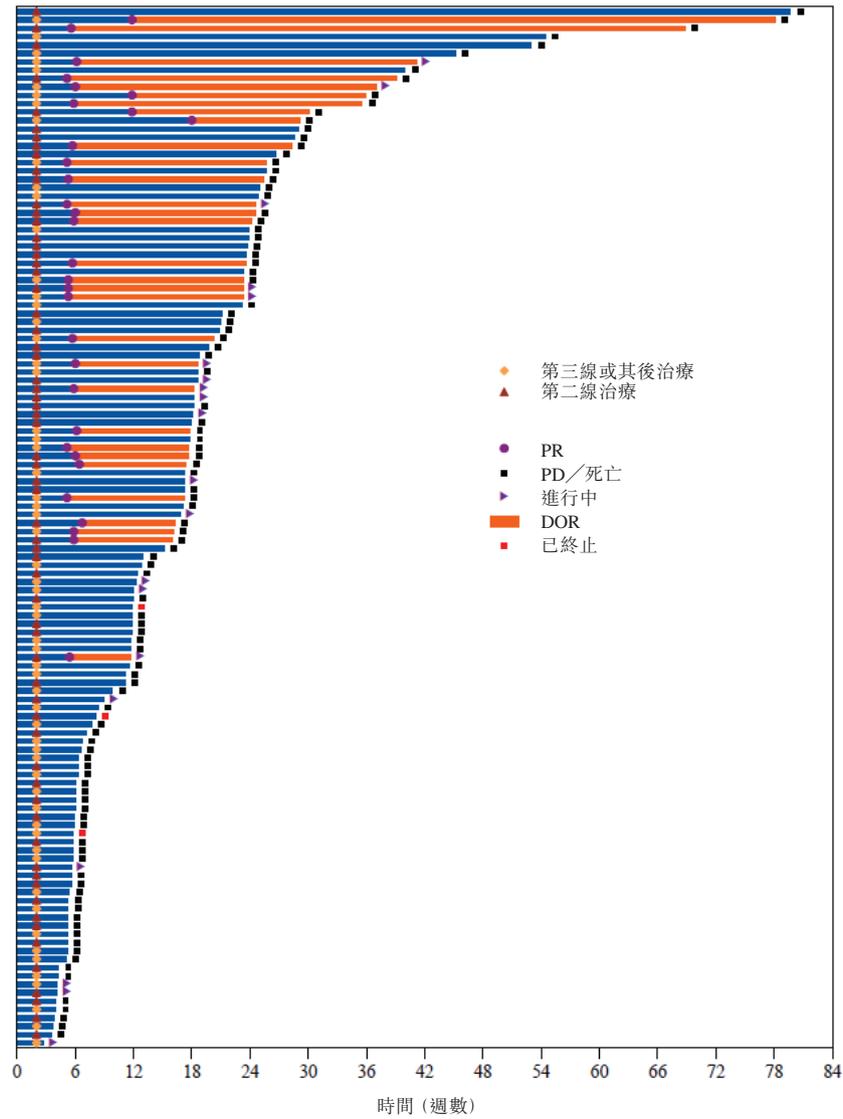
**試驗設計：**該試驗是一項開放標籤、多中心、單臂II期臨床研究。截至二零二零年六月二十二日，該試驗招募127名曾接受過至少兩次化療治療的HER2過表達(IHC 2+或3+)GC或GEJ癌症患者，中位年齡為58歲。59名患者(46.5%)曾接受過至少三種治療方法。該等患者在六週每兩週接受一次disitamab vedotin治療，劑量為2.5 mg/kg。該試驗的主要終點指標是ORR。其他終點（包括無進展生存期(PFS)、總生存期(OS)和安全性)也得到評估。

**試驗狀態：**該試驗的患者招募於二零一九年十一月完成。該試驗在很大程度上已完成，除餘下的存活率跟進外。下列療效及安全性分析分別使用截至二零二零年六月二十二日及二零一九年十二月十七日的數據。

**療效數據：**截至二零二零年六月二十二日，在全部127名患者當中，獨立審查委員會 (IRC) 評估的cORR為24.4% (95% CI：17.2%、32.8%)，而PFS中位數為4.1個月(95% CI：3.5、4.8)及OS中位數為7.6個月(95% CI：6.6、9.0)。下圖列示各名患者的最佳整體緩解效果。

## 業 務

### disitamab vedotin對GC或GEJ癌症患者產生的最佳整體緩解效果

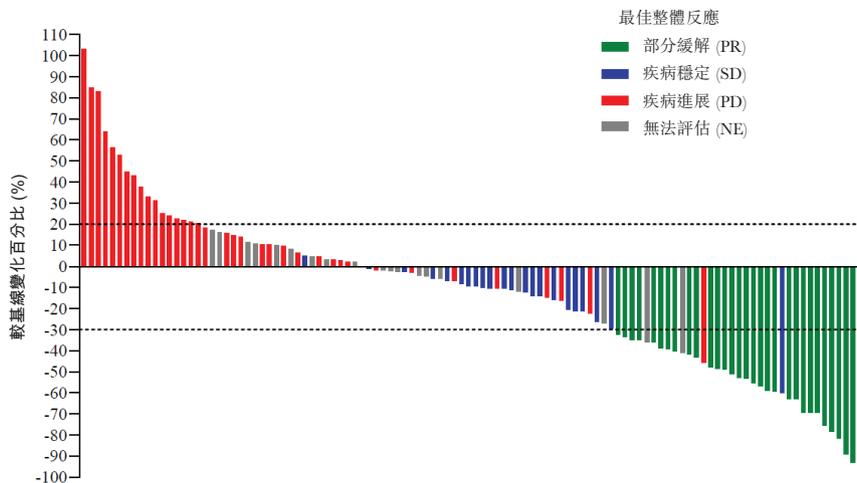


資料來源：公司數據

## 業 務

以下瀑布圖列示各名患者較基線的靶病變最佳變化百分比。

### GC及GEJ癌症患者對disitamab vedotin的較基線的靶病變最佳變化



資料來源：公司數據

**安全性數據：**在127名患者中，最常報告的TRAE為白細胞減少症(52.0%)、脫髮(51.2%)、嗜中性白血球低下症(48.0%)及疲勞(42.5%)。

**結論：**disitamab vedotin在HER2過表達GC或GEJ癌症患者中顯示出具臨床意義的緩解效果及生存率。安全性與之前報告的disitamab vedotin數據一致。disitamab vedotin對目標人群顯示出正數益處／風險比例。基於該等試驗結果，我們向中國藥監局提交我們就有條件批准disitamab vedotin用於治療GC的NDA，並於二零二零年八月獲中國藥監局接納及納入優先評審。

## UC臨床試驗

我們已在中國完成一項II期臨床試驗，以評估disitamab vedotin對HER2過表達(IHC 2+或IHC 3+)轉移性或不可切除UC的安全性和療效。我們針對UC有兩項II期臨床試驗。以下數據全部來自第一項／初步II期(非註冊性)試驗。根據該等數據及應CDE的要求，我們正在對UC啟動第二項(註冊性)II期臨床試驗，且正在招募患者。我們的美國IND申請也基於下文所呈列來自UC初步II期(非註冊性)試驗的數據。

於二零一九年六月，我們應邀在伊利諾伊州芝加哥舉行的二零一九年美國臨床腫瘤學會(ASCO)年度會議上介紹disitamab vedotin對UC患者的第一個II期臨床研究結果。我們在此次具影響力的會議上提出積極的總體結果，包括根據獨立委員會審查得出的51%的確認客觀緩解率(cORR)，該結果表明disitamab vedotin對先前治療失敗的UC患者(具有大量未滿足醫療需求的人群)產生的緩解效果具有臨床意義。該試驗中最常見的治療相關不良事件包括感覺遲鈍、脫髮及血液毒性。

## 業 務

FDA於二零二零年四月根據該等結果批准我們的IND申請，這將使我們可在美國進行disitamab vedotin針對UC的II期臨床試驗。

中國HER2過表達轉移性或不可切除UC (IHC 2+或IHC 3+)患者的第一個II期臨床試驗

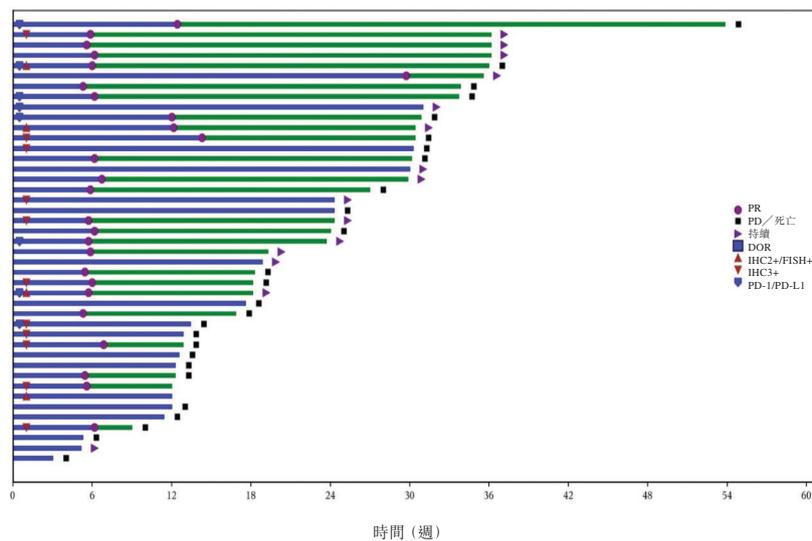
**試驗設計：**該試驗是一項開放標籤、多中心、單臂的II期臨床研究。該試驗招募43名曾經接受過全身化療的HER2過表達轉移性或不可切除UC患者，中位年齡為64歲。該等患者中，86%發生了內臟轉移，28%曾接受過兩種化療。19%的患者曾接受過免疫檢查點抑制劑治療。如IHC 2+或3+所定義，所有患者均為HER2過表達者。該等患者在六週內每兩週接受一次disitamab vedotin單藥治療 (2 mg/kg靜脈注射)。

該試驗的主要療效指標是ORR。其他終點 (包括PFS、DOR、總生存期(OS)和安全性) 也予以評估。

**試驗狀態：**該試驗的患者招募於二零一八年十月完成。下列分析使用截至二零一九年四月三十日的數據。

**療效數據：**總體而言，研究結果表明cORR為51.2%(22/43)。最佳總緩解率(BOR)為26名患者PR及13名患者保持疾病穩定(SD)，最佳總緩解率為60.5%(26/43)及疾病控制率(DCR)為90.7%(39/43)。對於有肝轉移的患者，ORR為60%(12/20)。中位PFS為6.9個月。如下圖所示，有若干患者出現超過30週的持續緩解。

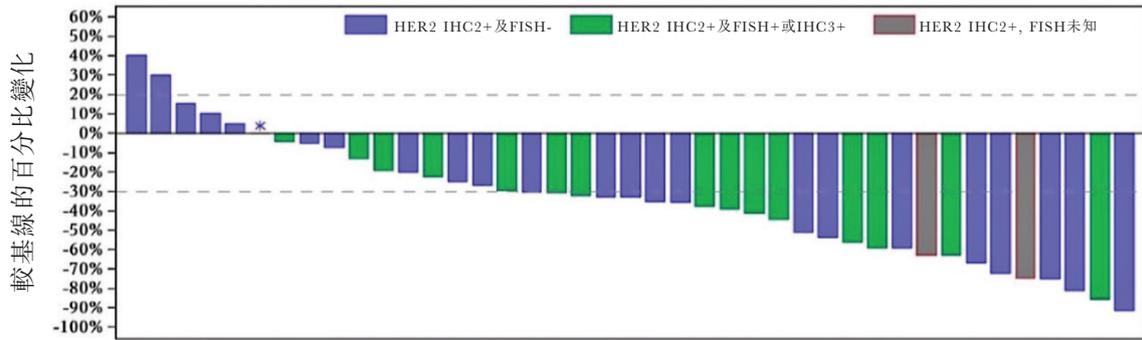
disitamab vedotin對UC患者產生的最佳總緩解



資料來源：公司數據

## 業 務

### disitamab vedotin對UC患者的靶病變較基線的最佳變化



附註：\*指靶病變較基線的百分比變化為0%。

資料來源：公司數據

如下表所示，確認ORR的亞組分析表明disitamab vedotin在不同類型的轉移性或不可切除UC中持續強效的抗腫瘤作用：

### cORR的亞組分析

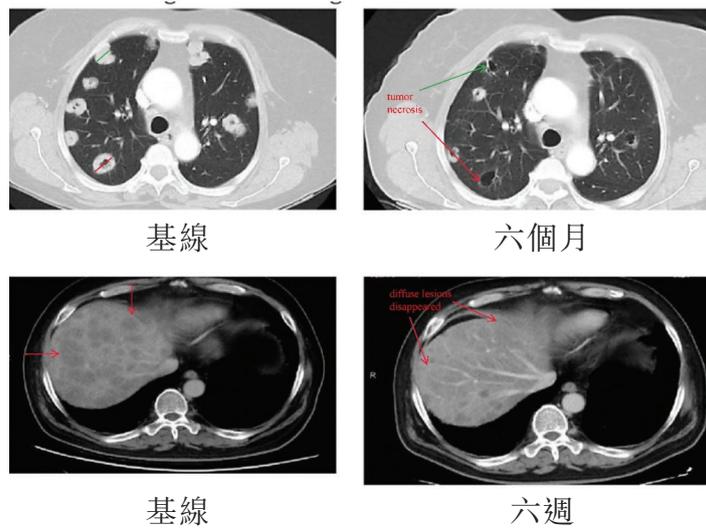
亞組	cORR (% , 95% CI)
IHC2+FISH+或IHC3+(n=15)	53.3% (26.6%, 78.7%)
IHC2+FISH- (n=24)	45.8% (25.6%, 67.2%)
內臟轉移(n=37)	56.8% (39.5%, 72.9%)
肝轉移(n=20)	60.0% (36.1%, 80.9%)
PD1/PDL1治療後(n=8)	62.5% (24.5%, 91.5%)
一線化療後(n=31)	54.8% (36.0%, 72.7%)
≥二線化療後(n=12)	41.7% (15.2%, 72.3%)

資料來源：公司數據

令人印象深刻的緩解放射圖像示例列示如下。如左邊兩張CT圖像所示，兩名患者的腫瘤分別擴散到肺和肝。在用disitamab vedotin治療一段時間後，在以下右邊的兩張CT圖像中觀察到肺和肝的腫瘤縮小，幅度令人鼓舞。

## 業 務

### 接受disitamab vedotin治療的兩名患者的CT圖像



資料來源：公司數據

安全數據：最常見的治療相關不良事件(TRAЕ)為感覺遲鈍(55.8%)、脫髮(55.8%)、白細胞計數下降(55.8%)及中性粒細胞計數減少(41.9%)。最常報告的3/4級TRAЕ為7名患者(16.3%)感覺遲鈍及6名患者(14.0%)中性粒細胞計數減少。據報告，有14名患者(32.6%)出現嚴重不良事件。最常報告的嚴重不良事件為腸梗阻(4.7%)及不完全性腸梗阻(4.7%)。不良事件為可控。

結論：disitamab vedotin對轉移性或不可切除UC表現出令人鼓舞的抗腫瘤作用。該研究也表明UC患者對disitamab vedotin的耐受性良好。

### 乳腺癌臨床試驗

我們已完成一項晚期實體瘤的I期臨床試驗患者招募，其中所有招募的患者均為BC患者。我們也正在中國進行BC的Ib期及II期臨床試驗。基於下文對I期劑量遞增試驗數據與部分Ib期臨床試驗數據的匯總分析，對於BC患者，disitamab vedotin在不同的劑量水平均顯示出良好的耐受性及顯著療效。

於另一組Ib期臨床試驗中，我們專門探索disitamab vedotin對HER2低表達BC的療效，初步結果喜人。基於我們先前的臨床研究結果及與中國藥監局的溝通，我們已經啟動一項III期臨床試驗，以評估disitamab vedotin對HER2低表達BC患者的作用。

## 業 務

### 中國轉移性BC患者的I及Ib期臨床試驗

試驗設計：I期臨床試驗是一項開放標籤、劑量遞增研究（0.5、1.0、1.5、2.0及2.5 mg/kg），旨在評估disitamab vedotin的最大耐受劑量(MTD)。

Ib期臨床試驗是一項開放標籤研究，對HER2陽性／高表達（IHC 3+或IHC 2+／FISH+）BC患者採用三個劑量組（1.5、2.0及2.5 mg/kg，Q2W），及對HER2低表達（IHC 1+或IHC 2+／FISH-）BC患者採用一個劑量組（2.0 mg/kg，Q2W）。下文匯總分析所用數據僅包括HER2高表達BC的劑量組數據。該試驗主要是為了釐定II期建議劑量。

截至二零一九年七月三日，上述兩項試驗共招募及治療70名HER2高表達BC患者。對於轉移性BC，大多數患者發生內臟轉移(87.1%)及至少進行兩次化療(78.6%)。47名患者(67.1%)先前曾接受曲妥珠單抗用於（新）輔助或轉移性BC治療。近半數患者(42.9%)以前曾接受過抗HER2酪氨酸激酶抑制劑治療，及24名患者(34.3%)曾接受過至少兩次抗HER2治療。

截至二零二零年九月三十日，Ib期臨床試驗合共招募48名HER2低表達BC患者，包括35名HER2 ICH 2+／FISH-狀態患者及13名HER2 ICH 1+狀態患者。

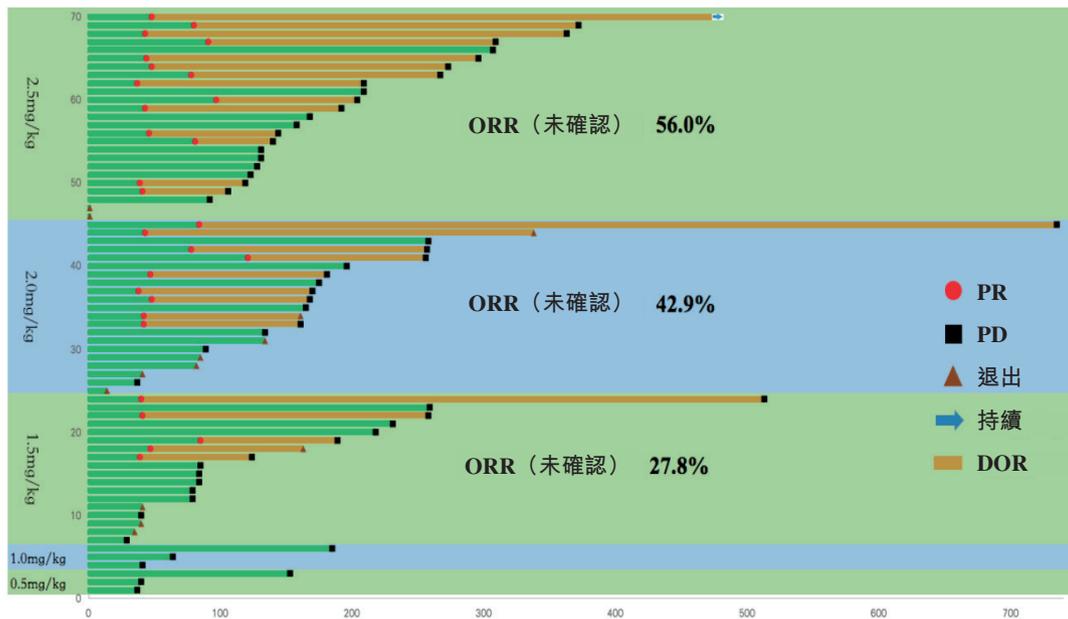
試驗狀態：I期臨床試驗的患者招募於二零一八年二月完成。Ib期臨床試驗患者招募仍在進行中。下文分析採用截至二零一九年七月三日的數據，除Ib期臨床試驗中HER2低表達BC患者的分析採用截至二零二零年九月三十日的數據外。

安全性數據：對於全體70名HER2高表達BC患者，最常報告的TRAE為AST上升(62.9%)、ALT上升(61.4%)、白細胞減少(51.4%)、感覺遲鈍(51.4%)及中性粒細胞減少(51.4%)。最常報告的3/4級TRAE為中性粒細胞減少(21.4%)及虛弱(15.7%)。4名患者(5.7%)出現治療相關的嚴重不良事件。消化道梗阻為最常報告的治療相關嚴重不良事件(2.9%)。於I期臨床試驗中，劑量2.5 mg/kg也未達到MTD。

療效數據：對於全體70名HER2高表達BC患者，cORR為31.4%(22/70)、臨床獲益率(CBR)為38.6%(27/70)、PFS中位數為5.8個月及六個月PFS比率為47.5%。對於接受1.5 mg/kg及以上劑量disitamab vedotin治療的64名患者而言，cORR為34.4%(22/64)，PFS中位數為6.2個月。對於接受1.5 mg/kg、2.0 mg/kg及2.5 mg/kg劑量disitamab vedotin治療的患者而言，cORR分別為22.2%、42.9%及36.0%，PFS中位數分別為6.2個月、6.0個月及6.3個月。下圖顯示各劑量對患者的最佳總緩解率。

## 業 務

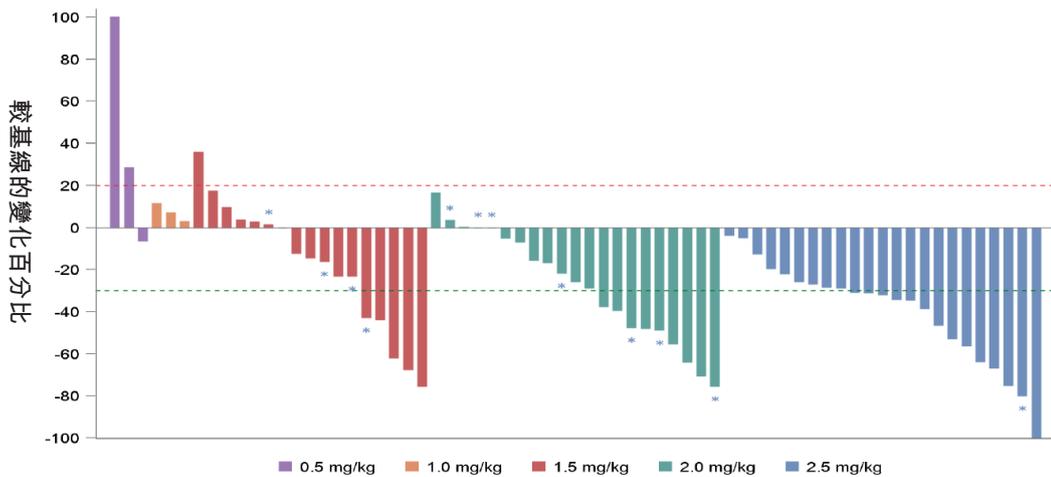
### disitamab vedotin對HER2高表達BC患者的最佳總緩解率



資料來源：公司數據

以下瀑布圖顯示採用各劑量水平時HER2高表達BC患者較基線的靶病變最佳變化百分比。

### disitamab vedotin對於HER2高表達BC患者較基線的靶病變最佳變化



資料來源：公司數據

對於全體48名HER2低表達BC患者，整體cORR為39.6%。對於35名HER2 ICH 2+ / FISH-狀態患者，cORR為42.9%，而對於13名HER2 ICH 1+狀態患者，cORR為30.8%。

## 業 務

**結論：**對於HER2高表達轉移性BC患者，在Q2W給藥1.5 mg/kg、2.0 mg/kg及2.5 mg/kg的情況下，disitamab vedotin均顯示出良好的耐受性及顯著療效。對於HER2低表達轉移性BC患者，disitamab vedotin在Q2W給藥2.0mg/kg的情況下也獲初步證明具有療效。相較其他劑量水平而言，2.0 mg/kg Q2W在受益與風險平衡方面被證實更為有利。

### 臨床開發計劃

我們一直在針對多種HER2表達癌症類型開發disitamab vedotin。目前，我們的戰略重點是disitamab vedotin作為GC、UC和BC二線或三線療法的臨床研究，此領域有特別重大的醫療需求缺口。我們也在探索disitamab vedotin對其他HER2表達的常見的癌症類型的療效，如NSCLC和BTC。

利用迄今觀察到的良好療效和安全性數據，我們也擬在二零二零年進行disitamab vedotin的全球臨床試驗。我們已收到在美國進行用於UC的II期臨床試驗的FDA批准。我們已就在美國進行用於GC的II期臨床試驗啟動與FDA之間的溝通。FDA已於二零一八年授予disitamab vedotin用於治療GC的孤兒藥資格認定。

下表列示我們對disitamab vedotin臨床開發計劃的詳情。

適應症	臨床		療法類別	(預期) 首名	預期NDA 提交日期	地點及 主管部門
	試驗階段	HER2狀態		患者加入日期		
HER2過表達局部 晚期或轉移性GC	II	IHC 2+ 或 IHC 3+	單一	二零二一年 上半年	-	美國 / FDA
HER2表達局部晚期 或轉移性GC <sup>(1)</sup>	I	IHC 1+、IHC 2+或 IHC 3+	聯合(PD-1)	二零二零年 七月	-	中國 / 中國 藥監局
HER2過表達晚期或 轉移性UC	II (關鍵)	IHC 2+ 或 IHC 3+	單一	二零一八年 十二月	二零二一年上半 年	中國 / 中國 藥監局
HER2過表達晚期或 轉移性UC	II	IHC 2+或IHC 3+	單一	二零二一年 第一季度	-	美國 / FDA

## 業 務

適應症	臨床		療法類別	(預期) 首名	預期NDA 提交日期	地點及 主管部門
	試驗階段	HER2狀態		患者加入日期		
HER2低至不表達局部 晚期UC	II	IHC 1+ 或 IHC 0	單一	二零一九年 八月	-	中國 / 中國 藥監局
局部晚期或轉移性UC	Ib/II	全部	聯合(PD-1)	二零二零年 八月	-	中國 / 中國 藥監局
HER2低表達晚期BC	III	IHC 2+ / FISH-	單一	二零二零年 九月	-	中國 / 中國 藥監局
HER2過表達或HER2 突變晚期NSCLC	Ib	IHC 2+ 或 IHC 3+ 或HER2突變	單一	二零一八年 九月	-	中國 / 中國 藥監局
HER2過表達轉移性BTC	II	IHC 2+ 或 IHC 3+	單一	二零二零年 八月	-	中國 / 中國 藥監局

*附註：*

- (1) 我們已開展一項在多種HER2表達實體瘤患者中進行的I期臨床試驗，其中計劃包含一個20-50名HER2表達GC患者的隊列，以探索disitamab vedotin和PD-1抑制劑聯合療法治療HER2過表達GC的療效和安全性。

- GC：

我們於二零一九年十一月在中國很大程度上完成了disitamab vedotin作為單一療法治療HER2過表達(IHC 2+或IHC 3+)GC的II期註冊性臨床試驗，並正在收集和分析試驗數據。我們向中國藥監局提交我們就有條件批准disitamab vedotin用於治療GC的NDA，並於二零二零年八月獲中國藥監局接納及納入優先評審。

我們也正探索disitamab vedotin聯合PD-1抗體治療HER2過表達GC的臨床可能性。我們已在中國啟動I期臨床試驗，以評估該聯合療法對多種HER2過表達實體瘤患者的療效及安全性。在這項試驗中，我們計劃招募合共29-68名患者，其中包括25至50名HER2過表達GC的患者，截至二零二零年十月六日，我們已為該試驗招募五名患者。

## 業 務

在美國，FDA也於二零一八年七月批准了disitamab vedotin針對GC的孤兒藥資格認定。憑藉孤兒藥資格認定，我們享有上市批准後disitamab vedotin對該適應症的七年市場獨佔期。此外，根據於二零二零年六月與FDA進行的IND前討論，我們已於二零二零年九月基於II期試驗方案向FDA完成提交針對GC進行的IND，且我們計劃於二零二一年在美國啟動試驗。我們也瞄準歐洲市場，計劃在二零二零年完成向EMA進行治療GC的臨床試驗申請（CTA）。

- UC：

我們在中國完成了disitamab vedotin對HER2過表達（IHC 2+或IHC 3+）UC患者的II期臨床試驗。基於這項II期臨床試驗的正面臨床結果及與中國藥監局進行溝通後，我們啟動一項多中心、單臂、開放標籤II期註冊性臨床試驗，以評估disitamab vedotin作為單一療法在中國治療HER2過表達UC的療效。我們計劃在二零二一年上半年向中國藥監局就該適應症提交NDA。於二零二零年七月，我們已完成該試驗的患者招募，招募了合共64名患者。試驗的主要終點指標是ORR。此外，我們可能需要進行disitamab vedotin作為UC治療的上市後III期確認性試驗，但須與中國藥監局討論。

鑑於disitamab vedotin在HER2低表達患者中有良好的療效，我們正進行一項單中心、單臂、開放標籤II期臨床試驗，以評估disitamab vedotin作為HER2低至無表達（IHC 1+或IHC 0）UC的單一療法的療效。截至二零二零年十月六日，我們已招募11名患者，計劃招募總共18名患者參加試驗。試驗的主要終點指標是ORR。

此外，Ib/II期臨床試驗已獲啟動，以評估disitamab vedotin聯合PD-1抗體用於未檢測HER2狀態的UC患者。我們計劃招募合共12至36名患者，截至二零二零年十月六日，我們已為該試驗招募三名患者。

在美國，FDA已於二零二零年四月批准我們就UC的II期臨床試驗IND申請。二零二零年七月及二零二零年九月，FDA分別為disitamab vedotin治療UC授予快速審批資格及突破性治療認證。我們計劃於二零二一年第一季度在美國啟動UC的II期臨床試驗。

## 業 務

- BC

鑑於我們已觀察到disitamab vedotin對低水平HER2表達患者的初步療效，我們已與CDE溝通，並徵得他們同意我們在HER2低表達(IHC 2+及FISH-) BC患者中啟動disitamab vedotin的III期臨床試驗。該試驗的主要終點指標是PFS。我們計劃就該試驗招募合共366名患者及截至二零二零年十月六日，我們已招募一名患者。我們預期於二零二一年第四季度完成患者招募並可能於二零二二年向中國藥監局提交NDA。

- NSCLC

我們正在中國進行一項開放標籤Ib期臨床試驗，以評估disitamab vedotin作為單一療法治療HER2過表達(IHC 2+或IHC 3+)或HER2突變體NSCLC的療效。截至二零二零年十月六日，我們已招募29名患者，計劃在試驗中招募合共36名患者。試驗的主要終點指標是ORR。

- BTC

我們正在中國進行一項多中心、單臂、開放標籤II期臨床試驗，以評估disitamab vedotin作為單一療法治療一線化療失敗後HER2過表達(IHC 2+或IHC 3+) BTC患者的療效。截至二零二零年十月六日，我們已為該試驗招募一名患者，計劃在試驗中招募總共57名患者。試驗的主要終點指標是ORR。

### 許可、權利和義務

我們持有開發和商業化disitamab vedotin的全球權利。於二零一五年三月，我們訂立臨床前合約研究組織協議，以獲得技術支援，協助我們建立ADC平台，並以此平台為基礎開發一款ADC候選藥物。根據此協議，該供應商應提供用於構建ADC平台及與若干技術有關的文件及材料，並應我們的要求提供相關的技術支援。根據此協議，該供應商在達成若干開發里程碑時，便合資格向我們收取里程碑付款，並可根據該款ADC的銷售額向我們收取低單位數百分比的特許權使用費。通過該供應商提供的支援服務，我們開發了disitamab vedotin並獨家擁有其知識產權及全球商業權利。

### 重要溝通

截至最後實際可行日期，我們並無收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃的關注或反對意見。截至最後實際可行日期，自對disitamab vedotin發出相關監管審批日期起並無發生重大意外或不利變動。

## 業 務

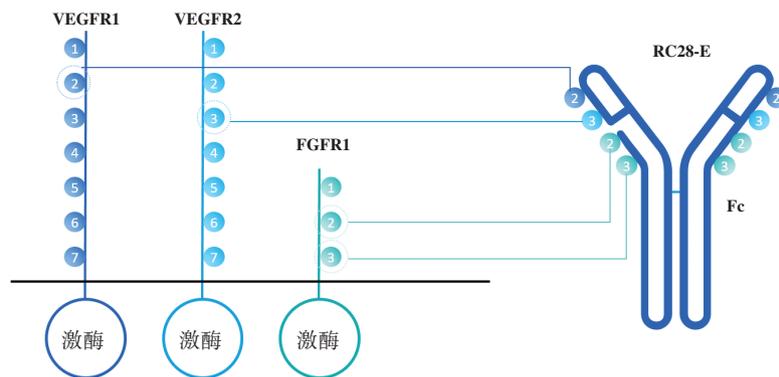
香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終可能無法成功開發和上市disitamab vedotin。

### RC28

RC28是一種新的融合蛋白，靶點為血管內皮生長因子(VEGF)和成纖維細胞生長因子(FGF)。我們正在臨床研究中評估及計劃評估RC28對數種眼科疾病的療效，包括濕性老年性黃斑病變（濕性AMD）、糖尿病黃斑水腫(DME)及糖尿病視網膜病變(DR)。在I期臨床試驗中，對濕性AMD患者最高注射2.0 mg RC28時未發現安全性問題。

#### 作用機制

如下圖所示，RC28是一種重組雙誘餌受體IgG1 Fc融合蛋白，同時針對VEGF和FGF家族。VEGF和FGF這兩種生長因子是形成新血管（血管生成）的關鍵途徑調節因子，在糖尿病患者中水平較高。

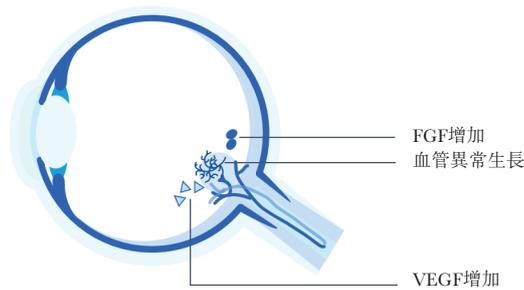


資料來源：公司數據

某些眼科疾病，如濕性AMD、DME和DR，在血管長入黃斑時發生，導致液體從血管漏入眼睛。這些洩漏的血液或液體可能導致進行性視力喪失和失明。通過與VEGF和FGF結合，RC28可以阻斷VEGF和FGF家族中的血管生成因子，從而有效減緩新生血管的生長，最終減緩疾病進展。

## 業 務

VEGF/FGF



資料來源：公司數據

### 市場機遇及競爭

在全球人口老齡化和健康意識提高的推動下，眼科疾病是一個潛力巨大的可觀市場。RC28針對的是難以治療的眼科疾病，包括濕性AMD和DME，擁有一個可觀且不斷增長的潛在市場：

- 濕性AMD：

濕性AMD，又稱為新血管滲出性AMD，是一種慢性眼部疾病，其特徵為血管異常生長以及液體和血液滲入負責中樞視覺的黃斑。濕性AMD是兩種老年性黃斑病變中的一種。另一種類型是乾性AMD，會導致視力逐漸喪失，濕性AMD佔AMD病例總數的10%，會導致突然而嚴重的視力喪失，是該病最晚期的形式。此外，一小部分乾性AMD患者最終演變成濕性AMD。最嚴重的濕性AMD是導致中國和美國老年人失明的主要原因。二零一九年，中國和美國的濕性AMD患者分別超過3.6百萬和1.8百萬。平均約90%的濕性AMD患者進展為嚴重的視力喪失。

- DME：

糖尿病黃斑水腫(DME)是糖尿病的併發症，由黃斑或眼中央的液體積聚引起，導致黃斑腫脹。在糖尿病患者中，高血糖濃度會損害眼睛（視網膜）後內壁的微小血管或使其完全阻塞。這種情況是糖尿病視網膜病變。有時，微小的突起（微動脈瘤）從血管壁突出，液體和血液洩漏或滲出到視網膜。這種液體會導致黃斑腫脹，導致視力問題甚至失明。雖然糖尿病在全球範圍內越來越普遍，但近年來，中國糖尿病患病率的增長速度超過了世界其他地方，尤其是年輕一代。據世界衛生組織統計，中國約10%的

## 業 務

成年人患有糖尿病，近一半的成年人處於糖尿病前期，即血糖水平高於正常水平的狀態。二零一九年，中國有約129百萬名糖尿病患者和6.7百萬名DME患者。糖尿病也是美國的一個重要及不斷增長的健康問題，二零一九年，美國約有34百萬人患有糖尿病，其中1.3百萬名患者患有DME。

抗VEGF療法的出現，通過更直接的途徑抑制脈絡膜新生血管，革新了濕性AMD和DME的治療方法。目前有幾種抗VEGF藥物可用於治療這些疾病，其中四種最常用。其中三種是拜耳的Eylea（阿柏西普）、諾華的Beovu（布羅魯珠單抗）及在美國由羅氏及在美國境外由諾華銷售的Lucentis（雷珠單抗），專門用於治療濕性AMD和DME等眼科疾病。第四種常用藥物，羅氏的安維汀（貝伐珠單抗）最初是用於治療各種癌症，但常在濕性AMD和DME患者中以「超適應症」方式使用，作為其他三種藥物的廉價替代品。在中國，成都康弘的朗沐（康柏西普）是另一種獲批准用於治療濕性AMD及DME的藥物。雷珠單抗、布羅魯珠單抗和貝伐珠單抗是單一靶向VEGF單克隆抗體，阿柏西普和康柏西普均為VEGF靶向融合蛋白。截至最後實際可行日期，並無任何針對濕性AMD或DME的VEGF/FGF雙重靶向抗體獲得FDA或中國藥監局批准。

美國眼科學會(AAO)認為，Eylea和Lucentis在臨床上無明顯差異，風險差異也很小，而Eylea每年只需要Lucentis劑量的一半（即每年6劑對12劑）。自二零一五年起，Eylea的全球銷量超過Lucentis，成為替代品，主要原因是其給藥頻率降低。二零一九年，Eylea和Lucentis的全球銷售額分別達到75億美元和39億美元。

諾華的Beovu（布羅魯珠單抗）分別於二零一九年十月和二零二零年二月獲得FDA和歐盟委員會批准，用於治療濕性AMD。Beovu的給藥頻次比Eylea和Lucentis更低，即在三個月加載期後每三個月給藥一次。這是目前唯一在歐洲獲批准用於治療濕性AMD的抗VEGF療法。

### *RC28的競爭優勢*

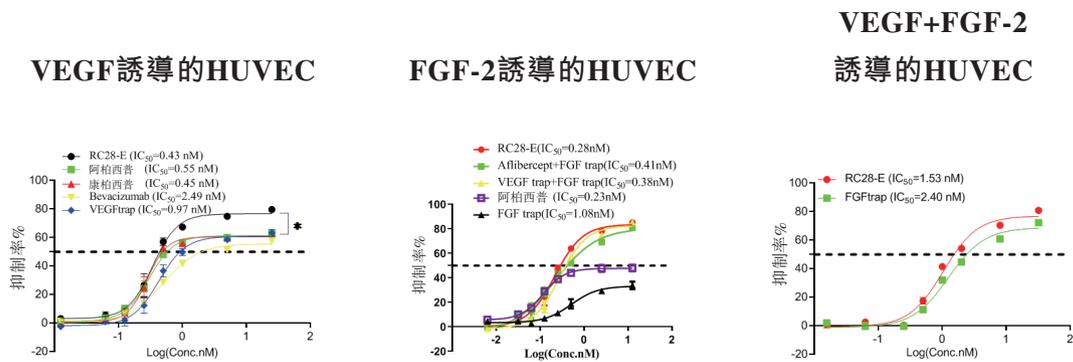
#### **雙重靶向機制有效抑制血管生長**

單靶點抗VEGF療法面臨的一個主要挑戰是當VEGF激活被抑制時，其他促血管生成因子（如FGF-2）的表達上調。通過雙重靶向機制，RC28可同時阻斷VEGF和FGF家族的血管生成因子，從而更有效地抑制血管異常生長。

## 業 務

我們進行了體外和體內研究，以研究RC28的抗血管生成作用，並將RC28的生物學活性與其他VEGF和FGF拮抗劑進行比較。通過阻斷VEGF和FGF-2途徑，RC28可抑制新生血管生長過程中內皮細胞的增殖和遷移。

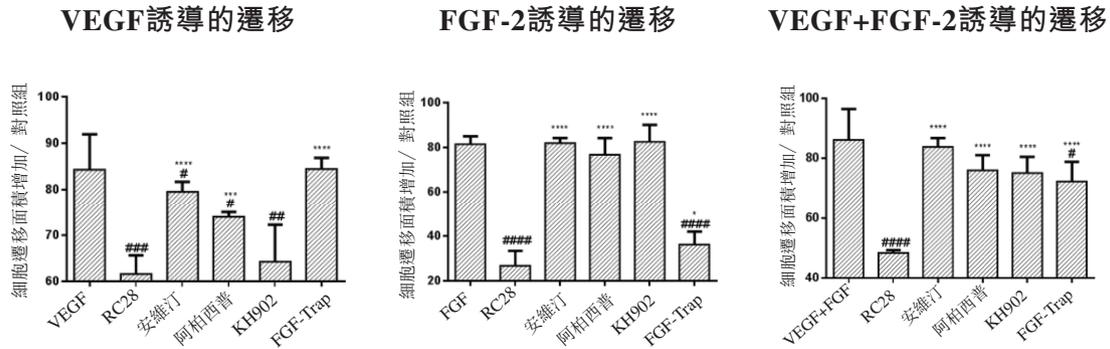
在體外研究中，我們評估了RC28和其他拮抗劑對VEGF、FGF-2或VEGF聯合FGF-2誘導的人臍靜脈內皮細胞(HUVEC)增殖、遷移和成管的抑制作用。如下圖所示，RC28能抑制VEGF和FGF-2其中一種或兩種誘導的HUVEC增殖，且呈濃度依賴性。由單因子結合誘導的RC28的抗增殖作用與IC<sub>50</sub>測定的VEGF或FGF拮抗劑相似，但RC28的最大相對抑制率高於其他拮抗劑，如下圖所有三個圖表所示。尤其是，RC28阻斷雙因子(VEGF+FGF-2)誘導的HUVEC增殖的能力明顯強於其他拮抗劑，如下圖右側圖表所示。



資料來源：Jiang et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 121 (2018)

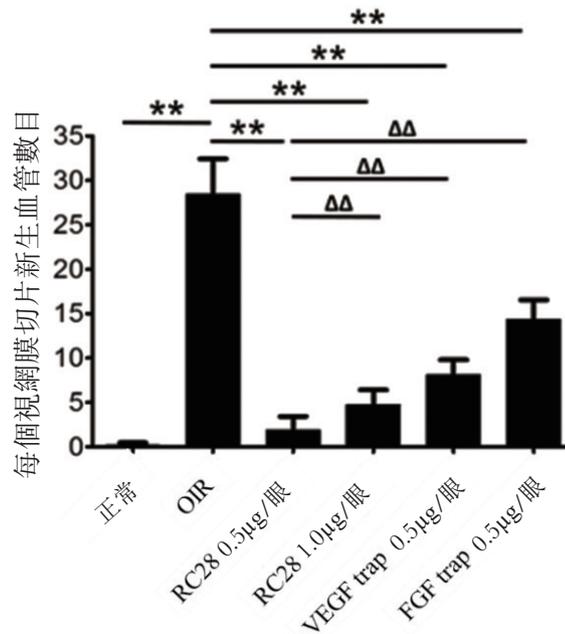
如下圖所示，與相同濃度(1nM)的安維汀（貝伐珠單抗）(P<0.001)和阿柏西普(P<0.005)相比，RC28對VEGF誘導的遷移有更強的抑制作用，與FGF-Trap (P<0.05)相比，RC28對FGF-2誘導的遷移也有更強的抑制作用。值得注意的是，如下文右圖所示，RC28在所有受試拮抗劑(2nM)(P<0.001)中以半濃度(1nM)對VEGF+FGF-2誘導的遷移有顯著的抑制作用。

## 業 務



資料來源：Jiang et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 121 (2018)

我們也評估了RC28對氧誘導視網膜病變(OIR)小鼠模型的功效。高氧壓引起視網膜新生血管細胞核數目增加，而正常氧壓並無該作用。RC28、VEGF trap (阿柏西普) 及FGF trap顯著降低了OIR小鼠的新生血管細胞核數目。此外，雙靶向RC28 (0.5 $\mu$ g/眼) 表現出比同等劑量的VEGF-trap或FGF-trap明顯更強的抑制作用。



附註：H&E染色小鼠視網膜新生血管細胞核數目。

\*\* P < 0.01 相比 OIR 組別； $\Delta\Delta$  P < 0.01 相比 RC28 0.5 $\mu$ g/眼組別。

資料來源：公司數據

### 更好的給藥劑量或可降低治療成本

RC28由VEGFR1、VEGFR2和FGFR1的胞外結構域與人IgG1融合而成，實現VEGF和FGF的雙重阻斷，延長藥物在血清中的半衰期。如上述小鼠模型所示，與其他0.5 $\mu$ g/眼劑量的VEGF拮抗劑相比，相同劑量的RC28大大減少了新

## 業 務

生血管細胞核數目。此外，如猴脈絡膜新生血管(CNV)模型所示，在20天後，RC28被發現從眼球擴散到肝臟，且在此項體內試驗中顯示出延長的半衰期藥代動力學參數。鑑於RC28在低劑量水平下有很強的療效，並且延長了藥物的半衰期，故RC28有可能減少給藥頻率，從而減輕了患者不適（由於藥物直接注入眼內，此乃重要因素）。

### 臨床試驗結果總結

我們已於二零一九年八月完成了RC28針對濕性AMD患者的I期劑量遞增試驗。在劑量遞增方案中研究了RC28的四種劑量水平（0.25、0.5、1.0及2.0 mg），在各劑量組招募三名患者。在該試驗中，單次玻璃體腔注射不超過2.0 mg的RC28後，未發現安全性問題。12名患者完成了研究，沒有劑量限制性毒性(DLT)，也沒有發生嚴重或與藥物相關的不良事件。此外，未檢測到血清抗RC28抗體。該試驗表明，單劑量不超過2.0 mg的RC28在濕性AMD患者中具有良好耐受性。

### 臨床開發計劃

目前，我們正進行一項開放標籤單臂Ib期劑量擴大試驗，以評估RC28治療濕性AMD患者的療效和安全性。截至二零二零年十月六日，我們已招募20名患者，計劃招募總共36名患者參加試驗。試驗的主要終點指標是12週及48週時BCVA偏離基線的平均變化，以及眼部和非眼部不良事件的發生率和嚴重程度。

我們計劃於二零二零年下半年在中國啟動用於治療DME及DR的II期臨床試驗。

### 許可、權利和義務

我們持有開發和商業化RC28的全球權利。根據我們與同濟大學的合作協議，我們與同濟大學合作發現及開發RC28。詳情請參閱「—合作協議—與同濟大學合作」一段。

### 重要溝通

截至最後實際可行日期，我們並無收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃的關注或反對意見。截至最後實際可行日期，自對RC28發出相關監管審批日期起並無發生重大意外或不利變動。

**香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終可能無法成功開發和上市RC28。**

---

## 業 務

---

### 我們的其他臨床階段候選藥物(RC88及RC98)

#### **RC88**

RC88是我們開發的一種新型間皮素靶向ADC，用於治療實體瘤。目前正進行對多種晚期實體瘤患者的I期臨床試驗，特別是胰腺癌、間皮瘤、膽管癌、卵巢癌、胃癌、三陰性乳腺癌及肺腺癌。雖然仍處於早期臨床開發，但在臨床試驗中已觀察到良好的療效和安全性結果。

#### *作用機制*

間皮素(MSLN)是一種在正常組織中表達有限的腫瘤相關抗原，經常在一些上皮性惡性腫瘤（如間皮瘤、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、三陰性乳腺癌和胃癌）的細胞膜上過表達。

MSLN在腫瘤中的差異化過表達及其在細胞黏附和腫瘤轉移中的作用，使MSLN成為癌症治療的理想靶點。

RC88由MSLN靶向抗體和MMAE組成，通過可裂解連接子連接。如「—我們的核心候選藥物—disitamab vedotin (RC48)—作用機制」中所述，ADC療法可通過靶向結合時抗體的內吞，有效地將細胞毒性載荷傳遞給癌細胞。

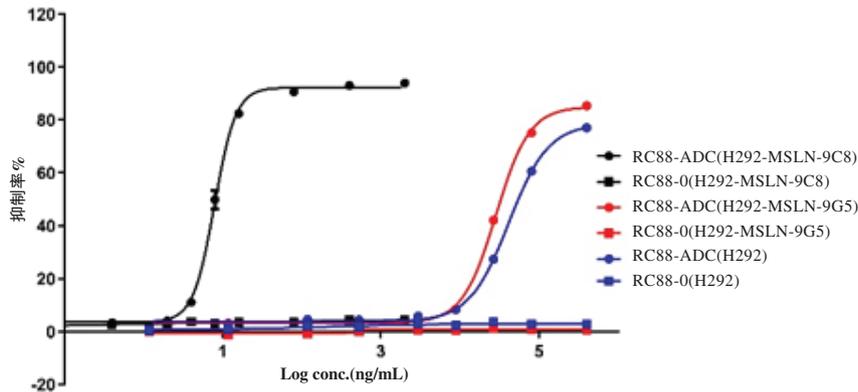
#### *RC88的競爭優勢*

基於我們的臨床前數據，我們認為與標準治療相比，RC88有兩個潛在競爭優勢：(1)對腫瘤生長有更多的靶向特異性抑制作用；及(2)對MSLN表達腫瘤有更強的療效。

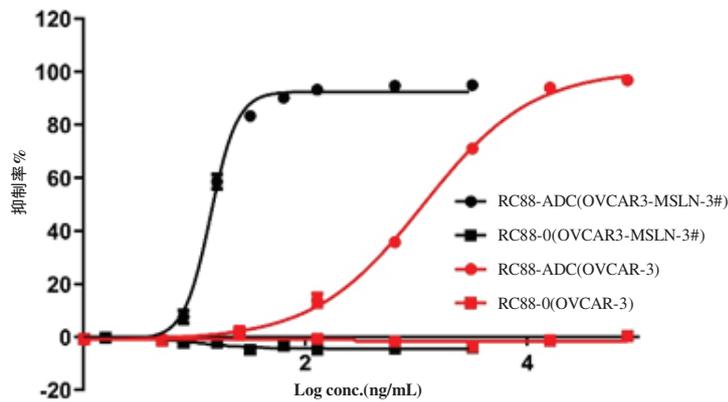
我們評估了RC88的抗腫瘤活性，並與RC88的抗體成分（即裸RC88抗體）的體外抗腫瘤活性進行比較。在此項研究中，與MSLN陰性細胞相比，RC88在殺死MSLN表達腫瘤細胞方面具有效力及高度選擇性。如下圖所示，RC88表現出MSLN依賴性細胞毒性，其IC50和最大殺傷率與不同細胞系的MSLN表達水平相對應。相比之下，裸RC88抗體(RC88-0)並無顯示對間皮素陽性或陰性細胞的腫瘤殺傷作用或顯示腫瘤殺傷作用有限。

## 業 務

### 對MSLN+ / - H292細胞的毒性效應



### 對MSLN+ / - OVCAR-3細胞的毒性效應



縮略詞：RC88-0 = 裸RC88抗體

附註：本研究所用細胞系的MSLN表達水平如下（從高到低）：H292-MSLN-9C8>OVCAR-3-MSLN-3#>H292-MSLN-9G5>OVCAR-3>H292。在本研究中，RC88-0對癌細胞無抑制作用。

資料來源：公司數據

### 臨床開發計劃

我們於二零一八年十一月自中國藥監局取得IND批准並已在中國啟動了一項單臂開放標籤I期臨床試驗，以評估RC88對晚期實體瘤患者的安全性、PK、PD、免疫原性和療效。該試驗包括一項Ia期劑量遞增研究和一項Ib期籃式研究。患者將被隨機分為六個治療組，每三週一次(Q3W)接受RC88靜脈滴注，劑量分別為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、1.5 mg/kg、2.0 mg/kg及2.5 mg/kg。我們計劃為這項試驗的Ia期總共招募最多31名患者，及截至二零二零年十月六日，已招募三名患者。主要終點指標是不良事件和MTD。

## 業 務

### 許可、權利和義務

我們持有開發和商業化RC88的全球權利。

### 重要溝通

截至最後實際可行日期，我們並無收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃的反對意見。

**香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終可能無法成功開發和上市RC88。**

### **RC98**

RC98是我們為治療實體瘤開發的一種新型PD-L1單克隆抗體。我們已於二零一九年七月獲得中國藥監局對RC98的IND批准，且我們已啟動對多種晚期實體瘤患者（包括但不限於肺癌及尿路上皮癌）的I期臨床試驗並預計於二零二零年第四季度招募首名患者。

### 作用機制

在正常情況下，T細胞會被免疫系統激活以應對抗原。活化T細胞在調節機體免疫反應中起着關鍵作用，包括識別和殺傷癌細胞。為防止活化T細胞攻擊健康的的身體組織，T細胞在其表面表達PD-1等免疫檢查點受體，以限制抗原接觸後免疫系統的過度刺激。

PD-L1是與PD-1結合的重要配體蛋白。正常細胞表面表達的PD-L1與T細胞表面的PD-1結合，可向T細胞傳遞負信號，從而抑制免疫應答。然而，腫瘤細胞已經被發現會過表達PD-L1，以保護自身不被T細胞發現和殺死。作為一種PD-L1抗體，RC98被設計為與PD-L1特異性結合，阻斷PD-1/PD-L1抑制途徑，使T細胞恢復抗腫瘤免疫應答。

### RC98的競爭優勢

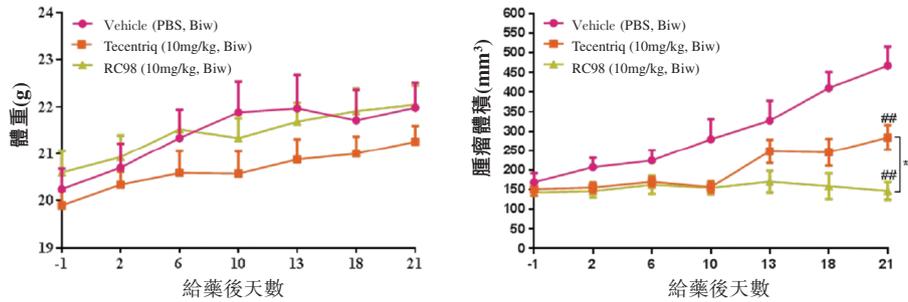
我們的臨床前研究表明，與其他PD-L1抗體相比，RC98具有兩個潛在競爭優勢：(1)靶點親和力及抗腫瘤效果相當甚至更好，及(2)具有與其他在研候選藥物（如disitamab vedotin和RC88）顯著的聯用潛力。

體外藥理學研究表明，RC98對PD-L1具有較高親和力，通過與細胞表面表達的PD-L1蛋白結合，能有效阻斷PD-L1與PD-1的關聯。在體外實驗中，RC98還可誘導CD4<sup>+</sup>T淋巴細胞增殖，產生白細胞介素-2 (IL-2)和干擾素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )以促進免疫應答。

## 業 務

體內研究表明，RC98具有較強的抗腫瘤活性，與阿特珠單抗相當或優於阿特珠單抗。阿特珠單抗（品牌名稱：Tecentriq）是一種PD-L1抗體，經FDA和中國藥監局批准用於多種癌症類型。如下文右圖所示，在小鼠模型中，在相同劑量下，RC98對表達人PD-L1的克隆性腫瘤細胞的抑制作用強於阿特珠單抗（ $P < 0.01$ ），而下文左圖則表明，隨著時間推移，這兩種分子達到同等耐受性。

### RC98及阿特珠單抗的體內抗腫瘤活性

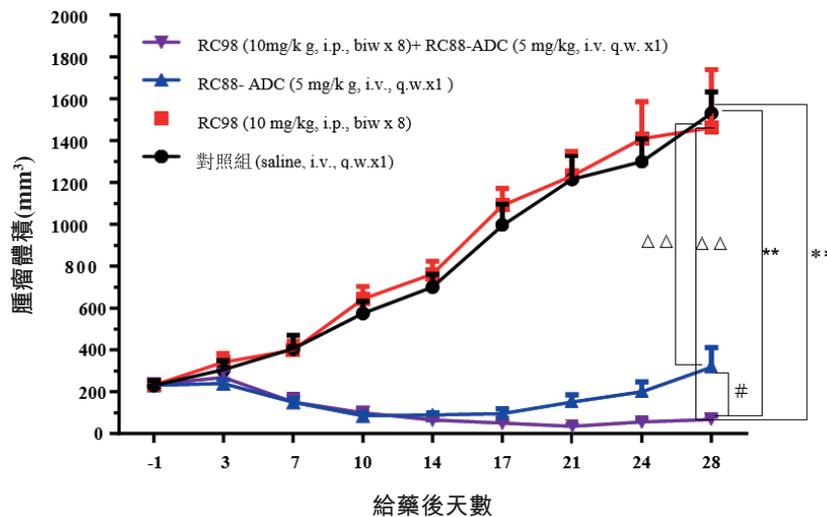


附註：## $P < 0.01$ 相比Vehicle, \*\* $P < 0.05$ 相比Tecentriq（阿特珠單抗）。

資料來源：公司數據

此外，在我們的體外藥理學研究中，RC98和我們的其他腫瘤候選藥物聯用顯示出令人鼓舞的協同抗腫瘤作用。在小鼠模型中，我們評估了RC98與RC88 (MSLN ADC)聯合應用的抗腫瘤活性。如下圖所示，RC98和RC88聯用顯示出其對胰腺癌上皮細胞的抗腫瘤作用優於RC98和RC88。這些結果表明，使用RC98的潛在聯合療法具有效力和協同腫瘤抑制作用。

### RC98+RC88的體外抗腫瘤活性



附註：\*\* $P < 0.01$ 相比對照組， $\triangle\triangle P < 0.01$ 相比RC98，# $P < 0.05$ 相比RC48-ADC。

資料來源：公司數據

## 業 務

### 臨床開發計劃

我們已在中國啟動了一項單臂開放標籤I期臨床試驗，以評估RC98對晚期實體瘤患者的安全性、PK、免疫原性和療效。我們計劃為這項試驗總共招募25名患者，並擬在二零二零年第四季度招募首名患者。主要終點指標是MTD和不良事件的數量和發生率。在I期臨床試驗後，我們計劃進一步探索RC98與其他在研資產（如disitamab vedotin和RC88）聯合治療晚期實體瘤的臨床潛力。

### 許可、權利和義務

我們持有開發和商業化RC98的全球權利。

### 重要溝通

截至最後實際可行日期，我們並無收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃的反對意見。

**香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終可能無法成功開發和上市RC98。**

### 我們的已提交IND及IND準備階段候選藥物(RC108、RC118、RC138、RC148及RC158)

除了臨床階段候選藥物外，我們還開發了我們產品管線中一些IND準備階段候選藥物。截至最後實際可行日期，我們正在使用體外和體內實驗動物測試技術，在各種臨床前研究中評估我們創新的已提交IND／IND準備階段候選藥物中的五種藥物的藥代動力學和毒代動力學，該等候選藥物於我們的臨床前研究中顯示令人鼓舞的初步結果。中國藥監局已於二零二零年九月接受我們RC108的IND申請。就四種IND準備階段候選藥物而言，我們正在生成和收集必要數據，以為IND申請作準備，以便探索其於中國和其他地區的臨床發展機會。五種候選藥物包括：

**RC108**：RC108為我們專有的創新、已提交INDc-MET靶點ADC。c-MET為一種受體酪氨酸激酶，c-MET可通過與其配體肝細胞生長因子結合後，激活多種不同的細胞信號通路，包括有關增殖、運動、遷移及侵襲的細胞信號通路。c-MET是特徵明確的致癌基因，與許多類型的實體瘤的預後不良有關。我們正在開發RC108作為治療晚期實體瘤的單一療法。中國藥監局已於二零二零年九月接受我們RC108的IND申請。我們擁有開發和商業化RC108的全球權利。

---

## 業 務

---

*RC118*：RC118為我們專有的創新ADC。我們正在開發RC118作為治療晚期實體瘤的單一療法。目前正在多項臨床前研究中對其進行評估，我們的目標是在二零二一年第二季度提交RC118的IND申請。我們擁有開發和商業化RC118的全球權利。

*RC138*：RC138為我們專有的創新HiBody。我們正在開發RC138作為治療晚期實體瘤的單一療法。目前正在多項臨床前研究中對其進行評估。我們擁有開發和商業化RC138的全球權利。

*RC148*：RC148為我們專有的創新HiBody。我們正在開發RC148作為治療晚期實體瘤的單一療法。目前正在多項臨床前研究中對其進行評估，我們的目標是在二零二一年下半年提交RC148的IND申請。我們擁有開發和商業化RC148的全球權利。

*RC158*：RC158為我們專有的創新HiBody。我們正在開發RC158作為治療晚期實體瘤的單一療法。目前正在多項臨床前研究中對其進行評估，我們的目標是在二零二一年下半年提交RC158的IND申請。我們擁有開發和商業化RC158的全球權利。

### 我們的平台

我們已經打造全面一體化能力，戰略性專注於自身免疫性疾病、腫瘤和眼科治療領域創新生物藥的研究、開發和商業化。我們的平台包含所有生物藥物開發的核心功能和能力，這些功能和能力蘊含在四個主要職能部門：研發（藥物發現和臨床前開發）、臨床開發、生產和商業化。這些職能部門已經進行了單獨優化及集體協同，在候選藥物生命週期的各個關鍵點產生跨職能部門整合。我們還為所有這些單獨的職能部門建立並採用一個有效的操作系統，為我們將完善的創新藥物管線從開端進展至生產和商業化奠定堅實基礎。

### 研發平台

我們的內部研發部門由我們的聯合創始人、首席執行官兼首席科學官房博士領導，截至最後實際可行日期擁有超過390名成員，他們均具備在跨國製藥公司和世界知名實驗室從事藥物發現及開發的經驗。我們的研發團隊約59%的成員擁有生物學相關專業碩士或博士學位。憑藉我們強大的研發能力，我們已經開發出一個由逾10個創新候選藥物組成的強大管線，針對17個適應症，其中5個創新候選藥物處於臨床開發階段。

## 業 務

我們的生物製藥研發功能由三個專業平台組成，針對多個生物治療領域。其中包括抗體和融合蛋白平台、ADC平台和雙功能抗體(HiBody)平台。我們的平台能夠發現、篩選和研發新分子，開發專有技術，及以高效及有效的方式優化生產生物藥的工藝，從而確保我們管線資產從研發到商業化的端到端整合。

### 抗體與融合蛋白平台

我們的抗體和融合蛋白發現和開發能力受創新技術及我們在生物信息學輔助蛋白質設計和蛋白質工程方面的專業知識驅動。我們的抗體和融合蛋白平台已經穩固建立，包括以下主要功能：(i)抗體／融合蛋白篩選和蛋白質工程；(ii)細胞系／工藝開發；及(iii)藥物(DS)／藥物產品(DP)GMP生產。

我們的研發團隊由我們的聯合創始人、首席執行官兼首席科學官房博士領導，為我們帶來抗體和融合蛋白工程和優化方面的豐富專業知識。房博士在生物製藥研發和生產領域擁有逾20年經驗。他是康柏西普的發明者，康柏西普是一種重組融合蛋白，二零一三年在中國獲批准用於治療濕性AMD，二零一七年獲批准用於治療病理性近視脈絡膜新生血管(pmCNV)。康柏西普也是在中國開發的第一個濕性AMD生物藥，二零一九年佔中國抗VEGF療法40%以上的市場份額。

我們的抗體及融合蛋白平台，專注於通過我們的內部研究產生新型單克隆抗體及融合蛋白。我們可採用各種技術自主產生高親和力的單克隆抗體，包括鼠類雜交瘤、人類B細胞cDNA噬菌體展示抗體庫及美洲駝納米抗體噬菌體展示抗體庫。我們在Fc融合蛋白的生物信息學輔助蛋白設計及蛋白質工程方面擁有豐富的知識。我們採用雜交瘤技術將抗體序列人源化以產生鼠源抗體。我們已使用該等技術產生若干單克隆抗體分子，當中部分已進入臨床前開發階段成為候選藥物或用於輔助診斷設備。

事實上，合成融合蛋白（如我們的重組TACI-Fc融合蛋白（泰它西普））可通過協同結合多種蛋白質片段以實現更高療效或新功效，而其他潛在益處包括與兩個或以上蛋白質域的融合可增強生物活性，或產生具有廣泛生物技術及生物製藥應用的新型功能聯合。以泰它西普為例，TACI-Fc融合蛋白經生物信息學優化，最大限度地結合人類TACI的細胞外BLyS/APRIL結合域。結構設計令泰它西普的雙靶結合親和力增強且生物活性提升。在針對各類自身免疫性疾病的臨床試驗中，令人鼓舞的療效及良好安全性證明了泰它西普的結構優勢。基於治療SLE的臨床試驗結果，中國藥監局於二零一九年十一月接受我們的泰它西普用於SLE的NDA，該申請已於二零一九年十二月取得優先審核資格。

## 業 務

RC28是展現我們平台研發實力的另一範例。我們的RC28是一種創新融合蛋白，靶向血管內皮生長因子(VEGF)及成纖維細胞生長因子(FGF)。我們正在臨床研究中評估將RC28用於數種眼科疾病，包括濕性老年性黃斑病變（濕性AMD）、糖尿病黃斑水腫(DME)和糖尿病視網膜病變(DR)。

除研發能力外，該平台也有能力大規模生產高品質複合融合蛋白，我們為臨床試驗生產融合蛋白產品（包括泰它西普和RC28）的成功紀錄就是很好的證明。

### ADC平台

我們的ADC平台使我們能夠發現和開發ADC，旨在針對腫瘤細胞進行精准直接的化療，同時不傷害健康細胞，而在其他治療中健康細胞會遭受無差別攻擊。

我們是少數擁有全面集成ADC平台的生物製藥公司之一，內部能力涵蓋ADC開發及生產的全過程。我們的ADC平台具有下述主要功能：(i) ADC連接子及載荷優化的篩選平台；(ii)專有橋接(Thiel-bridge)偶聯技術；(iii)連接子、載荷及偶聯工藝開發；(iv)連接子、載荷及連接載荷的GMP合成；及(v)ADC的DS和DP的GMP生產。

我們已利用該平台發現並正在開發超過5種ADC候選藥物，其中兩種已達臨床階段。我們領先的ADC產品disitamab vedotin是一種新型ADC，由我們自主研發用於治療HER2表達實體腫瘤。disitamab vedotin是中國首款獲准進行人體臨床試驗的ADC藥物，已於臨床試驗中證實具有良好的療效及安全性。

ADC發現和開發的關鍵為實現三類不同分子的協同作用：(i)與腫瘤細胞表面過表達的蛋白質或抗原結合的單克隆抗體；(ii)活性細胞毒性藥物分子（化療），其設計目的為在被腫瘤細胞內吞後將腫瘤細胞殺死；及(iii)上述抗體與活性細胞毒性藥物之間的穩定分子連接子，一旦內吞即可分割。由於ADC的結構複雜，故ADC的工藝開發和生產較單克隆抗體的傳統生產涉及更高的技術難度和複雜性，如抗體－藥物偶合反應及之後的藥物成份提純。

經過約八年的ADC研究，我們在偶聯化學和連接子的選擇以及偶聯反應參數的優化方面積累了深厚的專業知識。就各ADC候選藥物而言，我們會篩選多種結合方法、連接子及有效載荷的組合，以優化分子組成。例如，我們使用在disitamab vedotin中使

---

## 業 務

---

用的可剪切連接子，用於橋接HER2抗體與細胞毒性載荷。該連接子的可剪切性使載荷能夠有效釋放，從而增強ADC的治療效果。我們已開發專有Thiel-bridge偶聯技術，以產生更為同質的ADC產品，其可改善藥理作用並增加治療範圍。

我們還擁有用於整個ADC生產過程（包括抗體生產，有效載荷、連接子及有效載荷連接子的合成，ADC結合及灌裝／封裝）的全球GMP合規生產設施。該等生產設施的建立及運營需要龐大資金及訓練有素的專業人員。

### 雙功能抗體 (HiBody) 平台

我們的雙功能抗體平台專注下一代雙功能抗體的研發，將有助我們實施新的治療策略。此雙功能抗體(HiBody)技術乃基於新型分子形式及可廣泛用於生成各種雙特異性抗體，這有可能增加基於抗體的療法的療效和特異性。

我們的HiBody平台的主要功能包括：(i)針對多種產品的專有雙功能抗體(HiBody)研發；(ii)下一代免疫腫瘤療法的研發；及(iii)高可生產性及產品質量。

通過採用該新型分子形式，我們已構建多種雙功能抗體分子，並有三種在研候選藥物 (RC138、RC148及RC158)。我們的RC138是該等候選產品中進度最快的產品之一。RC138是一種新型雙功能抗體，由單克隆抗體及誘餌受體組成，涉及兩種具有獨立和互補免疫抑制功能的關鍵途徑。RC138在臨床前研究中顯示出有希望的生物活性，預計將在未來的癌症治療臨床試驗中進行進一步評估。

對於許多雙特異性抗體平台而言，可生產性是經常導致項目失敗的一個關鍵問題。我們的HiBody候選藥物在系統中顯示出高表達水平，且產量始終與常規抗體相似。該HiBody平台的產品具同質性，易於適應我們的生產過程。該平台由我們的聯合創始人、首席執行官兼首席科學官房博士創立，且我們已為HiBody的分子形式申請發明專利，專利主張較廣。

### 臨床開發團隊

我們的全面集成平台透過臨床開發職能部門管理臨床試驗，並自主開展一整套臨床開發活動，包括臨床試驗設計、實施以及試驗數據的收集和分析。

---

## 業 務

---

我們的臨床開發工作由我們的首席醫學官何如意博士領導，何博士具備中國境內外監管審查相關專業知識並熟悉相關流程，包括世界各地註冊性臨床試驗的批准及進行。何博士於中國藥監局及美國FDA工作近20年，曾擔任多個戰略性領導職務，並曾主持多個起草並最終確定行業準則的工作組。他也曾於監管機關中負責審批多項IND申請及NDA/BLA。他已於內科及藥物監管科學領域發表20多篇研究論文及摘要。截至最後實際可行日期，我們的臨床團隊由220名僱員組成。

截至最後實際可行日期，我們設計及實施超過30項臨床研究，包括七項II/III期註冊性臨床試驗。我們依靠強大的醫療團隊進行臨床試驗絕大部分階段的內部管理，包括試驗方案設計、研究人員及地點選擇及臨床試驗方案實施。憑藉豐富的臨床試驗知識和經驗，我們的臨床開發專家尤為擅長根據試驗中觀察到的不同特性，為我們的候選藥物確定獨特的治療機會，並相應改進臨床計劃。

我們的臨床開發團隊也具備生物信息學研究及組學數據分析方面的專業知識。我們利用專有算法處理及分析海量遺傳及分子數據，以促進藥物發現及臨床研究。我們也進行轉化研究，使用數據評估治療效果，評估用不同方法來量身定製療法，並改進個性化藥物指南。該等見解有助進一步指引我們找到新型藥物及生物標誌物發現的新方向。

我們的臨床部門與中國及美國不同地區不同治療領域的眾多醫院及主要研究人員建立了長期夥伴關係，為我們提供現成的臨床試驗設施及服務。我們相信，該等設施的規模及地理多樣性為我們提供了實施大規模全球臨床試驗的顯著優勢，也使我們能夠同時進行多項臨床試驗。我們又與聲譽卓著的合同研究機構(CRO)合作，支援我們的臨床前研究及臨床研究並提供監管及技術意見。有關詳情請參閱「一 原材料及供應商」一段。

## 生產

隨著我們的主要產品進入商業化階段，我們正在籌備商業規模的生產能力，以確保大規模交付最高品質的生物藥。我們已在中國煙台建設配備六個2,000升一次性生物反應器的生產設施，且我們計劃於二零二一年及二零二五年增加至36,000升及80,000升。截至最後實際可行日期，我們的煙台生產團隊由約367名僱員組成。

---

## 業 務

---

我們擁有自主生產候選藥物的能力，並使用先進技術合成複雜藥物化合物，例如ADC、融合蛋白及雙功能抗體。我們位於煙台的生產設施最近已通過歐盟審核員的GMP檢查。我們預計煙台的生產設施將有充足產能滿足我們於不遠將來的商業生產需求。

我們現有及新的生產設施的設計符合全球GMP標準。我們現有的生產設施的總建築面積約為31,862平方米，包括(i)年產能為2.3百萬瓶的抗體生產車間及(ii)年產量為1.5百萬瓶ADC藥物(DS)及藥物產品(DP)的生產車間。由於預計藥品商業化後將有龐大需求，我們購買了另外兩塊總面積81,038.47平方米的土地使用權並已開始新生產設施建設。新建設項目預計年產能有七百萬瓶用於抗體及六百萬瓶用於ADC。我們預期於二零二五年前建成並投入運營。為滿足我們近期對正在進行全球多中心臨床試驗的泰它西普的需求，我們計劃完成新工程項目（預期該項目的年產能為2百萬瓶）的第一階段，並於二零二二年投入運營。

我們的生產設施配備由享譽全球、領先業界的生產商及供應商提供的系統及設備。上游生產系統使用Sartorius的一次性袋式生物反應器，下游生產系統配備AKTA設備。我們使用通用電氣公司生產的提純設備。我們的品質控制系統經監管機構多次檢驗／審核，符合中國及國際標準的嚴格及全面要求。我們已取得山東省藥品監督管理局頒發的藥品生產許可證，有效期至二零二一年八月十三日，並通過三級安全生產標準化企業認定。

我們的生產團隊也履行質量保證(QA)及質量控制(QC)職能以監督我們設施及產品的質量以及研發、生產及商業化候選藥物及潛在未來商用品的質量體系。QA及QC的任務包括(i)保證整個生產過程的質量控制，包括藥物及藥物產品的規格、原料檢測及產品質量評估；(ii)制定整個業務的質量保證體系，包括僱員培訓計劃、對各個業務分部的審核及產品生產；及(iii)校驗設施及設備，包括實驗室測試以證實某一過程、方法、程序、設備或材料功能正常。

---

## 業 務

---

### 商業化

我們已建立銷售及營銷部，致力於管線產品的商業化。

待我們於二零二零年第四季度取得泰它西普上市批准時，我們預計於二零二零年下半年銷售及營銷部初步將由約100名成員組成，這些成員在商業化自身免疫治療藥物方面具有豐富的經驗。截至最後實際可行日期，銷售及營銷部的領導團隊由部門負責人以及大部分總監級人員和區域銷售總監組成。於泰它西普逐漸滲透市場的同時，我們預期於商業推出後第二個十二個月期間將該部門擴大一倍，增至200名成員。

銷售及營銷部將由自身免疫性疾病方面的一個營銷團隊及一個銷售團隊組成：

- 我們的自身免疫性疾病營銷團隊初步將由兩名部門總監帶領，成員約為10人，主要負責產品定位、市場策略、促銷活動策劃及患者援助。
- 我們的自身免疫性疾病銷售團隊將由共計90名成員組成，包括5至6名區域銷售總監、12至16名次級區域銷售經理以及約70名銷售代表。銷售團隊主要負責制定詳細的銷售計劃，實施營銷及促銷活動，以及與醫學專家溝通及舉辦培訓。該團隊將分為覆蓋不同銷售區域的數個小隊，以確保充分覆蓋中國大多數省市，並提高市場滲透率。

我們銷售及營銷部的領導團隊具備類風濕、自身免疫及其他生物治療藥物商業化方面的重要專業知識。我們的銷售及營銷部負責人吳靜平先生曾任三生國健藥業（上海）股份有限公司總經理，負責益賽普以及其他業務單元生物製品的整體銷售及營銷工作。吳先生獲得主要商業化領導層成員的支持，他們於領先跨國及國內製藥公司擁有平均十年商業化經驗，並與醫院管理者、醫生及頂尖專家（特別是在風濕病領域）建立穩固關係。

由於disitamab vedotin預計將於近期上市，我們已聘請Tang Gang先生為腫瘤科業務單元的商業主管。Tang先生深入參與中國製藥市場達20年。他曾於阿斯利康、輝瑞、羅氏及BMS擔任全國銷售總監及業務單元主管等職位，擁有卓越的業務洞察力及戰略視野。Tang先生於心血管疾病及血液腫瘤方面累積成功業務運營經驗，以及豐富團隊開發經驗。

## 業 務

Tang先生已開始建立一支獨立銷售和營銷團隊。我們在腫瘤疾病領域的銷售和營銷團隊初步將包括：

- 由五名大區銷售總監、20名地區銷售經理以及約100名銷售代表共同組成的銷售團隊，主要負責制定和實施詳細的銷售計劃；
- 由一名市場總監和三名市場經理組成的市場部團隊，主要負責產品定位和市場策略以及戰術規劃。由一名醫學事務總監、兩名醫學事務經理和五名區域醫學聯絡官組成的醫學事務團隊，主要負責與醫療專家的聯絡和溝通工作。

憑藉我們團隊的專業知識及行業人脈，我們將主要通過面向醫生的營銷戰略推廣產品，專注與相關治療領域的主要意見領袖及醫生直接進行互動交流，以促進我們產品在臨床方面的差異化定位。預期相關營銷工作將於候選藥物商業化預期獲准數月之前開始。舉例而言，為籌備銷售泰它西普，我們已確定多家專治SLE的醫院、診所及醫生，並已按患者基礎及學術影響力將其劃分為數個級別，也已開始實地考察及與醫生會面進行上市前培訓及溝通。

泰它西普是一款完全自主開發的創新生物藥，有潛力成為治療SLE的創新的、有特色的藥物，我們現已贊助並將繼續贊助眾多由研究人員主導的臨床試驗，以生成本地臨床數據和積累相關臨床經驗。我們相信，該等學術導向的營銷工作將有利於在泰它西普上市後提升專家意見的一致性及推廣臨床使用。我們也將支持頂尖專家於國際及國內會議、研討會及其他知名活動中報告研究成果，以於行業前沿推廣我們的品牌。此外，我們將積極舉辦學術會議及研討會，公佈候選藥物的臨床資料及研究成果，以提升我們的品牌認知度及知名度。

此外，管理團隊在建立及運營榮昌製藥（我們的戰略合作夥伴及中國領先的製藥公司）方面的成功經驗使我們受益匪淺。除其他寶貴資產外，我們的管理團隊為我們帶來了近30年的豐富運營、管理及商業化經驗、資源及專業知識，尤其是市場准入及分銷資源，這些資源往往令人羨慕但不易複製。

我們也尋求與全球製藥公司結成聯合開發及對外授權關係，以在全球推廣及營銷我們的產品。為實施全球營銷戰略，我們已在全球主要地區及國家就我們核心產品的分子申請專利。截至最後實際可行日期，我們在中國、美國及其他多個主要目標市

---

## 業 務

---

場（包括韓國、俄羅斯、澳洲、加拿大、日本及中國香港）分別獲發20項、5項及62項專利。我們也擁有21項待決中國專利申請、6項待決美國專利申請、11項《專利合作條約》下的專利申請及於其他多個主要目標市場的37項待批專利申請。

### 合作協議

#### 與同濟大學合作

於二零一一年一月，我們與同濟大學訂立一項聯合開發協議，據此，雙方同意合作開展一個項目，以發現及開展一款VEGF/FGF雙抑制劑的臨床前研究。同濟大學是中國錄取難度最大及最負盛名的綜合性大學之一。通過此次合作，我們與同濟大學共同發現了RC28。我們雙方同意合力發現及開展分子的臨床前開發，並每年共同評估計劃進展。同濟大學在臨床階段將不會參與開發RC28。

根據協議，我們與同濟大學同意聯名提交該產品的專利申請，且同濟大學將其專利申請權轉讓予我們，而我們將因此成為該產品獲授的任何及所有專利的獨家所有人。經我們同意，同濟大學可在申請其他研究項目資助時使用與該產品相關的研究成果。雙方均有權對發明作出改進，並享有相關改進的所有權，而另一方應獲知會相關改進並對此享有優先購買權。雙方聯合開發的發明改進將由雙方共同擁有。

我們須承擔與根據協議條款進行的開發活動有關的全部費用，即使項目終止，該等費用也不予退還。根據該協議，我們將支付合共不超過人民幣8百萬元，作為同濟大學研發開支的補償及同濟大學向我們轉讓RC28專利申請權的代價。截至最後實際可行日期，我們已根據本協議向同濟大學支付合共人民幣8百萬元。雙方聯名申請及獲享的與該產品臨床前研發有關的政府補助將由雙方平分，而單獨申請及獲授任何補助的一方有權獨享相關補助。

### 知識產權

知識產權包括專利、商業秘密、商標及版權，對我們的業務至關重要。我們的成功部分取決於我們能否對我們的候選藥物、新發現、產品開發技術、發明、改進及專門知識獲得並維持專有知識產權保護。我們的成功還部分取決於我們能否捍衛和執行

## 業 務

我們的專利（包括我們擁有或可能從我們的專利申請中授權的任何專利）、將我們的商業秘密及其他機密或專有信息保密以及在不侵犯盜用或以其他方式侵犯他人有效及可執行的專利及知識產權的情況下運作。

我們擁有全球專利組合，以保護我們的候選藥物及技術。截至最後實際可行日期，我們(i)在中國擁有20項已授權專利、(ii)在美國擁有五項已授權專利、(iii)在其他司法權區擁有62項已授權專利，及(iv)擁有75項待決專利申請，包括21項中國專利申請、六項美國專利申請、11項《專利合作條約》下的專利申請及其他司法權區的37項專利申請。

截至最後實際可行日期，就我們的三種核心候選藥物泰它西普、disitamab vedotin和RC28而言，我們擁有三項已授權中國專利、六項待決中國專利申請、兩項已授權美國專利、三項待決美國專利申請、五項待決PCT申請、在其他司法權區擁有38項已授權專利及19項專利申請。尤其是：

- 泰它西普：截至最後實際可行日期，我們擁有12項已授權專利，包括一項在中國、一項在美國及十項在其他司法權區及一項待批PCT申請（指向新型重組TACI-Fc融合蛋白泰它西普）。已授權專利及任何可能從目前待批PCT專利申請授權的專利預計於二零二七年至二零三九年期到，不計任何可能的專利期限調整或續期並假設已支付所有適當的維護費、重續費、年費及其他政府費用。
- disitamab vedotin：截至最後實際可行日期，我們擁有21項已授權專利，包括一項在中國、一項在美國及19項在其他司法權區，三項待批中國專利申請及在其他司法權區擁有18項專利申請，以及兩項待批PCT申請（指向新型抗HER2單克隆抗體－藥物偶聯物disitamab vedotin）。已授權專利及任何可能從目前待決專利申請授權的專利預計於二零三四年至二零四零年期到，不計及任何可能的專利期限調整或續期並假設已支付所有適當的維護費、重續費、年費及其他政府費用。
- RC28：截至最後實際可行日期，我們擁有十項已授權專利，包括一項在中國及九項在其他司法權區，三項待決中國專利申請，以及在其他司法權區擁有一項專利申請及一項待批PCT申請（指向新型VEGF/FGF雙重靶向融合蛋白RC28）。已授權專利及任何可能從目前待決專利申請授權的專利預計於二零三一年至二零三九年期到，不計任何可能的專利期限調整或續期並假設已支付所有適當的維護費、重續費、年費及其他政府費用。

## 業 務

下表概述本公司就我們的臨床候選藥物獲授的重大專利及提交的專利申請詳情。

產品	專利／專利申請名稱	司法權區	狀態	申請人	專利到期 <sup>(1)</sup>	我們的 商業化權利
泰它西普	優化的TACI-Fc融合蛋白	中國	已授出	本公司	二零二七年 六月十五日	全部權利
		美國、歐洲專利局 (德國、法國、英國、瑞士、意大利)、巴西、日本、韓國、俄羅斯、印度	已授出	本公司	二零二八年 六月十六日	全部權利
	TACI-Fc融合蛋白及其應用	PCT	待批	本公司	二零三九年 十二月二十四日	全部權利
disitamab vedotin	抗HER2抗體及其綴合物 <sup>(2)</sup>	中國、美國、歐洲專利局 (德國、法國、英國、瑞士、意大利、荷蘭、丹麥、瑞典、愛爾蘭、比利時)、日本、韓國、俄羅斯、澳洲、加拿大、香港	已授出	本公司	二零三四年 十一月 十八日	全部權利
		中國、歐洲專利局、巴西、印度	待批	本公司	二零三四年 十一月 十八日	全部權利
	抗HER2抗體及其綴合物 <sup>(3)</sup>	中國台灣、美國、澳大利亞、俄羅斯、加拿大	待批	本公司	二零四零年 三月二十六日	全部權利

## 業 務

產品	專利／專利申請名稱	司法權區	狀態	申請人	專利到期 <sup>(1)</sup>	我們的 商業化權利
	抗HER2抗體偶聯物製劑	PCT	待批	本公司	二零四零年 三月二十五日	全部權利
	抗HER2抗體藥物偶聯物在治療尿路 上皮癌中的用途	PCT、中國、美國、 歐洲專利局、日本、 澳洲、俄羅斯、 加拿大、印度、巴西	待批	本公司	二零三九年 八月十九日	全部權利
	抗HER2抗體藥物偶聯物在治療尿路 上皮癌中的用途	中國台灣、新加坡	待批	本公司	二零三九年 八月二十八日	全部權利
RC28	拮抗血管新生誘導因子的融合蛋白 及其用途	中國	已授出	本公司	二零三一年 五月二十日	全部權利
	拮抗血管新生誘導因子的融合蛋白 及其用途	歐洲專利局(德國、法國、英國、 瑞士、意大利)、俄羅斯、澳 洲、加拿大、香港	已授出	本公司	二零三二年 五月十八日	全部權利
	拮抗血管新生誘導因子的融合蛋白 及其用途	中國	待批	本公司	二零三五年 二月十一日	全部權利
	雙靶點血管抑制劑在製備預防或治 療纖維化藥物中的用途	中國	待批	本公司及 濱州 醫學院	二零三九年 七月十一日	全部權利

## 業 務

產品	專利／專利申請名稱	司法權區	狀態	申請人	專利到期 <sup>(1)</sup>	我們的 商業化權利
	雙靶點血管抑制劑在製備預防或治療纖維化藥物中的用途	PCT	待批	本公司及濱州醫學院	二零四零年七月三十日	全部權利
	一種雙功能血管抑制劑及其用途	PCT、中國、加拿大、澳大利亞、美國、俄羅斯	待批	本公司	二零三九年十二月四日	全部權利
	一種雙功能血管抑制劑及其用途	中國台灣	待批	本公司	二零三九年十二月六日	全部權利
RC88	一種抗體藥物偶聯物中間體的製備工藝	PCT、中國、美國、歐洲專利局、日本、澳洲、加拿大、印度、巴西	待批	本公司	二零三九年五月二十日	全部權利
	一種抗體藥物偶聯物中間體的製備工藝	俄羅斯	已授出	本公司	二零三九年五月二十日	全部權利
	一種抗間皮素抗體及其抗體藥物級合物	PCT、中國、美國、歐洲專利局、澳洲、俄羅斯、印度、加拿大	待批	本公司	二零三九年五月十五日	全部權利
	一種抗間皮素抗體及其抗體藥物級合物	中國台灣	待批	本公司	二零三九年五月二十一日	全部權利

縮寫：PCT = 《專利合作條約》。

附註：

- (1) 專利到期日乃根據目前的申請狀態進行估計（不計任何可能的專利期限調整或續期並假設已支付所有適當的維護費、重續費、年費及其他政府費用）。
- (2) 該等專利均為結構專利。
- (3) 該等專利申請均為結構專利申請。

## 業 務

為了保護我們專業平台的專有技術，我們還於二零一九年就我們的ADC平台的Thiel-bridge偶聯技術提出了三項專利申請，包括分別在中國和中國台灣的兩項專利申請和一項PCT申請，並於二零二零年在中國提出了一項關於HiBody分子形式的專利申請。該等專利申請目前正待審批。

截至最後實際可行日期，我們就藥物開發及生產流程中使用的多項創新技術擁有14項已授權中國實用新型專利及3項中國實用新型專利申請，包括但不限於與間皮素檢測、隧道式烤爐、拆包工具及冷卻設備有關者。該等實用新型專利的期限為自備案日期起計十年，預期將於二零二八年及其後到期。

單個專利的期限可能因取得相關專利所在的司法權區而異。在我們提交專利申請的大多數司法權區（包括中國和美國），一項已授權專利的期限通常是自主張專利優先權的最早非臨時專利申請的提交日期起計20年。在美國，可考慮到USPTO在審查期間的行政延誤超過了專利申請人自己在審查過程中的延誤而延長或調整專利期限，而如果一項專利最終因到期日更早的共同擁有專利而被取消，則專利期限也可以縮短。

此外，就美國及歐洲的任何已授權專利而言，我們可能有權獲得專利期限延長，前提是我們須符合取得有關專利期限延長的適用規定。例如，在美國，根據《一九八四年藥品價格競爭及專利期補償法案》（稱為《哈奇維克斯曼修正案》），我們可申請最長五年的專利期限延長，以補償在臨床試驗及FDA監管審查過程中損失的專利期限。具體延長多久取決於我們進行臨床研究及獲得FDA的BLA批准花費的時間。然而，專利期限延長不得將一項專利的剩餘期限延長合共超過產品批准日期起計14年，專利只可以延期一次，且只有涉及批准藥物、其使用方法或生產方法的權利要求可延期。此外，參考生物製品獲授自產品首次獲得許可證之日起12年的數據專有權，且FDA直到該參考產品首次獲得許可證之日起四年後才會受理基於參考生物製品的生物類似藥或可互換產品的申請。在若干其他外國司法權區，也可以獲取類似的延長，作為對監管延遲的補償。

日後，倘若我們的候選藥物產品獲美國FDA或其他司法權區的類似政府機構批准，我們預期會於可申請專利期限調整及延長的司法權區，就有關候選藥物產品的已授權專利申請專利期限調整及延長；然而，我們無法保證有關適用的機構（包括USPTO及FDA）會同意我們的評估，即是否應批准此類調整及延長，以及此類調整及延長的時間（如獲批准）。

## 業 務

一項專利所提供的實際保護因申請權及司法權區而異，並取決於多項因素，包括專利類型、覆蓋範圍、可否進行任何專利期限延長或調整、在特定司法權區能否獲得法律補救，以及專利的有效性和可執行性。我們無法保證我們的任何自有或獲許可待批專利申請或日後可能提交的任何此類專利申請將獲授專利，也不能保證我們的任何自有或獲許可已授權專利或日後可能獲授的任何此類專利在保護我們的候選藥物及其生產方法方面具有商業用途。我們知悉諸多屬於第三方的已授權專利及待批專利申請，該等專利存在於我們正在開發候選藥物的領域。例如，儘管我們預期不會在美國的第三方專利屆滿之前就治療中度至重度SLE的泰它西普在美國進行商業化，我們知悉美國有一項據說涵蓋使用泰它西普治療自身免疫性疾病的第三方已授權專利將於二零二一年屆滿，以及歐洲有一項據說涵蓋使用泰它西普治療輕中度SLE的第三方已授權專利。此外，我們知悉美國及歐洲有多項據說涵蓋disitamab vedotin的第三方已授權專利（包括在美國和歐洲預期於我們在同一地區將disitamab vedotin投放市場前到期的專利），以及美國、歐洲及中國內地有多項據說涵蓋disitamab vedotin與免疫檢查點療法的潛在結合的待批第三方專利申請。再者，儘管我們預期不會在以下第三方專利屆滿之前在美國就RC88進行商業化，我們知悉美國有一項據說涵蓋RC88的第三方已授權專利，其將於二零二二年屆滿。儘管如此，上述候選藥物商業上市的時間表仍存在很大的不確定性，且我們不能排除我們可能會收到監管部門的批准，並選擇於比我們目前預期更早的時間在相關市場推出這些候選藥物的可能性，也不能排除相關第三方專利的期限可能會延長，導致在我們預期其到期時仍然有效的可能性。我們可能需在相關司法權區商業化產品前從第三方取得使用專利技術的許可以及支付許可費用。倘若我們未能在已計劃的商業化之前與第三方達成協議，我們可能需要延遲候選藥物的商業上市，直至第三方專利到期。否則，第三方可能聲稱我們使用侵犯他們專利或其他專有權的技術。我們無法保證能夠以合理的費率從第三方取得許可，或完全無法取得許可。然而，根據我們現時的產品開發和商業化計劃，以及相關第三方專利和專利申請的公開資料，由於該等專利或於disitamab vedotin在相關司法權區商業化前到期，我們預計disitamab vedotin在美國及歐洲的商業化計劃不會因該第三方發佈專利而受到影響，而且即使我們計劃在第三方專利到期前推出產品，我們也將按照行業慣例以商業上合理的條款向第三方取得必要許可。因此我們認為，有關知識產權糾紛的風險很小，而由此產生的任何影響屬有限。有關進一步詳情，請參閱「風險因素－與我們的

---

## 業 務

---

業務有關的風險 — 與我們的知識產權有關的風險 — 第三方可能提起法律訴訟，指控我們侵犯、盜用或以其他方式侵犯他們的知識產權，其結果尚不確定，且我們或會因專利或其他知識產權有關的訴訟或其他法律程序而遭受高昂成本或責任，或被阻止使用我們候選藥物或未來藥物中包含的技術」一段。

在某些情況下，我們也可能會依賴商業秘密、保密資料、專有知識、未獲專利技術和其他專有資料保護我們技術的各個方面。我們尋求部分透過與顧問、科學顧問及承包商簽訂保密協議以及與僱員訂立發明轉讓協議，保護我們的商業秘密及其他專有或保密技術及工藝。我們已與高級管理層及研發團隊的主要成員以及其他可以接觸有關我們業務的商業秘密及其他專有或保密資料的僱員簽訂保密協議及不競爭協議。我們與每名僱員簽署標準僱傭合約，包含一項發明轉讓條款，根據該條款，我們擁有僱員為我們執行工作所得或在工作過程中構思或完成的與我們業務有關的所有發明、技術、專門知識及商業秘密的所有權利。

該等協議可能無法為我們的商業秘密及其他專有或保密資料提供足夠的保護。該等協議也可能遭違反，導致我們的商業秘密及其他專有或保密資料被盜用，而我們可能對任何此類違約行為並無足夠的補救。此外，我們的商業秘密及其他專有或保密資料可能被第三方知曉或由第三方獨立開發，或被我們披露此類資料的任何合作者或其他第三方濫用。儘管我們已採取措施保護我們的商業秘密、保密或專有資料及其他知識產權，但未獲授權人士可能會嘗試或成功複製我們產品的某些方面，或未經我們同意而獲取或使用我們認為屬專有的資料。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及專有資料。

我們也尋求透過維護我們場所的物理安全以及信息技術系統的物理及電子安全，保護我們的數據及商業秘密的完整性及機密性。儘管我們已採取措施來保護我們的數據及知識產權，但未獲授權人士可能會嘗試或成功獲取並使用我們認為屬專有的資料。有關我們知識產權相關風險的說明，請參閱「風險因素 — 與我們的業務有關的風險 — 與我們的知識產權有關的風險」一段。

我們以「榮昌生物」品牌名稱開展業務。截至最後實際可行日期，我們已在中國及其他司法權區註冊17項商標，並已在中國提交11項商標申請。我們也為7個域名的註冊擁有人並擁有7個域名的不可退出許可使用權。

我們與製藥公司及其他行業參與者簽訂合作協議及建立其他關係，以利用我們的知識產權及獲得他人的知識產權。更多資料請參閱「— 合作協議」一段。

---

## 業 務

---

截至最後實際可行日期，我們概無牽涉任何有關侵犯、盜用或以其他方式侵犯第三方知識產權的法律程序，也未曾收到任何相關的索賠通知，且我們概無牽涉任何有關發生或尚未解決且可能影響任何核心產品研發的任何知識產權侵權法律程序（不論作為索償人或被訴人）。

有關進一步資料，請參閱本文件附錄七「法定及一般資料－B.有關本公司業務的進一步資料－2.知識產權」一段。

### 客戶

於往績記錄期，我們的所有收益來自於二零一八年向我們的關聯方榮昌淄博提供合約研究及臨床前開發服務。榮昌淄博於二零一八年聘請我們就開發若干生物藥提供研究及臨床前開發服務。更多詳情，請參閱「財務資料－損益及其他全面收益表項目節選部分說明－收益」一段。

### 原材料及供應商

我們向全球行業領先、信譽卓著的生產商及供應商採購用於開發及生產我們候選藥物的原材料及設備。我們也聘請幾家知名CRO為我們的內部團隊管理及在中國開展候選藥物管線的臨床前及臨床研究提供支持。有關進一步詳情，請參閱「我們的平台」一段。

截至二零一八年及二零一九年十二月三十一日止年度以及截至二零二零年六月三十日止六個月，我們向最大供應商的採購分別合共佔我們總採購額（包括增值稅）的11.5%、5.2%及16.6%及我們向五大供應商的採購分別合共佔我們總採購額（包括增值稅）的28.1%、17.3%及34.0%。我們的採購主要包括原材料、第三方研發承包服務、機器及設備、臨床試驗、項目建設以及行政服務。據我們所知，我們往績記錄期內的五大供應商全部為獨立第三方。董事、其各自的聯繫人或據董事所知截至最後實際可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東概無於我們往績記錄期內的任何五大供應商中擁有任何權益。

## 業 務

下表載列我們於往績記錄期內五大供應商的詳情。

截至二零一八年				
十二月三十一日				
止年度的五大供應商	供應商的主要業務	所提供產品／ 服務性質	購買金額 (人民幣千元)	佔總採購額 百分比
供應商A	提供醫療設備及 化工產品	原材料／設備	40,366	11.5%
供應商B	提供建築工程 承包服務	建築工程	18,176	5.2%
供應商C	提供生物醫療產品	原材料	14,850	4.2%
供應商D	提供建築工程／ 批發醫療設備	建築工程／設備	14,780	4.2%
供應商E	提供醫療設備及 化工產品	原材料／設備	10,906	3.1%
<b>總計</b>			<b>99,079</b>	<b>28.1%</b>
截至二零一九年				
十二月三十一日				
止年度的五大供應商	供應商的主要業務	所提供產品／ 服務性質	購買金額 (人民幣千元)	佔總採購額 百分比
供應商A	提供醫療設備及 化工產品	原材料／設備	19,506	5.2%
供應商F	提供醫療設備及 化工產品	設備	12,842	3.4%
供應商G	提供醫療設備及 化工產品	原材料／設備	12,253	3.2%

## 業 務

截至二零一九年

十二月三十一日 止年度的五大供應商	供應商的主要業務	所提供產品／ 服務性質	購買金額 (人民幣千元)	佔總採購額 百分比
供應商H*	提供醫療測試及 技術開發服務	醫療測試	10,762	2.8%
供應商I**	提供醫療設備及產品	原材料／設備	10,275	2.7%
<b>總計</b>			<b>65,639</b>	<b>17.3%</b>

截至二零二零年

六月三十日 止六個月的五大供應商	供應商的主要業務	所提供產品／ 服務性質	購買金額 (人民幣千元)	佔總採購額 百分比
供應商J	提供建築工程	建築工程	50,279	16.6%
供應商K	提供建築工程	建築工程	21,678	7.1%
供應商G	提供醫療設備及 化工產品	原材料／設備	14,635	4.8%
供應商L	提供建築工程及 建築相關技術服務	建築工程／設備	8,912	2.9%
供應商M	提供醫療設備及 化工產品	原材料／設備	7,579	2.5%
<b>總計</b>			<b>103,083</b>	<b>34.0%</b>

\* 一家香港上市公司的附屬公司。

\*\* 一家A股上市公司。

此外，我們認為，我們有充足的替代採購資源，且我們已制訂該等資源的替代採購策略。我們將根據供應連續性風險評估與替代來源建立必要的關係。除與若干CRO的協議外，我們還按採購訂單基準訂購物資及服務，而不訂立長期的指定供應量或最低供應量安排。

## 業 務

### 政府資助、獎項及認可

我們因創新藥物開發成就獲得了眾多國家、省級及地方政府研究資助以及諸多獎項及認可。我們獲得的部分國家級政府研究資助以及重要獎項及認可載於下表：

#### 國家級政府研究資助

候選藥物	資助類別	項目名稱	資助期間
泰它西普	「重大新藥創制」國家科技重大專項「十一五」計劃第一批候選藥物	抗自身免疫性疾病一類新藥TACI-Fc抗體融合蛋白(泰它西普)的研究	二零零九年一月至二零一零年十二月
泰它西普	國家「重大新藥創制」	針對視神經脊髓炎頻譜系疾病的TACI-Fc抗體融合蛋白的臨床研究	二零一九年
泰它西普	國家「重大新藥創制」	RC18的II、III期臨床研究	二零一八年
disitamab vedotin	「重大新藥創制」國家科技重大專項	針對惡性腫瘤的抗體－藥物偶聯(ADC)重大新藥及相關技術的研究	二零一四年一月至二零一六年十二月
disitamab vedotin	「重大新藥創制」國家科技重大專項	針對惡性腫瘤的抗體－藥物偶聯(ADC)重大新藥及相關技術的研究－「抗HER2抗體ADC新藥」I期臨床試驗	二零一四年一月至二零一六年十二月
disitamab vedotin	國家「重大新藥創制」	針對惡性腫瘤HER2 ADC藥物的伴隨分子表型診斷試劑盒研究	二零一九年
disitamab vedotin	國家「重大新藥創制」	注射用重組人源化抗HER2單抗－MMAE偶聯劑(RC48)的臨床研究	二零二零年
RC28	「重大新藥創制」國家科技重大專項重點任務相關藥物品種及關鍵技術研發項目(三重項目)	雙靶點抗腫瘤受體－IgG融合蛋白新藥(VF-28)	二零一三年一月至二零一五年十二月

## 業 務

候選藥物	資助類別	項目名稱	資助期間
RC28	國家「重大新藥創制」	針對糖尿病性視網膜病變的雙靶點抗體融合蛋白藥物RC28-E的臨床研究	二零一九年
／	「重大新藥創制」國家科技重大專項	蛋白質工程新藥創制平台及開發孵化基地	二零一三年一月至二零一五年十二月
／	國家「重大新藥創制」	創新抗體－藥物偶聯(ADC)藥物及關鍵技術	二零一九年

### 主要獎項及認可

獎項／認可名稱	獲獎公司	年份	認證等級
國家綜合性新藥研發技術大平台(山東)產業化示範企業	榮昌生物製藥(煙台)有限公司	二零一零年	國家
國家(山東)創新藥物孵化基地	榮昌生物製藥(煙台)有限公司	二零一零年	國家
博士後科研工作站	榮昌生物製藥(煙台)有限公司	二零一三年	國家
院士工作站	榮昌生物製藥(煙台)有限公司	二零一八年	山東省
山東省示範工程技術研究中心	榮昌生物製藥(煙台)有限公司	二零一四年	山東省
山東省省級重點實驗室	榮昌生物製藥(煙台)有限公司	二零一五年	山東省

## 競爭

製藥及生物製藥行業競爭激烈，並且正在迅速發生重大變化。儘管我們相信我們處於臨床及臨床前試驗階段的強大創新候選藥物構成的完善產品管線、強大的研發能力、全面集成的藥物開發能力以及領導團隊為我們帶來競爭優勢，但我們面臨來自諸多不同來源的潛在競爭，他們致力於開發針對與我們開發的候選藥物所治療的相同適應症的療法，特別在自身免疫性疾病、腫瘤學及眼科領域。該等競爭對手包括葛蘭素

## 業 務

史克、諾華、第一三共、羅氏及四川康弘等主要製藥公司；百濟神州、君實、信達及康方等各種規模的專業製藥及生物技術公司；學術機構、政府機構及研究機構。我們成功開發及商業化的任何候選藥物都將與現有藥物以及將來可能推出的任何新藥進行競爭。有關我們候選藥物競爭格局的更多資料，請參閱「— 我們的候選藥物」一段。

### 僱員

截至最後實際可行日期，我們共擁有1,259名僱員。下表載列截至最後實際可行日期按職能劃分的僱員人數。

職能	人數	佔總人數 百分比
研發	393	31.22%
臨床開發	221	17.55%
生產及品質	367	29.15%
商業、一般及行政	278	22.08%
合計	<u>1,259</u>	<u>100%</u>

在1,259名僱員中，我們的958名僱員位於山東省煙台市，及301名僱員位於其他43個城市，包括中國北京、上海及合肥，以及美國費利蒙、三藩市及華盛頓特區。

我們與僱員簽訂個人僱傭合同，內容涵蓋薪金、獎金、僱員福利、工作場所安全、保密責任、工作產品分配條款及終止理由等事項。我們也與高級管理人員、研發團隊的若干關鍵成員及有權訪問有關我們業務的商業秘密或機密資料的其他僱員簽訂單獨的保密及不競爭協議。

為保持僱員的素質、知識及技能水平，我們為僱員提供持續的教育及培訓計劃（包括內部及外部培訓）以提高他們的技術、專業或管理技能。我們也不時為僱員提供培訓計劃，以確保他們知悉及遵守我們各個方面的政策及程序。

我們向僱員提供各種激勵及福利。我們向僱員（特別是關鍵僱員）提供有競爭力的薪金、獎金及以股份為基礎的薪酬。在中國，於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們已根據適用的中國法律為僱員的社保基金（包括養老金計劃、醫療保險、工傷保險、失業保險及生育保險）及住房公積金作出供款。截至最後實際可行日期，我們已根據中國法律在所有重大方面遵守我們所適用有關社保基金及住房公積金的所有法定責任。

---

## 業 務

---

我們認為我們與僱員關係良好。僱員由工會代表。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並無經歷對我們業務具有重大影響的任何罷工或勞資糾紛。

### 土地及物業

我們在中國山東省煙台市擁有佔地107,702平方米的主園區，並在其上建造了總建築面積為36,999平方米的生產、研發、行政及配套樓宇。我們現有生產設施的建築面積為31,862平方米，可容納12,000升生物反應器。目前我們正在兩幅總面積為81,038平方米的地塊上建造68,000升生物藥生產設施，其中若干面積將留作日後擴展。我們的主園區也包括實驗室、辦公室、水處理設施、用於存放藥物及化學藥品的倉庫以及其他員工設施。

截至最後實際可行日期，我們也在煙台、北京及上海租用總建築面積為5,297平方米的辦公空間用於實驗室用途及行政管理。相關租賃協議的租賃到期日在二零二二年三月至二零二四年五月之間。

本文件附錄三所載仲量聯行的物業估值報告載列我們截至二零二零年八月三十一日位於山東省煙台市的主園區及我們所擁有的其他物業的物業權益詳情。截至二零二零年八月三十一日，仲量聯行就該物業權益的估值為人民幣400.4百萬元。有關詳情，請參閱本文件附錄三。除上述物業權益外，截至二零二零年八月三十一日，並無構成非物業活動一部分的單一物業權益賬面值為或超過我們總資產15%。

### 環境事宜、工作場所安全及社會責任

我們致力於以保護環境、為僱員提供安全工作場所及履行社會責任的方式經營業務。我們已制訂一套符合行業標準並遵守上市規則規定的環境、社會及管治政策。

我們已在全公司實施了與過程及工作安全管理、廢物處理及應急預案規劃相關的環境、健康及安全 (EHS) 政策及操作程序。我們的EHS部門負責在董事的監督下制定及更新EHS政策，並持續向僱員提供安全培訓課程及監察相關功能是否符合我們的政策。我們的運營涉及使用危險化學品。我們實施了載有潛在安全隱患資料以及實驗室及生產設施操作程序的安全指引，並在生產設施內安裝了視頻監控系統以監視營運過程。

## 業 務

我們的運營也產生廢水及化學廢物。我們在生物廢物處理設施中處理生物反應器內的廢水，並將危險廢棄物存儲於專用倉庫。我們也與第三方簽約處理危險物質及廢棄物。於往績記錄期直至最後實際可行日期，我們並無在遵守相關環境保護法律法規方面產生重大成本。

於往績記錄期直至最後實際可行日期，我們遵守有關環境、職業健康及安全的法律法規，且期內並無發生對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的任何事件或投訴。

在社會責任方面，我們致力於為僱員提供一個公平及關懷的工作環境。我們根據僱員的優點聘用僱員，而我們的公司政策為，不論其性別、年齡、種族、宗教信仰或任何其他社會或個人特徵，為僱員提供平等的機會，並提供培訓計劃以使僱員與行業及監管發展保持同步。自本公司成立以來，我們沒有發生任何重大的工作場所事故。

### 許可、執照及其他批文

截至最後實際可行日期，我們已自有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。下表載列我們就在中國營運而持有的重大執照的相關詳情：

執照／許可證	持有人	頒發機構	頒發日期	到期日期
藥品生產許可證	榮昌生物製藥 (煙台) 有限公司	山東省藥品 監督管理局	二零一六年 八月十四日	二零二一年 八月十三日
山東省病原微生物實驗室 及實驗活動備案證明 (微生物實驗室)	榮昌生物製藥 (煙台) 有限公司	煙台市衛生和 計劃生育 委員會	二零一七年 八月十四日	二零二二年 八月十三日
山東省病原微生物實驗室 及實驗活動備案證明 (分子生物學實驗室)	榮昌生物製藥 (煙台) 有限公司	煙台市衛生和 計劃生育 委員會	二零一七年 六月二十七日	/

---

## 業 務

---

### 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。我們的主要保單覆蓋因事故或自然災害造成的財產損失、僱員福利責任及人身傷害。由於我們估計風險很小，目前我們並無為臨床試驗中的不良事件投保。目前我們並無投購產品責任險或關鍵人員險。

### 法律訴訟及合規情況

截至最後實際可行日期，我們並無牽涉對我們的業務、財務狀況或經營業績具有重大不利影響的實際或構成威脅的任何法律或行政訴訟。我們致力於遵守適用於我們業務的法律及法規的最高標準。然而，我們可能會不時面臨在日常業務過程中產生的各種法律或行政索償及訴訟。

### 系統性不合規情況

我們基本上所有的業務均在中國。於往績記錄期及截至最後實際可行日期，董事認為，我們並無遇到任何可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的不合規之處。誠如我們的中國法律顧問所告知，於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們已在所有重大方面遵守相關法律及法規，並已就我們在中國的業務取得所有必要的重要牌照、許可證及證書。

下文載列我們於往績記錄期及直至最後實際可行日期根據聯交所於二零一三年七月發佈並於二零一九年三月最新修訂的指引信HKEX-GL63-13的系統性不合規情況概要。

### 偏離貸款所得款項擬定用途

#### 背景

截至二零一九年十二月三十一日止年度，本公司從銀行A取得信貸限額人民幣52百萬元及從銀行B（連同銀行A統稱「放貸銀行」）取得信貸限額人民幣70百萬元，透過質押本公司資產作抵押。截至二零二零年三月三十一日止三個月，本公司將來自銀行B的信貸限額從人民幣70百萬元增加至人民幣143百萬元，透過質押本公司資產作抵押。

根據該等獲批信貸限額，本公司向放貸銀行作出提款，透過於截至二零一九年十二月三十一日止年度訂立四份貸款合約以提取合共人民幣146百萬元及於截至二零二零年三月三十一日止三個月訂立三份貸款合約以提取合共人民幣60百萬元（「貸款合約」）

## 業 務

(「貸款」)。貸款屬循環性質，而貸款截至二零一九年十二月三十一日止年度的任一時點最高尚未償還餘額為人民幣86百萬元，而截至二零二零年三月三十一日止三個月為人民幣90百萬元。我們於二零二零年三月三十一日前悉數償還該等貸款。貸款合約詳情如下：

	放貸銀行	貸款金額 (人民幣 百萬元)	利率	貸款提取日	貸款償還日
1	銀行A	26	5.50%	二零一九年 六月二十五日	二零一九年 十二月二十五日
2	銀行B	40	6.31%	二零一九年 九月十日	二零一九年 十二月二十七日
3	銀行B	20	6.31%	二零一九年 九月二十日	二零一九年 十二月二十七日
4	銀行B	60	6.31%	二零一九年 十二月三十日	二零二零年 三月十三日 <sup>(1)</sup>
5	銀行B	30	6.31%	二零二零年 一月十三日	二零二零年 三月十三日
6	銀行B	25	6.31%	二零二零年 二月十二日	二零二零年 三月十三日
7	銀行B	5	6.31%	二零二零年 二月二十六日	二零二零年 三月十三日

附註：

(1) 於二零二零年一月七日償還人民幣30百萬元並於二零二零年三月十三日償還餘下人民幣30百萬元。

為加快提款程序，本公司提交了與邁百瑞和賽普（「關連供應商」）的合約，作為每次提款申請的證明文件（「供應商合約」）。有關供應商合約中所列的交易金額大於本公司與關連供應商之間就於其日常及一般業務過程中購買試劑和培養基的同期實際交易總額。在二零一九年十二月完成重組前，本公司、邁百瑞和賽普為榮昌製藥的同系附屬公司。**[編纂]**後，邁百瑞、賽普和榮昌製藥將各自為我們的關連人士。

貸款合約規定，貸款所得款項應用於根據供應商合約向關連供應商付款。相反，關連供應商在收到放貸銀行的貸款所得款項後，將貸款所得款項總額轉移至本公司（「銀行貸款轉賬安排」），我們隨後將款項用於不同用途，包括與邁百瑞進行結算、償還欠付榮昌製藥的關聯方貸款及應付款項及其他一般營運資金用途。

由於放貸銀行需要一份單獨的供應商合約來支持每次提款申請，而鑑於我們供應商合約的平均交易金額通常低於所申請貸款金額，放貸銀行已表示，他們傾向於我們提交與關連供應商的合約（包括我們實際財務需求的總額）作為證明文件，出於行政便利的目的，以避免需要審批大量提款申請所帶來的行政負擔。因此，放貸銀行與本公司雙方同意，我們將提交與關連供應商的合約，以申請提款，而有關合約的交易金額將增加，以涵蓋我們的其他財務需求。經放貸銀行確認，他們在批准信貸限額前通過盡職調查知悉本公司的財務需要，並知悉上述實際用途。

## 業 務

董事確認，我們通過銀行貸款轉賬安排獲得融資，因為：(i)鑒於在其他情況下需要大量提款申請，銀行貸款轉賬安排在行政上方便了放貸銀行及本公司；(ii)放貸銀行知悉貸款所得款項的所列用途有所偏離；(iii)放貸銀行不認為銀行貸款轉賬安排不合規；(iv)由於缺乏適當的法律意見，本公司的負責人員並不知悉該安排的不合規性質；及(v)此為滿足我們融資需要的一種切實可行和權宜的方法。

### 法律影響

為籌備[編纂]，我們的中國法律顧問告知我們，銀行貸款轉賬安排並沒有嚴格遵守相關中國法規。於知悉有關違規行為後，本公司停止銀行貸款轉賬安排，並於二零二零年三月前償還貸款的所有未償還本金和利息，且於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並無被處以任何處罰。

據中國法律顧問所告知，銀行貸款轉賬安排並無嚴格遵守中國人民銀行（「中國人民銀行」）發佈的《中華人民共和國貸款通則》（「通則」）第19(iii)條的規定，當中規定「借款人的義務是：……應當按借款合同約定用途使用貸款」。通則中未明確規定，本公司將會因違反第19(iii)條的行為而受到相關中國主管政府部門的行政處罰。此透過於二零二零年五月及六月從政府部門取得的以下確認書證明，而據中國法律顧問所告知，該等部門為銀行貸款轉賬安排的相關中國主管政府部門：

- i. 煙台市銀行及保險業主管部門中國銀行保險監督管理委員會（「中國銀保監會」）煙台監管分局確認，自二零一七年起，在其監管範圍內：(i)未發現本公司以非法獲取銀行貸款為目的的活動；(ii)本公司、其股東、董事及高級管理層並無牽涉違反有關銀行貸款的法律法規而導致行政處罰的行為；(iii)未發現針對他們的行政處罰紀錄；及(iv)放貸銀行（而非本公司）受中國銀保監會的監管，因此在未來不會就銀行貸款轉賬安排或票據轉讓安排（定義見下文）對本公司進行行政處罰。
- ii. 中國人民銀行（「中國人民銀行」）煙台市中心支行確認，(i)未發現本公司就使用票據違反中國人民銀行頒佈的規則的活動；(ii)未發現對本公司、我們的股東、董事及高級管理層的行政處罰；及(iii)本公司的業務並非在中國人民銀行規定的罰款範圍內。

## 業 務

- iii. 煙台經濟技術開發區財政金融局（「財政金融局」，連同中國銀保監會及中國人民銀行，為「中國政府部門」）確認(i)使用銀行貸款轉賬安排的目的並非為了非法取得或騙取銀行貸款，且票據轉讓安排並不構成金融詐騙、票據詐騙或非法融資；(ii)本公司自二零一七年一月一日起已按時於銀行貸款到期時償還所有貸款；及(iii)銀行貸款轉賬安排及票據轉讓安排不構成重大不合規，財政金融局並不會對本公司、我們的股東、董事及高級管理層施加任何處罰。

此外，放貸銀行確認：(i)貸款項下的所有本金及利息已悉數償還；(ii)放貸銀行不認為銀行貸款轉賬安排不合規；(iii)放貸銀行不會就違反貸款合約或適用於銀行貸款轉賬安排的中國法律法規追究本公司責任，或向本公司提出任何索賠，包括但不限於索償罰款；(iv)不論所得款項的具體用途如何，放貸銀行均會以相同的利率向本公司發放相同的本金；及(v)本公司與放貸銀行的業務關係不會因銀行貸款轉賬安排而受到不利影響。

根據上文所述，我們的中國法律顧問認為：

- 基於(i)放貸銀行的確認書；及(ii)本公司已悉數償還貸款，本公司就銀行貸款轉賬安排被放貸銀行索償的可能性甚微；
- 根據本公司的確認，銀行貸款轉賬安排不涉及任何欺詐或不誠實行為，或從放貸銀行非法取得貸款的任何意圖，且本公司並無從有關安排獲得任何非法利益；
- 根據中國政府部門的確認書，本公司並無參與獲取貸款的任何非法或不合規活動，

因此，我們的中國法律顧問表示，銀行貸款轉賬安排不構成任何重大不合規或刑事違法行為，也表示本公司不會因銀行貸款轉賬安排受到中國政府部門的任何行政處罰。因此，銀行貸款轉賬安排預期不會對本公司產生任何重大不利的法律影響。

---

## 業 務

---

### 財務影響

作為一家尚未有收益的生物科技公司，我們的財務需求於過往一直由關聯方貸款、銀行借款、第三方投資及政府補助提供資金。董事確認，截至二零一九年十二月三十一日止年度及截至二零二零年六月三十日止六個月，本集團的經營活動在任何重大方面均不依賴貸款，且獲得的資金也可從其他渠道取得。有關我們財務獨立性分析，請參閱本文件「與控股股東的關係—獨立於控股股東—財務獨立性」各段。

於截至二零一九年十二月三十一日止年度，於任一時點，貸款的最高未償還餘額為人民幣86百萬元，而截至二零二零年六月三十日止六個月則為人民幣90百萬元，分別佔本公司於截至二零一九年十二月三十一日止年度及截至二零二零年六月三十日止六個月根據上述籌資渠道可用財務資源總額約6.86%及6.38%。

自重組於二零一九年十二月完成以來，本公司一直依賴自身獨立籌資能力，截至最後實際可行日期自二零一九年認購事項及二零二零年認購事項合計籌得人民幣826百萬元。此外，截至二零二零年六月三十日，我們的現金及現金等價物為人民幣149.2百萬元，而截至最後實際可行日期，我們的未動用授信額度合共為人民幣454.4百萬元，乃由煙台銀行於審批提款時授出。

董事確認，基於上述原因，假若並無有關貸款，本集團的財務狀況在任何重大方面均不會受到不利影響，因此，我們並無就銀行貸款轉賬安排作出任何撥備。

### 營運影響

作為一家尚未有收益的生物技術公司，本公司主要從事創生物藥研發、應用及商業化。由於在沒有貸款的情況下，我們也有足夠的財務資源進行主要業務活動，因此董事認為，在並無貸款的情況下，本公司的經營不會受到影響。董事認為，銀行貸款轉賬安排並無且未來不太可能對我們的業務及經營產生重大不利影響。

---

## 業 務

---

### 整改措施及內部控制

於知悉不合規行為並聽取我們專業顧問的建議後，本公司自二零二零年三月一日起停止銀行貸款轉賬安排，並於二零二零年三月十三日前悉數償還銀行貸款轉賬安排下的所有貸款。

我們也實施以下內部控制措施，以防止不合規的融資安排再次發生：

- (a) 聘請內控顧問：自二零二零年一月起，我們聘請了獨立內控顧問（「內控顧問」）。內控顧問於聘用期間對銀行貸款轉賬安排進行全面審查，包括與本公司各部門及代表的會議、面談及討論。於二零二零年三月，其提出整改措施建議，因此，我們停止銀行貸款轉賬安排，並實施了建議政策（包括新的貸款管理政策及資金管理規則）以加強對本公司內部資金流動過程的監察。於二零二零年四月，內控顧問完成對本公司內部控制系統的審查，認為補救措施已完整實施，且未發現進一步的缺陷。有關該等補救措施的詳情，請參閱下文「(d)採取政策」一段。
- (b) 委任首席財務官：為籌備[編纂]，本公司委任李嘉先生為首席財務官，負責監督本集團的財務管理。特別是，李先生負責監督與貸款及票據相關交易的審批、報告及監察有關的事項，以防止不合規事件再次發生。[編纂]後，李先生也將成為本公司的聯席公司秘書。鑒於李先生的經驗，董事相信他在履行職責時將指導本公司遵守相關規則及規例。有關李先生的履歷詳細資料，請參閱本文件「董事、監事及高級管理層」一節。
- (c) 培訓：於二零二零年二月及五月，管理團隊成員接受培訓，培訓內容包括與銀行貸款轉賬安排有關的法律法規、票據轉讓安排、將採取的新政策以及違反該等政策的紀律處分。本公司將繼續定期進行內部培訓，並聘請外部專業人士，包括我們的中國法律顧問，以履行其持續的合規責任。

---

## 業 務

---

- (d) 採取政策：自二零二零年四月起，本公司已實施新的貸款管理政策及資金管理規則。根據新政策，審批程序將區分兩類貸款：
- (1) 本公司年度預算下的月度及年度貸款計劃將每年提交董事會審批；及
  - (2) 對於年度預算以外的貸款，本公司財務部將須向財務總監提交貸款申請，財務總監將審核必要的文件及所得款項的擬定用途。除董事會授權外，貸款申請需取得以下批准：(i) 人民幣10百萬元以下貸款須取得首席財務官批准；(ii) 人民幣10百萬元至人民幣30百萬元的貸款，須取得指定團隊批准，並經內部審核部門審核；及(iii) 人民幣30百萬元以上的貸款須取得我們的審核委員會批准。
- (e) 強化企業管治架構：為籌備[編纂]，我們也強化了企業管治架構，以加強其申報及審核架構。本公司已遵照上市規則第3.21條的規定設立審核委員會，由三名獨立非執行董事組成。我們的審核委員會負責定期審核及監督我們與財務管理有關的內部控制。為確保嚴格遵守新貸款管理政策，審核委員會對人民幣30百萬元以上且超出我們年度預算的貸款進行審批。此外，其也會同我們的內部審核部門對我們的貸款交易進行季度審核。
- (f) 外部審核：我們已根據上市規則第3A.19條委聘滋博資本有限公司為我們[編纂]後的合規顧問。本公司也將延長內控顧問的委聘期，繼續按季度審核與財務管理有關的內部控制，直至[編纂]後24個月。這將使內控顧問能夠在[編纂]後對此類內部控制措施進行進一步審核。

鑑於上文所述，董事認為所採取的內部控制措施屬充分有效，可防止與銀行貸款轉賬安排有關的不合規事件再次發生，而聯席保薦人持一致意見。

---

## 業 務

---

### 控股股東提供的彌償保證

根據日期為二零二零年十月二十日的彌償契據，控股股東已承諾為我們全面彌償（其中包括）因銀行貸款轉賬安排產生的任何及所有負債。

### 票據轉讓安排

#### 背景

作為一家尚未有收益的生物科技公司，我們於過往一直由關聯方貸款、銀行借款、第三方投資及政府補助來滿足我們的財務需要。鑑於我們在重組於二零一九年十二月完成前是榮昌製藥的全資附屬公司，榮昌製藥提供的關聯方貸款過往一直是本公司的主要資金來源，此類關聯方貸款一直是以現金或銀行承兌票據（「票據」）轉賬的形式提供。現金貸款及票據轉讓從會計角度均被視作關聯方貸款，現金貸款及票據轉讓的利率沒有差異（即第三方商業銀行收取與現行市場相當的利率）。與現金貸款的條款相同，向榮昌製藥償還的票據以現金支付，金額為轉讓票據的面值加利息。票據轉讓安排乃作為當時集團內財務管理的一部分而進行，以為榮昌製藥及其附屬公司（包括本公司）內的資金分配及使用提供便利。榮昌製藥，作為本公司當時的唯一股東，全權酌情確定向本公司提供的關聯方貸款形式。我們曾許可票據轉讓安排的高級職員確認，他們之前未意識到涉及票據轉讓安排的集團內財務管理未嚴格遵守中國法律法規，因為他們並無相關法律知識。

在日常及一般業務過程中，榮昌製藥的大部分客戶通過向榮昌製藥轉讓票據與其結算貿易應付款項。榮昌製藥取得的票據（由其客戶出具或客戶自其他第三方收取）基於榮昌製藥與其客戶之間的相關真實交易。由於票據來自榮昌製藥的客戶並即時可供其使用及我們使用，榮昌製藥認為轉讓票據是向本公司發放關聯方貸款的權宜方法。於截至二零一八年及二零一九年十二月三十一日止年度，榮昌製藥分別向本公司轉讓總額為人民幣86.8百萬元及人民幣25.6百萬元的票據。本公司隨後將該等票據用於向其部分供應商結算應付款項，在任何情況下，有關結算均基於相關真實交易。

## 業 務

於截至二零一八年及二零一九年十二月三十一日止年度，榮昌製藥就票據轉讓安排下的借款向我們收取的利率分別為6.25%及5.96%，與本公司直接從第三方商業銀行取得貸款的平均利率大致上一致。經董事確認，榮昌製藥未收取或收到與票據轉讓安排有關的額外付款。截至二零一八年及二零一九年十二月三十一日止年度，董事、高級管理層及他們的任何聯繫人均未收取任何款項作為與票據轉讓安排有關的回扣。

於獲悉該不合規情況及專業顧問的意見後，我們自二零一九年三月三十一日起停止進行票據轉讓安排。相關票據於二零一九年三月三十一日前已償還及解除。此外，本集團自此一直按照《中華人民共和國票據法》經營。

### 法律影響

《中華人民共和國票據法》第十條規定，銀行承兌票據的轉讓應當具有真實的交易關係。

儘管票據基於榮昌製藥與其客戶之間的相關真實交易，該等票據作為當時集團內財務管理的一部分轉讓予本公司，而榮昌製藥與本公司之間無進行實際交易（「票據轉讓安排」）。根據中國法律顧問的意見，該等安排未嚴格遵守《中華人民共和國票據法》第十條及中國人民銀行頒佈的《支付結算辦法》。

然而，《中華人民共和國票據法》或任何其他相關法律或行政法規並無規定對票據轉讓安排處以任何行政處罰，且於往績記錄期及截至最後實際可行日期，並無處以處罰。因此，我們的中國法律顧問認為，票據轉讓安排並不構成嚴重違反中國法律。

根據全國人民代表大會法律委員會於一九九五年五月發出的《中華人民共和國票據法（草案）》審議結果的報告，法律委員會在審議意見中表示，「目前票據使用中的一個突出問題是，有些當事人簽發票據沒有真實的經濟關係為基礎，利用票據進行欺騙活動，因此，建議在《中華人民共和國票據法》中明確規定：票據的簽發、取得和轉讓，應當遵循誠實信用的原則，具有真實的交易關係和債權債務關係」。根據全國人民代表大會法律委員會的審議意見，我們的中國法律顧問認為，《中華人民共和國票據

---

## 業 務

---

法》第十條旨在防止及約束與簽發票據沒有真實的經濟關係為基礎有關的欺騙活動。鑑於票據的簽發以相關真實交易為基礎，票據轉讓安排作為後續轉讓合法簽發的票據實際受《中華人民共和國票據法》第十條約束或糾正的可能性極低。

此外，根據《中華人民共和國刑法》第三條，法律沒有明文規定為犯罪行為的，不得定罪處刑。由於票據轉讓安排並不屬於任何刑事立法的範疇，我們的中國法律顧問認為，票據轉讓安排不屬犯罪行為，也不構成任何刑事犯罪。

上文「業務－法律訴訟及合規情況－系統性不合規情況－偏離貸款所得款項擬定用途－不遵守貸款通則及法律後果」一段所載中國政府部門的確認書佐證了上述意見。我們的中國法律顧問表示，中國政府部門是有關票據轉讓安排的相關中國主管政府部門。

基於上文所述，我們的中國法律顧問進一步認為：

- 基於(i)本公司自二零一九年三月三十一日起停止所有票據轉讓安排；(ii)中國政府部門確認截至本呈交文件日期相關政府部門並無對本公司處以行政處罰；及(iii)票據轉讓安排中涉及的所有票據已償還及解除，票據轉讓安排並無構成嚴重違規，且《中華人民共和國票據法》或任何其他相關法律或行政法規中並無條文規定因票據轉讓安排而由相關政府部門對本公司處以任何行政處罰；
- 基於：(i)中國政府部門確認及本公司確認，票據轉讓安排並無涉及任何欺詐或失信；及／或(ii)根據《中華人民共和國刑法》，票據轉讓安排不被視為犯罪行為且不構成違反刑事法律及法規，因此，本公司無須承擔任何刑事責任；及
- 基於：(i)票據轉讓安排中涉及的所有票據均已償還及解除且截至本呈交文件日期榮昌製藥、本公司或任何其他第三方之間並無有關票據轉讓安排的爭議或民事申索；(ii)中國政府部門確認本公司、我們的股東、董事及高級管理層未有受到行政處罰且票據轉讓安排不涉及欺詐活動，本公司不會因上述票據轉讓安排受到中國政府部門的任何行政處罰，且本公司因上述票據轉讓安排被主張民事索賠的風險較低。

---

## 業 務

---

因此，我們的中國法律顧問已表示，票據轉讓安排並無對本公司產生任何重大不利法律後果。

### 財務影響

我們的董事認為，由於榮昌製藥轉讓票據僅僅是榮昌製藥提供關聯方貸款的一種形式，如本公司沒有使用此類票據轉讓安排，榮昌製藥將以現金或其他形式提供關聯方貸款。此外，本公司還可以通過銀行借款、第三方投資及政府補助等其他財務資源獲得營運資金。截至二零一八年及二零一九年十二月三十一日止年度，與本公司於同期可動用的財務資源相比，票據轉讓安排項下的每月產生貸款金額微不足道。

我們自二零一九年三月三十一日起停止票據轉讓安排後，榮昌製藥繼續以現金形式提供關聯方貸款，平均利率為5.96%，與票據轉讓安排下貸款的利率相當。此外，於截至二零一八年及二零一九年十二月三十一日止年度，銀行就我們從銀行直接獲得的貸款收取的利率為5.50%或6.31%。因此，本集團並無在財務成本方面實現重大節省，也沒有根據票據轉讓安排使用貸款人為地提升財務表現。

我們的董事確認，鑒於以上所述，在並無票據轉讓安排的貸款情況下，本集團的財務狀況在任何重大方面不會受到不利影響，因此我們並無就票據轉讓安排作出任何撥備。

### 營運影響

由於我們並無在任何重大方面依賴票據轉讓安排為營運資金或主要業務活動提供支持，董事認為，即使並無根據票據轉讓安排獲得貸款，我們的經營活動將不會受到影響。

### 強化內部控制程序

我們的董事認為，本節「合規－偏離所得款項擬定用途－整改措施及內部控制」各段所載的強化內部控制措施屬充足有效，可防止與票據轉讓安排有關的不合規事件再次發生。

### 控股股東提供的彌償保證

根據日期為二零二零年十月二十日的彌償契據，控股股東已承諾為我們全面彌償（其中包括）因票據轉讓安排產生的任何及所有負債。

## 業 務

### 董事及聯席保薦人確認

董事認為，銀行貸款轉賬安排及票據轉讓安排（統稱「安排」）個別或共同並不構成嚴重違反聯交所於二零一三年七月發佈並於二零一九年三月最新修訂的指引信 HKEX-GL63-13，且並無對上市規則第3.08條及3.09條下董事的適合性及上市規則第8.04條下本公司的適合性造成任何重大影響，原因是：(i)董事認為安排並無且未來在合理範圍內不大可能對本公司造成重大財務或營運影響；(ii)所採納的內部控制措施足夠有效，可防止與安排有關的未來不合規情況；(iii)安排並無涉及本公司或董事方面的欺詐或失信，且本公司並無從安排中取得不當利益；(iv)董事、高級管理層及他們的任何聯繫人並無就安排收取任何回扣或其他經濟利益；(v)鑑於貸款或票據的利率與普通商業貸款的現行市場利率一致，本公司並無因使用貸款或票據而從大幅節省利息開支中獲益；(vi)我們的強化企業管治架構（包括根據上市規則規定委任獨立非執行董事及成立審核委員會）將有利於我們防止再發生與安排有關的不合規情況；及(vii)由於董事主要側重於本公司的研發活動，考慮到本公司的核心業務營運，因此他們當時識別安排的技術不合規性質時的無意疏忽，應予以整體評估。據董事所知，除安排外，我們的合規紀錄並無任何重大問題。因此，董事認為與安排有關的系統性不合規事件不應影響其擔任董事的適合性或能力。

根據(i)本公司自中國政府部門取得的確認；(ii)本公司中國法律顧問的上述意見；(iii)本公司採用的改正措施及內部控制程序；及(iv)聯席保薦人進行的獨立盡職調查（包括但不限於與本公司管理層、供應商及放貸銀行單獨面談，取得及審閱相關交易文件並與內控顧問討論本公司改正措施及內部控制的進度及有效性），聯席保薦人認同上文所述董事的看法。

### 榮昌淄博的訴訟

#### 背景

榮昌淄博與揚子江藥業集團海瑞藥業有限公司（「海瑞」）涉及一項有關臨床試驗數據（定義見下文）的真實性及準確性的合約糾紛，該糾紛的詳情於下文載列。

榮昌淄博與海瑞於二零一一年六月二十八日簽訂技術轉讓協議及專利轉讓協議，並於二零一四年六月二十七日簽訂技術轉讓協議的補充協議（統稱「該等協議」）。根據該等協議，榮昌淄博以代價人民幣12,000,000元轉讓（其中包括）一項名為安宮止血膠囊的藥品（「藥品」）的II期臨床試驗數據（「臨床試驗數據」）予海瑞。海瑞作為藥品生

## 業 務

產企業，負責籌備商業前生產以及生產流程核實及接受情況。相關臨床試驗由一家名為北京播實之星醫藥科技有限公司（「播實」）的CRO進行，並於二零一零年三月榮昌製藥向魯泰紡織股份有限公司收購榮昌淄博前展開。CRO並非由主管監管機構監管的持牌機構，而是以合約外包的研究服務形式為製藥、生物技術和醫療器械行業提供支援的私營企業。CRO不會創造、記錄、分析、提取、編碼、轉錄和存儲臨床試驗數據，故CRO並不受限於GCP標準的規定，因此在基於適用法律法規的臨床試驗數據的準確性和真實性方面並無法定責任。

根據該等協議，榮昌淄博及海瑞於二零一四年七月十五日共同提交並獲國家食品藥品監督管理總局接納有關該藥品的藥品註冊申請（「申請」）。於二零一一年七月至二零一四年七月期間，海瑞分四期向榮昌淄博支付人民幣10,000,000元。

於二零一五年七月及八月，國家食品藥品監督管理總局頒佈《關於開展藥物臨床試驗資料自查核查工作的公告》及《關於進一步做好藥物臨床試驗資料自查核查工作有關事宜的公告》（統稱「該等公告」），以規範及提高臨床試驗數據的整體質量。根據該等公告，中國藥品註冊申請人及藥品生產申請人需開展自查，確保臨床試驗數據真實、可靠，相關證據保存完整。該等公告規定，申請人應在二零一五年八月二十五日前提提交自查報告以確認確保臨床試驗數據真實、可靠，或在二零一五年八月二十五日前撤回註冊申請。在二零一五年八月二十五日前主動撤回申請的申請人，總局不予公佈。未提交自查報告和真實性承諾的，國家食品藥品監督管理總局將視為其臨床試驗數據真實性存疑，對其藥品註冊申請及藥品生產申請不予批准，並公佈該企業和品種名單。

該等公告發佈後，榮昌淄博及海瑞對申請的臨床試驗數據及其他支持材料展開自查。經審查，各方對臨床試驗數據的真實性及準確性持不同意見。雖然榮昌淄博認為沒有必要撤回申請，因為其相信臨床試驗數據大致上符合監管要求，且國家食品藥品監督管理總局很可能批授申請，惟海瑞於二零一五年八月二十四日單方面撤回申請。榮昌淄博董事相信，對於海瑞而言，單方面撤回申請符合海瑞的最佳利益，一方面，該等協議規定，倘若由於榮昌淄博轉移的臨床試驗數據問題導致申請未能成功，海瑞可終止該等協議，而榮昌淄博其後應全額退還自海瑞收取的所有款項，另一方面，倘若申請未被撤回而最終被拒絕，海瑞可能會損失其根據該等協議已作出的所有款項。二零一五年十月二十一日，該撤回申請獲國家食品藥品監督管理總局批准。其後，海

---

## 業 務

---

瑞於二零一五年十一月向榮昌淄博提出民事訴訟，指其違反該等協議，並於二零一六年五月十九日向榮昌淄博發出終止協議的通知。海瑞聲稱臨床試驗數據導致藥品註冊申請失敗，因此榮昌淄博違反該等協議，有責任向海瑞償還人民幣10,000,000元。

於二零一七年七月三十一日，廣州知識產權法院一審裁定榮昌淄博違反該等協議，並責令榮昌淄博償還人民幣10,000,000元。關於臨床試驗數據的真實和準確性問題，法院引述由海瑞呈交的監管機關聲明，其中指出「*存在用藥與試驗記錄的時間差異的無法追蹤及經修訂臨床試驗數據*」。榮昌淄博提出上訴，廣東省高級人民法院於二零一八年五月九日駁回該訴訟。於二零一八年五月二十二日，榮昌淄博與海瑞就該訴訟達成和解協議，並於二零一八年五月二十五日依期支付和解金額（人民幣10,000,000元及相關費用）。榮昌淄博並無就和解金額向播實或進行臨床試驗的國有獨立臨床試驗機構尋求協助。

### 內部管控措施

於該訴訟後，榮昌淄博加強了內部管控措施，以防止引致訴訟的同類情況再次發生，加強的內部管控措施包括：

- 就進行臨床試驗採納加強的內部管控制度，該制度包括指定負責人準備、落實及執行各試驗計劃，由不同內部組織審查、評估及批准試驗計劃的程序，持續監察及定期報告臨床試驗進展，以及完成臨床試驗後的程序；
- *有關收購活動的內部管控措施*：就日後進行的收購活動而言，榮昌淄博將聘請專業顧問對收購目標進行法律、財務及業務方面的盡職調查。倘若收購目標包括臨床試驗數據，榮昌淄博還將聘請第三方顧問對此類臨床試驗數據（包括相關原始數據）進行盡職調查，以檢查並確保數據準確完整；及
- *內部報告機制*：榮昌淄博加強了內部報告制度，使向榮昌淄博高級管理層及／或董事會報告的相關門檻降低，以確保榮昌淄博的高級管理層及／或董事會及時了解榮昌淄博日常經營活動中出現的問題。

---

## 業 務

---

### 重疊董事的角色及適合性

王先生於二零一零年三月至二零一二年十一月擔任榮昌淄博董事長兼法人代表，自二零一二年十一月起由王荔強博士接任。王荔強博士也自二零一零年三月起一直擔任榮昌淄博總經理。

王先生擔任榮昌淄博非執行董事職務，並參與董事會會議，討論及審議提交董事會的決議案。王先生並無參與榮昌淄博的日常管理及運作。

作為總經理，王荔強博士負責榮昌淄博的整體管理。王荔強博士更專注於管理榮昌淄博的主要業務活動，即管理生產及銷售活動。榮昌淄博的研發活動有限，主要由榮昌淄博的負責人員進行和管理，相關人員會向王荔強博士匯報重大問題，以獲其批准。

我們的董事認為，上述榮昌淄博的訴訟對王先生及王荔強博士根據上市規則第3.08條及3.09條擔任董事的適合性並無重大影響，原因是：(i)該訴訟是針對本集團以外的實體榮昌淄博的民事合同糾紛。該訴訟對我們的法律、運營或財務狀況沒有任何影響。訴訟所涉金額有限，且榮昌淄博已於二零一八年五月前全數清還；(ii)所涉藥品為中藥產品，而我們的核心產品及創新生物藥主要專注於自身免疫性疾病、腫瘤科及眼科治療領域，兩者性質不同；(iii) II期臨床試驗為相關訴訟標的，於榮昌製藥在二零一零年收購榮昌淄博前由榮昌淄博的前身委託進行，於二零零五年至二零零八年期間由獨立臨床試驗機構在獨立CRO的監督下進行；(iv)臨床試驗數據由該等獨立臨床試驗機構收集及編製。王先生及王荔強博士概無於相關時間參與臨床試驗數據的收集或編製；(v)王先生及王荔強博士均未受到與臨床試驗數據涉嫌違規相關的任何監管調查或行政處罰；及(vi)已實施上述加強內部控制措施。聯合保薦人同意董事上述的觀點。

### 風險管理及內部控制

#### 風險管理

我們在業務運營中面臨各種風險，且我們意識到風險管理對我們的成功至關重要。有關對我們所面臨的各種營運風險及不確定因素的討論，請參見「風險因素」一

---

## 業 務

---

節。我們也面臨各種市場風險，尤其是在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，請參見「財務資料－市場風險披露」。

我們已採納一系列風險管理政策，訂明風險管理框架，以按持續基準識別、評估、鑑定及監察與我們的戰略目標有關的主要風險。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、降低及改正，並向董事報告。我們的審核委員會及董事最終監督風險管理政策的實施。

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

- 我們的審核委員會將審查及管理與我們的業務營運有關的整體風險，包括：(i)檢討及批准風險管理政策，確保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檢討企業風險；及(v)監察並確保於本集團內恰當應用風險管理框架。
- 董事會負責：(i)制訂風險管理政策及審閱本公司的主要風險管理事項；(ii)向本公司的相關部門提供風險管理方法指引；(iii)審閱相關部門有關主要風險的報告並提供反饋；(iv)監督相關部門實施風險管理措施的情況；及(v)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。為正式確定本集團的風險管理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)收集涉及他們營運或職能的風險的信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響他們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)持續監察與他們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)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擁有就風險管理及內部控制提供良好企業管治監督的必要知識及經驗。

---

## 業 務

---

### 內部控制

董事會負責設立內部控制系統並檢查其成效。我們已聘請一名獨立內控顧問（「內控顧問」）就本公司及主要營運附屬公司於二零一八年一月一日至二零一九年十二月三十一日在若干方面的內部控制執行若干商定程序（「內部控制審查」），包括我們營運的財務報告及披露控制、公司層面控制、人力資源及工資管理、資訊系統整體控制及其他程序。內控顧問於二零二零年一月進行了內部控制審查，於二零二零年五月作了跟進審查。截至最後實際可行日期，概無有關本集團內部控制的重大未決事項。

於往績記錄期，我們定期檢討及加強內部控制系統。下文概述我們已經實施或計劃實施的內部控制政策、措施及程序：

- 我們已採納若干與業務營運各個方面有關的措施及程序，諸如關連方交易、風險管理、保護知識產權、環境保護及職業健康與安全。有關更多資料，請參見「一知識產權」及「一環境事宜及工作場所安全」一段。作為僱員培訓項目的一部分，我們定期向不同部門的僱員提供有關該等措施及程序的培訓。我們的內部審核部門進行現場審核工作，以監督我們內部控制政策及合規狀態的執行情況，並向我們的管理層及審核委員會報告發現的弱點及跟進整改行動。
- 負責監察本集團企業管治的董事在法律顧問的幫助下也會定期審閱我們在[編纂]後對所有相關法律法規的遵守情況。有關更多詳情，請參閱本文件「與控股股東的關係－企業管治」一段。
- 我們已設立審核委員會，其(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報告提供意見以及監督本集團的內部控制程序。
- 我們已聘請宏博資本有限公司為我們的合規顧問，自[編纂]後首個財政年度結束前就有關上市規則事宜向董事及管理團隊提供意見。預期合規顧問將確保[編纂]後我們根據本文件「未來計劃及[編纂]用途」一節使用融資，並就相關監管機構的規定及時向我們提供支持及意見。

---

## 業 務

---

- 我們計劃提供各種持續培訓以不時使董事、高級管理層及相關僱員了解最新的中國法律法規，從而積極地發現與任何潛在不合規有關的任何問題及事項。
- 我們擬在銷售及市場推廣活動中的銷售人員及經銷商中維持嚴苛的反貪污政策，且因此相信我們將不易受中國政府為糾正醫藥行業腐敗行為而採取日益嚴厲措施的影響。我們也確保我們的銷售及市場推廣人員遵守適用的推廣及廣告規定，包括推廣有關藥物用於未獲批准用途或患者群體（又稱為非適應症使用）方面的限制以及行業贊助科教活動方面的限制。

我們將定期審閱相關法律法規，並修訂我們的內部政策，以確保符合最新的適用法律法規。